维普资讯 http://www.cqvip.com

339-342

第 20 卷 第 4 期　　重庆医科大学学报　　Vol.20 No.4

1995　　ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING　　1995

乳腺肿瘤，乳腺疾病，基底膜，结构，乳腺

基底膜结构与乳腺疾病

R737.902
R6558

病理教研室　唐　颖　综述　　米　桑　审校

中图分类号　R3 361

基底膜（Basement membrane，BM）是细胞外基质中一种特殊结构。随着免疫学、分子生物学的发展及其相应技术不断进步，对BM分子基础、结构特征与功能有了更加入了解，也使探讨肿瘤与BM的关系成为可能。乳腺疾病类型复杂，其临床病理学涉及很多鉴别诊断问题，系统深入研究乳腺疾病中BM变化规律，有助于该问题的解决以及对肿瘤浸润机制的分析。现将近年来上述几方面有关BM的研究结果综述于下。

1. 基底膜结构的研究

BM是分隔组织中内皮细胞、上皮细胞、间皮细胞、滑膜、肌纤维、脂肪细胞、神经纤维及其周围间质组织的薄层基质，主要成份是糖蛋白、蛋白质和糖胺多糖。在细胞粘着、选择性通透、组织支架与形态构成等方面，BM具有重要作用。光镜下为均质状薄层结构，电镜下[1]由基板和网板组成。基板分为①稀疏层：紧邻细胞膜的一层电子密度稀疏带；②致密层：稀疏层下一种无定形随意排列、直径3～4mm的细丝与基质组成的电子密度致密层。两层均厚40～60nm。

BM主要结构成份有Ⅳ型胶原、层粘连蛋白（Laminin，LN）、酸酸乙酰肝素蛋白聚糖（HSPG）、内肌动蛋白、纤维连接蛋白、Ⅶ型胶原以及LH39、19－DEJ－1、KF－1、AF－1、AF－2和Bullous pemphigoid抗原等物质，其中内肌动蛋白和纤维连接蛋白也见于结缔组织中。

1.1 Ⅳ型胶气[2]，特异地存在于BM中，由上皮、内皮及肌纤维母细胞产生。其分子由四个原胶原分子聚合而成，在致密层中形成一种独特的六角形网络状结构，该结构具有很强的抗细胞通透性和不溶性，是BM主要结构成份和骨架。恶性肿瘤能分泌专一性Ⅳ型胶原酶使之降解[3]。

1.2 LN[2,4,5]特异地存在于BM中，主要分布于稀疏层，是一种分子量950kDa糖蛋白，分子呈不对称十字形，一条长臂和三条短臂，十字交叉区含LN受体结合位点，长臂球形游离端含肝素结合位点，短臂球形游离端能与Ⅳ型胶原结合。LN由上皮、内皮、肌上皮及肌纤维产生，在BM中与Ⅳ型胶原、HSPG和其他糖蛋白结合，并通过LN受体与细胞结合作为粘着因子介导一些细胞和多种肿瘤细胞粘附于Ⅳ型胶原骨架上。LN还能与整合蛋白结合[2,6]。LN具有促上皮细胞增殖和趋化肿瘤细胞迁移作用[7]。纤维旦白溶酶能降解。

1.3 HSPG[2,4,5]：是硫酸乙酰肝素与其核心蛋白共价连接的巨型分子，一个核心蛋白可连接数百个硫酸乙酰肝素分子侧链形成蛋白聚糖分子单体，后者可聚合成巨大蛋白聚糖分子。除肌纤维、脂肪细胞、神经膜细胞、骨及软骨外，各组织HSPG的核心蛋白具有相

维普资讯 http://www.cqvip.com

同免疫源性。HSPG 位于 BM 稀疏区，对 BM 构筑和大分子物质滤过都起重要作用。某些恶性肿瘤能降解 HSPG[5]。

1.4 Ⅶ型胶原[8,9]，在 BM 网板内构成锚定原纤维主要结构成份，并借其使 BM 与结缔组织牢固相连。

1.5 LH39[10] 致少由 185KDa、185～200KDa 两条多肽链组成，上皮和内皮细胞产生，位于 BM 稀疏区和锚定纤维中，尤其半桥粒下稀疏区为多，具灵长类种属特异性和器官分布异质性，主要分布于皮肤、口腔粘膜、唾液腺、喉与食道粘膜、乳腺、输卵管、宫颈、宫内膜上皮及静脉、毛细血管等 BM，可能对细胞与间质起粘着作用。

