

文章编号:1005-6947(2004)01-0050-03

·综述·

# 血液中血管内皮生长因子和肿瘤的研究进展

郑江华<sup>1</sup>综述 罗开元<sup>2</sup>, 时德<sup>1</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院 血管外科, 重庆 400016; 2. 云南省第二人民医院 普外科, 云南 昆明 650021)

**摘要:**通过 CBMDisc 和 MEDLINE 的搜索,对血液中血管内皮生长因子(VEGF)和肿瘤预后的关系作一综述。大量研究证实肿瘤中 VEGF 高表达与多数肿瘤预后呈负相关;不同肿瘤患者血液中 VEGF 水平对预后和对抗癌治疗的效果有预测和监测作用。检测血液 VEGF 方法简便,非侵入性,可提供传统的临床病理学所不能提供的新信息。

**关键词:**血管内皮生长因子/血液;肿瘤/诊断;预后;综述文献

**中图分类号:**Q58; R44 **文献标识码:**A

近年来肿瘤领域内研究的重大进展之一是确立了肿瘤血管生成(angiogenesis)在肿瘤发展中的重要地位<sup>[1]</sup>。肿瘤血管生成由一系列血管生成因子与抑制因子间的相互作用来调节的,其中血管内皮生长因子(VEGF)是目前发现最重要的血管生长因子,它与肿瘤患者预后是近几年的研究热点。本文仅以血液中 VEGF 来源、生物学意义及其临床意义为重点综述如下。

**收稿日期:**2003-01-23;

**修订日期:**2003-11-26。

**作者简介:**郑江华(1975-),男,重庆岳池人,重庆医科大学附属第一医院住院医师,主要从事血管外科及肿瘤方面的研究。

## 1 VEGF 来源和生物学意义

VEGF 是一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂素。其主要生物学功能:(1)选择性增强血管内皮细胞有丝分裂,刺激内皮细胞增殖并促进血管形成;(2)升高血管尤其是微小血管的渗透性,使血浆大分子外渗沉积在血管外基质中,为肿瘤细胞的生长和新生毛细血管网的建立提供营养。总体来看,血液中 VEGF 水平在人类的多数肿瘤中是一种有用的预测因子。有文献<sup>[2~4]</sup>证实血液的 VEGF 是所建立的预后参数(如淋巴结转移和肿瘤分期)中较强的,独立的预后因

子。然而也有研究证实:尽管肿瘤中的 VEGF 表达是肿瘤(如肺癌、卵巢癌)重要的预后因子,但血清中 VEGF 与预后无关系<sup>[5,6]</sup>。造成不同结果的原因主要是由于血液中 VEGF 可能还来源于其他细胞,侵入肿瘤的淋巴细胞和巨噬细胞以及多种血细胞(如嗜中性细胞,血小板等)都可表达 VEGF<sup>[7~9]</sup>。健康成人血液中 VEGF 水平较低,它们是由上述的正常细胞分泌的。几乎所有研究都证实肿瘤患者血液中的 VEGF 水平较健康人血液 VEGF 为高。关于肿瘤细胞和非肿瘤细胞分泌 VEGF 的相关性研究结果存在一定的差异。肿瘤患者 VEGF 主要

[17] Thomas JW, Kuo MD, Chawla M, et al. Vascular gene therapy [J]. Radio Graphics, 1998, 18: 1373 - 1394.

[18] Dizhe EB, Akifiev BN, Missul BV, et al. Receptor-mediated transfer of DNA-galactosylated poly-L-lysine complexes into mammalian cells in vitro and in vivo [J]. Biochemistry (Mosc). 2001, 66 (1): 55 - 61.

[19] Nabel EG, Nabel GJ. Gene-transfer

approaches to vascular disease [A]. In: Mockrin SC. Molecular Genetics and Gene Therapy of Cardiovascular Diseases [M]. New York: NY Dekker, 1996 487 - 511.

[20] Lemarchand P, Jones M, Yamada I, et al. In vivo gene transfer and expression in normal uninjured blood vessels using replication-deficient recombinant adenovirus [J]. Circ Res, 1993, 72 (5): 1132 - 1138.

[21] Jejurikar SS, Welling TH, Zelenock

JA, et al. Induction of angiogenesis by lidocaine and basic fibroblast growth factor: a model for in vivo retroviral-mediated gene therapy [J]. J Surg Res, 1997, 67 (2): 137 - 146.

[22] Willard JE, Landau C, Glanman B, et al. Genetic modification of the vessel wall: comparison of surgical and catheter-based techniques for delivery of recombinant adenovirus [J]. Circulation, 1994, 89 (5): 2190 - 2197.

