

血管内皮生长因子与骨肉瘤疾病进展、预后关系的研究进展

刘昌明

(雅安职业技术学院病理教研室 四川 雅安 625000)

【摘要】骨肉瘤为临床中常见的原发性恶性肿瘤,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤血管生长中有重要的调控作用,参与了骨肉瘤细胞的凋亡,对患者预后影响大。在骨肉瘤患者进行手术切除后,血管生成活性决定了骨肉瘤的复发与转移情况,抗血管生成对于骨肉瘤患者治疗后进展有积极意义。因此,在治疗中需要重视 VEGF 指标在骨肉瘤的发生、发展、转移以及预后中的作用。

【关键词】血管内皮生长因子;骨肉瘤;疾病进展;预后关系;研究

【中图分类号】R738.1

【文献标识码】A

【文章编号】1674-1412(2020)12-0298-01

骨肉瘤为临床中常见的原发性恶性肿瘤,在青少年中好发,不仅如此骨肉瘤还具有高度转移的特性,且预后效果不理想^[1]。随着医学技术的发展,目前通过手术治疗并辅助化疗进行综合治疗,提高了原发性骨肉瘤患者5年生存率。但对于患者生存近期20年内生存率无明显提升,据临床数据显示,有近1/4的骨肉瘤转移患者5年生存率只在20%,且目前并未有效改善策略。导致其临床治疗缓慢的重要原因与其亚型较多、肿瘤微环境多样性、基因结构的复杂、病人之间个体差异有关。寻找可靠的预后生物指标是此病制定新治疗方案,改善预后的关键所在^[2]。肿瘤血管生成以及其在肿瘤的发展过程中的作用是肿瘤相关研究的重大突破。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生长过程中最重要也是最有意义的影响因素,而对于肿瘤的治疗,抗血管生成则是其中具有潜力的一种。

VEGF的基因结构

VEGF的基因位于人染色体的6P21.3中,其编码区长大约有14kb,其外显子有8个,内含子有7个。其编码产物的分子量为34-15KD,由分子量为22KD与17KD的亚基通过二硫键相连接组成了同源的二聚体碱性糖蛋白^[3]。由于选择性剪切外显子6与编码7的序列原因,目前临床中已知的关于VEGF变异体有6种,其中VEGF165在肿瘤种表达最具有特征性,且属于可溶性分泌蛋白。在相关的文献研究种发现,VEGF的变异体的运动对于远处的血管延伸、血管分支刺激少,只有在和细胞外基质链接可使血管端的分支处衍生出丝状假足,可形成狭小的微血管并形成丰富的分支。

VEGF与骨肉瘤的分化、侵袭、转移、预后关系

在透射电镜下可观察到骨肉瘤 OS-732 细胞诱生出的血管基底膜并不完整,其内皮细胞见的裂隙增宽,平滑肌也相应的缺乏,表现出的特点都与 VEGF 的作用有关。VEGF 能增加血管的通透性,同时促进血浆以及大量的纤维蛋白原渗出,以此来为内皮细胞以及其他的细胞迁移提供暂时性的基质成分,最终会转化成为血管之间的连接组织。在 VEGF 与受体结合之后可导致内皮细胞合成蛋白水解酶,具有降解血管基底膜的作用,同时可削弱其屏障;而内皮细胞被 VEGF 刺激后出现下增值移行,会穿破血管的基底膜从而进入到肿瘤周围并形成了新的结构。在血管的通透性增加以及基质形成之后,肿瘤细胞更易从脱落利用血管向周围的临近组织扩散;VEGF 可增加明胶酶 A 表达水平、降低金属蛋白酶的抑制作用,无法调节金属蛋白酶活性,更是进一步增加肿瘤的侵袭力。VEGF 被金属蛋白酶从基质中释放之后促进了肿瘤血管生成。

在 Chun-Han H 等人文献研究中利用 COX 模型对比 VEGF、TGF- β 、MVD、TAF 等于骨肉瘤患者预后关系,通过整体的模型分析发现,上述因子均与骨肉瘤预后有着相关性,进一步分析发现 VEGF、MVD 与患者预后为显著相关,通过

时检验也表明 VEGF 高表达有更短的总体存活趋势。在以往文献研究中,通过检测原发性骨肉瘤患者中的 VEGF 表达情况了解到,VEGF 表达者其出现肺转移机率大,预后情况不佳。而 VEGF 表达增加,患者微血管密度也会不断增加,微血管密度可有效反应出肿瘤血管的生成。另有文献研究显示,VEGF 表达情况与肿瘤的分级、组织学分型、肿瘤体积并无相关性,但和骨样组织分型显著相关,高表达的 VEGF 在幼稚型骨样组织中多见。在后续的实验中也发现,随着骨肉瘤的分化程度变低,恶性程度增加后,患者组织中 VEGF 表达水平也有增加的趋势。而在对骨巨细胞瘤、骨软骨瘤、和骨肉瘤的对比研究中发现 KDR、flt-1 与肿瘤的恶性程度为正相关性,表达程度越高,肿瘤的恶性程度也会更高。

在 VEGF 于骨肉瘤的凋亡关系中,骨肉瘤 OS-732 细胞抗 VEGF 抗体抑制血管生成,同时也会抑制肿瘤细胞生长,肿瘤细胞的增殖数并不会出现明显改变,但其凋亡指数呈现为增长趋势,但其内皮细胞却会表现出低增殖、高凋亡的状态。通过结合以往文献研究发现利用旁分泌机制所产生的血管生成因子可抑制肿瘤细胞凋亡,支持了肿瘤细胞的生长。除此之外,VEGF 过量对 CD34+ 前体细胞分化有抑制作用,从而阻止肿瘤细胞的抗原传递,可诱导机体免疫机制,使肿瘤细胞可免疫逃脱。但目前其机制尚未明确,还需要进一步研究。

抗肿瘤血管治疗以及其在化疗中的耐药性与 VEGF 之间有着密切的联系。作为内皮细胞的特异性存活因子,其主要的机制是 VEGF 和 VEGF 受体连接后将 PI3K 存活途径活化,并激活了丝苏氨酸激酶蛋白以及其磷酸化,同时其还可诱导内皮细胞中多种抗 b cl-2、A1 等几种凋亡效应分子的表达。而在临床治疗中认为在骨肉瘤的治疗中主要针对 VEGF 有以下几个方面:抑制其释放、将释放出的 VEGF 中和,将其灭活、将其与内皮细胞上受体结合以及其与受体结合之后的信号转导通路阻断。

综上所述,VEGF 与骨肉瘤的发生、发展、预后情况有着密切的联系。血管的生成贯穿了骨肉瘤的整个生长以及后期转移过程,VEGF 作为血管生成因子在整个过程中发挥了重要的作用。

参考文献:

[1]黄世超,王丙武,陈向阳.血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶在骨肉瘤中的表达及临床意义[J].癌症进展,2019,22(10):54-56.

[2]张义,陈华阳,张长茂,等.血管内皮生长因子表达与肝癌患者临床病理特征及预后的关系研究[J].广西医科大学学报,2018, v.35(07):944-947.

[3]邓长华,王怡.老年手部骨肉瘤患者血管内皮生长因子及血管生成素-2表达的价值研究[J].河北医药,2019, v.41(03):126-132.