

## 肝细胞癌血管生成及分子机制与影像学关系研究进展

解云川 综述 周翔平 审核

【中图分类号】R 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)06-0549-04

富血供的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 生长快, 易转移, 强大的血管生成是病理基础和判断预后的独立指标。

外科手术的改进, 使早期 HCC 手术根治率和 5 年生存率提高, 但远期效果仍不理想, 且约 2/3 的中晚期患者确诊时已失去手术机会。经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 为主要介入治疗手段, 近、中期疗效明显, 远期效果因 HCC 复发转移而欠佳。主要原因有两点: HCC 对化疗药物不敏感和耐药, 术后 HCC 灶新血管形成和侧枝循环建立<sup>[1]</sup>。

从血管生成的角度看, TACE 导致的缺氧可上调血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等血管生成因子表达而促进 HCC 血管生成<sup>[2]</sup>。TACE 所致肿瘤局部缺氧、缺血等微环境改变, 可诱导血管内皮细胞和 HCC 细胞分泌 VEGF 并使 Bcl-2 基因表达, 致 HCC 微血管增生, 结果栓塞后 HCC 病灶侧枝循环形成而降低栓塞疗效。多次栓塞形成多次缺氧刺激, HCC 血供不但未完全阻断, 反有所增加<sup>[3]</sup>。且 VEGF 等因子诱生的新生血管基底膜极不完整, 缺乏血管壁的屏障作用, HCC 细胞易透过基底膜进入血液循环发生转移。因此, 迫切需要新的治疗方法。

国内外实验和临床研究表明抑制肿瘤血管生成能明显抑制其生长和转移, 成为新疗法, 具有实际的临床意义。与其他手段比较, 在评价 HCC 血管生成方面, 影像学方法具有全面、重复性好、微创、快速、动态且能反映功能、无需取得标本即可进行等优点, 特别对失去手术机会的中晚期肝癌, 具有独到作用。CT、MRI、PET 均能反映 HCC 血管生成<sup>[4,5]</sup>。因而能够从形态、功能以及分子生物学水平为 HCC 治疗方案选择、预后评估、疗效观察等提供影像学相关资料信息。

## HCC 血管生成

血管生成 (angiogenesis) 是指从已存在的微血管上芽生出新的毛细血管的过程。与血管新生不同, 后者为指胚胎时期早期内皮细胞从干细胞分化形成新血管。生理条件下的血管生成是一严格的受控过程, 见于月经周期、发育、再生和创伤修复等情况; 病理性的血管生成如类风湿关节炎、糖尿病性视网膜病及肿瘤则为一持续、无控性的过程, 并推动疾病发展。Benjamin 形象而又确切地将其称为“不可修复的创伤”, 这是因为肿瘤血管陷入一种高水平的生长因子引起和维持的缺乏壁细胞包围的未成熟血管系统的恶性循环。去除生长因子不仅

停止了新血管的生长, 同时也使未成熟的肿瘤血管解聚<sup>[6]</sup>。因此, 血管生成调节因子在肿瘤血管生成中具有重要意义。

肿瘤血管生成是一个与多因子有关的复杂过程<sup>[7,8]</sup>, 主要包括: ①内皮细胞和外周细胞在血管生成因子的作用下激活, 产生血管生成表达型; ②源血管 (包括微静脉和毛细血管) 舒张, 通透性增加, 内皮细胞伸展, 纤维蛋白外渗至源血管周围导致其环境改变, 以基质金属蛋白酶为主的蛋白酶使源血管基底膜降解; ③内皮细胞作定向增生, 迁移并形成毛细血管芽, 外周细胞环绕内皮增生、迁移; ④新生血管形成并逐渐连通, 肿瘤微血管的分化和成型, 形成功能性血管。

## HCC 血管生成调控的分子机制

1996 年 Hanahan 等提出了“肿瘤新生血管开关”学说。认为肿瘤血管生成是由多个上调血管生成的生成因子和下调血管生成的抑制因子共同参与的过程。各种信号均能激发、打开该血管生成“开关”, 如代谢改变、物理力学条件改变、炎症反应、基因改变等<sup>[9]</sup>。现已发现的促血管生成因子有 20 多种, 抑制因子有 10 余种 (表 1)。

