文章编号:1000-5404(2008)02-0161-05

论著

CXCR4在VEGF-C介导的胃癌淋巴道转移中的作用

孙梯业[1],赵永亮[1],颜 伟[2],石 彦[1],曾冬竹[1],余佩武[1] ([1]第三军医大学西南医院普通外科,重庆 400038;[2]空军总医院妇产科,北京 100036)

摘 要:**目的** 探索趋化因子受体CXCR4和VEGF-C与胃癌淋巴道转移的关系,为研究干预胃癌淋巴转移的新方法提供理论依据。**方法** 采用RT-PCR方法检测86例胃癌组织中趋化因子受体CXCR4 mRNA的表达及VEGF-C mRNA的表达,探索其与胃癌淋巴结转移的关系;Boyden趋化小室法检测CXCR4不同表达状态胃癌细胞的趋化活性和趋化抑制性。**结果** 86例胃癌组织均有不同程度的CXCR4 mRNA和VEGF-C mRNA的表达。53例CXCR4 mRNA呈高表达,表达率为61.63%,VEGF-C mRNA高表达率为56.98%(49/86);VEGF-C mRNA高表达组中的CXCR4 mRNA的表达率也较高;CXCR4 mRNA的表达与胃癌淋巴结转移呈正相关($P<0.05$);CXCR4的配体SDF-1对胃癌细胞的平均趋化率为81%,经抗CXCR4单克隆抗体处理后癌细胞的平均趋化率下降至30%,CXCR4被特异性抗体封闭前后的癌细胞趋化活性有显著性差异($P<0.05$)。**结论** 胃癌CXCR4的表达和VEGF-C的表达与胃癌淋巴结转移呈正相关;CXCR4的功能状态影响胃癌细胞的迁移活性。通过干预趋化因子受体CXCR4和VEGF-C的活性可能成为阻断胃癌淋巴转移的新靶点。

关键词:胃癌;CXCR4;VEGF-C;淋巴转移;侵袭;转移
中图法分类号:R73-362;R73-37;R735.2 **文献标识码**:A

Role of CXCR4 in lymph node metastasis promoted by VEGF-C in gastric carcinoma

SUN Ti-ye[1], ZHAO Yong-liang[1], YAN Wei[2], SHI Yan[1], ZENG Dong-zhu[1], YU Pei-wu[1] ([1]Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]General Hospital of Air Force of PLA, Beijing 100036, China)

Abstract: Objective To explore the role of chemokine receptor CXCR4 in lymphatic metastasis induced by VEGF-C in gastric carcinoma. Methods The mRNA expressions of CXCR4 and VEGF-C were determined by reverse transcription PCR (RT-PCR) in 86 cases of primary breast carcinoma, and the migration and inhibition response of CXCR4 to chemokine stromal derived factor-1 (SDF-1 or CXCL12) were detected by Boyden chemotaxis assay. Results Out of 86 cases, 53 cases presented high expression levels of CXCR4 (61.63%, 53/86), 49 cases showed high expression levels of VEGF-C mRNA (56.98%, 49/86). The cases with higher expression of VEGF-C mRNA presented higher expression of CXCR4 mRNA. The expression of CXCR4 mRNA was positively correlated with lymph node metastasis in primary gastric carcinoma ($P<0.05$). The average chemotaxis activity of CXCR4 to SDF-1 was evaluated as 81% in gastric cancer cells, but dropped to 30% after using anti-CXCR4 monoclonal antibody, with significant difference ($P<0.05$). Conclusion There is a positive correlation between lymphatic metastasis and the expression of CXCR4 and VEGF-C mRNA in primary gastric carcinoma. The functional status of CXCR4 affects the chemotaxis of gastric cancer cells.

