

•肿瘤介入 Tumor intervention•

原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术治疗前后血清血管内皮生长因子与 CT 灌注成像的相关性研究

贾中芝, 黄渊全, 冯耀良, 施海彬

【摘要】 目的 探讨原发性肝癌(PLC)患者行经导管动脉栓塞(TACE)术前、术后血清血管内皮生长因子(VEGF)与肿瘤组织 CT 灌注参数的相关性。**方法** 对 18 例 PLC 患者 TACE 术前 1 d, 术后 6 ~ 8 d, 32 ~ 40 d 行血清 VEGF 检测及 CT 灌注扫描成像 (CTPI), 得到血清 VEGF、肿瘤组织肝动脉灌注量 (ALP)、门静脉灌注量 (PVP)、肝动脉灌注指数 (HPI) 等参数值, 并进行统计学分析。**结果** 根据 TACE 治疗效果分为完全缓解 (CR) 组和部分缓解及无变化 (PR+SD) 组。术前两组血清 VEGF 及 ALP、PVP、HPI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 6 ~ 8 d 两组血清 VEGF 及 PVP 较术前变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 ALP、HPI 较术前明显降低 ($P < 0.05$)。术后 32 ~ 40 d, CR 组血清 VEGF 较术前明显降低 ($P < 0.05$), PR + SD 组则较术前增高, 但差异无统计学意义 ($P = 0.221$)。血清 VEGF 与肿瘤组织 ALP、HPI 呈正相关。**结论** 血清 VEGF 能间接反映 TACE 术后肿瘤组织微血管及侧支循环生成情况; CTPI 能直观和定量反映肿瘤组织 TACE 术前后的血流动力学变化; 血清 VEGF 与肿瘤组织 ALP、HPI 呈正相关。故联合应用血清 VEGF 及 CTPI 有助于 TACE 疗效的评价, 对进一步治疗时间、方案的确定提供重要参考依据。

【关键词】 原发性肝癌; 血管内皮生长因子; CT 灌注成像; 经导管动脉栓塞

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2010)-01-0023-05

Correlation between serum VEGF level and CT perfusion imaging in patients with primary liver cancer pre- and post TACE JIA Zhong-zhi, HUANG Yuan-quan, FENG Yao-liang, SHI Hai-bin. Department of Interventional Radiography, the First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: FENG Yao-liang, E-mail: yaoliangfeng@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum vascular endothelial growth factor (VEGF) level and CT perfusion parameters in patients with primary liver cancer (PLC) pre- and post-transcatheter arterial chemoembolization (TACE) treatment. **Methods** Serum VEGF level was measured and CT perfusion imaging was performed 1 day before and 6 ~ 8, 32 ~ 40 days after TACE in 18 patients with PLC. Before and after TACE, the serum VEGF level, the tumor's artery liver perfusion (ALP), the portal vein perfusion (PVP) and the hepatic artery perfusion index (HPI) were measured pre- and post- TACE. The pre-TACE and post-TACE results were compared and statistically analyzed. **Results** Based on the therapeutic results, the patients were divided into complete response (CR) group and partial response or stable disease (PR + SD) group. Although no significant difference in serum VEGF level, tumor's ALP, PVP and HPI existed between two groups pre-TACE, there was significant difference in ALP, HPI 6-8 days after TACE ($P < 0.05$). Significant difference in serum VEGF level also existed in CR group ($P < 0.05$), but not in (PR + SD) group, at (32 - 40) days post-TACE ($P = 0.221$). The serum VEGF level carried a positive correlation with the tumor's ALP and HPI. **Conclusion** The serum VEGF level can indirectly reflect the neovascularization of the tumor, while the CTPI can directly and quantitatively reflect the hemodynamic changes of the tumor post-TACE. Moreover, a positive correlation exists between serum VEGF level and ALP, HPI. Therefore, the determination of serum VEGF level together with CTPI is very useful in both evaluating TACE efficacy and making

作者单位: 210029 江苏 南京医科大学第一附属医院
介入放射科

通信作者: 冯耀良 E-mail: yaoliangfeng@hotmail.com

therapeutic schedule. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 023-027)

【Key words】 primary liver cancer; vascular endothelial growth factor; CT perfusion imaging; transcatheter arterial chemoembolization

近年来,临床上经导管动脉栓塞(TACE)治疗原发性肝癌(PLC)已得到广泛应用,但术后肿瘤残存及复发影响其疗效。研究发现肿瘤微血管生成及侧支循环的建立是导致复发的重要原因。血清血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平间接反映了肿瘤组织微血管生成情况,CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)可直观的评估 TACE 术前术后肿瘤组织血供变化及存活情况。本研究通过对 18 例 PLC 患者 TACE 术前后血清 VEGF 以及肿瘤组织灌注参数变化的研究,为 TACE 的疗效评价提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2008 年 3 月-2009 年 5 月接受 TACE 治疗的 18 例 PLC 患者,均为男性,年龄 36 ~ 77 岁,平均 51 岁,肿瘤直径 3.2 ~ 14.5 cm,平均(8.7 ± 3.4)cm。肝功能评价:Child-Pugh A 级 16 例,B 级 2 例。经病理证实或甲胎蛋白(AFP)及影像学检查符合中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年 9 月第八届全国肝癌学术会议(广州)修订的 PLC 的诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方案 采用 Seldinger 技术常规方法穿刺股动脉,微导管超选至肿瘤供血动脉,缓慢灌注羟喜树碱 20 mg,丝裂霉素 10 mg,顺铂 60 mg,然后缓慢注入碘油-THP(碘油 10 ml: THP10 mg)混合乳剂 6 ~ 30 ml,以碘油混合乳剂流速减慢甚至反流或肿块周围肝实质出现门脉碘油弥散作为终止栓塞的标准,对部分血供丰富瘤体加用明胶海绵颗粒栓塞,直至肿瘤供血动脉闭塞。

