

· 临床研究 ·

检测肺癌患者血清VEGF-C水平和纵隔淋巴结新生淋巴管的预后价值

申屠阳 赵天成 丁征平 周允中

【摘要】背景与目的 肺癌仍然缺乏特异性的预后指标,本研究拟探讨检测肺癌患者血清VEGF-C和病灶/纵隔淋巴结新生淋巴管对患者生存率的预后价值。方法 分别选取30例新手术(新入组)和30例术后(历史组)已随访3年的肺癌患者,测定新入组术前血清VEGF-C水平,检测两组病灶/纵隔淋巴结VEGF-C/LYVE-1的表达。分析血清VEGF-C水平、病灶/纵隔淋巴结VEGF-C/LYVE-1表达、纵隔淋巴结转移和生存率等指标之间的相关性。结果 ①新入组纵隔淋巴结转移患者血清VEGF-C水平显著高于无转移者。②新入组血清VEGF-C水平与病灶VEGF-C表达强度呈高度相关。③两组病灶及纵隔转移淋巴结VEGF-C均高度表达。④两组病灶/纵隔淋巴结VEGF-C表达与LYVE-1表达均显著相关。⑤纵隔淋巴结转移者病灶/纵隔淋巴结的VEGF-C/LYVE-1表达显著高于无转移者。⑥历史组病灶VEGF-C表达和纵隔淋巴结转移与术后3年生存率有明显关联。结论 血清VEGF-C水平与病灶VEGF-C表达、病灶/纵隔淋巴结新生淋巴管、纵隔淋巴结转移状态和生存率有较好的相关性,或可作为肺癌预后的指标。

【关键词】肺肿瘤 VEGF-C 新生淋巴管 预后

【中图分类号】R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2008.06.03

The prognostic value of detection of serum VEGF-C level and lymphangiogenesis in mediastinal lymph nodes in the patients with lung cancer

SHEN-TU Yang*, ZHAO Tiancheng#, DING Zhengping*, ZHOU Yunzhong*

*Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital / Shanghai Lung Tumor Clinical Medical Center, Shanghai 200030, China; #Department of Thoracic Surgery, Shanghai 6th People's Hospital, Shanghai 200233, China
Corresponding author: SHEN-TU Yang, E-mail: yang_shentu@yahoo.com.cn

【Abstract】Background and objective There is still lack of special prognostic factor on lung cancer, this study will explore the prognostic value of serum VEGF-C level and lymphangiogenesis of primary cancer and mediastinal lymph nodes in the patients with lung cancer. Methods Thirty patients with NSCLC would accept operation (new group) and 30 cases followed up three years postoperative (history group) were chosen respectively. The serum VEGF-C level of new group was tested. The VEGF-C and LYVE-1 expression in the mediastinal lymph nodes were put in practice between two groups. The relationship was analyzed for the serum VEGF-C level, VEGF-C and LYVE-1 expression of primary cancer and mediastinal lymph nodes, mediastinal lymph nodes metastasis and the 3-year survival rate of the patients. Results ①In new group, the serum VEGF-C level of N2 patients was significantly higher than that of non-N2 patients. ②In new group, the serum VEGF-C level was closely correlated with VEGF-C expression of primary cancer. ③In two groups, the primary cancer and mediastinal metastasis lymph nodes had high VEGF-C expression. ④VEGF-C expression of primary cancer and mediastinal lymph nodes was closely correlated with LYVE-1 expression between the two groups. ⑤VEGF-C and LYVE-1 expression of N2 patients was significantly higher than that of non-N2 patients between two groups. ⑥The patients' 3-year-survival rate was closely correlated with VEGF-C expression of primary cancer and mediastinal lymph nodes metastasis. Conclusion Serum VEGF-C level has close correlation with VEGF-C expression of primary cancer, lymphangiogenesis of primary cancer/mediastinal lymph nodes, mediastinal lymph nodes metastasis status and patient's survival rate. Serum VEGF-C level is possible to be used as prognostic factor on lung cancer.

【Key words】Lung neoplasms Vascular endothelial growth factor C Lymphangiogenesis Prognosis

This study was supported by a grant from Science Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau (to SHEN-TU Yang)(No.20060066).