Key words: gastric carcinoma; CXCR4; VEGF-C; lymphatic metastasis; invasion; metastasis

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。淋巴道转移和腹膜种植转移是其最常见的转移方式,系复发患者致死的直接因素之一[1],但其机制不清,特别是肿瘤器官特异性转移,而这正是揭示胃癌淋巴结转移机制的基础[2,3]。随着对血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)研究的深入,VEGF-C诱导肿瘤淋巴管生成及肿瘤淋巴转移已成为人们关注的焦点。但VEGF-C通过何种机制促进某些肿瘤的器官特异性转移目前仍不清楚。而近年来,趋化因子间质细胞分化因子1(stromal derived factor-1,

作者简介:孙梯业,男,山东省兖州市人,博士研究生,主治医师,主要从事胃癌腹膜侵袭转移方面的研究。电话:13452308450,E-mail:sunshine589@163.com
通信作者:余佩武,电话:(023)68754161,E-mail:yupeiwu01@vip.sina.com
收稿日期:2007-04-13;修回日期:2007-07-06

SDF-1/CXCL12)和其特异性受体 CXCR4 在肿瘤转移中的作用日益引起重视,在肿瘤中发挥多种作用[1]。但在人胃癌淋巴结转移机制中,VEGF-C 介导的胃癌淋巴结转移是否与 SDF-1/CXCR4 有关,尚少见文献报道。本研究应用 RT-PCR 和细胞趋化活性检测方法研究人胃癌 CXCR4、VEGF-C 的表达及与胃癌淋巴结转移的关系和 CXCR4 对胃癌细胞迁移的影响,探索 CXCR4 在 VEGF-C 介导的胃癌淋巴结转移中的作用,为进一步研究其在胃癌腹膜侵袭转移中的分子机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

临床标本选取自 2005 年 2 – 12 月在我科行胃癌切除术中的 86 例病例。患者年龄 23 ~ 76 岁,中位年龄 55 岁,男性 50 例,女性 36 例。其中早期胃癌 53 例、进展期胃癌 33 例、淋巴转移 60 例。30 例正常胃黏膜组织(取自距癌组织边缘大于 5 cm 处)作为对照。标本均在手术切除后 15 ~ 20 min 内采集,一份迅速放置于液氮中保存,备用;另一份用 10% 中性甲醛固定。患者在手术前均未行放化疗,临床病理资料完整,肿瘤分期按照 1988 年国际抗癌联盟(UICC)颁布的方案实施。所有病例均经术后病理学检查证实为胃癌。

1.2 主要试剂

DEPC、Oligo(dT)$_{18}$、Trizol RNA 提取试剂购自上海华舜生物工程有限公司,ImProm-Ⅱ™逆转录系统购自 Promega 公司,Ex *Taq* DNA 聚合酶和 dNTP 购自 TaKaRa 公司,Oligo(dT)$_{18}$、100 ~ 1 000 bp DNA 标准购自上海生工生物工程技术服务有限公司,CXCR4、VEGF-C、看家基因 GAPDH、β-actin 序列引物由上海博亚公司合成,趋化因子 SDF-1 购自 Cytolab 公司,小鼠抗人 CXCR4 单克隆抗体(鼠抗人 IgG)购自 R&D 公司,趋化小室与多聚碳酸酯膜(8.0 μm 孔径,25 mm × 80 mm)购自 Neuroprobe 公司,丽春红、溴酚蓝和硝酸纤维膜购自宝生物工程(大连)有限公司,Gel Doc 2000 凝胶成像系统为 Bio-Rad 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测胃癌组织 CXCR4 mRNA 的表达 胃癌组织标本从液氮中取出后,迅速放入研钵中,在液氮中研磨为粉末状。然后按试剂盒操作说明进行提取胃癌细胞总 RNA。所提取总 RNA 用分光光度计定量,取 2 μg 总 RNA,用 MMLV 逆转录酶试剂盒(Gibco-BRL,Rockville,Md,USA,购于晶美生物有限公司)逆转录合成 cDNA,然后以 cDNA 作为模板 PCR 扩增 CXCR4,以 GAPDH 为内对照。扩增引物为:CXCR4 前向引物 5′-AAGAAACTGAGAAGCATGACC-3′,后向引物 5′-GAAACTGGAACACAACCACC-3′。GAPDH 上游引物为 5′-CTGCACCACCAACTGCTTAG-3′,下游引物为 5′-CCACTGACACGTTGGCAGTG-3′。扩增片段大小分别为 CXCR4 293 bp,GAPDH 460 bp。PCR 反应条件:94 ℃,预变性 2 min,然后 94 ℃变性 60 s,56℃退火 60 s,72℃延伸 60 s,共 30 个循环,最后再 72 ℃延伸 10 min 后结束反应。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离,Gel Doc 2000 凝胶成像系统成像,并确定条带的光密度值。CXCR4 mRNA 的相对含表达量用 CXCR4 条带灰度与 GAPDH 条带灰度比值表示。

