

• 论 著 •

# 基线血清 VEGF 水平对非三阴性乳腺癌患者 临床因素、病理特征及预后的影响\*

鲜童丞<sup>1</sup>, 张雪琳<sup>1</sup>, 别俊<sup>2</sup>, 杨闽叶<sup>1</sup>, 王杰<sup>1</sup>, 罗义<sup>1△</sup>

川北医学院附属南充市中心医院: 1. 甲状腺乳腺外科; 2. 肿瘤科, 四川南充 637000

**摘要:**目的 分析基线血清血管内皮生长因子(VEGF)水平对非三阴性乳腺癌患者临床因素、病理特征及预后的影响。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的非三阴性乳腺癌患者 120 例作为研究对象, 根据肿瘤 TNM 分期, 将研究对象分别分为 TNM 分期 I、II 期乳腺癌患者 80 例(A 组)和 TNM 分期 III 期乳腺癌患者 40 例(B 组), 比较两组患者血清 VEGF 水平、临床因素和病理特征。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VEGF 水平预测乳腺癌 III 期的最佳截断值, 采用 Kaplan-Meier 法绘制总生存率、无病生存率的生存曲线, 比较采用 Log-rank 检验。基线血清 VEGF 水平对非三阴性乳腺癌总生存率及无病生存率的影响采用多因素 Cox 回归模型。结果 B 组血清 VEGF、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)、癌抗原 125(CA-125)和癌抗原 15-3(CA15-3)与 A 组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 非三阴性乳腺癌 TNM 分期 III 期的血清 VEGF 的曲线下面积为 0.875, 95%CI(0.802~0.948),  $P < 0.001$ 。血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 患者的 D-二聚体、FIB、FDP 水平、CA-125、CA15-3 水平高于血清 VEGF  $< 180.40$  pg/mL 患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 VEGF  $< 180.40$  pg/mL 患者肿瘤 T1 分期、肿瘤 N0、N1 分期、TNM 分期 I / II 期、Luminal A 型占比高于血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 VEGF  $< 180.40$  pg/mL 患者的无病生存率明显高于血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 患者, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。校正各项指标后, VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 为非三阴性乳腺癌复发转移的危险因素 [ $HR = 2.563, 95\%CI(1.772 \sim 3.708), P < 0.001$ ]。结论 高基线 VEGF 水平与非三阴性乳腺癌进展有关, 是其预后的影响因素。

**关键词:** 非三阴性乳腺癌; 血管内皮生长因子; 病理特征; 预后

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.011 **中图法分类号:** R737.9

**文章编号:** 1673-4130(2024)15-1849-07

**文献标志码:** A

## Effect of baseline serum VEGF level on clinical factors, pathological features and prognosis of patients with non-triple-negative breast cancer\*

XIAN Tongcheng<sup>1</sup>, ZHANG Xuelin<sup>1</sup>, BIE Jun<sup>2</sup>, YANG Minye<sup>1</sup>, WANG Jie<sup>1</sup>, LUO Yi<sup>1△</sup>

1. Department of Thyroid and Breast Surgery; 2. Department of Oncology, the Nanchong City Central Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

**Abstract: Objective** To analyse the effect of baseline serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level on clinical factors, pathological features and prognosis of patients with non-triple-negative breast cancer. **Methods** A total of 120 patients with non-triple-negative breast cancer admitted to the hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the study objects. According to the TNM stage of the tumor, the study objects were divided into 80 patients with TNM stage I and II (group A) and 40 patients with TNM stage III (group B). Serum VEGF levels, clinical factors and pathological features were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the optimal cut-off value of serum VEGF level in predicting stage III breast cancer. Survival curves for overall survival and disease-free survival were plotted using the Kaplan-Meier method, and comparisons were made using the Log-rank test. The effects of baseline serum VEGF levels on overall survival and disease-free survival in non-triple-negative breast cancer were investigated by multivariate Cox regression model. **Results** Serum VEGF, D-dimer, fibrinogen(FIB), fibrin degradation products(FDP), cancer antigen 125(CA-125) and cancer antigen 15-3(CA15-3) in group B were significantly different from those in group A ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under

