

论 著

血清 VEGF-C、VEGFR-3水平表达、淋巴管生成与周围型肺腺癌CT表现相关性的研究*

石冰心^{1*} 李庆伟¹ 巩青松²1.焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院
呼吸二科 (河南 焦作 454000)2.郑州大学第一附属医院放射科
(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 研究血管生长因子C(VEGF-C)、血管内皮生长因子受体3(VEGFR-3)水平表达、淋巴管生成与周围型肺腺癌CT表现的相关性。**方法** 选取本院2017年2月至2019年4月收治的52例周围型肺腺癌患者作为研究对象,观察肿瘤病灶大小、形态、有无淋巴结转移等征象,分析周围型肺腺癌的CT征象与VEGF-C、VEGFR-3、淋巴管密度(LMVD)关系。**结果** 周围型肺腺癌VEGF-C阳性表达者,肺门、纵隔淋巴结以增大为主、肿瘤多可见“分叶”征和血管“集束”征,淋巴结多发生转移,有肺门、纵隔淋巴结以增大、“分叶”征、血管“集束”征及淋巴结转移者LMVD值更高;VEGFR-3阳性表达者CT征象与VEGF-C阳性表达者相似,但其血管“集束”征以VEGFR-3阴性表达者较多见,“棘突”征以VEGFR-3阳性表达者多见。**结论** CT检查可有效显示周围型肺腺癌的影像学征象,其CT征象与血清VEGF-C、VEGFR-3水平表达,淋巴管生成具有一定相关性,可有效预测肺癌转移与侵袭。

【关键词】 周围型肺腺癌; 血管生长因子C;
血管内皮生长因子受体3; 淋巴管生成

【中图分类号】 R445.3; R734.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省科技发展计划(182102310417)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.04.018

Correlation between the Expression Levels of VEGF-C and VEGFR-3, and Lymphangiogenesis and CT Manifestations of Peripheral Lung Adenocarcinoma*

SHI Bing-xin^{1*}, LI Qing-wei¹, GONG Qing-song².

1.Department of Respiration, Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry (Group) Co., Ltd., Jiaozuo 454000, Henan Province, China

2.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the correlation between the expression levels of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR-3) and lymphangiogenesis and CT manifestations of peripheral lung adenocarcinoma. **Methods** 52 patients with peripheral lung adenocarcinoma treated in our hospital from February 2017 to April 2019 were selected as the research object. The CT signs such as tumor size, shape, and presence or absence of lymph node metastasis were observed, and the relationship between CT signs of peripheral lung adenocarcinoma and VEGF-C, VEGFR-3, and lymphatic vessel density (LMVD) was analyzed. **Results** In the patients with positive expression of VEGF-C of peripheral lung adenocarcinoma, the hilar and mediastinal lymph nodes were mainly enlarged, and the tumors were often seen with lobular signs and vascular clustering signs. Most lymph nodes metastasize. Patients with hilum, enlarged mediastinal lymph nodes, lobulation signs, vascular clustering signs, and lymph node metastasis had higher LMVD values. The CT signs of patients with VEGFR-3 positive expression were similar to those of patients with VEGF-C positive expression, but the vascular bundle sign was more common in patients with VEGFR-3 negative expression, and the spinous process signs were more common in patients with VEGFR-3 positive expression. **Conclusion** CT examination can be effectively displayed imaging signs of peripheral lung adenocarcinoma, and CT signs are related to the expression of VEGF-C and VEGFR-3 in serum and lymphangiogenesis, which can effectively predict the metastasis and invasion of lung cancer.

Keywords: Peripheral Lung Adenocarcinoma; Angiogenic Factor C; Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3; Lymphangiogenesis

肺癌是较为常见的恶性肿瘤,近年来,发病率呈上升趋势^[1]。周围型肺癌是肺癌常见的一种类型,早期一般无明显症状,痰细胞学检查往往为阴性,其检出及诊断主要依靠影像学检查^[2]。最常见的为CT检查,其影像学表现可有效显示肿瘤有无淋巴结转移。肿瘤淋巴结转移是其发展过程中的一个重要阶段,周围型肺腺癌早期易发生淋巴结转移,患者癌细胞通过淋巴管扩散至局部淋巴结,是临床分期、评估患者预后的关键^[3-4]。既往有研究显示,血管生长因子C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)及其特异性受体淋巴管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3)与肿瘤淋巴管生成密切相关^[5]。但关于VEGF-C、VEGFR-3、淋巴管生成与周围型肺腺癌CT征象关系的研究报道较少见^[6]。故本研究探讨了周围型肺腺癌CT表现在临床评价其生物学行为及淋巴管生成的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2017年2月至2019年4月收治的52例周围型肺腺癌患者作为研究对象,所有患者均经手术或穿刺活检证实为周围型肺腺癌。52例患者中,男性32例,女性20例,年龄30~71岁,平均年龄为(59.42±10.83)岁。

