DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.13.036
第26卷第13期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 13
2004年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2004

文章编号:1000-5404(2004)13-1219-04

综述

胃肠粘膜相关淋巴瘤的病理诊断及鉴别诊断的研究进展

Advances in the diagnosis and differential diagnosis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of gastrointestinal tract

张 伟 综述,郭乔楠 审校 (第三军医大学西南医院病理科研究所,重庆 400038)

粘膜相关组织淋巴瘤(简称MALT-淋巴瘤)属淋巴结以外与粘膜相关的一种肿瘤。以前曾被误认为淋巴组织反应性增生或假性淋巴瘤,现在已明确将它定性为一特殊类型的淋巴瘤,即粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)。是一组惰性的低度恶性淋巴瘤,但随着病情的进展淋巴瘤可以转化为高度恶性的弥漫性大B细胞淋巴瘤[1]。MALT-淋巴瘤作为一种独立的疾病,具有特殊的形态学、免疫表型和生物学特性,存在多种蛋白和基因的表达异常。检测这些异常的蛋白和基因是目前MALT-淋巴瘤较为敏感的分子生物学指标。评价这些指标与MALT-淋巴瘤的关系及临床意义,是目前许多医学工作者研究的热点。但淋巴瘤的种类繁多,分类复杂[2,3],仅小B细胞淋巴瘤就包括7种之多,这给淋巴瘤的病理诊断带来了很大困难。但正确的诊断直接决定临床治疗方案的选择和预后的评价,因而淋巴瘤的病理诊断和鉴别诊断也是研究的重点,WHO淋巴组织新分类[4]以独立疾病为分类基础,认为定义恶性淋巴瘤中每一独立疾病或类型都需要结合形态学、免疫表型、遗传学和临床特点来确定。现就胃肠MALT-淋巴瘤病理诊断和鉴别诊断的研究进展作一综述。

1 胃肠粘膜相关淋巴瘤的概念及发病机制

1.1 概念

1983年,英国学者Isaacson等[5]首次提出MALT-淋巴瘤的概念,即胃肠粘膜淋巴组织低度恶性的B细胞淋巴瘤。1997年WHO淋巴组织新分类[4]中已确定其为MALT型边缘区B细胞淋巴瘤,其本质就是滤泡边缘区B细胞淋巴瘤。所以,MALT-淋巴瘤的概念即为:在粘膜和腺体等组织发生的具有边缘区细胞分化和表型的、低度恶性的结外B细胞淋巴瘤。凡具有粘膜和上皮组织的器官都可以发生MALT-淋巴瘤。其他具有粘膜和上皮组织的器官如甲状腺、泪腺、乳腺、皮肤、眼结膜、胸腺、泌尿生殖道、呼吸道MALT-淋巴瘤的发生亦有报道[6],正常情况下缺乏淋巴组织的器官如:眼眶、硬脑膜等部位也可因炎症、自身免疫等获得粘膜相关样淋巴组织并在此基础上产生粘膜相关样淋巴组织淋巴瘤[6]。

