DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.01.007 ·论著:临床医学·

VEGF及基质金属蛋白酶与卵巢癌临床分期的相关性分析

张璐芳,蔡　晶,王泽华*
(华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科,湖北 武汉 430000)

摘　要: 分析血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)及基质金属蛋白酶抑制剂1(TIMP-1)与卵巢癌临床分期及淋巴转移的相关性。以本院2006年1月至2009年4月期间诊治的卵巢癌患者为研究对象,采用酶联免疫吸附测定法分析140例不同临床分期卵巢癌患者(卵巢癌组,$n=140$)血清中VEGF、MMP-2、MMP-9及TIMP-1水平的变化。以本院同期健康体检者为对照(对照组,$n=90$)。结果显示:与对照组比较,卵巢癌组患者血清中VEGF等因子水平均明显升高($P<0.05$),且随着临床分期的增加,上述因子水平明显升高($P<0.05$);与未发生淋巴转移组患者相比,发生淋巴转移组患者的上述因子水平均明显升高($P<0.05$);且上述因子与患者临床分期呈明显的正相关(相关系数分别为0.446、0.309、0.354、0.411和0.432)。因此,VEGF、MMP-2、MMP-9及TIMP-1与卵巢癌患者临床分期及淋巴转移密切相关。

关键词: 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶; 卵巢癌; 临床分期; 淋巴转移
中图分类号:R737.31　　**文献标识码:**A

Correlation between VEGF and matrix metalloproteinases and clinical staging and lymph node metastasis in ovarian cancer

ZHANG Lufang, CAI Jing, WANG Zefang*
(*Department of Obstetrics and Gynecology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan* 430000, *Hubei*, *China*)

Abstract: The aim of this study was to analyze the correlation between vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) of ovarian cancer. The serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) in 140 patients with ovarian cancer of different clinical stages (ovarian cancer group, $n=140$) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The control group ($n=90$) was used as the control group in the same period. Compared with the control group, the serum levels of VEGF and other factors in ovarian cancer patients were significantly higher ($P<0.05$). The level of these factors increased significantly with the increase of clinical stage ($P<0.05$). The levels of these factors in patients with lymphatic metastasis were significantly higher than those in patients without lymphatic metastasis ($P<0.05$). The above factors were positively correlated with the clinical stage (correlation coefficients were 0.446, 0.309, 0.354, 0.411 and 0.432, respectively). So Vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) are closely related to the clinical stage and lymph node metastasis of ovarian cancer, which can be used as a reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinases; ovarian cancer; clinical stage; lymph node metastasis

卵巢癌是临床上最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率有逐年升高的趋势,已成为威胁女性健康和生存的重要杀手[1]。卵巢癌早期患者通常可进行手术治疗,但中晚期患者或发生转移的患者通常无特效的治疗手段,患者预后较差[2-3]。因此,分析卵巢癌患者临床分期及是否发生淋巴转移的相关生物分子对临床诊断和治疗具有重要的参考价值。血管内皮生长因子及其受体是特异性的促血管内皮生长因子,调控了细胞的增殖、分化和迁移等过程[4];基质金属蛋白酶及其抑制剂参与了恶性肿瘤的发生、发展等过程,且与肿瘤细胞的

收稿日期:2018-09-28;**修回日期:**2018-10-26
* **通信作者**,E-mail:54019082@qq.com.

增殖和凋亡及转移过程密切相关[5-6]。本文分析血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及基质金属蛋白酶与卵巢癌临床分期及淋巴转移的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以本院 2006 年 1 月至 2009 年 4 月期间诊治的卵巢癌患者为研究对象。根据国际抗癌联盟 UICC (2002 年)的分期及诊断标准,140 例卵巢癌患者Ⅰ期 40 例,Ⅱ期 30 例,Ⅲ期 30 例,Ⅳ期 40 例;发生淋巴转移患者 70 例,未发生淋巴转移患者 70 例。所有患者均经过病理学诊断确认。卵巢癌患者年龄 56~72 岁,平均(64.6±10.3)岁。所有患者均知情并签署知情同意书,并经过医院伦理委员会批准。

1.2 分析指标及方法

140 例不同临床分期卵巢癌患者(卵巢癌组,n=140)血清中 VEGF 及基质金属蛋白酶水平的变化,并分析发生淋巴转移(发生淋巴转移组)及未发生淋巴转移(未发生淋巴转移组)患者血清中上述因子水平的变化。VEGF 及血管内皮生长因子受体(VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor)检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,基质金属蛋白酶 2(metalloproteinase2, MMP-2)检测试剂盒购自 R&D 公司,MMP-9(metalloproteinase9, MMP-9)检测试剂盒购自 Santa Cruz 公司,基质金属蛋白酶抑制剂 1(the inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)检测试剂盒购自 R&D 公司。检测采用酶联免疫吸附测定法进行,所有操作均按照试剂盒说明书进行。

