

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.003
文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0013-07

肝疾病专题·论著

肿瘤组织 VEGF、CD34 表达联合 LSM 水平 预测肝癌患者术后复发的价值*

郭飞宇¹, 熊书名², 高森³, 朱茂群², 俞士刚¹, 宋国权¹

(1. 无锡市第九人民医院 普外科, 江苏 无锡 214000; 2. 江南大学附属医院 肝胆外科, 江苏 无锡 214122; 3. 江南大学附属医院 胃肠外科, 江苏 无锡 214122)

摘要: 目的 探讨肿瘤组织血管内皮细胞生长因子(VEGF)、CD34表达联合肝硬度值(LSM)水平预测肝癌患者术后复发的价值。**方法** 选取2018年1月—2022年1月在无锡市第九人民医院治疗的原发性肝癌患者102例, 术后随访有44例患者复发(复发组), 58例患者未复发(未复发组), 分析不同临床特征患者VEGF、CD34表达及LSM差异, 同时分析复发组与未复发组患者临床特征、VEGF、CD34表达及LSM差异, 建立方程预测肝癌患者术后复发并评估。**结果** 病理分期Ⅲ期患者VEGF和CD34阳性表达率高于Ⅰ、Ⅱ期患者($P < 0.05$); 低分化患者VEGF和CD34阳性表达率高于中高分化患者($P < 0.05$)。肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、肝功能分级B级、有血管癌栓、病理分期Ⅲ期、低分化患者LSM水平分别高于肿瘤最大直径 < 5 cm、肝功能分级A级、无血管癌栓、病理分期Ⅰ、Ⅱ期、中高分化患者($P < 0.05$)。复发组有血管癌栓、病理分期Ⅲ期、低分化、VEGF和CD34阳性表达率均高于未复发组($P < 0.05$); 复发组LSM水平高于未复发组($P < 0.05$)。多因素一般Logistic回归分析, 结果显示: 血管癌栓[$\hat{OR}=1.943(95\% CI: 1.305, 2.892)$]、病理分期[$\hat{OR}=2.807(95\% CI: 1.453, 5.423)$]、VEGF表达[$\hat{OR}=2.063(95\% CI: 1.330, 3.200)$]、CD34表达[$\hat{OR}=2.228(95\% CI: 1.514, 3.278)$]和LSM[$\hat{OR}=1.944(95\% CI: 1.345, 2.811)$]是肝癌患者术后复发的影响因素($P < 0.05$)。Logit(P) = $0.664 \times$ 血管癌栓 + $1.032 \times$ 病理分期 + $0.724 \times$ VEGF表达 + $0.801 \times$ CD34表达 + $0.665 \times$ LSM - 3.320 预测肝癌患者术后复发的敏感性、特异性分别为75.00% (95% CI: 0.632, 0.868)和79.30% (95% CI: 0.665, 0.896)。**结论** 肿瘤组织VEGF、CD34表达及LSM水平与肝癌患者临床病理特征及术后复发有关, 在预测患者术后复发方面有一定应用价值。

关键词: 肝癌; 血管内皮细胞生长因子; CD34表达; 肝硬度值; 术后复发; 预测价值
中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

Predictive value of expressions of VEGF and CD34 in tumor tissues combined with LSM results for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma*

Guo Fei-yu¹, Xiong Shu-ming², Gao Sen³, Zhu Mao-qun², Yu Shi-gang¹, Song Guo-quan¹

(1. Department of General Surgery, Wuxi Ninth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China;
2. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China; 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China)

Abstract: Objective To explore the value of the expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF)

收稿日期: 2023-04-13

* 基金项目: 江苏省自然科学基金项目(No: BK20201492)