1.3.2 RT-PCR 法检测胃癌组织 VEGF-C mRNA 的表达 操作方法按 1.3.1 步骤进行,以 β-actin 序列为内对照,上游引物为 5′-GTGGGGCGCCCCAGGCACCA-3′、下游引物为 5′-CTTCCTTAATGTCACGCACGATTTC-3′,目的片段 480 bp。VEGF-C 扩增引物为:上游引物 5′-AATGTGGGGCCAACCGAGAA-3′、下游引物为 5′-CCAATATGAAGGGACACAACG-3′,扩增片段大小为 VEGF-C 285 bp。PCR 反应条件为:94 ℃预变性 2 min,然后 94 ℃ 变性 30 s,65 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,循环 30 次,最后 72 ℃延伸 10 min。取 10 μl PCR 产物进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳进行 PCR 产物鉴定,凝胶图像分析系统扫描拍照,VEGF-C mRNA 的相对含量用 VEGF-C 条带灰度与 β-actin 条带灰度比值表示。

1.3.3 趋化实验与趋化抑制实验 ①趋化实验:参照文献[4]报道的方法(48 个细胞培养孔趋化小室)检测趋化因子 SDF-1 对胃癌细胞悬液中癌细胞的趋化作用。下室加入 27 μl 含 SDF-1 趋化因子(RPMI1640 培养液加 0.5% BSA 加 100 ng/ml SDF-1)的液体,上室加入 50 μl 预先制作的胃癌细胞悬液(癌细胞数约为 2×10^6)。上下室之间铺一层 8 μm 孔径的 PVP-聚碳酸膜(预先用 5.0 μg/ml 纤维连接蛋白处理),于 37 ℃ 含 5% CO_2 孵育箱中孵育 4 h,以 PBS 棉签拭去膜背面的细胞。阴性对照组在下室中只加入 RPMI1640(含 0.5% BSA),每组设 3 个复孔。正常对照组在上室中加入正常胃组织细胞悬液。②趋化抑制实验:基本操作方法与趋化实验相同,不同之处是将预先制作的胃癌细胞悬液用 CXCR4 兔抗人单克隆抗体(50 μg/ml)37 ℃孵育 30 min 后再加入上室。下室中以 PBS 液代替 SDF-1 作阴性对照,正常对照组上室中加入正常胃组织细胞悬液。

实验完成后趋化膜经 70% 甲醇固定,HE 染色,计数至少 5 个视野(光学显微镜,放大 100 倍),观察细胞迁移数量。分别以正常胃黏膜组和胃癌组的细胞迁移数与各自上室中的细胞数相比,计算平均迁移比例。实验独立重复 3 次。

