

肝癌生长因子与血管内皮生长因子在肺癌患者血清和组织中的表达及意义

谭潇琼, 周燕斌*, 黎银焕, 黄琬玲, 蔡兴东, 曾庆理
(中山大学附属第一医院呼吸内科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨肝癌衍生生长因子(HDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)表达水平与肺癌的关系。【方法】用酶联免疫吸附法(ELISA)检测健康对照组(14例)、良性肺病组(14例)、肺癌组(56例)血清中 HDGF 和 VEGF 表达水平。用免疫组织化学(IHC)的方法检测患者肺癌组织及肺癌旁正常肺组织中 HDGF 和 VEGF 的表达。【结果】肺鳞癌患者与肺腺癌患者相比,肺鳞癌患者血清 HDGF 水平显著增高($P < 0.01$)。未分化+低分化肺癌患者与中分化+高分化肺癌患者相比,未分化+低分化肺癌患者血清 HDGF 水平显著增高($P < 0.01$); II~IV 期 NSCLC 患者血清 HDGF 和 VEGF 水平显著高于 I 期患者($P < 0.05$);有淋巴结转移者比无淋巴结转移的肺癌患者血清 VEGF 水平显著增高($P < 0.05$);血清 HDGF 水平与血清 VEGF 水平呈显著的正相关关系($r = 0.35, P < 0.01$);肺癌组织中 HDGF 的表达水平显著高于肺癌旁正常肺组织($P < 0.01$);肺癌组织中 VEGF 的表达水平也显著高于肺癌旁正常肺组织($P < 0.05$);肺癌组织中 HDGF 的表达水平与 VEGF 的表达水平呈显著的正相关关系($r = 0.75, P < 0.05$)。【结论】HDGF 和 VEGF 可能与肺癌的生长、转移有关,并且两者之间可能存在着相互联系。

关键词: 肺癌;肝癌衍生生长因子;血管内皮生长因子;酶联免疫吸附法;免疫组织化学法
中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2011)06-0713-06

Expression of Hepatoma-derived Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor in Serum or Tissues of Patients with Lung Cancer

TAN Xiao-qiong, ZHOU Yan-bin*, LI Yin-huan, HUANG Wan-ling, CAI Xing-dong, ZENG Qing-li
(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 The purpose of this study was to determine the changes and significance of hepatoma-derived growth factor (HDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum and lung tissue from patients with lung cancer. 【Methods】 Fifty-six new inpatients diagnosed with lung cancer were enrolled as the study group, fourteen patients with benign pulmonary diseases and fourteen healthy volunteers were selected for control groups. The levels of HDGF and VEGF in serum of all subjects were detected by ELISA, and the HDGF and VEGF expression in lung cancer tissues and adjacent normal lung tissues were detected by immunohistochemical assay. 【Results】 Patients with squamous cell lung cancer had higher HDGF levels in their serum than those patients with adenocarcinoma did ($P < 0.01$). Patients with undifferentiated and poorly differentiated lung cancer had higher HDGF levels in serum than those patients with mediate and well differentiated lung cancer did ($P < 0.01$). Patients with NSCLC in stages II-IV had higher levels of HDGF and VEGF in serum than patients with stage I disease did ($P < 0.05$). Lung cancer patients with lymph node metastasis had higher VEGF levels in serum than patients without lymph node metastasis did ($P < 0.05$). There was a positive correlation between VEGF and HDGF levels in serum from the patients with lung cancer ($r = 0.35, P < 0.01$). Both HDGF and VEGF expression were dramatically increased in lung tumor tissues compared with adjacent normal lung tissues ($P < 0.01, P < 0.05$). There was a positive correlation between the VEGF and HDGF levels in primary lung tumor tissues ($r = 0.75, P < 0.05$). 【Conclusions】 HDGF and VEGF play an important role in tumor growth and metastasis and there is a relationship between the two factors.

