

DaChangai De JiChuYuLinChuang

大肠癌的基础与临床

名誉主编 周殿元 主编 张亚历 张振书 杨希山



上海科学技术文献出版社

名誉主编 周殿元

主 编 张亚历 张振书 杨希山

副主编 姜 泊 郭 文 邱红明

编 委 (按姓氏笔画为序)

丁彦青 第一军医大学病理教研室教授、博士生导师
万德森 中山医科大学肿瘤医院腹科教授、主任医师、博士生导师
申 洪 第一军医大学病理教研室教授、博士生导师
白 岚 第一军医大学全军消化内科研究所副教授、副主任医师、博士
李世荣 北京军区总医院消化内科教授、主任医师、博士生导师
杨希山 第一军医大学南方医院教授、主任医师、博士
吴一平 广州铁路中心医院消化内科副主任医师
邱红明 第一军医大学病理教研室教授、博士
宋于刚 第一军医大学珠江医院教授、主任医师、博士
宋卫生 第一军医大学珠江医院消化内科副教授、副主任医师、博士
张亚历 第一军医大学全军消化内科研究所教授、主任医师、博士生导师
张连阳 第三军医大学大坪医院普外科教授、主任医师、博士
张振书 第一军医大学全军消化内科研究所教授、主任医师、博士生导师
陈龙华 第一军医大学全军影像诊断中心教授、主任医师
陈燕萍 第一军医大学全军影像诊断中心副教授
林金容 广州军区总医院肿瘤科副教授、副主任医师、博士
罗克枢 成都军区总医院病理科副主任医师
周 杰 第一军医大学南方医院普外科副教授、副主任医师
周殿元 第一军医大学全军消化内科研究所教授、主任医师、博士生导师
姜 泊 第一军医大学全军消化内科研究所副教授、副主任医师、博士
卿三华 第一军医大学普外科教授、主任医师、博士
郭 文 第一军医大学全军消化内科研究所博士
郭甫坤 第一军医大学药物研究所博士
韩 英 北京军区总医院消化内科教授、主任医师
潘志忠 中山医科大学肿瘤医院腹科博士

前 言

大肠癌是十分常见的恶性肿瘤,临床上对癌前病变及不同发展阶段可以进行明确的分期和术前内镜取材,因此是肿瘤研究的典型材料,所获研究成果对多种实体瘤的防治均有指导作用。我国“七五”期间便成立了全国大肠癌协作攻关研究组,浙江医科大学郑树教授等首先在大肠癌的普查筛检和早期癌诊断方面进行了开创性的研究;上海第一医科大学莫善兢教授等在大肠癌的流行病学研究方面也取得了令人瞩目的成就。第一军医大学周殿元教授等是国内最早开展纤维结肠镜插镜技术的研究者之一,并在大肠镜检查、大肠息肉切除等方面积累了丰富的经验。在这些知名专家的带动下,国内已形成了一些有影响的大肠癌研究协作组或课题组,促进了大肠癌防治研究的开展。

第一军医大学南方医院全军消化内科研究所对大肠癌的研究已有20余年历史。在周殿元教授的领导下,早在70年代就开展了大肠癌及其癌前病变的纤维结肠镜检查,于1987年对研究成果进行了总结,并与上海华东医院徐富星主任共同主编了国内第一部关于结肠镜的专著。“七五”、“八五”期间周殿元教授主持了全军大肠癌综合防治的协作攻关课题研究,并指导了10余位博士和硕士研究生相继在大肠癌的导向治疗、化学预防、生物标记物、基因检测和基因转染等方面进行了研究,在大肠癌发生学、早期诊断、筛检普查、癌转移机制、中晚期大肠癌的综合治疗等方面取得了多项成果,获得了3项军队科技进步二等奖和4项三等奖。

当前医学发展十分迅速,特别是近十余年来免疫学、分子生物学等高新技术的广泛开展及在癌肿诊断和治疗中的应用,有力地促进了大肠癌防治研究。然而,国内有关大肠癌防治的书籍主要是80年代初期出版的,已难以适应当前的知识更新和科研需求。有鉴于此,我们在参考了大量国内外文献的基础上,将新颖的学术思想、详尽的技术方法、翔实的实验资料、生动的研究实例和具体的实验数据结合大肠癌病理生物学、临床诊断、综合治疗和普查筛检等方面进行了介绍。

参加本书编写的作者主要是从事大肠癌研究的科技工作者,除主编和编委外,尚有下列作者:第一军医大学南方医院鞠群副教授、谭晓华、陈烨、陈清、刘国龙、孙正基等博士、徐国良、张立力、丁伟、石敏、马

