

原发性肝癌患者血清 VEGF 浓度 与抑郁症发生的相关性研究^{*}

赵清侠¹, 许丽荣¹, 杨莹², 韩伟¹, 吴志新¹, 赵丽燕³ (1. 陕西省人民医院, 西安 710068;
2. 宝鸡市中医医院, 陕西宝鸡 721001; 3. 西安交通大学第二附属医院, 西安 710004)

摘要:目的 探讨原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平与抑郁症发生因素的相关性。方法 采用回顾性分析研究, 选取陕西省人民医院 2015 年 9 月~2016 年 9 月收治的原发性肝癌患者 43 例, 使用抑郁自评量表评定, 分为抑郁组和非抑郁组, 用 ELISA 试剂盒检测血清中 VEGF 水平, 分析抑郁、年龄、性别因素与血清 VEGF 浓度关系。结果 发生抑郁患者血清中 VEGF 水平(86.21 ± 19.52 pg/ml)明显高于未发生抑郁的患者(48.31 ± 9.16 pg/ml), 经 t 检验, 差异有统计学意义($t = -2.968, P = 0.005$)。性别分组检测患者血清 VEGF 水平 $t = 0.079, P = 0.938$; 不同年龄段分组检测患者的血清 VEGF 水平, 经多组方差分析 $F = 0.618, P = 0.655$, 年龄和性别因素对于原发性肝癌血清中 VEGF 的水平, 差异无统计学意义。结论 原发性肝癌发生抑郁的患者, 与血清 VEGF 水平存在相关性, 提示血清 VEGF 水平可能成为原发性肝癌预后检测指标, 对此类患者及早进行心理干预, 可能改善肿瘤并发抑郁患者的预后。

关键词:原发性肝癌; 血管内皮生长因子; 抑郁症

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)06-096-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.027

Study on the Correlation between Serum VEGF Concentration and Major Depressive Disorder of Patients with Primary Liver Cancer

ZHAO Qing-xia¹, XU Li-rong¹, YANG Ying², HAN Wei¹, WU Zhi-xin¹, ZHAO Li-yan³

(1. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China;

2. Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Baoji 721001, China;

3. the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and the factors of depression in patients with primary liver cancer (HCC). **Methods** The retrospective analysis was about 43 cases of primary liver cancer patients of Shaanxi Provincial People's Hospital, from September 2015 to September 2016. The self-rating depression scale was used to evaluate the patients with depression and non-depression group. By ELISA kits, test VEGF levels, analysis of depression, age, gender and serum VEGF concentration. **Results** The level of VEGF in patients with depression was 86.21 ± 19.52 pg/ml, which was significantly higher than that in patients without depression (48.31 ± 9.16 pg/ml) by t test ($t = -2.968, P = 0.005$). The levels of serum VEGF in patients with different gender groups were measured by t test ($t = 0.079, P = 0.938$). And the serum levels of VEGF were measured in patients with different age groups by multiple sets of variance analysis ($F = 0.618, P = 0.655$). For age and gender, there was no significant difference in serum VEGF level between HCC. **Conclusion** By HCC, it was related between depression and the level of serum VEGF, and it suggests that serum level of VEGF may become the prognosis of primary liver cancer detection index for these patients. Giving psychological interventions earlier, may improve the prognosis of cancer patients with depression.

Keywords: primary liver cancer; VEGF; major depressive disorder

原发性肝癌(primary liver cancer, HCC)在我国发病率较高^[1], 患者中发生抑郁的比例也较高^[2], 且治疗效果不佳, 预后较差^[3]。研究表明, 恶性肿瘤的发生、发展和精神情绪因素密切相关。精神因素激活体内的信号传导通路, 刺激细胞的异质

性改变, 参与肿瘤的发生、发展。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)不仅通过激活其受体, 刺激内皮细胞的分裂增殖, 促进肿瘤新生血管形成, 参与肿瘤细胞的浸润、转移^[4]。同时在神经系统的神经营养和突触信号传

^{*} 基金项目: 陕西省自然科学基金面上项目: 2014JM2-3035。

作者简介: 赵清侠(1973—), 女, 护理本科, 主管护师, E-mail: 294256309@qq.com。

通讯作者: 赵丽燕(1975—), 女, 护理本科, 公卫硕士, 副主任护师, E-mail: 1104924271@qq.com。

递中也扮演了重要的角色。在长期压力尤其是抑郁情况下,会导致神经营养因子水平下降,情绪控制中枢失调,研究证实 VEGF 具有血管新生与神经新生相关联的双重作用^[5]。抑郁症(major depressive disorder, MDD)患者,神经营养水平下降,与血清 VEGF 水平相关,抗抑郁治疗后改善^[6]。还有研究表明,在原发性肝癌组织中,VEGF 和受体的表达增加,同时血清水平也增加^[7]。本研究运用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS),对患者评定分组,检测血清 VEGF 水平,对比分析抑郁和血清 VEGF 水平的相关性,旨在了解肝癌抑郁情绪与肿瘤血管生成之间的关系,为临床上从心理上早期干预,提高患者的治疗依从性,协助改善患者的预后提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 入组标准:①病理确诊为原发性肝癌;②患者同意配合填写抑郁自评量表;③愿意参与本研究。收集我院 2015 年 9 月~2016 年 9 月住院的原发性肝癌患者 43 例,其中肝细胞癌 36 例,肝细胞胆管癌 7 例。其中男性 29 例,女性 14 例,男女比例为 2.07:1;年龄 26~72 岁,平均年龄 58 岁。病理分期(Edmondson 标准)Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 32 例,Ⅲ期 8 例。

