

核仁形成区嗜银蛋白定量 对结肠腺瘤不典型增生的研究^①

周曾芬^② 袁世珍^③

(中山医科大学孙逸仙纪念医院消化疾病研究室,广州,510120)

提 要 95例结肠腺瘤进行银染核仁形成区嗜银蛋白(Ag-NORs)定量研究,观察 Ag-NORs 数量、形态、大小和分布在结肠腺瘤不典型增生中的表达。结果表明:结肠腺瘤不典型增生细胞核内 Ag-NORs 数量、形态、大小和分布均有不同,随不典型增生 I 级→II 级→III 级程度的加重呈现等级性的变化。提示 Ag-NORs 4 项指标定量研究对结肠腺瘤不典型增生分级有辅助诊断作用。

主题词 结肠肿瘤/诊断; 腺瘤/诊断; 增生; 核蛋白类/分析; 核仁组成区; 银染法

中图分类号 R361.2

新近,Ag-NORs 银染技术与 DNA 流式细胞术或免疫组化的比较研究,从分子水平上证实了 Ag-NORs 可作为癌前病变细胞增生活跃,细胞分化异常的指标。本文选择结肠腺瘤不典型增生进行 Ag-NORs 形态定量研究,以探讨该技术对结肠腺瘤不典型增生的诊断意义。

1 材料和方法

1.1 标本选择

95 例结肠腺瘤取自该院消化疾病研究室 1984~1991 年结肠镜活检存档蜡块标本。分组为:①管状腺瘤 40 例(包括不典型增生 I 级 17 例,II 级 18 例和 III 级 5 例);②绒毛状腺瘤 30 例(包括不典型增生 I 级 3 例,II 级 13 例和 III 级 14 例);③管状绒毛状腺瘤 25 例(包括不典型增生 I 级 6 例,II 级 14 例和 III 级 5 例)。组织学诊断参照常规病理诊断标准^[1]。

1.2 方法

见文献[2]。

2 结 果

组织切片经 Ag-NORs 染色后结果见文献[2]。结肠腺瘤 Ag-NORs 定量分析结果如下:

2.1 数 量

结肠腺瘤及其不同分类的管状、绒毛状和管状绒毛状腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 均数/核与范围见表 1。

2.2 形 态

结肠腺瘤及其不同分类的管状、绒毛状和管状绒毛状腺瘤伴不典型增生异型和巨型 Ag-NORs 均数/100 个核见表 2~3。

2.3 大 小

结肠腺瘤及其不同分类的管状、绒毛状和管状绒毛状腺瘤伴不典型增生的 Ag-NORs 颗粒大小均数/100 个核见表 4。

2.4 分 布

结肠腺瘤及其不同分类的管状、绒毛状和管状绒毛状腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 分布百分图见图 1~4。

① 中华医学基金会资助课题; ② 卫生部国内访问学者,1944 年出生,女,副教授,现在昆明医学院附属第一医院消化内科,650031; ③ 导师

表1 各类结肠腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 计数($\bar{x}\pm s, n/\text{个核}$)

分 类	I 级	II 级	III 级
管状腺瘤 ¹⁾	2.25±0.15	3.11±0.13	4.25±0.34
绒毛状腺瘤 ²⁾	2.73±0.18	3.89±0.26	4.93±0.32
管状绒毛状腺瘤 ³⁾	2.68±0.26	3.43±0.28	3.82±0.22
合 计 ⁴⁾	2.40±0.28	3.43±0.39	4.56±0.56

注:1)管状腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=32.29, P=0.0000$;组间两两比较, P 均=0.0000;2)绒毛状腺瘤组: I - III 级多组间比较(F 检验) $F=94.20, P=0.0000$;组间两两比较 P 均 <0.01 ;3)管状绒毛状腺瘤组: I - III 级多组间比较(F 检验) $F=27.03, P=0.0000$;组间两两比较 P 均 <0.05 ;4)结肠腺瘤: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=75.01, P=0.0000$;组间两两比较 P 均=0.0000

表2 各类结肠腺瘤伴不典型增生异形 Ag-NORs 计数($\bar{x}\pm s, n/100$ 个核)

分 类	I 级	II 级	III 级
管状腺瘤 ¹⁾	2.24±1.89	5.83±2.33	14.00±1.58
绒毛状腺瘤 ²⁾	4.33±2.52	12.69±5.79	49.71±46.01
管状绒毛状腺瘤 ³⁾	14.33±6.41	35.57±15.10	61.00±13.75
合 计 ⁴⁾	5.19±6.13	17.70±15.65	44.63±38.83