1.2.2 血清 VEGF 检测 PLC 患者在第 1 次 TACE 术前 1 d,术后 6 ~ 8 d、32 ~ 40 d,清晨空腹肘前静脉采血,收集于无任何抗凝剂的试管中静置 0.5 ~ 1.0 h,以 2 500 g 离心 15 min,标本保存于-40℃待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,按 VEGF ELISA 试剂盒(武汉博士德公司)说明书进行操作,最后用酶标仪(BIORAD3550-UV 型)在波长 450 nm 处读取吸光度值,所有样品及标准品均行双孔检测,绘制标准曲线获得标本 VEGF 浓度。

1.2.3 CTPI 检查方法 采血的同时行 CTPI 检查,

机型为德国西门子公司 Siemens SOMATOM Definition 双源螺旋 CT 机。扫描前嘱患者扫描期间尽可能保持均匀一致的平静浅慢呼吸。先行常规全肝 CT 平扫定位,尽量选取同时包含目标肿瘤、肝实质、脾脏、主动脉、门静脉,且肿瘤面积尽量大的层面作为扫描中心层面进行同层动态扫描(不满足以上条件的患者排除出本研究)。扫描遵循 Bodyperfusion 协议,采用电影模式,球管每旋转一圈同时扫描 4 层、时间为 1 s、层厚 7.2 mm、层距 0、扫描范围 28.8 mm。扫描条件:120 kV、100 mA、探测器 24 mm × 1.2 mm、矩阵 512 × 512。采用双筒高压注射器经肘前静脉 18 G 静脉套管针快速团注非离子型对比剂(优维显 370)60 ml、速率 5.0 ml/s、扫描延迟 8 ~ 10 s、数据采集 50 s、产生 200 幅图像。

1.2.4 图像及数据处理 扫描数据同步传输到 Siemens definition MutiModality Workplace,采用肝脏灌注模式,阈值范围 50 ~ 150 Hu,以减少对骨和空气计算所用的时间。以腹主动脉为输入动脉、门静脉主干或主干分支为输入静脉,余均采用缺省值。通过计算机处理自动生成时间-密度曲线(time-density curve, TDC)、肝动脉灌注量(arterial liver perfusion, ALP)、门静脉灌注量(portal vein perfusion, PVP)、肝动脉灌注指数(hepatic perfusion index, HPI)等彩色灌注图,在灌注图上通过感兴趣区(region of interest, ROI)测量肿瘤组织灌注参数值。ROI 选取尽量包括较大范围,且避开大血管及坏死组织。为减少误差,对肿瘤组织分别选取 3 个点进行测量(3 点位置的选取分别为肿瘤中心、边缘及两者之间肿瘤组织),计算平均值作为最终测量结果。

1.2.5 疗效评价 根据国际抗癌联盟(UICC)制定的实体瘤客观疗效评定标准。完全缓解(CR):可见的病灶完全消失。部分缓解(PR):肿块缩小 50%以上。无变化(SD):肿块缩小不及 50%或增大未超过 25%。进展(PD):1 个或多个病灶增大 25%以上或出现新的病变。本研究 CR 的评价标准:(AFP 阳性患者)血清 AFP 下降至 $\leq 20 \mu\text{g/L}$;CTPI 可见病灶区域碘化油沉积密实,且病灶区域未见原病灶残存及异常灌注信号。不符合 CR 组的患者统一归为 PR + CR + PD 组。本组 18 例 PLC 患者中 CR5 例,PR9

例,SD4 例,无 PD 患者。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件包,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。参数间比较采用 t 检验;参数间相关研究采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

18 例 PLC 患者均于 TACE 术前 1 d,术后 6 ~ 8 d、32 ~ 40 d 行血清 VEGF 检测及 CTPI 检查。CR 组与 PR + SD 组术前血清 VEGF、肿瘤组织 ALP、PVP、HPI 差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。所有患者术后 6 ~ 8 d 肿瘤组织 ALP、HPI 均较术前明显

降低($P < 0.05$,表 2),而血清 VEGF 及 PVP 与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 32 ~ 40 d CR 组患者血清 VEGF 较术前明显降低($P < 0.05$,表 3);PR+SD 组患者血清 VEGF 较术前稍增高,但差异无统计学意义($P = 0.221$);且肿瘤组织 ALP、HPI 较术后 6 ~ 8 d 明显升高($P < 0.05$,表 4),PR + SD 组患者均经 DSA 造影证实肿瘤残存,再次行 TACE 治疗。相关性分析显示术前与术后 32 ~ 40 d 血清 VEGF 与肿瘤组织 ALP、PVP、HPI 的相关系数分别为 0.86($P = 0.000$)、0.272($P = 0.448$)和 0.820($P = 0.001$)以及 0.742($P = 0.000$)、0.433($P = 0.092$)和 0.661($P = 0.006$),提示血清 VEGF 与肿瘤组织 ALP、HPI 呈正相关,而与 PVP 无明显相关性。

表 1 CR 组与 PR + SD 组 TACE 术前血清 VEGF、肿瘤组织 ALP、PVP、HPI 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(pg/ml)	ALP[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$]	PVP[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$]	HPI(%)
CR 组	281.74 \pm 125.66	5.04 \pm 14.80	18.05 \pm 10.11	76.08 \pm 11.05
PR + SD 组	268.01 \pm 175.62	50.58 \pm 34.68	21.35 \pm 15.14	71.68 \pm 13.23
P 值	0.843	0.832	0.813	0.798

表 2 18 例患者 TACE 术前、术后 6 ~ 8 d 血清 VEGF、肿瘤组织 ALP、PVP、HPI 的比较

时间	VEGF(pg/ml)		ALP [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$]	PVP [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$]	HPI(%)
	CR 组	PR + SD 组			
TACE 术前	281.74 \pm 125.66	268.01 \pm 175.62	52.04 \pm 14.80	18.05 \pm 10.11	76.08 \pm 11.05
术后 6 ~ 8 d	298.39 \pm 160.41	351.34 \pm 102.93	18.30 \pm 13.33	17.64 \pm 13.45	42.53 \pm 22.96
P 值	0.799	0.212	0.000	0.852	0.000

