



韩丹, 博士, 教授, 博士生导师, 昆明医科大学第一附属医院影像学科副主任, 教研室副主任, CT室主任. 云南省放射学会及放射医师协会副主任委员, 昆明医科大学学术委员会委员, 临床放射学杂志编委. 从事医学影像学专业 28 余年. 主要专业方向为心胸影像诊断和介入. 对 CT 诊断和 CT 介入有较深的研究, 核心期刊共发表了本专业论文 100 余篇. 完成国家级、省、厅级科研项目 6 项; 在研国家自然科学基金 1 项, 省级项目 2 项, 国家级子课题 2 项, 教研教改重点项目 1 项. 获省科技进步三等奖 3 项, 省卫生进步二等奖 2 项. 主编和参编专业书籍 3 部.

## VEGF 与恶性胸膜间皮瘤的研究进展

恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 起源于胸膜间皮细胞或胸膜下纤维结缔组织, 是一种较少的胸膜原发性肿瘤, 其恶性程度较高, 近年来发病率在全球范围内有逐年增高的趋势. 长期接触石棉是主要致病因素, 其中云南省大姚县由于特殊的地质结构, 石棉的贮藏较为表浅, 致石棉纤维易于悬浮于空气中, 一直是该病的高发区, 病死率高达 17.75/10 万人<sup>[1]</sup>, 成为世界上少有的环境致 MPM 范例. 在组织学上该病分 3 型: 上皮型、纤维肉瘤型及混合型, 其中上皮型所占比例最大, 较为常见. 由于该病临床表现无特异性, 故早期诊断较为困难. 目前治疗 MPM 的方法有手术治疗、化疗和放疗, 无论是采用单模式治疗 (手术、放疗或化疗) 还是多模式治疗, 疗效均不理想, 平均生存期仅为 20 个月<sup>[2]</sup>. 因此寻求新的有效的治疗模式, 以改善该病的预后是现代医学研究的热点及难点. 各项研究表明肿瘤的发生、发展、转移和预后与其血管生成关系密切, 现今发现与 MPM 相关的血管生成调节因子包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8). 其中 VEGF 是最重要的调节因子, 对血管内皮细胞的增殖、基膜水解和血管构建作用较强, 且特异性高,

有望成为 MPM 新的治疗靶点.

### 1 VEGF 的结构及功能

VEGF 又称血管通透因子 (vascular permeability factor, VPF) 或血管调理素 (vasculotropin). Ferrara 等<sup>[3]</sup>于 1898 年在牛垂体滤泡星状细胞中分离出来, 是目前已知作用最强的血管生长因子, 为二硫键连接的糖蛋白同源二聚体, 序列高度保守, 在结构上与 PDGF 之间具有同源性的重序列. 现已发现的 VEGF 家族成员包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 及胎盘生长因子 (placenta growth factor, PGE), 人体最常见的是 VEGF-A, 对其研究得最早、最多<sup>[4]</sup>. 人 VEGF 的基因由 8 个外显子和 7 个内含子组成, 根据 VEGF mRNA 的不同剪切方式, 可以形成 4 种变体, 即 VEGF-121、VEGF-165、VEGF-189、VEGF-206, 体内 VEGF-165 表达最丰富, VEGF-121 在血管生长中起主导作用.

VEGF 是通过与其受体结合, 作用于内皮细胞来发挥其生物学功能的, 其作用机制主要包括以下两种: 选择性剪接以及通过蛋白水解生成非肝素结合片段<sup>[5]</sup>. 其生物学功能主要表现在以下几个方面: 促进内皮细胞的增殖分裂、增加血管通透性及直接促进肿瘤细胞的生长. 目前以 VEGF 为靶向的抗血管生成治疗已获准用于临床治疗各种癌症<sup>[6]</sup>, 黄斑变性, 牛皮癣以及类风湿性关节炎<sup>[7]</sup>.

## 2 VEGF 在 MPM 中的表达

### 2.1 在组织标本中的表达

以免疫组化方法测定 MPM 活检组织中 VEGF 表达情况, 其研究结果显示 VEGF 的阳性表达率为 45% ~ 97.3%<sup>[8]</sup>. 其中 VEGF 在上皮型 MPM 中的阳性表达率高于混合型及纤维肉瘤型, 说明 VEGF 对上皮型 MPM 的作用比纤维肉瘤型及混合型更为重要. VEGF 在不同组织学类型中表达情况不同的原因尚不清楚, 目前人们对不同组织学类型的肿瘤生物学知之甚少, 但可以肯定的是随着分化程度降低, 肿瘤到达晚期阶段, 生长模式倾向于向混合型或纤维肉瘤型转变, 炎症渗出减少, 坏死更易发生, 可能为不同组织类型 VEGF 表达不同的原因之一. Keisuke 等<sup>[9]</sup>研究发现 VEGF 的表达与性别、年龄及患者生存率无相关性, Ohta 等<sup>[9]</sup>的研究同样表明早期与晚期 MPM 患者组织标本中的 VEGF mRNA 表达没有差异. 然而, Demirag 等<sup>[10]</sup>最近的研究表明 VEGF 的表达与患者生存率具有相关性. 分歧的原因仍不清楚, 对 VEGF 的表达与生存率无相关性的解释是, 由于肿瘤的发展和转移是多种因素相互作用的结果, 血管生成因子的高度表达是必要的, 但不是唯一的决定因素.

