

论 著

肾细胞癌多层螺旋CT灌注参数与MVD、VEGF和Ki-67的相关性分析*

刘春光^{1,*} 王 颖² 陈红丹³
刘学梅⁴1.郑州大学第一附属医院放射科
(河南 郑州 450000)2.郑州市第三人民医院耳鼻喉科
(河南 郑州 450000)3.郑州大学第一附属医院磁共振科
(河南 郑州 450000)4.郑州大学第一附属医院CT室
(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 对肾癌多层螺旋CT灌注参数与MVD、VEGF和Ki-67的相关性进行分析。方法 回顾分析本院2017年5月至2019年1月收治的47例肾癌患者的临床资料,另选取本院同期体检患者20例作为健康组;对患者影像学表现进行分析,并对不同级肾癌患者与健康组灌注参数进行比较;分析不同级肾癌患者中MVD、VEGF、Ki-67表达关系,以及其和MSCT灌注参数的相关性。结果 与健康组比较,肾癌组中1级、2级患者BF、rBV、Pm、TTP值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同级肾癌患者中BF、rBV、Pm比差异有统计学意义($P<0.05$)。MVD计数随肾癌级别上升逐渐上升($P<0.05$),与MVD计数呈正相关性($P<0.05$);Ki-67表达也随级别增加而高表达越多,为正相关($P<0.05$);VEGF表达随级别增加而增加,但之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),并无显著性意义($P>0.05$)。根据相关性分析显示,MVD、Ki-67与CT灌注BF、rBV、Pm参数呈正相关($P<0.05$);VEGF与肾癌患者BF为正相关($P>0.05$);TTP与VEGF、Ki-67、MVD表达无相关性($P>0.05$)。结论 肾细胞癌多层螺旋CT灌注参数与MVD、VEGF和Ki-67的表达有较好的相关性,可为肾癌患者治疗方案制定以及治疗效果监测等提供新技术。

【关键词】肾细胞癌;CT灌注参数;MVD;VEGF;Ki-67

【中图分类号】R692;R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划项目
(SBGJ2018039)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.07.038

Correlation between Perfusion Parameters of Renal Carcinoma in Multi-Slice Spiral CT and MVD, VEGF and Ki-67*

LIU Chun-guang^{1,*}, WANG Ying², CHEN Hong-dan³, LIU Xue-mei⁴.

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

2.Department of Otolaryngology, the Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

3.Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

4.CT Room, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the correlation between perfusion parameters of renal carcinoma in multi-slice spiral CT and MVD, VEGF and Ki-67. **Methods** The clinical data of 47 patients with renal carcinoma admitted from May 2017 to January 2019 in our hospital were retrospectively analyzed. 20 patients with physical examination in our hospital at the same period were selected into the healthy group. The patient's imaging was analyzed, and the perfusion parameters between patients with different grades of renal carcinoma and patients in healthy group were compared. The relationship between MVD, VEGF and Ki-67 expression of patients with different grades of renal carcinoma and their correlation with MSCT perfusion parameters were analyzed. **Results** Compared with the healthy group, the BF, rBV, Pm, and TTP values of patients in grade 1 and grade 2 in renal carcinoma group were compared, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in the ratios of BF, rBV and Pm between patients with different grades of renal carcinoma ($P<0.05$). The MVD count increased gradually with the increasing of grade of renal cancer ($P<0.05$), and positively correlated with it ($P<0.05$). The expression of Ki-67 also increased with the increasing of grade, and positively correlated with it ($P<0.05$). The expression of VEGF increased with the increasing of grade, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$), there was no significant difference ($P>0.05$). According to the correlation analysis, MVD and Ki-67 were positively correlated with BF, rBV and Pm parameters of CT perfusion ($P<0.05$); VEGF was positively correlated with BF of patients with renal carcinoma ($P>0.05$). There was no correlation between TTP and VEGF, Ki-67 and MVD expression ($P>0.05$). **Conclusion** The perfusion parameters of renal carcinoma in multi-slice spiral CT have a good correlation with the expression of MVD, VEGF and Ki-67, and can provide new techniques for the treatment of patients with renal cancer and the monitoring of therapeutic effects.

