



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.018
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):573-580.

· 临床研究 ·

胃双重超声造影结合血清巨噬细胞炎症蛋白1与血管细胞黏附分子1检测对胃癌术前分期的价值

张超贤¹, 郭李柯², 秦咏梅¹, 李光艳¹

(新乡医学院第一附属医院 1. 消化内科 2. 口腔科, 河南 卫辉 453100)

摘要

目的: 探讨胃双重超声造影(DCEUS)联合血清巨噬细胞炎症蛋白1(MIP-1)与血管细胞黏附分子1(VCAM-1)检测对胃癌术前分期的临床价值。

方法: 685例胃癌患者术前行胃镜和DCEUS检查并进行术前分期,同时运用ELISA法检测术前血清MIP-1与VCAM-1水平,根据术后病理分期,比较DCEUS与DCEUS联合MIP-1与VCAM-1检测对胃癌术前分期判断准确性。

结果: DCEUS对胃癌T分期判断的敏感性(特异性)分别为T₁ 93.10%(92.05%)、T₂ 67.47%(65.50%)、T₃ 78.62%(80.47%)、T₄ 91.41%(90.70%),总准确率为80.15%;对N分期判断的敏感性(特异性)分别为N₀ 90.55%(80.99%)、N₁ 63.57%(73.87%)、N₂ 88.40%(92.50%)、N₃ 82.35%(73.68%),总准确率为82.92%;对M分期判断的敏感性(特异性)分别为:M₀ 99.29%(84.82%)、M₁ 71.48%(98.43%),总准确率为88.61%。血清MIP-1和VCAM-1水平与胃癌组织浸润程度、淋巴结转移、远处转移和病理分期均有关(均P<0.05)。DCEUS联合MIP-1、VCAM-1检测对T分期判断的敏感性(特异性)分别为T₁ 93.10%(92.05%)、T₂ 87.95%(94.19%)、T₃ 95.07%(92.33%)、T₄ 91.41%(90.70%),总准确率为92.41%;对N分期判断的敏感性(特异性)分别为:N₀ 98.43%(96.90%)、N₁ 89.15%(94.26%)、N₂ 95.22%(95.22%)、N₃ 92.65%(89.36%),总准确率为94.16%;对M分期判断的敏感性(特异性)分别为M₀ 99.76%(97.68%)、M₁ 96.20%(99.61%),总准确率为98.39%。DCEUS联合MIP-1、VCAM-1检测对判断胃癌T、N、M分期的准确率均明显高于DCEUS(均P<0.05)。

结论: 胃癌的病理分期与血清MIP-1和VCAM-1表达密切相关,DCEUS联合术前检测MIP-1和VCAM-1血清水平,有利于提高胃癌术前分期判断的准确性。

关键词

胃肿瘤; 肿瘤分期; 超声检查; 巨噬细胞炎症蛋白质类; 血管细胞黏附分子1
中图分类号: R735.2

Value of double contrast-enhanced ultrasonography combined with measurement of serum macrophage inflammatory protein 1 and vascular cell adhesion molecule 1 in preoperative staging for gastric carcinoma

ZHANG Chaoxian¹, GUO Like², QIN Yongmei¹, LI Guangyan¹

(1. Department of Gastroenterology 2. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China)

收稿日期: 2015-11-18; 修订日期: 2016-03-20。

作者简介: 张超贤, 新乡医学院第一附属医院副主任医师, 主要从事胃肠疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 张超贤, Email: g75zh@aliyun.com

Abstract

Objective: To assess the clinical value of double contrast-enhanced ultrasonography (DCEUS) of the stomach combined with determination of serum macrophage inflammatory protein 1 (MIP-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in preoperative staging for gastric cancer.

Methods: Six-hundred and eighty-five patients with gastric cancer underwent gastroscopy and DCEUS examination for preoperative staging, and meanwhile, their preoperative MIP-1 and VCAM-1 levels were measured by ELISA assay. According to the results of postoperative pathological tumor staging, the accuracy in preoperative stage estimation of gastric carcinoma between DCEUS and DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement was compared.

