

• 综 述 •

血管内皮生长因子与肿瘤相关性的研究进展

黄 芳 综述, 刘 霞 审核
(桂林市人民医院检验科, 广西桂林 541002)

关键词: 血管内皮生长因子 C; 肿瘤; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2867-02

血管生成与肿瘤的生长、发展、转移有着密切的关系。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是诱导肿瘤血管形成的作用强、特异性高的调控因子之一,在肿瘤生长过程中,VEGF 加快血管形成,产生大量结构和功能异常的血管,使肿瘤的形成加速,与各系统的多种肿瘤密切相关。现就 VEGF 与肿瘤的相关性研究做如下综述。

1 VEGF 的分子结构及生物学功能

VEGF 是由 2 个相对分子质量为 $17 \times 10^3 \sim 22 \times 10^3$ 的相同亚基经二硫键连接,形成相对分子质量为 $34 \times 10^3 \sim 45 \times 10^3$ 的同源二聚体,是一种糖蛋白。人类 VEGF 基因位于染色体的 6p,由 8 个外显子及 7 个内含子构成,基因全长 28 kb,编码基因长 14 kb。VEGF 由以下 7 个家族成员构成:VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、蛇毒 VEGF 和胎盘生长因子,它们的结构与类血小板生长因子相似,通过与不同受体的结合,使血管通透性增加,刺激脉管形成。VEGF 作为血管内皮细胞特异的有丝分裂原^[1],有如下功能:(1)促进血管内皮细胞增殖和新生血管的形成。(2)增加血管通透性。VEGF 是已知最强的影响血管通透性的血管通透剂,通过增加毛细血管后静脉和小静脉的通透性,增强内皮细胞内囊泡(veicular vacuolar organelle, VVO)的功能使血管通透性增加,引起细胞外基质改变,促进血管和基质形成,为肿瘤生长、浸润及转移提供基础。(3)促进淋巴内皮细胞生长。淋巴内皮细胞的生长受到 VEGF 因子的调控,VEGF 通过促进淋巴管内皮细胞分裂和新生淋巴管形成,促进肿瘤的生长和转移^[2]。(4)增加组织因子的产生。VEGF 通过诱导蛋白水解酶、组织因子、基质胶原酶等的表达,激活第Ⅷ因子的释放,改变细胞外基质,介导内皮细胞迁移和浸润,从而有利于血管的生成。

2 肿瘤细胞中 VEGF 表达的调控

VEGF 是重要的促血管生成因子,既可由巨噬细胞、基质细胞和视网膜内皮细胞分泌,也可由肿瘤细胞分泌;具有促进血管内皮细胞分裂和增长,诱导新生血管形成的作用。VEGF 过表达与多种肿瘤的进展及预后不良密切相关。近年来研究发现,肿瘤细胞 VEGF 的表达调控与缺氧、生长因子、细胞因子、癌基因、抑癌基因以及激素等有关,这些因素相互影响,形成网络效应。因此,将 VEGF 作为肿瘤靶向治疗的同时,应综合考虑影响 VEGF 表达的其他因素,寻找多靶点的靶向治疗药物^[3]。

3 VEGF 与常见肿瘤的关系

肿瘤血管及周围淋巴管的生成可促进肿瘤的生长和转移。肿瘤的快速生长需要新生血管提供营养及肿瘤转移的途径^[4]。肿瘤的血行转移和淋巴转移分别与血管和淋巴管内皮细胞的结构及连接方式有关,VEGF 等细胞因子可调控血管内皮细胞

和淋巴内皮细胞的生长^[5]。VEGF 与各系统常见肿瘤的关系如下。

3.1 卵巢癌 卵巢癌细胞具有高侵袭力和较强的远处转移能力,是妇科肿瘤中病死率最高的恶性肿瘤,患者生存率较低,早期诊断和及时治疗具有重要意义。目前大多肿瘤标志物都具有灵敏度高、特异性低的特点,因而寻找卵巢癌诊断与治疗监测的新指标需要新的突破。VEGF 的表达与卵巢癌的相关性研究表明^[6],不同卵巢癌组织学分型中患者 VEGF 的表达差异无统计学意义;Ⅲ、Ⅳ期患者的卵巢上皮癌组织中 VEGF 阳性表达率高于 I、Ⅱ期的患者;组织学分化越低的患者,VEGF 阳性表达率越高;有转移的卵巢癌患者 VEGF 的表达明显高于无转移患者;有腹水形成的卵巢癌患者 VEGF 的表达较高。这提示 VEGF 检测在一定程度上可作为卵巢癌恶性程度的监测指标。

