

碱性成纤维细胞生长因子在头颈部肿瘤的研究进展

胡晓璇 综述,孙 洁 薛卫国 刘勤松 审校
(青岛大学附属青岛市立医院 耳鼻咽喉科,山东 青岛 266011)

关 键 词:碱性成纤维细胞生长因子;血管生成;头颈部肿瘤;文献综述
中图分类号:R739. 9 文献标识码:D 文章编号:1007 - 1520(2013)05 - 0467 - 04

头颈部恶性肿瘤约占全身恶性肿瘤的 19. 9% ~ 30. 2%,病理类型很多,以鳞癌为主,其次为腺癌、未分化癌、软组织肉瘤等。其生物学行为主要是局部浸润和扩散,随后发生有规律的区域淋巴结转移和血行转移。大量研究表明,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)具有促进细胞有丝分裂而诱导血管生成的作用^[1-2],与头颈部肿瘤的生成、分化、生长、浸润、转移和肿瘤新血管的生成有密切关系,在肿瘤的发生中起重要作用^[3]。我们就 bFGF 的结构、功能及其与头颈部肿瘤的发生、浸润、转移关系的研究进展进行综述。

1 bFGF 的分子结构和生化特性

bFGF 是近年来报道作用最强、特异性最高的血管生成调控因子^[4],与多种实体癌的生长和转移有关。1940 年,人们就发现全脑提取物中富含刺激成纤维细胞分裂的活性物质,1975 年, Groszpodarowicz^[5]最初从牛脑垂体和脑组织提取物中纯化出成纤维细胞的有丝分裂原,它的空间结构为 12 个反向平行 β 片层结构组成的三角锥形,它对酸和热敏感,等电位点呈碱性,故称为碱性成纤维细胞生长因子。有学者测出了人 bFGFCDNA,人基因组中仅有单拷贝的 bFGF 基因,定位于染色体 4q26 ~ 27,共有 4 万个碱基,编码序列包括 3 个外显子和 2 个内含子^[6]。因上游起始密码子的不同,可产生分子质量为 18 ~ 35 Ku 的多种异构

体,AUC 起始产生的 18 Ku 的 bFGF 含 146 个氨基酸,定位于细胞质;而由 CUC 起始形成的分子质量为 22、22. 5、24、34 Ku 的 bFGF 则定位于细胞核,故 bFGF 基因具有不同的翻译起始位点,并可以翻译出分子量不同的 bFGF 蛋白。现今研究 bFGF 的生物学活性主要针对 18 Ku 的亚型,其分子量约为 17. 86 相对分子质量的多肽类物质(或称小蛋白分子)。

2 bFGF 在组织中的分布

正常情况下,bFGF 不存在或以极低浓度存在于血清和体液中。它们在正常组织中几乎不产生或产生甚微,可在肿瘤病变组织、体液和排泄物中检出,可作为检出肿瘤的标志^[7]。bFGF 目前已在头颈部多种恶性肿瘤中发现,分别在甲状腺癌、喉癌、鼻腔恶性肿瘤、口腔癌、涎腺癌等多种肿瘤中检测到 bFGFmRNA 或其蛋白质的异常过度表达。

3 bFGF 促进肿瘤形成、浸润和转移的机制

近年发现致癌过程是多阶段的,包括多个连续的事件,即基因积累性质变化的结果,bFGF 在肿瘤的形成、浸润和转移方面发挥重要的作用。其不但能促进表皮、内皮细胞再生,促进血管内皮细胞分裂,诱导其从基膜中分离出来,以刺激内皮细胞向肿瘤组织趋化运动,并形成管状结构;还可提高组织中血纤维蛋白溶解酶原激活因子类(Pas),诱导内皮细胞产生其他蛋白酶,它们是血管形成较为直接的诱导物,诱导肿瘤的发生、发展。bFGF 通过促进新生血管形成,为肿瘤细胞生长提供丰富营

