# 大肠癌“移行粘膜”病理变化研究——粘液组化、免疫组化及电镜观察

谢 青 张哉根 高广正 王 勇 （第三军医大学新桥医院病理科）630037

**提 要** 对 200 例大肠癌旁“移行粘膜”进行了粘液组化 HID/AB 及 PAT/KOH/PAS 检测，单克隆抗体 $MC_3$ 和 CEA 免疫组化标记，凝集素 PNA、UEA-1 及 DBA 受体测定，扫描电镜观察。其结果与 10 例正常直肠粘膜、130 例癌组织、155 例各型腺瘤型息肉及 3～5 个月胎儿大肠粘膜进行对照。结果表明大肠粘膜从良性到恶性的各阶段粘液组化及免疫组化的改变有显著差异（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），癌旁“移行粘膜”也存在类似癌及胎儿大肠的不成熟性病理变化。异常范围 88.0%的病例在 2～3cm 以内。

**关键词** 移行粘膜；结肠肿瘤；直肠肿瘤；免疫组化；粘液组化；受体，有丝分裂原

自“移行粘膜”（TM）的存在被提出以来[1]，对其性质的研究颇多，但究系致癌因子直接作用的原发性改变抑或是对癌的反应性变化存在争议。此外，TM 的范围也为外科医师所关注。我们通过粘液组化、免疫组化、凝集素受体和扫描电镜多项指标研究，对 TM 病理变化性质及范围作进一步探讨。

## 1 材料与方法

1.1 10 例经肠镜检查无肿瘤的直肠粘膜为正常对照。TM 取自手术切除癌旁粘膜 10cm 共 200 例，其中随机选 25 例新鲜组织用 2.5%戊二醛固定作为 SEM 材料。癌组织 130 例，腺瘤型息肉 155 例（管状及绒毛状腺瘤 76 例，幼年性息肉 16 例，家族性息肉 63 例取自 4 个病人）为肿瘤对照组。3～5 个月胎儿大肠 24 例。

1.2 粘液组化采用高铁二胺/阿辛兰 pH 2.5（HID/AB）及硫堇.PAT/氢氧化钾/PAS（PAT/KOH/PAS）染色。抗大肠癌单克隆抗体 $MC_3$ 及 CEA 采用双 PAP 法标记。$MC_3$ 由第四军医大学西京医院消化病研究室提供，CEA 由北京生物制品研究所提供，鼠 PAP 试剂盒由无锡第二制药厂产品。花生凝集素（PNA）、双花扁豆素（DBA）和荆豆素（UEA-1）采用 ABC 法标记。凝集素由 Vector 公司产品，ABC 试剂盒由 Dako 公司生产。电镜标本用日本 JSM-T300 机扫描观察，参考 Riddll[2] 确定的正常大肠粘膜形态标准。

1.3 统计学处理

各项指标用卡方连续校正公式计算 $P$ 值。

## 2 结果

### 2.1 常规染色光镜观察

大多数 TM 呈不同程度增厚，以近癌端明显，可达正常粘膜 2～5 倍。腺体弯曲密集，杯状细胞分泌旺盛，固有层水肿及炎性细胞浸润。细胞未见非典型增生（图 1）。

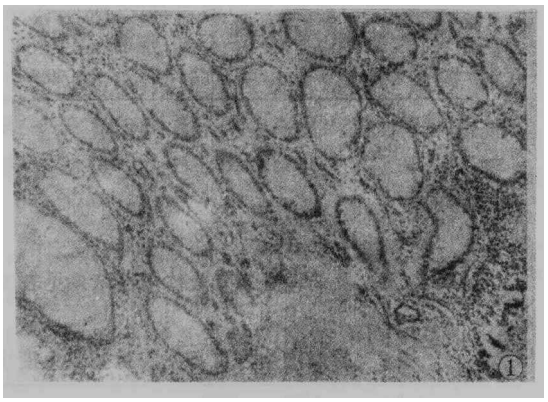


图 1 移行粘膜增厚、杯状细胞肥大、细胞无非典型增生、间质炎性细胞浸润 HE×210

### 2.2 SEM 观察

25 例 TM 无一例完全正常，以近癌端明显。异常变化有结节型、不规则喇叭口型、绒毛状和杂乱型（图 2）。各例多同时含两型以上。远离癌旁三维空间结构逐渐转变正常，异常范围距癌旁小于 2cm 者为 22 例（88.0%）。