戈、刘伟、沈健、范义湘、柏林等硕士、潘德寿副主任技师、赖卓胜、孙勇、万田谟等主管技师；第一军医大学基础部黄卓垣、聂军、赵彤等教授、傅茂福、韩惠霞、邓永键等博士；珠江医院杨冬华博士；北京军区总医院王志红副主任技师；解放军第157医院王春莲硕士；空军成都医院季代金硕士、解放军181医院林鸿硕士、成都军区总医院黄晓赤硕士等。此外，南方医院冯福才、袁爱力、张万岱、周正端等教授为本书的编写也提供了大力支持和具体指导。本书的作者不仅查阅了近年来大量的国内外文献资料，而且总结了各自在大肠癌研究中的体会，力图使本书能较全面地反映该领域的最新研究动态和发展趋势，为从事肿瘤研究的年轻科技工作者、临床医师、检验医师及医学院校师生提供参考。

在本书的编写过程中，虽然作者已尽极大努力，数易其稿，但限于学术水平及表达能力，疏漏及不足在所难免，敬请各位读者不吝赐教，我们对此将不胜感激。

张亚历

于第一军医大学南方医院

1999年9月

目 录

第一章 大肠癌的发生过程及组织病理学	(1)
大肠癌变组织发生过程	(1)
大肠息肉	(4)
大肠腺瘤	(11)
大肠癌组织病理学	(16)
溃疡性结肠炎与大肠癌	(22)
遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC 或 Lynch 综合征)	(27)
类癌	(35)
恶性淋巴瘤	(39)
第二章 大肠癌生物标志及相关发病机制	(46)
大肠癌的细胞增生	(46)
核仁组成区	(53)
大肠癌脱氧核糖核酸(DNA)异常与细胞遗传学	(60)
碳水化合物	(67)
细胞骨架	(72)
可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFR)	(75)
胃肠激素	(79)
自由基	(81)
端粒与端粒酶	(85)
细胞凋亡	(86)
癌基因与抑癌基因	(96)
第三章 大肠癌体外培养与动物模型	(113)
大肠癌体外培养及生物学特性	(113)
大肠癌的动物诱癌模型	(122)
大肠癌的异种移植体内模型	(127)
大肠癌转移机制及研究模型	(134)
第四章 大肠癌临床诊断	(151)
大肠癌的临床误诊	(151)
形态计量学诊断	(157)
大肠癌临床诊断试验	(162)
大肠癌的内镜检查	(167)
大肠癌的超声内镜检查	(176)
大肠癌的X线检查	(184)
大肠癌的CT检查	(190)

放射免疫显像(RII)	(192)
荧光诊断	(196)
第五章 大肠癌的综合治疗	(204)
息肉癌变及内镜处理	(204)
化学治疗及中药治疗	(212)
附:人体体表面积换算法	(226)
大肠癌的热综合治疗	(226)
大肠癌的腹腔内化疗(IPC)	(230)
直肠癌的放射治疗	(241)
大肠癌的外科治疗	(243)
大肠癌的生物治疗	(252)
附 1: 淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)的制备	(258)
附 2: 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的制备	(260)
附 3: 直肠癌远侧肠壁浸润长度的分子定界	(273)
第六章 大肠癌的筛检普查	(277)
大肠癌防治策略与筛检普查	(277)
粪便血试验	(281)
粪便白蛋白试验	(284)
葡萄球菌 A 蛋白(SPA)免疫粪便血试验	(286)
直肠粘液半乳糖氧化酶试验(Shams 试验)	(290)
乙状结肠镜检查在大肠癌筛检普查中应用	(293)
分子生物学检测途径	(295)
大肠癌筛检试验的评价方法	(306)
索引	(310)

第一章 大肠癌的发生过程及组织病理学

大肠癌变组织发生过程

大肠粘膜上皮细胞属于更新型细胞群体。粘膜表面的上皮细胞不断脱落丢失,位于隐窝底部的干细胞则不断分裂增殖并向腔面移行,因此粘膜丢失的成分便在数量上得到相应的补偿。大肠癌的发生是结肠粘膜上皮细胞受遗传和环境多种因素作用导致多基因改变的结果。多数大肠癌最早变化是隐窝细胞生长失调,呈高增生状态。随着细胞的增生、堆积,隐窝增生区扩大、上移,可逐渐形成向肠腔突出的肿物(息肉),增殖状态下的粘膜上皮细胞会发生一系列生物学变化而演变成肿瘤细胞,肿瘤细胞浸润基膜便可视为癌变,进一步发展可出现转移。少部分大肠癌可没有明显的肿物形成过程,称为 de novo 癌。上述过程可用下图表示。

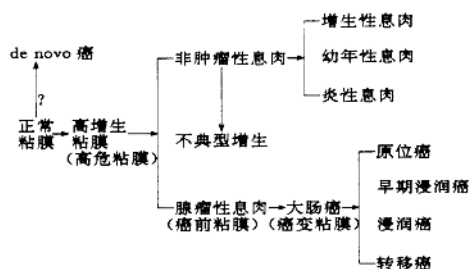


图 1-1 大肠癌癌变组织的形成过程

在上述癌变演进过程中,高增生状态是大肠粘膜癌变的基本改变,故笔者将其称为高危粘膜,其发展可导致息肉形成。由于腺瘤性息肉有不典型增生,与大肠癌关系密切,故称之为癌前粘膜。在该过程中若能给予适当干预,如切除腺瘤,则可终止癌变的发展,减少大肠癌的发生。少部分非肿瘤性息肉亦可通过不典型增生向癌变发展,如笔者曾发现幼年性息肉出现癌变的病例。

