

- [16] Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin-I assay with improved sensitivity[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(2):282-286.
- [17] Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(26):2538-2547.
- [18] van Wijk S, Jacobs L, Eurlings LW, et al. Troponin T measurements by high-sensitivity vs conventional assays for risk stratification in acute dyspnea[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):284-292.
- [19] de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population[J]. JAMA, 2010, 304(22):2503-2512.
- [20] Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, et al. Prognostic assessment of elderly patients with symptoms of heart failure by combining high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements[J]. Clin Chem, 2010, 56(11):1718-1724.
- [21] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2007, 53(4):552-574.
- [22] Bass A, Patterson JH, Adams KF Jr. Perspective on the clinical application of troponin in heart failure and states of cardiac injury [J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(4):305-317.
- [23] Jaffe AS, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin: hype, help, and reality[J]. Clin Chem, 2010, 56(3):342-344.
- [24] Panteghini M, Hicks JM. Biochemical markers in clinical cardiology: perspectives from present to future. 1st IFCC-Ortho Clinical Diagnostics Conference on Clinical Diagnosis and the Clinical Laboratory[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(11):1483-1484.
- [25] Plebani M, Zaninotto M. Cardiac troponins: what we knew, what we know-where are we now[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(10):1165-1166.

(收稿日期:2012-08-09)

## • 综述 •

# 血清 VEGF 及其受体在消化道肿瘤预后中的研究进展

侯建章<sup>1</sup>,侯振江<sup>1</sup>综述,刘汝海<sup>2</sup>审校

(1. 沧州医学高等专科学校,河北沧州 061001;2. 沧州市中心医院,河北沧州 061001)

关键词:血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 消化系统肿瘤; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)06-0699-03

血管生成是实体瘤生长和转移的前提条件,而且与肿瘤的预后密切相关。血管生成的调节通过肿瘤细胞分泌的血管生成因子而实现。近年来研究发现,许多血管生成因子与肿瘤的血管生成有关,其中血管内皮生长因子(VEGF)是目前发现最重要的促进肿瘤血管形成的因子。在生理情况下,人体组织和血液中 VEGF 的表达水平很低,低氧、缺血和实体肿瘤可使 VEGF 合成增加,并与消化道肿瘤、呼吸系统肿瘤、妇科肿瘤的生长、转移以及预后密切相关<sup>[1-2]</sup>。因此,血清 VEGF (S-VEGF)水平在一定程度上反映肿瘤组织血管的生成能力。本文综述 S-VEGF 及其受体在消化道肿瘤预后中的研究进展。

## 1 食管癌

血清 VEGF(S-VEGF)水平是食管鳞癌重要的独立预后因素。Shimada 等<sup>[3]</sup>报道,原发性食管癌患者 S-VEGF 水平升高,并与肿瘤体积、病理分级、淋巴结及远处转移有关,而复发与痊愈的食管癌患者 S-VEGF 水平基本正常。Nomiya 等<sup>[4]</sup>认为 S-VEGF 水平与食管鳞状细胞癌的大小、浸润深度、淋巴结及远处转移和 TNM 分期密切相关。对化疗、放疗反应敏感者 S-VEGF 水平显著低于无反应者, S-VEGF > 451 ng/L 其生存率明显降低。晚期食管鳞癌患者 S-VEGF 水平与碱性 FGF (bFGF)水平相关,有肝转移者升高更显著。多因素分析显示,高水平的 VEGF 表达是一项独立的预后因素。胡秀峰和周芳<sup>[5]</sup>报道,食管癌患者化疗有效组 S-VEGF 水平比化疗前显著降低;而化疗无效组治疗前后 S-VEGF 水平无明显变化。提示食管癌患者化疗前后血 S-VEGF 水平变化与化疗近期疗效密切相关,可作为判断疗效的参考指标。季卫忠和顾汝军<sup>[6]</sup>发现食管癌手术前 S-VEGF 水平显著高于对照组,手术 6 个月后降低,与对照组无统计学差异。因此,动态监测食管癌患者 S-