Key words: lung cancer, hepatoma-derived growth factor, vascular endothelial growth factor, immunohistochemistry, ELISA

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(6): 713-718]

收稿日期:2011-05-18

基金项目:国家自然科学基金(81071931);教育部回国人员科研启动基金(教外司留 2010-609)

作者简介:谭潇琼,硕士研究生,现为云南省第一人民医院呼吸内科医生;*通信作者:周燕斌,教授,博士研究生导师,E-mail:sumszyb@yahoo.com.cn

肺癌是当今人类肿瘤致死的第一位病因。随着分子生物学技术的发展,人们希望可以从分子水平来阐明肺癌发生和发展的机制,提高肺癌患者的生活质量和远期生存率。近年来有研究提示肝癌衍生生长因子(hepatoma-derived growth factor, HDGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与肺癌的发生和发展有着密切联系,并且两者之间可能存在某种联系^[1-4]。本实验通过检测肺癌患者血清和组织中 HDGF 和 VEGF 的表达水平,探讨 HDGF 和 VEGF 表达水平与肺癌的关系。

1 材料与方法

1.1 病例收集

选取 2008 年 9 月至 2009 年 2 月在中山大学附属第一医院呼吸内科和胸外科住院的肺癌患者 56 例,其中男性 44 例,女性 12 例,年龄 23 ~ 79 岁,中位年龄 59.5 岁;鳞癌 17 例,腺癌 27 例,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)10 例,大细胞未分化癌 2 例。所有患者入选时均经病理确诊,未经针对肿瘤的任何治疗,包括手术、化疗、放疗和分子靶向药物治疗;肝、肾及心脏功能基本正常。根据胸部 CT、头颅 MRI、全身 PET/CT、全身骨扫描、腹部彩超或手术等结果进行临床分期。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)分期按由美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟 2002 年制订的肺癌 TNM 分期方法进行分期, I 期 18 例, II 期 5 例, III 期 19 例, IV 期 14 例; SCLC 分期依据美国退伍军人医院和国际肺癌研究会制定的标准分期,局限期 5 例,广泛期 5 例。选取良性肺部疾病患者 14 例,均为临床诊断上需与肺癌鉴别的同期住院病例,最后经病理诊断为肺部良性疾病,包括肺结核 5 例,肺炎 3 例,肺炎性假瘤 2 例,肺错构瘤 2 例,肺嗜酸性肉芽肿 1 例,变应性肉芽肿血管炎 1 例;男性 8 例,女性 6 例,年龄 20 ~ 76 岁,中位年龄 54 岁。选取健康对照者 14 例,经体检心、肝、肾、脑等器官功能正常。其中男性 8 例,女性 6 例,年龄 26 ~ 77 岁,中位年龄 58 岁。3 组受试者的性别和年龄构成比之间无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 标本的采集

1.2.1 血液标本的采集 所有受试者均于上午 6

~ 7 时采集空腹肘静脉血约 4 mL,置于血清分离管中,室温下血液自然凝固 30 min 后于 3 000 r/min ($r = 18$ cm)离心 15 min。收集上清标本,置于 -80 °C 冰箱保存待测。

1.2.2 肺癌组织标本的采集 从肺癌术后标本中,切取直径约 0.5 ~ 1 cm 的肺癌组织和癌旁正常肺组织各 1~2 块,放入冻存管中,置于 -80 °C 冰箱保存待测。

1.3 检测方法

血清 HDGF 和 VEGF 表达的测定采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),人 HDGF ELISA 试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,人 VEGF ELISA 试剂盒由广东深圳新博盛生物科技有限公司提供。组织标本中 HDGF 和 VEGF 表达的测定采用免疫组织化学(Elivison 二步法)。兔抗人 HDGF 多克隆抗体,可以识别全段的 HDGF,购自美国 Proteintech Group 公司;鼠抗人 VEGF 单克隆抗体(Ab-7),可以识别 VEGF121、VEGF165、VEGF189,购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.4 免疫组织化学检测结果的判定方法