作者简介:胡晓璇,女,在读研究生。
通讯作者:薛卫国,Email:xwgent@163. com

养,新生血管生成前,肿瘤常局限于 1 ~ 2 mm,新生血管形成后,可于短期内迅速生长达 1 ~ 2 cm,并迅速发生转移,试验表明随着肿瘤微血管密度(tumoral microvessel density, MVD)的增加,肿瘤侵袭转移等恶性潜能亦明显增加。bFGF 还可通过使肿瘤组织中的各种蛋白酶及胶原酶分泌增加,满足血管新生对基质降解的要求,同时有助于癌细胞的脱落,从而加速肿瘤细胞的侵袭和转移^[8]。

4 bFGF 在全身其他部位肿瘤的表达

目前已分别在前列腺癌、卵巢癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤中检测到 bFGFmRNA 或其蛋白质的异常过度表达。王智勇等^[9]以前列腺癌组织标本为研究对象应用免疫组化研究发现 bFGF 的表达与 MVD、肿瘤的恶性程度及临床分期呈正相关,与肿瘤的分化程度成负相关,提示 bFGF 可以促进肿瘤血管的生成和肿瘤的恶性转化;刘金刚等^[10]研究结果亦如此。杨媛等^[11]对卵巢肿瘤的研究发现卵巢上皮性癌中 bFGF 的阳性表达率显著高于良性肿瘤,正常卵巢组织中不表达,伴局部浸润组织 bFGF 显著升高,这提示 bFGF 可以促进肿瘤的恶性转化和局部浸润。姬永忠等^[12]通过免疫组化发现在胃癌肿瘤细胞和间质新生血管中 bFGF 高表达,其在有淋巴结转移的病例组中的表达明显高于无淋巴结转移的病例,这说明 bFGF 可以促进肿瘤细胞和血管的生成,并可以促进肿瘤淋巴结的转移,这与郭新等^[13]的研究相符。刘栋才^[14]发现在原发性肝癌中,伴原发性肝癌门静脉和(或)胆管癌栓者,bFGF 的阳性率显著高于不伴癌栓者,提示 bFGF 与肿瘤转移有关。

5 bFGF 与头颈部肿瘤的关系

5.1 甲状腺癌

Vesely 等对甲状腺肿瘤和甲状旁腺肿瘤患者的外周血通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 bFGF 的表达并行统计分析,发现病例组的血清 bFGF 浓度明显高于正常组,在未分化癌中 bFGF 的表达又较乳头状癌的表达明显^[15],提示 bFGF 与肿瘤的发生具有相关性,且恶性

程度越高,bFGF 的浓度越高。刘志勇等^[16]采用 SP 免疫组化法发现 bFGF 在甲状腺癌组织中的阳性表达率显著高于正常甲状腺组织,甲状腺恶性肿瘤伴淋巴结转移组 bFGF 阳性表达率高于无淋巴结转移者;且分化程度越低,bFGF 的阳性表达率越高,与 Shingu 等^[17]观测发现一致。Shingu 进一步通过 Western blot 分析发现 bFGF 在甲状腺的免疫组化反应存在 18 kDa 及 33 kDa 两种形式,其中 33 kDa 仅存在于未分化癌中,Sellke 等^[18]同样也发现分子量为 33 kDa 的 bFGF 仅存在于未分化癌中。陈慧敏等^[19]采用亲和层析法发现甲状腺肿瘤及 Graves 病弥漫性肿大的甲状腺组织中 bFGF 的含量明显多于正常组织,甲状腺癌组织中 bFGF 含量最多,进一步应用 SDS2 PAGE 电泳法及 Western blot 发现 14 kD 的 bFGF 既存在于甲状腺肿瘤组织中,又存在于 Graves 病肿大的甲状腺组织中,这提示甲状腺肿瘤与 Graves 病的发病有共同的基因突变。WU Jun-hui 等^[20]应用免疫组化方法发现 bFGF 在癌旁正常组织和甲状腺腺瘤性增生 bFGF 无表达或低表达,bFGF 在甲状腺微小癌和分化型乳头状癌中的高阳性表达率,但两者的阳性表达率无显著差异性,提示 bFGF 可以促进恶性肿瘤的生成,甲状腺微小癌与分化型乳头状癌具有相同的局部淋巴结转移的潜能。

