

原发性肝癌 DSA 表现与 VEGF 的关系及其临床意义

陈方满, 黄新宇, 汤荣华, 陈基明, 汪国强, 汪和平

【摘要】 目的: 探讨原发性肝癌(HCC)患者的 DSA 表现和血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平之间的关系。方法: 对 24 例原发性肝癌患者进行 30 次 DSA 的同时选用酶联免疫吸附定量法检测血清的 VEGF 水平。健康人标本 30 例作为对照组。结果: 24 例 HCC 血管造影中, 18 例有肝动脉肿瘤染色, 瘤区肝动脉染色 15 例为多血供; 3 例为少血供; 4 例仅表现为门静脉供血; 1 例为肠系膜上动脉供血, 且合并动脉门静脉瘘; 另 1 例肿瘤无血供。HCC 组血清 VEGF 表达水平 (194.5 ± 104.2) ng/l 与对照组 (132.4 ± 47.9) ng/l 比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。结论: 肝癌病灶血供丰富或伴有动静脉瘘形成者, 血循环中 VEGF 浓度明显增高, 且和肝内播散、肝癌复发及转移呈正相关。

【关键词】 肝细胞癌; 数字减影血管造影; 血管内皮细胞生长因子

【中图分类号】 R735.7; R814.43; R730.231 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2003)09-0624-03

Correlation of the appearances of DSA with VEGF expression in primary hepatocellular carcinoma and its clinical significance

CHEN Fang-man, HUANG Xin-yu, TANG Rong-hua, et al. Department of Radiology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui 241001, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship of the appearances of digital subtraction angiography (DSA) and the serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 24 HCC patients were performed DSA for 30 times, and serum VEGF level was measured with the quantitative enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in those patients and healthy control subjects. **Results:** DSA showed tumor staining in 18 cases including hypervascular supply from hepatic artery to tumor in 15 and hypovascular in 3; portal venous supply of tumor in 4, superior mesenteric arterial supply of tumor and artery-venous shunt formation in 1, and no tumor staining in 1. Serum VEGF level in patients of HCC (194.5 ± 104.2) ng/l was significantly elevated comparing with those of the normal controls (132.4 ± 47.9) ng/l ($P < 0.01$). **Conclusion:** When the patient of HCC has hypervascular supply to tumor or artery-venous shunt formation, serum VEGF level is markedly elevated. Moreover, VEGF expression is significantly related to intrahepatic dissemination, recurrence and metastasis in patients with HCC.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Digital subtraction angiography; Vascular endothelial growth factor

肿瘤细胞具有分泌许多血管活性物质促进血管形成的作用, 其中血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是作用强、特异性高的血管内皮生长因子。本文对 24 例原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 30 次 DSA 检查的同时取血清标本应用 ELISA 法检测 VEGF 水平, 旨在进一步探讨 HCC 的 DSA 表现与血清 VEGF 表达的关系, 提高对 HCC 的诊治水平。

材料与方 法

搜集我院 2001 年 7 月~ 2002 年 1 月临床确诊的 HCC 患者 24 例, 男 21 例, 女 3 例, 发病年龄为 30~ 82 岁, 平均 53.3 岁。均经影像学检查和 AFP 测定。15 例为巨块型, 6 例为弥漫型, 3 例为肝癌术后复发。

在对 HCC 患者作肝动脉造影的同时抽取 3.0ml 外周血, 室温静置 1h, 以每分钟 2000 转的速度离心 10min, 吸取血清后加塞

置于 -70℃ 冰箱保存备用。其中 6 例 HCC 患者在间隔 1 个月第 2 次介入治疗时再次取血标本。血管造影方法: 经股动脉穿刺, 用 5F Cobra 或 RH 导管, 以 Seldinger 法插管, 将导管头放置肝总动脉或肝固有动脉作 DSA。然后作肝动脉灌注及栓塞治疗。健康体检血清标本 30 例作为对照组, 男 18 例, 女 12 例, 年龄 20~ 50 岁, 平均 35 岁, 肝功能、肾功能检查均正常。

试剂与仪器: 鼠抗人 VEGF 单克隆抗体酶标试剂盒 96 孔(深圳晶美生物有限公司产品)、酶标仪(tecna spectra)、数字减影血管造影机(Siemens 公司, Angio-Plus DSA)。

计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验。

结 果

24 例 HCC 血管造影 18 例有肝动脉肿瘤染色, 瘤区肝动脉染色 15 例为多血供(图 1、2), 3 例为少血供。其中巨块型 4 例伴有门静脉瘘(图 3), 6 例通过介入治疗, 1 个月后复查肿瘤较前缩小, 肿瘤血管减少。4 例仅表现为门静脉供血, 其中 3 例为弥漫型, 1 例为术后复发; 1 例为肠系膜上动脉供血, 且合并大量门静脉瘘。