纳入标准:术前进行CT检查,并在本院进行手术;无交流、意识障碍者;资料完整;患者知情,并签署同意书。排除标准:中途退出或死亡者;过敏体质;伴凝

【第一作者】石冰心,女,主治医师,主要研究方向:呼吸危重症、肺癌等呼吸系统疾病相关研究。E-mail: zn0ceu@163.com

【通讯作者】石冰心

血功能严重障碍者；既往有手术史。

1.2 方法 检查仪器：西门子64排CT机，扫描参数：管电压120kV，管电流250mA，扫描层厚及层距均为5mm。常规平扫+增强扫描，增强扫描时可适当延迟扫描。全部扫描结束对利用后处理工作站对图像进行三维重建。

免疫组织化学实验：常规脱水透明，组织蜡块按4 μ m连续切片，采用鼠抗人CD31单克隆抗体、山羊抗人VEGF-C、多克隆抗体、兔抗人VEGFR-3克隆抗体，详细步骤按照相应的试剂盒进行检测。细胞膜或肺癌胞浆内出现棕色颗粒表示VEGF-C、VEGFR-3阳性染色。阳性标准：“-”为阴性，“+”为阳性细胞数不超过10%。

1.3 观察指标 由两名以上放射科诊断组高年资医师采用双盲法进行阅片，意见出现分歧时，通过协商决定最终结果。观察肿瘤病灶大小、形态、有无淋巴结转移等征象，分析周围型肺腺癌的CT征象与VEGF-C、VEGFR-3、微淋巴管密度(lymphatic microvessel density, LMVD)关系。

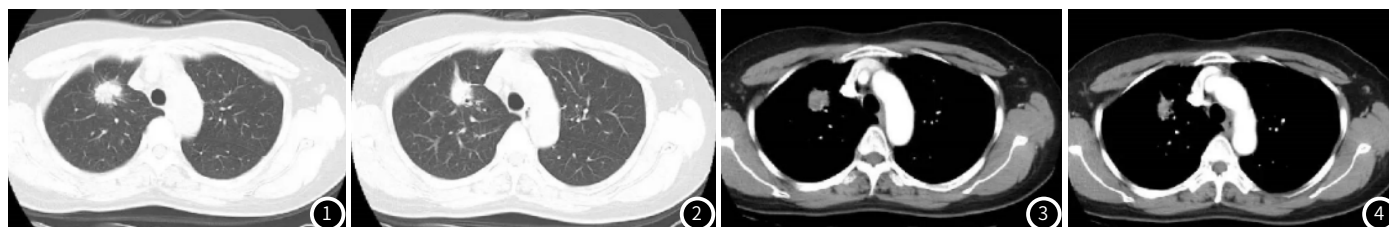


图1~2 右肺上叶尖段可见不规则肿块影，大小约22mm×24mm，密度尚均匀，病灶边缘不规则，可见“分叶”征、“空泡”征、“毛刺”征及索条影，牵拉邻近胸膜凹陷。图3~4 增强扫描明显不均匀强化；右肺门及纵隔内见多发肿大强化的淋巴结影。

2.2 周围型肺腺癌的CT征象与VEGF-C、VEGFR-3、LMVD关系 周围型肺腺癌VEGF-C阳性表达者，肺门、纵隔淋巴结以增大为主、肿瘤多可见“分叶”征和血管“集束”征，淋巴结多发生转移；VEGFR-3阳性表达者CT征象与VEGF-C阳性表达者相似，但其血管“集束”征以VEGFR-3阴性表达者较多见，“棘突”征以VEGFR-3阳性表达者多见。周围型肺腺癌的CT征象与VEGF-C、VEGFR-3、LMVD关系见表1。

3 讨论

3.1 CT诊断周围型肺腺癌的价值 CT扫描目前已经成为肺癌的最佳影像检查手段，对肺癌分期以及术后随访几乎是必不可少的；包括薄层扫描、HRCT扫描、动态增强扫描、靶CT螺旋扫描、双能CT扫描及各种后处理技术等^[8]。CT检查诊断周围型肺腺癌的价值主要是可以很好地显示其影像学特征，杨舒一等^[9]研究显示，CT检查对于胸壁受侵的发现率可高达80%上，与本研究结果基本相似。本研究采用的是MSCT检查，该检查方法具有高密度分辨率，且可多方位扫描，清晰显示肿瘤内部及结节边缘，对“分叶”征、“毛刺”征、胸膜“凹陷”征等CT征象的检出率较常规CT高。利用其后处理技术可显示支气管狭窄、受累范围、血管挤压破坏等情况，因此，CT检查占周围型肺腺癌的诊断中具有一定的应用价值^[10]。

