



综 述

胃粘膜的肠上皮化生及有关病变

沈阳医学院第一附属医院肿瘤科 张 荫 昌

胃粘膜出现肠上皮化生是一种比较常见的现象，特别是在高龄病人更为多见⁽¹⁻⁴⁾。很早就有人看到这种病变常常与慢性胃炎合并^(5,6)。但是近年来由于胃病的检查技术的进步，特别是纤维胃镜的应用，早期胃癌及胃癌癌前病变的大量发现和研究，注意到了胃粘膜肠上皮化生与胃癌的发生有密切关系⁽⁷⁻¹⁵⁾。

肠上皮化生是指在胃粘膜——主要是幽门腺粘膜的粘膜表面及腺管出现了肠腺上皮。化生的肠上皮与小肠腺上皮的形态及功能非常相似^(16,17)，包括吸收细胞、杯状细胞及潘氏(Paneth)细胞等。化生的肠上皮细胞分泌的粘液物质与胃粘膜上皮分泌的粘液有所不同⁽¹⁸⁾。

肠上皮化生的病理组织学

胃粘膜肠上皮化生的初发部位主要是在胃窦部小弯侧及交界区。病变的程度亦往往不同，轻度的是在原有幽门腺中仅见单个的杯状细胞显现，重度的则化生的腺管成群出现。在病理组织学上的分级，常分为轻度、中度及重度^(12,15,19)。轻度者系指在胃窦部粘膜内仅零星地出现肠腺；重度者指幽门腺已大部为肠腺所代替；中度的属前两者的中间状态，肠化生腺管成群或占 $\frac{1}{2}$ 范围左右。化生的范围也有程度上的不同，或仅限于胃窦部小弯侧，或扩大超过交界区而累及胃底腺区。在胃息肉内也有时发生肠上皮化生⁽²⁰⁾。

在粘膜内，肠化生的腺管有的仅限于粘膜浅层，有的达粘膜深层，即累及粘膜的全层，这意味着幽门腺全部萎缩消失，这种状态多见于慢性萎缩性胃炎。

肠上皮化生时出现的主要细胞是吸收细胞(absorptive cell)，细胞高柱状，胞浆粉染或嗜多色性，核长圆形或短杆状，位于细胞的基底侧，细胞游离面为密集的微绒毛构成的刷状缘。这种细胞的主要功能是吸收作用，不分泌粘液。

在吸收细胞之间有散在的杯状细胞，这种细胞是小肠及大肠所特有的，由于细胞顶端胞浆内充满大量粘液，因此胞浆清亮淡染，核位于细胞基底，其分泌物在组织化学染色时，Alcian兰及PAS反应均呈强阳性⁽¹⁸⁾。

在化生的腺管底部常常可见潘氏细胞，矮柱状，胞浆内含很多嗜伊红性有折光性的颗粒，核位于细胞的基底，但也偶见细胞分泌极颠倒现象，但尚不了解其意义⁽²¹⁾。

肠上皮化生的腺管为单管腺，其增殖区位于腺管底部。化生的腺管一般多失去原有胃腺的规则排列状态，腺管迂曲且分枝，有时腺管密集成堆。

化生肠上皮细胞的超微结构

这方面的研究不多^(6,22,23)。

吸收细胞：其特点是在细胞表面具有典型的刷状缘，系由大量密集排列的微绒毛构成。核蛋圆形，位于细胞的基底或中部。胞

浆内有较多的线粒体、RNA 颗粒、粗面及滑面内质网以及散在的小泡。Golgi 区较小，位于核顶或核旁。亦可见少数较小而致密的脂质小体，主要分布在顶端胞浆，不含分泌粒。

杯状细胞，在顶端胞浆内充满大量密集的粘液粒，有些似乎融合一起。粘液粒大小不等，少数较小的粘液粒电子密度较大。由于细胞所处功能状态不同，其绒毛的长短及疏密也不一样，粘液未分泌出去之前绒毛较多，粘液被排出之后则减少。细胞顶部有明显的 Golgi 氏器。线粒体、RNA 颗粒及内质网位于细胞基底及两侧。

