

关于化生性肠上皮灶的分级及其与胃癌关系的探讨

第一军医大学病理教研室 张洪海 宋锡瑞 张淑娟

发生在胃粘膜的肠腺样病灶称化生肠上皮灶。其病理意义不仅在于取代了具有特异结构与功能的正常胃粘膜上皮，更主要是与肠型胃癌密切相关。据国外统计，肠型癌占胃癌病例的53%、84.8%不等。我校统计，占胃癌病例的66.66%。

化生性肠上皮的发生原理、一般组织学特征及肠型胃癌的组织类型等，均有文献记载。但对于化生性肠上皮的形态差异，研究较少；对这种差异与肠型癌的易发性和分化程度的关系，缺乏讨论，本文就这方面问题，进行初步探讨。

材料与方法

一、无选择地观察具有肠化生的胃100例，其常规活检中发现157个化生性肠上皮

生物碱，在Ames法的板渗入试验中，不能有效的发现。日本国家癌研究所使用液体预先保温程序，在渗入软琼脂表层之前，让被试化合物、S 9 混合物及细菌培养物预先温育，致突变剂就可以被检出。液体预先保温试验能取得比标准板试验法更好的结果。

程序：把0.1ml被测化合物，0.5ml S 9 混合物，0.1ml细菌培养液，按顺序加入到无菌玻璃试管中，在37°C下保温20分钟，或在30°C保温30分钟，所得到的结果一致。保温期间要不断的摇动试管。

日本有人在S 9 混合物中加入NADPH代替Ames原法中的NADP发生系统，还加入其他辅助因子如6—磷酸葡萄糖脱氢酶，证明两种S 9 混合物的效果相同。

四、试验中所用的溶剂

进行致突变试验的化合物，如不溶于

灶。用病理组织学的比较方法，依据组织形态差异，对化生性肠上皮灶，进行了观察与分级。

二、按既往作者根据胃癌发生部位及近旁的粘膜性状研究胃癌组织发生的方法，以癌灶存在于化生性肠上皮灶中，或与化生性肠上皮灶相毗邻为条件，从250例切除的胃癌中选到64个肠型癌灶，对其不同级别的化生性肠上皮灶的分布比率和分化程度进行了观察与分析。

结 果

一、化生性肠上皮灶的分级及组织学特征

根据化生性肠上皮灶的形态差异，将其

水，通常是溶解在二甲基亚砜中，如有的化合物也不溶于二甲基亚砜，则需其他一些对细菌及S 9 混合物中的微粒体酶没有毒性的溶剂。下面介绍几种溶剂适宜于这项试验：次乙基乙二醇二甲醚（200），甲酰胺（200），二甲基甲酰胺（200），1—甲基—2—吡咯烷酮（50），甲醛缩甘油（200），四氢糠醇（50），乙腈（200）。

注：括号中的数量（每个板的毫升数）表示在试验中可以使用的溶剂体积的上限。

参考文献

- (1) B. N. Ames: Mutation Research
31: 347~364 1975
- (2) 矢作多贵江：蛋白质 核酸 酶素 20: 1178
1975
- (3) B. N. Ames 1979年6月个人咨询

分为甲、乙、丙三级。各级的组织学特征如下：

(一) 甲级灶，有与小肠粘膜上皮几乎一致的特征(图1、2)：

1、柱状细胞胞浆不产粘液，呈明显均匀一致的嗜伊红性，表面被以密集平整的纹状缘。2、杯状细胞明显。3、潘氏细胞大且多见。

(二) 丙级灶，初现化生性肠上皮的特征(图3、4)：

1、柱状细胞胞浆产粘液明显，有的病例与胃小凹的被覆上皮相似，仅略显嗜伊红性增强；在光学显微镜下柱状细胞的表面看不到纹状缘。2、杯状细胞多少不定，杯状细胞是区别于非肠上皮的突出表现。3、潘氏细胞少见或未见。

(三) 乙级灶，组织学特征介于甲级与丙级之间：

1、柱状细胞胞浆常有轻微或不明显的产粘液现象，细胞上半胞浆疏松及轻微发亮；纹状缘不完善，菲薄断续或疏松。2、杯状细胞明显。3、潘氏细胞较少。

在观察的157个化生性肠上皮灶中，甲级化生性肠上皮灶30个(19.2%)；乙级灶66个(42%)；丙级灶61个(38.8%)。

二、不同级别的化生性肠上皮灶与肠型癌的易发性及分化程度的关系

从64个肠型癌灶在甲、乙、丙三级化生性肠上皮灶内的分布比率，以及分布在各级化生性肠上皮灶内癌的分化程度，似可看出不同级别的化生性肠上皮灶与肠型癌的易发性及分化程度的关系(见表1)。

