

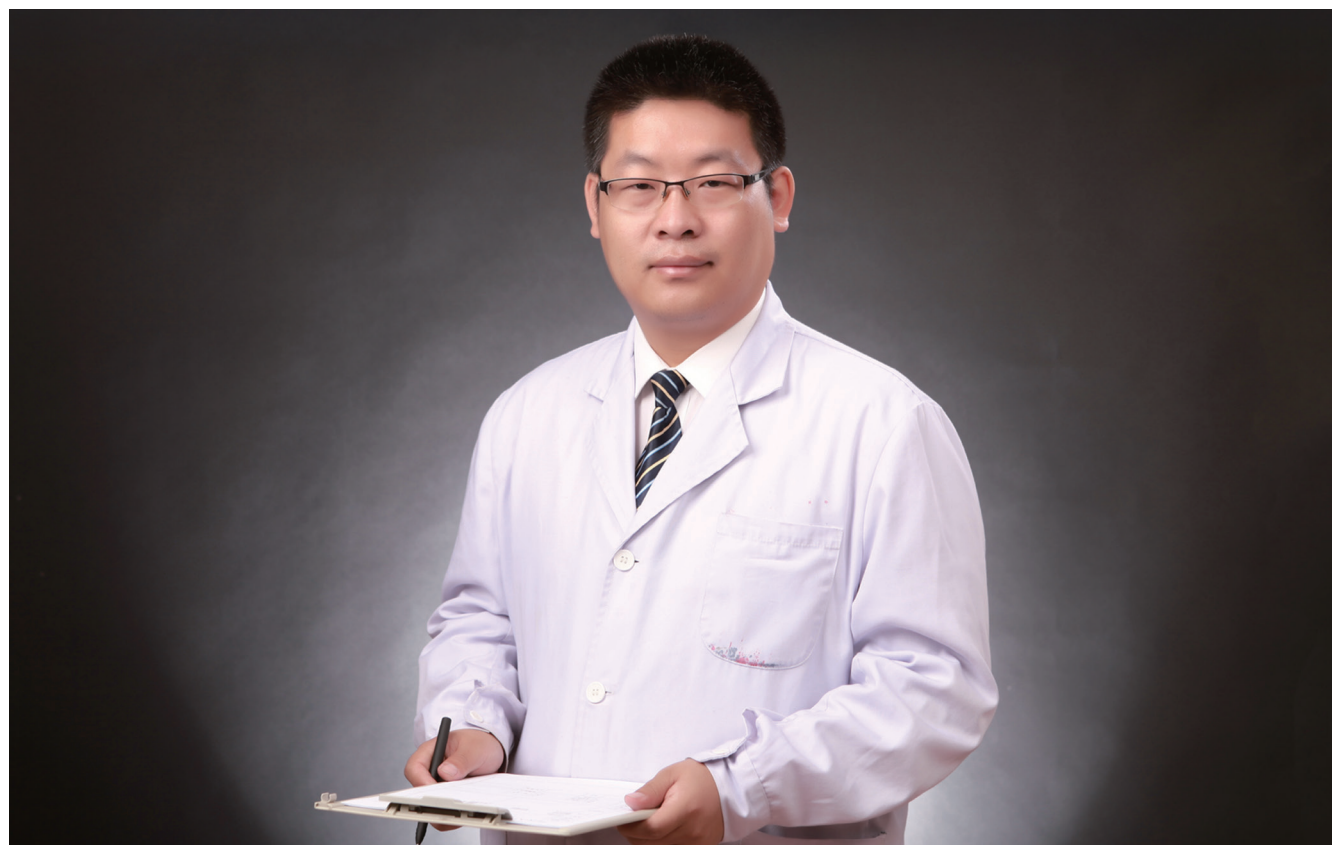
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 5 月 28 日 第 28 卷 第 10 期 (Volume 28 Number 10)



10 / 2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 357 腹泻要方对肠道微生态影响的研究进展
袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 谭周进

