

• 短篇论著 •

胶囊内镜诊断小肠间质瘤二例及文献复习

陈佳敏 蔡建庭 杜勤 陈妙研 邵黎明

小肠间质瘤发生于小肠肌层间质,是以梭形细胞和上皮样细胞为主要成分的间叶性肿瘤。该病的发病率极低,既往大多被误诊为平滑肌源性或神经源性肿瘤。现报道 2 例胶囊内镜参与诊断过程的小肠间质瘤病例,并作相关文献复习。

例 1 患者女,50 岁,因“反复黑便 2 个月余”入院。患者 2 个月前无明显诱因下出现解黑色柏油样便症状,量中等,伴头晕乏力,无明显腹痛、恶心、呕吐等不适。2 个月来症状反复出现。入院体检示轻度贫血貌,腹部未见明显异常。血常规示红细胞 $2.98 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 82 g/L,红细胞压积 0.236。入院后胃镜、肠镜检查均未发现出血病灶。胶囊内镜检查见空肠上段隆起性病变,表面黏膜光滑,隆起顶部黏膜糜烂,提示空肠占位,间质瘤可能(图 1)。小肠 CT 提示十二指肠水平部占位,直径约 4 cm,考虑十二指肠肿瘤。剖腹探查术中见空肠上段距屈氏韧带以下约 15 cm 处见一肿瘤,形态不规则,4 cm×4 cm×6 cm,已突破浆膜层,质硬,肿瘤向肠腔内隆起,顶端可见溃疡凹陷灶。术中于距肿块两端 6 cm 处切断两端空肠后行肠管缝合术。病理示小肠间质瘤,直径 4.5 cm,病理性核分裂象 1/50 高倍视野,伴大量出血。免疫组化示 CD117(+),CD34(-),SMA(+),Des(-),S-100 蛋白(-),NSE(-),Ki-67(-),波形纤维蛋白(+),细胞角蛋白(-),突触素(-),嗜铬颗粒蛋白 A(-),核因子(-)。

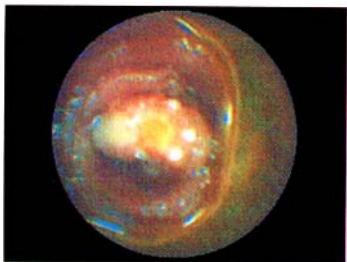


图 1 胶囊内镜检查见空肠一隆起性病变

例 2 患者女,73 岁,因“黑便 2 年,伴头晕乏力 1 个月”入院。患者 2 年前无明显诱因下解黑色柏油样便,量少,症状反复出现,频率约每月 1 次,无腹痛、呕血。1 个月前患者黑便次数增多,1~2 d 1 次,量少,头晕乏力,无腹痛。入院体检示贫血貌,腹部体检未见明显异常。血常规示红细胞 $2.15 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 59 g/L,红细胞压积 0.179。胃镜检查示十二指肠球部溃疡 S1 期,予抑酸、保护胃黏膜等治疗后

仍有间歇性黑便。胶囊内镜见空肠上段一隆起性病灶,占据约 2/3 肠腔,表面粗糙附有血痂,诊断为空肠上段肿瘤(图 2)。该患者病灶在胶囊进入小肠 50 min 时发现,而胶囊在该患者小肠内总时间为 6 h,结合观察肠黏膜形态我们拟将病灶定位于空肠上段。剖腹探查术中见十二指肠屈氏韧带下方 120 cm 处一直径 5 cm 的空肠肿瘤,向肠腔外隆起,未突破浆膜层,腔内部分约突出黏膜表面 1 cm,双侧肠管血供、蠕动正常。术中于肿块两端 6 cm 处切断两端空肠后行肠管缝合术。病理示小肠间质瘤,直径 4.5 cm,病理性核分裂象 1/50 高倍视野,伴大量出血。免疫组化示 CD117(+),CD34(-),SMA(+),Des(-),S-100 蛋白(-),NSE(-),Ki-67(-),波形纤维蛋白(+),细胞角蛋白(-),突触素(-),嗜铬颗粒蛋白 A(-),核因子(-)。