\* 基金项目: 四川省科技计划项目(2023YFS0473)。

作者简介: 鲜童丞, 男, 硕士研究生在读, 主要从事甲状腺和乳腺相关疾病的临床研究。△ 通信作者, E-mail: 443713587@qq.com。

the curve of serum VEGF in TNM stage III of non-triple-negative breast cancer was 0.875, 95%CI (0.802–0.948),  $P < 0.001$ . The levels of D-dimer, FIB, FDP, CA-125 and CA15-3 in serum VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL patients were higher than those in serum VEGF  $< 180.40$  pg/mL patients, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In patients with serum VEGF  $< 180.40$  pg/mL, the proportion of tumor T1 stage, tumor N0 and N1 stage, TNM stage I / II, and Luminal type A were higher than those with serum VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL patients, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The disease-free survival rate of serum VEGF  $< 180.40$  pg/mL patients was significantly higher than that of serum VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL patients, and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). After correction, VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL was a risk factor for recurrence and metastasis of non-triple-negative breast cancer [ $HR = 2.563, 95\%CI (1.772–3.708), P < 0.001$ ]. **Conclusion** High baseline VEGF levels are associated with progression of non-triple-negative breast cancer and are an influential factor in its prognosis.

**Key words:** non-triple-negative breast cancer; vascular endothelial growth factor; pathologic features; prognosis

随着全球化的加剧,乳腺癌已被认定为第一大妇科肿瘤疾病,对女性的身体健康和生命质量带来了巨大的威胁。根据国际癌症研究机构 2020 年发表数据显示,女性乳腺癌已经超过肺癌成为最常见诊断的癌症,预计新发病例约 230 万,且发展中国家乳腺癌病死率远高于发达国家<sup>[1]</sup>。乳腺癌在发达国家和发展中国家间的发病率和病死率亦有差异<sup>[2]</sup>。因此,为了有效地预防和控制中国的乳腺癌,应加强对乳腺癌的早期诊断和早期治疗,以及合理利用医疗资源和减少费用<sup>[3]</sup>。对此,寻找临床上易获取、能预测肿瘤进展的标志物尤为重要。近年来,越来越多的研究表明,新生毛细血管的生成可能会导致肿瘤的出现、扩散及转移。其中,血管内皮生长因子(VEGF)可能是导致乳腺癌的因素之一<sup>[4]</sup>。近期相关研究提示,VEGF 水平可能与病理特征、乳腺癌分期、无病生存期及总生存期紧密相关,VEGF 家族可能可以作为临床上预测肿瘤分期或进展的潜在标志物,VEGF 水平对乳腺癌预后的影响会因患者的乳腺癌病理分子分型的不同而表现出差异<sup>[5-6]</sup>。三阴性乳腺癌是乳腺癌病理类型中特殊的一种,其病理特点为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)均为阴性,使得其发展变得更加迅速,预后也更加不利,可能会导致局部或者远处器官转移,并且它的发展还取决于它丰富的血供。三阴性乳腺癌无特定靶点,因 VEGF 与三阴性乳腺癌密切的关系,其可能作为预测性生物学指标来指导其治疗及预后<sup>[7]</sup>。诸多研究及临床试验验证显示,VEGF 靶向药物(如贝伐珠单抗)联合化疗治疗三阴性乳腺癌疗效显著,能提高无进展生存率及总生存率<sup>[8-10]</sup>。非三阴性乳腺癌是指 ER、PR 或 HER-2 任一项表达阳性,且临床上通常根据乳腺癌免疫组化结果中此三项标志物和 Ki-67 的表达情况,将非三阴性乳腺癌分为 LuminalA 型、LuminalB 型和 HER-2 过表达型。与三阴性乳腺癌相比,非三阴性乳腺癌进展相对较慢、DFS 及 OS 相对更长。对于这种差异,提示 VEGF 与乳腺癌不同病理特征可能

存在着关联。然而目前关于血清 VEGF 水平与非三阴性乳腺癌肿瘤分期、临床因素及病理特点之间关系的研究少,且对其预后的影响仍存在争论。因此,本研究探讨基线 VEGF 水平对非三阴性乳腺癌患者临床因素、病理特征相关性及其预后的影响,旨在为非三阴性乳腺癌的诊治提供参考依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 在这项回顾性的研究中,选取本院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治的非三阴性乳腺癌患者 120 例作为研究对象。根据肿瘤 TNM 分期,将研究对象分别分为 TNM 分期 I、II 期乳腺癌患者 80 例(A 组)和 TNM 分期 III 期乳腺癌患者 40 例(B 组)。纳入标准:(1)具备一般资料和检验数据、肿瘤病理及免疫组化结果;(2)所有患者均接受外科手术,手术方法主要为改良根治术和保乳手术,术后根据患者的临床分期和病理特点进行辅助化疗、放疗、内分泌治疗等系统治疗,化疗方案以蒽环类和紫杉类为基础用药,根据患者的月经状态选择内分泌药物,如他莫昔芬或芳香化酶抑制剂,靶向治疗以曲妥珠单抗为主要药物。排除标准:(1)患者为三阴性乳腺癌或 IV 期乳腺癌;(2)合并血液系统疾病,伴有全身感染性疾病、严重肝、肾功能不全、自身免疫系统疾病等,近期接受过手术治疗;(3)取得病理结果前接受过辅助治疗;(4)临床资料、病理学资料或随访结果不全。本研究经过本院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

