

微小胃癌及其周围粘膜的病理研究

第三军医大学病理解剖教研室

刘国建 晏良遂 袁 玫

研究微小胃癌及其周围粘膜病变的病理特点,提高微小胃癌的诊断率具有重要治疗意义,并可能进一步阐明与胃癌组织发生有关的癌前疾病和癌前病变。迄今,国内外关于微小胃癌的报道较少¹⁻⁵,从微小胃癌角度证实胃癌组织发生与分泌结肠粘液素肠化生关系密切论点的报道则极少。此外,尚未见到有关胃癌周围无肠化生粘膜所分泌粘液素组织化性质的报道。为此,作者对微小胃癌,特别是其周围粘膜进行了病理组织学和组织化学的研究。

材料与方法

本研究所用材料分两部分:(1)手术切除胃癌标本121例,其中早期病例16例、中晚期105例(指癌灶最大径 $\leq 4\text{cm}$ 、胃窦部尚未完全被肿瘤侵犯的标本)作为检出微小胃癌的材料。(2)来自尸检的正常胃标本30例(其中成人20例、4~8个月胎儿10例)作为正常胃粘膜粘液素组织化学对照。

胃癌标本以主癌灶为中心在其周围每隔0.5cm作放射状连续取材。胃窦部和小弯区亦全部作每隔0.5cm连续取材。正常成人胃标本在胃体部和窦部的大弯、小弯、前壁和后壁各取一块共计8块。每个组织块均包括胃壁全层,大小约为 $3 \times 0.5\text{cm}$,胎儿胃标本则作全胃连续取材。常规石蜡切片。对胃癌标本仔细镜检,检出微小胃癌。

检出微小胃癌的标准为:(1)癌灶最大径在5mm以下;(2)以连续或半连续切片镜检证明癌灶之间有正常粘膜间隔;

(3)紧贴癌灶无淋巴管、血管结构或其残迹,癌灶之间无淋巴管或血管癌栓;(4)癌细胞与周围上皮可见移行现象。在低分化腺癌和粘液细胞癌与周围上皮移行不明显时,可见癌细胞向周围粘膜分散浸润,两者分界不清楚;(5)癌灶位于粘膜中间带附近,癌灶下方及附近的粘膜肌层完整。

将符合上述标准的癌病灶蜡块以及正常胃组织蜡块作连续切片。除作HE染色外,并作AB pH2.5/PAS、PB/KOH/PAS、

HID/ABpH2.5、AF/ABpH2.5染色。部分病例作网织纤维染色。观察各种细胞粘液素类型及网织纤维的变化。

微小胃癌周围肠化生的分布分为:(1)包绕:癌灶的两侧粘膜均紧靠有肠化生;(2)单侧:癌灶的一侧与肠化生紧靠;(3)不紧靠:肠化生不紧靠癌灶。

观察结果

一、微小胃癌的检出情况、组织学类型和组织化学。

121例胃癌标本中35例检出微小胃癌灶,共100个。其中2个为单发灶、其余为伴发灶。早期胃癌标本的微小胃癌检出率(56%)明显高于中晚期胃癌标本的检出率(25%)。组织学类型以粘液细胞癌最多(50个),其余为管状腺癌(28个)和低分化腺癌(22个)。100个微小胃癌均显阳性粘液素反应。多数癌灶(62个)含有中性、唾液酸和硫酸三种类型的粘液素,其余31个癌灶主要含中性粘液素、7个癌灶主要含酸性粘液素。

二、微小胃癌周围无肠化生粘膜的改变

50个粘液细胞癌中18个(36%)癌周围无肠化生,而粘膜小凹上皮细胞、腺颈部上皮细胞、幽门腺具有以下改变:(1)小凹上皮细胞:小凹上皮细胞改变最为明显。上皮细胞粘液素明显减少至消失。细胞核居中或移至顶部,核增大,呈泡状(染色质凝集核膜下),核仁明显(图1)。小凹上部及表面常见核分裂相(图2)。小凹上皮与粘液细胞癌之间可见移行现象。(2)腺颈部上皮细胞:腺颈部上皮细胞增生,细胞核大或深染。粘液素分泌消失或分泌物中含大量硫酸粘液素。(3)幽门腺:腺腔不规则,有的扩大呈囊状。腺上皮核大、移位居中、形态不一。粘液素分泌减少或分泌物中含有较多的硫酸粘液素。