HDGF 的表达以胞核和胞质呈浅黄色到棕黄色为阳性染色。评分方法:染色阳性细胞百分数 \times 染色强度。染色强度以阳性染色的血管内皮细胞核作为内对照,强度为 2,如果细胞染色强度高于内皮细胞为 3,低于内皮细胞为 1。高倍镜下($\times 400$)每张切片随机选择 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞,共 500 个,计算阳性肿瘤细胞所占的百分数。VEGF 的表达以细胞质呈黄色为阳性染色,评分方法:染色阳性细胞百分数 \times 染色强度。染色强度评分:浅黄色为 1,棕黄色为 2,棕褐色为 3。高倍镜下($\times 400$)每张切片随机选择 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞,共 500 个,计算阳性肿瘤细胞所占的百分数。用 Image-Pro Plus (IPP)图像处理系统分析免疫组化照片,将 HDGF 和 VEGF 人工评分结果与 IPP 图像处理系统结果相比较,10 位患者评分排序相同,最后取 IPP 图像处理系统输出的所测目标物质单位面积的光密度作为最后评分结果。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。经正态性检验 HDGF 和 VEGF 的表达水平呈偏态分布,结果用中位数(四分位数间距),即 M(QR)表

示;组间比较采用非参数检验方法(Mann-whitney U法,Kruskal-Wallis法);相关性分析采用非参数相关法(Spearman秩相关);以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 HDGF 和 VEGF 水平比较

良性肺病组与健康对照组相比,血清 HDGF 水平显著增高($P < 0.01$);肺癌组与健康对照组相比,血清 HDGF 水平也呈显著增高($P < 0.05$);而良性肺病组和肺癌组间血清 HDGF 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。肺癌组与良性病变组相比,血清 VEGF 显著增高($P < 0.05$);但良性肺病组、肺癌组与健康对照组之间的血清 VEGF 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 健康对照组、良性肺病组、肺癌组的血清 HDGF 和 VEGF 水平比较

	n	HDGF	VEGF
Health control group	14	93(207)	82(237)
Benign pulmonary disease group	14	285(462) ¹⁾	48(68)
Lung cancer group	56	200(464) ²⁾	110(130) ³⁾

1)Significantly higher serum HDGF level was shown in the benign pulmonary disease group comparing with that in normal healthy control group, $P < 0.01$.2)serum HDGF level was significant higher in patients with lung cancer than in the normal healthy control group, $P < 0.05$. 3)serum VEGF levels in patients with lung cancer was significant higher than in patients with benign pulmonary diseases, $P < 0.05$.

2.2 血清 HDGF 和 VEGF 水平与性别、年龄、吸烟的关系

肺癌组中吸烟者血清 HDGF 水平显著高于不吸烟者($P < 0.01$)。其它各项指标的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2.3 肺癌患者血清 HDGF 和 VEGF 水平与肺癌病理及分期的关系

肺鳞癌患者与肺腺癌患者相比,肺鳞癌患者血清 HDGF 水平显著增高($P < 0.01$)。未分化+低分化肺癌患者与中分化+高分化肺癌患者相比,未分化+低分化肺癌患者血清 HDGF 水平显著增高

表 2 血清 HDGF 和 VEGF 水平与性别、年龄、吸烟的关系
Table 2 Correlation of the serum HDGF/VEGF level, gender, age and smoking status [M(QR)pg/mL]

