

肝细胞癌化疗栓塞后胰岛素样生长因子-2 与转移关系的研究

熊正平, 张阳德, 黄芳, 杨树仁, 梁赵玉, 刘辉, 何庆

【摘要】 目的 前瞻性评估肝细胞癌(HCC)经导管化疗栓塞(TACE)前后血清胰岛素样生长因子(IGF-2)表达变化与转移的关系。方法 采用 ELISA 法对 62 例 HCC 患者分别于 TACE 术前、术后 4 周测血清 IGF-2 值,术后 6 个月评估远处转移发生情况。结果 62 例 HCC 患者术前血清 IGF-2 值为(6.74 ± 0.04)pg/ml,术后血清 IGF-2 值较术前增高($P < 0.05$)。在碘油分布不均匀及门静脉癌栓组中,血清 IGF-2 值增高。血清 IGF-2 升高者中,半年内有 20 例发生远处转移,而血清 IGF-2 值下降组仅 2 例。结论 HCC 患者 TACE 后血清 IGF-2 增加,与转移发生有关;IGF-2 可以作为提示转移发生的监测指标。

【关键词】 癌,肝细胞/治疗;肝肿瘤/治疗;化学栓塞,治疗性;胰岛素类生长因子

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2006)-10-0597-03

Relation between insulin-like growth factor-2 and metastases after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma XIONG Zheng-ping, ZHANG Yang-de, HUANG Fang, YANG Shu-ren, LIANG Zhao-yu, LIU Hui, HE Qing. Department of Radiology, Hunan Province Tumor hospital, Changsha 410013, China

【Abstract】 Objective To evaluate prospectively the association between changes in serum IGF-2 levels after TACE and HCC progression, especially with relation to metastasis. **Methods** Serum IGF-2 levels of 62 HCC patients were measured by quatitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), including the data before and 4 weeks after TACE. The development of metastasis was evaluated at the end of the sixth month after TACE. **Results** The serum IGF-2 levels of 62 patients with HCC were (6.74 ± 0.04) pg/ml pre-TACE and then increased to higher levels. Post-TACE ($P < 0.05$) revealing a tendency to increase in patients with the heterogenous uptake of iodized oil and presence of portal vein thrombosis. During the follow-up of 1/2 year, metastatic foci were found in 20 patients with increase of IGF-2, while only two patients with decrease of IGF-2. **Conclusion** Increase of serum IGF-2 expression is closely associated with the development of metastasis in hepatocellular carcinoma after TACE, therefore can be used as an independent serologic marker or a complementary tumor marker to AFP for diagnosis of HCC. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 597-599)

【Key words】 Liver neoplasms/therapy;Hepatocellular carcinoma/therapy;Transcatheter arterial chemoembolization;Insulin-like growth factor

肝细胞癌(HCC)作为一个富血供的实体肿瘤,生长快,易远处转移,与强大的血管生成能力有关。胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor-2,

IGF-2) 是肝细胞癌诱导新生血管形成的重要因子,能强烈诱导血管形成及刺激肝细胞 HCC 远处转移,实验性低氧状态能增加 HCC 组织中 IGF-2 水平,从而刺激在体细胞生长^[1]。我们对 TACE 后血清 IGF-2 水平改变及其与 TACE 后远处转移的关系进行了前瞻性研究。

基金项目:本课题由湖南省卫生厅科研课题资金资助(课题编号:B2005139)

作者单位:410013 卫生部肝胆肠外科研究中心(熊正平,张阳德,刘辉);湖南省肿瘤医院放射科(熊正平、梁赵玉、何庆);中南大学湘雅三医院感染科(黄芳);中南大学湘雅二医院放射科(杨树仁)

通讯作者:熊正平

1 材料与方法

1 临床资料

我院 2003 年 8 月 - 2005 年 1 月间诊断为Ⅲ、

Ⅳ级肝癌患者 62 例,其中男 54 例,女 8 例,平均年龄 47 岁。肝功能 Child-Pugh A 级 45 例,B 级 17 例。肿瘤大小平均为 10.6 cm。经超声或 CT 引导下活体穿刺病理组织学诊断,低、中等分化肝腺癌 40 例,典型影像学表现(动态增强 CT、MRI、DSA)多发结节型及弥漫型结合 AFP 高水平(> 400 μg/ml)22 例。

1.2 方法

1.2.1 常规 TACE 治疗方案 经导管灌入抗肿瘤药物:FUDR 1 000 mg/m²,DDP 80 mg/m²,MMC 8 mg/m² 然后采用超液化碘油加 EADM: 80 mg/m² 乳化后栓塞。碘油用量按肿瘤大小、全身情况而定,一般为 10 ~ 30 ml。

