

原发性肝癌肿瘤微血管形态特征与其生物学特性的关系

李功杰, 杨立, 史晓林, 盛复庚, 乔鹏岗

李功杰, 盛复庚, 乔鹏岗, 中国人民解放军 307 医院放射科
北京市 100039

杨立, 中国人民解放军 301 医院放射科 北京市 100853

史晓林, 中国人民解放军 301 医院消化科 北京市 100853

李功杰, 男, 1965-11-21 生, 北京市人, 汉族, 1990 年第四军医大学本科学
业, 2003 年解放军军医进修学院获医学影像学硕士学位, 副主任医师, 主要
从事肿瘤的影像学诊断及介入治疗。

通讯作者: 杨立, 100853, 北京市复兴路 28 号, 中国人民解放军 301 医院放
射科, yangli301@yahoo.com

电话: 010-66939564

收稿日期: 2005-03-07 接受日期: 2005-05-06

Relationship between morphological characteristics of tumor microvessel and biological features of primary hepatocellular carcinoma

Gong-Jie Li, Li Yang, Xiao-Lin Shi, Fu-Geng Sheng, Peng-Gang Qiao

Gong-Jie Li, Fu-Geng Sheng, Peng-Gang Qiao, Department of
Radiology, the 307 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China
Li Yang, Department of Radiology, the 301 Hospital of Chinese PLA,
Beijing 100853, China

Xiao-Lin Shi, Department of Gastroenterology, the 301 Hospital of
Chinese PLA, Beijing 100853, China

Correspondence to: Li Yang, Department of Radiology, the 301 Hos-
pital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853,
China. yangli301@yahoo.com

Received: 2005-03-07 Accepted: 2005-05-06

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the tumor microvascular characteristics and biological features of primary hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: Thirty-two tumor specimens were resected from patients with HCC. The tumor microvessel density (MVD), microvessel diameter (MD), trabecular diameter (TD) and diameter ratio of tumor microvessel to trabecular (D-TM/T) of HCC with different differentiated degree, sizes, and blood supply in DSA were analyzed statistically.

RESULTS: The grades of tumor microvessel type tended to go up with the growth of HCC ($r_s = 0.55$, $P = 0.001$). With the increase of tumor microvessel grades, DSA blood supply tended to be higher types ($r_s = 0.56$, $P = 0.001$). MVD was different between different sizes of HCC, and the highest value, which was significantly higher than that of HCC with the diameters of ≤ 3 cm ($P = 0.005$) and > 5 cm ($P = 0.016$), appeared in tumors with the diameters of 3-

5 cm. MD was increased with the increase of HCC diameter. MVDs in low, moderate and high blood supply HCC were 45.34 ± 21.18 , 69.50 ± 54.18 and 61.56 ± 38.94 respectively, and MVD in low blood supply HCC was much markedly lower than that in moderate and high one ($P = 0.014$, $P = 0.031$). Tumor MD and D-TM/T was increased from low to high blood supply HCC accordingly. Tumor MD of low blood supply HCC was significantly smaller than that in high one ($P = 0.044$), and D-TM/T obviously lower than moderate and high one ($P = 0.017$, $P = 0.008$). MVD showed no significant difference between high and moderate blood supply HCC. MVD was not significantly related to the differentiated degree of HCC ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The characteristics of tumor microvessels are regularly different during the progress of HCC. HCC with different blood supply shows significant differences in features of tumor microvessels.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Tumor microvascular characteristics; Biological feature; Microvessel density

Li GJ, Yang L, Shi XL, Sheng FG, Qiao PG. Relationship between morphological characteristics of tumor microvessel and biological features of primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(13):1503-1506

摘要

目的: 探讨 HCC 肿瘤微血管特征与其大小、细胞分化程度、DSA 血供分型等生物学特性的关系。

方法: 选取手术切除前做过血管造影且未做栓塞治疗的 HCC 标本 32 例。对不同分化程度、大小、DSA 血供分型肝癌的 MVD、肿瘤微血管直径、肿瘤梁索直径、肿瘤微血管梁索直径比进行相关统计学分析。