1.2 发病机制

胃肠MALT-淋巴瘤的肿瘤细胞是起源于淋巴滤泡套区外边缘部分单核细胞克隆性增生,因此,胃肠粘膜必须具有增生淋巴组织的基础条件。但众所周知除回肠末端Peyer's小结外,在胃肠道没有固有淋巴组织。目前许多研究学者公认为:幽门螺杆菌(Hp)学说即炎症学说。首先当粘膜上皮受到Hp[7]感染时,细菌便粘附到胃粘膜表面,并产生各种酶和毒素,其中包括尿素酶、过氧化氢酶、空泡形成毒素和粘膜溶解因子等,由于粘膜上皮细胞长期受慢性炎症刺激,导致中性粒细胞和单核细胞浸润,这时定居在粘膜层内T辅助细胞可被激活,释放白介素-8、白介素-1和肿瘤坏死因子-α(TNFα),致使激活T4细胞过度辅助B细胞增殖、聚集,形成粘膜淋巴滤泡,称之为粘膜相关淋巴组织,这是机体对抗原刺激的一种免疫应答,最后导致B淋巴细胞突变,形成克隆性B淋巴瘤细胞[8]。大量流行病学资料表明Hp感染与MALT-淋巴瘤的发生密切相关,淋巴瘤患者Hp抗原感染率高达90%以上[8,9],显著高于普通人群50%的感染率。研究认为Hp感染后的急性期粘膜内炎性细胞以中性粒细胞为主,慢性期以淋巴细胞为主,并逐渐出现粘膜内淋巴细胞聚集,直至淋巴滤泡出现,有报道Hp感染者淋巴滤泡发生率达100%[10]。曾有报道在Hp清除后,MALT-淋巴瘤消退[11]。Caletti等[12]研究早期应用抗生素治疗胃肠淋巴瘤,部分患者肿瘤组织消退。但亦有报道根治Hp只能使反应性淋巴增生消失,但是MALT无变化,其机制可能为随着瘤细胞遗传学改变的不断累积,瘤细胞可由Hp导致的抗原依赖性生长转变为自主性生长,即不依赖Hp生长,转化为侵袭性、弥漫性的B淋巴瘤细胞。因此对MALT-淋巴瘤仍需积极手术治疗。其次,自身免疫性疾病也可以致淋巴组织增生,形成MALT,为MALT-淋巴瘤提供了组织学基础。如干燥综合征和桥本甲状腺炎患者常可合并涎腺和甲状腺MALT-淋巴瘤[13]。艾滋病患者易并发MALT-淋巴瘤。器官移植后长期接受免疫抑制剂治疗者本病发生率可高达2%~10%[14]。在肠道MALT-淋巴瘤中,增生的淋巴组织在抗原刺激下基因发生突变,其经典是发生在回肠粘膜固有层中的Peyer's小结边缘区细胞,自身免疫性疾病、其他抗原长期刺激肠粘膜也为MALT-淋巴瘤提供了组织学基础。但也有部分伴HP感染的胃MALT-淋巴瘤患者用抗生素治疗无效,发生在非胃肠道如泪腺、皮肤、膀胱等部位MALT-淋巴瘤与HP感染关系不密切,表明MALT-淋巴瘤真正发病原因和发病机制有待进一步被阐明。

2 诊断

2.1 临床诊断

胃肠MALT-淋巴瘤,是一组原发于胃肠道粘膜相关淋巴组

作者简介:张 伟(1974-),女,黑龙江省哈尔滨市人,主治医师,主要从事消化系统粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤方面的研究。电话:(023)68754000-72139
通信作者:郭乔楠,电话:(023)68754497
收稿日期:2003-11-26;修回日期:2004-02-14

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

织的淋巴瘤[1]，文献[15]报道，胃肠MALT-淋巴瘤发病率一般较低，约占胃肠恶性肿瘤的1%～11%，但却是胃肠非上皮性肿瘤中最常见的一种。由于胃肠MALT-淋巴瘤的预后好于胃癌、肠癌，3年生存率可达100%，5年生存率可达50%以上，甚至81.8%以上[15,16]。因而明确诊断对临床治疗具有重要的指导价值。但由于胃肠MALT-淋巴瘤的临床表现无特异性，加之对本病的认识不足，以及影像学的技术限制等原因，胃恶性淋巴瘤的误诊率一直较高，尤其是和胃癌相混淆，误诊率甚至达90%以上[17]。尽管胃淋巴瘤的临床表现不典型，但病人某些的表现和胃癌相比仍有一定的特点，如症状轻，病程长，恶病质较轻，贫血不如胃癌病人严重，消化道出血发生率较低等。MALT-淋巴瘤患病年龄11～79岁，好发年龄在50～66岁。男性多于女性，男女比例为1.5∶1[13]。胃肠道MALT-淋巴瘤多呈慢性发病过程，以胃部好发，症状视发病部位的不同而异。胃的MALT-淋巴瘤常发生于胃窦部，而肠则以回盲部最多见，其次为小肠、结肠[16]。发生在胃部的常见症状为非特异性消化不良并伴贫血、出血、及消瘦，肠部的常见症状为腹泻、便血、腹痛、及腹部包块。由于肿瘤组织成纤维反应较小，部分患者会以消化道穿孔为首发症状入院。对原因不明的腹部不适、腹部包块及消化道出血，均应考虑本病的可能性。胃肠道MALT-淋巴瘤属病情进展缓慢的低侵袭性肿瘤[15]，可数年保持局限性病灶，绝大部分患者以Ⅰ、Ⅱ期就诊，晚期可出现其他粘膜器官播散，这可能与瘤细胞亦具有正常MALT-淋巴细胞相似的归巢特性有关。本病的诊断除依据一般的临床资料外，主要根据Isaacson等[18]提出的胃肠粘膜活检病理组织学诊断标准，免疫组化分析为各种淋巴瘤类型的确诊和鉴别诊断提供了依据。

