

介入热灌注化疗栓塞对肝癌患者血管内皮生长因子的影响

王 徽,孙志强,张北光,王 纯

(吉林省肿瘤医院,吉林 长春 130012)

摘 要: [目的] 探讨介入热灌注化疗栓塞对肝癌患者血管内皮生长因子(VEGF)的影响。[方法] 采用 ELISA 方法检测 60 例原发性肝癌患者(介入热疗组 30 例和常规介入组 30 例)治疗前后 VEGF 的变化,并对两组数据进行对比分析。[结果] 治疗前介入热疗组血清 VEGF 中位值为 256.42pg/ml,常规介入组为 255.16pg/ml;治疗后 1 周介入热疗组为 179.37pg/ml,较前下降;常规介入组 343.58pg/ml,较治疗前升高,两组比较均有显著性差异($P<0.05$)。介入热疗组 2 年生存率(70%)明显高于常规介入组(50%)。[结论] 介入热灌注化疗栓塞可抑制 VEGF 的产生,对减少肿瘤新生血管的形成、防止或降低肿瘤的复发起到积极的作用,其疗效优于常规介入疗法,是治疗中晚期肝癌的一种安全有效的方法。

关键词: 肝肿瘤;介入性热化疗;栓塞;血管内皮生长因子

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)12-0944-03

Effect of Interventional Hyperthermia Chemoembolization on Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Hepatocellular Carcinoma

WANG Hui, SUN Zhi-qiang, ZHANG Bei-guang, et al.

(Jilin Provincial Tumor Hospital, Changchun 130012, China)

Abstract: [Purpose] To observe the effect of interventional hyperthermia chemoembolization(IHCE) on serum vascular endothelial growth factor(VEGF) in patients with hepatocellular carcinoma. [Methods] A total of 60 cases with primary hepatocellular carcinoma were divided into two groups: IHCE group (30 cases) and conventional intervention chemoembolization (ICE) group (30 cases). The levels of VEGF were examined by ELISA method. [Results] Before treatment the median of VEGF was 256.42 pg/ml in IHCE group, while one week after treatment it was 179.37 pg/ml, with significant difference($P<0.05$). Before treatment the median of VEGF was 255.16 pg/ml in ICE group, while one week after treatment it was 343.58 pg/ml, with significant difference ($P<0.05$). The 2-year survival rate in IHCE group (70%) was higher than that in ICE group(50%)($P<0.05$). [Conclusion] IHCE inhibits producing VEGF, which plays a positive role in reducing the formation of vascular growth of neoplasm and preventing or reducing the recurrence of neoplasm. It is a safe and effective method in the treatment for advanced hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma; interventional heated chemotherapy; embolization; vascular endothelial growth factor

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)一直被公认为是治疗中晚期肝癌有效的首选方法,但有些肝癌患者尽管多次治疗,残留肿瘤细胞仍会再生新生滋养血管。究其原因,可能是由于栓塞后,有些肿瘤末梢血管因缺氧而暂时关闭,导致栓塞不充分,进而刺激残存肿瘤细胞分泌大量血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),诱导血管内皮细胞的增生,生成新的血管,进而引起肿瘤复发或转移^[1,2]。本文旨

在探讨应用介入热灌注化疗栓塞对肝癌患者血清 VEGF 的影响及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对 2006 年 7 月至 2009 年 2 月吉林省肿瘤医院收治的 60 例原发性肝癌患者进行介入热灌注化疗栓塞(interventional hyperthermia chemoembolization, IHCE)和常规介入化疗栓塞(intervention chemoembolization, ICE)2 种治疗方案的前瞻性随机

收稿日期:2012-11-27

基金项目:长春市科技局项目(编号:08SF24)

