

血管内皮生长因子在肿瘤筛查中的临床意义及诊断价值

叶杰,陈素珍,温旺荣

暨南大学附属顺德医院 检验科(广东 顺德 528305)

摘要 目的:探讨血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤筛查中的临床意义及诊断价值。方法:采用化学发光法对2017年10月至2022年1月来我院体检的存在肿瘤风险1079例体检者的血清VEGF水平进行检测,将结果超出试剂盒参考区间上限的定为阳性表达,比较阳性表达者及非阳性表达者的VEGF水平,阳性表达者均行手术病理检查,分析VEGF检测肿瘤与组织病理学检查一致性,以及不同TIM癌症分期病理阳性体检者血清VEGF水平,并以术后病理结果为金标准绘制ROC曲线分析血清VEGF检测诊断恶性肿瘤的效能。结果:VEGF阳性组血清VEGF水平为 (301.86 ± 86.57) ng/L,明显高于VEGF非阳性组($P < 0.001$)。组织病理学检查结果显示,179例VEGF阳性体检者中证实阳性153例,VEGF诊断符合率为85.47%;VEGF在各类恶性肿瘤中的诊断符合率均 $\geq 70\%$ 。不同TNM分期的病理阳性体检者的血清VEGF水平对比,差异存在统计学意义($P < 0.05$);且病理阳性体检者的血清VEGF水平随TNM分期增加而升高($P < 0.05$)。血清VEGF检测诊断恶性肿瘤的准确度、敏感度、特异度分别为70.42%、61.04%、81.54%。结论:肿瘤患者的VEGF水平高于正常健康者,VEGF水平随TNM分期增加而升高;同时,VEGF检测在肿瘤筛查中方面具有较好的临床诊断价值,可作为筛查的广谱肿瘤标志物之一。

关键词: 血管内皮生长因子;肿瘤筛查;临床意义;诊断价值

中图分类号: R730.44

文献标识码: A

文章编号: 1006-2882(2022)06-1442-04

DOI: 10.14035/j.cnki.hljjy.2022.06.075

(内文见下页)

可能产生类似作用^[8]。本研究中,观察组血清T₃、FT₃及FT₄水平降低,TSH水平升高,甲状腺激素的分泌明显异于健康人群。T₃、T₄在经过蛋白水解并释放入血,主要以结合态的形式存在,尚无生物学活性;仅有0.3%的T₃和0.03%的T₄以其游离形式FT₃、FT₄存在,FT₃、FT₄具有生物学活性,可以发挥相应的生理作用^[9]。抑郁症患者在T₄转化T₃过程中的脱碘可能存在异常,导致T₄转化为T₃受到阻碍,导致血清T₃、T₄水平明显降低,并通过负反馈调节作用导致TSH释放明显增加^[10]。本研究中,随着患者抑郁程度加重,血清T₃、FT₃及FT₄水平逐渐减低,TSH水平逐渐升高;同时,老年抑郁症患者HAMD评分与血清T₃、FT₃及FT₄水平均呈负相关;研究结果进一步提示老年抑郁症与甲状腺功能之间存在相关性。

综上所述,老年抑郁症患者血清甲状腺激素水平分泌存在异常,并与抑郁症的发生、发展以及病情严重程度有着密切关系。

参考文献

- [1] 刘洋,冯淑丹.心理疏导疗法在老年抑郁症患者病情控制中的应用效果[J].中国老年学杂志,2019,39(24):6123-6126.
- [2] 王祖森,王小泉,沈斌华,等.抑郁症患者血清甲状腺激素水平的检测及临床研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(2):149-152.

- [3] 陈自悦,王高华,吴作天,等.中老年抑郁症患者低动力症状与甲状腺激素的关系[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):388-391.
- [4] 赵靖平.2010版美国抑郁症治疗指南要点介绍[J].中华精神科杂志,2012,45(3):177-180.
- [5] 尹霞,韩楠,柏林,等.益肾温胆汤联合舍曲林对肝郁痰阻型老年抑郁障碍患者血清甲状腺激素水平的影响[J].现代中医临床,2019,26(1):15-18,26.
- [6] 邢荔函,杜立琛,牛越,等.老年抑郁症患病危险因素研究[J].中国卫生统计,2019,36(6):866-869.
- [7] 张志成,李凌峰.抑郁症伴失眠患者甲状腺激素水平的变化研究[J].世界睡眠医学杂志,2019,6(7):952-953.
- [8] 赵连俊,甘雪,邓健,等.甲状腺功能与抑郁症患者抑郁程度相关性分析[J].徐州医科大学学报,2019,39(7):534-536.
- [9] 崔伟,崔利军,李媛媛,等.抑郁症患者甲状腺激素水平的特征、治疗前后的变化及疗效性分析[J].临床精神医学杂志,2020,30(3):164-168.
- [10] 许墨菊.血清甲状腺激素和肾上腺皮质激素水平与老年抑郁症的发生相关性研究[J].河北医学,2019,25(6):1010-1013.

