

原发性肝细胞癌患者 TACE 治疗前后血清血小板源性生长因子-BB 水平变化及其临床意义

高云飞¹, 高凤成¹, 李清峰¹, 马强², 邢通潮³, 杜婷婷⁴

(1. 榆林市第一医院感染科, 陕西榆林 719000; 2. 西安交通大学第一附属医院周围血管科, 西安 710061; 3. 陕西省第四人民医院普外科, 西安 710043; 4. 延安市人民医院, 陕西延安 716000)

摘要: **目的** 探讨原发性肝细胞癌(HCC)患者经皮肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗前后血清血小板源性生长因子(PDGF)-BB的变化情况及其与近期疗效的关系。**方法** 选取2016年1月~2018年10月采用TACE治疗的172例HCC患者为观察组,另选取同期80例健康体检者作为对照组,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清中PDGF-BB水平。**结果** 观察组患者术前、术后1天、1周和1月的血清PDGF-BB水平均显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。TACE术前观察组患者的血清PDGF-BB水平与肿瘤数目、肿瘤大小和有无癌栓相关($P < 0.05$)。TACE术后观察组患者的疗效与肿瘤数目、肿瘤大小、有无癌栓、术前血清AFP水平和术后1周血清PDGF-BB水平显著相关(均 $P < 0.05$)。Logistic多因素分析结果显示术后1周血清PDGF-BB($OR=2.665$, 95%CI: 1.231~5.769, $P=0.000$)和肿瘤数目($OR=1.904$, 95%CI: 1.023~3.544, $P=0.005$)均是影响TACE术后疗效的因素。**结论** 血清中PDGF-BB水平与TACE术后HCC患者的短期疗效密切相关。

关键词: 原发性肝细胞癌(HCC); 经皮肝动脉化疗栓塞(TACE); 血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)

中图分类号: R735.7; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2019)06-073-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.06.018

Changes of Serum Platelet-Derived Growth Factor-BB Level before and after TACE Treatment in Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Significance

GAO Yun-fei¹, GAO Feng-cheng¹, LI Qing-feng¹, MA Qiang², XING Tong-chao³, DU Ting-ting⁴

(1. Department of Infectious Disease, Yulin First Hospital, Shaanxi Yulin 719000, China; 2. Peripheral Vascular Department, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Department of General Surgery, the Fourth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710043, China; 4. Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum platelet-derived growth factor (PDGF) -BB before and after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC) and its relationship with short-term efficacy. **Methods** A total of 172 HCC patients treated with TACE in their hospital from January 2016 to October 2018 were selected as the observation group, and 80 healthy patients in their hospital during the same period were selected as the control group, and serum PDGF-BB level was detected by ELISA. **Results** The serum PDGF-BB level in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). The serum PDGF-BB level of patients in the preoperative TACE observation group was correlated with the number of tumors, tumor size and the presence or absence of tumor thrombus ($P < 0.05$). The efficacy of patients in the observation group after TACE was significantly correlated with tumor number, tumor size, tumor embolism, serum AFP level before surgery and serum PDGF-BB level 1 week after surgery (all $P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that serum PDGF-BB level at 1 week after the operation ($OR=2.665$, 95% CI: 1.231~5.769, $P=0.000$) and tumor number ($OR=1.904$, 95% CI: 1.023~3.544, $P=0.005$) were both factors affecting the postoperative efficacy of TACE. **Conclusion** Serum PDGF-BB level is closely related to the short-term efficacy of HCC patients after TACE.

Keywords: primary hepatocellular carcinoma (HCC); transcatheter arterial chemoembolization (TACE); platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)

基金项目: 陕西省卫计委科技计划(2016D065)。

作者简介: 高云飞(1982—),男,硕士,主治医师,研究方向:肝病感染, E-mail:yugaoyunf@163.com。

通讯作者: 杜婷婷。

流行病学研究结果显示肝癌已成为致死率极高的恶性肿瘤,大部分患者在发现时已经处于中晚期阶段,无法进行手术。经皮肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)通过减少或阻断肿瘤血液供给,使肿瘤组织出现缺血缺氧的状态最终导致坏死,同时局部注射化疗药物,以实现治疗的目标。TACE已成为晚期肝癌姑息性治疗的首选方法^[1-3]。近年来,研究结果显示血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)-BB能参与肿瘤新生血管的形成过程,其是影响肿瘤生长和转移的关键性因素^[4-5]。在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中PDGF-BB的表达强度与HCC的分级相关,因此其可用于预测和评估肝癌患者的预后^[6]。

