

马尔尼菲青霉菌感染描述。PM 对大多数抗真菌药敏感如两性霉素 B、酮康唑、伊曲康唑、咪康唑、5-氟胞嘧啶等,但药敏结果显示对氟康唑不敏感^[3]。

3.3 两性霉素 B 含脂复合制剂包括两性霉素 B 脂质复合物(ABLC)、两性霉素 B 脂质体(AMBL)和两性霉素 B 胆固醇复合物(ABCD)。推荐使用剂量为 3~5 mg/(kg·d),以灭菌蒸馏水溶解后,加入 5% 的葡萄糖注射液稀释,按 1 mg/(kg·h)速度静滴。建议首剂以 5 mg 溶解于 10 ml 5% 的葡萄糖注射液静滴 15~30 min,观察 30 min。如患者可耐受且无输液反应,则输液时间可缩短为 2 h。若发生急性反应或不能耐受输注容量,则输注时间需延长。两性霉素 B 脂质复合物,静滴超过 2 h,注意每 2 小时摇匀输液 1 次。两性霉素 B 含脂复合制剂治疗深部真菌均不优于 D-AmB,但其肾毒性较常规制剂低,甚至仅为 1/4^[4]。因其价格远高于 D-AmB,故仅适用于 D-AmB 不能耐受者^[5]。

3.4 本组 3 例有肾基础性疾病的 PSM 治疗中,有 2 例应用(或更改为)ABLC 1.1~1.2 mg/kg·d 的治疗方案,获得较好的治疗效果且无严重不良反应。可能是与两性霉素 B 脂化后在肝、肺等浓度较高有关^[6],疗效与练红、李娜等^[7]报道相似。

3.5 两性霉素 B 的主要不良反应主要有输液相关反应、肾毒性、消化系统反应以及低血钾血症等。(1)输液相关反应主要表现为输液过程中或结束后寒战、高热、静滴部位疼痛或血栓性静脉炎,可在静滴前给解热镇痛药或抗组胺药。(2)肾毒性最先表

现为尿排钾,血尿素氮/肌酐升高。D-AmB 静滴前后各输入 500 ml 氯化钠注射液可减少肾毒性,且要避免与其他肾毒性的药物合用,如氨基糖苷类、顺铂等。(3)消化系统的不良反应主要表现为食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、上腹部痉挛性疼痛等。(4)用药过程中可发生低血钾症、低血钙和低血镁等^[2]。因此治疗期间须定期严密监测肝肾功能、血常规、血电解质以及心电图等,如血尿素氮或肌酐明显升高,则需对症治疗、减量或停止治疗,直至肾功能恢复^[2,6]。

参考文献

- 1 斯崇文,贾斯忠,李家泰,主编.感染病学[M].北京:人民卫生出版社,2004:751-752.
- 2 钟南山,王爱霞,崔德健,等译.桑德福抗菌药物治疗指南[M].第 37 版.北京:中国医药科技出版社,2007:104-106.
- 3 陈灏珠,主编.实用内科学[M].第 12 版.北京:人民卫生出版社,2005:606.
- 4 汪复,张婴元,主编.实用抗菌药理学[M].北京:人民卫生出版社,2004:353-361.
- 5 Dousek M, Mayer J, Lauschova I, et al. Comparison of the effect of amphotericin B desoxycholate and amphotericin B Colloidal dispersion on renal function and renal morphology in rats [J]. Nephrology (Carlton), 2005, 10(1): 57-62.
- 6 徐智儒,秦燕,毛文学,等.两性霉素 B 脂质体药代动力学及组织分布研究[J].中国临床药理学与治疗学,2009, 14(9): 995-999.
- 7 练红,李娜,戴凌燕,等.小剂量两性霉素 B 脂质体治疗危重患者真菌感染的护理[J].护理学报,2009, 16(4B): 60-70.