大肠癌发生的两大学说

关于大肠癌的组织学起源,医学界历来存有争议。根据大肠癌是否经过腺瘤阶段而分为两大学派。以美国 Spart 和 Ackerman、Castleman 和 Krickstein 为代表的学派最早提出了大肠癌发生的 de novo 观点,他们认为大肠癌直接起源于大肠正常粘膜生发中心的干细胞,在肿瘤发生前大肠粘膜没有弥漫或局限性增生,与大肠腺瘤无关,无需经历任何其他步骤。另一派以英国著名胃肠病理学家 Morson 和日本 Muto 为代表。Morson 早在 60 年代发现,如大肠癌病灶进行认真检查,有 10% 可发现从腺瘤演变成癌的过程,他还发现如癌浸润粘膜下层或肠壁肌层时,分别有 56% 和 18% 的病灶可见到残存的腺瘤组织,然而当癌侵及肠壁外时,则仅有 7.6% 的病灶可见到腺瘤组织。据此提出了大肠癌发生的“腺瘤-癌演变学说”(adenoma-cancer sequence),并认为是所有大肠癌发生的形式。目前,普遍的意见认为上述两种机制均在大肠癌的发生中起作用,但两种起源的癌在实际癌肿发生中所占的比例文献报道差异较大。Muto 认为 95% 的大肠癌起源于腺瘤,他的结论来自他缜密的研究工作。1978 年在南美阿根廷首都举行的 12 届国际癌症大会上 Muto 报道,通过对 4774 颗腺瘤的组织学检查,在 4589 颗腺瘤中,33 个直径 1cm 以下的腺瘤有重度不典型增生(原位癌),3 个出现浸润癌,另外 185 个直径超过 1cm 的腺瘤,44 个有重度不典型增生,13 个浸润癌。根据这些观察有理由认为,直径在 2cm 以下的微小癌瘤很可能是从这些伴有不典型增生的小腺瘤发展而来的,由于原有的腺瘤组织很快被破坏,故在临床病理检查时不容易发现良性腺瘤组织。其他临床资料也支持这一观点,如 Gilbertsen 对 45 岁以上的无症状人群每年做一次肠镜检查,遇到息肉就切除,如

此连续 5 年,共检查了 85487 人次,结果大肠癌的发病率比预期的少了 85%。由此可见,人类大肠癌绝大多数是从不典型增生的腺瘤发展而来。

Stryker 等用钡剂造影对未进行手术切除的结肠息肉进行了 20 余年的随访以观察结肠息肉的自然病史,结果发现直径在 1cm 以上的结肠息肉癌变的累积发生率为 24%,支持腺瘤-癌演进学说。而日本有资料认为约 80% 的大肠癌为 de novo 癌。若事实果真如此,那么人们不能不考虑目前进行息肉切除以及大肠癌普查的意义。

浸润癌中发现腺瘤组织残余有力支持腺瘤-癌演进学说。文献报道在腺癌组织中发现腺瘤成分的病例数约 13%~27% 不等,造成这种差异的原因主要与病例选择和观察方法不同有关。1992 年法国学者 Bedenne 等对 1630 例外科切除的大肠癌标本进行了分析,发现肿瘤浸润深度、生长方式、大小及发生部位等与腺瘤组织残余有关。浸润或溃疡浸润型肿瘤,极少有腺瘤组织残余(0.5%),而蕈状或蕈状溃疡型肿瘤则出现率较高,约占 25.8%。外生性肿瘤中,腺瘤组织残余的出现率与肿瘤大小及浸润深度密切相关,直径小于 2cm 的癌,常局限于粘膜或粘膜下层,约有 83% 可观察到腺瘤组织残余,且左侧结肠癌的发生率较右侧的多见。

大肠癌发生的各个阶段及影响因素

正常粘膜

结肠粘膜主要由粘膜上皮构成,上皮从表面向深部延伸形成生长的直管状腺体占据粘膜全层。这些腺称 Lieberkuhn 隐窝,主要为腺上皮细胞。隐窝基底部的上皮细胞分裂活跃,为肠粘膜干细胞所在,后者具有产生杯状细胞、柱状细胞的潜能,维持肠粘膜细胞的正常更新,当死亡的肠上皮细胞脱落于肠腔时,则由隐窝基底部细胞分裂增殖并向粘膜面推移,逐渐成熟并取代死亡的肠上皮细胞。

