DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.08.026

文章编号:1000-5404(2003)08-0715-03

论著

大肠癌基质血管的微机图像定量分析

靳明林,石 彦,蔡志民 (第三军医大学附属西南医院普通外科,重庆 400038)

提 要:目的 研究大肠癌基质的血管定量参数,以探讨大肠癌与基质血管形成的关系。方法 用微机图像定量分析大肠癌块远近端瘤组织、癌块中心、癌块远近端肠粘膜的血管定量参数(D、K、Sv、TA/BA),显微镜下观察瘤细胞分化程度。结果 在48例大肠癌中,所测血管定量参数显示,在癌远端2 cm处的肠粘膜与癌块远端癌组织、癌块远近端癌组织与癌中心组织、癌块近端癌组织与癌块近端2、4 cm处的肠粘膜之间,均有非常显著差异($P<0.01$)。结论 大肠癌基质血管的形成与大肠癌的生长有密切关系,是其发生、发展、侵袭及转移的重要条件;大肠癌基质血管的形成与其临床病理过程相一致;血管定量参数与大肠癌的恶性程度判断有待进一步研究。

关键词:大肠癌;血管形成;血管定量参数
中图法分类号:R730.23;R735.34 文献标识码:A

Morphometrical analysis of stromal vessel in large intestinal carcinoma with computerized image

JIN Ming-lin, SHI Yan, CAI Zhi-min (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the stromal angiogenesis and growth of the large intestinal carcinoma. **Methods** The vascular quantitative parameters (D, K, Sv, TA/BA) of the distal and proximal ends of the carcinoma, the center of the carcinoma, and the intestinal mucosa of distal and proximal ends of carcinoma were analyzed with computerized image. Differentiation degree of tumor cell was observed microscopically. **Results** Of the 48 cases studied, significant differences ($P<0.01$) were found between the distal ends of carcinoma and the distal intestinal mucosa within 2 cm distance, between the central part and the distal and proximal parts of carcinoma, and between the proximal ends of carcinoma and its proximal intestinal mucosa within 2 cm and 4 cm in distance. **Conclusions** The growth of large intestinal carcinoma is closely related to its stromal angiogenesis, which might be essential to the development, invasion and metastasis of the tumor. The stromal angiogenesis is correlated with the clinical pathological process of large intestinal carcinoma. Further studies are suggested on the application of the stromal vascular quantitative parameters of the large intestinal carcinoma for the determination of the malignancy grades of large intestinal carcinoma.

Key words: large intestinal carcinoma; angiogenesis; vascular quantitative parameter

大肠癌是最常见的严重危害人民健康的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升,发病年龄亦有逐渐提前的趋势。用微机图像定量分析大肠癌肿瘤组织和远、近端肠粘膜血管构筑的定量参数,旨在提高大肠癌的诊疗水平。

1 材料和方法

1.1 一般资料

标本取自2001年1月至2002年1月我院普通外科手术切除的大肠癌完整标本共48例(直肠癌30例,结肠癌18例)。其中男28例,女20例,年龄39~74岁,平均52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、10% 福尔马林液,按比例配成混合液,再将造影用硫酸钡加入混合液,配成硫酸钡混合液。用TECBIAS(True colour biomedical image analysis system)—6803型真彩色计算机图像分析系统,以定量分析血管参数。

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,主要从事大肠癌诊断和治疗方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68754158

收稿日期:2002-09-17;修回日期:2003-01-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3 方法

1.3.1 标本处理 新鲜标本于动脉端灌注混合液，当静脉端残余血液排净并有灌注液外溢时，结扎静脉端并加压灌注硫酸钡混合液至整个标本墨染(压力在 13～15 kPa)，停止灌注，结扎动脉端后将标本置入 10%福尔马林液中固定。

1.3.2 大体观察 将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 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 处肠粘膜组织，将 6 个不同部位的标本制成石蜡切片，常规 HE 染色。显微镜下观察细胞分化程度及组织学类型。

