

食管癌患者血管内皮因子、应答因子、缺氧诱导因子变化及临床意义

陈建兴, 庄云英, 陈玲红, 吴美玉

中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院, 福建 泉州 362000

【摘要】 目的 探讨食管癌患者血管内皮因子(VEGF-C)、血清应答因子(SRF)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)变化及临床意义。方法 我院就诊 94 例食管癌患者为观察组, 同期 112 例健康体检人群为对照组, 对比两组基本资料以及血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平变化。食管癌患者均接受放疗治疗, 对比放疗前、1 疗程后其血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平变化, 以放疗后疗效作为依据将食管癌患者分为有效组($n=62$)与无效组($n=32$), 对比两组血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平, 并绘制 ROC 曲线分析上述血清指标对患者治疗效果的预测价值。结果 入组时观察组血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率显著高于对照组($P<0.05$)。放疗 4 周后观察组血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率均明显下降($P<0.05$)。有效组血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率显著低于无效亚组($P<0.05$)。血清 VEGF-C、HIF-1 α 对于食管癌患者治疗效果具有较高的预测价值($AUC>0.7$)。结论 食管癌患者血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平表现为高水平表达, 而血清 VEGF-C、HIF-1 α 对患者放疗效果具有一定预测价值。

【关键词】 食管癌; 血管内皮因子; 血清应答因子; 缺氧诱导因子

【中图分类号】 R735.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0113-04

Changes and clinical significance of vascular endothelial growth factor, serum response factor and hypoxia-inducible factor in patients with esophageal cancer CHEN Jian-xing, ZHUANG Yun-ying, CHEN Ling-hong, WU Mei-yu The 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Quanzhou 362000, China

【Abstract】 **Objective** To explore the changes and clinical significance of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C), serum response factor (SRF) and hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) in patients with esophageal cancer. **Methods** Ninety-four patients with esophageal cancer treated in our hospital were enrolled as an observation group. At the same time, 112 healthy people with physical examination were included in a control group. The basic data and changes in levels of serum VEGF-C, SRF and HIF-1 α were compared between the two groups. All patients with esophageal cancer received radiotherapy. The changes of serum VEGF-C, SRF and HIF-1 α levels before and after 1 course of radiotherapy were compared. The esophageal cancer were classified into an effective subgroup ($n=62$) and ineffective subgroup ($n=32$) according to efficacy of radiotherapy. The levels of serum VEGF-C, SRF and HIF-1 α were compared between the two subgroups. ROC curve was drawn to analyze the predictive value of the above serum indicators for the therapeutic effect. **Results** The levels of serum VEGF-C and HIF-1 α and positive rate of SRF in the observation group after enrollment were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After 4 weeks of radiotherapy, serum VEGF-C, HIF-1 α and positive rate of SRF in the observation group were significantly decreased ($P<0.05$). The levels of serum VEGF-C and HIF-1 α and positive rate of SRF were significantly lower in the effective subgroup than those in the ineffective subgroup ($P<0.05$). Serum VEGF-C and HIF-1 α had high predictive value for therapeutic effect of patients with esophageal cancer ($AUC > 0.7$). **Conclusions** The levels of serum VEGF-C, SRF and HIF-1 α are highly expressed in patients with esophageal cancer. Serum VEGF-C and HIF-1 α have certain predictive value for the effect of radiotherapy.

【Key words】 Esophageal cancer; Vascular endothelial factor; Serum response factor; Hypoxia inducible factor

食管癌在我国发病率较高, 其死亡风险约 21.8%, 且多数患者一经确诊后已步入中晚期, 失去手术治疗机会, 因此临床常予以放疗联合其他治疗措施作为一线治疗方案^[1]。放疗可同时作用与肿瘤与局部组织, 减少肿瘤细胞转移增殖^[2]。血管内皮生长因子-C(VEGF-C)是与淋巴肿瘤转移密切相关的因子^[3]; 血清应答因子(SRF)与肿瘤细胞的深度浸润以及转移存在相关性, 有报道显示其在食管癌患者中呈现高水平表达^[4]; 缺氧诱导因子(HIF-1 α)

在细胞适应缺氧环境具有关键意义, 还参与肿瘤细胞的血管新生以及代谢等过程^[5]。本研究通过食管癌患者 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 变化及临床意义, 为食管癌血清学疾病评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021 年 9 月至 2023 年 9 月我院就诊的 94 例食管癌患者为观察组, 同期 112 例健康体检人群为对照组。纳入标准: ①诊断为食管癌^[6]; ②初次患病; ③接受放疗方案; ④临床资料完整; ⑤患者及家属均知情同意研究。排除标准: ①合并其他肿瘤疾病; ②有放疗治疗史者; ③重要器官严重功能障碍者。观察组年龄(64.43 \pm 5.52)岁; 男 52