1.6 Pemphigoid 抗原 存在于复鳞上皮 BM 稀疏层，表皮合成，分子量为 200KDa 的蛋白，可能起锚定作用。

1.7 KF－1 抗原 位于复鳞上皮 BM 致密层。

1.8 19－DEJ－1 抗原[11] 一种蛋白多糖，位于皮肤、口腔、食道、宫颈和角膜 BM 稀疏层中，在半桥粒的紧下方。

1.9 AF_1、AF_2 抗原 分布于皮肤、口腔、食道、角膜、宫颈和阴道。AF_1 位于致密层下部和紧邻致密层的下方、锚定原纤维上及其周围等网板内；AF_2 位于网板中，与锚定原纤维相连，比 AF_1 更稀疏。

上述各成份中，Ⅳ型胶原构成定形的六角形网络，LN 和 HSPG 又与其在一定位点结合，形成一种以Ⅳ型胶原为骨架的分子间相互交错的膜状结构，并通过 LN、FN、整合蛋白等受体与半桥粒、细胞膜紧密连接，通过锚定原纤维等与间质连接，具有坚韧性、膨胀性、胶性碳（$<0.5\mu m$）不通透性和不溶性。生理条件下，其各成份间含量比例，自身结构与抗原性的差异，使之具有组织、器官特异性。病理条件下，BM 结构、数量、生化性质及功能可能发生很大变化[12]，这对认识恶性肿瘤浸润、转移提供了重要的研究途径。

2 病理学研究基底膜的方法

2.1 组织化学

过碘酸雪夫氏反应（PAS）通过显示 BM 蛋白聚糖和糖蛋白显示露 BM。由于间质组织发生粘液变性以及细胞膜上存在糖蛋白，使 BM 与间质和细胞共同显色。Barsky[3]认为光镜下 PAS 阳性区与电镜下基板结构不一致，基板、网板和邻近结缔组织均含 PAS 阳性糖蛋白，故并非真正代表 BM。

Fones 六胺银法 通过游离醛基使银还原并沉淀在 BM 上而着色。但也能使周围粘液显色，当组织粘液增多时效果欠佳。

硝酸银网状纤维染色：通过银还原使网状纤维着色，BM 网板内一些胶原纤维着色而显示 BM。一些正常或肿瘤组织 BM 缺乏网板呈假阴性，有些肿瘤巢周网状纤维大量增多而呈假阳性。

2.2 免疫组织化学

随着免疫技术发展和 BM 各抗原成份分离纯化，可利用荧光素、酶、生物素等标记 BM 特异抗体显示和定位 BM。由于抗体特异性强，免疫反应敏感性高，定位精确。Barsky[13]研究提出免疫组化对 BM 识别优于组织化学法。根据标记物不同，免疫组化基本方法有免疫荧光、免疫酶法、ABC 法和 SP 法。

研究表明[14]，新鲜标本 BM 显示效果优于 10%甲醛固定后冰冻切片，后者又优于石蜡切片。各种固定液对 BM 抗原性均有影响，乙醇和冰乙酸固定后效果与石蜡切片酶消化的效果相近且佳。10%甲醛固定的切片在胃酶消化条件下才能清楚显示 BM[15]。此外胰酶、Protase、Pronase 及木瓜蛋白酶有关似作用。

2.3 常规电镜

在透射电镜下 BM 呈稀疏层低电子密度与致密层高电子密度两条清晰的带状结构和/或其下网板。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.4 免疫电镜

在BM各抗原抗体特异结合基础上，以高电子密度金属标记物或高电子密度酶性标记物标记抗体，后者与BM抗原结合而在透射电镜下显示BM。根据免疫及反应程序有包埋前、包埋后两种方法。常用标记物有[17.18]过氧化物酶、铁蛋白、胶体金等，后者效果最理想[28]。