表1可见：发生于丙级灶的癌灶数占总癌灶数的81.2%，表明其癌的相对易发性最高；发生于乙级灶的癌灶数占总癌灶数的14.1%，其相对易发性较低；而发生于甲级灶的癌灶数只占总癌灶数的4.7%，故相对易发性最低。

表1 灶级与肠型癌的易发性及分化程度的关系

化生性肠上皮灶的级别	癌灶数(%)	癌的分化程度
甲 级	3(4·7%)	高分化乳头状腺癌1例
		高分化管状腺癌2例
		中分化管状腺癌5例
乙 级	9(14·1%)	粘液癌2例
		低分化腺癌2例
		中分化乳头状癌2例
丙 级	52(81·2%)	中分化管状腺癌6例
		粘液癌8例
		低分化腺癌36例

从表1还可看出一种趋向，即化生性肠上皮灶的分级与其发生肠型癌的分化程度从甲级至丙级逐渐变低。如发生在甲级化生性肠上皮灶的3个癌灶均为高分化癌(图5、6)；发生于乙级灶的9个癌灶中5个为中分化癌；发生于丙级灶的52个癌灶有36个为低分化癌(图7、8、9、10)。

讨 论

关于化生性肠上皮灶分级的依据

化生性肠腺每存在差异，Ming通过光镜和电镜研究，证明除了完全肠化生腺体外，还有不完全的肠化生。在不完全的肠化生腺体内可以见到分化程度不等的各种细胞：有化生程度较低的细胞，有正常小凹细胞和化生细胞混合特点的细胞，也有已完全化生的细胞。在同一细胞内还可以见到胃粘蛋白颗粒和肠粘蛋白颗粒同时存在，表明小凹细胞和化生细胞皆来自同一原始细胞。

Nakahara用酶的组织化学方法辅助组织学研究，肠化生都有LAP(亮氨酸氨基肽酶)活动。依据ALP(碱性磷酸酶)活动把化生性肠上皮分为两种。具有ALP活动的肠化生是形态学成熟的具有很多潘氏细胞而且是分化好的上皮。没有ALP活动的肠化生是

不成熟的，只有少数潘氏细胞及分化差的上皮。

本文对157个化生性肠上皮灶进行了光镜下的观察与比较，发现化生性肠上皮灶可有不同程度的组织学差异和功能差异：如柱状细胞产粘液的有无及多少、纹状缘的有无及典型与否、潘氏细胞的多少等，并相对地把它们分为甲、乙、丙三级。甲级的组织学特征与Nakahara的具有ALP活动的肠化生相似，丙级与没有ALP活动的肠化生相似。乙级化生性肠上皮灶介于甲级和丙级之间，具有两者相混合的特征。

本文材料中，不但看到甲、乙、丙三级的化生性肠上皮灶与周围上皮的分界是截然的，而且看到各级化生性肠上皮灶的腺上皮是从胃小凹的底部产生的，并向粘膜表面推进取代原有上皮的现象（图10）。这不仅表明各级化生性肠上皮灶是单独发生的，而且表明它们来源于胃小凹底部的原始干细胞。此外，也偶见到甲级与乙级，或乙级与丙级相毗邻，其界限不明显。因此不能排除不同级别的化生性肠上皮灶之间演变的可能性。

二、关于不同级灶与肠型胃癌的易发性及分化程度的关系

前已述及，丙级化生性肠上皮灶癌的相对易发性最高，对这种患者的治疗非常重 要。但必须说明：本材料所统计的各级化生性肠上皮灶癌的易发性是相对的，有关不同级别的化生性肠上皮灶癌的实际发生率，有待研究。从表1还可看出一种明显趋向：化生性肠上皮级别的不同与其发生癌的分化程度的高低有较明显的一致性。

为什么有肠型癌易发性的不同，以及所发生的癌为什么分化程度不同，目前只能提出以下一点看法。

甲、乙、丙三级灶之间的形态和功能差异似乎并不是分化程度的标志，因为在各级化生性肠上皮灶腺体的顶部，都可以看到上

皮衰老脱落¹¹（如果切面恰好切到时），表现为胞核固缩、密集及胞体变小（图11），表明各级灶的上皮都存在着逐渐分化成熟及脱落更新过程。在此过程中，可能由于各级化生性肠上皮灶中具有增殖能力的细胞之间有生物学特性的不同，它们不但可产生形态与功能不同的成熟上皮，而且可能在受致癌因素影响时，发生癌变的程度亦有不同。其中丙级化生性肠上皮灶中具有增殖能力的细胞可能易受致癌因素的影响，癌的比率也相对较高。