表 3 CR 组与 PR + SD 组 TACE 术前、术后 32 ~ 40 d 血清 VEGF 的比较

组别	VEGF(pg/ml)		P 值
	TACE 术前	术后 32 ~ 40 d	
CR 组	281.74 \pm 125.66	152.12 \pm 90.77	0.016
PR + SD 组	268.01 \pm 175.62	366.28 \pm 171.13	0.221

表 4 PR + SD 组术后 6 ~ 8 d 与 32 ~ 40 d 肿瘤组织 ALP、PVP、HPI 比较

参数	术后 6 ~ 8 d	术后 30 ~ 32 d	P 值
ALP[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$]	26.63 \pm 8.95	36.48 \pm 12.37	0.012
PVP[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$]	22.85 \pm 8.58	21.72 \pm 11.08	0.669
HPI(%)	3.72 \pm 14.46	64.05 \pm 16.83	0.027

肝脏肿瘤组织灌注曲线与正常肝脏组织相比迅速到达峰值。术前肿瘤组织在 ALP 图上均表现为高肝动脉灌注,6 例呈均匀高灌注,12 例呈不均匀高灌注,中心坏死区无血流灌注。PVP 图呈低门静脉灌注,明显低于周围肝实质。6 例均匀高灌注者中 5 例碘油致密填充,疗效评价为 CR;13 例碘化油不均匀填充者,碘油致密区 ALP 图及 PVP 图无血流灌注,而碘油缺损或稀疏区呈相对高肝动脉灌注,评价为 PR + SD,经 DSA 造影证实肿瘤残存(图 1)。

3 讨论

VEGF 是特异性血管内皮细胞刺激因子,与血管内皮细胞的相应受体结合,刺激血管内皮细胞增殖,进而促进新生毛细血管及侧支循环的形成,且在肿瘤组织及血液中高表达^[1-2]。微血管及侧支循环的形成有助于肿瘤细胞逃脱 TACE 的打击,增加其存活的机会^[3]。研究证实 VEGF 与肿瘤血管的发生、增殖直接相关^[4]。PLC 患者外周血或癌组织中 VEGF 表达水平可以预测肿瘤复发、转移及判断预后^[5-6]。肖恩华等^[7]的研究表明,肝癌细胞坏死、凋亡在 TACE 治疗后 7 ~ 10 d 达高峰,而后进入平衡期。Li 等^[8]研究表明,血浆 VEGF 表达水平可用于 TACE 疗效的评价。

本组 18 例患者 TACE 术后 6 ~ 8 d 血清 VEGF 较术前稍增高,术后 30 ~ 32 d CR 组血清 VEGF 较术前明显降低($P < 0.05$);PR + SD 组血清 VEGF 较术前稍增高,但差异无统计学意义($P = 0.221$)。考虑可能为 TACE 术后 6 ~ 8 d 肿瘤组织大量坏死,导致 VEGF 的分泌降低;同时缺血、缺氧上调 VEGF 的表达,致使术后 6 ~ 8 d 血清 VEGF 的表达水平不确定,导致与术前比较差异无统计学意义。TACE 术后 30 ~ 32 d CR 组患者大量癌细胞被杀灭,使

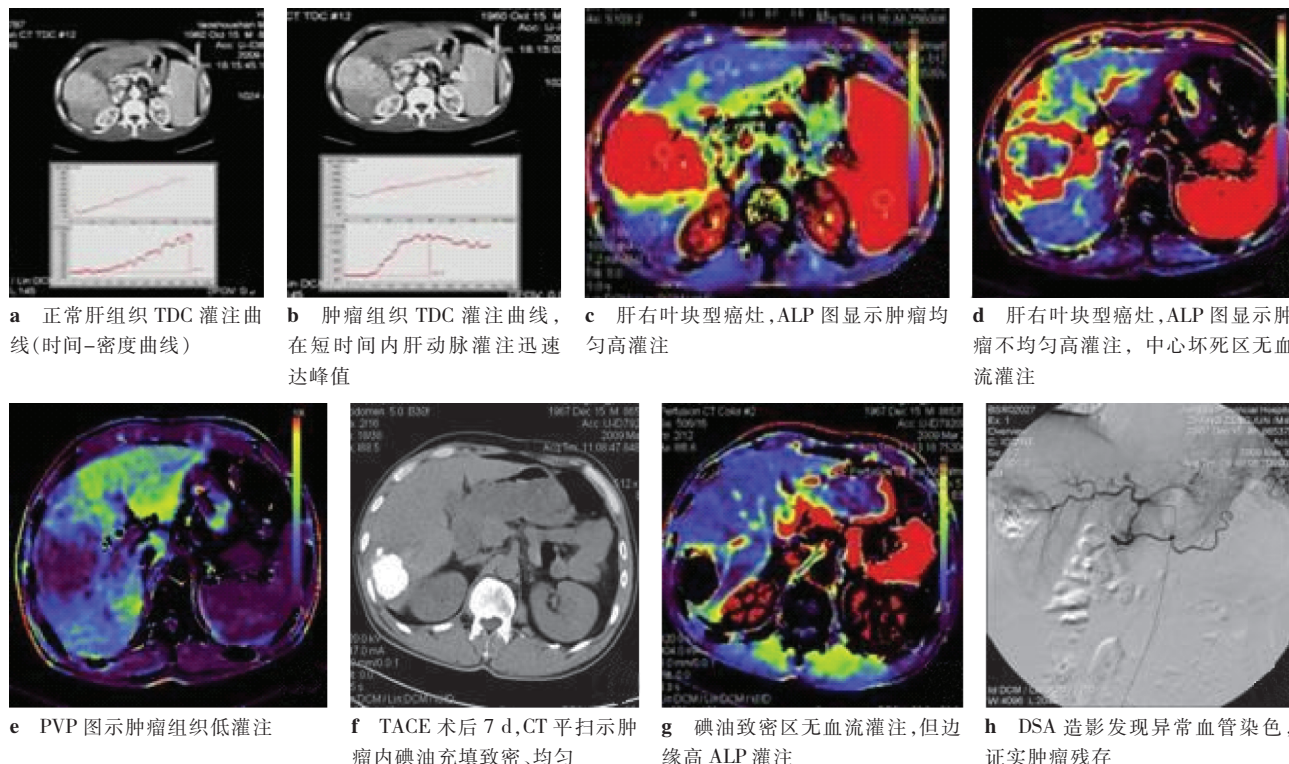


图 1 肝肿瘤组织灌注曲线及影像改变

VEGF 分泌明显下降;而 PR + SD 组患者只是部分癌细胞被杀灭,血清 VEGF 表达升高。初步认为血清 VEGF 的表达水平可以间接反映肿瘤组织坏死情况,可用于 TACE 的疗效评价。

