DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.02.006

大鼠实验性腺胃粘膜癌变过程的组化观察*

李春启 刘为纹 房殿春 晋华源 (第三军医大学西南医院消化内科) 630038

提 要 对甲基硝基亚硝基胍(MNNG)和雷尼替丁联合诱发的大鼠腺胃粘膜癌变过程作动态组织学及粘液组化观察,发现:(1)肠上皮化生首先出现于腺颈部,之后向粘膜表面或底部延伸,支持肠化起始于腺颈部多潜能干细胞的观点;(2)异型增生有向粘膜表面和底部增殖两种不同的发生方式;(3)腺体囊状扩张及异型囊可能是一种胃癌前期变化;(4)实验性胃癌的组织发生至少有两种方式:异型增生→胃癌和肠上皮化生→异型增生→胃癌;(5)粘液分泌的变化可能是胃粘膜癌变早期的特征性表现之一。

关键词 胃粘膜;癌前状态;化生;大鼠

中图法分类号 R322.44

本文报告应用致癌剂甲基硝基亚硝基胍(MNNG)和胃酸分泌抑制剂雷尼替丁联合喂饲,诱发大鼠腺胃粘膜病变,对肠化生、异型增生、囊状扩张及胃癌的组织起源、动态演化过程作组织学及粘液组化观察,旨在进一步明确它们之间的关系,并了解胃粘膜癌变过程中粘液分泌的变化情况,为临床正确处理胃粘膜病变及胃癌的早期诊断提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验设计与实验方法

健康雄性 Wistar 鼠(本校实验动物所提供)100只,体重120~140 g,随机分为实验组60只,对照组40只。实验组动物每日自由饮用浓度为50 μg/ml 的 MNNG(Fluka 产品)溶液、进食含0.03%雷尼替丁(西南第一制药厂生产,批号910909)的标准粉末状饲料共20周,之后改饲自来水与标准颗粒状饲料。对照组大鼠不作特殊处理。在实验第7~48周期间,每隔2~3周实验组处死3只、对照组处死2只大鼠进行观察。沿大弯侧剪开胃,标本平铺于放有软木板的10%甲醛溶液内,大头针固定,沿长轴将胃剪成8块约2 mm 宽的条状物,石蜡包埋,切片,每例胃标本行常规 HE 及组化染色。病理诊断与分级参照全国胃癌研究协作组病理组制定的标准[1]。

1.2 粘液组化染色

对60例实验组大鼠及10例对照组大鼠胃标本分别行 AB(pH2.5)/PAS 和 HID/AB(pH2.5)两种粘液组化染色。实验组动物标本中包括肠化生24例,异型增生18例,腺体囊状扩张12例,胃癌6例。中性粘液染成红色,唾液酸粘液为蓝色,硫酸粘液呈棕黑色。

2 结果

2.1 组织学观察

2.1.1 胃粘膜肠化生:肠化最早出现于第9周,为腺颈部杯状细胞化生(图1)。在第14、16周的标本上可见化生组织自腺颈部向粘膜表面或底部延伸(图2)。第20周以后,可见到胃粘膜不同部位的肠化生,呈灶状分布(图3)。潘氏细胞阳性肠化生首先见于第23周的标本上。随着时间的推移,肠化的范围与程度均在加重。

