维普资讯 http://www.cqvip.com

增生(XH)还是黄色瘤样癌(XC),均十分罕见。XH是近年报导的一种前列腺增生。其形态学表现为增生的腺体大,可形成实体状或筛状结构,上皮细胞浆淡染,胞质呈泡沫状,一般无细胞核的不典型性,腺体外层基底膜侧有基底细胞存在。XC又叫前列腺泡沫状癌(prostatic foamy gland carcinoma),实际上是PC的一个亚型,具备癌的形态结构特征,癌细胞呈泡沫样,核小浓染,可伴有核增大或异形核,核仁不明显,胞核多位于胞质中央区,若少数瘤细胞散在分布易被误诊为吞噬细胞[11]。

鉴别诊断中首先应注意与XH鉴别,另外应注意不要把泡沫样癌细胞误认为是炎性吞噬细胞。免疫组化标记在鉴别诊断中起关键作用,34βE12标记有基底细胞表达支持XH的诊断,无表达者应考虑为XC,还应同时作PSA标记,XH及XC均显PSA阳性,但吞噬细胞则为阴性,可助鉴别。

2.9 特殊形态的小细胞癌

前列腺小细胞癌很少见,作者收集150余例前列腺癌中发现5例为小细胞癌,其中有1例小细胞癌的组织构形特殊,虽癌细胞体积很小,但癌细胞排列呈假腺泡样,裂隙状,有的区域似呈假血管样结构,部分区域呈松散不规则巢状结构。复查最初病理诊断误诊为良性假血管瘤样病变。癌细胞核小、圆形、浓染,不见核仁,可见细小分裂像。免疫组化标记PSA呈强阳性,巢状区PSA阴性[12]。本例易被误诊为良性炎症性病变或血管瘤样病变。鉴别诊断中应用PSA标记对诊断起决定性作用。

2.10 前列腺鳞化与鳞癌

BPH组织中的前列腺鳞化(PSM)比较常见,多见于梗死出血灶或炎症反应灶邻近的导管或腺体发生非角化性鳞化,鳞化的腺体可局灶散在分布,或点片状与密集分布。鳞化上皮的核可轻度异形,或靠近腺腔中心区上皮呈胞浆丰富的鳞状上皮,而近腺体周缘的上皮呈层数不等的基底细胞增生或伴有非典型增生。现认为PSM是由基底细胞增生、变形发展成鳞状上皮。前列腺鳞癌(PSC)非常少见,作者在600余例BPH中发现PSM有40多例(占6.7%),而在150余例PC中仅见3例PSC(占2%)。鳞癌细胞呈实性片状或束条状排列,细胞体积大,异形,胞浆丰富,红染或角化不全,偶见不典型角化珠,部分区域癌细胞沿导管或腺腔排列[4,13]。PSA标记鳞状细胞阴性,34βE12标记强阳性。PSC的发生可能与PSM伴高分级PIN癌变发展而成。

鉴别诊断中主要与转移性鳞癌区别,结合患者病史、发病学特点及癌的形态结构可作出正确诊断。总之,前列腺上皮的特殊病变多种多样,形态变化与组织构型复杂,不同病变可并存于BPH组织中,病理诊断中应重点注意。

[参考文献]

[1] 黄受方. 前列腺的正常组织形态及前列腺癌的诊断[J]. 临床与实验病理学杂志, 1999, 15(2): 164-166.
[2] 马.骏, 黄受方, 张长淮, 等. 50例正常中青年前列腺组织学观察[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(2): 93-96.
[3] Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma[J]. Cancer, 1993, 71(3): 906-932.
[4] Dhom G. Unusual prostatic carcinomas[J]. Pathol Res Pract, 1990, 186(1): 28-36.
[5] 邓仲端. 前列腺不典型性腺瘤样增生和前列腺上皮内瘤的诊断和鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志, 2001, 36(6): 410-413.
[6] Epstein JI, Armas OA. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate[J]. Am J Surg Pathol, 1992, 16(12): 1205-1214.
[7] Amin MB, Tamboli P, Varma M, et al. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(8): 925-931.
[8] Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy[J]. Hum Pathol, 2001, 32(4): 389-395.
[9] Epstein JI, Fynheer J. Acidic mucin in the prostate: can it differentiate adenosis from adenocarcinoma[J]. Hum Pathol, 1992, 23(12): 1321-1325.
[10] Bostwick DG, Kindrachuk RW, Rouse RV. Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic, and ultrastructural findings[J]. Am J Sury Pathol, 1985, 9(8): 595-609.
[11] Berman DM, Yang J, Epstein JI. Foamy gland high-grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(1): 140-144.
[12] Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases[J]. Cancer, 1987, 59(10): 1803-1809.
[13] 叶明福, 谢 青, 高广正, 等. 前列腺癌的组织结构与病理类型[J]. 第三军医大学学报, 1993, 15: 522-527.

