

·临床研究报道·

急性白血病患者血管内皮生长因子的含量及临床意义

盖志敏,张素桂,马晓红

(青岛市立医院儿科,山东 青岛 266011)

[摘要] 目的 检测急性白血病患者外周静脉血血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的含量并探讨其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附方法,测定52例急性白血病患者和21例健康查体者外周静脉血VEGF含量。结果 急性白血病初发未治组血清VEGF含量明显高于正常对照组及缓解组(t 值分别为3.29,3.49,均 $P < 0.01$);而缓解组与正常对照组比较差异无显著性意义($t = 0.79$, $P > 0.05$)。急性淋巴细胞性白血病(ALL)与急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)比较VEGF含量无差别($t = 0.55$, $P > 0.05$)。VEGF高水平组比低水平组病死率高($\chi^2 = 9.75$, $P < 0.05$)。初发未治ALL组VEGF含量与诱导缓解所需时间呈高度正相关($r = 0.93$, $P < 0.01$)。结论 初发未治组VEGF含量显著高于缓解组及对照组,高水平VEGF存在高病死率,在ALL病人中,VEGF水平与化疗达完全缓解所需时间呈高度正相关。

[关键词] 血管内皮生长因子;白血病,淋巴细胞性;非淋巴细胞性

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2003)04-0351-02

血管内皮生长因子(VEGF)是一种多功能的糖基化多肽因子,它在体内是一种强烈的丝裂原,同时也是血管生成激活因子,能促进血管内皮细胞分裂,刺激微血管形成^[1]。过度表达的VEGF与多发性骨髓瘤形成、迁移有关,预测新生血管生成情况可以作为判断淋巴血液系统肿瘤预后的指标之一^[2]。为了解VEGF在白血病患者中表达及与临床特征的相互关系,对52例急性白血病患者和21例正常人进行了血清VEGF的检测,以探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 对象与分组

1.1.1 白血病患者 52例急性白血病(AL)病人均来自我院儿科、血液病科及青岛医学院附院儿科2001年3月至2002年3月住院病人。病人均由FAB分型,部分病人进行了免疫学分型。其中,初发未治组21例,包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)10例,急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)11例(M_1 2例, M_{2a} 6例, M_{3a} 2例, M_{4a} 1例);男12例,女9例,中位年龄5岁(2~78岁)。完全缓解组31例,包括ALL18例,ANLL13例(M_1 2例, M_{2a} 7例, M_{3a} 2例, M_{4a} 1例, M_{5b} 1例);男18例,女13例,中位年龄8岁(3~64岁)。

1.1.2 正常对照组 21例均为健康体检者,男11例,女10例,中位年龄36岁(3~68岁)。由于我们检测的VEGF在儿童及成人中无差别,故取二者平均值为正常对照。以上研究对象的纳入均符合以下标准:无活动性感染,采血标本前24h内体温正常;无免疫性疾病及其他肿瘤性伴发病史;肝肾功能正常;1周内未用过肾上腺皮质激素。

1.2 方法

白血病患者与对照组分别于化疗前及清晨8时空腹采集外周静脉血1ml,室温静置1h,3000r/min离心10min,吸取血清,分装后于-20℃冰箱保存待检。VEGF检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗夹心法,标本测定一次性完成。

所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以大于 $\bar{x} + 2s$ 为升高指标。两均数比较用 t 检验,组间率比较采用四表格精确计算 P 值检验方法,两变量之间的关系采用直线相关回归分析及SAS软件分析。

2 结果

2.1 各组VEGF含量

初发未治组VEGF含量明显高于正常对照组,亦高于缓解组($P < 0.01$),而缓解组与正常对照组比较差异无显著性意义($t = 0.79$, $P > 0.05$),见表1。

[收稿日期] 2003-01-27; [修回日期] 2003-04-29

[作者简介] 盖志敏(1960-),女,大学,副主任医师,主攻方向:儿童保健及血液系统疾病。

表 1 对照组、初诊组、缓解组 VEGF 含量
($\bar{x} \pm s$, fg/L)

组别	例数	VEGF
对照组	21	29.96 $\pm$ 7.24
初诊组	21	53.28 $\pm$ 29.77 ^a
缓解组	31	31.24 $\pm$ 9.16 ^b

注: a 与对照组比 $t = 3.29$, $P < 0.01$; b 与初诊组比 $t = 3.49$, $P < 0.01$

初诊 ALL 与 ANLL 组 VEGF 含量分别为 (57.30 $\pm$ 30.71), (46.63 $\pm$ 29.88), 两组比较差异无显著性意义, $t = 0.55$, $P > 0.05$ 。