1.2 方法 ①原发性肝癌患者填写 Zung 抑郁自评量表评定是否抑郁及抑郁的程度。②抽取入组患者清晨空腹外周静脉血 5 ml, EDTA 抗凝,实验室冰箱保存。③ELISA 法检测血液中 VEGF 的浓度。

1.3 主要试剂 试剂为武汉华美生物工程有限公司(CUSABIO)生产的人血管内皮生长因子(VEGF)酶联免疫试剂盒。严格按照试剂说明书操作。

1.4 检测方法 EDTA 抗凝全血标本 30 min 内于 2~8℃低温 1 000×g 离心 15 min,取上清检测;经过加样、温育、洗涤,显色,终止反应。用酶标仪在 450 nm 波长测量光密度(A 值)。运用专业软件“Curve Expert 1.3”,以标准品浓度为纵坐标(对数坐标),A 值为横坐标(对数坐标),制作标准曲线。根据样本 A 值,由标准曲线查出相应的样本浓度。

1.5 自评式量表 Zung 氏抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS),患者自主完成。SDS 标准分等于累计总分乘以 1.25 后的整数部分,≥50 判定为抑郁症。抑郁程度的判定:累计总分/80。0.5~0.59 轻度抑郁;0.6~0.69 为中至重度;0.7 以上为重度抑郁。

1.6 统计学分析 数据采用 SPSS 18.0 软件进行

分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁和非抑郁患者血清 VEGF 水平 原发性肝癌患者 43 例,其中发生抑郁的有 25 例,占 58.14%,未发生抑郁的 18 例,占 41.86%。血清学 VEGF 水平,发生抑郁的患者浓度为 86.21 ± 19.52 pg/ml;未发生抑郁的患者浓度为 48.31 ± 9.16 pg/ml。抑郁与未发生抑郁的原发性肝癌患者的血清学 VEGF 水平比较,差异有统计学显著性意义($t = -2.968, P = 0.005$)。

2.2 不同性别患者血清 VEGF 水平 男性患者 29 例,发生抑郁的 18 例,占 62.07%;女性患者 14 例,发生抑郁的 7 例,占 50.00%;其中发生抑郁的男性患者血清 VEGF 水平为 84.73 ± 22.18 pg/ml,女性发生抑郁的患者血清 VEGF 水平为 89.99 ± 29.19 pg/ml,差异无统计学意义($t = 0.285, P = 0.778$)。未发生抑郁的男性患者血清 VEGF 的水平为 47.66 ± 17.29 pg/ml,女性未发生抑郁的患者血清 VEGF 水平为 49.33 ± 16.46 pg/ml,差异无统计学意义($t = 0.079, P = 0.938$)。

2.3 不同年龄分组患者血清 VEGF 水平 见表 1。经方差分析比较,各组间血清 VEGF 浓度差异无统计学意义($F = 0.618, P = 0.655$)。

表 1 原发性肝癌发生抑郁的年龄因素与血清 VEGF 测定结果($n=25, \bar{x} \pm s$)

组别(岁)	发生抑郁(n)	VEGF(pg/ml)
26~40	2	81.54 ± 27.49
41~50	3	98.06 ± 42.78
51~60	8	79.94 ± 25.69
61~70	8	100.32 ± 25.75
>70	4	63.95 ± 22.01

3 讨论 恶性肿瘤,尤其是肝癌的发生、发展和情绪因素密切相关^[8]。由于生活、工作压力大、不愉快,造成精神上负情绪,同时这种负情绪没有正确的方式疏导,长期的精神抑郁可以通过免疫功能的功能低下^[9],促使肿瘤细胞的发生、增殖,以致发展为恶性肿瘤^[10]。从心理测评的角度确定抑郁的患者,临床资料显示重度、中度的抑郁患者,在配合治疗,药物疗效,对疾病的认知,以及转移、复发要比未评定抑郁的患者严重。因此,抑郁是原发性肝癌的重要危险因素之一。另一方面,VEGF 作为肿瘤血管生成因子,作为肿瘤的信号传导通路,其表达水平一定程度上反映了癌细胞对血管内皮的刺激、增殖和迁移^[11]。有研究显示,VEGF 的高表达和