Keywords: Renal Cell Carcinoma; CT Perfusion Parameters; MVD; VEGF; Ki-67

肾细胞癌(简称肾癌)为原发性恶性肿瘤,是肾脏常见的恶性肿瘤^[1]。以40岁以上男性最为多见。肿瘤源自于肾小管上皮细胞,在肾上极、下极多见,肿瘤为实性肿块,其内部常有坏死、囊变、出血等情况。其与临近实质分界部分清楚,部分不清楚^[2]。肾癌无包膜,但少数可存在假膜。在临床上常表现为全程无痛性血尿,但在早期肾癌阶段(小细胞肾癌 $\leq 3\text{cm}$)时多无症状出现^[3]。目前病因尚未明确,可能与吸烟、肥胖、高血压、糖尿病、遗传等因素有关。肾癌多为偶然发现,在临床上常使用超声、MRI、CT、DSA等进行检查,但对于肿瘤内血管生成、细胞增殖、微循环变化等检测存在一定局限性,而CT灌注成像可解决此方面问题,可对患者肿瘤情况进行全面显示,对肿瘤转移以及预后有着密切联系。而微血管密度(MVD)作为肿瘤血管生成的评价“金标准”;血管内皮细胞生长因子(VEGF)可诱导肿瘤血管性形成,且特异性高;Ki-67为已知细胞增殖抗原增殖能力最强,在临床上应用最广泛的细胞增殖标志之一^[4]。因此本文旨在对肾癌多层螺旋CT灌注参数与MVD、VEGF和Ki-67的相关性进行分析。现报道如下。

【第一作者】刘春光,男,副主任技师,主要研究方向:腹部肿瘤多层螺旋CT扫描相关性分析。E-mail: lifang079157@163.com

【通讯作者】刘春光

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析本院2017年5月至2019年1月收治的47例肾癌患者的临床资料。其中男性44例，女性3例，年龄27~78岁，平均年龄为(49.88±4.65)岁。所有患者均接受MSCT检查。

纳入标准：所有患者都经过病理检查、细胞学检查或影像学检查确诊为肾癌患者；患者均签署知情同意书；影像学资料和病理资料完整；无碘试剂过敏史。排除标准：患有其他恶性肿瘤者；进行检查前有经过其他治疗者；肝肾功能异常；有严重心肝肾等功能障碍者。另选取本院同期体检患者20例作为健康组，男性12例，女性8例，年龄26~77岁，平均年龄为(48.88±5.65)岁。

1.2 方法

1.2.1 MSCT检查 检查仪器选用西门子64排多层螺旋CT进行扫描。扫描范围：全肾。扫描参数：管电压120kV，管电流200mA，扫描层厚及层距均为5mm，螺距为0.75。患者平躺于扫描床上，取仰卧位。先进行平扫，平扫完成后注入80mL碘海醇后。进行增强扫描。扫描完成后利用CT后处理工作站，对患者轴位扫描图像进行冠状位、矢状位图像重建。并进行CT灌注处理，对患者灌注参数：血流量(BF)、相对血容比(rBV)、达峰时间(TTP)、通透性(Pm)进行软件自动计算，以彩色图片显示，以便突出病变区域。将图像数据传输到PACS系统，由诊断医师针对扫描图像进行阅片和分析诊断。

1.2.2 病理检查 做好病理切片4张，一张使用常规HE染色，其余免疫组织化学染色。MVD使用CD34抗体标记和VEGF均为单抗(使用美国Zymed所生产产品检测)、鼠抗人Ki-67(MAB-0129，即用型)染色方法按链霉素抗生物素蛋白一过氧化物(SP法)试剂盒(福州迈新公司)说明书步骤进行。评判指

标如下。(1)HE染色：根据WHO泌尿系统和男性生殖器官肿瘤病理学与遗传学分册标准进行分级^[5]。(2)免疫组织化学染色：MVD计数根据Weidner^[6]推荐方法进行计算。每张切片计数3个“热点”，取其平均数作为MVD值。(3)VEGF：与棕黄色或棕褐色染色细胞颗粒为阳性细胞，分为4级：(-)≤5%；(+)≤25%；(2+)<50%；(3+)≥50%；前两级为低表达。(4)Ki-67计数主要以细胞核染成棕褐色或核内有棕黄色颗粒为阳性细胞，以<30%为低表达，≥30%为高表达。

1.3 观察指标 对患者影像学表现进行分析，并对不同级肾癌患者与健康组灌注参数进行比较；分析不同级肾癌患者中MVD、VEGE、Ki-67表达关系，以及其和MSCT灌注参数的相关性。

1.4 统计学方法 本研究数据均采用SPSS 25.0软件进行统计分析，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述；计数资料通过率或构成比表示，并采用 χ^2 检验；并以Speaman相关分析，以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾癌分型、分级情况 本组47例患者中均为透明细胞肾癌(CCRCC)，无其他少见亚型。其中12例为1级，26例为2级，9例为3级。

2.2 不同级肾癌患者与健康组灌注参数情况比较 与健康组比较，肾癌组中1级，2级患者BF、rBV、Pm、TTP值比较，差异均有统计学意义(P<0.05)；3级患者中rBV、Pm、TTP、值与健康组比差异有统计学意义(P<0.05)，BF值差异无统计学意义(P>0.05)；不同级肾癌患者中BF、rBV、Pm比差异有统计学意义(P<0.05)，详情见表1。