基于此,本研究检测TACE手术前后HCC患者血清PDGF-BB水平的变化,探究其与TACE术后HCC患者的短期疗效的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以2016年1月~2018年10月我院252例受试者为研究对象,分为观察组和对照组。观察组中男性102例,女性70例,年龄36~75岁,中位年龄54岁。对照组中男性50例,女性30例,年龄35~72岁,中位年龄56岁。本研究经由我院伦理委员会批准,受试者自愿参加并签署知情同意书。

纳入标准:年龄>18岁;严格参照2009年中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的《原发性肝癌规范化诊治专家共识》确证为HCC^[7];随访资料完整;首用TACE治疗且无肝胆手术及相关放化疗等治疗史。

1.2 试剂和仪器 ELISA试剂盒均购于武汉博士德生物工程有限公司并严格参照说明书进行操作。

1.3 方法 患者的一般资料主要包括:乙肝表面抗原(HBsAg)情况,年龄,有无癌栓,性别,体重指数,肿瘤数目,有无肝硬化,肿瘤大小(多病灶患者取肿块最大者记录)和术前AFP水平等。

局部麻醉后采用Seldinger技术穿刺患者右侧的股动脉,用肝动脉及肠系膜上动脉造影明确肿瘤大小位置和供血血管情况,超选择插管至肿瘤供血动脉,经导管灌注化疗药物,常用的化疗药物有:奥沙利铂(50~150mg/m²),表柔比星(30~50mg/m²),5-氟尿嘧啶(500~600mg/m²)和羟喜树碱(50~150mg/次)。再根据肿瘤大小和实际血供情况,如有需要加用碘油混合乳剂以栓塞肿瘤的供血动脉,必要时还可使用明胶海绵颗粒。

分别于术前、术后1天、1周和1月时采集患者清晨空腹时的外周静脉血,3000r/min离心

5min,取上清液置于-20℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定PDGF-BB的浓度。

参照实体瘤疗效评价标准修订版(mRECIST)^[8]上的相关内容,根据患者术前1周和术后4周增强CT的结果,将患者术后的疗效区分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展,其中完全缓解表示靶病灶均消失,部分缓解表示靶病灶最大径总和缩小大于30%,疾病稳定表示病灶的变化介于部分缓解和疾病进展之间,疾病进展表示靶病灶最大径总和增加大于20%或出现新病灶。本次研究把疾病稳定、完全缓解和部分缓解三者统称为疾病控制,进而把研究对象分为疾病控制组和疾病进展组。

1.4 统计学分析 应用SPSS19.0统计学软件,计数资料以n(%)表示,计量资料以M(P₂₅, P₇₅)表示,采用非参数秩和检验比较组间的均数。采用 χ^2 检验比较组间的差异,TACE术后1月患者疾病进展的危险因素采用单因素和多因素二分类Logistic回归分析法进行探究, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组TACE术前血清PDGF-BB水平变化的比较 观察组患者术前、术后1天、1周、1月的血清PDGF-BB(ng/ml)水平依次为39.7(29.6, 51.6), 76.7(58.4, 88.6), 32.9(25.8, 41.2)和37.3(30.1, 45.8),均显著高于对照组27.4(19.6, 36.3),差异具有统计学意义($\chi^2=25.697$, $P < 0.01$)。相较于观察组术前,观察组患者术后1天的血清PDGF-BB水平显著升高($\chi^2=45.578$, $P < 0.001$),观察组患者术后1周的血清PDGF-BB水平显著降低($\chi^2=103.116$, $P < 0.001$),观察组患者术后1月的血清PDGF-BB水平无显著性差异($\chi^2=1.022$, $P=0.073$)。

2.2 TACE术前血清PDGF-BB水平与观察组患者临床特征的关系 TACE术前观察组患者的血清PDGF-BB水平与肿瘤数目、肿瘤大小和有无癌栓相关($\chi^2=6.389$, $P < 0.05$)。术前观察组患者血清中的PDGF-BB水平与年龄、性别、体重指数、乙肝表面抗原(HBsAg)情况、有无肝硬化和术前AFP水平差异无统计学意义($\chi^2=1.532$, 均 $P > 0.05$)。

