

生长因子与卵巢癌的研究进展

袁清 万桂华

(哈尔滨医科大学第五附属医院妇产科 大庆 163319 哈尔滨医科大学大庆校区护理系 大庆 163319)

卵巢癌是发生于卵巢组织的恶性肿瘤,可出现腹胀、腹痛、腹部肿块、以及晚期出现恶病质现象,严重影响患者的生活质量。由于卵巢位于盆腔内,早期又无症状,晚期病变的疗效不佳,死亡率高居妇科恶性肿瘤之首。近40年来,其发病率增加23倍,并有逐渐上升的趋势。生长因子(growth factor, GF)是具有刺激细胞生长作用的一类由细胞产生的多肽类因子,因恶性肿瘤对营养需求较多而分泌一种生长因子,来促进恶性肿瘤组织中及其周围毛细血管增殖,此种因子即为肿瘤特异性生长因子(tumor specific growth factor, TSGF),它对恶性肿瘤细胞本身具有特异性。现已经发现多种与肿瘤生长有关的生长因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),以及近年来研究最多的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。为了研究卵巢癌的发病机制,并寻找更好的早期发现,早期诊断,早期治疗的方法。本文就生长因子与卵巢恶性肿瘤的关系作一综述。

1 VEGF 和卵巢癌

1.1 VEGF 的功能

VEGF是目前发现的最重要的促进肿瘤血管形成的因子,其功能主要有促进血管内皮细胞的增殖;促进内皮细胞的变形、移动,使其进入胶原,形成新生血管;促进微静脉、小静脉通透性增加,有利于蛋白质大分子外渗,形成纤维蛋白原,支持内皮细胞生长;促进淋巴内皮细胞生长等^[1]。因此,它不仅可以促进内皮细胞移动,有利于血管生成,而且还有利于肿瘤细胞脱落,进入血管或向临近组织扩散,为肿瘤的浸润、转移创造条件。

1.2 VEGF 在卵巢癌中的作用机制

血管生成在卵巢上皮性癌发生、发展中起重要作用。研究发现,VEGF的高水平表达与卵巢癌的形成、生长和转移密切相关。其作用机制如下:

1.2.1 VEGF是迄今研究证明作用最强的促血管生成因子^[2],是主要在婴儿时分泌的以促进血管形成和生长的因子^[3],而各种癌细胞均分泌VEGF和各种可促进VEGF表达的其他蛋白因子。VEGF能特异地直接作用于血管内皮细胞,与血管内皮细胞上相应受体结合,刺激肿瘤血管内皮细胞的增生,增加肿瘤血管通透性,并为肿瘤的浸润和转移提供适宜的基础^[4];

1.2.2 血管的生成是肿瘤生长和转移的先决条件,新生的血管网络系统为肿瘤的生长提供充分的氧以及养料,保证了肿瘤细胞的快速增殖能力,肿瘤组织中VEGF的高表达可能为其继续生长和转移提供了必要的内在条件;肿瘤微血管形成是

瘤细胞获得血管生长能力,分泌血管生长因子,诱导毛细血管形成而建立血液循环的过程;肿瘤细胞分泌的VEGF,可诱导或调控肿瘤的血管形成及新生血管的结构和功能异常,从而支持肿瘤生长,也有利于肿瘤细胞“逃逸”而导致发生转移;局部VEGF浓度增加又可上调血管内皮细胞VEGF受体的表达,这是肿瘤组织中VEGF促血管生成作用的一个重要机制;具有血管生成能力的肿瘤细胞更容易在转移灶处存活和发展^[5]。

1.2.3 VEGF还可以通过促进肿瘤血管生成,增加血管通透性和下调宿主抗肿瘤免疫应答等机制,参与实体肿瘤的发生、发展。

1.2.4 VEGF及其受体共同表达于卵巢癌细胞,提示在卵巢癌组织中,VEGF不仅通过旁分泌方式作用于间质血管内皮细胞形成新生血管,而且也可能通过自分泌方式作用于肿瘤细胞,直接引起肿瘤细胞增殖。

1.2.5 卵巢恶性肿瘤最常见的转移方式为盆、腹腔直接种植播散,常见途径是腹膜后淋巴结转移。肿瘤血管生成对淋巴结转移也有间接促进作用^[6],血管生成因子可能对淋巴管内皮细胞同样具有促分裂和增殖作用,诱导淋巴管的生成^[7]。因此,肿瘤血管生成导致肿瘤迅速增大的同时,与淋巴结转移可能有直接关系,它更有利于肿瘤向淋巴结转移,从而导致患者生存期缩短,预后不佳^[8]。