腺底窝细胞：主要是立方或矮柱状细胞，很像幼稚的杯状细胞及吸收细胞。胞浆顶端有一些淡染的粘液粒，其他则与吸收细胞相似，仅微绒毛较短而且不规则，细胞离腺底窝越远则微绒毛越增多、变长，排列也越规则，并形成典型的肠上皮化生细胞的刷状缘。

有的著者报导⁽²²⁾，除上述成熟的肠上皮化生细胞外，还见有另种形态的肠化生上皮，称为“不完全”的肠化生上皮 (partial intestinal metaplasia)。这类细胞有的是含有杯状细胞那样较大的淡染粘液粒及正常胃小凹细胞那样的小而致密的颗粒。另一类“不完全”的肠上皮化生细胞则含有大小不等，致密度不同的粘液粒，都分布在细胞顶端。其微绒毛较胃小凹上皮的增多，但未形成典型的刷状缘。

从细胞超微结构来看，充分发育的肠上皮化生细胞与正常小肠上皮是相同的，其粘液也是非硫化的酸性粘蛋白 (nonsulfated acidic mucine)，但也有类似大肠杯状细胞的硫化的粘蛋白 (sulfated mucine)。

所以，胃粘膜肠上皮化生是一个动的，有发生发展的变化过程。

胃粘膜肠上皮化生的大体形态

轻度的肠上皮化生可使胃粘膜表面呈绒毛状，重度的则在桔红色的胃粘膜上形成一些苍白色隆起性病变，呈扁平颗粒状，小的如粟粒大，大的直径可达 0.5 cm 或更大，或密集成群，或散在分布。颗粒的形成不单是有肠上皮化生，而且肠化生的腺管还呈现增生现象⁽¹⁹⁾。根据这种形态特点，在胃镜观察时便可做出判断⁽²⁴⁾。由于肠化生的上皮细胞所含粘液与胃粘液不同，可以在纤维胃镜观察下，利用撒布染色法将肠上皮化生的病变进一步显示出来。常用的染料有美兰及甲苯胺兰⁽²⁵⁾等，这时胃粘膜一般染成兰色，而肠上皮化生处呈兰紫色，对比很清楚。另外，根据肠上皮化生细胞含有果糖酶（在胃粘膜不存在），可以利用此酶水解果糖并使糖尿试纸条呈绿色甚至兰紫色，无肠上皮化生区的试纸条仍为橙或橙黄色。此法应用于手术切除的新鲜标本的检查⁽²⁶⁾。也有人介绍应用硷性磷酸酶及氨基酞酶反应在大体标本上判定肠上皮化生的分布^(27,28)。

肠上皮化生的生化及免疫学研究

肠上皮化生细胞不但在形态上与胃粘膜上皮细胞不同，而且其代谢及分泌产物也有区别。化生的肠上皮分泌的粘液主要是嗜 Alcian 兰的酸性糖蛋白。有人在醋酸纤维素薄膜电泳上看到胃粘液糖蛋白中，在负极侧有 PAS 阻性物质，正极侧有嗜 Alcian 兰物质，属于岩藻糖粘蛋白 (fucose mucin) 型糖蛋白；小肠及大肠则含有另一种 PAS 阳性及嗜 Alcian 兰糖蛋白，属于唾液酸粘蛋白 (Sialo mucin) 型糖蛋白，其中包括葡萄糖胺 (glucosamine)、半乳糖胺 (galactosamine)、半乳糖 (galactose)、岩藻糖 (fucose) 及较胃粘膜含更多量的唾液酸及硫酸酯⁽¹⁸⁾。有些人称，胃癌也具有这类糖蛋白^(18,29)。可见，当胃粘膜发生肠上皮化生时，胃粘膜上皮产生的中性糖蛋白要被杯状细胞分泌的酸性糖蛋白所代替。

根据免疫组织学研究,肠上皮及化生的肠上皮的糖蛋白的抗原性是相同的,并且也证实这种肠型糖蛋白存在于未分化型胃癌的癌细胞及印戒样癌细胞,但这类癌细胞内也含有胃糖蛋白,前者嗜 Alcian 兰,而后者为 PAS 阳性⁽¹⁸⁾。

