

# Research Progress on Ki-67, TSP-1, VEGF and Metabolic Syndrome in Prostate Cancer

Dequan Ran Hui Xu\*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Prostate cancer is one of the most common genitourinary tumors in men, and its incidence rate has been increasing year by year in recent years, especially in developed countries. In China, with the change of diet and lifestyle, the number of prostate cancer patients is also increasing year by year. In addition, with the serious aging of China, patients with metabolic syndrome are also on the rise. Several studies have confirmed that metabolic syndrome is one of the important risk factors for the development of prostate cancer, but its mechanism of action is still highly controversial. The aim of this paper is to review the effects of Ki-67, TSP-1, and VEGF on prostate cancer patients with metabolic syndrome, and to provide a basis for the clinical diagnosis and prognosis of prostate cancer patients with metabolic syndrome.

## Keywords

prostate cancer; metabolic syndrome; KI-67; TSP-1; VEGF

# Ki-67、TSP-1、VEGF与前列腺癌合并代谢综合征的研究进展

冉德泉 徐辉\*

承德医学院附属医院泌尿外科, 中国·河北承德 067000

## 摘要

前列腺癌是男性最常见的泌尿生殖系统肿瘤之一,近年其发病率呈逐年升高趋势,在发达国家尤为明显。在中国,随着饮食及生活方式的改变,前列腺癌患者也逐年增多。另外,随着中国老龄化严重,代谢综合征患者也呈增长趋势。多项研究已经证实,代谢综合征为前列腺癌发病的重要危险因素之一,但对其作用机制仍有很大争议。论文旨在通过对Ki-67、TSP-1、VEGF对于前列腺癌伴代谢综合征患者的影响做一综述,为前列腺癌伴代谢综合征患者的临床诊断及预后提供依据。

## 关键词

前列腺癌; 代谢综合征; KI-67; TSP-1; VEGF

## 1 引言

前列腺癌 (prostatic cancer, PCa) 是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,据 2023 年癌症统计中显示,PCa 的发病率已经位居男性恶性肿瘤的首位,其死亡率仅次于肺癌<sup>[1]</sup>。在中国,PCa 的患者人数仍在剧增,这可能与人口老龄化以及生活方式的改变、其他癌症暴露因素息息相关<sup>[2]</sup>。年龄、种族、家族因素已被证实与 PCa 的发生发展关系密切,血糖,血压的变化以及血脂升高也从一定程度上促进了 PCa 的发展<sup>[3-5]</sup>。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一种

人体异常代谢的合集状态,其主要包括肥胖、血压增高、血糖增高及血脂异常等,多种疾病的发生发展已被证实与 PCa 密切相关。Ki-67 是一种核增殖抗原标志物,其表达与细胞增殖即细胞的有丝分裂过程相关,而其表达高度反映肿瘤细胞的增殖及恶性程度,研究表明,PCa 中也存在 Ki-67 的高度表达。凝血酶敏感蛋白-1 (Thrombospondin-1, TSP-1) 是一种血管生成调节因子,其功能包括抑制内皮细胞的增殖和迁移、促进内皮细胞凋亡,以及肿瘤细胞的黏附、侵袭等。血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 主要参与血管内皮细胞的生成、肿瘤细胞的增殖与转移等。论文对 Ki-67、TSP-1、VEGF 对伴 MS 的 PCa 患者的影响做一综述。

【作者简介】冉德泉 (1999-),男,中国河北沧州人,硕士,住院医师,从事泌尿外科研究。

【通讯作者】徐辉 (1977-),男,中国黑龙江双鸭山人,博士,主任医师,从事泌尿外科研究。

## 2 PCa 合并 MS 的特征

中国对于 MS 的诊断主要包括血压、血糖、空腹三酰

甘油的升高,空腹高密度脂蛋白的减少及中心性肥胖<sup>[6]</sup>。与非MS的患者相比,伴有MS的患者更容易患有恶性肿瘤、发生心脑血管意外,严重影响患者的身心健康。据研究表明,MS与诸如PCa、乳腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的发生发展相关<sup>[7,8]</sup>。且MS中各项指标均与PCa有关,肥胖不仅会提高患PCa的风险,还会使其更快更早地进展为去势前列腺癌,加重预后风险<sup>[9]</sup>。有研究表明,长期高血压患者会增加PCa的患病几率<sup>[10]</sup>。另外,高血糖为恶性肿瘤提供能量,有利于恶性肿瘤的生长与新生血管的生成,从而促进恶性肿瘤的发生<sup>[11]</sup>。Wuermli<sup>[12]</sup>等研究表明,血脂升在PCa的发生发展中起到了至关重要的作用。综上所述,但目前对于MS及PCa的关系,仍未有统一论,需要进一步的研究得以论证。