本研究受上海市卫生局科研基金(No.20060066)资助

作者单位: 200030 上海, 上海市胸科医院/上海市肺部肿瘤临床医学中心胸外科(申屠阳, 丁征平, 周允中); 200233 上海, 上海市第六人民医院胸外科(赵天成)(通讯作者: 申屠阳, E-mail: yang_shentu@yahoo.com.cn)

肺癌手术后的长期生存率仍然不容乐观, 远处转移是治疗失败的主要原因, 而淋巴转移则是最常见的扩散途径^[1,2]。随着淋巴管特异标记技术的进展, 尤其是对淋巴管透明质酸受体-1 (Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor-1, LYVE-1) 和新生淋巴管形成因子认识的深入, 肺癌淋巴管生成与转移之间的关系引起高度重视。本研究拟了解肺癌患者血清血管内皮生长因子-C (Vascular Endothelial Growth Factor-C, VEGF-C) 水平、病灶及纵隔淋巴结VEGF-C表达与新生淋巴管形成、纵隔淋巴结转移及术后生存率之间的内在关联, 以探讨血清VEGF-C水平和新生淋巴管对肺癌的预后价值, 意在为临床提供实用的指标。

1 资料与方法

1.1 患者资料

1.1.1 纳入标准 ①新入组: 2007年本科室收治的术前诊断为“支气管肺癌”、排除远处转移、达到肺癌完全性切除标准(参照2005年IASLC肺癌完全性切除标准^[3])的患者, 术后病理诊断不属非小细胞肺癌或未能完全性切除者予以剔除。②历史组: 2003年-2004年间, 由本科室同组医师主术的上海本地肺癌患者, 同样达到完全性切除标准, 术后病理诊断为非小细胞肺癌。

1.1.2 资料收集 自2007年8月起, 依照入院顺序, 收集30例肺癌手术病例作为新入组。根据上海市疾病预防控制中心

心提供的生存随访资料, 选择符合纳入标准、随访满3年的患者30例作为历史组。通过SPSS13.0数据库采集60例患者以下数据: 住院号、性别、诊断时年龄、手术日期、手术类型、病理类型、病理分期、清扫淋巴结组(数)、阳性淋巴结组。病理诊断根据2004年WHO颁布的肺及胸膜肿瘤组织学分类(第4版)标准^[4]。病理分期按2007版国际抗癌联盟(UICC)肺癌分期标准进行。患者年龄、性别、病理类型、临床分期、淋巴结清扫数目、淋巴结转移状态构成比之间经卡方检验均无统计学差异(见表1)。

1.2 研究方法 以免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)染色法检测两组患者病灶和纵隔淋巴结VEGF-C/LYVE-1表达, 新入组患者加测术前血清VEGF-C水平。分析新入组患者血清VEGF-C水平与病灶和纵隔淋巴结VEGF-C/LYVE-1表达的关系, 对照历史组患者病灶和纵隔淋巴结VEGF-C/LYVE-1表达与生存率的关系, 评价血清VEGF-C水平和新生淋巴管对肺癌的预后价值。

1.3 血清VEGF-C水平的检测 新入组患者在入院次日清晨空腹抽取全血5 mL, 3 000 rpm, 5 min离心分离, 置-80 ℃冰箱保存。按照VEGF-C定量ELISA试剂盒(美国Vision BioSystems, 上海西唐生物科技有限公司分装)使用说明进行ELISA实验。以标准品3 200 pg/mL、1 600 pg/mL、800 pg/mL、400 pg/mL、200 pg/mL、100 pg/mL、50 pg/mL、0 pg/mL之OD值在坐标纸上作图, 画出标准曲线。根据样品OD值在该曲线图上查出相应VEGF-C含量。

表1 两组患者一般临床特征及构成

Tab 1 The clinical characteristics of the two group patients with NSCLC

Item	No of cases (%)	History group	New group	P value
Total number	60	30 (50%)	30 (50%)	
Age (average)	63.38	62.33	64.43	0.722
Gender	60			0.776
Male	43 (71.7%)	21 (48.8%)	22 (51.2%)	
Female	17 (28.3%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	
Pathology	60			0.994
Squamous	16 (26.7%)	7 (43.8%)	9 (56.3%)	
Adenocarcinoma	32 (53.3%)	18 (56.3%)	14 (43.8%)	
Adenosquamous	9 (15.0%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	
Other	3 (5.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	
Stage	60			0.428
I	32 (53.3%)	19 (59.4%)	13 (40.6%)	
II	6 (10.0%)	0	6	
III	22 (36.7%)	11 (50.0%)	11 (50.0%)	
IV	0	0	0	
LN Metastasis	27 (45%)	11 (40.7%)	16 (59.2%)	0.959