* 安徽省教育厅 2000 年科研资助项目(基金批准号: 2000j252)
作者单位: 241001 安徽, 皖南医学院附属弋矶山医院放射科(陈方满、黄新宇、陈基明、汪国强、汪和平), 检验科(汤荣华)
作者简介: 陈方满(1958~), 男, 安徽芜湖人, 副教授, 主要从事肿瘤影像诊断与介入治疗工作。

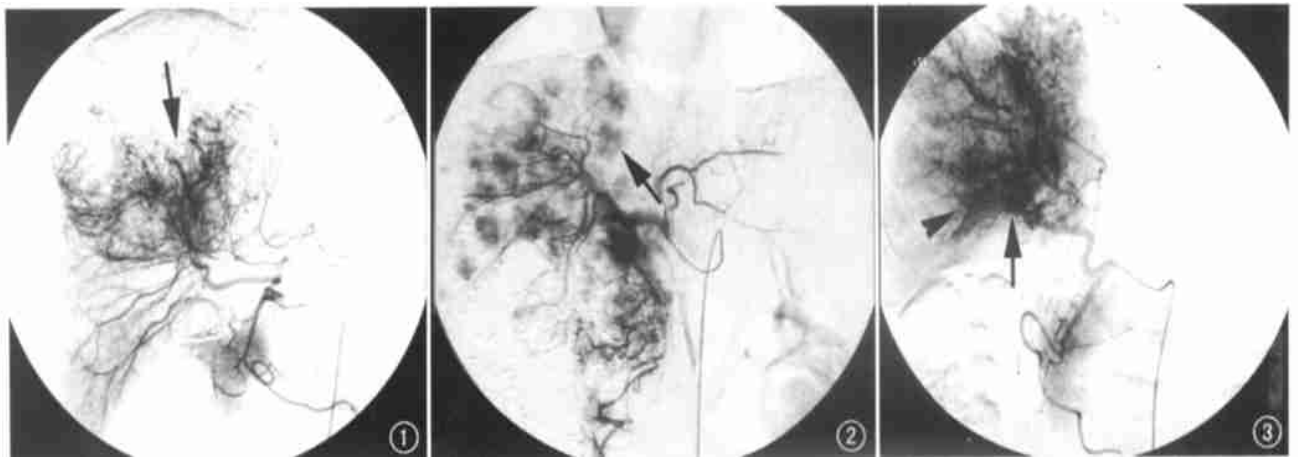


图1 肝动脉造影显示肝右叶巨大肿块,血管包绕现象,其内可见丰富的杂乱的肿瘤血管染色(箭)。图2 肝动脉造影显示肝右叶多发、大小不等的结节状肿瘤染色(箭)。图3 肝动脉造影显示肝右叶巨大肿块,肿瘤血管湖形成(箭),可见动静脉瘘形成(箭头)。

VEGF在肝脏疾病中的表达,HCC组和对照组比较($P < 0.01$)差异有显著性意义,VEGF阳性结果的判定,HCC组(194.5 ± 104.2) ng/l,正常对照血清VEGF均值为(132.4 ± 47.9) ng/l,按 $\bar{x} \pm 2s$ 计算出VEGF 228.2 ng/l为标准,HCC的VEGF表达阳性率为80% (24/30),正常组阳性率为3% (1/30),表明两组之间差异存在显著性意义($\chi^2 = 9.59, P < 0.05$)。

讨 论

1. DSA对HCC诊断和治疗的意义

王执民等^[1]通过对100例原发性肝癌进行腹腔动脉DSA分析可清楚显示肿瘤血管,DSA的分辨率高,可分辨3mm的肿瘤染色。同时对原发性肝癌的鉴别诊断、治疗方案的制定及预后评估均有重要的意义。本组病例根据DSA表现,不仅可解释临床现象,如肝癌合并腹水形成,除原有肝硬化外,多半是动静脉瘘或门静脉癌栓形成;还可制定介入治疗方案,决定用药的种类和量以及是否栓塞,对于有明显的动静脉瘘者,先用明胶海绵颗粒堵住瘘口,然后再进行药物灌注及肿瘤血管栓塞,与郭卫平等^[2]报道的基本一致。本组所有病例介入术后1个月随访,患者临床症状明显好转。我们认为中晚期肝癌在行介入治疗之前应将DSA作为必要的检查之一。