### 3 Ki-67

#### 3.1 Ki-67的作用机制及特点

Ki-67在细胞周期的调控中起到重要作用,是细胞复制必备的核蛋白,在有丝分裂期间,Ki-67是一种被充当为表面活性剂,它能使染色体在凝聚状态下保持离散的构象。在缺乏Ki-67的细胞系中进行的体外实验表明,在没有Ki-67包被的情况下,染色体在中期转变为无定形的DNA团块,使DNA复制不能正常<sup>[13]</sup>。

#### 3.2 Ki-67与PCa及MS疾病的关系

在众多实验研究中表明,Ki-67与包括PCa、乳腺癌及肺癌等恶性肿瘤的发生与发展密切相关<sup>[14]</sup>。在机体处于正常生理状态下,Ki-67分子少量表达,其主要作用于细胞有丝分裂的G1,S和G2期过程中,对于肿瘤细胞的增殖、分化起到抑制作用。然而,当机体免疫能力下降时,长期的炎症刺激及肿瘤消耗便会导致Ki-67分子表达异常,使细胞的有丝分裂过程不能正常进行,从而促进了肿瘤细胞的增殖。由于Ki-67对于细胞增殖的特异性,因此其在临床上常被用于检测预后的标志物。有报道指出,Ki-67水平在伴有糖尿病的乳腺癌中显著升高<sup>[15]</sup>,在伴有糖尿病、高血压、高脂血症等MS相关PCa患者的关系尚不明确。因此,进一步探究Ki-67对于伴MS的PCa患者具有指导意义。

### 4 TSP-1

#### 4.1 TSP-1的作用机制及特点

TSP-1是一种通过血小板、内皮细胞、平滑肌细胞等合成和分泌的多功能基质糖蛋白,在广泛的生理和病理过程中发挥作用。TSP家族与细胞表面,如蛋白聚糖、整合素、CD36等多种膜蛋白相互作用,使其拥有在组织发育和重塑过程中控制细胞表型和细胞外基质结构的功能<sup>[16]</sup>。有学者提出,TSP-1在胚胎发育过程中的许多组织中表达,但在健康成年人中表达有限。TSP-1是血小板 $\alpha$ 颗粒中含量最丰富的蛋白,但其含量在正常血浆中却有很低的含量。在其他细胞类型和组织中的表达多数由创伤、缺血、动脉粥样硬化病变、对高糖和脂肪的反应以及许多肿瘤的间质中诱导的。

#### 4.2 TSP-1与PCa的关系

TSP-1作为血小板反应蛋白基因家族中的一员,现在已经被广泛应用在预测各种恶性肿瘤的预后情况。在泌尿外科系统的相关疾病中,TSP-1不仅与糖尿病肾病、膀胱良性疾病的发生有关,更与透明细胞癌、膀胱肿瘤、PCa等恶性肿瘤密切相关<sup>[17]</sup>。Bastian<sup>[18]</sup>等指出,在TSP-1水平受到限制时,包括PCa在内的恶性肿瘤细胞会表现得异常活跃,加速增长。另有研究指出,TSP-1水平也会对PCa骨转移的发生造成影响。Kerr<sup>[19]</sup>等通过构建小鼠PCa模型,发现TSP-1的缺失虽然会导致原发性肿瘤生长和血管生成增加,但阻止了肿瘤与骨微环境的交流。因此,尽管原发肿瘤增大,但阻断了原发肿瘤与骨微环境之间的转移前通讯,防止PCa转移的发生。这些研究表明,TSP-1水平的改变是导致PCa细胞生长、增殖及转移的重要原因之一。