3. 乳腺良、恶性病变中基底膜的分布

BM具有维持正常组织结构、形态的重要功能。恶性肿瘤穿破BM是浸润的开始，瘤组织侵袭性行为和其BM合成减少可导致BM异常变化。BM中一些成份还与介导或趋化肿瘤浸润、转移有关[7]。因此，研究肿瘤浸润与BM有关系、不同类型或不同亚型的肿瘤BM变化的规律具有重要意义。通过对其Ⅳ型胶原、LN、HSPG的免疫组化和超微结构研究，对乳腺良恶性肿瘤BM形态变化积累了丰富资料。

3.1 正常乳腺的基底膜[4 19 20]

光镜下，人类静止期、泌乳期和经期前后乳腺组织上皮细胞BM呈规则单线状，连续完整，粗细均匀，无分枝分层，相对较厚；复旧期BM处于生理条件下的降解状态[21]。电镜下，致密层厚度约30～70nm，单层连续沿细胞外绕行；复旧腺泡残存终末导管腔上皮BM丰富、叠层状。从质膜到致密层间，有明显丝状物从稀疏层穿过。通常不见锚定原纤维。

3.2 乳腺良性病变中的基底膜

腺病[14 16 20]：增生导管腺泡周，BM线状或宽带状连续环绕肌上皮。盲管腺病（blunt duct）[22]的腺泡尖嘴状扩大，腔上皮、肌上皮增生，其BM线状规则或者厚而弥散、连续；微腺样(Microglandular)腺病[22.23]：圆形小腺体明显不规则增生，BM连续弯曲分布；硬化性腺病[14.23]：腺管BM呈园形、卵圆形连续线状，可变扁、分层和增厚，染色浅淡。侵犯神经的增生腺管BM同样完整清晰。电镜下，各型腺病BM皆连续分布，致密层厚薄不均、分层、重叠、网板厚薄不一。硬化性腺病增生腺管BM完整而纤细，肌上皮周BM局部卷曲、分层，偶见腺上皮细胞膜突起处BM有局部小裂隙或缺失[18]。间质中散在的肌上皮周无BM。

乳腺上皮增生[10.14.16]：小导管、小管及腺泡等腔上皮增生时，BM清晰、线状、连续，电镜下腔上皮围绕一层连续厚50nm的BM。

乳头状瘤、乳头状瘤病：BM呈连续单线状、宽带状，可返迭入导管腔内。血管纤维轴心内BM亦完整。

纤维腺瘤[3 14]：电镜下，BM致密层为多层状，层数不等，可达十层，基质厚薄变异更大，致密层间为类似稀疏层透明区，厚薄不均，含低电子密度丝状物，并由无周期短小丝状物连接各致密层。腔上皮与肌上皮细胞接触处致密层为单层。管内型常见多层致密层与胶原插入相邻腔上皮细胞侧壁间；管周型常见多层大小不等的扇形致密层返迭入腔上皮细胞基部，光镜下BM单线状、清晰完整。

3.3 乳腺癌的基底膜

导管内癌[14.19.24]光镜下扩张导管的BM连续线状分布，可不规则增厚、分层、厚薄不一。BM仅位于癌组织与间质接触的癌细胞外，其间肌上皮细胞可消失[16]。Birembaut[29]等也观察到BM局部断裂孔或裂隙，但无癌细胞穿出。电镜下导管、小导管BM完整，偶有小段缺失，且厚薄不均、分枝分层[25]，可见宽窄不一的裂隙，癌细胞胞质的伪样突起可穿过裂隙伸入间质。

小叶原位癌[16.24]：光镜下扩张或闭合的小叶中每个腺泡BM完整，可见局部裂隙。在较多癌细胞附着处BM可缺失。电镜下BM完整，致密层变薄、弯曲或增厚、厚薄不均。半桥粒处可灶性增厚。可小部分缺失，但范围很小。癌细胞可直接接触致密层。

