

血管内皮生长因子在常见恶性肿瘤诊治中的临床价值

江丰收¹ 孙玉蓓¹ 胡冰¹ 庄建生¹ 吕桦²

1 安徽省立医院肿瘤科, 安徽 合肥 230001

2 安徽医科大学流行病与卫生统计学系, 安徽 合肥 230032

[摘要] **目的:**探讨血管内皮生长因子(VEGF)在常见恶性肿瘤诊断、治疗和预后中的临床意义。**方法:**应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测544例恶性肿瘤患者及87例对照者血清中VEGF浓度和CEA、CA50等6种肿瘤标记物的水平。计算VEGF的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值,分析患者治疗前血清VEGF水平对其近期疗效的影响以及VEGF和其他肿瘤标记物联合检测结果与患者疗效的关系。**结果:**①各种肿瘤患者血清VEGF平均水平均高于对照组,其中以胃癌、肝癌和肺癌患者较高;②VEGF以200.6(ng/L)为医学参考值上限,其灵敏度为54.2%,特异度为95.4%;有负荷组患者灵敏度可达到74.9%,而无负荷者仅为20.4%,其差别有统计学意义($P < 0.01$);③肿瘤患者随着血清VEGF平均水平的升高,其疗效逐渐降低($P < 0.05$)。五种肿瘤标记物联合分析显示,随着患者血清肿瘤标记物阳性数目的增多,无效患者的比例呈上升趋势,当患者血清肿瘤标记物阳性数目达到3种或以上时,约89%的患者显示无效。**结论:**血清VEGF是一种广谱的肿瘤标记物,对多种肿瘤的辅助诊断均有重要的临床价值,且对初诊肿瘤患者,VEGF是一个良好的检测指标,其鉴别诊断价值优于其他6种肿瘤标记物。VEGF与其他肿瘤标记物联合检测有助于临床疗效评价、预后评估和病情随访监测。

[关键词] 肿瘤; 血管内皮生长因子; 肿瘤标记物; 血清学诊断; CEA; CA50; CA199; AFP

中图分类号: R730.4; R730.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-3639(2005)03-0278-04

Clinical value of vascular endothelial growth factor in the diagnosis and treatment of common malignant tumors JIANG Feng-shou SUN Yu-bei HU Bing et al (Department of Oncology, Anhui Provincial Hospital Hefei Anhui 230001, China)

[Abstract] **Purpose:** To explore the clinical significance of VEGF in the diagnosis, treatment and prognosis of common malignant tumors. **Methods:** The levels of serum VEGF were measured by sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 544 patients with malignant tumors and 87 healthy subjects. At the same time, another 6 tumor markers including CEA and CA50 were measured by immunoradiometric assay (IRMA) in 544 malignant tumor patients. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of VEGF detection were calculated respectively. The relationship between the pre-treatment levels of serum VEGF and their clinical effect, and between the positive expression number of five kinds tumor markers jointly and the therapeutic effect were analyzed respectively. **Results:** 1. The serum VEGF levels in patients with all kinds of malignant tumors were higher than those of the controls, the mean serum VEGF were relatively higher in patients with gastric cancer, liver cancer and lung cancer. 2. According to the cutoff of medicine reference of VEGF (200.6 ng/L), its sensitivity and specificity were 54.2% and 95.4% respectively. There was a significant difference between the sensitivity of serum VEGF in patients with tumor burden (74.9%) and that in patients without tumor burden (20.4%) ($P < 0.01$). 3. With the rising of the serum VEGF level, the patient's therapeutic effect gradually declined ($P < 0.05$). The combined analysis suggested that with the increase of the positive number of serum tumor markers, the proportion of ineffective patients showed a growing trend. When the positive numbers of serum tumor markers reached 3 or more than 3, the treatment of about 89% patients showed ineffective. **Conclusions:** The serum VEGF is a broad-spectrum tumor marker and is an important index in the diagnosis of different kinds of malignant tumors. VEGF is a good detection marker when the diagnosis of the patients was made for the first time, and its role in differential diagnosis is more important than that of the other 6 tumor markers. Assay of serum VEGF and other tumor markers jointly can help to evaluate clinical therapeutic effect and prognosis, and it may be used to follow the patient's malignancy condition.

