

Study of the Correlation Between Dendritic Cell and Gastrointestinal Stromal Tumors

树突状细胞与胃间 质瘤相关性的探讨

王占东/王小玲/陈砚凝/王占红/
杨会钗/王永军/吴国祥
(河北医科大学第四医院病理科,
河北 石家庄 050011)

WANG Zhan-dong, WANG Xiao-ling, CHEN Yan-ning, WANG
Zhan-hong, YANG Hui-chai, WANG Yong-jun, WU Guo-xiang
(Department of Pathology, The Fourth Hospital of Hebei Medical
University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

【摘要】背景与目的: 探讨树突状细胞与胃间质瘤的关系。方法: 应用免疫组织化学方法对 86 例胃内间叶源性肿瘤进行研究。结果: 证实胃间质瘤 75 例, 其中与树突状细胞相关的间质瘤 (Dendritic cell stromal tumors, DCSTs) 共 22 例, 患者均为成人, 年龄 24 ~ 70 岁 (平均 47.4 岁), 临床最常见首发症状为消化道出血及腹痛。肿瘤体积最大径 1.5 ~ 10.0cm, 以胃体部多见, 多数位于肌壁间。瘤细胞主要有 2 种形态 3 种组合形式。本组肿瘤梭形细胞型 3 例, 上皮细胞型 8 例, 混合细胞型 11 例, 良性 5 例, 交界性 5 例, 恶性 12 例。DCSTs 免疫组织化学检测: CD14 阳性 22 例, CD1 α 阳性 17 例, 且大多数呈弥漫强阳性表达; CD117 及 CD34 均为弥漫强阳性。结论: 胃肠道间质瘤与树突状细胞存在密切联系, 前者可能起源于 DC 或前者分化为后者, 两者之间的关系有待进一步研究。

【关键词】 树突状细胞; 胃肠道间质瘤; 免疫组织化学; 组织起源

中图分类号: R735

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2006)01-0061-04

【ABSTRACT】 BACKGROUND & AIM: The aim of this study was to investigate the correlation between dendritic cell (DC) and gastrointestinal stromal tumors (GISTs). MATERIAL AND METHODS: Eighty-six cases of the mesenchymal tumors in the alimentary tract were studied by light microscopy and immunohistochemistry. RESULTS: There were 22 dendritic cell stromal tumors (DCSTs) among the 75 cases of confirmed gastrointestinal stromal tumors. The patients were adults, ranging from 24 to 70 years (mean 47.4 year), 11 male and 11 female. The most common symptom was GI bleeding. The tumor size ranged from 1.5 cm to 10.0 cm in the maximal diameter. Microscopically, the tumors were composed of spindle cells (3 cases), epithelioid cells (8 cases) and of both cells (11 cases). Five cases were benign, 5 were borderline and 12 were malignant. Immunohistochemically, CD1 α , CD14, CD117 and CD34 all showed diffuse strong expression. CONCLUSION: GISTs had a close association with dendritic cells, GISTs might have originated from the precursor dendritic cells or GISTs differentiated into dendritic cells. The relationship between them deserves further studies.

【KEY WORDS】 dendritic cell; gastrointestinal stromal tumors; immunohistochemistry; tissue origin

通过 CD34 的广泛性研究, 发现了一个新的家族“树突状间质细胞家族”, 因为胃肠道间质瘤 (Gastrointestinal stromal tumors, GISTs) 的分布、形态及免疫组织化学表达等特征, GISTs 很可能起源于或分化为

树突状间质细胞, 本研究探讨胃肠道间质瘤与树突状细胞之间的关系, 并将与树突状细胞有关的 GISTs 定名为树突状细胞间质瘤 (Dendritic cell stromal tumors, DCSTs)。

收稿日期: 2004-12-06; 修订日期: 2005-05-11

作者简介: 王占东 (1971-), 女, 河北省唐山市人, 主治医师, 硕士, 主要从事消化道肿瘤的研究。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集河北医科大学第四医院病理科 1992-01 ~ 2002-06 发生于胃内原发性间叶源性肿瘤 86 例, 经复查病理切片无误后, 再挑选其相应的福尔马林固定、石蜡包埋的组织块做进一步研究之用。每例蜡块连续切片 8 张, 一张供常规 HE 染色, 其余用于免疫组织化学染色。