2.2 病理诊断

2.2.1 大体[19～21] 临床常以内窥镜检查为主要手段之一。肿瘤大体形态可分结节型、息肉型、弥漫型和溃疡型。结节型、息肉型肿瘤常呈巨大结节肿块或宽基底息肉状肿块向腔内隆起，表面粘膜皱襞消失或溃疡形成，有时见白苔或污物附着。溃疡型常呈堤样隆起或火山口状或树枝状，底部凹凸不平，内常有白苔或污物附着，周围粘膜出现充血水肿样改变。弥漫型胃肠道粘膜呈弥漫性隆起，表面结节不平，凹陷处有糜烂或溃疡，边缘界限不清，组织脆且易出血，与其他胃恶性淋巴瘤相似[19]，因此肉眼很难鉴别，须依靠病理诊断。

2.2.2 镜下表现 淋巴滤泡反应性增生是本病的一个特点，肿瘤细胞多数为中等偏小，胞核形状不规则或有切迹，染色质与成熟小淋巴细胞相比显稀少，无明显核仁，即所谓的中心细胞样淋巴细胞(central cytoid lymphocyte cell，CCLC)，少数为单核细胞样细胞、小淋巴细胞、分化的浆细胞和多少不等的中心母细胞，这些是最基本的组织学诊断要点。根据中心母细胞的多少，分低度恶性MALT-淋巴瘤(其中心母细胞有或无)、中度恶性MALT-淋巴瘤(其中心母细胞数量较多≥20%)和高度恶性MALT-淋巴瘤(瘤细胞以中心母细胞为主亦有一定数量的CCLC)。在MALT-淋巴瘤区域内或肿瘤边缘内可见有生发中心的滤泡，周围可见套细胞，套区外有弥漫的边缘区淋巴细胞，显示获得性MATL的特征。1/3病例可出现程度不同的浆细胞浸润，以上皮下最多，需行免疫组化检查，以区别是肿瘤性还是反应性细胞。CCL细胞浸润至上皮隐窝，破坏腺上皮和粘膜，并在腺上皮内集聚，形成淋巴上皮病变结构，即淋巴上皮病损(Lymphoepithelial lesions LEL)[18]，这一点亦是胃MALT最常见的病理改变。淋巴上皮病变常常肿胀，形成类似嗜酸细胞样的嗜酸细胞瘤。淋巴上皮病变的数量多少不一，所以应仔细寻找，用细胞角蛋白CK标记可以识别。MALT-淋巴瘤细胞具有亲上皮现象，此类淋巴细胞进入血循环后又回到上皮粘膜部位，从一处粘膜到另一处粘膜而不进入外周淋巴组织。在粘膜固有层毛细血管和后小静脉内见到淋巴瘤细胞成团浸润，称为归巢现象。肿瘤细胞侵犯肌层后常沿平滑肌间隙生长，形成波浪形或绣毯样图像，这也是本病的特点。随着病程的进展病变中出现密集成簇或成片的大B淋巴细胞，恶性度也将由低度恶性向高度恶性转化[13]。MALT-淋巴瘤的有些病变常呈多灶性生长，这也是为何有些病例切除局部病变后又复发的原因。