[Key words] neoplasms; vascular endothelial growth factor; tumor marker; serodiagnosis; CEA; CA50; CA199; AFP

第一作者简介:江丰收,女,副主任医师,副教授,医学硕士。 Email: zhounong@hotmail.com

恶性肿瘤是当今威胁人类健康和生命的主要疾病,引起了全世界的普遍关注^[1]。根据我国流行病学调查统计,其死亡率仅次于心脑血管疾病,成为我国第二大死亡病因,且发病率逐年呈上升趋势。如何早期诊断、对其病情做出恰当估计,并及时监测预后,一直受到众多临床医师的高度重视。为此,人们一直探讨肿瘤标记物的临床意义,但至今仍未发现一个十分理想的肿瘤标记物能及时对恶性肿瘤做出早期诊断和监测预后。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor VEGF)是近年来颇受关注的一个新型肿瘤标记物,对多种恶性肿瘤诊断和预后判断有一定的价值^[2-3]。本研究通过对常见恶性肿瘤患者血清 VEGF和其他常用肿瘤标记物的联合检测,进一步比较它们在恶性肿瘤诊治中的临床价值。

1 材料和方法

1.1 临床资料 从 2002年 1月至 2004年 12月底,收集了我院肿瘤科住院患者 544例,均由病理学或细胞学检查确诊为恶性肿瘤;男性 373例,女性 171例,性别比值为 2.18:1;平均年龄 55.08岁;其中胃癌 86例,食管癌 45例,肝癌 100例,结直肠癌 79例,肺癌 114例,乳腺癌 47例,其他肿瘤 73例。正常对照组 87例,均为我院同期血库健康献血员和干部体检合格者,其中男性 60例,女性 27例,性别比值为 2.22:1,平均年龄为 30.24岁。

1.2 VEGF检测方法 人 VEGF ELISA试剂盒(批号:96/48 Test)购于北京晶美生物工程有限公司。VEGF的检测采用双抗体夹心 ELISA法。所有血标本均为清晨空腹外周静脉血 3ml室温静置 1小时,1000 r/min离心 10分钟,吸取血清分装后,置于-20℃冰箱保存待测。其他 6种肿瘤标记物,包括癌胚抗原(CEA)、糖蛋白 50(CA50)糖蛋白 199(CA199)、糖蛋白 125(CA125)、糖蛋白 153(CA153)、甲胎蛋白(AFP)的检测方法为放射免疫分析法,严格按试剂盒操作规程进行。

1.3 特殊变量定义及疗效评定标准 负荷状态是评估恶性肿瘤患者是否带瘤生存的一种状态,无负荷者是指各种临床检查未发现任何肿瘤存在,反之为有负荷者。根据 WHO(1981年)制定的实体肿瘤疗效判定标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR为总有效(RR)。

1.4 统计学方法 临床观察实验资料由 Epi Info

6.04软件包录入,定量变量用均数和标准差描述其平均水平和分布特征($\bar{x} \pm s$)如变量不呈正态分布,需先做对数变换。多组均数的比较采用单因素方差分析,均数的多重比较采用 LSD-t检验或 SNK-q检验。分类变量计算各种肿瘤标记物的表达阳性率,组间阳性率的比较用 χ^2 检验。所有统计分析由 SPSS10.0软件包完成。