基础研究

- 362 miR-10b通过抑制KLF4表达诱导胃癌细胞对顺铂耐药
易弼顺, 马柏强, 李冰震, 田锋

文献综述

- 371 肝癌微波消融的研究进展
何泽华, 吴秋林, 叶行, 王开元, 黎乐群, 彭宁福

临床实践

- 378 肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究
吴林德, 葛业红, 徐珊珊, 方苑仲

研究快报

- 384 老年慢性功能性便秘患者睡眠质量与睡眠信念及态度的相关性分析120例
盛雪芬

病例报告

- 389 新型冠状病毒肺炎合并肝硬化食管胃底静脉曲张破裂大出血1例的非内镜治疗体会
章诺贝, 陈新

消 息

- 370 《世界华人消化杂志》参考文献要求
377 《世界华人消化杂志》栏目设置
392 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任, 中华医学会小儿外科分会新生儿学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员。基础研究: 一直围绕对抗组织纤维化进行。主持10余项科研课题(包括国家自然科学基金和中国博士后基金等), 发表第一作者论文20余篇。临床研究: 开展了小儿(新生儿)无痕手术治疗常见病及消化系统疾病, 获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 10 May 28, 2020

EDITORIAL

- 357 Influence of Tongxie formula on intestinal microorganisms

Yuan Z, Shu L, Peng XX, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 362 MiR-10b induces cisplatin resistance in gastric cancer cells by inhibiting KLF4 expression

Yi BS, Ma BQ, Li BZ, Tian F

REVIEW

- 371 Microwave ablation of liver cancer: An updated review

He ZH, Wu QL, Ye H, Wang KY, Li LQ, Peng NF

CLINICAL PRACTICE

- 378 Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma

Wu LD, Hao YH, Xu SS, Fang YZ

RAPID COMMUNICATION

- 384 Correlation of sleep quality with sleep belief and attitude in 120 elderly patients with chronic functional constipation

Sheng XF

CASE REPORT

- 389 Non-endoscopic treatment of COVID-19 complicated with cirrhosis and esophageal gastric varices bleeding: A case report

Zhang NB, Chen X

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 10 May 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Cui Qing-Bo, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yu-Qiao Wang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究

吴林德, 葛业红, 徐珊珊, 方苑仲

吴林德, 浙江省德清县人民医院超声科 浙江省湖州市 313200

葛业红, 徐珊珊, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

方苑仲, 杭州市余杭区妇幼保健院检验科 浙江省杭州市 311100

吴林德, 主治医师, 主要从事超声诊断工作.

作者贡献分布: 此课题由吴林德设计; 研究过程由吴林德、葛业红、徐珊珊及方苑仲共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴林德提供; 数据分析及论文写作由吴林德完成.

通讯作者: 葛业红, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院超声科. hyh200508@163.com

收稿日期: 2020-03-04

修回日期: 2020-04-19

接受日期: 2020-04-27

在线出版日期: 2020-05-28

Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma

Lin-De Wu, Ye-Hong Hao, Shan-Shan Xu, Yuan-Zhong Fang

Lin-De Wu, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Ye-Hong Hao, Shan-Shan Xu, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Yuan-Zhong Fang, Department of Laboratory Medicine, Hangzhou Yuhang Maternal and Child Health Hospital, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ye-Hong Hao, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, No. 728, Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. hyh200508@163.com

Received: 2020-03-04

Revised: 2020-04-19

Accepted: 2020-04-27

Published online: 2020-05-28

Abstract

BACKGROUND

Angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) is a secreted glycoprotein of the angiopoietin like protein family. Upregulation of ANGPTL4 expression can promote tumor angiogenesis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can objectively reflect tumor microcirculation perfusion and provide the hemodynamic information.

AIM

To investigate the correlation between ANGPTL4 expression and the perfusion parameters of CEUS in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

Eighty-four HCC patients (84 tumors) who underwent surgical resection at Zhejiang Xiaoshan Hospital were selected as study subjects. According to the ANGPTL4 expression status, the patients were divided into either an ANGPTL4 positive expression group (48 cases) or an ANGPTL4 negative expression group (36 cases). All patients underwent CEUS within 3 d before operation. The perfusion parameters were analyzed, including enhancement intensity (EI) and peak to time (TTP). Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), ANGPTL4 expression, and microvessel density (MVD) were measured. The correlation between the perfusion parameters of CEUS and the ANGPTL4 expression was analyzed.

