

· 论 著 ·

## 肺癌患者血清血管内皮钙黏着蛋白水平及其临床意义\*

杨晓娟, 陈虹<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016)

**摘要:**目的 研究肺癌患者血清中血管内皮钙黏着蛋白(VE-cadherin)的含量与临床特征之间的关系,探讨肺癌患者血清 VE-cadherin 含量的临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附分析法(ELISA)对 32 例未经治疗的初诊肺癌患者(肺癌组)和 40 例健康者(对照组)血清 VE-cadherin 水平进行检测。**结果** 肺癌组患者血清 VE-cadherin 水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。肺癌组患者血清 VE-cadherin 水平与原发肿瘤范围(肺癌 TNM 分期中的 T)有关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与性别、年龄、病理类型、淋巴结转移、远处转移不相关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 肺癌患者血清 VE-cadherin 含量明显降低,VE-cadherin 可作为肺癌的一个新的血清学诊断指标。

**关键词:** 肺肿瘤;酶联免疫吸附测定;血管内皮钙黏着蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)36-3812-02

## Serum level of vascular endothelial cadherin in patients with lung cancer and its clinical significance\*

Yang Xiaojuan, Chen Hong<sup>△</sup>

(Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** **Objective** To detect serum level of vascular endothelial-cadherin (VE-cadherin) in patients with lung cancer, investigate the connections between VE-cadherin and the clinical characteristics, and to explore the clinical significance of VE-cadherin. **Methods** Serum level of vascular endothelial cadherin were measured using ELISA in 32 untreated initially diagnosed lung cancer patients (the cancer group) and 40 healthy individuals (the control group). **Results** The serum VE-cadherin levels in lung cancer patients were significantly lower than those in the healthy individuals ( $P < 0.001$ ). Serum VE-cadherin level was correlated with primary tumor range (the T range) ( $P < 0.05$ ), but unrelated to sex, age, pathology type, lymph node metastases, and distant metastases ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The serum VE-cadherin levels in lung cancer patients were significantly lower than those in the healthy individuals. VE-cadherin could act as a new serum diagnostic target of lung cancer.

**Key words:** lung neoplasma; enzyme-linked immunosorbent assay; VE-cadherin

血管内皮钙黏着蛋白(vascular endothelial-cadherin, VE-cadherin)是血管内皮细胞黏附连接的主要黏附蛋白,在维持和控制内皮细胞间连接起到重要作用,也是血管形成过程中必不可少的<sup>[1]</sup>。近年的研究表明,VE-cadherin 与多种恶性肿瘤的发生密切相关。Hendrix 等<sup>[2]</sup>使用酶联免疫吸附分析法(ELISA)法发现结直肠癌术前血清 VE-cadherin 的水平较健康者的明显升高。国外已有在乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤中表达上调的报道<sup>[3-4]</sup>。而 VE-cadherin 在肺癌中的意义仍不十分清楚。目前国内外,仅 Dome 等<sup>[5]</sup>使用定量逆转录 PCR 技术发现,与健康者相比,非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血中 VE-cadherin 的 mRNA 水平并没有显著的增加。本研究首次应用 ELISA 检测肺癌患者及健康对照者血清 VE-cadherin 含量,研究血清 VE-cadherin 含量与临床特征之间的关系,探讨肺癌患者血清 VE-cadherin 含量的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 10 月至 2012 年 3 月在本院及协作医院新诊断的未经治疗的肺癌患者 32 例作为肺癌组,所有病例均经病理学证实。其中,男 26 例,女 6 例;年龄 48~84 岁,平均 69 岁。健康者 40 例作为对照组,其中男 30 例,女 10 例;年龄 42~85 岁,平均 67 岁。两组人群的性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。肺癌的临床分期按照美国联合癌症分类委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)2002 年制定的 TNM 分期。

**1.2 方法** 所有受试者均在空腹抽取外周静脉血 3 mL,待静

脉血凝固后于 3 000 r/min 离心 10 min,吸取血清,−20 ℃冰箱中保存待测。应用 VE-cadherin ELISA 试剂盒(购于上海沪尚生物工程有限公司)测定 VE-cadherin 水平,实验操作严格按照说明书进行。应用酶标仪在 450 nm 处读取光密度(OD)值,根据标准曲线得出 VE-cadherin 含量(ng/mL)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

肺癌组患者血清 VE-cadherin 水平( $309.51 \pm 65.38$ ) ng/mL 较对照组( $187.28 \pm 77.30$ ) ng/mL 明显降低,差异有统计学意义( $t = 7.412, P = 0.001$ )。肺癌患者血清 VE-cadherin 水平与原发肿瘤范围(肺癌 TNM 分期中的 T)有关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与性别、年龄、病理类型、淋巴结转移、远处转移不相关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 肺癌患者血清 VE-cadherin 水平与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	ng/mL, $\bar{x} \pm s$	t	P
性别				
男	26	155.18 ± 58.72	-1.423	0.165
女	6	217.89 ± 95.88		
病理分型				
鳞癌	18	154.32 ± 53.57	0.158	0.875
腺癌	14	150.81 ± 65.52		

\* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(CSTC2011jjA0433)。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13452862469; E-mail:458387717@qq.com。

续表 1 肺癌患者血清 VE-cadherin 水平与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	ng/mL, $\bar{x} \pm s$	t	P
年龄(岁)				
≤70	22	151.68±57.90	-1.016	0.318
>70	10	175.44±68.53		
癌症分期				
Ⅲ、Ⅳ期	13	189.62±59.51	2.522	0.017
Ⅰ、Ⅱ期	19	138.23±54.61		
淋巴结转移				
有	22	168.74±60.88	1.336	0.192
无	10	137.90±59.80		
远处转移				
有	6	200.94±47.45	1.934	0.063
无	26	149.45±60.79		