2. VEGF与HCC的关系

近20年来,国内外大量研究已有充分的证据表明肿瘤血管生成是实体肿瘤生长和转移的病理基础和必要条件,并且可作为判断肿瘤患者预后的一个独立指标^[3]。VEGF是目前已知作用最强的促血管生长因子,它能促进内皮细胞增殖,促进血管渗漏。HCC是富含血管的肿瘤,血管的生成受许多促血管生长因子的调节,血管形成是肿瘤生长、侵袭、转移过程中的重要环节,肿瘤血管不仅提供了肿瘤生长所需营养,运送代谢产物,而且也是肿瘤细胞播散的途径。肝脏恶性肿瘤细胞自身或其异常增生使肝脏本身在缺氧环境下无力产生VEGF,以旁分泌方式特异作用于血管内皮,促使内皮细胞增殖、迁移、诱导新生血管的生成^[4]。本研究显示VEGF在肝癌患者中具有高水平的表

达,HCC组与对照组比较,存在显著性差异($P < 0.01$),与赵建军等^[5]报道基本一致。本组中有6例通过介入治疗1个月后再次检测血清中的VEGF,意外地发现其中5例VEGF浓度明显较治疗前降低,虽然没有行抗VEGF治疗,可能由于抗癌药物杀死了肿瘤细胞,减少了VEGF的生成,证明VEGF既能促进肿瘤血管形成,又可通过旁分泌方式刺激肿瘤细胞的生长;而肿瘤细胞反过来也进一步促进血管形成,但究竟这一过程是肿瘤的直接过程,还是通过肿瘤细胞产生大量VEGF作用所致尚不清楚。本组资料支持后一观点,不过病例较少,有待于进一步证实。如果肝癌患者的VEGF真的由肿瘤细胞产生,那么文献中所提到的抗VEGF治疗的价值可能就有限。

3. HCC的DSA表现与血清VEGF表达的关系

肝动脉的DSA检查对HCC的诊断与鉴别诊断是必不可少的,对HCC治疗方案的制定以及预后估计同样至关重要。HCC患者血清中VEGF的表达水平是反映HCC侵袭生长及转移潜能的有效生物学指标^[5,6]。HCC患者的DSA表现与VEGF浓度必然有一定的内在联系。两者结合无疑是把现代影像医学与分子生物学和分子病理学相结合,研究HCC影像学表现的分子病理学基础。有关这方面研究国内外尚未见报道,我们的资料得到了初步尝试。HCC病例中DSA表现为肿瘤血供丰富、伴有动静脉瘘及有门静脉癌栓者血清中VEGF浓度较高;伴有远处转移及手术后复发者血清中VEGF浓度较高;肿瘤少血供者血清中VEGF浓度相对较低;血清VEGF水平与肿瘤大小无直接关系。杨雁灵等^[7]对79例肝癌研究指出,HCC的VEGF阳性表达与肿瘤的大小及分化程度无关,与肿瘤的转移显著相关。本组资料中,有6例通过介入治疗1个月后再次进行DSA检查及检测血清中的VEGF,结果发现病灶缩小、肿瘤血管减少、VEGF浓度明显下降。因此,血清VEGF水平表达是判断原发性肝癌的恶性程度及是否转移、观察疗效、估计预后的有效指标。

参考文献:

- [1] 王执民,吴智群.中晚期原发性肝癌DSA表现的分型及其临床意义[J].实用放射学杂志,1998,14(5):268-269.

- [2] 郭卫平, 张洪新, 王执民, 等. 肝癌合并肝动-静脉瘘 DSA 影像分析及临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(8): 927-929.
- [3] 邵国良. 血管生成与肝癌介入治疗[J]. 国外医学: 临床放射学分册, 2000, 23(1): 22-25.
- [4] 郑世曦, 阮幼冰, 武忠弼, 等. 血管内皮生长因子在肝癌中的表达及其与肝癌转移的关系[J]. 中华病理学杂志, 1998, 27(6): 456-457.
- [5] 赵建军, 胡敬群, 蔡建强, 等. 血管内皮生长因子在肝细胞癌血清中

的表达意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(5): 389-392.

- [6] Jinno K, Tanimizu M, Hyodo Z, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 1998, 33(3): 376-382.
- [7] 杨雁灵, 窦科峰, 李开宗. 肝细胞癌 UPAR 和 VEGF 表达与浸润转移的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(4): 381-383.