**1.2 临床资料** 收集本院病历系统中初诊非三阴性、非 IV 期乳腺癌患者既往资料。临床资料包括患者年龄、绝经情况、外周凝血指标 [凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)、癌抗原 125(CA-125)和癌抗原 15-3(CA15-3),以及研究对象的肿瘤 TNM 分期、世界卫生组织(WHO)分级、ER、PR、HER-2 及 Ki-67 的表达情况,并根据乳腺癌免疫组化分子分型的原则,分为 Luminal A 型 [ER(+),

PR(+,高表达)、HER-2(-)、Ki-67<15%],Luminal B 型 [ER(+),PR(低表达或阴性)、HER-2(-)、Ki-67>30%]和其余型。

**1.3 方法** 采集 120 例患者清晨空腹外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验法测定血清 VEGF 水平。

**1.4 随访资料** 所有患者按照乳腺专科意见,术后 2 年内每 3 个月复查,2 年后每半年复查。此外,通过查询电子病历系统和电话进行随访,记录患者生存情况。无病生存是指无复发、无转移、无死亡。随访终点为确诊后 3 年或死亡。

**1.5 统计学处理** 采用 Graph-Pad Prism8.0.2 联合统计软件 SPSS25.0 处理数据。计量资料满足正态分布及方差齐性时以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示;计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标预测非三阴性乳腺癌 TNM 分期 III 期的最佳截断值;采用 Kaplan-Meier 法绘制总生存率、无病生存率的生存曲线,生存曲线比较采用 Log-rank 检验;血清 VEGF 水平对非三阴性乳腺癌预后的影响采用多因素 Cox 回归模型。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 临床资料情况** 120 例非三阴性乳腺癌患者,平均年龄(52.35±10.05)岁,其中绝经患者 51 例,占 42.50%;TNM 分期 I/II 期患者 80 例(66.67%),TNM 分期 III 期患者 40 例(33.33%);T 分期 T1、T2、T3 和 T4 期患者分别为 43、61、14 和 2 例,占比依次为 35.83%,50.83%,11.67%和 1.67%;N 分期 N1、N2、N3 和 N4 期患者分别为 49、34、28 和 9 例,占比依次为 40.83%,28.33%,23.33%和 7.50%;免疫组化结果中 ER 阳性患者 94 例(78.33%);PR 阳性患者 71 例(59.17%);HER-2 阳性患者 49 例(40.83%);关于 Ki-67 的表达情况,其中 Ki-67<15%的患者 20 例(16.67%),Ki-67 表达为 15%~30%的患者 35 例(29.17%),Ki-67>15%的患者 65 例(54.17%);WHO 分级中 1 级、2 级和 3 级的患者分别为 6、96 和 18 例,依次占比为 5%、80%和 15%;LuminalA 型、LuminalB 型和其余型的患者分别为 15、34 和 71 例,占比依次为 12.50%、28.33%和 59.17%。B 组血清 VEGF、D-二聚体、FIB、FDP、CA-125 和 CA15-3 与 A 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组部分临床资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	n	年龄	绝经	VEGF	外周凝血指标		
					PT(s)	TT(s)	APTT(s)
A 组	80	51.64±10.89	32(62.75)	113.83±34.82	11.10±0.58	18.47±0.65	25.08±1.95
B 组	40	53.48±8.03	19(37.25)	243.20±80.52	11.27±0.79	18.60±1.15	24.19±2.61
t/ $\chi^2$		0.290	0.780	5.500	0.280	0.530	1.590
P		0.770	0.430	<0.001	0.790	0.600	0.120