例,女 42 例;肿瘤部位:颈部 40 例(42.55%),胸上段 32 例(34.04%),胸下段 22 例(23.41%);临床分期:I 期 18 例(19.15%),II 期 34 例(36.17%),III 期 30 例(31.91%),IV 期 12 例(12.77%)。对照组年龄(66.03±5.40)岁;男 60 例,女 52 例。本研究获医院伦理会审核批准。

1.2 方法 放疗过程:利用 CT 进行模拟定位,通过综合检查结果确定肿瘤形态学结构。放疗使用 6 MVX 射线,剂量在 1.8~2.0 Gy/次,总剂量在 55~65 Gy。共放疗 4 周。

血清指标检测:采集患者静脉血,离心后利用免疫酶联吸附技术检测 VEGF-C、HIF-1 α 水平。SRF 则使用免疫组织染色技术检测其水平变化,染色强度判断标准:无表达记为 0,1 表示较弱表达,2 中等表达水平,3 为表达较强,评分分别对应表达水平低于 10%、10%~30%、31%~70%、超过 70%。

临床疗效计算方法:放疗 4 周后依据相关标准评估患者临床疗效^[5]。在影像学显示下肿瘤完全消失,食管膜结构完全恢复,钡剂能顺利通过食管,为完全缓解;治疗结束后肿瘤体积减小超过 50%,食管膜结构基本恢复,无扭曲情况,钡剂能较顺利

通过食管,为部分缓解;肿瘤体积减少低于 50%,食管膜扭曲溃疡情况减弱,为病情稳定;肿瘤体积、食管溃疡、扭曲等情况无明显变化,为疾病加重。

1.3 观察指标 ①对比两组入组时血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平变化。②对比放疗前、1 疗程后其血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平变化。③以患者放疗后疗效作为依据将食管癌患者分为有效组($n=62$)与无效组($n=32$),对比两组血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平,并绘制 ROC 曲线分析上述血清指标对患者治疗效果的预测价值。

1.4 统计学方法 应用统计学软件 SPSS 21.0 进行分析,计量数据用均数±标准差表示,组间对比行 t 检验。计数数据用例数(%)表示,行 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),以 AUC 评估各项指标的诊断效价,AUC>0.5 表示有预测价值,由约登指数确定最佳截断值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平比较

观察组血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平比较

组别	例数	VEGF-C (ng/L)	SRF (阳性) [n(%)]	HIF-1 α (μ g/ml)
观察组	94	2056.30±203.10	65(69.15)	246.55±35.78
对照组	112	763.65±50.86	0(0.00)	106.31±23.54
统计量		$t=64.996$	$\chi^2=113.149$	$t=33.698$
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组放疗前、后血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平变化

放疗 4 周后观察组血清 VEGF-C、

HIF-1 α 水平、SRF 阳性率均明显下降($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组放疗前、后血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平变化

组别	例数	VEGF-C (ng/L)	SRF (阳性) [n(%)]	HIF-1 α (μ g/ml)
放疗前	94	2056.30±203.10	65(69.15)	246.55±35.78
放疗后	94	1075.57±152.36	41(0.00)	136.98±30.20
统计量		$t=39.098$	$\chi^2=12.458$	$t=23.158$
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平比较

有效组血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率显著

低于无效组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两亚组血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 水平比较

组别	例数	VEGF-C (ng/L)	SRF (阳性) [n(%)]	HIF-1 α (μ g/ml)
有效组	62	834.67±79.23	16(25.81)	108.30±37.23
无效组	32	1542.30±165.56	25(78.13)	192.54±42.54
统计量		$t=28.086$	$\chi^2=23.492$	$t=9.896$
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 VEGF-C、HIF-1 α 对食管癌患者治疗效果的预测效能

绘制血清 VEGF-C、HIF-1 α 预测食

管癌患者治疗效果的 ROC 曲线,显示血清 VEGF-C、HIF-1 α 对于食管癌患者治疗效果具有较高的预测

价值(AUC>0.7)。见表4、图1。

表4 血清 RDW、NPR 对急性闭角型青光眼患者预后的预测效能

项目	最佳临界值	AUC	SE	敏感度(%)	特异度(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)	95% CI	P
VEGF-C	1169.91 ng/L	0.875	0.042	74.19	62.50	55.56	79.31	0.792~0.958	<0.001
HIF-1 α	157.23 μ g/ml	0.854	0.043	70.97	65.62	53.84	80.00	0.771~0.938	<0.001