收稿日期:2021-05-30

作者简介: 吴金庆(1985.03-),女,广东省,本科,主管技师,研究方向:临床检验。

我国近年癌症发生率和死亡率不断上升,严重影响了人们的身心健康。多数癌症患者初期症状不明显,易被忽视错失最佳治疗时机,肿瘤筛查可以帮助患者早诊断早治疗,提升预后效果^[1]。但目前已有的肿瘤标志物检测具有特异性差、敏感度低等局限性,需要寻找更为理想的肿瘤标志物。肿瘤细胞的生长和转移离不开新生血管的形成,而血管内皮生长因子(VEGF)及其受体可以特异作用于血管内皮细胞,促进新生血管的形成^[2]。研究显示,胃癌、肺癌、肝癌、头颈部肿瘤等多种肿瘤患者血清中的 VEGF 水平明显上升^[3]。VEGF 已成为近年学界较为关注的新型肿瘤标志物。本研究探讨了 VEGF 在肿瘤筛查中的临床意义及诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 10 月至 2022 年 1 月来我院体检的存在肿瘤风险的 1079 例体检者作为研究对象,纳入标准:①临床资料完整;②未合并风湿、类风湿性关节炎等;③未合并糖尿病或家族糖尿病史;④未合并心脏疾病、血管炎、结节病等;⑤自愿参与研究。其中男性 518 例,女性 561 例;年龄 23~84 岁,平均(56.35±12.16)岁。本研究已经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 重组人 VEGF 标准品:上海惠诚生物科技有限公司提供;VEGF 定量检测试剂盒:重庆新赛亚生物科技有限公司提供;AFS2000A 干式荧光免疫分析仪:重庆新赛亚生物科技有限公司提供。

1.2.2 血清 VEGF 水平测定 入组对象空腹采集 5mL 肘静脉血,并以 3000r/min 转速离心处理 10min 后提取上层血清待检。血清 VEGF 水平采用化学发光法测定,操作步骤严格按照试剂盒使用说明书进行。先在化学发光免疫分析仪上测定重组人 VEGF 标准品的浓度值,再根据其浓度值计算入组对象血清样本的 VEGF 浓度。将标准品浓度值作为 X 轴,将其相应的化学发光值作为 Y 轴,建立 VEGF 标准曲线,并得到曲线方程,将血清样本 RLU 值与标准曲线对比可得到各样本的浓度。

1.3 评价指标

以 VEGF 检测结果超过参考区间上限为阳性表达,比较阳性表达者及非阳性表达者的 VEGF 水平;阳性表达者均行手术病理检查,分析 VEGF 检测肿瘤与组织病理学检查一致性,以及不同 TIM 癌症分期病理阳性体检者血清 VEGF 水平,并以术后病理结果为金标准绘制 ROC 曲线分析血清 VEGF 检测诊断恶性肿瘤的效能。

1.4 统计学处理

使用 SPSS21.0 进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用秩相关分析;以术后病理

结果为金标准绘制 ROC 曲线分析血清 VEGF 检测诊断恶性肿瘤的效能; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 VEGF 实验体系的方法评价

VEGF 计算公式为: $\log(y) = 0.8562 + 1.6835\log(x)$,其标准曲线线性关系较好($r = 0.9974$)。该实验批内和批间变异系数分别为 4.48% 和 6.89%,重复性好。标准曲线见图 1。

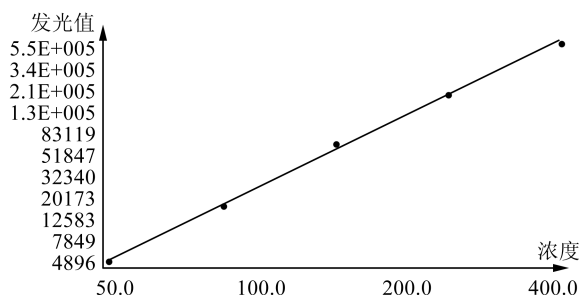


图 1 VEGF 标准曲线

2.2 血清 VEGF 检测结果对比

1079 例体检者中 179 例 VEGF 阳性,900 例 VEGF 非阳性,VEGF 阳性组和 VEGF 非阳性组的血清 VEGF 水平如表 1 所示,VEGF 阳性组血清 VEGF 水平明显高于 VEGF 非阳性组($P < 0.05$)。