1.4 统计学处理

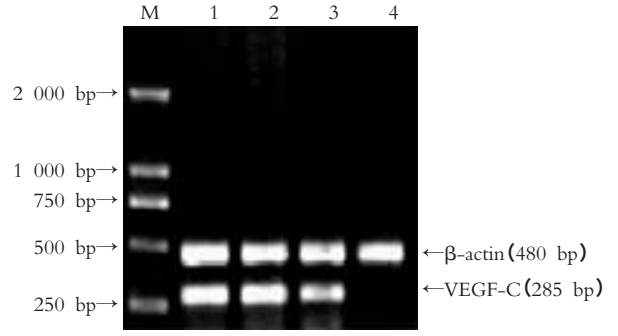
用 SPSS 10.10 统计软件进行组间样本率比较的 χ^2 检验,和 Kappa 系数检验。

2 结果

2.1 胃癌组织中 VEGF-C mRNA 的表达

86 例胃癌组织全部扩增出 β-actin 基因序列片段和选定的 VEGF-C mRNA 片段,见图 1。30 例正常胃黏膜组织未见有 VEGF-C mRNA 的表达,相对正常胃黏膜组织而言,49 例 VEGF-C mRNA 呈高表达,表达率为 56.98%,37 例 VEGF-C mRNA 呈低表达,表达率为 40.02%。与正常胃黏膜组织相比,差异有非常显著性($P < 0.01$),VEGF-C mRNA 高表达组的淋巴结转移率(81.67%)明显高于 VEGF-C mRNA 低表达组(18.33%),二者相比有非常显著性差异($P < 0.01$),提示 VEGF-C mRNA 的表达与胃癌淋巴结转移成正相关。但胃癌患者性别、年龄、肿瘤大小和生长方式与 VEGF-C mRNA 表达差

异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。



M：DNA 标准（DL 2000）；1：胃癌淋巴结转移组；2：高表达组；3：低表达组；4：正常胃组织

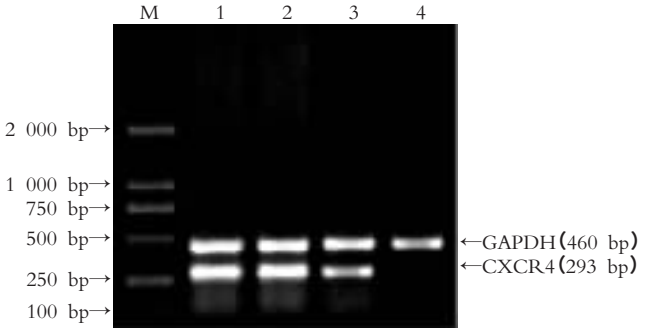
图 1　RT-PCR 检测 VEGF-C mRNA 在胃癌组织中的表达

表 1　CXCR4 mRNA、VEGF-C mRNA 表达与胃癌临床病理特征的关系

病理参数	例数	CXCR4 mRNA		P 值	VEGF-C mRNA		P 值
		低表达组	高表达组		低表达组	高表达组	
性别				>0.05			>0.05
男	50	21	29		19	31	
女	36	12	24		18	18	
年龄（岁）				>0.05			>0.05
≥50	57	22	35		20	37	
<50	29	12	15		12	17	
肿瘤大小				>0.05			>0.05
≥5 cm	36	13	23		16	20	
<5 cm	50	21	29		18	32	
生长方式				>0.05			>0.05
团块状及巢状	48	21	27		17	31	
弥漫状	38	13	25		14	24	
分化程度				<0.05			<0.05
中高分化	53	16	37		13	40	
低/未分化	33	9	24		7	26	
浸润深度				<0.05			<0.05
T_1-T_2	51	14	37		15	36	
T_3-T_4	35	11	24		8	27	
淋巴结转移				<0.01			<0.01
有	60	14	46		11	49	
无	26	7	19		7	19	
临床分期				<0.01			<0.01
Ⅰ~Ⅱ	53	18	35		16	37	
Ⅲ~Ⅳ	33	8	25		10	23	

