

## 胸腺瘤患者螺旋 CT 影像特征与 CKP、VEGF 表达的相关性研究

刘超<sup>1</sup>,孟庆军<sup>2</sup>,刘立红<sup>2</sup>,刘城瑞<sup>3</sup>,杨雪<sup>1\*</sup>

(1.河北省沧州市中心医院 CT 诊断科,河北 沧州 061001;2.河北省沧州市中心医院胸外科;  
3.河北省沧州市中心医院病理科)

**摘要:** 探讨胸腺瘤螺旋 CT 影像特征与细胞角蛋白(CKP)、血管内皮生长因子(VEGF)表达的相关性。回顾性分析本院收治的 83 例胸腺瘤患者的临床资料,总结胸腺瘤的影像学特征,并取患者手术病理切片采用免疫组化 SP 染色法检测 CKP、VEGF 的表达,分析 CT 影像特征和二者表达的相关性。结果显示 CT 增强幅度越大,VEGF 阳性表达率越高,而 CKP 阳性表达率同 CT 的增强幅度无关。胸腺瘤 CKP 表达与病灶外观是否呈尖角或锯齿状、密度是否均匀、是否侵犯心包及胸膜和是否存在纵隔脂肪线存在相关性,而与外观是否呈分叶状、病灶直径、肺内是否转移无关。胸腺瘤 VEGF 表达与病灶外观是否呈尖角或锯齿状、是否呈分叶状、肺内是否转移存在相关性,而与密度是否均匀、病灶直径、有无纵隔脂肪线和是否侵犯心包、胸膜无关。因此,胸腺瘤螺旋 CT 影像特征与 CKP、VEGF 表达明显相关,为胸腺瘤的诊断提供了一种便捷的方法,对该病的临床诊断及治疗具有重要价值。

**关键词:** 胸腺瘤; 螺旋 CT; CKP; VEGF

中图分类号:R734.4 文献标识码:A

## The correlation between thymoma spiral CT imaging features and the expression of CKP and VEGF

LIU Chao, MENG Qingjun, LIU Lihong, LIU Chengrui, YANG Xue

(Cangzhou Central Hospital, Department of CT Diagnostics Division, Cangzhou 061001, Hebei, China)

**Abstract:** To investigate the correlation between the CT features of thymoma and the expression of cytokeratin (CKP) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Retrospectively analyzed the clinical datas of 83 patients with thymoma, who were treated in our hospital, summarized the imaging features of thymoma, and took the pathological section of the patient, then used immunohistochemical SP staining method to detect the expression of CKP and VEGF, analyzed the correlation between the CT image characteristics and the expression. The results showed that with increaseing of CT enhancement, the expression rate of positive VEGF became higher, while the positive CKP expression rate was independent with the CT enhancement. CKP expression in thymoma was correlated with whether the lesion had sharp or serrated appearance, uniform density, invasion of pericardium and pleura, and presence of mediastinal adipose line. It was not related to the appearance of lobes, lesion diameter and lung metastasis. The expression of VEGF in thymus tumor was correlated with whether the lesion had a sharp or serrated appearance, a lobulated appearance, and a metastasis in the lung. It was not related to the evenness of the density, the diameter of the lesion, the presence of mediastinal adipose line and the invasion of pericardium and pleura. Therefore, helical CT imaging features of thymoma are significantly correlated with CKP and VEGF expression, which provides a convenient method for the diagnosis of thymoma and is of great value to the clinical diagnosis and treatment of this disease.

**Key words:** thymus tumor; Spiral CT; CKP; VEGF

胸腺瘤为源于胸腺上皮的肿瘤,多发病于前纵隔处,临床上较为常见<sup>[1-2]</sup>。上皮细胞的主要成分细胞角蛋白(CKP)为重要的肿瘤标志物,其常用于诊断肿瘤<sup>[3]</sup>。肿瘤血管生成对肿瘤的生长起