结果: 随 HCC 生长, 肿瘤微血管分型有增高的趋势($r_s = 0.55$, $P = 0.001$); 肝癌 DSA 血供分型随肿瘤微血管分型增加呈增加的趋势($r_s = 0.56$, $P = 0.001$); 不同大小肝癌 MVD 不同, 3-5 cm 组肝癌的 MVD 最大, 与 ≤ 3 cm 及 > 5 cm 组比 $P = 0.005$ 及 $P = 0.016$; 随 HCC 生长, 微血管直径有增高的趋势; 肿瘤 MVD 在乏血供、中等血供、富血供 HCC 中分别为 45.34 ± 21.18 、 69.50 ± 54.18 和 61.56 ± 38.94 , 乏血供组 MVD 明显小于中等血供和富血供组($P = 0.014$, $P = 0.031$)。肿瘤微血管直径、微血管梁索直径比有随 HCC 血供分级

由乏血供至富血供有明显的增加趋势,乏血供HCC肿瘤微血管直径明显低于富血供HCC($P=0.044$),其血管梁索直径比明显低于中等血供和富血供组($P=0.017$, $P=0.008$);富血供HCC与中等血供相比,MVD基本相似,而富血供HCC的微血管直径有大于中等血供HCC的趋势;MVD与肝癌分化程度无关($P>0.05$)。

结论: HCC在生长的不同阶段,其肿瘤微血管特征是不同的,并有一定的发展规律;HCC的DSA不同血供类型之间有明显的肿瘤微血管特征差异。

关键词: 肝细胞癌;肿瘤微血管特征;生物学特性;微血管密度

李功杰, 杨立, 史晓林, 盛复庚, 乔鹏岗. 原发性肝癌肿瘤微血管形态特征与其生物学特性的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(13):1503-1506

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1503.asp>

0 引言

肿瘤微血管(angiogenesis)是实体肿瘤生长和转移的病理基础和必要条件,肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)可作为判断肿瘤患者预后的独立指标^[1-2]. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国发病率第3的恶性肿瘤,关于HCC肿瘤微血管形态特征与肿瘤生物学特性关系的研究仅见对肝癌MVD与肿瘤大小、肿瘤分化程度及预后关系的研究,对肿瘤微血管其他特征与肿瘤临床特性的关系尚未见报道. 我们探讨HCC肿瘤微血管特征与其大小、细胞分化程度、DSA血供分型等生物学特性的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 1988-01/2002-02手术切除前曾行血管造影且未做栓塞治疗的HCC标本32例,男26例,女6例. 年龄28-76(平均 50.6 ± 10.5)岁. 血管造影至手术切除时间为13-70(平均 31.9 ± 19.1)d. 肿瘤直径为2-23(平均 8.1 ± 6.2)cm. 血清HBsAg阳性29例. 肝功Child I级15例, II级14例, III级3例. 细胞高分化(I、II级)4例,中分化(III级)15例,低分化(IV级)13例.

1.2 方法

1.2.1 肝细胞癌DSA检查 应用数字减影血管造影机. 采用Seldinger法穿刺股动脉,将导管送至腹腔动脉、肝总动脉或肠系膜上动脉变异的肿瘤供血动脉近端,用电动高压注射器,分别以5 mL/s、4 mL/s和4 mL/s速率注入600 g/L优维显25 mL、20 mL、20 mL,进行正位DSA,持续曝光20 s. 造影完毕即反复动态观察各期影像表现,按杨立 *et al*^[3]的肝癌DSA分型方法进行血供分型.

