

直肠癌多层螺旋 CT 灌注及相关灌注参数的初步研究

韩帅 综述 李彩英 审校

【中图分类号】R814.42; R735.37 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)06-0678-04

直肠癌是乙状结肠直肠交界处至齿状线之间的恶性上皮肿瘤,约占结直肠癌的 50%~70%。近年直肠癌的发生率逐年上升,并有逐渐年轻化的趋势,术后复发率及死亡率均较高,在我国占肿瘤死亡的第 5 位^[1]。如何提高直肠癌患者的生存率、降低复发率成为人们日益关注的焦点。国内外学者大量的研究表明选择合适的术前检查手段判断直肠癌 T 分期、淋巴结有无转移及制定科学手术方案与直肠癌患者术后、预后有着密切的关系。临床常用于直肠癌术前检查方法主要有直肠指检、直肠镜、消化道造影、CT、MRI、腔内超声等,上述检查方法仅是对肿瘤做形态学上的检测,无法检测肿瘤的血供及肿瘤血管生成情况。肿瘤血管生成是原发肿瘤及转移瘤生长所必须的,而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生成过程中最关键的调控因子。生存期随访结果表明 VEGF 低表达的结肠癌患者总生存期明显优于 VEGF 高表达患者;VEGF 表达水平越高,患者预后越差;提示 VEGF 可能通过结肠癌的转移和复发而影响患者的总生存期。因此,肿瘤血管生成是判断肿瘤预后及血源性转移的重要因素^[2],这是由包括内皮血管生长因子、血小板生长因子在内的不同生长因子所控制的一个复杂的动态过程^[3]。由于这一过程的复杂性,很难直接从肿瘤中检测肿瘤的血管生成情况。随着 CT 技术的逐渐发展,多层螺旋 CT 灌注成像技术逐渐成为肿瘤诊断及治疗学科医学工作者研究的焦点。该技术是一种功能成像技术,通过量化的方式反映肿瘤内部的血流特点和血管特性,可从毛细血管水平评估组织灌注,从而间接评估肿瘤血管生成情况,是一种无创性检查技术,目前广泛应用于临床,具有方便、快速、准确、重复性好、操作简单等优点,为诊断和治疗方案的选择提供有价值的临床信息。目前,灌注成像在脑部的应用已基本成熟^[3,4],但在直肠等空腔脏器中的应用仍处于初步研究阶段。

CT 灌注成像原理

Miles 等^[4]在 1991 年首次提出 CT 灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)概念。所谓 CTPI 是指在静脉团注对比剂后对选定层面进行同层动态扫描,以获得该层面内每一像素的时间-密度曲线(time density curve, TDC),根据该曲线利用不同的数学模型计算出各种灌注参数,并通过色阶赋值形成灌注影像,了解器官及病变的血流灌注特点及血管特性。Miles 等认为放射诊断用的对比剂经静脉注入具有与放射性示踪剂相同的药代动力学变化,因此放射性核素的示踪剂原理可用于动态 CT 研究中,即用 TDC 来反映对比剂在组织中的浓度变化。因此可以将对比剂稀释原理和中心容积定律作为 CTPI 的理论基

础。该定律中 Miles 等^[4-6]提出组织器官的灌注血容量(blood volume, BV)、血流量(blood flow, BF)及平均通过时间(mean transit time, MTT)之间有一定的关系,即 $BF = BV/MTT$ 。BF 指在单位间内流经一定量组织血管结构的血流量(ml/100g tissue/min),反映了组织血管内的血流速度;BV 指存在于一定量组织血结构内的血容量(ml/100g tissue);MTT 指血液流经血管时,包括动脉、毛细血管、静脉窦、静脉,所经过的路径不同,通过时间也不同。MTT 主要反映的是对比剂通过毛细血管的时间(s);另外一个重要的灌注参数表面通透性(permeability surface area product, PS)是指单位时间一定量组织血管内对比剂由毛细血管内皮扩散到细胞间隙的单向传输速率(ml/100g tissue/min)。CT 增强中由于 1 mg/ml 的碘浓度相当于 25 HU,即 1 mg 碘可使 1 ml 组织的 CT 值增加 25 HU。通过测量局部的碘聚集量,即可获得局部组织的血流灌注量。国内外大量文献表明不同种类的肿瘤 BF、BV 值均较正常组织高,而 MTT 值减低。Sith Phongkitkarun 等^[8]学者建立小鼠基质胶模型进行灌注参数定量研究中发现血流量 BF 及血容量 BV 之间存在较弱的相关性;血流量 BF 与平均通过时间 MTT 之间存在负相关,随着 BF 的增加 MTT 值逐渐减少。Zhang 等^[2]学者在对胃癌的灌注研究中发现灌注参数 BF、BV、MTT 值在有淋巴结转移的患者之间差异无显著性意义,在不同的组织学类型、病理分期之间差异也无显著性意义。但是在这些患者之间的 PS 值差异有显著性意义,因此该研究指出 PS 值可以用于判断早期胃癌预后的指标。但是在直肠癌中还未见到有相似结论的报道。

