

食管癌中S-100蛋白阳性Langerhans细胞的形态学观察

河南医科大学病理教研室 李惠翔 张绍敏 黄长征 高冬玲 郝志芳

指导者 张云汉

【摘要】通过抗S-100蛋白抗体ABC免疫组化方法观察分析了27例人食管鳞状细胞癌组织中S-100蛋白阳性Langerhans细胞的形态及分布。结果显示在食管癌发生中的正常粘膜上皮、不典型增生上皮、原位癌和各级鳞状细胞癌组织中均有该细胞分布。Langerhans细胞表现为分枝或未分枝两种形态。其形态随病变的不同而有所改变。癌组织中的Langerhans细胞与癌细胞、淋巴细胞密切接触,其中部分癌细胞发生退行性改变。提示S-100蛋白阳性Langerhans细胞参与机体抗肿瘤免疫反应。

关键词: 食管癌; Langerhans细胞; S 100蛋白

Langerhans细胞(简称LC),是一种来源于骨髓的树突状细胞。主要分布于皮肤、鳞状上皮粘膜及淋巴组织。其表面有Fc受体和C₃受体,可表达表面及胞浆抗原HLA-DR、T₆和S-100蛋白^[1]。胞膜ATP酶呈阳性反应。LC的作用一般认为与免疫有关,是皮肤粘膜组织中重要的抗原提呈细胞,参与多种淋巴细胞反应^[2]。随着对机体免疫与肿瘤关系的深入研究,已在多种肿瘤组织中发现有LC的分布^[3-7],其数量、形态变化较大。但食管癌中有关LC的报道却很少。本研究通过抗S-100蛋白抗体ABC免疫组化方法观察分析了正常食管粘膜、异型变的粘膜上皮及各级鳞状细胞癌组织内LC的形态学变化,从形态学角度探讨食管癌发生中LC在宿主抗肿瘤免疫反应方面所起的作用。

材料和方法

27例食管鳞状细胞癌标本取自术前未经放射治疗及化学药物治疗的手术切除组织。分别在远端、癌旁及癌灶三处取材。另取2例正常皮肤组织作阳性对照。常规制片,每一蜡块的连续切片分别进行HE及抗S-100蛋白ABC染色。S-100蛋白抗体为日本免疫生物研究所产品,稀释度1:2000,ABC试剂购自美国Victor公司。S-100蛋白阳性细胞的胞浆及胞核呈黄棕色。用相同于一抗浓度的兔正常血清和PBS代替抗S-100蛋白兔血清作为阴性对照,结果未见阳性细胞。

在HE切片上,将食管粘膜上皮组织分为正常上皮、轻度不典型增生上皮(轻增)、重度不典型

增生上皮(重增)、原位癌。将鳞状细胞癌依其分化程度分为I、II、III三级。然后仔细观察上述组织中的S-100蛋白阳性LC的分布与形态特征。

结 果

一、LC的一般形态

S-100蛋白阳性LC的胞浆及胞核呈黄棕色,其形态主要呈现为具有胞浆突起的分枝状LC和不具有胞浆突起的未分枝状LC。分枝状LC具有一个或多个突起,突起多为I级分枝,也可见II级和III级分枝,突起延伸于周围上皮细胞或肿瘤细胞之间,并可相互连结。分枝状LC整个细胞形体很大,但胞体部较小,胞核常不规则,似曲核状。未分枝LC多为椭圆形,整个细胞形体较小,但胞体部大小与分枝状LC胞体相似,或大于分枝状LC胞体,胞核较分枝状LC规则。

二、食管粘膜上皮内LC

在食管正常粘膜上皮、不典型增生上皮、原位癌中均有S-100蛋白阳性LC呈散在性分布(见照片1)。也或小灶状聚集。

正常食管鳞状上皮内的LC多具有分枝,主要分布于上皮的中下层,上层极少见。部分上皮的基底膜处,可见LC变形穿越。上皮内极个别LC呈核分裂或双核状。覆盖固有层淋巴滤泡的上皮内LC明显多于周围上皮,呈区域集中现象。固有层内的少量阳性细胞多位于淋巴滤泡周围或小血管附近,且均不具有分枝。