#### 4.3 TSP-1与MS的关系

TSP-1作为一种多功能的细胞外基质蛋白,与代谢性疾病和相关的心血管并发症有关。越来越多的文献表明,TSP-1在糖尿病和肥胖患者及相关小鼠模型的血浆、心脏、血管等中的表达显著增加。早期也有研究表明,TSP-1在损伤的血管壁和动脉粥样硬化病变中表达明显增强。此外,血管壁内的多种细胞类型,包括内皮细胞、SMC、成纤维细胞和巨噬细胞,在众多促动脉粥样硬化因素的刺激下产生TSP-1。除此之外,TSP-1对糖尿病相关并发症也有一定指导意义。Xu<sup>[20]</sup>等研究发现,在糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病等患者体内,TSP-1水平都有不同程度的改变。因此,TSP-1的改变会导致MS的发生及其相关并发症的出现。

### 5 VEGF

#### 5.1 VEGF的作用机制及特点

VEGF是一类主要由肿瘤细胞、免疫细胞和其他类型细胞分泌的蛋白质。它对于血管形成和维持血管通透性至关重要。在正常生理状态下VEGF可以刺激内皮细胞的增殖、迁移和形成新的血管管壁,从而促进血管的生长和扩展。当机体处于肿瘤、炎症和心血管疾病等病理状态下,VEGF水平也呈现出增高趋势,究其原因,考虑主要是由于机体对缺氧或缺血造成血管损伤等做出的反应<sup>[21]</sup>。由于VEGF在血管生成和疾病发展中的重要性,VEGF及其信号通路现已成为抑制肝癌等恶性肿瘤的血管生成和生长的重要靶点<sup>[22]</sup>。总之,VEGF在维持正常生理状态和多种病理过程中发挥着关键作用,对其作用机制的深入理解对于指导临床治疗方面具有重要意义。

#### 5.2 VEGF与PCa的关系

恶性肿瘤的发生、发展依赖于血管生成。在恶性肿瘤发展过程中,新生血管不断为其提供血液供应,从而提供恶性肿瘤生长增殖所需的氧气及营养成分,使肿瘤细胞能够

扩散到远处部位,造成病情的进展<sup>[23]</sup>。另有学者提出,PCa患者术前血清 VEGF 水平升高可能与预后不良相关联,关注患者 VEGF 水平及前列腺特异性抗原能有效地为临床早期预后提供帮助<sup>[24]</sup>。VEGF 同时也可以用于抗肿瘤免疫治疗的靶点,Wang<sup>[25]</sup>等发现神经素-2(NRP2)作为肿瘤细胞上的 VEGF 受体,是激活前列腺癌抗肿瘤免疫的一个有吸引力的靶点,治疗性阻断 VEGF 与 NRP-2 的结合,可以起到激活 PCa 的抗肿瘤免疫的作用。以上众多研究可以得出,VEGF 在 PCa 的诊断、评估预后及治疗等方面,具有一定的临床价值。

### 5.3 VEGF 与 MS 的关系

VEGF 是血管正常生长和健康所必需的分泌蛋白家族,而高血压、糖尿病、血脂异常等是导致心血管疾病的重要危险因素,有学者认为,当机体处于血压、血糖升高状态时,会促进 VEGF 进入高表达状态,也有学者认为,VEGF 水平可以通过影响 NO 合酶表达,进一步参与对于血压的调节。另外,当应用 VEGF 受体抑制剂治疗肿瘤的过程中,由于其对于 VEGF 的影响,也会导致高血压的产生。当患者长期处于高血糖状态时,容易造成血管内皮损伤,从而通过 VEGF 分子的调控,进行血管的修复、愈合,这一过程也促使微小血管大量生产,造成了糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等一系列并发症<sup>[26]</sup>。大量 VEGF 抑制剂被应用于临床对于糖尿病微血管病变的治疗。可见,VEGF 与 MS 及 MS 的相关并发症密切相关,在临床工作中具有指导意义。

## 6 结语

PCa 及 MS 在全世界范围内发病率呈逐年增加的趋势。MS 与 PCa 之间存在着复杂的生理机制,既往众多研究也同样证实,MS 相关各组分及各组分之间的相互作用共同对 PCa 的发生与发展起促进作用。而 Ki-67、TSP-1 及 VEGF 在合并 MS 的 PCa 患者中也同样相关显著,通过论文及部分相关研究,旨在为临床提供进一步指导,更好地评估 PCa 患者的诊断及预后,提高患者的生存质量。但由于 MS 及 PCa 之间的关系具有较大争议,仍需大量基础实验及临床证据来进一步证实。