最近研究表明这些因子在血管生成过程中起协同作用<sup>[10]</sup>。目前认为 VEGF 和 Angiopoietin 家族对血管生成的发生和去分化过程中最重要<sup>[11]</sup>。

## 1. VEGF

是目前已知在 HCC 血管生成中作用最强的生成因子, 对其研究也最多。其分子量为 46Kd, 作为高度糖基化的碱性蛋白, 有 6 个成员: VEGF A~F 及胎盘生长因子, 分别与 3 种已知的酪氨酸激酶受体相互作用。

VEGF 有如下作用<sup>[12]</sup>: ①促进血管内皮细胞生长, 增殖, 迁移, 是内皮细胞特异的强效有丝分裂原。②同时促内皮细胞产

表 1 部分血管生成因子和抑制因子

血管生成因子	血管抑制因子
血管内皮细胞生长因子 (VEGF)	血管稳定因子 (Angiostatin)
成纤维细胞生长因子 (bFGF)	内皮稳定因子 (Endostatin)
转化生长因子 (TGF- $\alpha$ )	转化生长因子 (TGF- $\beta$ ) <sup>*</sup>
Angiopoietin 家族	血小板因子 4 (PF-4 fragment)
表皮生长因子 (EGF)	鲨鱼软骨提取物
白细胞介素 6 和 8 (IL-6, IL-8)	5, 7, 4—三羟基异黄酮
血管生成素 (Angiogenin)	Angiopoietin-2
B-61	干扰素 (Interferon)
肝细胞生长因子 (HGF)	2-甲氧雌二醇
血小板源性内皮生长因子 (PD-ECGF)	淋巴毒素
肿瘤坏死因子 (TNF)	白细胞介素 12 (IL-12)
胎盘生长因子 (PIGF)	血小板反应蛋白 (TSP)
	催乳素 16000 片段

注: \* 在体实验具有促血管生成

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院放射科

作者简介: 解云川 (1969—), 男, 山东诸城人, 主治医师, 博士, 主要从事腹部影像诊断及研究工作。

生并调节纤维蛋白溶酶原的激活因子和抑制因子,后者在血管生成中对基底膜细胞基质的降解具有重要作用。③增加血管通透性,使内皮细胞接受刺激因子的作用增加;同时血浆蛋白外渗形成的临时基质被认为是血管生成的先决条件。④维持内皮细胞的存活并与诱导 Bcl-2 基因表达有关。

众多研究表明 VEGF 在肿瘤血管生成中发挥中心作用:①多数肿瘤中 VEGF 的表达与肿瘤血管密度、恶性度成正相关;②动物模型肿瘤生长受 VEGF 的影响很大;③用 VEGF 抗体或可溶性受体抑制 VEGF 的作用,可降低血管生成,延缓肿瘤生长和转移。Yoshiji 等<sup>[13]</sup>认为 HCC 中,VEGF 主要通过 KDR/flk-1 受体结合后激发相应信号转导机制,使微血管通透性增加;并诱导内皮细胞分裂、增殖、迁移;同时改变内皮细胞的基因表达,产生间质胶原蛋白酶、基质降解蛋白酶等来降解基质,从而促进 HCC 血管生成、生长和转移。