正常结肠隐窝的增生区局限于隐窝的下 1/3 部。正常情况下,肠上皮隐窝向功能性的杯状细胞或吸收细胞分化并迁移至隐窝表面需 3~8 天,这一过程受多种因素的调节,包

括肠腔内容物的机械刺激、神经及内分泌激素的调节以及消化产物、肠道菌群的影响等。除上皮细胞外,隐窝还存在其他类型的细胞。一种是肠内分泌细胞,主要位于隐窝基底部,有突起与邻近上皮细胞沟通,因而可能作为旁分泌细胞通过局部释放肽类产物而影响邻近细胞的生物学行为。第二种细胞为隐窝旁纤维母细胞,该细胞从基底部到粘膜表面包绕整个隐窝,并形成固有膜构成隐窝的支架,这种基质-上皮相互关系在调节隐窝细胞成熟中可能亦起着重要作用。

高危粘膜

高危粘膜的特征性变化是隐窝增生区的扩大。目前对于引起隐窝增生调节失常的原因尚不十分清楚。除固有的遗传因素外,环境因素尤其是饮食因素在影响隐窝细胞增生调节中可能起重要作用。高脂饮食、过量进食烧烤食物和咸鱼等可促进肠粘膜上皮的增生,这是因为高脂膳食等可使肠腔中胆汁酸和中性胆固醇量增多,同时可使结肠菌丛发生改变,厌氧菌增多,后者释放的酶可将胆汁酸和中性胆固醇降解,进而合成或转化为致癌物,使隐窝细胞增生失调。最近人们将肠道内细胞增生刺激物与自由基机制结合起来,认为食物在消化过程中可将铁释放出来,后者与胆色素或氨基酸络合,使粪便中铁含量增高,在以厌氧环境为主的结肠中,大部分铁被还原成亚铁形式;粪便中需氧和微厌氧微生物在相对含氧量较高的粪质表面产生超氧离子和过氧化,进一步通过 Fenton 反应形成羟自由基,后者启动氧化链反应,并将不饱和脂类和食物中的某些前致癌物质转变成致癌物和肿瘤促进物。这一假说已得到了部分研究结果的证实,例如从大肠癌患者的粪便中已分离出有高度自由基活性的物质,并表明这些物质对肠上皮细胞有强烈的促增生活性。

应用细胞动力学研究方法可检测高危粘膜细胞增殖力学的异常。经典的方法是将内镜取材活检粘膜组织置体外短期孵育进行氖胸苷掺入试验,正常粘膜标记细胞位于隐窝下 2/3 区域,而高危粘膜则表现为标记细胞增加。最近,应用对细胞周期有特异性识别作

用的单克隆抗体进行增生细胞标记或应用细胞显微分光光度计和流式细胞仪进行DNA含量测定等,大大简化了观察手段。笔者曾对比分析了增殖细胞核抗原、rRNA基因活性、以及细胞DNA含量,结果均发现在癌变演变过程中呈现隐窝增生细胞的渐进性增强的变化。此外一些与细胞增殖有关的酶标记物亦受到了人们的重视,例如鸟氨酸脱羧酶活性在一些家族性息肉病患者的外观正常肠粘膜中亦明显高于正常。

癌前粘膜

癌前粘膜以不典型增生为特征。凡腺瘤均有不典型增生,因此,腺瘤性息肉为一种癌前病变。笔者曾分析了1973例大肠息肉内镜活检标本,腺瘤有1048例,占53.1%,腺瘤癌变率为7.4%。深入观察表明,腺瘤癌变率与绒毛成分量、不典型增生程度以及腺瘤大小、数目等密切相关。例如,绒毛状腺瘤的癌变率为39.3%,而管状腺瘤仅为0.9%。

从腺瘤发展的自然病程、大肠癌高发人群、种族、年龄等与腺瘤发生率的一致性以及各段肠癌的发现频率与腺瘤的分布相吻合等这些事实,均支持腺瘤癌变学说。例如Prager等对283例腺瘤性息肉患者至少进行15年随访,结果发现4.3%腺瘤发生癌变。笔者对287例腺瘤进行随访,虽间隔时间尚短,亦发现了1例癌变。一般认为腺瘤恶变大约需10年时间,从正常粘膜到出现腺瘤大约需5年时间,而从腺瘤到癌变再需约5年时间。

组织学观察揭示了不典型增生与癌变的内在联系。在癌灶边缘常可见不典型增生腺体的移行或并发,而不典型增生是腺瘤的基本特征。此外,其他癌前病变如溃疡性结肠炎、血吸虫病等出现癌变时亦与粘膜上皮发生的不典型增生密切相关。上述结果可采用化学诱癌方法在实验动物复制,尤其在小鼠诱癌模型中常常可见大量的腺瘤。笔者在二甲胍诱发大鼠大肠癌的研究中,虽然观察到癌形成之前往往并无腺瘤性息肉的形成,但通过组织学、放射自显影、DNA定量分析及超微结构等都证实绝大部分癌来自粘膜上