表 1 两组血清 VEGF 水平对比 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	VEGF 水平	t 值	P 值
VEGF 阳性组	179	301.86±86.57	53.966	<0.001
VEGF 非阳性组	900	110.69±27.58		

2.3 VEGF 检测肿瘤与组织病理学检查一致性

组织病理学检查结果显示 179 例 VEGF 阳性体检者中证实阳性 153 例,阴性 26 例,VEGF 诊断符合率为 85.47%;153 例阳性体检者中包括消化系统肿瘤 28 例,呼吸系统肿瘤 27 例,神经系统肿瘤 23 例,泌尿系统肿瘤 25 例,生殖系统肿瘤 30 例,血液系统肿瘤 20 例;VEGF 在各类恶性肿瘤中的诊断符合情况如表 2 所示,诊断符合率均 $\geq 70\%$ 。

表 2 VEG 在各类恶性肿瘤诊断符合情况

肿瘤类别	例数	VEGF 诊断阳性	阳性率
消化系统	28	22	78.57
呼吸系统	27	21	77.78
神经系统	23	20	86.96
泌尿系统	25	19	76.00
生殖系统	30	24	80.00
血液系统	20	14	70.00

2.4 VEGF 阳性体检者病理参数与血清 VEGF 水平的关系

153 例病理阳性体检者按 TNM 分期,分别为 I 期 78 例,II 期 46 例,III 期 19 例,IV 期 10 例,不同 TNM 分期的病理阳性体检者的血清 VEGF 水平如表 3 所示,差异有统计学意义($P < 0.05$);且病理阳性体检者的血清 VEGF 水平随 TNM 分

期增加而升高($r=0.527, P<0.05$)。

表3 不同 TNM 分期病理阳性体检者血清 VEGF 水平对比 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

组别	例数	VEGF 水平	F 值	P 值
TNM I 期	78	214.33 $\pm$ 50.65	72.34	<0.001
TNM II 期	46	284.95 $\pm$ 57.65		
TNM III 期	19	357.78 $\pm$ 46.73		
TNM IV 期	10	403.87 $\pm$ 44.68		

2.5 血清 VEGF 对恶性肿瘤的诊断价值

血清 VEGF 检测诊断恶性肿瘤的 AUC 为 0.755 (95% CI 为 0.678 ~ 0.832), 诊断准确度、敏感度、特异度分别为 70.42%、61.04%、81.54%, 如图 2 所示。

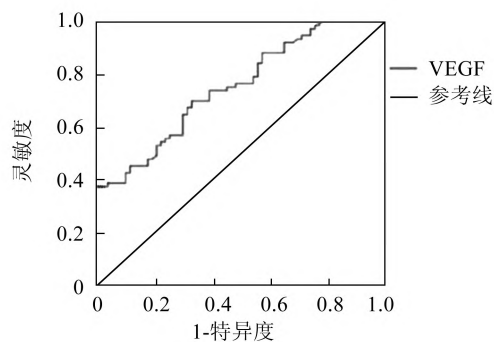


图2 血清 VEGF 检测诊断恶性肿瘤的 ROC 曲线

3 讨论

肿瘤血管生成是肿瘤发生的关键,但其生成过程需要多基因、多因子参与,VEGF 就是其中之一。VEGF 既是一种血管形成和血管通透性诱导因子,又是内皮细胞的特异性丝裂原,可以有效促进血管内皮细胞的分裂、增殖、迁移,在肿瘤新生血管生成过程中发挥了重要作用^[4]。研究^[5]显示,肿瘤细胞不管在体内还是体外都可以合成、分泌大量的 VEGF;而且 VEGF 在肿瘤组织内血管内皮细胞中的表达明显高于周围正常内皮细胞。由此可以看出,VEGF 与肿瘤生长、转移密切相关。而且临床研究^[6]显示,VEGF 检测在肿瘤早期筛查、癌症疗效评估及预后判断等方面具有一定的价值。由于 VEGF 对肿瘤的鉴别诊断效能较好,引发了临床的广泛关注,开始被应用于肿瘤辅助诊断中,尤其是对初诊肿瘤患者的诊断中^[7]。但目前仍以甲胎蛋白(CEA)、癌胚抗原(AFP)、糖类抗原 125(CA125)等为临床常用的肿瘤标志物,缺乏 VEGF 作为肿瘤标志物大规模应用的临床报道^[8]。