### 2.2 在胸腔积液中的表达

如何对 MPM 患者进行有效管理, 目前尚存在争议, 难以形成一套公认的诊治方法<sup>[11]</sup>, 实践证明尽早采取治疗措施是提高生存率的关键. 然而由于 MPM 细胞早期不能与肺癌细胞进行鉴别, 有时在胸腔积液中检测不到 MPM 细胞, 胸腔积液的细胞学诊断在 MPM 中难于应用<sup>[12]</sup>. 为了获得更具特异性及敏感性的诊断结果, 有必要探求新的生物标记物.

Noriko 等<sup>[13]</sup>研究表明 VEGF 在 MPM 胸腔积液中高度表达, 与非恶性胸膜疾病 (如石棉胸膜炎) 以及肺癌的恶性胸腔积液相比, MPM 患者胸腔积液 VEGF 水平明显升高, 提示 VEGF 可作为 MPM 的有效标记物. Strizzi 等<sup>[14]</sup>在研究中指出, 与非恶性胸膜疾病相比, 虽然 MPM 患者胸腔积液的 VEGF 水平较高, 然而 VEGF 的表达水平与患者的生存率无相关性. 其两种观点所存在分歧, 可能有如下原因: 病例数的差异, 前者为 46 例, 后者仅 12 例; 病变分期不同, 前者将晚期阶段做了更细的划分.

### 2.3 在血清中的表达

MPM 的发病与职业或环境石棉接触史密切相

关, 从首次接触石棉到发病潜伏期很长 (30 ~ 40 a)<sup>[15]</sup>, 因而对有石棉接触史但多年来无临床症状的人群进行筛查有利于早期发现 MPM. 由于仅靠影像和组织学检查对 MPM 进行早期诊断较为困难, 有必要寻找简便有效的血清生物标记物对 MPM 进行早期筛查及诊断.

Akihiro 等<sup>[16]</sup>最近的研究表明 MPM 患者血清 VEGF 的水平明显高于无石棉接触史的健康人群, 有石棉接触史但尚未发展为 MPM 的人群, 患良性石棉疾病的人群 (胸膜斑、石棉肺) 以及肺癌患者, 因而血清 VEGF 可作为有效的 MPM 筛查指标. 此外, 晚期 MPM 患者的血清 VEGF 高于早期 MPM, 生存率 (Kaplan - Meier 法) 表明血清 VEGF 的增长与生存率显著相关, 可作为判断其预后的有效标记物. Strizzi 等<sup>[14]</sup>的研究中显示 VEGF 在血清和胸腔积液中的表达情况并不一致, MPM 患者胸腔积液中的 VEGF 水平要比非恶性胸腔积液中的高, 而血清中的情况却并非如此. 其原因可能是 MPM 细胞产生的大量 VEGF 可与细胞外基质的蛋白多糖相结合, 而蛋白多糖在 MPM 肿瘤细胞及胸腔积液中较为丰富, 所以 VEGF 更易于与 MPM 肿瘤细胞结合, 而渗透到循环系统中的 VEGF 却较少. 根据这种观点, 血清 VEGF 水平可能仅只是冰山一角, 可能与患者 (特别是晚期阶段) 的生存率呈反比. 两个研究的结果有差异, 其原因可能在于以下几方面: 病例数的差异, 前者设有更多的病例及对照; 肿瘤分期方法的差别, 前者对病变的晚期阶段进行了更细致的划分; 对照组纳入标准的不同, 前者仅为良性石棉接触性疾病 (石棉肺及胸膜斑), 而后者包括了急性及慢性胸膜疾病. 与检测胸腔积液中的 VEGF 水平相比, 由于具有临床症状的 MPM 与胸腔积液的出现与否关系不大, 在很多晚期 MPM 患者中并无胸腔积液, 所以检测血清 VEGF 更有意义, 因此在下一步的研究中需要更多的样本及更客观的实验方法来明确 MPM 患者血清中 VEGF 的表达情况及其与生存率之间的关系.