(编辑: 雷 艳)

胰腺发育学研究进展

Advances in studies of auxology of pancreas

唐 鹏[1], 秦茂林[2] (第三军医大学: 1. 学员旅一队; 2. 组织学与胚胎学教研室, 重庆 400038)

[关键词] 胰腺; 内胚层; 内分泌细胞; 外分泌细胞
[中图分类号] R657.5; R321 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)02-0341-03

1 胰腺的解剖学特征

人的胰腺位于腹后壁,长15~25 cm,重70~150 g。胰腺由两种不同的组织构成:一是分泌酶类进入消化道的外分泌腺;二是分泌激素进入血液循环的内分泌腺。胰腺的外分泌部为小叶状多分支的复管泡状腺,成群分泌细胞组成腺泡。大部分消化酶类,包括蛋白酶、淀粉酶、脂肪酶和核酸酶,都是以无活性酶原的形式分泌,进入十二指肠后再被激活成为有活性的

[收稿日期] 2004-06-20 [修回日期] 2004-12-22

维普资讯 http://www.cqvip.com

酶。胰腺的内分泌细胞分布于郎格汉斯胰岛内，胰岛为紧密的球团状组织，嵌于外分泌腺中。内分泌细胞分为四种基本类型：分泌胰高血糖素的α细胞、分泌胰岛素及其拮抗剂（支链淀粉）的β细胞、分泌生长抑素的δ细胞以及分泌胰多肽的PP细胞。内分泌细胞在胰腺细胞总数中占一个较小的比例，在成年鼠中大约只有4%[1]。

胰腺的血供十分丰富，进入胰腺的动脉血穿过各小叶后到达胰岛，然后到达邻近的腺泡，同时还有丰富的淋巴回流以及交感、副交感神经支配。有人推测，胰腺的成纤维细胞、淋巴细胞，以及包绕在大导管和壶腹括约肌外面的平滑肌细胞都是由胚芽的间充质细胞发育而来的[2]。

2 胰内分泌细胞的胚胎学起源

胰腺的内分泌细胞起源于何处？从生物进化的角度观察，胚孔类无脊椎动物没有胰腺，但在其脑中可以找到具有胰腺内分泌功能的细胞：扁形虫脑内有胰多肽分泌细胞；蚯蚓脑中有分泌生长抑素的细胞；某些种类的动物，如被囊动物和蜗牛的脑中含有分泌生长抑素、胰多肽和胰高血糖素的细胞，但没有胰岛素分泌细胞[2-3]。

胚胎发育过程中，随着分化的进行，起源于上皮细胞的胰腺内分泌细胞形成，最初作为散在分布的独立细胞而存在，并常嵌入到导管中；然后它们迁移到邻近的间充质中聚集成束，到妊娠后期就发育成了典型的胰岛。这种迁移很可能导致原始内分泌细胞中Notch信号调节的减弱，同时还使胰岛的形态结构发生了改变；另外这也会导致能对诱导信号刺激起反应的原始内分泌细胞在整个胰腺发育过程中持续存在，并在外界环境的影响下不断分化成为不同种类的内分泌细胞：第一批表达胰岛素和胰高血糖素的细胞大约是在第9.5天出现，在以后的2～3 d内，常发现有细胞同时表达这两种激素；大部分甚至所有的内分泌细胞还表达一种“PP折叠肽”，即YY肽；表达生长抑素和胰高血糖素的细胞在发育过程中出现较晚。而一些没有发育成为成熟内分泌细胞的原始内分泌细胞，则分化成为外分泌细胞或导管细胞。间充质在促进胰腺外分泌部的分化上起着决定性的作用，同时它也抑制内分泌部的分化。Golosow等发现11.5 d的小鼠的胰芽在体外培养中发育良好，但孤立的上皮在间充质缺乏的情况下将不会进一步发育和分化形成胰腺外分泌部[4]。而Scharfmann等通过对胰腺基质的体外培养证明，成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）和follistain可以替代间充质起到一定的促进胰腺外分泌部分化的作用[5-7]。

如前所述，胰腺内分泌细胞首先在体节发生中期以散在分布形式出现于靠近中线的两侧纵行中，到了体节发生晚期，则聚合形成独立的胰岛，且位于初生的十二指肠背侧。如果参与胰内分泌细胞聚合的Knynek基因功能丧失，那么中线两侧的原始内分泌细胞就不会产生。在对斑马鱼发育变化的大量观察研究中，可以检测到胰腺内分泌部的发生[8]。突变斑马鱼中，腱索中胚层的去除可使胰腺体积变小，退化为残余物，但不会导致胰腺的整体缺失，这提示脊索参与了胰腺发生；缺失轴旁中胚层的突变种斑马鱼中原始内分泌细胞也不会出现，提示轴旁中胚层可能也参与胰腺内分泌细胞的发生。

