

• 临床检验研究论著 •

胃癌患者血清血管内皮生长因子和生存素水平检测及临床意义分析

张 琚,刘 俊
(湖北省武汉市第五医院检验科 430050)

摘 要:目的 探讨胃癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)和生存素(Survivin)水平变化规律及其临床意义。方法 酶联免疫吸附法检测 136 例确诊胃癌患者(观察组)和 136 例健康成人(对照组)血清 VEGF 和 Survivin 水平,并分析其相关性。结果 观察组血清 VEGF 和 Survivin 水平高于对照组($P<0.05$);血清 VEGF 和 Survivin 水平与胃癌分化程度及淋巴结转移密切相关($P<0.05$);胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平呈正相关($P<0.05$)。结论 胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平异常升高,二者可能在胃癌发生、发展中具有重要作用;早期联合检测 VEGF 和 Survivin 可能对患者预后判断及指导临床治疗有重要价值。
关键词:胃肿瘤; 酶联免疫吸附测定; 血管内皮生长因子类; 生存素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.027 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)06-0697-02

Significance analysis of vascular endothelial growth factor and Survivin in patients with gastric carcinoma
Zhang Jun, Liu Jun

Abstract:Objective To explore the changes and clinical significance of serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and Survivin in patients with gastric carcinoma. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay was performed for the detection of serum VEGF and Survivin in 136 cases of patients with gastric carcinoma(observation group) and 136 cases of healthy controls(control group),and the correlation was also analyzed. **Results** Serum levels of VEGF and Survivin were significantly higher in observation group than those in control group($P<0.05$). Serum levels of VEGF and Survivin were closely correlated with the differentiation and lymphonode metastasis of gastric carcinoma($P<0.05$). In patients with gastric carcinoma,there was positive correlation between serum levels of VEGF and Survivin. **Conclusion** Higher expression of VEGF and Survivin could be related with the carcinogenesis and development of gastric carcinoma. Early and combined detection of VEGF and Survivin could be helpful to predict the prognosis and direct treatment in gastric carcinoma.
Key words:stomach neoplasms; enzyme-linked immunosorbent assay; vascular endothelial growth factor; survivin

胃癌是危害人类健康的重要疾病,细胞因子对胃癌预后及治疗的指导作用逐渐引起人们的关注。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤生长的重要因子,对肿瘤血管形成具有重要作用^[1]。生存素(Survivin)是最小的凋亡抑制蛋白,可抑制 caspase 级联反应下游的 caspase3、7,对肿瘤脉管形成也有一定的调节作用^[2-3]。关于二者作用机制的研究多集中于术后恶性肿瘤组织,对患者手术前血清表达特点的研究较少。本研究检测了胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平,探讨其与疾病的关系及意义,旨在探索胃癌的发生、发展机制,为预后判断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2010 年 12 月于本院经术后病理检查确诊的胃癌患者 136 例(观察组);临床资料完整,均符合世界卫生组织胃癌诊断标准;男性 80 例、女性 56 例,年龄 36~76 岁,平均 55.7 岁;高分化 39 例、中分化 37 例、低分化 60 例;有淋巴结转移 68 例、无淋巴结转移 68 例。以同期体检健康者 136 例作为对照组。观察组与对照组一般临床特征差异无统计学意义($P>0.05$)。
1.2 方法 观察组患者于手术当日采集枸橼酸钠抗凝晨起空腹静脉血 10 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆于-20℃冻存备用;对照组外周血采集、血浆分离及保存方法同上,在标本采集后 1 周内集中检测。采用酶联免疫吸附法试剂盒(武汉博士德)进行血清 VEGF 和 Survivin 检测。具体检测步骤参照文献[4]的方法。
1.3 统计学处理 采用 SAS6.12 统计软件进行数据统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,并计算其相关性;检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 观察组与对照组检测结果比较 观察组、对照组血清 VEGF 检测结果分别为(365.33 ± 35.46)、(102.30 ± 13.29)

mg/L,前者高于后者($t=24.32,P<0.05$);观察组、对照组血清 Survivin 检测结果分别为(267.53 ± 39.41)、(89.42 ± 13.29)mg/L,前者高于后者($t=20.13,P<0.05$)。
2.2 不同临床特征患者检测结果比较 低分化患者血清 VEGF 和 Survivin 水平高于中、高分化患者(t 值分别为 7.64、6.53, $P<0.05$);有淋巴结转移者 VEGF 和 Survivin 水平高于无淋巴结转移者(t 值分别为 5.46、4.53, $P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床特征患者血清 VEGF 和 Survivin 水平比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

