

· 实验研究 Experimental research ·

内皮抑素在兔 VX2 肝移植瘤介入治疗中的应用价值

蹇兆成, 孙业全, 王 滨, 梁淑娟, 刘 艳, 白旭明, 宁厚法

【摘要】 目的 探讨内皮抑素在兔 VX2 肝移植瘤介入治疗中的应用价值。方法 建立兔肝移植瘤模型, 随机分为对照组(NS, 10 只), TACE 组(Lipiodol + ADM, 10 只)和内皮抑素组(Lipiodol + ADM + ES, 10 只), 多排螺旋 CT 测量肿瘤大小, 计算肿瘤增长率(GR); 术后 1 周取出病理标本, 利用免疫组化染色及半定量 RT-PCR 法分别检测残瘤组织微血管密度(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)表达。结果 3 组肿瘤增长率分别为对照组 ($270.86 \pm 148.94\%$), TACE 组 ($-8.91 \pm 21.77\%$), 内皮抑素组 ($-20.40 \pm 36.07\%$), 3 组间相互比较, 对照组呈明显正增长, 与其余 2 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而 TACE 组与内皮抑素组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 各组的 MVD 值分别为 80.00 ± 17.14 (对照组), 84.22 ± 16.45 (TACE 组) 和 57.00 ± 13.26 (内皮抑素组), 内皮抑素组 MVD 值最低, 与另外 2 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组和 TACE 组之间差异性不明显 ($P > 0.05$); VEGF165 mRNA: 对照组为 (0.85 ± 0.056), TACE 组为 (1.10 ± 0.087), 内皮抑素组为 (0.72 ± 0.065), TACE 组表达水平最高, 与其余 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 兔 VX2 肝移植瘤的介入治疗中应用内皮抑素后, 肿瘤明显缩小, 肿瘤组织 VEGF 的表达减低, MVD 的分布减少, 提高了肿瘤的治疗效果。

【关键词】 肝肿瘤, 实验性; 化学栓塞, 治疗性; 新生血管化, 病理性; 动物, 实验

中图分类号: R73-36 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2009)-04-0285-05

Application of endostatin in interventional treatment for hepatic tumor: an experimental study in rabbits with VX2 hepatic implantation tumor JIAN Zhao-cheng, SUN Ye-quan, WANG Bin, LIANG Shu-juan, LIU Yan, BAI Xu-ming, NING Hou-fa. Medical Imaging Center, Hospital Affiliated to Weifang Medical University, Weifang 261031, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical application of angiogenesis inhibitor, endostatin, in interventional treatment for hepatic tumor by means of experimental study in rabbits with VX2 hepatic implantation tumor. **Methods** According to the method introduced in academic documents, the animal model of VX2 hepatic implantation tumor was established in 30 rabbits. The rabbits were equally and randomly divided into three groups, with 10 rabbits in each group. Group A, regarded as control group, was treated with normal saline. Group B, regarded as TACE group, was treated with transcatheter arterial chemoembolization (lipiodol + ADM) only. Group C (anti-angiogenic group) was treated with chemoembolization (lipiodol + ADM) combined with endostatin. Enhanced multi-slice CT scanning was performed before and after the procedure as well as before sacrifice of the rabbits. The tumor size and growth rate was measured and calculated. Seven days after the treatment, the rabbits were sacrificed and the tumor specimens were collected and sent for exams. Using immunohistochemical staining and RT-PCR technique, the expression of microvessel density (MVD) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the residual tumor were determined separately. **Results** The tumor growth rate in group A, B and C was ($270.86 \pm 148.94\%$), ($-8.91 \pm 21.77\%$) and ($-20.40 \pm 36.07\%$), respectively. In comparison, after the treatment the tumor size

in group A showed a marked positive enlargement. Significant difference in tumor growth rate existed between group A and other two groups ($P < 0.01$), while no significant difference in tumor growth rate existed between group B and group C ($P > 0.05$). The

基金项目: 山东省科技发展计划项目(2007GG30002032)和山东省卫生系统杰出学科带头人基金(2006-39); 山东省教育厅重点项目(J04E01); 潍坊医学院青年教师科研启动基金(KQ07021)

作者单位: 261031 山东省潍坊医学院附属医院影像中心(蹇兆成、孙业全、王 滨、刘 艳、白旭明、宁厚法), 潍坊医学院分子免疫学重点实验室(梁淑娟)

通信作者: 王 滨

MVD in group A, B and C was 80.00 ± 17.14 , 84.22 ± 16.45 and 57.00 ± 13.26 , respectively. The MVD in group C was the smallest, and there was a striking difference ($P < 0.05$) between group C and other two groups, while there was no remarkable difference ($P > 0.05$) between group A and group B. As for the expression of VEGF, the relative light intensity of the group B was 1.10 ± 0.087 , which was significantly higher than that of group A (0.85 ± 0.056) and of group C (0.72 ± 0.065), with $P < 0.01$. **Conclusion** For the interventional treatment of VX2 hepatic implantation tumor in rabbits, chemoembolization combined with endostatin is superior to simple TACE. It can depress the expression of VEGF, inhibit the angiogenesis of the tumor and reduce the tumor size, which are helpful to improve the therapeutic effect. (J Intervent Radiol, 2009, 18: 285-289)