着重要的作用,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)有益于血管内皮细胞的分裂增殖及强化血管通透性等,同肿瘤的生长、转移关系密切<sup>[4]</sup>。回顾性分析本院收治的83例胸腺瘤患者临床资料,分析其螺旋CT影像特征和肿瘤组织中CKP和VEGF的表达情况,进而探讨其相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以本院2013年2月~2017年4月收治的83例胸腺瘤患者为研究对象,所有患者均经手术病理检查确诊为胸腺瘤,其中男49例,女34例;年龄20~76岁,中位年龄55岁;37例表现为重症肌无力,有不同程度咳嗽、胸痛、声音嘶哑,疲乏无力及气短症状者30例,12例吞咽困难,5例上腔静脉综合征。病程1个月到3年不等。

**1.2 方法** 观察并记录所有患者的螺旋CT影像表现,如外形是否呈锯齿或尖角状,有无分叶状,密度是否均匀,病灶直径,肺部转移情况,心包、胸膜有无侵犯,纵隔脂肪线是否存在等。检测所有患者手术病理切片CKP和VEGF的表达情况。

**1.2.1 螺旋CT扫描方法** 采用德国西门子公司Somatom Emotion 16排螺旋CT扫描仪,扫描参数125 mA,120 kV;5~10 mm的准直器宽度,床移动速度为7.5 mm/s。自胸廓入口扫描至横膈处,容积扫描后重建薄层,index 1.5 mm。增强扫描对比剂为65%Angiografin、76%泛影葡胺,肘前静脉注射,流率为2~3 mL/s,延迟扫描时间12~15 s。图像均经VoxelQ工作站和胶片双重结合分析,由2位资深医生独立阅片,观察并记录数据。

**1.2.2 CKP、VEGF检测** 试验试剂:鼠抗人细胞角质蛋白(广谱)单克隆抗体,鼠抗人原始造血细胞单克隆抗体CD34,VEGF多克隆抗体(即用型),DAB浓缩型试剂盒和SP免疫组织化学染色试剂盒均由上海科新生物技术公司提供。检测方法:取本组手术病理标本行免疫组化SP法染色观测CKP、VEGF表达情况,所有操作均按照试剂盒说明进行,具体方法:①石蜡切片行常规二甲苯脱蜡。②使用缓冲液PBS(pH 7.4)进行3次漂洗,每次3 min。③将定量pH=6.0的柠檬酸盐缓冲液放于微波盒并加热,直至沸腾,组织切片脱蜡水化后放于高温塑料切片架,放于沸腾缓冲液中,微波持续加热处理5~10 min,重复1次,取出微波盒冷却为常温。④取出玻片用蒸馏水冲洗2次,再用缓冲液漂洗2次,每次3

min。⑤滴加过氧化酶阻断剂,37℃环境下孵育10 min。⑥缓冲液漂洗3次,每次3 min。⑦甩去缓冲液,滴加非免疫性动物血清,并在37℃环境下孵育10 min。⑧甩去血清,并滴入第一抗体(CKP、VEGF),4℃环境下过夜。而后缓冲液冲洗3次,每次3 min。再甩去缓冲液,滴入第二抗体(生物素标记的鼠抗人抗体),37℃环境中孵育10 min,而后缓冲液漂洗3次,每次3 min。甩去缓冲液后加入DBA新鲜显色剂,显微镜下观察期显示状况。⑨用自来水冲洗后行苏木素复染,再用0.5%盐酸酒精分化,缓冲液漂洗,以氨水返蓝。再将切片行梯度酒精常规脱水,二甲苯透明,以中性树胶封片。

**1.2.3 结果判读** 以细胞阳性百分率和染色强度得分之和为CKP、VEGF表达评判标准<sup>[5]</sup>。随机选取(400倍)高倍镜视野5个来进行评判:①0分为无染色,1分为浅黄色染色,2分为棕黄色染色,3分为黄褐色染色。②0分为细胞阳性率低于5%;1分为细胞阳性率为5%~25%;2分为细胞阳性率为25%~50%;3分为细胞阳性率>50%。取上述两项得分之和,阴性(-)为0分;弱阳性(+)为1~2分;中度阳性(++)为3~4分;强阳性(+++)为≥5分。

**1.3 统计学方法** 所有数据均用软件SPSS18.0处理。计数资料以率(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胸腺瘤患者CT影像学特征** 所有患者均行CT平扫,显示病灶均处于前中纵隔或前纵隔,其中36例位于左前纵隔,42例位于右前纵隔,5例位于双前纵隔;外形呈尖角或锯齿状33例,呈分叶状55例;病灶最大13 cm×8 cm,最小2 cm×2 cm,直径≤10 mm 54例,>10 mm 29例;病灶密度均匀39例,密度不均匀44例;肺内转移7例,侵犯心包、胸膜27例;37例存在纵隔脂肪线,46例不存在。41例行增强扫描均显示病灶明显强化。