国内的研究,通过免疫学方法(琼脂双向扩散试验及免疫电泳)看到,大肠粘液与胃粘液有抗原性上的区别,胃粘膜肠上皮化生病人的胃液可以用胃癌浸液(肠型胃癌及癌旁有肠上皮化生的胃粘膜组织)制备的抗血清检出。这种方法可用于胃病的临床及胃癌的前瞻性研究工作^(30,31)。

在酶的分布上,肠上皮及化生的肠上皮具有果糖酶、硷性磷酸酶、氨基酰酶及 5-核苷酸酶活性,这些酶都是正常胃粘膜上皮所不具有的。有意义的是,在 1/3 病例的胃癌癌细胞内也有氨基酰酶,这一事实也说明肠上皮化生与胃癌的关系^(16,28)。

胃粘膜肠上皮化生的本质

胃粘膜内出现肠上皮的机理尚不清楚。多数人认为是一种化生现象,亦即在胃粘膜存在一种有分化成为胃粘膜上皮或肠上皮的潜能细胞,当原有胃腺由于炎症、自身抗体或其他因素的作用而遭到破坏和刺激,这种潜能细胞便增生和分化成为肠上皮。有的作者认为肠内容向胃内连续返流,因而胃粘膜便进行调正而肠化,成为吸收性的细胞。还有的著者称肠上皮化生与胃粘膜间质因炎症而分泌的物质改变有关,是可逆的病变⁽³³⁾。肠上皮化生有过异源性(heterotopic)学说,推测在胃粘膜内有两类不同的上皮存在,在某种条件下,其中一类成分增生而成为肠上皮^(5,34)。

应用免疫荧光技术,在胎胃粘膜上皮细胞也证实了两种抗原,一种是肠抗原,系胎胃粘膜的固有成分;另一种是从胚胎到老年各年龄均保存的胃粘膜上皮抗原。换言之,

在胎胃,其表面上皮具有胃上皮抗原及肠上皮抗原,而肠上皮抗原一般仅维持到出生后数月,以后便只剩下了胃上皮抗原。但在慢性浅表性胃炎的非肠上皮化生的上皮细胞也偶而证明到肠上皮抗原的存在。

考虑到肠上皮抗原也出现在胃癌,所以胃粘膜的肠上皮化生可能是表型隐匿(phenotypic suppression)的结果。表型变异(phenotypic variation)可能反映一种细胞遗传的倾向(cytogenetic liability)。其中,恶性细胞转化大概是一最终的不可逆的过程。所以,胃粘膜肠上皮化生及胃癌时肠上皮抗原的再现以及成年人抗原的消失,支持在这些病变中间可能存在有基本的联系⁽²⁹⁾。

肠上皮化生与慢性胃炎

肠上皮化生常常伴随于慢性胃炎,特别是在萎缩性胃炎时,肠上皮化生是一种经常出现的病变⁽⁶⁾。在慢性浅表性胃炎,当炎症进展到一定程度时,不但腺管遭受破坏,而且也能被肠上皮所代替⁽¹⁹⁾。一般认为萎缩性胃炎即这种伴有肠上皮化生的重度浅表性胃炎发展的结果。对肠上皮化生非常显著的慢性萎缩性胃炎也有称之为“化生性胃炎”的⁽³⁵⁾。这时肠化生的腺管上皮增生活跃(杯状细胞减少,吸收细胞嗜硷性染色增强,核变长形,核染色质增多),腺管密集,因而使胃粘膜表面形成颗粒状隆起⁽¹⁹⁾。

胃粘膜上皮异型增生与肠上皮化生

胃粘膜的异型增生系指胃腺管及上皮细胞偏离了正常状态的一种不典型病变。具有临床意义的是处于良性与恶性之间的所谓临界性异型增生(或称异型上皮灶)。异型上皮灶有原有上皮型及肠上皮型之分,后者多见于萎缩性胃炎,即发生在肠上皮化生的基础之上⁽³⁶⁾。异型上皮灶的上皮细胞多保存着肠上皮吸收细胞的一些特点,但杯状细胞及潘氏细胞或完全消失或残存痕迹,但有时异型性显著的肠上皮型异型上皮灶与高分化型即