1.4 免疫组织化学研究

1.4.1 研究对象 ①病灶: 60例患者的肿瘤组织石蜡标本, 共计60块; ②淋巴结: 右侧#4组和#7组、左侧#5组和#7组纵隔淋巴结石蜡标本, 共计120块。

1.4.2 方法及程序 采取柠檬酸盐缓冲液煮沸抗原修复法。石蜡切片脱蜡, 水化后, 放入盛有柠檬酸盐缓冲液 (pH6.0) 的容器中, 加热煮沸15 min-20 min, 室温冷却20 min-30 min, 蒸馏水冲洗两次, 再以PBS冲洗。切片滴加一抗4 ℃过夜, PBS冲洗3次。二抗VEGF-C及LYVE-1均为美国R&D公司产品, VEGF-C为浓缩液, LYVE-1为冻干粉, 均用抗体稀释液 (福州迈新公司产品) 按照产品说明书配置成工作液浓度。切片滴加二抗加兔Envision (DAKO公司) 室温2 h温育, PBS冲洗3次, 再滴加新鲜配制DAB显色液 (华美生物工程公司产品), 显微镜下观察5 min-10 min, 在显色最佳时用PBS冲洗, 中止显色。苏木素复染细胞核, 然后水洗、蓝化、脱水、中性树脂封片。

1.4.3 VEGF-C表达的结果判断 VEGF-C表达的免疫组化染色特征, 镜下所见为胞浆或细胞膜上有黄色或棕黄色颗粒。应用Leica Qwin320 plus图像处理与分析系统进行图像检测, 获得VEGF-C表达细胞具体面积值。检测结果转化为等级资料, 以表达细胞面积<5%为阴性, 等级计为0 (grade 0); 5%-10%为弱阳性, 等级计为1 (grade 1); >

10%为强阳性, 等级计为2 (grade 2), 统计每一级别例数, 以等级资料进行统计。

1.4.4 LYVE-1表达的结果判断 LYVE-1表达的免疫组化染色特征, 镜下所见淋巴管为单层上皮管腔样结构, 上皮细胞胞浆或胞膜上有黄色或棕黄色颗粒。使用显微镜型号为Olympus BX-51, 图像捕捉系统型号为Leica DFC-320。先在低倍镜下扫视整个玻片, 寻找LYVE-1表达 (新生淋巴管) 密度最高的区域, 再以高倍镜具体计数, 每一切片的新生淋巴管数目 (即淋巴管密度, Lymphatic Vessel Density, LVD) 以Mean±SD表示。

1.5 统计学方法 所有数据的统计分析均采用SPSS13.0统计软件包进行处理。定量资料的分析采用t检验, 分析两个总体率或构成比之间有无差异采用 χ^2 检验 (*chi-square test*)。生存分析采用Kaplan-Meier乘积法和Log-Rank检验, 相关性分析采用Pearson或Spearman相关分析。统计结果均以P>0.05为无统计学差异; P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VEGF-C和LYVE-1表达的典型图像 两组肺癌病灶、淋巴结VEGF-C和LYVE-1表达见图1, 病理学形态学表现详见各图题描述。

