DOI:10.16016/j.1000-5404.1991.03.006

大肠癌旁移行粘膜的病理研究与临床意义

郭山春 柳凤轩 陈意生 贺光友（第三军医大学西南医院 病理科）630038

提 要 本文应用光镜、电镜，粘液组化、免疫组化及核DNA定量技术，对205例大肠癌及其癌旁TM、不典型增生进行了研究。结果表明，癌旁TM的分布与大肠癌Dukes分期及组织学类型关系密切。4种肿瘤相关抗原，在正常大肠粘膜全部呈阴性表达，而在癌旁TM，轻、中、重度不典型增生及癌的表达阳性率呈递增趋势。核DNA定量研究显示，由正常大肠粘膜、癌旁TM、不典型增生至不同分化程度的大肠癌，其核DNA均值呈递增现象。结果提示，癌旁TM核DNA的异常可能是病理改变的基础，其病理性质是介于正常大肠粘膜与不典型增生之间，并对癌旁TM的临床意义进行了讨论。

关键词 肠肿瘤；肠粘膜/病理学；脱氧核糖核酸；肿瘤；不典型增生；超微结构；免疫组织化学

大肠癌旁移行粘膜是由Filipe于1969年首先提出的概念[1]，是指癌旁粘膜尽管组织学相对正常，但其腺体细胞粘液成分发生了改变，即腺体分泌唾液酸粘液增加并伴有硫酸粘液减少或缺乏。因此，这部分粘膜称为“移行粘膜”（Transitional mucosc，简称TM）。关于癌旁TM的病变性质，迄今仍存在争论[2]，本研究应用光镜、电镜，粘液组化，免疫组化及DNA定量方法，旨在探讨大肠癌TM病理改变的性质及其临床意义。

1 材料与方法

切除的大肠癌标本205例，其中20例作透射和扫描电镜观察。癌旁粘膜用卷席法取材。另取6例直肠鳞状细胞癌，3例大肠恶性淋巴瘤，4例结肠炎性息肉，15例结肠慢性炎症用于粘液组化染色作对照。组织学观察，不典型增生的分级参考腺瘤分级及Riddell分级[3]分为轻、中、重度不典型增生。大肠癌的组织分类及临床分期均采用《大肠癌病理研究统一规范》标准。每例组织切片均行AB/PAS、HID/AB、PB/KOH/PAS、PAT/KOH/PAS染色。参考文献[4][5][6]将癌旁TM分成两种类型：Ⅰ型（完全变化型）：腺体中几乎所有的杯状细胞均含唾液酸粘液，仅个别杯状细胞含硫酸粘液。Ⅱ型（不完全变化型）：粘液改变介于Ⅰ型TM和正常大肠粘膜之间。免疫组化观测，采用的Mc_3、Mc_5、CL-$_2$及CL-$_4$均为鼠抗人结肠癌单克隆抗体。前者用ABC法进行，后三者采用双PAP法。20例标本按常规制样，用JEM2000型透射电镜观察。对正常大肠粘膜、癌旁TM、不典型增生各10例，管状腺癌（高、中、低）及乳头状腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌各8例切片用Feulgen染色，采用显微分光光度计测定细胞核DNA含量。每例测定细胞核100个，以正常淋巴细胞核DNA含量均值作为二倍体（2C）参照值绘直方图，并求出各组DNA含量均值。计数资料采用χ^2检验，计量资料采用T（t）检验。

2 结 果

2.1 临床资料

205例大肠癌中，男性115例，女性90例，就诊时的平均年龄为49.8岁。肿瘤分布直肠125例、乙状结肠22例、降结肠11例、脾曲结肠2例、横结肠10例、肝曲结肠7例、升结肠18例、回盲部10例。

2.2 组织学观察

205例大肠癌癌旁粘膜中检出116例非腺瘤型不典型增生灶（轻46例，中30例，重度40例）及62例腺瘤。癌旁粘膜多数表现为单纯性增生（69.8%），部分表现为相对正常（18.6%），尚有少数表现为不典型增生（10.2%）和萎缩改变（2.4%）。