VEGF 的表达调节很复杂。Marschall 等指出低氧激活了 VEGF 基因转录并增加了 VEGF mRNA 的稳定性,使 VEGF 基因表达上调。在低氧上调 VEGF 转录中,低氧诱导因子-1 (HIF-1)起主要作用。多种细胞分裂或生长因子能显著上调 VEGF 水平,如 EGF、TGF、bFGF、PD-GF、IL-1 等,说明 VEGF 可作为间接血管生成因子的旁分泌中介物。Yamaguchi 等<sup>[14]</sup>发现 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\alpha$  等均可增加 VEGF 分泌,以 TNF- $\alpha$  作用最强;bFGF 和 IGF- $\text{II}$  亦增强 VEGF 表达;突变的 ras 基因和 P53 基因上调 VEGF 表达<sup>[15,16]</sup>。缺氧使 Bcl-2 基因表达上调,而后者与 VEGF 表达有密切关系。VEGF 不仅定位于肿瘤细胞而且也定位于血管内皮细胞,这与 VEGF 作为旁分泌的中介物的假说相吻合。VEGF 的定位和上调表明:表达 VEGF 的肿瘤由于刺激了血管生成而能够优先生长。关于 HCC,一些研究认为 VEGF 蛋白和 mRNA 均定位于 HCC 细胞上。而 VEGF 与 HCC 血管生成的详尽机制仍存在争议。这是因为充分考虑到 HCC 血管生成过程中的复杂性和特殊性。但可以肯定的是 VEGF 与其他血管生成因子一起共同在 HCC 血管生成中起重要作用<sup>[17]</sup>。

## 2. Angiopoietins

作为血管内皮生成因子的第二个特定家族,Angiopoietin 有 4 个已知成员:Angiopoietin-1,2,3,4。作为内皮细胞特殊的酪氨酸激酶受体家族的成员,Tie-1 和 Tie-2 是胚胎血管形成所必需的。与 VEGF 受体相似,Tie-1 和 Tie-2 定位于血管内皮细胞。与 VEGF 不同的是,Angiopoietins 不诱导内皮细胞的增殖,迁移或小管状结构形成,而参与血管内皮细胞的芽生。各种研究揭示 Angiopoietin-1 通过中介血管内皮细胞和外周细胞(平滑肌细胞或外膜细胞)的相互作用来促进血管的稳定并加快其生长<sup>[18]</sup>。而 Angiopoietin-2 通过阻断 Angiopoietin-1 的 Tie-2 的酪氨酸磷酸化来诱导血管失稳定。

有研究报道 VEGF 和 Angiopoietin 系统相互起互补和协同的作用。这些资料有力地揭示了在 HCC 去分化的肿瘤血管生成过程中,Angiopoietin 开关所起的重要作用<sup>[19]</sup>。有观点认为:被称为 Angiopoietin-1 和 Angiopoietin-2 可逆表达的 Angiopoietin 开关,可能是 HCC 血管生成开关的关键信号<sup>[20]</sup>。在硬

化的肝组织和高分化 HCC 中 VEGF 均为高表达这一事实支持上述观点。

## 3. HCC 血管生成抑制因子

血小板反应蛋白-1 在体内和体外对 HCC 血管生成的抑制都起着重要作用。Kawahara 等报道乏血供的胆管细胞癌的血小板反应蛋白-1 的 mRNA 水平显著增高,而富血供的 HCC 该因子水平却降低。

目前认为血管稳定因子(angioin, AS)和内皮稳定因子(endostatin, ES)是最强的肿瘤血管生成抑制因子。作为纤溶酶原的片段,AS 抑制内皮细胞增生和迁移,阻止血管生成。ES 的作用类似于 AS,它是胶原 X V III 的裂解段,为高活性的内皮细胞特异性抑制因子。Gorin-Rivas 等<sup>[21]</sup>发现 AS 合成过程中的人类巨噬细胞金属弹性蛋白酶(HME)的 mRNA 表达水平与 HCC 血供显著相关。即 HME mRNA 在 15 例 HCC 标本中为低表达时,有 11 例最终证实为少血供肿瘤;而在无 HME mRNA 表达的 10 例 HCC 中,9 例最终证实为富血供肿瘤。统计分析提示 HME 基因表达与少血供 HCC 显著相关,而且前者与 VEGF 表达一样是显著影响 HCC 血供的独立变量,两者构成了 HCC 血管生成的净平衡(net balance)。Musso 等<sup>[22]</sup>认为 ES 的前体——胶原 XVIII 有短和长两种形式。在 HCC 中胶原 XVIII 常过度表达。在一个 52 例 HCC 手术标本的研究中,呈胶原 XVIII 最高表达水平的 HCC 比中等表达者尺寸更小,MVD 更低( $P=0.01$ );而最低胶原 XVIII 的 HCC 之 MVD 接近峰值。显然,胶原 XVIII 与 HCC 血管生成相关,且随着 HCC 的进展恶化呈下降趋势。