RESULTS

The EI in the ANGPTL4 positive expression group was

significantly higher than that in the ANGPTL4 negative expression group ($P < 0.05$). The TTP in the ANGPTL4 positive expression group was significantly shorter than that in the ANGPTL4 negative expression group ($P < 0.05$). The MVD and VEGF in the ANGPTL4 positive expression group were significantly higher than those in the ANGPTL4 negative expression group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between EI and ANGPTL4 expression in HCC ($r = 0.753$, $P < 0.05$), and a negative correlation between TTP and ANGPTL4 expression ($r = -0.730$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

There is a certain correlation between the perfusion parameters of CEUS and ANGPTL4 expression in HCC. Thus, the perfusion parameters of CEUS can reflect the ANGPTL4 expression level in HCC *in vivo* and indirectly evaluate its angiogenesis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Time-intensity curve; Angiopoietin like protein 4; Microvessel density

Citation: Wu LD, Hao YH, Xu SS, Fang YZ. Correlation between perfusion parameters of contrast-enhanced ultrasound and ANGPTL4 expression in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(10): 378-383

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/378.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i10.378>

摘要

背景

血管生成素样蛋白4(angiotensin like 4, ANGPTL4)是一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白,其表达上调可促进肿瘤微小血管新生。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能客观地反映肿瘤微循环血流灌注状态,为临床提供血流动力学信息。

目的

探讨原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性。

方法

选取在浙江萧山医院行手术切除的84例HCC患者作为研究对象(共84个肿瘤)。根据ANGPTL4表达结果分为:ANGPTL4阳性表达组(48例)和ANGPTL4阴性表达组(36例)。所有患者术前3 d内行CEUS检查,分析病灶的血流灌注参数:增强强度(enhancement intensity, EI)和达峰时间(peak to time, TTP),同期测定患者血清血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF)水平,术后测定组织标本ANGPTL4表达水平及微血管密度(microvessel density, MVD)。分析CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性。

结果

ANGPTL4阳性表达组病灶的EI明显高于ANGPTL4阴性表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$); ANGPTL4阳性表达组病灶的TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$); ANGPTL4阳性表达组的MVD和VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$); HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关($r = 0.753$, $P < 0.05$), TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关($r = -0.730$, $P < 0.05$)。

结论

HCC的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平具有一定相关性,能无创性反映活体HCC的ANGPTL4表达水平,间接评估其血管新生状态。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝细胞癌; 超声造影; 时间-强度曲线; 血管生成素样蛋白4; 微血管密度

核心提要: 深入研究肿瘤微血管生成状态及其影响因素,有着重要临床意义。超声造影作为一种有效监测微循环血流灌注的影像学手段,可为临床诊治提供客观的血流动力学信息。

文献来源: 吴林德, 葛业红, 徐珊珊, 方苑仲. 肝细胞癌超声造影灌注参数与ANGPTL4表达水平相关性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2020; 28(10): 378-383

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i10/378.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i10.378>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种发病率较高的肝脏恶性肿瘤^[1]。HCC恶性生物学行为与其微血管新生状态密切相关,深入研究其微血管生成有着重要临床意义^[2]。血管生成素样蛋白4(angiotensin like 4, ANGPTL4)作为一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白,其在促进肿瘤血管生成、转移及复发中发挥着重要作用^[3],而目前其评估方法需采用具有创伤性的病理学检查。本研究运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析HCC的血流灌注参数,探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性,旨在探讨CEUS在评估活体HCC组织的ANGPTL4表达水平及