注:1)管状腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=62.98, P=0.0000$;组间两两比较 P 均 <0.01 ;2)绒毛状腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=21.45, P=0.0000$;组间两两比较 P 均 <0.05 ;3)管状绒毛状腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=16.64, P=0.0000$;组间两两比较 P 均 <0.01 ;4)结肠腺瘤: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=45.12, P=0.0000$;组间两两比较 P 均=0.0000

表3 各类结肠腺瘤伴不典型增生巨型 Ag-NORs 计数($\bar{x}\pm s, n/100$ 个核)

分 类	I 级	II 级	III 级
管状腺瘤	0	0	0
绒毛状腺瘤 ¹⁾	0	0	13.64±7.53
管状绒毛状腺瘤 ²⁾	0	5.14±3.88	21.20±10.99
合 计 ³⁾	0	1.60±3.20	12.38±10.21

注:1)绒毛状腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=18.69, P=0.0000$;组间两两比较 $P_{I-II} > 0.05, P_{I-III} < 0.05$;2)管状绒毛状腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=17.87, P=0.0000$;组间两两比较, P 均 <0.0001 ;3)结肠腺瘤组: I - III 级多组间比较(H 检验) $H=27.57, P=0.0000$;组间两两比较 P 均 <0.05

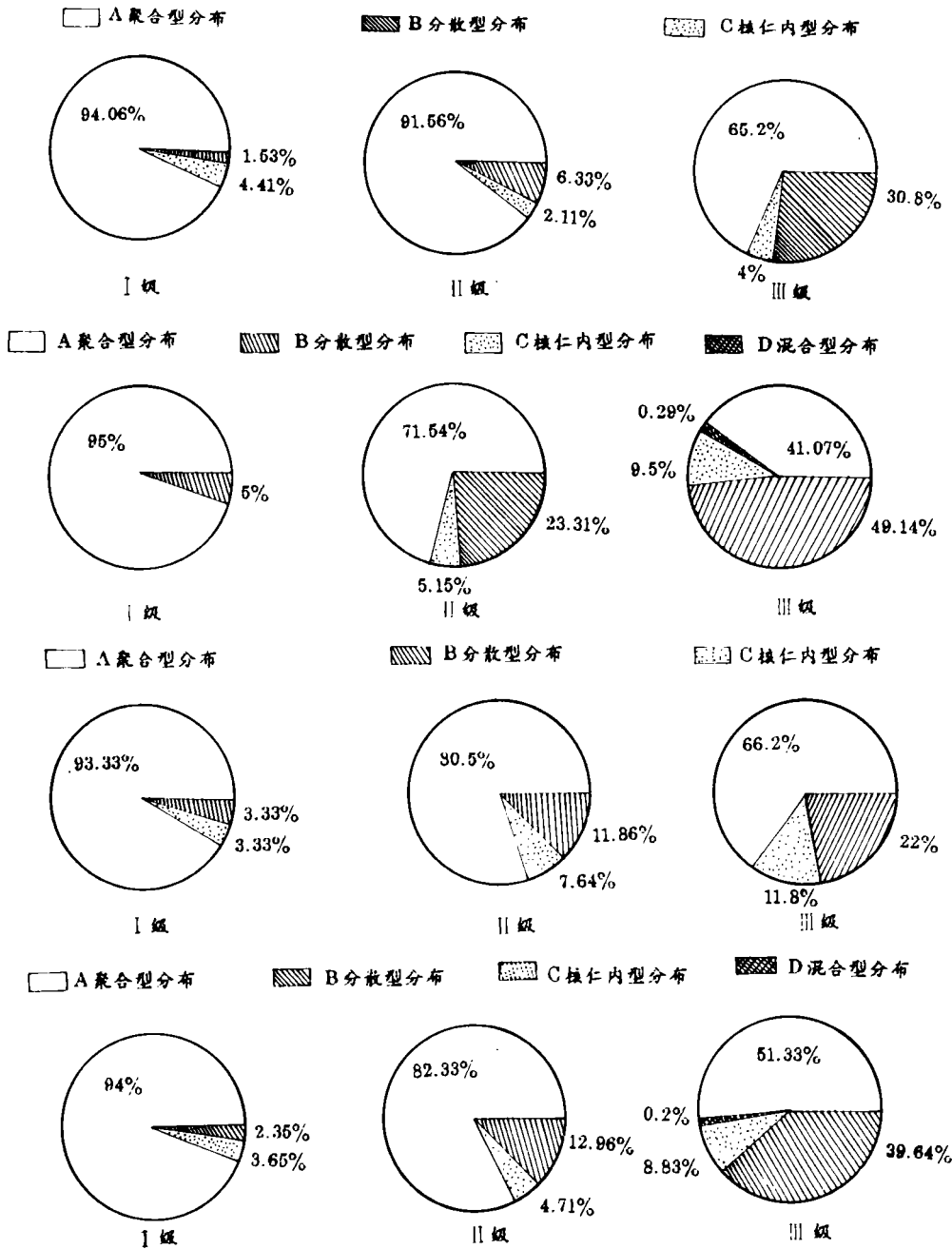


图1 管状腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 分布 A. 多组间比较; $H=16.34 P=0.0000$; 组间两两比较, P 均 <0.05 . B. 多组间比较; $H=25.46 P=0.0000$; 组间两两比较, P 均 <0.05 . C. 多组间比较; $H=5.37 P=0.684$

图2 绒毛状腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 分布 A. 多组间比较; $H=22.66 P=0.0000$; 组间两两比较, P 均 <0.01 . B. 多组间比较; $H=22.66 P=0.0000$; 组间两两比较, P 均 <0.01 . C. 多组间比较; $H=7.73 P=0.0209$; 组间两两比较, $P_{1-1} >0.05$ 余 P 均 <0.05

