DOI:10.16016/j.1000-5404.1989.01.008

早期胃癌、癌旁病变的粘液组化及超微结构的观察
——对胃癌组织发生的探讨

柳凤轩 于冬梅 阎晓初 贺光友 王忠前 (西南医院 病理科)

提 要 本文报告了22例早期胃癌和癌旁病变,共有癌灶28个(3例多灶性癌)的粘液组化和超微结构观察。本组合并慢性萎缩性胃炎(85.93%)、肠化(81.22%)和中度及重度不典型增生(78.59%)。这些高发病变与早期胃癌发生有密切关系。从AB-PAS和HID染色结果,肠型癌灶20个(71.42%)、胃型癌灶5个(17.85%)和混合型癌灶3个(10.71%),结果表明人肠化在胃癌发生有重要意义。电镜观察肠型癌含有与癌旁肠化杯状细胞的粘液颗粒及微绒毛,显示肠化与胃癌发生密切相关。重度不典型增生上皮有类似癌细胞超微结构改变,提示不典型增生细胞是癌前病变。

关键词 胃肿瘤;胃;胃炎,萎缩性;增生

研究早期胃癌及癌旁病变,探讨早期胃癌的组织发生,已有一些报告[1-3],但迄今尚无定论,有待深入研究。了解早期胃癌的组织发生,对于防治胃癌具有重要意义。为此,我们将本院近年来22例早期胃癌及癌旁病变进行了粘液组化和超微结构的观察,以期深入探讨早期胃癌的组织发生。

材料与方法

本组材料取自本院1978年1月至1986年12月外科手术切除的早期胃癌标本共22例,其中6例手术切除标本立即取材(分别取自癌灶及癌旁区域)。用3%戊二醛磷酸缓冲液固定,1%锇酸液后固定,环氧树脂618包埋、LKB 8800型超薄切片机切片(400～ 600 Å)。醋酸铀-柠檬酸铅染色用DXA4-10型电镜观察。剩余组织和其它标本均经10%福尔马林液固定后,首先通过病灶中心作平行全部取材后,石蜡包埋切片,每个蜡块切片4张以上,分别作HE染色、AB-PAS染色和硫酸粘液染色(HID),用光镜观察癌灶及癌旁病变的粘液组化反应等。早期胃癌诊断标准等根据1977年全国胃癌协作组会议资料。早期胃癌肉眼分型采用1962年日本内窥镜学会的分型标准。对于溃疡深浅的程度根据日本村上[3]标准分4度。

观察结果

临床资料 男性17例,女性5例。年龄21～72岁、平均年龄44岁。本组均作胃次全切除,术后恢复出院。随访获得结果14例,随访时间6月至8年3月,14例中2例死亡(1例死于术后2年8月,另1例死于其他疾病)。

癌灶数目 22例有28个癌灶,其中有3例为2个以上癌灶,多发占13.6%。3例多灶性癌的各个癌灶间隔部份均作连续切片,显示癌灶间不相连,淋巴管内无癌栓,胃壁淋巴结无转移,故可排除胃壁内蔓延或转移的可能性。

癌灶部位 小弯部最多20个,其次是前壁4个,大弯部2个,后壁2个。胃组织解剖分界,胃窦部最多26个,体部和胃角各1个。

肉眼分型 IIc型8个,III型7个,IIa型6个,IIb型2个,I型2个,混合型3个。

组织学分型 我们观察中,有的病变灶显示多种形态结构,故采用以主要结构为主。其结果管状腺癌最多11个,其次是印戒细胞癌10个,低分化腺癌5个,乳头状腺癌及未分化癌各1个。

癌灶大小、深度及转移 大小:≥0.5 cm微癌灶6个,0.6～ 1 cm小癌11个,1.1～ 2.0 cm 7个,2.0～ 8 cm 4个。侵润深度:侵润于粘膜内16个,粘膜下12个。本组12例共找到淋巴结18个,有2例淋巴结转移(每例有1个)。2例转移的癌灶均为侵润至粘膜下层,故粘膜内癌很少转移。

癌灶大小与深度关系 本组6个微癌及11个小癌均于粘膜内,而1.2～ 2.0 cm 6个,其中4个侵润至粘膜下层,2.0～ 8 cm 4个癌灶均侵润在粘膜下层。从观察的癌灶大小与深度相平行.癌小侵润浅,而癌灶大者侵润深。

癌灶溃疡 本组28个癌灶,显示粘膜表面糜烂者(UI-I度)8个,溃疡形成者20个,其中粘膜缺损

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

达粘膜下层(UI-II)11个,缺损达肌层(UI-III)5个,UI-IV(全层缺损疤痕化)4个。有2个良性溃疡与癌灶不在一个部位。表明早期胃癌合并有良性溃疡较易见。也有癌灶虽浅,仅限于粘膜至粘膜下层,但所形成的溃疡确很深。本组有3例具有典型之慢性溃疡改变,而于溃疡粘膜边缘处有粘膜呈小灶性癌(图1),可见慢性溃疡的癌变并不低。