2.2　CXCR4 mRNA 在胃癌组织中的表达

86 例胃癌组织全部扩增出人 GAPDH 基因片段和选定的 CXCR4 基因片段，见图 2。30 例正常胃黏膜组织未见有 CXCR4 mRNA 的表达，相对正常胃黏膜组织而言，53 例 CXCR4 mRNA 呈高表达，表达率为 61.63%，33 例 CXCR4 mRNA 呈低表达，表达率为 38.37%。与正常胃黏膜组织相比，差异有非常显著性（$P<0.01$），CXCR4 mRNA 高表达组的淋巴结转移率（76.67%）明显高于 CXCR4 mRNA 低表达组（23.33%），二者相比有非常显著性差异（$P<0.01$），提示 CXCR4 mRNA 的表达与胃癌淋巴结转移成正相关。但胃癌患者性别、年龄、肿瘤大小和生长方式与 CXCR4 mRNA 表达差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。



M：DNA 标准（DL 2000）；1：胃癌淋巴结转移组；2：高表达组；3：低表达组；4：正常胃组织

图 2　RT-PCR 检测 CXCR4 mRNA 在胃癌组织中的表达

2.3　胃癌组织 CXCR4 mRNA 表达与 VEGF-C mRNA 表达之间的相关关系

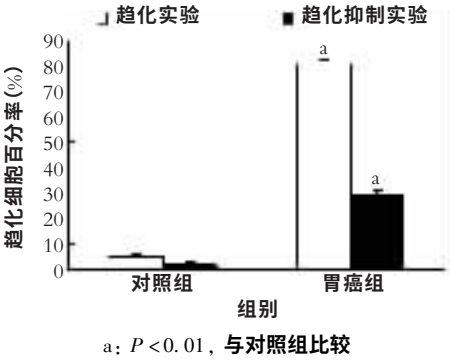
以 60 例淋巴结转移为例，通过相关分析显示，胃癌组织 CXCR4 mRNA 阳性表达与 VEGF-C mRNA 阳性表达呈显著正相关（$\kappa=0.849$，$P=0.000$），见表 2。采用同样方法计算，依次得出：中高分化 $\kappa=0.858$，$P=0.000$；低/未分化 $\kappa=0.836$，$P=0.000$；浸润深度 $T_1\sim T_2$ $\kappa=0.952$，$P=0.000$；$T_3\sim T_4$ $\kappa=0.785$，$P=0.000$；无淋巴结转移 26 例 $\kappa=1.000$，$P=0.000$；临床分期 Ⅰ~Ⅱ $\kappa=0.914$，$P=0.000$；Ⅲ~Ⅳ $\kappa=0.848$，$P=0.000$。

表 2　胃癌组织 VEGF-C mRNA 的表达与 CXCR4 mRNA 表达的关系

CXCR4 mRNA	VEGF-C mRNA		κ 值
	低表达组	高表达组	
低表达组	11	3	0.849
高表达组	0	46	

2.4　趋化因子 SDF-1 对胃癌细胞的趋化作用和趋化抑制作用

趋化因子 SDF-1 对胃癌细胞有明显的趋化作用，平均趋化率为 81%（图 3）。但将胃癌细胞悬液经抗 CXCR4 单克隆抗体处理后，胃癌细胞的迁移活性明显被抑制，平均趋化率降至 30%，表明胃癌细胞上的 CXCR4 表达水平可以明显减少或抑制胃癌细胞的迁移。两者有非常显著性差异（$P<0.01$）。