血管生成中的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-09/2019-12期间, 在浙江萧山医院行手术切除的84例HCC患者作为研究对象。纳入标准: (1) 均病理证实为HCC; (2) 术前均未行任何形式放化疗及药物治疗; (3) 无合并其它恶性肿瘤; (4) 患者能配合CEUS检查。其中男68例, 女16例, 年龄29-70岁, 平均年龄 50.83 ± 11.02 岁。病灶共计84个, 直径 $1.87-6.19$ cm, 平均直径 4.23 ± 1.10 cm。根据ANGPTL4表达结果分为: ANGPTL4阳性表达组, 48例, 男38例, 女10例, 年龄29-70岁, 平均年龄 51.53 ± 10.47 岁, 直径 $2.11-6.19$ cm, 平均直径 4.29 ± 1.09 cm, 其中高分化12例、中分化10例、低分化26例; ANGPTL4阴性表达组, 36例, 男30例, 女6例, 年龄32-67岁, 平均 49.90 ± 11.80 岁, 直径 $1.87-5.53$ cm, 平均 4.15 ± 1.12 cm, 其中高分化9例、中分化8例、低分化19例。两组间年龄($t = 0.666, P = 0.507$)、性别($\chi^2 = 0.232, P = 0.630$)、直径($t = 0.568, P = 0.571$)、病理分级($\chi^2 = 0.026, P = 0.987$)比较无明显统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 CEUS检查: CEUS采用Acuson S2000超声诊断仪, 配有4C1探头(频率4.0 MHz), 随机配备对比脉冲系列成像技术。造影剂采用声诺维(sono Vue), 按照说明书配备成混悬液。CEUS由一名高年资且经验丰富的超声医师进行操作分析。首先对病灶进行常规超声检查, 明确肿瘤位置、大小、内部回声、边界、血供等情况。启动CEUS, 经肘部浅静脉推注造影剂2.4 mL, 同步计时, 观察并存储造影全过程。选取病灶区域作为感兴趣区, 绘制时间-强度曲线, 获得病灶的增强强度、达峰时间(图1)。

1.2.2 血管内皮生长因子水平、ANGPTL4、微血管密度测定: ANGPTL4表达测定: 术后组织标本采用兔抗人ANGPTL4 多克隆抗体(美国Sigma公司), 滴度为1:200, 按照SABC法常规步骤行免疫组化。随机选取每张切中的5个视野, 根据视野中阳性细胞百分比评分: 0分, 阳性细胞 $<5\%$; 1分, $5\%-25\%$; 2分, $25\%-50\%$; 3分, $\geq 50\%$ 。染色强弱评分: 仅细胞核染蓝色为阴性; 胞核、胞浆以及胞膜染成棕黄色为阳性。0分, 阴性; 1分, 弱阳性; 2分, 阳性; 3分, 强阳性。ANGPTL4表达结果判定: 两项之和 ≤ 3 分判定为阴性表达; >3 分判定为阳性表达。

微血管密度(microvessel density, MVD)测定: 术后组织标本经甲醛固定, 石蜡包埋切片, 采用Elivision™两步法免疫组化染色。参照Weidner等^[4]的校正方法测定MVD。

血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)水平测定: 清晨, 空腹状态, 采集患者5 mL肘部静脉血, 3000 r/min离心15 min分离血清, -20°C 冰箱存储。按照酶联免疫吸附试验进行操作, 测定血清VEGF水平。

统计学处理 应用SPSS 20.0软件统计数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间CEUS参数比较 ANGPTL4阳性表达组病灶的增强强度(enhancement intensity, EI)明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ANGPTL4阳性表达组病灶的达峰时间(peak to time, TTP)明显短于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。高分化HCC的EI低于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中分化HCC的EI低于低分化HCC, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 高分化HCC的TTP长于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中分化HCC的TTP长于低分化HCC, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组间ANGPTL4、VEGF、MVD水平比较 ANGPTL4阳性表达组的ANGPTL4、MVD及VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。高分化HCC的ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于中分化HCC及低分化HCC, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中分化HCC的ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于低分化HCC, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

2.3 CEUS参数与ANGPTL4表达水平的相关性 HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关($r = 0.753, R^2 = 567, P < 0.05$), HCC的TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关($r = -0.730, R^2 = 0.532, P < 0.05$)(图2)。

3 讨论

HCC为富血供肝脏恶性肿瘤, 其发生发展、转移复发与血管新生密切相关^[5]。血管新生是一系列在多因子调控作用下发生的有序而复杂的生物过程。因此, 全面了解HCC血管新生状态对于临床制定治疗方案, 评估预后有着重要意义。

ANGPTL4作为一种血管生成素样蛋白家族中的分泌型糖蛋白, 不仅参与葡萄糖代谢以及脂质代谢, 而且在缺氧诱导因子作用下表达上调, 促进肿瘤血管新生、转移复发以及细胞分化^[6]。MVD常被应用于评估肿瘤的微小血管增殖状态, 是目前临床评估肿瘤血管生

表 1 两组间超声造影参数比较

组别	例	EI (dB)	TTP (s)
阳性表达组	48	25.25 ± 4.08	19.19 ± 3.37
阴性表达组	36	18.77 ± 3.46	34.31 ± 5.17
t/P值		7.675/.000	-16.206/.000

EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

表 2 不同病理分级肝细胞癌超声造影参数比较

组别	例	EI (dB)	TTP (s)
高分化	21	17.73 ± 2.01	33.61 ± 5.98
中分化	18	22.30 ± 2.89 ^a	23.88 ± 6.73 ^a
低分化	45	24.91 ± 4.84 ^{ab}	19.30 ± 4.33 ^{ab}
F/P值		23.862/.000	51.376/.000

与高分化比较, ^a $P < 0.05$; 与中分化比较, ^b $P < 0.05$. EI: 增强强度; TTP: 达峰时间.

表 3 两组间血管内皮生长因子、ANGPTL4、微血管密度水平比较

组别	ANGPTL4(分)	VEGF (pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
阳性表达组	5.17 ± 0.75	621.27 ± 137.24	70.88 ± 11.22
阴性表达组	1.97 ± 0.77	70.82 ± 12.49	38.30 ± 6.87
t/P值	19.009/0.000	23.955/0.000	15.382/0.000

ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

表 4 不同病理分级肝细胞癌间血管内皮生长因子、ANGPTL4、微血管密度水平比较

组别	ANGPTL4(分)	VEGF (pg/mL)	MVD(条/200倍视野)
高分化	2.00 ± 1.18	71.52 ± 16.35	36.60 ± 6.16
中分化	3.33 ± 1.24 ^a	367.58 ± 209.98 ^a	50.99 ± 14.72 ^a
低分化	4.89 ± 1.25 ^{ab}	564.38 ± 227.92 ^{ab}	68.74 ± 14.64 ^{ab}
F/P值	41.419/0.000	46.628/0.000	45.527/0.000

与高分化比较, ^a $P < 0.05$; 与中分化比较, ^b $P < 0.05$. ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; VEGF: 血管内皮生长因子; MVD: 微血管密度.

成的“金标准”,在恶性肿瘤中MVD数值越高,肿瘤侵袭能力越强、预后越差^[7]. VEGF 即是目前所知的特异性最高、作用最强的肿瘤血管生成正向调节因子. 本研究结果中, ANGPTL4阳性表达组的ANGPTL4、MVD及VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组($P < 0.05$). 证实了随着HCC组织中ANGPTL4表达上调, VEGF合成分泌增加, HCC微小血管生成能力增强, 促使HCC内微血管大量增殖, 为其提供生长发展所需的血供及营养物质.

目前, 临床评估ANGPTL4表达率以及表达强度需通过获取组织标本行病理学检查实现. 该方法存在创

伤性、准确取材依赖性等缺点, 应用受到一定限制. 随着超声技术的不断发展, CEUS为肿瘤微循环血流灌注检测开辟了一条全新途径. CEUS时所采用的新型造影剂Sono Vue不会渗透至细胞间隙, 具有血池示踪剂的药代动力学特性^[8]. CEUS能通过时间-强度曲线定量分析目标组织的血流动力学状态变化. 本研究结果中, ANGPTL4阳性表达组病灶的EI显高于ANGPTL4阴性表达组($P < 0.05$); 而ANGPTL4阳性表达组的TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组. 说明ANGPTL4阳性表达的HCC组织能在更短的时间内获得更充足的血流灌注

