DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.05.004

37例脑胶质瘤超微结构研究*

卞修武 史景泉 柳凤轩** 王宪荣*** 张可诚**** （第三军医大学基础部病理学教研室）630038

提 要 我们对37例经光镜和免疫组化证实的人脑胶质瘤标本进行了透射电镜观察。结果显示不同类型、不同级别的胶质瘤在超微结构上各具一定的特点。星形细胞肿瘤瘤细胞内均含有多少不等的胶质细丝(GFs)；Rosenthal纤维由嗜锇性中心及其周围的GFs束构成；偶见环孔板层小体、核内细丝等少见结构；间质表现亦有特点。光镜下所见的典型少突胶质细胞瘤于电镜下亦可发现或多或少的含有GFs的星形细胞突起。结果表明，超微结构观察在胶质瘤诊断、确定分化程度及认识某些少见结构的本质方面有重要作用，并有助于判定预后。

关键词 神经胶质瘤/超微结构；显微镜检查，电子，透射

近年来，诊断性电镜的广泛应用大大推动了肿瘤临床病理学诊断与研究，尤其是在恶性肿瘤组织发生及鉴别诊断方面。对胶质瘤超微结构的观察，国内起步较晚[1]，研究尚不够全面和深入。我们在研究胶质瘤免疫组化及预后的同时[2]，对37例人脑原发性胶质瘤新鲜标本进行了透射电镜观察，旨在探讨不同类型、不同级别胶质瘤超微结构特点及其临床和病理学意义。

1 材料与方法

材料取自我校附属一、二院1987～1989年脑外科手术标本，其中星形细胞肿瘤29例（Ⅰ级7例，Ⅱ、Ⅲ级各9例，Ⅳ级4例），少突胶质细胞瘤Ⅱ、Ⅲ级各2例，混合性少突—星形细胞瘤Ⅱ级4例；正常脑及胶质增生脑各2例做为对照。肿瘤患者中男性27例，女性10例；就诊年龄17～64岁，平均34.4岁。肿瘤位于大脑半球凸面者34例（左侧24侧，右侧10例）；位于左丘脑、Ⅳ脑室和小脑各1例。术中取材，常规透射电镜制样。于与诊断相符的典型瘤区行超薄切片，厚度50nm，透射电镜观察。部分标本同时进行扫描电镜制样、观察（见另文）[3]。

每例标本均分别进行HE、PTAH染色及抗胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、S－100蛋白和Vimentin免疫组化染色[2]。组织学分类、分级参照WHO分类法[4]。

2 结果

2.1 正常胶质细胞及胶质增生

正常脑中星形细胞（含纤维型和原浆型）具有多少不等、长短不一的突起，并混杂于神经元及神经纤维之间。胞浆及胞突内含有稀疏或成束排列的胶质细丝(glial filaments, GFs)；细胞核一般为单个，较圆，染色质分布均匀。少突胶质细胞特点是胞体圆而胞突少且短，缺乏GFs。胶质增生组织内星形细胞增多且胞突多而长，胞浆及胞突中GFs较丰富，神经纤维少或无。上述组织中的毛细血管壁完整，基底膜外的胶质膜由星形细胞突起围成且包绕紧密、完全。