a：$P<0.01$，与对照组比较

图 3　SDF-1 对胃癌细胞的趋化与趋化抑制作用

3 讨论

3.1 趋化因子受体 CXCR4 的功能与 VEGF-C 的关系

血管内皮生长因子-C(VEGF-C)是胚胎期参与血管形成的必要因子,在血管新生的过程中起着重要的作用。肿瘤的生长、浸润和转移依赖于肿瘤血管生成,VEGF-C 能通过旁分泌形式特异性作用于血管内皮细胞,通过促进内皮细胞增殖,增加血管通透性,以诱导肿瘤血管生成,在肿瘤的发生、发展中起关键作用。本实验证实,胃癌组织 VEGF-C 表达强度浸润深度 T_3 ~ T_4 组高于 T_1 ~ T_2 组;有淋巴结转移的胃癌组高于无淋巴结转移组;按 TNM 分期分组,Ⅲ~Ⅳ期胃癌组高于Ⅰ~Ⅱ期。提示 VEGF-C 表达与胃癌的浸润和转移有关。肿瘤细胞分泌的 VEGF-C 能刺激血管内皮细胞分泌胶原酶促进细胞外基质降解,增加肿瘤新生血管通透性,使肿瘤细胞易于发生浸润转移[5];另外 VEGF-C 也具有促进淋巴管内皮细胞生长的能力,从而加速肿瘤的淋巴结转移。因此,检测 VEGF-C 在胃癌中的表达有助于判断胃癌的进展及预后。

近期 Bachelder 等[6,7]研究发现 VEGF-C 可能通过 VEGF/NRP-1 自分泌信号途径增强肿瘤的存活能力和侵袭活性。趋化因子受体 CXCR4 是 NRP-1 的下游分子,是具有 7 个跨膜结构域的 G 蛋白偶联受体,是趋化因子 SDF-1 的特异性受体[8],CXCR4 与配体 SDF-1 结合构成一个与细胞间信息传递、细胞迁移有密切关系的偶联分子对。近年研究表明,某些肿瘤细胞可以局限性地表达一些趋化因子和趋化因子受体。本研究表明,胃癌组织中 VEGF-C mRNA 与 CXCR4 mRNA 的表达均增高,且 CXCR4 mRNA 的表达与 VEGF-C mRNA 表达呈正相关。抗 CXCR4 单克隆抗体将胃癌细胞中的 CXCR4 封闭后趋化因子 SDF-1 对癌细胞的趋化作用明显受到抑制,说明胃癌细胞的迁移与其自身的 CXCR4 有密切关系。这和 Chen 等[9]的研究基本一致。我们认为,在人胃癌中 VEGF-C 可能通过某种机制调节 CXCR4 的产生或表达,形成 VEGF-C – NRP-1 – CXCR4 信号通路,并且胃癌细胞也可能通过该途径上调 CXCR4 的表达,促进肿瘤细胞向特定器官转移。本研究表明浸润深度、有淋巴结转移和临床Ⅲ、Ⅳ期的胃癌组织中 CXCR4 的表达与没有这些临床特征的胃癌相比,表达显著增高,提示 CXCR4 表达能增强胃癌细胞的侵袭活性,与胃癌的浸润和转移有关。胃癌表达的 CXCR4 可能与其他肿瘤类似,具有多种生物学功能,它能通过刺激 DNA 合成促进肿瘤细胞的增生,通过增强细胞骨架功能提高肿瘤细胞的运动活性,通过诱导黏附分子表达增强肿瘤细胞与内皮细胞和(或)细胞外基质成分的黏附活性,进而增强肿瘤的浸润和转移活性等。因此,检测 CXCR4 在胃癌中的表达有助于判断胃癌的进展及预后。

3.2 CXCR4 与胃癌淋巴结转移的关系

有研究表明,肿瘤细胞的转移由趋化因子及其受体调控[10]。在特异性趋化因子“牵引”下,癌细胞从原发部位向特定器官转移[11]。从本研究的结果中可以看出趋化因子 SDF-1 与其受体结合,是促进胃癌细胞向靶器官趋化和侵袭的前提。我们在研究中还注意到 CXCR4 的表达与胃癌的淋巴结转移明显有关,并且,CXCR4 的功能状态又与趋化因子密切相关,由此可以看出,CXCR4 与 SDF-1 形成的信号通路能促使肿瘤细胞向特定方向迁移和侵袭。经抗 CXCR4 单克隆抗体封闭后,SDF-1 对癌细胞的趋化功能明显减弱,说明 CXCR4 与 SDF-1 的特异性和专一性,VEGF-C – CXCR4 – SDF-1 生物调节网络为我们今后研究阻断胃癌淋巴道转移的新方法提供了理论导向[12,13]。