Results: The sensitivity (specificity) of DCEUS in estimating T stage of gastric cancer was 93.10% (92.05%) for T₁, 67.47% (65.50%) for T₂, 78.62% (80.47%) for T₃ and 91.41% (90.70%) T₄ respectively, with an overall accuracy rate of 80.15%, in estimating N stage was 90.55% (80.99%) for N₀, 63.57% (73.87%) for N₁, 88.40% (92.50%) for N₂ and 82.35% (73.68%) for N₃ respectively, with an overall accuracy rate of 82.92%, and in estimating M stage was 99.29% (84.82%) for M₀ and 71.48% (98.43%) for M₁ respectively, with an overall accuracy rate of 88.61%. Both serum levels of MIP-1 and VCAM-1 were significantly related to the degree of invasion, lymphatic metastasis, distant metastasis and pathological stage of gastric carcinoma (all $P < 0.05$). The sensitivity (specificity) of DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement in estimating T stage of gastric cancer was 93.10% (92.05%) for T₁, 87.95% (94.19%) for T₂, 95.07% (92.33%) for T₃ and 91.41% (90.70%) for T₄ respectively, with an overall accuracy rate of 92.41%, in estimating N stage was 98.43% (96.90%) for N₀, 89.15% (94.26%) for N₁, 95.22% (95.22%) for N₂ and 92.65% (89.36%) for N₃ respectively, with an overall accuracy rate of 94.16%, and in estimating M stage was 99.76% (97.68%) for M₀ and 96.20% (99.61%) for M₁ respectively, with an overall accuracy rate of 98.39%. The overall accuracy rates of DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement in estimating either T, N or M stage of gastric cancer was significantly higher than that of DCEUS alone (all $P < 0.05$).

Conclusion: Serum levels of MIP-1 and VCAM-1 are closely related to pathological stage of gastric cancer, and DCEUS in combination with MIP-1 and VCAM-1 detection may help increase the accuracy rate of preoperative staging of gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; Neoplasm Staging; Ultrasonography; Macrophage Inflammatory Proteins; Vascular Cell Adhesion Molecule-1

CLC number: R735.2

胃癌术前的合理分期对选择合理的治疗方案、评价预后等具有重要的指导意义，特别是随着经内镜、腹腔镜治疗及术前辅助化疗等新技术的开展，正确的术前分期显得尤为重要^[1]。口服胃肠超声助显剂超声检查（oral ultrasonic contrast agent ultrasonography, OUCAUS）是以口服胃肠助显剂来人为创造一个透声窗，以此来增强对胃壁病变的分辨力，在此基础上联合静脉超声造影技术对病灶的血流灌注进行分析，即为超声双重造影（double contrast-enhanced ultrasonography, DCEUS），能清晰显示胃壁层次结构及邻近脏器情况，从而判断肿瘤的大小、形态、内部结构、癌变范围等，更重要的是判断胃癌在壁内的浸润深度、壁外浸润范围及远处转移状况^[2]，但DCEUS对判断癌浸润深度、局部淋巴结转移和远处存在着分期过度或分期不足。血管细

胞黏附分子1（vascular cell adhesion molecules 1, VCAM-1）是免疫球蛋白超基因家族黏附分子的重要成员，可参与多种生理和病理反应。多项研究^[3-5]证实VCAM-1可表达多种癌细胞表面，在机体肿瘤免疫及转移方面具有相当重要的作用。巨噬细胞炎症蛋白1（macrophage inflammatory protein 1, MIP-1）属趋化因子CC家族，是趋化因子CCR1的配体，在不同因素刺激下，可由多种细胞产生，MIP-1在多种恶性肿瘤细胞中异常表达，刺激肿瘤血管生成，参与肿瘤细胞的迁移^[6]。国内外研究^[7-9]表明MIP-1和VCAM-1的表达程度与前列腺癌、卵巢癌、胃癌和胆囊癌等肿瘤的病理分期和预后关系密切，但尚未见DCEUS联合血清MIP-1和VCAM-1表达判断胃癌术前分期的报道，本研究旨在探讨DCEUS联合血清MIP-1和VCAM-1的检测在胃癌术前诊断及分期的意义。

1 材料与方 法

1.1 研究对 象

选取2009年11月—2014年10月经胃镜活 检证实为胃癌的患者685例,且均于术前2周 内行DCEUS检查。其中男376例,女309例; 年龄29~76岁,平均(57.35±10.84)岁;病 灶位于胃 窦343例,胃体182例,贲门160例;胃癌组织包 括腺 癌557例(其中高分化216例,中分化209例和 低分 化132例),印戒细胞癌87例和41例未分化 癌。

1.2 DCEUS 检查

采用美国GE-LOG IQ9和西门子-C512型 彩 色多普勒显像仪,选择4 V1探头,频率范 围 2.0~5.0 MHz。胃窗超声造影剂选用心 璋 牌胃窗造影液(杭州胡庆余堂生产,48 g/包), 检查前按说明书调制成600 mL均匀悬浊溶 液。静脉超声对比剂采用Bracco公司声诺 维(SonoVue),使用前注入0.9%氯化钠注 射液5 mL,震荡混匀后抽出1.5 mL经肘部 浅静脉注入。患者禁食8 h以上,先行平卧 位观察,自贲门至胃窦部,胃周及腹主动 脉旁,肝胆胰脾等多切面扫查,了解有无 异常改变。再行坐位,患者边饮胃窗造影 剂,边检查,依次观