【Key words】 liver neoplasm, experimental; chemoembolization, therapeutic; angiogenesis; animal experiment

TACE 是目前临床上治疗 HCC 的重要方法,但 TACE 术后肿瘤的复发和转移影响了其远期疗效。新生血管生成是复发和转移的关键步骤之一,因此在将 TACE 与血管生成抑制剂联合应用已成为研究的热点之一。我们通过建立兔 VX2 肝移植瘤模型,选取肿瘤增长率及治疗后残瘤组织内的微血管密度(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)作为检测指标,分析肿瘤生长及新生血管变化情况,评价血管生成抑制剂在肝癌介入治疗中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康成年新西兰纯种大白兔 30 只,由山东省农科院提供(许可证号:sxk-鲁-2004-0013),体重(2.7 ± 0.3)kg,雌雄不限。分笼饲养,室温 $24 \sim 26^\circ\text{C}$,湿度 $40\% \sim 70\%$ 。

1.1.2 肿瘤瘤株 VX2 荷瘤种兔由协和医科大学基础医学院提供(许可证号:scxk-京-2005-0002)。

1.1.3 主要药品及试剂 超液化碘油(法国 Guerbet 公司)、阿霉素(浙江海正公司)、内皮抑素(恩度,烟台麦得津生物工程有限公司)、鼠抗人 CD31 单克隆抗体(丹麦 Dako 公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 参照文献报道方法并加以改进建立兔 VX2 肝移植瘤模型^[1],种植后 2~3 周,超声监测肿瘤长至 $1 \sim 2\text{ cm}$ 时,即可作为符合条件的瘤兔。

1.2.2 分组与处理 将实验兔随机分为 3 组,每组 10 只。3 周左右行 TACE 术,对照组:经肝动脉缓慢注入生理盐水。TACE 组:阿霉素 2 mg/kg 与超液态碘油 0.2 ml/kg 充分混匀后经微导管缓慢注入,用生理盐水冲洗微导管后撤出导管。内皮抑素组:阿霉素 2 mg/kg 、超液态碘油 0.2 ml/kg 和内皮抑素 2 mg/

kg 充分混匀后经微导管缓慢注入,用生理盐水冲洗微导管后撤出导管。3 组的注入总剂量均为 10 ml 。

1.2.3 标本制备 所有动物均在术后 1 周处死,取出标本,沿轴位最大径将瘤块一分为二:一部分用 4% 甲醛固定,作免疫组化染色,修片时即以此最大径为切面,若瘤块过大则在此最大径切面上分别取瘤块中心和周边组织(或中心坏死灶周围和瘤块周边的组织)进行包埋;另一部分按要求修剪称量后放入冻存管液氮保存以备 RT-PCR 用。

1.2.4 影像学检查 介入治疗前后分别行超声和 CT 检查,观察碘油的沉积情况,并测量肿瘤的最大径和最小径,计算肿瘤增长率。

1.2.5 免疫组化染色及结果判定 将石蜡包埋的组织块作 $5\text{ }\mu\text{m}$ 连续切片,MVD 采用 (Envision) 法进行免疫组化染色,所用一抗为鼠抗人 CD31 单克隆抗体;操作步骤均按试剂盒说明书进行。磷酸盐缓冲液(PBS)替代一抗作为每次染色阴性对照,以乳腺癌阳性切片作为阳性对照。

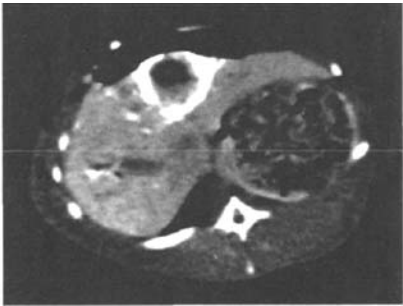
MVD 的计数方法:肿瘤组织及其邻近间质内,胞膜或胞质内出现棕黄色颗粒的内皮细胞或内皮细胞簇即被认为是单个微血管,只要它们与邻近的微血管、肿瘤细胞或其他结缔组织分开,就把它们作为一个微血管,计数参照 Weidner 等^[2]的方法,先在 40 倍显微镜下观察整张切片的血管分布情况,选择癌灶内微血管最密集的 3 个区域即“热点”,然后在 400 倍镜下计数每个区域中的血管数,取 3 个区域的平均值作为该只实验兔肿瘤组织的 MVD 值。

1.2.6 半定量 RT-PCR 检测 总 RNA 的提取按照 Trizol 试剂(invitrogen)说明书进行,以 $5\text{ }\mu\text{l}$ RNA 为模板,进行 cDNA 合成。取 $5\text{ }\mu\text{l}$ cDNA 在 Taq DNA 聚合酶作用下进行 PCR 反应。VEGF 基因和作为内参照的 $\beta\text{-actin}$ 基因的引物序列参考文献[3]设计,引物由上海生工生物工程公司合成。VEGF 上游引物:

5'-CAGTGAATTCGAGATGAGCTTCCTACAGCAC-3';下游引物:5'-CCTGGAATTCTC ACCGCCTCGGC-TTGTCAC-3';β-actin 上游引物:5'-CCTTCCTGCGC-ATGGAGTCTCTGG-3';下游引物:5'-GGAGCAATGATCTTGATCTTC-3'。反应体系 50 μl 反应条件:94℃ 预变性 5 min,94℃ 30 s,59℃ 30 s,72℃ 1 min,共 30 个循环,最后 72℃ 延伸 7 min。PCR 产物进行 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,应用凝胶成像系统(上海天能)测定电泳带光强度值。以 VEGF 与 β-actin 条带的光强度值的比值表示样本组织中 VEGF mRNA 的相对表达水平。



a 血管造影显示碘油在瘤区沉积



b 显示瘤区周边有环状高密度的碘化油沉积

图 1 血管造影和 MSCT 扫描图像

对照组术前、术后肿瘤体积变化较大,肿瘤生长迅速,TACE 组和内皮抑素组的肿瘤均为负增长,三组间比较 TACE 组与内皮抑素组和对照组之间差异均有统计学意义($P < 0.01$);但 TACE 组与内皮抑素组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

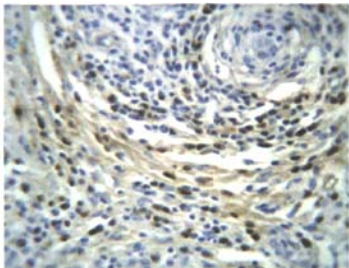
2.3 MVD 的分布情况

肿瘤微血管分布不均匀,以肿瘤周边和正常肝

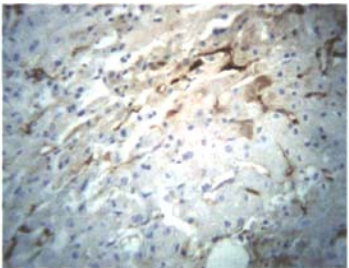
表 1 兔 VX2 肝移植瘤治疗前后肿瘤体积变化情况(10 只, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前肿瘤 体积(mm ³)	治疗后肿瘤 体积(mm ³)	肿瘤生长率 (%)
对照组	1.44 ± 0.36	4.91 ± 1.26	269.86 ± 148.94
TACE 组	1.51 ± 0.39	1.33 ± 0.27	-8.91 ± 21.77*
内皮抑素组	1.34 ± 0.41	1.02 ± 0.32	-20.40 ± 36.07*

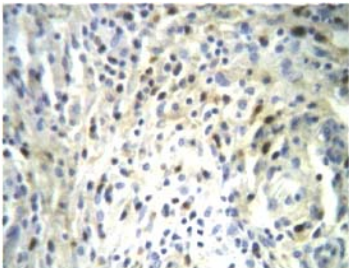
* 与对照组比较 $P < 0.01$ 。



a 对照组,肿瘤组织间质内微血管密集



b TACE 组,肿瘤组织间质内微血管较丰富



c 内皮抑素组,肿瘤组织间质内微血管稀疏

1.3 统计学处理

数据均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布资料采用单因素方差分析,显著水准为 0.05 (双侧)。采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 介入治疗后碘油沉积情况

血管造影图像可见碘油在瘤区周围呈环状沉积,MSCT 扫描可见瘤区有致密的高密度碘油沉积,呈团片状分布,多位于瘤区周边(图 1)。

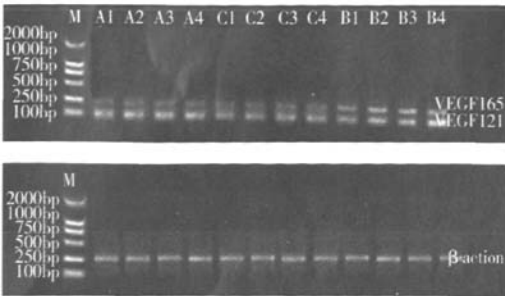
2.2 肿瘤增长率

组织之间的移行带较为密集,坏死区周围也常有密集分布(图 2)。本组 30 只兔中 CD31 阳性染色为 26 只,其中对照组和 TACE 组各 9 只,内皮抑素组为 8 只。对照组 (80.00 ± 17.14) 和 TACE 组 (84.22 ± 16.45) 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而内皮抑素组 MVD 值(57.00 ± 13.26)明显降低,与对照组和 TACE 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 VEGF 的表达情况

PCR 产物可见 2 条条带,分别对应 VEGF 121、VEGF 165(图 3)。其中 VEGF165 mRNA 的相对吸光度值,TACE 组表达水平最高,与另两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组与内皮抑素组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。VEGF 121 的总体变化趋势相对平稳,TACE 组表达水平最高,内皮抑

素组表达水平最低,但各组之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。



A1-A4: 对照组; B1-B4: TACE 组; C1-C4: 内皮抑素组

图 3 RT-PCR 法检测 VEGF mRNA 的表达

表 2 VEGF 在各组中的表达情况(10 只, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF121(A)	VEGF165(A)
对照组	1.00 ± 0.034	0.85 ± 0.056
TACE 组	1.13 ± 0.23	$1.10 \pm 0.87^*$
内皮抑素组	0.82 ± 0.093	$0.72 \pm 0.065^*$