2.3 TACE术后观察组患者疗效的影响因素分析 见表1。TACE术后根据患者疾病进展情况将观察组分为疾病控制组($n=104$)和疾病进展组($n=68$)。疾病控制组与疾病进展组患者的疗效与肿瘤数目、肿瘤大小、有无癌栓、术前血清AFP水平和术后1周血清PDGF-BB水平显著相关,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。疾病控制组与疾病进展组患者的疗效与年龄、性别、体重指数、有无乙肝病毒感染,

有无肝硬化和其余各时间点的血清 PDGF-BB 水平无明显关联 (均 $P > 0.05$)。

进而采用 Logistic 回归法进行多因素分析, 结果见表 2。显示术后 1 周血清 PDGF-BB

(OR=2.665, 95%CI: 1.231~5.769, $P=0.000$) 和肿瘤数目 (OR=1.904, 95%CI: 1.023~3.544, $P=0.005$) 均是影响 TACE 术后疗效的因素。

表 1 HCC 患者 TACE 术后近期疗效的单因素分析

项目	疾病控制组 (n=104)	疾病进展组 (n=68)	χ^2/Z	P
年龄 (岁)				
< 60	79(76.0)	56(82.4)	0.995	0.319
≥ 60	25(24.0)	12(17.6)		
性别				
男	66(63.5)	36(52.9)	1.886	0.170
女	38(36.5)	32(47.1)		
体重指数 (kg/m ²)				
< 22	72(69.2)	55(80.9)	2.890	0.089
≥ 22	32(30.8)	13(19.1)		
HBsAg				
(+)	77(74.0)	57(83.8)	2.287	0.130
(-)	27(26.0)	11(16.2)		
肝硬化				
有	80(76.9)	57(83.8)	1.208	0.272
无	24(23.1)	11(16.2)		
肿瘤数目 (个)				
1	70(67.3)	31(45.6)	8.002	0.005
≥ 2	34(32.7)	37(54.4)		
肿瘤大小 (cm)				
< 5	44(42.3)	18(26.5)	4.473	0.034
≥ 5	60(57.7)	50(73.5)		
癌栓				
有	64(61.5)	52(76.5)	4.175	0.041
无	40(38.5)	16(23.5)		
术前 AFP(ng/ml)				
< 400	48(46.2)	21(30.9)	3.992	0.046
≥ 400	56(53.8)	47(69.1)		
PDGF-BB(ng/ml)				
术前	38.1(30.2,50.6)	41.2(29.1,54.5)	1.538	0.125
术后 1 天	75.2(56.0,89.4)	78.5(61.9,87.7)	1.384	0.254
术后 1 周	24.6(20.8,33.9)	36.2(29.8,46.7)	4.981	0.000
术后 1 月	36.1(28.5,42.7)	39.0(32.2,49.3)	1.694	0.086

表 2 HCC 患者 TACE 术后近期疗效的多因素分析

类别	B	S.E	Wald	OR	95%CI	P
术后 1 周血清 PDGF-BB	0.980	0.394	6.189	2.665	(1.231~5.769)	0.000
肿瘤数目	0.644	0.317	4.127	1.904	(1.023~3.544)	0.005

3 讨论

新生血管的形成是恶性肿瘤侵袭性生长的关键性因素, 因此有效抑制新生血管的形成是目前治疗肿瘤的重要方向。另外血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是 PDGF 家族的成员, 越来越多的研究指出, PDGF 参与了肿瘤新生血管形成的过程, 能促使肿瘤细胞过度增殖和转移^[9-11]。PDGF 为二聚体结构, 包括 PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC 和 PDGF-DD, 其中 PDGF-BB 是肿瘤领域中关注度较高的亚型之一, 促进肿瘤新生血管的形成是其主要的的作用机制。凌耿强等^[12]研究发现 PDGF-BB 具有募集周细胞的作用, 可促使周细胞向血管周围定向迁移, 促进新生血管的形成。PDGF-BB 还与肿瘤的

迁移和侵袭密切相关, 丁茜等^[13]发现体外实验中 PDGF-BB 可增加肝星状细胞系 LX-2 的侵袭能力, 体外研究乳腺癌和前列腺癌细胞时均得到相似的结论^[14-15]。