VEGF 水平变化,对观察病情和判断疗效及预后有重要价值。

## 2 胃癌

晚期恶性肿瘤伴有 VEGF 内源性分泌增加,提示 S-VEGF 水平升高预后较差。毛振彪等<sup>[7]</sup>报道,S-VEGF 表达与胃癌的发生、发展和肿瘤的浸润、侵袭有关,其含量增高,预示胃癌的转移和预后不良。Karayannakis 等<sup>[8]</sup>发现胃癌患者 S-VEGF 含量显著增高,并与 TNM 分期有关,进展期显著高于早期,浆膜浸润者显著高于非浆膜浸润者,在静脉浸润和肿瘤浸润深度方面也有统计学意义;S-VEGF 水平还与胃癌复发和化疗效果有关,复发者高于进展期,化疗有效者降低,无效者增高,与组织学类型和分化程度无关。周海茵等<sup>[9]</sup>报道,胃癌细胞分化低、有淋巴结转移、浸润浆膜层及穿透浆膜、肿瘤大于或等于 5 cm 和临床分期为Ⅲ、Ⅳ 期患者, S-VEGF 水平显著升高,提示 S-VEGF 水平在一定程度上反映肿瘤的进展程度。无论手术前 S-VEGF 水平或肿瘤组织中 VEGF 阳性表达都与肿瘤的转移、分期和预后密切相关。动态监测 S-VEGF 水平不仅可判断胃癌的分期和预后,而且为判断疗效和复发转移提供依据。王海莉等<sup>[10]</sup>发现胃癌患者 S-VEGF 水平和组织 VEGF 表达均显著高于胃溃疡组,与 Kuroi 等<sup>[11]</sup>的研究结果一致,表明肿瘤细胞能分泌大量 VEGF 促进肿瘤血管生成,以提供肿瘤细胞生长所需的营养物质,为肿瘤转移提供条件。还发现胃癌患者血清与组织中 VEGF 具有高度的一致性,二者呈显著正相关,根据 S-VEGF 水平可判断胃癌组织中 VEGF 的阳性表达情况。因此,检测 S-VEGF 水平可反映胃癌血管的生长状态。VEGF 作为肝素结合性生长因子家族的重要成员参与肿瘤血管的形成<sup>[12]</sup>,监测 VEGF 水平有助于胃癌的诊断、治疗和预后判断,对预测胃癌的侵袭和转移也具有重要意义。胡敏等<sup>[13]</sup>报道,

胃癌患者S-VEGF水平明显高于健康对照组;术后VEGF水平明显低于术前,VEGF水平与胃癌肿瘤大小、浸润深度、淋巴结受累程度密切相关,随临床病理分期的上升,VEGF水平也明显升高,但VEGF水平与组织学分化程度及患者性别无关。康世荣和李俊<sup>[14]</sup>发现,胃癌患者术前VEGF水平高于对照组,与胃癌组织中微血管密度(MVD)呈正相关,S-VEGF水平及癌组织中MVD与胃癌浸润深度、淋巴结转移以及组织学分型有统计学差异,而与年龄、性别无关。提示胃癌的血管生成与S-VEGF浓度密切相关,其血清中VEGF水平可作为胃癌评价疗效、复发、转移及预后的重要指标。Wang等<sup>[15]</sup>发现,胃癌患者S-VEGF-C的表达水平明显高于健康对照组,且在肿瘤分化程度低、淋巴转移、远处转移的患者中,S-VEGF-C的表达明显增高。王为等<sup>[16]</sup>报道进展期胃癌患者S-VEGF-D水平明显高于胃溃疡组,与早期胃癌组比较差异无统计学意义。随进展期胃癌浸润深度的增加,浸润深度为T3~T4组明显高于T1~T2组。低分化型癌患者S-VEGF-C水平明显高于高、中分化型癌患者。而与性别、肿瘤位置、组织病理类型无统计学差异。伴淋巴结转移组S-VEGF-D的阳性率和不伴淋巴结转移组比较差异无统计学意义。因此,血清高水平的VEGF-D与进展期胃癌的侵袭以及组织分化密切相关,而与淋巴结转移无明显相关性。