与对照组比较 $^*P < 0.01$, 与 TACE 组比较 $^*P < 0.01$

2.5 MVD、VEGF 和肿瘤增长率之间的关系

相关性分析显示, 三组肿瘤的 VEGF 表达与 MVD 的分布呈正相关($r = 0.40$, $P < 0.05$); 三组肿瘤 VEGF 表达与肿瘤增长率之间无相关性($r = -0.27$, $P > 0.05$); MVD 的表达与肿瘤增长率之间也不具有相关性($r = 0.16$, $P > 0.05$) (表 3)。

表 3 MVD、VEGF 和肿瘤增长率之间的相关关系

参数	VEGF(r)	肿瘤增长率(r)
	(P)	(P)
MVD	0.40	0.16
	0.040	0.43
VEGF		-0.27
		0.15

正态分部资料用 pearson 相关

3 讨论

内皮抑素是目前已经应用到临床的血管生成抑制剂, 我们将其与 TACE 联合应用到兔肝移植瘤的治疗中。MVD 被认为是评价肿瘤新生血管的金标准^[4], VEGF 是众多促血管生成因子中效力最强也是研究最多的因子之一, 因此选取这 2 项指标观察联合治疗后肿瘤新生血管的变化情况; 同时计算治疗前后的肿瘤增长率, 综合评价内皮抑素在 TACE 术中的应用价值。

3.1 TACE 对 VEGF 表达及肿瘤新生血管的影响

VEGF 表达以 VEGF 121 和 VEGF 165 为主, 其余剪接体未见明显表达, 与对照组和内皮抑素组比较, TACE 组残瘤组织的 VEGF 表达明显增高, 这与

国内外众多研究结果以及我们前期课题的结果一致^[57]。VEGF 主要是在缺氧状况下诱导产生的促血管生成因子, TACE 术导致的缺氧可以激活 VEGF 启动子区, 上调 VEGF 的表达。同时在对 MVD 值的检测中, 我们发现单纯 TACE 术后残瘤组织中 MVD 也较密集, 这主要是因为 TACE 通过栓塞肿瘤的主要供血动脉以引起瘤细胞的缺血坏死, 对肿瘤的新生血管作用不大, 相反由于栓塞后 VEGF 表达的增多, 促进了残余肿瘤组织新生血管的形成, MVD 值也呈增高趋势, 这与国内学者的研究结果一致^[8, 9]。

3.2 TACE 联合应用内皮抑素后对肿瘤 VEGF 表达及新生血管的影响

TACE 联合应用内皮抑素后, VEGF 表达水平与单纯 TACE 比较明显降低, 表明内皮抑素可以通过直接减少 VEGF 的表达量以抑制肿瘤血管的新生。内皮抑素组与对照组 VEGF 的总体表达水平相当, 考虑原因为 VEGF 受到 2 种相反作用因素 (TACE 和内皮抑素) 的共同调节后, 其表达水平与对照组相比变化不大, 同时也说明应用内皮抑素后可抑制单纯 TACE 对 VEGF 表达的上调。本实验中内皮抑素组肿瘤组织内的 MVD 值明显下降, 表明内皮抑素具有抑制肿瘤新生血管生成的作用, 主要机制可能包括: ①降低 VEGF 的表达量, 减少其他促血管生成因子及其受体的表达量, 竞争性阻断诱导血管生成的信号传导通路, 主要作用因子为 VEGF 和 bFGF。②抑制金属蛋白酶活性, 阻止细胞外基质降解。③抑制内皮细胞迁移的同时诱导内皮细胞凋亡^[10]。

3.3 TACE 联合应用内皮抑素后对肿瘤增长率的影响

VX2 肿瘤细胞株起源于 Shope 肉瘤, 对照组肿瘤生长仍然具有肉瘤生长的特性, 生长速度快, 恶性程度高。TACE 组与内皮抑素组肿瘤均明显缩小, 说明 TACE 对肝癌治疗的近、中期疗效较为确定。内皮抑素组肿瘤体积较 TACE 组缩小明显, 但差异无统计学意义, TACE 组肿瘤体积缩小超过 30% 的比率为 10%, 而内皮抑素组的比率达到 60%, 我们将在以后的工作中扩大样本量, 延长术后观察时间以确定 TACE 联合应用内皮抑素后对肿瘤生长率有无影响。

3.4 VEGF、MVD 和肿瘤增长率三者之间的关系

在肿瘤向正常肝组织的移行区域以及肿瘤坏死周边残余的癌巢内 MVD 值较高, 新生血管化活跃, VEGF 表达水平也明显增高, 提示 VEGF 的表达

与新生血管化部位的一致性,说明 VEGF 作为一个调节因子与肝癌微血管的生成有一定的相关性,但肿瘤微血管的变化并不完全取决于 VEGF 还与其他因素有关,其机制尚需进一步明确。在本实验中,肿瘤增长率与 VEGF 和 MVD 之间无明显相关性,考虑主要原因为术后观察时间太短。

综上所述,内皮抑素应用到兔肝移植瘤的介入治疗中可以明显降低肿瘤 VEGF 的表达,并可显著减少肿瘤新生血管的形成,抑制肿瘤生长,有望提高肝癌的远期疗效,并为血管生成抑制剂在临床的应用提供一定的理论依据。

