

• 论 著 •

血浆 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平在肺癌介入治疗前后的表达及意义

张 超

(江苏省泰兴市人民医院检验科 225400)

摘要:目的 探讨肺癌(LC)患者介入治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)、组织多态特异性抗原(TPS)、肿瘤型 M2 丙酮酸激酶(TuM2-PK)的表达及意义。方法 分析该院自 2013 年 1 月至 2015 年 1 月行介入治疗的肺癌患者 60 例,采用酶联免疫吸附法检测前 1 天、术后 1、3、7、14、28 d,VEGF、TPS、TuM2-PK 水平,以及不同治疗结局患者 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平的变化。同期进行健康体检的患者 40 例,为健康对照组。结果 观察组患者介入治疗前 1、3、7、14、28 d 的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平与对照组比较($P < 0.05$, $P < 0.01$)。部分缓解患者的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平较治疗前比较均有显著改善,而病情稳定和病情进展者,VEGF、TPS、TuM2-PK 水平较治疗前比较均有明显升高($P < 0.05$)。结论 肺癌介入治疗前后,VEGF、TPS、TuM2-PK 水平均显著升高,且治疗效果越差,VEGF、TPS、TuM2-PK 水平越高,可以作为肺癌介入治疗的检测指标。

关键词:肺癌; 血管内皮生长因子; 组织多态特异性抗原; 肿瘤型 M2 丙酮酸激酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.07.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)07-0916-03

Levels of plasma VEGF, TPS and TuM2-PK before and after interventional therapy in lung cancer

ZHANG Chao

(Department of Clinical Laboratory, Taixing Municipal People's Hospital, Taixing, Jiangsu 225400, China)

Abstract: Objective To explore the expression and significance of vascular endothelial growth factor (VEGF), tissue polypeptide specificity antigen (TPS) and tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) before and after interventional therapy in lung cancer (LC). **Methods** Sixty cases of LC treated by interventional treatment in our hospital from January 2013 to January 2015 were analyzed. The levels of VEGF, TPS and TuM2-PK on preoperative 1 d, postoperative 1, 3, 7, 14, 28 d were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The change of VEGF, TPS and TuM2-PK levels in the patients with different treatment outcomes was observed. Contemporaneous 40 individuals undergoing healthy physical examination served as the healthy control group. **Results** The levels of VEGF, TPS, TuM2-PK on preoperative 1d, postoperative 3, 7, 14, 28 d had statistical differences between the observation group and control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with pre-treatment, the levels of VEGF, TPS and TuM2-PK in partial remission patients were significantly improved, which in the patients with stable and progressive condition, the levels of VEGF, TPS and TuM2-PK were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of VEGF, TPS and TuM2-PK are significantly elevated before and after interventional treatment in LC patients, moreover the worse the therapeutic efficacy, the higher the levels of VEGF, TPS and TuM2-PK, which can be used as the detection indexes of LC interventional treatment.

Key words: lung cancer; vascular endothelial growth factor; tissue polypeptide specificity antigen; tumor type M2 pyruvate kinase

肺癌是呼吸系统多发恶性肿瘤,其发病率和病死率均居与肿瘤疾病的首位。肺癌的治疗目前仍以外科手术治疗为主,但 2/3 的患者发病时已经失去了手术的机会。介入治疗是目前临床治疗肺癌的常见方法,分为血管性介入治疗和非血管性介入治疗。肺癌的生存率低,生存质量差,肺癌治疗效果的提高,关键在于早发现、早诊断及早治疗^[1]。血管内皮生长因子(VEGF)、组织多态特异性抗原(TPS)、肿瘤型 M2 丙酮酸激酶(TuM2-PK)等细胞因子均参与肿瘤的生长及血管生成,是临床具有诊断价值的肿瘤标记物^[2-4]。但是三者目前较少应用于 LC 的诊断,本组研究探讨 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平在肺癌介入治疗前后表达及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院自 2013 年 1 月至 2015 年 1 月行介入治疗的肺癌患者,60 例患者均经病理检查确诊。其中男 33 例,女 27 例。年龄 42~78 岁,平均(57.2±5.3)岁。原发性肺癌 51 例,恶性淋巴瘤肺转移 5 例,转移性癌 4 例。其中周围型肺癌 23 例,中心型肺癌 37 例;右侧肺癌 26 例,左侧肺癌 34 例;