CTPI 指静脉团注对比剂后对选定层面进行同层动态扫描,获得该层面内每一像素的 TDC,计算出各种灌注参数,并通过色阶赋值形成灌注图像,从而评价组织的血流灌注状态,其作为一种无创性的功能成像方法明显优于其他影像学检查方法^[9-12]。如增强 CT 易受碘油沉积的影响,尤其在碘油沉积稀疏区域,判断此区域是否有残存肿瘤组织较为困难。而 CTPI 不易受其影响,当有残存肿瘤时,ALP 图上表现为斑点状黑色碘油沉积区域中出现红色或黄色的血流灌注区。研究表明 CTPI 测量的多种灌注参数与肿瘤微血管密度(MVD)及 VEGF 表达相关,可评价肿瘤组织微血管生成情况,判断 TACE 疗效^[13-14]。Tsushima 等^[15]研究表明,CTPI 能够提供肿瘤组织血管生成的定量信息,有利于 TACE 的疗效评价。

本组资料显示 CR 组患者病灶碘油沉积密实,ALP 图上呈黑色,无血流灌注,且术后 32 ~ 40 d 血清 VEGF 表达明显降低,提示肿瘤坏死彻底,无微血管及侧支循环形成,TACE 疗效较好。而 PR + SD 组患者术后 32 ~ 40 d CTPI 显示病灶碘油沉积不

均匀或较稀疏,ALP 图上在碘油沉积欠佳区域出现红色及黄色,说明此区域尚存在肝动脉血流灌注,有肿瘤残存。且血清 VEGF 表达较术前无降低甚至升高,说明局部肿瘤组织坏死不完全,有大量新生毛细血管及侧支循环生成,需再次行 TACE 治疗。

CTPI 还可通过测量 ALP、PVP、HPI 值,对肿瘤组织血供进行定量分析,提高评价的准确性和客观性^[16-18]。本组资料显示术后 ALP、HPI 较术前明显下降($P < 0.05$),可作为评价 TACE 疗效的定量指标。CR 组患者肿瘤部位碘油沉积良好,术后 6 ~ 8 d CTPI 显示肿瘤部位无明显血流灌注的患者,术后 32 ~ 40 d 再次行 CTPI 检查,除 1 例在原肿瘤边缘发现肿瘤残存外,其余均未见肿瘤残存,且血清 VEGF 表达明显降低($P < 0.05$)。而 PR + SD 组患者术后 6 ~ 8 d 肿瘤部位 ALP 显示仍有血流灌注的 14 例患者,术后 32 ~ 40 d 再行 CTPI 发现肿瘤部位 ALP、HPI 较术后 6 ~ 8 d 明显升高($P < 0.05$),且血清 VEGF 表达升高,说明栓塞不完全,局部肿瘤组织有残存,成为肿瘤复发、转移的基础,需要继续治疗。刘慧等^[19]报道肝细胞癌 CT 灌注参数 ALP 与肿瘤组织 VEGF 表达呈正相关。本组资料提示血清 VEGF 与肿瘤组织 ALP、HPI 呈正相关,是由于血清 VEGF 高表达,致使肿瘤部位大量微血管生成,从而使 MVD 升高,导致 ALP、HPI 升高。

本研究不足之处是①受肿瘤标本采集条件的限制,未检测肿瘤组织 VEGF 的表达。②由于机器设置原因,在 CTPI 4 层面扫描(28.8 mm)范围内,不利于显示病变的全貌,尤其对于多个病灶,CTPI 不能对灌注扫描层面以外的病灶同时进行评价分析,产生漏诊。③若病变位于肝脏两端,寻找门静脉为测定点较难,故使用受到一定的条件限制^[20]。另外,本组病例数较少,有待进一步扩大样本量进行探讨。

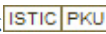
血清 VEGF 表达水平能够间接反映 TACE 术后肿瘤组织坏死及微血管生成情况;而 CTPI 可在显示肝脏及肿瘤解剖结构的同时,还能提供肿瘤组织微血管生成的定量信息,可直观定量的反映 TACE 疗效。且血清 VEGF 表达水平与肿瘤组织 ALP、HPI 呈正相关,故联合应用血清 VEGF 与 CTPI 在 TACE 疗效的评估及随诊中具有重要临床参考意义。

[参考文献]