临床病理特征	<i>n</i>	VEGF	Survivin
分化程度			
中、高分化	76	334.20±41.29	239.42±32.10
低分化	60	403.13±45.35	302.43±30.53
淋巴结转移			
无	68	348.64±49.43	256.53±30.52
有	68	390.42±36.53	280.31±23.53

2.3 胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平相关性分析 相关性分析显示胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平呈正相关($r=0.44,P<0.05$)。
3 讨 论

恶性肿瘤的生长、侵袭、转移是一个复杂的、多步骤的过程。Survivin 作为促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的重要细胞因子,是反映细胞增殖程度的标志物^[5-6]。Survivin 也可促进血管内皮细胞增殖,抑制内皮细胞凋亡,从而使血管增殖旺盛,促进血管生成^[7]。有研究推测 Survivin 表达上调可能直接或间接参与血管生成,进而调控转录、蛋白合成及其功能活化,促进肿瘤组织血管的生成^[8]。VEGF 是在豚鼠肿瘤腹腔渗液中以及多种肿瘤细胞培养上清液中发现的可使血管通透性升高的因子,最初命名为血管通透因子。血管生成是肿瘤生长中的重

要事件,肿瘤组织的生长、转移等生物学行为与其中的微血管增生关系密切。无论原发性或转移性肿瘤,其持续生长都必须依赖于新生血管的形成^[9]。以内皮细胞特异标记物和免疫组织化学技术检测肿瘤内微血管密度,证实恶性肿瘤组织血管新生程度与术后患者的预后相关。有研究发现,微血管密度(MVD)与胃癌远处转移有明显的相关性,即在术前和(或)术中从原位脱落的癌细胞数量与 MVD 有关,提示实体性肿瘤组织血管密度升高与肿瘤组织转移及预后不良相关^[10]。因此,肿瘤组织及血液中血管生成因子的研究对肿瘤患者有重要价值。有研究认为,VEGF 可介导 Survivin 的调控作用^[11-12]。

本研究结果显示胃癌患者血清中 VEGF 和 Survivin 水平高于健康者,提示肿瘤患者体内存在 VEGF 和 Survivin 的高表达,这在肿瘤发病过程中具有重要作用。血清 VEGF 和 Survivin 水平与胃癌分化程度及淋巴结转移密切相关,提示 VEGF 和 Survivin 可能参与肿瘤的分化及转移。分化程度及淋巴结转移均是判断胃癌侵袭与转移的重要指标,而且与患者预后相关。因此,血清 VEGF 和 Survivin 水平联合检测可能对胃癌患者的预后判断具有一定意义。相关性分析显示 VEGF 和 Survivin 水平呈正相关,这不仅提示二者在胃癌的发展中起重要作用,还说明 VEGF 和 Survivin 可能具有正向协同效应。术后检测胃癌组织 VEGF 和 Survivin 水平更直接,但由于患者需要进行胃大部切除术,因此其应用常受到限制。外周血标本较组织标本更易获得,因此以外周血作为检测对象更加方便,临床意义也可能更为明显。

总之,胃癌患者血清 VEGF 和 Survivin 水平异常升高,二者可能在胃癌发生、发展中起重要作用;早期联合检测 VEGF 和 Survivin 可能对判断预后及指导临床治疗具有重要价值。

参考文献

[1] 陈秀慧,曲军英. Ang-2 及 VEGF 在早期宫颈癌中的表达及与血

(上接第 696 页)

MMPs 在糖尿病血管组织高表达,而在正常和高脂含量组织中正常表达,表明 MMPs 在糖代谢紊乱中具有重要地位。由于 DM 患者易发生 TIA,所以本研究以 DM 作为对照,以评价 MMP-9 在 TIA 中的作用。就本研究结果而言,血清 MMP-9 水平在 TIA 继发脑梗死时表现出更高的活性。

DD 是纤维蛋白单体经活化因子交联后,再经纤溶酶水解作用产生的特异降解产物,是体内凝血因子活化和继发性纤溶亢进的分子标志物^[10-11]。本研究结果表明 TIA 继发脑梗死患者血浆 DD 浓度升高,说明体内可能存在血栓形成和继发纤溶。另有研究表明,在脑梗死急性期患者中,血浆 DD 水平随梗死体积的增大而显著增高^[12]。上述结果均说明检测 TIA 患者血浆 DD 水平具有较大的临床意义,既可判断病情和梗死程度,也可用于预后评估。

总之,MMP-9、DD 与 TIA 发病及发展进程密切相关,二者联合检测对 TIA,特别是继发脑梗死的诊断、治疗及预后判断有较大意义。笔者后续随访调查显示,继发脑梗死患者 TIA 复发率为 72.3%(17/22),无脑梗死患者复发率为 12.8%(5/39)。因此,对 TIA 而言,既需重视 MRI 检查,也需重视 MMP-9 和 DD 的临床价值。本研究仅涉及 TIA 伴脑神经症状患者,对伴脊髓或视网膜症状患者的研究有待进一步探讨。

参考文献

[1] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and In-

tervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease[J]. Stroke, 2009, 40(6):2276-2293.