图3 管状绒毛腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 分布 A. 多组间比较; $H=15.64, P=0.0004$; 组间两两比较, P 均 <0.01 . B. 多组间比较; $H=14.62, P=0.0006$; 组间两两比较, P 均 <0.01 . C. 多组间比较; $H=9.87, P=0.0072$; 组间两两比较, P 均 <0.05

图4 结肠腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 分布 A. 多组间比较; $H=63.40, P=0.0000$; 组间两两比较, P 均 $=0.0000$. B. 多组间比较; $H=67.67, P=0.0000$; 组间两两比较, P 均 $=0.0000$. C. 多组间比较; $H=8.43, P=0.0147$; 组间两两比较, $P_{1-1} >0.05$ 余 P 均 <0.05

表4 各类结肠腺瘤伴不典型增生 Ag-NORs 颗粒大小计数 ($\bar{x} \pm s, n/100$ 个核)

		I 级	II 级	III 级
管状腺瘤	0~	73.58±15.78	123.50±11.40	165.80±18.19
	1 μ m~	142.88±9.86	182.06±8.83	245.80±20.79
	2 μ m~	3.94±3.29	9.00±3.20	13.60±2.07
绒毛状腺瘤	0~	81.67±18.15	126.85±23.34	164.00±50.58
	1 μ m~	181.00±2.65	243.46±34.14	302.71±43.86
	2 μ m~	10.00±3.00	16.85±7.17	33.57±15.67
管绒毛状腺瘤	0~	51.33±9.05	87.36±27.64	124.00±92.00
	1 μ m~	180.33±29.97	229.71±19.31	211.80±42.86
	2 μ m~	24.00±12.98	26.50±10.36	64.20±22.58
合计	0~	69.38±17.62	113.22±27.60	155.88±57.06
	1 μ m~	155.92±24.07	214.62±34.79	271.92±54.71
	2 μ m~	9.26±10.62	16.71±10.23	35.79±22.67

注:不同类型腺瘤、不同增生程度的不同等级颗粒大小多组间比较, H 检验, P 均=0.0000。进一步作组间两两比较除绒毛状腺瘤组 2 μ m~, P_{1-1} > 0.05; 管绒毛状腺瘤组(管状绒毛状腺瘤组) 0 μ m~ P_{1-1} > 0.05、1 μ m~, P_{1-1} > 0.05、2 μ m~, P_{1-1} > 0.05以外,其余 P 均 < 0.05

3 讨论

光镜、超微结构和分子水平的研究表明, Ag-NORs 与 rRNA 基因的活性有关,可作为 NORs 与 rDNA 转录活动的标志。Ag-NORs 的数目、形态、大小和分布变化可反映细胞增殖、分化和癌变过程中细胞内蛋白代谢活性的变化,成为判断细胞增生活性、分化程度和肿瘤细胞恶性特点的一项形态定量指标。

