

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170721.002

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170721.1627.004.html>

# 肺癌患者射频消融前后 CT 动态增强扫描参数的变化及与血清肿瘤标志物的相关性

毛卫霞

(陕西省榆林市第二医院 CT 室, 陕西 榆林 719000)

**[摘要]** **目的:** 肺癌患者射频消融(RFA)前后 CT 动态增强扫描参数的变化及其与血清肿瘤标志物的相关性。**方法:** 选择 2015 年 5 月~2017 年 1 月期间在榆林市第二医院诊断为肺腺癌的 60 例患者并随机分为 RFA 组和对照组, 分别接受 RFA 联合 GP 方案化疗以及单纯 GP 方案化疗。治疗前后, 进行 CT 动态增强扫描并计算血流灌注参数, 采集血清并检测癌细胞增殖活力分子、血管新生分子、细胞侵袭分子的含量。**结果:** 治疗后, 两组患者 BF、BV、MTT、PS 的水平以及血清中 CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS、HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF、NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且 RFA 组患者治疗后 BF、BV、MTT、PS 的水平以及血清中 CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS、HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF、NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 肺癌患者射频消融前后 CT 动态增强扫描参数的变化提示血流灌注显著减少且与癌细胞增殖、侵袭及血管新生过程密切相关。

**[关键词]** 肺癌; 射频消融术; CT 动态增强扫描; 增殖; 血管新生; 侵袭

**[中图分类号]** R734.2; R445 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1987-04

## Changes of CT dynamic contrast-enhanced scan parameters in patients with lung cancer before and after radiofrequency ablation

MAO Wei-xia

(CT Room, The Second Hospital of Yulin, Yulin 719000, China)

**[Foundation Project]:** This study was supported by Education Department of Shaanxi Province (Grant No.2010H25)

**[Author]:** MAO Wei-xia (1977-), Female, Yulin Shaanxi, Attending Physician, M.B., Tel: 18091266128, E-mail: SXMWX6128@163.com.

Received: 2017-06-29 Revised: 2017-07-07

JHMC, 2017; 23(14): 1987-1990

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the changes of CT dynamic contrast-enhanced scan parameters in patients with lung cancer before and after radiofrequency ablation (RFA) and their correlation with serum tumor markers. **Methods:** A total of 60 patients who were diagnosed with lung adenocarcinoma in the Second Hospital of Yulin between May 2015 and January 2017 were selected and randomly divided into RFA group and control group. Patients in RFA group received RFA combined with GP chemotherapy while those who were in control group received GP chemotherapy. Before and after treatment, CT dynamic contrast-enhanced scan was performed to calculate blood perfusion parameters, and serum was collected to determine the contents of cancer cell proliferation activity molecules, angiogenesis molecules and cell invasion molecules. **Results:** After treatment, BF, BV, MTT and PS levels as well as serum CYFRA21-1, SCC-Ag, TK-1, HE-4, TPS, HDGF, VEGF, PCDGF, bFGF, NGAL, MMP7, MMP9 and OPN contents of both groups of patients were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and BF, BV, MTT and PS levels as well as serum CYFRA21-1, SCC-Ag, TK-1, HE-4, TPS, HDGF, VEGF, PC-

**[基金项目]** 陕西省教育厅资助项目(2010H25)

**[作者简介]** 毛卫霞(1977-), 女, 陕西榆林人, 主治医师, 学士, 本科, 电话: 18091266128, Email: SXMWX6128@163.com。

**[收稿日期]** 2017-06-29 **[修回日期]** 2017-07-07 **网络出版时间:** 2017-07-21 16:27:56

DGF, bFGF, NGAL, MMP7, MMP9 and OPN contents of RFA group after treatment were significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Changes of CT dynamic contrast-enhanced scan parameters in patients with lung cancer before and after radiofrequency ablation suggest that blood perfusion significantly is decreased. It is closely related to cancer cell proliferation and invasion as well as angiogenesis.