2.3 粘液组化改变

AB/PAS、HID/AB、AF/AB染色显示正常大肠粘膜主要分泌硫酸粘液，少部分细胞分泌唾液酸

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

和中性粘液。205例癌旁粘膜中，其中202例(98.5%)检出了TM。与正常相比，含唾液酸粘液的杯状细胞增多，而含硫酸粘液的杯状细胞减少。多数病例，在近癌缘时，这种改变明显，离癌越远改变渐轻并逐渐接近正常。经检测癌旁TM分布最局限者仅0.1cm，最广者18cm，平均4.35cm。其中104例（51.5%）局限在癌旁2cm范围内。乳头状腺癌癌旁TM分布最窄2.84cm，印戒细胞癌最广6.93cm。总的趋势是腺癌分化越低者，癌旁TM分布越广。癌旁TM分布范围与大肠癌Dukes分期关系密切。分期愈晚，其相应癌旁TM分布愈广。三期之间差异显著（$P<0.01\sim0.001$）。56例非腺瘤型不典型增生中，19例轻度不典型增生中多数病例（73.7%）以分泌唾液酸为主，与癌旁TM分泌粘液相似。22例重度不典型增生中近1/3的病例基本上不分泌粘液。205例大肠癌中，67例（32.7%）不分泌粘液，55例（26.8%）以分泌唾液酸粘液为主，51例（24.9%）以分泌中性粘液为主，32例（15.6%）以分泌硫酸粘液为主。PAT/KOH/PAS染色显示正常大肠粘膜多数染成红色（80.8%），表明主要含C_8-氧乙酰化唾液酸粘液，分泌粘液的癌组织多数病例切片染成蓝色，表明主要含氮乙酰化唾液酸，Co、C_7、C_9-氧乙酰化唾液酸及中性粘液。与正常相比，癌旁TM红染的例数减少，紫染的例数增加（$P<0.01$），说明癌旁TM分泌混合粘液的例数增加。

2.4 免疫组化染色结果

在大肠癌组织4种单克隆抗体的相应抗原阳性细胞的染色特征基本一致。阳性物质主要位于细胞浆内，细胞膜和腺腔中（图1、2）。不同类型大肠癌抗原分布不同。在不典型增生及癌旁TM的4种抗原分

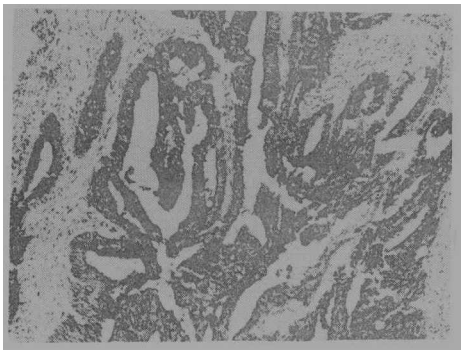


图1 结肠高分化腺癌，MC3抗原染色阳性。 ABC×100

Fig. 1 Well-differentiated adenocarcinoma of the colon, positive for MC3. ABC×100

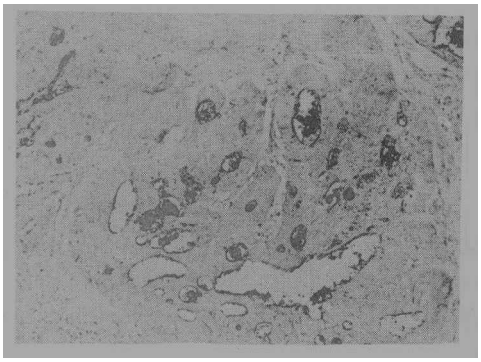


图2 结肠中度分化腺癌，MC3抗原染色阳性。双PAP ×100

Fig. 2 Moderately differentiated atenocarcinoma of the colon, positive for MC5. Double PAP×100

布也极相似，阳性物质主要位于胞浆内和细胞膜（图3、4）。癌旁TM病例阳性反应的规律是，近癌侧染色强，着色区域也渐趋局限。4种抗原在正常粘膜、癌旁、TM、不典型增生及癌的表达阳性率见表。MC_3、MC_5、CL-2、CL-4相应抗原在202例癌旁TM的阳性率分别是44.6%、40.6%、37.6%及39.1%，低于不典型增生的阳性率78.6%、78.6%、80.4%及74.1%（$P<0.01$）。I型TM的阳性率高于Ⅱ型TM（$P<0.05\sim0.001$）。在不典型增生中，随不典型增生程度的增加，4种抗原的阳性率增高，但统计学差异不显著（$P>0.05$）。4种抗原除MC_5外，其它3种抗原在大肠癌组织的表达与大肠癌的分化程度及组织类型有一定关系。

2.5 超微结构改变

扫描电镜观察见正常大肠粘膜的表面结构是隐窝分布均匀，排列整齐、覆盖着吸收细胞和杯状细胞。癌旁TM表面隐窝结构有不同程度的变形，杯状细胞增多，增大。癌组织表面细胞形态特征与深部组织类型有一定联系，尤其是癌细胞排列不规则及表面微绒毛数量减少，反应了癌组织的分化程度。

透射电镜观察显示癌旁TM与正常大肠粘膜相比，未分化细胞及未成熟杯状细胞增多。吸收细胞的微绒毛较密集而高，细胞侧缘桥粒丰富，胞质顶部电子致密小体增多。乳头状腺癌常有长而密集的微绒毛。