3.2 乳腺癌 乳腺癌的发生、发展是一个多步骤、多阶段、多因素的复杂过程,早期诊断和治疗能提高患者生存率,因此,寻找治疗和预后的相关因子成为乳腺癌研究关注的焦点。有研究表明,VEGF 与乳腺癌的浸润转移和预后判断等有紧密联系^[7]。晚期乳腺癌患者 VEGF 的阳性表达明显高于早期患者,VEGF 的阳性表达与肿块的大小、是否有淋巴结转移有密切关系,提示 VEGF 不但可作为判断乳腺癌转移的肿瘤标志物,还可作为判断乳腺癌的预后指标。另有研究表明,乳腺癌患者不同病理分期中,VEGF、糖链抗原 153(carbohydrate antigen 153, CA153)水平有不同的表达;Ⅲ期与 I、Ⅱ期比较,VEGF、CA153 水平的差异均有统计学意义;有淋巴结转移的乳腺癌患者血清 VEGF、CA153 的表达高于无淋巴结转移者^[8],提示联合检测血清 VEGF、CA153 水平对其诊断、病情评估、预后判断有重要价值。淋巴转移一直是乳腺癌转移的重要途径。研究发现,胰岛素样生长因子、雌激素和他莫昔芬出现于 VEGF-C 的信号转导上游,通过上调 VEGF-C 的表达,促进乳腺癌细胞淋巴结转移^[9]。细胞外基质蛋白 1 与 VEGF-C 在乳腺癌细胞的淋巴结转移中可能存在协同作用^[10]。

3.3 胃癌 大量研究结果证实,淋巴管系统参与了消化道肿瘤生长与转移的各个环节^[11-13]。通过淋巴管的生成,促进肿瘤的淋巴道转移。VEGF-C 作为淋巴管内皮细胞的一种有丝分裂原,可诱导生理性和病理性淋巴管生成,同时作为一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂素,不仅具有保护胃黏膜和促溃疡愈合的作用,也参与了胃癌的血管生长、浸润、转移和复发等^[14]。朱元增等^[15]研究了 60 例胃癌患者 VEGF-C 的表达情况及其与胃癌淋巴管形成和淋巴结转移的关系,结果表明 60 例患者胃癌及癌旁组织中 VEGF-C mRNA 均有表达,胃癌组织中的表达高于癌旁组织,VEGF-C 蛋白在胃癌、癌旁组织中

的阳性表达率分别为 51.67%、18.33%。VEGF-C mRNA 及 VEGF-C 蛋白高表达与胃癌淋巴管浸润、淋巴结转移密切相关。提示 VEGF-C 在胃癌淋巴管的形成和淋巴结的转移过程中发挥了重要作用。

3.4 肺癌 肺癌的生长与转移依赖肿瘤相关血管及淋巴管提供营养、氧及转移通道。肿瘤血管及淋巴管的生成受肿瘤和宿主细胞所产生和释放的多种血管、淋巴管生成因子和生成抑制因子的共同调控。VEGF-C 作为血管及淋巴管内皮细胞刺激因子^[16],通过其受体 2 及受体 3 分别作用于血管和淋巴管上皮,促进肿瘤的生长和转移。亓宪银等^[17]研究了非小细胞肺癌组织 VEGF-C 及 VEGFR-3 mRNA 的表达与肺癌淋巴结转移和预后的关系,认为肺癌组织中 VEGF-C mRNA 表达阳性率为 68.33% (41/60),其中,34 例 VEGFR-3 mRNA 阳性,VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达密切相关。VEGF-C mRNA 的表达与肺癌的淋巴结转移、分化程度及肿瘤 TNM (tumor-node-metastasis)分期显著相关,但与患者年龄、肿瘤大小及病理类型无关。正常肺组织中未见 VEGF-C 及 VEGFR-3 mRNA 表达,提示 VEGF-C、VEGFR-3 mRNA 表达与肺癌淋巴结转移及其预后密切相关。张胜辉等^[18]也证实 VEGF 高表达患者发生淋巴结转移的可能性明显增加。说明 VEGF-C 在肺癌的发生、发展及预后中具有重要的作用。

