维普资讯 http://www.cqvip.com

第21卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.3
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

215-218

基底膜在乳腺良、恶性病变中的分布及意义

——免疫组织化学及超微结构研究

儿童医院 唐 颖 病理教研室 米 杲

提 要 本文应用抗Ⅳ型胶原和层粘连蛋白(LN)免疫组化和电镜观察全部184例乳腺病变(其中乳腺癌91例，良性病变93例)的基底膜(BM)分布状态，包括乳腺病、硬化性腺病、上皮增生、纤维腺瘤、乳头状瘤，导管内癌和浸润癌。所有良性病变及导管内癌中，BM完整分布于上皮与间质交界处；而所有浸润性癌癌巢周没有或仅有变细，断裂的BM残留；浸润性导管癌组织学分级与BM分布变化无关；Ⅳ型胶原与LN显示BM的效果无明显差别。上述结果提示：BM分布规律有助于鉴别乳腺良性病变、原位癌与浸润癌。BM缺乏是癌组织发生浸润的一种因素。

关键词 乳腺病变；免疫组织化学；基底膜；超微结构 乳腺肿瘤
中图分类号 R737.9o2 R556·802

(6)

基底膜(Basemenl Membrane BM)主要由Ⅳ型胶原、层粘连且白(LN)和硫酸乙酰肝素且白聚糖等物质组成，其特异性抗体经免疫组织化学方法在光镜水平显示BM较传统组化方法更具特异性及敏感性。恶性肿瘤BM在数量、形态结构和功能上与正常组织差异很大。以往对乳腺肿瘤BM的专门研究主要限于光镜水平下定性观察，本文对184例乳腺良、恶性病变(其中乳腺癌91例，良性病变93例)用免疫组织化学方法检测Ⅳ型胶原和LN，并结合超微结构进行研究，以期探讨BM分布的变化规律及其与乳腺癌生物学行为之间的关系。

1 材料与方法

乳腺良、恶性病变184例。(良性病变包括：腺病27例，上皮增生23例，硬化性腺病4例，乳头状瘤9例及纤维腺瘤30例；乳腺癌包括：管内癌7例，浸润性导管癌44例，浸润性导管癌体管内癌9例，髓样癌15例，粘液腺癌11例、乳头状癌2例及大汗腺样癌3例)。127例甲醛固定、石蜡包埋切片、HE及Ⅳ型胶原ABC法染色，57例新鲜组织液氮或恒冷切片机中速冻及冰冻切片，HE及LN ABC染色。抗Ⅳ型胶原单抗由Dako公司购买，抗LN免抗体由德国Munchen大学Schleicher教授惠赠。31例常规电镜制样，H－600型透射电镜观察。

病变按Millis等提出的标准分类[1]，按Scarff Bloom－Richardson(SBR)标准组织学分级[2]。光镜下BM完整性判别及计量：逐一累计每例切片中和各独立癌细胞团巢数和片状癌巢中独立分布的间质"岛"数及其周围BM实际分布量，分别计算BM缺乏、部分缺乏和完整三种状态的数。(附图)。根据BM显色程度以弱阳性，阳性和强阳性表示。本实验采用铁和检验统计处理。

2 观察结果

2.1 光镜观察

2.1.1 BMⅣ型胶原与LN分布比较

两种抗体对乳腺各良性病变腔上皮及肌上皮细胞下BM均显示阳性，呈连续环状分布。对浸润性导管癌癌巢BM缺乏、部分缺乏和完整三状态Ⅳ型胶原和LN各阳性数进

维普资讯 http://www.cqvip.com

行比较(表1)，结果显示两种BM抗原分布无显著差异($P>0.05$)，故下述各类乳癌均以两种抗原合并统计分析。

2.1.2 良性病变中上皮细胞BM分布

27例乳腺腺病的增生腺管、腺泡BM完整，呈连续均匀细线状，局部偶增厚(图1)。4例硬化性腺病增生导管及其周围肌上皮细胞均围以完整纤细、弱阳性的BM，受挤压变形的腺腔周、BM变狭窄或不规则。23例上皮增生包括桥接状、乳头状、筛网状和实巢状增生；其大小导管BM全部连续围绕肌上皮细胞外，呈均细状或均匀增厚、分枝分层。9例乳头状瘤扩张的导管及乳头纤维血管间质周BM连续线状分布，后者可与血管BM融合而显强阳性。30例纤维腺瘤的腺管BM连续细线状，在部分腺上皮萎缩消失处，相邻两条BM常重叠。各良性病变上皮细胞内外未见阳性物存在。小腺管、腺泡BM光滑纤细、染色阳性；较大导管BM呈光滑线状或锯齿状结构嵌入上皮细胞间，染色强阳性。

表1 浸润性导管癌癌巢BM两抗原分布变化[癌巢数(%)]

