

## · 论 著 ·

部分胃癌 PET-CT 显像与 HIF-1 $\alpha$  等指标的相关分析

林夏雯, 李爱梅, 施 鸣, 许守林, 郭万华

**[摘要]** 目的 探讨胃癌正电子发射断层显像 (PET-CT) 中<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-FDG) 摄取水平与相应组织中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的关系。方法 对 14 例胃癌患者术前进行 PET-CT 检查, 测定肿瘤最大标准摄取值 (standard uptake value, SUV<sub>max</sub>), 并对手术切除标本进行病理检查, 应用免疫组织化学法检测肿瘤组织 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 的表达, 分析 PET-CT 的 SUV<sub>max</sub> 与 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 表达的相关性。结果 SUV<sub>max</sub> 与 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 表达的相关系数 ( $r$ ) 分别为 0.499、0.686、0.279, 均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。结论 胃癌组织 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 表达量越大, PET-CT 显像中<sup>18</sup>F-FDG 摄取越多, 浓聚越明显。

**[关键词]** 胃癌; <sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 环氧合酶 2; 血管内皮生长因子

**[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)05-0407-04

Analysis of relationship among HIF-1 $\alpha$ , COX-2, VEGF and SUV<sub>max</sub> in gastric cancer

LIN Xia-wen, LI Ai-mei, SHI Ming, XU Shou-lin, GUO Wan-hua. Nuclear Medicine Department of Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu 210008, China

**[Abstract]** **Objective** To study the relationship among the expression of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), cyclooxygenase-2 (COX-2), vascular endothelial growth factor (VEGF) and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) uptake of positron emission tomography (PET-CT) imaging in patients with gastric cancer. **Methods** From August 2010 to August 2011, 14 patients with gastric cancer were examined by PET-CT. The maximum standard uptake values (SUV<sub>max</sub>) were measured. Resected tumor samples were pathologically examined. The expression of HIF-1 $\alpha$ , COX-2 and VEGF of 14 cases were graded semi-quantitatively by immunohistochemistry. Kendall correlation was analysed for HIF-1 $\alpha$ , COX-2, VEGF with SUV<sub>max</sub>. **Results** The correlation coefficient ( $r$ ) for the SUV<sub>max</sub> and HIF-1 $\alpha$ , COX-2, VEGF expression were 0.499, 0.686, 0.279, were all positively related ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** <sup>18</sup>F-FDG uptake correlates with expression of HIF-1 $\alpha$ , COX-2 and VEGF in patients with gastric cancer.

**[Key words]** gastric cancer; <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose; HIF-1 $\alpha$ ; COX-2; VEGF

胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 高转移率以及高侵袭性是促使患者死亡的主要原因。胃癌 PET-CT 显像具有多变性<sup>[1]</sup>, 本研究拟从缺氧、血管生成等方面进行研究, 探讨胃癌 PET-CT 显像中<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-FDG) 摄取水平与相应组织中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的关系。

## 1 材料与方法

## 1.1 标本来源 2010 年 8 月至 2011 年 6 月在我院

基金项目: 南京市卫生局重点项目 (ZKX09019)

作者简介: 林夏雯 (1987-), 女, 安徽阜阳人, 本科, 技师, 从事核医学工作

作者单位: 210008 江苏南京, 鼓楼医院核医学科

通讯作者: 郭万华, E-mail: linxiawenxcdc87@163.com

经胃镜及病理活检为胃癌者 14 例, 均行胃癌根治术。其中男 9 例, 女 5 例, 年龄 45 ~ 76 岁, 平均 59 岁, 临床资料完整。患者术前均未行放化疗或其他抗肿瘤治疗, 术后病理均证实为腺癌。胃癌组织标本切片由我院病理科协助提供。

## 1.2 方法

**1.2.1 PET-CT 检查** 使用 PET-CT (GENIMI GXL 型, PHILIPS 公司) 和<sup>18</sup>F-FDG (放化纯度 > 95%, 南京安迪科公司) 进行。患者空腹 6 h 以上, 注射药物前空腹血糖水平均  $\leq 8$  mmol/L, 注射部位为肘静脉。<sup>18</sup>F-FDG 注射剂量为 1.3 MBq/kg, 休息 45 min 后, 嘱患者排净小便, 喝 800 ml 温开水, 上机采集数据。计数范围在  $(6 \sim 16) \times 10^5$  cpm。经衰减校正后行迭代法重建, 获得横断、矢状、冠状面 CT、PET 及两者融合图像, 层厚 5 mm。图像重建采用 LOR-RE-

