

肺癌和乳腺癌患者血管内皮生长因子水平及其临床意义

殷运菊¹, 徐 威^{1△}, 张青云², 张 濛² (1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所检验科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

【摘要】 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)血清水平与肺癌和乳腺癌临床病理参数的相关性以及与癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细菌角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和糖链抗原 15-3(CA15-3)联合诊断的意义。**方法** 采用 ELISA 检测 77 例肺癌患者、41 例乳腺癌患者和 164 例健康体检者血清 VEGF 的水平;采用电化学发光免疫分析法检测肺癌患者血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 和乳腺癌患者血清 CEA、CA15-3 的水平,并对结果进行统计分析。**结果** 肺癌组和乳腺癌组血清 VEGF 水平分别为 (234.08 ± 187.33) 、 (229.20 ± 187.33) pg/mL,分别高于肺癌健康对照组和乳腺癌对照组 ($P < 0.05$)。血清 VEGF 水平与乳腺癌的肿瘤大小差异有统计学意义 ($t = -2.520, P < 0.05$)。VEGF 对肺癌和乳腺癌的诊断灵敏度分别为 62.3% 和 61.0%,均明显高于其他临床常见标志物,特异性分别为 82.0% 和 70.7%。VEGF 与 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 和 CA15-3 的联合检测诊断肺癌和乳腺癌的灵敏度分别是 80.5% 和 70.4%。**结论** VEGF 与 CEA、NSE、CYFRA21-1、SCC 和 CA15-3 的联合检测能明显提高对肺癌和乳腺癌的诊断灵敏度,在肺癌和乳腺癌的筛查、临床诊断方面具有重要的临床意义。

【关键词】 血管内皮生长因子; 肿瘤标志物; 肺癌; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)20-3023-03

Serum vascular endothelial growth factor level in patients with lung cancer and breast cancer and its clinical significance

YIN Yun-ju¹, XU Wei^{1△}, ZHANG Qing-yun², ZHANG Meng² (1. Life Science and Biological Pharmaceutical College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. Key Laboratory of Carcinogenesis Translational Research, Ministry of Education/Department of Clinical Laboratory, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlations between serum vascular endothelial growth factor(VEGF) level with clinicopathological parameters in the patients with lung cancer and breast cancer, and the significance of the combined diagnosis of CEA, NSE, CYFRA21-1, SCC and CA15-3. **Methods** Serum VEGF level was detected by ELISA in 77 patients with lung cancer, 41 patients with breast cancer and 164 healthy controls. Serum CEA, NSE, CYFRA21-1 and SCC levels in lung cancer patients and serum CEA, CA15-3 levels in breast cancer patients were detected by electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA). The detection results were performed the statistical analysis. **Results** The serum VEGF levels in the lung cancer group and the breast cancer group were (234.08 ± 187.33) pg/mL and (229.20 ± 187.33) pg/mL respectively, which were significantly higher than those in the healthy control group of lung cancer and the control group of breast cancer ($Z = -4.196, t = -3.810, P < 0.05$). Serum VEGF level and tumor size had the statistical significance ($t = -2.520, P < 0.05$). The sensitivities of VEGF for the diagnosis of lung cancer and breast cancer were 62.3% and 61.0% respectively, which were significantly higher than those in the other common clinical tumor markers and their specificities were 82.0% and 70.7% respectively. The sensitivities of the combined detection of VEGF, CEA, NSE, CYFRA21-1, SCC and CA15-3 for diagnosing lung cancer and breast cancer were 80.5% and 70.4% respectively. **Conclusion** The combined detection of VEGF with CEA, NSE, CYFRA21-1, SCC and CA15-3 can significantly improve the diagnostic sensitivities to lung cancer and breast cancer, which may have an important clinical significance for the screening and clinical diagnosis of lung cancer and breast cancer.