在不典型增生和原位癌中,分枝状LC少见,

多为未分枝状LC。轻增时, LC仍主要分布于上皮的中下层, 但在重增及原位癌, LC较均匀分布于上皮全层。见表。

表. 分枝与未分枝状LC的分布

	正常	轻增	重增	原位癌
上层			0X0	X000
			0X0X	X0X0
中层	XXXX	XX0XX	X0X0	0X0X
	XXXXXX	0X0X0	X0X0	X0X0
下层	X0X0X0	00000	0000	00
	0000	000	0000	00

x为分枝状LC o为未分枝状LC

三、食管鳞状细胞癌中的LC

各级鳞状细胞癌中均有S-100蛋白阳性LC的分布, 它镶嵌于癌细胞之间, 多呈散在分布, 但以癌巢周边、角化珠外周及癌坏死区周围较多。(见照片2)。癌组织中的分枝状LC明显少于正常上皮, 其中I级癌内常可见分枝状LC, 而III级癌内则很少见。II级癌介于两者之间。癌间质中LC较少, 且为未分枝状LC。

癌组织内的LC与癌细胞密切接触, 有时甚似与癌细胞核相接触, 此时细胞旁常有淋巴细胞相伴。一个LC通过其胞体或胞突可同时接触多个癌细胞, 有时多个LC围绕一个癌细胞。与分枝状LC接触的癌细胞往往形体较大(见照片3), 其中部分癌细胞表现为胞浆淡染, 核膜不完整或核固缩现象。这种细胞的退行性改变也见于与分枝状LC接触的形体较小的癌细胞。

另外, 有少量与癌细胞接触的LC胞浆内、或细胞旁有明显的空泡样结构存在, 空泡大小不等、数量不一, 边缘清晰, 且LC有受压变形现象。

位于癌坏死灶周围的LC, 胞浆内有吞噬的细胞核碎片。

讨 论

本研究显示S-100蛋白阳性LC在食管正常上皮、不典型增生上皮、原位癌以及各级鳞癌组织中均有分布。其染色性质及形态特点与对其它肿瘤的观察结果基本一致^[8-7]。

在食管癌中的S-100蛋白阳性LC呈现分枝状和无分枝状两种形态。这种现象也见于子宫颈和皮肤等部位的鳞状细胞癌^[8,9]。二者可混合存在, 但往往呈现以某种形态的LC为主的区域集中方式, 这似乎与局部组织的分化程度有一定关系。正常上皮中的LC以分枝状为主, 未分枝LC仅存在于上皮

基底部。当上皮发生异型改变时, 分枝状LC则减少。癌组织内也是这样。恶性程度越高, 分枝状LC越少。这种与组织分化程度有关的LC的形态变化, 反映出病理状态下, LC也随其所处微环境的改变而相应发生形态及功能的改变。突起减少、缩短、消失将致LC与周围细胞的接触面积减小, 影响其捕捉、处理、传递抗原的能力。因而分枝与未分枝状LC可能代表了功能或成熟程度有差异的两个LC亚群。另外, 我们注意到, 原位癌中LC的形态及数量变化情况与III级鳞癌相似, 对此现象目前我们不能作出合理的解释。

正常状态下的上皮上层内很难见到LC, 但该层出现异型细胞时, 可有较多的LC分布, 表明LC可具有向病变区迁移的能力。

本项实验发现粘膜固有层内的S-100蛋白阳性LC多集中于淋巴滤泡周围及淋巴细胞较多的区域, 而滤泡上方的上皮内LC也明显多于周围上皮, 并发现LC穿越基底膜迹象, 这些形态表现反映出LC的分布与淋巴细胞有一定的关系, 也提示携带抗原的LC从上皮到达固有层淋巴组织的可能性^[10]。

另外, 上皮内极少数呈核分裂及双核的S-100蛋白阳性LC可能提示局部LC具有增殖能力。

肿瘤组织中LC的形态变化是本研究观察的重点。LC与肿瘤细胞及淋巴细胞有密切的接触、共存关系。此可能由于肿瘤细胞的出现, 暴露出肿瘤抗原, 引起LD移至肿瘤区的癌细胞之间, 同皮肤粘膜中LC所起作用相似, 成为肿瘤抗原提呈细胞, 触发免疫反应。

观察中发现, LC伸出明显的突起结构紧紧环绕癌细胞, 此时, 癌细胞可表现有退行性变, 这种情形主要见于I级或II级鳞癌, III级癌组织中较少见。推测出现此种现象的可能原因有: 部分分枝状LC为功能活跃的LC, 可主动寻找癌细胞或受具有明显异型性表现的瘤巨细胞的吸引使其两者接触; 分枝状LC接触癌细胞后可触发细胞免疫反应, 癌细胞受损, 细胞发生肿胀、变性、溶解等改变。由于III级鳞癌恶性程度高, 机体免疫反应性较低, 故III级癌时较少见到此种现象。