1.2.2 免疫组化染色 取肝癌附有癌周肝组织的蜡块,连续切片,切片厚度为5 μ m,除1张做常规HE染色

外,余片均用于MVD染色. 采用免疫组化S-P法染色,抗体为北京中山生物技术有限公司提供的鼠抗CD₃₄(BI-3C5)工作液. 采用内皮细胞表面标记物CD₃₄显示的肝癌肿瘤微血管(angiogenesis)呈棕色. MVD、肿瘤微血管直径、肿瘤梁索直径、肿瘤微血管梁索直径比的测量及肿瘤微血管分型按李功杰 *et al*^[4]的方法进行.

统计学处理 对不同分化程度、大小、DSA血供分型肝癌的MVD、肿瘤微血管直径、肿瘤梁索直径、肿瘤微血管梁索直径比进行非参数Wilcoxon秩和检验,同时将肿瘤大小、分化程度、DSA血供分型等级资料进行双向有序不同属性的 $R \times C$ 表资料假设检验, Spearman秩相关分析.

2 结果

HCC肿瘤微血管特征,与肝癌的大小、分化程度、DSA血供分型的关系见表1. 结果显示:随HCC生长,肿瘤微血管分型有增高的趋势($r_s = 0.55$, $P = 0.001 < 0.01$);肝癌DSA血供分型随肿瘤微血管分型增加呈增加的趋势($r_s = 0.56$, $P = 0.001 < 0.01$). 肿瘤微血管分型与生物学特性的关系见表2. 结果显示:不同大小肝癌MVD不同,3-5 cm组肝癌的MVD最大,与 ≤ 3 cm及 > 5 cm组比 $P_{1-2} = 0.005 < 0.01$ 及 $P_{2-3} = 0.016 < 0.05$;随HCC生长,微血管直径有增高的趋势;肿瘤MVD在乏血供、中等血供、富血供HCC中分别为 45.34 ± 21.18 、 69.50 ± 54.18 和 61.56 ± 38.94 ,乏血供组MVD明显小于中等血供和富血供组($P_{1-2} = 0.014 < 0.05$, $P_{1-3} = 0.031 < 0.05$),但富血供组MVD并未大于中等血供($P_{2-3} = 0.372 > 0.05$);肿瘤微血管直径、微血管梁索直径比有随HCC血供分级由乏血供至富血供有明显的增加趋势,乏血供HCC肿瘤微血管直径明

表1 HCC肿瘤微血管分型与其HCC的关系(n)

	n	肿瘤微血管分型		
		点状型	线状型	环条状型
生物学特性		4	11	17
直径				
≤ 3 cm	4	2	2	0
3-5 cm	9	1	5	3 ^b
≥ 5 cm	19	1	4	14
分化				
高	4	2	2	0
中	15	1	7	7 ^b
低	13	1	2	10
血供				
乏	6	2	4	0
中等	8	2	2	4 ^b
富	18	0	5	13

^b $P < 0.01$.