[KEY WORDS] Lung cancer; Radiofrequency ablation; CT dynamic contrast-enhanced scan; Proliferation; Angiogenesis; Invasion

肺癌是全球范围内发病率最高的恶性肿瘤,我国近年来的肺癌发病率也呈逐年升高趋势。由于肺癌早期缺乏特异性的临床症状、诊断较为困难,多数患者确诊时已经发展至中晚期,部分患者甚至错过了手术切除的机会。静脉化疗是晚期肺癌的主要治疗手段,但是受到毒副反应、化疗耐药等因素的影响,晚期肺癌的化疗效果并不理想。射频消融术(RFA)是新近发展起来的实体肿瘤微创治疗技术,通过460~500 kHz的射频电流来使局部肿瘤组织温度升高,进而使肿瘤组织发生凝固性坏死<sup>[1,2]</sup>。CT动态增强扫描能够反映肿瘤病灶内的血流灌注情况,进而为肿瘤恶性程度的评估提供依据<sup>[3,4]</sup>。本研究为了明确射频消融术用于晚期肺癌治疗的价值,分析了肺癌患者射频消融前后CT动态增强扫描参数的变化及其与血清肿瘤标志物的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2015年5月~2017年1月期间在榆林市第二人民医院诊断为肺腺癌的60例患者进行研究,所有患者经病理穿刺活检诊断,排除对造影剂过敏的患者、合并心肝肾功能不全的患者。入组的60例患者随机分为RFA组和对照组,每组各30例。RFA组中男性12例、女性18例,年龄45~65岁;对照组中男性13例、女性17例,年龄43~66岁。两组患者一般资料比较无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

两组患者均按照GP方案进行化疗,21 d为1个周期,至少化疗2个周期以上、总计不超过6个周期。RFA组在GP方案化疗过程中进行射频消融治疗,具体方法如下:治疗前给予地西洋注射液10 mg、芬太尼注射液0.1 mg肌肉注射,根据CT扫描对肿瘤病灶进行定位并确定穿刺点、穿刺路径及距离,穿刺部位用2%利多卡因麻醉后穿刺、布针,单次射频温度95℃、时间10~15 min、范围包括肿瘤边缘以外0.5~1.0 cm。

### 1.3 CT动态增强扫描参数的检测方法

治疗前及治疗后2~4个周期时,进行CT动态增强扫描,选用非离子对比剂45 mL、用双筒高压注射器经肘静脉以5 mL/s的速度注入,随后以5 mL/s的速度注入30 mL

生理盐水;注入对比剂后对病灶部位进行CT灌注扫描,得到图像后计算血流量(BF)、血容量(BV)、平均通过时间(MTT)、表面通透性(PS)等参数。

### 1.4 血清指标的检测方法

治疗前及治疗后2~4个周期时,采集两组患者的肘静脉外周血5~6 mL,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS、HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF、NGAL、MMP7、MMP9、OPN的含量。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS20.0软件录入数据并进行 $t$ 检验,按照 $P < 0.05$ 判断差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的CT动态增强扫描参数

治疗前及治疗后,两组患者CT动态增强扫描参数BF( $\text{mL} \cdot 100 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )、BV( $\text{mL}/100 \text{ mL}$ )、MTT(s)、PS的分析如下:两组患者治疗前BF、BV、MTT、PS的水平无显著性差异( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者BF、BV、MTT、PS的水平显著低于治疗前,且RFA组患者治疗后BF、BV、MTT、PS的水平显著低于对照组。组内治疗前后及组间治疗后BF、BV、MTT、PS水平的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组治疗前后CT动态增强扫描参数的比较( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	BF	BV	MTT	PS
RFA组	治疗前	55.12±7.76	7.61±0.93	11.31±1.47	14.68±1.86
	治疗后	17.64±2.25* &	2.51±0.36* &	7.69±0.93* &	6.97±0.94* &
对照组	治疗前	54.89±7.25	7.70±0.89	11.46±1.72	14.81±1.81
	治疗后	29.31±4.59&	4.26±0.79&	9.31±1.05&	9.21±1.05&

注:RFA组和对照组比较,\* $P < 0.05$ ;治疗前与治疗后比较,& $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者血清中癌细胞增殖活力分子的含量