用于研究灌注的数学计算模型有两种非去卷积模型及去卷积模型。

非去卷积模型主要根据 Fick 原理,认为组织器官中对比剂蓄积的速度等于动脉流入速度减去静脉流出速度,因此在某一时间段内组织器官中对比剂的含量等于在该段时间内动脉流入量减去静脉流出量^[7-10],即组织器官中对比剂蓄积速度=动脉流入速度-静脉流出速度。该模型利用对比剂首过(first-pass, 是指对比剂由动脉进入毛细血管到达静脉之前的一段时间内,没有对比剂进入静脉再次循环的现象)状态下可忽略静脉流出的假定,在没有对比剂外渗的情况下,获得增强的 TDC,并计算 BF、BV、MTT 等参数^[7,8]。但由于该模型假设与现实情况部分不符,易低估 BF^[11],为弥补这种缺陷,要求对比剂的量较大,注射速度快,对比剂的注射流率达到 10 ml/s,甚至 20 ml/s,增加了注射局部对比剂外渗的危险性,要求患者有良好的心功能,因此该方法临床应用受限。

去卷积数学模型概念复杂,利用推动剩余函数计算对比剂的静脉流出,综合考虑了流入动脉和流出静脉的血液,主要反映的是注射对比剂后组织器官中存留的对比剂随时间的变化

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院影像科

作者简介:韩帅(1984-),女,河南商丘人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断的研究工作。

量,因此计算出的灌注参数和图像能更真实地反映组织的内部情况。该方法不对组织器官的血流动力学状态做人为的假设,计算结果偏差较小,符合实际情况,注射流率要求不高,可降至4~5 ml/s^[12],目前被科研人员广泛应用,但该方法需要采集数据的时间较长,对于易受呼吸运动影响的部位,获得成功的技术难度较大,仍需要进一步完善。

直肠癌 CT 灌注成像技术

1. 检查前准备

直肠肿瘤患者 CT 灌注需特殊准备,扫描前1天所有患者作清洁肠道准备,检查前禁食6~12 h,扫描前15 min 肌肉注射盐酸山莨菪碱10 mg。上检查床后,经Foley氏管通过肛门灌入温生理盐水1000~1500 ml,尽量使肠管扩张,患者有不适时即停止灌注^[13],或者于扫描前45~60 min 内口服含2%~3%对比剂(国内常用碘海醇)750~1000 ml^[14],以达到充盈肠管的目的。

2. 灌注扫描参数的选择

扫描速度:非去卷积模型以Fick为理论基础,前提条件要求在对比剂流入输出静脉之前,输入动脉必须要达到强化峰值,这就要求增加对比剂的注射流率。国内外研究学者指出增加注射流率可以提高计算的精确性,目前认为在患者可以忍受的范围内注射流率越快越好。Machida^[15]在研究脑灌注时使用9 ml/s的注射流率,随后一些学者将注射流率提高到10 ml/s^[16],Koenig使用的注射流率甚至达到20 ml/s^[17],并表明使用20 ml/s的注射流率可以减少输入动脉增强达峰值的时间。但是有些学者认为使用10 ml/s以上的注射流率并不能确切减少动脉达峰时间^[18],而且Hu等^[19]学者在研究脑组织CT灌注不同的注射流率时表明过高的注射流率虽然可以提高结果的准确度,但却增加了对比剂外渗的危险性,不仅增加了安全隐患而且增加了临床应用的难度。该研究最后指出使用7.5 ml/s的注射流率最合适,不仅可以满足非去卷积模型的要求,而且在注射流率达到或超过7.5 ml/s时所获得的血流量BF值是最可靠的。在国内去卷积模型的应用比较广泛,此法对对比剂注射流率要求不高,故国内学者选择的注射流率多在4~5 ml/s。