三、微小胃癌周围肠化生

71%的管状腺癌被肠化生粘膜包绕或紧靠癌灶一侧有肠化生;而70%的粘液细胞癌

和50%的低分化腺癌不伴发肠化生或仅伴发不紧靠癌灶的肠化生(表1)。

表1 三种组织学类型与肠化生

	癌灶周围肠上皮化生			无肠上皮化生	合计
	包绕	单侧	不紧靠		
管状腺癌	11	9	4	4	28
低分化腺癌	3	8	6	5	22
粘液细胞癌	10	5	5	30	50
合计	24	22	15	39	100

根据微小胃癌周围肠上皮化生的组织学形态和粘液素染色结果可分为以下五种类型:

I型:组织形态学类似小肠粘膜上皮,可见杯状细胞、吸收细胞和潘氏细胞。杯状细胞与吸收细胞的比例多少不定,但一般杯状细胞较少。杯状细胞仅含唾液酸粘液素,不含氧乙酰化唾液酸粘液素和硫酸粘液素。吸收细胞内不含任何粘液素。纹状缘表面可有中性粘液素。

II型:组织学除见有杯状细胞、吸收细胞外,可见部分吸收细胞被柱状粘液细胞所取代。这些柱状粘液细胞常位于肠化生腺体的底部。无潘氏细胞存在。杯状细胞不含氧乙酰化唾液酸粘液素及硫酸粘液素。柱状粘液细胞仅含中性粘液素。

III型:有杯状细胞、吸收细胞和潘氏细胞。杯状细胞数量较多,含硫酸粘液素和氧乙酰化唾液酸粘液素。吸收细胞胞浆中无粘液素。

IV型:杯状细胞数量多少不定,部分吸收细胞被柱状粘液细胞代替,无潘氏细胞存在。杯状细胞含硫酸粘液素和唾液酸粘液素。柱状粘液细胞含硫酸粘液素和/或中性粘液素(图3、4)。杯状细胞和柱状粘液细胞均不含有氧乙酰化唾液酸粘液素。

V型:此型的组织学和粘液素类型与IV型类似,只是杯状细胞不仅含有硫酸粘液素、唾液酸粘液素,而且含氧乙酰化唾液酸粘液素。

三种组织学类型微小胃癌周围各种肠化生的分布与发生率见表2

在紧靠管状腺癌和粘液细胞癌肠化生中IV型肠化生的发生率显著高于其在不紧靠癌灶肠化生中的发生率。低分化腺癌伴发的紧靠癌灶肠化生中亦以IV型肠化生最为多见,但与其在不紧靠癌灶肠化生中发生率无明显

差异。除IV型肠化生外其他各种类型肠化生多为不紧靠癌灶的肠化生。

表2 各种肠化生类型在三种组织学类型癌周围的分布

	管状腺癌		低分化腺癌		粘液细胞癌	
	紧靠★	不紧靠	紧靠	不紧靠	紧靠	不紧靠
I	4	20	2	17	1	9
II	2	12	2	11	3	6
III	1	2	2	6	2	4
IV	12*	1	5	6	8*	2
V	2	2	1	6	1	3

★包括包绕和单侧 * $P < 0.01$

四、正常胃粘膜粘液素和微小胃癌周围无肠化生粘膜粘液素

胎儿胃粘膜表面上皮细胞、小凹底部上皮细胞和腺颈部上皮细胞含唾液酸粘液素和硫酸粘液素。硫酸粘液素主要见于表面上皮细胞(图5)。正常成人胃粘膜主要含中性粘液素,仅腺颈部上皮细胞和小凹深部上皮细胞含唾液酸粘液素、偶尔含硫酸粘液素。酸性粘液素特别是硫酸粘液素的分布范围很小,呈散在局灶性分布。癌周围无肠化生粘膜表面上皮细胞、小凹中部、底部上皮细胞、腺颈部上皮细胞和幽门腺上皮细胞含大量唾液酸粘液素和硫酸粘液素(图6)。粘膜中含硫酸粘液素的区域明显增多,常呈大片状分布。