E-mail: wanghuizlyy@sohu.com

对照研究。将 60 例患者用信封法随机分成介入热灌注化疗栓塞组 (简称介入热疗组)30 例和常规介入化疗栓塞组 (简称常规介入组)30 例。介入热疗组: 男性 28 例,女性 2 例,年龄 33~75 岁,平均 52.6 岁; 常规介入组: 男性 26 例,女性 4 例,年龄 35~78 岁, 平均 54.7 岁; 临床分期(BCLC): 介入热疗组 B 期 24 例,C 期 6 例,联合微波消融 6 例,联合 ^{125}I 放射粒子植入 5 例; 常规介入组 B 期 25 例,C 期 5 例,联合微波消融 4 例,联合 ^{125}I 放射粒子植入 6 例。肝功能: 介入热疗组 A 级 16 例,B 级 14 例; 常规介入组 A 级 17 例,B 级 13 例。所有病例均参照原发性肝癌诊疗规范(2011 版)做出临床诊断。两组性别、年龄、分期、肝功能分级及病情程度差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 血清 VEGF 检测方法

1.2.1 标本采集

两组病例均采用晨起空腹 (禁食 $>8\text{h}$), 平卧采集肘静脉血 2ml 置于 EDTA 抗凝管, 室温静置 4h 后 3 000r/min 离心 10min, 吸取血浆后 -20°C 保存待测。

1.2.2 血浆 VEGF 浓度检测

采用深圳晶美生物工程有限公司提供的 VEGF-ELISA 试剂盒, 检测方法按试剂盒说明书进行, 测定结果在酶标仪 (主波长 450nm, 辅助波长 630nm) 上读取光密度值, 绘制标准曲线, 求得 VEGF 的相对含量。

1.3 操作方法

60 例肝癌患者均采用 Seldinger 法进行选择性肝动脉造影, 待确认肿瘤供血血管后, 介入热疗组根据肿瘤供血血管直径、残余正常肝脏的体积及肝功能情况及介入热疗机厂家 (珠海和佳医疗设备股份有限公司) 提供的温度, 通常温度设置为 $46\sim 50^{\circ}\text{C}$, 流速 0.3ml/s , 灌注时间为 30min。治疗方案: 奥沙利铂 $100\sim 120\text{mg}+5\%$ 葡萄糖溶液 540ml, 加入至热疗机的高压注射筒中进行热疗, 表柔比星 $30\sim 50\text{mg}$

或/和博莱平阳霉素 $8\text{mg}+$ 超液化碘油 $2\sim 15\text{ml}$ 充分混合后进行肿瘤末梢血管栓塞, 然后再用明胶海绵微粒或碎块进行强化栓塞。对肿瘤较大且滋养血管丰富者联合博莱平阳霉素, 加强肿瘤滋养血管的闭塞效果。常规介入组除奥沙利铂不加热外, 其余方案均与介入热疗组相同。治疗前及治疗后 1 周、1 个月分别取静脉血检测血常规、肝肾功能及 VEGF。

1.4 统计学处理

两组治疗前后血清 VEGF 浓度变化数据为非正态分布, 用中位数 (最小值~最大值) 表示, 介入热疗组和常规介入组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验方法, 同组内前后比较用 Signed Rank 配对秩和检验。计数资料组间比较用卡方检验。采用 SPSS 13.0 统计软件对各检验数据进行统计学分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血清 VEGF 浓度变化

治疗前两组 VEGF 浓度无明显差异 ($P>0.05$)。治疗后 1 周介入热疗组血清 VEGF 浓度比治疗前明显降低, 常规介入组血清 VEGF 浓度比治疗前轻度升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 两组比较介入热疗组降低明显 ($P<0.05$)。治疗后 1 个月两组

表 1 两组治疗前及治疗后 1 周、1 个月血清 VEGF 浓度 (pg/ml)

组别	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 1 个月
介入热疗组	256.42(70.73~1098.98)	179.37(7.57~1023.19) [#]	202.11(2.52~1050.98)
常规介入组	255.16(22.43~866.55)	343.58(15.15~808.44) [*]	186.95(12.63~464.85)