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

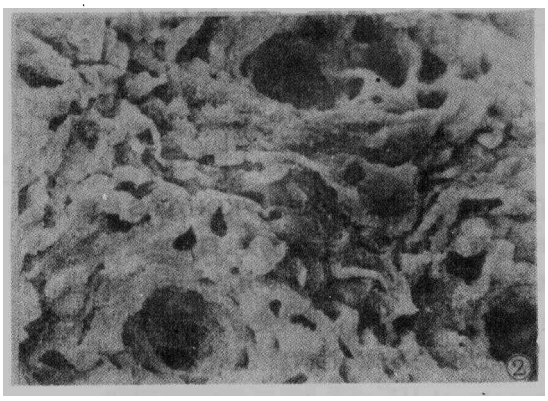


图 2 移行粘膜表面呈不规则喇叭口型
SEM×1 000

### 2.3 粘液组化观察

正常粘膜含棕黑色的硫酸粘液或红色的不含邻位羟基的氧乙酰化唾液酸为主，癌变时蓝色的唾液酸或含邻位羟基的氧乙酰化唾液酸增加，正常粘液减少甚至消失。结果见表 1。TM 近癌端 52.5%的病例蓝色粘液超过或完全取代棕黑色粘液，而远离癌端逐渐恢复到以棕黑色为主的硫酸粘液分布模式。粘液异常变化范围小于 3cm 者 177 例(88.5%)。

表 1 各型组织粘液异常及免疫组化标记阳性例数

| 组织类型 | 例数 | HID/AB | PAT/KOH/PAS | $MC_3$ | CEA | PNA | UEA-1 | DBA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 正常粘膜 | 10 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 9 |
| 幼年性息肉 | 16 | 2 | 2 | 6 | 7 | 7 | 4 | 13 |
| 腺瘤 | 76 | 23 | $26^{\triangle}$ | $39^{\triangle}$ | $46^{\triangle\triangle}$ | $50^{\triangle}$ | $27^{\triangle\triangle}$ | 45 |
| 家族性息肉 | 63 | 20 | 30 | 41 | 41 | 28 | 44 | 34 |
| 大肠癌 | 130 | 98* | 13/15* | 124* | 123* | 113** | 102* | 24* |
| 胎儿大肠 | 24 | 17 | 7/10 | 17 | 19 | 20 | 19 | 21 |
| 移行粘膜 | 200 | $105^{\triangle}$ | $30/60^{\triangle}$ | $94^{\triangle}$ | $115^{\triangle}$ | $107^{\triangle}$ | $95^{\triangle}$ | $117^{\triangle}$ |

注 * 与腺癌比较 $P<0.01$ $^{\triangle}$ 与正常粘膜比较 $P<0.01$
** 与腺癌比较 $P<0.05$ $^{\triangle\triangle}$ 与正常粘膜比较 $P<0.05$

### 2.4 免疫组化观察

$MC_3$、CEA 及 3 种凝集素受体阳性结果见表 1。不同增生级别腺瘤阳性结果见表 2。

表 2 腺瘤增生程度与粘液类型及免疫组化阳性表达例数对照

| 腺瘤分级 | 例数 | HID/AB | PAT/KOH/PAS | $MC_3$ | CEA | PNA | UEA-1 | DBA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I 级 | 30 | 5 | 6 | 8 | 13 | 17 | 7 | 22 |
| II 级 | 30 | 9 | 11 | 18 | 19 | 21 | 11 | 18 |
| III 级 | 16 | $9^{\triangle}$ | $9^{\triangle}$ | $13^{\triangle}$ | $14^{\triangle\triangle}$ | 12 | $9^{\triangle}$ | $5^{\triangle}$ |

注 $^{\triangle}$与 I 级比较 $P<0.05$ $^{\triangle\triangle}$与 I 级比较 $P<0.01$

阳性物质呈棕褐色细颗粒，弥漫分布在胞浆内、分泌物中或腺腔结构的腔面缘(图 3～5)。TM 的 $MC_3$ 阳性物质及凝集素受体分布类似胎儿大肠，以腺体表浅 1/3 及表面被复细胞为主。