其他的 HCC 血管生成抑制因子还有白细胞介素-12 和干扰素等。

## HCC 的抗血管生成治疗

肿瘤的迅速生长和转移依赖于其新生血管的发展,因此抑制其血管生成是有效的治疗方法。各种癌症(包括 HCC)的抗血管生成治疗包括基因治疗、单克隆抗体、重组体蛋白、多种药物。而主要的研究都是在动物模型中进行的。有超过 20 种的上述成分现在应用于临床实验,但尚未获得能普遍应用的抗血管生成治疗方案。有研究使用 IL-12<sup>[23]</sup> 和 TNF-470<sup>[24]</sup> 抑制血管生成以达到抑制 HCC 生长的目的。Dhar 等<sup>[25]</sup>通过血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)有效地对 HCC 行抗血管生成治疗。

目前认为单一的抗血管生成治疗对 HCC 的治疗是不够的。因此要求将来能研究出组合的抗血管生成治疗策略。人类基因组计划为从整体水平理解 HCC 基因作用机制——包括其血管生成机制从而进行分子水平的诊治提供了可能。

## HCC 血管生成与影像学的关系

测定 HCC 病灶内微血管密度(micro vessel density, MVD),VEGF 等可定量反映其血管生成情况,其中使用免疫组化染色来显示并计数病灶内微血管的测定技术使用较广。但以上方法必须取得 HCC 标本方能进行,方法繁琐且耗时;所得

结果仅反映肿瘤较小区域的血管生成情况,无法动态观察、更无法观测功能及微血管循环情况。尤其对无法手术的 HCC,不能检测其血管生成情况。

对 HCC 血管生成完整及动态的理解应包括形态学、功能和分子水平的综合分析。常规影像学技术对评价 HCC 血管生成仍然关键,因为监测肿瘤大小与评价组织血管丰富程度及量化其功能指标同样重要。影像手段还能够评价 HCC 的生长、侵袭和转移能力的高低。

### 1. CT

通过使用对比剂,CT 能反映 HCC 的血供特点,包括血流、血容量、平均血流通过时间和毛细血管通透性<sup>[26]</sup>。功能 CT——亦称 CT 灌注成像,甚至能够在大体解剖异常出现之前反映潜在恶性病变引起的组织灌注增加<sup>[27]</sup>。因此,功能 CT 能够在毛细血管水平量化肿瘤的灌注量、血容量和通透性,故较测量肿瘤的供血血管(如 MVD)更能反映肿瘤的血管生成,其价值体现在:①良恶性肿瘤的鉴别;②发现隐匿恶性病变——形态学改变出现之前的“微转移”;③提供预后信息;④能反映肿瘤血管的真实功能。

如果改进目前使用的小分子水溶性对比剂,使用新的不透血管壁的大分子对比剂(单腔分布对比剂或血池对比剂),将使功能 CT 的测量更加准确。具有同样新前途的还有 CT 靶向对比剂的开发和应用。

陈卫霞等<sup>[28]</sup>认为螺旋 CT 同层动态扫描能推测 HCC 的 MVD(微血管密度),并一定程度上反映其 VEGF 表达水平。另外 Byung 等<sup>[29]</sup>认为多期增强 CT 能在一定程度上反映 HCC 血管生成因子,并发现 HCC VEGF 表达与动脉期 CT 增强程度呈正相关,这与 Mise 等<sup>[30]</sup>的发现相类似。Miles 等<sup>[31]</sup>发现肝肿瘤内肝动脉灌注量的升高与组织学上微血管密度增加及所致的血管动脉化一致,故可反映其血管生成的细微解剖学变化。