组别	n	外周凝血指标					
		D-二聚体( $\mu\text{g/mL}$ )	FIB(g/L)	FDP( $\mu\text{g/mL}$ )	CA-125(U/mL)	CA19-9(U/mL)	CA15-3(U/mL)
A 组	80	0.76(0.42,0.90)	2.49±0.75	0.90(0.50,1.40)	11.33(10.26,16.19)	13.78(7.86,17.67)	9.31(6.45,13.51)
B 组	40	1.15(0.90,1.60)	3.19±0.81	1.15(1.10,2.05)	17.35(10.89,29.90)	14.40(8.69,17.67)	14.42(7.89,24.07)
t/ $\chi^2$		4.310	3.780	3.360	2.320	0.880	2.310
P		<0.001	<0.001	0.002	0.030	0.380	0.032

**2.2 基线血清 VEGF 水平预测非三阴性乳腺癌临床分期的 ROC 曲线** 非三阴性乳腺癌 TNM 分期越高提示肿瘤进展程度越高。通过 ROC 曲线分析结果显示,非三阴性乳腺癌 TNM 分期 III 期的血清 VEGF 的曲线下面积(AUC)为 0.875 [95% CI (0.802~0.948)], $P < 0.001$ 。见图 1。

**2.3 不同血清 VEGF 水平患者相关临床因素比较** ROC 曲线分析显示,血清 VEGF 预测非三阴性乳腺癌 TNM 分期 III 期的最佳截断值为 180.40  $\mu\text{g/mL}$ 。依据此截断值,比较不同血清 VEGF 水平患者相关临床因素。血清 VEGF $\geq 180.40 \mu\text{g/mL}$  患者的 D-二聚体、FIB、FDP 水平、CA-125、CA15-3 水平高于血清

VEGF<180.40  $\mu\text{g/mL}$  患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.4 不同血清 VEGF 水平患者病理特征比较** 血清 VEGF $\geq 180.40 \mu\text{g/mL}$  患者绝经、TNM 分期 III 期、肿瘤 T3、T4 分期、肿瘤 N2、N3 分期占比高于血清 VEGF<180.40  $\mu\text{g/mL}$  患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 VEGF<180.40  $\mu\text{g/mL}$  患者肿瘤 T1 分期、肿瘤 N0、N1 分期、TNM 分期 I/II 期、Luminal A 型占比高于血清 VEGF $\geq 180.40 \mu\text{g/mL}$  患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.5 不同血清 VEGF 水平评估总生存率、无病生存率的生存曲线** 非三阴性乳腺癌血清 VEGF $\geq$

180.40 pg/mL 患者死亡 3 例,肿瘤复发骨转移 2 例,肺转移 1 例,局部淋巴结复发转移 4 例,胸壁复发 1 例,总生存率为 95.11%,无病生存率为 71.05%;非三阴性乳腺癌血清 VEGF<180.40 pg/mL 患者死亡 1 例,肿瘤复发骨转移 1 例,局部淋巴结复发转移 3 例,总生存率为 98.78%,无病生存率为 93.90%。通过 Log-rank 检验发现,虽然血清 VEGF<180.40 pg/mL 患者的总生存率高于血清 VEGF≥180.40 pg/mL 患者,但差异无统计学意义( $P=0.056$ );血清 VEGF<180.40 pg/mL 患者的无病生存率明显高于血清 VEGF≥180.40 pg/mL 患者,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见图 2、3。

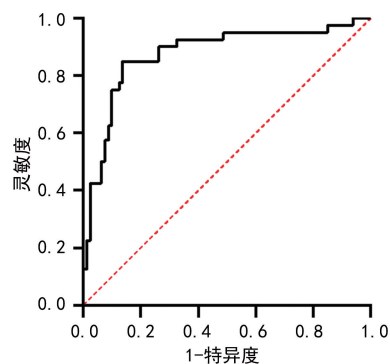


图 1 非三阴性乳腺癌 TNM 分期 III 期的血清 VEGF 的 ROC 曲线

表 2 不同血清 VEGF 水平相关临床因素比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

变量	VEGF<180.4 pg/mL( $n=82$ )	VEGF≥180.4 pg/mL( $n=38$ )	$t$	$P$
D-二聚体( $\mu\text{g/mL}$ )	0.80(0.42, 0.90)	1.20(0.83, 1.48)	5.090	0.001
FIB(g/L)	2.50±0.77	3.21±0.75	4.750	0.001
FDP( $\mu\text{g/mL}$ )	0.90(0.80, 1.40)	1.75(1.10, 2.30)	3.410	0.001
CA-125(U/mL)	11.33(8.85, 16.19)	17.38(10.89, 30.58)	2.290	0.030
CA15-3(U/mL)	9.42(6.55, 13.51)	15.33(7.89, 48.58)	2.670	0.010