讨 论

一、多发性微小胃癌的诊断标准

微小胃癌是研究胃癌组织发生的极好材料。依据一个确实能排除转移性癌灶的多发性微小胃癌的诊断标准,从早期胃癌和中晚期胃癌标本中检出主癌灶以外的微小胃癌进行研究是需要的,也是可行的。迄今国内外仅有少数关于多发性微小胃癌的报道⁴⁻⁶。这些作者对多发性微小胃癌的诊断提出了各自的标准。但这些标准对微小胃癌的形态特点描述较少,在实际应用中具体鉴别微小癌灶是原发灶还是转移灶仍有困难。因此本研究采用前述诊断多发性微小胃癌的五条标准。是根据参考文献并加以补充制定的,它与最近全国微小胃癌病理协作研究规划中诊断微小胃癌的五条标准基本一致。

二、微小胃癌与“移行粘膜”

胃癌周围粘膜常有一些特殊的改变,文

献中大量报道的是肠型不典型增生（具有以杯状细胞减少、吸收细胞增多的特征）。这种不典型增生多见于管状腺癌，特别是高分化管状腺癌（又称肠型癌）⁷⁻¹⁰。关于粘液细胞癌的癌周围粘膜病变则报道极少，仅日本砂川¹¹提出粘液细胞沿基底膜生长呈双层结构的特征。我们着重对粘液细胞癌的癌周围病变进行了观察，发现癌周围小凹上皮、腺颈部和幽门腺有不同程度的形态学改变，主要表现为核及核仁增大、核膜增厚、染色质凝集核膜下，核由细胞底部向中部或顶部移位，甚至极向倒置。胞浆少，核浆比例增大。胞浆粘液素明显减少或所含硫酸粘液素明显增多。腺腔不规则，部分扩大呈囊状。尽管这些癌周围粘膜的改变不够重度不典型增生的标准，但仍基本符合WHO关于不典型增生的三点规定：（1）结构具有异形性；（2）细胞具有异形性；（3）分泌功能改变。同时它们与癌的关系密切，两者之间可见有移行现象。我们称具有这些改变的粘膜为“移行粘膜”。

Grundmann¹²发现粘液细胞癌起源于轻度不典型增生的腺颈部上皮细胞。我们的观察也表明粘液细胞癌周围粘膜是有改变的，即正常胃粘膜已转变为具有上述特点的“移行粘膜”。最近粘液细胞癌的组织化学研究表明粘液细胞癌细胞中含有大量酸性磷酸酶¹³和 β -葡萄糖醛酸酶。 β -葡萄糖醛酸酶可水解酸性粘多糖。它与胃癌的发生也有一定关系¹⁴。结合我们的发现似乎可以推测当胃粘膜的小凹中深部、腺颈部干细胞间变发展为粘液细胞癌时，其形态上的改变可不够重度不典型增生，仅表现为“移行粘膜”，而重要的改变在功能方面，即可能产生某些水解酸性粘多糖的酶，破坏基底膜（其基质的主要化学成分为酸性粘多糖）。由于基底膜被破坏，于是间变细胞穿出基底膜进入固有膜中生长，继而出现其他癌形态学的特征。

癌周围“移行粘膜”呈灶性分布。它不仅见于微小胃癌的周边部位，而且在距癌以外一定范围内也可见少数、散在病灶。根据这一事实，“移行粘膜”似非癌周围粘膜对肿瘤生长的继发反应，而系癌前期改变。

三、微小胃癌与肠化生类型的关系

近年来形态学和组织化学研究表明肠化

生可分多类种型，其中与胃癌发生关系密切者为“不完全型肠化生”或“结肠型肠化生”^{15,16}。根据本研究材料，肠化生有五种类型。第一种类型：化生粘膜与正常小肠粘膜在结构及粘液素化学反应上相同，为完全型小肠化生。第二种类型：化生粘膜除吸收细胞及小肠杯状细胞外，还有分泌中性粘液素的柱状粘液细胞，为不完全型小肠化生。第三种类型：化生粘膜与正常结肠粘膜在结构及粘液素化学反应上相同，为完全结肠型化生。第四种类型：化生粘膜除吸收细胞外，含有分泌硫酸粘液素和中性粘液素的柱状粘液细胞及含硫酸粘液素，但不含氧乙酰化唾液酸粘液素的杯状细胞，为不完全结肠Ⅰ型化生。第五种类型：化生粘膜除杯状细胞还含有氧乙酰化唾液酸粘液素外，其余与第四种类型化生粘膜相同，为不完全结肠Ⅱ型化生。这五种类型的肠化生中只有不完全结肠Ⅰ型化生常包绕癌灶或紧靠于癌的一侧，与癌的关系最为密切。结合以往的研究^{17,18}，考虑这种肠化生最具有癌前意义。