物型早期胃癌难以鉴别^(36,37)。

异型上皮的超微结构,基本上处于肠化生上皮及腺癌细胞的中间状态。即刷状缘处微绒毛的高矮、密度都不如肠上皮的规则,细胞间的桥粒(desmosome)的分布及细胞浆突起(interdigitating process)变得不规正,线粒体略增多或大小不等,也可见少数肿大的线粒体。核顶部胞浆内有散在的粘液粒,所以很象肠上皮的吸收细胞。

异型上皮灶与肠型早期胃癌,无论在肉眼上或组织学上均有类似之处。发病年龄上,它同Ⅱa型早期胃癌都是以50~70岁为高峰。好发部位也相似,而且异型上皮灶也常与肠型胃癌并存^(38,42)。

胃粘膜肠上皮化生与胃癌

很早就注意到萎缩性胃炎(伴有肠上皮化生)与胃癌的发生有关,并将萎缩性胃炎视为癌前疾病之一。根据临床观察,萎缩性胃炎病人,在10~20年之后,大约有10%的病人发生了胃癌,而浅表性胃炎则为1%左右,而且后者也是先由浅表性胃炎发展到萎缩性胃炎之后而恶变的⁽³⁹⁾。有些著者对胃癌高发地区与低发地区人口中,胃粘膜肠上皮化生出现的频率进行了比较,即对比日本人与美国白人,智利人与新西兰人因非胃病而尸检的胃标本,发现胃癌高发地区人群中,胃粘膜肠上皮化生的出现频率远较低发地区为高⁽⁴⁰⁾。很多报导称,肠上皮化生合并于胃癌的频率很高,约为60~100%,特别是多中心性发生的胃癌,几乎100%合并有肠上皮化生^(28,42)。根据病理组织学观察看到肠上皮化生与胃癌之间有以下几个关系:

1. 许多胃癌,特别是在早期胃癌,看到病灶出现在肠上皮化生区内,也看到肠上皮化生移行于胃癌的形态改变^(8,9,13,41)。

2. 有些胃癌癌细胞在形态上还保存肠上皮化生的痕迹,特别是“肠型胃癌”,无论在光镜或电镜下都显示有某种联系^(22,23)。在

进展期胃癌中约50%的病例为肠型⁽⁴²⁾。

3. 从酶的分布上也有类似的情况^(16,28)。

4. 肠上皮化生与胃癌(特别是肠型胃癌)的好发部位一致,即多见于窦部小弯侧^(8,42)。

5. 肠上皮化生与肠型胃癌均多发生在胃癌高发地区,也多见于男性及高龄病人⁽⁴³⁻⁴⁶⁾。胃癌高发地区人群,迁移到低发地区后所发生的胃癌也以肠型为多见⁽²⁸⁾,同时这些病人的肠上皮化生率也高。

关于胃粘膜肠上皮化生癌变的机理有过一些探讨。有的认为在肠上皮化生区出现异型增生,而进一步发生癌变。或则是致癌因素既引起肠上皮化生,也能引起癌变。有人认为肠上皮化生的吸收细胞吸收了脂质,但因无乳糜管排出而存于细胞内并转变为致癌物质^(32,39)。

参考文献

1. Guiss L. W. Arch. Surg. 46:823, 1943.
2. Hebbel R.: Am. J. Path. 25:125, 1949.
3. Kubo T. et al. GANN. 62:49, 1971.
4. 引自〈国外医学参考资料, 肿瘤分册〉2—3期, 1975.
5. 野口顺: 日外会志, 59:63, 1958.
6. 中村恭一: 胃癌の病理, 金芳堂版, 14, 31, 88页, 1972.
7. Warren S. et al.: Gastroenterology. 5:251, 1944.
8. Morson B. C.: Brit. J. Cancer, 9:377, 1955.
9. 长与健夫等: 日病会志, 48:29, 1960.
10. 同上: GANN, 56:101, 1965.
11. 中村恭一等: 癌の临床, 15:527, 1969.
12. 藤本成照: 同上, 15:481, 1969.
13. 中村恭一等: 日本合同癌会议シンポジウム记录, 64页, 1970.
14. Morson B. C.: Brit. J. Cancer. 9:365, 1955.
15. 长与健夫等: GANN 52:109, 1961.
16. Wattenberg L. W. Arch Path 67:281, 1959.
17. 胜健一等: 日本消化器病学会会志, 72:833, 1975.
18. Kawasaki H. et al.: GANN. 63:231, 1972.