在肿瘤组织中, 部分LC胞浆内或其周围有空泡样结构, 这一现象也见于食管癌ATP酶阳性LC^[11], 但正常上皮中极少见。此空泡是病理状态下LC发挥作用时其本身具有分泌功能或细胞变

(下转第272页)

表2. 1977—1982年原始数据及回代拟合情况

年份	原始数据	回代值	绝对误差	相对误差%
1977	98.67	98.67	0.00	0.00
1978	94.07	98.94	4.87	4.94
1979	99.15	97.02	-2.13	-2.20
1980	100.66	95.14	-5.52	-5.81
1981	92.79	93.29	0.50	0.53
1982	88.16	91.48	3.32	3.63

表3. 1983—1990年食管癌死亡率预测结果

年份	一组*	二组**	绝对误差	相对误差%
1983	89.76	89.70	0.06	0.07
1984	87.95	87.96	-0.01	-0.01
1985	86.19	86.25	-0.06	-0.07
1986	84.46	84.58	-0.12	-0.14
1987	82.76	82.93	-0.17	-0.21
1988	81.10	81.32	-0.22	-0.27
1989	79.47	79.74	-0.27	-0.34
1990	77.67	78.20	-0.53	-0.68

*用14年的数据预测的结果 **用6年的数据预测的结果

四、分别用已知的14年及6年原始数据预测结果两组预测值很相近，误差率很低（表3），互相佐证了其可靠性，初步提示仅有几年的资料即可能预测未来几年的食管癌死亡率。

五、通过两组原始数据的回代拟合检验和预测结果两组预测值的比较，验证了该模型是简便实用的，可望广泛用于各种慢性疾病的预测。

（上接第205页）

性呢，或是癌细胞破坏后留下的空腔，确切原因有待于更深入的探查。癌坏死灶周围LC的胞浆内出现细胞核碎片，表明此时的LC吞噬功能增强。

LD在食管粘膜组织及鳞癌组织中的存在和多种形态学改变，提示该细胞参与肿瘤发生过程中机体抗肿瘤的免疫反应。但其机理尚需进一步研究。（本文图见封3）

参考文献

1. Cocchia D, et al. Immunohistochemical and immunocytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. Nature. 1981, 294:815
2. Katz SI, et al. The role of langerhans cells in antigen presentation. J Invest Dermatol, 1985, 85:965
3. Nakajima T, et al. S-100 protein-positive langerhans cell in virous human lung cancers, especially in peripheral adenocarcinoma. Virchows Arch A, 1985, 407:177
4. Tay SK, et al. Subpopulation of langerhans/cells in cervical neoplasia. Br J Obstet Gynecol, 1987, 94:10

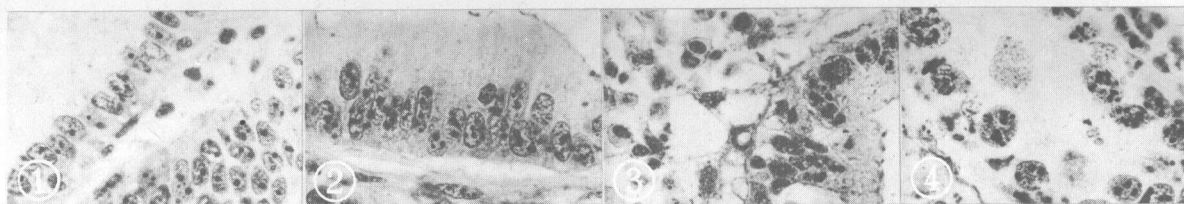
六、该地区1983—1990年食管癌实际死亡率待调查研究，得出确切数据后，作后验差检验，该预测结果及模型将受到进一步的验证及考核。该模型主要是依据以前的原始数据的增减趋势，沿着数学推导规律预测今后的若干年的数据。由表3可见预测的8年结果，磁县的食管癌死亡率下降速度相当可观，故预计将来得到的实测值可能与预测值有误差，这种误差受多种因素的影响，因系依据既往因素预测的，以后可能不断产生新的因素，任何一种预测模型都存在其准确度近期较高远期较低的问题，故一般来讲近三年的预测值参考价值较大。