[收稿日期 2010-04-16][本文编辑 黄晓红 韦颖]

博硕论坛·论著

血管内皮生长因子的表达在动脉化疗栓塞联合腔内放疗治疗宫颈癌中的临床意义

余雷, 杨建勇, 向贤宏, 李鹤平, 李家平, 黄勇慧, 谭国胜

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肿瘤科(余雷); 510080 广州, 中山大学附属第一医院介入放射科(杨建勇, 向贤宏, 李鹤平, 李家平, 黄勇慧, 谭国胜)

作者简介: 余雷(1970-), 男, 博士学位, 副主任医师, 研究方向: 介入放射学。E-mail: y95417@163.com

[摘要] 目的 评价血管内皮生长因子(VEGF)的表达对动脉化疗栓塞联合术前腔内放疗治疗宫颈癌的临床意义。方法 2000-08~2007-11 收治的 51 例宫颈癌患者中, 26 例接受了双侧子宫动脉化疗栓塞, 其中 12 例加用了腔内放疗; 25 例接受了双侧髂内动脉灌注化疗, 其中 10 例加用了腔内放疗。化疗方案均以卡铂

为主的联合方案。介入治疗或腔内放疗后 2 周进行广泛性子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术,对治疗前的宫颈活检标本和手术后的标本共 102 份采用免疫组化方法测定血管内皮生长因子的表达。结果 宫颈癌组织中 VEGF 的阳性表达由治疗前的 64.7% 下降为 45.1%,差异具有统计学意义,治疗前 VEGF 的阳性表达与 FIGO 分期、肿瘤分级和病理缓解有明显的相关性。VEGF 阳性表达的患者动脉化疗/栓塞或联合腔内放疗后的临床有效率(54.5%, 18/33)低于 VEGF 阴性表达者(77.8%, 14/18),但差异无统计学意义($P=0.105$)。治疗前 VEGF 表达阴性的宫颈癌患者 5 年总生存率和无病生存率均高于表达阳性者(100%、94% vs. 73%、75%, $P=0.043$, $P=0.112$),总生存率差异具有统计学意义。结论 治疗前 VEGF 表达可能是评价动脉化疗栓塞联合术前腔内放疗治疗宫颈癌临床疗效和预后的指标。

【关键词】 宫颈癌; 动脉内灌注; 化学疗法,辅助; 栓塞; 血管内皮生长因子; 预后

【中图分类号】 R 737.33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2010)09-0834-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.09.11

Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression of in the treatment cervical cancer by artery chemoembolization combined with intracavitary brachytherapy YU Lei, YANG Jian-yong, XIANG Xian-hong, et al. Department of Oncology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical significance of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the treatment of cervical cancer by artery chemoembolization combined with preoperative intracavitary brachytherapy (IB). **Methods** Fifty-one patients with cervical cancer were treated between August 2000 and November 2007. Twenty-six patients were performed bilateral uterine artery embolization after uterine artery injection of chemotherapeutic agents, IB were underwent in 12 of 26 patients. Twenty-five patients were infused chemotherapy drugs by bilateral internal iliac artery transcatheter, IB were undergone in 10 of 25 patients. All patients were treated by carboplatin-based combination chemotherapy. and then radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy was performed 2 weeks after interventional therapy or IB. VEGF expression were observed by immunohistochemical methods on a total of 102 cervical cancer specimens before and after the treatment. **Results** The positive expression of VEGF in cervical cancer was dropped from 64.7% preoperation to 45.1%, the difference was significant. Preoperative positive expression of VEGF was significantly correlated with FIGO stage, tumor grade and pathological response. The clinical response after arterial chemoembolization followed by preoperative IB in patients with positive expression of VEGF (54.5%, 18/33) was lower than those with negative VEGF expression (77.8%, 14/18), but the difference was not statistically significant ($P=0.105$). The 5-year overall survival and disease-free survival rates in patients with negative expression of VEGF before treatment were higher than those with VEGF positivity (100%, 94% vs. 73%, 75%, $P=0.043$, $P=0.112$), overall survival rate difference was statistically significant. **Conclusion** The study indicates that VEGF expression before treatment may serve as clinical response and prognosis predictors in patients with cervical cancer who receive artery chemoembolization combined with preoperative IB.