5.2 口腔癌

Ding Yu-mei 等^[21]通过免疫组化发现 bFGF 正常口腔黏膜弱表达或不表达,在口腔鳞癌中,分化程度越低,bFGF 表达的阳性率越高;伴随淋巴结转移组 bFGF 的阳性表达率显著高于非转移组;提示 bFGF 可以促进口腔鳞癌的生成,且与口腔鳞癌的淋巴结转移和恶性程度密切相关。王雷等^[22]应用免疫组化发现 bFGF 在口腔鳞状细胞癌中的表达明显高于正常黏膜,这与 Ding 的研究结果相辅,但发现 bFGF 在高中低分化鳞状细胞癌中表达无显著性差异,这提示 bFGF 与口腔鳞状细胞癌的分化程度无明显的相关性。赵诚等^[23]以术前均未进行放疗的 30 例涎腺癌及相应的 30 例癌旁组织标本为研究对象发现 bFGF 的阳性表达率癌组织高于癌旁组织,说明 bFGF 与涎腺肿瘤的发生具有密切的关系。王彦敏等^[24]发现口腔颌面部肉瘤 bFGF 的阳性表达率与恶性肿瘤的分

化程度有关,随组织分化程度降低而bFGF的阳性表达率明显升高,提示bFGF可以促进肿瘤的恶性转化,分化程度越低,恶性程度越高,bFGF的阳性表达率越高。

5.3 喉癌

张海利等^[25]应用免疫组化法发现bFGF在喉癌组织与不典型增生组织及良性增生组织中的阳性表达率无显著性差异,这可能是由于bFGF的表达可能在癌前期病变中已有所改变,并与癌变的早期变化有关,与Folkman等^[26]以小鼠为研究模型等发现在肿瘤的发生过程中具有某种促血管生成的因子促进肿瘤生成的研究和推测相符。Huang等^[27]以64例声门上鳞状细胞癌及33例慢性喉炎标本为实验对象发现bFGF与声门上鳞状细胞癌的发生密切相关,且伴淋巴结转移者bFGF的表达明显升高,而慢性喉炎组bFGF无表达,提示bFGF在某一方面可促进声门上鳞状细胞癌的发生和淋巴结转移,这与卓贤露^[28]的研究结果相符。

5.4 鼻咽癌

谭东兴等^[29]研究发现鼻咽癌中bFGF的表达明显高于非癌对照组,但bFGF的表达与患者的年龄、性别、肿瘤的组织学类型、临床分期及TNM分级均无关,表明bFGF与鼻咽癌的发生密切相关,但与颈淋巴结转移可能关系不大。杨帆等^[30]采用Supervision免疫组化法发现bFGF在鼻咽黏膜慢性炎中均无表达,而在鼻咽癌组织中高阳性表达,两组间的差别具有统计学意义;bFGF随临床分期增高,bFGF的阳性表达率增高,提示bFGF与鼻咽癌的发生及临床分期密切相关。JIANG Jun-he等^[31]用ELISA测定鼻咽癌患者血清中bFGF的含量,发现患者血清bFGF水平在放疗前显著高于正常人,而放疗后3个月接近正常对照组水平,放疗后1年鼻咽癌复发者血清bFGF水平又显著增高而未复发者血清水平恢复正常,说明血清中bFGF的浓度与鼻咽癌患者放疗后是否复发密切相关,放疗后复发者血清中bFGF浓度再次升高。Riedel等^[32]以50例头颈部鳞状细胞癌患者为研究对象,发现肿瘤患者的微血管密度明显高于正常组,并通过ELISA法发现bFGF的表达与肿瘤的微血管密度成正相关。Dietz等^[33]研究发现放疗对头颈癌患者的疗效与血清中bFGF的浓度密切相关,血清中bFGF的