察贲门、胃底、胃体、胃窦及周围组织, 直 到病变清晰显示,首先作出口服胃窗造 影 T分期超声诊断。确定病灶位置,优化二 维图像,对病灶区域进行局部放大,观察 病变部位的胃壁层次结构改变,判断病变 浸润深度、范围及周围脏器情况。然后进 入CPS造影模式,调节图像至造影模式状 态,嘱患者平静呼吸,患者肘部浅静脉内, 快速注入造影剂1.5 mL。开始同步记时和 图像动态存储备在机分析,检查结束前对 腹腔内其他脏器进行扫查,观察肝、肾、 腹腔、盆腔等器官的超声造影情况,必要 时再次注射声诺维行二次造影检查。DCEUS对胃癌的诊断分期标准参考相关文 献^[10]。

1.3 血清 MIP-1 和 VCAM-1 的检测

双抗体夹心ELISA法检测血清MIP-1和 VCAM-1,试剂盒由Bio Mart公司(中国上海) 生产。实验操作严格按照试剂盒说明书进 行。

1.4 DCEUS 联合血清 MIP-1、VCAM-1 对胃癌 的分期

DCEUS联合血清MIP-1、VCAM-1检测 对胃癌的分期见表1-3。根据Meta分析和 正态分布统计学理论计算出T₂和T₃的MIP-1、VCAM-1的分界值分别为96.85 pg/mL和317.69 ng/mL。

表1 DCEUS 联合 MIP-1、VCAM-1 检测对胃癌 T 分期的诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement in T staging of gastric cancer

联合	DCEUS			
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
T ₁	任何血清条件均可	任何血清条件均不可	任何血清条件均不可	任何血清条件均不可
T ₂	任何血清条件均不可	MIP-1 ≤ 96.85 或 VCAM-1 ≤ 317.69	MIP-1 ≤ 96.85 且 VCAM-1 ≤ 317.69	任何血清条件均不可
T ₃	任何血清条件均不可	MIP-1 > 96.85 且 VCAM-1 > 317.69	MIP-1 > 96.85 或 VCAM-1 > 317.69	任何血清条件均不可
T ₄	任何血清条件均不可	任何血清条件均不可	任何血清条件均不可	任何血清条件均可

注: MIP-1: pg/mL; VCAM-1: ng/mL

Note: MIP-1: pg/mL; VCAM-1: ng/mL

表2 DCEUS 联合 MIP-1、VCAM-1 检测对胃癌 N 分期的诊断标准

Table 2 Diagnostic criteria of DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement in N staging of gastric cancer

联合	DCEUS			
	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
N ₀	MIP-1 ≤ 77.90 或 VCAM-1 ≤ 287.26	MIP-1 ≤ 77.90 且 VCAM-1 ≤ 287.26	MIP-1 ≤ 77.90 且 VCAM-1 ≤ 287.26	任何血清条件均不可
N ₁	(77.90 < MIP-1 ≤ 117.39 且 VCAM-1 > 287.26) 或 (MIP-1 > 77.90 且 287.26 < VCAM-1 ≤ 382.26)	77.90 < MIP-1 ≤ 117.39 或 287.26 < VCAM-1 ≤ 382.26	(77.90 < MIP-1 ≤ 117.39 且 VCAM-1 ≤ 429.51) 或 (MIP-1 ≤ 117.39 且 287.26 < VCAM-1 ≤ 382.26)	(77.90 < MIP-1 ≤ 117.39 且 VCAM-1 ≤ 429.51) 或 (MIP-1 ≤ 117.39 且 287.26 < VCAM-1 ≤ 382.26)
N ₂	(117.39 < MIP-1 ≤ 152.94 且 VCAM-1 > 382.2) 或 (MIP-1 > 117.39 且 382.26 < VCAM-1 ≤ 504.5)	(117.39 < MIP-1 ≤ 152.94 且 VCAM-1 > 382.26) 或 (MIP-1 > 117.39 且 382.26 < VCAM-1 ≤ 504.5)	117.39 < MIP-1 ≤ 152.94 或 382.26 < VCAM-1 ≤ 504.5	(117.39 < MIP-1 ≤ 152.94 且 VCAM-1 ≤ 504.5) 或 (MIP-1 ≤ 152.94 且 382.26 < VCAM-1 ≤ 504.5)
N ₃	任何血清条件均不可	MIP-1 > 152.94 且 VCAM-1 > 504.5	MIP-1 > 152.94 且 VCAM-1 > 504.5	MIP-1 > 152.94 或 VCAM-1 > 504.5