肿瘤一般都有自己相对特异的转移器官,这种现象有学者用“土壤和种子”学说来诠释,而另有学者用肿瘤细胞“归巢”来解释。本研究可以将两种学说的观点统一起来认为:胃癌细胞自身具有产生 VEGF-C 和 CXCR4 的特点,这是“种子”自身的特性;而在胃癌靶向转移的器官如淋巴结、腹膜等组织中存在特异性的趋化因子[14],这是特定“土壤”所具备的条件;“土壤”中的趋化因子招募癌细胞向靶器官移动,有如候鸟“归巢”。因此,我们认为 VEGF-C – NRP-1 – CXCR4 – SDF-1 机制在胃癌器官特异性转移过程中可以将前两种学说有机的统一起来,为肿瘤转移提供了一种全新的解释。本研究表明胃癌组织和胃周转移淋巴结组织中均有 CXCR4 高表达,我们推测,表达 CXCR4 的胃癌细胞通过脉管系统到达淋巴结后,经与内皮细胞或淋巴结基质细胞表达的 SDF-1 相互作用后,其黏附活性、跨膜迁移活性及运动活性进一步增强,癌细胞不断增殖,并在淋巴结定居下来,即胃癌多发生淋巴结转移与 CXCR4/SDF-1 系统有关。但本研究尚未对胃周转移淋巴结组织中 SDF-1 的存在情况及其对胃癌细胞转移的影响情况进行研究,对前述的观点还待下一步进行深入研究。

参考文献：

[1] Balkwill F. Chemokine biology in cancer[J]. Semin Immunol, 2003, 15(1): 49 – 55.

[2] 余佩武，王自强，钱　锋，等. 腹腔镜辅助下胃癌根治术 71 例临床报告[J]. 中华胃肠外科杂志, 2005, 8(5): 401 – 403.

[3] 余佩武，王自强，钱　锋，等. 腹腔镜辅助胃癌根治术 105 例[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(19): 1303 – 1306.

[4] Young S J, Ali S A, Taub D D, *et al*. Chemokines induce migrational responses in human breast carcinoma cell lines[J]. Int J Cancer, 1997, 71(2): 257 – 266.

[5] Ding S, Li C, Lin S, *et al*. Distinct roles of VEGF-A and VEGF-C in tumour metastasis of gastric carcinoma[J]. Oncol Rep, 2007, 17(2): 369 – 375.

[6] Bachelder R E, Crago A, Chung J, *et al*. Vascular endothelial growth factor is an autocrine survival factor for neuropilin-expressing breast carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2001, 61(15): 5736 – 5740.

[7] Bachelder R E, Wendt M A, Mercurio A M. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4[J]. Cancer Res, 2002, 62(24): 7203 – 7206.

[8] Altundag K, Morandi P, Altundag O, *et al*. Possible role of CXCR4-mediated chemotaxis in breast cancer patients with central nervous system metastases[J]. Breast Cancer Treat, 2005, 89(3): 317 – 321.

[9] Chen Y, Stamatoyannopoulos G, Song C Z. Down-regulation of CXCR4 by inducible small interfering RNA inhibits breast cancer cell invasion *in vitro*[J]. Cancer Res, 2003, 63(16): 4801 – 4804.

[10] He Y, Karpanen T, Alitalo K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1654(1): 3 – 12.

[11] 彭亦良，梁后杰，高晋华，等. CXCR4 和 VEGF-C 在结肠癌组织中的表达及与淋巴结转移之间的关系[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(4): 357 – 359.

[12] Hao L, Zhang C, Qiu Y, *et al*. Recombination of CXCR4, VEGF and MMP-9 predicting lymph node metastasis in human breast cancer[J]. Cancer Lett, 2007, 253(1): 34 – 42.

[13] Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, *et al*. Prognostic Significance of Level and Number of Lymph Node Metastases in Patients with Gastric Cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14: 1688 – 1693.