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

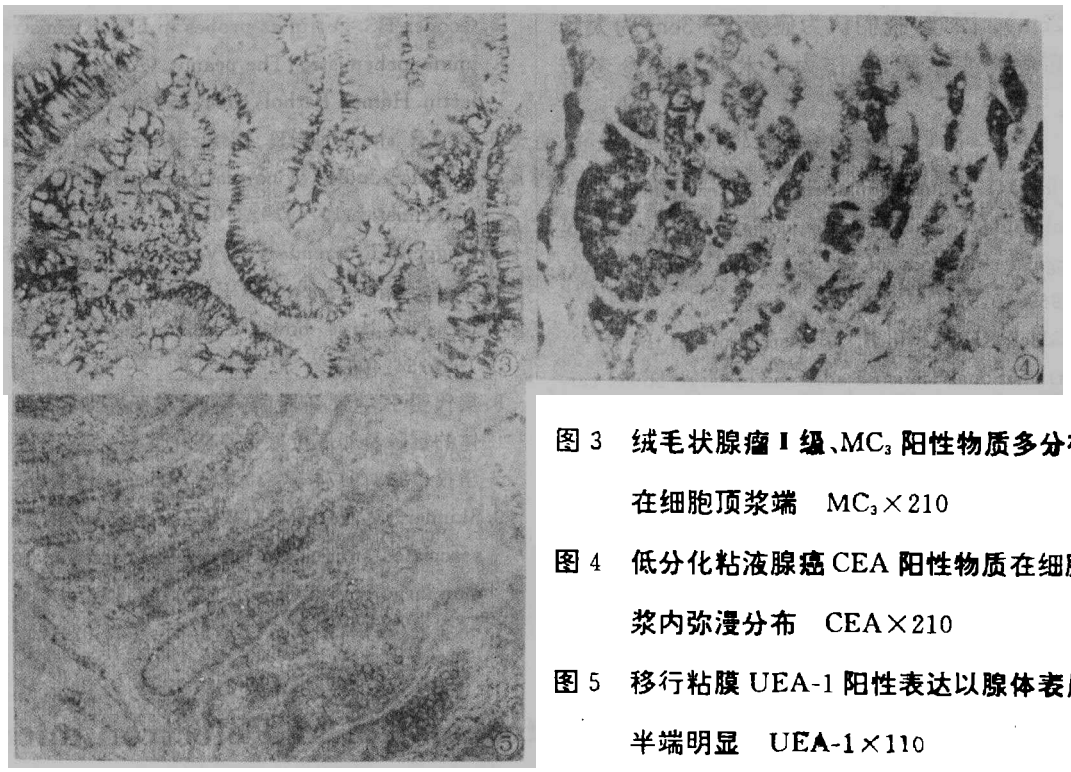


图 3 绒毛状腺瘤Ⅰ级、$MC_3$ 阳性物质多分布在细胞顶浆端 $MC_3 \times 210$

图 4 低分化粘液腺癌 CEA 阳性物质在细胞浆内弥漫分布 CEA×210

图 5 移行粘膜 UEA-1 阳性表达以腺体表层半端明显 UEA-1×110

## 3 讨论

常规染色观察 TM 虽然缺乏非典型性增生，但是出现了杯状细胞体积大，腺体密集弯曲，扫描电镜亦发现 TM 三维空间结构异常，与李蜀华采用透射电镜所见 TM 细胞表面微绒毛异常变化一致[3]。说明 TM 既有不同于非典型增生的形态变化，亦存在较早期的亚微结构改变。采用粘液组化、免疫组化及凝集素检测分析人体组织细胞分化状态已有许多报道[4~9]。我们采用两种粘液组化染色均显示从正常粘膜—腺瘤—癌变，腺瘤轻度增生—重度增生时粘液的成分出现梯度性异常变化，进一步证实细胞的分泌功能可以反映细胞的分化程度，并提示大肠肿瘤有无恶变倾向[6]。凝集素具有与细胞膜特定的糖基专一结合的生物学特性，也是鉴别细胞变异的有效指标之一[4,5]。我们用 3 种凝集素对大肠正常粘膜及恶性程度不同的肿瘤标记显示，受体量的增加或丢失与瘤细胞分化程度相关。$MC_3$ 与 CEA 对大肠癌细胞相关抗原检测有相对特异性[7~9]，我们的结果发现正常粘膜受体含量与癌有非常显著的差异性，并且与腺瘤的增生程度呈正相关。