【Key words】 vascular endothelial growth factor; tumor markers; lung cancer; breast cancer

肺癌和乳腺癌是我国常见的恶性肿瘤^[1]。统计显示,肺癌发病率和病死率在男性中均居第 1 位;乳腺癌和肺癌发病率在女性中分别居第 1 位和第 2 位,病死率分别居第 5 位和第 1 位^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种促进血管生成的刺激因子,具有很强的促进血管内皮细胞分裂增殖以及增强毛细血管通透性的能力,其血清学水平与血管内皮细胞增殖、迁移

和血管构建水平相关^[3-4],是一种新的血液肿瘤标志物^[5-6]。大量的研究表明,VEGF 在肺癌^[7]、乳腺癌^[8]、结直肠癌^[9]等患者血清中水平较正常人有明显升高,在肿瘤的筛查临床诊断,疗效评价等方面具有巨大的潜在应用价值。因此,本研究以肺癌和乳腺癌为代表,旨在观察肺癌和乳腺癌患者血清 VEGF 的表达水平及与肿瘤临床病理参数的相关性;比较 VEGF 与癌

胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)等血清学肿瘤标志物的诊断和联合诊断能力,考察血清 VEGF 水平在肺癌和乳腺癌两种常见癌症中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2013 年 5~10 月到北京大学肿瘤医院就诊的肺癌、乳腺癌患者中随机选取研究对象,收集肺癌 77 例,乳腺癌 41 例,癌症患者均经过组织病理学确诊。肺癌组中男 50 例,女 27 例,年龄 39~83 岁,中位年龄 62 岁。乳腺癌组患者均为女性,年龄 30~78 岁,中位年龄 52 岁。收集同期健康体检者 89 例,作为肺癌健康对照组,其中男 57 例,女 32 例,年龄 21~59 岁,中位年龄 45 岁。选取女性健康体检者 75 例,作为乳腺癌健康对照组,年龄 21~59 岁,中位年龄 40 岁。本研究经本院医学会伦理学委员会批准,各研究对象均签署知情同意书。肺癌和乳腺癌的患者组与肺癌健康对照组、乳腺癌健康对照组间年龄比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.2 方法 癌症患者于住院后次日清晨、健康对照组于体检当日清晨空腹抽取外周血静脉血 5 mL,4 000 r/min 离心 5 min,分离血清,置-80℃保存。VEGF 检测采用固相夹心 ELISA(北京健平金星生物医药科技有限公司),反应板分别设标准孔、空白孔和待测样品孔,每孔加入相应的标准品、样品稀释液和血清样品,同时各设 2 个复孔,将 VEGF 的标准品由 400 pg/mL 进行倍比稀释,具体步骤按照试剂盒说明书进行,其正常参考值为 142.2 pg/mL,以大于正常参考值判为阳性。血清 CEA、NSE、细菌角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和糖链抗原 15-3(CA15-3)的检测采用电化学发光免疫分析法(罗氏 E170 电化学免疫分析系统),其正常参考值分别为 5.0、15.2、3.3、1.5 ng/mL 和 25.0 U/mL,以大于正常参考值判为阳性。

1.3 统计学处理 用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单个独立样本 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验;若数据呈正态分布,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;若数据呈偏态分布,采用秩和检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较用 Kruskal-Wallis H 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。诊断效能评价以敏感性和特异性表示。

2 结果

2.1 肺癌和乳腺癌患者血清 VEGF 的表达水平 肺癌患者血清 VEGF 的表达水平为(234.08±187.33)pg/mL,明显高于肺癌对照组血清 VEGF 的表达水平(87.50±95.71)pg/mL($Z=-4.196,P<0.05$);乳腺癌患者血清 VEGF 的表达水平为(229.20±187.33)pg/mL,明显高于乳腺癌对照组血清 VEGF 的表达水平(109.32±100.31)pg/mL($t=-3.810,P<0.05$)。

2.2 血清 VEGF 水平与肺癌临床病理参数的相关性 肺癌组中,肿瘤大于或等于 3.7 cm 的患者与肿瘤小于 3.7 cm 的患者血清 VEGF 水平差异无统计学意义($t=-2.029,P=0.055$);未发现 VEGF 水平与肺癌患者其他临床病理特征(如性别、年龄、病理类型、有无淋巴结转移和 TNM 分期)有相关性。见表 1。

