

乳腺癌弹力纤维增生的组织发生学

——鞣酸组化电镜观察

翟一帆* 吉重敏

(病理解剖学教研室)

提 要 应用鞣酸组化电镜染色方法观察19例乳腺癌间质弹力纤维增生的组织发生学。其结果表明:乳腺癌间质的弹力纤维多为新近合成,处于不成熟阶段;增生的弹力纤维不是肿瘤细胞直接产生,而可能是由肿瘤细胞刺激间质的肌纤维母细胞、纤维母细胞和平滑肌细胞等宿主细胞所合成。巨噬细胞对乳腺癌弹力纤维增生可能起一定的促进作用。

关键词 弹力纤维增生 肌纤维母细胞

弹力纤维增生(Elastosis 简称 EL)是乳腺癌很常见的一种纤维性间质反应,近10年来渐为人们所重视,但对于它的来源及形成过程,目前文献报道不多且存在争论^[1~4],在国内尚未见类似报道。本文应用鞣酸组化电镜染色方法观察,旨在对乳腺癌 EL 组织发生学及其存在意义提供一些佐证。

材料与 方法

19例乳腺癌外科手术切除标本均为浸润性导管癌。标本离体后迅速用刀片将肉眼呈黄色条纹处肿瘤组织切成1mm³大小,置入双醛固定液(2%多聚甲醛+2.5%戊二醛 pH7.2)前固定,经磷酸缓冲液冲洗,1%锇酸后固定。逐级酒精脱水,Epon 812包埋,AO超薄切片机作半薄切片,1%甲苯胺蓝染色后选取有明显弹力纤维增生区域超薄切片,进行弹力纤维鞣酸醋酸铀染色^[5]和常规铀铅双重染色,在H-600型透射电镜下观察、拍照。本文共选择导管周 EL 12处、弥漫性 EL(癌巢旁 EL) 9处和静脉周 EL 1处。

观 察 结 果

一、乳腺癌 EL 形态和组成 电镜下可见乳腺癌间质弹力纤维粗细及形态不一,可呈分支状,排列无极向。常规电镜下由两种成分组

成:中央为电子密度低的无定形物质(即弹力蛋白Elastin),周边为中等电子密度的微纤维(Microfibril)。微纤维呈纤丝状,直径约11nm,也可见于无定形物质内。使用鞣酸组化电镜染色后,选择性地使原无定形物质的电子密度明显增加,但微纤维电子密度无改变,形成明显的对比(图1,见插页)。在不同部位,两者的比例不一致。

二、乳腺癌间质各类细胞与 EL 的关系

本组所有导管周EL及弥漫性EL区域内均见多量肌纤维母细胞(MF)及纤维母细胞。MF核内常见核小体。弹力纤维与MF、纤维母细胞表面密切接触(图2,3,见插页),并可出现在细胞膜形成的陷窝内。这些细胞常含大量粗面内浆网(RER),尤其MF中呈池状扩张的RER内充满微纤维样絮状物,其细胞可形成多个锯齿状小突起,其上常见微纤维样物质附着。一般靠近这些细胞的区域,尤以MF表面,弹力纤维较纤细、微纤维成分所占比例较大,甚至可见大量微纤维呈束状或网状等聚合形式;而在远离这些细胞的区域则相反。在导管周EL区域还可见到巨噬细胞,其胞浆丰富,内含多量初级及次级溶酶体,少量管状RER。细胞表面有大量微绒毛,其间可见弹力纤维存在,但以

* 研究生

无定形物质为主,微纤维较少。巨噬细胞附近常有MF和纤维母细胞及肿瘤细胞。静脉周EL位于细静脉周围。多较纤细,以微纤维成分为主(图4,见插页),与平滑肌细胞也密切接触。

肿瘤细胞表面或肿瘤细胞间也见有弹力纤维,但以粗大的无定形物质为主,微纤维数量极少。

讨 论

文献上对乳腺癌间质EL的来源尚有争论。Orr认为这些弹力纤维是成熟的,不是新生的,是正常组织遭肿瘤破坏后塌陷而聚集的结果^[6]。我们的观察结果则认为是新近合成的,是与Nakanishi等观点一致^[3]。其根据是这些弹力纤维较纤细,排列紊乱无定向性,且微纤维/无定形物质呈高比率等,尤其后者更表明弹力纤维的不成熟性。因为正常成熟弹力纤维的无定形物质占92%,微纤维仅占8%左右。一般认为正常弹力纤维随弹力蛋白的交联作用彼此聚合增粗而渐趋成熟,乳腺癌EL之所以处于不成熟状态,可能由于弹力蛋白(无定形物质)周围有大量微纤维存在阻碍交联的顺利进行,同时也可能与乳腺癌细胞外基质成份的组成发生改变以及在弹力纤维迅速合成的同时伴有弹力纤维降解酶数量和活性的增加等因素有关^[3]。