[14] Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, *et al*. Role of the CXCL12/CXCR4 axis in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(4): 2181 – 2187.

（编辑　汪勤俭）

（上接 160 页）

3　讨论

眼眶内缺乏淋巴组织，眼眶的原发性淋巴瘤是淋巴结以外的肿瘤，主要为 B 淋巴细胞型，少部分为 T 淋巴细胞型[2]。本组 31 例中，病理诊断为 B 细胞型 29 例，T 细胞型 2 例，其中 1 例为鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。仅依据其病理形态进行分类诊断通常不充分，需要结合免疫表型和遗传学特征诊断。由于近年来免疫组织化学技术的进步和对淋巴瘤分类诊断的认识增加，眼眶淋巴瘤的检出率增多。

CT 可以显示淋巴瘤的骨质改变、密度、形态和发病部位，本组轻度骨质破坏的 2 例(2 眶)伴随鼻窦受累，容易考虑为炎性假瘤。发病部位以肌锥内、外间隙为主的多见，依次为：球周间隙、眶内弥漫生长、泪腺区和泪囊区等，多有结膜同时累及。文献[3]报道认为该病 CT 表现多为均匀中等密度，CT 值为 +31 ~ +43 Hu，90% 为中度强化，本组 20 例行 CT 增强扫描，其中 18 例为 B 细胞型淋巴瘤，平扫呈均匀、近均匀软组织密度，增强扫描呈近均匀较为明显强化，但是，2 例 T 细胞型淋巴瘤平扫表现为不均匀软组织密度，增强扫描无明显强化，类似眼眶炎症改变。

周全等[4]报道的 16 例非何杰金淋巴瘤均位于肌锥外间隙，在 T_1WI 上呈等信号，在 T_2WI 上 13 例呈高信号、3 例呈等信号，而 Polito 等[5]认为眼眶淋巴瘤 T_2WI 仅有 35% 呈高信号表现，未同 CT 表现结合起来分析。本组眼眶淋巴瘤进行 MRI 检查 14 例，其中 B 细胞型淋巴瘤 12 例，MRI 为长 T_1 或稍长 T_1、稍长 T_2 均匀或近均匀信号表现，相应的 CT 检查显示为均匀软组织密度；T 细胞型淋巴瘤 2 例，MRI 为以长 T_1、短 T_2 为主的不均匀信号表现，相应的 CT 检查显示为不均匀软组织密度。表明 B 细胞型眼眶淋巴瘤的 MRI 主要表现为稍长 T_1、稍长 T_2 均匀或近均匀信号，和 CT 的均匀软组织密度表现具有相关性，本组 2 例 T 细胞型眼眶淋巴瘤的 CT 和 MRI 表现较为特殊，少见相关报道，此类少见病例的临床积累有助于眼眶淋巴瘤的分型诊断。

关键词：眼眶淋巴瘤；磁共振成像；体层摄影术；X 线计算机
中图法分类号：R730.44；R739.7　　文献标识码：B

参考文献：

[1] Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y. A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: origins and locations[J]. Jpn J Ophthalmol, 2005, 49(1): 49 – 55.

[2] Akansel G, Hendrix L, Erickson B A, *et al*. MRI patterns in orbital malignant lymphoma and atypical lymphocytic infiltrates[J]. Eur J Radiol, 2005, 53(2): 175 – 181.

[3] 钱　雯，李萌昌，宋济昌，等. 眼眶淋巴瘤的 CT 和 MRI 诊断分析[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25(5): 416 – 419.

[4] 周　全，刘斯润，黄　力，等. 眶部肌锥外间隙非霍奇金淋巴瘤的高分辨率 MRI 表现[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(3): 248 – 251.

[5] Polito E, Galieni P, Leccisotti A. Clinical and radiological presentation of 95 orbital lymphoid tumors[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996, 234(8): 504 – 509.

（编辑　王　红）