通过 200 例 TM 的上述多指标检测认为，该区域细胞尽管光镜下未发现传统认为的非典型性增生，但细胞的分泌功能、结构及代谢产物均出现与正常粘膜明显不同的变化，是细胞去分化的系列表现。无论上述改变的出现是否与致癌因子有直接关系，或与癌变的因果关系如何，我们仍然认为 TM 存在先于细胞非典型增生之前的潜在癌前病理变化因素。因此，对活检及手术标本残端粘膜中出现类似变化的病例应加强随访，这样有利于提高癌的早期诊断率和评价预后。

扫描电镜和粘液组化检测到的癌旁异常粘膜范围 88%的病例小于 2～3cm（此为标本固定时粘膜展平后取材长度，实际自然长度不

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

足 2cm)。因此,我们认为癌旁 2～3cm 为大肠癌高危癌变粘膜,可作为手术时切除参考范围。

## 参考文献


1. Filip MI. Value of histochemical reaction for mucolcosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and reactum. Gut, 1969;10:577
2. Riddell RH, Levin B. Ultrastructure of the "transitional" mucosa adjacent to large bowel carcinoma. Cancer,1977;40:2509
3. 李蜀华 谭永淑 陈代云,等。结肠癌癌旁粘膜的组织化学及电镜观察。临床与实验病理学杂志,1985;3:1
4. Lehman TP, Cooper HS, Mulholland SG. Peanut lectin binding sites in transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer,1984;53:272
5. Gooper HS. Lectin as probes in histochemistry and immunochemistry:The peanut (Arachis hypogaea) lectin. Human Pathol,1984;15:904
6. Lev R and Orlic D. Histochemica and radioautographic adudies of normal human fetal colon. Histochemistry,1974;39:3101
7. Wiggers T, Arends JW, Verstijnen C, et al. Prognostic significance of CEA immunoreactivity patterns in large bowel carcinoma tissue. Cancer, 1986;54:409
8. 樊代明 张学庸 陈希陶,等。抗结肠癌细胞单克隆抗体的制备及相应抗原免疫组化鉴定。第四军医大学学报,1988;9:74
9. Skinner JM, Path MM, Whitehead R, et al. Tumor-associated antigens in polyps and carcinoma of human large bowel. Cancer,1981;47:1241


(收稿:1992-04-23;修回:1992-07-17)

# Mucohistochemical, immunohistochemical and electron microscopic study on the pathological changes of "transitional mucosa" of colorectal carcinoma

Xie Qing, Zhang Zaigen, Gao Guangzheng, et al (Department of Clinical Pathology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

**Abstract** Two hundred specimens of the "transitional mucosa" of colorectal carcinoma were studied with mucohistochemical methods of HID/AB and PAT/KOH/PAS, immunohistochemical methods of $MC_3$, CEA, lectin receptor PNA, UEA-1 and DBA, and scanning electron microscopy. 10 specimens of normal colonic mucosa, 130 specimens of colorectal carcinoma, 155 specimens of various types of colorectal adenoma and polyp, and 24 sepcimens of normal colonic mucosa of fetus aged 3 to 5 months were also examined to serve as controls.

It was found that in every stage of the malignant deterioration of the colorectal mucosa, there was significant difference between the mucohistochemical changes and the immunohistochemical changes ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and there were immature tissues in the juxtacancerous transitional mucosa which were similar to those seen in carcinoma and fetal colonic mucosa. In 88.0% of colorectal carcinoma cases, these precancerous changes were found in a zone 2～3cm in width around a cancerous lesion.

**Key words** transitional mucosa; colonic neoplasms; rectal neoplasms; immunohistochemistry; mucohistochemistry; receptors, mitogen; scanning electron microscopy

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net