表2 HCC 微血管特征与生物学特征的关系

HCC		MVD(个)		肿瘤微血管直径(μm)		肿瘤梁索直径(μm)		肿瘤微血管梁索直径比	
		大小\	P值	大小\	P值	大小\	P值	大小\	P值
直径	≤ 3 cm	35.0 ± 3.5	P ₁₋₂ = 0.0 050	9.5 ± 1.5	P ₁₋₂ = 0.8 753	32.2 ± 22.0	P ₁₋₂ = 0.7 573	0.4 ± 0.2	P ₁₋₂ =1
	3-5 cm	92.0 ± 32.6	P ₁₋₃ = 0.8 708	10.7 ± 5.2	P ₁₋₃ = 0.0 118	50.2 ± 43.0	P ₁₋₃ = 0.0 036	0.4 ± 0.3	P ₁₋₃ = 0.5 680
	>5cm	51.0 ± 41.0	P ₂₋₃ = 0.0 157	17.9 ± 6.9	P ₂₋₃ = 0.0 465	85.7 ± 75.6	P ₂₋₃ = 0.1 759	0.4 ± 0.2	P ₂₋₃ = 0.9 215
血供	乏	45.3 ± 21.2	P ₁₋₂ = 0.0 138	10.1 ± 4.5	P ₁₋₂ = 0.4 309	129.2 ± 71.0	P ₁₋₂ = 0.0 093	0.1 ± 0.1	P ₁₋₂ = 0.0 171
	中等	69.5 ± 54.2	P ₁₋₃ = 0.0 309	13.5 ± 5.7	P ₁₋₃ = 0.0 438	47.5 ± 28.5	P ₁₋₃ = 0.0 231	0.4 ± 0.3	P ₁₋₃ = 0.0 080
	富	61.6 ± 38.9	P ₂₋₃ = 0.37 230	17.4 ± 7.5	P ₂₋₃ = 0.2 193	60.1 ± 67.7	P ₂₋₃ = 0.6 560	0.5 ± 0.3	P ₂₋₃ = 0.2 648
分化	高	55.1 ± 41.4	P ₁₋₂ = 0.1 764	11.0 ± 6.8	P ₁₋₂ = 0.0 463	70.8 ± 50.8	P ₁₋₂ = 0.5 216	0.2 ± 0.6	P ₁₋₂ = 0.1 425
	中	68.7 ± 53.1	P ₁₋₃ = 0.2 471	16.2 ± 5.9	P ₁₋₃ = 0.0 427	61.5 ± 22.5	P ₁₋₃ = 0.9 319	0.4 ± 0.2	P ₁₋₃ = 0.0 832
	低	62.7 ± 30.4	P ₂₋₃ = 0.2 381	18.8 ± 8.3	P ₂₋₃ = 0.5 854	71.3 ± 78.0	P ₂₋₃ = 0.6 386	0.5 ± 0.2	P ₂₋₃ = 0.1 892

P_{1-2} :本组数据第一行与第二行相比之 P 值, P_{1-3} :本组数据第一行与第三行相比之 P 值, P_{2-3} :本组数据第二行与第三行相比之 P 值。

显低于富血供HCC(图1-2) ($P_{1-3} = 0.044 < 0.05$), 其血管梁索直径比明显低于中等血供和富血供组 ($P_{1-2} = 0.017 < 0.05$, $P_{1-3} = 0.008 < 0.05$); 富血供HCC与中等血供相比, MVD基本相似, 而富血供HCC的微血管直径有大于中等血供HCC的趋势; MVD与肝癌分化程度无关(P 值均 >0.05)。

3 讨论

在HCC生长过程中, 由于恶性肿瘤的生长迅速, 造成相对缺氧, 刺激产生肿瘤微血管, 导致MVD增加, 但肿瘤生长到一定大小后, 由于内皮细胞与肿瘤细胞倍增时间的不同, 内皮细胞倍增时间为50-60 h, 而肿瘤细胞倍增时间仅22 h^[4], 肿瘤生长速度大于肿瘤微血管形成速度, 导致肿瘤毛细血管间的距离增加, 在肿瘤微血管粗细不变的情况下, MVD将随肝癌增大而减少。我们与El-Assal *et al*^[5]的研究结果显示: 在中等大小(2-5 cm)组HCC的MVD最大。同时, 在HCC生长的过程中, 肿瘤生长速度大于微血管形成速度, 导致的肿瘤相对缺血, 肿瘤通过增大微血管直径来实现代偿。HCC体积增加到一定程度后, 由于肿