【Key words】 Cervical cancer; Intraarterial infusions; Adjuvant chemotherapy; Embolization; Vascular endothelial growth factor; Prognoses

肿瘤的生长和转移依赖于肿瘤血管的生成,在肿瘤血管生成过程中,血管内皮生长因子(VEGF)是目前发现的功能最强、作用最直接的促进血管内皮细胞分裂增殖的生长因子,具有促进血管内皮细胞分化、增生、迁移和浸润的作用,它的过度表达可以诱导新生血管的形成与重塑,同时增加血管的通透性,促进肿瘤的形成与生长,增加肿瘤的转移潜能。研究证实从宫颈上皮内瘤变到浸润性宫颈癌,癌组织内 VEGF 的表达逐渐增加^[1], VEGF 表达成为影响放疗治疗宫颈癌患者总生存与无转移生存的

独立预后影响因素^[2]。但也有作者认为 VEGF 表达与患者的预后无关^[3]。动物实验表明,抑制 VEGF 的表达可以增加放疗对血管内皮细胞的杀伤力,从而产生抗肿瘤效应^[4]。多位作者报道新辅助静脉化疗和动脉化疗栓塞能够降低 VEGF 的表达,并与新辅助治疗的疗效具有相关性^[5,6]。关于 VEGF 表达对新辅助动脉化疗栓塞联合术前腔内放疗治疗宫颈癌的远期影响尚未见文献报道。本研究采用免疫组化法检测宫颈癌新辅助动脉化疗栓塞联合术前腔内放疗前后患者的活检标本及手术标本中的 VEGF

表达,探讨其与临床病理及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料与标本 选 2000-08 ~ 2007-11 间我院 51 例经病理证实的初次经介入治疗的宫颈癌患者。中位年龄为 44 岁(31 ~ 65 岁),FIGO 分期 I B 期 16 例,II 期 31 例,III 期 4 例;其中 26 例患者接受了双侧子宫动脉化疗栓塞(内中 12 例患者子宫动脉化疗栓塞后 1 周联合腔内放疗);25 例患者接受了双侧髂内动脉灌注化疗(内中 10 例患者髂内动脉灌注化疗后 1 周联合腔内放疗)。所有患者介入治疗或联合放疗后 2 周进行宫颈癌根治术,对术前宫颈活检标本和手术切除标本共 102 份采用免疫组化法检测血管内皮生长因子表达情况。

1.2 病人纳入标准 年龄 < 75 岁;WHO 身体状态评分 ≤ 2;FIGO 分期为 I B 期肿瘤直径 > 3 cm,或为 II ~ IV A 期肿瘤、正常的肌酐清除率、正常的肝、肺、和心脏功能、足够的骨髓储备功能(白细胞计数 > 3 000/mm³,血小板计数 > 100 000/mm³)。所有患者治疗前均签署知情同意书,被告知将接受动脉化疗栓塞。

1.3 主要试剂及其来源 试剂一抗(即鼠抗人 VEGF 单克隆抗体)、粘合剂(APES)、EDTA 抗原修复液、磷酸盐缓冲液(PBS)、二氨基联苯胺(DBA)、即用型快捷免疫组化 MaxVision 通用型试剂盒均购

自福建迈新生物技术开发有限公司。VEGF 染色方法为免疫组化 SP 法,实验步骤按试剂盒说明书进行。

1.4 实验结果判定 光镜下观察,VEGF 表达阳性为细胞质染色呈棕黄色颗粒。根据阳性细胞所占比例及着色强度综合制定免疫组化半定量记分标准为:(1)阳性细胞记分:< 1%,0 分;1% ~ 10%,1 分;11% ~ 50%,2 分;51% ~ 80%,3 分;> 80%,4 分。(2)着色强度记分:弱,1 分;中,2 分;强,3 分。以两个分值相加为最终判定结果:1 分(-);2 ~ 3 分(+);4 ~ 5 分(++);6 ~ 7 分(+++)。