对伴有氧乙酰化唾液酸粘液素分泌的肠化生是否与胃癌发生有关，目前有不同的看法。根据本研究结果微小胃癌周围亦可伴发分泌氧乙酰化唾液酸粘液素的肠化生（完全结肠型和不完全结肠Ⅱ型肠化生），但这类肠化生通常不具有包绕癌灶或紧靠其一侧的明显趋势，与癌的关系不密切。同时 Gutting¹⁹观察结肠上皮细胞癌前病变时，见氧乙酰化唾液酸粘液素减少，认为分泌氧乙酰化唾液酸粘液素是细胞分泌功能正常的表现。因此，我们支持Jass的观点，完全结肠型和不完全结肠Ⅱ型肠化生不象不完全结肠Ⅰ型肠化生那样具有明显的癌前意义。

那么，不完全结肠Ⅰ型肠化生对哪一种组织学类型的微小胃癌显得最具有癌前意义呢？根据表1、2的统计主要是管状腺癌因为紧靠这类癌灶的肠化生多是不完全结肠Ⅰ型肠化生。而在粘液细胞癌伴发肠化生的百分率虽不高，但在紧靠癌灶的肠化生中以不完全结肠Ⅰ型肠化生最多，两者之间可见有移行现象，而且粘液细胞癌与不完全结肠Ⅰ型肠化生的粘液素化学反应也相似。因此可能有一小部分粘液细胞癌的发生与不完全结肠Ⅰ型肠化生有关。

（下转第177页）

检查时可见钡剂较长时间在胃内存留(6小时以上),不能通过幽门或仅有线状通过。本组4例均经钡剂检查而确诊。根据上述症状及X线检查,一般均可以得到诊断。但本组例1曾以吻合口狭窄?胃扭转?2次开胸探查证实为移置胃扭转。对不完全性幽门梗阻应与迷走神经切断后胃张力减弱或幽门痉挛相鉴别。

三、治疗及预防 术后幽门梗阻一经确诊,应尽快开腹探查,俟证实胃或十二指肠扭转者,可行胃空肠吻合术(侧侧吻合术或Roux-Y型术);对幽门或十二指肠外压性梗阻,可针对其原因加以解除,也可行胃空肠吻合术。本组5例中,4例治愈出院,另1例由于2次手术后并发肺炎及腹泻,衰竭死亡。为此,对这种并发症的预防,主要是术者在操作中不可粗心大意,凡做食管胃吻合前,应常规检查幽门环、胃窦部及大小弯侧的位置是否正确。只有确定无误时,方可进行吻合。其次,对颈部吻合者,尤以右侧开胸分组手术,腹组术者经膈肌食管裂孔送胃,有时发生困难,此刻更应

防止胃扭转。为了防止因肝脏肿大引起外压性幽门梗阻,在术前对肝脏肿大者应避免手术;而术中发现肝大应剪开肝左三角韧带,并多游离一些大小弯侧网膜,使移置胃能松弛,防止吻合口张力大及过紧,以及在关闭膈肌时应将移置胃向膈肌切口前缘固定,均可防止肝脏压迫幽门窦部。在个别情况下,对肝左叶肿大,采取上述措施,幽门仍受压时,可行肝左叶部分切除术,以防本病发生。

参考文献

1. 王国清,等:移置胃扭转——食管癌手术后并发症之一,中华医学杂志4:234,1979
2. 冯先富:食管癌术后并发早期胃梗阻四例报告,中华外科杂志1:53,1983
3. 王弼,等:食管胃吻合术后并发胃梗阻,天津医药肿瘤学附刊2:87,1983

表 食管癌和贲门癌切除术后胃扭转的发生率

作者	报告年代	切除例数	发生例数	发生率(%)
王国清(1)	1979	938	5	0.53
冯先富(2)	1983	305	4	1.3
王弼(3)	1983	416	4	0.95
本组	1984	4,184	5	0.1
合计		5,843	18	0.3

(上转第175页)