## 3 VEGF 治疗 MPM

肿瘤生长早期的营养主要通过周围血液的渗透获得, 当肿瘤体积生长至 2 ~ 3 mm<sup>3</sup> 时就需建立自己的血供系统, 为瘤细胞的生长、演进、侵袭及转移提供血液和营养物质<sup>[17]</sup>. VEGF 是一种最具特征的促血管生成因子, 所以可以考虑通过抑制 VEGF 活性来治疗 MPM. 目前在研究的抗 VEGF 活性的药物主要有贝伐单抗 (Bevacizumab)、沙利度胺

(tha-lidomide)、SU5416 及 PTK787/ZK222584 等。

贝伐单抗是一种人体抗 VEGF 的单克隆抗体,通过阻滞 VEGF 对其受体的黏附发挥作用,可中和人体所有 VEGF 亚型。许多临床实践表明贝伐单抗与化学疗法相结合,可提高各种恶性肿瘤(肺癌,大肠癌及乳腺癌)患者的生存率,贝伐单抗在许多国家已用于治疗大肠癌及非小细胞型肺癌<sup>[18]</sup>。Kindler 等<sup>[19]</sup>研究表明,当 MPM 患者的血清 VEGF 浓度低于均值时,贝伐单抗可有效延长患者中位生存时间。已有一系列的研究致力于评估贝伐单抗与培美曲塞、顺铂(NCT00295503, NCT00651456)及卡铂(NCT00407459, NCT00604461)联合运用的价值。一项 II 期开放性研究(NCT00295503)的初步结果表明,顺铂、培美曲塞及贝伐单抗(15 mg/kg)的联合运用可作为 MPM 的一线疗法<sup>[20]</sup>。II、III 期随机性研究(NCT00651456)的初步结果在 2010 年 ASCO 会议上公布<sup>[21]</sup>,在这项研究中,将未经化疗的 MPM 患者随机分为两组,一组予顺铂和培美曲塞行标准化疗,另一组采用标准化疗加贝伐单抗的方法,两组在毒副反应方面无明显差异,在 93 例患者中,贝伐单抗组 57.4% 的患者疾病稳定期超过 6 个月,而对照组为 45.7%。沙利度胺被认为是一种可抑制 VEGF、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和碱性成纤维细胞生长因子的药物。在丹麦的一项 II 期临床研究中<sup>[22]</sup>,40 名患者接受治疗,27.5% 的人疾病稳定期超过 6 个月,说明沙利度胺在培美曲塞一线化疗结束后可用于维持治疗效果。

#### 4 展望

VEGF 在 MPM 的发生、进展和治疗中有重要作用,但其相关研究仍较少,现有观点分歧较多,MPM 的 VEGF 分子靶向诊断及治疗的研究和临床运用更是少见,这可能是由于该病的发病率较低以及对其分子水平的发病机理了解不够造成的。因而有必要借助动物实验等方法对 VEGF 在 MPM 中的作用情况进行深入细致的研究,并利用其生物学特性,监测 MPM 的发生和发展,评估其疗效及预后。此外,寻求更简单、有效的 MPM 抗血管治疗方法,早期抑制或减少 VEGF 在 MPM 中的表达,将有望给 MPM 的诊治带来新的突破。

#### [参考文献]

[1] 王津涛,罗素琼,张袁平,等.青石棉污染区恶性胸膜间皮瘤发病危险因素的调查[J].中华劳动卫生职业

病杂志,2002,20(2):87-89.

- [2] PASELLO G,FAVARETTO A. Molecular targets in malignant pleural mesothelioma treatment [J]. *Current Drug Targets*,2009,10(12):1 235-1 244.
- [3] FERRARA N,HENZEL W J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1989,161(2):851-858.
- [4] OTROCK Z K,MAKAREM J A,SHAMSEDDINE AI. Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors: review [J]. *Blood Cells Mol Dis*,2007,38(3):258-268.
- [5] FERRARA N. Vascular endothelial growth factor[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2009,29(6):789-791.
- [6] CERESOLI G L,ZUCALI P A. Anti-angiogenic therapies for malignant pleural mesothelioma [J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2012,21(6):833-844.
- [7] NIEVES B J,D'AMORE P A,BRYAN B A. The function of vascular endothelial growth factor [J]. *Biofactors*,2009,35(4):332-337.
- [8] AOE K,HIRAKI A,TANAKA T,et al. Expression of vascular endothelial growth factor in malignant mesothelioma [J]. *Anticancer Research*,2006,(6C):4 833-4 836.
- [9] OHTA Y,SHRIDHAR V,KAKEMKERIAN G P,et al. Thrombospondin-1 expression and clinical implications in malignant pleural mesothelioma [J]. *Cancer*,1999,85(12):2570-2576.
- [10] DEMIRAG F,UNSAL E,YILMAZ A,et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma[J]. *Chest*,2005,128(5):3 382-3 387.
- [11] TSAO A S,WISTUBA I,ROTH J A,et al. Malignant pleural mesothelioma[J].*Clin Oncol*,2009,27(12):2 081-2 090.
- [12] ROBINSON B W,MUSK A W,LAKE R A. Malignant mesothelioma[J]. *Lancet*,2005,366(9 483):397-408.
- [13] HIRAYMA N,TABATA C,TABATA R,et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma [J]. *Respiratory Medicine*,2011,105(1):137-142.
- [14] STRIZZI L,CATALANO A,VIANALE G,et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma [J]. *J Pathol*,2001,193(4):468-475.
- [15] SCHERPEREEL A,ASTOUL P,BAAS P,et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma [J]. *European Respiration*,2010,35(3):479-495.
- [16] YASUMITSU A,TABATA C,TABATA R,et al. Clinical s-

(下转第 11 页)