表1 不同级肾癌患者与健康组灌注参数情况比较

CT灌注参数	健康组	肾癌组		
		1级	2级	3级
BF(mL(100mL·min))	305.11±80.24	64.33±15.23 ^a	163.74±31.52 ^a	291.11±107.56 ^b
rBV(%)	497.78±57.48	124.22±33.65 ^a	300.22±41.5 ^a	412.32±99.87 ^a
Pm(0.5mL(100mL·min))	266.11±67.55	58.64±22.64 ^a	124.2±18.63 ^a	182.54±39.10 ^a
TTP(0.1s)	110.12±11.04	112.7±1.87 ^a	115.11±19.87 ^a	118.25±18.66 ^a

注：^a表示与健康组比较，差异具有统计学意义(P<0.05)；^b表示3级患者BF值与健康组比较，差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.3 不同级肾癌患者中MVD、VEGE、Ki-67表达情况 不同级别肾癌患者中其MVD计数比较，差异有统计学意义(P<0.05)，从1级到3级为明显上升趋势，与MVD计数呈正相关性(r=0.914，P<0.05)；Ki-67表达也随级别增加而高表达越多，为正相关(r=0.443，P<0.05)；VEGF表达随级别增加而增加，但之间比较差异无统计学意义(P>0.05)，并无显著性意义(P>0.05)，详情见表2。

2.4 CT灌注参数与MVD、VEGE、Ki-67表达水平相关性 根据相关性分析显示，MVD、Ki-67与CT灌注BF、rBV、Pm参数呈正相关(P<0.05)；VEGE与肾癌患者BF为正相关(r=-0.446，P>0.05)；TTP与VEGE、Ki-67、MVD表达无相关性(r=0.071；r=-0.164；r=-0.183；P均>0.05)。

表2 不同级肾癌患者中 MVD、VEGE、Ki-67表达情况(例)

级别	例数	MVD计数	VEGF		Ki-67	
			低表达	高表达	低表达	高表达
1级	12	31.32±7.65 ^a	9	3	10	2
2级	26	48.88±5.21 ^a	13	13	11	15
3级	9	81.23±24.33 ^a	3	6	2	7

注：^a为不同级别肾癌患者之间两两比较，P<0.05。

2.5 病例分析 典型病例影像分析结果见图1。

3 讨论

泌尿及男性生殖系统肿瘤在我国肿瘤发病率中虽不占主要地位，但近年来其发病率和死亡率有逐渐增长趋势^[7]。而其

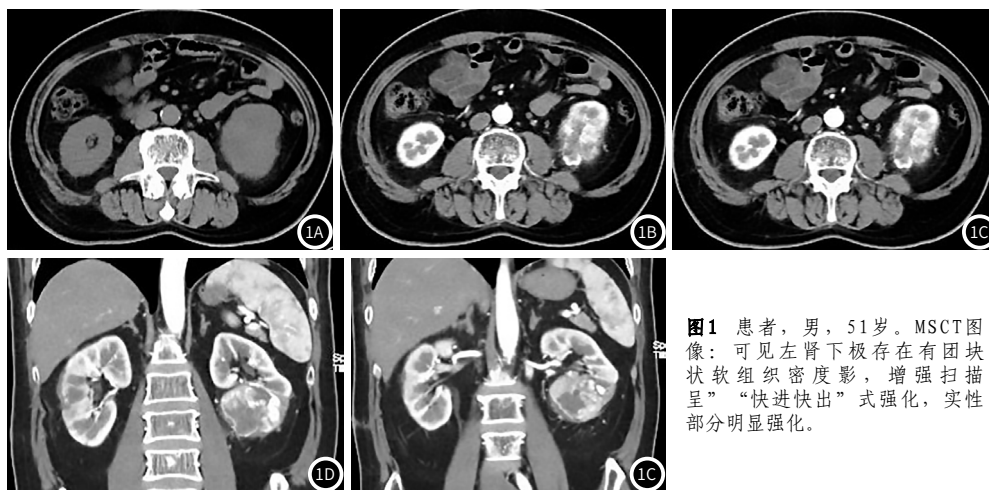


图1 患者,男,51岁。MSCT图像:可见左肾下极存在有团块状软组织密度影,增强扫描呈“快进快出”式强化,实性部分明显强化。

中,最常见的为膀胱癌,其次为肾癌。肾癌少数会侵及全肾,双侧病变仅占2%。20%肾癌患者在初诊时已有转移,30%术后发生转移。而肾癌临床表现主要为“三联征”也就是血尿、疼痛以及肿块^[8]。肾癌中CCRCC为临床常见肾癌亚型,占70%,PRCC占15%,ChRCC占5%。早期的诊断可为患者治疗方案选择提供参考依据,且对患者预后意义重大^[9]。