**2.2 胸腺瘤CKP、VEGF表达同CT强化幅度的关系** 在41例行CT增强扫描的患者中,CT强化幅度>20 HU的病灶25例,CT强化幅度≤20 HU的病灶16例。在CT强化幅度>20 HU的病灶中VEGF阳性表达率明显高于CT强化幅度≤20 HU的病灶( $\chi^2=6.002, P=0.011$ );但强化幅度同CKP的阳性表达率无明显相关性( $\chi^2=0.151, P=0.672$ )。见表1。

表 1 41 例胸腺瘤患者 CKP 和 VEGF 阳性表达同 CT 强化幅度间的关系(例,%)

CT 强化幅度 (HU)	例数	CKP 表达			VEGF 表达		
		+	++	+++	+	++	+++
>20	25	12(48.0)	7(28.0)	6(24.0)	8(32.0)	13(42.0)	4(16.0)
≤20	16	7(43.8)	4(25.0)	5(31.2)	11(68.8)	3(18.8)	2(12.5)
$\chi^2$	-	0.151			6.002		
P	-	0.672			0.011		

注:CKP 为细胞角蛋白,VEGF 为血管内皮生长因子

2.3 胸腺瘤 CKP 表达同 CT 影像学特征的相关性分析 83 例胸腺瘤患者病灶 CKP 表达均呈阳性,但阳性强度不同,分析其表达同 CT 影像学特征的关系。结果提示:胸腺瘤 CKP 表达与病灶外观是否呈尖角或锯齿状、密度是否均匀、是否侵犯心包及胸膜和是否存在纵隔脂肪线存在相关性,而与外观是否呈分叶状、病灶直径、肺内是否转移无关。见表 2。

表 2 83 例胸腺瘤 CKP 表达同 CT 影像学特征的相关性分析(例,%)

CT 影像学特征	例数	CKP 表达			$\chi^2$	P
		+	++	+++		
呈尖角或锯齿状					29.871	0.001
有	33	6(18.2)	16(48.5)	11(33.3)		
无	50	38(76.0)	7(14.0)	5(10.0)		
呈分叶状					0.369	0.528
有	55	30(54.5)	15(27.3)	10(18.2)		
无	28	13(46.2)	9(32.1)	6(21.4)		
密度均匀					12.513	0.022
是	39	11(28.2)	18(46.2)	10(25.6)		
否	44	25(56.8)	12(27.3)	7(15.9)		
病灶直径					1.003	0.309
≤10 mm	54	29(53.7)	20(37.0)	5(9.3)		
>10 mm	29	15(51.7)	10(34.5)	4(13.8)		
肺内转移					0.809	0.345
有	7	2(28.6)	5(71.4)	0(0.0)		
无	76	20(26.3)	53(69.7)	3(3.9)		
心包、胸膜侵犯					10.542	0.001
有	27	7(25.9)	16(59.3)	4(14.8)		
无	56	36(64.3)	12(21.4)	8(14.3)		
纵隔脂肪线存在					6.291	0.012
是	37	8(37.8)	19(51.4)	10(27.0)		
否	46	23(50.0)	17(37.0)	6(13.0)		

注:CKP 为细胞角蛋白

2.4 胸腺瘤 VEGF 表达同 CT 影像学特征的相关性分析 83 例胸腺瘤患者病灶 VEGF 表达均呈阳性,且阳性强度不同,分析其表达同 CT 影像学特征的关系,结果提示:胸腺瘤 VEGF 表达与病灶外观是否

呈尖角或锯齿状、是否呈分叶状、肺内是否转移存在相关性,而与密度是否均匀、病灶直径、有无纵隔脂肪线和是否侵犯心包、胸膜无关。见表 3。

表 3 83 例胸腺瘤 VEGF 表达同 CT 影像学特征的相关性分析(例,%)

