DOI:10.16016/j.1000-5404.1989.03.006

乳腺腺病和乳腺癌血型Y抗原的表达及其意义

姜 军 詹新恩 柳凤轩* （西南医院 普通外科）

提 要 Lewis Y血型抗原（简称Y抗原）是一种胚胎性肿瘤相关抗原。对108例女性乳腺疾病标本检测结果显示：在正常乳腺组织和乳腺腺病Ⅰ级上皮增生者均无Y抗原表达；Ⅰ级上皮增生、Ⅱ级上皮增生、乳腺腺病癌变和乳腺癌中阳性率分别为22.8%、43.8%、60%和78.8%。在不同组织学类型的乳腺癌中Y抗原表达有差异，相同类型的癌组织中其表达亦呈明显不一致性。作为一种较特异的肿瘤标记物，Y抗原在乳腺癌的诊断和对肿瘤生物学行为的研究方面具有一定意义。乳腺腺病部分不典型增生病变中Y抗原表达的变化可能有助于判断其恶变倾向，帮助早期发现癌变病例。

关键词 乳腺肿瘤；肿瘤相关抗原；乳腺纤维囊性病；上皮增生；免疫组化技术

本文用抗Y抗原的单克隆抗体、ABC免疫酶标组化法，检测乳腺腺病和乳腺癌108例。拟从肿瘤相关抗原表达的角度探讨乳腺腺病和乳腺癌之间的关系及其在临床上的意义。

材料与方法

收集1976～1986年我院手术及病理证实的乳腺疾病标本108例。均为女性，年龄20～58岁，平均36.9岁，其中乳腺腺病46例，乳腺腺病癌变5例，乳腺癌52例，另取自乳腺纤维腺瘤旁组织5例，经病理检查属正常乳腺组织作为对照。根据Page[1]的分级法并稍加修改将乳腺腺病导管或腺泡上皮细胞增生程度分为3级：Ⅰ级：腺泡或导管上皮细胞增生小于4层，分化良好；Ⅱ级：上皮细胞增生超过4层，突向管腔内相互桥接或完全充满管腔，但极性存在，伴有轻度不典型增生；Ⅲ级：导管扩张、细胞簇集成乳头状或充满管腔，排列紧密，有明显异型性的不典型增生。在Ⅲ级不典型增生基础上，如有个别导管上皮细胞突破基底膜侵入间质；或有上皮增生的管腔内坏死现象属早期癌变。乳腺癌的组织分化程度和组织学分类等标准均参照1987年第三届全国乳腺癌会议制定的《全国乳腺癌协定方案》评定。

乳腺组织经福尔马林固定，石蜡包埋，切片厚5μ，脱蜡下水，浸入0.3%双氧水／甲醇液置室温下30min，3%小牛血清／PBS液作用30min，依次滴加鼠抗Y半抗原单克隆抗体（抗体由日本东京国立癌研究中心病理部生产，第四军医大学消化中心实验室惠赠），湿盒内37℃孵育3h；生物素标记马抗鼠抗体和ABC液（Vector Laboratory），均室温下孵育30min，DAB过氧化氢显色液反应10min后中止，苏木精衬染10min，经脱水、透明、封片，光镜下观察判断结果，胞浆免疫组化染色呈黄色至棕色为阳性，胞浆无色仅胞核蓝染为阴性。结果经统计处理。

结 果

1. 乳腺腺病和乳腺癌Y抗原表达的差别。正常乳腺组织5例，乳腺腺病Ⅰ级上皮增生12例均无Y抗原表达。Ⅰ级以上上皮增生者Y抗原阳性率随细胞异型性加重而逐渐增加；乳腺癌的阳性率最高达78.8%，显著高于良性病变（$P<0.05$）见表1。