- [1] Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, et al. Quantitative analysis using ELISA of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in human colorectal cancer, liver metastasis of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 3782 - 3783.
- [2] Zhao J, Hu J, Cai J, et al. Vascular endothelial growth factor expression in serum of patients with hepatocellular carcinoma[J]. China Med J, 2003, 116: 772 - 776.
- [3] 李 欣, 冯敢生, 郑传胜, 等. 肝动脉化疗栓塞对肿瘤血管生成影响的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36: 689 - 693.
- [4] Li ZW, Lu GE, Hu AG, et al. Relationship between VEGF expression, tumor angiogenesis and invasion, metastasis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. China J Mod Med, 2003, 13: 15 - 20.
- [5] Poon RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: A prospective study[J]. Ann Surg, 2001, 233: 227 - 235.
- [6] 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]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126: 57 - 61.
- [7] 肖恩华, 李锦清, 黄洁夫. 术前经动脉化疗栓塞对肝癌细胞增殖的影响[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 31 - 34.
- [8] Li X, Feng GS, Zheng CS, et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 2878 - 2882.
- [9] Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT [J]. Radiology, 1993, 188: 405 - 411.
- [10] Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, et al. Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implication for contrast enhancement protocols [J]. Radiology, 1997, 205: 716 - 720.
- [11] Van Beers BE, Leconte I, Materne R, et al. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity [J]. AJR, 2001, 176: 667 - 673.
- [12] 王 爽, 赵心明, 林 蒙, 等. 肝脏 CT 灌注成像在肝癌早期诊断中的价值[J]. 放射学实践, 2008, 23: 280 - 284.
- [13] 陈昆涛, 何健垣, 郭瑞珍. 肝癌化疗栓塞前后 CT 灌注特征与肿瘤血管生成相关性的实验研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2007, 18: 591 - 593.
- [14] Ma SH, Le HB, Jia BH, et al. Peripheral pulmonary nodules: Relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression [J]. BMC Cancer, 2008, 8: 186.
- [15] Tsushima Y, Funabasama S, Aoki J, et al. Quantitative perfusion map of malignant liver tumors created from dynamic computed tomography data[J]. Acad Radiol, 2004, 11: 215 - 223.
- [16] 郑加贺, 郭启勇, 卢再鸣, 等. CT 灌注成像评价肝细胞癌 TACE 前后血供的初步经验[J]. 中国医学影像学杂志, 2007, 15: 5 - 8.
- [17] Jiang HJ, Zhang ZR, Shen BZ, et al. Functional CT for assessment of early vascular physiology in liver tumors [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7: 497 - 502.
- [18] Chen G, Ma DQ, He W, et al. Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 5738 - 5743.
- [19] 刘 慧, 曹 觉, 彭光春, 等. 肝细胞癌 CT 灌注参数与 VEGF 表达的相关性研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2005, 13: 244 - 247.
- [20] 周作福, 黄洪磊, 徐 彪, 等. CT 灌注扫描在肝肿瘤的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25: 233 - 237.

(收稿日期:2009-06-29)

原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术治疗前后血清血管内皮生长因子与CT灌注成像的相关性研究

作者: 贾中芝, 黄渊全, 冯耀良, 施海彬
作者单位: 南京医科大学第一附属医院介入放射科, 江苏, 210029
刊名: 介入放射学杂志 
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2010, 19(1)
被引用次数: 0次

参考文献(20条)

1. Mathonnet M, Desecottes B, Valleix D, et al. Quantitative analysis using ELISA of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in human colorectal cancer, liver metastasis of colorectal cancer and hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12:3782-3783.
2. Zhao J, Hu J, Cai J, et al. Vascular endothelial growth factor expression in serum of patients with hepatocellular carcinoma[J]. China Med J, 2003, 116:772-776.
3. 李欣, 冯敢生, 郑传胜, 等. 肝动脉化疗栓塞对肿瘤血管生成影响的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36:689-693.
4. Li ZW, LI GE, Hu AG, et al. Relationship between VEGF expression, tumor angiogenesis and invasion, metastasis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. China J Mod Med, 2003, 13:15-20.
5. Pooh RT, Ng IO, Lau C, et al. Serum vascular endothelial growth factor predicts venous invasion in hepatocellular carcinoma: A prospective study[J]. Ann Surg, 2001, 233:227-235.
6. 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]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126:57-61.
7. 肖恩华, 李锦清, 黄洁夫. 术前经动脉化疗栓塞对肝癌细胞增殖的影响[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13:31-34.
8. Li X, Feng GS, Zheng CS, et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10:2878-2882.
9. Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT[J]. Radiology, 1993, 188:405-411.
10. Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, et al. Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implication for contrast enhancement protocols[J]. Radiology, 1997, 205:716-720.
11. Van Beers BE, Leconte I, Mateme R, et al. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity[J]. MR, 2001, 176:667-673.
12. 王爽, 赵心明, 林蒙, 等. 肝脏CT灌注成像在肝癌早期诊断中的价值[J]. 放射学实践, 2008, 23:280-284.
13. 陈昆涛, 何健垣, 郭瑞珍. 肝癌化疗栓塞前后CT灌注特征与肿瘤血管生成相关性的实验研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2007, 18:591-593.
14. Ma SH, Le HB, Jia BH, et al. Peripheral pulmonary nodules: Relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression[J]. BMC Cancer, 2008, 8:186.
15. Taushima Y, Funabasama S, Aoki J, et al. Quantitative perfusion map of malignant liver tumors created from dynamic computed tomography data[J]. Acad Radiol, 2004, 11:215-223.
16. 郑加贺, 郭启勇, 卢再鸣, 等. CT灌注成像评价肝细胞癌TACE前后血供的初步经验[J]. 中国医学影像学杂志, 2007, 15:5-8.
17. Bang HJ, Zhang ZR, Shen BZ, et al. Functional CT for assessment of early vascular physiology in liver tumors[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2008, 7:497-502.
18. Chert G, Ma DQ, He W, et al. Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14:5738-5743.
19. 刘慧, 曹觉, 彭光春, 等. 肝细胞癌CT灌注参数与VEGF表达的相关性研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2005, 13:244-247.
20. 周作福, 黄洪磊, 徐彪, 等. CT灌注扫描在肝肿瘤的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25:233-237.