鳞癌 26 例,腺癌 23 例,腺鳞癌 3 例,大细胞癌 3 例,小细胞癌 5 例。TNM 分期:Ⅱ期 4 例,Ⅲ 47 例,Ⅳ期 9 例。入选标准:Kamofsky 评分≥60,预计存活期≥3 个月;无严重心、肝、肾功能异常;全部入选病例签署知情同意书,并接受本院伦理委员会监督。同期行健康体检的患者 40 例,为对照组。其中男 11 例,女 9 例,年龄 40~67 岁,平均(54.2±3.7)岁。

1.2 方法 60 例肺癌患者均行介入治疗。于介入治疗前 1 d、术后 1、3、7、14、28 d,清晨空腹留取血样标本,标本于 2 h 内低温离心(2 000 r/min、10 min),分离血浆并于 -70 ℃ 下保存。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)的方法检测留取标本血浆中 VEGF、TPS、TuM2-PK 的表达水平,并检测 30 例健康体检人的血浆 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平。试剂盒均购自武汉贝茵莱生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书规定操作。

1.3 疗效评定标准 在治疗前和治疗后 4 周采用 CT 或 B 超进行影像学检查,参照 WHO 的分级判断标准,根据肿瘤大小和临床症状判断疗效。分为:(1)完全缓解:肿瘤完全消失达 4 周以上,症状完全消失;(2)部分缓解:肿瘤缩小>50%,维持时

间达 4 周；(3)稳定：肿瘤缩小 < 50%，或增大 < 25%；(4)进展：肿瘤增大 > 25% 或出现新病灶。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 15.0 软件进行统计分析，计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间均数比较采用成组设计的 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前、后 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平 观察组患者介入治疗前 1、3、7、14、28 d 的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平均显著升高，在介入后 7 d 达最高峰，与对照组比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同治疗结局的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平 根据疗效判断标准，本组 60 例患者治疗 4 周后，未发现有完全缓解病例，部分缓解 32 例，21 例病情保持稳定，7 例病情进展。经检测，发现部分缓解患者的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平较治疗前比较均有显著改善，而病情稳定和病情进展者，VEGF、TPS、TuM2-PK 水平较治疗前比较均有明显升高，且随着病情进展

而升高更明显，上述差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 治疗前 1、3、7、14、28d 的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF (pg/mL)	TPS (U/L)	TuM2-PK (U/mL)
对照组	40	151.4 ± 54.5	62.5 ± 13.3 ^a	7.2 ± 2.5 ^a
观察组	60			
介入前 1 d		784.7 ± 74.2 ^a	148.2 ± 15.1 ^a	23.4 ± 5.8 ^a
介入后 1 d		896.3 ± 97.6 ^a	374.9 ± 28.4 ^b	27.0 ± 7.2 ^a
介入后 3 d		1043.6 ± 124.7 ^b	462.7 ± 34.8 ^b	35.6 ± 10.5 ^b
介入后 7 d		1205.2 ± 163.1 ^b	395.2 ± 31.2 ^b	47.8 ± 13.7 ^b
介入后 14 d		957.4 ± 123.6 ^a	288.8 ± 23.5 ^a	42.7 ± 11.6 ^b
介入后 28 d		903.1 ± 120.3 ^a	174.5 ± 18.4 ^a	32.3 ± 8.4 ^a

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$ 。

表 2 不同治疗结局的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平 ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤标志物	时间	临床疗效			P
		部分缓解 (n=32)	病情稳定 (n=21)	病情进展 (n=7)	
VEGF (pg/mL)	治疗前	789.7 ± 82.3	781.8 ± 73.9	782.7 ± 72.7	>0.05
	治疗后	574.8 ± 53.9	1 132.8 ± 115.4	1 629.3 ± 137.4	<0.05
	P	<0.05	<0.05	<0.05	
TPS (U/L)	治疗前	145.7 ± 17.1	151.2 ± 15.9	153.9 ± 17.6	>0.05
	治疗后	83.7 ± 9.6	197.5 ± 19.6	238.4 ± 22.7	<0.05
	P	<0.05	<0.05	<0.05	
M2-PK (U/mL)	治疗前	23.8 ± 6.1	24.3 ± 6.1	21.6 ± 8.2	>0.05
	治疗后	16.5 ± 5.3	34.5 ± 7.7	40.8 ± 11.4	<0.05
	P	<0.05	<0.05	<0.05	

