

· 综述 ·

肝癌的微血管生成及其在介入治疗中的意义

高宗恩, 任晓萍, 庞闽厦, 孙 鹏

1971 年 Folkmar^[1]首先提出了肿瘤血管生成 (Angiogenesis, AG) 理论, 即肿瘤的持续生长依赖于 AG, 这是近年来开展相关研究的起点, 继之而起的抗 AG 治疗为临床肿瘤治疗学开辟了一条新途径。肝癌作为富血供肿瘤, AG 对其快速增长及栓塞后的侧支循环形成起着重要作用。近年来有关肝癌的 AG 与抗 AG 治疗取得了较大进展。

一、血管生成的调控因子

(一) 血管生成促进因子

1. 血管内皮生长因子 (VEGF): 肿瘤细胞产生的 VEGF 是目前已知作用最强的 AG 促进因子, 主要通过增加微血管通透性, 诱导内皮细胞分裂、增殖、迁移, 而促进 AG。一般认为缺氧是上调 VEGF 表达的主要原因, 通过激活 VEGF 基因转录和增强 VEGF mRNA 的稳定性而促进 VEGF 基因表达, 在这一过程中缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 具有重要作用^[2,3]。

Jinno 等^[4]报道血浆 VEGF 水平在正常人、慢性肝炎组、肝硬化组和肝癌组依次增高, 肝癌组显著高于其他 3 组。Dhar 等^[5]在 38 例 HCC 中发现 VEGF 及其受体水平显著增高, 癌周肝组织则否。另有研究发现血清 VEGF 增高预示有 HCC 扩散和门静脉受侵等病情进展特征, 并与肿瘤微血管密度 (MVD) 显著相关^[6]。而其他一些 AG 相关因子则是通过 VEGF 而起作用, 如转化生长因子、环氧化酶-2 (Cox-2)、Stat-3、Ang-2 等, 说明 VEGF 的表达在 AG 过程中起关键作用。

2. 碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF): bFGF 主要促使内皮细胞分裂, 并诱导其产生蛋白溶酶, 后者溶解细胞外基质, 便于内皮细胞穿越生芽。El-Assal 等^[7]发现, HCC 中 bFGF 表达水平与 MVD 直接相关 ($P = 0.0001$), 表明 bFGF 在 HCC 中有促 AG 作用。而周俭等^[8]的研究表明, bFGF 在肝癌组织中表达仅

45.9% (而 VEGF 为 75.4%), 因此认为 bFGF 在 HCC 的 AC 中可能不起主导作用, 而是协同其他 AG 因子如 VEGF 增强肿瘤的 AG。

3. 血小板源性生长因子 (PDGF): PDGF 能引起成纤维细胞、平滑肌细胞和单核细胞的增生和游走, 刺激血管内皮细胞增生与趋化。Guo 等^[9]对 27 例 HCC 的研究表明, PDGF 阳性率为 51.9%, 阳性患者的 MVI (136.1 ± 31.0) 明显高于 PDGF 阴性者 (61.1 ± 15.8 , $P < 0.05$), 而且 PDGF 的过度表达与 HCC 细胞分化低和向门静脉侵袭行为相关联。另有研究表明 PDGF 在 HCC 中高表达率, 与门静脉癌栓形成及肿瘤的 TNM 分期相关^[10]。

4. 其他血管生成促进因子: 还有一氧化氮合酶、基质金属蛋白酶、肿瘤坏死因子- α 、肝细胞生长因子等。由肿瘤血管内皮细胞和肿瘤细胞产生的内源性一氧化氮可扩张肿瘤组织中的血管、增加血管通透性, 促进 AG。基质金属蛋白酶则与多种肿瘤细胞的侵袭和转移呈正相关。

(二) 血管生成抑制因子

1. 血管抑素 (angiostatin, AS): AS 是由肿瘤细胞分泌的酶蛋白降解纤溶酶原的产物, 可选择性抑制内皮细胞增生, 阻碍 AC 和肿瘤转移灶的建立。Xu 等^[11]采用重组腺病毒介导的 AS, 经门静脉持续注入 6 个月, 新生血管明显受抑, 肿瘤细胞大量凋亡, 显著抑制了瘤块增长及肝内转移, 延长了生存时间。而在鼠肝癌模型中 AS 所具有的强大抗癌活性与其抑制 AG 或 MVD 降低相关^[12,13]。