19. 沈阳医学院第一附属医院肿瘤科实验室: 辽宁抗癌战讯, 10:89, 1976.
20. Morson B. G.: Brit. J. Cancer 9:550, 1955.
21. Korn E. R.: Am. J. Gastroent 61:270, 1974.
22. Goldman H. et al.: Lab Invest 18:203, 1968.
23. Tarpila S. et al.: Acta Path. et Microbiol. Scand. 77:187, 1969.
24. 沈阳医学院第一附属医院肿瘤科: 辽宁抗癌战讯, 10:83, 1976.
25. 铃木茂等: 胃と肠, 10:68, 1975.
26. Sugimura T. et al.: GANN. 62:237, 1971.
27. 友田情次等: 医学のあゆみ, 99:807, 1976.
28. Planteydt H. T.: J Path Bact 80:317, 1960.
29. Boer W. G. R. Mde et al.: Brit. Med. J. 3:93, 1969.
30. 沈阳医学院第一附属医院肿瘤科实验室: 肿瘤防治研究, 1:21, 1976.
31. 同上: 辽宁抗癌战讯, 10:76, 1976.
32. Sirtori C.: The Year Book of Cancer. P.265, 1973.
33. Arey L. B.: S.G.O., 90:86, 1950.
34. Järvi O. et al.: Acta Path. et Microbiol. Scand. 29:26, 1951.
35. 佐野星造: 日本消化器学会杂志, 72:8, 1975.
36. 沈阳医学院第一附属医院肿瘤科: 医学研究(沈医), 4—5:14, 1973.
37. Nakamura K et al.: GANN, 57:613, 1966.
38. 谷口春生: 日本合同癌会议シンポジウム记录, 大坂, 81页, 1970.
39. 引自〈国外医学参考资料, 内科分册〉, 12期, 539页, 1975.
40. 久保利夫等: 日病会志, 64:208, 1975.
41. 沈阳医学院第一附属医院肿瘤科: 肿瘤防治研究, 3:69, 1975.
42. 同上: 尚未发表材料
43. Lauren N. et al.: Acta Path. et Microbiol. 64:31, 1965.
44. Munoz N. et al.: Int. J. Cancer. 3:809, 1968.
45. 同上: Int. J. Cancer. 8:144, 1971.
46. 同上: Int. J. Cancer, 8:158, 1971.



恶性肿瘤疗效统计方法

上海第一医学院卫生系卫生统计学教研组

进行恶性肿瘤疗效的统计分析, 是临床上评价各种疗法的优劣和判断疾病预后所必需的。疗效观察可分为近期视察与远期视察。

I 近期疗效观察

给恶性肿瘤病人服用某种药物或给予某种处理, 经过若干个疗程后观察病情是否已有所好转或缓解, 把它记录下来, 并按照规定的疗效标准给予评定为显效、有效、或无效等等, 这样积聚了一定数量的疗效数据以后, 就可以进行统计分析和计算统计指标。最常用的表示近期疗效的指标为有效率。其算式如下

$$\text{有效率} = \frac{\text{有效病例数}}{\text{治疗病例数}} \times 100(\%) \quad (1)$$

下面是计算有效率几个应注意的事项:

(1) 评定疗效, 须依照统一规定的疗效标准。如果仅凭个人意见, 各定各的标准, 那就无法进行对比和汇总。各部位癌肿的临床情况有所不同, 因而疗效标准亦有所不同, 最好由有关方面协作制定之。怎样是显效、有效和无效, 应有详细的规定。

(2) 计算有效率须有较多的病例数。我们用某种新药治疗一批病人(例如肝癌病人)计算有效率, 不仅仅在于了解新药对这批病人的疗效如何; 而更重要的, 是希望从这次经验能够比较正确地估计出这种新药对全体肝癌病人的疗效有多少。用统计的术语来说, 就是: “从样本推测总体”。这里存在着一个抽样误差的问题。病例数的平方根的大