由肿瘤细胞分泌的四条证据如下:

(1) Poon 等<sup>[10]</sup> 研究证实, 血液中 VEGF 与肿瘤中的 VEGF 表达呈正相关。(2) 肿瘤切除后血液中 VEGF 水平显著降低<sup>[11]</sup>, 说明由肿瘤细胞分泌的 VEGF 占总的 VEGF 相当大的比例。(3) 结直肠癌患者肠系膜血液中的 VEGF 水平是周围血液中 VEGF 水平的几倍<sup>[12]</sup>; 肾细胞癌患侧肾静脉血液 VEGF 水平明显高于对侧肾静脉血液中 VEGF 水平<sup>[13]</sup>。上述结果都支持血液中的 VEGF 主要由肿瘤细胞分泌。(4) 恶性腹水和胸水中相当高的 VEGF 水平提示体液中的 VEGF 大部分系由肿瘤细胞分泌<sup>[11]</sup>, 这也间接证明了血液中 VEGF 大部分是由肿瘤细胞分泌的。

由于血液中 VEGF 来源不同, 故用血清还是用血浆测定 VEGF 的水平存在争议。Gunsilius 和 Banks 等<sup>[14,15]</sup> 研究证明: 凝集时, 血清中大多数 VEGF 来自血小板, 并且血浆的 VEGF 水平较血清中的 VEGF 低得多。Poon 等<sup>[10]</sup> 报道血小板数量和血清 VEGF 水平显著相关。因此 Banks 等<sup>[15]</sup> 提出应该用血浆测定血液中 VEGF 水平。然而, 用血清标本测定血液中 VEGF 的大多数研究显示, 血清 VEGF 和肿瘤分期以及患者的生存显著相关, 即血清 VEGF 水平越高, 肿瘤的分期越高, 患者的生存时间越短<sup>[10,16]</sup>。Salgado 等<sup>[17]</sup> 认为血小板可能通过内吞并浓缩肿瘤细胞分泌的 VEGF, 从而具有贮存生物活性的 VEGF, 血小板本身则不产生 VEGF, Salven 等<sup>[18]</sup> 研究证实肿瘤患者血小板内的 VEGF 较健康者高好几倍; 如果考虑血小板计数, 那么肿瘤患者的血液 VEGF 显著高于健康者血液 VEGF。Salgado 和 Salven 等<sup>[17,18]</sup> 提出应该用血清或整个血液成分而不用血浆来测定肿瘤患者血液中的 VEGF。

由于血小板贮存 VEGF 的作用, 它可阻止血液的 VEGF 介导的血管生成<sup>[17]</sup>。Bastida 等<sup>[19]</sup> 研究表明凝集性增高的血小板和肿瘤细胞经黏附因子激活的血小板对肿瘤的血道转移起着

重要作用。Verheul 等<sup>[20]</sup> 也证明了血小板集聚和激活与 VEGF 的高表达的关系。因此, 由于血小板活性增加, 肿瘤中 VEGF 的表达和血清 VEGF 表达可能有间接的关系。这也部分解释了肿瘤患者血清 VEGF 所表达的原因。

肿瘤患者血液中 VEGF 增高的生物学意义还有待探讨。血液中的肿瘤细胞与内皮细胞相互作用使血小板活性增高, 从而释放 VEGF, 这可能对肿瘤细胞侵袭性及远处器官的转移有一定作用<sup>[17,18]</sup>。健康人血液中少量的 VEGF 的生物学作用也甚明了, 有推测认为血液中 VEGF 可维持血管内皮细胞少量的再生以补偿正常器官血管网的“耗损”。

## 2 血液中 VEGF 的临床意义

### 2.1 与预后的关系

血液中 VEGF 水平是对预后具有重要价值, 特别是对于早期肿瘤、淋巴结阴性的患者。除了提供预后信息外, 对复发率高的患者还有选择辅助治疗措施的意义, 术前患者血液中 VEGF 水平可预测肿瘤的侵袭程度(如有侵袭血管和淋巴结转移), 对肿瘤侵袭性高的患者有助于术前选择新的辅助治疗。Poon 等<sup>[10]</sup> 证实肝细胞癌患者术前血清 VEGF 水平可预测微小的静脉侵袭; Kumar 等<sup>[21]</sup> 的研究表明结直肠癌患者术前血清 VEGF 水平可预测肿瘤的分期。而此前肿瘤的侵袭性和分期的信息需在肿瘤切除后的组织学检查才能获得。

### 2.2 肿瘤复发的预测

已有文献报道乳癌<sup>[11]</sup>, 结直肠癌<sup>[22]</sup> 和卵巢癌<sup>[23]</sup> 手术切除后血清 VEGF 显著下降。在上述研究中观察到原发肿瘤切除后复发患者血清 VEGF 最初下降, 之后又持续升高或再次升高<sup>[11,23]</sup>。相反, 未复发的患者血清 VEGF 水平在手术切除肿瘤后持续下降。然而, 由于病例数少, 且未做前瞻性研究, 上述结果仅是初步的。