近年越来越多的研究^[9]表明,各类恶性肿瘤患者血清中的 VEGF 平均水平明显高于健康人群。本研究对比了 VEGF 阳性组和 VEGF 非阳性组的血清 VEGF 水平,结果显示,VEGF 阳性组血清 VEGF 水平为(301.86 $\pm$ 86.57) ng/L,明显高于对照组($P<0.05$),与已有研究结果相符;同时本研究结果显示不同 TNM 分期的病理阳性体检者的血清 VEGF 水平对比,差异存在统计学意义($P<0.05$);且病理阳性体检者

的血清 VEGF 水平随 TNM 分期增加而升高($P<0.05$)。VEGF 可以直接作用于血管内皮细胞,通过与其受体结合增强血浆酶原活化因子活性,诱导蛋白水解酶、组织因子、基质胶原酶在内皮细胞中表达,加速细胞外基质膜水解,诱导新生血管形成,进而促进肿瘤细胞增殖和扩散,所以肿瘤患者血清中 VEGF 水平明显上升。此外,本研究的组织病理学检查结果显示,179 例 VEGF 阳性体检者中证实阳性 153 例,VEGF 诊断符合率为 85.47%。而何小魁等^[10]研究显示,病例组 VEGF 与 CEA、AFP、CA125 等肿瘤标志物阳性符合率均>50%,在恶性肿瘤疾病检测中 VEGF 与其他肿瘤标志物检测具有较好的一致性。由此可以推断,VEGF 检测在肿瘤筛查鉴别中具有较好的临床价值。范盼等^[11] Meta 分析结果显示宫颈上皮内瘤变形成后,VEGF 的表达明显升高,且宫颈上皮内瘤级别越高 VEGF 水平越高。而李国胜等^[12]研究显示,胃癌组织中的 VEGF 阳性表达率为 76.0%,高于癌旁组织的 26.7%。此外,在脑胶质瘤、肠癌、食管癌等恶性肿瘤中 VEGF 也呈现高表达^[13]。本研究结果也显示,VEGF 在消化系统,呼吸系统,神经系统,泌尿系统,生殖系统,血液系统恶性肿瘤中的诊断符合率均 $\geq 70\%$,而且血清 VEGF 检测诊断恶性肿瘤的准确度、敏感度、特异度分别为 70.42%、61.04%、81.54%;表明 VEGF 在多类型肿瘤中的鉴别效能较好,可用作肿瘤筛查的广谱肿瘤标志物。但需注意,有文献报道显示,风湿、类风湿性关节炎、糖尿病等疾病中也可检测到 VEGF 水平升高,本次研究在纳入样本时为了减少干扰因素,排除了相关疾病,但在实际的肿瘤筛查中可能存在患者合并上述疾病的情况,影响检测特异性,为了弥补这一不足,建议临床与其他肿瘤标志物联合检测,以保证诊断灵敏度和特异性。

综上所述,肿瘤患者的 VEGF 水平高于正常健康者,肿瘤筛查中方面具有较好的临床诊断价值,可以作为筛查的广谱肿瘤标志物之一。

参考文献

- [1] 茅溢恒,陆维,刘燕.胃功能三项、肿瘤标志物联合 13C 呼气试验在胃早癌筛查体检中的临床价值[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(12):1474-1477.
- [2] Gwang Hyeon Choi, Eun Sun Jang, Jin - Wook Kim, et al. Prognostic role of plasma level of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma [J]. World Journal of Gastroenterology: English edition, 2021, 27(27):4453-4467.
- [3] 仲康,张亦青,陈华.原发性肝细胞癌抗血管生成治疗后血管内皮生长因子及血流灌注参数变化[J].世界华人消化杂志,2019,27(12):786-790.
- [4] Gangping Wang, Jingjing Li, Shugusng, et al. Vascular endothelial growth factor expression and significance in different grades of the Breast Imaging Reporting and Data System [J].