[通信作者] 宋国权, E-mail: 15358968507@163.com; Tel: 15358968507

and CD34 in tumor tissues combined with liver stiffness measurement (LSM) results in predicting postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 102 patients with primary hepatocellular carcinoma who were treated in Wuxi Ninth People's Hospital from January 2018 to January 2022 were selected for postoperative follow-up, of which 44 patients experienced recurrence (recurrence group) and 58 patients did not (non-recurrence group). The differences in expressions of VEGF and CD34 as well as the LSM results were analyzed among patients with distinct clinical characteristics. Meanwhile, the discrepancies in clinical features, expressions of VEGF and CD34, and LSM results between patients in the recurrence group and those in the non-recurrence group were also analyzed. The model for predicting postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma was established and its predictive value was assessed. **Results** The positive expression rates of VEGF and CD34 in patients with stage III tumors were significantly higher than those in patients with stage I and II tumors ($P < 0.05$), and they were higher in patients with poorly-differentiated tumors than those in patients with moderately- and well-differentiated tumors ($P < 0.05$). The liver stiffness of patients with tumors ≥ 5 cm in maximum diameter, Child-Pugh class B, presence of intravascular tumor thrombus, stage III tumors, and poorly-differentiated tumors was higher than that of patients with tumors < 5 cm in maximum diameter, Child-Pugh class A, absence of intravascular tumor thrombus, stage I and II tumors, and moderately- and well-differentiated tumors, respectively ($P < 0.05$). The proportions of patients with the presence of intravascular tumor thrombus, stage III tumors, poorly-differentiated tumors, and positive expressions of VEGF and CD34 in the recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$), while liver stiffness of patients in the recurrence group was higher than that of patients in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis revealed that presence of intravascular cancer thrombus [$\hat{OR} = 1.943$ (95% CI: 1.305, 2.892)], pathological stages of tumors [$\hat{OR} = 2.807$ (95% CI: 1.453, 5.423)], the expression of VEGF [$\hat{OR} = 2.063$ (95% CI: 1.330, 3.200)], the expression of CD34 [$\hat{OR} = 2.228$ (95% CI: 1.514, 3.278)], and LSM results [$\hat{OR} = 1.944$ (95% CI: 1.345, 2.811)] were factors affecting postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$), with the model established as $\text{Logit}(P) = 0.664 \times \text{presence of intravascular cancer thrombus} + 1.032 \times \text{pathological stages of tumors} + 0.724 \times \text{the expression of VEGF} + 0.801 \times \text{the expression of CD34} + 0.665 \times \text{LSM results} - 3.320$. The sensitivity and specificity of the model for predicting postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma were 75.00% (95% CI: 0.632, 0.868) and 79.30% (95% CI: 0.665, 0.896), respectively. **Conclusions** The expressions of VEGF and CD34 in tumor tissues as well as LSM results are related to the clinicopathological characteristics and postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma, and are of value in predicting postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma; vascular endothelial growth factor; CD34 expression; liver stiffness measurement; postoperative recurrence; predictive value

原发性肝癌的发病率逐年增加,严重威胁患者生命健康^[1]。目前根治性手术仍是肝癌有效的治疗方式,但术后5年复发率仍较高^[2]。复发是影响患者生存率的主要原因,寻找术后复发的预测指标是临床一直研究的问题。血管生成在肿瘤的生长、转移中发挥重要作用,与多种肿瘤的预后关系密切^[3]。肝癌属于典型的富血管肿瘤,具有较高的血行转移率和术后复发率,因此考虑评价肿瘤新生血管可用于患者预后评估^[4-5]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是临床公认的肿瘤组织新生血管生长因子之一,CD34是目前衡量内皮细胞增殖状态最准确的指标之一^[6]。有研究结果显示,VEGF、CD34水平升高与肝癌肝动脉化疗栓塞术(transcatheter

arterial chemoembolization, TACE)治疗后复发有关,但关于两者联合在肝癌根治术后复发中预测价值的研究较少^[7]。超声弹性成像可根据不同组织弹性系数差异鉴别病灶区及正常区。有研究表明,肝脏硬度测量值(liver stiffness measurement, LSM)值与肝硬化程度相关,而肝硬化程度直接决定患者肝切除手术的难度及预后^[8]。有研究表明,LSM值变化是肝癌患者肝切除术后并发症的影响因素^[9]。本研究基于以上问题进行探究,以为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2022年1月在无锡市第九人

民医院治疗的原发性肝癌患者 102 例。其中, 男性 53 例, 女性 49 例; 年龄 < 50 岁 49 例, ≥ 50 岁 53 例。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及其家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经病理学确诊为原发性肝癌; ②在无锡市第九人民医院行根治性切除术; ③无远处转移; ④临床随访资料完整。