本研究结果显示 TACE 术前观察组患者的血清 PDGF-BB 水平显著高于对照组。此外, 本研究还发现 TACE 术前血清 PDGF-BB 水平与肿瘤数目、肿瘤大小和有无癌栓相关 ($P < 0.05$), 术前观察组患者的血清 PDGF-BB 水平与年龄、性别、体重指数、乙肝表面抗原 (HBsAg) 情况、有无肝硬化和术前 AFP 水平无统计学关联 (均 $P > 0.05$)。目前关于 TACE 术后 HCC 患者血清 PDGF-BB 水平变化的研究较少, 本研究动态监测 TACE 术后 1 天、1 周和 1 月观察组患者的血清 PDGF-BB 水平, 结

果显示术后1天患者的血清PDGF-BB水平显著升高,考虑可能是由于局部组织栓塞缺血后的反射性升高导致的;术后1周时血清PDGF水平显著降低,甚至低于术前水平,但此后再次呈现缓慢上升趋势,逐渐恢复至术前水平。进而本研究比较了疾病控制组和疾病进展组各时间点的血清PDGF-BB水平,结果显示TACE术后1周血清PDGF-BB水平与观察组患者疗效相关,疾病进展组患者的血清PDGF-BB水平高于疾病控制组。Logistic回归法进行多因素分析结果显示术后1周血清PDGF-BB(OR=2.665, 95%CI: 1.231~5.769, $P=0.000$)和肿瘤数目(OR=1.904, 95%CI: 1.023~3.544, $P=0.005$)均是影响TACE术后疗效的因素。

综上所述,本研究发现血清中PDGF-BB水平与TACE术后HCC患者的短期疗效密切相关。与此同时需要指出的是本研究样本量较小,接下来本课题组将扩充样本量并且深入探究TACE术后与HCC患者预后相关的因素。

参考文献:

- [1] ZHAO Hongwei, LIU Fuquan, YUE Zhendong, et al. Association of hepatic vein Lipiodol tram-track sign during transcatheter arterial chemoembolization with perioperative death.[J]. J Int Med Res, 2017, 45(3):1148-1157.
- [2] LEE, H S, KIM J S, CHOI I J, et al. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study[J]. Cancer, 1997, 79(11):2087-2094.
- [3] ADACHI E, MATSUMATA T, NISHIZAKI T, et al. Effects of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. The relationship between postoperative course and tumor necrosis.[J]. Cancer, 1993, 72(12):3593-3598.
- [4] CORDELLA M, TABOLACCI C, ROSSI S, et al. Transglutaminase type 2 affects cell migration through post-translational modification of platelet-derived growth factor-BB[J]. Amino Acids, 2017, 49(3):473-481.
- [5] MIZUTANI Y, OKADA Y, YOSHIDA O. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in bladder carcinoma.[J]. Cancer, 1997, 79(6):1190-1194.
- [6] LU Yi, LIN Nan, CHEN Zhiju, et al. Hypoxia-induced secretion of platelet-derived growth factor-BB by hepatocellular carcinoma cells increases activated hepatic stellate cell proliferation, migration and expression of vascular endothelial growth factor-A.[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1):691-697.
- [7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌分组, 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组。原发性肝癌规范化病理诊断方案专家共识[J]. 肝脏, 2011, 16(3):244-246.
- [8] VINCENZI B, MAIO M, SILLETTA M, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0133488.
- [9] GUAN Qinglong, GU Junpeng, ZHANG Haixiao, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor levels and prognosis of hepatocellular carcinoma patients receiving radiofrequency ablation[J]. Biotechnol Biotechnol Equip, 2015, 29(1):119-123.
- [10] ZHANG Wei, KIM R, QUINTINI C, et al. Prognostic role of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2015, 21(1):101-111.
- [11] CHEN Jiaomei, LAI L, LIU S, et al. Targeting HIF-1 α and VEGF by lentivirus-mediated RNA interference reduces liver tumor cells migration and invasion under hypoxic conditions[J]. Neoplasia, 2016, 63(6):934-940.
- [12] 凌耿强, 马东营, 何瑞星, 等. 肿瘤细胞微环境对胶质瘤血管生成拟态形成的影响[J]. 中国医药生物技术, 2017, 12(2):134-138.
- [13] 丁茜, 李振, 刘滨, 等. 卡维地洛抑制血小板衍生因子BB诱导的人肝星状细胞活化和纤维化的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 485-491.
- [14] 步玉辉, 史建红, 崔万鹏, 等. PDGF-BB对SK-BR-3乳腺癌细胞迁移、增殖的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(14): 5-7.
- [15] 隆绍平, 邓世群, 赵世元. PTPN12蛋白表达下调与原发性肝细胞癌患者复发和预后关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1):86-90.