表3 DCEUS联合MIP-1、VCAM-1检测对胃癌M分期的诊断标准

Table 3 Diagnostic criteria of DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement in M staging of gastric cancer

联合	DCEUS	
	M ₀	M ₁
M ₀	MIP-1 ≤ 102.59 或 VCAM-1 ≤ 311.03	MIP-1 ≤ 102.59 且 ICAM-1 ≤ 311.03
M ₀	MIP-1 > 102.59 且 VCAM-1 > 311.03	MIP-1 > 102.59 或 VCAM-1 > 311.03

1.5 组织的病理检查

手术切除标本经10%福尔马林固定后,病灶部位每间隔5 mm取材数块,脱水包埋,切片厚度为5 μm, HE染色后在光学显微镜下观察肿瘤浸润深度及淋巴结转移及转移部位。染色切片由2名病理医师确诊。胃癌术后病理分期方法2009年国际抗癌联盟(UICC)公布的第7版胃癌TNM分级与分期系统^[11]。

1.6 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用Wilcoxon秩和检验和McNemar检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后病理学分期

685例胃癌患者中,仅侵犯黏膜固有层和黏膜下层(T₁)为12.70%(87/685),侵及固有肌层(T₂)为24.23%(166/685),肿瘤侵及浆膜下层(T₃)为44.38%(304/685),穿透浆膜并直接侵犯相邻结构(T₄)为18.69%(128/685);无区域淋巴结转移(N₀)18.54%(127/685),1~2个区域性淋巴结转移(N₁)18.83%(129/685),3~6个区域性淋巴结转移(N₂)42.77%(293/685),7个以上区域性淋巴结转移(N₃)19.85%(136/685);无远处转移(M₀)61.61%(422/685),有远处转移38.39%(263/685)(表4)。

表4 胃癌DCEUS分期与术后病理学分期的关系

Table 4 The relationship between DCEUS preoperative staging and postoperative pathological staging in gastric cancer

DCEUS分期	n	病理分期(n)										敏感性(%)	特异性(%)	总准确率(%)
		T ₁ (87)	T ₂ (166)	T ₃ (304)	T ₄ (128)	N ₀ (127)	N ₁ (129)	N ₂ (293)	N ₃ (136)	M ₀ (422)	M ₁ (263)			
侵犯深度														
T ₁	88	81	7	0	0	—	—	—	—	—	—	93.10	92.05	80.15
T ₂	171	6	112	53	0	—	—	—	—	—	—	67.47	65.50	
T ₃	297	0	47	239	11	—	—	—	—	—	—	78.62	80.47	
T ₄	129	0	0	12	117	—	—	—	—	—	—	91.41	90.70	
淋巴结转移														
N ₀	142	—	—	—	—	115	5	22	0	—	—	90.55	80.99	82.92
N ₁	111	—	—	—	—	8	82	5	16	—	—	63.57	73.87	
N ₂	280	—	—	—	—	4	9	259	8	—	—	88.40	92.50	
N ₃	152	—	—	—	—	0	33	7	112	—	—	82.35	73.68	
远处转移														
M ₀	494	—	—	—	—	—	—	—	—	419	75	99.29	84.82	88.61
M ₁	191	—	—	—	—	—	—	—	—	3	188	71.48	98.43	

2.2 胃癌DCEUS分期与病理学分期的比较

DCEUS对T分期(或N、M分期)诊断的准确率是诊断与术后病理诊断相符的例数与总病例数之比;DCEUS对T_n(N_n、M_n)各期诊断的敏感性是DCEUS诊断为T_n(N_n、M_n)期且与术后病理诊断相符的例数与术后病理诊断的T_n(N_n、M_n)

例数之比;DCEUS对T_n(N_n、M_n)各期诊断的特异性是DCEUS诊断为T_n(N_n、M_n)期且与术后病理诊断相符的例数/DCEUS诊断的T_n(N_n、M_n)例数。

DCEUS对胃癌侵犯深度(T分期)判断的准确率为80.15%,在DCEUS对T分期错误136例患者

中,分期过度65例:误将6例T₁期患者定为T₂期,47例T₂期定为T₃期,将12例T₃期定为T₄期;分期过低71例:将7例T₂期定为T₁期,将53例T₃期定为T₂期,将11例T₄期定为T₃期。DCEUS对淋巴结转移(N分期)判断的准确率为82.92%,其中分期过度61例,分期过低56例。DCEUS对M分期的判断符合率较高(88.61%),但也存在分期过度 and 分期过低现象,75例分期过低分别为31例盆腔转移、36例腹膜转移、8例胰腺转移因病灶小,未产生腹水以或转移部位的肠气干扰导致超声漏诊,3例过度分期原因是将肝多发血管瘤和肝囊肿误诊为肝转移瘤。胃癌DCEUS分期与病理学分期关系见表4。