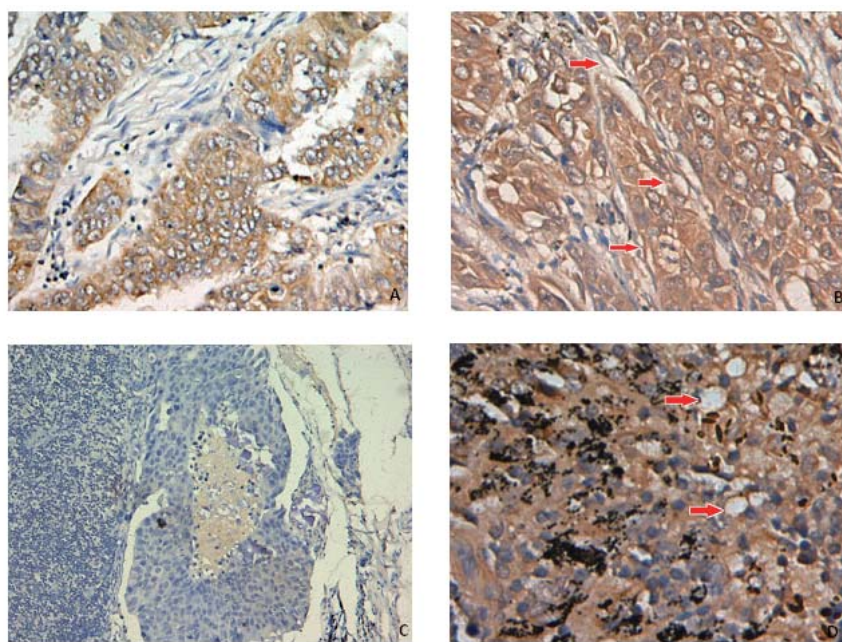


图1 病灶和淋巴结的VEGF-C和LYVE-1表达
 A: 病灶切片 (×100倍): 肺腺癌细胞VEGF-C表达;
 B: 病灶切片 (×200倍): 新生淋巴管LYVE-1表达;
 C: 淋巴结切片 (×100倍): 转移癌细胞VEGF-C表达;
 D: 淋巴结切片 (×200倍): 新生淋巴管LYVE-1表达。
Fig 1 The expression of VEGF-C and LYVE-1 in primary cancer and lymph node
 A: Primary cancer slice (original magnification×100, IHC stain) VEGF-C expression in adenocarcinoma cell (brown granular);
 B: Primary cancer slice (original magnification×200, IHC stain) LYVE-1 expression in lymphangiogenesis cell (arrow);
 C: Lymph node slice (original magnification×100, IHC stain) VEGF-C expression of metastatic carcinoma cell in lymph node;
 D: Lymph node slice (original magnification×200, IHC stain) LYVE-1 expression in lymphangiogenesis cell (arrow).

2.2 VEGF-C和LYVE-1表达的观察结果 见表2。

2.3 血清VEGF-C水平 新入组患者血清VEGF-C水平测定值范围15 pg/mL-770 pg/mL, 均数238.50 pg/mL, 标准差43.60 pg/mL。

2.4 血清VEGF-C水平与病灶VEGF-C表达的相关性 新入组中, 病灶VEGF-C表达阴性者血清VEGF-C水平为125 pg/mL, 弱阳性者为97 pg/mL, 强阳性者达355 pg/mL。病灶VEGF-C强阳性表达者血清VEGF-C水平显著高于阴性和弱阳性表达者 ($P<0.01$), 而阴性和弱阳性表达者之间, 血清VEGF-C水平无统计学差异 ($P=0.823$)。经Spearman检验, 发现在 $P=0.01$ 水平上, 血清VEGF-C水平与病灶VEGF-C表达强度呈显著正相关 (表3)。

2.5 血清VEGF-C水平与淋巴转移和病理分期的相关性 新入组中, N0组患者血清VEGF-C水平为58 pg/mL, N1组为125 pg/mL, N2组为631 pg/mL。N2组显著高于N0和N1组患者 ($P<0.01$), N0组和N1组之间无统计学意义 ($P=0.869$)。通过Spearman检验, 在 $P=0.01$ 水平上, 血清VEGF-C水平与N分期 (N-stage) 显著相关 (表3)。Ⅲ期患者血清VEGF-C的水平 (452 pg/mL) 显著高于I期 (108 pg/mL) 和II期 (129 pg/mL) 的患者 ($P<0.01$), 而I期和II期患者血清VEGF-C水平无统计学差异 ($P=0.812$)。经Spearman检验, 在 $P=0.01$ 水平上,

血清VEGF-C水平与病理分期 (P-stage) 呈显著正相关 (表3)。

2.6 VEGF-C表达和新生淋巴管的相关性 两组中, 无论病灶抑或纵隔淋巴结, 同一标本VEGF-C和LYVE-1的表达呈显著相关 ($P<0.01$)。如依照VEGF-C等级水平进行比较, 发现随着VEGF-C表达强度的升高, LYVE-1的表达也明显升高。提示病灶和纵隔淋巴结内新生淋巴管的发生与肺癌细胞VEGF-C表达呈正相关。

2.7 新生淋巴管和淋巴结转移的相关性 两组中, 纵隔转移淋巴结LYVE-1的表达较无转移者为强 (即淋巴管密度为高, 见表4), 两者之间具有统计学差异 ($P<0.01$)。经卡方检验, 发现转移淋巴结VEGF-C表达强度显著高于无转移者 ($P<0.01$)。进一步通过Spearman相关性分析, 按照N分期比较, 发现有纵隔淋巴结转移的患者, 其病灶和纵隔淋巴结VEGF-C及LYVE-1表达均高于未转移者, 且有统计学差异 ($P<0.01$)。