内分泌细胞最终命运决定是怎样的呢？在酶和激素的表达上，胰腺内分泌细胞与神经细胞也具有惊人的相似性。一些对胰腺内分泌部的分化有重要作用的转录因子，如Isl1, Pax4, Pax6等，同时也在神经系统的分化中得以表达，在某些情况下甚至还起着重要作用[9,10]。最近的研究报道还认为胰腺内分泌细胞和神经系统分化一样受到Notch信号途径的调控[11,12]。所有这些证据都表明，胰腺和神经系统的分化在一定程度上可能受到相似因子和机制的调节。

3 胰腺的内胚层起源

胰腺早期发育的情况是怎样呢？Wessells等在啮齿类动物早期胚胎实验研究中分别做了详尽的描述[13,14]。内胚层位于杯状结构域之外，脊索嵌于内胚层中，并共同与神经板之间形成紧密连接。第2～3体节发育成腹侧肠入口，而位于大约13体节的胚胎组织，将中肠引至腹侧并帮助其封闭；大约在这时，脊索从内胚层中分离出来；约在13～20体节处，二者被背侧大动脉分隔开。在整个这一时期中，肠上皮只包含有一层柱状细胞。Sphlanchnic中胚层比较厚，环绕在新生肠的表面，但在肠背面并没有分布。在20～25体节之间，间充质包被于肠背侧，胰背芽也开始形成。腹芽的发生大约在第30体节期，其发育过程与背芽完全相同，只是时间上有所延后。早期胰腺的上皮层虽然由大量的细胞组成，但在超微结构水平上，可以发现它含有高度褶皱表面结构和与肠管相延续的基底膜。

胰基质的体外培养实验可用于探索胰腺的发育过程。实验表明源自于20～25体节的位于肝背侧的背侧凸起在体外培养中是形成高比例腺泡的区域，而来源于任何一面的肠段则并不形成如此高比例的腺泡。Pictet等证实胰腺内、外分泌细胞在体外培养中均源自于孤立的上皮，并且这两种细胞在血管和神经形成之前就可以发源于隔离的基质，这表明与稍后出现的组织的相互作用并不是胰腺内、外分泌部分化的必要条件。综合前面所述的Andrew的实验，都表明胰腺内分泌细胞来源于内胚层上皮，而且上皮组织中确实存在原基可以分化成为胰腺内、外分泌成分。

[参考文献]

[1] Githens S. The pancreatic duct cell: proliferative capabilities, specific characteristics, metaplasia, isolation and culture [J]. Pediat Gastroenterol Nutrition, 1988, 7(5):486－506.

[2] Slack JM. Developmental biology of the pancreas[J]. Development, 1995, 121(12): 1569－1580.

[3] Andrew A. An experimental investigation into the possible neural crest origin of pancreatic APUD (islet) cells [J]. J Embryol Exp Morph, 1976, 35(8):577－593.

[4] Frédéric B, Francesco A, Regine S, et al. Pancreas development in zebrafish: early dispersed appearance of endocrine hormone expressing cells and their convergence to form the definitive islet [J]. Developmental Biology, 2001, 230(2):189－203.

[5] Miralles F, Czernichow P, Scharfmann R. Follistatin regulates the relative proportions of endocrine versus exocrine tissue during pancreas development [J]. Development, 1998, 125(9):1017－1024.

[6] Le BS, Miralles F, Basmaciogullari A, et al. Fibroblast growth factor 2 promotes pancreatic epithelial cell proliferation viafunctional fibroblast growth receptors during embryonic life [J]. Diabetes, 1998, 47(7):1236－1242.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[7] Miralles F, Czernichow P, Ozaki K, et al. Signaling through fibroblast growth factor receptor 2b plays a key role in the development of the endocrine pancreas [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(10):6267-6272.
[8] Frédéric B, Francesco A, Regine S, et al. Pancreas development in zebrafish: Early Dispersed appearance of endocrine hormone expressing cells and their convergence to form the definitive islet [J]. Developmental Biology, 2001, 230(2):189-203.
[9] Helena E. Developmental biology of the pancreas [J]. Diabetes, 2001, 50(1S):5-9.
[10] Le Douarin NM. On the origin of pancreatic endocrine cells[J]. Cell, 1985, 53(2):169-171.
[11] Lewis J. Neurogenic genes and vertebrate neurogenesis [J]. Curr Opin Neurobiol, 1996, 6(1): 3-10.
[12] Beatus P, Lendahl U. Notch and neurogenesis [J]. J Neurosci Res, 1998, 54(2):125-136.
[13] Wessells NK, Cohen JH. Early pancreas organogenesis: morphogenesis, tissue interaction, and mass effects [J]. Dev Biol, 1967, 15(3):237-270.
[14] Pictet RL, Clarke WR, Williams RH, et al. An ultrastructural analysis of the developing embryonic pancreas [J]. Dev Biol, 1972, 29(7): 436-467.