CT 影像学特征	例数	VEGF 表达			$\chi^2$	P
		+	++	+++		
呈尖角或锯齿状					11.751	0.001
有	33	4(12.1)	18(54.5)	11(33.3)		
无	50	29(58.0)	12(24.0)	9(18.0)		
呈分叶状					5.725	0.015
有	55	17(30.9)	25(45.5)	13(23.6)		
无	28	18(64.3)	8(28.6)	2(7.1)		
密度均匀					2.951	0.089
是	39	15(38.4)	15(38.5)	9(23.1)		
否	44	21(47.7)	15(34.1)	8(18.2)		
病灶直径					0.172	0.712
≤10 mm	54	23(42.6)	21(38.9)	10(18.5)		
>10 mm	29	11(37.9)	11(37.9)	7(24.1)		
肺内转移					4.505	0.034
有	7	0(0.0)	4(57.1)	3(42.9)		
无	76	30(39.5)	31(40.8)	15(19.7)		
心包、胸膜侵犯					3.562	0.059
有	27	10(37.0)	11(40.7)	6(22.2)		
无	56	27(48.2)	20(35.7)	9(16.1)		
纵隔脂肪线存在					0.082	0.767
是	37	17(45.9)	13(35.1)	7(18.9)		
否	46	18(39.1)	17(37.0)	11(23.9)		

注:VEGF 为血管内皮生长因子

### 3 讨论

胸腺瘤是一种发病在纵隔处的原发性肿瘤,其发病率较高,占前纵隔肿瘤的 50%左右<sup>[6-8]</sup>。既往研究发现,多数胸腺瘤的包膜较完整,一部分胸腺瘤会发生转移、侵犯和复发,其在生物行为学上多表现为低度恶性或潜在恶性<sup>[9-10]</sup>。本文对本院 83 例经手术病理检查确诊的胸腺瘤患者的临床资料

进行回顾性分析,通过分析其 CT 影像学资料,总结出胸腺瘤大致的影像学特征:①多发病于前中纵隔或前纵隔,本组 36 例位于左前纵隔,42 例位于右前纵隔,5 例位于双前纵隔;②病灶多不规则,本组呈尖角或锯齿状 33 例,呈分叶状 55 例;③病灶密度无特殊差异,本组病灶密度均匀 39 例,密度不均匀 44 例;④少部分发生肺内转移,可侵犯心包、胸膜,本组肺内转移 7 例,侵犯心包、胸膜 27 例;⑤增强扫描多强化,本组 41 例行增强扫描均显示病灶明显强化。

大量文献显示,肿瘤的生长及转移的主要过程是肿瘤内部新生血管形成,该新生血管导致毛细血管通透性、血容量等变化<sup>[11-13]</sup>。肿瘤细胞分泌的 VEGF 是诱导血管生成的重要因子,VEGF 在肿瘤中的过高表达对胸腺瘤内血管的生成起着推动作用<sup>[14]</sup>。同时 VEGF 还能增加 CT 检查对比剂的滞留量,故可增强 CT 增强扫描对肿瘤的分辨能力,可以完整显示肿瘤状况,全面反映肿瘤供血状况<sup>[15]</sup>。本文结果显示,CT 增强幅度越大,VEGF 阳性表达率越高,而 CKP 阳性表达率同 CT 的增强幅度无关。为此,可以通过增强 CT 扫描的强化幅度对肿瘤性质、转移、预后和侵犯情况进行判断。

KUO 等<sup>[16]</sup>研究表明,CKP 和 VEGF 是上皮细胞的重要组成部分,均为重要的肿瘤生物学标志物,当上皮细胞发生肿瘤病变时,二者均会出现高表达。本文所有患者的 CKP 和 VEGF 表达均为阳性,但有强弱差别。在 CT 特征表现为外形呈尖角或锯齿状、密度均匀、有纵隔脂肪线存在和有包、胸膜侵犯时,CKP 均表达为中阳性和强阳性,提示胸腺瘤 CKP 表达与病灶外观是否呈尖角或锯齿状、密度是否均匀、是否侵犯心包及胸膜和是否存在纵隔脂肪线存在相关性,而与外观是否呈分叶状、病灶直径、肺内是否转移无关。此状况可能同胸腺瘤的类型有关,有研究发现上皮型胸腺瘤中 CKP 表达多为中等阳性和强阳性,呈弱阳性的多为淋巴型胸腺瘤<sup>[17-18]</sup>。可见,单纯看 CKP 表达并不能判断胸腺瘤的性质,该表达只是提示此肿瘤发生于上皮细胞,但可以此来鉴别胸腺淋巴瘤。VEGF 是判断肿瘤性质及预后的重要指标<sup>[19]</sup>。本文胸腺瘤 CT 特征表现为尖角或锯齿状、分叶状、肺内转移时,其 VEGF 多表现为中等阳性和强阳性,提示胸腺瘤 VEGF 表达与病灶外观是否呈尖角或锯齿状、是否呈分叶状、肺内是否转移存在相关性,而与密度是否均匀、病灶直径、有无纵隔脂肪线和是否侵犯心包、胸膜无关。此结果提示出现此类影像学特征时