图 2 空肠上段一隆起性病灶

讨论 胃肠道间质瘤(GIST)起源于胃肠道壁 Cajal 细胞或梭形细胞,肿瘤细胞 c-kit 基因阳性并表达 CD117,是一种非肌源性非神经鞘源性肿瘤。GIST 最常发生于胃和小肠,其次为结肠和食管,偶可原发于网膜、肠系膜和腹膜后。GIST 发病率很低,平均发病年龄约 60 岁^[1]。小肠间质瘤早期无典型症状,后期可出现反复呕血或黑便、腹痛、腹部包块、肠梗阻、发热等症状,也有部分患者于体检或其他疾病手术探查时发现。本研究中 2 例患者均以消化道出血为首发症状。小肠间质瘤根据肿瘤的主体位置及生长方式可分为腔内型、壁内型、腔内-腔外型(哑铃型)、腔外型。大多数肿瘤呈膨胀性生长,为境界清楚的孤立性圆形或椭圆形肿块,偶呈分叶状或多发性。胃肠造影、小肠 CT 和腹腔数字减影血管造影(DSA)等影像学检查对小肠间质瘤的诊断有重要作用。文献资料报道胃肠造影和小肠 CT 检查的阳性率分别为 80% 和 87%,DSA 检查在肿瘤活动出血时阳性率也较高,但以上检查不能观察肠腔内黏膜病变范围,在肿瘤定位上也存在一定难度。本研究例 1 中,小肠 CT 误将空肠上段肿瘤诊为十二指肠水平部占位,其原因可能是肿瘤与周围小肠贴近。双气囊小肠镜虽能有效诊断小肠疾病,但操作繁琐,患者难以耐受,多需在麻醉下进行操作,风险增加。胶

作者单位: 310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院消化科

通信作者: 蔡建庭, Email: jianting-cai@hotmail.com

囊内镜的出现消除了消化道内镜检查中的盲区,理论上对腔内型、壁内型和腔内-腔外型小肠间质瘤有较好的诊断效果。胶囊内镜下间质瘤常呈息肉样或黏膜隆起性病变,表面光滑,隆起顶部可有溃疡形成。本研究例 1 中胶囊内镜下见肠腔内隆起性病变,隆起顶端有溃疡凹陷形成。例 2 中胶囊内镜下见肠腔内隆起性病灶表面粗糙附有血痂,可能与瘤体较大压迫表面黏膜造成黏膜缺血坏死有关。部分小肠间质瘤呈腔外型生长,胶囊内镜可能无法发现病灶。故胶囊内镜联合小肠 CT 可望提高诊断阳性率和准确性。小肠间质瘤根据肿瘤中梭形和上皮样细胞的比例可分为梭形细胞为主型、上皮样细胞为主型和混合细胞型。梭形细胞的形态和其他梭形细胞类肿瘤相似,有时内镜下难以鉴别,免疫组化检查可有助于鉴别诊断间质瘤。关于 GIST 的良恶性划分,目前总结的恶性征象包括:① 肿瘤浸润至黏膜固有层及肌层,与周围组织粘连;② 胃间质瘤核分裂数 ≥ 5 /高倍视野,肠间质瘤核分裂数 ≥ 1 /高倍视野;③ 胃间质瘤直径 ≥ 5 cm,肠间质瘤直径 ≥ 4 cm;④ 肿瘤坏死;⑤ 细胞密集且核异型明显;⑥ 非整倍体 DNA 含量高,增殖细胞核抗原(PCNA)、Ki67 表达增高;⑦ 侵犯血管;⑧ 围绕血管呈簇状排列;⑨ 间质瘤生长于小肠者,恶性程度明显高于胃及结肠。手术中发现肿瘤已浸润到邻近器官,或出现网膜、肠系膜、腹膜、肝脏或淋巴结等处转移是可靠的 GIST 恶性征象^[2]。小

肠间质瘤对常规放射、化学治疗均不敏感,常采取手术治疗方式,尽可能做到首次、完整切除。术中切缘距离肿瘤应大于 5 cm,切除过程中尽量先切断静脉回流通路,预防肿瘤肝转移或血行播散。对于不可切除、复发或转移的间质瘤患者可采用酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(商品名:格列卫)治疗。良性间质瘤预后较好。恶性间质瘤预后较差,完整切除后的 5 年生存率为 50%~65%^[3]。预后与肿瘤大小密切相关,但也有研究认为仅与手术方式及肿瘤分期有关。

参考文献

- [1] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001, 438: 1-12.
- [2] 杨艳艳,李世荣.胃肠道间质瘤的研究进展. *中华消化杂志*, 2005, 25: 702-704.
- [3] Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11: 465-475.