[参考文献]

- [1] Chen JH, Lin YC, Huan YS, et al. Induction of VX2 carcinoma in rabbit liver: comparison of two inoculation methods[J]. Lab Anim, 2004, 38: 79 - 84.
- [2] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147: 9 - 19.
- [3] Ozaki NK, Beharrp KD, Nishihara KC, et al. Regulation of retinal vascular endothelial growth factor and receptors in rabbits exposed to hyperoxia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43: 1546 - 1557.
- [4] An FQ, Matsuda M, Fujii H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in surgical specimens of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126: 153 - 60.
- [5] 王 滨, 徐 辉, 曹贵文, 等. 肝动脉硬化性癌对肝癌肿瘤新生血管生成及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39: 204 - 206.
- [6] Laforga JB, Aranda FI. Angiogenic index: a new method for assessing microvasculature in breast carcinoma with possible prognostic implications[J]. Breast J, 2000, 6: 103 - 107.
- [7] Ozaki NK, Beharrp KD, Nishihara KC, et al. Regulation of retinal vascular endothelial growth factor and receptors in rabbits exposed to hyperoxia. Invest Ophthalmol[J]. Vis Sci, 2002, 43: 1546 - 1557.
- [8] Wang B, Gao ZQ, Xu H, et al. The effect of transcatheter arterial chemoembolization on angiogenesis and the expression of VEGF in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2004, 91: 12.
- [9] 郑延波, 徐 克. 缺氧诱导因子-1 α 在兔 VX2 肝癌模型 TACE 术后的表达及其临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 334 - 338.
- [10] Hajitou A, Grignet C, Devy L, et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells [J]. FASEB J, 2002, 16: 1802 - 1804.

(收稿日期:2008-10-30)

·消 息·

第六届西部介入放射学术会议征文通知

根据 2007 年第五届西部介入放射学术会议(昆明)会议上确定第六届西部介入放射学术会于 2009 年 8 月在宁夏银川市召开。本次大会由宁夏医学会、介入放射学杂志共同主办,宁夏医科大学附属医院协办。

本次大会主题为肿瘤介入治疗,血管、非血管介入治疗,并发症的防治、介入护理等方面的最新进展。会议将邀请国内著名介入放射影像学专家作专题讲座,同时就国际、国内介入放射影像学技术的最新进展进行广泛交流。参加会议者,将获得 I 类继续教育学分证书。

现将会议征文有关事项通知如下

一、正文内容:肿瘤介入治疗,血管、非血管介入治疗,个案报道,经验总结,并发症的防治、介入护理等方面。

二、征文要求

(一)凡已在全国性学术会议上或公开发行的刊物上发表过的论文,不予受理。

(二)格式要求:提交摘要(800 ~ 1 000 字)或全文(2 000 ~ 3 000 字),四号字体。文稿顺序为:题目、单位、邮编、作者姓名、摘要内容(包括目的、方法、结果)。

(三)投稿方式:一律以电子邮件的形式投稿并以邮件形式给以回复,不接收书面投稿,所有邮件以 word 格式保存并发送 E-mail 邮箱:guoyulin66@163.com 或 jgh0951@163.com

三、截稿日期:2009 年 6 月 30 日

四、凡单位或个人邀请外宾参加会议并拟进行学术交流者请与会议秘书组联系。

联系人:宁夏医科大学附属医院放射科金国宏(办公室电话:0951-6744423)。

有其他相关事宜,请与大会秘书组联系。

联系人:宁夏医科大学附属医院放射科主任郭玉林(办公室电话:0951-6744423 手机:13995176284)。

内皮抑素在兔VX2肝移植瘤介入治疗中的应用价值

作者: 蹇兆成, 孙业全, 王滨, 梁淑娟, 刘艳, 白旭明, 宁厚法
作者单位: 蹇兆成, 孙业全, 王滨, 刘艳, 白旭明, 宁厚法(山东省潍坊医学院附属医院影像中心, 261031), 梁淑娟(潍坊医学院分子免疫学重点实验室)
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2009, 18(4)
被引用次数: 0次

参考文献(10条)

1. Chen JH, Lin YC, Huan YS, et al. Induction of VX2 carcinoma in rabbit liver: comparison of two inoculation methods[J]. Lab Anim, 2004, 38:79-84.
2. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147:9-19.
3. Ozaki NK, Beharrp KD, Nishihara KC, et al. Regulation of retinal vascular endothelial growth factor and receptors in rabbits exposed to hyperoxia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43:1546-1557.
4. An FQ, Matsuda M, Fujii H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in surgical specimens of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126:153-60.
5. 王滨, 徐辉, 曹贵文, 等. 肝动脉化疗栓塞对肝癌肿瘤新生血管生成及血管内皮生长因子表的影响[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39:204-206.
6. Laforga JB, Aranda FI. Angiogenic index: a new method for assessing microvasculature in breast carcinoma with possible prognostic implications[J]. Breast J, 2000, 6:103-107.
7. Ozaki NK, Beharrp KD, Nishihara KC, et al. Regulation of retinal vascular endothelial growth factor and receptors in rabbits exposed to hyperoxia. Invest Ophthalmol[J]. Vis Sci, 2002, 43:1546-1557.
8. Wang B, Gao ZQ, Xu H, et al. The effect of transcatheter arterial chemoembolization on angiogenesis and the expression of VEGF in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2004, 91:12.
9. 郑延波, 徐克. 缺氧诱导因子-1 α 在兔VX2肝癌模型TACE术后的表达及其临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16:334-338.
10. Hajitou A, Grignet C, Devy L, et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells[J]. FASEB J, 2002, 16:1802-1804.