2.2.3 免疫组化 MALT-淋巴瘤其本质就是滤泡边缘区B细胞淋巴瘤，肿瘤性淋巴滤泡和反应性淋巴滤泡可同时存在。肿瘤细胞其免疫表型表达CD19、CD20、CD79α抗原阳性，而CD5、CD10和CD23抗原为阴性，细胞表面免疫球蛋白多为单株型IgM[21]。LCA、CD20、CD35、KB61、UCL3D3、CD5、CD10、CD43等均是用免疫组化分析方法正确诊断和鉴别诊断MALT-淋巴瘤的确切指标。温文等[22]用免疫组化双酶双标法即在一张切片上同时标记淋巴细胞和腺上皮细胞，这对MALT-淋巴瘤的诊断及定位有一定帮助。免疫组化技术有时也因组织处理不当的原因而出现假阳性，因此判断免疫组化结果必须与形态学观察紧密结合。目前也有人将免疫组化方法检测免疫球蛋白轻链限制性应用在MALT-淋巴瘤诊断中[23]，笔者认为长期保存的标本用这种方法检测免疫球蛋白轻链其结果的可靠度并不很高，应结合PCR及其他方法。本病的诊断主要靠病理确诊，对病变发生在胃肠道者主要靠内镜活检确诊，发生在非胃肠道病变则通过手术活检病理确诊，国外现主张采用以形态学和免疫学为主，结合细胞遗传学和分子生物学综合分析确诊。

2.2.4 分子遗传学表现 随着分子生物学的发展，各种淋巴瘤的遗传学特征逐渐被研究者揭示。且亦用于临床，为淋巴瘤的诊断和鉴别诊断提供了崭新的方法与手段[23]。在MALT-淋巴瘤中，研究最多的是3、7、12号染色体的改变及免疫球蛋白IgH的基因重排。约55%的病例出现3-三体型，其他亦可见7-三体型、12-三体型等。最早于1989年报道与MALT-淋巴瘤相关的最常见的染色体结构异常是染色体易位t(11；18)、q(21；22)[1]，在1992年第1次被提出其可能在MALT-淋巴瘤中起重要作用。在1997年同时发表的两项研究支持这一提议[24]。近1/3的病例出现此染色体易位，在与MALT-淋巴瘤相关的绝大部分解剖部位已发现存在此染色体易位且常常是独立的细胞遗传学改变。染色体移位形成融合基因api2/mlt，且这一移位的染色体不出现在弥漫性大B细胞淋巴瘤及HP感染的胃炎中，因此t(11；18)、q(21；22)是胃肠MALT-淋巴瘤重要的核型改变。胃肠MALT-淋巴瘤属恶性克隆性疾病，MALT-淋巴瘤B细胞与正常的边缘区细胞相关，正因如此，瘤细胞IgH可变区基因序列显示了生发中心后B细胞特征性的分子信号，证实体细胞高度突变[25]。目前，许多研究者用PCR方法检测MALT-淋巴瘤中B细胞免疫球蛋白重链IgH基因的重排，且此方法已成功地应用于石蜡组织切片中[26]。正常B淋巴细胞免疫球蛋白重

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

链 IgH 基因重排为多克隆性, 而恶性 B 细胞肿瘤表现为单克隆性。免疫球蛋白的基因重排是 B 淋巴细胞分化过程中 DNA 发生的特异性表现, 每一个分化的 B 细胞及其后代(克隆)具有其特异的 IgH 基因重排构型, 只产生对同一抗原决定族的 IgH 分子。当某一 B 淋巴细胞克隆增生量相当大时, 这些相同的 IgH 基因重排构型便表现为单克隆性, 可用多聚酶链式 PCR 技术检出。用 PCR 技术分析 IgH 基因重排来判断 B 淋巴细胞单克隆增殖及增殖细胞的分化程度[26] 可提高淋巴瘤诊断的准确性。对于组织学不典型的病例, 也可通过检测病变组织中单克隆 IgH 基因重排, 助于 MATL-淋巴瘤的诊断。而且多聚酶链式 PCR 方法不一定需要新鲜组织标本, 在甲醛固定, 石蜡包埋的存档组织切片中也能进行检测。

3　鉴别诊断[21, 27~31]

3.1　与淋巴组织反应性增生鉴别

淋巴瘤的瘤细胞较组织反应性增生的瘤细胞数量多, 浸润范围广, 并以连续蔓延方式生长, 反应性增生的淋巴组织却只局限在粘膜层内, 在腺体间呈不连续分布且不引起腺上皮的嗜酸性变或破坏。淋巴瘤分化的浆细胞是单克隆性, 而反应性增生的浆细胞是多克隆性。用 DNA 核酸杂交或 PCR 检测可鉴别诊断。判断 MALT-淋巴瘤必须具有单克隆性和侵袭性, 而良性增生却无此特点。