治疗前及治疗后,两组患者血清中癌细胞增殖活力分子CYFRA21-1( $\text{ng}/\text{mL}$ )、SCC-Ag( $\text{ng}/\text{mL}$ )、TK-1( $\text{pmol}/\text{L}$ )、HE-4( $\text{pmol}/\text{L}$ )、TPS( $\text{U}/\text{L}$ )含量的分析如下:两组患者治疗前血清中CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS的含量无显著性差异( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者血清中CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS的含量显著低于治疗前且RFA组患者治疗后血清中CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS的含量显著低于对照组。组内治疗前后及组间治疗后血清中CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS含量的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表 2 两组治疗前后血清中癌细胞增殖活力分子的比较 (n=30,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CYFRA21-1	SCC-Ag	TK-1	HE-4	TPS
RFA 组	治疗前	12.58±1.67	3.28±0.46	3.86±0.62	163.37±20.32	232.65±33.27
	治疗后	2.95±0.42* &	1.04±0.12* &	1.77±0.22* &	99.73±10.28* &	93.51±11.25* &
对照组	治疗前	12.77±1.87	3.32±0.48	3.91±0.58	166.21±19.35	233.73±35.25
	治疗后	5.02±0.78&	1.65±0.22&	2.52±0.35&	124.25±17.85&	152.42±18.97&

注: RFA 组和对照组比较, \* P<0.05; 治疗前与治疗后比较, & P<0.05。

2.3 两组患者血清中血管新生分子的含量

治疗前及治疗后, 两组患者血清中血管新生分子 HDGF、VEGF、PCDGF(ng/mL)、bFGF(pg/mL) 含量的分析如下: 两组患者治疗前血清中 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 的含量无显著性差异 (P>0.05); 治疗后, 两组患者血清中 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 的含量显著低于治疗前且 RFA 组患者治疗后血清中 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 的含量显著低于对照组。组内治疗前后及组间治疗后血清中 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 含量的差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 3。

表 3 两组治疗前后血清中血管新生分子的比较 (n=30,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	HDGF	VEGF	PCDGF	bFGF
RFA 组	治疗前	289.76±34.12	179.76±20.34	22.31±3.26	242.52±28.94
	治疗后	138.68±19.25* &	97.75±10.25* &	10.28±1.56* &	152.39±18.95* &
对照组	治疗前	291.21±33.27	181.14±19.45	22.80±3.77	245.21±29.34
	治疗后	195.63±22.58&	132.68±17.84&	17.53±2.26&	194.57±22.46&

注: RFA 组和对照组比较, \* P<0.05; 治疗前与治疗后比较, & P<0.05。

2.4 两组患者血清中细胞侵袭分子的含量

治疗前及治疗后, 两组患者血清中细胞侵袭分子 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 含量的分析如下: 两组患者治疗前血清中 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量无显著性差异 (P>0.05); 治疗后, 两组患者血清中 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量显著低于治疗前且 RFA 组患者治疗后血清中 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量显著低于对照组。组内治疗前后及组间治疗后血清中 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 含量的差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 4。

表 4 两组治疗前后血清中细胞侵袭分子的比较 (n=30, ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	NGAL	MMP7	MMP9	OPN
RFA 组	治疗前	68.95±9.24	0.98±0.11	351.93±44.67	68.76±9.24
	治疗后	26.53±4.46* &	0.35±0.07* &	190.23±22.62* &	26.53±3.57* &
对照组	治疗前	69.11±9.84	0.96±0.12	354.41±49.24	69.11±9.58
	治疗后	38.59±5.42&	0.57±0.08&	275.94±36.72&	40.28±6.68&

注: RFA 组和对照组比较, \* P<0.05; 治疗前与治疗后比较, & P<0.05。

3 讨论

晚期肺癌治疗的目标是延长生存时间、提高生存质量。静脉化疗是临床上应用最广泛的晚期肺癌治疗手段, 通过不同化疗联合使用能够较为有效的杀伤肿瘤细胞、抑制病灶生长。但是, 受到化疗毒副反应、化疗药物耐药等因素的影响, 静脉化疗的整体效果并不尽如人意。射频消融术(RFA)是近年来兴起的实体恶性肿瘤治疗方法, 通过在局部产生射频电流来使组织温度升高, 进而使肿瘤细胞发生坏死、