对比剂剂量:国内外所用注射剂量从40~120 ml不等^[20,21],注射剂量的增加不仅使对比剂不良反应随之增加,也加重了患者的经济负担,Bell和Peters^[22]通过实验证明注射对比剂剂量越小,计算的BF值越准确,例如对比剂注入量为50 ml时,BF值低估了50%,为20 ml时则低估了20%。但是为了保证增强后图像具有良好的信噪比,对比剂注入量一般为40~60 ml为宜。对比剂通常采用非离子型对比剂,使用高压注射器进行注射。

注射途径:多经肘静脉或手背静脉注射,Bader等^[23]研究发现经中心静脉导管注入对比剂所测得的灌注值与经肘静脉注射测得的灌注值差异并无显著性意义。应尽量选择较粗大的静脉,注射方向与静脉回流一致。

扫描时间:CT灌注最佳的扫描时间目前仍有争议,Sahani等^[24]研究表明灌注扫描时间45 s已经足够计算出BF、BV及

MTT值,但是Mannudeep等^[25]学者持相反意见,认为需要更长的扫描时间才能计算出PS值。而陈乐平^[26]及Zhang^[6]分别对直肠癌及胃癌CT灌注的最佳扫描时间的研究中表明扫描时间最好选在60 s或者60 s以上。选择采集时间的原则是尽量避免患者在检查床上时间过长而增加患者的移动概率,同时尽可能的减少患者所受的辐射剂量。由于整个扫描过程采集时间较长,要求患者在检查过程中进行浅慢呼吸尽量减少呼吸造成的运动伪影。延时10 s开始扫描,一次扫描采集4层,扫描速度360度/秒,扫描间隔0.5 s,共完成图像240幅。

3. CT 灌注测量影响因素

采用CT灌注成像后处理软件包对传输到工作站扫描数据进行后处理。首先选择靶动脉,选择原则是尽量选择离病变最近的较大动脉,例如腹主动脉、髂外动脉、股动脉。后处理过程中最重要的是感兴趣区(region of interest, ROI)的选择。ROI选在肿瘤强化最明显的层面,范围应尽量大些,从而减少量子噪声及部分容积效应。Zhang等^[27]研究表明ROI应选择肿块所选区域最大面积的80%。原则上应避开肿瘤的边缘区域以及肿瘤内部肉眼可见的坏死、液化、囊变及血管等,以避免部分容积效应的影响。根据肿瘤的大小、形态,ROI可选择圆形、椭圆形甚至不规则形。ROI划定后软件自动生成靶动脉、肿瘤等各个ROI的TDC以及反映肿瘤血流灌注状态的各个灌注参数值,包括有BV、BF、MTT和PS。所得图像均以彩色显示,以突出病变区域的对比,然后重复测量,取其平均值作为该病例灌注值,最后进行定量、半定量分析和数据统计分析。

CT 灌注成像技术在直肠癌的应用

CT灌注成像技术可以检测肿瘤血管生成的生理状态并通过计算出肿瘤BF、BV、MTT和PS等灌注参数值,反映肿瘤形态学、生理功能改变以及活体的血流动力学改变,并对其进行定量、半定量的分析,另外该技术还可以在不同的时间来评估肿瘤对抗血管生成治疗的反应或者描述肿瘤血管生成中的短暂变化,为医学界和临床所重视,已经广泛应用于临床上多个学科。并有大量研究表明灌注参数中BF和BV反映肿瘤组织新生血管的数量,PS值可评价微血管表面通透性的高低。

肿瘤组织灌注不同于正常组织的灌注。刘于宝等^[28]国内学者在研究直肠癌灌注时发现直肠肿瘤的BF值(60.33±29.13)明显高于正常直肠组织(31.02±15.55);而平均通过时间MTT值(9.51±4.43)却明显低于正常直肠组织(16.98±4.27),BV值、PS值的差异无显著性意义($P>0.05$)。Sahani等^[29]在对一组15例直肠癌病例灌注成像的研究中亦得出相同的结论,并指出这一现象可能与肿瘤体内大量动静脉侧枝血管开放有关,与获得新的血管供应无关;另外动静脉旁路的血流阻力较低,并且新生微血管管壁的内皮细胞发育不成熟,细胞间隙较大,血管基底膜不完整,血管的通透性较大,因而对比剂外渗较快^[30,31],这些因素均会导致血流量明显增加,平均通过时间缩短。肿瘤组织毛细血管表面通透性PS值在大量研究中均未发现与正常组织差异有显著性意义。可能是因为肿瘤组织较正常组织含有更多的血管,血流量增加,血管的微孔道