2. 内皮抑素 (endostatin, ES): ES 是胶原 X Ⅷ的降解产物, 能特异抑制内皮细胞增生, 诱导肿瘤细胞凋亡, 从而抑制原发肿瘤的生长和转移。由腺病毒介导的 ES 对鼠人肝癌细胞 SMMC7721 模型的研究表明, ES 通过抑制内皮细胞增生抑制 SMMC7721 的生长^[14]。Dhar 等^[15]通过测定 33 例 HCC 术前未治患者血清 ES、VEGF 和 bFGF, 显示 ES 及 bFGF 术后较术前显著下降, VEGF 与 ES 呈负相关, 并发现组织 ES 表达与血清 ES 水平相一致 ($P = 0.01$)。Musso 等^[16]在人 HCC 中对 ES 前体胶原蛋白 X-Ⅷ的研究表明, 低胶原蛋白 X、Ⅷ者 MVD 高, 而高胶原蛋白

基金项目: 山东省科学技术发展计划资助项目 (012130106)

作者单位: 257034 胜利石油管理局中心医院介入室 (高宗恩、孙 鹏) 肿瘤科 (任晓萍) CT 室 (庞闽厦)

通讯作者: 高宗恩

万方数据

X、Ⅶ者 MVD 显著低。前者 HCC 术后 2 年 69% 病例复发,表明 ES 前体的表达与 HCC 的进展相一致。

3. 其他血管生成抑制因子 如凝血酶敏感蛋白、白介素-12、血小板因子-4、干扰素- α 、组织金属蛋白酶抑制剂等在 AG 过程中均有一定的抑制作用。

二、肝癌血管生成与微血管密度

评价 AG 程度的最客观指标是瘤内微血管数,目前最常选用 MVD,即平均每平方毫米肿瘤面积内的血管数,这一病理学指标被认为是评价肿瘤新生血管的金标准^[17]。MVD 不仅与肿瘤细胞的营养和供氧有关,而且也反映了肿瘤的侵袭和转移能力。近年来报道多种肿瘤(如 HCC、乳腺癌、结肠癌、胃癌等)中 MVD 是一个独立而重要提示容易发生复发或转移的预后因素^[18,19]。夏景林等^[20]对手术切除的肝癌标本的 MVD 与 VEGF 之关系的研究显示,转移复发组的 MVD(49.6 ± 29.7)显著高于无转移复发组(22.7 ± 28.2 , $P < 0.01$),而转移复发组阳性率(86.2%)也显著高于无转移复发组(47.1%, $P < 0.01$)。较低的 MVD 分级(I 级)具有较低的 VEGF 阳性率(53.6%),较高的 MVD 分级(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级)具有较高的 VEGF 阳性率(76.5%),提示 MVD 与 VEGF 的表达有一定的相关性。

不过目前评价 AG 绝大多数采用组织切片免疫组化法检测 MVD,对于大多数失去手术机会的患者,不能得到癌组织标本,也就无从检测其 AG 情况,更难做到动态观察或疗效随访。因此,寻找一种无创、快捷、在活体上可重复的,用于评价 AG、抗 AG 疗效的方法成为临床所急需。近年来影像学的发展为此提供了较准确的依据,其中应用较多的有动态增强 CT、动态增强 MR、大分子对比增强 MRI(MMCM-MRI)等^[21,22]。陈卫霞等^[23]对螺旋 CT 同层动态扫描特征与 AG 的相关性研究,发现 HCC 强化峰值及强化比值与癌组织微血管数之间呈显著正相关,表明微血管数是影响 CT 强化程度的关键因素之一,反之,根据癌灶强化峰值和强化比值,可推测癌组织微血管数,并能在一定程度上反映癌细胞 VEGF 的表达。

三、肝癌主要的抗血管生成试验和临床研究

目前,越来越多的研究在致力于肿瘤的抗 AG 治疗,并在动物模型中取得了很大成功。在肝癌有关研究中,已开始有以 VEGF 为目标的抗 AG 治疗。Kang 等^[24]将负载抗 VEGF DNA 的媒体注入鼠肝癌模型,发现 VEGF 的合成及毛细血管形成均受抑制,肿瘤生长缩减。对 VEGF 受体的研究表明在鼠肝转