STRUCTION 技术。对<sup>18</sup>F-FDG 摄取高区域勾画感兴趣区 (ROI), 计算最大标准摄取值 (standard uptake value, SUV<sub>max</sub>)。SUV<sub>max</sub> = 感兴趣区内活度 (MBq/L)/注射剂量 (MBq)/体重 (kg)

1.2.2 HIF-1α、COX-2 和 VEGF 的表达测定 采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接 (Streptavidin-peroxidase, S-P) 法, 兔 HIF-1α 单克隆抗体 (美国 cell signal 公司), 兔 COX-2 单克隆抗体和兔 VEGF 单克隆抗体 (中杉金桥公司), 辣根过氧化物酶标记羊抗兔抗体 (中国 KEYGEN 公司)。实际操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 观察结果 显微镜下随机选择 5 个高倍视野, 阴性细胞为淡蓝色, 阳性细胞为棕黄色。每个视野计数 100 个细胞, 将阳性细胞的百分率和染色强度分别计分。①根据染色程度评分: 无染色为 0 分, 染色强度弱 (淡黄色或仅个别细胞呈黄至棕黄色染色) 为 1 分, 染色强度强 (呈黄至棕黄色染色) 为 3 分, 中等染色强度 (介于前两者之间) 为 2 分; ②根据着色细胞百分率评分: 着色细胞占计数细胞 0~20% 为 1 分,

21%~40% 为 2 分, 41%~60% 为 3 分, 61%~80% 为 4 分, 80%~100% 为 5 分。两项相加为总积分, 总分为 0~8 分。0 分为阴性 (-), 1~2 分为弱阳性 (+), 3~5 分为阳性 (++) , 6~8 分为强阳性 (+++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.1 软件进行数据分析, 以非参数 Kendall 相关检验分析 SUV<sub>max</sub> 值与 HIF-1α、COX-2 和 VEGF 表达的相关性,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌 PET-CT 显像结果 14 例胃癌患者均行 PET/CT 检查 (图 1 为典型病例, 见箭头标注), 4 例无异常摄取, SUV<sub>max</sub> 为 2.5~2.9; 10 例呈现异常放射聚集影, SUV<sub>max</sub> 为 4.5~22.4。

2.2 胃癌组织中 HIF-1α、COX-2 和 VEGF 的表达及评分 14 例的病理资料与 COX-2 等的表达见表 1, 免疫组化结果见图 2。结果显示, SUV<sub>max</sub> 与 HIF-1α、COX-2 和 VEGF 表达的相关系数 (r) 分别为 0.499、0.686、0.279, 均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。

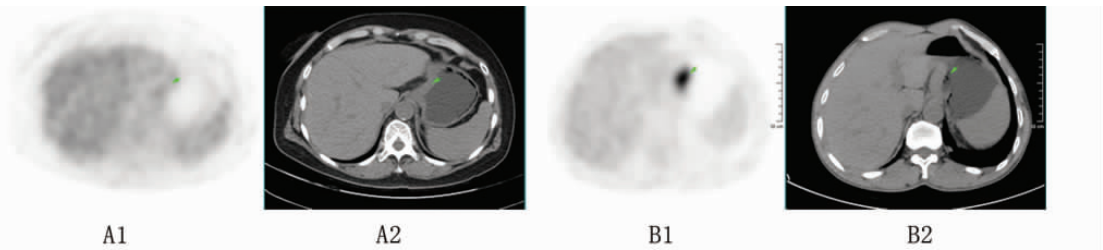


图 1 胃癌患者 PET-CT 图像结果

A. 女, 61 岁, (A1) PET 示代谢稍高, SUV<sub>max</sub> 约 2.9; (A2) CT 示贲门区胃壁局限性增厚, 最厚约 1.3 cm。B. 男, 57 岁, (B1) PET 示病灶代谢明显增高, SUV<sub>max</sub> 约 17.8, (B2) CT 示胃贲门区胃壁明显局限性增厚, 范围约 4.5 cm×2.0 cm, CT 值平均约 50 HU, 与周围组织分界欠清

表 1 COX-2、VEGF 与 HIF-1α 在胃癌组织中的表达及评分 (n=14)