1.2.2 样本收集及测量 在 TACE 术前及术后 4 周,所有患者取清晨空腹肘正中静脉血 4 ml,血样收集在无菌管中。血样在 4℃下 3 000 r/min 离心 15 min;分离血清保存在 - 20℃下。血清 IGF-2 水平采用 ELISA 法。采用进口分装 Human IGF-2 试剂盒,依照说明书操作,所有测定均作 2 次,取平均值。测量板内,板间变异系数 < 9.5%。灵敏度为可测 IGF-2 最小值 0.15 pg/ml。

1.2.3 血清 IGF-2 值变化的分析 我们将 TACE 术前及术后 4 周的血清变化幅度水平分为 2 组。第一组是术后血清 IGF-2 下降。第二组是术后 IGF-2 增加。将临床统计指标与 IGF-2 变化进行相关分析。

1.3 统计分析

采用 SPSS10.0 统计软件包,针对数值数据采用 *t* 检验、针对百分率等分类变量采用 χ^2 检验和方差分析。

2 结果

2.1 TACE 术前 IGF-2 值与患者临床指标的关系

术前 Child Pugh A 组与 B 组间、肿瘤类型组间、门静脉栓塞阳性与阴性组间;患者术前的血清 IGF-2 基础值,其组间差别有显著性($P < 0.05$)(表 1)。血清 IGF-2 水平在不同的 AFP 水平组间和肿瘤大小组间差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 TACE 术前及术后血清 IGF-2 水平变化关系

对 62 例 HCC 患者术后 4 周与术前血清平均 IGF-2 表达水平进行比较,术后 4 周血清 IGF-2 表达水平增加,数值差异统计学上有显著性 ($P < 0.05$)。表 2 显示 TACE 术后 IGF-2 水平升高组在门静脉栓塞阳性与阴性的分布比之间存在显著性。而 IGF-2 水平变化在 AFP 水平、Child Pugh 分期、肿瘤类型组中的分布比,差异无显著性。

表 1 TACE 术前血清 IGF-2 基础值与患者临床指标的关系

临床指标	例数	术前血清 IGF-2 平均水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)	P 值
血清 AFP (ng/ml)			0.211
< 400	12	5.83 ± 1.24	
≥ 400	50	6.32 ± 0.70	
Child-pugh 分级			0.000
A	45	6.08 ± 0.95	
B	17	6.64 ± 0.15	
肿瘤大小 (cm)			0.22
≤ 3	2	5.50 ± 0.71	
> 3	60	6.25 ± 0.84	
肿瘤类型			0.005
单结节	11	5.59 ± 0.96	
多结节	51	6.37 ± 0.76	
门静脉栓塞			0.02
阴性	45	6.03 ± 0.87	
阳性	17	6.75 ± 0.52	

表 2 TACE 术后 4 周 血清 IGF-2 表达变化与患者临床指标的关系

临床指标	AFP (ng/ml)		Child-Pugh 分级		肿瘤类型		门静脉栓塞	
	< 400	≥ 400	A	B	单结节	多结节	阴性	阳性
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
IGF-2 水平下降组 (n = 21)	5	16	14	7	6	15	20	1
IGF-2 水平增高组 (n = 41)	7	34	31	10	5	36	25	16
χ^2 值	0.404		0.558		2.552		8.192	
P 值	0.525		0.455		0.11		0.004	

2.3 TACE 术后 4 周血清 IGF-2 变化与远处转移的关系

62 例术后 6 个月内,经 CT 扫描及 DSA 造影有 20 例考虑远处转移。其中 18 例 IGF-2 值增高而仅 2 例不增高, 比值为 18/41 比 2/21, $P < 0.01$ 。血清 IGF-2 增高是 HCC 术后发生远处转移的危险因素。

3 讨论

肝细胞癌的生长和转移依赖于肿瘤血管新生,血管形成是远处转移形成可见肿块必不可少的条件。血管形成受正负调节因子的调节,IGF-2 刺激肿瘤细胞增生。血管生成与 IGF-2 等因子对肿瘤细胞生长的直接刺激作用,使肿瘤迅速生长并易发生转移。

在 TACE 术前分析中,可以在不同的肝癌类型组测定血清 IGF-2 水平,其单发肿块组与多结节组之间的 IGF-2 表达差异具有显著性 ($P < 0.05$),肝内多结节的发生是否为多中心起源,还是肝癌结节