2.3 胃癌患者血清 MIP-1、VCAM-1 水平与病理特性的关系

浸润区域达到或超过浆膜的胃癌患者(T₃、T₄)血清MIP-1和VCAM-1水平明显高于未浸润浆膜层者(T₁、T₂)[(137.70 ± 24.94) pg/mL vs. (64.71 ± 26.23) pg/mL, P=0.0037; (216.02 ± 32.56) ng/mL vs. (26.88 ± 24.75) ng/mL, P=0.0064];有淋巴结转移者,两指标血清水平明显高于无淋巴结转移者[(134.64 ± 28.16) pg/mL vs. (64.83 ± 22.07) pg/mL, P=0.0081; (457.52 ± 29.64) ng/mL vs. (188.26 ± 17.41) ng/mL, P=0.0074];有远处转移者,两指标血清水平明显高于无远处转移者[(130.72 ± 23.53) pg/mL vs. (67.60 ± 23.04) pg/mL, P=0.0042; (428.04 ± 38.21) ng/mL vs. (219.52 ± 37.06) ng/mL, P=0.0067](表5)。

表5 MIP-1、VCAM-1 水平与胃癌患者病理学分期的关系
Table 5 Relations of expression of MIP-1 and VCAM-1 with pathological stage of gastric cancer patients

分期	n	MIP-1 (pg/mL)	P	VCAM-1 (ng/mL)	P
侵犯深度					
T ₁ 、T ₂	253	64.71 ± 26.23	0.0037	26.88 ± 24.75	0.0064
T ₃ 、T ₄	432	137.70 ± 24.94		216.02 ± 32.56	
淋巴结转移					
无	127	64.83 ± 22.07	0.0081	457.52 ± 29.64	0.0074
有	558	134.64 ± 28.16		188.26 ± 17.41	
远处转移					
无	422	67.60 ± 23.04	0.0042	219.52 ± 37.06	0.0067
有	263	130.72 ± 23.53		428.04 ± 38.21	

2.4 DCEUS 联合 MIP-1、VCAM-1 检测分期与胃癌病理学分期的比较

在DCEUS判断T分期过度的65例患者中,有34例DCEUS定为T₃期,但其血清MIP-1和VCAM-1水平明显低于T₃期平均水平,联合分期将其归到T₂期,术后病理证实确为T₂期;在T分期过低的71例患者中,有50例DCEUS定为T₂期,但其血清MIP-1和VCAM-1水平明显高于T₂期平均水平,联合分期将其归到T₃期,术后病理证实确为T₃期,联合应用DCEUS和MIP-1和VCAM-1对胃癌侵犯深度判断的准确率提高到为92.41%。同样联合应用DCEUS和MIP-1和VCAM-1对胃癌淋巴结转移和远处转移判断的准确率分别提高到94.16%和98.39%。胃癌DCEUS联合MIP-1和VCAM-1分期与病理学分期关系见表6。

表6 胃癌 DCEUS 联合 MIP-1、VCAM-1 检测分期与术后病理学分期的关系

Table 6 The relationship between preoperative staging by DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 measurement and pathological staging for gastric cancer

联合分期	n	病理分期 (n)										敏感性 (%)	特异性 (%)	总准确率 (%)	
		T ₁ (87)	T ₂ (166)	T ₃ (304)	T ₄ (128)	N ₀ (127)	N ₁ (129)	N ₂ (293)	N ₃ (136)	M ₀ (422)	M ₁ (263)				
侵犯深度															
T ₁	88	81	7	0	0	—	—	—	—	—	—	93.10	92.05	92.41	
T ₂	155	6	146	3	0	—	—	—	—	—	—	87.95	94.19		
T ₃	313	0	13	289	11	—	—	—	—	—	—	95.07	92.33		
T ₄	129	0	0	12	117	—	—	—	—	—	—	91.41	90.70		
淋巴结转移															
N ₀	129	—	—	—	—	125	0	4	0	—	—	98.43	96.90	94.16	
N ₁	122	—	—	—	—	1	115	3	3	—	—	89.15	94.26		
N ₂	293	—	—	—	—	1	6	279	7	—	—	95.22	95.22		
N ₃	141	—	—	—	—	0	8	7	126	—	—	92.65	89.36		
远处转移															
M ₀	431	—	—	—	—	—	—	—	—	421	10	99.76	97.68	98.39	
M ₁	254	—	—	—	—	—	—	—	—	1	253	96.20	99.61		