(直径 1 nm)开放,小溶解质(如小分子碘对比剂)的扩散能力升高,且部分血管发育不成熟;但是由于肿瘤微血管分支较正常组织少,血管内皮总面积实际上并未相应的增加,而 PS 值代表毛细血管内皮总面积与渗透性的乘积,因此肿瘤组织 PS 值变化差异不大。

微血管密度、血管内皮生长因子

1. 直肠癌 CT 灌注与微血管密度的相关性

微血管密度(microvessel density, MVD)已被公认为是反应肿瘤血管生成的金标准^[17],目前获得直肠癌组织微血管密度的主要方法是通过手术获得肿瘤组织,然后组织切片经免疫组化法计算肿瘤组织微血管密度。这种方法有创、容易出现抽样误差并且不能用来评估新生血管功能活性,不适于长期检测患者情况,临床应用价值受限。相比较而言,直肠癌 CT 灌注技术的优点就是无创、快捷,客观性强,容易重复检测、在活体上可以动态检测微循环功能,更能适应临床上的需要。

Folkman^[32]于 1971 年提出肿瘤生长依赖于血管生成。文献报道一些肿瘤中高达 15%的肿瘤血管中检测到癌细胞的存在^[33]。目前,微血管密度已被认为是反映肿瘤血管生成的方向标。上世纪 70 年代初, Brem 等^[34]首先提出肿瘤内 MVD 与肿瘤的分级、浸润有关。直肠癌组织中 MVD 值与其转移、复发成正相关^[35]。但是关于微血管密度在判定直肠癌恶性程度的意义仍存在争议,甚至出现结论相反的报道。Acikalin 等^[36]在研究结直肠癌复发患者后指出 MVD 是结直肠癌复发和肝转移的一个独立预后指标。然而 Shan 等^[37]通过测定 MVD 对进展期和早期结直肠癌进行的研究结果却显示两者之间无相关性,并得出结论 MVD 不是一个可靠的预后指标。国外学者 White 等^[38,39]研究表明 MVD 在直肠癌 Dukes 分期各期中差异无显著性($P > 0.05$),并指出随着 Dukes 分期期别的增加 MVD 的表达量有轻微的下降趋势(这一现象在结直肠癌的早期尤为明显),这说明在结直肠癌早期存在高血流灌注现象,但同时亦指出结直肠癌的血流灌注量与 MVD 并不是始终保持一致,两者之间在统计学上无明显相关性,并有大量文献^[39,40]支持这一观点。然而国内学者赵玉珍等^[41]持有相反的观点,在对直肠癌腔内超声肿瘤分期与 MVD 关系进行研究时表明直肠癌各 TNM 分期进行比较, MVD 值有显著差异($P < 0.05$),随着 TNM 分期增高, MVD 值逐渐增加。另外在有关直肠癌灌注的相关报道中,争议仍然存在。Willett 等^[42]发现直肠癌癌肿血流量 BF 与 MVD 存在相关性,但也有研究表明肿瘤血流量与 MVD 之间不存在必然的关联。

2. 直肠癌 CT 灌注与血管内皮生长因子(VEGF)的相关性

血管内皮生长因子是 1989 年 Ferrar 等从牛正常垂体滤泡星行细胞中分离纯化出来的一种高度特异的血管内皮分裂素,是一种糖基化分泌性多肽因子,其主要作用在于参与血管内皮细胞增殖、血管形成及肿瘤的浸润、转移^[43]。肿瘤的生长、转移与肿瘤血管生成有密切的联系,丰富的血管可以为肿瘤提供营养,而恶性肿瘤有分泌诱导血管生成因子的功能,从而促进肿瘤的生长及浸润。因此肿瘤分泌诱导因子能力的大小也决定

了肿瘤恶性度的大小,其中在诱导血管生成的因子中,血管内皮因子(VEGF)被认为是作用最大的诱导因子^[44]。有证据显示 VEGF 的表达与肿瘤组织中 MVD 及新生血管的数量密切相关。彭李青等^[45]研究表明结直肠癌的血流灌注量与 MVD、VEGF 表达均无显著相关性(r 分别为 0.16、0.19, P 值均 > 0.05)。更有研究指出^[43]结直肠癌 VEGF 表达仅与 Duke's 分期及淋巴结转移相关,与其他各项临床指标均无相关性,这一结果与其他文献结论一致,同时该研究还指出 VEGF 可作为判定病情进展、预示预后的标志之一。