关于乳腺癌EL的组织来源及产生机制,迄今尚未阐明。我们发现,乳腺癌导管周EL和弥漫性EL区域内均含大量肌纤维母细胞(MF)和纤维母细胞,尤以前者,胞浆内扩张的RER内充满微纤维样絮状物质,胞膜的锯齿状小突起处,也常见有微纤维附着,似乎提示微纤维正从细胞向外排出。此外,靠近这些细胞的弹力纤维多较纤细,多量微纤维呈束状或网状,远离这些细胞则相反。MF胞核内常见核小体出现,似乎也说明是该细胞增生活跃蛋白质合成旺盛的表现。从本文的观察可以认为,乳腺癌EL的合成与MF、纤维母细胞和平滑肌细胞等有关,其中MF可能是重要的。

Douglas和Shivas等人则认为乳腺癌EL是

由肿瘤细胞直接产生的^[1,2],但我们在电镜下见到与癌细胞表面相接触的弹力纤维以无定形物质为主,微纤维比例较少,说明是成熟的弹力纤维。其次,文献上持这一观点的一个重要依据是,在电镜下EL区域内未见有纤维母细胞^[2]。而本文观察到EL区域不仅见有纤维母细胞,且处于激活和增生状态,常伴随肿瘤细胞出现。再者,如果弹力纤维是由肿瘤细胞直接合成,如何解释富于肿瘤细胞的乳腺髓样癌,其EL多为阴性或仅为轻度(另文)。因此,上述形态学依据提示乳腺癌EL并非由肿瘤细胞直接产生。

电镜下在癌性导管周EL区域内还可见巨噬细胞,其表面的弹力纤维也多以无定形物质为主,提示它尚不具备直接合成弹力纤维能力。本文还注意到,EL区域内的巨噬细胞常与MF、纤维母细胞及肿瘤细胞伴随出现。Rutherford等通过细胞培养证实,在一定诱导物作用下,活化的人巨噬细胞可分泌纤维母细胞刺激因子(FSF),刺激纤维母细胞增生^[9]。我们还发现巨噬细胞浸润程度与乳腺癌EL程度之间存在一明显的正相关性(另文)。因而可以推测,乳腺癌产生过程中,肿瘤细胞起启动作用,其产生的某些因子刺激间质纤维母细胞增生并转化为MF,进而MF、纤维母细胞和平滑肌细胞等宿主细胞合成大量弹力纤维。而间质中活化的巨噬细胞可能在肿瘤细胞的诱导下分泌某种因子对纤维母细胞、MF的增生和合成弹力纤维起一定促进作用。

参 考 文 献

- [1] Douglas JG and Snivas AA: The origins of elastica in breast carcinoma; J Roy Coll Surg. Edinb. 1972; 17:315.
- [2] McCullagh KG, et al. Newly-synthesized elastin is associated with neoplastic epithelial cells in human mammary carcinoma. Experimentia 1980; 36:1315,
- [3] Nakanishi I, et al. An ultrastructural study on periductal elastosis in human breast tumors. Acta Pathol Jpn 1983; 33:761.

- [4] Mera SL and Davies JD. Elastosis in breast carcinoma: I. Immunohistochemical characterization of elastic fibers. J Pathol 1987; 151: 103.
- [5] Jackson JG and Orr JW. The ducts of carcinomatous breasts, with particular reference to connective-tissue changes. J Pathol Bacteriol 1957; 74:265.
- [6] Cheville N F. The cell and growth disturbances. In: Cell Pathology. edited by Cheville N. F p46-47, The Iowa State University Press 1983.
- [7] Rutherford B, et al. Activated human mononuclear phagocytes release a substance that induces replication of quiescent human fibroblast; J Reticuloendothel Soc 1982; 31:281.

lastogenesis of Breast Carcinoma——A Study of Tannic AcidE Histochemical Electron Microscopic Staining Method

Zhai Yifan Ji Zhongmin

(Department of Pathology)

Abstract

Histogenesis of elastosis in 19 cases of human breast carcinoma were studied firstly in China with tannic acid histochemical electron microscopic staining method. The results showed that: most of elastic fibers in the stroma of breast carcinomas were synthesized newly and were relative immaturity. The elastica was synthesized by host cells including myofibroblasts, fibroblasts and smooth muscle cells which have been activated by tumor cells, rather than by tumor cells themselves. Macrophages would promote the proliferation of elastic fibers in breast carcinomas in a certain degree as well.

