

高强聚焦超声技术对肝癌血道播散的影响

李 宁, 李富宇, 肖路加

李宁, 李富宇, 肖路加, 四川大学华西医院普外科, 海扶治疗中心
四川省成都市 610041

项目负责人: 李富宇, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院普外科,
海扶治疗中心. lfy_74@vip.163.com

收稿日期: 2004-11-01 接受日期: 2004-12-21

摘要

高强度聚焦超声技术在毁损肝癌病灶的同时, 是否促进肝癌细胞的血道播散? 鉴于高强度聚焦超声技术对肿瘤及其营养血管的迅速凝固毁损和对机体免疫力的调节作用, 该技术可能并不增加肝癌细胞血道转移的机率, 反而可能会抑制其血道转移。

李宁, 李富宇, 肖路加. 高强聚焦超声技术对肝癌血道播散的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(3):363-366
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/363.asp>

0 引言

在我国原发性肝癌已成为死亡率占第二位的恶性肿瘤. 其侵袭转移是影响肝癌患者 6-199 预后的重要因素, 也是肝癌治疗失败的主要原因之一. 目前肝癌的治疗仍首推早期手术切除. 但由于手术对肝癌患者有一定的特殊要求, 使中、晚期肝癌, 特别是伴有肝硬化、肝功不全及术后复发和转移性肝癌的治疗非常困难. 仅有 20% 的肝癌患者可以接受以手术为主的综合治疗^[1]. 非手术疗法已成为多数肝细胞癌(HCC)患者的重要治疗手段。

近年来, 介入栓塞、激光、冷冻、微波、射频和酒精注射等非手术疗法在治疗无法手术切除的 HCC 患者中取得了一定的疗效, 但目前这些技术尚存在非适行性、有创性、治疗范围不易控制和较难使治疗区剂量均匀分布等局限性^[1-2]. 与上述非手术疗法相比, 高强度聚焦超声技术(HIFU)可能有更广阔的临床应用前景. HIFU 虽为非侵入性治疗技术, 但却可根据外科切除肿瘤的原则, 利用高能量超声波产生的瞬态高温(肿瘤局部骤升达 70℃ 以上)和空化效应, 对任意大小和形状的肿瘤实行三维运动性扫描的适形治疗, 直至完全覆盖、“破坏”病灶, 因而又被称为聚焦超声外科技术. HIFU 治疗中可实时监控, 使整个治疗成为一个可视和可控的过程, 而且靶区内的能量分布均匀, 这充分的保证了其治疗的安全性、有效性和优越性. 但该方法是否促进肝癌细胞血行播散, 本文综述如下。

1 HIFU 对肝癌治疗的总体疗效

临床和实验研究均表明, HIFU 可凝固、杀死肝癌细胞, 抑制肿瘤的生长和复发, 被认为是十分有前途的肝癌非

手术疗法^[3-8]. Haar 和 Yang *et al*^[9-10] 对大鼠移植性肝癌进行 HIFU 治疗的一系列研究发现, 治疗后 3、7、14、21、28 d 的肿瘤抑制率分别为 65.4%, 88.2%, 92.1%, 89.2%, 93.1%, 治疗组 8 只大鼠中有 6 只在 28 d 处死时发现肿瘤停止生长, 肿瘤体积小于接种时. 增加治疗次数可提 HIFU 扶的疗效. Yang 和 Prat *et al*^[11-13] 的研究表明, 单次 HIFU 治疗的治愈率为 47-76.3%, 若经两次 HIFU 治疗的治愈率则可增加到 67-94.2%. 在 HIFU 的临床研究方面, 亦证实了其治疗能够使肝癌肿瘤凝固坏死、体积缩小, 血清 AFP 明显下降, 且患者的临床症状也均有不同程度改善^[4-6].