### 3 讨论

临床与动物实验证明,实体肿瘤形成后开始进入无血管的浸润前期,此时肿瘤细胞依靠弥漫供给营养,当肿瘤结节生长到 1~2 mm 以后,肿瘤必须有新生血管生成供给营养,才能继续增殖和转移<sup>[6]</sup>。因此诱导血管生成的能力是恶性肿瘤能生长、浸润与转移的前提之一。VE-cadherin 是内皮细胞黏附连接的主要黏附蛋白,在血管发生、形成及血管内环境的稳定中起着重要作用,与新生血管的形成密切相关。故关于 VE-cadherin 的研究成为近年的热点。

本研究发现,肺癌患者血清中 VE-cadherin 含量明显低于健康者,此结论与部分其他肿瘤中的研究结果不一致。Parker 等<sup>[3]</sup>采用 ELISA 法发现结直肠癌患者术前血清 VE-cadherin 的水平较健康者的明显升高。刘斌等<sup>[7]</sup>使用 ELISA 法发现胃癌患者血清 VE-cadherin 水平明显高于慢性胃炎患者和健康者。出现这种差异的原因可能与人的 VE-cadherin 启动子调控存在器官特异性有关。Prandini 等<sup>[8]</sup>研究发现,在成年人中 VE-cadherin 启动子活性在肺、心脏、脾、肾等器官中强烈表达,而在脑、胸腺、肝脏、消化道和骨骼肌的血管中表达弱或无表达。出现此种情况的原因与内皮细胞存在不同的表型有关。本研究推测,因为肺脏本身是 VE-cadherin 启动子活性高度表达器官,导致因肺癌肿瘤血管新生所致 VE-cadherin 启动子活性增强效应不明显。而胃、肝、结直肠等器官本身是 VE-cadherin 启动子活性低表达或无表达器官,故因恶性肿瘤血管新生所致 VE-cadherin 启动子活性增强效应明显。这与其他学者在不同恶性肿瘤患者外周血中 VE-cadherin mRNA 水平检测结果是相符的。在肝癌等患者治疗前血清中,VE-cadherin 的 mRNA 水平较对照组明显升高,而 Dome 等<sup>[5]</sup>发现 NSCLC 患者外周血中 VE-cadherin 的 mRNA 水平较健康者并没有显著的增加。

VE-cadherin 对酶的溶解十分敏感。在培养细胞,金属蛋白酶<sup>[9-10]</sup>,弹性蛋白酶,组织蛋白酶 G 等能诱导 VE-cadherin 胞外区域的消化分解,而肿瘤细胞能释放大量的这些酶。Martin 等<sup>[11]</sup>报道在卵巢癌和乳腺癌中,一些转录调节因子如 Twist、Slug、Snail 通过抑制血管内皮钙黏着蛋白基因的转录而实现肿瘤的转移。Lopez 等<sup>[12]</sup>的研究提示这些转录调节因子通过下调 VE-cadherin 启动子的活性发挥作用。而肿瘤释放的一些因子能上调这些转录因子的表达。由此可以推断,肺癌患者血清 VE-cadherin 含量降低,可能与肺癌细胞释放一些特殊物质促进了血清中 VE-cadherin 的分解,下调了 VE-cad-

herin 启动子的活性减少了 VE-cadherin 的合成有关。

本研究发现肺癌患者血清 VE-cadherin 水平与原发肿瘤范围有关,T3+T4 期患者血清 VE-cadherin 水平较 T1+T2 期患者高,考虑系因肿瘤范围大致新生血管多,从而刺激更多的 VE-cadherin 合成。分析本研究结果,肺癌患者血清 VE-cadherin 水平明显降低,VE-cadherin 有可能作为肺癌的一个新的血清学诊断指标,但需更大的样本进一步验证。

### 参考文献:

- [1] Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(2):223-232.
- [2] Hendrix MJ, Sefter EA, Meltzer PS, et al. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: Role in vasculogenic mimicry[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(14):80189-80223.
- [3] Parker BS, Argani P, Cooker BP, et al. Alteration in vascular gene expression in invasive breast carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21):7857-7866.
- [4] Benetti A, Berenzi A, Gambarotti M, et al. Transforming growth factor-beta1 and CD105 promote the migration of hepatocellular carcinoma-derived endothelium[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20):8626-8634.
- [5] Dome B, Timar J, Dobos J, et al. Identification and Clinical Significance of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Human Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(14):7341-7347.
- [6] Folkman J, Watson K, Ingber D, et al. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia[J]. *Nature*, 1989, 339(6219):58-61.
- [7] 刘斌,唐建荣,黄世锋. 胃癌患者血清血管内皮钙黏着蛋白水平及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(5):752-754.
- [8] Prandini MH, Dreher I, Bouillot S, et al. The human VE-cadherin promoter is subjected to organ-specific regulation and is activated in tumour angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(18):2992-3001.
- [9] Van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(23):756-788.
- [10] Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the arrestin-dependent endocytosis of VE[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(11):1223-1234.
- [11] Martin TA, Goyal A, Watkins G, et al. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(6):488-496.
- [12] Lopez D, Niu G, Huber P. Tumor-induced upregulation of twist, snail, and slug represses the activity of the human VE-cadherin promoter[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 482(1/2):77-82.