1.2 免疫组织化学 采用链霉菌抗生素蛋白 - 过氧化物酶连结法 (Streptomycin peroxidase ligation, S-P) 三步法检测。每例均用 CD117, CD34, CD14, CD1 α , 平滑肌肌动蛋白 (Actin), S-100 蛋白 6 种抗体染色。抗体来源: 均购自北京中山生物制剂有限公司。有关抗体修复及抗体效价按照相关说明书进行。CD117 阳性, 或 CD117 阴性而 CD34 阳性定为胃间质瘤; 同时伴有 CD14 或 CD1 α 阳性定为与树突状细胞密切相关的间质瘤 (即 DCSTs)。

2 结果

86 例胃原发间叶源性肿瘤经免疫组织化学证实间质瘤 75 例, 神经肿瘤 6 例, 平滑肌肿瘤 3 例, 血管球瘤 1 例, 恶性纤维组织细胞瘤 1 例。在 CD117 及 CD34 阳性的 75 例间质瘤中, 有 22 例同时表达树突状细胞抗体 CD14 或 CD1 α , 可见本组病例中有 22 例间质瘤与树突状细胞相关。即 22 例 DCSTs。

2.1 临床资料 本组 DCSTs 患者均为成人, 年龄 24 ~ 70 岁, 平均年龄 47.4 岁。男性 11 例, 女性 11 例。临床出现的首发症状与肿瘤大小、部位、良恶性有关。9 例患者以消化道出血为首发症状; 2 例病人出现腹部包块; 6 例患者表现腹胀腹痛; 3 例患者是在做其他手术时偶然发现 (包括食管癌, 胃癌)。3 例伴肝转移, 1 例伴网膜及淋巴结转移。

2.2 病理资料

2.2.1 大体标本检查 最小的肿瘤直径 1.5 cm, 最大者位于胃底, 体积 10.0 cm \times 8.0 cm \times 6.0 cm。发生于贲门 2 例, 胃体 17 例, 胃窦 3 例。良性肿瘤最大径 1.5 ~ 4.0 cm, 肿物呈膨胀性生长, 边界清楚, 有假包膜, 切面灰白色, 编织状, 质地较韧。恶性间质瘤最大径 3.5 ~ 10.0 cm, 质地细腻, 鱼肉状, 常见出血坏死, 并有局部浸润或转移。

2.2.2 组织学表现 树突状细胞间质瘤细胞主要有两种细胞形态, 梭形细胞和上皮样细胞。梭形细胞, 胞界不清, 细胞质丰富, 胞浆嗜酸性或嗜碱性, 核两端钝圆、细长, 或随细胞形态而变异, 核膜薄, 染色质细。梭形细胞呈交叉束状、旋状、假菊花状、栅栏状排列 (图 1)。上皮样细胞多数边界较清楚, 细胞圆形、卵圆

形、多边形或不规则形, 胞质丰富, 轻度嗜酸、略嗜碱或透明淡染, 细胞核圆形、卵圆形、肾形或不规则形, 可出现核端空泡或印戒样细胞, 核膜薄, 染色细, 均匀分布或贴近核膜分布; 细胞排列成弥漫片状、小巢状、条索状、腺泡状 (图 2)。本组肿瘤梭形细胞型 3 例, 上皮细胞型 8 例, 混合细胞型 (图 3) 11 例。

经多方面综合分析确定良性 5 例, 交界性 5 例, 恶性 12 例。良性病例瘤细胞欠丰富, 细胞之间多数可见玻璃样变性, 无核分裂或多张切片仅见一个核分裂, 无肿瘤性坏死, 可见出血。交界性肿瘤细胞丰富, 细胞可见轻度至中度异型性, 出血、囊性变易见, 且范围较大, 核分裂数均小于 5 个 / 50 高倍视野, 各例均无肿瘤性坏死。恶性病例瘤细胞丰富至密集, 中度至重度异型, 可见出血、坏死, 伴有粘液变及玻璃样变性, 可见粘膜浸润及肌层浸润, 核分裂数 > 5 个 / 50HPF 9 例, 由表 1 可见恶性肿瘤均为混合细胞型及上皮细胞型。

表 1 DCSTs 与 No-DCSTs 比较

Table 1 Comparison of DCSTs with No-DCSTs in GISTs

	DCSTs (22 cases)	No-DCSTs (53 cases)
Mean age	47.4	61.8
Male: female	11: 11	25: 23
Original symptom	GI bleeding	GI bleeding
Maxium diameter of tumors	1.5-10	0.3-16
Benign	5	21
Borderline	5	16
Malignant	12	16
Mixed cells	11	8
Epithelioid cells	8	0
Spindle cells	3	45
CD14、CD1 α	Positive	Negative
CD117、CD34	Positive	Positive