胸腺瘤的恶性程度较高,且肿瘤生长较为活跃。

总之,胸腺瘤螺旋 CT 影像特征与 CKP、VEGF 表达明显相关,为胸腺瘤的诊断提供了一种便捷的方法,对该病的临床诊断及治疗具有重要价值。

#### 参考文献:

- [1] 牛会军,赵云平,蒋耀光.胸腺瘤外科治疗进展[J].重庆医学,2013,42(8):946-9.
- [2] 王巍,姜春燕.胸腺瘤临床病例特点及预后分析[J].临床和实验医学杂志,2017,(13):1264-7.
- [3] 孟云霄,毕娅兰,卢朝辉,等.胸腺瘤与自身免疫性疾病[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2014,21(4):294-7.
- [4] 张东梅,卿晨.血管内皮生长因子家族及其受体与肿瘤血管新生[J].医学综述,2017(3):417-20.
- [5] 杨艳,刘斌,李中华,等.胸腺瘤螺旋 CT 表现与 CKP、VEGF 表达及微血管密度的相关性[J].南方医科大学学报,2010(8):1896-9.
- [6] 李敏,胡春宏.胸腺瘤的临床治疗进展[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(3):273-8.
- [7] 闫长虹,霍兴华.胸腺瘤研究进展[J].肿瘤基础与临床,2011,24(4):362-4.
- [8] 牛会军,马铮,赵云平,等.49 例胸腺瘤外科治疗及临床病理特征回顾[J].重庆医学,2012,41(31):3260-1.
- [9] RENSHAW ANDREW A, HAJA JENNIFER C. Distinguishing carcinoid tumor of the mediastinum from thymoma: correlating cytologic features and performance in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in nongynecologic cytopathology[J].Arch Pathol Lab Med, 2006,130(11):1612-5.
- [10] 杨志惠.胸腺瘤 CT 影像学特点与病理的关系分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2016(9):59-61.
- [11] 李月敏,李杨,樊文梅,等.胸腺瘤与自身免疫性疾病的关系[J].解放军医学杂志,2014,39(8):669-72.
- [12] 肖永春,王璐,张玮,等.胸腺瘤组织中的肿瘤相关巨噬细胞数与其分级、浸润以及患者预后密切相关[J].现代肿瘤医学,2011,19(6):1045-9.
- [13] 王卫,魏东宁.胸腺瘤相关重症肌无力发病的免疫学机制研究进展[J].解放军医学杂志,2013,38(7):606-10.
- [14] 郑延波,刘胜,王云强,等.肝动脉化疗栓塞术对兔 VX2 肝移植瘤 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达及肿瘤血管生成的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(24):2015-8.
- [15] 沈艳,叶晓丹,张玉,等.CT 预测胸腺瘤的分期及其侵袭性的研究[J].中国临床解剖学杂志,2013,31(3):346-9.
- [16] KUO T T, CHAN J K. Thymic carcinoma arising in thymoma is associated with alterations in immunohistochemical profile[J].Am J SurgPathol, 1998, 22(12):1474-81.
- [17] 陈敬锋,肖玉联.CT 诊断非侵袭性胸腺瘤和侵袭性胸腺瘤的价值探讨[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2014,12(3):49-51.
- [18] 李海军.螺旋 CT 在低危、高危胸腺瘤及胸腺癌鉴别诊断中的应用[J].中国现代医生,2013,51(10):65-6.
- [19] 李月敏,李杨.胸腺瘤的分子特征和靶向治疗[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(4):464-7.

(本文编辑:蒋湘莲)