参考文献

1. 侯俊，等。河北省磁县食管癌发病率和死亡的动态分析。癌症，1987，（5）：320
2. 赵泽贞，等。磁县食管癌死亡率纵向趋势研究。中华医学杂志，1987，4:242
3. 陆建邦，等。林县食管癌流行趋势（1959—1983）的研究。中华肿瘤杂志，1985，增刊：457
4. 李光恒，等。山西阳城县15年（1969—1983）恶性肿瘤资料分析。中华肿瘤杂志，1985，增刊：16
5. 邓聚龙。灰色系统理论的GM模型。模糊数学，1985，（2）：23
6. 汪爱勤，等。灰色预测方法在疾病预测中的应用。中华流行病学杂志，1988，（9）：49
7. 何尚浦，等。灰色预测方法在肿瘤预测中的应用。1988年全国肿瘤流行病学会议论文汇编，1988，11：201
5. Alcalay J, et al. Variations in the number and morphology of langerhans' cells in the epidermal component of squamous cell carcinomas. Arch Dermatol, 1989, 125:917
6. Tsujitani S, et al. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer, 1987, 59:501
7. Ambe K, et al. S-100 protein-positive dendritic cells in colorectal adenocarcinoma. Distribution and relation to the clinical prognosis. Cancer, 1989, 63:496
8. Caorsi I, et al. Langerhans cells in squamous exocervical carcinoma: a quantitative and ultrastructural study. Ultra pathol, 1984, 7:25
9. Meissner K, et al. Quantitative analysis of T6-positive langerhans cells in human skin cancers. Virchows Arch A, 1986, 410:57
10. Murphy GF, et al. Association of basal-lamina defects with epidermal and dermal T6-positive cell: evidence of langerhans-cell migration. Arch Dermatol Res, 1985, 278:126
11. 张云汉，等。ATP酶阳性 Langerhaus 细胞在食管癌发生中的形态学及定量观察。河南肿瘤杂志，1991，1:24

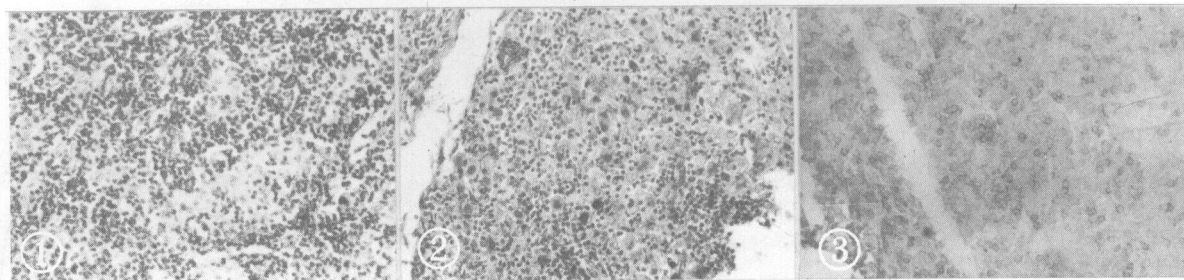
胃良恶性上皮核仁组成区嗜银蛋白定量研究

图1 正常胃粘膜上皮,多数细胞核内含1个AgNOR颗粒,AgNOR染色×1000 图2 慢性胃溃疡修复性增生上皮,增生的上皮细胞核内含2个以上AgNORs颗粒,颗粒大、小较一致,AgNOR染色×1000
图3 早期胃印戒细胞癌,癌旁腺体腺上皮细胞核内含2个以上AgNORs颗粒,颗粒大、小较一致,AgNOR染色×1000 图4 胃高分化管状腺癌,癌细胞核内AgNOR颗粒大小不一,分布不均,外形不规则,部分颗粒互相融合,AgNOR颗粒数目明显增多,AgNOR染色×1000



Lennert's 淋巴瘤的临床病理特点

图1 在大量增生的淋巴瘤细胞中,有成簇增生的上皮样组织细胞HE染色 ×400。 图2 ACT免疫组织化学染色显示增生的上皮样组织细胞为阳性 ACT (ABC法DAB显色) ×400。 图3 Leu 2免疫组织化学染色,淋巴瘤细胞呈阳性反应 L2u2 (ABC法DAB显色) ×400。



食管癌中S—100蛋白阳性Langerhans细胞的形态学观察

图1 正常食管粘膜上皮中LC (ABC染色×100)。图2 食管鳞癌组织中的LC (ABC染色×300)。图3 LC与瘤巨细胞 (ABC染色×750)。