表 3 不同血清 VEGF 水平患者病理特征比较 [ $n(\%)$ ]

变量	VEGF<180.40 pg/mL( $n=82$ )	VEGF≥180.40 pg/mL( $n=38$ )	$\chi^2$	$P$
绝经	29(35.37)	22(57.89)	2.320	0.020
T 分期				
T1 期	41(50.00)	2(5.26)	4.750	0.001
T2 期	38(45.12)	23(60.53)	1.450	0.150
T3 期	3(3.66)	11(26.32)	4.010	0.001
T4 期	0(0.00)	2(5.26)	2.100	0.040
N 分期				
N0 期	45(54.88)	4(10.53)	4.600	0.001
N1 期	28(34.15)	6(15.79)	2.080	0.040
N2 期	5(6.10)	23(60.53)	6.560	0.001
N3 期	3(3.66)	6(15.79)	2.350	0.020
TNM 分期				
I/II 期	72(87.80)	8(21.05)	7.220	0.001
III 期	10(12.20)	30(78.95)	7.220	0.001
病理分子分型				
LuminalA 型	14(17.07)	1(2.63)	2.230	0.030
LuminalB 型	23(28.05)	11(28.95)	0.100	0.920
其余型	45(54.88)	26(68.42)	1.400	0.160
免疫组化				
ER(+)	62(75.61)	32(84.21)	1.060	0.290
PR(+)	52(63.41)	19(50.00)	1.390	0.160
HER-2(+)	32(39.02)	17(44.74)	0.590	0.550
WHO 分级				
I 级	5(6.10)	1(2.63)	0.810	0.420



续表 3 不同血清 VEGF 水平患者病理特征比较[n(%)]

变量	VEGF<180.40 pg/mL(n=82)	VEGF≥180.40 pg/mL(n=38)	χ <sup>2</sup>	P
Ⅱ级	67(81.71)	29(76.32)	0.690	0.490
Ⅲ级	10(12.20)	8(21.05)	1.260	0.210
Ki-67				
<15%	17(20.73)	3(7.89)	1.760	0.080
15%~30%	25(30.49)	10(26.32)	0.470	0.640
>30%	44(53.66)	21(55.26)	0.160	0.870

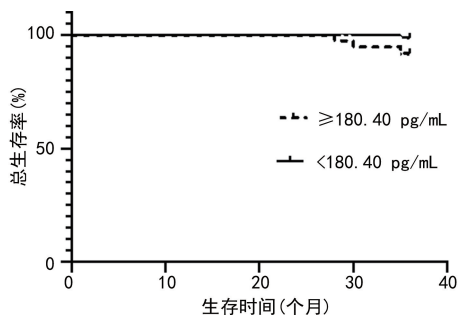


图 2 不同血清 VEGF 水平患者总生存率的生存曲线

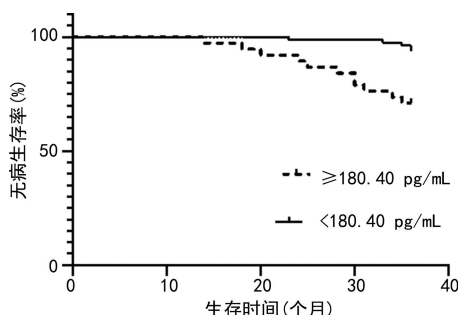


图 3 不同血清 VEGF 水平患者无病生存率的生存曲线

**2.6 多因素 COX 回归模型的建立** 因变量为无病生存和死亡,无病生存(赋值:是=0,否=1)或死亡(赋值:是=0,否=1)。自变量为 VEGF(赋值:VEGF≥180.40 pg/mL=1,VEGF<180.40 pg/mL=0)。校正各项指标后,VEGF≥180.40 pg/mL 为非三阴性乳腺癌复发转移的危险因素 [HR = 2.563, 95% CI (1.772~3.708), P<0.001]。见表 4。

表 4 多因素风险比例回归模型分析 VEGF≥180.40 pg/mL 对非三阴性乳腺癌预后的影响

因素	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	P	HR	95%CI
死亡	-2.088	1.256	2.763	0.096	0.124	0.011~1.454
复发转移	0.941	0.188	24.961	0.001	2.563	1.772~3.708