浸润性导管癌[14.16.19]：光镜下见癌巢周

维普资讯 http://www.cqvip.com

BM绝大多数缺乏，特别是侵入间质的散在癌巢明显。中、高度分化的少数癌巢可见变薄、不连续、不规则或碎片状分布的BM[24]；偶见BM增厚伴裂隙出现[19]。含导管内癌成分的侵润癌癌巢，其BM连续率高于单纯浸润癌" Scarff－Bloom－Richardson[14]乳癌组织学分级的高、中、低三级间BM分布无显著差异。Willebrand[26]等发现部分癌细胞内有LN颗粒性或弥散阳性分布，以浸润癌多见，特别位于这些癌巢前缘的细胞，LN染色深 度强于良性病变BM。电镜下[25]，不完整或完全缺失，残留少量BM致密层可增厚、分层，结构紊乱。

小叶浸润癌[16 19]：光镜下癌巢BM完全缺乏，仅腺型少数瘟巢阳性，且弱而不规则分布。一般侵入间质的瘤巢周BM为阴性。各SBR分级间BM分布无差异[7]。电镜下BM缺失或大部缺失，腺泡型见残留断裂的致密层。

小管瘤[17、29、26]：光镜下瘤巢BM多数缺乏，少数可部分缺乏或有裂隙、小孔、残留BM碎片状，变薄或不规则增厚。电镜下BM大多缺如，偶见残留且厚薄不均，不规则绕行，一般较短。Tolon等不到有小管BM呈不连续或完整分布。在裂隙处癌细胞胞质突起可穿过BM进入间质。

髓样癌[11.26]：光镜下癌巢BM几乎完全缺如，仅少数见残留片段状或裂隙状BM。电镜下BM偶见或缺乏、残留BM常卷曲、分层重叠。

腺样囊性癌[24]：光镜下所有癌组织外缘和假性囊腔内表面BM完整、清晰。电镜见致密层完整，可卷曲分层，极少缺乏。

其他：粘液腺癌BM完全缺失[16 26]。乳头状癌BM完全缺失，偶见细丝状有孔的BM。大汗腺样癌BM完全缺乏。

综上所述，BM免疫组化和超微结构研究结果表明，乳腺良性病变如腺病、上皮增生、纤维腺瘤及乳头状瘤，其腺管、腺泡BM均完整围绕上皮和肌上皮细胞连续分布，当增生腺管侵犯神经等结构时，其BM仍然完整。此外BM也可分枝分层、增厚或厚薄不均。硬化性腺病中受挤压的腺管BM可变形和紊乱，但无断裂。

原位癌包括导管内癌和小叶原位癌，其癌巢周BM基本完整，偶有局限断裂或小段缺失。腺样囊性癌的假性囊腔内、外缘BM都完整。

乳腺浸润癌如浸构性导管癌 小叶浸润癌、小管癌、髓样癌和乳头状癌等，其绝大多数癌巢周围缺乏BM，少数残留碎片状BM、分枝分层、不规则走行及卷曲状。粘液腺癌、大汗腺样癌BM完全缺如。

通过免疫组化研究表明，乳腺良性病变、原位癌与浸润癌之间、硬化性腺病与浸润癌、小管癌之间能加以鉴别。而且免疫组化比电镜更迅速、经济，可大量回顾性分析，故其不失为一种显示BM的好方法。

注：整合蛋白又名一体蛋白；integrins

参 考 文 献

1. AJD'Ardenne. J Clin Pathol 1989; 42: 449
2. 汪堃仁，等．细胞生物学．第一版。北京：北京师范大学出版社 1990年；341
3. Carlos Monteagudo, et al. Am J Pathol 1990; 136: 585
4. Schleicher. ED, et al. Lab Investigation 1989; 61: 323
5. Liotta LA, et al. Ann. Rev. Biochem 1986; 55: 1037
6. Hynes R. O. Cell 1987; 48: 549
7. Castronovo V, et al. Path. Res. Pract. 1991; 187: 201
8. Leigh IM, et al. Epithelia 1988; 1: 17
9. Leigh IM, et al. J Invest Dermatol. 1988; 90: 639
10. Almeida BM, et al. J Pathol. 1992; 166: 243
11. Jo－David Fine, J Invest Dermato 1989; 92: 825
12. Damjanov I; Virchows. Arch A. Pathol

（下转第331页）