浓度越低,疗效越好。血清中bFGF的浓度对肿瘤放化疗疗效的影响与肿瘤的分类、患者的年龄、肿瘤的体积同等重要。血清中bFGF的浓度越高,放化疗的疗效越差。上述研究说明bFGF与甲状腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌等多数头颈部肿瘤的发生、浸润和转移有关,bFGF表达率越高,肿瘤的分化程度越低,恶性程度越高,伴淋巴结转移率越高,且预后越差,复发几率越高。抗血管生成今后可能为某些癌症的治疗提供新的途径^[34],然而,bFGF是如何对抗抗血管生成因子而发挥作用的尚未彻底研究清楚,对于bFGF促进血管生成的机制还需要进一步多方法的研究,才能为临床对肿瘤的诊断和病情监测提供依据。如能针对bFGF因子而开发出抗肿瘤血管生成的药物,这对抑制肿瘤的生长和转移必将具有积极的意义,也为肿瘤的治疗开创了一条新思路。

参考文献:

- [1] Kashiwakura I, Takahashi TA. Fibroblast growth factor and ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells [J]. Leuk Lymphoma, 2005, 46 (3): 329 - 333.
- [2] Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16 (2): 159 - 178.
- [3] Rykala J. Angiogenesis markers quantification in breast cancer and their correlation with clinicopathological prognostic variables [J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17 (4): 809 - 817.
- [4] Yoshida S, Harada T, Iwabe T, et al. Induction of hepatocyte growth factor in stromal cells by tumor-derived basic-fibroblast growth factor enhances growth and invasion of endometrial cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (5): 2376 - 2383.
- [5] Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone 3T3 cell growth [J]. Nature, 1974, 249 (249): 123 - 127.
- [6] Okada Ban M, Thiery JP, Jouanneau J, et al. Fibroblast Growth Factor [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32 (3): 263 - 267.
- [7] Song SY. Future direction of nanomedicine in gastrointestinal-cancer [J]. Korean J Gastroenterol, 2007, 49 (5): 271 - 279.
- [8] Vacca A, Frigeri A, Ribatti D, et al. Microvessel overexpression of aquaporin parallels bone marrow angiogenesis in patients with active multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2001, 113 (2): 415.