HIFU 对晚期肝癌亦有较好的疗效. 他不仅可能达到完全凝固肝肿瘤或明显抑制肿瘤的生长效果, 而且具有延长肝癌荷瘤鼠的生存时间和减少肿瘤复发、转移的作用^[8-16]. 近期, Yang *et al*^[10] 的研究又发现, 如将 HIFU 与阿霉素联合应用, 荷瘤大鼠的生存时间将进一步延长, 疗效明显优于单独应用阿霉素或 HIFU 治疗, 联合应用组的 12 只大鼠中有 3 只取得了 150 d 无肿瘤生长的接近治愈标准的治疗效果. 另外, 肝癌细胞体外培养的研究也证实了 HIFU 与化疗药物的协同杀伤作用^[17], 因而临床中可考虑将 HIFU 与化疗联合应用以提高疗效, 并进一步抑制肿瘤的复发和转移。

2 HIFU 对肝癌血道转移的影响

肿瘤的血道转移是一个多步骤的复杂过程. 由于肿瘤细胞间的吸附力较正常组织差, 因而易脱落入血. 但肿瘤自原发灶脱落、播散入血循环仅是发生转移的前提, 肿瘤细胞还需经受机体的免疫监视和血流机械力的破坏, 在远离其原有的激素和营养环境处附着、入侵、渗透, 最终形成具有血管的肿瘤转移灶^[18-19]. 研究表明, 循环血中 0.01% 的癌细胞可沉积形成转移灶, 而绝大多数的癌细胞则被清除^[20-21]. 目前, 国外大多数实验研究支持 HIFU 治疗并不增加血道转移的机率。

Frat *et al*^[22] 在应用 HIFU 治疗兔 Vx₂ 肝癌的研究结果提示, HIFU 在抑制肿瘤生长的同时, 可减少肿瘤的复发和转移机率. 孔凡斌 *et al*^[15] 的研究表明, HIFU 可使具有高度远处转移倾向性的兔晚期 Vx₂ 肝癌达到接近治愈的标准. Bouvier *et al*^[23] 用 HIFU 治疗兔体表 Brown-pierce 瘤时也发现, 用 HIFU 破坏肿瘤后, 其播散结节也随之消失. Osterhof *et al*^[14] 的实验结果亦表明 HIFU 在毁损肿瘤的同时, 并不增加其血道转移的机率. 我们^[24] 曾通过观察 HIFU 治疗前后外周血 AFP mRNA 的变化, 来探讨其对肝癌细胞血道播散的影响, 发现治疗前 AFP mRNA

阳性的病例,部分患者可于术后7 d时转为阴性,肿瘤直径 ≤ 8 cm的患者的AFPmRNA阴转率明显高于肿瘤直径 > 8 cm的患者,这可能是HIFU对直径 ≤ 8 cm的肿瘤毁损较完全缘故.19例患者中仅有2例术前AFPmRNA阴性的病例于术后转为阳性,提示HIFU不仅不增加血道转移的机率,反而可能会抑制肝癌细胞的血道转移.

3 HIFU抑制肝癌血道转移的作用机制

3.1 HIFU对机体免疫力的调节作用 HIFU在杀死癌细胞,造成肿瘤大部分或全部坏死,即从机能上切除肿瘤的同时,解除了癌肿对机体免疫功能的抑制,提高宿主的抗肿瘤免疫.对荷瘤鼠经HIFU治疗后的免疫功能的检测表明,术后的粒细胞计数、NK细胞、T淋巴细胞转化功能均明显增强,这种效应于术后1 wk时达到高峰^[25-26].另对W₂₅₆肝癌鼠经HIFU治疗后肿瘤周围CD₄⁺/CD₈⁺免疫T淋巴细胞的免疫组化研究表明,HIFU治疗可使肿瘤与正常组织交界处CD₄⁺、CD₈⁺细胞数量明显增加,甚至高于正常肝脏数量,提示HIFU可改善和纠正肿瘤导致的机体免疫紊乱状态,促进免疫细胞的局部抗肿瘤免疫反应^[27].Rosberger *et al*^[28]的研究也得出类似结果.