2.2 胶质瘤

2.2.1 星形细胞肿瘤

Ⅰ级：纤维型（5例）瘤细胞较稀疏，大小不一，有多个长短不一的突起。核圆形或不规则状，异染色质稀少，分布均匀；核仁易见，较小、偏位。胞浆多少

* 国家自然科学基金资助课题

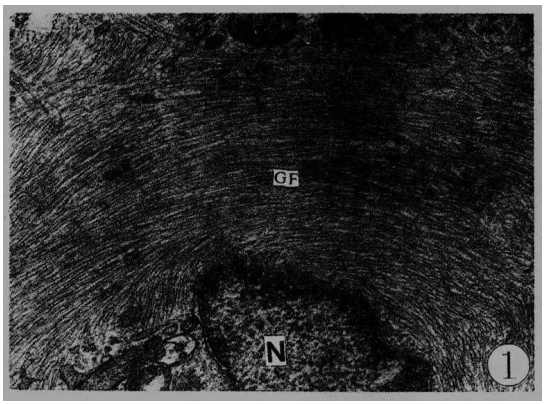
** 西南医院病理科
*** 西南医院脑外科
**** 新桥医院神经外科

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

不等，细胞器较丰富，主要为线粒体、粗面内质网(RER)、滑面内质网(SER)及游离核糖体等。Golgi复合体亦较发达，还可见数量不等的初级溶酶体。GFs 主要位于胞突内，束状或散在分布，在近胞体部与细胞器夹杂共存，在远离胞体部则单独存在，充满整个胞突。这些含 GFs 的胞突在细胞外间隙中交织在一起，无一定规律性。有些瘤细胞中可见微管。瘤组织中尚可见含有丰富脂滴的泡沫样细胞。

毛细胞型(2 例)瘤细胞与纤维型相似，但核细长；瘤内可见 Rosenthal 纤维(RFs)。RFs 由密集的多束细丝围绕一不规则形嗜锇性团块构成。

Ⅱ级：纤维型和原浆型(7 例)瘤细胞核很不规则，核膜内陷；常见核小管或假包涵体形成；常染色质丰富，异染色质呈小片状散在于核内或核膜下；核仁清晰。于一细胞核内见到细丝束，由数十根直径相当于微丝粗细的细丝构成，周围无包膜；该细胞核内缺乏异染色质，核仁大而呈网状。胞浆中游离核糖体增多，GFs 少且散在。有些细胞中 RER 呈同心圆或平行排列。胖细胞型(2 例)星形细胞瘤之突出特点是胞浆丰富，内含大量 GFs 和较多的细胞器，前者密集分布于核周胞浆中(图 1)。游离核糖体有时散布于 GFs 之间。在 1 例尚见到环孔板层小体(图 2)。



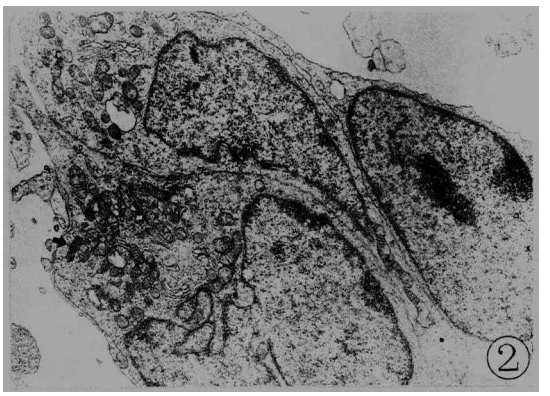


图 1 星形细胞瘤Ⅱ级(胖细胞型)

核(N)周胞浆中大量平行排列的胶质细丝(GF)。 ×25 000

Fig 1 Gemistocytic astrocytoma, grade Ⅱ

It shows many glial filaments parallel-arranged arround the nucleus. ×25 000

图 2 星形细胞瘤Ⅱ级(胖细胞型)

3 个相邻的瘤细胞中细胞器丰富，其中一细胞见环孔板层小体(↑)。 ×7 000

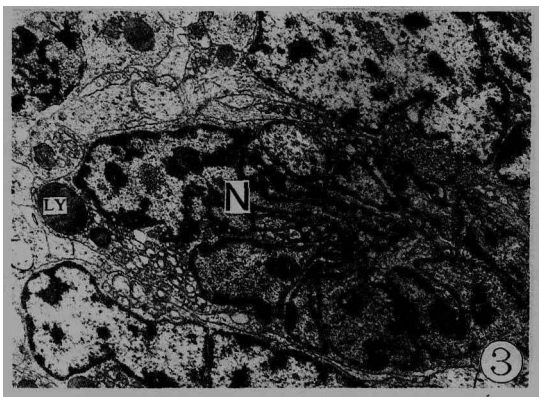
Fig 2 Gemistocytic astrocytoma, grade Ⅱ

It shows three neoplastic cells, one of which contains annulate lamellae (↑). ×7 000

