

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 肝细胞肝癌氩氦刀联合肝动脉介入治疗前后血清 VEGF 的变化

李 丁, 向 华, 张智明, 刘觉仕, 方志勇, 龙 林

【摘要】 目的 比较单纯 TACE 和氩氦刀联合 TACE 2 种治疗方法对肝癌的治疗效果及对血清中血管内皮生长因子(VEGF)水平影响的差别。方法 2013 年 8 月—2014 年 8 月,湖南省人民医院收治原发性肝癌患者 50 例,随机分为单纯 TACE 组(A 组)和 TACE 联合氩氦刀冷冻消融组(B 组)。观察两组治疗前后血清中 VEGF 含量的变化情况。结果 A 组治疗前后血清 VEGF 含量上升,其治疗前后 VEGF 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );B 组治疗血清 VEGF 含量下降,其治疗前后 VEGF 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组 VEGF 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 从血清 VEGF 水平指标分析,TACE 联合氩氦刀在抑制肿瘤血管生成方面的作用很可能优于单纯 TACE 组。

【关键词】 原发性肝癌;肝动脉介入栓塞治疗;氩氦刀;血管内皮生长因子

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-05-0400-04

The changes of VEGF level in patients with hepatocellular carcinoma after argon-helium cryoablation combined with transcatheter arterial chemoembolization treatment LI Ding, XIANG Hua, ZHANG Zhi-ming, LIU Jue-shi, FANG Zhi-yong, LONG Lin. Department of Interventional Vascular Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan Province 410005, China

Corresponding author: XIANG Hua, E-mail: vipxiangh@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of argon-helium cryoablation combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for primary hepatocellular carcinoma (HCC) and its influence on vascular endothelial growth factor (VEGF) level, and to compare it with simple TACE treatment. Methods During the period from Aug. 2013 to Aug. 2014 a total of 50 patients with primary HCC were admitted to Hunan Provincial People's Hospital. The patients were randomly and equally divided into group A (TACE group,  $n=25$ ) and group B (argon-helium cryoablation+TACE group,  $n=25$ ). VEGF levels in the peripheral blood were determined before and after the treatment, and the results were statistically compared between the two groups. Results After the treatment the VEGF level in group A was significantly increased when compared with preoperative VEGF level ( $P<0.05$ ). In group B, the VEGF level was decreased after the treatment, which was statistically significant lower than the preoperative VEGF level ( $P<0.05$ ). The differences in VEGF level between the two groups were statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion The statistic analysis of VEGF levels indicates that argon-helium cryoablation combined with TACE is probably superior to simple TACE in the inhibition of tumor angiogenesis. (J Intervent Radiol, 2015, 24; 400-403)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; hepatic arterial chemoembolization; argon-helium knife; vascular endothelial growth factor.

目前公认 TACE 是治疗不可手术中晚期肝癌的首选方法。但有研究表明不完全栓塞、部分再通及诱导新生血管的形成导致 TACE 术后疗效较差<sup>[1]</sup>。

氩氦刀冷冻消融治疗以其创伤小、疗效好、并发症少等优点逐渐成为肝癌微局部治疗的主要方法之一<sup>[2]</sup>。为了比较 TACE 和 TACE 联合氩氦刀 2 种治疗方法对肝癌的治疗效果及对血清中血管内皮生长因子(VEGF)水平影响的差别,我们按入选标准选取湖南省人民医院 2013 年 8 月—2014 年 8 月

50 例原发性肝癌患者,分别进行 TACE 和 TACE 联合氩氦刀治疗,比较 2 种治疗方法对肝癌患者治疗前后血清中 VEGF 含量的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2013 年 8 月—2014 年 8 月本院原发性肝癌患者 50 例,诊断符合 2011 年卫生部原发性肝癌诊疗规范<sup>[3]</sup>,不适于或不愿意接受手术切除或肝癌切除术后复发的新发肝癌患者,并且符合以下标准:①单个癌灶 $\leq 5$  cm;或多个癌灶( $\leq 4$  个),每个 $\leq 3$  cm;②肝静脉或门静脉无癌栓,肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级;③肿瘤局限于肝内无肝外转移灶;④半年内未使用抗血管类药物;⑤预计生存期 3 个月以上。随机分为 TACE 治疗联合氩氦刀冷冻消融组与单纯 TACE 组,每组 25 例。两组年龄、性别比较差异均无统计学意义,单纯 TACE 组(A 组)男:女为 18:7,年龄( $49.8 \pm 3.2$ )岁;TACE 联合氩氦刀组(B 组)男:女为 20:5,年龄( $52.2 \pm 3.2$ )岁。