总之,CT 灌注成像技术为评价组织、器官的血供情况以及血流动力学状态提供了一种方便、直观、活体和无创性的影像学检查手段,不仅可以反映宏观大体形态、解剖形态学的变化,还能揭示微观代谢及功能状态的改变,并能对灌注过程进行定量、半定量的分析。通过 CT 灌注参数来评价直肠癌血供及新生血管生成情况,有助于判断直肠癌的生物学行为、评价患者的预后状况,对临床选择治疗方案,评估疗效和预测预后均起到很重要的作用。

参考文献:

- [1] 赵心明,石木兰,陈雁. 直肠癌术前扫描的价值[J]. 临床放射学杂志,1999,18(4):218.
- [2] Huan Zhang, Zilai Pan, Lianjun Du, et al. Advanced Gastric Cancer and Perfusion Imaging Using a Multidetector Row Computed Tomography: Correlation with Prognostic Determinants[J]. Korean J Radiology, 2008, 9(2): 119-127.
- [3] Phongkitkarun S, Kobayashi S, Kan Z, et al. Quantification of Angiogenesis by Functional Computed Tomography in a Matrigel Model in Rats[J]. Academic Radiology, 2004, 5(11): 573-582.
- [4] Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a Worthwhile Enhancement[J]. Br J Radiol, 2003, 76(904): 220-231.
- [5] Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, et al. CT Perfusion Scanning with Deconvolution Analysis: Pilot Study in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Stroke[J]. Radiology, 2002, 222(1): 227-236.
- [6] 凌华威,陈克敏. CT 灌注成像及其在中枢神经系统的临床应用[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(4): 266-267.
- [7] Miles KA. Measurement of Tissue Perfusion by Dynamic Computed Tomography[J]. Br J Radiol, 1991, 64(761): B409.
- [8] Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour Perfusion Imaging: a New Application of Computed Tomography[J]. Lancet, 1991, 337(8742): B643.
- [9] Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional Images of Hepatic Perfusion Obtained with Dynamic CT[J]. Radiology, 1993, 188(2): B405.
- [10] Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Measurement of Humanpancreatic Perfusion Using Dynamic Computed Tomography with Perfusion Imaging[J]. Br J Radiol, 1995, 68(809): B471.
- [11] Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Underestimation of Renal Cortical Perfusion Calculated from Dynamic CT Data[J]. Radiology, 2002, 224(2): 613-614.
- [12] Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, et al. Dynamic CT Measurement