癌灶电镜观察 观察6例,胃癌细胞显示共同特点是,癌细胞核大,胞浆比例失常,核仁显著增大呈粗颗粒或聚集团块状,核内常染色质丰富,亦有的癌细胞核内有大量异染色质。胞质内线粒体肿胀,嵴形态排列不规则,且数量较稀少,粗面内质网的量和高尔基复合体的发育程度则随着癌细胞分化而改变,癌细胞间连接较少,但分化高者相对多些。2例高分化腺癌的特点是癌细胞呈柱状或立方形,癌细胞的管腔面有微绒毛形成,其微绒毛长短不一,排列不规则。核呈椭圆形或不规则形。细胞器较丰富,高尔基体较发达(图2)。1例低分化腺癌显示弥散的癌细胞间无连接,癌细胞多呈游离状态,癌细胞表面出现大小形状不规则的突起,核不规则,胞质内含有丰富核糖体,胞质内细胞器较少,高尔基体不发达(图3)。3例印戒细胞癌,癌细胞核的异染色质较丰富。胞质内有丰富粘液,有的呈絮状,细胞器较少。癌细胞呈游离状态,有的含杯状细胞粘液颗粒。

癌组织粘液组化 经AB-PAS及HID染色及观察结果详见表1。

癌旁病变观察

慢性萎缩性胃炎与肠化:22例早期胃癌伴有程度不同的慢性萎缩性胃炎19例(85.92%),伴肠化者18例(81.82%),在28个癌灶旁有肠化者21个(75.14%)。由此可以看出早期胃癌伴有慢性萎缩性胃炎和肠化发生率很高。各种类型癌旁对比观察改变,详见表2。

癌旁粘膜腺上皮不典型增生改变:详见表2。

癌旁粘膜上皮电镜观察:本组6例癌旁观察,其中有4例显示有显著不典型增生,核明显增大,常染色质丰富,核仁明显,胞浆减少。胞质内线粒体肿胀,粗面内质网减少,高尔基复合体不发达,有丰富核糖体(图5)。肠化上皮的超微结构与正常的肠上皮相同。

癌旁的粘液组化观察:从AB-PAS和HID染色的反应结果与癌灶反应基本相一致(见表1)。

表1 癌及癌旁AB-PAS和HID染色反应结果

癌组织学类型	(癌) AB-PAS HID				(癌旁) AB-PAS HID			
	AB(+) PAS(+) AB-PAS(+) HID(+)				AB(+) PAS(+) AB-PAS(+) HID(+)			
	肠型	胃型	混合型		肠化	胃粘液上皮	混合上皮	大肠化
高分化腺癌	13		2	10	12	1	2	10
低分化腺癌	1	2	1	2	1	3		1
印戒细胞癌	6	2		4	4	3	1	5
未分化癌		1				1		
合 计	20	5	3	16	17	8	4	16

表2 癌旁慢性萎缩性胃炎、肠化及不典型增生与癌组织类型关系

癌组织学类型	慢性萎缩性胃炎				肠化				不典型增生			
	无	轻	中	重	无	轻	中	重	无	轻	中	重
高分化腺癌		3	4	7	1	1	3	9		2	3	9
低分化腺癌	1		1	2	2		2			1	1	2
印戒细胞癌	2	1	2	4	1	2	2	4		2	3	4
未分化癌		1					1			1		
合 计	3	5	7	13	4	3	8	13		6	7	15