3.2 周围型肺腺癌CT征象与VEGF-C、VEGFR-3、LMVD关系 “分叶”征是肿瘤在各个方向上生长不均或支气管、血

管阻挡所致，也可由多个致密结节融合形成^[11]。一般认为深“分叶”征诊断周围型肺腺癌的价值更高。本研究结果显示，有“分叶”征患者的VEGF-C、VEGFR-3阳性表达率、LMVD值均高于无“分叶”征患者，表明有“分叶”征的周围型肺腺癌其增值及浸润转移能力更强，肿瘤生物学恶性程度高。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计分析；计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述，采用t检验；计数资料以n(%)表示，行 χ^2 检验；以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 周围型肺腺癌CT征象 52例周围型肺腺癌患者经CT扫描可见病变位于右肺39例(图1)，左肺13例；直径1.97cm~5.24cm。36例呈圆形或椭圆形，16例呈不规则斑片状。病变特征：30例可见肺门、纵隔淋巴结增大，34例可见“棘突”征，36例可见“毛刺”征，35例可见“分叶”征，血管“集束”征32例，胸膜“凹陷”征31例，20例“空洞”征(图2)。30例伴有淋巴结转移。增强扫描呈不均匀明显强化(图3~图4)。

“毛刺”征为肺癌较特异性的征象，短而直，呈放射状排列，仅见于肿块和肺实质交界面^[12]。一般认为短“毛刺”征诊断周围型肺腺癌的价值更高。本研究结果显示，有“毛刺”征者LMVD值明显高于无“毛刺”征者，认为“毛刺”征的出现以侵犯周围间质为主，引起淋巴管增生并易侵入间质淋巴管，从而与周围型肺癌的淋巴结转移关系密切。

“棘突”征介于“分叶”征与“毛刺”征之间的一种较粗大而钝的“杵状”结构。周围型肺腺癌肿瘤细胞在血管支气管周围的结缔组织内浸润或沿淋巴管内蔓延，镜下见突起由肿瘤及间质构成，代表肿瘤向周围浸润生长，必然有较高的LMVD^[13-14]。本研究结果显示，有“棘突”征患者的VEGFR-3阳性表达率、LMVD值明显高于无“棘突”征者，提示“棘突”征可作为预测周围型肺腺癌恶性度、淋巴结转移及患者预后的CT征象。

血管“集束”征表现为肿块邻近的支气管、动脉和静脉，向病灶集中或直接与病灶相连，或受牵拉向病灶移位，它的出现表明肿瘤有丰富血管^[15]。本研究有32例患者出现此征象，其中有血管“集束”征者VEGF-C阳性表达率明显高于无血管

表1 周围型肺腺癌的CT征象与VEGF-C、VEGFR-3、LMVD关系

CT征象		例数	VEGF-C[n(%)]				VEGFR-3[n(%)]				LMVD		
			+	-	χ^2	P	+	-	χ^2	P	均值±标准差	χ^2	P
肿瘤大小	<3cm	16	9(56.25)	7(43.75)	0.273	0.601	8(50.00)	8(50.00)	0.560	0.454	26.95±14.01	0.472	0.639
	≥3cm	36	23(63.89)	13(36.11)			14(38.89)	22(61.11)			29.22±16.81		
肺门、纵隔淋巴结增大	有	30	22(73.33)	8(26.67)	4.168	0.041	17(56.67)	13(43.33)	5.990	0.014	37.13±13.38	6.976	0.001
	无	22	10(45.45)	12(54.55)			5(22.73)	17(77.27)			15.94±5.62		
“棘突”征	有	34	23(67.65)	11(32.35)	1.549	0.213	20(58.82)	14(41.18)	10.977	0.001	34.69±15.21	4.885	0.001
	无	18	9(50.00)	9(50.00)			2(11.11)	16(88.89)			16.24±6.69		
“毛刺”征	有	36	25(69.44)	11(30.56)	3.090	0.079	17(47.22)	19(52.78)	1.158	0.282	34.81±15.29	4.979	0.001
	无	16	7(43.75)	9(56.25)			5(31.25)	11(68.75)			15.14±5.55		
“分叶”征	有	35	27(77.14)	8(22.86)	11.014	0.001	19(54.29)	16(45.71)	6.293	0.012	33.93±15.51	4.955	0.001
	无	17	5(29.41)	12(70.59)			3(17.65)	14(82.35)			14.93±3.82		
血管“集束”征	有	32	24(75.00)	8(25.00)	4.777	0.029	13(40.63)	19(59.38)	0.097	0.756	30.49±16.18	1.166	0.249
	无	20	9(45.00)	11(55.00)			9(45.00)	11(55.00)			25.57±12.25		
胸膜“凹陷”征	有	31	19(61.29)	12(38.71)	0.002	0.964	11(35.48)	20(64.52)	1.464	0.226	23.92±10.69	1.599	0.116
	无	21	13(61.90)	8(38.10)			11(52.38)	10(47.62)			30.64±19.53		
“空洞”征	有	20	13(65.00)	7(35.00)	0.165	0.685	9(45.00)	11(55.00)	0.097	0.756	20.30±13.41	1.737	0.089
	无	32	19(59.38)	13(40.63)			13(40.63)	19(59.38)			27.21±14.28		
淋巴结转移	有	30	22(73.33)	8(26.67)	4.168	0.041	17(56.67)	13(43.33)	5.990	0.014	37.13±13.38	6.976	0.001
	无	22	10(45.45)	12(54.55)			5(22.73)	17(77.27)			15.94±5.62		