1.5 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行统计学处理,总生存率计算是从开始接受介入治疗算起,以死亡作为终点事件,并采用 Kaplan-Meier 方法计算;无病生存率也是从开始接受介入治疗算起,以复发作为终点事件,采用同法计算;对患者治疗前后的 VEGF 的表达比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VEGF 的表达 VEGF 的表达主要位于宫颈癌细胞的细胞浆中(见图 1①~④)。介入治疗前的宫颈癌活检标本 VEGF 的阳性表达率为 64.7%(33/51),介入治疗后的手术标本 VEGF 的阳性表达率为 45.1%(23/51)。见表 1。

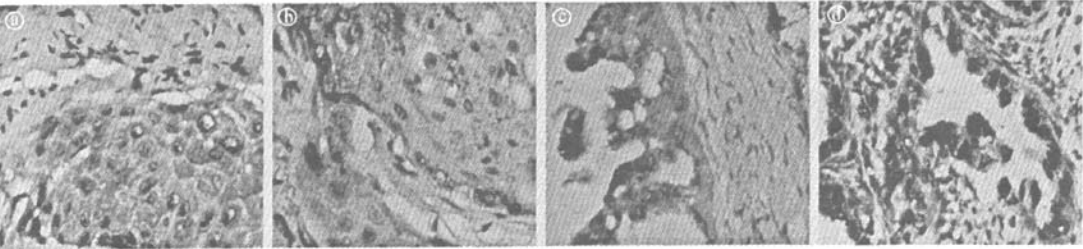


图 1 ①治疗前和②治疗后 VEGF 在宫颈鳞癌组织中的表达由强变弱(×200);③治疗前和④治疗后 VEGF 在宫颈腺癌组织中的表达由强变弱(×200)

表 1 宫颈癌治疗前后 VEGF 表达的比较

时 段	VEGF 表达		Z	P
	阳性(%)	阴性(%)		
治疗前	33(64.7)	18(35.3)	-2.887	0.004
治疗后	23(45.1)	28(54.9)		

2.2 VEGF 的表达与临床病理特点的关系 VEGF 的表达与 FIGO 分期($P = 0.034$)、肿瘤分级($P = 0.002$)和病理缓解率($P = 0.017$)呈显著相关,差异有统计学意义;而与肿瘤大小、病理类型、间质浸润

深度、盆腔淋巴结转移、淋巴血管侵犯和近期临床疗效的关系差异无统计学意义。见表 2。

表 2 VEGF 表达与患者临床病理特点的关系

临床特点	例数	VEGF 表达		r	P
		阳性(%)	阴性(%)		
FIGO 分期					
I B	16	7(43.7)	9(56.3)	0.296	0.035
II ~ III	35	26(74.3)	9(25.7)		
组织学类型					
鳞癌	40	25(62.5)	15(37.5)	0.094	0.513
腺癌	10	7(70.0)	3(30.0)		
其他	1	1(100.0)	0(0)		

续表 2

临床特点	例数	VEGF 表达		<i>r</i>	<i>P</i>
		阳性(%)	阴性(%)		
肿瘤分级					
G1/G2	25	11(44.0)	14(56.0)	0.425	0.002
G3	26	22(84.6)	4(15.4)		
肿瘤大小					
≤4 cm	22	15(68.2)	7(31.8)	0.063	0.659
>4 cm	29	18(62.1)	11(37.9)		
浸润深度					
≤1 cm	34	21(61.8)	13(38.2)	0.087	0.544
>1 cm	17	12(70.6)	5(29.4)		
盆腔淋巴结转移					
阳性	10	7(70.0)	3(30.0)	0.055	0.703
阴性	41	26(63.4)	15(36.6)		
淋巴血管间隙侵犯					
阳性	4	3(75.0)	1(25.0)	0.063	0.661
阴性	47	30(63.8)	17(36.2)		
病理反应					
无	22	19(86.4)	3(13.6)	0.395	0.004
有	29	14(48.3)	15(51.7)		
临床反应					
无	19	15(78.9)	4(21.1)	0.23	0.105
有	32	18(56.3)	14(43.7)		

