

4 可知,对甲状腺非结节部位的测量只需 3 次,肿块较小,回声均匀的结节可测量 3~5 次,而对可疑恶性结节需重复测量 5 次以上。若结节的同一切面测值不稳定、数据差异较大,则高度怀疑为恶性,其原因考虑为恶性肿块组织坏死、纤维化、钙化等因素造成组织不均质。本实验探求 ARFI 技术应用于甲状腺的操作规范及注意事项,至于 ARFI 技术对甲状腺疾病的鉴别诊断价值,还需对临床实验结果做进一步分析。

总之,只有合理规范应用 ARFI 技术才能较稳定可信地反映甲状腺实质部及结节的弹性,为甲状腺疾病鉴别诊断提供更多参考信息。

参考文献

- 1 Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, *et al.* Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study[J]. *Liver Int*, 2010, 30(4): 538-545
- 2 Cho SH, Lee JY, Han JK, *et al.* Acoustic radiation force impulse elas-

tography for the evaluation of focal solid hepatic lesions: preliminary findings[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(2): 202-208

- 3 Behler RH, Nichols TC, Zhu H, *et al.* ARFI imaging for noninvasive material characterization of atherosclerosis Part II: Toward in vivo characterization[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(2): 278-295
- 4 Dahl JJ, Dumont DM, Allen JD, *et al.* Acoustic radiation force impulse imaging for noninvasive characterization of carotid atherosclerotic plaques: a feasibility study[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(5): 707-716
- 5 Clevert DA, Stock K, Klein B, *et al.* Evaluation of acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging and contrast-enhanced ultrasound in renal tumors of unknown etiology in comparison to histological findings[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2009, 43(1-2): 95-107
- 6 Goertz RS, Amann K, Heide R, *et al.* An abdominal and thyroid status with acoustic radiation force impulse elastometry - a feasibility study acoustic radiation force impulse elastometry of human organs[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(3): 226-230 (收稿: 2011-08-20)
(修回: 2011-09-22)

溃疡性结肠炎患者外周血胎盘生长因子及 VEGFR-1 浓度检测及其意义分析

冯玉良 戴一扬 郑培奋 陈新宇 杨俊 朱琴

摘要 目的 研究溃疡性结肠炎(UC)患者外周血胎盘生长因子(PLGF)及 VEGFR-1 水平,探讨 PLGF 及 VEGFR-1 在 UC 发病机制中的价值。**方法** 采用 ELISA 法检测并比较 40 例 UC 患者及 30 例肠易激综合征(IBS)患者外周血 PLGF 及 VEGFR-1 水平的差异,并比较不同临床分期及不同病情外周血 PLGF 及 VEGFR-1 水平的差异。**结果** 血清 PLGF 水平 UC 组($n=40$)显著高于对照组($n=30$)(35.32 ± 3.66 vs 23.05 ± 1.81 pg/ml, $P < 0.001$);活动组显著高于缓解组(36.34 ± 3.21 vs 33.94 ± 3.86 pg/ml, $P < 0.05$);轻($n=9$)、中($n=9$)、重度($n=5$)组无显著差异($P > 0.05$);血清 VEGFR-1 水平 UC 组显著高于对照组(2.00 ± 0.15 vs 1.05 ± 0.11 ng/ml, $P < 0.001$);活动组显著高于缓解组(2.04 ± 0.15 vs 1.94 ± 0.12 ng/ml, $P < 0.05$);轻、中、重度组无显著差异($P > 0.05$)。**结论** PLGF/VEGFR-1 参与了炎症性肠病的发病机制,血管增生在 UC 的发病机制中具有复杂的病理生理意义。