1. 期刊论文 [欧阳春, 文习刚, 刘克俭, OU Yang-chun, WEN Xi-gang, LIU Ke-jian 原发性肝癌血管内皮生长因子及一氧化氮的检测及意义 - 检验医学与临床2007, 4 \(7\)](#)

目的 探讨原发性肝癌患者治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)及一氧化氮(NO)的变化及临床意义.方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA),分光光度法对35例原发性肝癌患者,30例健康人的血清进行检测.结果 肝癌患者治疗前血清VEGF 362.39±72.42 pg/ml,血清NO 94.23±21.24 μmol/L,高于健康对照组(P<0.01);肝癌稳定组治疗前后血清VEGF分别为324.51±44.24和128.93±40.86 pg/ml,血清NO分别为82.42±4.80和75.76±10.01 μmol/L,VEGF在治疗前后有统计学意义(P<0.01),NO在治疗前后差异无统计学意义(P>0.05);肝癌恶化组治疗前后血清VEGF分别为384.77±77.20和428.77±87.29 pg/ml,差异有统计学意义(P<0.01),血清NO分别为101.21±24.08和119.32±20.53 μmol/L,差异有统计学意义(P<0.01).结论 血清VEGF及NO的检测可以为临床原发性肝癌的治疗及预后判定提供依据.

2. 期刊论文 [邱福南, 王耀东, 周松强, 吴芳 原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子水平及临床意义 - 福建医药杂志2006, 28 \(4\)](#)

目的 探讨原发性肝癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平与原发性肝癌患者临床病理及肿瘤侵袭转移的关系.方法 应用ELISA方法对30例原发性肝癌(PHC)患者、15例肝脏良性疾病患者及15例正常人血清中VEGF水平进行检测.结果 PHC组血清VEGF的含量为233.40±158.49 pg/ml,与良性肝脏疾病及正常对照组中血清VEGF的含量比较,3组间有显著性差异(P<0.01);无门脉癌栓组患者血清VEGF含量为182.67±110.90 pg/ml,合并门脉癌栓组患者血清VEGF含量为296.80±184.02 pg/ml,后者含量较高(P<0.05);无肝内转移组患者血清VEGF含量为194.10±131.02 pg/ml,发生肝内转移组患者血清VEGF含量为331.00±180.38 pg/ml,后者含量也较高(P<0.05);不同PHC组织VEGF表达的3组间,患者血清VEGF含量亦有显著性差异(P<0.05).结论 PHC患者血清中VEGF水平显著高于正常人和良性肝病患者;PHC患者血清VEGF水平升高是其相应组织高表达的结果;患者血清中VEGF的高表达预示着PHC的高侵袭转移能力,可以作为评估PHC转移潜能、预测患者预后的有效指标之一.

3. 学位论文 [胡颖 原发性肝癌：CT血液供应、血清P53抗体和血管内皮生长因子 2007](#)

背景：p53基因是一种肿瘤抑制基因，其突变与人类肿瘤的发生密切相关。p53基因突变后，表达异常的P53蛋白，其半衰期延长，稳定性增加，引起机体自身免疫反应，产生抗P53蛋白抗体。该抗体是肿瘤特异性标志物，可以间接反映p53基因突变和细胞内P53蛋白聚积的情况，对肿瘤的早期诊断、预后判断、高危人群的监测均有一定价值。

原发性肝癌(简称肝癌)属于多血管性实体肿瘤，其血液供应(简称血供)情况能通过CT技术得到很好的反映。肝癌的血供与肿瘤的血管生成密切相关，后者是恶性肿瘤生长、浸润和转移的重要因素。血管的生成机制中，血管内皮生长因子(VEGF)是重要的直接作用于血管内皮细胞的生长因子，可以特异性地促进内皮细胞分裂、增殖、移动，增加血管的通透性，在血管形成中起重要作用，是目前特别受重视的血管生成因子之一。

目的：分析肝癌患者血供与血清P53抗体、VEGF的关系，以及血清中P53抗体与VEGF的相关性。

方法：用酶联免疫吸附法定量检测首诊肝癌患者血清P53抗体和VEGF，与CT诊断的血供类型结果进行对比，分析不同血供类型的肝癌是否存在血清P53抗体差异(单因素分析)，并分析不同血供类型的肝癌血清VEGF是否存在差异(单因素分析)，然后分析血清P53抗体和VEGF之间的相关性。

结果：四种不同血供类型的肝癌之间血清P53抗体滴度有差异。值得注意的是，富血供型与混合型之间、动静脉漏型(AVS)与混合型之间血清P53抗体有显著差异，富血供型与动静脉漏型之间血清P53抗体没有显著差异。

四种不同血供类型的肝癌之间血清VEGF滴度有差异，但富血供型、混合型、AVS的血清VEGF滴度没有显著差异。不同血供类型的肝癌中，富血供型和混合型血清P53抗体与VEGF呈正相关，而AVS型和乏血供型中，血清P53抗体与VEGF不呈直线相关。

结论：血清P53抗体和血清VEGF滴度在血供不同肝癌中滴度有差异，在富血供型和混合型中血清P53抗体与VEGF滴度呈正相关。

4. 期刊论文 [陈永杰, 付艳忠, 赵志华, CHEN Yongjie, FU Yanzhong, ZHAO Zhihua 原发性肝癌组织中血管内皮生长因子、微血管密度检测 - 郑州大学学报\(医学版\) 2007, 42 \(5\)](#)

目的:探讨原发性肝癌组织中CD105和血管内皮生长因子(VEGF)的表达及两者之间的关系.方法:采用免疫组化SP法对51例肝癌(高分化14例,中分化26例,低分化11例;有门静脉癌栓18例,无门静脉癌栓33例)手术切除标本组织的微血管密度(MVD)及VEGF进行检测,并分析2者与肝癌临床病理特征的关系.结果:肝癌组织MVD及VEGF的表达均与肝癌的分化程度、转移有关(P<0.05).肝癌组织中MVD与VEGF的表达呈正相关(P<0.05).结论:原发性肝癌组织中VEGF和MVD的高表达可作为反映原发性肝癌分化程度及转移的有效指标.

5. 学位论文 [刘吉奎 血管内皮生长因子\(VEGF\)及其反义基因在原发性肝癌生长、浸润和转移中的作用 1998](#)

该文利用免疫组化方法和基因转导技术从临床到基础对VEGF及其反义基因在原发性肝癌的生长、浸润和转移进行了初步研究.

