

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.009

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190626.1514.017.html>(2019-06-28)

循环 IGF-1、IGFBP-3 和 VEGF 在非小细胞肺癌中的临床价值及相关性分析*

陶绍能,王莹莹,戴云海,阮昊

(皖南医学院第一附属医院弋矶山医院核医学科,安徽芜湖 241001)

[摘要] **目的** 探讨循环胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、血管内皮生长因子(VEGF)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的临床价值及相关性。**方法** 采用化学发光法检测了 30 例健康体检者(对照组)及 50 例 NSCLC 患者的 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 变化,比较其与患者病理特征之间的差异及 3 个指标间的相关性。**结果** NSCLC 患者 IGFBP-3 水平低于对照组,VEGF 水平高于对照组($P < 0.05$),两组间 IGF-1 水平差异无统计学意义($P = 0.754$)。鳞癌组 VEGF 水平明显高于腺癌组($P < 0.05$),IGF-1、IGFBP-3 在两组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。TNM 分期越高的患者 IGFBP-3 水平越低($P = 0.038$)。VEGF 与 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移都有关系($P < 0.05$),VEGF 与肿瘤远处转移有一定的关系($P = 0.047$)。相关性分析结果显示 IGFBP-3 与 IGF-1 呈正相关($\gamma = 0.762, P = 0.000$),与 VEGF 呈负相关($\gamma = -0.358, P = 0.011$)。**结论** IGFBP-3 在 NSCLC 中低表达且与 TNM 分期相关;VEGF 在 NSCLC 中高表达并与患者多项病理特征相关。VEGF 与 IGFBP-3 在循环中的水平呈负相关。

[关键词] 非小细胞肺癌;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3;血管内皮生长因子

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)20-3460-04

Clinical value and correlation analysis of circulating IGF-1,IGFBP-3 and VEGF levels in patients with non-small cell lung cancer*

TAO Shaoneng,WANG Yingying,DAI Yunhai,RUAN Hao

(Department of Nuclear Medicine,Yijishan Hospital,First Affiliated Hospital, Wannan Medical College,Wuhu,Anhui 241001,China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of the circulating IGF-1,IGFBP-3,and VEGF in non-small cell lung cancer(NSCLC) and their correlation. **Methods** The changes of IGF-1,IGFBP-3 and VEGF were detected by chemiluminescence in 30 persons undergoing the physical examination and 50 patients with NSCLC. The difference between them and the pathological features of the patients was compared,and the correlation among 3 indexes was studied. **Results** The IGFBP-3 level in the NSCLC patients was significantly lower than that in the control group,the VEGF level was higher than that in the control group ($P < 0.05$),and serum IGF-1 level had no statistically significant difference between these two groups ($P = 0.754$). The VEGF level in the squamous cell carcinoma group was significantly higher than that in the adenocarcinoma group ($P < 0.05$),the IGF-1 and IGFBP-3 levels had no statistically significant difference between these two groups ($P > 0.05$). The higher the TNM stage,the lower the IGFBP-3 level ($P = 0.038$). VEGF had the relation with the TNM stage,tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$),and VEGF had a certain relation with the tumor distant metastasis ($P = 0.047$). The correlation analysis results showed that IGFBP-3 had a positive correlation with IGF-1 ($\gamma = 0.762, P = 0.000$),and negative correlation with VEGF ($\gamma = -0.358, P = 0.011$). **Conclusion** IGFBP-3 has low expression in NSCLC and is correlated with TNM stage;VEGF is highly expressed in NSCLC and is correlated with multiple pathological characteristics of the patient. Meanwhile, VEGF is negatively correlated with the level of IGFBP-3 in circulation.

[Key words] non-small cell lung cancer;insulin like growth factor-1;insulinlike growth factor binding protein-3;vascular endothelial growth factor