注: 所有数据括号前为中位数, 括号内为最小值和最大值。*: 与治疗前比较, $P<0.05$;
#: 与常规介入组比较, $P<0.05$ 。

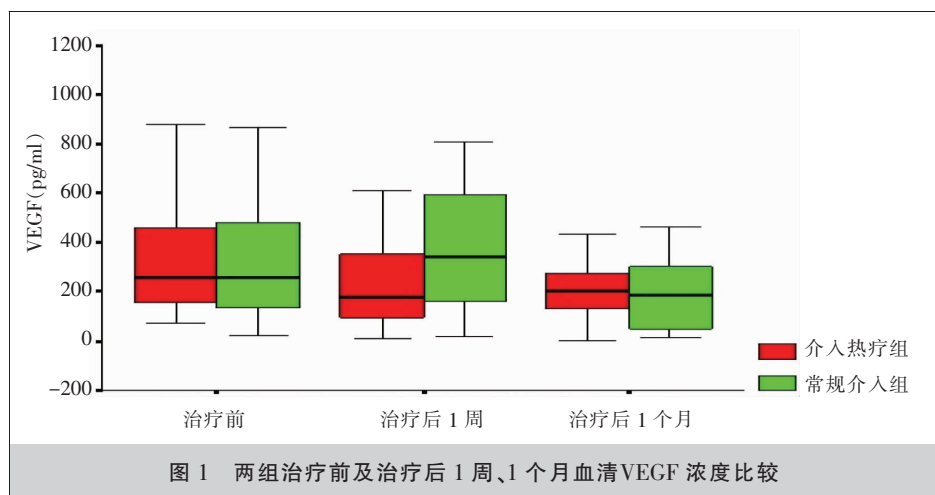


图 1 两组治疗前及治疗后 1 周、1 个月血清 VEGF 浓度比较

VEGF 浓度比治疗前均有所降低, 但无显著性差异 ($P>0.05$), 见表 1、图 1。

2.2 生存率比较

介入热疗组 1、1.5、2 年患者生存率分别为 90%、90%、70%; 常规介入组生存率分别为 70%、50%、50%; 介入热疗组 1、1.5、2 年生存率较常规介入组明显提高 ($P<0.05$)。

3 讨论

VEGF 在肿瘤生长和转移过程中的作用已经被证实^[3,4]。马捷等^[5]报道 VEGF 表达水平与门静脉癌栓形成有关, 有门静脉癌栓与肝内外转移的患者血清 VEGF 水平高于无门静脉癌栓及无肝内转移患者, 血清 VEGF 表达水平与肿瘤细胞侵袭转移有关。VEGF 促进肿瘤细胞侵袭转移的机制有以下方面: VEGF 通过诱导内皮细胞增殖、迁移, 调节尿激酶型纤溶酶原激活因子、纤溶酶原激活抑制因子等多种蛋白酶激活因子的表达, 促进细胞外基质降解, 增加微血管通透性, 最终导致新的基质及新生血管腔的形成; 另外 VEGF 可以降低癌细胞的间质黏附性, 使癌细胞更易发生分离、脱落。它还通过促进肝癌细胞的伪足增长增多, 使肝癌细胞移动能力加强。这些都为以 VEGF 为治疗靶点的肝癌抗血管生成治疗提供理论依据。Sawaji 等^[6]的实验证实, 热疗后肿瘤细胞 VEGF 的基因表达和蛋白质合成明显受到抑制, 血清 VEGF 水平明显降低。本组术前两组 VEGF 浓度无明显差异, 术后 1 周常规介入组 VEGF 浓度明显升高是因栓塞后短期内肿瘤缺血缺氧刺激血管内皮细胞和肿瘤细胞分泌 VEGF。介入热疗组血清 VEGF 浓度下降, 是因为热疗能够降低 VEGF 从而拮抗了栓塞后短期内肿瘤缺氧引起 VEGF 升高; 术后 1 个月常规介入组 VEGF 浓度也出现下降, 其原因可能为栓塞后 1 个月肿瘤细胞坏死更充分, 瘤负荷大幅减少所致。术后 1 个月介入热疗组出现 VEGF 浓度较常规介入组轻度上升, 究其原因可能为由于热疗引起末梢血管扩张, 栓塞充分, 导致肿瘤周边正常组织缺血时间相对延长, 刺激血管内皮细胞少量分泌 VEGF。两组生存期结果显示, 介入热疗组生存率较常规介入组明显提高 ($P<0.05$)。这足以证明介入热化疗栓塞能够抑制肿瘤的生长, 延长患者的生存期。