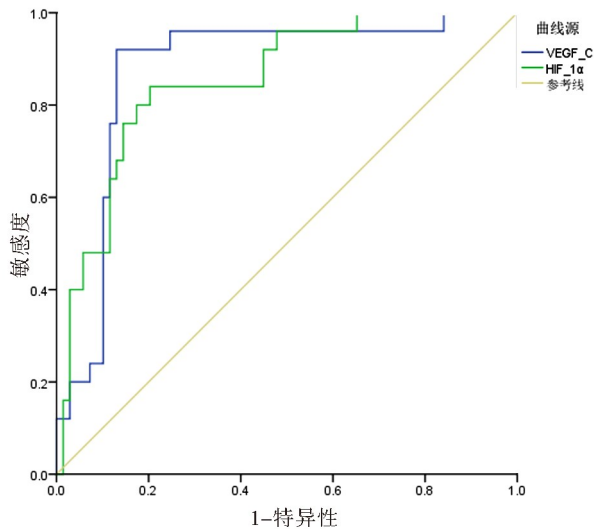


图1 血清 VEGF-C、HIF-1 α 预测食管癌患者治疗效果的 ROC 曲线图

3 讨论

目前食管癌患者首选治疗方案为外科手术,然多数患者确诊时已处在中晚期状态,错失最佳手术时间,从而影响患者生存时间^[7]。有报道显示食管癌患者复发率超过30%,及早对该病进行筛查并予以科学治疗措施,对改善患者预后具有积极意义^[8]。血清学指标是肿瘤细胞病理活动中所产生的异常表达产物,参与肿瘤生长、转移等多种过程,通常存在与肿瘤以及外周组织中^[9]。目前血清学指标已被广泛用于肿瘤的诊断、预后评估等过程,且与影像学、组织学等技术比较具有易操作、快捷等优势^[10]。

本研究结果显示观察组血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率显著高于正常人群,且放疗后上述指标呈现明显下降趋势,这说明血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 变化与食管癌严重程度相关,且疾病严重程度越高上述指标呈现增加情况。VEGF-C 是血管内皮家族中对肿瘤淋巴管的促进生长作用最强因子,其通过磷酸化过程激活淋巴管上皮细胞受体,磷脂酰醇激酶通路被激活,在蛋白激酶 B 作用下,形成级联反应,从而造成淋巴管的生长,因此 VEGF-C 水平升高对肿瘤淋巴管具有促进作用^[11]。SRF 具有调控多个靶点基因功能,与神经、胚胎、肌肉等组织发育生长存在相关性,同时还参与肿瘤的调控中。有研究显示激活状态下 SRF,能够促进肿瘤的迁移

和入侵,参与肿瘤的恶性转移^[12]。当机体内 HIF-1 α 处于高水平状态时有利于肿瘤细胞适应缺氧环境,有助于肿瘤细胞的转移。有研究显示不同分期下癌症患者其 HIF-1 α 水平存在差异,而高水平 HIF-1 α 可抑制肿瘤细胞凋亡,能降低肿瘤对放疗、化疗的敏感性^[13]。

本研究结果还发现治疗效果良好组患者血清 VEGF-C、HIF-1 α 水平、SRF 阳性率低于无效患者,而血清 VEGF-C、SRF 对食管癌患者治疗效果具有较高的预测价值。VEGF-C 不仅能促进肿瘤淋巴管新生,同时在降低内皮细胞黏附和提高了其通透性方面具有显著效果,因此 VEGF-C 水平增高使得肿瘤细胞在淋巴管浸润更加便利,促进其更易向更远处转移。此外有报道表明在肠癌、肝癌、胃癌等不同患者中均出现 VEGF-C 水平增高现象^[14]。HIF-1 α 参与 DNA 修复过程调控,当放疗、化疗杀灭肿瘤细胞时,其可通过调节残余肿瘤细胞无氧代谢过程,从而促进残余肿瘤细胞存活,通过抑制肿瘤凋亡,来促进血管新生,进而产生降低化疗、放疗敏感性作用^[15]。另外高水平表达 SRF 的肿瘤患者均表现出癌细胞增殖情况加强,其肿瘤标志物水平升高,肿瘤细胞的侵袭功能加强,这提示 SRF 与肿瘤细胞活动的密切联系^[16]。

综上所述,随着疾病进展食管癌患者血清 VEGF-C、SRF、HIF-1 α 表达有逐渐升高趋势,且通过检测其水平可用于评估患者疾病严重程度以及预后情况。

【参考文献】

- [1] 宋春涛,于永洋,高振,等. 局部晚期食管癌免疫治疗的现状及前景[J]. 实用肿瘤杂志,2023,38(2):195-201.
- [2] 林武华,袁海汀,胡洁,等. I-IIa 期宫颈癌患者术后盆腔小野放疗的临床效果[J]. 保健医学研究与实践,2023,20(22):77-79.
- [3] 王月. 超声造影征象结合血清学指标对 40 岁以下乳腺癌患者发生腋窝淋巴结转移的预测价值[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(10):78-82.
- [4] 陈其珠,黄国定,黄琰菁. 血清 ORP150、SRF 水平与晚期胃癌患者根治术后预后的相关性[J]. 皖南医学院学报,2021,40(3):217-221.
- [5] 景少巍,朱浩轩,杨晓燕,等. 血清外泌体微小 RNA-21 与微小 RNA-124 水平变化在一氧化碳中毒并发迟发性脑病中的临床意义[J]. 感染、炎症、修复,2022,23(1):13-18.