3.2　与滤泡型淋巴瘤的鉴别

滤泡型淋巴瘤, 占 B 细胞淋巴瘤的 3%~7%。瘤细胞聚集成滤泡样结构, 且数量多而密集, 大小与形态不一。但在 MALT-淋巴瘤中只有少数淋巴滤泡的克隆化, 瘤细胞以中心细胞样淋巴细胞为主, 且后者无 LEL。CD10、bcl-2 在滤泡型淋巴瘤中 100%是阳性, 在 MALT-淋巴瘤中 bcl-2 只有 65%是阳性, CD10 阴性。

3.3　与套细胞淋巴瘤的鉴别

在套细胞淋巴瘤(MCL)中因有残留的萎缩性生发中心而与 MALT-淋巴瘤易相混, 但前者无 LEL, CD5、cyclinD1 在套区淋巴瘤中呈阳性, 在 MALT-淋巴瘤中呈阴性。套细胞淋巴瘤有较强侵袭性, 有淋巴结、肝、脾和血液受累, 有时见于胃肠系统和口咽环, 预后较差。肿瘤的细胞成分较单一, 瘤细胞介于小淋巴细胞和小中心细胞(裂细胞)之间, 可围绕非肿瘤中心呈结节状, 也可弥漫性分布, 瘤细胞间散布一些上皮样细胞, 小血管周围常见玻璃样物质沉积。MCL 若发生于结肠, 则病程缓慢, 易误为溃疡性结肠炎。

3.4　与低分化癌或未分化癌的鉴别

在 MATL-淋巴瘤, 肿瘤细胞呈弥散分布, 且胞核形状不规则或有切迹, 瘤细胞不产生网状纤维, 而低分化癌或未分化癌胞核呈泡状少有裂痕, 癌细胞常呈梭状, 细胞大小较一致并有网状纤维包绕癌巢或癌栓。细胞角蛋白 CK 和白细胞共同抗原 LCA 指标亦能准确将二者鉴别。

3.5　与消化系统疾病的鉴别

在消化系统疾病中与 MATL-淋巴瘤最难鉴别的要属胃癌, MATL-淋巴瘤具有以下特点: 息肉样或结节样隆起常多发, 大小不等, 伴有糜烂或浅表溃疡形成, 溃疡可为不连续性, 呈地图状分布, 深浅不一, 底较平, 边缘增厚; 弥漫性病变虽范围广, 但胃壁少有僵硬, 管腔狭窄程度较轻, 且以上病变存在多样化。而胃癌多为溃疡型, 底凹凸不平, 界限清楚, 癌肿广泛浸润形成皮革胃者, 胃腔狭窄。病变大, 肿块病变超过幽门达十二指肠者, 通常为淋巴瘤而非胃癌, 文献报道病变大于 10 cm 者占 72%~79%[32]。而胃癌的病变相对较小, 越过幽门侵犯十二指肠的发生率很低[33]。MATL-淋巴瘤病变范围广, 而胃轮廓及容积仅有轻度改变, 且主要为粘膜下浸润, 肌层浸润较少, 无成纤维反应。病变虽可使胃壁广泛增厚, 但仍保持一定的扩张能力及柔韧性。但胃癌癌肿广泛浸润形成皮革胃致胃壁扩张能力及柔韧性降低或消失。胃肠钡餐在此方面可作鉴别。取组织作粘蛋白、角蛋白、LCA、DPF、L-26 等免疫组织化学染色等也可作这方面的鉴别诊断。

关键词: 淋巴瘤; 粘膜相关淋巴样淋巴组织; 胃肠道; 幽门螺杆菌, 病因学; 免疫组织化学; 肿瘤病理学
中图法分类号: R733.404; R735.04　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Chan J K, Ng C S, Isaacson P G. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach[J]. Am J Pathol, 1990, 342(11): 1153—1164.

[2] 朱雄增, 徐越香, 许良中. 评恶性淋巴瘤的国际新分类[J]. 诊断病理学杂志, 1997, 4(3): 134—137.

