

文章编号:1005-6947(2008)10-1028-02

· 简要论著 ·

血管内皮生长因子 C 在大肠癌外周血中表达的研究

刘洁润, 王云, 叶春华, 马铁祥, 曾剑

(湖南省湘潭市中心医院 普通外科, 湖南 湘潭 411100)

摘要:目的 研究大肠癌根治术和术后辅助化疗对患者外周血 VEGF-C 活性表达的影响。方法 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 定量检测大肠癌患者术前、化疗前及化疗后 3 个不同时相血清 VEGF-C 活性。结果 样品的 VEGF-C 吸光度 (OD): 术前为 0.537 ± 0.026 , 手术后化疗前为 0.441 ± 0.023 , 化疗后为 0.387 ± 0.016 , 手术前后降低幅度为 0.096 ± 0.007 , 化疗前后降低幅度为 0.057 ± 0.005 , 均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 大肠癌根治术及术后辅助化疗均可不同程度的降低大肠癌患者外周血 VEGF-C 的活性。 [中国普通外科杂志, 2008, 17(10): 1028-1029]

关键词: 结直肠癌/外科学; VEGF-C/血液; 术后辅助化疗

中图分类号: R 735.3

文献标识码: B

血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 是血管内皮生长因子家族中的新成员, 可由肿瘤细胞或基质细胞产生, 作用于淋巴管内皮细胞上的酪氨酸激酶受体 (flt-4), 而后出现淋巴管内皮细胞增殖; VEGF-C 可诱导实体瘤内或瘤周淋巴管生成和扩张^[1-2], 是淋巴管内皮细胞的特异性生长因子。笔者通过检测大肠癌患者外周血 VEGF-C 活性在术前、术后及化疗前后各时相的变化, 探讨大肠癌根治术及术后辅助化疗对外周血 VEGF-C 活性的影响及其意义。

1 临床资料

1.1 分组及一般资料

(1) 大肠癌组: 83 例为我院普外科 2005 年 1 月—2007 年 4 月确诊的大肠癌患者。男 62 例, 女 21 例; 年龄 38—71 岁, 中位年龄 53.7 岁; 直肠癌 14 例, 结肠癌 69 例; 病理类型: 腺癌 57 例, 黏液癌 17 例, 未分化癌 6 例, 腺鳞癌 3 例; Dukes 分期: B 期 7 例; C 期 76 例 (课题研究对象已排除 Dukes A、D 期和绝大多数 Dukes B 期患者); 手术方式均为根治术 (姑息手术或未手术者未列入研究)。(2) 对照组: 随机选取 15 例健康体检人

员。男 8 例, 女 7 例; 年龄 40~65 岁。

1.2 术后化疗方案

行术后化疗者 63 例, 均采用 CF + 奥沙利泊方案 (CF 200 mg/d, 静脉滴注 $\times 5 \sim 7$ d; 5-FU 500 mg/m², 静脉滴注 $\times 5 \sim 7$ d; 奥沙利泊 150 mg; 静脉滴注 第 1 天), 术后 8~10 d 开始, 化疗 1 个疗程。

1.3 血清 VEGF-C 的检测及方法 (ELISA 法)

术前、术后第 8~10 天、化疗完毕后第 7 天。抽静脉血 5 L, 肝素钠抗凝 (20 U/mL)。按 ELISA 试剂盒说明书进行 (试剂盒由美国 RnD 公司制造, 购自深圳晶美生物公司): 先配制 Calibrator Diluent RD6U 液和 VEGF-C 标准液; 然后 ELISA 定量检测: 微量滴定板每孔中加入 100 μ l Assay Diluent RD1W; 将 50 μ l VEGF-C 标准试剂溶液、对照标本、样本分别加入微量滴定板孔, 室温下在 (500 \pm 50) r/min 离心; 每孔中加入 200 μ l 与 HRP 结合的抗 VEGF-C 多克隆抗体, 室温下温浴 2 h; 每孔加入 200 μ l 底物液, 室温下温浴 30 min, 避光; 加入 50 μ l 反应停止液, 可见溶液由蓝变黄; 停止反应后 30 min 内用酶标仪检测样品在 450 nm 吸光度 (OD); 制作标准 VEGF-C 浓度—吸光度曲线 (图 1)。结果判断: OD > 0.253 为阳性。

1.4 统计学方法

相关性采用相关分析, *t* 检验相关系数; 多个方差的齐性用 χ^2 检验; 多个样品均数间的比较用方差分析。用 SPSS 11.0 进行统计分析。

收稿日期: 2008-03-11; 修订日期: 2008-09-04。

作者简介: 刘洁润, 男, 湖南省湘潭市中心医院主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的综合治疗方面的研究。