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

讨　　论

胃癌的组织发生问题　因早期胃癌灶一般比较小，而继发病变也较少，它有利于观察癌组织的发生形态和周围关系。目前根据癌细胞发生来源，将胃癌分成肠型与胃型两大类。关于各胃癌的组织发生来源，胃型胃癌来源于胃粘膜的固有上皮，主要是腺体颈部干细胞。肠型胃癌的来源尚无定论，有两种可能性：① 来源于胃粘膜化生上皮，此种化生细胞发生癌变后仍保留某些肠型细胞的形态和分泌粘液功能。② 来自腺体颈部干细胞，在干细胞癌变过程中如具有肠型上皮特性的基因被激活，则形成肠型胃癌[4]。本组22例早期胃癌中合并有慢性萎缩性胃炎19例(85.92%)和肠化18例(81.82%)，在28个癌旁中24个肠化(85.72%)，其发病率相当高，与文献报告[1]慢性萎缩性胃炎与肠化相平行一致。本组观察癌旁合并肠化发生率较高，并有癌灶被肠化包绕现象(图5)。另外从HID染色在肠型癌与癌旁肠化反应均阳率和反应程度相一致。超微结构观察肠型癌出现肠化上皮微绒毛，印戒细胞癌细胞含有杯状细胞型粘液颗粒。根据本文资料，亦支持胃癌的组织发生来自腺颈的干细胞，此种细胞在癌变过程中具有肠型上皮特性的基因被激活，则形成肠胃癌，而具有一些肠上皮的特征。慢性萎缩性胃炎伴有广泛肠化，而可能是一种间接的关系，它增加胃粘膜上皮和致癌因子的对胃粘膜作用。因此我们认为慢性萎缩性胃炎和肠化具有癌前病变的性质。若干细胞被两种上皮的基因同时激活，则形成混合型胃癌。在粘膜组化的AB－PAS染色，显示有部分是胃型癌，来自胃粘膜的固有上皮，主要是腺颈部干细胞，是无疑的。日本中村恭一[3]认为分化型癌(乳头状腺癌、管状腺癌)属于肠型癌。而近年国内的一些学者[2],[5]的研究表明无论是肠型癌还是胃型癌，都各有分化型癌和未分化型癌。本组材料的结果表明各种组织类型癌均可有肠型或胃型癌。本组癌旁中度和重度22个病灶，并观察到重度不典型增生有与癌移行过渡现象。从超微结构改变不典型增生上皮细胞更接近癌细胞。观察结果显示不典型增生是癌前病变。Ming[6]等的研究资料亦证实不典型增生和癌关系密切。

多灶性癌　本组根据Moertel[7]提出的多灶性癌标准：1.各病灶必须经病理证实为癌；2.各癌灶之间有正常胃壁粘膜相间隔；3.必须排除胃壁内转移的可能性。本组3例多灶性胃癌均符合上述三标准。

除此，本组在电镜观察胃癌组织中，见癌细胞间连接变薄短或减少，甚至有的区域完全消失，从而使癌细胞游离于间质中。这些改变可能是导致癌细胞易扩散以致使转移的重要因素之一，McNatt[8]发现子宫颈癌细胞的缝隙连接消失与癌的浸润力相平行。Weinstein[9]发现膀胱癌的癌细胞的桥粒的数目与侵袭程度成反比，也就是桥粒减少侵袭力强。本组因观察的例数较少，尚有待深入研究癌细胞表面膜的改变重要意义。



图1　慢性胃溃疡边缘粘膜腺上皮发癌变区域(箭头指示)HE× 82

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

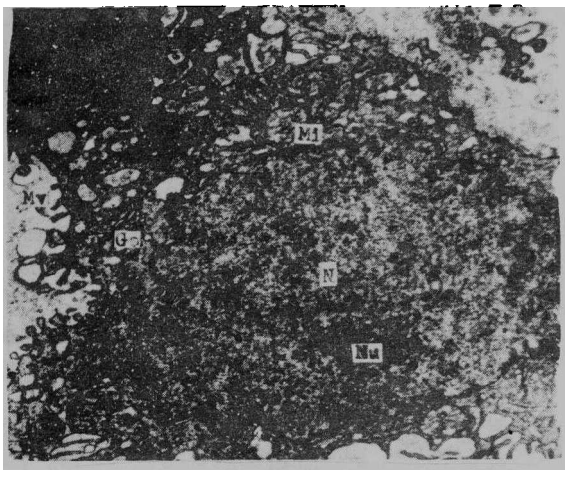


图 2 高分化腺癌：癌细胞呈柱状，管腔面有微绒毛，长短不一(MV)，排列不规则，核椭圆(N)，细胞器丰富，高尔基体较发达(GO) × 8000

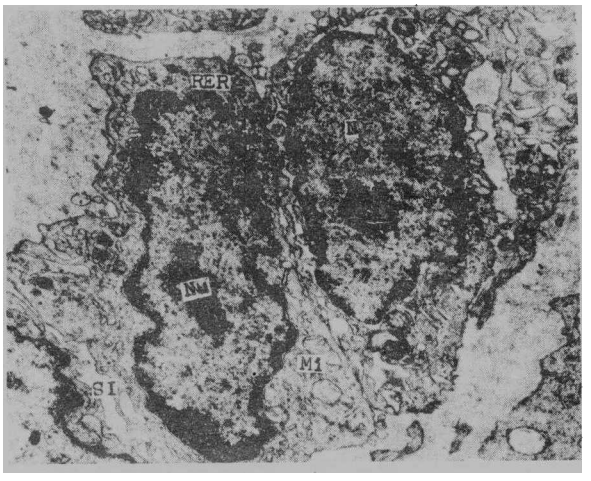


图 3 低分化腺癌，癌细胞形状不规则，核大，核仁(NU)明显，胞膜不规则突起，胞质含有丰富核糖体，细胞器较少，高尔基体不发达，连接不紧密，并有间隙(IS) × 6000