四、微小胃癌周围无肠化生粘膜粘液素的变化

长期以来人们对胃癌及癌周围粘膜粘液素作了大量的研究²⁰,但对癌周围粘膜粘液素变化的研究多是限于肠化生粘膜,而对癌周围无肠化生的粘膜粘液素变化研究极少。本研究材料表明,微小胃癌周围无肠化生粘膜中酸性粘液素明显增多,特别是硫酸粘液素增多更为明显,可见大片的含硫酸粘液素区。硫酸粘液素不仅位于小凹深部和腺颈部,而且出现在小凹中部上皮细胞和幽门腺。这种无肠化生的癌周围粘膜在糖蛋白合成功能方面具有与胚胎时期胃粘膜相似的特点(胎儿胃粘膜除含中性粘液素外尚含有大量的酸性粘液素)。

微小胃癌周围无肠化生粘膜所分泌粘液素的这种变化,据所参考的材料,文献尚无报道。它是否与癌的组织发生有关或继发于癌变有待进一步研究。(本文图见封三)

参考文献

1. 大原毅:长径5mm以下的微小胃癌的临床病理学的探讨,癌の临床25:1053,1979.
2. 大原毅:微小胃癌(长径5mm以下)胃癌临床病理,胃と肠14:1027,1979.

3. 广田映五:微小胃癌の病理,胃と肠14:1027,1979.
4. 中村恭一:日本,金芳堂1972.
5. 李义清:微小胃癌的病理形态学和组织发生学的研究,中华消化杂志2:69,1982.
6. Taki K, Kuwabara N: Path Res Pract 171:176, 1981.
7. Morson BC, et al: J Clin Path 33:711, 1980.
8. Nagayo T: Gann 72:813, 1981.
9. Ming SC: Front Gastrointest Res 4:164, 1979.
10. Lauren P: Acta Path Microbiol Scand 64:31, 1965.
11. 砂川正胜:胃と肠16:751, 1981.
12. Grundmann E, Schlake W: In Herfarth C, Schlag P (Ed): Gastric cancer. PP 72, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York 1979.
13. 苗德林:胃癌的细胞类型与生物学行为关系的研究, I. 胃粘液细胞癌的形态特征及其生物学行为,中华病理杂志12(3):169, 1983.
14. Tayler R, et al: Digestion 16:40, 1977.
15. 刘建国:胃粘膜细胞的粘液组织化学研究,国外医学,生理病理分册4:25, 1984.
16. Crepi M, Munoz N: Gastric Precancer states. In Fielding JW (Ed): Advances in the biolosciences Vol 32, Gastric Cancer PP 65, Pergamon Press Oxford, 1981.
17. 饭田太:日消病会志78:177, 1981.
18. Matsukura N, et al: J Nat Cancer Inst 65:231, 1980.
19. Culling CFA, et al: J Clin Path 30:1056, 1977.
20. Fillipe MI: Invest Cell Path 2:195, 1979.

