RSV感染的作用是有限的。RSV感染的炎症反应与病毒复制、免疫病理损伤相关，AS-ODN组和利巴韦林组虽然BALF中炎症细胞总数降低，但肺组织病理学没有明显改善，说明抗病毒治疗同时还需联合抗炎治疗、免疫治疗，综合治疗才能达到理想的效果。AS-ODN组BALF中单核细胞比例增加，这可能与寡核苷酸非特异性的免疫刺激作用相关，这种非特异性的作用对于抗病毒免疫是有积极作用的[10]。

本研究滴鼻给予RSV感染小鼠AS-ODN和利巴韦林治疗，部分硫代修饰和胆固醇连接的AS-ODN抑制病毒滴度和基因表达，显示出比利巴韦林更强的抗RSV活性，没有明显毒副作用，是安全有效的抗RSV感染的新途径。

参考文献：

[1] Black C P. Systematic Review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection[J]. Respir Care, 2003, 48(3): 209-233.

[2] Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, *et al*. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA[J]. Nat Med, 2005, 11(1): 50-55.

[3] Canolan N, Taylor G P, Mah D, *et al*. Definition and application of a histopathological scoring scheme for an animal model of acute Mycoplasma pneumoniae pulmonary infection[J]. Microbial Immunol, 1992, 36(5): 465-478.

[4] Zhao X, Sullender W M. *In vivo* selection of respiratory syncytial viruses resistant to palivizumab[J]. J Virol, 2005, 79(7): 3962-3968.

[5] Pirollo K F, Rait A, Sleer L S, *et al*. Antisense therapeutics: from theory to clinical practice[J]. Pharmacol Ther, 2003, 99(1): 55-77.

[6] Le-Calvez H, Yu M, Fang F. Biochemical prevention and treatment of viral infections - a new paradigm in medicine for infectious diseases[J]. Virol J, 2004, 1(1): 12.

[7] Kurreck J. Antisense technologies. Improvement through novel chemical modifications[J]. Eur J Biochem, 2003, 270(8): 1628-1644.

[8] Barnard D L, Sidwell R W, Xiao W, *et al*. 2-5A-DNA conjugate inhibition of respiratory syncytial virus replication: effects of oligonucleotide structure modifications and RNA target site selection[J]. Antiviral Res, 1999, 41(4): 119-134.

[9] Tanaka M, Nyce J W. Respirable antisense oligonucleotides: a new drug class for respiratory disease[J]. Respir Res, 2001, 2(1): 5-9.

[10] Nyce J. Respirable antisense oligonucleotides: a new, third drug class targeting respiratory disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2002, 2(5): 533-536.

（编辑 王小寒）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2007)02-0116-01

血管密度与结直肠癌关系的研究

靳明林，石 彦，曾冬竹，蔡志民，王自强，余佩武 （第三军医大学西南医院普通外科，重庆 400038）

如何减少结直肠癌术后复发和转移，目前仍无有效的方法。我们对结直肠癌微血管密度的研究，旨在为开展抗结直肠癌血管形成治疗，减少术后复发和转移，以提高临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取我院普通外科手术切除的完整结直肠癌标本62例，来源于男性35例，女性27例；患者年龄25~86岁，平均53岁。

1.2 药品与仪器

上海产214型碳素墨水、6%右旋糖酐注射液和10%甲醛溶液配成混合液；QD3X线双重造影硫酸钡加入混合液内配成50%硫酸钡混合液。立体显微镜计每平方毫米微血管密度。

作者简介：靳明林（1955-），男，河北省邯郸市人，硕士，副主任医师，副教授，主要从事肛门、大肠疾病的诊断和治疗方面的研究。电话：(023)68765267

通讯作者：余佩武，电话：(023)68754161，E-mail：yupeiwu01@sina.com

收稿日期：2006-01-22；修回日期：2006-05-10

1.3 方法

1.3.1 标本灌注和固定 新鲜标本动脉端以混合液灌注，静脉排尽残余血液后结扎；继续加压灌注50%硫酸钡混合液至全标本墨染（压力13~15 kPa）。置于10%甲醛固定48 h。

1.3.2 大体观察 经上述处理的标本从肿瘤对侧剖开，测量肿瘤大小，观察肿瘤大体类型。

1.3.3 病理检查 标本制成石蜡切片HE染色。显微镜下观察细胞分化程度及组织学类型。

1.3.4 透明大切片制作和观察 流水冲洗标本24 h，75%乙醇开始梯度脱水，逐次增加5%至100%并重复100%浓度，每梯度48 h。冬青油透明标本48 h。切取厚1~2 mm制成透明大切片。每例标本取肿瘤远、近端及中心部位3处瘤组织，取肿瘤远、近端2 cm及肿瘤近端4 cm 3处肠黏膜组织。在10×25倍立体显微镜下计每平方毫米微血管密度，取3个观察值的均值。

1.4 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件对所测血管参数的均值、标准差、标准误、变异系数进行方差分析。

（下转120页）

2 Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, *et al*. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT) [J]. Circulation, 2003, 107(21): 2677-2683.

[3] Bian G, Shin S W, Cheon H M, *et al*. Transgenic alteration of Toll immune pathway in the female mosquito Aedes aegypti [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(38): 13568-13573.

[4] Grines C L, Watkins M W, Helmer G, *et al*. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris [J]. Circulation, 2002, 105(11): 1291-1297.

[5] Eam N P, Verma S, Kutryk M, *et al*. Clinician guide to angiogenesis [J]. Circulation, 2003, 108(21): 2613-2618.

[6] Gelfand F L, Waugh J M, Annable P G, *et al*. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression [J]. Nat Med, 2001, 7(4): 425-429.