相似文献(6条)

1. 期刊论文 牛焕章. 顾宁. 余辉. 邓钢. 郭金和. 何仕诚. 陈晟. 马明. 徐睿智. 李国昭. 滕皋军. NIU Huan-zhang. GU Ning. YU Hui. DENG Gang. GUO Jin-he. HE Shi-cheng. CHEN Sheng. MA Ming. XU Rui-zhi. LI Guo-zhao. TENG Gao-jun 碘油磁液经肝动脉栓塞热疗兔VX2肝癌的实验研究 - 中华放射学杂志2010, 44(3)

目的 探讨碘油磁液经肝动脉栓塞热疗术对荷瘤兔肝、肾功能的影响及其疗效. 方法 VX2兔肝癌模型32只, 数字表法随机等分成4组: 碘油磁液栓塞热疗组(A组)、碘油磁液栓塞组(B组)、单纯碘油栓塞组(C组)、对照组(D组). A、B两组实验兔经肝动脉注入碘油磁液0.5~0.8 ml栓塞病灶, C组实验兔仅用碘油栓塞. 栓塞后仅A组实验兔在交变磁场下诱导热疗. 实验兔分别于栓塞或栓塞热疗术前1 d和术后1、7、14 d经耳缘静脉取血, 行肝、肾功能检查. 肝功能指标选取丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST), 肾功能指标选取血清尿素氮(BUN)和血清肌酐(Cr). 栓塞术前、术后即刻、术后7、14 d行CT扫描并随访, 观察碘油磁液或碘油在瘤内沉积分布情况并分别测量肿瘤大小. 术后14 d处死实验兔, 完整切取肝脏、脾、肾和肺, 作病理检查. 各组测量数据以重复测量方差分析进行统计学分析. 结果 A组实验兔术前1 d和术后1、7、14 d ALT分别为(43.9 \pm 19.0)、(795.1 \pm 327.1)、(67.0 \pm 9.3)、(41.9 \pm 10.8)U/L, AST分别为(50.2 \pm 13.6)、(1011.2 \pm 655.9)、(62.4 \pm 24.1)、(51.6 \pm 7.9)U/L; B组ALT分别为(45.0 \pm 19.1)、(580.8 \pm 160.4)、(67.2 \pm 31.0)、(47.6 \pm 7.2)U/L, AST分别为(52.9 \pm 20.3)、(735.2 \pm 186.1)、(57.9 \pm 24.8)、(50.9 \pm 9.8)U/L; C组ALT分别为(47.4 \pm 14.6)、(558.5 \pm 167.8)、(63.5 \pm 21.9)、(48.0 \pm 9.3)U/L, AST分别为(51.8 \pm 9.5)、(752.5 \pm 112.0)、(56.5 \pm 20.6)、(51.4 \pm 8.6)U/L; 术后1 d ALT和AST较术前和D组明显升高(P值均<0.01), 术后7、14 d所测值与术前比较差异无统计学意义. 栓塞术前4组实验兔BUN和Cr值组间和组内比较, 差异均无统计学意义. 术后7 d CT示A、B、C 3组瘤区碘油磁液和碘油沉积分布与栓塞或栓塞热疗前相比无明显变化. 术后14 d CT示A组瘤区碘油磁液沉积更集中、密实, B、

C两组共5例肿瘤瘤周碘油磁液或碘油移位、部分消失。术后14 d, A组肿瘤体积 $[(6.1 \pm 0.6) \text{ cm}^3]$ 较术前 $[(7.8 \pm 1.4) \text{ cm}^3]$ 平均缩小约21.7% ($F=17.56, P<0.01$)。而术前B、C两组肿瘤体积分别为 (7.9 ± 1.1) 、 $(7.8 \pm 0.9) \text{ cm}^3$, 治疗后14 d分别为 (9.1 ± 0.8) 、 $(9.3 \pm 1.0) \text{ cm}^3$, 较术前平均增大16.2%、18.9% (F 值分别为25.23、55.50, P 值均 <0.01)。病理检查, 栓塞14 d后, A组肿瘤坏死均达80%以上, B、C两组肿瘤坏死约30%~50%。结论 碘油磁液对兔VX2肝癌行选择性肝动脉栓塞热疗是安全有效的, 具有可行性。

2. 期刊论文 吴文娟. 崔慧先. 邹英华. 钟志伟. 刘向东. 李海涛. 樊新云. 南月敏. [WU Wen-juan. CUI Hui-xian. ZOU](#)

[Ying-hua. ZHONG Zhi-wei. LIU Xiang-dong. LI Hai-tao. FAN Xin-yun. NAN Yue-min](#) 三氧化二砷-碘油化疗栓塞对兔