### 3 肝 癌

研究发现,原发性肝细胞癌(HCC)组织中VEGF阳性表达随S-VEGF水平的升高而升高。肝癌组织中VEGF蛋白检测可作为判断HCC有无血行转移倾向的指标,但需要组织标本,不适用于高危人群的普查和肝癌患者的动态监测,S-VEGF水平监测对判断肿瘤的预后更有意义。可溶性VEGF不仅在肝癌组织中高表达,外周血中也存在与疾病进程一致的水平改变<sup>[17]</sup>。HCC患者S-VEGF水平显著高于肝硬化组和健康对照组,与AFP无相关性,对HCC诊断的敏感性/特异性分别为(71.2%/73.3%)和(80.6%/83.9%),联合检测可提高诊断的敏感性(91.8%)和准确度(90.4%)。且HCC患者S-VEGF水平与肿瘤的大小呈正相关,即随肿瘤体积的增大,VEGF呈明显上升趋势。随TNM分期增加,S-VEGF水平逐渐升高,但I、II期之间无差异,当肿瘤发展到晚期,尤其IV期S-VEGF水平显著升高<sup>[18]</sup>,且高水平S-VEGF患者容易出现较早的复发和转移,其预后较差、生存期较短。因此,动态监测S-VEGF水平可作为判断HCC的疗效和预后指标,可预报复发和转移。Poon等<sup>[19]</sup>研究证实,血液VEGF高表达与肝内转移、微静脉侵袭等显著相关,并认为血液VEGF是预测肝癌侵袭的分子标志物。吴涛和赵少勇<sup>[20]</sup>发现肝癌患者血清AFP、CEA、VEGF和AFU表达增高,与肿瘤的体积及分期密切相关,它们的高表达提示预后不良;VEGF和AFU呈正相关,可能在肝癌发生发展中具有协同作用,VEGF可作为独立于AFP的诊断指标,与AFP联合检测对肝癌的诊断起互补作用。丁罡等<sup>[21]</sup>报道,肝癌栓塞化治疗(TACE)后S-VEGF水平升高,且肿瘤富血管患者高于肿瘤乏血管患者,提示VEGF的表达水平反映了肿瘤血管的形成程度;第二次血管造影发现新生肿瘤血管者疗效较差,88.9%(32/36)呈病灶进展,75%(27/36)出现肿瘤远处转移,而S-VEGF降低者疗效相对较好。Tseng等<sup>[22]</sup>认为,肝癌VEGF表达与肿瘤微血管密度有直接相关性,是无疾病进展生存率和累积生存率的独立预后因素。郑青平等<sup>[23]</sup>报道肝癌放疗有效组,放疗前后血浆VEGF水平均明显低于无效组,VEGF高、低水平组分析,低血管形成能力对应放疗后更长的无疾病进展时间及更高的1年生存率。因此肝癌患者血浆VEGF水平可作为放疗效果的预测指标,并

为制定治疗方案提供依据。低含量者放疗可能收到较好效果,而高含量者放疗可能不是首要的选择,或许介入栓塞化疗等措施可以获得更大疗效。

### 4 胰腺癌

胰腺癌组织中VEGF-C表达与淋巴结转移相关,高表达与低表达患者术后5年生存率分别为7.7%与30.3%<sup>[24]</sup>。黄娜等<sup>[25]</sup>发现,接受导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗前的中、晚期胰腺癌患者VEGF显著高于对照组;治疗后则降低,且治疗前后有统计学差异,说明TACE的有效治疗可降低患者的肿瘤负荷,对肿瘤组织血管生长和浸润转移有明显抑制作用。应用精氨酸治疗组较未用组S-VEGF水平下降更显著。提示应用免疫调节因子除改善肿瘤患者的免疫功能外,还可抑制肿瘤血管的生长、抑制肿瘤的浸润和转移。因此,检测S-VEGF水平有助于了解胰腺癌的浸润和转移状况。姜明和杨文东<sup>[26]</sup>发现,胰腺癌术前S-VEGF水平显著高于对照组,随着肿瘤的浸润与转移,S-VEGF水平明显升高,有转移者明显高于无转移者,术后1个月S-VEGF水平较术前均显著降低。因此,动态监测S-VEGF变化可反映胰腺癌肿瘤部位的血管增生程度及体内肿瘤负荷的大小,作为评价胰腺癌恶性程度及进展程度的指标,并可判断手术疗效及预后。李凯等<sup>[27]</sup>报道,胰腺癌患者血清KPS评分、VEGF-C值及CA19-9值依次入选为无法切除的进展期胰腺癌患者预后影响因素。S-VEGF-C $\leq 1280$  ng/L和S-VEGF-C $>1280$  ng/L两组的平均生存时间分别为11.26月与6.29月,1年累积生存率分别为50.0%与5.9%。故S-VEGF-C含量可判断无法切除进展期胰腺癌的预后。