分化程度	SUV <sub>max</sub>	COX-2	VEGF	HIF-1α	肿瘤大小 (cm <sup>3</sup> )
低分化腺癌	5.9	3 (++)	4 (++)	2 (+)	6.0×6.0×3.0
低分化腺癌	17.8	7 (+++)	5 (++)	3 (+++)	7.1×6.6×1.7
高分化腺癌	2.5	2 (+)	2 (+)	0 (-)	8.0×7.5×2.0
中-低分化腺癌	5.3	6 (+++)	5 (++)	2 (+)	4.0×3.0×1.0
中-低分化腺癌	5.5	6 (+++)	7 (+++)	1 (+)	4.0×4.0×2.0
低分化腺癌	2.5	6 (+++)	1 (+)	0 (-)	3.0×2.5×1.0
低-中分化腺癌	2.7	7 (+++)	2 (+~++)	1 (+)	3.5×2.5×0.8
中分化乳头状腺癌	22.4	8 (+++)	7 (+++)	4 (+++)	5.0×4.5×1.8
粘液细胞癌	4.5	6 (+++)	3 (++)	0 (-)	4.0×3.0×1.0
中分化腺癌	9.0	6 (++~+++)	8 (+++)	5 (+++)	6.0×5.0×1.5
印戒细胞癌	2.9	4 (++)	3 (++)	0 (-)	4.5×3.0×1.0
低分化腺癌	6.8	7 (+++)	6 (+++)	2 (+)	0.7×0.7×0.7
中-低分化腺癌	4.5	5 (++)	6 (+++)	1 (+)	1.5×1.5×0.5
低分化腺癌	5.8	6 (+++)	5 (++)	2 (+)	1.0×.07×0.5

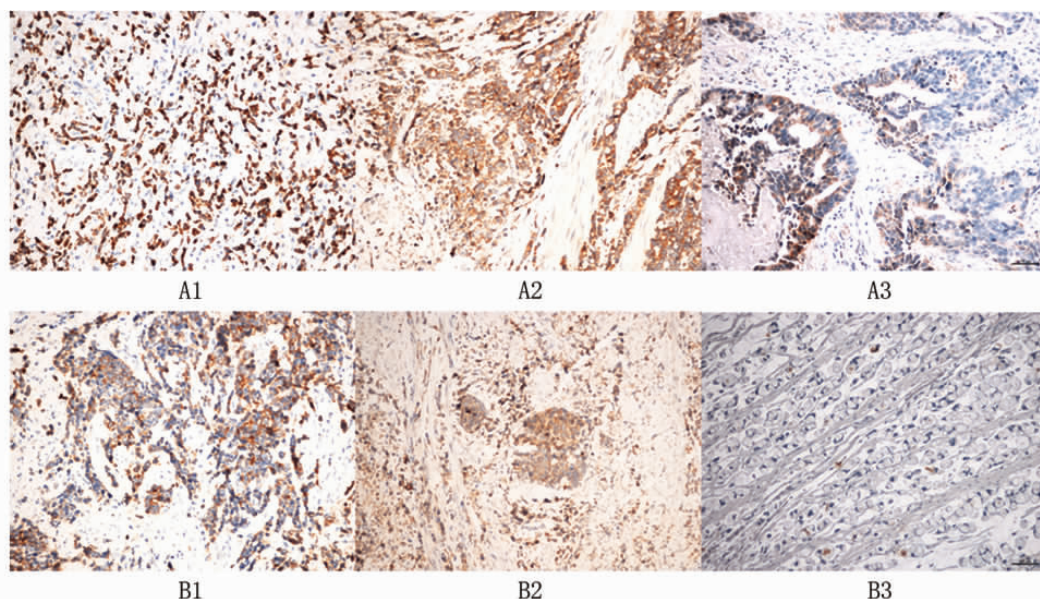


图2 胃癌组织 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 的表达[二氨基联苯胺(DAB)  $\times$  200]

COX-2 和 VEGF 定位于细胞质, HIF-1 $\alpha$  主要在细胞核或胞浆中表达, 镜下阴性细胞为淡蓝色, 阳性细胞为棕黄色颗粒。A1 ~ 3 分别示弥漫性低分化腺癌(SUV<sub>max</sub> = 17.8)的 COX-2(++)、VEGF(+++)和 HIF-1 $\alpha$ (+); B1 ~ 3 示高分化细胞癌(SUV<sub>max</sub> = 2.9)的 COX-2(+), VEGF(+)和 HIF-1 $\alpha$ (-)