2 结果

2.1 不同肿瘤患者血清 VEGF水平及与对照组比较 将肿瘤患者按常见部位分为胃癌、食管癌、肝癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌及其他肿瘤 7组。由于血清 VEGF水平分布呈偏峰,故本文将原始测量值转换为对数值,然后分别计算各组患者血清 VEGF的平均水平,对其再求反对数后得到各组的几何均数(G)。采用完全随机设计方差分析比较对照组和不同部位肿瘤组血清 VEGF水平,结果显示,各组人群血清 VEGF水平差别有统计学意义($P < 0.001$)(见表 1)。进一步采用 LSD-t检验对 7组肿瘤患者和对照组分别进行两两比较可见,对照组与所有部位肿瘤患者差别均有统计学意义,各组肿瘤患者血清 VEGF水平均高于对照组。

表 1 不同部位肿瘤患者和对照组

组别	病例数	VEGF测定值的平均水平 (ng/L)	
		VEGF(G)	log(VEGF)($\bar{x} \pm s$)
对照组	87	76.21	1.882±0.262
胃癌	86	207.97	2.318±0.360
食管癌	45	190.55	2.280±0.375
肝癌	100	302.00	2.480±0.200
结直肠癌	79	199.53	2.300±0.342
肺癌	114	203.70	2.309±0.249
乳腺癌	47	129.42	2.112±0.329
其他肿瘤	73	157.76	2.198±0.263

注:方差分析结果显示, $F=32.105; P < 0.001$ 。

2.2 VEGF在常见恶性肿瘤诊断中的意义

2.2.1 恶性肿瘤患者血清 VEGF阳性表达及其与负荷的关系 VEGF医学参考值范围制定是依据本研究观察的 87例对照组血清 VEGF测定值,计算其单侧 95%医学参考值范围为 200.6(ng/L)。VEGF阳性结果判定以血清 VEGF正常值(200.6ng/L)为标准,高于此值判为阳性,反之为阴性。计算恶性肿瘤组和对照组血清中 VEGF阳性表达率分别为 54.2%和 4.60%,经 χ^2 检验,两组阳性率差别有统计学意义($P < 0.05$)。以此判断,VEGF灵敏度为 54.2%,特异度为 95.4%,阳性预测值为 98.7%,阴性预测值为 25.0%。

因恶性肿瘤的负荷状态可能对血清 VEGF 阳性表达有影响,故将肿瘤组按有无负荷分为两组。有负荷组 VEGF 灵敏度为 74.9%、特异度为 95.4%、阳性预测值为 98.4%、阴性预测值为 49.4%;无负荷组其灵敏度仅为 20.4%、特异度为 95.4%、阳性预测值为 91.3%、阴性预测值为 33.6%。

2.2.2 VEGF 在不同部位恶性肿瘤诊断中的意义

表 2 VEGF 在不同部位恶性肿瘤诊断中的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值 (%)

分组	VEGF		χ^2	P 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
	+	-						
对照组	4	83			-	-	-	-
胃癌	48	38	53.962	<0.001	55.8	95.4	92.3	68.6
食管癌	20	25	31.656	<0.001	44.4	95.4	83.3	76.9
肝癌	78	22	101.807	<0.001	78.0	95.4	95.1	79.0
结直肠癌	42	37	48.752	<0.001	53.2	95.4	91.3	69.2
肺癌	68	46	65.048	<0.001	59.6	95.4	94.4	64.3
乳腺癌	11	36	10.857	<0.001	23.4	95.4	73.3	69.7

2.3 VEGF 在常见恶性肿瘤预后判断中的价值

2.3.1 恶性肿瘤患者不同疗效评定组疗前血清 VEGF 水平

表 3 恶性肿瘤患者在不同疗效评定组治疗前血清 VEGF 水平

疗效评定	病例数	log (VEGF)	95% 可信区间		最小值	最大值
			下限	上限		
完全缓解	174	2.050±0.260	102.53	122.61	44.98	901.57
部分缓解	47	2.332±0.225	184.54	250.28	79.98	669.88
无改变	177	2.357±0.256	208.43	248.31	50.00	870.96
进展	146	2.542±0.225	320.01	379.06	104.95	2000.00