2.2.3 免疫组织化学检测结果 现在已知的标记树突状细胞的抗体有 CD1 α 、CD14、CD54、CD58、CD80、CD86、CD21、CD35 等, 我们选用比较常见的 CD1 α 、CD14 两种抗体进行检测。结果 86 例胃间叶源性肿瘤中, CD14 阳性 22 例 (图 4), CD1 α 阳性 17 例 (图 5), 均为弥漫强阳性, 并同时伴有 CD117 (图 6) 及 CD34 强阳性表达, 而 Actin 及 S-100 蛋白为阴性。

3 讨论

关于胃肠道间质瘤的组织来源, 有学者认为 GISTs 起源于卡哈尔间质细胞^[1], 但另有学者研究认为 GISTs 来源于更原始的、具有多潜能能分化的中胚叶间质干细胞^[2], 至今, GISTs 的起源仍存在很大争议。

通过 CD34 的广泛性研究, 发现了一个新的家族“树突状间质细胞家族”, 因为 GISTs 的分布、形态及免疫组织化学表达等特征, GISTs 很可能起源于或分化为

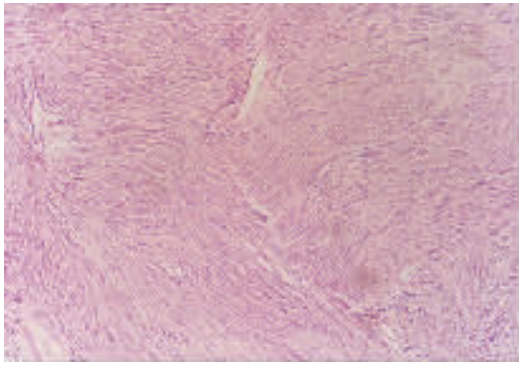


图 1 梭形细胞呈交叉束状,旋状排列 (HE, × 200)
Figure 1 Spindle cells were arranged into either fascicular or whorls growth pattern (HE. × 200)

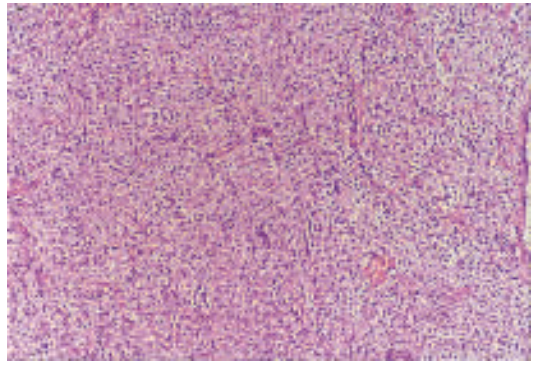


图 2 上皮样细胞呈腺泡状 (HE, × 200)
Figure 2 Epithelioid cells were arranged into acinoid (HE. × 200)

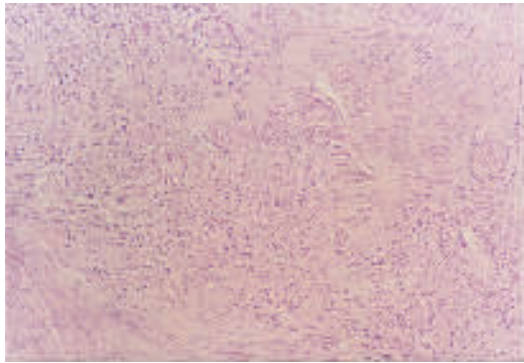


图 3 混合细胞型可见多种细胞形态交替排列 (HE, × 200)
Figure 3 Focal pleomorphic features were seen in mixture of spindle and epithelioid cells (HE. × 200)

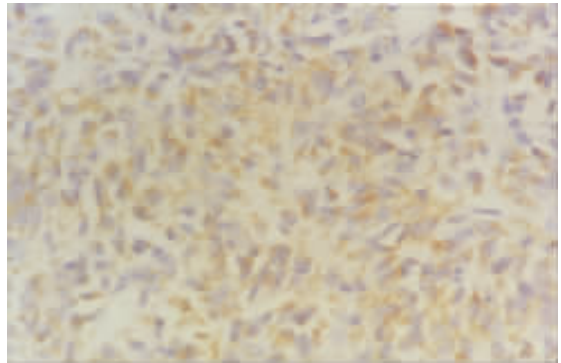


图 4 DCSTs 中 CD14 表达阳性 (SP 法, × 400)
Figure 4 DCSTs were positive for CD14 (SP, × 400)

