

脑肿瘤患者尿表皮生长因子检测及其临床意义

黄垂学*, 刘运生, 侯永宏

(中南大学湘雅医院神经外科, 长沙 410008)

[摘要] 目的:检测脑肿瘤患者尿中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的含量并探讨其临床意义。方法:采用放射免疫分析方法检测20例脑肿瘤患者尿中EGF的含量,其中脑星形细胞瘤15例(WHO分级1~2级6例,3~4级9例)和脑膜瘤患者5例,手术前后各检测1次,以健康正常人($n=5$)作对照。结果:手术前,与脑膜瘤患者和健康人相比,脑星形细胞瘤患者尿EGF含量明显增高($P < 0.01$),且WHO分级3~4级患者尿EGF含量较1~2级者明显增高($P < 0.05$);手术后,脑星形细胞瘤患者尿EGF含量明显下降($P < 0.01$);而脑膜瘤患者尿EGF含量在手术前后无明显变化,与对照组相比,差异均无统计学意义。结论:脑星形细胞瘤患者尿EGF水平与病理级别相关,且其纵向变化与手术治疗前后同步,提示尿EGF含量的检测对星形细胞瘤的诊断和治疗效果评价有实际指导意义。

[关键词] 脑星形细胞瘤; 表皮生长因子; 尿

[中图分类号] R739.41 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)02-0268-03

Detection and clinical significance of urinary epidermal growth factor in brain tumor patients

HUANG Chui-xue*, LIU Yun-sheng, HOU Yong-hong

(Department of neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of urinary epidermal growth factor (EGF) in patients with brain tumors. **Methods** The levels of EGF in urine samples collected from 20 patients (9 low grade astrocytomas, 6 anaplastic astrocytomas, and 5 meningiomas) and 5 healthy individuals were determined. EGF levels were measured by radioimmunoassay technique. A preoperative and one postoperative determination were performed. **Results** Preoperative urinary EGF levels of astrocytoma patients were statistically higher than those of meningioma patients and the controls ($P < 0.01$). Preoperative urinary EGF levels showed a positive correlation with the degree of malignance in the astrocytoma patients ($P < 0.05$). A significant decrease of the postoperative levels of EGF was observed in the astrocytoma patients who underwent gross total resection ($P < 0.01$). The pre/postoperative urinary EGF levels of the meningioma patients showed no significant fluctuations and showed no significant difference with those of healthy individuals ($P > 0.05$). **Conclusion** The urinary EGF levels of astrocytoma patients correlate with the WHO grade of malignance and significantly decrease after gross total removal. Urinary EGF may be of practical value in diagnosing and evaluating the surgical efficacy of astrocytomas.

Key words: astrocytoma; epidermal growth factor; urine

[J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 31(2):0268-03]

表皮生长因子(EGF)是一种含53个氨基酸的单链多肽。最初是从雄鼠颌下腺提取物中发现EGF(mEGF),继而研究者在人尿中分离出来EGF(hEGF)。表皮生长因子受体(EGFR)在约75%的胶质瘤中过度表达,与胶质瘤的恶性程度呈正相关,而在正常脑组织或其他良性脑肿瘤中极少表达^[1]。EGF和EGFR结合后,激活细胞内一系列蛋白质分子(第二信使),将信号传递到细胞核,引起编码细胞生长、增殖及分化所必需的基因转录和蛋白质合成,刺激细胞生长、增殖和分化。许多恶性肿瘤患者尿中EGF排出量增加^[2]。最近有研究表明垂体瘤患者血清EGF水平与肿瘤的生物行为相关^[3]。本研究检测脑肿瘤患者手术前后尿中EGF含量的变化并探讨其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象 2004年10月至2005年1月湘雅医院神经外科住院患者,其中星形细胞瘤15例(WHO分级1~2级6例,3~4级9例);脑膜瘤5例(上皮型3例,内皮型1例,血管母细胞型1例);健康正常人5例,来自门诊体检者。年龄16~65岁,男15例,女10例,无其他器质性疾病。脑肿瘤患者均经头颅CT和MRI证实,部位不限,且由同一医疗组施行手术,达到显微镜下全切或次全切。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 本研究中所有脑肿瘤患者手术前及术后第7天各取晨间中段尿4 mL,对照组仅取4 mL尿样1次,标本置-40℃冰箱保存,待测。