移模型中, SU6668, 一种多种酪氨酸受体(KDR、PDGF-R)抑制剂,可阻断肿瘤内皮细胞上担负中间信息传递功能的 Erk 和 Akt,降低 VEGF 的表达^[25]。对 AS 的研究,陶开山等^[13]就鼠源性 AS 转入人肝癌细胞 SMMC7721 后对裸鼠种植性肿瘤的影响进行研究,结果 AS 组肿瘤体积、重量和 MVD 显著小于空白对照组和空载体组,肿瘤的抑制率达 78.6%,表明 AS 可通过抑制 AG 而显著抑制肿瘤生长,使人肝癌细胞 SMMC7721 在裸鼠体内的致瘤力明显降低。Ishikawa 等^[12]将 AS 基因转入 HCC 细胞并注入鼠体内,显示出 AS 基因通过对肿瘤血管的抑制而对肿瘤生长起抑制作用。Schmitz 等^[26]也证实了这一点,并指出 AS 具有天然抗 AG 作用,有鉴于此,认为 AS 适于 HCC 的抗 AG 治疗。AS 不仅能抑制原发瘤生长,而且也显著抑制大肠癌肝转移。ES 也有显著抑制 AG 作用,骆成玉等^[27]对腺病毒介导的 ES 预防大肠癌术后肝转移的研究显示,荷瘤动物外周血中 ES 水平显著增高,肝静脉血中 ES 升高更明显,治疗组肝转移发生率下降,平均肝转移瘤数和转移瘤内 MVD 减少,认为重组腺病毒介导的 ES 单次静脉注射,实现了 ES 基因在体内,特别是在肝组织内的高效、稳定表达,在肝转移形成的萌芽期,抑制了肝微转移瘤的血管生成。te Velde 等^[28]的研究与此相似,并显示 AS 或 ES 联合常规化疗,可增强大肠癌肝转移的抗癌效果。TNP-470 作为人工合成的抗 AG 剂,具有强烈的抑制内皮细胞增殖而呈抗 AG 作用。动物试验表明, TNP-470 在大肠癌肝转移的研究中能显著抑制 AG、并抑制肿瘤生长和肝转移的发生^[29],而并不影响部分肝切除术后正常肝组织的再生^[30]。另外, HIF-1 α 作为 AG 的启动子也备受关注, Yeo 等^[31]对鼠 HCC 模型腹膜内注入 YC-1,结果治疗组肿瘤显著小, HIF-1 α 表达水平低, AG 少,认为 AG 的阻断和肿瘤生长受抑与 YC-1 对肿瘤 HIF-1 α 抑制相关,因此提出 YC-1 有望成为首个针对 HIF-1 α 的抗 AG 的抗癌剂。

四、介入放射技术在肝癌抗血管生成治疗中的作用

不论使用何种载体,抗 AG 抑制剂最终必须高效地运送到特定靶位,才能更有效达到治疗要求。除静脉注入外,其他运送方法包括超声引导、CT 引导,以及导管引导的动脉内运送。相比而言,导管技术具有独特作用,因为血管造影下能够精确地将转基因载体运送至靶血管,并可用动脉栓塞技术延长载体与瘤细胞的接触时间,且局部运送也避免了静

脉注射途径中载体在肝、肺吞噬系统的损失,避免影响生理性 AG 及全身性不良反应。Gerolami 等^[32]采用鼠肝癌模型比较了腺病毒介导基因的不同转入途径(经门静脉、选择性肝动脉、直接瘤内注射)的治疗效果,结果显示选择性肝动脉注射的基因转移效率更高。与此相似,Tanaka 等^[33]经肝动脉、门静脉、颈静脉不同途径给予兔肝转移癌模型注射 TNP-470,结果肝肿瘤数目肝动脉组(17.5 ± 2.9)显著低于门静脉组(80.9 ± 16.0)和颈静脉组(140.6 ± 31.2),认为经肝动脉给药途径抑制肝转移癌效果最好。

目前,针对缺血性周围血管病和心脏疾病的促 AG 基因治疗的成功,从另一个角度说明了导管技术在基因运送中的应用价值,通过基因治疗表达 VEGF 与 bFGF 来促进 AG 已进入 III 期临床试验^[34-36]。因此经导管介入运送 AC 抑制因子是准确可靠的方法。介入放射技术不仅可以解决肝以外器官局部的基因治疗,而且可做到局部化疗与抗 AC 治疗的联合应用。目前对肝癌经导管运送 AC 抑制剂的研究尚待开展。