	n	HDGF	P	VEGF	P
Health control group					
Gender					
Male	8	158(257)	0.3	66(134)	0.61
Female	6	58(139)		200(637)	
Age(years)					
≥ 60	5	196(214)	0.11	280(1123)	0.13
< 60	9	67(128)		65(126)	
Smoking status					
Smoking	7	166(299)	0.4	65(164)	0.57
Non-smoking	7	81(150)		122(247)	
Benign pulmonary disease group					
Gender					
Male	9	259(314)	0.26	45(48)	0.39
Female	5	482(704)		98(167)	
Age (years)					
≥ 60	3	814(-)	0.19	44(-)	0.94
< 60	11	259(328)		51(62)	
Smoking status					
Smoking	6	183(424)	0.16	44(25)	0.37
Non-smoking	8	377(554)		84(100)	
Lung cancer group					
Gender					
Male	44	230(639)	0.07	181(190)	0.23
Female	12	104(381)		99(126)	
Age (years)					
≥ 60	28	181(460)	0.76	109(109)	0.84
< 60	28	218(1036)		118(197)	
Smoking status					
Smoking	40	384(684)	0.007 ¹⁾	126(236)	0.22
Non-smoking	16	115(127)		99(119)	

1) $P < 0.01$

($P < 0.01$)。II~IV期 NSCLC 患者血清 HDGF 和 VEGF 水平显著高于 I 期患者($P < 0.05$)。有淋巴结转移的肺癌患者比无淋巴结转移患者,血清 VEGF 水平显著增高($P < 0.05$)。肺癌吸烟组中的肺鳞癌患者血清 HDGF 水平显著高于肺癌不吸烟组中的肺腺癌患者($P < 0.05$)。肺癌吸烟者中的未分化+低分化肺癌患者血清 HDGF 水平显著高于肺癌不吸烟者中的中分化+高分化肺癌患者($P < 0.01$)。其它各项指标的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3~5)。

表 3 肺癌患者血清 HDGF 和 VEGF 水平与肺癌病理的关系

Table 3 Correlation between serum level of HDGF/VEGF and the pathological type of lung cancer [M(QR)pg/mL]

Pathological type	<i>n</i>	HDGF	<i>P</i>	VEGF	<i>P</i>
Squamous cell carcinoma	17	500(1020)	0.015 ¹⁾	127(254)	0.71
Adenocarcinoma	27	115(234)		104(97)	
SCLC	10	239(762)		121(602)	
Undifferentiated large cell carcinoma	2	991(-)		223(-)	
NSCLC	46	181(458)		110(104)	
Undifferentiated + poorly undifferentiated NSCLC	17	463(1453)	0.008 ²⁾	127(237)	0.27
Mediate + well differentiated NSCLC	14	104(414)		106(120)	

1)The expression of HDGF was significantly higher in patients with pulmonary squamous cell carcinoma than in patients with lung adenocarcinoma $P < 0.05$. 2)Higher in undifferentiated + poorly undifferentiated NSCLC group than in the mediate + well differentiated NSCLC group, $P < 0.01$.

表 4 NSCLC 患者血清 HDGF 和 VEGF 水平与肺癌分期的关系

Table 4 Correlation between serum level of HDGF/VEGF and the stage of NSCLCM(QR) (pg/mL)

Merger-phases	<i>n</i>	HDGF	<i>P</i>	VEGF	<i>P</i>
Stage 1					
I	15	115(362)	0.045 ¹⁾	87(113)	0.02 ¹⁾
II~IV	31	311(1081)		127(227)	
Stage 2					
I~II	20	120(350)	0.07	105(112)	0.14
III~IV	26	318(1099)		126(149)	
Stage 3					
I~III a	29	142(590)	0.44	127(178)	0.68
III b~IV	17	311(433)		110(98)	

1)Serum HDGF and serum VEGF levels were significant higher in patients with stage II ~ IV NSCLC than in stage I NSCLC patients, $P < 0.05$.

表 5 NSCLC 患者血清 HDGF 和 VEGF 水平与 TNM 的关系

Table 5 Correlation between serum level of HDGF/VEGF and TNM in NSCLC patients [M(QR)pg/mL]

	<i>n</i>	HDGF	<i>P</i>	VEGF	<i>P</i>
Primary tumor(T)					
T1+T2	27	125(401)	0.13	99(133)	0.18
T3+T4	19	234(530)		126(94)	
Lymphatic metastasis(N)					
Positive	18	120(205)	0.1	96(102)	0.03 ¹⁾
Negative	28	364(978)		128(232)	
Distant metastasis (M)					
Negative	43	151(467)	0.26	110(232)	0.91
Positive	13	324(506)		110(122)	

1)VEGF level is significant higher in patients with lymph node metastasis than in those without lymph node metastasis, $P < 0.05$.