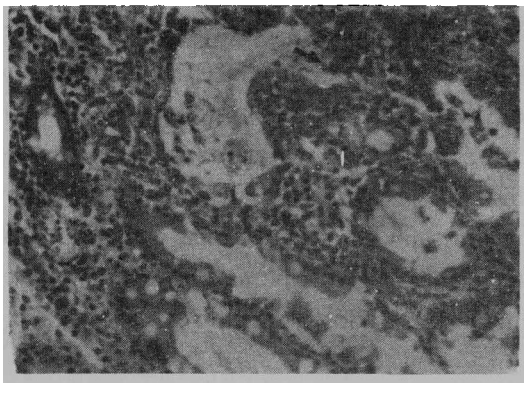


图 5 癌灶区(箭头指示)被肠上皮化生包绕着 HE× 280

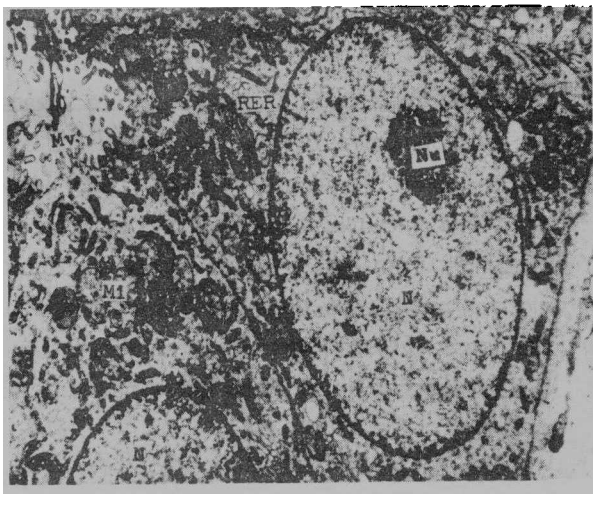


图 4 癌务不典型增生粘膜上皮细胞，核增大(N)，核仁大(NU)，异染色质丰富，胞质减少，线粒体肿胀，有丰富分泌粘液，管腔面有长短不一微绒毛 (MV) × 8000

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

参 考 文 献

1. 张荫昌。胃癌的结构类型及癌旁粘膜病变。辽宁医药 1977; 32:19
2. 雷道年,等。胃癌的组织发生及类型 — 239例病理分析。中华肿瘤杂志 1980; 2: 55
3. 中村恭一。胃癌の病理(微小癌と组织发生)。乔思杰译,河南省科学技术情报研究所 1977: 49～67
4. 雷道年,等。胃癌病理研究。中华肿瘤杂志 1980; 2: 236
5. 李义清,等。肠型胃癌的发生率、组织类型以及预后的研究。中华肿瘤杂志 1980; 2: 101
6. Ming SC, et al. Intertinal metaplasia and histogenesis of carcinoma in human stomach. Cancer. 1967; 20: 1418
7. Mortel CG, et al. Multiple gastric cancers. Gastroente – rology 1957; 32: 1095
8. Mcnatt NS, et al. Further observations on the occurrence in benign and malignant human cervical epithelium. J Cell Biol 1971; 51: 805
9. Weinstein RS, et al. The structure and function of inter – ellular junctions in cancer. Ad Cancer Res 1976; 23: 23

(收稿: 1988. 1. 28; 修回: 1988. 7. 18)

Histochemical and ultrastructural study of early gastric carcinoma and peri – cancerous lesions

——— An investigation of histogensin of early gastrtic carcinoma

Liu Fengxuan, et al

(*Department of Pathology, Southwest Hospital · Third Military Medical College*)

The ultrastructural and mucinhistochemical study of 28 cancerous lesions is reported. They respectively associated with atrophic gastritis in 85. 93%, intestinal metaplasia in 81. 82%, and dysplasia in 78. 59%. So high incidence suggests a close relationship between the lesions and the development of early gastric carcinoma. By means of AB – PAS and HID staining the cancerous lesions of intestinal type 20(71. 42%), gastric type 5(17. 85%) and mixed type 3(10. 71%) show that intestinal metaplasia of colonic type seems closely relate to carcinoma . Studying the specimens from 6 gastric carcinomas of different histological type and pericancerous lesions by electron microscopy, there are microvilli of different sizes and densities on their free surfaces in the cancer cells with granule formation. Some of the signet ring carcinoma cells contain goblet type mucous granules . The ultrastructue of severe dysplasia closely resembles gastric cancer cells.

Key words Stomach neoplasma/UL; Stomach/PA; Gastritis, atrophic; Hyperplasia

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