(收稿日期: 2008-01-16)

(本文编辑: 杨学文)

Raf 激酶抑制蛋白在非甾体抗炎药诱导小鼠大肠癌细胞凋亡过程中的作用

赵秀兰 郝硕 张诗武 孙涛 倪春生 王星辉 古强 赵楠 孙保存

非甾体抗炎药(NSAID)可通过诱导细胞凋亡和抑制血管生成,发挥抑制肿瘤恶性转化和生长的作用^[1]。我们的前期实验发现,NSAID 可通过影响凋亡调控基因 p53、bcl-2 和 bax 表达抑制细胞增殖、诱导凋亡来防治二甲胍诱发的小鼠大肠癌^[2]。Raf 激酶抑制蛋白(RKIP)属于磷脂酰乙醇胺结合蛋白家族。研究表明,RKIP 可通过 NF- κ B 调节 Bcl-2 家族分子的表达来诱导由药物或免疫刺激所致肿瘤细胞凋亡^[3]。本研究通过构建小鼠大肠癌模型,应用组织芯片及免疫组化法检测 RKIP、核因子(NF)- κ B、Bcl-2 和 Bax 在 NSAID 干预诱导肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤形成过程中的作用。

一、材料与方

1. 实验动物:昆明种小鼠,雌性,5 周龄,体重 24~30 g,适应性喂养 1 周后进入实验。给予二甲胍(Sigma 公司)造模,14 周后将成功造模的小鼠分为模型组 48 只、预防组 48 只和治疗组 40 只。模型组不予 NSAID(舒林酸, Sigma 公司)干预;预防组在造模同时在实验第 1~7 周给予 NSAID

160 mg/kg,第 8~14 周给予 120 mg/kg,后给予 80 mg/kg 至 32 周实验结束;治疗组在第 24~27 周给予 NSAID 120 mg/kg,第 28~32 周时给予 90 mg/kg。另选取同级别小鼠 24 只做对照组。全部小鼠均由自进食、进水,于第 32 周末全部处死,留取大肠标本制作石蜡切片并制备组织芯片。

2. 主要试剂:一抗抗小鼠 RKIP(稀释度 1:100,克隆号 FL-187)、兔抗小鼠 NF- κ B(稀释度 1:100,克隆号 NLS)、兔抗小鼠 bcl-2(即用型,克隆号 N-19)及兔抗小鼠 bax(稀释度 1:70,克隆号 N-20)均购自 Santa Cruz 公司。TUNEL 试剂盒、抗原修复液、二抗、三抗均购自北京中山金桥生物有限公司。

3. 免疫组化染色及细胞计数法:组织芯片常规脱脂脱水后,分别进行 RKIP、NF- κ B、bcl-2 及 bax 免疫组化染色。TUNEL 染色为切片常规脱脂脱水,3%甲醇过氧化氢溶液作用 20 min 后 TUNEL 标记液 37℃ 60 min,于辣根过氧化物酶连接的链菌亲和素孵育 30 min,DAB 显色,每步骤结束后均用 PBS 缓冲液洗涤。苏木精复染细胞核。分别以 16D 目镜测微网在 400 倍放大下(面积为 0.1024 mm²)计数网格中的阳性细胞数,每例每种病变计数 10 个网格,取其平均值作为该例该种病变的阳性细胞密度(即单位面积的阳性细胞数)。

基金项目:天津市科委自然科学基金资助项目(973611311)
作者单位:300070 天津医科大学病理教研室
通信作者:孙保存, Email: Baocunsun@eyou.com