HIFU可通过多种途径增强机体的免疫力,发挥抗肿瘤免疫和防止其血道转移的作用,其他可能的免疫调节机制为:(1)HIFU可通过其热效应和空化效应使肝癌细胞表面抗原决定簇暴露,增加肝癌细胞的抗原性,使之易于刺激宿主产生免疫应答,诱发抗肿瘤免疫,这有利于预防肝癌的复发和转移^[16, 25-26].另外,HIFU的空化效应可通过其焦点处产生的强烈负压破坏细胞膜结构,将肿瘤撕裂成碎片.理论上讲,这种非热效应产生的细胞碎片的蛋白质结构相对保持完整,成为更具有免疫原性的抗原,为机体提供了自体灭活的肿瘤疫苗.有研究报道HIFU照射不仅为肿瘤疫苗的制备提供了新途径^[29].(2)HIFU可促进肿瘤组织合成热休克蛋白,刺激宿主产生免疫应答.(3)HIFU产生的热效应,可以解除肿瘤细胞分泌的封闭因子、巨噬细胞移动抑制因子等对宿主免疫系统的抑制作用,使宿主恢复对肿瘤的免疫应答反应.(4)HIFU可以使一些生物活性物质如IL-1、IL-2等在肿瘤组织中聚集,对宿主的抗肿瘤免疫进行调节^[10, 25, 30].HIFU对机体免疫功能的这些正向调节机制均有利于延长肿瘤患者的生存时间和减低肿瘤复发、血道播散转移的机率.

3.1 HIFU对肝癌血管的破坏作用 肿瘤的营养血管是肿瘤生长和转移的形态学基础.研究表明,肿瘤生长到2-3 mm大小时即需要通过微血管网获得营养^[31],营养血管不仅向肿瘤提供充足的营养物质和生长所需的细胞因子,而且也是肿瘤侵袭转移的重要环节.由于肿瘤营养血管的自身基质不完善、缺乏平滑肌支持、通透性增高等原因,肿瘤可通过微血管不断向宿主输出肿瘤细胞^[32-34].HIFU可在完全覆盖整个肝癌病灶的情况下,使肿瘤的营养血管凝固坏死,达到“肿瘤良性化”的目的.其中直径小于0.2 mm的营养血管立即被破坏,而肿瘤附近的大血管并无明显副损

伤,说明HIFU在治疗大血管附近的肝癌是安全的^[35-36].对HIFU治疗后实验动物肝肿瘤连续切片发现,肿瘤及其营养血管可达到完全凝固坏死的标准;血管造影亦显示肝癌血管影明显减少或消失^[37-39].临床上也观察到肝癌患者经HIFU治疗后,MRI显示靶区内血供消失,靶区边缘出现环状增强带,证明肿瘤及其血供破坏完全^[40].

HIFU对血管内皮生长因子(VEGF)等血管再生因子的多环节阻断,也有利于减少肿瘤的生长和转移.VEGF是目前已知作用最强和最特异性的血管生成因子.研究表明,肝癌患者外周血和癌组织中VEGF表达水平与肝癌生长、转移呈正相关.VEGF已成为预测肝癌预后和远处转移的一项理想指标^[41-45].HIFU可使肿瘤组织凝固坏死并阻止其产生VEGF等血管再生因子;且对已经产生的血管再生因子具有灭活作用.HIFU还可破坏再生的血管内皮及其形成的管腔^[11, 14, 36].

4 HIFU与介入栓塞对肝癌血道播散影响的对比.

HIFU对肝癌及其营养血管的毁损作用方式与介入栓塞(TACE)不同.后者主要通过阻断肿瘤的主要血供,使肿瘤继发性缺血、缺氧和慢性坏死.但TACE在使肿瘤发生慢性坏死的同时,也因缺氧、酸中毒等因素促进肝癌分泌VEGF增多^[46].另外,TACE并不能完全保证对肿瘤内微血管的栓塞.肿瘤微血管的栓塞不全、血管再通及侧支循环的建立均可发生缺血再灌注损伤,产生TNF-2,从而诱导肝癌大量分泌VEGF^[47-48].有些研究表明,TACE术后VEGF表达增高,可促进肝癌细胞的血道播散^[49-50].HIFU则主要是通过肿瘤局部温度骤升至70℃以上的热效应和空化效应迅速凝固毁损肿瘤及其营养血管,对肿瘤及其微血管的毁损较TACE更加完全,而且肿瘤组织的迅速凝固也不利于其侧支循环的建立.HIFU治疗不存在TACE治疗中的肿瘤慢性缺血、缺氧和再灌注损伤等刺激,因而可能不增加VEGF的产生,而且其对VEGF的灭活作用,可能会减低VEGF的表达.