Ⅲ、Ⅳ级：瘤细胞密集，核大、不规则，呈锯齿状或指突状；多核、巨核、奇异核瘤细胞多见(图 3)。异染色质多而分布不均。易见形态多样的核内假包涵体，并可见染色质间颗粒。有些核仁奇异，呈粗杆状或豆芽状。胞浆中细胞器丰富，并易见髓鞘样结构。大多数细胞中 GFs 稀少或缺乏，但瘤巨细胞有多量的 GFs 分布。

间质中毛细血管内皮增生、肥大，基底膜增厚或“复层化”(2～3 层)，周细胞增多。血管胶质膜疏密不一；在胖细胞型和原浆型星形细胞瘤比较完整、紧密(图 4)；一般随级别增高而变得不完整、基底膜部分裸露，或包绕不紧。

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



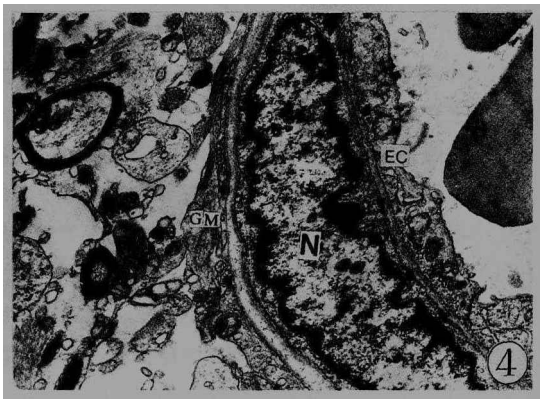


图 3 星形细胞瘤Ⅳ级

胞核(N)形态奇异,异型性极显著;胞浆中较多的初级溶酶体(LY)。 ×5 000

Fig 3 Astrocytoma, grade Ⅳ

A neoplastic astrocyte contains bizarre nuclei and many primary lysosomes (LY). ×5 000

图 4 星形细胞瘤Ⅰ级(原浆型)

毛细血管内皮细胞(EC)连接紧密,周细胞核(N)肥大;血管胶质膜(GM)较完整。×15 000

Fig 4 Protoplasmic astrocytoma, grade Ⅰ

It shows the tight junction of capillary endothelial cells (EC), the hypertrophy of pericytic nucleus (N), and the complete vascular glial membrane (GM). ×15 000

2.2.2 少突胶质细胞瘤和混合性少突-星形细胞瘤 少突胶质细胞瘤细胞核较圆,位于中央,染色质均匀,可见核内假包涵体;少数细胞可见核仁。胞质中未见明确的 GFs,但其它细胞器丰富,尤其是核糖体。附近常可见一些含 GFs 的胞突。瘤细胞水肿很常见,表现为核周间隙扩张,胞浆透亮,细胞器稀少,散在分布少量核糖体。细胞密集处相邻胞膜紧密相贴,但无明显的细胞连接。分化低者(Ⅲ级)瘤细胞更密,形状不一,核畸形、多核仁易见。在典型的混合性胶质瘤区,上述表现与星形细胞瘤混合存在;间质表现亦与星形细胞瘤相似。

3 讨论

脑肿瘤的超微结构研究国外开始较早,近些年国内亦有一些报道。虽然对电镜在胶质瘤诊断中的意义观点不一,结果出入很大,但超微结构观察仍是目前胶质瘤研究中不可缺少的重要方法,例如对一些特殊类型及新型胶质瘤(如星形母细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤)的研究[5,6]。我们曾发现,胶质瘤病人的生存率与提示该瘤分化状态的几种指标均有一定关系[2],但 GFAP 等免疫组化对低分化胶质瘤的诊断有时也存在一定困难,故有必要借助于电镜观察以明确诊断并了解分化状态。