关键词 胎盘生长因子 血管内皮生长因子受体 1 溃疡性结肠炎

Serum PLGF and VEGFR-1 Level in Ulcerative Colitis. Feng Yuliang, Dai Yiyang, Zheng Peifen, *et al.* Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract Objective To evaluate serum PLGF and VEGFR-1 level in ulcerative colitis(UC) and investigate the role of PLGF and VEGFR-1 in the pathogenesis of UC. **Methods** We used enzyme-linked immune sorbent assays method to examine the serum level of PLGF and VEGFR-1, and compare the difference between UC and control, and the difference between each disease course. **Results** Serum PLGF level increased significantly in UC than control(35.32 ± 3.66 vs 23.05 ± 1.81 pg/ml, $P < 0.001$). It also increased more significantly in active group than in remission group (36.34 ± 3.21 vs 33.94 ± 3.86 pg/ml, $P < 0.05$). No difference was found between each disease severity group. The level of serum VEGFR-1 increased significantly in UC than in control (2.00 ± 0.15 vs 1.05 ± 0.11 ng/ml, $P < 0.001$); it also increased in active group than remission group (2.04 ± 0.15 vs 1.94 ± 0.12 ng/ml, $P < 0.05$). No difference was found between each disease severity group. **Conclusion** PLGF/VEGFR-1 system plays an important part in the pathogenesis of UC, and angiogenesis plays a complicated role in UC.

Key words Placental growth factor; Vascular endothelial growth factor receptor 1; Ulcerative colitis

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),发病机制不明,目前认为环境、遗传、炎症和免疫异常是 IBD 的主要病因。炎症与血管生成是相互联系的病理过程^[1]。炎症介质可以直接或间接地促进血管生成,血管生成可通过促进炎症细胞的募集进一步加重炎症反应。在慢性炎症性疾病患者中,炎症反应导致血管生成作为一种抵御组织缺血的保护机制启动,促进免疫细胞在损伤部位聚集。然而,这些新生血管在功能及结构上均为异常的,并可能进一步导致组织损伤^[2]。阻断促血管生成因子可能成为慢性炎症性疾病另一种潜在的可行治疗^[3]。血管生成在慢性炎症性肠病中的作用也开始受到关注。目前有研究发现,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在 UC 患者中的表达水平显著升高,但与病理分型无相关性^[4]。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是另一种重要的促血管生成因子,PLGF 通过作用与 VEGFR-1 发挥促血管生成及促炎作用。目前表明 PLGF 在炎症性肠病中的作用的研究较少,有必要在该方面进行研究探索。笔者拟通过研究 UC 患者外周血 PLGF 及 VEGFR-1 水平,探讨 PLGF 及 VEGFR-1 在 UC 发病机制中的价值。

资料与方法

1. 资料:临床资料收集 2008 年 1 月~2010 年 12 月在笔者医院确诊住院治疗的 UC 患者 40 例,诊断标准根据 2007 年济南召开的中华医学会第七次全国消化病学术会议上制定的《对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》。其中男性 17 例,女性 23 例,年龄 21~48(38.7±10.5)岁。活动期 UC 患者 23 例,缓解期 17 例。活动期患者根据临床及病理诊断为轻度 9 例、中度 9 例、重度 5 例。选取同时期在笔者医院就诊的明确诊断的肠易激综合征(IBS)患者 30 例为对照组,其中男性 14 例,女性 16 例,年龄 18~50(37.9±11.1)岁。两组患者在年龄及性别构成上无统计学差异,具有可比性。

2. 试剂:主要试剂及设备用 ELISA 法检测血清 PLGF、VEGFR-1 水平,试剂盒购自深圳晶美生物有限公司,标本行双复孔检测且为同批测定,样本重复测定 3 次取平均值进行统计学分析,均值为最终浓度,批内变异<5%。选用 Model3550 型酶标仪(Bio-Rad Laboratories, USA)测定吸光度值,波长为 450nm。

3. 统计学方法:应用 SPSS 11.0 统计软件对数据进行统计处理,实验结果采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料比较采用非配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清 PLGF 水平 UC 组($n = 40$)显著高于对照

组($n = 30$)(35.32±3.66 vs 23.05±1.81pg/ml, $P < 0.001$);活动组显著高于缓解组(36.34±3.21 vs 33.94±3.86pg/ml, $P = 0.039$);轻($n = 9$)、中($n = 9$)、重度($n = 5$)组无显著差异($P = 0.580$,图 1)。