[7] Thurston G, Suri C, Smith K, *et al*. Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1 [J]. Science, 1999, 286(5449): 2511-2514.

[8] Giaccia A, Siim B G, Johnson R S. HIF-1 as a target for drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(10): 803-811.

[9] Khan T A, Sellke F W, Laham R J. Gene therapy progress and prospects: therapeutic angiogenesis for limb and myocardial ischemia [J]. Gene Ther, 2003, 10(4): 285-291.

[10] Yamakawa M, Liu L X, Date T, *et al*. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors [J]. Circ Res, 2003, 93(7): 664-673.

[11] Vincent K A, Shyu K G, Luo Y, *et al*. Angiogenesis is induced in a rabbit model of hindlimb ischemia by naked DNA encoding an HIF-1alpha/VP16 hybrid transcription factor [J]. Circulation, 2000, 102(18): 2255-2261.

[12] Prass K, Scharff A, Ruscher K, *et al*. Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin [J]. Stroke, 2003, 34(8): 1981-1986.

(编辑 龙 亮)

(上接116页)

2 结果

2.1 Dukes分期

62例结直肠癌中,直肠癌39例,结肠癌23例。高分化腺癌23例,中分化腺癌28例,黏液腺癌11例。根据1978年杭州会议提出的中国改良Dukes分期法,Ⅲ、Ⅳ期病例占83.4%。

2.2 透明大切片立体显微镜观察结果

微血管密度计数在大肠癌远端2 cm处肠黏膜与远端肿瘤组织、肿瘤远近端癌组织与中心处癌组织、肿瘤近端癌组织与肿瘤近端2、4 cm处正常肠黏膜之间均有非常显著的差异($P<0.01$)(表1);在高分化、中分化和黏液腺癌中无显著差异($P>0.05$)。高分化腺癌的微血管密度较高,而黏液腺癌的微血管密度较少。

表1 62例结直肠癌标本6个部位血管密度($\bar{x}\pm s$)

部位	n	$\bar{x}\pm s$	$s_{\bar{x}}$	CV
距离肿瘤远端2 cm正常肠黏膜	62	21.810 2±6.012 4	1.074 9	26.51
肿瘤远端癌组织	62	34.181 5±10.676 5[a]	1.775 9	31.35
肿瘤中心组织	62	8.060 9±4.820 4[b]	0.896 0	60.91
肿瘤近端癌组织	62	36.845 5±12.404 8[c]	2.094 2	34.56
距离肿瘤近端2 cm正常肠黏膜	62	25.686 4±7.203 0	1.240 0	27.62
距离肿瘤近端4 cm正常肠黏膜	62	21.604 4±6.562 5	1.140 9	30.93

a: $P<0.01$,与距离肿瘤远端2 cm正常肠黏膜比较; b: $P<0.01$,与肿瘤中心组织比较; c: $P<0.01$,与肿瘤近端癌组织比较

3 讨论

3.1 结直肠癌的发生、发展及恶性程度与微血管密度的关系

肿瘤的血管形成是实体肿瘤生长、侵袭、转移的基本条件[1]。在无血管状态下,大部分肿瘤生长的直径不超过1 mm[2]。本组62例各种分化程度的结直肠癌镜下微血管密度在癌肿远近端瘤组织内显著高于癌肿远近端肠黏膜,表明结直肠癌的发生和发展与血管形成密切相关,说明结直肠癌的发生和发展必需依赖于血管形成。

微血管密度用于肿瘤恶性程度的判定,现争议较多。从理论上讲,肿瘤血管密度增多为肿瘤细胞提供了足够的营养物质,使瘤细胞骤然增加。同时血管形成增加了肿瘤细胞进入血液循环的可能性,瘤细胞在血液循环中生长,继而附着在转移脏器上生长,最终导致肿瘤侵袭和播散。微血管密度越高,发生转移的倾向越大。Saito等[3]用微血管密度评估发生肝脏转移的准确率为95%。本研究结果显示,在立体显微镜下微血管密度计数在结直肠癌不同病理组织类型中未见有显著差异。Shan等[4]用测定微血管密度对进展期和早期结直肠癌的研究结果也显示,微血管密度未见显著差异。因此微血管密度对结直肠癌的恶性程度判断有待进一步研究和探讨。

3.2 结直肠癌微血管密度的临床应用

基于肿瘤微血管和正常血管在结构上的差异性,肿瘤微血管密度可作为血管介导治疗的最佳靶位。进行恶性肿瘤介导治疗有多种方法,如采用血管生长抑制剂、光动力学、化学药物、加温、细胞因子等。我们对结直肠癌微血管定密度的测定,可为结直肠癌术后的血管介导治疗,观察肿瘤微血管密度的改变,计算及筛选作用剂量,设计有关前瞻性研究奠定一定基础。

关键词: 结肠肿瘤;直肠肿瘤;血管密度

中图法分类号: R730.21 **文献标识码**: B

参考文献:

[1] Acikaln M F, Oner U, Topcu I, *et al*. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas [J]. Dig Liver Dis, 2005, 37(3): 162-169.

[2] Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth [J]. Semin Cancer Biol, 1992, 3(2): 65-71.

[3] Saito H, Tsujitani S. Angiogenesis, angiogenic factor expression and prognosis of gastric carcinoma [J]. Anticancer Res, 2001, 21(6B): 4365-4372.

[4] Shan Y S, Lee J C, Chow N H, *et al*. Immunohistochemical microvessel count is not a reliable prognostic predictor in colorectal carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(53): 1316-1320.

(编辑 陈聪连)