注: $F=109.792$; $P<0.001$ 。

表 3 给出了不同疗效评定组疗前血清 VEGF 水平对数值的均数、标准差和转换为原始测量值的总体均数 95% 可信区间、最大值、最小值。完全随机设计方差分析显示,不同疗效评定组的血清 VEGF 平均水平差别有统计学意义 ($P<0.001$)。进一步对各疗效组血清 VEGF 平均水平做多重比较,结果显示,进展组患者治疗前 VEGF 平均水平最高,完全缓解组最低,而部分缓解组和稳定组介于中间,即 $PD>(PR, SD)>CR$ 。

2.3.2 血清肿瘤标记物联合检测结果与疗效的关系 本研究共检测了 7 种肿瘤标记物,因 CA153 仅用于乳腺癌的鉴别诊断,AFP 多用于肝癌的鉴别诊断,所以在 544 例肿瘤患者中只有 67 例和 240 例患者分别测定了血清 CA153 和 AFP 指标,故未将两指标纳入血清肿瘤标记物联合阳性数与患者疗效评定分析。另外,在纳入分析的 5 种肿瘤标记物中,有 16 例患者出现部分缺失,故仅有 528 例患者做了该项分析。

表 2 显示,VEGF 在不同部位恶性肿瘤患者中的灵敏度有差别,以肝癌最高,达 78.0%,肺癌、胃癌和结直肠癌居中,介于 50%~60% 之间,乳腺癌最低,仅为 23.4%。此外,阳性预测值高于 90% 的有肝癌、肺癌、胃癌和结直肠癌,阴性预测值高于 70% 的有肝癌和食道癌。

VEGF 检测阳性判断标准已如前述。其他 4 种肿瘤标记物的医学参考值均由安徽省立医院同位素室提供,高于相应的参考值者判为阳性,反之为阴性。表 4 结果显示,随着肿瘤患者血清肿瘤标记物阳性数目的增多,无效患者的构成比亦有增大趋势,当患者血清肿瘤标记物阳性数目达到 3 种或以上时,约 89% 的患者显示无效。

表 4 五种肿瘤标记物联合阳性表达数与疗效的关系

联合表达 阳性数	例数	CR		PR		NC		PD	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
0	195	118	60.5	14	7.2	45	23.1	18	9.2
1	180	40	22.2	19	10.6	78	43.3	43	23.9
2	80	9	11.3	10	12.5	28	35.0	33	41.3
≥3	73	4	5.5	4	5.5	21	28.8	44	60.2
合计	528	171	32.4	47	8.9	172	32.6	138	26.1

注: $\chi^2=157.533$; $P<0.001$; 五种标记物为: VEGF、CEA、CA50、CA199、CA125。

3 讨 论

VEGF 作为一个重要的血管生成调节因子,它同时具有很强的促血管内皮细胞分裂增殖和增加血管通透性作用,在实体肿瘤生长和转移过程中起着极为重要的作用。近年来研究表明,多种肿瘤患者如胃癌、食管癌、肺癌及头颈部肿瘤等血清中 VEGF 浓度显著升高,而且其升高水平与肿瘤转移及复发与否有关^[3~5]。然而,国内外关于 VEGF 作为一种新型肿瘤标记物用于恶性肿瘤诊断和预后判断等方面的文献报道较为少见。本研究结果显示,VEGF 检测的灵敏度为 54.2%,特异度为 95.4%。此外,VEGF 在不同部位肿瘤患者中的灵敏度有差别,以