1.2.2 排除标准 ①有其他恶性肿瘤; ②合并免疫系统、血液系统等其他严重疾病; ③术前有介入、射频消融等手术, 以及放化疗治疗史。

1.3 免疫组织化学染色法

手术获取肝癌组织, 常规制作石蜡切片, 连续切片, 厚度约 4 μm。进行免疫组织化学 SP 法染色。常规脱蜡水化、组织抗原修复、封闭, 加一抗、二抗孵育、DAB 染色, 苏木精复染, 封固。阳性切片选择已知阳性切片, 以 PBS 作阴性对照。VEGF、CD34 抗体、DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 内参 β-actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司。

VEGF 阳性结果判定: 高倍镜下细胞质及细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性。CD34 阳性结果判定: 血管内皮细胞呈棕色或棕黄色染色, 选取 3 个微血管分布最高密度区, 测算高倍视野下平均微血管密度 (microvascular density, MVD), 平均 MVD < 15 为 CD34 低表达, 计为阴性; 高于上述值为 CD34 高表达, 计为阳性。

1.4 剪切波弹性成像测量

采用 Supersonic Imagine Aixplorer 型彩色多普勒超声诊断仪 (法国 Aixen Provence 公司), 探头频率 1 ~ 6 MHz。患者平卧, 上举右上肢, 将探头置于右锁骨中线第 4 ~ 5 肋间扫描, 获取清晰的二维图像后, 切换成剪切波弹性成像模式, 选定取样框, 嘱患者屏住呼吸, 静置 3 s 后, 于成像区域内选取直径 2 cm 区域进行定量检测, 以同样的方式测量 5 次 LSM, 计算平均值。

1.5 治疗及随访方法

所有患者行肝癌根治性切除手术治疗, 术后予以抗感染、保肝、维持内环境稳定、营养支持等治疗。截至 2023 年 1 月, 术后随访共 44 例患者复发 (复发组), 58 例患者未复发 (未复发组)。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线; 影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床病理特征患者 VEGF、CD34 表达比较

病理分期 III 期与 I、II 期患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 病理分期 III 期患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率高于 I、II 期患者; 低分化与中高分化患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 低分化患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率高于中高分化患者。不同年龄、性别、肿瘤最大直径、肿瘤数量、肝功能分级、HBsAg、术前 AFP 水平、血管癌栓患者的 VEGF 和 CD34 阳性表达率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 不同临床病理特征患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率比较 例 (%)

临床病理特征	n	VEGF 阳性	CD34 阳性
年龄			
< 50 岁	49	35 (71.43)	21 (42.86)
≥ 50 岁	53	40 (75.47)	23 (43.40)
χ^2 值		0.214	0.003
P 值		0.644	0.956
性别			
男	53	40 (75.47)	23 (43.40)
女	49	35 (71.43)	21 (42.86)
χ^2 值		0.214	0.003
P 值		0.644	0.956
肿瘤最大直径			
< 5 cm	62	46 (74.19)	26 (41.94)
≥ 5 cm	40	29 (72.50)	18 (45.00)
χ^2 值		0.036	0.093
P 值		0.850	0.760

续表 1

临床特征	<i>n</i>	VEGF 阳性	CD34 阳性
肿瘤数量			
单个	55	43(78.18)	25(45.45)
多个	47	32(68.09)	19(40.43)
χ^2 值		1.327	0.261
<i>P</i> 值		0.249	0.609
肝功能分级			
A 级	58	45(77.59)	27(46.55)
B 级	44	30(68.18)	17(38.64)
χ^2 值		1.137	0.639
<i>P</i> 值		0.286	0.424
HBsAg			
阳性	81	59(72.84)	36(44.44)
阴性	21	16(76.19)	8(38.10)
χ^2 值		0.096	0.274
<i>P</i> 值		0.756	0.601
术前 AFP 水平			
< 400 ng/mL	48	35(72.92)	23(47.92)
≥ 400 ng/mL	54	40(74.07)	21(38.89)
χ^2 值		0.017	0.844
<i>P</i> 值		0.895	0.358
血管癌栓			
有	44	32(72.73)	18(40.91)
无	58	43(74.14)	26(44.83)
χ^2 值		0.026	0.157
<i>P</i> 值		0.873	0.692
病理分期			
I、II 期	70	45(64.29)	20(28.57)
III 期	32	30(93.75)	24(75.00)
χ^2 值		9.795	19.299
<i>P</i> 值		0.002	0.000
分化程度			
低分化	39	36(92.31)	27(69.23)
中、高分化	63	39(61.90)	17(26.98)
χ^2 值		11.440	17.527
<i>P</i> 值		0.001	0.000