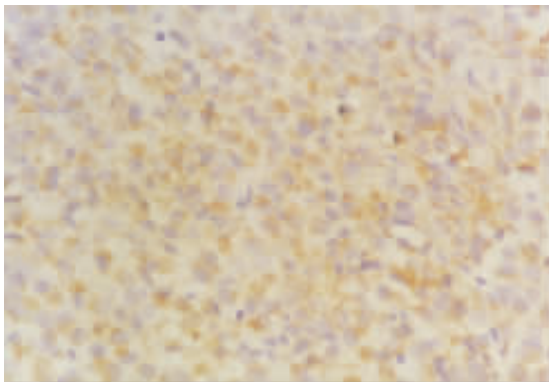


图 5 DCSTs 中 CD1a 表达阳性 (SP 法, × 400)
Figure 5 DCSTs were positive for CD1a (SP, × 400)

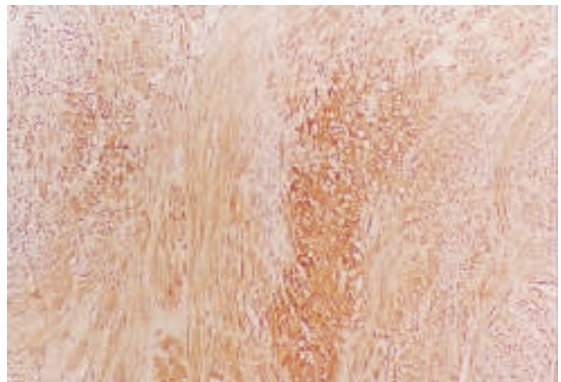


图 6 DCSTs 中 CD117 表达阳性 (SP 法, × 200)
Figure 6 DCSTs were positive for CD117 (SP, × 200)

树突状间质细胞。CD34 是 115-kd 转膜糖蛋白,其功能尚不明确,首先描述是在髓性白血病细胞系,位于淋巴及骨髓内的造血前体细胞表面。后来研究提示 CD34 阳性细胞分布于一系列间质细胞及间质细胞肿瘤中。它们存在于造血前体细胞、血管内皮细胞、皮肤附件周围的树突状细胞、神经内膜细胞表面,在结缔组织中,常围绕在血管、神经、肌束、皮肤汗腺、毛囊腺周围。在未成熟白血病、血管源性肿瘤、孤立性纤维瘤、胃肠道间质瘤、上皮样肉瘤、肌纤维母细胞瘤、皮肤隆凸性纤维肉瘤、神经源性肿瘤、卡波西肉瘤、含有梭形细胞成分的脂肪肿瘤中

均存在 CD34 阳性细胞。其中胃肠道间质瘤、皮肤隆凸性纤维肉瘤、孤立性纤维瘤、上皮样肉瘤、卡波西肉瘤,具有相似的形态学特征和分布,提示它们可能属于同一家族。Van 和 Rouse 建议用“树突状间质细胞”命名。这些细胞组织学特征近似于纤维母细胞,梭形细胞胞浆具有一个或多个长的、细的胞浆突起,而且 CD34 阳性表达。这些 CD34 阳性的梭形细胞肿瘤和 CD34 阳性间质细胞处于相同部位,似乎可以得出这样一种假设,这些肿瘤可能起源于 CD34 阳性树突状细胞,只是因为其所处部位及组织不同而呈现少许形态学改变,其本质可能来源



于同一组织,呈同一组织起源或不同形式分化^[3-5]。

树突状细胞是体内一类重要抗原提呈细胞,广泛分布于人体几乎所有器官和组织。形态上呈树突状,有细长的胞浆突起,盘结成网,其细胞核常呈梭形或空泡状,有不太明显的核仁,细胞间有桥粒相连,胞浆内含 Birbeck 颗粒。突起表面有大量 Fc 受体及 C3 受体,膜表面高表达主要组织相容性复合物 (MHC) 类分子和多种辅助分子 (CD1 α 、CD14、CD54、CD58、C80、CD86),吞噬功能较低,而抗原提呈能力较强^[6,7]。分布于消化道、呼吸道和泌尿生殖道粘膜的间质 DC 即粘膜 DC,是一群特殊 DC,也称为哨兵细胞^[8]。DC 在粘膜上皮、粘膜固有层及相关淋巴组织中分布,肠相关淋巴组织中在派伊尔集合结 (Peyer's patches, pp) 和肠粘膜分布,在整个固有层及腺体的基底膜下形成一个网络结构^[9]。