鉴于TACE可能促进肿瘤的血管播散,有学者建议联合应用HIFU治疗来提高疗效.研究表明,TACE所应用的碘油可阻截HIFU声束,使之最大强度地将能量集中于碘油聚集的肿瘤部位,可以提高HIFU的热效应^[51].与血管内注射微气泡的方法相比,碘油可更大程度的提高HIFU的空化效应^[52],使其对肝癌微血管的破坏更完全、更具靶向性.HIFU与TACE联合应用,不仅解决了TACE术后肝癌细胞转移的倾向,而且解决了HIFU治疗前的定位问题,HIFU与碘化油的协同升温效应也有助于更彻底毁损肿瘤^[51, 53].临床中已有联合应用HIFU与TACE来提高肝癌治疗效果的报道^[54].

目前,大多数研究认为HIFU不增加血道转移.鉴于HIFU对免疫系统的正向调节及其对肿瘤和营养血管的同时毁损作用,HIFU可能会抑制肿瘤的血道转移.而且随着超声技术的不断提高,HIFU的性能有了较大改善,可完全毁损肿瘤的直径逐渐增加,目前最大已达13 cm.但

对于那些由于肿瘤直径较大或技术原因不能一次完全毁损的肝癌,可能有促进肝癌血道转移的倾向. 对这部分病例可考虑近期内再次行 HIFU 治疗直至病灶完全毁损,也可考虑联合应用化疗或加大剂量至 IFN-1b,以抑制其血道转移^[13, 55]. 尽管如此 HIFU 还是为晚期肝癌的治疗提供了一种全新、有效的治疗途径,亦为晚期肝癌的无创性治疗开创了新篇章,其三维运动性扫描的热效应与空化效应、可控性、微创性等优点是其他非手术疗法无法比拟的. 随着超声医学和计算机科学的进步, HIFU 的性能将有更大的提高,其临床应用前景也将更加广阔.

5 参考文献:

- Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994;219:236-247
- Nagasue N, Galizia G, Kohno H, Chang YC, Hayashi T, Yamanoi A, Nakamura T, Yukaya H. Adverse effect of pre-operative hepatic artery chemoembolization for respectable hepatocellular carcinoma:retrospective comparision of 138 liver resection. *Surgery* 1998;106:81-86
- 五智彪, 伍烽, 王芷龙, 张吉, 杜永红, 刘渝根, 陈迅, 刘川. 高强度聚焦超声抑制 H₂₂ 肝癌生长的作用. *中国超声医学杂志* 1997;13:5-7
- 伍烽, 王智彪, 陈文直, 白晋, 朱辉, 邹建中, 黎克全, 张吉, 曹友德, 高根五. 高强度聚焦超声体外破坏原发性肝癌的病理改变. *中华肿瘤杂志* 2001;23:237-239
- 伍烽, 陈殖, 白晋, 刘长安, 邹建中, 徐昆, 朱辉, 王芷龙, 五智彪. 高强度聚焦超声治疗肝癌及疗效的初步临床观察. *中华超声影像医学* 1999;8:213-216
- 邹建中, 伍烽, 李佩希, 廖翠容, 陈文直, 朱辉, 谢昭鹏, 彭剑萍, 张欲晓, 曹玲, 卢岷, 白晋, 王芷龙, 五智彪. 超声监控超声聚焦刀治疗肝癌及疗效评价观察. *中国超声医学* 2000;16:766-768
- 李传行, 徐国良, 黎建军, 罗广裕. 高强度聚焦超声治疗肝癌的近期疗效分析. *中华肿瘤杂志* 2003;25:94-96
- 姚和瑞, 谢德荣, 滕虹, 祁超, 李志花, 江志敏, 林显敢, 梁新文, 刘天浩. 高强度聚焦超声热治疗晚期原发性肝癌疗效观察. *新医学* 2003;34:303-305
- Hear G, Rivens I, Chen L, Riddler S. High intensity focused ultrasound for the treatment of rat tumor. *Phy Med Biol* 1991;36:1495-1501
- Yang R, Reilly CR, Rescorla FJ, Sanghvi NT, Fry FJ, Franklin TD Jr, Grosfeld JL. Effect of high-intensity focused ultrasound in the treatment of experimental neurablastoma. *J Ped Surg* 1992;27:246-250
- Yang R, Reilly CR, Rescorla FJ, Faught PR, Sanghvi NT, Fry FJ, Franklin TD Jr, Lumeng L, Grosfeld JL. High intensity focused ultrasound in the treatment of experimental liver cancer. *Arch Surg* 1991;126:1002-1009
- Prat F, Ponchon T, Berger F, Chapelon JY, Gagnon P, Cathignol D. Hepatic lesions in the rabbit induced by acoustic cavitation. *Gastroenterology* 1991;100:1345-1350
- 伍烽, 王芷龙, 张吉, 杜永洪, 马渝根, 陈迅, 刘川, 王智彪. 高强度聚焦超声治疗剂量与抑制 H₂₂ 肝癌生长效应的关系. *中国超声医学* 1999;13:1-4
- Oosterhof GO, Cornel EB, Smits GA, Debruyne FM, Schalken JA. Influence of high-intensity focused ultrasound on the of metastases. *Eur Urol* 1997;32:91-95
- 孔凡斌, 伍烽, 白晋, 王芷龙, 王见文, 王智彪. 术中高强度超声治疗晚期实验性肝癌. *中华超声影像杂志* 1999;8:251-253
- Prat F, Centarti M, Sibille A, Abou el Fadil FA, Henry L, Chapelon JY, Cathignol D. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for VX₂ liver tumors in the rabbit. *Hepatology* 1995;21:832
- Sibille A, Prat F, Chapelon JY, abou el Fadil F, Henry L, Theilliere Y, Ponchon T, Cathignol D. Characterization of extracorporeal ablation of normal and tumor bearing liver tissue by high intensity focused ultrasound. *Med Biol* 1993;19:803-813
- 薛开先. PCR 技术与实体瘤微转移的研究. *国外医学、遗传学分册* 1997;20:227-230
- Fadlon EJ, Rees RC, McIntyre C, Sharrard RM, Lawry J, Hamdy FC. Detection of circulating prostate-specific antigen-positive cells in patients with prostate cancer by flow cytometry and reverse transcription polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 1996;74:400-405
- Hamdy FC, Lawry J, Anderson JB, Parsons MA, Rees RC, Williams JL. Circulating prostate specific antigen-positive cells correlate with metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1992;69:392-396
- Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:768-775
- Prat F, Centarti M, Sibille A, Abou el Fadil FA, Henry L, Chapelon JY, Cathignol D. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for Vx₂ liver tumor in the rabbit. *Hepatology* 1995;21:832-836
- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Souchon R, Blanc E, Cathignol D, Dubernard JM. Preliminary results of the treatment of 44 patients with localized cancer of the prostate using transrectal focused ultrasound. *Prog Urol* 1998;8:68-77
- 李富宇, 刘红, 李宁, 龙泉伊, 蒋力生, 许瑞华. 高能聚焦超声技术对肝癌患者外周血 AFPmRNA 的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2004;11:243-246
- 贾瑞鹏, 周性明, 张忠林, 蒋峰, 梅菊芳, 王祥富, 任岗. 高能聚焦超声对小鼠移植性膀胱肿瘤的杀伤效应及免疫功能的影响. *中华泌尿外科杂志* 1998;19:270-272
- 杨渊峰, 王国民, 孙立安, 徐志兵, 徐叶青. 高强度聚焦超声联合丝裂霉素治疗对荷瘤小鼠 T 细胞水平的影响. *复旦学报·医学版* 2002;29:483-485
- 王文见, 欧阳茂, 罗亿治, 伍烽, 孔凡斌, 王智彪. 高强度聚焦超声对荷 W₂₅₅ 肝癌鼠局部组织 T 淋巴细胞亚群的影响. *中华普通外科* 2000;15:536-539
- Rosberger DF, Coleman DJ, Silverman R, Woods S, Rondeau M, Cunningham-Rundles S. Immunomodulation in choroidal melanoma:reversal of inverted CD4/CD8 ratios following treatment with ultrasonic hyperthermia. *Biotechnol Ther* 1994;5:59-68
- 周肇, 付敏, 王智彪, 白晋, 胡凯. 高强度聚焦超声固化疫苗的实验研究. *中国超声医学杂志* 2002;18:569-571
- Pontigga P. The biological responses to heat. *Adv Exp Med Biol* 1990;267:271-291
- Yamamoto H, Itob F, Adachi Y. Immunomodulation in choroidal melanoma: reverse of inverted CD₄⁺/CD₈⁺ ratios following treatment with ultrasound hyperthermia. *Gastroenterology* 1997;112:1290-1297
- Falkman J. Clinical application of research on angiogenesis. *Engl J Med* 1995;333:1757-1763
- Kohn E, Liotta L. Molecular insights into cancer invasion:strategies for prevention and intervention. *Cancer Res* 1995;55:1856-1862
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumoid and other disease. *Nature Med* 1995;1:27
- Yang R, Reilly CR, Rescorla FJ, Sanghvi NT, Fry FJ, Franklin TD Jr, Grosfeld JL. Effect of high-intensity focused ultrasound in the treatment of experimental neuroblastoma. *J Ped Surg* 1992;27:246-247
- Vaezy S, Martin R, Kaczowski P, Keilman G, Goldman B, Yaziji H, Carter S, Caps M, Crum L. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding. *J Vasc Surg* 1999;29:253
- 伍烽, 陈文直, 白晋, 朱辉, 邹建中, 黎克全, 张吉, 曹友德, 高根五. 高强度聚焦超声对恶性实体肿瘤血管的破坏作用. *中华实验外科杂志* 2002;19:314-315
- Yang R, Sanghvi NT, Rescorla FJ, Kopecky KK, Grosfeld JL. Liver cancer ablation with extracorporeal high-intensity fo-