通讯作者: 刘洁润 E-mail: liujierun88@hotmail.com

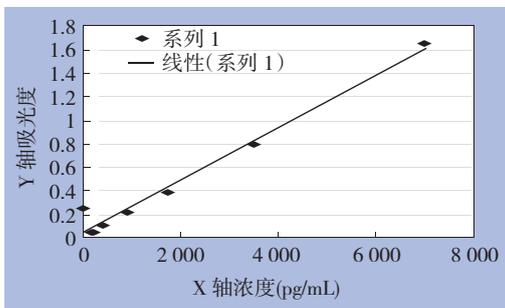


图1 VEGF-C标准液与其吸光度数据表

2 结果

2.1 大肠癌根治术对 VEGF-C 活性表达影响

正常对照组 VEGF-C 均为阴性表达。大肠癌组病例 VEGF-C 阳性表达率为 100% (83/83), 术前 VEGF-C 活性表达较高, 术后 VEGF-C 活性表达较低, 两者有显著差异性 ($P < 0.01$) (表 1)。

2.2 术后化疗对 VEGF-C 活性表达影响

化疗组 VEGF-C 活性表达较未化疗组低, 有统计学差异 ($P < 0.01$) (表 2)。

2.3 手术前后与化疗前后吸光度

手术前后与化疗前后吸光度降低幅度的比较, 差异有显著性, 表明手术治疗后 VEGF-C 活性有较大程度降低, 化疗作用较弱 (表 3)。

表1 手术前后的 VEGF-C 活性

组别	例数	VEGF-C 活性	P 值
手术前	83	0.537 ± 0.026	<0.01
手术后	83	0.441 ± 0.023	

表2 化疗前后 VEGF-C 活性

组别	例数	VEGF-C 活性	P 值
术后化疗者	63	0.387 ± 0.016 ^[1]	<0.01
术后未化疗者	20	0.433 ± 0.025 ^[2]	

表3 VEGF-C 活性在手术前后降幅和化疗前后降幅

组别	例数	VEGF-C 活性	P 值
手术前后降幅	83	0.096 ± 0.007	<0.01
化疗前后降幅	63	0.057 ± 0.005	

3 讨论

肿瘤淋巴道转移是影响实体瘤预后的重要因素。研究表明肿瘤生长过程中, 肿瘤细胞、淋巴管内皮细胞合成和释放 VEGF-C, 而 VEGF-C 在各种类型消化道肿瘤组织中高表达, 与肿瘤细胞向区域淋巴结转移相关^[3]。Padera 等^[1]认为, VEGF-

C 过度表达, 可增加肿瘤边缘淋巴管的表面积, 使肿瘤细胞入侵机会增加。Fellmer 等^[2]运用 North Blot 方法检测到乳头状甲状腺癌中 VEGF-C 基因的表达明显高于滤泡状甲状腺癌, 而乳头状甲状腺癌主要经淋巴道转移。钱立元等^[4-5]研究发现 VEGF-C 与胃癌淋巴结转移密切相关。孙维佳等^[5]发现 VEGF-C 在胰腺癌组织中表达增强并与淋巴结转移相关。

本研究显示, 大肠癌组病例外周血检测 VEGF-C 阳性表达率为 100%, 正常对照组 VEGF-C 则均为阴性表达。可能与本组选择病例绝大部分为 DuckC 期, 多已发生淋巴结转移有关。同时也说明 VEGF-C 可能可以作为大肠癌发展、转移的重要监测指标, 具有重要的临床意义。而手术切除肿瘤后以及行全身化疗后, 外周血 VEGF-C 的表达均显著降低, 而且手术切除肿瘤后的降低幅度要高于行全身化疗后, 两者有显著性差异 ($P < 0.01$); 而 20 例术后未进行化疗者, VEGF-C 水平虽稍有下降, 但与化疗者比较, 有统计学差异, 提示大肠癌根治术及术后辅助化疗可不同程度的降低大肠癌患者外周血 VEGF-C 的活性。手术切除肿瘤对 VEGF-C 表达影响更为明显, 化疗作用虽较弱, 但能进一步降低 VEGF-C 的表达。说明: (1) 大肠癌根治术后化疗可能对预防复发和转移有积极作用; (2) 密切监测外周血 VEGF-C 的表达对判断大肠癌患者的复发及预后有一定的临床意义。

总之, 大肠癌根治术是治疗大肠癌的主要手段, 早期诊断、早期手术对大肠癌的治疗极为重要; 术后辅助化疗是大肠癌综合治疗的重要组成部分; 外周血 VEGF-C 活性可能作为大肠癌判断疗效、预后、转移和复发的指标, 但需要更深入的实验和研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Padera TP, Kadambi A, DI Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatic [J]. Science, 2002, 296(5574): 1883 - 1886.
- [2] Fellmer PT, Saca K, Tanaka R, et al. Vascular endothelial growth factor-C gene expression in papillary and follicular thyroid carcinomas [J]. Surgery, 1999, 126(1745): 1056.
- [3] Guba m, Seeliger H, Kleespies A, et al. Vascular endothelial growth factor in colorectal cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2004, 19(109): 510 - 517.
- [4] 钱立元, 魏源水, 张冀, 等. VEGF-C 在胃癌组织中的表达与淋巴管生成及淋巴结转移的相关性研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 915 - 918.
- [5] 王天宝, 董文广, 李兆亭. VEGF-C 在胃癌中表达的意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(9): 701 - 702.
- [6] 孙维佳, 肖君, 谢虹. VEGF-C, Flt4 在胰腺癌中的表达及临床意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(6): 415 - 417.