瘤梁索直径和微血管直径均有增加, 其MVD与小HCC比势必会有所降低。

肝癌DSA血供分型在一定程度上反映肝癌的分化程度^[6], 在临床中, 介入医师常根据肝癌DSA血供分型选择治疗方案并粗略评估预后, DSA血供分型已经成为肝癌的重要生物学特性。我们的研究结果显示: 肝癌DSA表现不仅与MVD有关, 还与肿瘤微血管直径、肿瘤微血管梁索直径比和肿瘤微血管分型有关, 是多种因素共同作用的结果。虽然大HCC的MVD低于中等大小的HCC的MVD, 但其微血管直径随HCC的增大而增加, 在一定程度上使肿瘤单位体积内可容纳造影剂的血管空间并未减少, 故可以认为肝癌DSA造影血供分型受MVD、肿瘤微血管直径及肿瘤微血管类型等综合因素作用影响, 在不同大小的HCC中, MVD对其DSA血供分级的影响力不同, 在 $\leq 5\text{ cm}$ 的HCC中, MVD对DSA血供级别的影响力较大, 呈现MVD越高, 血供就越丰富的趋势。随着HCC体积的增大, 微血管数目增加相对变缓, MVD由相对恒定, 转为变小, 为了生长的需要, 肝癌通过增加微血管直径来代偿, 此时肝癌DSA血供分型随MVD、微血管直径及肿瘤微血管类

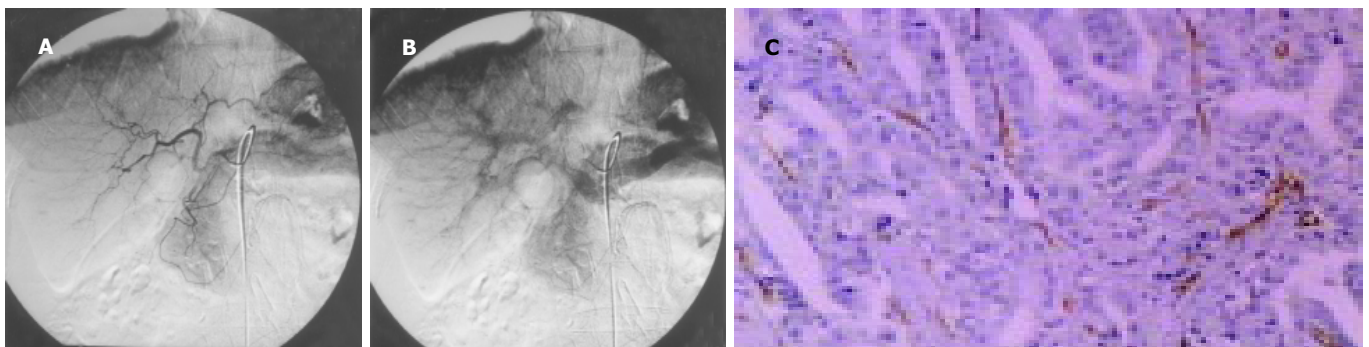


图1 肝右前叶上段乏血供结节型索状腺样肝癌的肿瘤微血管特点。A: DSA动脉期病灶处未见肿瘤血管, 周围血管似有受压移位; B: 实质期末见肿瘤染色; C: 血管内皮CD₃₄阳性, 其形态以线状型肿瘤微血管为主(S-P $\times 100$)。