2.3 VEGF 表达与预后的关系 本研究中位随访时间为 43 个月(8~102 个月),8 例(15.7%)患者死于宫颈癌,治疗前 VEGF 表达阴性的宫颈癌患者 5 年总生存率和无病生存率均高于表达阳性者(100%、94% vs. 73%、75%),差异具有统计学意义($P=0.043$,图 2,3)。但在 Cox 比例风险模型中,尚不能证实治疗前 VEGF 表达与总生存率和无病生存率的关系。

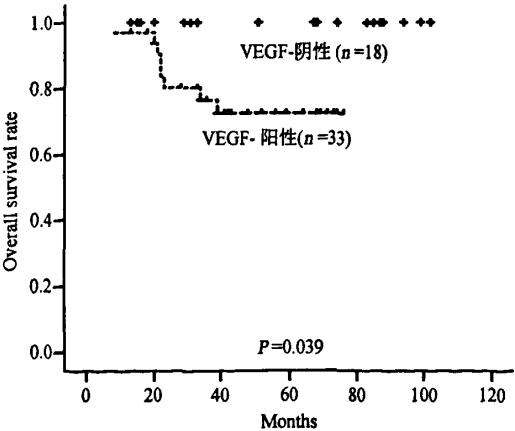


图 2 VEGF 表达对总生存率的影响

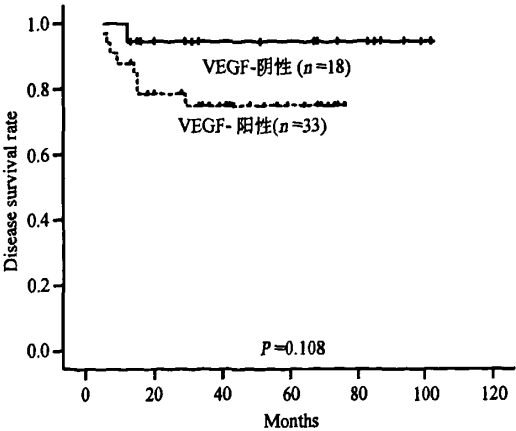


图 3 VEGF 表达对无病生存率的影响

3 讨论

3.1 本研究表明,经新辅助动脉化疗栓塞联合腔内放疗后,宫颈癌组织中 VEGF 的阳性表达由治疗前的 64.7% 下降为 45.1%,差异具有统计学意义,治疗前 VEGF 的阳性表达与 FIGO 分期、肿瘤分级和病理缓解有明显的相关性。患者的分期越晚、肿瘤分级越低,VEGF 阳性表达率越高,病理缓解者越少。VEGF 阳性表达的患者动脉化疗栓塞联合腔内放疗后的近期临床有效率(54.5%,18/33)低于 VEGF 阴性表达者(77.8%,14/18),但差异无统计学意义($P=0.105$)。因此,治疗前宫颈活检测定 VEGF 表达情况对选择治疗方案和估计预后有着重要意义。

3.2 VEGF 是唯一作用于血管内皮细胞的特异性有丝分裂原,能促进血管形成和增加血管通透性,在恶性肿瘤的生长、侵袭和转移的过程中起非常重要的作用。大多数研究证实了宫颈癌中 VEGF 的表达与血管形成的关系。1995 年,Guidi 等^[7]对 66 例宫颈活检标本(包括:良性 16 例,低度 CIN17 例,高度 CIN18 例,侵袭性鳞癌 15 例)的研究发现微血管密度(Microvascular density, MVD)与 VEGF mRNA 的表达相关,提示 VEGF 是宫颈癌中血管形成的重要因素。其他作者也报道类似的结果^[8,9]。另有作者发现从正常的宫颈组织到宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)再到宫颈癌的过程中,VEGF 的表达显著增加^[8],说明 VEGF 表达与肿瘤的恶性程度呈正相关。本组资料中 VEGF 表达与 FIGO 分期和肿瘤分级的关系,也证实了 VEGF 阳性表达率随着肿瘤的恶性程度加重而增加。本文 Log-rank 检验证实,治疗前 VEGF 表达阳性的宫颈癌患