血供受到破坏; 同时, 局部组织的热效应还能增加癌细胞对化疗药物的敏感性<sup>[5,6]</sup>。动态增强 CT 是近年来被广泛用于实体恶性肿瘤诊断及恶性程度评估的辅助检查方法, 通过使用造影剂来反应肿瘤病灶内的血流灌注情况并对相关参数进行测定, 既能够直接反应肿瘤的血供情况, 也能间接反应肿瘤的增殖、侵袭活力<sup>[7,8]</sup>。在上述研究中, 为了明确 RFA 用于晚期肺癌治疗的价值, 本文对治疗前后 CT 动态增强扫描参数进行了分析, 结果显示: 两组患者治疗后的 BF、BV、MTT、PS 水平显著低于治疗前且 RFA 组患者治疗后的 BF、BV、MTT、PS 水平显著低于对照组。这就说明常规静脉化疗和 RFA 联合静脉化疗均能有效减少肺癌病灶的血供、抑制病灶生长; 并且联合使用 RFA 和静脉化疗的上述治疗效果显著优于单纯化疗。

血清肿瘤标志物是临床上判断肺癌细胞增殖活力的重要指标。CYFRA21-1 是角蛋白 CK19 脱落的片段, 在上皮细胞癌变过程中 CK19 表达增多, 脱落生成的 CYFRA21-1 也相应增加; SCC-Ag 是鳞状上皮细胞的抗原, 肺癌病程中的生成显著增多<sup>[9]</sup>; TK-1 是细胞内催化 DNA 补救合成的关键酶, 能够促进 DNA 的合成及细胞周期的进程<sup>[10]</sup>; HE-4 和 TPS 是新发现的肿瘤标志物, 对肺癌诊断具有较高的敏感性<sup>[11,12]</sup>。本文通过分析治疗前后血清中癌细胞增殖活力分子的含量可知: 两组患者治疗后血清中 CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS 的含量显著低于治疗前且 RFA 组患者治疗后血清中 CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS 的含量显著低于对照组。这就说明常规静脉化疗和 RFA 联合静脉化疗均能有效杀伤癌细胞, 并且联合使用 RFA 和静脉化疗对癌细胞的杀伤效应强于单纯化疗。进一步分析 CT 动态增强扫描参数与血清癌细胞增殖活力分子含量的相关性可知: BF、BV、MTT、PS 水平与 CYFRA21-1、SCC-Ag、TK-1、HE-4、TPS 含量呈正相关。这就提示肺癌病灶的血流灌注与癌细胞的增殖活力密切相关, 动态增强 CT 扫描能够通过测定血流灌注参数来反应病灶内癌细胞的增殖活力。

肺癌病灶内癌细胞的增殖需要新生血管所提的

营养,而血管新生过程则涉及多种生长因子的异常表达和分泌。VEGF 是功能最强大的促血管新生细胞因子,能够促进内皮细胞增殖并形成血管结构<sup>[13]</sup>;HDGF 能够诱导 VEGF 的表达、增强 VEGF 所介导的促血管新生效应<sup>[14]</sup>;PCDGF 既能直接促进内皮细胞增殖,又能通过增加 VEGF 的表达来促进血管新生;bFGF 是具有广泛促增殖效应的促有丝分裂原<sup>[15]</sup>。本文通过分析治疗前后血清中血管新生分子的含量可知:两组患者治疗后血清中 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 的含量显著低于治疗前且 RFA 组患者治疗后血清中 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 的含量显著低于对照组。这就说明常规静脉化疗和 RFA 联合静脉化疗均能有效抑制血管新生,并且联合使用 RFA 和静脉化疗对血管新生的抑制效应强于单纯化疗。进一步分析 CT 动态增强扫描参数与血清血管新生分子含量的相关性可知:BF、BV、MTT、PS 水平与 HDGF、VEGF、PCDGF、bFGF 含量呈正相关。这就提示肺癌病灶的血流灌注与血管新生活力密切相关,动态增强 CT 扫描能够通过测定血流灌注参数来反应病灶内的血管新生程度。

在癌细胞增殖活力增强、血管新生增多的基础上,肺癌细胞会呈浸润性生长。NGAL 对多种 MMP 的活性具有调节作用,能够与 MMP 形成复合体并拮抗 TIMP 对 MMP 的抑制作用<sup>[16]</sup>;MMP7 和 MMP9 是 MMP 家族的成员,能够降解细胞外基质和细胞基底膜中的胶原、层黏连蛋白、弹性蛋白等,进而促进细胞的侵袭<sup>[17]</sup>;OPN 是一类分泌性钙结合蛋白,与整合素受体及 CD44 受体结合后能够促进细胞的浸润性生长<sup>[18]</sup>。本文通过分析治疗前后血清中细胞侵袭分子的含量可知:两组患者治疗后血清中 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量显著低于治疗前且 RFA 组患者治疗后血清中 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 的含量显著低于对照组。这就说明常规静脉化疗和 RFA 联合静脉化疗均能有效抑制癌细胞侵袭,并且联合使用 RFA 和静脉化疗对癌细胞侵袭的抑制效应强于单纯化疗。进一步分析 CT 动态增强扫描参数与血清细胞侵袭分子含量的相关性可知:BF、BV、MTT、PS 水平与 NGAL、MMP7、MMP9、OPN 含量呈正相关。这就提示肺癌病灶的血流灌注与细胞侵袭过程密切相关,动态增强 CT 扫描能够通过测定血流灌注参数来反应病灶内细胞侵袭性生长的程度。