2.8 淋巴结转移与生存率的相关性 历史组30例患者总体3年生存率63.3%。其中, N0组患者19例 (63.3%), 3年生存率84.2%, 中位生存期无法计算; N2组患者11例 (36.7%), 3年生存率27.3%, 中位生存期22.83个月。N2组患者3年生存率明显低于N0组 ($P<0.01$), 两组Kaplan-Meier生存曲线如图2。

表2 两组患者肿瘤病灶 / 纵隔淋巴结VEGF-C / LYVE-1表达的观察数据

Tab 2 The focus / mediastinal lymph node (MLN) VEGF-C / LYVE-1 expression between two groups

	Primary cancer	#4/#5 MLN	#7 MLN
VEGF-C Expression (Number of grade 0/1/2)			
New group	8 / 7 / 15	24 / 1 / 5	22 / 1 / 7
History group	4 / 10 / 16	16 / 4 / 10	19 / 3 / 8
LYVE-1 Expression (Mean ± SD)			
New group	10.77 ± 7.38	5.93 ± 5.13	7.57 ± 7.38
History group	7.67 ± 6.96	5.07 ± 6.61	5.10 ± 6.38

表3 相关因素的Spearman检验结果

Tab 3 The Spearman's rho results of correlation factor

Correlation Factors	Correlation coefficient	Sig. (2-tailed)
serum VEGF-C level / primary cancer VEGF-C expression	0.493	0.001
serum VEGF-C level / N-stage	0.587	0.001
serum VEGF-C level / P-stage	0.594	0.001

表4 新生淋巴管与纵隔淋巴结状态的相关性

Tab 4 The relation of lymphangiogenesis (LVD) and mediastinal lymph node statue

MLN status	No. of case	LVD	Sig.
Non-metastasis	87	2.66 ± 2.995	0.000
Metastasis	33	14.52 ± 4.912	

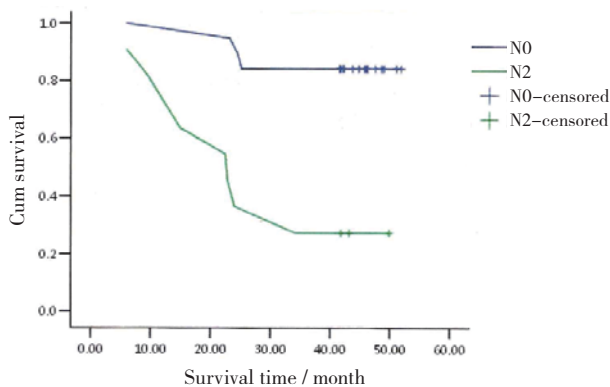


图2 历史组患者淋巴结转移状态与3年生存率

Fig 2 Lymph nodes metastatic status and 3-year survival in history group

3 讨论

血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 是一个细胞因子家族, 包括: VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子 (placenta growth factor, PGF) 等。人 VEGF-C 基因位于染色体 4q34 上, 是由 419 个氨基酸残基经蛋白酶水解加工形成二硫键连接起来的同源二聚体, 相对分子量为 46.9 kD。VEGF-C 的受体有两个: VEGFR-2 和 VEGFR-3, 均属于酪氨酸激酶受体, 特异性地存在于内皮细胞, VEGFR-3 在胚胎后期及出生后主要表达于淋巴管内皮细胞。VEGF-C 与 VEGFR-3 结合, 受体发生二聚化或寡聚化、磷酸化, 引发细胞内信号级联反应, 促使淋巴管内皮细胞有丝分裂、增殖, 发挥显著、特异的促淋巴管生成作用, VEGF-C 是促进淋巴管新生最重要的因子^[5]。