酶联免疫吸附测定法步骤:用移液器加入标准品和样品 20 μL 到各自微孔中,每个标准品和样品做两孔平行,再按每孔 80 μL 加入单抗工作液,轻轻振荡混匀,用盖板膜盖板后置 20 ℃恒温箱中反应 30 min;小心揭开盖板膜,在洗板机上用洗涤液洗板,8 孔 8 道,每孔 250 μL,2 点吸液,洗板 5 次,最后在吸水纸上将残余液滴拍干;每孔加入酶标二抗 100 μL,轻轻振荡混匀,用盖板膜盖板置 20 ℃恒温箱中反应 25 min,取出重复上述洗板步骤;显色:每孔加入底物 A 液 50 μL,再加 B 液 50 μL,振荡混匀,用盖板膜盖板后,置 20 ℃恒温箱中 20 min;测定:每孔加入终止液 50 μL,振荡混匀,用双波长 450 nm/630 nm 检测,测定每孔 OD 值。按上述程序重复操作 2 次,将加入 100 μL 酶标二抗后的孵育时间分别改为 30 min 和 35 min。

1.3 统计分析

数据统计采用 SPSS20.0 统计软件完成,计量资料用均数±标准差表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,总体比较有差异再采用 LSD-t 检验进行两两比较,相关性分析采用 Spearman 进行。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同临床分期卵巢癌患者血清中 VEGF 及基质金属蛋白酶水平变化

与对照组相比,卵巢癌组患者血清中 VEGF、VEGFR、MMP-2、MMP-9 及 TIMP-1 水平均明显升高(P<0.05),且随着临床分期的增加,上述因子水平明显升高(P<0.05),见表 1。

2.2 发生淋巴转移卵巢癌患者血清中 VEGF 及基质金属蛋白酶水平变化

与未发生淋巴转移组患者相比,发生淋巴转移组患者的 VEGF、VEGFR、MMP-2、MMP-9 及 TIMP-1 水平均明显升高(P<0.05),见表 2。

2.3 VEGF 及基质金属蛋白酶与临床分期的相关性分析

VEGF 及基质金属蛋白酶与临床分期密切相关:VEGF、VEGFR、MMP-2、MMP-9 及 TIMP-1 水平与患者临床分期呈明显的正相关(相关系数分别为 0.446、0.309、0.354、0.411 和 0.432),见表 3。

表 1 不同临床分期卵巢癌患者血清中 VEGF 及基质金属蛋白酶水平变化 (pg/mL)

组别	n		VEGF	VEGFR	MMP-2	MMP-9	TIMP-1
对照组	90		0.81±0.12	0.60±0.12	0.57±0.12	0.72±0.21	0.54±0.18
卵巢癌组	140		1.14±0.24	0.90±0.15	0.87±0.15	0.96±0.21	0.99±0.18
		临床Ⅰ期	0.96±0.21	0.78±0.18	0.69±0.15	0.81±0.15	0.72±0.21
		临床Ⅱ期	1.11±0.24[a]	0.90±0.21[a]	0.84±0.18[a]	0.93±0.21[a]	0.81±0.24[a]
		临床Ⅲ期	1.20±0.33[ab]	1.05±0.21[ab]	0.96±0.21[ab]	1.08±0.24[ab]	1.02±0.18[ab]
		临床Ⅳ期	1.41±0.30[abc]	1.20±0.30[abc]	1.17±0.24[abc]	1.20±0.30[abc]	1.26±0.26[abc]

与临床Ⅰ期组比较,[a]P<0.05;与临床Ⅱ期组比较,[b]P<0.05;与临床Ⅲ期组比较,[c]P<0.05

表 2 发生淋巴转移卵巢癌患者血清中 VEGF 及基质金属蛋白酶水平变化 (pg/mL)

组别	VEGF	VEGFR	MMP-2	MMP-9	TIMP-1
未淋巴转移组	0.94±0.17	0.71±0.12	0.77±0.12	0.80±0.19	0.88±0.13
淋巴转移组	1.33±0.28[a]	1.09±0.18[a]	0.98±0.19[a]	1.12±0.26[a]	1.10±0.23[a]

与未淋巴转移组比较,[a]$P<0.05$($n=70$)