### 1.2 方法

本临床研究方案经我院伦理委员会批准后施行。以事先设计的病例报告表记录整个研究过程。术前征得患者及其家属知情同意并签字确认。

1.2.1 随机分组方法 借 SPSS17.0 软件产生随机分组表,密封保存,术前拆封,决定患者进入联合治疗组(TACE 联合氩氦刀)或对照组(单纯 TACE)。

1.2.2 样本含量估计 原发性肝癌患者血清中 VEGF 含量平均为 285 pg/ml<sup>[4]</sup>,我们希望联合治疗组治疗肝癌患者后血清中 VEGF 含量能达到这个水平,而对照组在 TACE 术后血清 VEGF 的含量一般为 317 pg/ml<sup>[5]</sup>。据此,设定  $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.90$ , 对照组的标准差为 60 pg/ml,按公式两样本均数比较的样本含量计算公式( $n_1=n_2=2[(\alpha+\beta)s/\delta]^2$ ),估算两样本含量共为 44 例,考虑失访等因素,我们设定 50 例的观察例数。

### 1.2.3 介入治疗方法

1.2.3.1 TACE 组:采用改良的 Seldinger 技术经股动脉穿刺插管,选择性进入肝固有动脉行 DSA 造影,与 CT 比较肿块大小、位置及病变范围有无差异,如有差异,进一步寻找肿瘤其他供血血管,沿导管注入超液化碘化油和表柔比星 50 mg 的混合乳化剂,然后在肿瘤供血动脉内灌注化疗药物洛铂 50 mg<sup>[6]</sup>。术后予以护肝、止吐、水化等对症处理。治疗间隔时

间一般为 4 周,由随访的临床及影像资料决定下次治疗时间。

1.2.3.2 氩氦刀冷冻消融联合 TACE 组:先给予 TACE 治疗,用药和周期与 TACE 治疗组相同。序贯给予氩氦刀冷冻消融治疗。氩氦刀冷冻治疗选用美国 Endocare 公司 CYROCARE-TM-24 型氩氦刀冷冻治疗系统,配有 2、3、5、8 mm 冷冻刀头,根据病灶大小、部位、氩氦刀的性能参数确定冷刀数量和型号。应用以色列 Elscint 公司 Hel;CAT 单螺旋 CT 定位,避开肺组织、胃及肠管,确定穿刺点和进针深度、角度,并在体表做好标记。2%利多卡因局部麻醉穿刺通道,于穿刺点处做一长约 0.5 cm 皮肤切口,细针穿刺,多次 CT 扫描确定穿刺到位后,引入导丝,拔针;经导丝引入扩张管和导管鞘,拔出导丝、扩张管,留置导管鞘。CT 扫描显示在位良好,插入冷刀,启动氩气系统,组织温度达到 $-165 \sim -120^\circ\text{C}$ ,并持续 20 min,CT 扫描检测冰球范围应达到肿瘤边缘外侧 1 cm 处;后启动氦气复温至 $12 \sim 15^\circ\text{C}$ ,观察冰球大小,调整冷刀深度及角度,重复冷冻-融化循环,CT 评估冷冻效果,缓慢拔出冷刀、导管鞘并包扎,术后给予止血、抗感染及护肝治疗。

1.2.4 VEGF 的检测 采用酶联免疫法(ELISA)检测原发性肝癌患者血清 VEGF 含量,严格按照试剂盒操作说明书进行。最后用 Bio-Rad3550-UA 型酶标仪在波长 450 nm 纠正波长 570 nm 条件下读取 A 值。所有样品机标准品均双孔检测。样品 VEGF 浓度从 VEGF 标准曲线查得。

### 1.3 统计学方法

数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 17.0 统计软件分析比较,计量资料均用  $t$  检验,计数资料用  $\chi^2$  检验标准, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单纯 TACE 治疗后血清 VEGF 水平变化

TACE 治疗后血清 VEGF 水平有较明显的动态变化,TACE 术后 1、3、7 d 与术前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术后 1 个月与术前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 TACE 联合氩氦刀术后不同时间点血清 VEGF 水平变化

TACE 联合氩氦刀治疗后 1、3、7 d 较术前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术后 1 个月较术前比较差异已无统计学意义( $P > 0.05$ )。

两组治疗后血清 VEGF 动态变化情况见表 1。

表 1 两组术前和术后各时间点 VEGF 测值

( $\bar{x} \pm s$ ) pg/ml

| 组别               | 术前           | 术后           |              |              |              |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                  |              | 1 d          | 3 d          | 7 d          | 1 个月         |
| A 组(TACE 组)      | 286.04±19.99 | 547.04±95.17 | 411.04±55.22 | 213.87±17.73 | 301.38±33.97 |
| B 组(TACE 联合氩氦刀组) | 283.69±18.71 | 509.42±92.49 | 380.01±48.15 | 194.64±32.94 | 279.85±21.65 |
| T 值              | 0.43         | 2.35         | 2.12         | 2.57         | 2.67         |
| P 值              | 0.99         | 0.38         | 0.04         | 0.024        | 0.009        |

