

[文章编号] 1007-385X(2004)0-

鼻咽癌患者血循环 Endostatin 的水平

刘陶文¹, 陈煌基¹, 常捷燕², 李西融³(1. 广西壮族自治区南溪山医院肿瘤科, 桂林 541002; 2. 桂林市人民医院耳鼻喉科, 桂林 541002; 3. 广西壮族自治区南溪山医院病理科, 桂林 541002)

* 血管生成是恶性肿瘤生长、转移的关键环节。Endostatin 是迄今发现作用最强的抑制血管生长因子, 国外学者对几种恶性肿瘤患者血液 Endostatin 的检测结果显示很不一致^[1-3], 而我国尚缺乏这方面的研究。已观察到鼻咽癌(Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)患者血清中血管内皮生长因子水平升高, 但抑制血管生长因子的存在情况未见报道。本研究检测了140例NPC患者血循环 Endostatin 水平并探讨其对 NPC 转归的影响。

1 材料与与方法

1.1 观察对象

2002年5月~2003年8月广西壮族自治区南溪山医院肿瘤科收治的140例NPC患者, 其中男性110例, 女性30例, 年龄18~74岁, 中位年龄46岁。其中初治者63例(治疗前组), 按1992年福州会议关于NPC的TNM分期标准进行分期: I期1例, II期18例, III期29例, IVa期15例。复发组36例: 其中单纯原发灶和(或)颈部复发21例, 远处转移15例(以骨、肝、肺为主)。完全缓解(CR)41例。并排除患者在观察期间存在明显炎症或组织创伤。

健康对照40例为我院健康体检合格者, 男性31例, 女性9例, 年龄21~67岁, 中位年龄44岁。

1.2 标本采集

分别取2 ml 外周静脉血, 置室温自然凝固后, 2000 r/min 离心10 min, 分离血清, 置-80℃保存, 备用。

1.3 血清 Endostatin 的测定方法

严格按照商品化的人类 Endostatin 检测试剂盒(美国CHEMICON公司产品, 购自深圳晶美生物工程有限公司)说明书进行操作。该检测原理是采用酶免疫吸附试验(EIA)测定游离状态的人类 Endostatin 蛋白, 该试剂盒说明书所标注的检测灵敏性为1.95 ng/ml。检测仪器为 Labosystems Dragon Wellscan MK3 酶标仪(芬兰产)。

1.4 统计学处理

Endostatin 测定值以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间差异采用方差分析、*q* 检验, 两组间的差异采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 判定为差异有显著性意义。

2 结果与讨论

2.1 健康对照和 NPC 患者血清 Endostatin 水平

63例初治、41例CR、36例复发NPC患者的血清 Endostatin 水平分别为:(295.6 ± 50.2)、(308.9 ± 47.4)、(316.4 ± 39.2) $\mu\text{g/L}$, 均显著高于健康对照的(250.9 ± 25.4) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.01$) ($F = 17.91$, $P < 0.01$)。上述各组患者的相互比较其差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.2 治疗前不同临床分期 NPC 患者血清 Endostatin 水平

临床II、III和IVa期NPC患者血清 Endostatin 水平均显著高于健康对照组($P < 0.05$) ($F = 4.59$, $P < 0.01$)。尽管 Endostatin 水平随着TNM分期的提高而呈上升趋势, 但上述各期相互比较其差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 治疗前临床各期 NPC 患者血清 Endostatin 水平

分期	例数	Endostatin($\mu\text{g/L}$)
健康对照	40	250.9 ± 25.4
I	1	333.8
II	18	$282.4 \pm 34.5^*$
III	29	$289.3 \pm 75.3^*$
IVa	15	$292.7 \pm 49.5^*$

* 与健康对照比较 $P < 0.05$

2.3 局部复发和远处转移 NPC 患者血清 Endostatin 水平的比较

36例复发性NPC患者中, 21例局部复发者的血清 Endostatin 水平为(306.7 ± 32.8) $\mu\text{g/L}$, 15例远处转移者为(329.9 ± 43.2) $\mu\text{g/L}$ ($P > 0.05$)。