[3] Rosenberg S. Classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 1994, 84(5): 1359—1360.

[4] Harris N L, Jaffe E S, Diebold J, *et al*. World Health Organization classification of hematological malignancies report of the clinical advisory committee meeting, AirlieHouse, Virginia, November1997[J]. Mod Pathol, 2000, 139(20): 193—207.

[5] Isaacson P G, Wright D H. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma[J]. Cancer, 1983, 52(8): 1410—1416.

[6] Banks P M. Isaacson P G. MALT lymphomas in 1997. Am J Clin Pathol. 1999, 111(Supp11): S75—86.

[7] Prskalo M. Helicobacter pylori and malignant disease[J]. Lijec Vjesn, 2002, 124(Suppl1): 57—60.

[8] 谢国建, 张万岱. 幽门螺杆菌与原发性胃淋巴瘤[J]. 国外医学消化分册, 1996, 16(3): 5—9.

[9] Wotherspoon A C, Ortiz-hidalgo C, Falzon M R, *et al*. Helicobacter pylori-associated gastritis on primary B-cell gastric lymphoma[J]. Lancet, 1991, 338(8): 1175—1188.

[10] Wotherspoon A C. Regression of primary low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori[J]. Lancet, 1993, 342(9): 575—580.

[11] Horstrann M, Ettmann R, Winkler K, *et al*. Relapse of MALT lymphoma associated with Helicobacter pylori after antibiotic treatmant[J]. Lancet, 1994, 343(3): 1098—1105.

[12] Caletti G. Consecutive regression of concurrent laryngeal and gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori therapy[J]. Gastroenterology, 2003, 124(2): 537—543.

[13] Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, *et al*. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed[J]. Blood, 2000, 95(3): 802—810.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[14] His E D, Singleton T P, Swinnen L, *et al*. Mucosa-associated lymphoid tissue type lymphomas occurring in post-transplantation patients[J]. Am J Surg Path, 2000, 24(1): 100－108.
[15] 谭纪伏, 李冬冬, 江文浩. 原发性胃淋巴瘤的诊断和治疗[J]. 苏州医学院学报, 1998, 18(6): 605－609.
[16] 何小东, 刘洪生, 张振寰, 等. 胃淋巴瘤的诊治经验[J]. 中国胃肠外科杂志, 1999, 2(4): 223－227.
[17] 高根五. 胃原发性恶性淋巴瘤的诊治进展[J]. 中国实用外科杂志, 1999, 19(1): 690－694.
[18] Isaacson P G, Spenser J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. Histopathology, 1987, 11(2): 445－462.
[19] 董恩钰, 孙志新. 胃肠道原发恶性淋巴瘤的内镜诊断探讨[J]. 内镜, 1994, 11(1): 74－79.
[20] 王晋芬. 粘膜相关淋巴组织型淋巴瘤的病理诊断进展[J]. 诊断病理学杂志, 2002, 18(1): 112－118.
[21] 水若鸿, 王 坚, 陆洪芬, 等. 小 B 细胞恶性淋巴瘤形态学和免疫组织化学研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(2): 148－150.
[22] 温 文, 况春景, 陈任生, 等. 双重免疫标记与胃肠道粘膜相关淋巴瘤[J]. 诊断病理学杂志, 2001, 6(8): 128－130.
[23] 杨志武, 杨 玲, 张 铀. 原发性胃淋巴瘤免疫球蛋白轻链检测的研究[J]. 云南医药, 2002, 23(6): 56－59.
[24] Willis T G, Dyer M J S. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell maligncies[J]. Blood, 2000, 96(6): 808－822.
[25] 姚 宏, 李新燕. 粘膜相关淋巴样组织型淋巴瘤的细胞遗传学和分子遗传学的研究[J]. 山西医药杂志, 2003, 31(4): 33－39.
[26] 应韶旭, 林果为, 梁晓华, 等. 单克隆 IgH 基因重排检测在 MATL-淋巴瘤诊断和随访中的意义[J]. Shanghai Med J, 2002, 25(1): 203－208.
[27] 朱梅刚. 粘膜相关淋巴组织淋巴瘤诊断标准[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(1): 148－150.
[28] Jaffe F s. Society for hematopathology progrom: proposed World Health Organization classification of neoplastic desease of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Am J Surg Pathal, 1997, 21(1): 114－121.
[29] Harris N L, Jaffe E S, Stein H, *et al*. A revised Europen-American classification of lymphoid neoplasms: Aproposed from the internation lymphoma study group[J]. Blood, 1994, 8(4): 1171－1361.
[30] 朱雄增, 许越春, 许良中. 恶性淋巴瘤国际分类中的新类型(一)[J]. 诊断病理学杂志, 1998, 5(1): 1－4.
[31] 朱雄增, 许越春, 许良中. 恶性淋巴瘤国际分类中的新类型(二)[J]. 诊断病理学杂志, 1998, 5(2): 68－70.
[32] 鲍润贤, 白金铭, 范若龙, 等. 胃恶性淋巴瘤的 X 线诊断: 42 例报告兼国内资料复习[J]. 天津医药, 1976, 4(1): 11－14.
[33] Peter G, Isaacson D M. Gastrointestinal lymphoma[J]. Hum Pathol, 1994, 25(10): 375－381.