2.2 不同临床特征患者 LSM 水平比较

肿瘤最大直径 ≥ 5 cm 与 < 5 cm 患者 LSM 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肿瘤最大直径 ≥ 5 cm 患者 LSM 水平高于 < 5 cm 患者; 肝功能分级 B 级与 A 级患者水平比较, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 肝功能分级 B 级患者 LSM 水平高于 A 级患者; 有无血管癌栓患者 LSM 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 有血管癌栓患者 LSM 水平高于无血管癌栓患者; 病理分期 III 期与 I、II 期患者 LSM 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 病理分期 III 期患者 LSM 水平高于 I、II 期患者; 低分化与中高分化患者 LSM 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低分化患者 LSM 水平高于中高分化患者。不同年龄、性别、肿瘤数量、HBsAg、术前 AFP 水平患者的 LSM 水平比较, 经 *t* 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床特征患者 LSM 水平比较 (kPa, $\bar{x} \pm s$)

临床特征	<i>n</i>	LSM	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄				
< 50 岁	49	17.95 ± 2.03	0.365	0.716
≥ 50 岁	53	17.80 ± 2.11		
性别				
男	53	17.91 ± 2.08	0.200	0.842
女	49	17.83 ± 1.95		
肿瘤最大直径				
< 5 cm	62	16.85 ± 2.11	-6.098	0.000
≥ 5 cm	40	19.45 ± 2.09		
肿瘤数量				
单个	55	17.56 ± 2.14	-1.597	0.114
多个	47	18.23 ± 2.08		
肝功能分级				
A 级	58	16.65 ± 2.08	-6.801	0.000
B 级	44	19.49 ± 2.10		
HBsAg				
阳性	81	18.01 ± 2.06	1.362	0.176
阴性	21	17.33 ± 1.95		
术前 AFP 水平				
< 400 ng/mL	48	17.54 ± 2.11	-1.455	0.149
≥ 400 ng/mL	54	18.16 ± 2.18		
血管癌栓				
有	44	19.45 ± 2.17	6.162	0.000
无	58	16.67 ± 2.32		
病理分期				
I、II 期	70	16.13 ± 2.07	-11.925	0.000
III 期	32	21.68 ± 2.41		

续表 2

临床特征	n	LSM	t 值	P 值
分化程度				
低分化	39	19.66 ± 2.16	6.442	0.000
中、高分化	63	16.76 ± 2.25		

2.3 复发组与未复发组患者临床资料比较

复发组与未复发组血管癌栓、病理分期、分化程度、VEGF 和 CD34 表达情况比较, 经 χ^2 检验, 差异

均有统计学意义 ($P < 0.05$), 复发组有血管癌栓、病理分期 III 期、低分化、VEGF 和 CD34 阳性表达高于未复发组。复发组与未复发组 LSM 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 复发组高于未复发组。复发组与未复发组年龄、性别、肿瘤最大直径、肿瘤数量、肝功能分级、HBsAg、术前 AFP 水平比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 复发组与未复发组患者临床资料比较

组别	n	年龄 例(%)		性别 例(%)		肿瘤最大直径 例(%)		肿瘤数量 例(%)	
		< 50 岁	≥ 50 岁	男	女	< 5 cm	≥ 5 cm	单个	多个
复发组	44	17(38.64)	27(61.36)	21(47.73)	23(52.27)	24(54.55)	20(45.45)	23(52.27)	21(47.73)
未复发组	58	32(55.17)	26(44.83)	32(55.17)	26(44.83)	38(65.52)	20(34.48)	32(55.17)	26(44.83)
χ^2/t 值		2.741		0.556		1.264		0.085	
P 值		0.098		0.456		0.261		0.771	