Key words: Elastosis Myofibroblast

《医古文知识》征订启事

全国唯一公开出版、国内外发行的医古文季刊《医古文知识》，由中华全国中医学会医古文研究会和上海中医学院联合主办。该刊融医理和文理于一体，剖析医古文中疑难问题，内容深入浅出，雅俗共赏，是学习和研究中医古籍的帮手；既可作为初学中医古籍者入门途径，又可供深入研究中医药学者参考。

该刊为全国各级图书馆和医籍文史馆藏备查的必具资料，以全国各省市中医院及中专卫校师生、临床中医师、中医药研究人员和自学中医青年为主要读者对象，也适合古文爱好者。本刊除保留原有医古文基础知识讲座、经典探讨、医籍字词句析释、古医籍选注、试卷选登、自学及晋升考试医古文辅导等栏目外，并扩大医史文献篇幅，增设中医写作，食疗与长寿专栏。

本刊每季度第二月中旬出版，并由上海邮政总局准时发行，确保订户完整无缺。凡需订阅明年《医古文知识》者，为避免误时漏订，请在今年10月底至11月初及时到当地邮局（所）办理订阅手续。期刊代号4—449，每期订价0.78元，全年四期共3.12元。

《医古文知识》编辑部

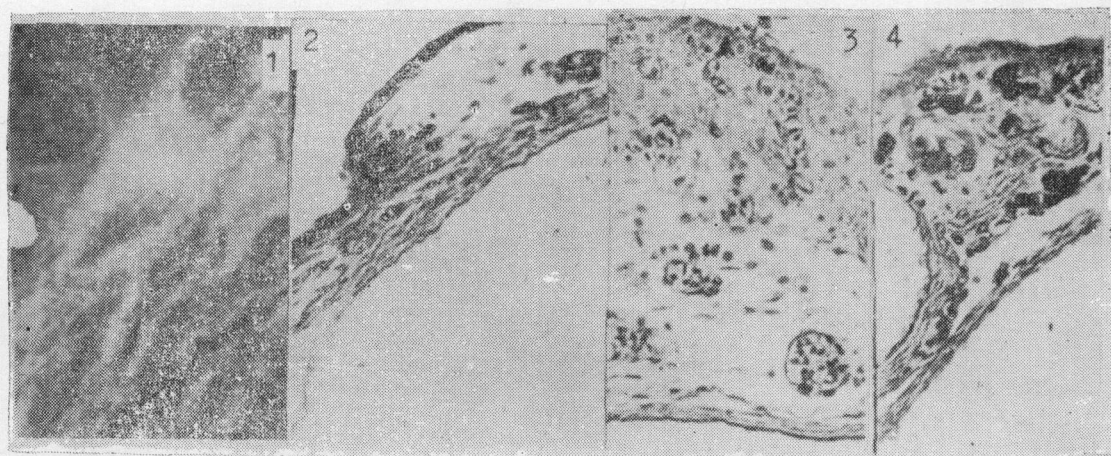


图 1

图 2

图 3

图 4

- 图 1 再生角膜的第八天，角膜上皮细胞排列已规则，核染色较浅 $\times 1700$ Gurr 氏 苦味酸-丽春红染色
- 图 2 移植皮肤片后的第十天（愈合较差），再生的角膜组织很明显地取代和排斥其上的移植皮肤片 $\times 450$ Gurr 氏 苦味酸-丽春红染色
- 图 3 移植皮肤片后的第十一天（愈合较好），移植片肿胀，血管和腺体都清晰，没有向角膜改建的迹象 $\times 450$ Gurr 氏 苦味酸-丽春红染色
- 图 4 移植皮肤片后的第四十天（愈合较好），皮肤腺满布移植片右下角为晶体 $\times 450$ Gurr 氏 苦味酸-丽春红染色

乳腺癌弹力纤维增生的组织发生学——髹酸组化电镜观察（正文见48页）



图 1

图 2

图 3

图 4

- 图 1 髹酸染色后弹力纤维有不定形物质(A)；电子密度明显增加，微纤维(mf)电子密度无改变，两者呈明显对比。本图以细网状微纤维成分为主，不定形物质仅占少量 髹酸组化电镜 $\times 10,000$
- 图 2 肌纤维母细胞(MF)附近大量EL与呈束状排列的细丝伴致密小体形成(▲)。大量EL与细胞表面密切接触，并出现在胞膜形成的凹陷处(*) 髹酸组化电镜 $\times 4,000$
- 图 3 纤维母细胞胞浆内含丰富扩张的粗面内浆网(RER)，细胞周围见大量弹力纤维(E) 髹酸组化电镜 $\times 4,000$
- 图 4 细静脉周弹力纤维(E)与平滑肌细胞(M)密切接触。Ed为内皮细胞，Lu为血管腔 髹酸组化电镜 $\times 3,500$