2.2 VEGF 含量与临床病死率

初发未治组 21 例中 VEGF 升高 10 例, 其中死亡 4 例, 死亡率 40%, VEGF 正常 11 例, 死亡 0 例, 死亡率 0。两组比较差异有显著性意义, $P < 0.05$ 。

2.3 初发未治组 VEGF 含量与诱导缓解期长短关系

VEGF 水平越高, 化疗达缓解所需的时间越长, 二者呈正相关 ($r = 0.93$, $P < 0.01$)。

3 讨论

早在 1983 年就有人研究发现, 在癌性腹水中存在一种使血管通透性增加的活性物质, 称之为血管通透因子 (VPF)。1989 年有人从正常垂体滤泡细胞中分离出一种能选择性促进血管内皮细胞形成的蛋白质, 称之为 VEGF。进一步研究发现, VPF 与 VEGF 是同一基因编码的蛋白质, 相对分子质量为 34 000 ~ 42 000, 目前文献^[3]中多称之为血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF 是最早从人白血病细胞系 HL - 60 克隆。并且 VEGF 的异常表达对于血液系统恶性肿瘤的发生、演变、迁移、治疗均存在一定的作用已成为共识^[4]。

VEGF 是血管形成的主要刺激因子。血管新生在实体瘤的增殖、播散、转移及预后的研究中受到越来越多的关注。在某些实体瘤中 VEGF 表达增加, 是影响病人预后的重要因素^[5]。Perez-Atayde 等^[6]对儿童急性淋巴细胞性白血病病人骨髓血管生成的研究发现, 患儿骨髓切片中血管密集区微血管密度明显增高; Fiedler 等^[7]研究发现急性非淋巴细胞性白血病病人血清中 VEGF 含量明显高于正常, 并且发现这些病人白血病细胞培养的上清液中 VEGF 含量显著高于正常骨髓细胞的上清液, 提示白血病

病人 VEGF 升高可能与白血病细胞合成 VEGF 有关。对急性非淋巴细胞性白血病的研究还表明不仅存在着 VEGF 含量增高而且 VEGF 持续增高的患者缓解率降低, 生存时间和无病生存期缩短, 与标准预后因素如年龄、细胞遗传学以及病前有无血液系统疾病无关^[8]。

本文结果提示急性白血病病人 VEGF 含量在初诊未治组中明显高于化疗缓解者, 亦高于正常人。结果中也显示其含量与急性白血病的类型无关。证实白血病细胞可自主合成和分泌 VEGF, 还可通过分泌一些造血刺激因子如 GS-CSF 等, 后者可反过来刺激白血病细胞的增殖, 化疗后随白血病细胞的降低而降低。由于 VEGF 的含量增高预示着骨髓血管密度的增高, 后者可提供白血病细胞更多的营养物质, 使白血病细胞存活时间延长, 以致初诊 ALL 组 VEGF 水平与化疗达缓解的时间呈正相关。结果还显示高水平的 VEGF 有高死亡率, 提示 VEGF 可能为预后不良的独立指标。由于病例数较少, VEGF 与远期疗效的关系需进一步观察。

[参 考 文 献]

[1] Katoh O, Tauchi H, Kawaishi K, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor gene, KDR, in hematopoietic cells and inhibitory effect of VEGF on apoptotic cell death caused by ionizing radiation [J]. Cancer Res, 1995, 55 (23): 5687 - 5692.

[2] Vacca A, Ribatti D, Iurlaro M, et al. Human lymphoblastoid cells produce extracellular matrix-degrading enzymes and induce endothelial cell proliferation, migration, morphogenesis, and angiogenesis [J]. Int J Clin Lab Res, 1998, 28(1): 55 - 68.

[3] 刘洪涛, 褚建新. 血管生成、血管内皮生长因子与恶性血液病 [J]. 国外医学输血及血液学分册, 2001, 24(2): 120 - 123.

[4] 梁爱斌, 顾龙君. 血管内皮生长因子及其受体与血液系统恶性肿瘤 [J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(5): 427 - 430.

[5] Crew JP, O'Brien T, Endo H, et al. Urinary vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrence rates [J]. J Urol, 1999, 161(3): 799 - 804.

[6] Perez-Atayde AR, Sallan SE, Tedrow U, et al. Spectrum of tumor angiogenesis in the Bone Marrow of children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Am J Pathol, 1997, 150(3): 815 - 821.

[7] Fiedler W, Graeven U, Ergun S, et al. Vascular endothelial growth factor, a possible paracrine growth factor in human acute myeloid leukemia [J]. Blood, 1997, 89(6): 1870 - 1875.

[8] Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, et al. Cellular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 1999, 94(11): 3717 - 3721.

(本文编辑: 吉耕中)