腺瘤与结肠癌的关系普遍受到重视,作为癌前病变的腺瘤,癌变率 5%~10%不等^[3];不典型增生一直被认为是上皮来源肿瘤的癌前病变,对结肠癌发生有着很大影响^[4]。目前,国内外应用 Ag-NORs 银染色技术对消化系统良性病变不典型增生的研究发现,Ag-NORs 在不典型增生细胞的计数介于正常与恶性细胞之间,而且随不典型增生程度的加重而逐渐增高。Crocker^[5]发现肝硬化伴不典型增生者,Ag-NORs 计数介于单

纯性肝硬化与肝细胞癌之间,提示不典型增生为癌前病变。姚宏^[6]发现胃粘膜不典型增生组,上皮内 Ag-NORs 颗粒随不典型增生程度轻→中→重的加重而递增。Mingazzini 等^[7]用光学显微镜与图象分析仪 (IBAS I) 同时定量分析 Ag-NORs 在 30 例结肠正常、增生和粘膜癌的 3 种类型观察,两种方法均显示 Ag-NORs 均值/核从结肠正常→不典型增生轻、中、重→癌逐步递增。本文结果表明:①结肠腺瘤随不典型增生 I→II→III 级,Ag-NORs 计数随之递增;此外 Ag-NORs 异形颗粒数也随之逐级递增, I-III 级不典型增生还出现少数巨型颗粒;Ag-NORs 直径开始向大、小型颗粒离散,离散度逐级增大;聚合型分布逐级递减,分散型分布逐级递增;②管状、绒毛状和管状绒毛状腺瘤各自也随不典型增生 I、II 和 III 级程度的加重,Ag-NORs 数量、以及形态、大小和分布也呈现类似上述的规律性变化。从而提示结肠腺瘤不典型增生细胞核内 Ag-NORs 的数量、形态、大小和分布是不同的,随不典型增生程度的加重呈现等级性变化。Ag-NORs 定量分析

有助于结肠腺瘤不典型增生级别的鉴别。

在实际工作中,对结肠腺瘤不典型增生程度的判断单纯依赖 HE 染色作出鉴别,有时是困难的,而且其诊断标准易受主观因素和病理医师经验的影响,有一定局限性。因此,在这一点上,Ag-NORs 可提供一种客观的辅助诊断标准。

参 考 文 献

- 1 全国肿瘤防治办公室,中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 第3分册:大肠癌. 北京:人民卫生出版社, 1990. 11
- 2 周曾芬,袁世珍. 核仁形成区嗜银蛋白定量对结肠癌预后预测的价值. 中山医科大学学报, 1994, 15(3):194
- 3 Muto T, Bussey HJ, Morson BC, et al. The

evolution of cancer of the colon and rectum.

Cancer, 1975, 36(6):2251

- 4 蚁国铮,邢晓皖. 大肠癌与息肉的关系. 临床与实验病理学杂志, 1985, 3:8
- 5 Crocker J, McGovern J. Nucleolar organizer regions in normal, cirrhotic, and carcinomatous livers. J Clin Pathol, 1988, 41(10):1044
- 6 姚 宏,王 虹,平基萍,等. 胃癌核仁形成区相关嗜银蛋白的研究. 实用癌症杂志, 1991, 6(1):7
- 7 Migazzini PL, Scucchi DI, Stefano D, et al. Expression of interphasic nucleolar organizer regions in normal, dysplastic and neoplastic colorectal mucous. Virchows Arch [A], 1991, 419(6):487

(1994-07-23收稿 1995-07-16修回)

A QUANTITATIVE STUDY ON THE MORPHOLOGY OF SILVER-STAINED NUCLEOLAR ORGANIZER REGION IN HYPERPLASIA OF COLORECTAL ADENOMA

Zhou Zenfen Yuan Shizhen

(Gastrointestinal Research Laboratory,

Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, 510120)

The expression of silver-stained nucleolar organizer regions in atypical hyperplasia of adenoma was studied. The authors examined 95 adenomas including 40 tubular (I, II, III grade was 17, 18 and 5 cases respectively), 30 villous adenoma (I, II, III grade was 3, 13 and 14 cases respectively) and 25 tubular-villous adenoma (I, II, III grade was 6, 14 and 5 cases respectively). The number, shape, size and distribution of Ag-NORs were counted and analysed. The study showed: A corresponding class change from I, II to III grade atypical hyperplastic in the number, shape, size and distribution of Ag-NORs. The four quantitative parameter of Ag-NORs had the diagnosis significance of differentiate the active degree of dysplastic of the colorectal adenomas.

Subject headings colonic neoplasms/diagnosis; adenoma/diagnosis; hyperplasia; nucleoproteins/analysis; nucleolus organizer region; silver staining