2.3 血清 VEGF 水平与乳腺癌临床病理参数的相关性 乳腺癌组中,肿瘤大于或等于 2.0 cm 的患者血清 VEGF 水平明显高于肿瘤小于 2.0 cm 的患者($P<0.05$)。未发现 VEGF 水平与乳腺癌患者其他临床病理特征(如性别、有无淋巴结转移和 TNM 分期)有相关性,见表 2。

表 1 肺癌患者血清 VEGF 表达水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	<i>P</i>
性别			0.765
男	50	244.01±375.64	
女	27	212.20±203.85	
年龄			0.431
<60 岁	41	236.83±395.70	
≥60 岁	36	228.33±223.46	
肿瘤大小			0.055
<3.7 cm	48	161.14±139.70	
≥3.7 cm	22	396.38±535.60	
未知	7	—	
病理类型			0.83
小细胞癌	30	192.80±167.51	
腺癌	35	237.01±249.25	
鳞癌	9	266.92±467.97	
未知	3	—	
淋巴结转移			0.791
无	20	183.24±166.62	
有	52	238.94±364.04	
未知	5	—	
临床分期*			
I~II 期	12	240.40±159.21	0.865
III 期	9	200.22±196.58	
IV 期	23	207.93±207.34	
局限期	10	172.52±177.46	0.757
广泛期	20	319.92±557.45	
未知	3	—	

注:* I~IV 分期只针对于非小细胞肺癌,局限期、广泛期针对于小细胞肺癌;—表示无数据。

表 2 乳腺癌患者血清 VEGF 表达水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	<i>P</i>
年龄			0.453
<50 岁	19	205.24±184.40	
≥50 岁	22	249.90±191.64	
肿瘤大小			0.016
<2.0 cm	17	161.14±139.70	
≥2.0 cm	20	396.38±535.60	
未知	4	—	
淋巴结转移			0.409
无	25	209.59±175.60	
有	16	259.85±206.40	
TNM 分期			0.263
0~I 期	10	197.61±156.20	
II 期	22	206.46±189.56	
III~IV 期	9	319.90±204.36	

注:—表示无数据。

2.4 VEGF 与其他指标在诊断乳腺癌和肺癌的灵敏度比较

对于乳腺癌, VEGF 的诊断灵敏度为 61.0%, 特异性为 82.0%, 明显高于 CEA(9.8%)、CA15-3(15.4%) 的灵敏度, 三者联合检测的诊断灵敏度为 63.4%。对于肺癌, VEGF 的诊断灵敏度为 61.0%, 特异性为 70.7%, VEGF 对肺癌的诊断灵敏度高于 CEA(35.6%)、NSE(44.5%)、CYFRA21-1(26.3%) 和 SCC(12.5%), 5 项联合检测的诊断灵敏度为 80.5%。

3 讨 论

VEGF 具有很强的促进血管内皮细胞分裂增殖及增强毛细血管通透性的能力, 是目前发现的作用最强的促进血管生成的刺激因子^[3-4]。在健康人体中, 血小板、肌肉细胞、基质细胞可分泌 VEGF, 但血液水平相对较低, 而绝大部分肿瘤细胞高表达 VEGF^[10]。1994 年 Kondo 等^[11]首次提出, VEGF 可能是肿瘤的一种广谱血液学标志物, 随后得到了大量研究的证实^[11]。有研究发现, 非小细胞肺癌和乳腺浸润性导管癌患者血清 VEGF 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 而且其水平与肿瘤分期、有无淋巴结转移、肿瘤治疗和预后等有关($P < 0.05$), 其检测在非小细胞肺癌和乳腺癌的诊断和预后等方面具有重要的临床应用价值^[12]。本研究显示, 肺癌和乳腺癌患者血清 VEGF 水平明显高于各自健康对照组($P < 0.05$), 表明 VEGF 作为一种较新的血清肿瘤标志物, 在肺癌和乳腺癌诊断方面具有一定的临床应用价值。