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

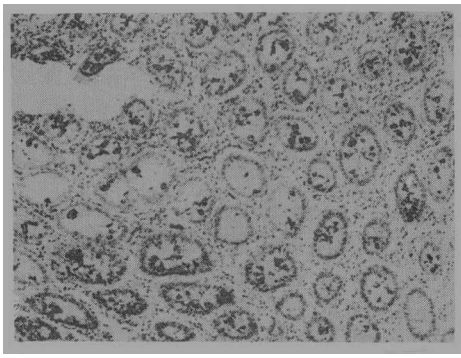


图 3　结肠粘膜轻度不典型增生，腺体细胞CL-4抗原染色阳性（杯状细胞粘液阳性）。双PAP　×100

Fig. 3 Colonic epithelia with mild dysplasia stained with CL-4. Note positive staining of glandular epithelial cells (secretory mucin of goblet cells). Double PAP×100

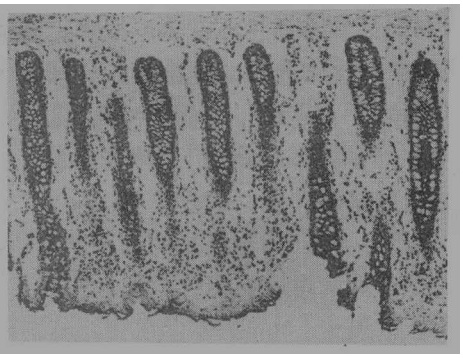


图 4　癌旁TM腺体细胞CL-2抗原染色阳性。双PAP　×100

Fig. 4 The glandular epithelial cells in transitional mucosa adjacent to carcinoma are positive for CL-2. Double PAP×100

附表　4种抗原在几种大肠病变中的表达情况

Tab. Expression of Four Antigens in Colorectal Lesions

Type	Case	Expression of Antigens			
		MC$_1^+$(%)	MC$_3^+$(%)	CL-2$^+$(%)	CL-4$^+$(%)
Normal Mucosa	40	0	0	0	0
TM Type Ⅱ	140	55(39.3)	48(34.3)	44(31.4)	47(33.6)
TM Type Ⅰ	62	35(56.5)	34(54.8)	32(51.6)	32(51.6)
Mild Dysplasia	19	13(68.4)	12(63.2)	12(63.2)	11(57.9)
Moderat Dysplasia	15	12(80.0)	12(80.0)	12(86.7)	11(73.3)
Severe Dysplasia	22	19(86.4)	20(90.0)	20(90.9)	18(81.8)
Carcinoma	205	185(90.2)	186(90.7)	170(86.8)	159(77.6)

印戒细胞，核偏向一侧，细胞连接不发达。低分化腺癌常见原始腺腔。

2.6　胞核DNA含量测定结果

癌旁TM核DNA含量的均值高于正常大肠粘膜DNA含量均值（$P<0.01$），但低于不典型增生（$P<0.05$）。在高、中、低分化的管状腺癌，分化越低，其DNA含量越高，各级间有显著差异（$P<0.05\sim0.001$）。乳头状腺癌，粘液腺癌，中分化管状腺癌三者核DNA含量相近（$P>0.05$）。除印戒细胞癌外，其余各类型癌核DNA含量均值高于不典型增生。

3　讨　论

3.1 癌旁TM与正常相比，分泌唾液酸粘液增加，并伴有硫酸粘液减少或缺乏。本组205例癌旁粘膜中，202例检出TM。接近Greaves等报告的检出率98%[7]。癌旁TM与正常相同仍分泌氧乙酰化唾液酸，但更多地分泌混合性粘液。本文观察4种大肠癌相应抗原在癌旁TM的表达，阳性率分别为44.6%、40.6%、37.6%及39.1%，而正常大肠粘膜全部呈阴性表达。提示癌旁TM不同程度的肿瘤相关抗原的表达，反映了具有潜在的恶性性质。Riddell等认为

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

癌旁TM腺体发育迟缓，分化不成熟，是腺体上皮功能紊乱的1种病理形态表现[8]。本组癌旁TM内未分化细胞及未成熟的杯状细胞比正常增多，支持Riddell等的观点。本组检测10例癌旁TM核DNA含量，与正常大肠粘膜相比，其核DNA含量均值显著增加，位于2c～4c之间的细胞增多，提示癌旁TM增生活跃。我们推测癌旁TM核内遗传物质DNA的异常可能是病理改变的基础。