3.5 结直肠癌 结直肠癌是发病率较高的恶性肿瘤之一,在男性肿瘤发病率中位居第 3,女性为第 2 位^[19],发病率逐年上升。在施行标准的根治性切除术后,仍有近半数患者会出现复发或转移。结直肠癌的早期诊断、术后对患者进行准确分期和分化程度的判断,对结直肠癌的治疗和预后具有重要作用。研究表明 VEGF mRNA 在结直肠癌组织中高表达,且与肿瘤的分化程度、浸润深度及淋巴结转移情况密切相关;在低分化癌、伴有淋巴结转移癌及浸润至浆膜、外膜或脂肪层者,VEGF 的表达显著增加^[20],说明高表达 VEGF mRNA 可促进结直肠癌的浸润和转移,提示 VEGF 可作为结直肠癌诊断、病情评估以及术后治疗效果的重要参考指标。

3.6 肝癌 肝细胞癌是恶性程度高,患者存活率较低的肿瘤^[21]。VEGF 通过促进肿瘤病理性血管的形成,加速肿瘤的生长及转移,与肿瘤疾病的进展密切相关^[22-24]。邓应彬等^[25]应用聚合酶链反应技术对 27 例原发性肝癌组织、11 例转移性肝癌组织及 38 例癌旁正常组织中 VEGF 蛋白表达情况的研究显示,原发性肝癌患者肝组织中 VEGF mRNA 的表达显著高于正常肝组织,前者 VEGF 蛋白表达的阳性率显著高于后者;而转移性肝癌组织中 VEGF 与正常肝组织的差异无统计学意义。原发性肝癌患者中,肿瘤直径不低于 5 cm 的患者 VEGF 表达升高所占比例显著高于肿瘤直径小于 5 cm 者;2 年内复发者的肝组织中 VEGF 表达升高所占比例显著高于 1 年内复发者,提示原发性肝癌组织中 VEGF 的表达明显高于正常肝组织,且其表达水平与肿瘤的大小及复发有关,VEGF 在肝癌的诊断、分型及预后判断中均有重要价值。

4 VEGF 的实验室检测方法

目前 VEGF 的检测方法有酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),该法灵敏度高,特异性强,操作简便。ELISA 既可手工操作,也可在全自动酶免分析仪上实现全自动操作。实验所需人力、设备及场地要求不高,且便于质量控制,因此,该项目在各级实验室均可推广。

5 VEGF 的应用前景与展望

VEGF-C 与各系统的多种肿瘤密切相关,通过与其相应的

受体结合,形成新生的病理性血管及淋巴管,促进恶性肿瘤的生长和转移。通过阻断 VEGF 信号转导可以抑制其表达,抑制肿瘤血管及淋巴管的生成,达到抑制肿瘤生长的目的。VEGF 的相关研究为肿瘤靶向治疗提供了理论基础及新的思路,成为肿瘤治疗的研究热点^[26]。同时,相关研究表明抗 VEGF-C 治疗在肿瘤患者的治疗过程中不良反应小,不易产生药物抵抗^[25],因此,靶向 VEGF-C 治疗在多种肿瘤的个性化治疗中具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 汪俊元,王安才,曹蓓,等.血管内皮生长因子与血管重构的关系及阿托伐他汀干预作用[J].中国现代医学杂志,2009,19(9):1376-1379.
- [2] Morishita C, Jin E, Kikuchi M, et al. Angiogenic switching in the alveolar capillaries in primary lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. J Nippon Med Sch, 2007, 74(5):344-354.
- [3] 弓唯一.肿瘤细胞中血管内皮生长因子表达调控的研究进展[J].医学综述,2011,17(4):530-533.
- [4] Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(10):795-803.
- [5] Nisato RE, Tille JC, Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis[J]. Thromb Haemost, 2003, 90(4):591-597.
- [6] 蔡冬燕,韩凤娟,闫忠鑫,等. VEGF 表达与卵巢癌相关性的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2012,7(12):1091-1093.
- [7] 吴陈澄. VEGF 在乳腺癌中的表达及临床意义[J].中国医药导报,2008,5(14):104-165.
- [8] 黄芳. VEGF 和 CA153 表达水平与乳腺癌疾病进展的关系[J].国际检验医学杂志,2013,34(2):147-148.
- [9] Zhu C, Qi X, Chen Y, et al. PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast Cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(11):1587-1594.
- [10] Wu QW, She HQ, Liang J, et al. Expression and clinical significance of extracellular matrix protein 1 and vascular endothelial growth factor-C in lymphatic metastasis of human breast cancer [J]. BMC Cancer, 2012, 12:47.
- [11] Krishnan J, Kirkin V, Steffen A, et al. Differential in vivo and in vitro expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in tumors and its relationship to lymphatic metastasis in immunocompetent rats[J]. Cancer Res, 2003, 63(3):713-722.
- [12] 薛文成,冯凯,孟冬娅,等.血清蛋白质指纹图谱用于胃癌早期诊断的研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(3):244-246.
- [13] 雷勇.胃蛋白酶原亚群测定对胃癌早期诊断预测的研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(5):441-442.
- [14] 陈贵,谢岳林,尹浩然.血管内皮生长因子与胃癌[J].国外医学:消化系疾病分册,2004,24(2):71-73.
- [15] 朱元增,孙培春,吴刚,等.血管内皮生长因子-C 在胃癌中表达情况及对淋巴结转移作用[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,24(5):433-435.
- [16] Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. Oncogene, 2000, 19(49):5598-5605.
- [17] 亓宪银,李大宏,徐林浩.非小细胞肺癌中 VEGF-C、VEGFR-3 mRNA 表达对淋巴结转移和预后的研究[J].重庆医学,2011,40(15):1478-1480.
- [18] 张胜辉,王铁灵,王明松,等.血管内皮生长因子表达与肺癌预后的关系[J].重庆医学,2010,39(16):2157-2158.