者5年总生存率和无病生存率均明显低于 VEGF 表达阴性者(73%、75% vs. 100%、94%),差异具有统计学意义($P=0.043$),进一步说明了 VEGF 表达与肿瘤的恶性程度以及宫颈癌患者预后的关系,VEGF 表达阳性的患者预后差。Choi 等^[9]采用免疫组化方法研究了新辅助化疗联合子宫根治术治疗 29 例 I B₂ ~ II A 期宫颈鳞状细胞癌化疗前的宫颈活检标本中 VEGF 的表达,用 Cox 回归模型分析表明,VEGF 阳性表达仍然是影响患者无病生存的不良预后因素。Cheng 和 Loncaster 等也支持这一观点^[10,11]。但也有多位作者报道相反的结论^[3]。可见,关于 VEGF 表达情况与宫颈癌患者的预后关系仍有待扩大样本量进一步研究。

3.3 新辅助动脉化疗栓塞联合腔内放疗降低了宫颈癌组织中的 VEGF 阳性表达,使刺激血管内皮细胞增生的作用减弱,从而可能降低了肿瘤生长的速度和转移潜能,发挥了较好的抗肿瘤效应。其作用机理尚不清楚,一方面可能与局部高浓度化疗药物直接杀灭癌细胞、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制 VEGF 分泌有关,另一方面则可能与栓塞剂导致靶器官缺血、缺氧,血管通透性增加,从而有利于化疗药物向组织中渗入,药物在栓塞所致病理改变的基础上进一步发挥化疗作用有关^[5]。再者,联合腔内放疗能使存活的肿瘤细胞进一步减少,从而使 VEGF 分泌减少。因此,改变新辅助治疗的方法,降低 VEGF 表达有希望提高宫颈癌的治疗效果。

参考文献

- 1 Kodama J, Seki N, Tokumo K, et al. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(3): 485-489.
- 2 Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, et al. Vascular endothelial

growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(5): 620-625.

- 3 Tjalma W, Weyler J, Weyn B, et al. The association between vascular endothelial growth factor, microvessel density and clinicopathological features in invasive cervical cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000, 92(2): 251-257.
- 4 Gorski DH, Beckett MA, Jaakowiak NT, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(14): 3374-3378.
- 5 张国玲, 赵新建, 高永昌. 经子宫动脉化疗栓塞术对宫颈癌 VEGF、MVD 的影响[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2008(09): 646-648.
- 6 邱永秀, 陈春林, 刘 萍, 等. 动脉灌注化疗栓塞对宫颈癌 VEGF 及 MVD 的影响[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2006(03): 206-207.
- 7 Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(16): 1237-1245.
- 8 Hammes LS, Tekmal RR, Naud P, et al. Up-regulation of VEGF, c-fms and COX-2 expression correlates with severity of cervical cancer precursor (CIN) lesions and invasive disease[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 445-451.
- 9 Choi CH, Song SY, Choi JJ, et al. Prognostic significance of VEGF expression in patients with bulky cervical carcinoma undergoing neo-adjuvant chemotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2008, 11(8): 295.
- 10 Cheng WF, Chen CA, Lee CN, et al. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(5 Pt 1): 721-726.
- 11 Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, et al. Vascular endothelial growth factor expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(5): 620-625.

[收稿日期 2010-06-23][本文编辑 谭 毅 黄晓红]

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核对时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:“名”可以有 1 个、2 个或 3 个,但“姓”只有一个。姓是不可以简写的;“名”可以缩写,第一个字母大写,不用缩写点。

例如:John Quincy Public 写为 Public JQ

• 本刊编辑部 •