2.5 DCEUS 与 DCEUS 联合 MIP-1、VCAM-1 检测对胃癌患者 T、N、M 分期的准确度比较

DCEUS联合MIP-1、VCAM-1检测对胃癌T、

N及M分期诊断准确率明显高于单纯DCEUS准确率（ $\chi^2=50.2407$, $P<0.01$ ； $\chi^2=46.8573$, $P<0.01$ ； $\chi^2=61.4935$, $P<0.01$ ）（表7）。

表7 DCEUS 与 DCEUS 联合 MIP-1、VCAM-1 检测判断胃癌 T、N、M 分期的准确率比较

Table 7 Comparison of the accuracy rates of T, N and M staging between DCEUS alone and DCEUS plus MIP-1 and VCAM-1 for gastric cancer

方法	T 分期			N 分期			M 分期		
	正确 (n)	错误 (n)	准确率 (%)	正确 (n)	错误 (n)	准确率 (%)	正确 (n)	错误 (n)	准确率 (%)
DCEUS	549	136	80.15	568	117	82.92	607	78	88.61
联合	633	52	92.41	654	40	94.16	674	11	98.39
χ^2	50.2407			46.8573			61.4935		
P	<0.01			<0.01			<0.01		

3 讨论

DCEUS能够将胃壁分为5层结构，通过清楚地显示肿瘤侵犯的深度对胃癌进行T分期，胃癌的病理改变是从黏膜层开始的，逐渐浸及黏膜下层、肌层及浆膜层致胃壁不同程度增厚，各层结构相应消失，超声显示胃壁层次结构破坏，连续性中断是分期判断的重要依据。DCEUS对胃癌胃壁侵犯程度分期的总体符合率较高，为70%~85%^[12-13]。本研究发现，DCEUS对胃癌侵犯深度（T分期）判断的准确率为80.15%，但也存在较明显的分期误判现象，在DCEUS对T分期错误136例患者中，误将6例T₁期患者定为T₂期，47例T₂期定为T₃期，将12例T₃期定为T₄期，将7例T₂期定为T₁期，将53例T₃期定为T₂期，将11例T₄期定为T₃期，过深判断的原因是癌肿周围组织存在炎症水肿，过浅判断则是因为病变部位位于胃底显示相对困难，不能够清晰满意地显示胃壁结构层次，导致过浅判断^[14]。在超声图像上，一般认为局部转移淋巴结大小为1.0~2.5 cm之间不等，声像特点为边界清楚、圆形或不规则形（已融合），内部回声不均质的低回声结节影；良性淋巴结为强回声，椭圆形，边界模糊，直径较小。本研究中显示，DCEUS对淋巴结转移（N分期）判断的准确率为82.92%，其中分期过度61例，分期过低56例，也存在较明显的分期过度或分期不足现象，可能与以下因素有关：一方面肿大的淋巴结不一定均为转移性，当癌肿合并炎症时可导致胃周淋巴结肿大易被误判为转移淋巴结造成N分期过深；另外

胃癌转移淋巴结一般较小，超声对于直径<1.0 cm的淋巴结不易检出，特别对于胃底部和胃体大弯侧等较深在部位的小淋巴结检出率更低而造成N分期过浅^[15]。胃癌远处转移主要为腹腔内种植转移和血行转移，最常见的是腹膜种植和肝转移，DCEUS对腹腔的扫描范围大，对实质脏器有较高的分辨率，因而对大部分转移脏器诊断准确^[16]，本组中，DCEUS对M分期的判断符合率较高，但也存在分期过度 and 分期过低现象，75例分期过低分别为31例盆腔转移、36例腹膜转移、8例胰腺转移因病灶小，未产生腹水以或转移部位的肠气干扰导致超声漏诊，3例过度分期原因是将肝多发血管瘤和肝囊肿误诊为肝转移瘤。如何避免DCEUS对胃癌分期中存在分期过度或分期不足，通过术前分期更好反映胃癌的组织生物学行为，是目前尚需解决的问题。