表1 乳腺腺病和乳腺癌Y抗原表达的差别

	例	阳性	%
正常乳腺组织	5	0	0
乳腺腺病上皮增生Ⅰ级	12	0	0
乳腺腺病上皮增生Ⅱ级	18	5	22.8
乳腺腺病上皮增生Ⅲ级	16	7	43.8
乳腺腺病癌变	5	3	60.0
乳腺癌	52	41	78.8
合 计	108	56	51.8

2. 不同组织学类型的乳腺癌中，髓样癌阳性率最高（100%），硬癌较低（60%），见表2。不同分化程度的乳腺癌之间Y抗原表达无明显差别，见表3。

* 西南医院病理科

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

表2 乳腺癌不同组织学类型Y抗原表达差别

组织学类型	例	阳性	%
乳腺腺病癌变	5	3	60
硬　癌	5	3	60
浸润性导管癌	27	19	70.4
单 纯 癌	12	11	91.7
髓 样 癌	8	8	100
合　计	57	44	77.2

表3 乳腺癌组织分化程度Y抗原表达差别

组织分化程度	例	阳性	%
Ⅰ 级	18	13	77.2
Ⅱ 级	17	14	82.3
Ⅲ 级	17	14	82.3
合　计	52	41	78.8

乳腺腺病中染色阳性主要见于有不典型增生的导管上皮细胞及少数增生旁的导管上皮，且多呈弱阳性表达，其它部分及间质为阴性，而乳腺癌中半数以上为强阳性。同时观察到，在癌组织中Y抗原表达差异较大，在同一癌灶中可见免疫染色阳性癌细胞和阴性癌细胞同时存在，阳性细胞染色亦强弱不一。

讨　论

Y抗原是受血型H基因调控的岩藻糖基转移酶的产物[2]，其主要存在于人类胚胎上皮组织[1]。成人中Y抗原的出现与分泌体质(Secretor status)有关[2]，而且在不同器官差异较大。在大部分上皮组织呈抑制状态，仅部分器官有微弱表达[4][5]。但在发生癌瘤时再度呈现表达增强[2][3]。因此，Y抗原被认为是一种胚胎性肿瘤相关抗原。

Hakomori[3]指出，癌细胞内基因调节障碍常导致一些复杂分子的结构或功能变化，其中有的表现为某些物质合成酶的减少或缺失，则细胞内这些酶催化的前质增加，而其合成的终产物减少甚至消失。Vowden[6]等在45例乳腺癌细胞中观察到有正常血型物质抗原丢失，同时出现A、B血型物质的前质H抗原表达。Y抗原是在Ⅰ型链H血型物质上经岩藻糖基转移酶作用，在N-乙酰胺基半乳糖结构上再连接一个岩藻糖构成。在肿瘤细胞中这一变化不受宿主血型和分泌状态的影响[2][6]。本组资料显示，在乳腺癌中Y抗原的出现率和阳性染色强度均明显高于乳腺腺病，癌特异性较强。肿瘤细胞Y半抗原表达增强的原因可能是癌细胞中基因调控障碍，H血型物质堆积和封闭的Y抗原基因重新暴露，从而使特异性岩藻糖基转移酶含量增加或活性增强，因此在细胞分子结构上出现Y抗原增多[2]。这种现象十分重要，作为一种较特异的肿瘤标记物，在组织学上对乳腺疾病的良、恶性鉴别诊断具有一定意义。

本组结果显示，在不同组织学类型的乳腺癌间其Y抗原表达有差异，而相同类型乳腺癌细胞中其表达亦呈明显的不均质性。即使在同一癌灶中细胞免疫染色强度亦不一致，常见在强阳性染色的癌细胞旁有染色阴性癌细胞存在。这种现象与乳腺癌细胞中雌激素受体染色强弱不均类似。乳腺癌细胞的这些在表型特征和分子结构上的差异提示，乳腺癌细胞生物学行为的不一致性可能是不同基因表现型的细胞克隆所致；亦可能是在癌生长过程中不断地发生新的克隆突变和选择的结果[7]。对这一现象进行深入研究可能有助于阐明癌细胞生长过程中的一些变化规律。