肝癌的复发转移密切相关,复发、转移组 VEGF 表达阳性率为 86.2%,显著高于无转移复发组,临床上发生抑郁的患者 VEGF 表达也较未发生抑郁的患者高^[12]。本研究通过定量检测血液中 VEGF 的浓度,拟研究情绪因素与原发肝癌的信号传导通路的相关性,检测结果显示抑郁的患者血清 VEGF 浓度明显高于非抑郁的患者血清浓度。性别、年龄分组后的检测在抑郁与非抑郁的患者中经统计学分析,无显著性差异,说明年龄、性别不是影响血清 VEGF 水平的干扰因素。本研究检测血清 VEGF 浓度旨在提供适当的血清标志物,动态检测患者的病程发展。同时,指导临床对于抑郁及 VEGF 高水平的患者,一方面从人文的角度,关注关怀患者的心理行为,纠正患者及家属的不良生活方式及心理状态,配合治疗;另一方面,血清 VEGF 的浓度作为肿瘤高危人群的早期筛查的标志物,关注肿瘤的复发、转移,积极干预^[12],延长患者的生存期。

另外,针对高危人群采取加强健康教育及健康促进工作^[13],使人们掌握与原发肝癌发生有关的危险素及保护因素,纠正不良的生活方式及不良的心理状态,从而有效地减少原发性肝癌的发生,也应该成为我们临床工作的一个重要部分。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 傅建琴,李 瑄. 肝癌患者焦虑与抑郁状况及影响因素分析[J]. 承德医学院学报, 2010, 27(4): 367-369.
Fu JQ, Li D. Analysis of conditions of hepatic cancer patients with anxiety and depression and influencing factors[J]. J Chengde Med Coll, 2010, 27(4): 367-369.
- [3] 徐同磊,谢淑丽,王广义. 肝癌细胞信号传导通路研究的最新进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(7): 1724-1726.
Xu TL, Xie SL, Wang GY. The latest progress in the study of the signal transduction pathway of hematoma cell[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(7): 1724-1726.
- [4] 向本旭,刘婷婷,孙芳龄,等. VEGF 相关信号通路在血管新生中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(12): 81-86.
Xiang BX, Liu TT, Sun FL, et al. Advance in research on VEGF-related signaling pathways in angiogenesis[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2015, 25(12): 81-86.
- [5] Clark-Raymond A, Halaris A. VEGF and depression: A comprehensive assessment of clinical data[J]. Journal of Psychiatric Research, 2013: 1080-1087.
- [6] Clark-Raymond A, Meresh E, Hoppensteadt D, et al. Vascular endothelial growth factor: a potential diagnostic biomarker for major depression[J]. Journal of Psychiatric Research, 2014(59): 22-27.
- [7] Peng S, Wang Y, Peng H, et al. Autocrine vascular endothelial growth factor signaling promotes cell proliferation and modulates sorafenib treatment efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 60(4): 1264-1277.
- [8] 惠凌云,王 凌,张 琳,等. CHB 患者疾病进程与抑郁程度及血清 BDNF 水平的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 13-15.
Hui LY, Wang L, Zhang L, et al. Correlation of the disease process, depression severity and serum levels of BDNF in patients with CHB[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(3): 13-15.
- [9] Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2014, 120(2): 229-237.
- [10] 李 兵,傅 尧,符义富,等. 口腔鳞状细胞癌患者血清中 CCL2 和 VEGF 表达的初步研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4): 64-66, 71.
Li B, Fu Y, Fu YF, et al. Preliminary study on the expression of CCL2 and VEGF in serum of patients with oral squamous cell carcinoma[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(4): 64-66, 71.
- [11] 张庆玉,朱珍珍,付建飞,等. 复发性抑郁症患者治疗前后血管内皮生长因子水平变化及与临床疗效的相关性[J]. 浙江医学, 2016, 38(4): 252-255.
Zhang QY, Zhu ZZ, Fu JF, et al. Serum VEGF levels in relation of clinical features and therapeutic effect of patients with recurrent depression[J]. Zhejiang Medical Journal, 2016, 38(4): 252-255.
- [12] 梁宁林. 原发性肝癌患者血清内脂素、血管内皮生长因子表达及意义[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(1): 33-36.
Liang NL. Expression and clinical significances of serum visfatin, VEGF in patients with primary liver cancer[J]. Chin J Gastroenterol, 2017, 29(1): 33-36.
- [13] 陈乐微,徐胜前,富 静. 基于生命意义角度的死亡教育干预在晚期肝癌并发肝性脑病患者护理中的应用研究[J]. 中国现代医生, 2016, 19(54): 149-153.
Chen LW, Xu SQ, Fu J. Application study of death education intervention from the perspective of the meaning of life in the care of patients with advanced hepatic cancer accompanied with hepatic encephalopathy[J]. China Modern Doctor, 2016, 19(54): 149-153.

收稿日期: 2017-08-03

修回日期: 2017-09-22