著名的 Folkman 理论证实肿瘤组织生长范围超过 2~3 mm³ 时, 必须依靠血管生成来提供足够的氧气和营养物质维持肿瘤组织的快速生长, 而 VEGF 是作用最强的促进血管生成的刺激因子, 对于肿瘤血管的生成必不可少^[10,13]。本实验显示, 乳腺癌肿瘤大于或等于 2.0 cm 组血清 VEGF 水平明显高于小于 2.0 cm 组($P < 0.05$), 但未发现肺癌大于或等于 3.7 cm 和小于 3.7 cm 两组间 VEGF 有明显差别, 但有 VEGF 随肺癌组织增大而升高的趋势($P = 0.055$), 可能是本实验样本量较小的缘故, 增加大样本量两组间可能会出现差别。因此, 血清 VEGF 水平与肿瘤大小存在一定的正相关性, 其检测对于肺癌和乳腺癌的辅助诊断和疗效评价具有一定的临床应用前景。

有研究显示, 患者血清 VEGF 水平与肺癌有无淋巴结转移、TNM 分期和组织病理学分型等临床病理特征也存在一定相关性^[13], 但本实验结果未发现血清 VEGF 水平与上述临床病理特征有明显相关性, 可能是因为本实验选取的样本量有限, 患者选取中存在一定的随机性, 部分患者接受过一定的治疗的原因。

单一的肿瘤标志物难以准确反映肿瘤的复杂性, 因此, 采用联合检测将是提高肿瘤标志物诊断价值的有效方法。目前临床常见的用于肺癌临床诊断的肿瘤标志物有 CEA、NSE、CYFRA21-1 和 SCC, 用于乳腺癌临床诊断的肿瘤标志物有 CEA 和 CA15-3。本实验中, 通过比较发现 VEGF 对肺癌和乳腺癌的诊断灵敏度均明显高于其他肿瘤标志物, 特异性分别为 82.0% 和 70.7%; 并且 VEGF 与其他几种常见肿瘤标志物的联合检测能明显提高对肺癌和乳腺癌诊断的灵敏度。VEGF 作为一种比较新的肿瘤标志物, 在肺癌和乳腺癌中高表达, 与肿瘤的大小存在一定的正相关性。因此, VEGF 在肺癌、乳腺癌的筛查和临床诊断方面具有一定的临床应用价值, 是目前临

床应用的肿瘤标志物的重要补充。

参考文献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2010 [J]. Chin J Cancer, 2014, 33(3): 402-405.
- [2] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [3] Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer [J]. Oncology, 2005, 69(3): 4-10.
- [4] Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth [J]. Eur Cytokine Netw, 2009, 20(4): 158-163.
- [5] Latham AM, Molina-Paris C, Homer-Vanniasinkam S, et al. An integrative model for vascular endothelial growth factor A as a tumour biomarker [J]. Integr Biol, 2010, 2(9): 397-407.
- [6] Jia WR, Chai WM, Tang L, et al. Three-dimensional contrast enhanced ultrasound score and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging score in evaluating breast tumor angiogenesis: correlation with biological factors [J]. Eur J Radiol, 2014, 83(7): 1098-1105.
- [7] Zhang Y, Wu JZ, Zhang JY, et al. Detection of circulating vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in non-small cell lung cancer using Luminex multiplex technology [J]. Oncol Lett, 2014, 7(2): 499-506.
- [8] Lawicki S, Bedkowska GE, Szmitkowski M. VEGF, MCSF and CA 15-3 as a new tumor marker panel in breast malignancies: a multivariate analysis with ROC curve [J]. Growth Factors, 2013, 31(3): 98-105.
- [9] Inanç M, Er Ö, Karaca H, et al. Prognostic value of tumor growth factor levels during chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Med Oncol, 2012, 29(5): 3119-3124.
- [10] Kondo S, Asano M, Matsuo K, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is detectable in the sera of tumor-bearing mice and cancer patients [J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1221(2): 211-214.
- [11] Zhang J, Yin L, Wu J, et al. Detection of serum VEGF and MMP-9 levels by Luminex multiplexed assays in patients with breast infiltrative ductal carcinoma [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(1): 175-180.
- [12] Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1207-1225.
- [13] 邹永祎, 王智刚, 张克新, 等. 肺癌患者血清畸胎瘤衍生生长因子、VEGF 和 TK1 水平及临床意义 [J]. 临床检验杂志, 2014, 32(6): 414-417.