1.3.4 微机图像分析 用多功能显微镜观察石蜡切片中上述 6 个不同部位，经摄像机摄取图像并输入计算机，在相同背景面积(50 115.476 75 μm^2)上定量分析其平均血管直径(D，μm)，平均血管曲度(K，μm^{-1})，血管表面积密度(Sv，$\mu m^2/\mu m^3$)，血管总面积与背景面积比(TA/BA)。

2 结果

2.1 病理

48 例大肠癌中，溃疡型 33 例，肿块型 12 例，浸润型 3 例；肿块平均直径 5.35 cm；高分化腺癌 16 例，中分腺癌 22 例，粘液腺癌 10 例，按中国改良 Dukes 分期法[1]，C、D 期占 85.2%。

2.2 微机图像定量

在对高分化、中分化及粘液腺分类分析和 48 例大肠癌总体分析，测定的 D、K、Sv、TA/BA 血管定量参数，在大肠癌远端 2 cm 处肠粘膜与远端肿瘤组织、肿瘤远近端瘤组织与中心处瘤组织、肿瘤近端瘤组织与肿瘤近端 2 cm、4 cm 处肠粘膜之间，均有非常显著的差异($P<0.01$)，见表 1。血管定量参数在高分化、中分化和粘液腺癌中无显著差异。

表 1 大肠癌标本 6 个部位血管参数计算机图像定量分析($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The vascular quantitative parameters of the large intestinal carcinoma from six parts of the samples($\bar{x}\pm s$)

	D(μm)	K(μm^{-1})	Sv($\mu m^2/\mu m^3$)	TA/BA
1	4.130 6±1.000 4	0.001 1±0.000 2	0.005 0±0.002 1	0.007 0±0.001 5
2	8.655 0±2.100 8*	0.004 6±0.001 0*	0.014 3±0.007 2*	0.020 2±0.007 1*
3	4.190 9±1.910 7△	0.001 3±0.000 6△	0.003 2±0.001 0△	0.003 3±0.001 2△
4	8.000 1±2.111 3#	0.004 7±0.001 7#	0.015 1±0.007 0#	0.021 6±0.008 6#
5	4.010 6±1.341 2	0.001 6±0.000 8	0.006 1±0.002 2	0.008 0±0.001 4
6	4.101 4±1.624 1	0.001 2±0.000 2	0.005 4±0.002 1	0.006 2±0.001 7

1: Distal intestinal mucosa within 2 cm distance of carcinoma; 2: The distal ends of carcinoma; 3: The center parts of carcinoma; 4: The oroximal ends of carcinoma; 5: Proximal intestinal mucosa within 2 cm distance of carcinoma; 6: Proximal intestinal mucosa within 4 cm distance of carcinoma; *: $P<0.01$ *vs* 1; △: $P<0.01$ *vs* 2, 4; #: $P<0.01$ *vs* 5, 6

3 讨论

3.1 大肠癌基质血管形成是其发展侵袭及转移的重要基本条件

大部分肿瘤在没有血管形成即没有独立血供的情况下，肿瘤的直径很少超过 1 mm，但当肿瘤细胞获得了迅速生长侵袭的能力，其诱导血管形成的能力即也相应增加[2]。本组 48 例大肠癌的平均直径为 5.35 cm，微机图像分析显示，肿瘤远近端瘤组织内血管参数(D、K、Sv、TA/BA)与癌中心和肿瘤远近端肠粘膜相比有非常显著的差异。肿瘤远近端瘤组织内，血管直径增粗、血管曲度加大，血管表面积密度增大，说明该处肿瘤细胞已获得了独立的血供，肿瘤血管已形成，肿瘤血管形成为肿瘤细胞提供了足够的营养，这是大肠癌和其它恶性肿瘤持续不断地生长、发展、侵袭及转移的重要基本条件。至于肿瘤中心组织基质血管表面积密度减少，可能是由于肿瘤细胞生长周期短(约 25 h)，血管内皮细胞生长周期长(约 50 h)所导致；也可能是由于实体肿瘤中心间质压力增高，造成该部位血管顺应性和漏出性增加，血管分布发生改变所致。其结果是瘤组织中心细胞营养缺乏，导致体积较大肿瘤中心往往出现缺血、出血、坏死或液化。而使化疗时的药物传递和放疗产生障碍，影响治疗效果[3]。