近年发现, VEGFR-3、跨膜黏液 (podoplanin) 及 LYVE-1 等新标志物可以较特异性地标记新生淋巴管内皮细胞, 从而推进了淋巴转移机制的研究, 但这些标志物仍存在一定的局限性。其中, VEGFR-3 也可表达于正常毛细血管内皮和某些肿瘤血管内皮^[6]。皮肤血管内皮细胞可表达 podoplanin, 而其它器官和组织的血管内皮未发现其表达, 是目前较理想的淋巴管标志物^[7]。多数研究显示 LYVE-1 仅特异性地表达于肿瘤相关淋巴管和肝血窦内皮, 但近期发现肿瘤内约有 10% 的血管表达 LYVE-1, 但仍是目前值得信任的淋巴管标志物^[8]。本研究基于所查及的多数文献的成熟方法, 采用 LYVE-1 作为标志物, 判读过程中对表达阳性区域留意观察管腔外有无基底膜和平滑肌层以排除血管的假阳性表达。有研究证实, 功能性淋巴管存在于肿瘤边缘 100 nm 范围内^[9]。肿瘤内部 LYVE-1 表达阳性的结构多为塌陷或管腔内充满了肿瘤细胞的淋巴管, 几乎没有结构开放的管腔, 而肿瘤边缘 LYVE-1 表达阳性的结构则显示为

更接近普通淋巴管的形态, 新生淋巴管参与肿瘤转移的依据包括: ①缺乏瘤内功能性淋巴管的肿瘤仍可发生淋巴结转移; ②肿瘤边缘新生淋巴管面积的增加有效地促进了肿瘤经淋巴道转移^[10]。本研究中, 我们亦发现 LYVE-1 标记的新生淋巴管主要存在于病灶边缘地带的肿瘤组织间隙中, 与上述相关文献报道一致。

随着淋巴管标记技术的成熟, 肺癌新生淋巴管形成与转移之间的关系逐步引人关注。研究发现, 肺癌细胞 VEGF-C 的表达与淋巴管密度 (LVD)、淋巴结转移及肿瘤大小呈正相关, 而与肿瘤组织的分化程度和患者术后生存期呈负相关; 此外, VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达与肺癌临床分期、淋巴系统受侵、淋巴管密度及淋巴结转移呈正相关, 推测 VEGF-C/VEGFR-3 能够触发新生淋巴管形成, VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达在肺癌的发生、发展过程中起重要作用^[11]。本研究同样显示, 病灶和纵隔淋巴结内新生淋巴管的发生与肺癌细胞 VEGF-C 表达呈正相关, 且发生纵隔淋巴结转移患者的病灶 VEGF-C 及 LYVE-1 表达均高于未发生转移者, 表明 VEGF-C 高表达和淋巴管生成有内在的关联。此外, 如果将所有阴性的淋巴结放在一起观察, N2 患者的阴性纵隔淋巴结 LVD 仍显著高于 N0 或 N1 患者的纵隔淋巴结 LVD。由此推测, N2 患者肺癌细胞高表达的 VEGF-C 已然促进了阴性纵隔淋巴结内新生淋巴管的生成, 起到了肿瘤转移“铺路石”或先导作用, 是发生肿瘤淋巴结转移的前奏。Li 等^[11]报道: 非小细胞肺癌新生淋巴管密度和淋巴结转移、临床分期呈正相关。Renyi-Vamos 的研究发现^[12], 在发生淋巴结转移的非小细胞肺癌病灶边缘, 淋巴管密度显著升高, 并与较差的总体生存率相关, 淋巴管新生可作为非小细胞肺癌淋巴结转移的预测因子。上述研究均揭示了新生淋巴管与肺癌淋巴转移的相关性。本研究中, 纵隔转移淋巴结 VEGF-C 的表达强度和 LVD 显著高于无转移淋巴结, 提示新生淋巴管与肿瘤的淋巴转移密切相关, 可能是肺癌淋巴转移的促进因素和中介环节, 结合生存率, 我们同样支持新生淋巴管对肺癌的临床预后价值。

但是, 新生淋巴管的检测并非易事, 也无法作为动态的预后指标应用于临床实际。本研究提示, 患者血清 VEGF-C 水平与病灶 VEGF-C 表达强度显著相关, 病灶细胞 VEGF-C 表达愈强, 相应的血清 VEGF-C 水平愈高, 这符合 VEGF-C 自肺癌细胞表达、合成、分泌入血的分子生物学过程, 提示血清 VEGF-C 水平能够反映肺癌细胞 VEGF-C 表达强度。限于条件, 本研究新入组未设置非肿瘤患者的血清 VEGF-C 水平对照, 但 Tamura 等^[13]证实, 肺癌患者