2.4 肺癌患者血清 HDGF 与血清 VEGF 水平的相关性分析

经 Spearman 秩相关检验,血清 HDGF 与血清 VEGF 水平呈正相关($r = 0.35, P < 0.01$)。

2.5 肺癌组织及肺癌旁正常组织中 HDGF 和 VEGF 表达水平

检测 10 例肺癌患者肺癌组织及肺癌旁正常组织中 HDGF 和 VEGF 表达水平,发现 HDGF 在细胞核和细胞质均有表达,主要表达于细胞核中。肺癌组织中 HDGF 的表达水平显著高于肺癌旁正常组织 ($P < 0.01$)。VEGF 表达于细胞质和细胞膜,肺癌组织中 VEGF 的表达水平显著高于肺癌旁正常组织($P < 0.05$)。

2.6 肺癌组织中 HDGF 与 VEGF 表达水平的相关性分析

经 Spearman 秩相关检验,肺癌组织中 HDGF 与 VEGF 的表达水平呈正相关($r = 0.75, P < 0.05$)。

2.7 肺癌患者肺癌组织中与血清中 HDGF 和 VEGF 表达水平的关系

经 Spearman 秩相关检验,肺癌患者肺癌组织中与血清中的 HDGF 表达水平无显著的相关性($r = -0.31, P > 0.05$)。肺癌患者肺癌组织中与血清中的 VEGF 表达水平无显著相关性($r = -0.08, P > 0.05$)。

3 讨论

1994 年 Nkamauar 等^[5]从人肝癌细胞系 Huh-7 的培养液中提取出一种新的生长因子,命名为肝癌衍生生长因子(hepatoma-derived growth factor HDGF)。其后有不少的研究发现 HDGF 广泛存在

于多种正常组织,具有促进细胞增殖、促进血管生成等多种生理作用。同时 HDGF 在多种恶性肿瘤组织中如肝癌^[6]、胰腺癌^[7]、食管癌^[8]等表达增高,并与患者的预后相关。

本研究用免疫组化的方法检测了肺癌组织和肺癌旁正常组织中 HDGF 的表达水平,发现 HDGF 在细胞核和细胞浆均有表达,主要表达于细胞核中;肺癌组织中 HDGF 的表达水平显著高于肺癌旁正常组织,提示 HDGF 可能与肺癌的生长、转移有关。用 ELISA 法检测了肺癌患者和健康对照组血清中的 HDGF 水平,发现肺癌组血清 HDGF 水平显著高于健康对照组,提示肺癌患者血清中升高的 HDGF 来源于肺癌组织。血清 HDGF 的表达水平与肺癌分期有关,Ⅱ~Ⅳ期 NSCLC 患者血清 HDGF 水平显著高于 I 期患者,提示血清 HDGF 水平可反映病情进展。但随机抽取的 10 例肺癌患者的肺癌组织 HDGF 表达水平与其血清 HDGF 表达水平之间没有显著的相关性,可能与例数较少和病理类型大部分为肺腺癌有关。在本研究中发现血清 HDGF 的表达水平与肺癌的病理类型和分化程度有关。肺鳞癌患者血清 HDGF 水平显著高于肺腺癌,而既往的研究提示肺腺癌组织中的 HDGF 表达要高于肺鳞癌^[2],这表明 HDGF 在血清中与肺癌组织中的表达可能确实存在不一致。

有研究提示:肿瘤组织中 HDGF 的表达水平可以作为非小细胞肺癌、肝癌、胰腺癌等恶性肿瘤的独立预后指标,肿瘤组织中 HDGF 表达水平高的患者预后较差^[6-8],在本研究中尚不能确定肺癌组织 HDGF 水平与血清 HDGF 水平之间的确切关系,因此血清 HDGF 水平是否可像组织中的 HDGF 表达水平一样成为一项独立的预后指标还有待进一步研究证实。