3 讨论

LC 生长和转移离不开新生血管生成，VEGF 为血管生成的主要调控因子，其直接与内皮细胞表面上的特异性受体结合，作用于血管内皮细胞的生长因子，调节造血干细胞的发育、细胞外基质的重塑、和炎性细胞因子的再生^[5]。VEGF 水平升高代表着肿瘤血管形成速度加快，肿瘤细胞的生长活跃密切，肿瘤处于快速生长过程中，易产生大量结构和功能异常的肿瘤血管，加速肿瘤的形成。大量研究表明，VEGF 水平上调代表肿瘤细胞的生长活跃密切，并且与肿瘤的分期、转移和预后密切相关^[6-7]，认为 VEGF 参与了血管、淋巴管的生成及局部淋巴结的转移^[8]。胡瑛等^[9]对 21 例 NSCLC 患者手术前后血清 VEGF 的动态观察发现术后 1 d 的 VEGF 即较术前显著升高，且术后持续升高，至第 14 天达峰值，此后开始下降，但术后 28 d 时仍显著高于术前水平。夏冬平等^[10]报道指出 NSCLC 患者术后血清 VEGF 水平会较术前升高。本组研究结果显示，在介入治疗后，患者的 VEGF 水平逐渐升高，在介入后 7 d 达最高峰，其后逐渐下降，与上述文献报道基本一致。

TPS 是蛋白类抗原物质，为细胞角蛋白抗体能够识别的组织抗原的可溶性片段，在细胞分裂时释放，TPS 高表达并大量入血，具有癌胚蛋白的特征，与肿瘤细胞的 DNA 合成相关联，在肿瘤细胞增殖活跃期其高表达^[11]。在恶性肿瘤中过度

表达，其在 LC 患者中特异性及阳性率高达 95% 及 100%，可以作为诊断 LC 的特异性诊断标记物^[12]。TPS 在 LC 各个阶段均有较高表达，其血清水平可反映肿瘤细胞的活性和增殖分裂的情况，可用于肿瘤患者的诊断、疗效观察及预后的判断^[13-14]。

TuM2-PK 是主要以无活性的二聚体形式存在于肿瘤组织中，主要表达于肺、正常肾脏的远曲小管、胚胎和未分化或增生的组织。TuM2-PK 与 ATP、1,6-二磷酸果糖、丝氨酸在不同的癌蛋白之间相互作用，在氧气及血液供应不足时，也可以促进也有氧糖酵解，因此可以促进肿瘤细胞大量增生，为肿瘤细胞提供了选择性生长优势，促进肿瘤形成和转移^[15-16]。现在研究认为在不同组织来源的肿瘤患者体内均存在 TuM2-PK 过度表达，TuM2-PK 与 LC 患者的病理分期及是否有淋巴结转移也有一定的关系，病理分期严重或者有淋巴结转移，则 TuM2-PK 为高表达，因此 TuM2-PK 可用来测定肿瘤存在的状态及转化、增殖情况^[17]。

本组研究表明，在肺癌患者中 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平显著高于健康对照组，表明 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平可以作为 LC 患者的肿瘤标志物。经过介入治疗后，这三者的水平均显著升高，在术后 7 d 达到最高值；另一方面，通过分析不同治疗结局患者的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平，发现部分缓

解的患者 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平较治疗前比较均有显著改善,而病情稳定和病情进展者则较术前有显著升高,提示 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平的变化可以反映肺癌患者的病情转归。究其原因,笔者认为可能是:介入治疗后局部化疗药物浓度显著升高,可达到静脉给药时数倍至数十倍,同时减少了药物与血浆蛋白的结合从而增加了游离药物的浓度,对肿瘤组织有很高的细胞毒性作用,此外明胶海绵栓塞肿瘤供血血管,阻断肿瘤血供,共同作用下导致肿瘤细胞发生不同程度的凝固性坏死及凋亡,大量细胞内肿瘤标志物释放入血,肿瘤细胞凋亡坏死的同时,激活了肿瘤细胞信号调节途径,使得多种标志物蛋白的转录活性增加;另一方面,介入治疗后未坏死的肿瘤细胞大部分处于刺激性增生状态,从而释放大量的标志物入血,两者共同导致了在介入治疗后的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平显著升高。但是 VEGF、TPS、TuM2-PK 三者之间的相互关系,及其在介入手术后的动态变化,本研究只是初步涉及,尚需后续研究进一步验证。

