维普资讯 http://www.cqvip.com

子宫内膜非典型增生与高分化腺癌基底膜Ⅳ型胶原免疫组化检测及电镜研究

病理学教研室 赵 涌 彭真年 李圆圆

提 要 应用免疫组化ABC法，对29例子宫内膜非典型增生和32例子宫内膜高分化腺癌进行了Ⅳ型胶原、CEA及乳铁蛋白对比检测。结果显示：非典型增生基底膜Ⅳ型胶原阳性表达为25/29，阳性物呈连续线状包绕腺体；高分化腺癌阳性表达为8/32，阳性物为间断不连续的片段。作者对Ⅳ型胶原、CEA及乳铁蛋白这三种免疫标记物在鉴别非典型增生与高分化腺癌中的意义作了分析，并对这两类病变各自的主要超微结构特点作了观察及讨论。

关键词 子宫内膜腺癌；子宫内膜非典型增生；免疫组织化学；电镜
中图分类号 R737.33

子宫内膜非典型增生为子宫内膜的癌前病变，它与一部分浸润不太明显的高分化腺癌在常规HE染色的病理组织切片上往往难以区别。本文对上述两种病变进行了基底膜Ⅳ型胶原、CEA及乳铁蛋白检测，并通过电镜观察了两者超微结构的特点，以探讨这几种免疫标记物及电镜在鉴别诊断中的意义。同时对基底膜的改变与腺癌早期浸润过程的关系作了讨论。

1 材料和方法

从本教研室1982～1993年间子宫内膜病变中选择高分化腺癌32例，非典型增生29例（重度24例，中度5例，均为手术切除子宫后组织学上证实无间质浸润者），另取一般性增生过长及正常增生期内膜各5例作对照。所有病例的石蜡包埋组织4μm厚连续切片，采用ABC法分别进行Ⅳ型胶原、CEA和乳铁蛋白免疫组化染色，DAB显色，抗体试剂为Dako公司产品。此外，对所有病例作了PAS组化染色。电镜样品9例，其中高分化腺癌5例（2例为福尔马林固定的组织），重度非典型增生2例，正常增生期内膜2例，经4%戊二醛固定，1%锇酸后固定，制样后置于H-600型电镜下观察。

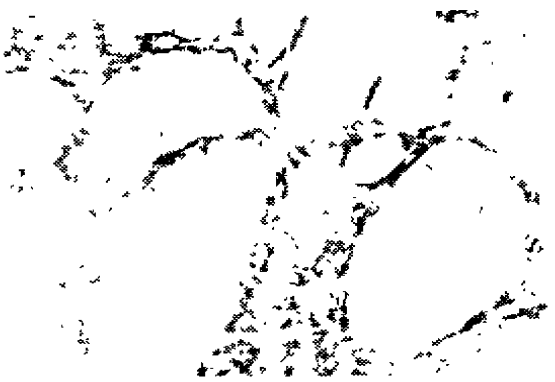


图1 非典型增生腺体基底膜，Ⅳ型胶原呈连续线状，包绕腺体，ABC法×200

2 结果

2.1 免疫组织化学染色 见表。

Ⅳ型胶原阳性反应物见于腺体基底膜内，25/29的非典型增生病例阳性，阳性反应物围绕腺体周围呈连续线状（图1），少数腺体局部可有小裂口或缺失，但上皮组织无突破基底膜向间质浸润生长的现象。8/32的高分化腺癌见阳性反应，阳性物为腺体基底膜内

维普资讯 http://www.cqvip.com

间断不连续的线段且厚薄不均，即使腺体轮廓完整，无明确浸润，基底膜Ⅳ型胶原亦可出现明显的缺损、断裂(图2)。



图2 高分化腺癌基底膜.Ⅳ型胶原阳性物呈不规则.厚薄不均的残段。 ABC法×200

CEA阳性物分布在腺上皮胞浆内，17/32的高分化腺癌及8/29的非典型增生病例见阳性反应，前者以中到强阳性反应者居多，后者均表现为弱阳性反应，两者阳性率差异具有显著性(x^2检验，$P<0.05$)。

乳铁蛋白阳性反应物见于15/32的高分化腺癌的细胞浆内，非典型增生病例中3/29可见腺上皮内散在弱阳性反应，且阳性细胞主要分布在腺体明显不规则、上皮异型性较大的区域。两组病变乳铁蛋白阳性率差异具有非常显著性(x^2检验，$P<0.01$)。

2.2 电镜观察

正常增生期内膜：腺上皮排列整齐，细胞大小较一致，细胞顶面可见纤毛，微绒毛较多。线粒体丰富，大都呈圆球形，线粒体嵴发育好。核卵圆形，核膜光滑，偶见小的浅凹。基板薄均匀、连续，略有起伏。