[2] Poisson S, Johnston SC. Prevention of stroke following transient ischemic attack[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(4):330-337.

[3] Cucchiara B, Kasner SE. In the clinic. Transient ischemic attack[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(1):11-15.

[4] 刘庆荣, 荣阳, 荣根满. TIA 患者发生脑梗死的危险因素与临床研究[J]. 中外医学研究, 2010, 8(21):22-23.

[5] 郭玉璞, 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 117.

[6] Hamann GF, Burggraf D, Marte HK, et al. Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2004, 35(3):764-769.

[7] Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(1):47-54.

[8] Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration[J]. Histo Pathol, 2010, 25(6):765-70.

[9] Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2001, 88(12):1291-1298.

[10] 凌国喜, 荣阳, 凌云, 等. 短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的危险因素[J]. 中国医药导报, 2008, 5(33):36-38.

[11] Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Clinical use of D-dimer in patients with cancer[J]. Med Clin(Barc), 2011, 137(10):453-458.

[12] 沙杜鹃, 张均. 血浆高敏 C-反应蛋白和血清 D 二聚体浓度与脑梗死体积的关系[J]. 国际脑血管病杂志, 2008, 16(4):270-272.

管淋巴管密度的相关性[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1):4-9.

[2] 梅明伟, 蓝文广, 吴成军. Survivin、Livin 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(5):588-589.

[3] 胡敏, 王海江. P21ras、VEGF、Survivin 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(6):492-494.

[4] 万彦彬. 结直肠癌患者血清中 MMP-2、MMP-4 和 MMP-14 检测的临床意义[J]. 右江医学, 2010, 38(2):36-37.

[5] 邓建忠, 金建华, 陆文斌, 等. Survivin mRNA 在胃癌外周血中的表达及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(12):903-906.

[6] 屈洪艳, 蔡润, 朱正鹏. P16 和 survivin 蛋白在脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4):466-467.

[7] 刘集鸿, 李旭艳, 钟选芳, 等. 实时荧光聚合酶链反应检测大肠癌生存素基因[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7):634-635.

[8] 聂明豪, 杜明, 李秀荣. Survivin、Ki67、VEGF 在胃癌组织中的表达及与微血管密度的相关性[J]. 诊断病理学杂志, 2006, 13(2):146-147.

[9] 黄竹英, 李松, 汪平帮, 等. VEGF 和 MMP-9 在原发性肝癌中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12):1353-1354.

[10] Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, et al. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis[J]. Reprod Sci, 2011, 18(7):614-622.

[11] 王淑敏, 程建新, 刘鹿宁. Survivin、VEGF、B-catenin 在子宫内膜癌组织及腹腔冲洗液中的表达及意义[J]. 河北医药, 2009, 31(17):2217-2219.

[12] Choi J, Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and Survivin in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2012, 32(2):559-564.

(收稿日期:2011-12-19)

tervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease[J]. Stroke, 2009, 40(6):2276-2293.

[2] Poisson S, Johnston SC. Prevention of stroke following transient ischemic attack[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(4):330-337.

[3] Cucchiara B, Kasner SE. In the clinic. Transient ischemic attack[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(1):11-15.

[4] 刘庆荣, 荣阳, 荣根满. TIA 患者发生脑梗死的危险因素与临床研究[J]. 中外医学研究, 2010, 8(21):22-23.

[5] 郭玉璞, 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 117.

[6] Hamann GF, Burggraf D, Marte HK, et al. Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2004, 35(3):764-769.

[7] Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(1):47-54.

[8] Heissig B, Nishida C, Tashiro Y, et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration[J]. Histo Pathol, 2010, 25(6):765-70.

[9] Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress[J]. Circ Res, 2001, 88(12):1291-1298.

[10] 凌国喜, 荣阳, 凌云, 等. 短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的危险因素[J]. 中国医药导报, 2008, 5(33):36-38.

[11] Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Clinical use of D-dimer in patients with cancer[J]. Med Clin(Barc), 2011, 137(10):453-458.

[12] 沙杜鹃, 张均. 血浆高敏 C-反应蛋白和血清 D 二聚体浓度与脑梗死体积的关系[J]. 国际脑血管病杂志, 2008, 16(4):270-272.

(收稿日期:2011-10-09)