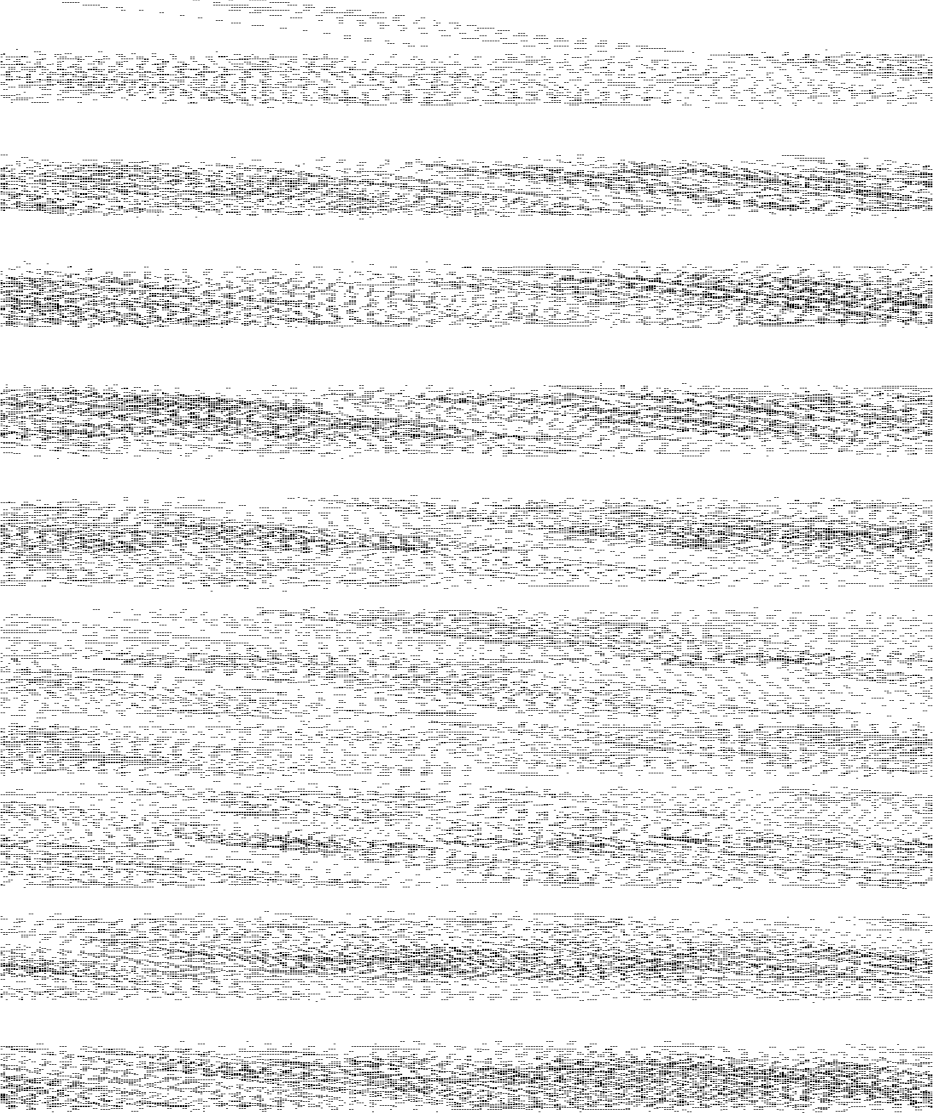
2.1.2 胃粘膜上皮异型增生:轻度异型增生出现于第14周,中、重度异型增生分别见于第18和20周。实验第20周以后,常在同一张组织片上,观察到胃粘膜不同部位、不同程度的异型增生病变。第28周以前异型增生均发生在非病变粘膜的基础上(胃型异型增生),第30周以后除胃型异型增生外,尚可见一些异型增生病变发生在胃粘膜肠化生的背景上(图4),一些异型增生病灶内尚残留着肠化生组织(肠型异型增生)。

2.1.3 胃粘膜腺体囊状扩张:腺体囊状扩张最早出现于实验第20周的组织片上,为腺底部单个扩张的腺体。在第24周以后,近1/5的组织片上可观察到单个或多发腺体囊状扩张,扩张的腺体为单层柱状或立方上皮或化生上皮。实验第32周,观察到囊状扩张的腺体呈异型性改变(异型囊)(图5),但至实验结束时,未明确看到胃粘膜腺体囊状扩张发生癌变者。

2.1.4 胃癌:实验过程中共发现6例胃癌,分别见于第41周(1例)、43周(1例)、45周(2例)和48周(2例)。除1例为粘液腺癌外,其余5例均为高分化或中分化腺癌。其中2例胃癌发生在肠化粘膜基础上,癌灶内可见残存的杯状细胞(图6)。

* 全国"八五"重点攻关课题

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



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

受正常上皮更新活动的影响，在一定条件下可能容易恶变[6]。

3.2 实验性胃粘膜上皮异型增生的两种可能方式

本文结果显示，实验性胃粘膜上皮异型增生，可出现在肠化或非病变粘膜的基础上。异型增生出现的部位既可为粘膜表面，亦常见于粘膜底部，也可见粘膜全层均发生异型增生。似乎提示，大鼠实验性胃粘膜上皮异型增生可能有两种不同的发生方式：(1)增殖区向粘膜表面延伸，正常胃上皮细胞逐渐被异型细胞所代替；(2)由于细胞分化障碍，增殖细胞由粘膜腔面向基底部迁移。异型增生发生的不同方式可以解释早期胃癌的多样性。我们推测异型增生向上增殖可导致发生"隆起型"早期胃癌，向下增殖则发生"凹陷型"早期胃癌。

3.3 实验性胃粘膜腺体囊状扩张与胃癌

实验诱发大鼠胃粘膜癌变过程中，常见胃粘膜腺体囊状扩张，有些扩张的腺体呈异型性变化，似乎提示囊状扩张是一种胃癌前期变化，但未观察到囊状扩张的腺体发生癌变者，在癌旁粘膜亦未见异型囊。因此，胃粘膜腺体囊状扩张及其异型囊与胃癌发生的关系尚需进一步探讨。