非典型增生内膜：上皮排列稍不规则，细胞大小不一，细胞顶面纤毛易见，微绒毛增多、密集，形态细长。线粒体丰富，有轻到中度肿胀，胞浆内微丝束沿细胞纵轴排列。核卵圆，部分胞核体积增大，核膜出现凹陷、切迹。基板厚薄均匀、连续，偶见微小缺损或裂口。上皮底部胞质无突起。

高分化腺癌：上皮细胞大小不一，排裂紊乱，腺腔结构清楚。细胞表面纤毛偶见，有2例未见纤毛，微绒毛稀疏，数量显著减少且发育不良，呈短棒状(图3)。线粒体丰富，肿胀扩张，嵴少而短。有3例见到胞浆内微丝，呈紊乱排列。核多为不规则卵圆形，核浆比大，核膜凹陷、切迹深，2例见核内细胞浆包涵体形成。基板厚薄不均，部份区域基本完整，但可有小缺损或局部断裂，在浸润明显处，基底膜缺失，仅残留少许片段或被破坏呈不规则颗粒状。上皮细胞底部胞质呈微足状突起(图4)。

表 Ⅳ型胶原、CEA和乳铁蛋白在宫内膜病变中的分布

组织学类型	n	Ⅳ型胶原				CEA					乳铁蛋白				
		−	+	++	%	−	+	++	+++	%	−	+	++	+++	%
高分化腺癌	32	24	8	0	25	15	7	8	2	53	17	12	2	1	47
不典型增生	29	4	3	22	86	21	8	0	0	28	26	3	0	0	10
增生过长	5	0	0	5	100	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
正常增生期	5	0	0	5	100	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0

Ⅳ胶原：++，完整包绕腺体；+，间断线状；−，阴性

CEA、乳铁蛋白：+++阳性细胞>50%；++，阳性细胞25−50%；+，阳性细胞<25%；−，阴性

维普资讯 http://www.cqvip.com

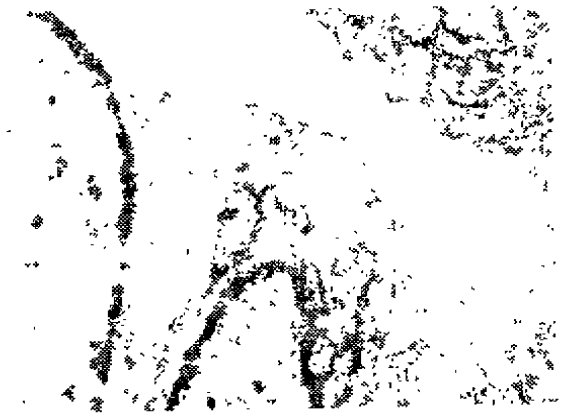


图3 腺癌细胞顶面纤毛缺乏、微绒毛稀少、呈短棒状、核浆比大、细胞大小不一。 EM×1700



图4 腺癌上皮基底面胞质突起呈微足状，基板破坏呈细颗粒状。 EM×2500

3 讨论

子宫内膜非典型增生，特别是重度非典型增生与高分化腺癌两者最可靠的鉴别点是后者出现间质或肌层内浸润生长[1]。但组织取材少的诊断性刮宫的病例，常规HE染色切片上往难以确定有无浸润生长，癌与非癌的界限无法划清。结合本组免疫组化染色及电镜观结果对这两种病变各自的表现特点作以下讨论。

基底膜包括基板、基质和网状纤维。基板主要由Ⅳ型胶原和层粘连蛋白构成，为基底膜的特异成份，主要由上皮细胞合成。基质及网状纤维属非特异成份。基底膜的完整与否，是判断肿瘤生物学行为的一个重要依据。恶性肿瘤细胞分化不成熟，自身合成基底膜物减少或产生胶原酶等使基底膜分解增强，导致基底膜完整性破坏，甚至缺如，从而表现出浸润生长的生物学行为[2]。本实验表明，非典型增生和良性增生期内膜腺体基底膜完整无损，提示基底膜的合成、分解处于正常平衡状态，某些非典型增生局部偶尔出现小缺损、断裂可能是浸润将要发生的一种表现。高分化癌大都Ⅳ型胶原缺如或残缺不全，即使腺体轮廓基本完整，其基底膜Ⅳ型胶原的完整性往往已遭到不同程度的破坏。相比之下，在PAS组化染色的切片上，不少显然不存在基底膜的浸润性癌巢周围也可见到PAS阳性物存在，可能PAS对结缔组织中非特异糖蛋白着色有关[3]。结果提示，Ⅳ型胶原是一种较敏感的判断肿瘤早期浸润行为的免疫标志物，在鉴别子宫内膜非典型增生与高分化腺癌方面有较大实用价值。