- cused ultrasound. *Eur Urol* 1993;23:17
- 39 关利铭, 喻明宪, 伍烽, 白晋, 李艳, 李崇雁, 杜永鸿. 高强度聚焦超声对兔肝肿瘤血管的破坏作用及数字减影血管造影变化. *中华超声医学影像* 2001;10:121
 - 40 伍烽, 王智彪, 陈文直, 白晋, 朱辉, 邹建中, 黎克全, 张吉, 曹友德, 高根五. 高强度超声治疗 55 例原发性肝癌的早期影像学变化. *中华普通外科杂志* 2002;17:523
 - 41 Seo Y, Baba H, Fukuda T, Takashima M, Sugimachi K. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2239-2245
 - 42 李晓明, 汤钊猷. 血管内皮生长因子及其受体与肿瘤血管形成. *国外医学·肿瘤学分册* 1997;24:11
 - 43 Suzuki K, Hayashi N, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ohkawa K, Ito Y, Sasaki Y, Yamaguchi Y, Nakase H, Noda K, Enomoto N, Arai K, Yamada Y, Yoshihara H, Tujimura T, Kawano K, Yoshikawa K, Kamada T. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:3004-3009
 - 44 Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, Nishikawa Y, Hosokawa Y, Doi T, Endo H, Yamashita T, Okada Y. Circulating vascular endothelial growth factor(VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1998;33:376-382
 - 45 Li XM, Tang ZY, Zhou G, Lui YK, Ye SL. Significance of vascular endothelial growth factor mRNA expression in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:13-17
 - 46 Minchenko A, Bauer T, Salceda S, Caro J. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and vivo. *Lab Invest* 1994;71:374-379
 - 47 Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28:68-77
 - 48 Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization; a histopathologic study of 84 resected cases. *Cancer* 1994;73:2259-2267
 - 49 Nagasue N, Galizia G, Kohno H, Chang YC, Hayashi T, Yamanoi A, Nakamura T, Yukaya H. Adverse effect of pre-operative hepatic artery chemoembolization for respectable hepatocellular carcinoma: retrospective comparison of 138 liver resection. *Surgery* 1998;106:81-86
 - 50 Suzuki H, Mori M, Kawaguchi C, Adachi M, Miura S, Ishii H. Serum vascular endothelial growth factor in the course of transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 1999;14:1087-1090
 - 51 程树群, 周信达, 汤钊猷, 余耀, 鲍苏苏. 碘化油与高功率聚焦超声破坏肝组织的协同开温效应研究. *中国超声医学杂志* 1997;13:1-4
 - 52 Prat F, Ponchon T, Berger F, Chapelon JY, Gagnon P, Cathignol D. Hepatic lesions in the rabbit induced by acoustic cavitation. *Gastroenterology* 1991;100:1345-1350
 - 53 熊树华, 刘宝琴, 胡凯. 碘油对肝脏高强度聚焦超声治疗剂量的影响. *中华实验外科杂志* 2003;20:182
 - 54 赵建农, 王智彪, 郭大静. 肝癌经肝动脉碘油化疗药物栓塞联合高强度聚焦超声治疗后的 CT 评价及临床意义. *中华肝脏病杂志* 2001;9:61-63
 - 55 Wang L, Tang ZY, Qin LX, Wu XF, Sun HC, Xue Q, Ye SL. High-dose and long-term therapy with interferon- α inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential. *Hepatology* 2000;32:43-48