本组中正常乳腺和乳腺腺病上皮增生Ⅰ级者均无Y抗原表达，而在Ⅱ级以上增生34例中Y抗原阳性12例，占35.3%，且随不典型增生程度加重阳性率呈逐渐增加趋势。

Y抗原在乳腺腺病的部分不典型增生上皮表达阳性很有意义。因为不典型增生在一定程度上可以代表癌变的起始和过渡状态[8]。这一事实提示在细胞癌变之前的不典型增生阶段，可能已经发生了某些基因调控失常，呈现出一些癌样的生物学行为和结构变化。胚胎性抗原的再度呈现在一定程度上亦

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

反映了不典型增生细胞的幼稚状态。这种细胞在致癌或诱癌物质的作用下，有可能更易于导致进一步的异常分化甚至癌变，因此对这一现象的更深入研究可能有助于探索细胞癌变过程的某些机制。

在临床上，乳腺腺病上皮增生Ⅰ级者，无Y抗原的表达，提示其细胞结构和功能尚无明显变化，癌变危险较小。而对上皮Ⅱ级以上增生中部分Y抗原呈阳性表达的病人，进行有针对性的随访研究，可能有助于发现早期癌变病例，具有一定的前瞻性研究价值。

参 考 文 献

1. Page LD. Cancer risk assessment in benign breast biopsies. Human Pathol 1986; 17(9):871
2. Lloyd KO. Blood group antigens as markers for normal differentiation and malignant change in human tissues. AM J Clin Pathol 1987; 87(1):129
3. Hakomori S, et al. Glycosphingolipids as tumor-associated and differentiation markers. JNCI 1983; 71(2):231
4. Brown A, et al Immunohistochemical localization of Y hapten and the structrally related H type-2 blood group antigen on Large-bowel tumors and normal adult tissue. Int J Cancer 1984; 33:727
5. Abe K, et al Differential expression of difucosyl type 2 chain(Le^y) defined by monoclonal antibody A Hb in different locations of colonic epithelia, various histological types of colonic polps and adenocarcinomas. Cancer Res 1986;46:2639
6. Wowden P, et al. The expression of A B H and Y blood group antigens in benign and malignant breast tissue. The preservation of the H and Y antigen in maligna nt epithelum. Br J Cancer 1986; 59:313
7. 俞孝庭。肿瘤病理学基础。第一版，上海：上海科学技术出版社，1986:75
8. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and managment. Am J Obstet Gynecol 1986; 154(1):161

(收稿:1988.8.26; 修回:1989.3.25)

The Significance of Expression of Y Blood Group Antigen in Breast Adenosis and Carcinoma

Jiang Jun, et al. (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical College)

The expression of Y antigen (EYA) of epithelial cells from 52 breast carcinomas (BC), 5 malignant transformation of adenosis(MTA), 46 adenosis and 5 normal breasts are assessed with ABC immunoperoxidase histocytochemical assay and Y hapten specific monoclonal antibody. The results show: no expression of Y antigen in both normal breast and epithelial hyperplastic grade (EHG) I of adenosis of breast. The positive ratio of EYA in EHG II, III, MTA and carcinoma of breast are 22.8%, 43.8%, 60%and 78.8% respectively. The EYA is different from various histologic types of breast carcinomas and shows unequal distribution in the same type of cancer. Y antigen, as a specific tumor-associated marker, may be used in diagnosis of breast cancer and in promotion of the study in biologic behaviour of cancer. The EYA detection in epithelial atypic hyperplasia of adenosis of breast is useful to determine the tendency towards malignant transformation and a help to find out breast cancer in the early stage.

Key Words: Breast neoplasm/IM; Tumor-associated marker; Fibrocystic disease of breast; Epithelial hyperplasia; Immunohistochemical technics

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