肝癌最高,达78.0%,肺癌、胃癌和结直肠癌居中,介于50%~60%之间,乳腺癌最低,仅为23.4%。因此,可认为VEGF是一种广谱的肿瘤标记物,对多种肿瘤辅助诊断均有一定的临床价值。VEGF作为恶性肿瘤的诊断指标,其灵敏度不高。考虑肿瘤负荷状态对血清VEGF阳性表达有影响,故本研究进一步将肿瘤患者按有无负荷分为两组,发现不同负荷状态下肿瘤患者血清VEGF阳性表达率差别较大,有负荷者阳性表达率为74.9%,而无负荷者仅为20.4%,两组差别有统计学意义($P<0.001$),此结果与文献报道相似^[6]。说明该指标对有负荷患者较为敏感。因此,VEGF对于初诊肿瘤患者是一个良好的检测指标,可作为肿瘤普查的备选指标。同时监测术后患者是否有复发或转移亦具有重要的鉴别价值。

CEA是目前研究最广泛的一种肿瘤标记物。CEA在多种恶性肿瘤如结直肠癌、胃癌、胰腺癌等中均有升高,超过20ng/L往往提示有消化道癌肿^[7]。CA50也是一种较普遍的肿瘤相关抗原。CA50在结直肠癌和胃癌患者中阳性表达率较高,达20%以上。CA199是一种主要用于检测胰腺癌和消化道癌的肿瘤相关抗原。文献报道CA199在结直肠癌和胃癌患者中阳性表达率相对较高,介于15%~20%之间。CA125源于卵巢癌上皮细胞,近年来有报道其在肝癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌有较高的阳性检出率^[8]。

目前肿瘤标记物检测已广泛应用于临床,文献报道较多的是它在诊断中的价值,尤其是多种标记物联合检测可显著提高诊断的敏感性,具有互补诊断作用^[9,10],而与预后方面的报道甚少。本研究对血清VEGF平均水平和阳性表达率与患者疗效进行了分析,结果显示肿瘤患者随着血清VEGF平均水平的升高而疗效逐渐降低($P<0.05$)。同时,对血清VEGF与其他4种肿瘤标记物阳性表达做联合分

析显示,随着血清肿瘤标记物阳性数目增多,患者预后愈差,当患者血清肿瘤标记物阳性数目达到3种或以上时,约89%患者显示无效。

综上所述,血清VEGF是一种广谱肿瘤标记物,对多种肿瘤辅助诊断具有重要的临床价值。VEGF对初诊肿瘤患者是一个良好的检测指标,其鉴别诊断价值优于其他6种肿瘤标记物。此外,VEGF与其他肿瘤标记物联合检测有助于临床疗效评价、预后评估和病情随访监测。

[参考文献]

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 3.
- [2] Kumer H, Heer K, 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.
- [3] Shinada H, Takeda A, Nabeya Y, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer 2001, 92(3): 663~889.
- [4] 李德川, 冯海洋, 徐笑红. 大肠癌患者血清VEGF水平的临床研究 [J]. 癌症, 2001, 20(3): 314~316.
- [5] 王秀美, 沈方臻, 匡韬. 非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子水平及临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2002, 9(3): 207.
- [6] 赵建军, 胡敬群, 蔡建强, 等. 血管内皮生长因子在肝细胞癌血清中的表达意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(5): 389~392.
- [7] 夏春. 几种常见肿瘤示记物在胃肠道等恶性肿瘤中的临床意义 [J]. 国外医学消化系疾病分册, 1998, 18(3): 139.
- [8] 黄跃, 许鲁宁, 陈宏斌, 等. 测定血清糖抗原125对原发性肝癌的诊断价值 [J]. 中华消化杂志, 1999, 19(1): 64.
- [9] 邱慧敏, 卢少毅, 许德凤, 等. 肿瘤标记物CA242与CA199在大肠癌中的临床意义 [J]. 医学理论与实践, 2001, 14(8): 710~712.
- [10] 何庆泗, 张楠, 姜希宏. 4种肿瘤标记物对大肠癌定性诊断价值的研究 [J]. 山东医科大学学报, 2000, 38(1): 23~25.

(收稿日期: 2005-01-24 修回日期: 2005-04-04)