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎征订《英语科技论文撰写与投稿》

本书是英语科技论文写作与投稿的指南读物, 可作为理工科研究生的教学用书或自学教材, 也可供科研人员和科技编辑的案头查阅和浏览。

书中全方位地分析和展示了科技写作的技巧与诀窍, 介绍了当前国际主流科技期刊对稿件的基本要求. 从论文选题、投稿期刊的选择及作者署名与分工等方面阐述了科技论文写作前的准备工作, 通过大量实例分析介绍了英文题名和摘要撰写中应遵循的基本原则 - 准确(Accuracy)、简洁(Brevity)和清楚(Clarity), 分别从写作技巧、时态和语态的使用等方面介绍了科技论文正文各部分(引言、材料与方法、研究结果、讨论、结论)的撰写, 举例说明了致谢的写作要点及图表制作的注意事项, 总结了各主要参考文献体例的特点、格式及相关著录规范。

本书还较为全面地介绍了国际单位制(SI)及其使用中应注意的问题, 结合实例举证, 从选词、重要语法和文体等方面系统阐述了科技英语写作的文法与表达, 较为详尽地总结了英文标点符号的使用, 从稿件录排、投稿信写作、校样改正等方面阐述了如何投稿及与编辑联系, 综述了作者、编辑和审稿人在同行评议过程中的交流与互动。

本书论述缜密、案例丰富. 为方便读者进一步追溯和研读相关资料, 书中按章节形式标引了参考文献约 220 篇(次)。

编著: 任胜利, 理学博士, 《自然科学进展》责任编辑, 1998 年以来先后在 Science, Nature, Scientometrics, Learned Publishing, 《科学通报》、《编辑学报》、《中国科技期刊研究》等期刊上发表文献计量学、科技编辑与写作方面的论文 30 余篇. 出版: 科学出版社. 定价: 28 元 + 2 元(邮费). 邮购地址: 100085, 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社办公室, 北京市海淀区双清路 83 号. 联系人: 刘俐, 程宇. 联系电话: 010-62327204; 传真: 010-62326921. 开户银行: 中国工商银行北京北太平庄支行 开户名: 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社, 帐号: 0200010009200062483. (国家自然科学基金委员会科学基金杂志社 2004-05-20)