组别	肝功能分级 例(%)		HBsAg 例(%)		术前 AFP 水平 例(%)		血管癌栓 例(%)	
	A 级	B 级	阳性	阴性	< 400 ng/mL	≥ 400 ng/mL	有	无
复发组	26(59.09)	18(40.91)	32(72.73)	12(27.27)	20(45.45)	24(54.55)	26(59.09)	18(40.91)
未复发组	32(55.17)	26(44.83)	49(84.48)	9(15.52)	28(48.28)	30(51.72)	18(31.03)	40(68.97)
χ^2/t 值	0.157		2.115		0.08		8.029	
P 值	0.692		0.146		0.777		0.005	

组别	病理分期 例(%)		分化程度 例(%)		VEGF 表达 例(%)		CD34 表达 例(%)		LSM/(kPa, $\bar{x} \pm s$)
	I、II 期	III 期	低分化	中高分化	阳性	阴性	阳性	阴性	
复发组	16(36.36)	28(63.64)	27(61.36)	17(38.64)	41(93.18)	3(6.82)	32(72.73)	12(27.27)	20.15 ± 2.21
未复发组	54(93.10)	4(6.90)	12(20.69)	46(79.31)	34(58.62)	24(41.38)	30(51.72)	46(79.31)	16.14 ± 2.15
χ^2/t 值	37.412		17.527		15.354		12.340		9.279
P 值	0.000		0.000		0.000		0.000		0.000

2.4 肝癌患者术后复发的多因素分析

以血管癌栓、病理分期、分化程度、VEGF 表达、CD34 表达和 LSM 为自变量, 是否复发作为因变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: 血管癌栓 [$\hat{OR}=1.943$ (95% CI: 1.305, 2.892)]、病理分期 [$\hat{OR}=2.807$ (95% CI: 1.453, 5.423)]、VEGF 表达 [$\hat{OR}=2.063$ (95% CI: 1.330, 3.200)]、CD34 表达 [$\hat{OR}=2.228$ (95% CI: 1.514, 3.278)] 和 LSM [$\hat{OR}=1.944$ (95% CI: 1.345, 2.811)] 是肝癌患者术后复发的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4、5。

2.5 预测术后复发的价值分析

将多因素一般 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的因素代入方程: $\text{Logit}(P) = 0.664 \times \text{血管癌栓}$

表 4 赋值表

因素	赋值
复发	无=0, 有=1
血管癌栓	无=0, 有=1
病理分期	I、II=0, III=1
分化程度	中高分化=0, 低分化=1
VEGF 表达	阴性=0, 阳性=1
CD34 表达	阴性=0, 阳性=1
LSM	实际值

+1.032 × 病理分期 + 0.724 × VEGF 表达 + 0.801 × CD34 表达 + 0.665 × LSM - 3.320。其 ROC 曲线下面积为 0.828 (95% CI: 0.747, 0.909), 预测肝癌患者术后复发的敏感性、特异性分别为 75.00% (95% CI: 0.632,

表 5 肝癌患者术后复发的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
血管癌栓	0.664	0.203	10.699	0.000	1.943	1.305	2.892
病理分期	1.032	0.336	9.434	0.000	2.807	1.453	5.423
分化程度	0.354	0.754	0.220	0.668	1.425	0.325	6.245
VEGF 表达	0.724	0.224	10.447	0.844	2.063	1.330	3.200
CD34 表达	0.801	0.197	16.532	0.000	2.228	1.514	3.278
LSM	0.665	0.188	12.512	0.000	1.944	1.345	2.811
常数项	-3.320	0.722	21.145	0.000	-	-	-