血清VEGF-C水平显著高于良性肿瘤组或健康对照组,淋巴结转移者更高。近期对国人的研究证实,肺癌患者血清VEGF-C水平显著高于健康人^[14]和肺炎患者^[15],且有淋巴结转移者血清VEGF-C水平明显升高,血清VEGF-C水平对于临床推测肺癌的生长状态具有重要的指导意义,可作为判断肺癌侵袭转移状态的生物学指标^[14],此外,生存时间小于6月患者血清VEGF-C水平明显高于生存时间大于6月患者,血清VEGF-C水平与NSCLC病情进展密切相关,可作为一种辅助诊断及有价值的预后参考指标^[15]。本研究同样提示血清VEGF-C水平与N分期呈正相关,且血清VEGF-C水平仅与病理分期相关,与其它临床特征均无显著相关。由于我们既往尚无患者血清VEGF-C水平的随访资料,本研究利用历史组3年生存率随访资料明确了肺癌患者病灶VEGF-C高表达、淋巴管新生、淋巴结转移、生存率下降的因果关联,结合新入组患者血清VEGF-C水平的测定,进一步提示血清VEGF-C水平、病灶VEGF-C高表达、淋巴管新生、淋巴结转移可能的内在有机联系,而两组相关临床资料具有可比性,研究结果在逻辑上应当能够互为映射和比对。因此,我们认为血清VEGF-C水平是一个与肺癌新生淋巴管关系密切、与纵隔淋巴结转移和生存率相关的指标,或可作为临床实用的肺癌预后指标。但是,本研究尚属小样本的间接推论,鉴于研究的局限性,有待扩大样本量,细化病理类型和分期,直接动态测定患者血清VEGF-C水平并随访其淋巴转移和生存率,籍以进一步验证该指标的潜在价值。

参 考 文 献

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging on lung cancer. *Chest*, 1997, 111(6): 1710-1717.
- Pisters KMW, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy incompletely resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(14): 3270-3278.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*, 2005, 49(1): 25-33.
- Beasley MB, Brambilla E, Travis WD, et al. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*, 2005, 40(2): 90-97.
- Mäkinen T, Normén C, Petrova TV. Molecular mechanisms of lymphatic vascular development. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(15): 1915-1929.
- Rund C, Lia S, Uta BH, et al. Induction of vascular endothelial growth factor receptor expression on tumor microvasculature as a new progression marker in human cutaneous melanoma. *Cancer Res*, 2002, 62(23): 7059-7065.
- Karieber E, Groeger M, Groeger M, et al. Isolation and characterization of dermal lymphatic and blood endothelial cell reveal stable and functionally specialized cell lineages. *J Exp Med*, 2001, 194(6): 797-808.
- Mouta CC, Di Tomaso E, Di Tomaso E, et al. LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels; expression in normal liver blood sinusoids and down regulation in human liver cancer and cirrhosis. *Cancer Res*, 2001, 61(22): 8079-8084.
- Leu AJ, Berk DA, Lymboussaki A, et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation. *Cancer Res*, 2000, 60(16): 4324-4327.
- Padera TP, Kadambi A, di Tomaso E, et al. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science*, 2002, 296(5574): 1883-1886.
- Li QC, Dong X, Gu W, et al. Clinical significance of co-expression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer. *Chin Med J*, 2003, 116(5): 727-730.
- Renyi-Vamos F, Tovari J, Fillinger J, et al. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7344-7353.
- Tamura M, Ohta Y, Matsumoto I, et al. Serum vascular endothelial growth factor-C level in patients with primary non-small cell lung carcinoma: a possible diagnostic tool for lymph node metastasis. *Cancer*, 2003, 98(6): 1217-1222.
- Lin CY, Xin LY, Cao HY. Significance of serum vascular endothelial growth factor C in patients with lung cancer. *Harbin Med Univ Act*, 2007, 41(5): 468-469. [林春艳, 辛丽亚, 曹海燕. 肺癌患者血清VEGF-C的临床意义. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(5): 468-469.]
- Zhao ZQ, Yu ZY, Xie QC. Expression of VEGF-C in the serum of NSCLC patients and its clinicopathologic significance. *Chin J Clin Oncol*, 2008, 35(12): 690-692. [赵忠全, 余宗阳, 谢启超. 非小细胞肺癌患者血清血管内皮生长因子C的水平及临床意义. 中国肿瘤临床, 2008, 35(12): 690-692.]

(收稿: 2008-07-28 修回: 2008-08-25)

(本文编辑 南娟)