参考文献

- [1] Daly BD, Cefolio RJ, Krasna MJ. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2011, 28(7): 721-732.
- [2] Shenberger JS, Zhang L, Powell RJ, et al. Hypoxia enhances VEGF release from A549 cells via post-transcriptional processes[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(5): 844-852.
- [3] 殷平, 李才, 宋学. 结肠癌 MMP-9 和 VEGF 的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(7): 487-490.
- [4] Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, et al. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(3): 265-276.
- [5] Ouyang N, Williams JL, Rigas B. NO-donating aspirin inhibits angiogenesis by suppressing VEGF expression in HT-29 human colon cancer mouse xenografts[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(9): 1794-1798.
- [6] 李垣, 胡守友. 肺癌患者血清 CEA, CA242, VEGF 联合检测的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(9): 1168-1169.
- [7] Burstein HJ, Chen YH, Parker LM, et al. VEGF as a

marker for out. come among advanced breast cancer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7871-7877.

- [8] 林允恩, 刘祖宏, 蔡伟明. VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(6): 521-522.
- [9] 胡瑛, 李宝兰, 韩毅, 等. 非小细胞肺癌患者围手术期血清 VEGF 水平变化与临床特征的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(5): 535-539.
- [10] 夏冬平, 曾玉兰, 宋松林, 等. 非小细胞肺癌患者介入治疗前后血清 HIF-1 α 、VEGF 的变化及相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(6): 1201-1203.
- [11] 席菁乐, 郑航, 罗荣城. TPS, CYFRA21-1 和 CEA 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2299-2300.
- [12] 胡晓蕴, 吴巧珍, 赵金泉. 联合检测胸腔积液和血清肿瘤标志物 VEGF、TPS、CEA 的临床价值[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(7): 795-797.
- [13] Kulpa J, Wojcik E, Radkowski A, et al. CYFRA211, TPAM, TPS, SCCAg and CEA in patients with squamous cell lung cancer and in chemical industry workers as a reference group[J]. Anticancer Res, 2000, 20(50): 5035-5040.
- [14] 常建伟, 权永志, 安君丽, 等. 乳腺癌患者血清 MMP-9 和 TPS 的表达及意义[J]. 河北医药, 2011, 33(23): 3598-3599.
- [15] Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth[J]. Nature, 2008, 452(2): 230-233.
- [16] Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, et al. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading[J]. Semin Cancer Biol, 2005, 15(4): 300-308.
- [17] Mazlurek S, Bosekhek CB, Hugo F, et al. Pgrubate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading[J]. Sen in Cancer Biol, 2005, 15(4): 300-308.

(收稿日期: 2016-09-14 修回日期: 2016-12-25)

(上接第 915 页)

- tuberculosis infection: an update[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(3): 177-184.
- [9] 刘荣梅, 马丽萍, 张立群, 等. γ 干扰素释放分析试验在肺结核病中的诊断价值[J]. 北京医学, 2015, (2): 51-54.
 - [10] Arias-Guillen M, Riestra S, De Francisco RA, et al. T-Cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(2): 329-338.
 - [11] Abubakar I, Stagg HR, Whitworth HA. How should I interpret an interferon gamma release assay result for tu-

berculosis infection? [J]. Thorax, 2013, 68(3): 298-301.

- [12] Park H, Shin JA, Kim HJ, et al. Whole blood interferon-gamma release assay is insufficient for the diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(3): 725-731.
- [13] Briere M, Sotto A, Audrain M, et al. Use of interferon gamma release assays in clinical practice: review of QuantiFERON-TB prescription in a French university hospital [J]. Scand J Infect Dis, 2014, 46(5): 392-396.

(收稿日期: 2016-10-27 修回日期: 2016-12-29)