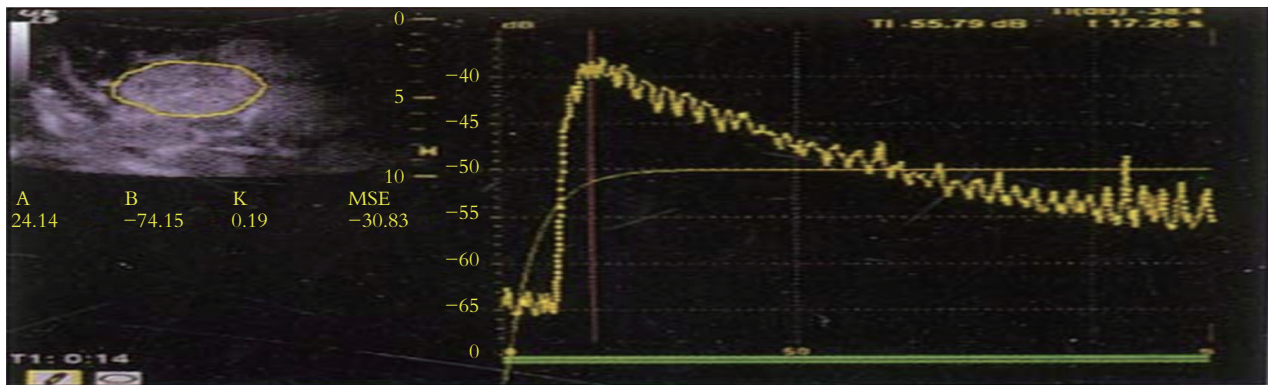


图 1 肝细胞癌的时间-强度曲线示意图。

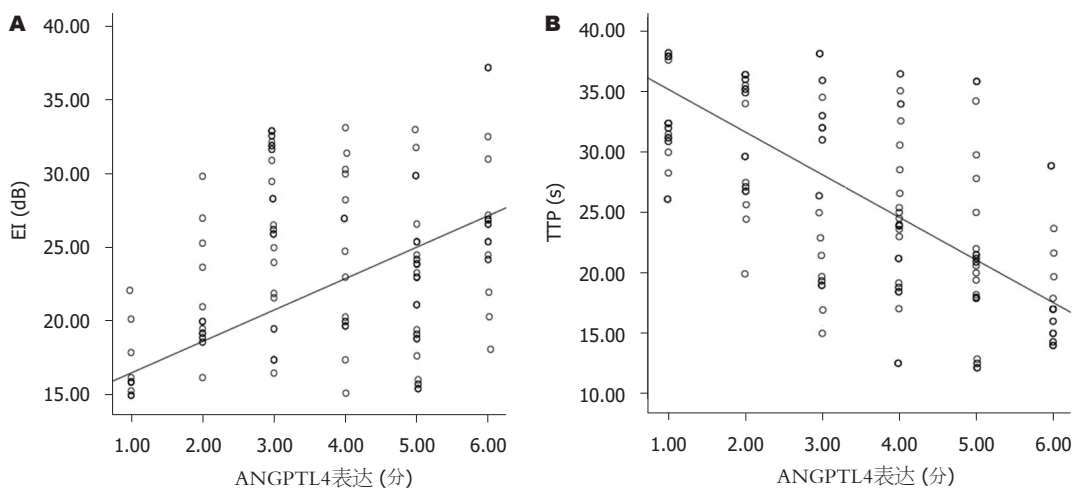


图 2 散点图。A: 增强强度与ANGPTL4表达水平; B: 达峰时间与ANGPTL4表达水平。ANGPTL4: 血管生成素样蛋白4; EI: 增强强度; TTP: 达峰时间。

量。原因可能是^[9,10]: ANGPTL4阳性表达HCC组织通过ANGPTL4、VEGF的表达上调及分泌, 诱导组织生成大量微小血管, 使单位体积内微小血管数量增多, 血流灌注量增大, 增强强度增大。同时, 由于ANGPTL4阳性表达HCC组织内存在的大量新生微小血管具有基底膜发育不全, 血管平滑肌缺失、动静脉短路等特点, 使微小血管阻力进一步下降, 血流灌注速度增加, 达峰时间缩短。本研究结果中, HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关($r = 0.753, P < 0.05$), 而TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关($r = -0.730, P < 0.05$)。提示CEUS可在一定程度上反映ANGPTL4表达水平状态, 即EI越大或TTP越短, ANGPTL4表达水平越高。

本研究结果显示, 高分化HCC的EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于中分化HCC及低分化HCC, 且中分化HCC的EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平低于低分化HCC($P < 0.05$), 而高分化HCC的TTP长于中分化HCC及低分化HCC, 且中分化HCC的TTP长于低分化HCC, ($P < 0.05$)。提示随着HCC恶性程度增加, 其微小血

管生成状态越旺盛, 其EI、ANGPTL4、MVD及VEGF水平呈上升趋势, 而TTP呈下降趋势。证实了HCC恶性程度与其血管新生状态密切相关。

总之, HCC的CEUS灌注参数与ANGPTL4表达水平具有一定相关性, 能无创性评估活体HCC组织的ANGPTL4表达水平情况, 间接反映其血管新生状态。

文章亮点

实验背景

准确评估肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织的血管生成素样蛋白4(angiotensin like 4, ANGPTL4)表达水平, 有助于临床诊治及预后评估。