肝脏内多发转移所致,尚无法定论。但从多数研究认为肝细胞癌患者的外周血及肝癌组织中的 IGF-2 mRNA 的表达升高,对 HCC 的诊断和转移具有重要的监测意义^[1,2]。IGF-2 异常表达是 HCC 诊断,肝外转移,鉴别诊断,术后复发监测重要的肿瘤标志物^[3]。其是否可以提示作为支持肝内多结节为肝内转移所致的观点。门静脉栓塞阳性组与阴性组之间血清 IGF-2 表达存在的差异具有显著性,IGF-2 高表达与肝细胞癌门静脉转移有关。因此,我们可以认为术前 IGF-2 增高应能提示肿瘤已发生转移,而且可能估计治疗的预后。在 Child-Pugh 分级中,A 级与 B 级之间 IGF-2 差异具有显著性,提示肝功能与 IGF-2 表达呈负相关。

TACE 术后 4 周,IGF-2 水平变化呈 2 种趋势,上升组和下降组。IGF-2 变化具有显著性的临床特点集中在肿块类型和门静脉有无栓塞两个方面。而在肿块大小、AFP 水平、肝硬化 Child Pugh 分级方面,IGF-2 变化无显著性($P > 0.05$)。对发生转移分析,IGF-2 增高组中,大约 78.3%(18/23);IGF-2 下降组中,大约 10.5%(2/19)。转移发生率差异具有显著性($P < 0.001$, $\chi^2 = 62.0$)。结果与已有的研究结论一致^[1-3],进一步印证了 IGF-2 可以作为监测肝细胞癌转移发生的生物学指标。

进一步探讨 TACE 对 IGF-2 表达水平的影响及转移发生的机制。常规 TACE 术需栓塞肝癌血管,导致部分癌细胞坏死,部分癌细胞缺氧,启动 HIF-1 α 因子,导致一系列肿瘤血管新生调控信号传递^[4]。新生的内皮细胞(EC),能够产生 IGF-2 等组织因子。IGF-2 基因在癌基因 Ras 等调控下,表达增强;产生 IGF-2 mRNA 翻译成 IGF-2 分子,IGF-2 可以作用于 IGF-2-1,IGF-2BP-3^[5]及 IGF-2-IR^[6]进行表达;同时 IGF-2 可以刺激 ERK1/2^[7]表达。

肝癌患者治疗效果的评价常用指标有:局部未控制、远处转移、肝功能改变、腹水有无等。对多发结节类型的 HCC,可能在 TACE 术后增加远处转移的趋势。我们认为,TACE 术后血清 IGF-2 增加表达与肝癌远处转移有关。有研究显示,TACE 治疗可能改变肿瘤细胞的属性,导致残存细胞的突变^[9]。某些

肿瘤因子可能由于 TACE 或外科切除诱导产生,从而促使肝癌细胞生长和蔓延。TACE 介入术后,富氧细胞部分死亡,而乏氧细胞变质转化为富氧细胞及其克隆生长再次达到一定的程度时,仍然需要一定时间,因此 TACE 治疗仍然具有一定的临床意义,故可能短期内缓解症状;但 IGF-2 水平增加对长期生存率没有好处。

本研究结果表明,HCC 患者 TACE 术后 IGF-2 值增高与 HCC 远处转移发生有关。术后抗肿瘤血管形成治疗可能有利于减少远处转移。

[参考文献]

- [1] Dong ZZ, Yao DF, Yao DB, et al. Expression and alteration of insulin-like growth factor II-messenger RNA in hepatoma tissues and peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol; 2005, 11: 4655 - 4660.
- [2] Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Serum insulin-like growth factor-II as a serologic marker of small hepatocellular carcinoma [J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40: 68 - 75.
- [3] Mukherjee B, Ghosh S, Das T, et al. Characterization of insulin-like-growth factor II (IGF-2 II) mRNA positive hepatic altered foci and IGF-2 II expression in hepatocellular carcinoma during diethylnitro-samine-induced hepatocarcinogenesis in rats [J]. J Carcinog, 2005, 4: 12 [Epub ahead of print].
- [4] 熊正平, 杨树仁. 血管形成调控[J]. 国外医学. 临床放射学分册, 2004, 27: 61 - 64.
- [5] Luo SM, Tan WM, Deng WX, et al. Expression of albumin, IGF-2-1, IGF-2BP-3 in tumor tissues and adjacent non-tumor tissues of hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 4272 - 4276.
- [6] Alexia C, Fallot G, Lasfer M, et al. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF-2) and of type-I IGF-2 receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug-induced apoptosis [J]. Biochem Pharmacol, 2004, 68: 1003 - 1015.
- [7] Alexia C, Lasfer M, Groyer A. Role of constitutively activated and insulin-like growth factor-stimulated ERK1/2 signaling in human hepatoma cell proliferation and apoptosis: evidence for heterogeneity of tumor cell lines[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1030: 219 - 229.

(收稿日期:2005-12-05)