本研究中良性肺病组与健康对照组相比,血清 HDGF 水平显著增高,而良性肺病组和肺癌组间血清 HDGF 水平的差异无显著性意义,因此肺癌患者的血清 HDGF 水平不能作为肺癌早期诊断的指标。既往研究^[9-10]提示 HDGF 在良性疾病如:肺间质纤维化、肺损伤、浅表性胃炎、萎缩性胃炎、脂肪肝等组织中呈高表达,推测良性肺部疾病患者血清中高表达的 HDGF 来源于肺部良性病变组织。

吸烟是肺癌的致病因素之一,吸烟过程中可

以产生大量的致癌和促癌物质。既往研究提示吸烟的患者多数为鳞癌、小细胞癌和大细胞癌^[11]。本研究发现在肺癌组中吸烟患者比不吸烟患者血清 HDGF 水平显著增高。进一步分析发现吸烟肺癌患者中多数是血清 HDGF 水平较高的鳞癌、小细胞癌、未分化+低分化肺癌患者,而不吸烟肺癌患者中多数是血清 HDGF 较低的肺腺癌、中分化+高分化肺癌患者。这表明血清 HDGF 水平与吸烟有密切的联系,但 HDGF 在吸烟与肺癌的发生之间所扮演的角色还有待研究。

VEGF 是最重要的血管生成调节因子,近年的很多研究,在关于血清 VEGF 水平对肺癌的诊断价值,血清 VEGF 水平与肺癌的病理类型、临床分期、远处转移、淋巴结转移、预后的关系等方面,都存在不同的观点^[12]。研究结论的不一致,可能与影响血清 VEGF 水平的因素较多有关,这些因素包括近期外伤、月经、近期手术、风湿性关节炎、糖尿病、服用类固醇激素、贫血、慢性阻塞性肺疾病,也可能是由于肺癌的生长转移、新生血管形成是一系列复杂,多因素参与的过程,VEGF 只是其中的一个影响因素。

在本研究中没有发现血清 VEGF 水平在健康对照组和肺癌组间有显著差异,这与大部分的研究结果不一致^[13],其原因可能与样本量较少有关。血清 VEGF 的表达水平在有淋巴结转移的患者显著高于无淋巴结转移的患者,Ⅱ~Ⅳ期 NSCLC 患者血清 VEGF 水平显著高于 I 期患者,提示血清 VEGF 水平可反映病情进展。肺癌组织中 VEGF 的表达水平显著高于肺癌旁正常肺组织,这与大多数的研究结果一致,提示 VEGF 可能与肺癌的生长、转移有关。

既往研究提示肿瘤组织中 HDGF 与 VEGF 都可促进肿瘤血管生成,并且两者间可能存在联系。Okuda^[14]等构建稳定高表达 HDGF 的成纤维细胞系 NIH3T3,将高表达 HDGF 的 2×10^6 个 NIH3 细胞注入裸鼠,14 d 后注射部位可见肿瘤生长,而作为对照的转染空载体的 NIH3T3 在注入裸鼠后,在注射部位始终无肿瘤生长。免疫组织化学方法检测结果显示 HDGF 呈高表达,经 CD31 染色证实肿瘤内富含新生血管。同时发现 HDGF 可以促进 VEGF 的生成,用抗 VEGF 抗体,可使肿瘤内新生血管数量明显减少,但不能完全阻断新生血管的形成。该研究的结果提示 HDGF 在肿瘤组织中的

高表达有促血管生成的作用,除直接的促血管生成作用外,还可通过诱导 VEGF 表达增加而促进新生血管的形成。Everett 等^[15]研究发现 HDGF 可促进胚胎血管形成,具有与 VEGF 同等的效能。