松永藤雄等报导，小肠癌的发生率只占消化管癌的1~6%。从病理组织学来看，小肠癌大多数属圆柱状细胞构成的腺癌。在148例的小肠癌的病例中，有132例是属于这种类型，表明小肠癌绝大多数分化高。从管野晴夫等报告的结肠癌的资料来看，乳头状腺癌很多（70%），其次是管状腺癌（24%），其余为粘液结节癌（胶样癌）及扁平上皮癌，而没有在胃内多见的未分化型硬癌及印成细胞癌。这也表明结肠癌分化高。

在本文中，可以看出从丙级灶至甲级灶，其组织学特征逐级与肠粘膜上皮相接近，在癌的易发性上逐级减少，而在发生癌的分化程度上则逐级增高。这种现象可能反映了甲级化生性肠上皮灶中，具有增殖能力的细胞的生物学特性与肠粘膜的生物学特性有相似之点，所以甲级化生性肠上皮灶癌的易发性不但低，且发生的癌分化程度高；丙级化生性肠上皮灶则相反，与肠粘膜内具有增殖能力的细胞差异较大，所以丙级化生性肠上皮灶癌的相对易发性不但高，所发生癌的分化程度也低。总之，不同级别的化生性肠上皮灶之所以有肠型癌相对易发性以及发生的癌有分化程度的不同，可能与各级化生性肠上皮灶中具有增殖能力的细胞的生物学特性不同有关。

331例食管癌放射治疗分析

江苏省肿瘤防治研究所 放疗科 项其昌

本文系对我所初期收治的331例食管癌单纯放射治疗的疗效进行分析。

资 料

男性249例，女性82例。男：女为8：1。年令最小为25岁，最大为69岁，高发年令组为41—60岁，计270例，占81.6%，殆均非早期，故以典型X线象为诊断依据。对一些可疑病例作了脱落细胞学检查或食管镜检查确诊。食管上段病变48例，占14.5%；中段280例，占84.6%；下段3例，占0.9%（表2）。病变长度 $\leq 3.0\text{cm}$ 19例， $>7.0\text{cm}$ 52例，其余287例，占86.7%，均为3.1—7.0cm（表4）。

治 疗

全部病例均为 ^{60}Co 照射，每周5次，

个别病例为前后二野照射或六野照射，大多数病例为前后二野，加双侧背斜野照射。当前后二野照射至肿瘤量4000拉得后，双侧背斜野照射至结束（用赵森（2）法定角，一般为33°左右）。野长为病变上下端各放长3.0cm，前后野宽6.0cm，斜野宽5.0cm。肿瘤量分别为4100—5000拉得／4—5周，5100—6000拉得／5—6周，6100—7000拉得／6—8周（占71.9%），7100—8100拉得／89周（表5）。

结 果

本组失访者计33例，均从失访之日起按死亡论。随访率为90%。一、二、三、四、五年生存率分别为42.6%、25.3%、19.3%、15.7%、13.6（表1）。1970、1971年治疗的病人分别统计，各年生存率见表1。

表 1

331例食管癌单纯放射治疗生存率

年 度	总 例 数	一 年		二 年		三 年		四 年		五 年	
		例数	%								
70 年	178	70	39.4	35	19.6	24	13.5	20	11.2	16	9.0#
71 年	153	71	46.4	49	32.0	40	26.1	32	20.9	29	18.9#
总 计	331	141	42.6	84	25.3	64	19.3	52	15.7	45	13.6

$x^2 = 6.19$

P < 0.05

小 结

一、化生性肠上皮灶具有组织形态差异。据此把化生性肠上皮灶分为甲、乙、丙三级，并描述了组织学特征。

二、不同级别的化生性肠上皮灶，肠型癌的相对易发性不同。其中丙级灶癌的相对

易发性最高，占观察总癌灶数的81.2%，乙级灶癌的相对易发性较低，占观察总癌灶数的14.1%，甲级灶癌的相对易发性最低，只占观察总癌灶数的4.7%。

三、从甲级灶至丙级灶，所发生癌的分化程度有明显变低的趋向。（候双凤审核）
(参考文献略) (图片 1—11, 见插页)