### 5 肠 癌

有学者报道直肠癌淋巴结转移阳性者S-VEGF水平显著高于淋巴结转移阴性者,有远处转移者升高更显著,且低VEGF水平者化疗效果及生存期好于高水平者。Karayiannakis等<sup>[28]</sup>发现,术后S-VEGF水平未降至正常者的结肠癌,90%很快出现复发与转移,表明S-VEGF高水平的结肠癌预后较差、生存期较短。孙志勇等<sup>[29]</sup>报道,肠癌手术前S-VEGF水平显著高于对照组,术后1个月VEGF水平明显下降,复发组明显高于未复发组。李林海等<sup>[30]</sup>报道结肠癌患者外周血VEGF-C mRNA表达明显高于结肠良性肿瘤及健康人,且其表达与淋巴转移密切相关,但与肿瘤的分化程度、性别、年龄无明显相关性。表明S-VEGF可能参与肿瘤的发生、发展和转归过程的调节。

综上所述,S-VEGF水平在消化道肿瘤中的表达与其恶性生物学行为密切相关。用ELISA法检测S-VEGF-C简便、无创伤,且能反复进行,与组织学方法比较,血液VEGF检测的影响因素较小,一般认为S-VEGF较血浆VEGF对判断肿瘤的预后更有意义。因此,动态监测S-VEGF对消化道肿瘤的诊断、疗效观察和预后判断有重要价值。

### 参考文献

- [1] Tamura M, Oda M, Matsumoto I, et al. The combination assay with circulating vascular endothelial growth factor (VEGF)-C, matrix metalloproteinase-9, and VEGF for diagnosing lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(10): 928-933.
- [2] Mitsuhashi A, Suzuka K, Yamazawa K, et al. Serum vascular endothelial growth factor(VEGF) and VEGF-C levels as tumor markers in patients with cervical carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(4): 724-730.
- [3] Shimada H, Takeda A, Nabeya Y, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 2001, 92(3): 663-669.