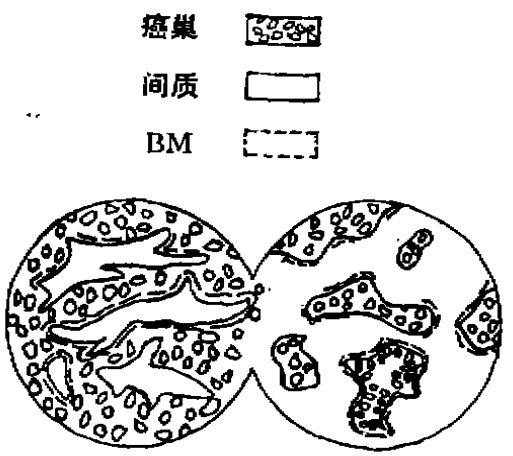
抗原类型	例数	缺乏	断裂	完整	合 计
LN	15	7693(91.42)	683(8.12)	39(0.46)	8415
Ⅳ型胶原	19	12619(91.62)	1095(7.95)	59(0.43)	13773

$x^2=0.24$ $P>0.05$

表2 各型浸润性乳腺癌癌巢BM分布变化[癌巢数(%)]

类型	例数	缺乏	断裂	完整	合 计
浸润性导管癌	44	20312(91.55)	1778(8.01)	98(0.44)	22188
浸润性导管癌伴管内癌	9	3888(52.82)	2644(35.92)	829(11.26)	7361
髓样癌	15	4548(90.85)	445(8.89)	13(0.25)	5006
粘液腺癌	11	3178(98.21)	58(1.79)	0(0)	3236
大汗腺样癌	3	238(51.74)	210(45.65)	12(2.61)	460
乳头状癌	2	413(77.2)	102(19.07)	20(3.74)	535

$x^2=1869.0536$ $P<0.005$



附图 纤维间质"岛"计数 癌巢计数

2.1.3乳腺癌BM的分布

7例管内癌导管周围BM均完整(图2)，但粗细不均且分层。44例浸润性导管癌，绝大多数癌巢均缺乏BM(图3)偶见残存极少量厚薄不均，碎片状，节段状或裂隙状的BM；其中20例见个别癌巢BM完整。体积较大或腺管结构完整的癌巢BM常多见，而体积较小或腺管结构不明确的癌巢BM常缺

维普资讯 http://www.cqvip.com

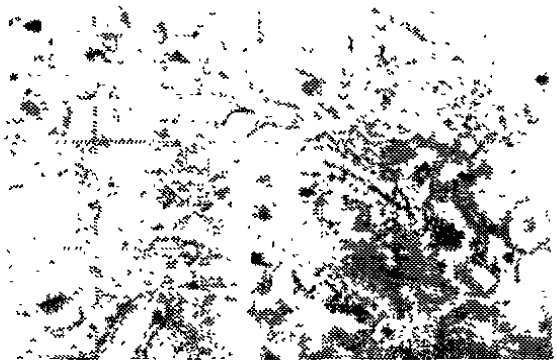


图1　乳腺腺病大量增生的腺泡及腺管周围BM呈连续线状分布，Ⅳ型胶原染色×40

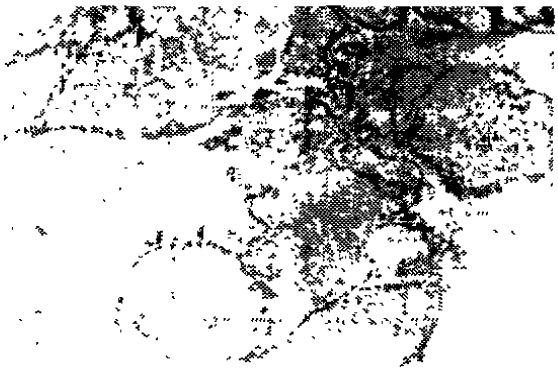


图2　乳腺导管内癌癌巢周BM完整，线状分布。LN染色×100

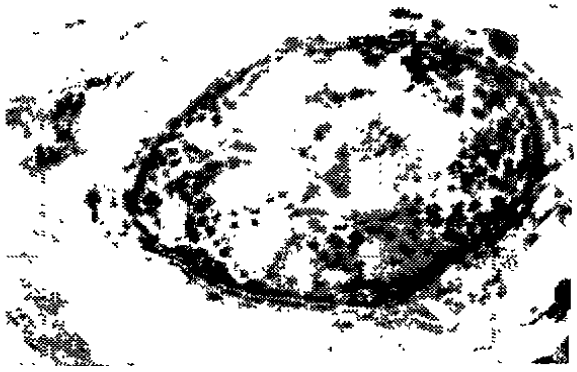


图3　乳腺浸润性导管癌各癌巢周无BM分布。Ⅳ型胶原染色　×100



图4　见一浸润性导管癌癌细胞部分胞质突起，其周BM节段状、碎片状分布，厚薄不均，可见致密层处于崩解状态。×20000

乏;浸润间质不规则小癌巢无BM。9例浸润性导管癌伴管内癌，管内癌成分BM连续分布，浸润癌成分癌巢多无BM。15例髓样癌片状癌组织内纤维间质"岛"和周边小癌巢BM常缺乏，偶见残留裂断状BM，5例见极少BM分布完整的小癌巢。11例粘液腺癌大多缺乏BM，2例偶见纤细短线状BM残留。3例大汗腺样癌多数癌巢BM缺如。2例乳头状癌绝大多数乳头纤维血管间质轴心周围与癌巢缺乏BM，有时可见呈断节、裂隙、增厚及走行扭曲状的BM。各型浸润性乳腺癌癌巢BM分布变化见表2。