* 基金项目:安徽省高等学校省级自然科学基金项目(KJ2013B19)。作者简介:陶绍能(1976—),副主任技师,硕士,主要从事肿瘤耐药与转移机制的研究。

肺癌(lung cancer)是严重威胁人类健康的一种恶性肿瘤,根据中国癌症统计数据,2015 年确诊为新发肺癌的患者有 733 300 例(男 509 300 例,女 224 000 例),占新发癌症的 17.1%;610 200 例肺癌患者(男 432 400 例和女 177 800 例)在同一时期死亡,占有癌症病死率的 21.7%。肺癌的发生率和病死率是所有恶性肿瘤中最高的,其发病率和病死率在男性中最高,但女性病死率最高^[1]。在所有肺癌患者中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者约占 85%。肺癌是一种以侵袭和转移行为为特征的肿瘤,胰岛素样生长因子家族是与细胞生长和转化过程密切相关的生长因子家族之一,其主要因子是胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)。有研究^[2]发现 IGF-1 能上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达进而影响肿瘤的发展。虽然有 NSCLC 相关血清因子的研究,但是有些研究结果相冲突,其重要性仍有待阐明。本研究旨在探讨这些循环指标在 NSCLC 的发生发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)NSCLC 组选取本院 2018 年 1—6 月住院初次确诊为 NSCLC 的患者 50 例,年龄(61.0±10.3)岁,其中男 33 例,年龄(62.0±10.1)岁,女 17 例,年龄(59.2±10.9)岁;其中鳞癌 17 例,腺癌 33 例。所有患者均有明确的病理诊断,采血前未进行放化疗或手术。按照国际抗癌联盟(UICC)2017 年 TNM 分期标准进行分期,其中 I 期 10 例,II 期 9 例,III 期 16 例,IV 期 15 例。(2)对照组为本院健康体检者 30 例,年龄(57.4±10.0)岁,其中男 19 例,年龄(56.3±8.6)岁,女 11 例,年龄(59.2±12.3)岁,对照组与 NSCLC 组年龄比较差异无统计学意义($F=0.453, P=0.503$)。

1.2 样本采集 所有研究对象均空腹采集静脉血 5 mL,室温放置 1 h,3 000 r/min 离心 5 min,吸取血清置于-20 °C 冷冻保存,成批检验。

1.3 仪器与试剂 IGF-1、IGFBP-3 使用美国西门子 Immulite 2000 全自动化学发光仪及其配套试剂进行检测。VEGF 测定采用化学发光法,试剂购自威海威高生物科技有限公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统

计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两组间比较采用 SNK 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两变量之间的关系采用直线相关回归分析。

2 结果

2.1 NSCLC 组与对照组循环中 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 的水平比较 NSCLC 患者 IGF-1、IGFBP-3 水平低于对照组,VEGF 水平高于对照组(见表 1),但是 IGF-1 水平在两组间差异无统计学意义($F = -0.099, P = 0.754$),IGFBP-3、VEGF 差异均有统计学意义($F = 8.841, 25.855, P = 0.004, 0.000$)。

表 1 NSCLC 组与对照组 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 的水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (μg/mL)	VEGF (pg/mL)
对照组	30	143.4±59.4	3.94±1.23	140.8±46.4
NSCLC 组	50	139.4±53.5	3.18±1.01	372.2±246.1
F		0.099	8.841	25.855
P		0.754	0.004	0.000

2.2 NSCLC 不同病理亚型患者 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 的水平比较 IGF-1、IGFBP-3 的水平与 NSCLC 患者的病理类型无明显相关性($F = 0.249, 3.278, P = 0.620, 0.076$);而 VEGF 水平在鳞癌组明显高于腺癌组,差异有统计学意义($F = 6.995, P = 0.011$),见表 2。

表 2 不同病理亚型 NSCLC 患者 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 的水平比较($\bar{x} \pm s$)

病理类型	n	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (μg/mL)	VEGF (pg/mL)
腺癌组	34	136.8±52.1	3.36±1.03	312.6±225.0
鳞癌组	16	144.9±57.6	2.81±0.90	498.9±247.5
F		0.249	3.278	6.995
P		0.620	0.076	0.011

2.3 循环中 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 水平与 NSCLC 患者病理特征的关系 IGF-1 水平与肿瘤的 TNM 分期、肿瘤的直径、淋巴结转移、肿瘤远处转移均无关($P > 0.05$);TNM III~IV 期的 NSCLC 患者较 I~II 期明显降低,差异有统计学意义($P = 0.038$);VEGF 水平与肿瘤的 TNM 分期、肿瘤的直径、淋巴结转移、肿瘤远处转移相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 NSCLC 患者 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 水平与其病理特征之间的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	n	IGF-1(ng/mL)	P	IGFBP-3(μg/mL)	P	VEGF(pg/mL)	P
TNM 分期							
I~II	20	150.9±48.8	0.217	3.50±1.13	0.038	235.8±193.5	0.001
III~IV	30	131.7±55.8		2.97±0.89		463.2±237.5	

续表 3 NSCLC 患者 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 水平与其病理特征之间的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	IGF-1(ng/mL)	<i>P</i>	IGFBP-3(μ g/mL)	<i>P</i>	VEGF(pg/mL)	<i>P</i>
T							
T1	10	153.9 \pm 58.0	0.665	3.78 \pm 1.38	0.105	216.5 \pm 214.8	0.003
T2	17	142.9 \pm 56.0		3.16 \pm 0.88		317.2 \pm 254.6	
T3	12	135.1 \pm 38.0		3.16 \pm 0.76		405.8 \pm 225.4	
T4	11	125.4 \pm 62.4		2.69 \pm 0.92		522.1 \pm 219.5	
N							
无	20	147.7 \pm 49.8	0.372	3.36 \pm 1.10	0.310	277.6 \pm 221.7	0.025
有	30	133.8 \pm 55.9		3.06 \pm 0.96		435.4 \pm 224.6	
M							
无	35	145.3 \pm 50.8	0.235	3.23 \pm 1.04	0.616	330.6 \pm 245.3	0.047
有	15	125.5 \pm 58.7		3.07 \pm 0.97		469.3 \pm 226.6	