皮不典型增生病变,符合腺瘤-癌连续规律。

癌变粘膜

凡在不典型增生基础上进一步出现腺上皮细胞核增大、核浆比例异常及病理性核分裂者,可视为癌变。在临床上,癌变腺体未突破基底膜者(即原位癌)则可通过简单的内镜摘除便能获得较好的疗效,为避免不必要的复杂处理,一般仅将其作为重度不典型增生。癌变粘膜具有遗传不稳定性,重度不典型增生发展为浸润癌,只是癌变粘膜的一个发展过程,其进展必然导致癌的转移。一般认为一个直径为1cm的大肠息肉样癌发展为一个侵犯肠壁全周的环状病灶约需2年时间。从不同时间点阻断大肠癌这一发展过程,在临床上可获得不同治疗效果。如原位癌切除后可彻底治愈,早期浸润癌治疗后可获得很好疗效,但转移癌手术切除后5年生存率常不足40%,因此大肠癌的早期发现和早期诊断是当前大肠癌防治研究的重点。

通过对大肠粘膜癌变不同时期的组织进行分子生物学检查发现,大肠癌变的不同过程均有分子生物学改变基础(参见第二章中的“癌基因与抑癌基因”),其中主要有4种基因水平的变化即ras基因点突变,和5号、17号、18号染色体的部分缺失,这些非随机性的基因改变似乎是有顺序地发生,最早改变可能是ras癌基因的点突变,它见于70%的腺瘤和52%的高度不典型增生病例,但在小腺瘤及轻度不典型增生仅有9%和7%。ras基因的激活可能是某些肿瘤模型的早期变化,这种激活在调节细胞生长方面起重要作用。据推测,ras基因的突变可能有助于结肠细胞向腺瘤转化,但其本身不一定导致癌变。17号和18号染色体的缺失见多于75%腺瘤和47%癌变腺瘤以及6%小腺瘤,据认为它们可能为抑癌基因位点,抑癌基因的丧失可能会导致癌进展。笔者曾对大肠癌变过程鼠myc、ras、c-erbB-2、P53等癌基因产物表达进行了分析,发现有两种以上癌基因产物同时表达阳性者癌腺瘤占19.4%,腺瘤为52.9%。进一步分析表明腺瘤病变中癌基因表达与不典型增生程度有关,其中同时呈两

种以上表达者在轻度不典型增生仅为 8.3%，中度为 33.3%，重度达 55.6%，而在大肠癌，癌基因表达与癌分化程度无明确关系，从而进一步证实大肠癌发生中可出现多基因的改变。

(张亚历 杨希山 周殿元)

大肠息肉

大肠息肉的概念与分类

大肠息肉的概念

凡来源于肠上皮而隆起于粘膜面向肠腔内突出的赘生物，无论有蒂与否，统称为大肠息肉。按其性质分为肿瘤性和非肿瘤性两大类，前者与癌发生关系密切，属癌前期病变；后者与癌发生关系较小。由于这两种息肉在临床上并不容易区分，故通常以息肉作为初诊，因此临床上所谓的大肠息肉并不说明息肉的病理性质。临床医生所说的息肉多为非肿瘤性息肉，而肿瘤性息肉统称为腺瘤。

大肠息肉的分类

大肠息肉的分类方法很多，至今未完全统一。当前国内外较广泛应用的是以 Morson 的组织学分类为基础，把大肠息肉分成肿瘤性、错构瘤性、炎症性和增生性四类。并根据息肉有蒂与否，分为无蒂、亚蒂和有蒂息肉。根据息肉的数目分为单发性和多发性息肉，后者中若息肉数目多于 100 颗呈密集丛生者称为息肉病(表 1-1)。

表 1-1 大肠息肉的分类

肿瘤性	非肿瘤性
腺瘤	错构瘤性
腺管状	Peutz-Jeghers 息肉及其综合征
绒毛状	幼年性
混合性	幼年性息肉及息肉病
	Cronkhite-Canada 综合征?
腺瘤病	炎症性
家族性多发性腺瘤病	炎症性息肉及假息肉病
多发性腺瘤病	血吸虫卵性息肉
Gardner 综合征	炎性纤维增生性息肉
Turcot 综合征	增生性
	增生性息肉
	粘膜肥大性赘生物

上述分类，最大的优点是将大肠息肉中与癌发生密切相关的肿瘤性息肉统称腺瘤，

而其他非肿瘤性息肉统称为息肉，其中错构瘤性息肉与癌的发生关系尚不明，一般很少发生癌变，炎症性和化生性息肉与癌并无多大关系，但部分可演变为腺瘤。这样分类将大肠息肉的病理性质明确区分，对指导大肠癌的防治有重要意义。