### 3 讨论

PET-CT 显像是目前检测胃癌的有效手段<sup>[2]</sup>。但在临床工作中胃癌患者 PET-CT 显像具有差异性, SUV<sub>max</sub> 水平亦明显不同。Akiyoshi 等<sup>[3]</sup>通过对 94 例结直肠癌和 95 例胃癌进行糖代谢各种途径定量分析得出, 两种肿瘤组织中都存在低糖、高乳酸和高糖酵解代谢产物, 这表明肿瘤组织中糖酵解代谢增强。由于 PET-CT 显像的实质是反应肿瘤组织中葡萄糖代谢情况, 因此本研究重点从缺氧和血管生成方面来研究胃癌组织葡萄糖代谢水平的异同。

缺氧环境是恶性肿瘤生长的一个重要媒介和标志。HIF-1 $\alpha$  作为组织缺氧状态下的生物学介质存在<sup>[4]</sup>。Song 等<sup>[5]</sup>研究发现 HIF 在胃癌中高表达, 并在胃癌时形成早期可活化糖代谢相关基因葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT-1) 的表达, 且只有在缺氧状态下 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  可增强 VEGF 和葡萄糖代谢相关基因的表达, 从而增强了葡萄糖代谢水平, 进而使 PET-CT 呈现相应变化。这与本文结论是一致的, 本研究通过免疫组化标记 HIF-1 $\alpha$ , 探讨胃癌中<sup>18</sup>F-FDG 摄取与 HIF-1 $\alpha$  的相关性, 发现<sup>18</sup>F-FDG 高摄取伴随 HIF-1 $\alpha$  高表达, SUV<sub>max</sub> 与 HIF-1 $\alpha$  呈正相关。

环氧合酶(COX)是花生四烯酸生成前列腺素的关键诱导酶。其同工酶之一 COX-2 在各种因素如细胞因子、内毒素、高脂饮食、致癌剂、癌基因及紫外

线等刺激下表达增加, 并产生大量的代谢产物, 进一步促进肿瘤发生和发展。肖炜明等<sup>[6]</sup>对 61 例胃癌组织和 21 例癌旁组织进行 COX-2、表皮生长因子受体(EGFR)、VEGF 免疫组化染色得出, COX-2、EGFR 和 VEGF 在胃癌中高表达且呈线性相关。Lee 等<sup>[7]</sup>模拟缺氧条件对人类食管上皮细胞进行基因测序, 发现环氧合酶 2-前列腺素 E 聚合酶是食管癌中一条新型的缺氧诱导通路。本研究针对 COX-2 与缺氧的关系, 对 COX-2 进行免疫组化测定, 发现 COX-2 与 SUV<sub>max</sub> 呈正相关。

血管生成是恶性肿瘤生长和转移的重要过程。VEGF 可促进血管内皮细胞的特异性分裂并诱导血管生成和增加血管的通透性, 有助于肿瘤的侵袭和转移。新生的血管促使肿瘤继续生长, 同时肿瘤的快速生长又促进机体产生更多的 VEGF<sup>[8]</sup>。赵海滨等<sup>[9]</sup>通过研究胃癌组织中不同类型 VEGF 的表达, 发现 VEGF 与胃癌生长侵袭有明显关系。Nam 等<sup>[10]</sup>研究发现 NK-KB/HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路活化依赖缺氧, 有利于促进肿瘤组织的血管生成, 继而影响糖代谢。Goh 等<sup>[11]</sup>对 45 例早期结直肠癌进行 PET-CT 增强扫描, 得到肿瘤组织葡萄糖代谢和肿瘤灌注显像, 并用免疫组化检测相应病灶 VEGF、GLUT-1 和 HIF-1 $\alpha$ , 发现葡萄糖代谢与血流的比值越高, VEGF 与 HIF-1 $\alpha$  的表达越高, 也从另一方面说明代谢旺盛的肿瘤组织中 VEGF 表达较高。这与本研究结论

一致。但 Lorenzen 等<sup>[12]</sup>认为, VEGF 936 C > T 基因多态性与<sup>18</sup>F-FDG 摄取并无直接关系,但其仍可作为一个胃癌新辅助化疗的预后因子。这点与本研究不符,可能因收集标本较少,不利于研究比较之故。

综上所述,本研究中胃癌患者 PET-CT 的 SUV-max 与 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 呈正相关。探讨糖代谢与 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2 和 VEGF 的相关性,可促进 PET-CT 胃癌显像多样性的分子机制研究,以便更好地服务临床。

## 【参考文献】

- [1] Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of <sup>18</sup>F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer[J]. J Nucl Med, 2003, 44(5): 690-699.
- [2] Park JC, Lee JH, Choi K, et al. Predictive value of pretreatment metabolic activity measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic advanced gastric cancer; the maximal SUV of the stomach is a prognostic factor[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(7): 1107-1116.
- [3] Hirayama A, Kami K, Sugawara M, et al. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry[J]. Cancer Res, 2009, 69(11): 4918-4925.
- [4] Qiu MZ, Han B, Luo HY, et al. Expressions of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and hexokinase-II in gastric adenocarcinoma; the impact on prognosis and correlation to clinicopathologic features[J]. Tumour Biol, 2011, 32(1): 159-166.