实验动机

运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析HCC的血流灌注参数, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性, 以期临床评估活体HCC血管新生状态提供参考。

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨HCC的血流灌注参数与ANGPTL4表达水平的相关性。结果显示CEUS能客观反映HCC微循环特点, 其血流参数增强强度 (enhancement intensity, EI) 和达峰时间 (peak to time, TTP) 与ANGPTL4表达水平具有较好相关性, 可间接反映HCC血管新生状态。

实验方法

本篇论文为了达到目标运用CEUS观察HCC微循环血供特征。CEUS能实时显示肿瘤组织的微循环血流灌注状态, 从而间接反映其血管新生情况。

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示ANGPTL4阳性表达组病灶的EI、MVD、VEGF水平明显高于ANGPTL4阴性表达组, 而TTP明显短于ANGPTL4阴性表达组 ($P < 0.05$); HCC的EI与ANGPTL4表达水平呈正相关, 而TTP与ANGPTL4表达水平呈负相关。本研究结果说明CEUS能敏感反映HCC血流灌注状态, 间接反映ANGPTL4表达情况, 有助于临床评估活体HCC的血管新生情况。

实验结论

HCC的微循环血流状态与ANGPTL4、MVD及VEGF水平密切相关。CEUS作为一种无创性的微循环血流监测手段, 不仅有助于肿瘤良恶性质的鉴别诊断, 而且能动态观察以及定量分析肿瘤的微循环灌注特征, 间接反映肿瘤血管新生情况。本研究运用CEUS分析HCC微循环灌注特征, 探讨其与ANGPTL4表达水平的相关性, 以期间接反映HCC血管新生情况。本研究通过实验发现, HCC的EI、TTP均与ANGPTL4表达水平具有良好相关性。证实了CEUS可用于无创性评估活体HCC的ANGPTL4表达水平, 进而间接评估活体HCC血管新生情况。

展望前景

HCC病灶位置较深时, 不利于CEUS分析评估, 而HCC病灶靠近膈顶或靠近胃肠道时, 易受气体干扰而影响CEUS评估。未来研究的方向为CEUS在HCC抗血管生成治疗中的临床应用价值, 最佳方法是运用动态三维CEUS分析HCC的微循环血流状态。

4 参考文献

- van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]
- Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017; 48: 238-240 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]
- Gray NE, Lam LN, Yang K, Zhou AY, Koliwad S, Wang JC. Angiopoietin-like 4 (Angptl4) protein is a physiological mediator of intracellular lipolysis in murine adipocytes. *J Biol Chem* 2012; 287: 8444-8456 [PMID: 22267746 DOI: 10.1074/jbc.M111.294124]
- Weidner N. Angiogenesis in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 83: 265-301 [PMID: 8826652 DOI: 10.1007/978-1-4613-1259-8_14]
- 罗威明, 单文姣, 张子敬, 郝一. 不同形态亚型的结节型肝细胞癌病理组织中VEGF、微血管密度表达及其临床意义. *肝脏* 2015; 20: 583-586 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.08.003]
- 周帅阳, 龚卫娟, 肖炜明. 血管生成素样蛋白4在消化系统肿瘤中的作用机制. *国际肿瘤学杂志* 2018; 45: 371-374 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.06.013]
- Leon SP, Folkert RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996; 77: 362-372 [PMID: 8625246 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z]
- Rübenhauer J, Paprottka KJ, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316 [PMID: 28527202 DOI: 10.3233/CH-179105]
- 丁雪明, 李智贤, 韦康来, 庞彩霞, 邹良英. 肝细胞癌的超声造影定量灌注参数与MVD、VEGF表达的关系. *中国超声医学杂志* 2009; 25: 1054-1057 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2009.11.015]
- 杨一林, 段云友, 杨瑞静, 刘禧, 刘杰. 超声造影时间强度量化分析与肝细胞肝癌VEGF表达及微血管密度间关系的初步研究. *中华超声影像学杂志* 2011; 20: 307-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2011.04.011]

科学编辑: 王禹乔 制作编辑: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