- [19] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [20] 王静. 血管内皮生长因子与肿瘤关系研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(4): 337-339.
- [21] 杨柳, 夏庆兰. 原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子与肿瘤坏死因子- α 的变化[J]. 中国基层医药, 2009, 16(2): 227-228.
- [22] Mattern J, Koomägi R, Volm M. Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma[J]. Br J Cancer, 1996, 73(7): 931-934.
- [23] 李墨农, 白岚, 周荣祥, 等. 金属硫蛋白与血管内皮生长因子在前

列腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国全科医学, 2009, 12(20): 1852-1853.

- [24] 朱辉, 贺春语, 王慧娟, 等. 乏氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子 C 及 CD44v6 在食管鳞癌中的表达及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2010, 13(7): 2203-2205.
- [25] 邓应彬, 朱烈烈. 肝细胞癌中血管内皮生长因子的表达与肿瘤进展的关系研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(36): 4083-4085.
- [26] 唐月汀, 焦晓阳. 血管内皮生长因子 C 在恶性肿瘤转移中的作用与临床研究[J]. 汕头大学医学院学报, 2012, 25(3): 176-178.

(收稿日期: 2013-04-03)

• 综 述 •

CA125 对卵巢癌患者免疫功能影响的研究进展^{*}

宋桂瑜, 刘中娟 综述; 郭子建[△] 审校

(中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730)

关键词: 卵巢肿瘤; 免疫功能; CA 125

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2869-02

卵巢癌是恶性程度极高的妇科肿瘤, 是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一, 其病死率居女性生殖系统肿瘤的首位^[1]。近年来, 卵巢癌的发病率逐年上升。晚期(Ⅲ、Ⅳ期)卵巢癌患者 5 年存活率仅为 15%~20%^[2], 原因之一在于其不易被早期发现, 且手术和化疗后的复发率高。糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)对非黏液性卵巢上皮细胞癌的诊断和疗效评价具有很高的灵敏性, 但其特异性较差^[3]。已有大量研究证实, 血清 CA125 对卵巢癌的诊断、疗效评价及预后判断具有较高的应用价值。血清 CA125 的半衰期为 4.8 d, 且代谢很快, 因此, 所测即时结果可反映肿瘤的近期变化状态^[4]。最近发现 CA125 的受体在多种免疫细胞表面高表达, 另有研究表明高浓度 CA125 能抑制机体的细胞免疫功能^[5]。本文对 CA125 的研究现状及其与卵巢癌患者免疫抑制的相关性进行简要综述。