五、抗血管生成与抑制肝癌栓塞后侧支循环的建立

肝癌 TACE 治疗后肿瘤侧支血供的形成常致复发和转移,成为影响疗效的主要因素^[37]。TACE 后肿瘤供血动脉狭窄、闭塞所造成的缺氧环境可激活 AG 开关,只要有残余瘤细胞,就可诱发 AG。邵国良等^[38]对 TACE 后手术切除的 HCC 的研究表明,在 TACE 术后残癌的 VEGF 染色强度显著高于直接手术组,提示 TACE 后残癌细胞大量分泌 VEGF。而 MVD 在 TACE 组与直接手术组之间无显著差异,说明 TACE 术难以彻底消除肿瘤血供,且通过各种途径重新形成丰富血供,这可能与 TACE 难以栓塞微血管有关。Kim 等^[39]证实,经导管动脉栓塞术后,残余肝癌中肿瘤细胞、内皮细胞的增殖活性增强,这种效应以邻近血管狭窄处最为明显,提示肿瘤的介入栓塞治疗有必要与抗 AC 联用,以获得更佳疗效。Mugitani 等^[40]基于肝动脉结扎的一项研究为 TACE 联合抗 AG 治疗展现了前景,将兔子肝癌模型分为 3 组(单纯结扎组、肝动脉灌注 TNP-470 组和结扎 + TNP-470 组),结果结扎 + TNP-470 组的肿瘤体积显著小于其余 2 组,瘤周血管及侧支灌注硅胶铸型显示,结扎 + TNP-470 组瘤周新生微血管比单纯结扎组少,显示 TNP-470 对 AG 的抑制限制了新的供养动脉之间侧支循环的形成。单纯肝动脉结扎(类似于肝动脉栓塞)的抗肿瘤效应常为暂时性的,而

TACE 联合抗 AC 治疗,一方面利用细胞毒性药物直接杀灭肿瘤细胞,另一方面 AC 抑制剂有效抑制微血管新生,为持久切断肿瘤血供创造条件,因此两者联合应用将优势互补,有效提高肝癌患者的生存率。

六、结语

肝癌作为富血供实体肿瘤,其发生、发展及转移主要依靠新生血管的血液供应,这是肝癌抗 AG 治疗的基础。AG 受促进因子及抑制因子的复杂调控。导管技术为 AG 抑制剂的准确导入局部靶点提供了可靠途径和观察窗口,利用碘油栓塞剂与 HCC 高亲和力的特点,缓慢释放抗 AG 因子,有效减少侧支循环的建立,有望从根本上抑制肝癌的恶性特征。因此对肝癌采取 TACE 联合抗 AG 治疗,由单纯关注“癌”转向同时关注“血管”将是未来研究的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *NEJM*, 1971; 285: 1182-1186.
- [2] von Marschall Z, Cramer T, Hocker M, et al. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2001; 48: 87-96.
- [3] Saftoiu A, Ciurea T, Banita M, et al. Immunohistochemical assessment of angiogenesis in primary hepatocellular carcinoma. *Rom J Gastroenterol*, 2004; 13: 3-8.
- [4] Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 1998; 33: 376-382.
- [5] Dhar DK, Naora H, Yamanoi A, et al. Requisite role of VEGF receptors in angiogenesis of hepatocellular carcinoma: a comparison with angiopoietin/Tie pathway. *Anticancer Res*, 2002; 22(1A): 379-386.
- [6] Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg*, 2001; 233: 227-235.
- [7] El-Assal ON, Yamanoi A, Oho T, et al. The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2001; 7: 1299-1305.
- [8] 周 俭, 汤钊猷, 樊 嘉, 等. 三种血管生长因子与肝癌微血管密度及门静脉癌栓形成的关系. *中华医学杂志*, 2001; 81: 462-464.
- [9] Guo L, Kuroda N, Toi M, et al. Increased expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in human hepatocellular carcinomas correlated with high Edmondson grades and portal vein tumor thrombosis. *Oncol Rep*, 2001; 8: 871-876.
- [10] Zhou J, Tang ZY, Fan J, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *J Cancer*