6. 期刊论文 [董立华, 李华, 王凡, 李甫强, 周鸿鹰, 羊惠君, DONG Li-hua, LI Hua, WANG Fan, LI Fu-qiang, ZHOU Hong-ying, YANG Hui-jun 肝型脂肪酸结合蛋白及血管内皮生长因子在原发性肝癌中的表达以及相互关系 - 南方医科大学学报2007, 27 \(3\)](#)

目的 研究肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)与血管内皮生长因子(VEGF)在原发性肝癌中的表达变化,探讨二者在原发性肝癌发生、发展中的作用及相互关系.方法 采用RT-PCR及免疫组织化学技术,检测61例手术切除的病人肝癌组织及癌旁组织中L-FABP、VEGF的mRNA及蛋白质的表达水平,并做统计学处理.结果 RT-PCR结果显示,肝癌L-FABP以及VEGF在mRNA表达水平明显高于癌旁组织(L-FABP:0.97±0.12,0.83±0.14,t=5.21,P<0.05;VEGF:0.92±0.11,0.59±0.15,t=11.79,P<0.05).免疫组化染色发现,L-FABP阳性反应物主要存在于细胞浆,肝癌组织阳性反应物灰度值明显高于癌旁对照组(肝癌组:92.73±7.67,癌旁对照组:82.83±6.90,t=7.44,P<0.05),阳性细胞计数肝癌组高于癌旁对照组(肝癌组:92.18±4.44,癌旁对照组:84.52±6.43,t=5.94,P<0.05);肝癌细胞胞浆有VEGF阳性反应物,在癌旁组织细胞则偶见VEGF阳性反应物,差异有显著性(肝癌组:88.69±5.56,癌旁对照组:77.61±5.93,t=8.72,P<0.05).相关性分析表明L-FABP以及VEGF在肝癌组织与癌旁组织中在mRNA和蛋白质水平上均有正相关性(P<0.05).结论 L-FABP、VEGF基因以及蛋白质在肝癌组织中表达均显著上调,并且二者具有正相关性,我们推测L-FABP在获取更多的脂肪酸的同时可以促进血管的增生,进而促进了肝癌的发展.

7. 期刊论文 [姚清深, 秦军, 周林荣, 陈春媚, 覃欣 血管内皮生长因子对原发性肝癌诊治的意义 - 广西医学2007, 29 \(8\)](#)

恶性肿瘤患者血管内皮生长因子(vascularendothelial growth factor,VEGF)的表达研究国内外已有大量报告,原发性肝癌(下称肝癌)是我国常见的恶性肿瘤之一,为探讨VEGF对肝癌的诊断及治疗有何意义,我们采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定94例肝癌血清中的VEGF的水平,并以非肿瘤患者作对照,结果报告如下.

8. 学位论文 [查翔远 IL-18BPc在原发性肝癌中的表达及IL-18BPc在肝癌血管生成中作用的初步研究 2007](#)

目的：检测C型白介素18结合蛋白(Interleukin-18 binding protein c, IL-18BPc)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)及人定向造血干细胞抗原(Human hematopoietic progenitor cell antigen, CD34)三种蛋白在人原发性肝癌(PHC)组织中的表达及其相关性，初步探讨IL-18BPc在人原发性肝癌血管生成中的意义。并检测原发性肝癌患者循环血液中IL-18BPc浓度，探讨血清IL-18BP水平在原发性肝癌病程中的意义。

方法：通过动物免疫制备兔抗人IL-18BPc多克隆抗体，利用免疫组织化学技术(SP法)检测34例原发性肝癌组织中IL-18BPc、VEGF及CD34蛋白的表达，并与34例相对应的癌旁肝组织及5例正常肝组织比较。同时比较原发性肝癌组织中IL-18BPc、VEGF阳性表达者的微血管密度(MVD)计数与相应的阴性表达者的MVD计数之间的差异。酶联免疫吸附测定(ELISA)检测46例原发性肝癌及41例肝硬化患者外周静脉血IL-18BPc浓度；分析肝癌血清IL-18BPc浓度与性别、年龄、分期、肝硬化、腹水、AFP水平、HBsAg及血清总胆红素之间的关系。

结果：成功制备兔抗人Pro-IL-18BPc多克隆抗体，其效价为1:30000～1:80000。34例原发性肝癌组织IL-18BPc、VEGF的阳性表达率分别为85.29%、76.47%，MVD计数50.29±11.14/200视野；34例癌旁肝组织IL-18BPc、VEGF的阳性表达率分别为38.24%和32.35%，MVD计数为13.81±5.99/200视野；正常肝组织几乎无IL-18BPc、CD34表达，VEGF阳性表达率为25.00%。IL-18BPc在肝癌癌巢中、癌周缘、癌旁肝组织及正常肝组织中表达的免疫组织化学评分值分别为4.04±1.60、2.78±1.19、1.58±1.26及0.53±0.52，组间差异有统计学意义(P<0.01)。IL-18BPc和VEGF在原发性肝癌组织中的表达呈正相关(r=0.357，P<0.05)。肝癌组织中IL-18BPc阳性表达者的MVD计数为52.43±10.38/200视野，其阴性表达者的MVD计数为37.94±6.70/200视野，两者比较有统计学差异(P<0.01)；肝癌组织中VEGF阳性表达者的MVD计数为53.09±10.39/200视野，其阴性表达者的MVD计数为41.22±8.72/200视野，两者比较有统计学差异(P<0.01)。肝癌组血清IL-18BP浓度为12.36±9.96 ng/ml，肝硬化组血清IL-18BP浓度为7.69±3.22 ng/ml，两者比较有显著统计学差异；肝癌组血清IL-18BP水平与肿瘤分期、合并肝硬化及腹水有关，与性别、年龄、AFP水平、HBsAg及血清总胆红素无关。

结论：IL-18BPc在原发性肝癌组织中为阳性表达，其在原发性肝癌发生和发展过程中起着重要作用，并与原发性肝癌新生血管生成可能有关。原发性肝癌患者血清IL-18BP水平可能反映其肿瘤大小、分期及肝功能状态。