0.868) 和 79.30% (95% CI: 0.665, 0.896)。见图 1。

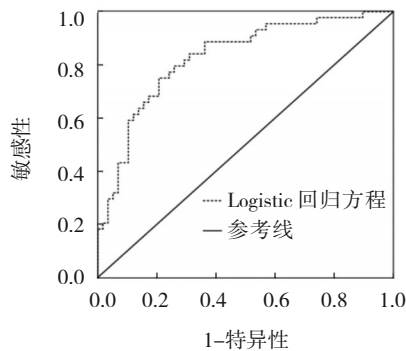


图 1 方程预测肝癌患者术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

手术切除是目前唯一可能治愈原发性肝癌的方法,但患者术后复发率较高,预后较差。肝癌术后复发的危险因素尚不完全明确,血管生成与肿瘤生长、恶变及预后复发有一定关系。

本研究结果显示,病理分期Ⅲ期患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率高于 I、II 期患者;低分化患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率也高于中高分化患者。有研究显示,VEGF 过表达与肝细胞癌肿瘤大小、肿瘤分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移等生物学行为有关;低分化肝癌中 VEGF 不仅在微血管密集区表达,在微血管稀少处也有表达^[10-11]。VEGF 过表达可促进肿瘤进展,影响患者预后^[12]。CD34 是一种选择性表达于人类干细胞表面的高度糖基化修饰的跨膜糖蛋白。有研究显示,CD34 在正常肝组织、肝硬化组织、肝癌中的表达依次增强。CD34 通过促进血管生成,促进癌变^[13-14]。虽有研究显示 CD34 在分化较好的肝癌组织中呈高表达,但因 CD34 与血管生成有关,易导致脉管瘤栓,这也是其高表达易促进肿瘤血行转移及恶变程度增加的原因。

本研究中,根治性手术后,复发患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率高于未复发患者,提示 VEGF 和 CD34 高表达能够预测术后肝癌复发的风险。VEGF 是目前发现的最强大的促血管生成因子,CD34 是一种常见的血管内皮细胞标志物,其水平高低能直接反映血管生成的程度。血管生成是肿瘤发生侵袭转移的早期事件,VEGF 和 CD34 水平升高与患者预后密切相关^[15]。手术能使血管生成速度进一步加快,并有效阻断肝癌病灶处的正常供血动脉,使残癌组织处的缺氧程度增大,残癌组织会通过多种机制来促进血管生成相关因子的表达。复发患者残癌组织缺氧程度较未复发患者重,加快新生血管的生成速度,因此复发患者 VEGF 和 CD34 阳性表达率高于未复发患者。

剪切波弹性成像具有无创、成像快、准确率高的优点,其在二维超声的基础上进行改良。该技术能够有效避免肝内胆管等结构对检查结果的干扰,能够准确获取定量的 LSM 值,进而为疾病恶性程度及预后评估提供重要依据^[16]。本研究结果显示,肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、肝功能分级 B 级、有血管癌栓、病理分期Ⅲ期、低分化患者 LSM 水平明显高于肿瘤最大直径 < 5 cm、肝功能分级 A 级、无血管癌栓、病理分期 I、II 期、中高分化患者,复发患者 LSM 明显高于未复发患者。实时弹性成像通过外力或内力在组织内产生剪切波,依据剪切波在组织中的传播速度对病灶变化进行定量分析,LSM 值越大提示组织越硬^[17]。本研究结果显示,肝癌病理特征及预后与 LSM 相关,剪切波弹性成像测量 LSM 可用于评估肝癌患者术后病理状态及患者预后。

本研究中多因素一般 Logistic 回归分析结果显示:血管癌栓、病理分期、VEGF 表达、CD34 表达和 LSM 水平是患者术后复发的影响因素,该方程预测

术后复发的敏感性和特异性较好。提示上述因素能够预测肝癌手术的复发风险。以往临床尝试用常规的肝功能评估体系(如 Child-Pugh 分级、肝静脉压力梯度、剩余肝脏体积)来评估患者预后,但是仅能起到间接作用^[18-19]。肝脏生理功能较为复杂,上述方法的不足之处较为明显。LSM 可作为肝癌早期诊断与预后判断的指标,但是单独使用存在特异性低的缺点,与其他指标联合检测可具有更高的诊断价值^[20]。本研究将 LSM 与公认的血管生成相关指标联合使用,进一步发现 VEGF、CD34 表达和 LSM 水平与肝癌患者术后复发有关。本研究也有不足之处,例如未分析手术次数对手术效果的影响,且随访时间较短,未来还需进一步验证。

综上所述,肿瘤组织 VEGF、CD34 表达及 LSM 水平与肝癌患者临床病理特征及术后复发有关,在预测患者术后复发方面有一定应用价值。

参 考 文 献 :