- Res, 2000, 126 :57-61.
- [11] Xu R, Sun X, Tse LY, et al. Long-term expression of angiostatin suppresses metastatic liver cancer in mice. *Hepatology*, 2003, 37 : 1451-1460.
- [12] Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, et al. Antiangiogenic gene therapy for hepatocellular carcinoma using angiostatin gene. *Hepatology*, 2003, 37 :696-704.
- [13] 陶开山, 吴兴安, 窦科峰, 等. 鼠源性血管抑素对裸鼠种植性肿瘤的抑制作用. *中华外科杂志*, 2002, 40 :621-624.
- [14] Wang X, Liu FK, Li X, et al. Inhibitory effect of endostatin expressed by human liver carcinoma SMMC7721 on endothelial cell proliferation in vitro. *World J Gastroenterol* 2002, 8 :253-257.
- [15] Dhar DK, Ono T, Yamanoi A, et al. Serum endostatin predicts tumor vascularity in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2002, 95 : 2188-2195.
- [16] 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 hepatocellular carcinomas. *Cancer Res*, 2001, 61 :45-49.
- [17] Laforga JB, Aranda FI. Angiogenic Index: A New Method for Assessing Microvasculature in Breast Carcinoma with Possible Prognostic Implications. *Breast J*, 2000, 6 :103-107.
- [18] Hlatky L, Hahnel P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94 :883-893.
- [19] Ng IO, Poon RT, Lee JM, et al. Microvessel density, vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1/KDR in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001, 116 :838-845.
- [20] 夏景林, 杨秉辉, 叶胜龙, 等. 原发性肝癌肿瘤血管密度及其表达的临床病理意义. *中华肿瘤杂志*, 1998, 20 :440-442.
- [21] Dafni H, Landsman L, Schechter B, et al. MRI and fluorescence microscopy of the acute vascular response to VEGF165: vasodilation, hyper-permeability and lymphatic uptake, followed by rapid inactivation of the growth factor. *NMR Biomed*, 2002, 15 :120-131.
- [22] Kwak BK, Shim H J, Park ES, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation between vascular endothelial growth factor level and degree of enhancement by multiphase contrast-enhanced computed tomography. *Invest Radiol*, 2001, 36 :487-492.
- [23] 陈卫霞, 闵鹏秋, 宋 彬, 等. 肝细胞癌螺旋 CT 同层动态扫描表现与 AG 的相关性. *中华放射学杂志*, 2001, 35 :247-252.
- [24] Kang MA, Kim KY, Seol JY, et al. The growth inhibition of hepatoma by gene transfer of antisense vascular endothelial growth factor. *J Gene Med*, 2000, 2 :289-296.
- [25] Solorzano CC, Jung YD, Bucana CD, et al. In vivo intracellular signaling as a marker of antiangiogenic activity. *Cancer Res*, 2001, 61 :7048-7051.
- [26] Schmitz V, Wang L, Barajas M, et al. A novel strategy for the generation of angiostatic kringle regions from a precursor derived from plasminogen. *Gene Ther*, 2002, 9 :1600-1606.
- [27] 骆成玉, 赵丹宁, 曾 胜, 等. 腺病毒介导的内皮抑素预防大肠癌术后肝转移. *中华外科杂志*, 2002, 40 :375-378.
- [28] te Velde EA, Vogten JM, Gebbink MF, et al. Enhanced antitumour efficacy by combining conventional chemotherapy with angiostatin or endostatin in a liver metastasis model. *Br J Surg*, 2002, 89 :1302-1309.
- [29] Sano B, Sugiyama Y, Kunieda K, et al. Antitumor effects induced by the combination of TNP-470 as an angiogenesis inhibitor and lentinan as a biological response modifier in a rabbit spontaneous liver metastasis model. *Surg Today*, 2002, 32 :503-509.
- [30] Kinoshita S, Hirai R, Yamano T, et al. Angiogenesis inhibitor TNP-470 can suppress hepatocellular carcinoma growth without retarding liver regeneration after partial hepatectomy. *Surg Today*, 2004, 34 : 40-46.
- [31] Yeo EJ, Chun YS, Cho YS, et al. YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95 : 516-525.
- [32] Gerolami R, Cardoso J, Bralet MP, et al. Enhanced in vivo adenovirus-mediated gene transfer to rat hepatocarcinomas by selective administration into the hepatic artery. *Gene Ther*, 1998, 5 :896-904.
- [33] Tanaka H, Taniguchi H, Mugitani T, et al. Intra-arterial administration of the angiogenesis inhibitor TNP-470 blocks liver metastasis in a rabbit model. *Br J Cancer*, 1995, 72 :650-653.
- [34] Ylä-Herttuala S, Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth. *Nature Med*, 2003, 9 :694-701.
- [35] Makinen K, Manninen H, Hedman M, et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery. *Mol Ther* 2002, 6 :127-133.
- [36] Henry TD, Annex BH, McKendall GR, et al. The VIVA trial. Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation*, 2003, 107 :1359-1365.
- [37] Lee KH, Sung KB, Lee DY, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepato-cellular carcinoma: anatomic and hemodynamic considerations in the hepatic artery and portal vein. *Radiographics*, 2002, 22 :1077-1091.
- [38] 邵国良, 王建华, 周康荣, 等. 肝癌化疗栓塞术后残癌组织微血管密度及血管内皮细胞生长因子表达的研究. *中华肝脏病杂志*, 2002, 20 :170-173.
- [39] Kim YB, Park YN, Park C. Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. *Histopathology*, 2001, 38 :160-166.
- [40] Mugitani T, Taniguchi H, Takada A, et al. TNP-470 inhibits collateralization to complement the anti-tumour effect of hepatic artery ligation. *Br J Cancer*, 1998, 77 :638-642.