1.3 VEGF 与微血管密度(MVD)的关系

肖子文等^[9]比较上皮性卵巢癌组织与癌周正常卵巢组织中的MVD与VEGF的表达研究发现,肿瘤组织内VEGF的表达与MVD呈直线关系。说明癌组织内肿瘤细胞分泌的VEGF促进血管生成,于是MVD升高。同时,MVD升高又促进肿瘤的生长,这就是肿瘤组织内MVD较癌周正常卵巢组织高的原因。于是,VEGF与MVD在恶性卵巢上皮性肿瘤的血管生成及浸润转移过程中具有内在联系,MVD可作为肿瘤血管生成的定量指标,并且是反映肿瘤血管生成的一个代表性指标,它不仅与肿瘤的营养和供氧有关,而且也反映了肿瘤的浸润和转移能力,MVD将可能成为判断卵巢上皮性肿瘤恶性度的一项指标^[1]。因此,我们可以根据肿瘤内MVD水平,判断患者的预后,并为以肿瘤内微血管为靶点的抗肿瘤血管生成的治疗提供客观依据。

1.4 VEGF 与缺氧的关系

缺氧是肿瘤微环境的重要特征,也是引起肿瘤对化疗与放疗耐受的重要原因。血管生成与抗凋亡是肿瘤维持恶性生长的重要保证,肿瘤在缺氧条件下VEGF表达升高,它可以直接促进内皮细胞、肿瘤细胞的生存并阻止凋亡。祝亚平等^[10]研究表明,VEGF在缺氧24小时后的升高对于肿瘤的生长具有重要的意义。同时,缺氧是诱导VEGF表达的有效刺激。

1.5 VEGF 与 ER、PR 的关系

肿瘤血管生成是极为复杂的过程,是肿瘤细胞、血管内皮细胞与其微环境相互作用的结果,其中 VEGF 是重要的微血管形成因子,受促性腺激素及卵巢激素的周期性调节,其中促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌激素(E)均可上调 VEGF 表达。雌激素通过与 ER 结合,而使 ER 构象改变并活化,启动 ER 二聚体化,再与相应的靶基因调节区高亲和性结合,从而调节靶基因的表达。有研究结果表明,ER、PR 都可能是 VEGF 的一种调节因子,能通过刺激 VEGF 表达而促进卵巢上皮性癌组织中微血管生成,进而促进肿瘤的临床进展与转移。因此,雌、孕激素在卵巢癌的发生和发展以及内分泌治疗中均起重要作用。

总之,卵巢癌广泛的腹腔种植转移、淋巴结、血性转移均与 VEGF 的浓度密切相关,VEGF 阳性为卵巢恶性肿瘤患者的不良预后因素。由于肿瘤组织中分泌的 VEGF 蛋白增多,进入血液循环使其血清 VEGF 含量增高。因此,检测血清 VEGF 的含量可以成为诊断肿瘤、监测病程和预测预后的方法,并有助于良、恶性肿瘤的鉴别。于是,VEGF 可能代表一种新的识别良性、临界和恶性卵巢癌的血清肿瘤标志物。目前,卵巢癌的治疗手段虽然很多,但大多数的治疗方法对正常机体组织产生损害。由于肿瘤的血管生成在肿瘤生长、转移中有着重要的作用,我们可以通过抑制血管内皮细胞的增殖和血管生成因子的释放、中和游离的血管生成因子、阻断血管生成因子与受体的结合、抑制基质降解酶的活性等方式,抑制微血管生成来达到抑制肿瘤生长和转移的目的^[11,12],而正常组织内的微血管并不会受到影响。因此,抑制肿瘤血管生成的治疗方法可望成为抗肿瘤治疗的新方法。