### 3 讨论

VEGF 是一种功能性糖蛋白,是目前发现调控血管及淋巴管生成作用最强,特异性最高的细胞因子,能促进细胞包括肿瘤细胞的生存、扩散、迁移和渗透。既往研究表明 VEGF 在肝癌组织的表达与血清 VEGF 的表达显著相关,同时肝组织中 VEGF mRNA 及蛋白的表达与血清 VEGF 的表达显著相关<sup>[7]</sup>。血清中高水平的 VEGF 预示着原发性肝癌的临床病理特征,包括肿瘤体积的增大、发生远处转移及血管侵犯等<sup>[4]</sup>。有研究报道小肝癌比晚期肝癌表达出更强的血管形成和细胞增殖活性<sup>[8]</sup>。TACE 及氩氦刀冷冻消融治疗后高水平的 VEGF 预示着肝癌的预后不良<sup>[9-10]</sup>。已有许多相关研究肯定了 TACE 对血管生成的促进作用:TACE 术后肿瘤组织的微血管密度(MVD)及血清中 VEGF 水平均显著高于未行 TACE 者,并认为 TACE 导致的缺氧可能是诱导肿瘤新生血管生成的中心环节<sup>[11]</sup>。本研究结果表明:TACE 术后第 1 天开始,血清 VEGF 的水平开始上升并达到高峰,此时肿瘤的微环境明显缺氧,导致 VEGF 的表达占据主导地位,术后第 7 天血清 VEGF 的水平降至低于术前水平,可能与大部分肿瘤细胞发生坏死,肿瘤自分泌的 VEGF 减少甚至停止,以及残留的肿瘤细胞已建立侧支循环,对氧的需求量降低有关。术后 1 个月 VEGF 的表达水平又较术后 7 d 升高,可能与术后碘油的流失、化疗药物的代谢导致缺氧环境得以改善,残存的癌细胞开始增殖有关,和术前比较无明显变化,提示 TACE 在一定程度上抑制了肝癌细胞的生长。

氩氦刀冷冻消融治疗适用于早期肝癌手术替代治疗和中晚期肝癌姑息性治疗。对 TACE 具有协同增效的作用,联合治疗在改善远期生存率方面更具有优势。其可能的机制如下:①TACE 大大减少了肿瘤细胞功能,减少了肿瘤内部的热池效应,提高了氩氦刀治疗区的冷冻效应;②TACE 使肿瘤局部具有高浓度的化疗药物,冷冻可使癌细胞通透性增加,使药物更易进入癌细胞内;③氩氦刀冷冻消融术,可以抑制侧支循环建立之前损毁残存的肿瘤细胞,从而降低肿瘤复发风险;④TACE 联合氩氦刀冷冻

治疗后冷冻免疫效应逐渐显露,延缓了肿瘤的转移和复发<sup>[12]</sup>。本研究显示,经 TACE 联合氩氦刀冷冻治疗原发性肝癌后,术后血清 VEGF 水平变化趋势与 TACE 术后变化一致,均在术后第 1 天 VEGF 增高至最高水平,术后 7 d 降至术前水平,术后 1 个月 VEGF 水平开始回升,但联合治疗后,术后 1 个月与术前比较有显著差异,且术后除第 1 天外,各个时间点血清 VEGF 水平的比较,联合治疗组较单纯治疗组血清中 VEGF 的水平低,且差异有统计学意义。提示联合治疗比单纯 TACE 治疗对肝癌的清除程度有明显差异。我们认为通过氩氦刀与 TACE 破坏肿瘤的方式相结合,可以优势互补,使肿瘤细胞坏死的更为彻底,在一定程度上缓解了残留肿瘤细胞的缺氧程度。同时原发性肝癌经介入治疗后,血清中 VEGF 水平的变化可在一定程度上反映肿瘤缺氧的情况,间接地反映出肿瘤血管新生及发生转移、复发的倾向。因此血清 VEGF 水平可能为肝癌的临床治疗提供指导意义,对患者的预后评估也有帮助。

### [参考文献]

- [1] Wang B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. Acta Radiol, 2008, 49: 523-529.
- [2] Isfort P, Penzkofer T, Mahnken AH. Cryoablation-back again?[J]. Radiology, 2012, 52: 29-37.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929-946.
- [4] Guo JH, Zhu X, Li XT, et al. Impact of serum vascular endothelial growth factor on prognosis in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24: 36-43.
- [5] 郭卫东, 张惠洁, 狄纪军, 等. 原发性肝癌介入治疗前后血清 VEGF, SIL-2R 水平变化及意义[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2010, 27: 128-130.
- [6] 石明, 陈继安, 林小军, 等. 肝动脉栓塞化疗不同化疗方案治疗不可切除肝癌的前瞻性随机对照研究[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36: 9-13.
- [7] Sung JJ, Tsui SK, Tse CH, et al. Genotype-specific genomic markers