[肝移植瘤转移及与血管形成关系的研究 -中华放射学杂志2007, 41 \(2\)](#)

目的 观察三氧化二砷(As203)-碘油经肝动脉化疗栓塞对兔VX2肝移植瘤生长及转移的影响及与血管形成的关系。方法 48只家兔肝内肿瘤种植后2周, 完全随机法分为4组, 经肝动脉插管分别给予不同处理, 实验组生理盐水灌注组、单纯碘油栓塞组、阿霉素-碘油栓塞组及As203-碘油栓塞组。治疗后1周, 免疫组织化学测定肿瘤区的微血管密度(MVD), 治疗后3周, 测量计算肝移植瘤的体积、坏死面积, 观察肝内、双肺及其他器官肿瘤转移的发生率。结果 治疗后1周, 各组MVD分别为 (21.8 ± 5.3) 、 (23.4 ± 3.9) 、 (22.4 ± 4.50) 、 (14.3 ± 3.4) 条/400倍视野 ($F=11.246, P=0.000$)。As203-碘油栓塞治疗组与其他组相比差异有统计学意义; 肿瘤植入后5周, 各处理组肿瘤体积分别为 (35.5 ± 7.1) 、 (21.2 ± 8.3) 、 (20.7 ± 9.1) 、 $(11.8 \pm 3.7) \text{ cm}^3$ ($F=21.203, P=0.000$)。单纯碘油栓塞组、阿霉素-碘油栓塞组及As203-碘油栓塞组与生理盐水灌注组相比差异有统计学意义 (q 值分别为6.723、6.940、11.119, $P<0.05$)。As203-碘油栓塞组与单纯碘油栓塞及阿霉素-碘油栓塞组相比差异有统计学意义 (q 值分别为4.398、4.178, P 值均 <0.05)。各组肿瘤坏死面积间差异无统计学意义 ($F=1.284, P=0.292$)。As203-碘油栓塞治疗组双肺转移结节数少于其他组 ($H=14.983, P=0.002$)。结节直径小于其他组 ($F=4.580, P=0.007$)。差异有统计学意义。腹腔转移淋巴结结片显示As203-碘油栓塞治疗组腹腔淋巴结转移少于其他组 ($H=9.148, P=0.027$)。双肺转移结节的数目、直径及腹腔转移淋巴结与肿瘤的微血管密度呈正相关 ($P<0.05$)。结论 As203-碘油联合经肝动脉栓塞治疗, 抑制兔肝移植瘤的生长, 抑制肿瘤的肺及腹腔淋巴结转移, 其抑制转移的机制可能与抑制肿瘤血管形成有关。

3. 期刊论文 动脉栓塞治疗兔肝VX2肿瘤疗效的超声观察 -中华超声影像学杂志2005, 14 (10)

目的探讨二维超声、能量多普勒超声造影及免疫组化方法观察肝动脉三氧化二砷(As203)碘油栓塞对兔肝移植瘤生长、血管形成的影响。方法 32只家兔肝内肿瘤种植后2周, 随机分为4组(每组8只): 生理盐水灌注组、As203灌注组、单纯碘油栓塞组、As203碘油栓塞组, As203的用量为2 mg/kg。治疗后1周, 超声观察肿瘤大小, 计算肿瘤生长率, 能量多普勒超声造影监测肿瘤内血流, 根据造影前后血流的丰富程度计算肿瘤内血管平均密度(MCVD)。病理切片观察肿瘤的坏死面积, 计算坏死率。免疫组化方法测定肿瘤区的微血管密度(MVD)。结果经肝动脉治疗后1周, 各栓塞治疗组肿瘤生长受到明显抑制, 与非栓塞组间差异具有显著性意义 ($P<0.05$)。As203碘油栓塞组肿瘤坏死率大于其他组 ($P<0.05$)。造影前后超声显示栓塞组肿瘤区血流较未栓塞组明显减少 ($P<0.05$)。造影前栓塞组间血流显示差异无显著性意义 ($P>0.05$)。造影后As203碘油栓塞组残余肿瘤区血流低于单纯碘油栓塞组 ($P<0.05$)。单纯碘油栓塞后, 残余肿瘤区的MVD略有升高 (23.4 ± 4.7)。与生理盐水对照组MVD (21.8 ± 6.3)相比, 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。As203碘油栓塞组残余瘤区的MVD减低, 为 15.1 ± 3.2 ($P<0.05$)。结论 As203碘油栓塞可抑制肿瘤生长, 增加肿瘤的坏死率, 抑制肿瘤血管新生。能量多普勒超声造影有利于发现栓塞后残余肿瘤血流。

4. 期刊论文 李欣. 冯敢生. 郑传胜. 乔连铭. 周承凯 肝动脉化疗栓塞对肿瘤血管生成影响的实验研究 -中华放射学杂志2002, 36 (8)