### 3 讨论

血管内皮生长因子对于肿瘤血管的形成起着至关重要的作用,它的变化可能会导致乳腺癌的发生和发展<sup>[11]</sup>。最新研究发现血管生成途径的多样性与乳腺癌的预后相关,且从基因层面分析 VEGF 和乳腺癌风险增加的相关性<sup>[12]</sup>。目前研究发现 VEGF 在三阴性乳腺癌中的表达明显高于非三阴性乳腺癌者,并且

与三阴性乳腺癌的临床分期、病理特征及预后显著相关,高于其他分子亚型乳腺癌<sup>[13-14]</sup>。然而,对于非三阴性乳腺癌,VEGF 表达水平较三阴性乳腺癌低,且其与肿瘤的复发转移存在异议<sup>[15]</sup>。本研究探讨基线血清 VEGF 水平对非三阴性乳腺癌患者临床因素、病理特征的相关性及预后的影响。

本研究结果显示,B 组血清 VEGF 与 A 组比较,差异有统计学意义(P<0.05),提示肿瘤的进展可能与 VEGF 有关;血清 VEGF 预测非三阴性乳腺癌 TNM 分期Ⅲ期的最佳截断值为 180.40 pg/mL;ROC 曲线分析结果显示,非三阴性乳腺癌 TNM 分期Ⅲ期的血清 VEGF 的 AUC 为 0.875 [95% CI (0.802~0.948), P<0.001],出现这一研究结果的原因可能是晚期肿瘤新生血管更加丰富,其促进新生血管形成机制可能是 VEGF 与其相应受体结合同时催化靶蛋白络氨酸残基磷酸化,激活下游多条信号通路,促进内皮细胞的增殖和分化,同时激活内皮型一氧化氮合酶诱导细胞内 Ca<sup>2+</sup> 释放和增加前列腺素,增加血管通透性<sup>[16-17]</sup>;此外,研究发现,VEGF-A 还能启动循环内皮祖细胞的募集,或使成熟的循环内皮细胞从肿瘤血管中脱落,促进血管的生成<sup>[18]</sup>。有研究讨论 VEGF 与非三阴性乳腺癌肿瘤进展的关系,指出 VEGF 表达与较高的微血管密度、淋巴管浸润相关,特别是在 Luminal B 型或 HER-2 过表达型的乳腺癌中,VEGF 表达与腋窝淋巴结转移的相关性更加显著<sup>[19]</sup>。本研究结果与既往相关研究结果一致<sup>[18-19]</sup>。临床上 VEGF 不仅可作为肿瘤进展程度预测指标,而且可以作为潜在的乳腺癌靶点,用于晚期乳腺癌的临床治疗<sup>[20-21]</sup>。

本研究结果发现,血清 VEGF≥180.40 pg/mL 患者的 D-二聚体、FIB、FDP 水平高于血清 VEGF<180.40 pg/mL 患者,差异有统计学意义(P<0.05)。关于 VEGF 和凝血功能的关系,其机制可能是 VEGF 通过激活血管内皮细胞中的组织因子的表达而参与凝血的过程,而晚期肿瘤丰富的血供致其高度侵袭性,破坏机体的凝血系统和抗纤溶系统,导致血液呈高凝状态<sup>[22]</sup>。国外有研究表明,伴有局部或全身转移的晚期乳腺癌患者血浆 D-二聚体和 FIB 水平升高,两者均为肿瘤进展的标志,提示了与肿瘤的不良预后有

关<sup>[23]</sup>。总之,凝血功能指标与基线血清 VEGF 有关。

本研究结果发现,血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 患者的 CA-125、CA15-3 水平高于血清 VEGF  $< 180.40$  pg/mL 患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。晚期及已发生局部或全身器官转移的乳腺癌患者,其 VEGF 通常高表达,CA15-3 是一种类似 VEGF 的蛋白质,可有乳腺癌细胞表达,它通常作为一种刺激身体防御系统的物质,其在临床上可作为检测肿瘤进展阶段的标志<sup>[24]</sup>。因此,它们可能与肿瘤的进展和预后有关。