2.4 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 的相关性分析 相关性分析结果显示 IGFBP-3 与 IGF-1 呈正相关($\gamma = 0.762, P = 0.000$), 与 VEGF 呈负相关($\gamma = -0.358, P = 0.011$), 见图 1。

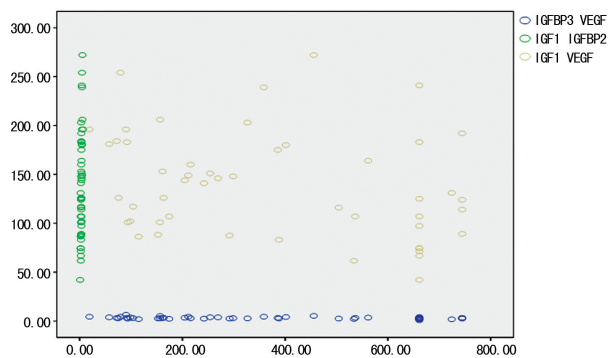


图 1 IGF-1、IGFBP-3、VEGF 的相关性分析

3 讨论

目前,肿瘤细胞生长因子的研究正受到广泛的关注。IGF-1 是一种多功能蛋白质肽,主要由肝脏作为一种内分泌激素产生,它的主要作用是与其的受体胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)结合,IGF-1R 刺激全身生长,对人体几乎所有细胞都有促进生长的作用。一些研究表明 IGF-1 在包括肺癌在内的许多恶性肿瘤的细胞生长、增殖、分化和转化中起着重要作用^[3-4]。IGF 结合蛋白(IGFBP)家族由 6 种结构相关蛋白组成,均在正常肺组织中表达。IGFBP-3 是 IGF-1 的主要结合蛋白,调控 IGF 的有丝分裂和抗凋亡作用。在大多数研究中,IGFBP-3 被观察到与循环的 IGF-1 水平相关。进一步研究发现,IGFBP-3 对细胞凋亡和细胞生长具有直接的 IGF 非依赖作用^[5],IGFBP-3 可能对肺癌的生长有抑制作用。

有一个假设就是 IGF-1 和 IGFBP-3 的循环水平可能对肺癌风险的预测有重要意义。一个由 57 例肺癌患者组成的病例对照研究发现,血浆中 IGF-1 水平

升高和血浆 IGFBP-3 水平降低与肺癌风险的增加具有相关性^[6];然而,在另外一些病例对照研究发现,血清 IGF-1 水平和肺癌风险之间无相关性,只有高水平的 IGFBP-3 与肺癌风险降低相关^[7]。本研究对 50 例不同组织学和肿瘤分期的 NSCLC 患者进行循环 IGF-1 和 IGFBP-3 水平的研究。NSCLC 患者与对照组 IGF-1 水平差异无统计学意义($P = 0.754$)。然而,NSCLC 患者的 IGFBP-3 水平明显低于对照组($P = 0.004$)。此外,TNM 分期越高的 NSCLC 患者循环中 IGFBP-3 水平越低($P = 0.038$)。此外,肿瘤组织学分类、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移等与循环 IGF-1、IGFBP-3 的水平无相关性($P > 0.05$)。以往研究认为循环中的 IGF-1 水平在肿瘤患者中是升高的并随着疾病的进展会逐渐升高,这样才会促进肿瘤的发生与进展。但是,本研究发现 IGF-1 水平与对照组比较虽然差异无统计学意义,但是其水平是下降的,而且 IGF-1 随着疾病的加重有递减的趋势,IGFBP-3 水平随着疾病严重程度增加而减低,但是差异也无统计学意义($P > 0.05$),相关性分析结果显示 IGFBP-3 与 IGF-1 呈正相关($\gamma = 0.762, P = 0.000$),这与多数文献报道并不一致。笔者认为这可能与选取的患者的种族、标本类型、标本保存方式及检测方法都有很大关系。这些研究结果更加说明 IGF-1、IGFBP-3 与 NSCLC 的关系仍需要大样本、多中心的临床研究印证。