Tsionou等[4]报告子宫内膜非典型增生中CEA检出率为73%，内膜腺癌CEA检出率为83%，并认为CEA作为区别这两者的标志物是不可靠的。本组非典型增生CEA阳性率为28%，腺癌CEA阳性率为53%，两组阳性率差异统计学上具显著性($P<0.05$)，阳性强度上，后者中到强阳性多，前者全为弱阳性。结果提示，腺癌异型增殖程度大，CEA阳性细胞数量多、分布广。当宫内膜高度增生的腺上皮内如CEA呈广泛分布的强阳性时，对诊断子宫内膜腺癌有一定参考作用，但不是特异指标。

乳铁蛋白属铁结合蛋白成员之一，正常情况下存在于乳腺、十二指肠等处上皮细胞内[5]。据Tsionou等报告，铁蛋白在子宫内膜腺癌组织中检出率显著高于非典型增生[4]。但乳铁蛋白在子宫内膜增殖病变中的分布情况尚未见报道。本组病例，随着宫内膜异

维普资讯 http://www.cqvip.com

型增殖程度增加，出现非典型增生时，乳铁蛋白阳性反应才开始出现，而腺癌阳性率又高于非典型增生($P<0.01$)。结果提示，乳铁蛋白是子宫内膜上皮细胞分化不成熟的标志物，非典型增生与内膜腺癌中部分病例上皮组织具有产生乳铁蛋白的能力，乳铁蛋白检测有助于从总体上区别这两种病变，但对具体个别病例的鉴别意义不大。

在超微结构上，有作者认为子宫内膜非典型增生与高分化腺癌最突出的差别在胞核形态结构的改变[6]。Thrasher等[7]则认为这两类病变未见有什么特殊结构改变以资区别。但经仔细观察后我们发现这两者仍存在以下几点差别：(1)腺癌细胞表面结构发育不良，出现纤毛减少或缺如，微绒毛显著减少，短棒状，说明癌细胞异型增殖，退行发育。非典型增生基本处于成熟增殖状态，细胞表面结构发育良好。(2)腺癌细胞核呈明显多形性，核膜凹陷反折较深，可有假包涵体形成。核的这种改变增加了核、浆接触面积，以适应肿瘤细胞代谢旺盛，核内外物质交换增加的需要。非典型增生核形态变异较小，也见不到核内假包涵体。(3)腺癌基底膜破坏明显、断裂、缺失、厚薄不均等，上皮细胞底部胞质微足状突破基底膜浸润间质，这些改变是因癌细胞合成基底膜物能力降低，分解过程加强所致。非典型增生基底膜完整连续，均匀，无浸润现象，偶尔出现小裂口有可能是浸润前期或浸润即将出现的表示。电镜下基底膜的变化与免疫组化检测Ⅳ型胶原的结果表现相吻合。两方面同时检测观察对判断非典型增生或高分化腺癌准确性更高。

参 考 文 献

1. Longaere T.A,et al.Am J Surg Pathol 1995;19:371
2. 张王海、等.临床与实验病理学 1990;6(4):234
3. Sanford HB,et al.Lab Invest 1983;49(2):140
4. Tsionou C.et al.Gynecol Oncol 1991,41:193
5. Mason D Y and Taylor C R.J Clin Pathol 1978;31:316
6. 姜 宏，陈碧魂.第一军医大学学报 1991;11(3):239
7. Thrasher Tand Richart RM.Cancer 1972;29:1713

(收稿日期1995－11－02)

IMMUNOHISTOCHEMICAL AND EM STUDIES ON ENDOMETRIAL ATYPICAL HYPERPLASIA AND WELL DIFFERENTIATED ADENOCARRCINOMA

Zhao yong,et al

Dept. of Pathology

The ABC immunohistochemical metheod was performed on 29 cases of emdometrial atypical hyperplasia (AH) and 32 cases of well differentiated carrcinoma (WDCA) to detect collagen Ⅳ,CEAand lactoferin ,The results indicated that 25/29 AH cases had intact epithelial basement membranes with Linear staining of collagen Ⅳ,and 8/32 WDCA lessions had disrupted basement membranes with fragment staining of collagen Ⅳ. CEA, Lactoferrin strong staining were found mainly in WDCA cells, with weak reaction seen in AH cells. The reslts surggest(下转第114页)