### 2.3 肿瘤治疗效果的预测和监测

迄今还没有一种可靠和标准的指

标来预测肿瘤治疗的效果, 肿瘤血管生成的活性是影响肿瘤细胞增生率的一个主要因素, 因此血管生成和细胞毒性抗癌治疗的效果可能有一定的关系。此外, 肿瘤的微血管密度可能影响抗癌药物的组织扩散能力; 血管生成活性也可能影响肿瘤内局部氧基血红素, 从而影响肿瘤对放疗的效果。Hyodo 等<sup>[24]</sup> 发现化疗前后的血浆 VEGF 水平能预测晚期胃癌和结肠癌疗效, 而癌胚抗原(CEA)则没有预后意义。Salven 等<sup>[18]</sup> 发现, 治疗前血清 VEGF 高水平能预测小细胞肺癌对化疗不敏感, 效果不佳。以上实验证明血清 VEGF 可预测肿瘤对化疗的效果。

## 3 有待解决的问题和研究方向

临床上, 检测血液和肿瘤组织中 VEGF, 前者具有非侵袭性, 方便, 更可行的优点。血清 VEGF 水平有助于评价肿瘤患者的疾病状况。然而血清 VEGF 在癌症病例常规运用之前, 尚需有前瞻性研究以证实目前报道的结果; 需要大规模研究来确定血清 VEGF 标准水平, 进一步阐明血液中 VEGF 的来源、血小板与血液中 VEGF 的关系, 从而确定血液中 VEGF 的检测是用血清、血浆, 还是全血。目前血液中血管生成因子的研究主要集中癌症患者单个血管生成因子的预后意义, 而血液中多个血管生成因子比单个血管生成因子可能提供更多准确的信息。血液中血管生成因子与临床相关性的研究很多, 但很少涉及其生物学意义; 血液中血管生成因子、内皮细胞、正常细胞及肿瘤相互作用的分子研究有助于阐明肿瘤侵袭血管和转移的机制。

## 参考文献:

- [1] Barinaga M. Designing therapies that target tumor blood vessels [J]. *Science*, 1997, 275 (5299): 482 - 484.
- [2] Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, et al. Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma [J]. *Cancer Lett*,

- 2000, 153 (1-2): 7-12.
- [3] Miyake H, Hara I, Yamanaka K, *et al.* Elevation of serum level of vascular endothelial growth factor as a new predictor of recurrence and disease progression in patients with superficial urothelial cancer [J]. *Urology*, 1999, 53 (2): 302-307.
- [4] Chen CA, Cheng WF, Lee CN, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor in epithelial ovarian neoplasma correlation with patient survival [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74 (2): 235-240.
- [5] Brattstrom D, Bergqvist M, Larsson A, *et al.* Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera from non-small cell lung cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18 (2A): 1123-1127.
- [6] Abendstein B, Daxenbichler G, Windbichler G, *et al.* Predictive value of uPA, PAI-I, HER-2 and VEGF in the serum of ovarian cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20 (11B): 509-572.
- [7] Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, *et al.* Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancer express vascular endothelial growth factor: A potential role for T cells in angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 1995, 55 (18): 4140-4145.
- [8] Mohle R, Green D, Moore MA, *et al.* Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 (2): 663-668.
- [9] Webb NJ, Myers CR, Watson CJ, *et al.* Activated human neutrophils express vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *Cytokines*, 1998, 10 (4): 254-257.
- [10] 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.
- [11] Kraft A, Weindel K, Ochs A, *et al.* Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease [J]. *Cancer*, 1999, 85 (1): 178-187.
- [12] Landriscina M, Cassano A, Ratto C, *et al.* Quantitative analysis of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in human colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78 (6): 765-770.
- [13] Sato K, Tsuchiya N, Sasaki R, *et al.* Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90 (8): 874-879.
- [14] Gunsilius E, Petzer A, Stockhammer G, *et al.* Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood [J]. *Oncology*, 2000, 58 (2): 160-174.
- [15] Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE, *et al.* Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets, significance for VEGF measurements and cancer biology [J]. *Br J Cancer*, 1998, 77 (6): 956-964.
- [16] Li XM, Tang ZY, Qin LX, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor is a predictor of metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *J EXP Clin Cancer Res*, 1999, 18 (4): 511-517.
- [17] Salgado R, Vermeulen PB, Benoy I, *et al.* Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80 (5-6): 892-897.
- [18] Salven P, Orpana A, Heikki J. Leukocytes and platelets of patients with cancer contain high levels of vascular endothelial growth factor [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5 (3): 487-491.
- [19] Bastida E, Ordinas A. Platelet contribution to the formation of metastatic foci: The role of cancer cell-platelet activation [J]. *Haemostasis*, 1998, 18 (1): 29-36.
- [20] Verheul HM, Hoekman K, Lupu F, *et al.* Platelet and coagulation activation with vascular endothelial growth factor generation in soft tissue sarcoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6 (1): 166-121.
- [21] Kumar H, Heer JK, Lee PW, *et al.* Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4 (5): 1279-1285.
- [22] Fujisaki K, Mitsuyama K, Toyonaga A, *et al.* Circulating vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93 (2): 249-252.
- [23] Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: Correlation with clinicopathology and patient survival and analysis of serum VEGF levels [J]. *Br J Cancer*, 1997, 76 (9): 1221-1227.
- [24] Hyodo I, Doi T, Endo H, *et al.* Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 1998, 34 (13): 2041-2045.