本研究结果发现,血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 患者绝经、TNM 分期 III 期、肿瘤 T3、T4 分期、肿瘤 N2、N3 分期占比高于血清 VEGF  $< 180.40$  pg/mL 患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 VEGF  $< 180.40$  pg/mL 患者肿瘤 T1 分期、肿瘤 N0、N1 分期、TNM 分期 I/II 期、Luminal A 型占比高于血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有研究报道,血清 VEGF 水平升高预示远处复发转移的高风险<sup>[25]</sup>;另一项研究同样证实了 VEGF 高表达与肿瘤临床分期及预后有关,VEGF 阳性表达率、淋巴结转移和临床分期是乳腺癌预后的主要独立危险因素<sup>[26]</sup>。SAPUTRA 等<sup>[27]</sup>研究发现,VEGF 与乳腺肿瘤组织中 HER-2 的表达呈正相关,但与 ER、PR 及分子分型无显著相关性。对于其中机制,目前研究提示在肿瘤微环境缺氧的特定条件下,HER-2 可能通过缺氧诱导因子-1(HIF-1)刺激 VEGF,而 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 轴可与多种信号通路相互作用,以促进癌症的进展<sup>[21]</sup>。因此,进一步研究 VEGF 与非三阴性乳腺癌临床病理特征的相关性,及其与肿瘤免疫的关系,为非三阴性乳腺癌临床治疗提供更多可行方案。

本研究结果显示,矫正各项指标后,VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 为非三阴性乳腺癌复发转移的危险因素 [ $HR = 2.563, 95\% CI (1.772 \sim 3.708), P < 0.001$ ]。临床上可以采取基线血清 VEGF 水平对于高危型非三阴性乳腺癌患者临床预后进行识别。对于全科医师,关注患者血清 VEGF 水平,识别乳腺癌病理分期较晚及预后较差的高风险人群,做到早诊断,早治疗,降低可疑患者肿瘤发生率,延长确诊患者的无病生存时间。

本研究发现,基线血清 VEGF 水平与非三阴性乳腺癌患者的临床因素、病理特征及预后有着密切的联系,但是在本研究为单中心回顾性研究,选择的样本比较少,随访时间较短,研究数据可能会有一些偏差,所以在后期应该增加样本量、延长随访时间,以便为非三阴性乳腺癌患者的治疗提供参考数据。

综上所述,对血清 VEGF 水平进行检测,能够对非三阴性乳腺癌患者临床预后进行辅助识别,血清 VEGF  $\geq 180.40$  pg/mL 是非三阴性乳腺癌复发转移

的危险因素。基线血清 VEGF 水平越高,乳腺癌肿瘤进展程度越高。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] KASHYAP D, PAL D, SHARMA R, et al. Global increase in breast cancer incidence; risk factors and preventive measures[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9605439.
- [3] 沈松杰, 孙强. 制定中国女性乳腺癌筛查指南的意义[J]. 中国研究型医院, 2020, 9(2): 6-13.
- [4] BROGOWSKA K K, ZAJKOWSKA M, MROCZKO B. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors in breast cancer[J]. Clin Med, 2023, 12(6): 2412.
- [5] YIP C H, RHODES A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. Future Oncol, 2014, 10(14): 2293-2301.
- [6] SUKUMAR J, GAST K, QUIROGA D, et al. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(2): 135-148.
- [7] BUNDRED N, GARDOVSKIS J, JASKIEWICZ J, et al. Evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the PARP inhibitor olaparib: a phase I multicentre trial in patients scheduled for elective breast cancer surgery[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(4): 949-958.
- [8] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6): 523-533.
- [9] O'SHAUGHNES Y J, SCHWARTZBERG L, DANSO M A, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3840-3847.
- [10] SHEPHERD J H, BALLMAN K, POLLEY M C, et al. CALGB 40603 (Alliance): long-term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer[J]. Clin Oncol, 2022, 40(12): 1323-1334.
- [11] BEJARI M, SASANI S T, et al. Vascular endothelial growth factor antagonist peptides inhibit tumor growth and metastasis in breast cancer through repression of c-src and STAT3 genes[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(11): 9213-9219.
- [12] HASHEMI N, KAVOUSI M, JAMSHIDIAN F. Study of KDM1A and VEGF changes as the responsible genes in the angiogenesis of breast cancer[J]. Klin Onkol, 2023, 37(4): 281-286.
- [13] 王璐, 赵琳, 张丽芬, 等. VEGF 通过激活 ERK/MAPK 通路促进三阴性乳腺癌肿瘤干细胞的形成[J]. 南方医科大

学报, 2021, 41(10):1484-1491.