(2003-01-20 收稿 2003-03-27 修回)

霉变甘蔗中毒性脑病二例

• 病例报道 •

汪军, 胡必富, 李文艳, 江广斌

【中图分类号】R595.7; R742 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2003)09-0626-01

霉变甘蔗中毒者极罕见, 现报道 2 例如下。

病例资料 病例 1, 女, 4 岁, 食用霉变甘蔗 1h 后即出现恶心、呕吐, 进而昏迷入院。体检: T 36.3℃, P 110 次/分, R 12 次/分, BP 15/10kPa。神志不清, 口唇发绀。听诊: 双肺布满湿音, 心律齐, 心音低钝, 无杂音。血、尿常规正常。24h 后 CT 检查: 双侧基底节区见对称性扇形低密度灶, CT 值为 29HU, 边界清, 双侧脑室缩小(图 1)。结合病史诊断为霉变甘蔗中毒性脑病。胸片示双肺广泛的淡薄片状阴影, 边界欠清。诊断为弥漫性肺水肿。入院第 3 天因抢救无效死亡。

病例 2, 女, 6 岁, 昏迷 1d 入院。追问病史, 发病前 2h 吃过霉变甘蔗。体检: T 36.5℃, P 105 次/分, R 15 次/分, BP 14.5/10kPa, 神志不清, 口唇发绀。听诊: 双肺可闻及少量湿音, 心律齐, 心音低钝, 无杂音。血、尿常规正常。CT 检查: 双侧基底节区见对称性扇形低密度灶, CT 值为 25HU, 边界清, 双侧侧脑室缩小(图 2)。诊断为霉变甘蔗中毒性脑病。因病情危重家属放弃治疗, 出院后死亡。

讨论 中毒机制: 变质甘蔗中的节菱孢霉菌产生的嗜神经毒素 3-硝基丙酸选择性损害基底节与皮质, 引起脑水肿, 神经及胶质细胞变性、坏死, 分为轻、中、重、极重四型。轻型: CT 无异常发现; 中型: CT 可见两侧苍白球部分或全部为低密度, 无或有轻度脑室扩大; 重型: 两侧豆状核、尾状核呈低密度, 脑室明显扩大, 脑沟增宽。本文 2 例有典型的病史及临床症状, 又经 CT 检查有典型的脑部表现, 因此诊断成立, 为重至极重型。

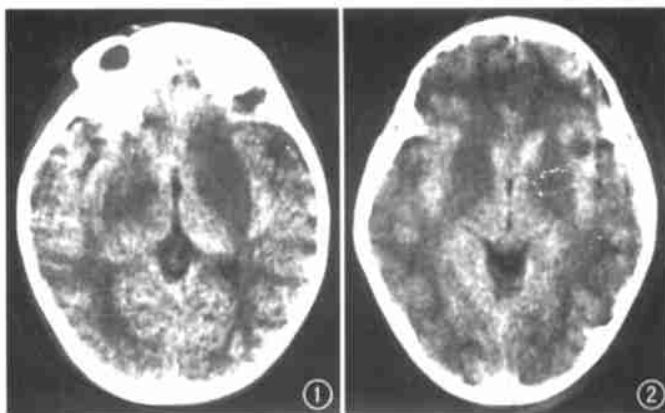


图 1、2 CT 示双侧基底节见对称扇形低密度灶, 边界清, 双侧侧脑室缩小。

但此 2 例均显示侧脑室缩小, 与文献报道^[1]不相符, 考虑 2 例处于急性期有脑水肿存在, 而文献可能为轻或中型的后期脑萎缩所致。

在甘蔗产区及阴雨季节, 甘蔗极易霉变。小儿对霉变甘蔗缺乏鉴别力, 易误食中毒。CT 检查双侧基底节区出现对称性低密度灶时, 除常规考虑到一氧化碳中毒、Willson's 病等外, 还应详细追问病史, 排除本病可能。

参考文献:

- [1] 吴恩惠. 头部 CT 诊断学(第 2 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 186.

(2003-03-14 收稿 2003-05-08 修回)

《放射学实践》增刊征文

本刊拟于 2003 年下半年出版增刊 1 期, 现向全国征文。征文内容: 有关传统放射学、MR、CT、介入、DSA、腔镜、内镜、远程医疗的诊断、技术、护理、管理及质量控制等方面的专业学术论文, 以及误诊病例分析、特殊或罕见病例报道等。

征文要求: 1. 征文稿均应手写工整或用打印稿, 图片清晰, 所有图片大小一致, 病变处在纸样图上用箭头标注; 2. 应附有单位介绍信; 3. 投稿前未在公开出版的杂志上发表过; 4. 文章字数一般不超过 4000 字, 超过 2000 字以上的征文稿请附上 300 字以内的结构式中文摘要; 5. 征文稿不管录用与否均不退稿; 6. 信封上务请注明“增刊征文”字样; 7. 截稿日期: 2003 年 10 月 15 日(欢迎使用 E-mail 及软盘投稿)。