热化疗效果与肿瘤组织中心温度和加热的时间密切相关^[7], 在一定范围内, 肿块中心温度越高, 肿瘤坏死越完全, 但温度过高又可造成正常肝细胞损伤。动物实验及临床实践证明癌细胞凋亡的阈值温度为 41.5~43.5℃, 其持续时间为 30 min, 加热温度升高到 50℃时持续作用时间为 6~10 min。当温度升高到 60~105℃时, 癌细胞即刻发生凝固坏死, 甚至发生气化或炭化。吴良浩等^[8]的动物实验中发现以 43℃左右的温度持续加热 20 min 左右, 血管扩张, 血流加快。30 min 后, 血管收缩, 血流减慢。单纯灌注时间长于 30 min, 而同时做栓塞时, 因为顾虑到肿瘤血管收缩会令栓塞剂进入困难, 所以时间不应超过 30 min。为了探讨最佳的灌注温度, 张家兴等^[9]通过实验证实液体从导管口流出温度为 $(47.55 \pm 0.44)^\circ\text{C}$, 达到肿瘤的有效杀伤温度, 控制导管流出的温度在 45~50℃之间, 对正常肝组织不产生明显的损伤。本研究采用中低温热疗使肿瘤供血微动脉扩张, 适合病灶较小肝功能代偿较好的患者, 微动脉扩张后使更多的化疗药物进入肿瘤细胞内, 增加了肿瘤区域的化疗药物浓度, 能增加碘油沉积量。高温热疗适合病灶较大肿瘤血管丰富使肿瘤血管收缩闭塞, 癌细胞即刻发生凝固坏死, 但要尽量超选至病灶血管有利于保护正常肝组织, 从两组治疗结果比较, 介入性热化疗治疗肝癌疗效确切、安全。

参考文献:

- [1] 蒋道荣, 姚登福, 祝勇, 等. 肝癌组织血管内皮因子表达及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2004, 6(2): 158-160.
- [2] Sugimachi K, Tanaka S, Taguchi K, et al. Angiopoietin switching regulates angiogenesis and progression of human hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(11): 854-860.
- [3] Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2003, 23(20C): 1747-1753.
- [4] 吴岳光, 王元宇. 缺氧诱导因子-1 α 、VEGF 表达与胃癌肝转移及肿瘤血管生成的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(3): 214-216.
- [5] 马捷, 周晓军, 张泰和, 等. 人肝癌组织中 CD34 和血管内皮生长因子的表达及微血管密度的病理意义[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(4): 248-249.
- [6] Sawaji Y, Sato T, Takeuchi A, et al. Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppressing gene expression and production of tumor-derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro[J]. Br J Cancer, 2002, 86(10): 1597-1603.
- [7] Masunaga S, Ono K, Mitsumori M, et al. Clinical usefulness of determining the rate of thermal clearance within heated tumors[J]. Jpn J Clin Oncol, 1996, 26(6): 428-437.
- [8] 吴良浩, 陈新龙, 蒋红良. 犬大肝动脉热化疗的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10(6): 351-353.
- [9] 张家兴, 樊树峰, 郑家平, 等. 肝癌的介入性热化疗最佳灌注温度的探讨[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13(5): 450-452.