研究^[17-21]发现，MIP-1、VCAM-1在卵巢癌、口腔癌、肺癌等多种肿瘤组织中高表达，并与肿瘤的浸润和转移潜能密切相关。本研究结果显示，随着胃癌浸润的加深，血清MIP-1和VCAM-1表达水平逐渐升高，浸润区域达到或超过浆膜的胃癌患者（T₃、T₄）血清MIP-1和VCAM-1水平显著高于未浸润浆膜层者（T₁、T₂）；伴有淋巴结转移或远处转移的胃癌患者，其血清MIP-1和VCAM-1水平也明显高于无淋巴结转移或远处转移者，这与术后胃癌组织免疫组化实验所得出的结论一致，说明血清MIP-1和VCAM-1的检查可能替代组织中MIP-1和VCAM-1的检查，为胃癌术前诊断分期、术后随访、复发转移监测、评价抗血

管生成药物疗效和化疗效果判定提供新的肿瘤标志物,并且以血清为标本,取材方便、费用低、时间短、患者依从性好。本研究术后做胃癌组织MIP-1和VCAM-1免疫组化实验是用于验证术前血清MIP-1和VCAM-1检测可靠性的,未以术前胃镜活检组织MIP-1和VCAM-1水平来用于联合分期是考虑胃镜活检组织为小块标本,未必能反映出肿瘤的整体特性。所以在理论上术前检测MIP-1和VCAM-1血清水平应能减少或弥补DCEUS对恶性肿瘤浸润转移判断的不足,本研究旨在探讨DCEUS结合MIP-1和VCAM-1表达对胃癌术前分期的临床价值,为临床上胃癌术前分期提供更切实可行、方便有效的方法。

本研究发现,在DCEUS判断T分期过度的65例患者中,有34例DCEUS定为T₃期,但其血清MIP-1和VCAM-1水平明显低于T₃期平均水平,联合分期将其归到T₂期,术后病理证实确为T₂期;在T分期过低的71例患者中,有50例DCEUS定为T₂期,但其血清MIP-1和VCAM-1水平明显高于T₂期平均水平,联合分期将其归到T₃期,术后病理证实确为T₃期,联合应用DCEUS和MIP-1和VCAM-1对胃癌侵犯深度判断的准确率提高到为92.41%。同样DCEUS对胃癌N分期也存在明显的分期过度或过低问题,联合应用DCEUS和MIP-1和VCAM-1对胃癌淋巴结转移和远处转移判断的准确率分别提高到94.16%和98.39%。在理论上本研究所采取的胃癌分期的诊断标准存在这样一种缺陷: DCEUS本身对某些病例诊断胃癌分期正确,因MIP-1和(或)VCAM-1水平偏离此分期平均水平较大,致使DCEUS联合MIP-1和VCAM-1对胃癌的分期判断错误,但在实际诊断中未出现这种情况,其原因如下:(1)病理学分期与血清MIP-1和VCAM-1关系研究显示,各期病例血清MIP-1和VCAM-1水平相对集中,较少出现MIP-1和VCAM-1明显偏离病理学分期的现象;(2)本研究制定胃癌分期标准的原则是以DCEUS分期为主,不轻易改变DCEUS分期诊断,只有在MIP-1和VCAM-1同时与DCEUS分期明显不一致时才调整DCEUS分期。因MIP-1和VCAM-1水平和病理学分期关系相对稳定,MIP-1和VCAM-1与DCEUS分期不一致极大原因是DCEUS分期错误,而经调整后的胃癌分期将很可能是正确的。所以不大可能出现胃癌单纯

DCEUS分期正确而将联合分期后又错误的情况。DCEUS联合术前检测MIP-1和VCAM-1血清水平,有利于提高对胃癌浸润转移判断的准确性,对术式选择及预后判断均有重要意义。目前存在的问题是,DCEUS影像判断结果可能因医生不同而有差异,所以目前期望能根据循证医学、Meta分析理念制定比较客观的影像诊断标准,形成数字化诊断体系,排除主观因素干扰。另外血清MIP-1和VCAM-1等细胞因子尚无相对统一的标准,这期待医学界大规模的研究来解决。