大肠息肉的发生率与解剖学分布

大肠息肉的发生率

由于息肉多无症状，因此评价其发生率十分困难，文献报道 10%~66% 不等。造成如此悬殊的结果可能与受检对象、年龄、性别、地理环境及检查方法不同有关。在受检对象上，广州南方医院从 1976~1991 年共进行了 13 450 例结肠镜检查，检出了 2 201 例大肠息肉患者，占 16.4%，但在近两万人的无症状人群普查中，检出率则不足 5%。在发病年龄上，除家族性及幼年性息肉常出现于少年期外，息肉一般见于中年后，并随年龄的增长而增加，约 75% 的息肉见于 60 岁以上老年人；在性别上，男性略高于女性。英国 Morson 报道，男女之比为 1.6:1。日本佐藤报道为 2.6:1。我国浙江报道为 1.67:1，广州南方医院报道为 1.9:1。在检查方法上，由于近年来采用了纤维及电子结肠镜，因而较直肠镜、乙状结肠镜检出率高。

各类息肉的发现率文献报道差别亦大，国内报道以腺瘤性息肉最为常见；国外 Goldman 认为，增生性息肉是大肠最常见的息肉，发病率高达 25%~80%。Arthur 认为，在成年人，增生性息肉的发病率比腺瘤高 10 倍，Franzin 却在肠镜检查中发现腺瘤的发生率是增生性息肉的 3 倍。Hermanek 通过对 6 378 例息肉的分析，亦支持 Franzin 的结果。笔者过去检出的 2 201 例息肉，以腺瘤最为常见，占 46.2%，其次是幼年性息肉和炎性息肉，各占 24.5% 和 22.9%，增生性息肉占 3.7%，息肉病仅为 2.6%。以上所报道的息肉组成的差别，除了地区因素外，还应考虑到各个报道中年龄结构的不同、息肉检查方法的不同以及临床组和普查组人群选择的差别。此外，病理诊断也很重要，例如，在 70 年代末，由于对幼年性息肉尚缺乏足够认识，一

些成年人幼年性息肉未能确诊,有部分被误诊为腺瘤,以后笔者通过复查病理切片而加以纠正。

大肠息肉的解剖学分布

1979年Rickert提出按百分比比例将大肠区分为六段。其中结肠起始段5%的区域为盲肠,然后依次为升结肠(6%~20%),横结肠(21%~50%)、降结肠(51%~65%)、乙状结肠(66%~90%)及直肠(末端91%~100%区域),这种分段已广泛用于尸检材料病变分布的描述和比较。在内镜活检中,虽可应用脾曲和肝曲这两个解剖部位进行分段,但应用最普遍的是以脾曲为界区分为左半(远端)结肠和右半(近端)结肠的方法。应用这一方法,尸检材料和内镜材料所得结果略有不同,前者发现息肉均匀分布于全结肠,而结肠镜则显示息肉分布以左侧结肠为主。据推测,息肉的发生可能一开始主要见于远端结肠,这一点可从尸检材料中左侧息肉往往较右侧为大而得以印证。随着年龄增大,息肉逐渐由左侧移向右侧,由于尸检病例年龄结构偏大,故全结肠各段息肉的发生率较为均衡。近年来,随着纤维及电子全结肠镜的广泛应用,右侧结肠息肉的检出率亦越来越高。

大肠息肉的临床表现

多数息肉起病隐匿,临床上可无任何症状。一些较大的息肉可引起肠道症状,主要为大便习惯改变、次数增多、便中带有粘液或粘液血便,偶有腹痛,极少数大便时有肿物自肛门脱出。一些患者可有长期便血或贫血。有家族史的病例往往对息肉的诊断有提示作用。

一些典型的肠道外症状常提示有息肉病的可能,一些患者常因肠道外症状就诊,应予以重视。例如出现多发性骨瘤和软组织肿瘤应考虑Gardner综合征的可能,出现皮肤粘膜色素斑应考虑Peutz-Jeghers综合征(简称P-J综合征)等。一些作者指出,对可疑有息肉病的患者,即使家族无息肉病史,都应常规作结肠镜检查以排除综合征的可能。

由于大肠息肉临床上常无症状,即使出现某些消化道症状如腹胀、腹痛、腹泻和便秘

等也较轻微和不典型而往往被人忽视。一般多以便血、大便带血、粘液血便来就诊,又常被误诊为痔疮等肛门疾患或“痢疾”而延误必要的检查。因此,大肠息肉的诊断首先要提高医师对本病的认识,凡原因未明的便血或消化道症状者,尤其是40岁以上的中老年男性应注意作进一步检查。这样,大肠息肉的发现率和确诊率可望大大提高。

各类息肉的特点

Peutz-Jegher综合征(P-J综合征)

是由平滑肌和上皮组织构成的错构瘤,表现为消化道多发性息肉,并口唇、指趾部色素斑沉着,故也称黑斑息肉综合征。本征首次由荷兰医师Peutz于1921年报道,1949年Jegher等收集文献上31例并加上自己的10例,作了详细分析,故以此二氏命名为P-J综合征。随着对本征认识的加深,近年来报道病例日益增多。我国姚光弼等报道了41例。广州南方医院收治了18例,其中男性12例,女性6例;年龄最小3.5岁,最大45岁。