- [9] 王智勇,张卫星,王瑞. PTTG 和 b-FGF 在前列腺癌中的表达与临床病理学特征的相关性研究[J]. 实用诊断与治疗杂志,2006,20(8):577-579.
- [10] 刘金刚,王滨,牛庆亮,等. 前列腺癌 MSCT 多期增强特征与 bFGF 及血管生成关系的研究[J]. 临床放射学杂志,2008,27(6):807-810.
- [11] 杨媛,郭钰珍,颜丽. Ang-2 和 bFGF 的表达对卵巢上皮性癌血管生成的影响[J]. 山东医药,2008,48(12):29-30.
- [12] 姬永忠,罗梅,张煦,等. Survivin 和 bFGF 在胃癌及肠化生组织中的表达及其与胃癌血管生成的关系[J]. 消化外科,2006,5(4):239-241.
- [13] 郭新,李玉林,张丽红,等. bFGF 对胃癌血管新生和生物学行为的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2002,28(3):238-239.
- [14] 刘栋才,李永国,杨竹林. VEGF mRNA 和 bFGF mRNA 在原发性肝癌中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2002,12(16):56-57.
- [15] Vesely D, Astl J, Matucha P, et al. Serum levelsof angiogenic growthfactors in patientswiththyroid gland tumorsand parathyroid adenoma[J]. Neuro EndocrinolLett,2003,24(6):417-419.
- [16] 刘志勇,邹小明. 碱性成纤维细胞生长因子与 CD44V6 基因在甲状腺癌中的表达及意义[J]. 黑龙江医学,2007,31(9):641-643.
- [17] Shingu K, Sugeno A, Itoh N, et al. Expresssion of basic fibroblast growth factor in thyroid disorders[J]. World J Surgery,1994,18(4):500-505.
- [18] Sellke FW, Li J, Stamler A, et al. Angiogenesis induced byacidic fibroblast growth factor as an alternative method of revascularization for chronic myocardial ischemia [J]. Surgery,1996,120(2):182.
- [19] 陈慧敏,孙春玲,陈弈桦. 碱性纤维母细胞生长因子与甲状腺肿瘤及 Graves 病关系的研究[J]. 中国老年学杂志,2006,26(8):1032-1033.
- [20] WU Jun-hui, XU Mei-quan, WENG Wen, et al. Expression of bFGF and VEGF in thyroid micro carcinomas[J]. National Medical Frontiers of China, 2010, 5(16):11-12.
- [21] Ding Yu-mei, Wang Han-dong. Expression of pituitary tumor transforming gene and basic fibroblast growth factor in oral squamous cell carcinoma and related clinical importance [J]. Pract Stomato1,2007,23(6):797-800.
- [22] 王雷,陈英新,高文信,等. 血管内皮细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子在口腔鳞状细胞癌中的研究[J]. 现代口腔医学杂志,2004,18(4):217-218.
- [23] 赵诚,刘佳,德乐黑巴特尔,等. PTTG 和 bFGF 在唾液腺癌组织中的表达及意义[J]. 现代口腔医学杂志,2010,24(4):279-284.
- [24] 王彦敏,张杰英,董福生. MVD、VEGF 和 bFGF 与口腔颌面部肉瘤分化程度表达的研究[J]. 河北医药,2010,32(8):917-918.
- [25] 张海利,张岑娜,陈彦球,等. 对 eIF4E 与 bFGF 在喉鳞癌中表达的研究[J]. 临床医药实践杂志,2004,13(5):336-338.
- [26] Folkman J, Watson K. Induction of angiogenesis during th-transitionfrom hyperplasia to neoplasia [J]. J Nature, 1989, 339(1):58-61.
- [27] Huang Z, Zeng ZY, Guan M, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and basic fibroblast growth factor in supraglottic squamous cell carcinoma and their clinical significance[J]. Ai Zheng, 2002,21(9):961-964.
- [28] Zhuo X, Zhao H, Jiang Z, et al. Expression of Livin in laryngeal squamous cell carcinoma and relationship with bFGF [J]. Clinical Journal of Otorhinolaryngology Head and neck surgery,2008,22(3):114-116.
- [29] 谭东兴,谢民强,邵春奎,等. 鼻咽癌中 VEGF、bFGF 的表达及其与颈淋巴结转移的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2001,7(2):91-94.
- [30] 杨帆,罗元,李辛辛. bFGF 和 uPA 蛋白表达与鼻咽癌浸润转移及预后的关系[J]. 广西医科大学学报,2011,28(1):97-100.
- [31] JIANG Jun-he, Fan Xue-zheng. Expression of Serum VEGF and bFGF before and after Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma [J]. Journal of Oncology, 2008, 14, (10): 798-799.
- [32] Riedel F, Götte K, Bergler W, Rojas W, Hörmann K. Expression of basic fibroblast growth factor protein and its down-regulation by interferons in head and neck cancer[J]. Head Neck,2000,22(2):183-189.
- [33] Dietz A, Rudat V, Conradt C, et al. Prognostic relevance of serum levels of the angiogenic peptide bFGF in advanced carcinoma of the head and neck treated by primary radiochemotherapy [J]. Head Neck, 2000,22(7):666-673.
- [34] 王承龙,赵素萍,肖健云,等. 鼻咽癌病人血清 VEGF 的表达及意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2006,12(3):179-181.

(修回日期:2013-03-18)