[基金项目] 广西壮族自治区科学技术攻关项目(桂科攻0322025-4)和桂林市科学技术攻关项目(攻关20020431)基金资助

2.4 血清 Endostatin 水平对 NPC 预后的影响

以血清 Endostatin 值大于健康对照的 $\bar{x} + 2s$, 即相当于 300 $\mu\text{g/L}$ 定为其水平升高, 则 CR 组有 22 例(22/41, 53.7%), 局部复发组有 11 例(11/21, 52.3%), 远处转移组有 10 例(10/15, 66.7%)。对患者进行 3~12 个月随访, 显示血清 Endostatin 水平高于上述界值的 CR 患者更易复发, 而处于高水平 Endostatin 的复发性 NPC 患者的疗效及预后较差。

2.5 讨论

近 30 年来, 研究证实新生血管形成是恶性肿瘤进展的生物学基础。Endostatin 是胶原 X VIII 羧基端的一个分子量为 20 kD 的片段, 国内学者称之为内皮抑素。已明确弹性蛋白酶和胱氨酸蛋白酶 Cathepsin L 可裂解胶原 X VIII 而产生 Endostatin。Endostatin 可诱导血管内皮细胞凋亡, 使其 G1 期阻滞和抑制该细胞迁移, 而非直接影响肿瘤细胞的生长。通过抑制肿瘤血管生长, 导致肿瘤缺氧和营养而凋亡、坏死。

本研究结果显示, 治疗前、完全缓解或复发状态 NPC 患者血清 Endostatin 水平均显著高于健康对照。而随着肿瘤进展, 尤其是远处转移, 患者血清 Endostatin 水平呈上升趋势, 近似于最近国内学者对荷 NPC 裸鼠血浆 Endostatin 含量的检测^[4]。Feldman 等^[1]观察到软组织肉瘤患者血清 Endostatin 水平升高。这些结果均提示血液 Endostatin 水平与恶性肿瘤的侵袭转移及结局有关。但有报道外阴鳞癌和肝细胞癌患者血清 Endostatin 水平不升高^[2]。而 Bertolini 等^[3]观察到 CR 与复发状态 NHL 患者血清 Endostatin 水平无差异, 此与本组 NPC 患者的研究结果一致。不同恶性肿瘤对 Endostatin 产生水平的不一致性可能受多种因素影响, 包括肿瘤组织的起源、类型及正常组织细胞成份的比例。

NPC 患者血液 Endostatin 水平升高的原因未明, 可能是由于肿瘤发展伴随更多的蛋白酶被激活而裂解胶原 X VIII, 继而使 Endostatin 生成增加; 而且, 也正是同样的蛋白酶在促血管生成中起主要作用。此外, 机体对肿瘤的防御性反应及肿瘤细胞本身也可能产生 Endostatin。值得重视的是, Ratel 等^[5]检测到恶性肿瘤患者血清中存在内源性抗 Endostatin 抗体, 这提示机体对肿瘤组织高表达 Endostatin 产生体液免疫反应, 这无疑有助于肿瘤的侵袭以及削弱应用 Endostatin 治疗恶性肿瘤的生物学效应。而且, 这种抗体可能会干扰对 Endostatin 水平的免疫学检测。Endostatin 及其抗体在 NPC 患者体内的存在关系及其临床意义如何, 尚值得进一步探讨。

[关键词] 鼻咽癌; Endostatin; 血管生长因子

[中图分类号] R739.63; R730.43 [文献标识码] A

[参考文献]

- [1] Feldman AL, Pak HO, Yang JC, *et al.* Serum endostatin levels are elevated in patients with soft tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(8): 1525-1528.
- [2] Tamagata M, Shiratori Y, Dan Y, *et al.* Serum endostatin levels in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(6): 761-762.
- [3] Bertolini F, Paolucci M, Peccatori F, *et al.* Angiogenic growth factors and endostatin in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Brit J Haematol*, 1999, 106(2): 504-509.
- [4] 杨惠玲, 余妙容, 马志楷, 等. 荷人鼻咽癌裸鼠内皮抑素的水平变化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(10): 1238-1240.
- [5] Ratel D, Nasser V, Dupre I, *et al.* Antibodies to endostatin in a multifocal glioblastoma patient [J]. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1656-1657.

[收稿日期] 2003-12-09

[修回日期] 2004-03-20