本病的主要特征有:(1)皮肤粘膜的异常色素斑点沉着,常见部位在口唇及口腔颊粘膜,其次为手指及足趾背掌两面;(2)全胃肠道分布的多发性息肉(也称P-J息肉);(3)有一定的遗传性,有家族史者约占40%;(4)多见于青少年。

息肉发现年龄平均20岁,色素斑出现较息肉早,因此临床上有20%的患者是因色素沉着而就诊。息肉为多发性,可发生于全胃肠道,以小肠多见,60%~90%的患者小肠受累,其次为大肠,约占50%。大肠中以结肠多见,直肠少见。分布散在,各肠段从一枚到数十枚不等。大小不一,从数毫米到5cm均可见,笔者的病例中息肉以直径1~2cm者为主,最大者达6cm。内镜下明显的特点是一个视野很少见到数枚息肉,息肉大小不等,形态各异,与家族性腺瘤明显不同。息肉可有蒂、亚蒂或无蒂。表面不光滑,有深凹的裂沟,将球形息肉分隔成许多小叶突起,呈树枝状或脑回样结构,色泽与周围粘膜相同。组织学上以腺管上皮增殖为主,可见腺管延长、扭曲、分支和轻度出芽,核位于基底,排列规则,

不见核分裂,杯状细胞大量增生。息肉中间质丰富,伴平滑肌纤维长入,因此认为本病系错构瘤性。

P-J 息肉能否恶变仍有争论。国外报道的恶变率差别较大,Inos 等长期观察了 48 例 P-J 息肉达 33 年,仅 1 例疑为息肉癌变。笔者对 5 例进行了随访,虽每次检出新的息肉,但均未见癌变。但 P-J 息肉伴发大肠癌的报道较多,如 Jegher 收集的 67 例中合并癌者占 24%。值得注意的是,P-J 息肉的上皮和平滑肌结构紊乱,应避免将其误认为恶性浸润。

幼年性大肠息肉

好发于 10 岁以下儿童,约占 95%,也有报道 20 岁左右青年人并不少见,因此也有青年型息肉之称。笔者共检出 514 例。占全部息肉患者的 24.4%,男女之比为 1.6:1,年龄小于 6 岁者占 26.8%,7~14 岁者占 19.1%,15~24 岁者占 33.7%,25~30 岁者占 10.9%。83.3% 为单发,多见于直肠(44.2%)和乙状结肠(47.3%)。息肉大小平均 1cm 左右,偶尔可达 4~6cm。大部分息肉有蒂,蒂均细长。息肉呈球形,表面光滑伴细颗粒或浅表溃疡,暗红色,杨梅状,糜烂出血是本息肉特征,多发者数目较少,均呈局限分布于左侧一肠段,全大肠分布罕见。

组织学特点是大量结缔组织中有很多粘液腺增生和含有粘液的囊肿,因此又称潴留性息肉。息肉表面的腺上皮破坏伴浅溃疡形成。腺管由单层上皮组成,无异型,部分因大量粘液扩张成大小不等的囊腔。上皮细胞变得扁平乃至消失,腺腔内伴崩溃的细胞碎屑和多形核白细胞。腺体间有丰富的纤维结缔组织,含多量血管和炎性细胞,有时也可见少量平滑肌细胞。

关于幼年性息肉的性质,主要有 3 种观点。以 Morson 为代表的研究组认为此类息肉属错构瘤性,系错置的胚胎组织,临床上不发生恶变。Roth 等则主张幼年性息肉为炎症性,认为慢性结肠炎、直肠炎、溃疡性结肠炎和寄生虫性炎症等均可导致粘膜增厚,表面发生息肉状炎性增殖而构成幼年性息肉。但

相反的意见认为幼年性息肉炎症的变化完全可用息肉的继发性改变来解释,例如息肉表面上皮受粪便等摩擦、坏死脱落形成溃疡,部分腺体开口受阻,腺腔呈囊性扩张、破裂,粘液溢入间质,进一步导致炎症,并引起纤维组织增生。笔者的观察亦发现该类息肉的间质虽有炎症,但以息肉表面为重,息肉蒂部和基底部炎症轻微,息肉周围肠粘膜多无炎症改变。Goss 等认为幼年性息肉系真性肿瘤。1971 年 Kaschula 首次报道 1 例 11 岁女孩,同时存在有幼年性息肉和腺瘤,有的息肉还同时具有幼年性息肉和腺瘤的特点,此后陆续有不少类似报道。近年来一些学者主张幼年性息肉是一种特殊类型的息肉,有的息肉同时具有幼年性息肉和腺瘤的特点,因此可以恶变或在理论上存在恶变的潜能。Schilla 于 1954 年曾报道 1 例幼年性息肉恶变,1978 年我国刘彤华报道 1 例幼年性息肉中出现印戒细胞癌。笔者在 514 例幼年性息肉中,发现 6 例合并腺瘤,其中 1 个腺瘤呈现重度不典型增生,同时还发现 2 例幼年性息肉癌变。由此可见,幼年性息肉虽然恶变率非常低,但确有发生恶变的可能。