本组材料观察结果显示,不同类型和级别的胶质瘤在超微结构上存在差异,其结构特征在一定程度上能反映肿瘤的分化程度。星形细胞胞浆及胞突中的 GFs 的量及分布在不同类型星形细胞瘤有所不同,其中胖细胞型和毛细胞型瘤细胞最具特征;两者 GFs 均较丰富,前者血管胶质膜比较完整,血脑屏障损害轻;后者有 RFs 形成,并被认为是由退变的星形细胞而来。这两型肿瘤患者预后较好与上述结构特点可能有密切关系。

本研究所见 RFs 结构与以往报道一致。RFs 最先由 Rosenthal 于 1898 年在光镜下

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

描述；它可见于星形细胞肿瘤和 Alexander 病的脑组织。其来源、实质和意义一直不甚清楚。有作者报道，RFs 中的主要蛋白分子量约 19Kd，与 GFAP 不同[7]。由此认为这种蛋白可能是 GFs 变性、GFAP 降解的产物。最近的报道提示RFs与GFAP、泛化素（Ubiquitin）及 αB－crystattin 有共同抗原决定簇[8]。结合我们的电镜和免疫组化结果，我们认为 RFs 的中心为退变物质，周边部的细丝与 GFs 相似但不含 Vimentin。

瘤细胞中核内细丝的形成机制不清。这些细丝较 GFs 细，仅相当于微丝粗细而星形细胞瘤中胞浆内微丝成分并不明显，故这种微丝的来源似与胞浆成分关系不大。

环孔板层小体是一种少见结构，存在于星形细胞肿瘤中尚缺乏报道。形成机制亦不清，有人认为可能与核膜或粗面内质网有关，并提示瘤细胞分化差[9]。

低分化星形细胞肿瘤 GFAP 反应弱或阴性的形态学基础是 GFs 少，但其 Vimentin 常呈强阳性[2]，提示 Vimentin 型中间丝蛋白可呈可溶状态存在于胞浆中。多形性胶质母细胞瘤中的瘤巨细胞胞质成分与胖细胞相似，提示这种细胞分化并不差。

无论在光镜下还是在超微结构上，即使是典型的少突胶质细胞瘤瘤区，也可见到星形细胞成分或是少突胶质细胞与星形细胞之间的移行型细胞成分，这可能正是该瘤免疫组化特性方面报道相异、意见分歧很大的原因之一；同时也提示我们，绝对单纯的少突胶质细胞瘤或许是不存在的，故在混合性少突—星形细胞瘤的诊断上无须太保守。

综上所述，星形细胞肿瘤与少突胶质细胞肿瘤的最主要鉴别点是：前者瘤细胞突起较多，且含有散在、平行或束状 GFs，核及核仁的形态变化大，GFAP、S－100 蛋白和 Vimentin 一般均阳性；而后者胞体较圆钝，突起少或缺乏，无明显 GFs，核的异型性、多形性较小，细胞器少且易变性，游离核糖体较丰富，GFAP、Vimentin 阴性，S－100 蛋白阳性。混合性少突—星形细胞瘤兼有二者特点。

值得一提的是，电镜观察毕竟受取材少、观察范围小的限制，在胶质瘤诊断时必须以 HE 为基础并结合免疫组化综合分析。

参考文献

1. 罗深秋 张义勋。脑肿瘤的超微结构观察。中华肿瘤杂志，1987；9：115
2. 卞修武 史景泉 柳凤轩。243 例胶质瘤免疫组织化学和超微结构的研究与预后探讨。中华病理学杂志，1992；21(3)：171
3. 卞修武 史景泉 柳凤轩。17 例颅内原发性肿瘤的扫描电镜观察。临床与实验病理学杂志，1992；8(增刊)：89
4. Becher LE. An appraisal of WHO classification of tumors of the CNS. Cancer，1985；14(4)：1858
5. Cabello A，Madero S，Castresana A，et al. Astroblastoma electron microscopy and immunohistochemical findings：case report. Surg Neurol，1991；35(2)：116
6. Hosokawa Y，Tsuchihashi Y. Pleomorphic xanthoastrocytoma ultrastructural，immunohistochemical，and DNA cytofluorometric study of a case. Cancer，1991；68(4)：853
7. Goldman JE，Corbin E. Isolation of a major protein component of nervous system tumors. An immunohistochemical study using specific monoclonal antibodies. Acta Neuropathol (Berl)，1988；75(4)：377
8. Tomokane N，Iwaki T，Tateishi J，et al. Rosenthal fibers share epitopes with αB－crystattin，glial fibrillary acidic protein，and ubiquitin，but not vimentin：immunoelectron microscopy with colloid gold. Am J Pathol，1991；138(4)：875
9. Ghadially FN. Diagnostic electron microscopy of tumors. 2nd ed. Frome：Butterworth & Co. Ltd，1985：319～325