2. 血清 VEGFR-1 水平 UC 组显著高于对照组(2.00±0.15 vs 1.05±0.11ng/ml, $P < 0.001$);活动组显著高于缓解组(2.04±0.15 vs 1.94±0.12ng/ml, $P = 0.037$);轻、中、重度组无显著差异($P = 0.124$,图 2)。

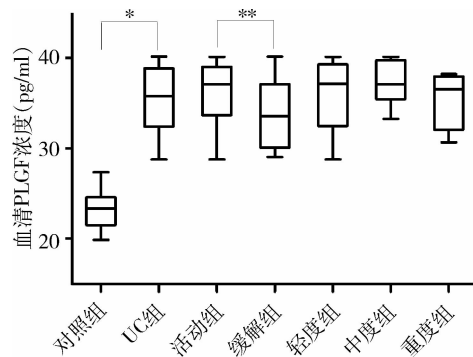


图 1 UC 患者血清 PLGF 浓度

UC. 溃疡性结肠炎; PLGF. 胎盘生长因子; * $P < 0.001$, ** $P = 0.039$

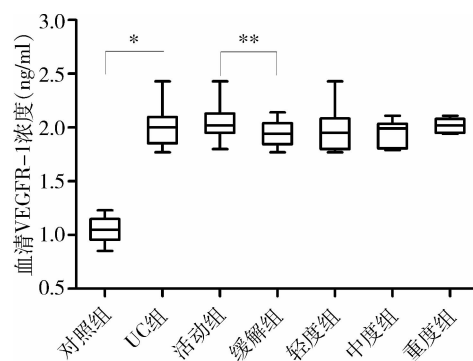


图 2 UC 患者血清 VEGFR-1 浓度

UC. 溃疡性结肠炎; * $P < 0.001$, ** $P = 0.037$

讨 论

IBD 是一种慢性、复发性的肠炎症状态,并引起黏膜损伤。IBD 的病因目前尚未明确。除炎症外,血管生成进来被认为是 IBD 的病理机制之一。活动性 IBD 与正常对照或静止期 IBD 相比,在结肠黏膜具有明显活化的血管增生形态^[5],且血管增生与炎症反应显著相关^[6]。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是一种分泌性同二聚体糖蛋白,是血管内皮生长因子家族中一员,碱基序列与其他血管内皮生长因子有高度同源性。正常生理条件下,PLGF 主要在胎盘组织表达,在甲状腺、心脏、肺、子宫等组织中

均有一定程度的表达。在病理生理条件下,PLGF 通过特异性结合于血管内皮生长因子受体而产生生物学活性;具有单核细胞趋化作用,参与血管内皮生长的调节及血管重塑过程,既能促进血管生成,也能促进炎症反应^[7],其机制包括通过与 VEGFR1/Flt11 结合促进单核细胞趋化蛋白 1、细胞间黏附分子的活化和迁移,促进肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)的表达,提高白细胞介素 8(IL-8)、单核细胞炎症蛋白 1(MCP-1)的水平等^[8,9]。