IGFBP-3 也被证明可以抑制血管内皮细胞的存活并诱导肿瘤血管的正常化^[8-10]。基于以上理论,IGFBP-3 被认为具有抗血管生成的特性。血管内皮细胞生长因子是一种强有力的促血管生成因子。在癌症患者中,这种强有力的促血管生成因子的表达可能会对肿瘤的发生发展产生影响。在本研究中笔者发现 NSCLC 患者 VEGF 水平明显高于对照组($P = 0.000$),与不同组织类型、TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移都有明显差异($P < 0.05$),而且 VEGF 与肿瘤

远处转移有一定的关系($P=0.047$),进一步分析 IGFBP-3 与 VEGF 的相关性发现,IGFBP-3 与 VEGF 呈负相关($\gamma=-0.358$, $P=0.011$)。该结果显示 VEGF 升高与 IGFBP-3 的负性调节有关^[11]。流行病学研究表明,低水平的 IGFBP-3 与肿瘤风险增加有关。有充分的证据表明,IGF-1 不仅能促进细胞增殖,还能抑制细胞凋亡,这对肿瘤的生长具有巨大的有利作用。相反,IGFBP-3 具有阻断 IGF-1 并拮抗 IGF-1 的有丝分裂和抗凋亡功能。此外,IGFBP-3 可以独立于 IGF-1 引起凋亡细胞死亡^[12]。肿瘤不受控制的生长也依赖于适当的血液供应,这包括从周围组织中招募新的血管。血管生成对于正常和耐药肿瘤的生长以及休眠肿瘤的再生是绝对需要的。肿瘤血管生成是一种可靠的预后生物标志物,也是预防和治疗包括 NSCLC 在内的各种癌症的治疗靶点。肿瘤发生后,在肿瘤生长和进展的每一个阶段都需要血管生成,对于肿瘤持续生长超过一定大小是必不可少的。肿瘤血管生成受肿瘤细胞分泌或循环中存在的血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡调节。肿瘤在没有血管生成的情况下通常处于休眠状态。因此,可以推测 IGFBP-3 可能通过 VEGF 在调控血管生成中起重要作用,这些因素对肿瘤血管生成的抑制可能是导致肿瘤出现潜伏期增加的主要潜在原因之一。这一假设被目前的发现所支持,表明 IGFBP-3 可能在调节促血管生成和抗血管生成生长因子/细胞因子之间的平衡并改变病理血管生成过程中发挥了重要的作用,从而影响肿瘤的发生发展及预后。

总之,循环中的 IGFBP-3 在 NSCLC 中低表达且与 TNM 分期相关;VEGF 在 NSCLC 中高表达并与患者多项病理特征相关,如肿瘤的病理类型、TNM 分期、大小、淋巴结转移等。同时 VEGF 与 IGFBP-3 在循环中的水平呈负相关。但是本研究由于样本量较小,可能会影响研究结果,因此需要在更大的患者群体中进行更大规模的研究,以确定其在 NSCLC 中的确切作用。

参考文献

- [1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] DE FRANCESCO E M,SIMS A H,MAGGIOLINI M,et al. GPER mediates the angiocrine actions induced by IGF1 through the HIF-1 α /VEGF pathway in the breast tumor microenvironment[J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 129-142.
- [3] ZHOU Y,LI S,LI J,et al. Effect of microRNA-135a on cell proliferation,migration,invasion,apoptosis and tumor angiogenesis through the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(4): 1431-1446.
- [4] DOUGLAS J B,SILVERMAN D T,POLLAK M N,et al. Serum IGF- I , IGF- II , IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(9): 2298-2306.
- [5] MA Y,HAN C C,LI Y,et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibits IGF-1-induced proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by controlling bFGF and PDGF autocrine/paracrine loops[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(2): 964-969.
- [6] WANG Z,LIANG Z. Expression and clinical significance of IGF-1,IGFBP-3, and IGFBP-7 in serum and lung cancer tissues from patients with non-small cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2013(6): 1437-1444.
- [7] TAS F,BILGIN E,TASTEKIN D,et al. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer[J]. Biomed Rep, 2016, 4(5): 609-614.
- [8] LIU B,LEE K W,ANZO M,et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibition of prostate cancer growth involves suppression of angiogenesis[J]. Oncogene, 2007, 26(12): 1811-1819.
- [9] FRANKLIN S L,FERRY R J,COHEN P. Rapid insulin-like growth factor (IGF)-independent effects of IGF binding protein-3 on endothelial cell survival[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 900-907.
- [10] DELAFONTAINE P,SONG Y H,LI Y. Expression, regulation, and function of IGF-1,IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(3): 435-444.
- [11] OH S H,KIM W Y,LEE O H,et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 suppresses vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2012, 103(7): 1259-1266.
- [12] RAJAH R,VALENTINIS B,COHEN P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor- β 1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism[J]. J Biol Chem, 1997, 272(18): 12181-12188.

(收稿日期:2019-02-16 修回日期:2019-05-27)