2 TGF- β 和卵巢癌

2.1 TGF- β 的结构和功能

TGF- β 是一组具有调节细胞生长和分化功能的超家族多肽,其在恶性肿瘤发生、发展过程中起重要作用。TGF- β 与卵巢癌的发生、发展的关系比较复杂。TGF- β 由 5 种分子量相同的同族异构体组成,是一类多功能细胞生长增殖调节蛋白,在正常细胞和癌变组织中均有表达。TGF- β 的各种类型及其受体在卵巢表面上皮和卵巢基质中均存在,并存在多个自分泌和旁分泌 TGF- β 信号传导途径。TGF- β 抑制正常卵巢上皮细胞的增殖。研究发现,在早期卵巢癌的作用中,TGF- β 通过作用于细胞周期影响细胞周期的继续进行,使肿瘤细胞停滞在周期的 G1 期,从而通过自分泌形式抑制癌细胞的增殖,还能诱导卵巢癌细胞的程序性死亡^[13];在卵巢癌进展和转移的作用中,TGF- β 的抑制作用被克服,TGF- β 和 VEGF 的共同表达能促进血管生成,促进恶性肿瘤的生长。

经过长期的研究,可以设想,在具有免疫能力的患者中通过产生 TGF- β 来帮助激活存在的隐性肿瘤免疫细胞,以利于临床治疗。动物试验表明,孕酮能诱导 TGF- β 对卵巢上皮细胞产生不同的调节,TGF- β 表达的不同与细胞凋亡高度的相关,从而有利于卵巢癌的治疗和减少其风险。

2.2 抑制素和激活素

抑制素和激活素属于转化生长因子超家族成员,均为多

肽双链糖蛋白。激活素可增加垂体分泌 FSH 和 LH 的促性腺激素细胞数,而抑制素则可减少垂体分泌 FSH 的促性腺激素细胞数,抑制素和激活素与垂体激素及下丘脑促性腺激素释放激素一起共同控制着垂体的正常功能。如控制信号失调时,会影响促性腺激素的合成、分泌和释放。卵巢癌上皮是激活素合成的主要场所,卵巢癌间质则是抑制素合成的主要部位。卵巢癌上皮中激活素和抑制素呈不平衡表达,在无抑制素拮抗的激活素作用下细胞发生了异常增殖可能是卵巢癌发生、发展的原因之一。在所有的卵巢表面上皮及良性和恶性卵巢肿瘤中均可检测到激活素受体 I 和激活素受体 II 的表达,说明激活素通过自体分泌和旁分泌的方式正反馈调控肿瘤细胞的生长。低分化癌细胞可合成较高水平的激活素,后者通过激活素受体再正反馈作用于癌细胞,合成更多的激活素,细胞生长更趋失控。

3 FGF 和卵巢癌

3.1 FGF 的结构和功能

FGF 是一种具有广泛生物学活性的多肽生长因子,在多种恶性肿瘤中均有过度表达,主要包括酸性 FGF(a FGF) 和碱性 FGF(b FGF)。a FGF 和 b FGF 是 FGF 家族中研究最多的两个成员,两者结构和功能很相似。在多数生物活性分析中,b FGF 比 a FGF 强,a FGF 和 b FGF 分布于体内多种组织内,是促进细胞生长、分化、增殖的重要因子^[14]。它们是一种正常而微量的物质,起着调节细胞 DNA 合成、促进细胞分裂和刺激血管生长的作用。当发生癌变时,由于致癌因素的作用,使癌细胞中 a FGF 和 b FGF 基因活性增加,在卵巢癌及卵巢交界性肿瘤组织中均有过度表达,并合成过量的 a FGF 和 b FGF,在卵巢癌发生、发展过程中协同作用,共同促进卵巢癌的生长。