RFA 联合静脉化疗治疗肺癌的疗效优于单纯静脉化疗;射频消融前后 CT 动态增强扫描参数的

变化提示肿瘤病灶的血流灌注显著减少,并且上述血流灌注参数的变化与癌细胞增殖、侵袭及血管新生过程密切相关。

## 参考文献

- 1 Qin Y, Sun Y, Liu Y, et al. Pilot study of radiofrequency hyperthermia in combination with gefitinib in gefitinib-effective patients with advanced NSCLC[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(4): 422-427.
- 2 Naya Y, Nakamura T, Oishi M, et al. The efficacy of radio-frequency ablation for metastatic lung or liver tumors of male germ cell tumors as an alternative minimally invasive therapy after salvage chemotherapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(6):1192-1197.
- 3 Malavasi S, Barone D, Gavelli G, et al. Multislice analysis of blood flow values in CT perfusion studies of lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3236893.
- 4 Bakan S, Kandemirli SG, Dikici AS, et al. Evaluation of anterior mediastinal solid tumors by CT perfusion: a preliminary study[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2017, 23(1):10-14.
- 5 Zehentmayr F, Söhn M, Exeli AK, et al. Normal tissue complication models for clinically relevant acute esophagitis ( $\geq$  grade 2) in patients treated with dose differentiated accelerated radiotherapy (DART-bid)[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 28(10): 121.
- 6 Chudasama D, Rice A, Anikin V, et al. Circulating tumour cells in patients with malignant lung tumors undergoing radiofrequency ablation[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(5):2823-2826.
- 7 Coche E. Evaluation of lung tumor response to therapy: Current and emerging techniques[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97(10):1053-1065.
- 8 Lv Y, Jin Y, Xu D, et al. Assessment of 64-slice spiral computed tomography with perfusion weighted imaging in the early diagnosis of ground-glass opacity lung cancer[J]. *J BUON*, 2016, 21(4):954-957.
- 9 Chen F, Wang XY, Han XH, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11295-11300.
- 10 Nisman B, Appelbaum L, Yutkin V, et al. Serum thymidine kinase 1 activity following nephrectomy for renal cell carcinoma and radiofrequency ablation of metastases to lung and liver[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4):1791-1797.
- 11 Huang W, Wu S, Lin Z, et al. Evaluation of HE4 in the diagnosis and follow up of non-small cell lung cancers[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(3):461-467.
- 12 Wang W, Xu X, Tian B, et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470:51-55.
- 13 Kim JH, Kim MS, Lee BH, et al. Marmesin-mediated suppression of VEGF/VEGFR and integrin  $\beta$ 1 expression: Its implication in non-small cell lung cancer cell responses and tumor angiogenesis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 91-97.

通过分析肝癌组织在上述血管新生基因的表达量可知:肝癌组织中 VEGF、PDGF、EGFR、Ang-2 的蛋白表达量均显著高于癌旁组织及正常肝脏组织。这就说明多种血管新生基因表达的上调与肝癌的发生密切相关。进一步分析肝癌病灶血供与血管新生基因表达的相关性可知:肝癌组织 IMAX 与肝癌组织中 VEGF、PDGF、EGFR、Ang-2 的蛋白表达量呈正相关, TTP、WT、mTT 与肝癌组织中 VEGF、PDGF、EGFR、Ang-2 的蛋白表达量呈负相关。这就说明肝癌组织血供的增加与血管新生基因表达的上调存在密切关系, 血供增加能够造成抑癌基因表达减少、进而促进癌细胞的增殖。