微小胃癌及其周围粘膜的病理研究

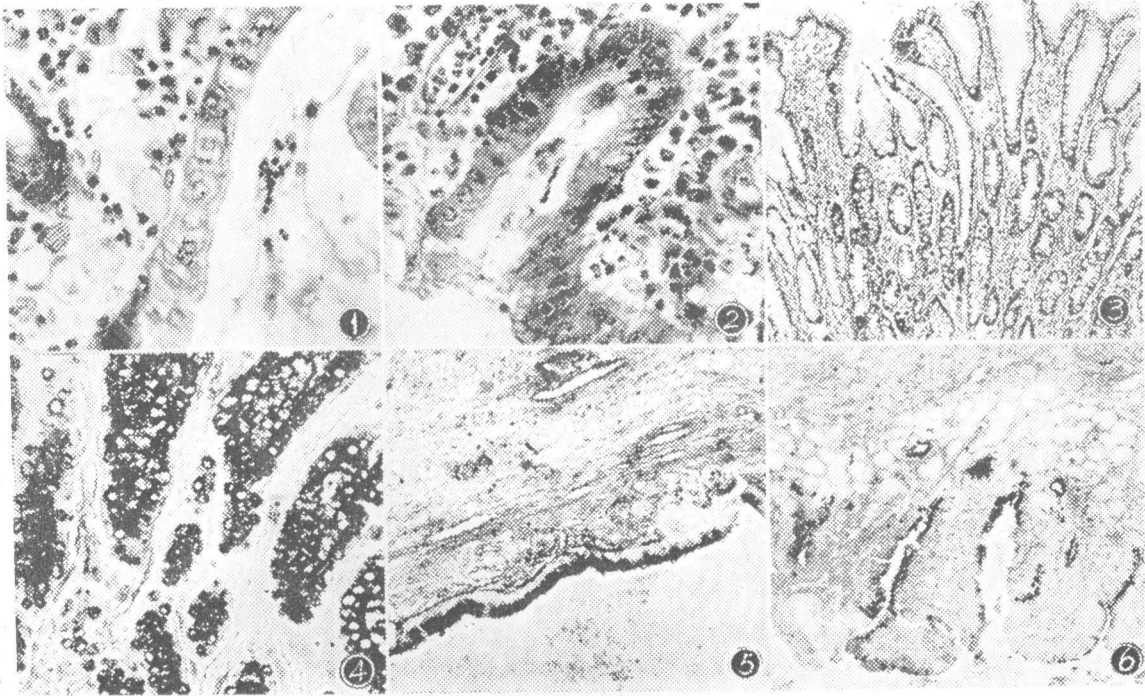


图1. 胃粘膜小凹上皮细胞改变, 细胞核移位居中, 核增大、呈泡状(染色质凝集核膜下)。H·E·×400

图2. 胃粘膜小凹上皮细胞改变, 小凹上部见核分裂相。H·E·×400

图3. IV型肠化生粘膜, 杯状细胞数量较多。无潘氏细胞存在。H·E·×71

图4. IV型肠化生粘膜, 杯状细胞和柱状粘液细胞含硫酸粘液素HID×170

图5. 胎儿胃粘膜 表面上皮细胞和小凹上皮细胞含硫酸粘液素HID×102

图6. 癌周围无肠化生粘膜, 表面上皮细胞、小凹上皮细胞和幽门腺含硫酸粘液素HID×68

微波加温治疗乳腺癌临床病理观察

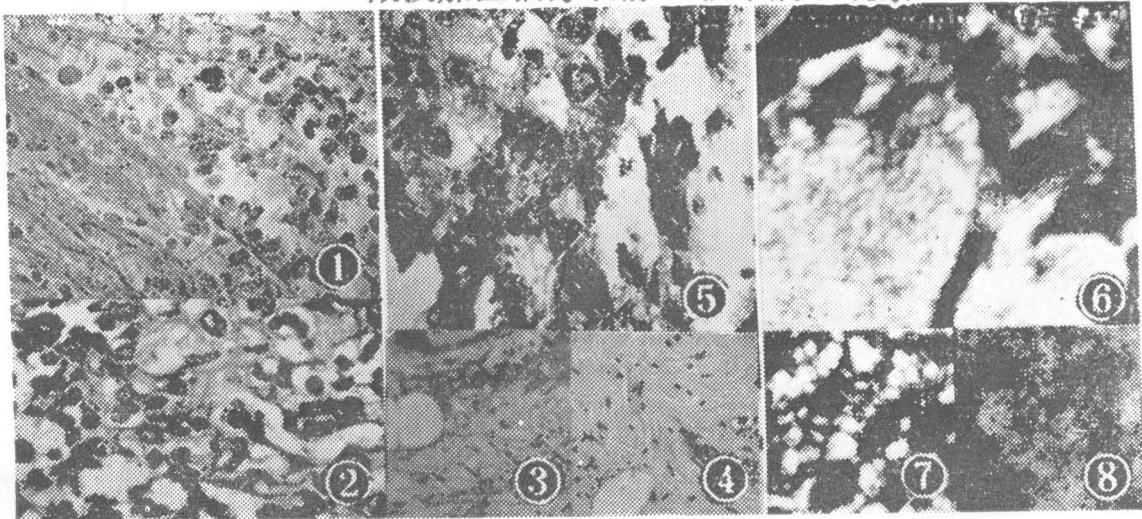


图1: 细胞颗粒变性、胞浆溶解, 核溶, 核碎。

图2: 细胞空泡变性、胞浆固缩, 炎性细胞浸润。

图3~图5: 炎性细胞浸润、玻璃样变、纤维组织增生。

图6: 细胞膜不清, 间隙加大, 内有脂滴。

图7: 核蛋白体减少, 线粒体呈凝集型变性、内质网扩张。

图8: 瘤细胞呈溶解状态, 出现无结构。