2.2　超微结构观察

9例良性病变，腺泡及导管BM连续分布，基板致密层和稀疏层清晰，密度厚度均一，沿肌上皮或腔上皮细胞质膜外缘平行分布并与半桥粒相连。腺病和纤维腺瘤BM致密层常不规则增厚并分枝分层，与细胞膜之间可见一些短丝状结构并列横跨稀疏层。

各型乳腺癌绝大多数癌细胞周BM缺如，质膜直接接触其下间质。粘液腺癌、髓样癌;浸润性导管癌、乳头状癌及大汗腺样癌可见残留的BM致密层断裂、厚薄不均或增厚、结构模糊呈崩解状态(图4)。硬癌癌细胞周

维普资讯 http://www.cqvip.com

BM结构消失，其外胶原纤维密集区可见稀疏溶解现象。

3 讨论

3.1 免疫组化显示基底膜的特点

Ⅳ型胶原和LN是BM特有的结构成分，能用免疫组化法将其准确灵敏地显示出来，比常规组化法更具优越性。本文以免疫组化结合电镜观察乳腺病变，两者结果吻合。文献报导[3]Ⅳ型胶原与LN染色效果均佳，本实验亦证明，尽管Ⅳ型胶原与LN分别采用石蜡包埋和新鲜冰冻组织，但两种抗原显示效果无显著差别。

3.2 BM与乳腺病变的关系及其在临床病理上的作用

Ⅳ型胶原与LN免疫组化和电镜观察结果均显示所有良性病变BM完整分布，增生性病变、硬化性腺病及乳头状瘤中BM依然完整[4-6]。导管内癌及浸润性导管癌管内癌成分的BM连续围管分布，在癌细胞局部浸润处BM缺如。浸润性导管癌伴管内癌BM阳性率相对最大（<0.05），粘液腺癌最小（<0.05），髓样癌与浸润性导管之间无明显差异（>0.05）。大汗腺样癌及乳头状癌例数少，未予统计。免疫组化和电镜均显示各型浸润癌绝大部分癌巢缺少BM，易与良性病变及原位癌鉴别。浸润性导管癌SBR各分级间BM分布量无差别（<0.05），提示BM数量变化与癌组织细胞异形性大小无平行关系。上述结果与文献报道[4-7]大致相同，但以往文献皆仅限于单一光镜或电镜的描述性观察，本文以光镜下和各乳癌癌巢数为观测点，结合超微结构变化，从量的变化上详尽分析了BM分布差异，提示尽管乳腺癌可有BM，但大多数癌巢缺乏BM可视为浸润性乳腺癌的一种标志，具有实际意义。

2.3 BM分布与乳腺癌浸润的生物学意义

BM具有复杂的生理功能。通过LN与LN受体和整合且白结合[8]，对细胞起粘着支持作用，对特定组织结构起聚集局限作用。浸润性癌中绝大部份癌巢无BM围绕，说明癌组织旺盛生长和浸润特性与BM对细胞群体聚集约束作用极不协调，通过对BM酶性破坏以消除原有BM的束缚，或借助癌细胞降低、丧失自身合成、构筑BM有能力以适应其自由生长浸润需要[9,10]。由于存在异质性，同一癌组织中不同癌细胞群体生长浸润能力不同，因而受BM束缚程度亦不相同，故对BM破坏及合成、构筑能力之丧失程度也有差别。从这个意义上讲，我们认为，癌细胞丧失或部分丧失合成、构筑能力，引起BM缺乏和部分缺乏，不能仅仅被看成是在癌组织生长过程中一个可有可无的伴随现象，而应是能促进癌组织发生转移的复杂多步骤过程中的诸多因素之一。

参考文献

1. Sternberg SS.Diagnostic surgical pathology,Volume 1.New York:Raven Press.1989; P253,131
2. Bloom H J G,et al.Br J Cancer 1957;11:359
3. Wetzels R H,et al.Am J Pathol 1989;134(3): 571
4. Tsubura A,et al.Virchows Arch A 1988;413 (2):133
5. Charpin C,et al.Histopathology 1989;14(1): 47
6. Willebrand D.et al.Histopathology 1986;10:1231
7. Md C C,et al.Human Pathology 1986;17:355
8. Hynes RO,Cell 1987;48:549
9. Monteagudo C.et al.Am J Pathology 1990; 136(3):585
10. Liotta LA,et al.Ann Rev Biochem 1986;55: 1037

（收稿日期 1995－12－15）

（下转第228页）