超声造影定量参数提示肝癌病灶内的血供丰富呈现快进快出的模式;血流特征的改变与细胞增殖、血管新生具有密切关系,通过超声造影定量参数的测定能够评估细胞增殖、血管新生。

### 参考文献

- 1 Wahab MA, El Hanafy E, El Nakeeb A, et al. Clinicopathological features and surgical outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma (experience with 22 patients over a 15-year period). *World J Gastrointest Surg*, 2017, 9(2): 61-67.
- 2 Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, et al. Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(3): 324-329.
- 3 Sparchez Z, Mocan T, Radu P, et al. Contrast enhanced ultrasonography in assessing the treatment response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Med Ultrason*, 2016, 18(1):96-102.
- 4 Wu JP, Shu R, Zhao YZ, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography with virtual touch tissue quantification in the evaluation of focal liver lesions[J]. *J Clin Ultrasound*, 2016, 44(6):347-353.
- 5 Zhang H, Liu ZH, Zhu H, et al. Analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and pathological images of hepatic alveolar echinococcosis (HAE) lesions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(10): 1954-1960.
- 6 Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Evaluation of contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma prior to and following stereotactic body radiation therapy using the CyberKnife system: A preliminary report [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1):208-212.
- 7 Han F, Sun LP, Liu S, et al. Promoter methylation of RNF180 is associated with H.pylori infection and serves as a marker for gastric cancer and atrophic gastritis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17):24800-9.
- 8 欧阳锡武,冯铁诚,张赛,等. 抑癌基因 Merlin 与干细胞标记物 Nanog 在肝细胞癌中表达的关系及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):1011-1016.
- 9 Khalid A, Hussain T, Manzoor S, et al. PTEN: A potential prognostic marker in virus-induced hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317705754.
- 10 Bankoglu EE, Tschopp O, Schmitt J, et al. Role of PTEN in Oxidative Stress and DNA Damage in the Liver of Whole-Body Pten Haplodeficient Mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166956.
- 11 Kamstra RL, Freywald A, Floriano WB. N-(2,4)-dinitrophenyl-L-arginine Interacts with EphB4 and Functions as an EphB4 Kinase Modulator[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86(4):476-86.
- 12 Zhou S, Venkatramani R, Gomulia E, et al. The diagnostic and prognostic value of SALL4 in hepatoblastoma[J]. *Histopathology*, 2016, 69(5): 822-830.
- 13 Yin F, Han X, Yao SK, et al. Importance of SALL4 in the development and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9): 2837-2843.
- 14 Wang JH, Wei W, Xu J, et al. Elevated expression of Cripto-1 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33):35116-35128.
- 15 Liu L, Qin S, Zheng Y, et al. Molecular targeting of VEGF/VEGFR signaling by the anti-VEGF monoclonal antibody BD0801 inhibits the growth and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(3):166-176.
- 16 Ma Y, Han CC, Li Y, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibits IGF-1-induced proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by controlling bFGF and PDGF autocrine/paracrine loops [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2):964-969.
- 17 Zhang G, Feng GY, Guo YR, et al. Correlation between liver cancer pain and the HIF-1 and VEGF expression levels [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1):77-80.
- 18 Yu X, Li W, Deng Q, et al. Neoalbacinol inhibits angiogenesis and tumor growth by suppressing EGFR-mediated VEGF production [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(5): 1414-1426.
- 19 Bárcena C, Stefanovic M, Tutusaus A, et al. Angiogenin secretion from hepatoma cells activates hepatic stellate cells to amplify a self-sustained cycle promoting liver cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 21(5): 7916.
- 14 Zhang G, Liu Z, Chen Y, et al. High serum HDGF levels are predictive of bone metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(2): 101-108.
- 15 Hu M, Hu Y, He J, et al. Prognostic value of basic fibroblast growth factor (bFGF) in lung cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147374.
- 16 Xiao R, Chen R. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a potential novel biomarker for ventilator associated lunginjury [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3535-3540.
- 17 Davidson B, Stavnes HT, Hellesylt E, et al. MMP-7 is a highly specific negative marker for benign and malignant mesothelial cells in serous effusions[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1):104-108.
- 18 Kerenidi T, Kazakou AP, Lada M, et al. Clinical significance of circulating osteopontin levels in patients with lung cancer and correlation with VEGF and MMP-9[J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(8):385-392.

(上接第 1990 页)