（收稿：1993-01-08；修回：1993-07-09）

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

Ultrastructural study on 37 cases of brain glioma

Bian Xiuwu, Shi Jingquan, Liu Fengxuan, Wang Xianrong, Zhang Kecheng (Department of Pathology, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract Thirty-seven cases of brain glioma, confirmed by light microscopy and immunohistochemistry were studied with transmission electron microscopy. It was found that there were certain ultrastructural features for each type and each grade of glioma. In astrocytoma, there was certain amount of glial filaments in the tumor cells; Rosenthal fibers consisted of irregular osmiophilic masses surrounded with glial filaments; occasionally cytoplasmic annulate lamellae and intranuclear filaments could be seen; and the interstitial capillaries were characteristic. In typical oligodendroglioma, astrocytic processes containing glial filaments were quite present in different amounts.

These findings suggest that observation on the ultrastructure of gliomas is of significance to establish the diagnosis, to assess the degree of differentiation, and to identify some rare structures which can reveal the essence of the tumor. In addition, ultrastructural observation is helpful for prognosis.

Key words glioma/UL; microscopy, electron, transmission

（上接 399 页）

2.4 吸收释试验，将鹿某血清加等量O型RhCcDE，$\overline{cc}$DE 细胞吸收，37℃ 1 h，去上清，用三氯甲烷，三氯乙烯法放散，放散液同 $\overline{cc}$DE 发生凝集，同CCDee，$\overline{cc}$ddee 不凝集。

2.5 抗体效价滴定，取鹿某血清倍比稀释后加CcDE，$\overline{cc}$DE 细胞混合。木瓜酶法测效价，不同日期结果见表 2。

表 2 不同时间抗体效价滴定结果

时 间	抗体效价							效价	评分
	原液	2	4	8	16	32	64		
1990 年 8 月 29 日	3+	2+	2+	−	−	−	−	4	26
1992 年 1 月 5 日	4+	3+	3+	3+	+	−	−	16	47
1992 年 3 月 13 日	4+	4+	4+	4+	3+	1+	±	32	63
1992 年 4 月 2 日	4+	4+	4+	4+	3+	2+	1+	64	71

3 讨论

Rh 血型中国汉族人分布 CCDee 42.7% CcDE 34.91%，$\overline{cc}$DE 11.99%[1]因此抗-E 抗体在输血反应中较常见，该患者在 1990 年 8 月以前共输血 7 550ml，每次输血均无不良反应。从 1990 年 8 月 29 日木瓜酶出现凝集到 1992 年 3 月共住院 3 次。输血 4 800ml，患者效价逐渐上升趋势，见表 2。所输血均经木瓜酶配血相合。为防止差错，我们将所输 4 800ml，16 单位血的 E 抗原重测一次，E 抗原均为阴性。可排除抗原再次刺激引起回忆反应，导致抗体效价升高。每次输血均无反应。此例 1990 年 8 月以后所输血不含 E 抗原。但抗-E 效价逐渐升高持续到 1992 年 4 月。若系 1990 年 8 月以前输血所致，则抗-E 效价升高则相当迟缓，是否因为输同种异体血可导致抗体特异性和非特异性免疫同时增高所致。有待于观察更多的病例。

关键词 同种抗体；血型

参考文献

1. 上海生物制品研究所血型组编著。血型与血库。上海：上海人民出版社，1977：32

（收稿：1992-07-26；修回：1993-07-29）

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