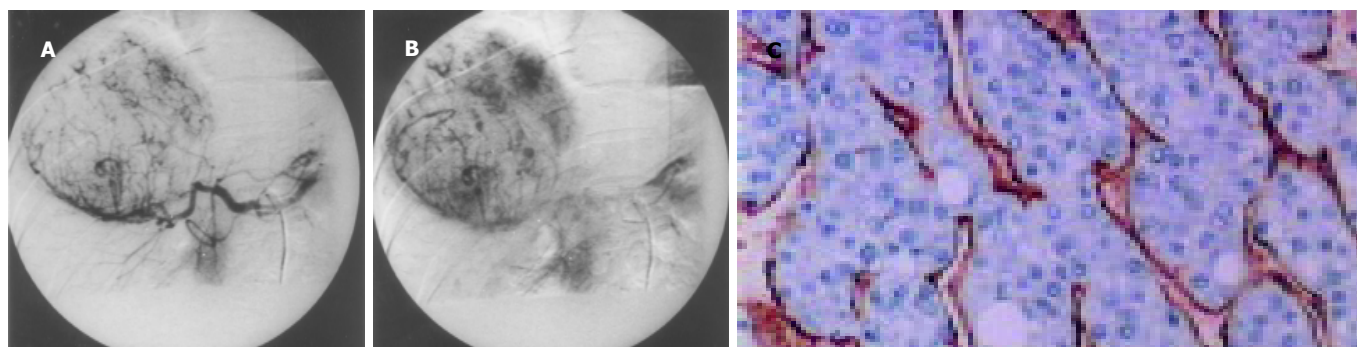


图2 富血供块状型肝癌支肿瘤微血管特点. A: DSA 动脉期肝右叶巨大癌灶内见大量迂曲紊乱、不规则的肿瘤血管; B: 实质期肿瘤染色明显; C: 血管内皮 CD₃₄ 阳性, 其形态以条状型及环状型肿瘤微血管为主(S-P 法 × 200).

型综合因素作用的影响而变化, 其中, 可能肿瘤微血管类型的影响力较大.

本文肝癌 DSA 血供分级中, 将有无肿瘤血管作为划分中等血供和富血供的标准. 结果提示微血管的增粗及肿瘤微血管分型的升高可能与肝癌 DSA 血供分型中富血供与中等血供的变化相关. 肿瘤血管是一种发育不成熟的小动脉, 其中层平滑肌不发达, 中膜缺损, 管径粗细不均. 有研究证实 HCC 内微血管与肝动脉及门静脉同时相通, 我们推测: 当微血管增粗, 并有环状型及条状型粗大肿瘤微血管时, 容易产生微小的动-门瘘, 导致血流量增加, 同时, 动-门瘘的出现会加重局限性缺血, 从而诱导产生小肿瘤动脉, 当此类小动脉直径及数目增加到一定程度时, 可被 DSA 下造影发现.

从病理学角度讲, 分化越低的肿瘤, 生长越迅速, 缺氧相对严重, 产生新生血管多, MVD 相对高, 但本文结果与 El-Assal 的结果一样^[5], 并未出现 MVD 与肝癌分化程度的相应关系, 考虑可能的原因, (1) 本组 32 例肝癌中, 直径大于或等于 5 cm 的占 59.4% (19/32), 由于病灶平均直径较大, 其内的微血管供血特点已由 MVD 增加型转为微血管增粗型, 致使肿瘤 MVD

与其细胞分化程度分离, 表现为 MVD 与肝癌分化程度无关. (2) 因受经费等多方面的影响, 患者很难在手术前只行 DSA 造影检查而不行治疗. 本组病例较少, 统计结果仅为参考, 有待于例数进一步积累.

4 参考文献

- 1 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31
- 2 Maeda K, Kang SM, Onoda N, Ogawa M, Sawada T, Nakata B, Kato Y, Chung YS, Sowa M. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumor angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncology* 1998;55:594-599
- 3 杨立, 汪鸿志. 现代诊疗技术在消化系统疾病的应用. 姚希贤. 临床消化病学. 天津: 天津科学技术出版社, 1999:323-330
- 4 李功杰, 杨立, 史晓林, 李晓兵, 郑晓玲, 王悦华. 原发性肝癌肿瘤微血管形态特征研究. 解放军医学杂志 2004;29:605-606
- 5 El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, Yamaguchi M, Igarashi M, Yamamoto A, Nabika T, Nagasue N. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998;27:1554-1562
- 6 李功杰, 杨立, 史晓林, 王殿军, 王悦华, 李晓兵. 原发性肝癌血供分型与其病理分化程度关系的研究. 军事医学科学院院刊 2004;28:398-399
- 7 李朝龙, 王成恩, 曹绣虎, 邓秉枢, 叶维基, 郑树森. 原发性肝癌的血管铸型及其扫描电镜观察. 中华外科杂志 1986;24:620-621

编辑 潘伯荣 审读 张海宁