- [1] YEN C C, YEN C J, SHAN Y S, et al. Comparing the clinicopathological characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with those of other primary liver cancers by use of the updated World Health Organization classification[J]. *Histopathology*, 2021, 79(4): 556-572.
- [2] HE Q, YANG X, WANG Q, et al. Effect of percutaneous radiofrequency ablation and surgical resection on treating of primary small liver cancer: a meta-analysis[J]. *Proceedings of Anticancer Research*, 2021, 5(1): e3432.
- [3] XU Z T, DING H, FU T T, et al. A nude mouse model of orthotopic liver transplantation of human hepatocellular carcinoma HCCLM3 cell xenografts and the use of imaging to evaluate tumor progression[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(8): 8694-8703.
- [4] SHARMA A, SEOW J J W, DUTERTRE C A, et al. Onco-fetal reprogramming of endothelial cells drives immunosuppressive macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2020, 183(2): 377-394.
- [5] SKÓRA J P, ANTKIEWICZ M, KUPCZYŃSKA D, et al. Local intramuscular administration of ANG1 and VEGF genes using plasmid vectors mobilizes CD34⁺ cells to peripheral tissues and promotes angiogenesis in an animal model[J]. *Biomedicine pharmacotherapie*, 2021, 143(1): e112186.
- [6] TÜMEN D, HEUMANN P, GÜLOW K, et al. Pathogenesis and current treatment strategies of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(12): 3202-3204.
- [7] 曹志群, 燕腾飞, 张明光. VEGF 和 CD34 在原发性肝癌 TACE 术后的表达及其与预后的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(5): 676-679.
- [8] LI H, ZHAO B, LIU Y, et al. Angiogenesis in residual cancer and roles of HIF-1 α , VEGF, and MMP-9 in the development of residual cancer after radiofrequency ablation and surgical resection in rabbits with liver cancer[J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2020, 79(1): 71-78.
- [9] 刘薇, 刘朝敏, 王少龙. 肝癌患者 TACE 术后血清 VEGF、HIF-1 α 、CRP 水平与肝癌复发的相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(4): 300-303.
- [10] ZHANG X, WU Z, PENG Y, et al. Correlation between Ki67, VEGF, and p53 and hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(8): e6651397.
- [11] GIOVANARDI F, LARGHI LAUREIRO Z, MEO G A, et al. The challenging surgical management of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a narrative review[J]. *Chin Clin Oncol*, 2022, 11(4): 27-30.
- [12] 沈皓, 陈瑶, 夏勇, 等. 血清 VEGF 与肝癌肝切除术后肝功能衰竭风险的巢式病例对照研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2021, 29(1): 20-24.
- [13] 何凤霞, 陈熙, 尚亚婷. 血清 GP73 联合肝硬度值对原发性肝癌患者根治性切除术后预后评估的价值[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(5): 419-422.
- [14] 吴金柱, 王建新, 蔡卫华, 等. 肝硬度值及标准残肝体积在肝癌半肝切除术后肝功能不全中的预测价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(6): 543-546.
- [15] 宁建东, 彭怀斌, 张海峰. 原发性肝癌患者 CT 表现及其与 VEGF 及预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(9): 1405-1409.
- [16] 程武, 张美玲, 高海兵, 等. 组织 CCT6A 及 VEGF 亚型表达与肝癌分化程度及疾病分期的关系探究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(11): 149-152.
- [17] 雷立锋, 李雪, 胡会杰. CD133、CD34、ABCG2 蛋白表达对肺癌患者术后复发转移的预测价值[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(4): 592-596.
- [18] 陈亮, 刘东杰, 周旭, 等. 剪切波弹性成像测量肝硬度值对肝癌患者肝切除术后预后评估[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(10): 2062-2065.
- [19] 吴殿磊, 刘娜, 李春霞, 等. 肝脏硬度、层粘连蛋白及 AFP 值对 HBV 相关 HCC 的诊断价值[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2022, 20(1): 28-31.
- [20] 王宗琰, 顾方明. 原发性肝癌术后复发的预防和治疗进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(7): 394-398.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 郭飞宇, 熊书名, 高森, 等. 肿瘤组织 VEGF、CD34 表达联合 LSM 水平预测肝癌患者术后复发的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 13-19.

Cite this article as: GUO F Y, XIONG S M, GAO S, et al. Predictive value of expressions of VEGF and CD34 in tumor tissues combined with LSM results for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 13-19.