本研究也发现肺癌患者血清和肺癌组织中的 HDGF 的表达与 VEGF 显著相关,提示 HDGF 和 VEGF 在肺癌发生、发展的过程中可能存在联系。

综上所述,血清 HDGF 水平与肺癌分期有密切联系,对非小细胞肺癌患者病程的判定有一定帮助。血清 HDGF 水平对肺癌患者的病理类型和分化程度的判定有一定提示作用,但不能作为肺癌早期诊断的指标。血清 VEGF 水平与淋巴结状态和肺癌分期有密切联系,对非小细胞肺癌患者病程的判定有一定帮助。HDGF 和 VEGF 可能与肺癌的生长、转移有关,并且两者在肺癌发生、发展的过程中可能存在联系。进一步研究 HDGF 和 VEGF 促进肺癌的细胞增殖和血管生成的分子机制,将有助于完善和发展抗肿瘤血管生成的分子靶向治疗。

参考文献:

- [1] Lepourcelet M, Tou1 L, Cai L, et al. Insights into developmental mechanisms and cancers in the mammalian intestine derived from serial analysis of gene expression and study of the hepatoma-derived growth factor (HDGF)[J]. *Development*, 2005, 132(2): 415-427.
- [2] Ren H, Tang X, Lee J. Expression of hepatoma-derived growth factor is a strong prognostic predictor for patients with early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Onc*, 2004, 22(16): 3230-3237.
- [3] Iwasaki T, Nakagawa K, Nakamura H, et al. Hepatoma-derived growth factor as a prognostic marker in completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(6): 1075-1080.
- [4] Zhang J, Ren H, Yuan P, et al. Down-regulation of hepatoma-derived growth factor inhibits an chorage-independent growth and invasion of non-small cell lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1):18-23.
- [5] Nakamura H, Izumoton Y, Kambe H, et al. Molecular cloning of complementary DNA for a novel human hepatoma-derived growth factor. Its homology with high mobility group-1 protein[J]. *Bio Chem*, 1994, 269(40): 25143-25149.
- [6] Yoshida K, Tomita Y, Okuda Y, et al. Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Onc*, 2006, 13(2): 159-167.
- [7] Uyama H, Tomita Y, Nakamura H, et al. Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for patients with pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20): 6043-6048.
- [8] Yamamoto S, Tomita Y, Hoshida Y, et al. Expression level of hepatoma-derived growth factor correlates with tumor recurrence of esophageal carcinoma[J]. *Ann Surg Onc*, 2007, 14(7): 2141-2149.
- [9] Narron J, Stoops T, Barringhaus K, et al. Hepatoma-derived growth factor is expressed after vascular injury in the rat and stimulates smooth muscle cell migration [J]. *Ped Res*, 2006, 59(6): 778-783.
- [10] Yoshida K, Nakajrnura H, Okuda Y. Expression of hepatoma-derived growth factor in hepatocarcinogenesis [J]. *Gastroenterol Heptol*, 2003, 18(11): 1293-1301.
- [11] 周宝森,刘可立,何安光.吸烟对肺癌的危险度及人群归因危险度的研究[J].*中国医科大学学报*, 1996, 25(1): 28-31.
- [12] Whitfield J. Serum concentrations of vaseular endothelial growth fator in advnaced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(3): 523-524.
- [13] 刘春玲,姜家豫,杨顺娥.非小细胞肺癌患者肿瘤组织和血清中 VEGF 相关关系的研究[J].*现代肿瘤医学*, 2004, 12(6): 519-521.
- [14] Okuda Y, Nakamura H, Youshida K, et al. Hepatoma-derived growth factor induces tumorigenesis in vivo through both direct and angiogenic activity and induction of vaseular endothelial growth factor [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(12): 1034-1041.
- [15] Everett A, Narron J, Stoops T, et al. Hepatoma-derived growth factor is a pumonary endothelial cell-expressed angiogenic factor [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(6): 1194-1201.

(编辑 孙慧兰)