目的研究化疗栓塞术后残存肿瘤组织中微血管密度(microvessel density, MVD)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达情况及其意义。方法 60只大鼠Walker-256肝癌模型用简单随机抽样法随机分为3组, 每组20只。对照组: 经肝动脉灌注生理盐水 $0.2 \sim 0.3 \text{ ml}$; 单纯化疗组: 灌注5-氟尿嘧啶(5-Fu)20 mg/kg; 化疗栓塞组: 灌注超液态碘油0.5 ml/kg及5-Fu 20 mg/kg。术后2周用免疫组织化学(简称免疫组化)方法检测各组von-Willebrand factor (VWF因子)、VEGF及bFGF的表达情况, 对VWF因子阳性血管内皮进行MVD计数。并结合其病理分布特征进行分析。结果对照组、单纯化疗组及化疗栓塞组MVD值分别为 80.84 ± 24.24 、 83.05 ± 20.29 及 85.20 ± 23.91 (血管个数/视野), VEGF阳性率分别为75%、75%及85%, bFGF阳性率分别为30%、25%及30%。各组间均无统计学差异 ($F=0.193, \times 2=0.449, 0.141, P$ 值均 >0.05)。MVD与VEGF之间存在较好的相关性 ($r=0.452, F=23.292, P<0.01$)。结论化疗-碘油栓塞对肿瘤新生血管的形成影响较小。新生血管的形成及VEGF的表达对栓塞后侧支循环的建立、残存组织血供重建起到了重要的作用。

5. 期刊论文 乔连铭. 冯敢生. 李欣. 郑传胜. 梁惠民 化疗栓塞对大鼠Walker-256肝肿瘤移植模型微血管密度、VEGF和

[bFGF表达的影响 -吉林大学学报\(医学版\)2004, 30 \(1\)](#)

目的: 用大鼠Walker-256肝肿瘤移植模型研究化学栓塞对肿瘤微血管密度(MVD)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(bFGF)表达的影响。方法: 60只大鼠肝肿瘤模型在种植后第14天随机分成3组, 分别经肝动脉注入超液态碘油0.5 mL (A组)、超液态碘油0.5 mL加5-Fu 20 mg·kg⁻¹ (B组)和生理盐水0.5 mL (对照组)。于术后第7天取肝脏标本, 免疫组化法检测肿瘤组织MVD、VEGF和bFGF的表达, 同时分析VEGF表达强度与MVD的相关性。结果: 各组MVD差异无显著性 ($P>0.05$); A组和B组瘤内VEGF阳性率和平均染色强度明显高于对照组 ($P<0.05, P<0.01$)。而A组与B组之间差异无显著性 ($P>0.05$)。VEGF表达强度与MVD呈显著正相关 ($r=0.451, P<0.01$)。bFGF阳性率和平均染色强度各组差异无显著性 ($P>0.05$)。结论: 化疗药物栓塞后残存瘤组织具有丰富的血供, 提高了残存肿瘤组织VEGF的表达, VEGF和MVD可能在术后肿瘤血供的重建中起重要作用。

6. 期刊论文 马明平. 胡道予. 周义成. 胡国栋 经肝动脉化疗栓塞加血管生长抑制剂对兔肝移植瘤生长及转移的影响

[-临床放射学杂志2002, 21 \(1\)](#)

目的观察经肝动脉化疗栓塞术(TACE)后血管生长抑制剂TNP-470治疗对兔VX2肝移植瘤生长及转移的抑制作用。材料与方法将VX2肿瘤接种于日本大白兔的肝脏内, 植入2周后将45只携有肿瘤的实验兔随机分为对照组、单纯TACE治疗组及TACE术后TNP-470治疗组, 分别给予不同的处理。TACE术后TNP-470治疗组于TACE术后3天给予TNP-470静脉灌注, 隔日1次, 剂量为30mg/kg体重, 共治疗9次。植入肿瘤后5周处死动物, 测量肝移植瘤的大小、坏死面积, 观察肝内及双肺转移的发生率。结果 5周末对照组肝移植瘤体积 $26.5 \pm 6.5 \text{ cm}^3$, 平均坏死率 $35.5 \pm 9.2\%$ 。单纯TACE治疗组肝移植瘤体积约 $19.9 \pm 7.3 \text{ cm}^3$, 平均坏死率 $52.4 \pm 17.8\%$ 。TACE术后TNP-470治疗组移植瘤平均体积 $14.7 \pm 4.6 \text{ cm}^3$, 平均坏死率 $69.5 \pm 12.6\%$ 。各组之间对比有显著性差异 ($P<0.05$)。肝内及双肺转移率分别为: 对照组: 15/15 (100%)、11/15 (73.3%)。单纯TACE治疗组: 15/15 (100%)、10/15 (66.7%)。两组之间无显著性差异 ($P>0.05$)。TACE术后TNP-470治疗组肝内及双肺转移率分别为7/15 (46.7%)、5/15 (33.3%), 与前两组比较有显著性差异 ($P<0.05$)。结论单纯TACE治疗虽然能抑制肝移植瘤的生长, 但对其转移无明显抑制作用。TACE术后血管生长抑制剂TNP-470治疗可以进一步抑制肝移植瘤的生长并可能对其转移有抑制作用。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200904013.aspx

授权使用: 中国科学技术大学(zgkx.jsdx), 授权号: 4c83d43a-b7b1-4784-88fe-9df60171a2c7

下载时间: 2010年9月19日