(编辑:蒋登金)

肿瘤血管生成抑制剂的研究进展

Research progress of tumor angiogenesis inhibitor

王 继,周洪伟 (重庆医科大学附属第二医院普通外科,重庆 400010)

[关键词] 肿瘤;血管生成抑制剂
[中图分类号] R730.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)05-0343-02

70年代初,Folkman提出肿瘤生长依赖于血管形成的概念。随之国内外大量研究证明肿瘤血管生成与肿瘤生长、侵袭和转移等特性密切相关,从而产生了肿瘤血管生成抑制疗法。因此,以肿瘤血管生成为靶点,开发肿瘤血管生成抑制剂(tumor angiogenesis inhibitor)在抗肿瘤治疗中已成为一个研究热点。目前大部分肿瘤血管抑制剂仍处于I、期临床实验阶段[1],部分进入Ⅲ期临床实验,并取得较理想的疗效。本文对几类常用的肿瘤血管生成抑制剂作一介绍。

1 抑制基底膜降解的药物

该类抑制剂可以与金属蛋白酶的锌指结构结合而抑制其活性,从而防止细胞外基质的降解和基底膜的破坏,抑制肿瘤血管生成。目前有天然的基质金属蛋白酶(MMP)抑制物,如neovastat;人工合成的MMP抑制物,如Marimastat(BB2516)、AG-3340等。马立马司他(Marimastat,BB2516)是第1个用于治疗肿瘤并已进入各期临床实验的MMP抑制药。使用第二代口服制剂marimastat治疗232例结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌患者,每日5~50 mg,连续4周,发现血清中相应的肿瘤标志物CAl25、CAl99、前列腺特异抗原(PSA)和癌胚抗原(CEA)均降低。其主要副作用是剂量时间依赖性骨骼肌疼痛及乏力,停药一段时间后可恢复正常。Ⅲ期临床实验用于胰腺癌、非小细胞肺癌等[2]。普利司他(Prinomastat,AG-3340)在 期临床实验中,47例肺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌、黑色素瘤病人分别接受了5、10、25、50、100 mg剂量的治疗,每个剂量组都有2~3例病情稳定,还有3例瘤体明显缩小。目前Ⅲ期临床实验用于非小细胞肺癌、前列腺癌等[3]。Neovastat是从鲨鱼软骨中提取的自然产物,为天然的MMP抑制药,现作Ⅲ期临床实验,用于非小细胞肺癌[4]。

2 直接抑制内皮细胞的药物

该类抑制剂直接作用于内皮细胞,抑制内皮细胞的增殖和(或)促进其凋亡。O-(氯乙酰-氨甲酰基)烟曲霉醇即TNP-470,是烟曲霉素的半合成类似物,可以抑制多种血管内皮细胞,对正常体细胞没有影响,并因其高效低毒颇受人们关注。现已广泛的投入到对乳腺癌、结肠癌、肾癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤的临床实验中。36例晚期肿瘤患者经TNP-470治疗后肿瘤的生长不同程度的受到抑制,生存期延长[5]。现已进入临床 期试验。但TNP-470半衰期短,血中仅能持续数分钟,故其用药方式和药品生产方面还需改进。常见不良反应为乏力、恶心及神经衰弱症状。血管抑素具有特异性抑制血管内皮细胞增殖的作用,Moser等发现血管抑素可与血管内皮细胞表面的ATP合酶α/β亚单位结合,抑制其活性,从而抑制血管生成[6]。国外研究报道内皮抑素与血管抑素联合应用具有协同作用,倍增效果[7],与其他治疗方式如放疗、化疗联合应用亦具有明显的协同作用。

3 抑制血管生成因子活化的药物

该类抑制剂通过选择性地抑制一种或几种血管生成因子或通过阻断其受体而发挥作用。VEGF能够特异性地刺激血管内皮细胞增殖和血管生成,增加血管通透性,因此是血管治疗中的主要靶分子。抗VEGF单克隆抗体可以直接抑制VEGF。Borgstrom等研究发现,抗VEGF抗体可抑制前列腺癌的新生血管形成,并且抑制肿瘤生长[8]。Avastin是Genentech公司开发的抗VEGF单抗,目前已在美国批准上市。有800个结肠直肠癌病人参与了Avastin的临床测试,证实在标准化疗之外再服用Avastin的病人比那些只接受化疗的病人,在研究期间的生存机

[收稿日期]2004-04-23 [修回日期]2005-06-30