1.2.2 尿EGF和肌酐的测定 将尿样分为2份,EGF和肌酐(Cr)测定各需2 mL尿液。EGF检测采用放射免疫分析法,具体检测程序参照EGF放射免疫试剂盒(北京北方生物技术研究所)所提供的步骤;肌酐采用苦味酸法检测。尿EGF含量采用ng/mg Cr表示。

1.3 统计学处理 数据表示为均数±标准差。SPSS13.0统计软件进行One-Way ANOVA分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常对照组和脑膜瘤组患者尿EGF含量

正常对照组患者尿EGF含量为(8.56±4.88) ng/mg Cr。脑膜瘤组患者尿EGF含量术前为

(9.09±5.99) ng/mg Cr,术后为(8.19±6.01) ng/mg Cr,手术前后相比尿EGF含量差异没有统计学意义($P > 0.05$,表1)。正常对照组分别与脑膜瘤组手术前后相比,尿EGF含量差别亦无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 脑星形细胞瘤组患者尿EGF含量 脑星形细胞瘤组术前尿EGF含量为(24.09±14.94) ng/mg Cr,与脑膜瘤组术前、术后和正常对照组相比明显升高($P < 0.01$,表1);其中WHO分级1~2级者尿EGF含量为(14.45±4.15) ng/mg Cr,WHO分级3~4级者尿EGF含量为(30.51±16.24) ng/mg Cr,两者相比差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。患者术后尿EGF含量与术前相比明显降低,为(9.45±4.50) ng/mg Cr($P < 0.01$,表1)。

表1 脑肿瘤患者和健康人尿EGF含量($\bar{x} \pm s$, ng/mg Cr)

组别	尿EGF含量	
	术前	术后
脑星形细胞瘤	24.09±14.94**	9.45±4.50 $\Delta\Delta$
脑膜瘤	9.09±5.99	8.19±6.01
正常对照	8.56±4.88	-

与脑膜瘤组和正常对照组比较,** $P < 0.01$;与同组术前比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

表2 脑星形细胞瘤组患者尿EGF含量($\bar{x} \pm s$, ng/mg Cr)

WHO分级	尿EGF含量	
	术前	术后
1~2级	14.45±4.15	8.76±5.38 Δ
3~4级	30.51±16.24*	9.90±4.50 Δ

与1~2级比较,* $P < 0.05$;与同组术前比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

EGF与TGF- α (转化生长因子- α)具有中等程度序列同源性,竞争性与EGFR结合。EGF的绝大部分生物活性与TGF- α 相同,具有改变细胞骨架,促进蛋白质合成,诱导原癌基因*c-fos*和*c-myc*表达,刺激细胞分化、增殖等效应。成年人组织中的EGF平均含量低于5.5 ng/mg,其中肾脏、甲状腺、胰腺组织中含量较高,脑组织中含量极低<0.5 ng/mg。Hirata等^[4]报道正常人脑脊液中EGF的浓度平均为171 pg/mL,脑内肿瘤和垂体瘤患者则分别为235 pg/mL和71 pg/mL。虽然EGF存在于各种不同组织中,但尿中EGF主要由肾脏产生,老年人尿中EGF水平较低。