PLGF/VEGFR1 系统具有血管生成开关的作用。PLGF 通过与 VEGFR1 结合及协同 VEGF 的作用促进病理性血管生成^[10]。理论上,可溶性 VEGFR1 可与 VEGF 结合,从而抑制 VEGF 与其信号转导受体结合。然而,活化内皮细胞可产生大量 PLGF,并将 VEGF 从 VEGFR1 置换下来,使其与活化的 VEGFR2 结合^[7]。PLGF 抗体具有治疗病理性血管生成相关疾病的潜在价值,如肿瘤和关节炎^[11,12]。然而,在创伤及缺血性心脏病中,PLGF 高表达有利于疾病恢复^[13,14]。我们的研究发现,UC 患者的血清 PLGF 水平显著高于对照组,且活动组患者血清 PLGF 水平显著高于静止组,与 PLGF 与炎症和单核细胞活化有关的发现相一致。提示 UC 患者血清 PLGF 水平与正常对照差异的研究极少。但有研究提示 CD 患者的血清 PLGF 水平显著高于对照组,支持 PLGF 在炎症性肠病的病生理机制中发挥一定作用,且炎症性肠病患者的肠壁可能存在病理性血管增生。但这些血管是否如肿瘤血管一样存在形态异常、扭曲、缺乏正常分层结构值得进一步研究。另有研究表明,在急性结肠炎实验模型中敲除 PLGF 则可阻滞结肠黏膜血管增生,加剧结肠黏膜增生及损伤。然而,我们的研究在轻、中、重度 UC 患者中没有发现血清 PLGF 水平的差异。此结果原因不明确,据笔者推测,PLGF 在 UC 患者中的分泌可能具有自限性,故其水平与病情不相关。同时研究肠道病变组织内 PLGF 水平可能回答该疑问,值得进一步探索。PLGF 还能募集和活化表达 VEGFR1 的巨噬细胞,而这些巨噬细胞具有易化吞噬细菌、调节中性粒细胞迁移和促进生长因子产生等促进组织修复的功能。这些相对的研究结果提示 IBD 的血管增生具有复杂的病生理意义,一方面,血管增生是提供氧和滋养物、促进损伤黏膜修复的重要过程,另一方面,血管增生可能促进炎症细胞注入而加重

重炎症反应。因此,进一步研究 PLGF、VEGF 家族及

血管增生对于明确 IBD 的发病机制及病理改变过程具有潜在的意义。

参考文献

- Imhof BA, Aurrand - Lions M. Angiogenesis and inflammation face off[J]. Nat Med, 2006, 12(2): 171 - 172
- Medina J, Arroyo AG, Sanchez - Madrid F, *et al.* Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease[J]. Hepatology, 2004, 39(5): 1185 - 1195
- Ranieri G, Ria R, Roccaro AM, *et al.* Development of vasculature targeting strategies for the treatment of chronic inflammatory diseases[J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 4(1): 13 - 22
- 姜东升, 张晶, 荣珍, 等. VEGF 在溃疡性结肠炎患者中的表达水平及其临床意义[J]. 临床消化病杂志, 2010, 22(1): 25 - 27
- Danese S, Sans M, de la Motte C, *et al.* Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis[J]. Gastroenterology, 2006, 130(7): 2060 - 2073
- Danese S, Sans M, Spencer DM, *et al.* Angiogenesis blockade as a new therapeutic approach to experimental colitis[J]. Gut, 2007(6), 56: 855 - 862
- Autiero M, Luttun A, Tjwa M, *et al.* Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor - 1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(7): 1356 - 1370
- Motomura Y, Kanbayashi H, Khan WI, *et al.* The gene transfer of soluble VEGF type I receptor (Flt - 1) attenuates peritoneal fibrosis formation in mice but not soluble TGF - beta type II receptor gene transfer[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(1): G143 - 150
- Hamada N, Kuwano K, Yamada M, *et al.* Anti - vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice[J]. J Immunol, 2005, 175(2): 1224 - 1231
- Autiero M, Waltenberger J, Communi D, *et al.* Role of PLGF in the intra - and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1[J]. Nat Med, 2003, 9(7): 936 - 943
- Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, *et al.* Anti - PLGF inhibits growth of VEGF(R) - inhibitor - resistant tumors without affecting healthy vessels[J]. Cell, 2007, 131(3): 463 - 475
- Luttun A, Tjwa M, Moons L, *et al.* Revascularization of ischemic tissues by PLGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti - Flt1[J]. Nat Med, 2002, 8(8): 831 - 840
- Cianfarani F, Zambruno G, Brogelli L, *et al.* Placenta growth factor in diabetic wound healing: altered expression and therapeutic potential[J]. Am J Pathol, 2006, 169(4): 1167 - 1182
- Kolakowski S, Berry MF, Atluri P, *et al.* Placental growth factor provides a novel local angiogenic therapy for ischemic cardiomyopathy[J]. J Card Surg, 2006, 21(6): 559 - 564

(收稿:2011 - 09 - 27)

(修回:2011 - 11 - 02)