参考文献

- [1] 何庆良,王家兴,石铮,等. 高龄胃癌患者腹腔镜胃切除术安全性与近期疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1196-1200.
He QL, Wang JX, Shi Z, et al. Safety and short-term efficacy of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in elderly patients[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(10):1196-1200.
- [2] Zheng Z, Yu Y, Lu M, et al. Double contrast-enhanced ultrasonography for the preoperative evaluation of gastric cancer: a comparison to endoscopic ultrasonography with respect to histopathology[J]. Am J Surg, 2011, 202(5):605-611.
- [3] Schlesinger M, Bendas G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)--an increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis[J]. Int J Cancer, 2015, 136(11):2504-2514.
- [4] Ma YR, Ma YH. MIP-1 α enhances Jurkat cell transendothelial migration by up-regulating endothelial adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1[J]. Leuk Res, 2014, 38(11):1327-1331.
- [5] Tan TW, Chou YE, Yang WH, et al. Naringin suppress chondrosarcoma migration through inhibition vascular adhesion molecule-1 expression by modulating miR-126[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(1):107-114.
- [6] 裴仁治,唐善浩,马俊霞,等. 趋化因子及其受体与多发性骨髓瘤的预后关系[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10):798-799.
Pei RZ, Tang SH, Ma JX, et al. Relations of chemokines and their receptors with prognosis of multiple myeloma[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2012, 51(10):798-799.
- [7] Tai HC, Chang AC, Yu HJ, et al. Osteoblast-derived WNT-induced secreted protein 1 increases VCAM-1 expression and enhances prostate cancer metastasis by down-regulating miR-126[J]. Oncotarget, 2014, 5(17):7589-7598.
- [8] Huang J, Zhang J, Li H, et al. VCAM1 expression correlated with tumorigenesis and poor prognosis in high grade serous ovarian cancer[J]. Am J Transl Res, 2013, 5(3):336-346.
- [9] 蔡春琳,周力学,曾亮,等. 趋化因子MCP-1、MIP-1 α 的表达与

- TAM计数在胆囊癌中的临床病理意义[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(19):3706-3710.
- Cai CL, Zhou LX, Zeng L, et al. Clinicopathological significance of expression of chemokine MCP-1, MIP-1 α and TAM count in gallbladder carcinoma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(19):3706-3710.
- [10] Cantisani V, Rubini A, Miniagio G. CEUS and strain elastography in gastric carcinoma[J]. J Ultrasound, 2013, 16(3):123-125.
- [11] Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer[J]. J Gastric Cancer, 2011, 11(2):78-85.
- [12] Shi H, Yu XH, Guo XZ, et al. Double contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional ultrasonography for evaluation of gastric lesions[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(31):4136-4144.
- [13] Wei F, Huang P, Li S, et al. Enhancement patterns of gastric carcinoma on contrast-enhanced ultrasonography: relationship with clinicopathological features[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e73050. doi: 10.1371/journal.pone.0073050.
- [14] Shiyang L, Pintong H, Zongmin W, et al. The relationship between enhanced intensity and microvessel density of gastric carcinoma using double contrast-enhanced ultrasonography[J]. Ultrasound Med Biol, 2009, 35(7):1086-1091.
- [15] Xue N, Huang P, Aronow WS, et al. Predicting lymph node status in patients with early gastric carcinoma using double contrast-enhanced ultrasonography[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(3):457-464.
- [16] Huang P, Li S, Aronow WS, et al. Double contrast-enhanced ultrasonography evaluation of preoperative Lauren classification of advanced gastric carcinoma[J]. Arch Med Sci, 2011, 7(2):287-293.
- [17] Tas F, Karabulut S, Serilmez M, et al. Clinical significance of serum epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(4):3095-3102.
- [18] Zheng Y, Yang W, Aldape K, et al. Epidermal growth factor (EGF)-enhanced vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression promotes macrophage and glioblastoma cell interaction and tumor cell invasion[J]. J Biol Chem, 2013, 288(44):31488-31495.
- [19] Cao H, Zhang Z, Zhao S, et al. Hydrophobic interaction mediating self-assembled nanoparticles of succinobucol suppress lung metastasis of breast cancer by inhibition of VCAM-1 expression[J]. J Control Release, 2015, 205:162-171.
- [20] 彭大勇, 李东斌, 李俊, 等. 非小细胞肺癌组织MIP-1表达及其与树突状细胞浸润的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(5):23-25.
- Peng DY, Li DJ, Li J, et al. Expression of MIP-1 in non-small cell lung cancer and its relationship with dendritic cell infiltration[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2012, 16(5):23-25.
- [21] 李兵, 傅尧, 符义富, 等. 口腔鳞状细胞癌患者血清中巨噬细胞炎性蛋白-1 α 的表达及意义[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(11):831-832.
- Li B, Fu Y, Fu YF, et al. Expression of macrophage inflammatory protein 1 α in patients with oral squamous cell carcinoma and its significance[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2014, 32(11):831-832.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 张超贤, 郭李柯, 秦咏梅, 等. 胃双重超声造影结合血清巨噬细胞炎症蛋白1与血管细胞黏附分子1检测对胃癌术前分期的价值[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(4):573-580. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.018

Cite this article as: Zhang CX, Guo LK, Qin YM, et al. Value of double contrast-enhanced ultrasonography combined with measurement of serum macrophage inflammatory protein 1 and vascular cell adhesion molecule 1 in preoperative staging for gastric carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(4):573-580. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.018