3.2 目前对于癌旁TM产生的病因颇有争议[9][10]。本组材料尚难肯定癌旁TM的具体病因，但我们认为其病理改变的性质是介于正常大肠粘膜与不典型增生之间。主要改变归纳有以下5方面：①癌旁TM的组织学改变，有别于正常粘膜，但缺乏不典型增生的上皮异型性；②本组在大量的切片中，尚未见到癌旁TM直接向癌过渡，而不典型增生上皮的边缘是与癌旁TM并彼此过渡；③粘液组化研究表明，癌旁TM的粘液分泌型背离正常大肠粘膜，接近轻度不典型增生，而重度不典型增生粘液分泌情况接近癌。④免疫组化研究发现，4种单克隆抗体的相应抗原在正常大肠粘膜没有表达，癌旁TM有不同程度的表达，但与不典型增生相比，差异非常显著（$P<0.01$）。⑤细胞核DNA含量检测表明，癌旁TM细胞核DNA含量的均值介于正常大肠粘膜与不典型增生之间。而不典型增生核DNA含量均值小于癌的均值。

3.3 鉴于癌旁TM分化不成熟，有可能通过不典型增生发展到癌这一特点，活检中若检出TM应追踪检查以期发现早期大肠癌。癌旁TM的分布范围与大肠癌临床分期及组织类型有关，因此，不同期或不同组织类型的大肠癌患者手术切除的范围应有所不同。据我们观察Ⅰ型TM比Ⅱ型TM有更强的潜在恶性性质，因此，在肠粘膜活检中，筛选高危大肠癌患者，Ⅰ型TM可能有一定价值。

参考文献

1. Filipe MI. Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum. Gut 1969; 10:577
2. Hamilton PW, Watt PCH, Allen DC. Amorphometric assessment of transitional mucosa in the colon. Histopathology 1988; 13:519
3. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Human Pathology 1983; 14:931
4. Filipe MI, Branfoot AC. Abnormal patterns of mucous secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. Cancer 1974; 34:282
5. 唐尧 吴秉铨。大肠癌旁粘膜中粘蛋白组织化学研究。中华病理杂志 1982; 3:167
6. 李蜀华 谭永淑 陈代云。结肠癌癌旁粘膜的组织化学及电镜观察。临床与实验病理杂志 1985; 1(3):1
7. Greaves P, Filipe MI, Branfoot AC, et al. Transitional mucosa and survival in human colorectal. Cancer 1980; 46:764
8. Riddell RH, Levin B. Ultrastructure of the "transional" mucosa adjacent to large bowel carcinoma. Cancer 1977; 40:2509
9. Filipe MI. "Transitional mucosa". Histopathology 1984; 8:707
10. Allen DC, Connolly NS, Biggart JD. High iron diamine-alcion blue mucin profiles in benign premaligant colorectal disease. Histopathology 1988; 13:399

（收稿：1990.08.06；修回：1991.03.20）

（下转269页）

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

mortality rate was 0 % to 15%. when mice were infected with P.yoelii of the third generation blood passages after successive transmissions through mosquitoes, then theirmortalitv rate was 100%.

The P.yoelii after serial blood passages mainly invaded the mature erythrocytes and could cause cerebral symptoms, which could not be prevented by splenectomy or antithymocyte serum therapy. The results of serial passages of the parasite torough splenectomized mice indicate that the spleen can not select the virulent strain of P.yoelii.

Key words Plasmodium yoelii; virulence; blood passage; mosquito transmission; cerebral ebolism.

(上接230页)

Pathological Study of Transitional Mucosa Adjacent to Colorectal Carcinoma and Its Clinical Significance

Guo Shanchun, Liu Fengxuan, Cheng Yisheng, et al. (Department of Clinical Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing 630038)

Abstract The specimens of 205 cases of colorectal carcinoma and its surrounding transitional mucosa (TM) and dysplastic tissue were studied with optical and electron microscopy, mucohistochemistry, immunohistochemistry, and microspectrophotometry. It was found that the distribution of TM was dependent on the Dukes' classification and histological types of colorectal carcinoma. The expression of the related antigens of monoclonal antibody MC_3, MC_6, CL-2, CL-4 in normal colorectal mucosa was negative, but the positive rate increased gradually in the order of TM, mild dysplastic tissue, moderate dysplastic tissue, severe dysplastic tissue, and cancer tissue. The amount of nuclear DNA of TM was intermediate between that of normal mucosa and that of dysplastic tissue, but much smaller than that of cancer. The findings suggest that the abnormal amount of DNA in TM surrounding colorectal carcinoma is responsible for the pathological changes in TM. The clinical significance of TM was also discussed.

Key words intestinal neoplasms; intestinal mucosa/PA; DNA; neoplasm; dysplasia; ultrastructure; immunohistochemistry

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