9. 期刊论文 [高文斌, 马海英, 尹良伟, 王怀瑾 原发性肝癌患者血清中血管内皮生长因子检出的临床意义 - 大连医科大学学报2004, 26 \(1\)](#)

[目的] 分析血管内皮生长因子(VEGF)在原发性肝癌血清中的表达及其意义。[方法] 对124例临床确诊的肝癌病人进行肝动脉化疗栓塞术或肝动脉栓塞术.分别检测术前、术后血清VEGF和甲胎蛋白(AFP)的水平、肿瘤大小、肿瘤中碘化油填充量及其形态分布,分别进行比较、分析。[结果]全部病例术前、术后平均VEGF水平分别为510.63±45.26、327.84±20.49,具有显著性差异(P<0.05).血清VEGF下降程度与肿瘤缩小程度、碘化油填充量I、II、III型呈正相关性,与IV型关系不大;VEGF对肝癌近期治疗疗效具有良好的敏感性,尤其是在AFP阴性或AFP<20 μg/L病例中意义尤为显著;在小肝癌患者中,治疗疗效分别为:CR+PR:23.81%;SD:50.00%;PD:26.19%,各组平均血清VEGF水平在术前、术后具有显著性差异(P<0.05),提示VEGF能够更好、更直观地反映肿瘤血管的破坏程度和治疗疗效。[结论]VEGF与肝癌的进展、转移、预后相关性极强,作为肿瘤血管的标志具有较好的指示作用.

10. 学位论文 [张富强 肝癌患者不同栓塞程度对血清中血管内皮生长因子含量变化关系的研究 2009](#)

目的：研究不同肝动脉栓塞程度对原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma PHC)患者的血清中血管内皮生长因子(VEGF)含量变化的关系,为临床治疗提供更多的依据。

方法：通过收集36例初治原发性肝癌患者(块状型),抽取肝动脉化疗栓塞(TACE)手术前,术后3、7天、1月(28—42天)时早晨空腹静脉血(不加任何抗凝剂),经过离心后取得血清置于—20℃冰箱内保存,同时抽取正常人血清做对照。本组共收集36例原发性肝癌患者。36例中合并明显肝硬化16例,无明显肝硬化20例;AFP>1000ng/ml者16例

，AFP<300ng/ml者8例，1000ng/ml>AFP>300ng/ml者12例；肿瘤直径>10cm者10例，直径5cm—10cm者20例，直径<5cm者6例；年龄小于40岁6例，40—70岁18例，大于70岁12例；其中有假包膜14例、无包膜22例；肝癌分期为Ⅰ期者6例，Ⅱ期22例，Ⅲ期8例；肝功能分级A级33例、B级3例。所有标本用ELISA法集中检测血清中的血管内皮生长因子含量。肝癌病灶栓塞程度以术后肝血管造影（DSA）图像为评价标准。所测数值均用（ $\bar{X} \pm S$ ）表示， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，各组比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA）的多样本均数的两两比较法（LSD法）或T检验。全部统计学方法应用SPSS14.0专业统计分析软件完成。

结果：本组共收集36例原发性肝癌患者，其中完全栓塞10例，大部分栓塞16例，小部分栓塞10例。正常人血清中VEGF含量为 146.91 ± 61.96 （ng/ml），低于肝癌组患者，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.041$ ）。36例患者中完全栓塞10例，术前VEGF含量为 210.21 ± 98.06 （ng/ml），术后3、7天及1月含量分别为 267.49 ± 89.83 （ng/ml）、 348.07 ± 140.60 （ng/ml）、 199.07 ± 50.71 （ng/ml），完全栓塞组术前与术后3天、1月时比较无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.378$ ； 0.862 ），与术后7天差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.044$ ）；术后7天与1月差异有明显统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.031$ ）。大部分栓塞组16例，术前VEGF含量为 266.97 ± 78.25 （ng/ml），术后3天、7天及1月含量分别为 362.38 ± 46.51 （ng/ml）、 273.54 ± 60.18 （ng/ml）、 327.79 ± 122.72 （ng/ml）；大部分栓塞组术前与术后3天比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.040$ ），与术后7天及1月比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.882$ ， 0.179 ）；术后各时间点两两比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.054$ ）（ $P = 0.438$ ）（ $P = 0.228$ ）；小部分栓塞10例，术前VEGF含量为 357.06 ± 147.19 （ng/ml），术后3、7天及1月含量分别为 259.96 ± 72.01 （ng/ml）、 288.54 ± 48.60 （ng/ml）、 486.41 ± 65.59 （ng/ml），小部分栓塞组术前与术后3天、术后7天比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.063$ ， 0.219 ），术前与术后1月比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.026$ ）；术后3天与术后7天比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.482$ ），术后3天与术后1月差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.000$ ）。肝癌患者血中VEGF与患者的年龄、AFP、有无肝硬化无统计学意义（ $P > 0.05$ ），与肿瘤分期无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；与肿瘤直径有关：直径<5cm与直径5—10cm组差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.141$ ），直径<5cm与直径>10cm组差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.018$ ）；有无假包膜组术前比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）（ $P = 0.092$ ），术后差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.000$ ）；有无转移灶两者之间比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（ $P = 0.014$ ）。

结论：块状型肝癌患者血清中血管内皮生长因子（VEGF）含量高于正常对照组；术前与患者年龄、AFP、病灶有无假包膜、有无肝硬化、及肿瘤临床分期无关，与病灶直径、转移灶有关；与栓塞程度有关，不同栓塞程度术后血清中VEGF变化不同，完全栓塞术后血清中VEGF逐渐增高，术后1月时下降；大部分栓塞术后血清中VEGF短期内明显下降，1月时增高；小部分栓塞术后血清中VEGF于3天下降，随后逐渐升高。

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz201001009.aspx

授权使用：qknfy(qknfy)，授权号：e093669e-05c5-4474-a41c-9de900c0070d

下载时间：2010年9月6日