已证实EGFR信号通路的过度活化是多种上

皮来源癌肿发生发展过程中共同的重要步骤^[5]。研究发现除膀胱癌外许多恶性肿瘤患者尿中 EGF 水平明显升高,但在中枢神经系统肿瘤中研究较少。体外试验表明外源性 EGF 对脑膜瘤和星形细胞瘤细胞有生长刺激效应,且呈剂量依赖性方式^[6]。1987 年 Stromberg 等^[7]在 1 例 IV 级星形细胞瘤患者手术前的尿中检测到一种高分子量物质,并且此物质在手术后消失,经实验证实该高分子量物质为 EGF。Kanno 等^[8]将 40 例神经胶质瘤患者根据临床分期分为 3 组:A 组为治疗前或活检术后的患者,CT 发现有大块肿瘤存在;B 组为肿瘤肉眼全切和/或化疗及放疗后,CT 发现有小块肿瘤残留;C 组为肿瘤肉眼全切和/或化疗及放疗后,CT 检测无残留肿瘤组织。用放射免疫学技术检测这些患者尿中 EGF 水平发现,A 组患者尿中 EGF 水平明显高于 B、C 两组患者并且 A 组中高度恶性的肿瘤患者尿中 EGF 水平明显高于 A 组中低度恶性的肿瘤患者。患者尿中 EGF 水平与肿瘤的治疗效果及病理分级相关。Bollo 等^[9]检测 22 例低度恶性的神经胶质瘤,13 例退行性胶质瘤,15 例成胶质细胞瘤和 8 例脑膜瘤患者手术前后以及术后放疗和/或化疗前和 3 周后尿中 EGF 的水平,结果发现术前尿中 EGF 水平与肿瘤的恶性程度呈正相关,术后尿中 EGF 水平均有降低且与肿瘤切除程度相关,并且进行化/放疗患者尿中 EGF 水平和患者临床表现及神经放射学特征呈正相关。这提示,尿中的 EGF 含量可以作为神经胶质瘤的标志物,对恶性胶质瘤的诊断和预后的评价具有现实价值。本研究发现星形细胞瘤患者术前尿中 EGF 含量与星形细胞瘤的恶性程度相关,高度恶性的 3~4 级患者尿中 EGF 含量明显高于低度恶性的 1~2 级患者;手术后尿中 EGF 含量明显减少,全切或次全切肿瘤后患者尿中 EGF 含量与健康正常人相比无明显差别;而脑膜瘤患者尿

中 EGF 含量与健康正常人的无差别,手术前后也无明显变化。尿 EGF 含量反映了星形细胞瘤的病理级别和临床过程,提示它在星形细胞瘤的诊断和评估治疗效果方面有实际意义。

参考文献:

- [1] 黄垂学. 脑肿瘤中表皮生长因子及其受体的研究进展 [J]. 国外医学·神经病学神经外科学, 1999, 26(4): 196-198.
- [2] Uchihashi M, Hirata Y, Nakajima H, et al. Urinary excretion of human epidermal growth factor (hEGF) in patients with malignant tumors [J]. *Horm Metab Res*, 1983, 15(5): 261-262.
- [3] Kong YG, Ren ZY, Su CB, et al. Elevated soluble epidermal growth factor receptor level in pituitary adenoma and carcinoma [J]. *Chin Med Sci J*, 2004, 19(3): 199-202.
- [4] Hirata Y, Orth DN. Epidermal growth factor (urogastrone) in human tissues [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979, 48(4): 667-672.
- [5] Nathoo N, Goldlust S, Vogelbaum MA. Epidermal growth factor receptor antagonists: novel therapy for the treatment of high-grade gliomas [J]. *Neurosurgery*, 2004, 54(6): 1480-1488.
- [6] Huang C, Hu S, Chen B. Growth inhibition of epidermal growth factor-stimulated human glioblastoma cells by nicardipine in vitro [J]. *J Neurosurg Sci*, 2001, 45(3): 151-155.
- [7] Stromberg K, Hudgins WR, Dorman LS, et al. Human brain tumor-associated urinary high molecular weight transforming growth factor α high molecular weight form of epidermal growth factor [J]. *Cancer Res*, 1987, 47(4): 1190-1196.
- [8] Kanno H, Chiba Y, Kyuma Y, et al. Urinary epidermal growth factor in patients with gliomas: significance of the factor as a glial marker [J]. *J Neurosurg*, 1993, 79(3): 408-413.
- [9] Bello L. Urinary epidermal growth factor levels and epidermal growth factor receptor expression in human cerebral tumors. Clinical considerations [J]. *J Neurosurg Sci*, 1996, 40(3-4): 167-182.

(本文编辑 郭 征)