- [5] Song IS, Wang AG, Yoon SY. Regulation of glucose metabolism-related genes and VEGF by HIF-1 $\alpha$  and HIF-1 $\beta$ , but not HIF-2 $\alpha$ , in gastric cancer[J]. Exp Mol Med, 2009, 41(1): 51-58.
- [6] 肖炜明, 丁岩冰, 施瑞华, 等. 幽门螺杆菌感染与胃癌组织环氧化酶 2、表皮生长因子受体和血管内皮生长因子的表达[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(9): 668-671.
- [7] Lee JJ, Natsuizaka M, Ohashi S, et al. Hypoxia activates the cyclooxygenase-2-prostaglandin E synthase axis[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(3): 427-434.
- [8] Al-Moundhri MS, Al-Shukaili A, Al-Nabhani M, et al. Measurement of circulating levels of VEGF-A, -C, and -D and their receptors, VEGFR-1 and -2 in gastric adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(24): 3879-3883.
- [9] 赵海滨, 张伟杰, 周志华, 等. MMP-7、MMP-9、VEGF-C、VEGF-D 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 东南国防医药, 2011, 13(3): 197-199.
- [10] Nam SY, Ko YS, Jung J, et al. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-kB promotes gastric tumour growth and angiogenesis[J]. Br J Cancer, 2011, 104(1): 166-174.
- [11] Goh V, Engledow A, Rodriguez-Justo M, et al. The flow-metabolic phenotype of primary colorectal cancer: assessment by integrated <sup>18</sup>F-FDG PET/perfusion CT with histopathologic correlation[J]. J Nucl Med, 2012, 53(5): 687-692.
- [12] Lorenzen S, Panzram B, Keller G, et al. Association of the VEGF 936 C > T polymorphism with FDG uptake, clinical, histopathological, and metabolic response in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction[J]. Mol Imaging Biol, 2011, 13(1): 178-186.

(收稿日期: 2012-05-13; 修回日期: 2012-06-29)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)

## · 短 篇 ·

# 首次紫外线照射治疗时的护理及心理干预

丁勤能, 丁志清

【关键词】 紫外线; 护理; 急性病; 感染

【中图分类号】 R454.2 【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-271X(2012)05-0410-02

目前临床上应用紫外线照射治疗的报道甚多<sup>[1]</sup>, 紫外线照射治疗浅表组织的急性炎症及感染效果明确, 首次照射过程中积极的护理及正确的心理干预对紫外线治疗效果起关键性的作用<sup>[2]</sup>。笔者近期门诊有一急性感染患者, 在首次紫外线照射治疗时, 配合积极护理及正确的心理干预后, 仅照射一次, 疗效显著, 现报告如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者男, 38 岁, 因“左小腿前部创面感染 1 周”来我科就诊, 患者 1 周前左小腿有一毛囊炎, 自觉瘙痒, 用手抓破, 当晚自觉红肿加重, 抓破处疼痛伴有脓液流出, 于外院静脉滴注抗生素 7 d, 效果不佳, 局部红肿破溃及疼痛加重并伴有跛行, 查血 WBC  $19 \times 10^9/L$ , 遂至我院就诊。体查: 体温 36.9℃, 呼吸 20 次/min, 脉搏 78 次/min, 血压 127/85 mmHg, 左小腿前外侧可见不规则红肿创面, 约 21 cm  $\times$  12 cm, 其中两处红肿隆起及破溃, 大小分别约为 1.5 cm  $\times$  1.5 cm 及 2 cm  $\times$  2 cm, 深约 2~3 cm, 引流后可见较多脓性分泌物, 色淡黄, 质稠, 味不臭。患者平素体健, 嗜烟酒, 无紫外线过敏史。诊断左小腿外侧蜂窝组织炎。取得患者知情同意后进行操作前护理及紫外线准备, 给予充分创面清洁及腔道冲洗后进行紫外线及超短波治疗。我科室使用的紫外线

(下转第 442 页)

作者单位: 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院康复医学科