1 CA125 及其受体

1.1 CA125 的分子结构 CA125 是一种相对分子质量为 $200 \times 10^3 \sim 1\,000 \times 10^3$ 的糖蛋白抗原, 它与上皮卵巢癌抗原有关, 又称卵巢相关抗原, 在胚胎发育过程中由体腔上皮细胞表达, 出生后即消失。在成人及胎儿卵巢上皮细胞中并未发现 CA125, 但在卵巢癌细胞中又重新出现^[6]。将人类卵巢浆液性囊腺癌细胞免疫接种家鼠或家兔, 通过淋巴细胞杂交而获得 CA125。2001 年, Yin 等^[7]克隆了 CA125 抗原分子, 并发现此氨基酸序列具有许多黏蛋白分子的特征, 是一种高相对分子质量的蛋白, 并将其命名为 CA125/MUC16。CA125 对卵巢癌具有一定的特异性, 80%~85% 的卵巢上皮肿瘤患者血清 CA125 浓度升高, 且其血清浓度的高低与病情变化密切相关^[8]。

目前, 关于 CA125 基因是位于 19p13.2, 还是位于 19q13.2 上仍有争议。Duffy 等^[3]的研究发现: CA125 基因位于 19p13.2 上。CA125 抗原兼有膜结合型与游离型 2 种形态^[9]。血浆和体液中的 CA125 分别与不同相对分子质量的糖蛋白结合^[10]。对于 CA125 的分子结构至今尚未证实, 研究发现

CA125 主要含半乳糖、N-乙酰氨基葡萄糖和 N-乙酰氨基半乳糖链。蛋白部分富含丝氨酸和苏氨酸, 其中, 富含大量丝氨酸和苏氨酸的 N-末端区域可能作为一个糖基化的连接区域, 而与 CA125 抗体结合的区域可能位于一段高度保守的 C 末端区域, 该区域由 21 个氨基酸组成^[11]。

1.2 CA125 受体 凝集素 9(Siglec-9)已经确定为 CA125 的受体, 它主要表达在 30%~40% 的 CD16(pos)/CD56(dim) 自然杀伤(natural killer, NK)细胞、20%~30% 的 B 细胞和 95% 的单核细胞中^[2], 从外周血中的免疫细胞和卵巢癌患者的腹腔液中均发现了 Siglec-9^[12]。机体对肿瘤的免疫杀伤作用在很大程度上是依靠一个在肿瘤与免疫细胞间形成的免疫突触来实现。研究表明, CA125 抑制免疫突触的形成是肿瘤细胞逃避免疫识别的有效机制^[13]。CA125 通过与免疫细胞表面表达的 Siglec-9 结合, 抑制了免疫突触的形成, 从而保护卵巢肿瘤细胞免遭免疫系统的攻击, 促进卵巢肿瘤细胞的转移和生长。

2 CA125 的免疫抑制机制

2.1 CA125 的表达 体内 CA125 普遍分布于胸膜、腹膜、心包、生殖道、子宫内层和羊膜等间皮组织细胞表面, 当这些部位发生恶性变或受到某些炎症刺激时, 血清 CA125 水平显著升高^[14]。研究表明, CA125 是在细胞内合成并贮存, 因细胞间连接和基膜的阻挡作用不能入血。当组织发生恶变时, 细胞内合成的 CA125 集中到细胞边缘, 使局部细胞膜去极化而转运出胞; 浸润性肿瘤细胞通过破坏细胞间的连接和基膜, 使 CA125 释放入血^[5]。CA125 通过上皮生长因子受体信号途径来进行释放和分泌。释放前 CA125 的丝氨酸和(或)苏氨酸磷酸化, 释放时去磷酸化。因此, 检测血清 CA125 浓度可为恶性肿瘤疾病的诊治提供重要依据^[15]。

2.2 CA125 对免疫细胞的作用 机体对肿瘤细胞的杀伤作用主要依靠细胞免疫, 因此, CA125 对免疫细胞的作用在机体抗肿瘤的过程中起着至关重要的作用。Siglec-9 是表达于 NK 细胞、B 细胞、单核细胞上 CA125 的受体, 卵巢肿瘤细胞通过 Siglec-9-CA125 的相互作用而逃避免疫系统的攻击^[10]。

^{*} 基金项目: 卫生部医药科技发展研究中心专项课题(28-2-3)。 作者简介: 宋桂瑜(1989~), 女, 医学学士, 主要从事肿瘤标志物的研究工作, 现在中国医学科学院肿瘤医院检验科工作(邮编: 100730)。 [△] 通讯作者, E-mail: guozj@pumch.cn。