3.2 FGF 与葡萄糖转运蛋白 1 在卵巢癌的作用

恶性肿瘤细胞与正常组织细胞相比一个显著的特点是糖代谢率的增高,其机制之一是葡萄糖跨膜转运蛋白表达的增高。葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1) 是哺乳动物细胞葡萄糖跨膜转运的主要载体,其高表达与肿瘤细胞增殖、侵袭及预后密切相关。在卵巢癌中已发现存在高表达的 bFGF,bFGF 为强促有丝分裂因子及血管生长因子,可作用于多种来源的细胞。卵巢上皮性癌组织细胞自分泌 bFGF 促进肿瘤细胞分裂增殖、浸润和转移,在卵巢上皮性癌的发生、发展中起一定的作用,其作用机制之一是提高组织细胞 GLUT1 的表达,GLUT 1 又为细胞的生长增殖提供能量,从而促进卵巢上皮性癌细胞的自主生长并增殖,两者共同促进卵巢上皮性癌的发生、发展^[15]。GLUT1 的高表达可促进恶性肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,预示着预后不良,GLUT1 的表达可作为卵巢上皮细胞恶性转化的标志,GLUT1 强表达的患者对化疗敏感,但无瘤存活期短,预后差。

通过以上的研究,可利用 FGF 拮抗剂作为抑制肿瘤细胞增殖的手段,为卵巢癌的治疗开创一条新路。恶性肿瘤细胞转染 GLUT1、bFGF 反义基因可抑制肿瘤细胞的恶性增殖、侵袭、转移;卵巢上皮性癌组织中 GLUT1 的高表达为其化疗提供了广阔的前景。

4 内皮抑素与卵巢上皮癌

内皮抑素是血管生成抑制因子,正常人和肿瘤组织均可产生。免疫组化表明,内皮抑素通过抑制血管内皮细胞的生长,阻断肿瘤血管的生成,达到抗肿瘤的作用。它的作用与时相有关,具有浓度依赖性,不产生抗药性,抗癌作用与免疫应答有关。在卵巢上皮癌组织中内皮抑素的表达显著高于正常卵巢组织,其表达与卵巢上皮癌的临床分期密切相关,即随着临床病期的进展其表达增高,这可能是卵巢癌细胞为了其生长和浸润产生了大量促血管生成因子,机体内的调节系统同时也产生内皮抑素来抗衡机体极高的血管形成趋势,但这种代偿作用仍不能达到正常的生理状态,最终调节失衡导致肿瘤的侵袭和转移。内皮抑素的表达还与5年生生存率密切相关,5年以上存活组的表达明显高于5年以下的表达^[16]。

可见,内皮抑素的基因治疗是肿瘤治疗的有效方法,为肿瘤的临床治疗提供理论基础,还可将内皮抑素基因作为预测卵巢癌患者的预后因素。

综上所述,血清TSGF对卵巢恶性肿瘤的初筛、早期辅助诊断、疗效评价和预示肿瘤复发具有重要临床意义和应用价值。对TSGF与卵巢癌发生、发展相关性的深入研究必将为卵巢恶性肿瘤的诊断、治疗、判断预后提供新的思路。

参考文献

- [1] 李力男,卢美松,韦淑琴. 卵巢上皮性肿瘤组织中血管内皮生长因子的表达及与微血管密度相关性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(5): 297- 299
- [2] 陈冰亚,叶大风,谢幸,等. 卵巢上皮癌细胞中VEGF和VEGFRs的表达与STSTs的活化[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(1): 33- 37
- [3] Folkman J, Shing Y. Angiogenesis[J]. J Biol Chem, 1992, 267(16): 10931
- [4] Styliandou A, Varras M, Akrivis C, et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary: a case report and review of the literature[J]. Eur J Gynaecol