3.2 血管形成与大肠癌的临床病理过程相一致

任何肿瘤的生长必须依赖于肿瘤的血管形成，Karademir 等[4]在研究胰腺癌的预后指标中认为，胰腺癌的生长和病人的生存状况与肿瘤血管形成密切相关。大肠癌也不例外。在早期，大肠癌瘤体小，没有血管形成，生长慢，也不表现侵袭作用，因此，临床症状少或无，故很难得到早期诊断。但当肿瘤血管形成以后(即血管化期)，肿瘤的新生血管数和瘤细胞数迅速增加，这时，肿瘤已达到一定体积，即开始压迫、侵袭周围组织和脏器，或表现出了转移的迹象。临床上可见到明显的症状和体征。虽然能较易明确诊断，但肿瘤生长发展已有一个相当长的临床病理过程，所以，临床所见的大肠癌及其它恶性肿瘤病例多属中晚期，治疗效果也较差。我们用肿瘤血管形成的理论，可解释大肠癌和其它肿瘤的临床病理过程，或临床症状和体征。再次强调，寻找新的检测手段，对大肠癌和其它恶性肿瘤早期诊断的重要性。

3.3 血管定量参数与大肠癌的恶性程度

血管定量参数用于肿瘤恶性程度的判定，现争议较多。从理论上讲，原发部位和转移部位肿瘤通过多种血管形成通路和癌细胞基因异常表达，血管形成的开始，血管密度增多，为肿瘤细胞提供了足够的氧和营养物质，而使瘤细胞骤然增加，反过来又强力诱导血管形成反应，瘤细胞的侵袭能力同时也增强。血管形成增加了肿瘤细胞进入血液循环的可能性，进入血液循环的瘤细胞，在血液循环中生长，继而附着在转移脏

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

器, 形成肿瘤导致转移部位的损害; 导致癌肿的侵袭和播散[5]。由此, 血管形成大大增加了肿瘤发生转移的机会, 血管形成可作为肿瘤恶性程度断的一个指标。Saito 和 Tsujitani[6] 研究表明, 胃肿瘤的血管形成与血行转移和预后密切相关。Barozzi 等[7] 用血管密度评估发生肝脏转移的准确率为 95%。血管密度越高, 发生转移的倾向越大。本研究发现, 微机图像定量分析血管定量参数(D、K、Sv、TA/BA), 在大肠癌不同病理类型中未见有显著差异。Sagol 等[8] 对膀胱移行上皮癌的复发预测研究, 其结果也显示, 血管定量参数与肿瘤的数目、大小、首次复发时间、复发数无密切关系。具体血管定量参数对大肠癌和其它肿瘤的恶性程度判断, 有待进一步研究和探讨。

参考文献:

[1] 大肠癌病理与预后关系研究协作组. 从预后结果探讨大肠癌的 Dukes 分期[J]. 中华肿瘤杂志, 1986, 8(2): 144－145.

[2] Folkman J. What is the evidence that tumour are angiogenesis dependent? [J]. JNCI, 1990, 82(1): 4－6.

[3] Baish JW; Netti PA; Jain RK. *et al*. Transmural coupling of fluid flow in microcirculatory network and interstitium in tumors[J]. Microvasc Res, 1997, 53(2): 128－141.

[4] Karademir S, Sokmen S, Terzi, C; *et al*. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in pancreatic cancer[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000, 7(5): 489－495.

[5] Takeda A, Stoeltzing O, Ahmad SA, *et al*. Role of angiogenesis in the development and growth of liver metastasis[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(7): 610－616.

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

[7] Barozzi C, Ravaioli M, D' Errico A, *et al*. Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: a comparative study of a broad panel[J]. Cancer, 2002, 94(3): 647－657.

[8] Sagol O, Yorukoglu K, Sis B, *et al*. Does angiogenesis predict recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder[J]? Urology, 2001, 57(5): 895－899.