“集束”征者,说明有血管“集束”征的周围型肺腺癌者肿瘤生长更活跃,血供丰富,发生转移的几率更高。另外本研究结果还显示,VEGF-C、VEGFR-3表达、LMVD值与胸膜“凹陷”征、“空泡”征无明显相关性,分析其原因可能是因为胸膜“凹陷”征与结节内纤维瘢痕收缩牵拉、瘤体内反应性纤维化等因素有关,“空洞”征是由于血管受压或受侵破坏发生闭塞时,癌组织血供不足而坏死、液化,坏死组织经支气管排除而形成。上述CT征象与肿瘤侵袭性、淋巴结转移等关系不大。

综上所述,CT检查可有效显示周围型肺腺癌的影像学征象,其CT征象与血清VEGF-C、VEGFR-3水平表达、淋巴管生成具有一定相关性,可有效预测肺癌转移与侵袭。

参考文献

- [1] 张洪彬, 张满娥, 黄文滨, 等. RASSF1A基因甲基化和SCC联合检测在非小细胞肺癌转移监测中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(2): 85-90.
- [2] 邢海霞, 赵明燕, 郭勇. 乳腺癌患者血清性激素、IGF1、VEGF和组织LOX水平与淋巴结转移的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(2): 122-127.
- [3] 牛毓茜, 陈雪英. 幽门螺杆菌感染水平与慢性阻塞性肺疾病肺功能相关性研究[J]. 保健医学研究与实践, 2015, 12(1): 40-41.
- [4] 池保安, 李叙, 汪正伟, 等. 局灶性机化性肺炎误诊为周围型肺癌[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(4): 28-30.

- [5] 王维, 李强, 韩青松, 等. HIF- α 、VEGF和DLL4在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 44-47.
- [6] 林国成, 曹劲松. CTP评估周围型肺癌组织学类型、分期及肿瘤坏死的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(4): 38-40, 44.
- [7] Sakuma Y. Epithelial-to-mesenchymal transition and its role in EGFR-mutant lung adenocarcinoma and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Pathol Int, 2017, 67(8): 379-388.
- [8] 赵拴来. 胸片与CT检查在周围型肺癌中的应用效果探析[J]. 中国辐射卫生, 2016, 25(4): 502-503.
- [9] 杨舒一, 杨亮, 滕琳, 等. 周围型肺腺癌胸膜CT表现分析[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(9): 1471-1475.
- [10] 王云盛, 郑海澜, 刘红宇, 等. 多排螺旋CT诊断周围型肺癌的临床价值分析[J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(12): 2269-2271.
- [11] 张书勤, 马薇, 丰小敏, 等. 肺腺癌患者血清肿瘤异常蛋白表达与化疗效果的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(1): 34-37.
- [12] Ma N, Xu H E, Luo Z, et al. Expression and significance of DDX43 in lung adenocarcinoma[J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30[4(Suppl.)]: 1491-1496.
- [13] 吕艳玲, 袁冬梅, 宋勇, 等. 肺腺癌患者血清及胸水CEA与EGFR突变的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(7): 621-625.
- [14] 孟庆成, 高朋瑞, 任鹏飞, 等. 肿瘤相关抗体谱结合CT征象鉴别早期肺腺癌亚型的初步探讨[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(3): 204-208.
- [15] 周莹, 刘士远, 李琼, 等. 临床I A期周围型肺腺癌病理学脉管浸润与其薄层CT征象的相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(4): 259-263.

(收稿日期: 2020-01-25)