MSCT在临床检查中广泛应用,对组织分辨率高,且无创又可重复操作,在临床实用性高,为临床对疾病诊断提供可靠影像学资料,有助于临床对疾病的诊断和治疗^[10]。而CT灌注成像可对患者肿瘤内部情况进行清楚显示,有助于临床医生对患者的全面了解。而目前免疫组织化学技术的应用,通过对肿瘤血管生成、细胞增殖等方面进行分析,以了解患者肿瘤情况,技术在目前已发展成熟,但其属于创伤性检查,且在血管生成活性活体功能评价中具有局限性大,取材有限,准确性不高等缺点^[11]。而使用MSCT检查可对此方面缺点进行弥补,临床对两者的研究也逐渐被重视。正常细胞出现基因突变,并与多种癌基因以及生长因子之间进行相互作用,最终导致了肿瘤细胞的出现^[12]。在细胞分裂周期时癌基因、抑癌基因等调节因子会出现失常,而其有丝分裂相关的肿瘤细胞增殖等情况可通过Ki-67进行反应,而VEGF为血管生成因子,在肿瘤细胞增殖分裂出现多种血管生成因子、调节因子中有着重要的作用,血管新生增多,其表达也明显上升。而肿瘤中MVD值增加,导致肾癌患者CT灌注参数中BF、rBV也随之增加,而由于其血管壁生成不完整,且其外周间隙、通透性等增加,导致Pm值也随之增加^[13]。而相关文献报道^[14]MVD、VEGF表达水平与肺癌、脑肿瘤中CT灌注值有正相关性,其他研究^[15]也有MVD表达与肾癌患者分级呈正相关性报道。但关于Ki-67与CT灌注参数相关性目前暂未有研究报道。在本研究中根据相关性分析显示,MVD、Ki-67与CT灌注BF、rBV、Pm参数呈正相关($P<0.05$);VEGE与肾癌患者BF为正相关;TTP与VEGE、Ki-67、MVD表达无相关性。提示通过CT灌注参数可对肾癌患者细胞增殖、血管生成、肿瘤血流状态改变进行较为准确的反应,对肿瘤分级、预后、转移等情况提供有效信息。

综上所述,肾细胞癌多层螺旋CT灌注参数与MVD、VEGF和Ki-67的表达有较好的相关性,可为肾癌患者治疗方案制定以及治疗效果监测等提供新技术。

参考文献

- [1] 陈慧,王春燕.门诊护理管理模式对慢性肾脏病患者生存质量的影响[J].预防医学情报杂志,2015,31(6):416-418.
- [2] 李雪莲,陈慧,胡丽.门诊护理管理模式对提高慢性肾脏病患者依从性的应用研究[J].职业卫生与病伤,2016,31(5):329-331.
- [3] 李月开.肾康注射液联合血液透析治疗慢性肾功能衰竭的效果观察[J].保健医学研究与实践,2016,13(4):52-54.
- [4] 王志刚,杨燕,葛攀,等.原发性肝细胞癌螺旋CT灌注扫描与VEGF、MVD的相关性研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(79):29-30.
- [5] Ball R Y. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs[J]. Histopathology, 2005, 46(5): 586-586.
- [6] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 9-19.
- [7] 郝习,谢冰柯,王冉,等.CK7与Vimentin表达在透明细胞性与嫌色性肾细胞癌鉴别中的应用[J].中国临床研究,2016,29(8):1046-1049.
- [8] 蔡炳,高小建,陈潭辉.320排CT双期增强在肾细胞癌常见亚型的鉴别诊断价值[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(10):30-34.
- [9] Zhang J, Lefkowitz R A, Ishill N M, et al. Solid renal cortical tumors: Differentiation with CT1[J]. Radiology, 2007, 244(2): 494-504.
- [10] 龙叶,刘建军,武新宇,等.¹⁸F-FDG符合线路显像与增强CT诊断泌尿生殖系统肿瘤的对比分析[J].中国医学影像技术,2016(8):1250-1254.
- [11] 姜涛,张颖,胡志林,等.肾癌术后联合DC-CIK免疫细胞治疗的临床研究[J].医学与哲学,2016,37(6):42-44.
- [12] 吴瑞环,张振凌,王瑞生,等.千金子炮制前后对人肾癌786-0细胞增殖及特异抗原G250基因表达的影响[J].中华中医药杂志,2016,21(1):306-309.
- [13] 周海龙,张古沫阳,石冰,等.定量CT纹理分析鉴别诊断透明细胞型与非透明细胞型肾癌[J].中国医学影像技术,2017,33(12):1768-1773.
- [14] Yi C A, Lee K S, Kim E A, et al. Solitary pulmonary nodules: Dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density[J]. Radiology, 2004, 233(1): 191.
- [15] 杜煜,时高峰,许茜,等.肾癌螺旋CT灌注成像与微血管生成的相关性研究[J].中国医学影像技术,2006,22(5):754-757.

(收稿日期:2019-10-04)