### 2. MRI

使用细胞外或血池对比剂,MRI 动态增强能测量血容量并反映通透性。对比增强 MRI 能区分正常和恶性组织,反映肿瘤血管的高通透性<sup>[32]</sup>。对于反映 HCC 血管生成所致血供动脉化和门静脉灌注量的减少,Yu 等<sup>[33]</sup>认为磁共振动脉门静脉造影(magnetic resonance arterial-portal graphy, MRAP)不仅优于 CT 动脉门静脉造影(computed tomography arterial-portal graphy, CTAP),而且在早期即可发现。在人和实验动物肿瘤中,对比剂的摄取与微血管密度有关。MRI 能检测到鼠乳腺癌模型在使用抗 VEGF 单克隆抗体后引起的血管通透性降低<sup>[33]</sup>。通过氧依赖对比 MRI 对成熟和不成熟的血管成像并反映它们对 VEGF 表达紊乱的不同敏感性,能对肿瘤固有血管的血管生成情况进行分析<sup>[34]</sup>。燕霞等<sup>[35]</sup>认为 HCC 的动态 MRI 强化形式受肿瘤血管生成的影响,与 MVD 关系密切,并在一定程度上反映肿瘤血管生成情况。潘平等<sup>[36]</sup>认为 MRI 能反映 HCC 的微血管生成程度,从而判断患者的预后。Buadu 等<sup>[37]</sup>证实活体动态增强 MRI 对肿瘤血管密度的反映与免疫组化标本所得微血管密度(MVD)相近。

综上,MRI 能观测静态的组织形态学参数(如 MVD)及动态、功能的肿瘤血管容量、血管通透性。新型的靶向对比剂能从现存血管中分辨出新生血管,并长时间在靶组织中滞留,提高了对肿瘤血管生成的特异性。目前,小分子对比剂(细胞外对比剂)使用较广泛,大分子对比剂(血池对比剂)处于临床试验阶段,分子靶向对比剂为临床前期研发阶段。

### 3. US

常规超声难以获得肿瘤血管早期生成的信息,对微血管的探查受限。Katherine 等应用微泡形式的超声对比剂作研究后认为,今后可以在毛细血管水平实时勾画血液循环并定量测定微血管内血液流速。目前为止,超声评价血管生成的有效性依然有限,不能理想地显示特定解剖部位以及对操作者的依赖性等问题仍有待解决。

### 4. PET

PET 能够准确地量化肿瘤的功能特点如葡萄糖代谢,血流与血容量等。但因需使用回旋加速器生产的短半衰期同位素和专用的放射化学设施地点,故依然是一种昂贵的成像方式<sup>[38]</sup>。

### 问题与展望

由于多种影像技术均能评价 HCC 血管生成的结构与功能,因此如何对这些技术产生的数据进行合理的比较就成了一个问题。不同影像学家之间数据的比较也是如此。而临床要求用尽可能少的手段获得较多的有效信息。遗憾的是没有任何一种影像技术能单独反映 HCC 血管生成的全部内容。必须既综合性地又有针对性地选择影像技术。

肝脏的生理性运动对其血管生成的血管功能参数测定会带来测量误差,因此必须发展各种新的定量技术和设备来最大程度地减少。

HCC 血管生成是多步骤的复杂过程。其调控过程更为繁杂。目前研究多为体外或动物实验,抗血管生成治疗尚未广泛应用于临床。

然而,随着 HCC 血管生成机制研究的不断深入及影像学技术的持续进步。影像学在该领域的应用和研究将具有更广阔的前景。

### 参考文献:

- [1] 邵国良,周康荣,王建华. 血管生成与肝癌介入治疗[J]. 国外医学临床放射学,2000,1(1):22-25.
- [2] Von-Marschall Z, Cramer T, Hocker M, et al. Dual Mechanism of VEGF Upregulation by Hypoxia in Human Hcc[M]. Gut, 2001, 48(1):87-96.
- [3] Kim Y-B, Park YN, Park C. Increased Proliferation Activities of Vascular Endothelial Cells and Tumor Cells in Residual Hepatocellular Carcinoma Following Transcatheter Arterial Embolization [J]. Histopathology, 2001, 38(2):160-166.
- [4] 姜庆军,李慎江,刘仕远. 肿瘤血管生成及其影像的研究进展[J]. 国外医学临床放射学,2002,25(5):259-262.
- [5] Wild R, Ramakrishnan S, Sedgewick J, et al. Quantitative Assessment of Angiogenesis and Tumor Vessel Architecture by Comput-