- [4] Nomiya T, Nemoto K, Miyachi H, et al. Relationships between radiosensitivity and microvascular density in esophageal carcinoma: significance of hypoxia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 589-596.
- [5] 胡秀峰, 周芳. 血清 TSP-1、VEGF 对评价食管癌患者化疗疗效的意义[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(1): 37-40.
- [6] 季卫忠, 顾汝军. 食管癌患者手术治疗前后血清 IGF-I、VEGF 和 TSGF 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(5): 496-497.
- [7] 毛振彪, 肖明兵, 黄介飞, 等. 血管内皮生长因子在胃癌血清中的表达意义[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(10): 1220-1221.
- [8] Karayiannakis AJ, Bolanaki H, Syrigos KN, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis [J]. Cancer Lett, 2003, 194(1): 119-124.
- [9] 周海茵, 叶古祥, 王世伟, 等. 胃癌病人血清及肿瘤组织 VEGF 水平的临床研究[J]. 世界肿瘤杂志, 2004, 3(4): 349-350.
- [10] 王海莉, 崔凯, 张雪峰, 等. 胃癌患者 S-VEGF 水平和与癌组织 VEGF 表达的关系及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(2): 77-78.
- [11] Kuroki K, Tanaka C, Toi M. Circulating levels of endostatin in Cancer patients[J]. Oncol Rep, 2001, 8(2): 405-409.
- [12] Salama RH, Muramatsu H, Zou P, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, produced by the host enhances metastasis of Lewis lung carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2006, 233(1): 16-20.
- [13] 胡敏, 范钟麟, 王学红. 血管内皮生长因子在胃癌患者血清中的表达及意义[J]. 青海医学院学报, 2008, 29(1): 36-38.
- [14] 康世荣, 李俊. 胃癌病人血清中 VEGF 的表达与其癌组织中 MVD 的研究[J]. 内蒙古医学院学报, 2009, 31(1): 13-18.
- [15] Wang TB, Deng MH, Qiu WS, et al. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(12): 1794-1797.
- [16] 王为, 王崇高, 胡昇庠, 等. 进展期胃癌血清 VEGF-D 的表达与其侵袭和淋巴道转移的关系[J]. 中国热带医学, 2010, 10(2): 207-208.
- [17] Seo Y, Baba H, Fukuda T, et al. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma [J]. Cancer, 2000, 88(10): 2239-2245.
- [18] 侯振江, 周秀艳, 王秀文, 等. 肝细胞癌患者 S-VEGF 水平检测及与临床分期的相关分析[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(11): 1050-1051.
- [19] Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. Ann Surg, 2001, 233(2): 227-235.
- [20] 吴涛, 赵少勇. 肝癌患者血清中 AFP CEA VEGF 和 AFU 的表达及临床意义[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(24): 3695-3696.
- [21] 丁罡, 邵铎, 刘合代, 等. 血清血管内皮生长因子在肝癌介入栓塞后的表达[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(5): 464-466.
- [22] Tseng PL, Tai MH, Huang CC, et al. Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma(HCC) and adverse outcome of HCC patients[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(5): 349-357.
- [23] 郑青平, 倪秉强, 伍美娟, 等. 肝癌放疗前后血浆 VEGF 表达的临床意义[J]. 重庆医学, 2010, 39(3): 288-289, 291.
- [24] Kurahara H, Takao S, Maemura K, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-C and -D expression in human pancreatic cancer: its relationship to lymph node metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24): 8413-8420.
- [25] 黄娜, 马涛, 赵俭, 等. 精氨酸对胰腺癌介入治疗患者血清 VEGF 和 bFGF 水平的影响[J]. 中国实用医药, 2009, 4(21): 26-27.
- [26] 姜明一, 杨文东. 胰腺癌患者手术前后血清 VEGF 与 HGF 水平变化及其相关性的研究[J]. 滨州医学院学报, 2009, 32(2): 145-146.
- [27] 李凯, 李明杰, 郑直, 等. 无法切除的进展期胰腺癌血清 VEGF-C 蛋白含量与预后的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(4): 419-421.
- [28] Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, et al. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and the effect of tumor surgery [J]. Surgery, 2002, 131(5): 548-555.
- [29] 孙志勇, 孙巍, 方立俭, 等. 肠癌患者手术治疗前后血清 VEGF 和 SE-CAD 水平检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(4): 196-197.
- [30] 李林海, 刘辉, 江明万, 等. 结肠癌患者外周血 VEGF-C 和 CK20 mRNA 的表达与淋巴转移的关系[J]. 胃肠病学与肝病学杂志, 2012, 21(2): 126-128.

(收稿日期: 2012-09-09)

## • 综述 •

# 输血相关急性肺损伤研究进展

董海银 综述, 洪学军 审校

(安徽省宣城市中心血站, 安徽宣城 242000)

关键词: 输血; 急性肺损伤; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)06-0701-03

输血相关急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)系指输入血液、血浆及相关制品 6 h 内急性发作的临床综合症<sup>[1]</sup>, 主要表现为肺部受损的症状, 是一种严重的非传染性的输血并发症, 发作快, 预后不佳, 致死率可达 6%~10%<sup>[2-4]</sup>。TRALI 目前已成为输血医学界关注和研究的焦点, 但仍有诸多机制尚不明确。笔者从其发病机制、临床表现及诊断、治疗及预防等方面综述如下。

## 1 发病机制

### 1.1 抗原抗体学说

抗原抗体学说的主要观点认为, 献血者

血液中存在有抗受体细胞的抗体, 而受体血液中也可存在抗供体细胞的抗体, 输血后双方抗原抗体相结合后发生一系列的反应从而导致肺损伤<sup>[5]</sup>。临幊上最常见的主要是供者血液成分中含有抗对受体者白细胞抗原的抗体, 而受体者的白细胞抗体与供血者的白细胞抗原发生反应则较少见。抗原抗体发生反应后, 抗体可直接黏附并损伤受体者肺部内皮细胞或肺泡上皮细胞, 从而增加肺毛细血管的通透性, 最终导致肺水肿的发生; 此外, Nishimura 等<sup>[5]</sup>证实抗原抗体反应还能激活补体, 产生