3.4 实验性胃粘膜肠化生、异型增生与胃癌发生的关系

通过对大鼠服用低浓度 MNNG 和抑酸剂雷尼替丁诱发胃粘膜组织学变化的动态观察，发现胃粘膜病变出现的时间顺序依次为肠化生、异型增生和胃癌。异型增生既可在肠化的基础上发生，亦可出现于非病变胃粘膜，提示大鼠实验性胃癌的发生可能有两种方式：(1)胃粘膜上皮异型增生→胃癌；(2)胃粘膜肠化生→异型增生→胃癌。以上进一步证实肠化生和异型增生可能为胃癌的癌前病变[7]。

3.5 粘液组化染色在胃粘膜癌前病变研究中的意义

在人体标本的研究中，本文作者曾报告伴粘液分泌异常的胃粘膜异型增生组织带有更多的与胃癌相同的生物学性状，可能容易发生癌变，并认为粘液组化染色有可能作为筛选胃癌高危人群的一个较为简便、客观的指标[8~10]。从研究结果看，实验诱发大鼠胃粘膜癌变的早期、胃粘膜肠化生、异型增生及腺体囊状扩张组织内粘液分泌的量和质显示明显异常，进一步说明粘液分泌的变化是胃粘膜癌变早期的特征性表现之一，异常粘液的出现可能是胃粘膜细胞基因表达失调的结果。

参考文献

1 全国胃癌防治研究协作组病理组编. 胃及十二指肠粘膜活检病理. 沈阳：辽宁人民出版社，1980

2 李春启，刘为纹，王振华. Wistar 鼠胃肠道的粘液分布. 第三军医大学学报，1992，14：528

3 Korn RE. Intestinal metaplasia of gastric mucosa. Am J Gastroenterol，1974，61：270

4 Stark MB. Histogenetic variation of undifferentiated germinal cells of gastric mucosa. Surg Gycer Obstet，1957，104：416

5 Iida F. Histochemical studies of mucosubstances in metaplastic epithelium of the stomach，with special reference to the development of intestinal metaplasia. Histochemictry，1978，56：229

6 Fujita S. Cell proliferation，differentiation and migration in the gastric mucosa：A study on the background of carcinogenesis，in：Farber E. Pathophysiology of carcinogenesis in digestive organs. Tokyo：University of Tokyo Press，1977

7 Li Chunqi，Liu Weiwen，Li Jichang，et al. Intestinal metaplasia，dysplasia and gastric cancer：a study of mucohistochemistry，immunohistochemistry and cell DNA quantitative analysis. J Med Coll PLA，1992，7(2)：103

8 李春启，李继昌，王伯欧. 胃癌及癌前病变胃粘膜的粘液组织化学研究. 临床消化病杂志，1990，2(2)：60

9 李春启，李继昌，王伯欧. 胃粘膜异型增生的粘液组化及免疫组化的研究. 中华医学杂志，1992，72(2)：110

10 刘为纹，李春启. 悉尼胃炎分类法及其有关的几个问题. 四川医学，1992，13(6)：367

(收稿：1993-11-13；修回：1994-02-18)

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

Histological and histochemical observation on N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine and ranitidine-induced gastric glandular mucosal lesions in rats

Li Chunqi, Liu Weiwen, Fang Dianchun, Jin Huayuan (Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The sequential lesions of gastric glandular mucosa induced with N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (NNNG) and ranitidien (R) in rats were observed histologically and mucohistochemically. It was found that intestinal metaplasia (IM) was first found in the glandular neck before the 12th week after the administration of the drugs. In the 14th to 16th week, IM extended to the surface or bottom of the mucous membrane. In the 18th week, IM was mainly confined to the lower third of the mucosa of different part of the stomach. Dysplasia was found onthe surface or bottom of the mucosa and developed from IM or unchanged mucosa directly. Focal IM was the first pathological change recognized under optical microscopy and then dysplassia and gastric carcinoma subsequently. Cystic dilatation or dysplastic cysts were found in the 20th to 32nd week. The distribution pattern of the mucous substance in the epithelium was altered in IM, dysplasia, cystic dilatation and gastric carcinoma.

It was concluded the basis of the findings as follows:

(1)IM can arise from the proliferative zone of cells in the glandular neck and then extends to the surface or bottom of gastric mucosa.

(2)Dysplasia can develop in 2 ways: The first is to develop in the proliferative zone and extend to the surface, during which, the superficial cells are replaced by atypical calls one after another, and the second is to shift the proliferative zone away from the lumen toward the base.

(3)The carcinogenesis in the stomach manifests itself in 2 patterns, which are from dysplasia to gastric carcinoma directly or from IM through dysplasia to gastric carcinoma.

(4)Cystic dilatation and dysplastic cysts in the gastric mucosa may be considered as precancerous lesions.

(5)The changes of the distribution of mucous substances in the gastric mucosa may be an early sign of carcinogenesis.

Key words gastric mucosa; precancerous conditions; metaplasia; rat

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