表 3 VEGF 及基质金属蛋白酶与临床分期的相关性分析

项目	r	P
VEGF	0.446	<0.05
VEGFR	0.309	<0.05
MMP2	0.354	<0.05
MMP-9	0.411	<0.05
TIMP-1	0.432	<0.05

3 讨 论

卵巢癌给患者和家庭带来沉重的负担。中晚期卵巢癌患者治疗效果差,患者的预后不尽如人意。因此,分析卵巢癌临床分期及是否发生淋巴转移相关的生物大分子对临床诊断和治疗具有重要的参考价值。血管内皮生长因子及其受体参与调控了多种恶性肿瘤的病理及生理学过程,且可作为药物治疗的潜在靶点[7-8]。在分析 VEGF 在子宫内膜样腺癌中的表达及其临床意义时也证实 VEGF 表达在子宫内膜样腺癌组织中增高,可能促进子宫内膜样腺癌的发生发展及转移浸润[9]。以往的研究也证实乳腺癌组织中 VEGF 均呈阳性表达,且与乳腺癌组织的发生、浸润、转移密切相关[10],VEGF 水平异常与多发性骨髓瘤患者疾病进展及预后相关[11]。本文卵巢癌组患者血清中 VEGF、VEGFR 水平均明显升高,且发生淋巴转移组患者的 VEGF、VEGFR 水平均明显升高,提示 VEGF 与卵巢癌患者临床分期及淋巴转移密切相关。基质金属蛋白酶及其抑制剂在多种恶性肿瘤中表现异常,且已有的证据显示其可能与恶性肿瘤的发生及发展过程密切相关[12-13]。沈树娜等[14]也指出腹水中 MMP-2 和 MMP-9 水平可能成为鉴别卵巢良恶性病变的标记物,且与卵巢恶性肿瘤患者预后有关。基质金属蛋白酶及其抑制蛋白共同参与了细胞外基质的重构过程,而肿瘤细胞快速增殖的过程中伴随有基质的降解和重构以适应细胞的快速增殖,同时肿瘤细胞的转移也需要基质降解后肿瘤细胞在新的位点进行基质重构进而增殖形成新的病灶。这与本文中卵巢癌组发生转移患者血清中 MMP-2、MMP-9 及 TIMP-1 水平升高的结论一致。

参考文献:

[1] 刘京京,万小云.复发性卵巢癌的分子靶向治疗进展[J].现代妇产科进展,2018,27(6):474-6.

[2] 谭芳春,李力.卵巢癌分子分型及其临床应用的研究进展[J].肿瘤防治研究,2018,45(2):106-9.

[3] 张立伟,马骏,金悦,等.KDM5B 基因在卵巢癌中的表达及其对卵巢癌耐药能力的影响[J/OL].现代妇产科进展,2017,4(3):1-4.

[4] 杨娜,陈琦.血管内皮生长因子及其受体与卵巢癌相关性的研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(2):491-4.

[5] 邱纯,陈俊民,孙达统,等.吉西他滨联合厄洛替尼对晚期胰腺癌患者预后及基质金属蛋白酶 2 的影响[J].河北医药,2017,39(17):2650-2.

[6] 苗金田,王思允,王业,等.高迁移率族蛋白 1 及基质金属蛋白酶-9 在子宫内膜癌中的阳性表达率及相关性分析[J].中国妇幼保健,2017,32(13):3036-9.

[7] 贾晓辉,郝丽丽.血管内皮生长因子与肿瘤负荷相关性研究[J].中国免疫学杂志,2018,34(6):906-10.

[8] 鲁美钰,仲维兰,司春枫,等.肿瘤血管生成机制及抗肿瘤血管新生的靶向药物研究进展[J].安徽医药,2018,22(5):798-802.

[9] 夏秀红,范江涛,李莉莉,等.VEGF 和 CD31 在子宫内膜样腺癌中的表达及其临床意义[J].实用妇产科杂志,2018,34(4):282-6.

[10] 张季,李杨,李析胤,等.HIF-1α、TP、VEGF 在乳腺癌组织中的表达及其与癌组织生长、浸润及转移的关系[J].西北国防医学杂志,2018,39(3):188-92.

[11] 金晓娜,周宝珍,张党锋.多发性骨髓瘤患者 VEGF、IL-17、β2-MG、IL-35 表达水平及临床意义[J].中国实验血液学杂志,2018,26(1):192-6.

[12] 韩艳珍,薛建鹏,胡加亮,等.基质金属蛋白酶抑制剂类抗肿瘤药物临床研究进展[J].药学进展,2018,42(2):129-37.

[13] 王婵,朱武,王峰,等.替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的效果及对基质金属蛋白酶、肿瘤标记物水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(15):1630-3.

[14] 沈树娜,刘萍,王俊飞.基质金属蛋白酶在卵巢癌腹水中的表达水平及其与肿瘤病理特征的关系[J].中国妇幼保健,2018,33(15):3406-8.

(本文编辑:蒋湘莲)