(编辑　郭建秀)

(上接 711 页)

凹征明显, 双肺呼吸音低无干湿啰音。胸部 X 片示第 5 胸椎水平气管明显狭窄; 纤支镜见声门下约 5 cm 处气管呈环状狭窄, 直径约 0.3～0.4 cm, 纤支镜不能通过。随后用 CGI-4000 型高频电刀, 发射功率 40 W, 反复烧灼切除环状瘢痕组织, 气管腔直径扩大 1 cm 左右, 随后置入直径 1.5 cm, 长 5 cm 镍钛记忆合金气管支架, 术后患者呼吸困难立即缓解, 登三楼无呼吸困难, 胸骨后感烧灼样疼痛, 1 周缓解出院。

患者女, 24 岁, 因活动后胸闷、气促 3 年, 进行性呼吸困难 20 d 入我院呼吸科。患者于 1997 年 8 月因咳嗽、咳痰胸片诊断“肺结核”, 予抗结核治疗, 1 月后病情无好转停药。同年 10 月突然出现呼吸困难, 昏迷倒地, 急诊入广州某院, 诊断为痰液阻塞窒息, 予以气管切开吸痰, 症状缓解出院。此后逐渐出现活动后胸闷、呼吸困难; 2001 年 3 月胸部 CT 示右全肺不张; 入院前 20 d 患者咳嗽、咳黄痰加重, 静息状态亦感呼吸困难, 并出现喘鸣, 多次出现咳嗽晕厥史, 院外纤支镜见气管明显狭窄, 门诊以“右主支气管内膜结核伴右全肺不张、气管狭窄”收入我院呼吸科。体格检查: 呼吸急促, 26 次/min, 床旁即可闻及吸气性喘鸣音, 三凹征明显, 气管右移, 右胸肋间隙变窄, 叩诊呈浊音, 呼吸音消失, 双肺无干湿啰音。胸部 X 片示第 6 胸椎水平气管明显狭窄; 纤支镜见声门下约 6 cm 处气管瘢痕组织呈环状狭窄, 直径约 0.3 cm, 纤支镜不能通过。随后用 CGI-4000 型高频电刀, 发射功率 40 W, 反复烧灼切除环状瘢痕组织, 气管腔直径扩大 1 cm 左右, 随后置入直径 1.5 cm, 长 5 cm 镍钛记忆合金气管支架, 术后患者呼吸困难立即缓解, 登三楼无呼吸困难, 胸骨后烧灼样疼痛, 3 d 后缓解出院。

讨论

纤维支气管镜直视下镍钛记忆合金气管支架置入术是近几年治疗气道狭窄的有效方法[1,2], 它可用于各种原因引起的气道狭窄, 尤其为不能手术治疗的良性狭窄提供了治疗机会。因为气管有软骨环限制, 可扩张性小, 疤痕或腔内肉芽组织增生易形成气道狭窄, 而各种术式的成型术再狭窄者较为普遍, 使得手术切除趋于保守, 因此。对重度气管狭窄合并严重呼吸困难者, 以往多采用气管切开下安放支架, 以保持气道通畅, 但手术风险大, 有再狭窄的可能; 单纯施用支架置入也有一定的危险性, 首先是支架置入器直径可能太大, 不能通过狭窄处; 其次强行通过狭窄处后, 支架置入器不能释放气管支架, 造成患者窒息危及生命; 三是气管支架支撑力度有限, 对疤痕增生严重者, 不能达到扩张管腔、缓解呼吸困难的疗效。我们对重度气管狭窄合并严重呼吸困难者, 先用高频电刀烧灼环状疤痕组织, 扩大管腔直径, 随后可迅速置入气管支架, 扩张气管腔, 即刻缓解患者呼吸困难。该法操作简单, 位置准确, 安全可靠, 疗效肯定, 痛苦小, 能缩短治疗时间和降低医疗费用。

关键词: 支架; 纤维支气管镜; 气管狭窄
中图法分类号: R618; R768.1; R562.1+2　文献标识码: B

参考文献:

[1] 冯起校, 李七郎, 谭戈峰, 等. 经内镜置放镍记忆支架治疗气道狭窄[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(4): 242－243.

[2] Simonds A K, Irving J D, Clarke S W. Use of expandable metal stents in the treatment of bronchial obstruction[J]. Thorax, 1989, 44(8): 680－681.

(编辑　郭建秀)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net