- er-Assisted Digital Image Analysis; Effects of VEGF-Toxin Conjugate on Tumor MVD[J]. *Microvasc Res*, 2000, 59(3): 368.
- [6] Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, et al. Selective Ablation of Immature Blood Vessels in Established Human Tumors Follows VEGF Withdrawal[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(2): 159-165.
- [7] Gunga HC, Kirsh K, Rocker L, et al. VEGF in Exercising Humans under Different Environmental Conditions[J]. *Eur J Appl Physiol*, 1999, 79(6): 484-490.
- [8] Norio H, Hisashi T, Mitsuo T, et al. Hepatocyte Growth Factor Promotes Hepatocarcinogenesis Through c-Met Autocrine Activation and Enhanced Angiogenesis in Transgenic Mice Treated with Diethylnitrosamine[J]. *Oncogene*, 2002, 21(12): 1791.
- [9] Gale NW, Yancopoulos GD. Growth Factors Acting via Endothelial Cell-Specific Receptor Tyrosine Kinases: VEGFs, Angiopoietins, and Ephrins in Vascular Development[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(7): 1055-1066.
- [10] Ferrara N, Alitalo K. Clinical Applications of Angiogenic Growth Factors and their Inhibitors[J]. *Nat Med*, 1999, 5(6): 1359-1364.
- [11] Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel Cooption, Regression, and Growth in Tumors Mediated by Angiopoietins and VEGF[J]. *Science*, 1999, 284(5922): 1994-1998.
- [12] Nor JE, Christensen J, Moony DJ, et al. VEGF-Mediated Angiogenesis is Associated with Enhanced Endothelial Cell Survival and Induction of Bcl-2 Expression[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(2): 375-384.
- [13] Yoshiji H, Kuriyama S, Hicklin DJ, et al. KDR/Flk-1 is a Major Regulator of VEGF-Induced Tumor Development and Angiogenesis in Murine Hcc Cells[J]. *Hepatology*, 1999, 30(5): 1179-1186.
- [14] Yamaguchi R, Yano H, Jemura A, et al. Expression of VEGF in Human Hcc[J]. *Hepatology*, 1998, 28(1): 68-77.
- [15] Kim KW, Bae SK, Lee OH, et al. Insulin-Like Growth Factor II Induced by Hypoxia May Contribute to Angiogenesis of Human Hcc[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(2): 348-351.
- [16] Ogasawara S, Yano H, Lemura A, et al. Expressions of bFGF and its Receptors and their Relationship to Proliferation of Human Hcc Cell Lines[J]. *Hepatology*, 1996, 24(1-3): 198-205.
- [17] Keishi S, Tanaka, Terashi, et al. The Mechanisms of Angiogenesis in Hcc; Angiogenic Switch During Tumor Progression[J]. *Surgery*, 2002, 131(1): 135-141.
- [18] Gale NW, Yancopoulos GD. Growth Factors Acting via Endothelial Cell-Specific Receptor Tyrosine Kinases: VEGFs, Angiopoietins, and Ephrins in Vascular Development[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(8): 1055-1066.
- [19] Suri C, Tones PF, Patan S, et al. Requisite Role of Angiopoietin-1, a Ligand for the Tie-2 Receptor, During Embryonic Angiogenesis[J]. *Cell*, 1996, 87(7): 1171-1180.
- [20] Tanaka S, Mori M, Sakamoto Y, et al. Biologic Significance of Angiopoietin-2 Expression in Human Hcc[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(3): 341-345.