- associated with primary hepatomas, based on complete genomic sequencing of hepatitis B virus[J]. J Virol, 2008, 82: 3604-3611.
- [8] Sung JJ, Tsui SK, Tse CH, et al. Genotype-specific genomic markers associated with primary hepatomas, based on complete genomic sequencing of hepatitis B virus [J]. J Virol, 2008, 82: 3604-3611.
- [9] Shim JH, Park JW, Kim JH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients [J]. Cancer Sci, 2008, 99: 2037-2044.
- [10] 陈 艳, 王春平, 陆荫英, 等. 小肝癌氩氦刀治疗后复发因素预后分析[J]. 解放军医学杂志, 2010, 2: 137-143.
- [11] 沈海洋, 刘瑞宝, 刘 岩, 等. 肝右叶前、后段原发性肝癌 TACE 后 VEGF 及 CD34 的表达水平[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 469-472.
- [12] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 肝动脉化疗栓塞术联合氩氦刀治疗肝癌疗效及安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13: 31-38.

(收稿日期:2014-10-31)

(本文编辑:俞瑞纲)

## •病例报告 Case report•

### 孤立性腹腔动脉夹层 2 例

崔 凯, 张 圆, 罗 岚, 赵剑波, 陈 勇

【关键词】 孤立性; 腹腔动脉夹层; 保守治疗

中图分类号:R543.5 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2015)-05-0403-02

**Isolated celiac artery dissection: report of two cases** CUI Kai, ZHANG Yuan, LUO Lan, ZHAO Jian-bo, CHEN Yong. Department of Radiology, Danjiangkou Municipal First Hospital, Danjiangkou, Hubei Province 442700, China(J Intervent Radiol, 2015, 24: 403-404)

Corresponding author: CHEN Yong, E-mail: chenyl02@163.com

【Key words】 isolation; celiac artery dissection; conservative treatment

#### 临床资料

病例 1, 61 岁。以“腹痛 10 h”主诉入院。既往有高血压病史 1 年余, 控制欠佳, 吸烟史 30 年, 15 支/d。查体: 腹软, 左上腹压痛, 无反跳痛, 血压 150/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。血常规及血、尿淀粉酶、心肌酶、肝肾功能、电解质均正常。PT 14.6 s, PTR 1.17 s, 抗双链 DNA 测定(+), 心电图提示窦性心动过缓。急症行螺旋 CT 血管造影(CTA)检查显示, 腹腔动脉起始段乳头状突起, 考虑腹腔动脉瘤可能, 肠系膜上动脉胰头区局限性增粗、外凸变形。1 周后复查见, 腹腔动脉病变段血管瘤样扩张, 血管腔内可见撕裂内膜片影, 假腔明显增大压迫真腔变窄, 周围脂肪间隙模糊。经降压、抗凝、抗血小板治疗 9 d 后腹痛症状明显缓解。出院后继续保守治疗, 3

个月后随访复查增强 CT 示夹层动脉瘤消失, 病变部位血管内壁不光滑, 肠系膜上动脉病变无明显变化(图 1)。

病例 2, 男, 44 岁。无明显诱因突发上腹部间歇性绞痛 2 d 入院, 既往有慢性胃炎病史多年, 无吸烟史、高血压及糖尿病史。查体: 腹软, 剑突下压痛, 并向左背部放射, 无反跳痛, 血压 110/80 mmHg, 血常规 WBC  $13.4 \times 10^9/L$ , N 0.706, TG 2.59 mmol/L, LDH 265  $\mu/L$ , HBDH 218  $\mu/L$ 。肾功能、血、尿淀粉酶、凝血常规和心电图正常。急症行 CTA 检查, 腹腔动脉起始部前缘见棘状突起, 脾动脉内示低密度充盈缺损, 延续至脾门区, 脾脏实质密度不均匀, 可见斑片状强化减低区。给予镇痛、降脂和抗凝等对症治疗, 27 d 后复查示腹腔动脉起始段夹层动脉瘤增大, 脾动脉附壁血栓消失。6 周后再次复查 CT; 腹腔动脉起始段动脉瘤缩小, 邻近血栓减少。1 年半后复查(图 2): 腹腔动脉夹层消失, 病变段血管恢复正常。随访至今(2 年), 腹痛症状未复发。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.05.010

作者单位: 442700 湖北丹江口 丹江口市第一医院影像科(崔凯、张 圆、罗 岚); 南方医科大学南方医院介入科(赵剑波、陈 勇)

通信作者: 陈 勇 E-mail: chenyl02@163.com

#### 讨论

孤立性腹腔动脉夹层临床上非常罕见, 属于孤立性内脏