- of Cerebral Bloodflow: A Validation Study[J]. *Am J Neuroradiol*, 1999, 20(1): B63.
- [13] 孙灿辉, 孟俊非, 李子平, 等. 结直肠癌螺旋 CT 灌注成像的初步研究[J]. *临床放射学杂志*, 2005, 6(24): 506-510.
- [14] 王守安. 肝脏的 CT 灌注成像及临床应用现状[J]. *国外医学: 临床放射学分册*, 2003, 26(6): 372-376.
- [15] Machida K, Oohashi N, Nakano H. Method of Injection of Contrast Medium for Brain Perfusion CT[J]. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*, 2002, 58(7): 962-966.
- [16] Klotz E, Konig M. Perfusion Measurements of the Brain: Using Dynamic CT for the Quantitative Assessment of Cerebral Ischemia in Acute Stroke[J]. *Eur J Radiol*, 1999, 30(3): 170-184.
- [17] Koenig M, Klotz E, Luka B, et al. Perfusion CT of the Brain: Diagnostic Approach for Early Detection of Ischemic Stroke[J]. *Radiology*, 1998, 209(1): 85-93.
- [18] Claussen CD, Banzer D, Pflretschner C, et al. Bolus Geometry and Dynamics after Intravenous Contrast Medium Injection[J]. *Radiology*, 1984, 153(2): 365-368.
- [19] Chun-Hong Hu, Qing-De Wu, Xiao-Yun Hu. Hemodynamic Studies on Brain CT Perfusion Imaging with Varied Injection Rates[J]. *Clinical Imaging*, 2007, 31(3): 151-154.
- [20] Kiessling F, Boese J, Corvinus C, et al. Perfusion CT in Patients with Advanced Bronchial Carcinomas: a Novel Chance for Characterization and Treatment Monitoring[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(7): 1226-1233.
- [21] 张红梅, 高培毅, 胡平英. 组织血流灌注的动态 CT 定量研究[J]. *中华放射学杂志*, 1999, 33(7): 448-451.
- [22] Bell SD, Peters AM. Measurement of Blood Flow from First-pass Radionuclide Angiography: Influence of Bolus Volume[J]. *Eur J Nucl Med*, 1991, 18(11): 885-888.
- [23] Bader TR, Hermeth AM, Blaicher W, et al. Hepatic Perfusion after Liver Transplantation: Noninvasive Measurement with Dynamic Single-section CT[J]. *Radiology*, 1998, 209(1): 129-134.
- [24] Dushyant VS, Sanjeeva PK. Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observations[J]. *Radiology*, 2005, 234(3): 785-792.
- [25] Mannudeep KK, William C. A 45-Second CT Perfusion Protocol for Rectal Cancers May Not Be Adequate to Infer Vascular Permeability-Surface Area Products[J]. *Radiology*, 2006, 238(2): 755-756.
- [26] 陈乐平. 结直肠癌最佳 CT 灌注时间分析[J]. *实用预防医学*, 2007, 4(14): 1193-1195.
- [27] Zhang MM, Kono M. Solitary Pulmonary Nodules: Evaluation of Blood Flow Patterns with Dynamic CT[J]. *Radiology*, 1997, 205(10): 471-478.
- [28] 刘于宝, 梁长虹, 张忠林. 64 层螺旋 CT 灌注成像评价直肠癌术后复发或瘢痕组织[J]. *放射学实践*, 2006, 5(21): 503-506.
- [29] Sahani DV, Klava SP, Hamberg LM, et al. Assessing Tumor Perfusion and Treatment Response in Rectal Cancer with Multisection CT: Initial Observation[J]. *Radiology*, 2005, 234(3): 785-792.
- [30] Dugdale PE, Miles KA, Bunce I, et al. CT Measurement of Perfusion and Permeability Within Lymphoma Masses and its Ability to Assess Grade, Activity, and Chemotherapeutic Response[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23(4): 540.
- [31] Brix G, Bahner ML, Hoffmann U, et al. Regional Blood Flow, Capillary Permeability, and Compartmental Volumes: Measurement with Dynamic CT Initial Experience[J]. *Radiology*, 1999, 210(1): 269.
- [32] Flokman J. Tumor Angiogenesis. Therapeutic Implication[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [33] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in Cancer and other Diseases[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- [34] Brem S, Cotran R, Folkman J. Tumor Angiogenesis: a Quantitative Method for Histologic Grading[J]. *N Engl J Cancer Inst*, 1972, 48(2): 347.
- [35] Nakasaki T, Wada H, Shigernori C, et al. Expression of Tissue Factor and Vascular Endothelial Growth Factor is Associated with Angiogenesis in Colorectal Cancer[J]. *Am J Hematol*, 2002, 69(4): 247-254.
- [36] Acikalin M, Foner 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.
- [37] Shan YS, Lee JC, Chow HN, et al. Immunohistochemical Microvessel Count is not a Reliable Prognostic Predictor in Colorectal Carcinomas *Hepatogastroenterology*[J]. 2003, 50(53): 1316-1320.
- [38] White JD, Hewett PW, Kosuge D, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression is an Independent Prognostic Marker for Survival in Colorectal Carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1669-1675.
- [39] 孙灿辉, 孟俊非, 李子平, 等. 结直肠癌微血管密度与螺旋 CT 灌注成像的相关性[J]. *中华放射学杂志*, 2006, 40(1): 77-80.
- [40] Chen CN, Cheng YM, Lin MT, et al. Association of Color Doppler Vascular Index and Microvessel Density with Survival in Patients with Gastric Cancer[J]. *Ann Surg*, 2002, 235(4): 512-518.
- [41] 赵玉珍, 于跃明, 叶卫华. 直肠癌腔内超声血管定量与 TNM 分期及病理微血管密度相关性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2005, 11(21): 852-854.
- [42] Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct Evidence That the VEGF-specific Antibody Bevacizumab has Antivascular Effects in Human Rectal Cancer[J]. *Nat Med*, 2004, 10(2): 145-147.
- [43] Han J, Xia C, Gao J, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Colorectal Cancer and its Clinical Significance[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2002, 82(7): 481-483.
- [44] Nakayama Y, Sako T, Shibao K, et al. Prognostic Value of Plasmavascular Endothelial Growth Factor in Patients with Colorectal Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(4): 2437-2442.
- [45] 彭李青, 黄菊花, 曾舜春, 等. 结直肠癌螺旋 CT 灌注成像与肿瘤血管生成的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 7(22): 1051-1054.