(收稿日期 2004-04-08)

作者：高宗恩，任晓萍，庞闽厦，孙鹏
作者单位：高宗恩,孙鹏(257034,胜利石油管理局中心医院介入室)，任晓萍(257034,胜利石油管理局中心医院肿瘤科)，庞闽厦(257034,胜利石油管理局中心医院CT室)
刊名：介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名：JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年，卷(期)：2005，14(3)
被引用次数：3次

参考文献(40条)

1.Folkman J Tumor angiogenesis: therapeutic implications 1971

2.Von Marschall Z,Cramer T,Hocker M Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma 2001

3.Saftoiu A,Ciurea T,Banita M Immunohistochemical assessment of angiogenesis in primary hepatocellular carcinoma 2004

4.Jinno K,Tanimizu M,Hyodo I Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma 1998

5.Dhar DK,Naora H,Yamanoi A Requisite role of VEGF receptors in angiogenesis of hepatocellular carcinoma:a comparison with angiopoietin/Tie pathway 2002(1A)

6.Poon RT,Ng IO,Lau C Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma:a prospective study 2001

7.El-Assal ON,Yamanoi A,Oho T The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma 2001

8.周俭.汤钊猷.樊嘉 三种血管生长因子与肝癌微血管密度及门静脉癌栓形成的关系[期刊论文]-中华医学杂志 2001

9.Guo L,Kuroda N,Toi M Increased expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in human hepatocellular carcinomas correlated with high Edmondson grades and portal vein tumor thrombosis 2001

10.Zhou J,Tang ZY,Fan J Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus 2000

11.Xu R,Sun X,Tse LY Long-term expression of angiostatin suppresses metastatic liver cancer in mice 2003

12.Ishikawa H,Nakao K,Matsumoto K Antiangiogenic gene therapy for hepatocellular carcinoma using angiostatin gene 2003

13.陶开山.吴兴安.窦科峰 鼠源性血管抑素对裸鼠种植性肿瘤的抑制作用[期刊论文]-中华外科杂志 2002

14.WANG X,Liu FK,Li X Inhibitory effect of endostatin expressed by human liver carcinoma SMMC7721 on endothelial cell proliferation in vitro[期刊论文]-World Journal of Gastroenterology 2002

15.Dhar DK,Ono T,Yamanoi A Serum endostatin predicts tumor vascularity in hepatocellular carcinoma 2002

16.Musso O,Rehn M,Theret N Tumor progression is associated with a significant decrease in the expression of the endostatin precursor collagen XVIII in human hepatocellular carcinomas 2001