Oncol, 2001, 22(4): 300- 304

- [5] 李丽珍,闫树昕. 检测卵巢肿瘤病人血清中血管内皮生长因子浓度的临床意义[J]. 齐鲁医学检验, 2004, 15(3): 8- 9
- [6] Liotta LA, Stracke ML. Tumor invasion and metastasis. Biochemical mechanisms. In: Lippman ME, Dickson RB, eds. Breast cancer: cellular and molecular biology [J]. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1988: 223- 238
- [7] Ohta Y, Watanabe Y, Murakami S, et al. Vascular endothelial growth factor and lymph node metastasis in primary lung cancer[J]. Br J Cancer, 1997, 75: 1041- 1045
- [8] 张莉,卢秀芬,何常. 上皮性卵巢癌内微血管密度的意义[J]. 贵州医药, 2003, 27(1): 34- 35
- [9] 肖子文,陈景端,黄林,等. 上皮性卵巢癌血管内皮生长因子表达及血管生成的研究[J]. 贵阳医学院学报, 2003, 28(2): 112- 115
- [10] 祝亚平,丰有吉,李惠敏,等. 卵巢癌细胞株SKOV- 3ipl对缺氧的适宜及其与VEGF、Bcl- 2蛋白表达的关系[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(3): 207- 210
- [11] Anurage Srivastava, Peter Laidler, Rosalind P, et al. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate - thickness skin melanoma[J]. Am J Pathol, 1998, 133(2): 419- 424
- [12] Noel Weidner. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 9- 19
- [13] 高月清,冯华英. 转化生长因子 β 与卵巢恶性肿瘤[J]. 国外医学肿瘤学分册, 2003, 30(6): 469- 471
- [14] Reddy VM, Zamora RL, Kaplan HJ. Distribution of growth factor in subfoveal neovascular membranes in age- related macular degeneration and presumed ocular histoplasmosis syndrome[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 120: 291- 301
- [15] 赵书君,刘俊英,任芬若,等. 葡萄糖转运蛋白1在卵巢上皮性癌组织中的表达及其与碱性成纤维生长因子、增殖细胞核抗原表达的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(4): 264- 268
- [16] 程丽,隋丽华,刘梅梅,等. 内皮抑素基因在卵巢上皮癌中的表达及意义[J]. 中国临床康复, 2005, 9(10): 138- 139

(上接第44页)

参考文献

- [1] 陈发奎. 常用中草药有效成分含量测定[M]. 第一版,北京:人民卫生出版社, 1997: 139
- [2] 魏玉姣,张丽茹. 复方丹参注射液治疗新生儿硬肿症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(23): 2353
- [3] 马友凤,唐义丽. 复方丹参注射液与多巴胺联合治疗新生儿重度硬肿症30例疗效观察[J]. 河南大学学报(医学版), 2005, 24(1): 59- 60
- [4] 罗启林,解福平,龙一成. 早期干预对新生儿缺氧缺血性脑病预后的临床研究[J]. 临床医学, 2003, 23(12): 2
- [5] 贾太莲,朱风兰,王峥. 复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病100例[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(8): 693- 694
- [6] 程秀永,王来栓,朱长连,等. 丹参对新生大鼠缺氧缺血性脑病损伤远期智能的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(6): 635- 636
- [7] 江宝桃,温跃文,邱润. 复方丹参注射液佐治新生儿高胆红素血症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(2): 178
- [8] 孙元红,张景梅. 丹参、酶诱导剂、蓝光联合治疗新生儿高胆红素

血症[J]. 河南预防医学杂志, 2003, 14(4): 252

- [9] 张雅林,欧阳芳. 复方丹参注射液、纳洛酮联用治疗新生儿颅内出血33例临床分析[J]. 实用中西医结合临床, 2002, 2(1): 3- 5
- [10] 李娟. 新生儿肺出血[J]. 小儿急救医学, 2003, 10(4): 260- 261
- [11] 张新利. 复方丹参维生素K1注射液预防新生儿肺出血60例疗效观察[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005, 19(2): 133- 134
- [12] 邵绮虹,钟秀华. 复方丹参参加高压氧治疗新生儿红细胞增多症- 高粘滞度综合征45例疗效观察. 实用医学杂志, 2004, 20(2): 123
- [13] 徐述章,徐桂萍,蒋红英. 复方丹参注射液对新生儿窒息的应用价值[J]. 中国中医急症, 2005, 14(7): 637- 638
- [14] 费献民,范正围. 4028例住院新生儿疾病的构成及死亡原因分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(5): 101- 105
- [15] 杨尔麟,张秀凤,何玲. 复方丹参辅助治疗新生儿肺炎的研究[J]. 昆明医学院学报, 1995, 16(1): 19- 21
- [16] 唐忠志,李军尧. 丹参对冠心病患者血清SOD、LPO及纤溶功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(22): 2071