骨髓细胞形态学检查对非霍奇金淋巴瘤诊断的临床意义

李少兰

东莞市人民医院 检验科(广东 东莞 523000)

摘要 目的:探讨骨髓细胞形态学检查对非霍奇金淋巴瘤(NHL)诊断的临床意义。方法:回顾性分析2018年至2020年期间东莞市人民医院收治的87例经淋巴结等部位病理活检确诊淋巴瘤患者初诊时的骨髓细胞形态学检查,观察淋巴系细胞形态的改变,阅全片检查有无肿瘤细胞侵犯。结果:以骨髓病理活检作为淋巴瘤细胞侵犯骨髓的金标准,87例NHL中共见38例骨髓侵犯,骨髓细胞形态学检查与骨髓活检的一致率为84.21%,未达骨髓侵犯标准的病例中均见部分淋巴系细胞形态有所改变,外形不规则,个别形态异常,其中3例见呈灶性聚集分布淋巴系细胞群。87例NHL中4例合并噬血细胞综合征,3例死亡。结论:骨髓细胞形态学检查中细胞形态清晰,对淋巴瘤早期诊断具有重要的临床价值,对初诊中的淋巴瘤可评估是否有骨髓侵犯;对于高度异质性的NHL类型患者可提出诊断,对于轻度异质性的NHL类型患者,形态学不易识别且可疑的患者可提出提示性、方向性的诊断。部分淋巴瘤发病隐蔽,早期缺乏特征性临床表现,易于漏诊误诊,早期行骨髓细胞形态学检查,为临床提供重要的线索和诊断方向。

关键词:骨髓细胞形态学;骨髓活检;骨髓侵犯;淋巴瘤形态;噬血细胞综合征

中图分类号:R733

文献标识码:A

文章编号:1006-2882(2022)06-1445-03

DOI:10.14035/j.cnki.hljyy.2022.06.076

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一类常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率逐渐上升,是一组起源于淋巴造血组织的恶性肿瘤,虽然好发于淋巴结,但同时也可发生在肺、脾、胃肠道、皮肤等结外部位。骨髓中淋巴瘤的侵犯表现为骨髓受侵或合并淋巴瘤细胞白血病,临床的及时正确诊断和分期是治疗成功的必要前提,淋巴瘤累及骨髓的诊断方法有骨髓涂片、骨髓活检、PET-CT,虽然骨髓活检可以完整地保留了骨髓细胞的天然结构,可以明确地反映造血细胞的分布、分化、比例等^[1],但骨髓活检不易于细胞形态观察,而骨髓涂片更易于

观察细胞形态的变化,可为临床提供更多有效的线索,有助于疾病的治疗。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2018年4月至2020年10月期间东莞市人民医院收治的87例经淋巴结等部位病理活检确诊为NHL的病例,初诊时均有做骨髓活检和骨髓细胞形态学检查,其中男52例,女35例,年龄19~81岁,中位数为52岁。

1.2 方法

(内文见下页)

Oncology and Translational Medicine, 2019, 5(6): 257-263.

- [5] 博伦,张琼,王祥旭,等.血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体通路在胆管细胞癌发生发展及治疗中的作用[J].临床肝胆病杂志,2020,36(8):1866-1869.
- [6] 陈英男,李勇,满在华,等.血管内皮生长因子、C反应蛋白及超声造影联合检测对原发性肝癌介入化学治疗栓塞的预后价值研究[J].中国临床实用医学,2019,10(5):29-33.
- [7] 张庚,王海伦,梁东启,等.乏氧诱导因子-1和血管内皮生长因子在肝癌组织中的表达及其与肿瘤血管生成的相关性[J].中华实验外科杂志,2021,38(9):1760-1760.
- [8] 王懿倩,陶苗苗,王姜琳.糖类抗原125与血管内皮生长因子检测在子宫内膜癌中的诊断价值研究[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(4):389-392.
- [9] 艾静雯,樊红霞,高玉敏.血管内皮生长因子基因多态性与泌

尿生殖系统肿瘤的相关性研究进展[J].西北国防医学杂志,2020,41(2):125-129.

- [10] 何小魁,刘向祎.常用肿瘤标志物阳性患者血清血管内皮生长因子检测分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(5):771-774.
- [11] 范盼,胡新荣,庞天云,等.Meta分析宫颈上皮内肿瘤中VEGF表达及临床病理意义[J].实用癌症杂志,2019,34(1):5-10.
- [12] 李国胜,王红岩,赵晓丹,等.IGF-1、Twist2、VEGF在胃癌组织中的表达及临床意义[J].解放军医药杂志,2019,31(1):9-11.
- [13] 史剑飞,卢北玲,黄博,等.新生血管内皮生长因子EG-VEGF/PROK1在肿瘤中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(22):3682-3686.

收稿日期:2022-10-13