17. [Laforga JB, Aranda FI](#) [Angiogenic Index: A New Method for Assessing Microvasculature in Breast Carcinoma with Possible Prognostic Implications](#) 2000
18. [Hlatky L, Habnfeldt P, Folkman J](#) [Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us](#) 2002
19. [Ng IO, Poon RT, Lee JM](#) [Microvessel density, vascular endothelial growth factor and its receptors Fit-1 and Flk-1/KDR in hepatocellular carcinoma](#) 2001
20. [夏景林, 杨秉辉, 叶胜龙](#) [原发性肝癌肿瘤血管密度及其表达的临床病理意义](#)[期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 1998
21. [DAFNI H, Landsman L, Schechter B](#) [MRI and fluorescence microscopy of the acute vascular response to VEGF165: vasodilation, hyper-permeability and lymphatic uptake, followed by rapid inactivation of the growth factor](#) 2002
22. [Kwak BK, Shim H J, Park ES](#) [Hepatocellular carcinoma: correlation between vascular endothelial growth factor level and degree of enhancement by multiphase contrast-enhanced computed tomography](#) 2001
23. [陈卫霞, 闵鹏秋, 宋彬](#) [肝细胞癌螺旋CT同层动态扫描表现与AG的相关性](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 2001
24. [Kang MA, Kim KY, Seol JY](#) [The growth inhibition of hepatoma by gene transfer of antisense vascular endothelial growth factor](#) 2000(02)
25. [Solorzano CC, Jung YD, Bucana CD](#) [In vivo intracellular signaling as a marker of antiangiogenic activity](#) 2001
26. [Schmitz V, Wang L, Barajas M](#) [A novel strategy for the generation of angiostatic kringle regions from a precursor derived from plasminogen](#) 2002
27. [骆成玉, 赵丹宁, 曾胜](#) [腺病毒介导的内皮抑素预防大肠癌术后肝转移](#)[期刊论文]-[中华外科杂志](#) 2002
28. [te Velde EA, Vogten JM, Gebbink MF](#) [Enhanced antitumour efficacy by combining conventional chemotherapy with angiostatin or endostatin in a liver metastasis model](#) 2002
29. [Sano B, Sugiyama Y, Kunieda K](#) [Antitumor effects induced by the combination of TNP-470 as an angiogenesis inhibitor and lentinan as a biological response modifier in a rabbit spontaneous liver metastasis model](#) 2002
30. [Kinoshita S, Hirai R, Yamano T](#) [Angiogenesis inhibitor TNP-470 can suppress hepatocellular carcinoma growth without retarding liver regeneration after partial hepatectomy](#) 2004
31. [Yeo EJ, Chun YS, Cho YS](#) [YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1](#) 2003
32. [Gerolami R, Cardoso J, Bralet MP](#) [Enhanced in vivo adenovirus-mediated gene transfer to rat hepatocarcinomas by selective administration into the hepatic artery](#) 1998
33. [Tanaka H, Taniguchi H, Mugitani T](#) [Intra-arterial administration of the angiogenesis inhibitor TNP-470 blocks liver metastasis in a rabbit model](#) 1995
34. [Yl-Herttuala S, Alitalo K](#) [Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth](#) 2003
35. [Makinen K, Manninen H, Hedman M](#) [Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery](#) 2002
36. [Henry TD, Annex BH, McKendall GR](#) [The VIVA trial. Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis](#) 2003
37. [Lee KH, Sung KB, Lee DY](#) [Transcatheter arterial chemoembolization for hepato-cellular carcinoma:](#)

[anatomic and hemodynamic considerations in the hepatic artery and portal vein](#) 2002

38. [邵国良, 王建华, 周康荣](#) [肝癌化疗栓塞术后残癌组织微血管密度及血管内皮细胞生长因子表达的研究](#)[期刊论文]-[中华肝脏病杂志](#) 2002
39. [Kim YB, Park YN, Park C](#) [Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization](#) 2001
40. [Mugitani T, Taniguchi H, Takada A](#) [TNP-470 inhibits collateralization to complement the anti-tumour effect of hepatic artery ligation](#) 1998

引证文献(3条)

1. [李培民](#) [原发性肝癌介入治疗现状](#)[期刊论文]-[长治医学院学报](#) 2009(4)
2. [戚晓军, 姜宇东](#) [沙利度胺在肝动脉化疗栓塞中的作用](#)[期刊论文]-[中华肿瘤防治杂志](#) 2007(10)
3. [姚红响, 陈根生, 刘伟, 陈洪波, 张卫平, 曾群](#) [原发性肝癌腹壁转移的介入治疗](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2006(12)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200503034.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 4ff441db-e59e-4446-8560-9e2f00fb14a9

下载时间: 2010年11月15日