因此,我们选用树突状细胞抗体 CD1 α , CD14 对胃内 GISTs 进行研究。结果显示 CD117 及 CD34 阳性的 GISTs 中^[7,8]有 22 例 CD14, CD1 α 阳性,且呈弥漫阳性,(如果为局灶阳性,有肿瘤间树突状细胞浸润的可能,因为在消化道肿瘤中,树突状细胞作为抗原提呈细胞,其分布与肿瘤的预后有很大关系)说明 GISTs 可能起源于树突状细胞或肿瘤细胞分化为树突状细胞。本组 DCSTs 病例均为成人,年龄 24~70 岁(平均 47.4 岁),男性 11 例,女性 11 例。肿瘤体积最大径 1.5~10cm,瘤细胞主要有两种形态,梭形细胞及上皮样细胞,其中混合细胞型为主要类型,而且 DCSTs 是以上皮样细胞为主,可以有梭形细胞成分的肿瘤,而 No-DCSTs 是以梭形细胞为主混有上皮样成分的肿瘤。DCSTs 以恶性者多见 (12/22)。由表 2 可见 DCSTs 与 No-DCSTs 之间存在一些不同之处(表 1)。

虽然胃内确实存在树突状细胞间质瘤,但是尚有许多问题需要进一步研究:①GISTs 是起源于还是分化为 DCSTs,尚需进一步探讨。虽然本组病例 DCSTs 仅占 29.3%,但因为树突状细胞在谱系、表型、成熟及功能等

多方面具有很大异质性,具有不同细胞亚群,免疫组织化学表达 CD1 α , CD14, CD54、CD80、CD86 等多种抗体,而且在体内迁移的过程中表达不同抗体,而本实验仅用了两种抗体,尚不能全面的反映 DCSTs 与 GISTs 的关系,需要进一步研究。②消化道其他部位是否存在 DCSTs。③是否存在树突状间质细胞家族,包括哪些已知的或未知的肿瘤。人体其它器官组织内是否存在 DCSTs。④DCSTs 与已知的淋巴系统中树突状肿瘤的关系。这些问题都需要进行更深一步的研究,才能得出明确的结论。

参考文献:

- [1] 朱雄增, 侯英勇. 对胃肠道间质瘤的再认识[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(1): 3-5.
- [2] 柳萍, 那加, 王颖, 等. 胃肠道间质瘤的光镜、免疫组织化学和超微结构观察 [J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(3): 199-203.
- [3] Suster S, Fisher C, Cesar A. Expression of bcl-2 oncoprotein tissue, skin, serosal surfaces, and gastrointestinal tract[J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(7):863-872.
- [4] Suster S, Fisher C. Immunoreactivity for the human hematopoietic progenitor cell antigen(CD34) in lipomatous tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 1997, 2(2):195-200.
- [5] 陈洁宇, 周晓军. CD34 抗原在人体组织中的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(2):196-197.
- [6] Feng B, Inaba M, Lian ZX. Development of mouse dendritic cell from lineage-negative c-kit<low pluripotent hemopoietic stem cells *in vitro* [J]. *Stem cell*, 2000, 11:53.
- [7] 龚非力主编. 医学免疫学 [M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2000. 173-176.
- [8] 沈建良, 达万明, 杨平地. 树突状细胞与血液系统肿瘤 [J]. 海军总医院学报, 2001, 4:217-221.
- [9] 陈吉泉, 曹雪涛. 消化道树突状细胞的研究进展[J]. 国外医学免疫学分册, 1998, 6:347-351.

统计学符号的规范化书写要求

根据国家标准 GB/T3358.1-93《统计学术语》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意:1)样本的算术平均数本刊用英文小写 \bar{x} ; 2)标准差本刊用英文小写 s ; 3)标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$; 4) t 检验用英文小写 t ; 5) F 检验,方差分析用英文大写 F ; 6)卡方检验用希文小写 χ^2 ; 7)相关系数用英文小写 r ; 8)自由度用希文小写 ν ; 9)样本数用英文小定 n ; 10)概率用英文大写 P ; 11)以上符号 \bar{x} 、 s 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均为斜体。

本刊编辑部