- [21] Gorrin-Rivas MJ, Arie S, Mori A, et al. Implication of Human Macrophage Metalloelastase and VEGF Gene Expression in Angiogenesis of Hcc[J]. *Ann Surg*, 2000, 231(1): 67-73.
- [22] Musso O, Rehn M, Theret N, et al. Tumor Progression is Associated with a Significant Decrease in the Expression of the Endostatin Precursor Collagen XVIII in Human Hcc[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(1): 45-49.
- [23] Yamashita YI, Shimada M, Hasegawa H, et al. Electroporation-Mediated Interleukin-12 Gene Therapy for Hcc in the Mice Model[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3): 1005-1012.
- [24] Kin M, Torimura T, Ueno T, et al. Angiogenesis Inhibitor TNP-470 Suppresses the Progression of Experimentally-Induced Hcc in Rats[J]. *Int J Oncol*, 2000, 16(2): 375-382.
- [25] Dhar DK, Naora H, Yamanoi A, et al. Requisite Role of VEGF Receptors in Angiogenesis of Hcc: a Comparison with Angiopoietin/Tie Pathway[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(1A): 379-386.
- [26] Miles KA, Charnsangave JC, Lee FT, et al. Application of CT in the Investigation of Angiogenesis in Oncology[J]. *Acad Radiol*, 2000, 7(2): 840-850.
- [27] Miles KA. Tumor Angiogenesis and its Relation to Contrast Enhancement on CT: a Review[J]. *Eur J Radiol*, 1999, 30(2): 198-205.
- [28] 陈卫霞, 闵鹏秋, 宋彬. 肝细胞癌螺旋 CT 同层动态扫描表现与肿瘤血管生成的相关性[J]. *中华放射学杂志*, 2001, 35(4): 247-252.
- [29] Byung KK, Hyung JS, Eon SP, et al. Hcc Correlation between VEGF Level and Degree of Enhancement by Multiphase Contrast-Enhanced CT[J]. *Invest Radiol*, 2001, 36(8): 487-492.
- [30] Mise M, Arie S, Higashitaju H, et al. Clinical Significance of VEGF and bFGF Gene Expression in Liver Tumor[J]. *Hepatology*, 1996, 23(2): 455-464.
- [31] Miles KA, Leggett DA, Lelley BB, et al. In Vivo Assessment of Neovascularization of Liver Metastases Using Perfusion CT[J]. *Br J Radiol*, 1998, 71(843): 276-281.
- [32] Brasch RC, Li KC, Husband JE, et al. In Vivo Monitoring of Tumor Angiogenesis with MRI[J]. *Acad Radiol*, 2000, 7(5): 812-823.
- [33] Yu JS, Kim KW, Lee JT, et al. Focal Lesions in Cirrhotic Liver: Comparing MRI During Arterial Portography with Gd-Enhanced Dynamic MRI[J]. *Yonsei Med J*, 2000, 41(5): 546-555.
- [34] Abramovitch R, Dafni H, Smouha E, et al. In Vivo Prediction of Vascular Susceptibility to VEGF Withdrawal: MRI of c6 Rat Glioma in Nude mice[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(19): 5012-5016.
- [35] 燕霞, 王滨. 肝细胞癌动态增强 MRI 表现特征与血管生成的相关性研究[J]. *医学影像学杂志*, 2002, 12(3): 161-165.
- [36] 潘平, 刘爱莲, 宋清伟. 肝癌磁共振成像与微血管密度及预后的相关性[J]. *中华放射学杂志*, 2002, 36(5): 420-424.
- [37] Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Patterns of Peripheral Enhancement in Breast Masses; Correlation of Findings on Contrast Medium Enhanced MRI with Histologic Features and Tumor Angiogenesis[J]. *JCAT*, 1997, 21(3): 421-430.
- [38] Blankenberg FG, Eckelman WC, Strauss HW, et al. Role of Radionuclide Imaging in Trials of Antiangiogenic Therapy[J]. *Acad Radiol*, 2000, 7(2): 851-867.