### 参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023,73(1):17-48.
- [2] 王劲松,魏家燕,彭敏.2023年美国癌症统计报告和全球最新癌症统计数据解读及启示[J].实用肿瘤杂志,2023,38(6):523-527.
- [3] Jian Gang P, Mo L, Lu Y, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis[J]. Endocrine Research, 2015,40(1):54-61.
- [4] Liang Z, Xie B, Li J, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2016,6(1):31358.
- [5] Andreassen O A, Zuber V, Thompson W K, et al. Shared common variants in prostate cancer and blood lipids[J]. International Journal of Epidemiology, 2014,43(4):1205-1214.
- [6] 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J].中国实用内科杂志,2021,41(9):757-784.
- [7] Zhang C, Zhang L, Tian Y, et al. Association between metabolic syndrome and early-stage colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2023,23(1):1020.
- [8] Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz P I, et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada[J]. BMC Public Health, 2015,15(1):913.
- [9] Wilson R L, Taaffe D R, Newton R U, et al. Obesity and prostate cancer: A narrative review[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2022,169:103543.
- [10] Pai P Y, Hsieh V C R, Wang C B, et al. Long term antihypertensive drug use and prostate cancer risk: A 9-year population-based cohort analysis[J]. International Journal of Cardiology, 2015,193:1-7.
- [11] Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, et al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2013,23(9):808-815.
- [12] Wuermli L, Joerger M, Henz S, et al. Hypertriglyceridemia as a possible risk factor for prostate cancer[J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2005,8(4):316-320.
- [13] Fulton R. Getting a Grip on Ki-67[J]. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 2021,29(2):83-85.
- [14] 吴鹏杰,张伟,刘圣杰,等.P53、Ki-67蛋白在前列腺癌的表达及其临床意义[J].现代泌尿外科杂志,2023,28(5):421-423.
- [15] 单孝军,刘宝翠,张丽君,等.Her-2、Ki-67在合并2型糖尿病的乳腺癌患者中的表达及意义[J].糖尿病新世界,2019,22(19):23-24.
- [16] Sun S, Dong H, Yan T, et al. Role of TSP-1 as prognostic marker in various cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Medical Genetics, 2020,21(1):139.
- [17] 龙军,陈林,汪松,等.TSP1在泌尿系统中的研究进展[J].中国肿瘤外科杂志,2023,15(6):609-614.
- [18] Bastian M, Steiner M, Schuff-Werner P. Expression of thrombospondin-1 in prostate-derived cell lines[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2005.
- [19] Kerr B A, Harris K S, Shi L, et al. Platelet TSP-1 Controls Prostate Cancer-Induced Osteoclast Differentiation and Bone Marrow-Derived Cell Mobilization through TGF  $\beta$ -1[M]. (2020-02-12).
- [20] Xu L, Zhang Y, Chen J, et al. Thrombospondin-1: A Key Protein That Induces Fibrosis in Diabetic Complications[J]. Journal of Diabetes Research, 2020,2020:1-14.
- [21] Ahmad A, Nawaz M I. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. Journal of Cellular Biochemistry,

- 2022, 123(12):1938-1965.
- [22] 蓝雪灵,黄燕妮,朱敏敏,等.抗VEGF及其受体分子靶向药物治疗肝癌机制的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2024, 29(6):707-714.
- [23] Wu H, Ma T, Li D, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and cancer risk: A bidirectional mendelian randomization[J]. *Frontiers in Genetics*.
- [24] 孙旭东,乔庆东,王磊,等.血清VEGF、PSA水平与前列腺癌根治术后短期预后的相关性分析[J].医学理论与实践,2022, 35(1):118-120.
- [25] Wang M, Wisniewski C A, Xiong C, et al. Therapeutic blocking of VEGF binding to neuropilin-2 diminishes PD-L1 expression to activate antitumor immunity in prostate cancer[J]. *Science Translational Medicine*, 2023,15(694):eade5855.
- [26] Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022,13:816400.