- [14] ZHAO Z, LI Y, SHUKLA R, et al. Development of a bio-compatible copolymer nanocomplex to deliver VEGF siRNA for triple negative breast cancer [J]. *Theranostics*, 2019, 9(15):4508-4524.
- [15] BAHHNASSY A, MOHANAD M, SHAARAWY S, et al. Transforming growth factor- $\beta$ , insulin-like growth factor I / insulin-like growth factor I receptor and vascular endothelial growth factor-A: prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):851-864.
- [16] BEJARI M, SASANI S T, ASGHARI S M, et al. Vascular endothelial growth factor antagonist peptides inhibit tumor growth and metastasis in breast cancer through repression of c-src and STAT3 genes [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11):9213-9219.
- [17] MABETA P, STEENKAMP V. The VEGF/VEGFR axis revisited: implications for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):15585.
- [18] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1):30-39.
- [19] SA-NGUANRAKSA D, CHUANGSUWANICH T, PONGPRUTTIPAN T, et al. High vascular endothelial growth factor gene expression predicts poor outcome in patients with non-luminal a breast cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(5):1103-1108.
- [20] GHALEHBANDI S, YUZUGULEN J, PRANJOL M Z I, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949(1):175586.

- [21] AL KAWAS H, SAAID I, JANK P E, et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development-clinical implications [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(2):227-239.
- [22] GADOMSKA G, ZIOŁKOWSKA K, BOINSKA J, et al. Activation of TF-dependent blood coagulation pathway and VEGF-A in patients with essential thrombocythemia [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(2):54.
- [23] IZUEGBUNA O O, AGODIRIN O S, OLAWUMI H O, et al. Plasma D-dimer and fibrinogen levels correlates with tumor size and disease progression in nigerian breast cancer patients [J]. *Cancer Invest*, 2021, 39(8):597-606.
- [24] PENG J, MADDURI S, CLONTZ A D, et al. Clinical trial-identified inflammatory biomarkers in breast and pancreatic cancers [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14(1):1106520.
- [25] MILOVANOVIC J, VUJASINOVIC T, TODOROVIC-RAKOVIC N, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -A, -C and VE-cadherin as potential biomarkers in early breast cancer patients [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 252(1):154923.
- [26] 黄清南, 黄耀, 李明, 等. 血管内皮生长因子(VEGF)高表达和血小板应答蛋白 1(TSP-1)低表达与乳腺癌患者预后相关分析 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(9):828-831.
- [27] SAPUTRA T A, INDRA I, SYAMSU S A, et al. Vascular endothelial growth factor-A expression is significantly correlated with HER2 expression in late-stage breast cancer patients [J]. *Breast Dis*, 2022, 41(1):433-438.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-05-02)

(上接第 1848 页)

- [15] LI H, GUI H, YUAN G, et al. Increased plasma olfactomedin 2 after interventional therapy is a predictor for restenosis in lower extremity arteriosclerosis obliterans patients [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(4):269-274.
- [16] WANG F, LI C, DING F H, et al. Increased serum TREM-1 level is associated with in-stent restenosis, and activation of TREM-1 promotes inflammation, proliferation and migration in vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267(1):10-18.
- [17] SHI N, CHEN S Y. From nerve to blood vessel: a new role of Olfm2 in smooth muscle differentiation from human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells [J]. *J Biomed Res*, 2019, 29(4):261-263.
- [18] PANDEY S, MADREITER-SOKOLOWSKI C T, MANGMOOL S, et al. High glucose-induced cardiomyocyte damage involves interplay between endothelin ET-1/ETA/ETB receptor and mTOR pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):13816.
- [19] KONG L J, WANG Y N, WANG Z, et al. NOD2 induces

VCAM-1 and ET-1 gene expression via NF- $\kappa$ B in human umbilical vein endothelial cells with muramyl dipeptide stimulation [J]. *Herz*, 2021, 46(Suppl 2):S265-S271.

- [20] 周欣峰, 臧韶红, 周俊文, 等. 血清 sTREM-1 对下肢动脉硬化闭塞症支架植入术后血管再狭窄的预测价值 [J]. *山东医药*, 2020, 60(10):18-22.
- [21] VANDESTIENNE M, ZHANG Y, SANTOS-ZAS I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2):e142468.
- [22] LIAN W, NIE H, YUAN Y, et al. Clinical significance of endothelin-1 and C reaction protein in restenosis after the intervention of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(7):765-770.
- [23] RENCÜZOĞULLARI I, ÇINAR T, KARABAĞ Y. Endothelin-1 and C reactive protein as potential biomarkers for restenosis in patients with arteriosclerosis obliterans [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(7):771-772.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-04-02)