(编辑 薛国文)

综述

文章编号: 1000-5404(2004)13-1222-03

人类无精子症的研究进展

Advances in studies of human azoospermia

刘 锋, 邹 彦, 邓志华 综述, 王植柔, 卢克焕 审校 (广西医科大学第三附属医院生殖医疗中心, 南宁 530031)

由于无精子症的发病机制相当复杂, 给临床治疗带来了许多困难。随着这些年来的辅助生殖技术(ART)不断完善和深入发展, 人们对无精子症的病因及治疗的研究都有了更深刻的认识。下面就近年来人们对无精子症的相关研究及治疗进展做一综述。

1 无精子症的基因研究

无精子症, 即精液中无精子, 且精液离心沉淀物镜检亦无精子, 重复数次检查, 结果相同者。无精子症, 可分为分泌性无精子症和阻塞性无精子症。前者是由于睾丸不生长精子, 病源在睾丸; 后者则睾丸能产生精子, 主要是精道阻塞因而造成无精子症。分泌性无精子症中的唯支持细胞综合征是难治之症, 因它缺乏生精细胞; 分泌性无精子症中的生精阻滞, 主要特点是精子发生阻滞在某一细胞阶段, 不能形成精子, 从理论上说是可以治愈的, 但是这涉及到生精细胞的分化问题, 实际上是难治之症; 虽然确有治愈的病例, 但尚不能掌握治愈的客观规律。

早在 1976 年, Tiepolo 等[1] 细胞遗传学研究中发现无精子症患者有 Y 染色体长臂的缺失, 包括远端的荧光区和与之相连的非荧光区, 因此推测 Yq11 存在着 Y 染色体精子生成基因的微缺失, 由于该基因缺失患者多数表现为无精子症, 故称为"无精子因子"(a-zoospermia factor, AZF)。1986 年 Vergnaud 等[2] 应用 Y 染色体的质粒 DNA 作为探针, 分析 Y 染色体明显异常的患者, 建立了 Y 染色体的基因缺失图谱; 为 Y 染色体的基因检测创造了条件。1992 年 Ma 等[3] 发现一些核型正常, Yq11, 23 区域上有基因片段微小丢失, 并且丢失的 DNA 片段不重复, 相互没有重叠。1996 年 Vogt 等[4] 将 Yq11 区域再划分为 25 个段落, 自 Yq11 的近侧端到远侧端分别命名为 D1-D25, 每个段落内选择 1～7 个不等, 共 76 个 DNA 片段。用 PCR 的方法对 370 例无精子和严重少精子患者进行了检测, 结果显示在 Yq11 的近侧端, 12

基金项目: 广西壮族自治区科技厅、南宁市科技局资助项目(0141014)
Supported by Sci &Tech Committee of Guangxi Zhuang Autonomous Region and the Sci &Tech Bureau of Nanning City (0141014)
作者简介: 刘 锋(1956－), 女, 山东省人, 副主任技师, 主要从事生殖医学以及男性精子的受精功能方面的研究, 发表论文 15 篇。电话: (0771)4824346
收稿日期: 2003-06-03; 修回日期: 2004-02-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net