幼年性息肉病发生于幼儿期,大肠内散在或密集分布的数以百计的息肉,组织结构与单发者相同,偶尔息肉可累及胃和小肠,即称全胃肠道幼年性息肉病。Morson 观察到此类病例约 1/3 合并先天性心脏病、胃肠转位异常等畸形。约有 50% 有家族遗传性。值得注意的是大肠幼年性息肉病癌变率较高。1988 年 Jass 报道的 8 例幼年性息肉癌变病例中,除 1 例呈重度不典型增生或原位癌外,其他 7 例均为浸润癌。在英国 St Mark 医院报道的 87 例幼年性息肉病患者中,有 18 例发生了大肠癌。笔者曾对 7 例幼年性息肉病进行随访,随访最长时间为 6 年,未发现癌变,这可能与治疗较早,从而阻断了息肉癌变的过程有关。但在息肉切除后,每次随访均发现有新的息肉生长。

增生性息肉

又称化生性息肉。约 90% 的增生性大肠息肉体积较小,因很少有临床症状,故检出率

较低,有的尸检材料报道发病率达 20%~60%,居各类息肉之冠,但在内镜摘除和手术切除的息肉中,仅占 10%~20%,其可以发生于任何年龄和大肠的任何部位,单发多见。无蒂,形态规则,呈露滴样或半球形隆起,直径不超过 0.5cm,表面光滑,色泽与周围粘膜相同。

增生性息肉的发生是由于腺管细胞分裂增加,超过表面细胞脱落,更新时间延长,在表面聚集引起粘膜突起。显微镜下可见细胞分裂增加,但保持正常形态和极性,增殖细胞仍局限于腺管下 1/3。腺管增粗,形态规则,表面细胞仍是分化成熟的杯状细胞和吸收细胞,数量增多,相互紧嵌。典型者形成锯齿状,相迭形成折扇外形,粘液分泌丰富,呈过成熟表现。

增生性息肉是一种腺体过度成熟而脱落障碍性病变,其生长有自限性,可以自动退化和消失。Morson 和 Arthur 认为增生性息肉是一种增殖不活动状态,没有恶变潜能。但近年的调查表明,不少文献相继报道了增生性息肉和腺瘤并存的现象,并发现在同一个息肉中可同时出现腺瘤与增生性息肉的组织学特征。Schilla 还在一个大的增生性息肉中发现有局部浸润性腺癌成分。此外,增生性息肉与大肠癌一样,在形态学和组织化学等诸多方面与正常大肠粘膜不同。增生性息肉的上皮细胞分泌呈现与大肠癌相似的多肽及粘蛋白,其刷状缘水解酶的活性也与大肠癌相近。还有报道在增生性息肉中发现原位癌,切除肠癌后伴发的息肉自行消失。这些结果均提示增生性息肉与大肠癌的发生有关。对增生性息肉在大肠癌发生中的作用及直肠乙状结肠镜检查发现该息肉时是否应作全结肠镜检查等问题已引起人们的重视。

笔者曾对检出的 126 例增生性息肉患者进行了分析,并与同期腺瘤患者比较和随访,结果表明,增生性息肉约占同期受检人数的 2%,其中单发 95 例,占 75%,多发 31 例,最多为 15 个息肉,共检出息肉 169 个,分布于直肠 86 个(51%),乙状结肠 37 个(22%),降结肠 10 个,横结肠 13 个,升结肠 17 个,盲

肠 6 个。息肉大小在 0.3~1.2cm 不等,多数约 0.5cm 大小,呈半球形或扁平状隆起。表面光滑,色泽近于正常粘膜但反光较强。在 126 例患者中,19 例并存腺瘤 24 个,分别位于直肠 8 个,乙状结肠 5 个,降结肠 2 个,横结肠 3 个,升结肠 4 个,盲肠 2 个;3 例伴发结肠癌,分别位于乙状、横、升结肠。对 64 例增生性息肉患者随访,共发现增生性息肉 17 例,腺瘤 14 例(22%),横结肠癌 1 例,其中 4~8 年随访者的腺瘤检出率明显高于 1~3 年随访者(表 1-2)。

表 1-2 增生性息肉患者不同阶段随访结果(检出率)

时间	例数	增生性息肉	腺瘤	癌
1~3 年	34	9(0.26)	4(0.12)	0
4~8 年	30	8(0.27)*	10(0.33)**	1(0.03)

* $P>0.05$, ** $P<0.05$

广州南方医院的资料显示增生性息肉患者也有较高的腺瘤和癌伴发现象,其中 1 例肠癌术后直肠增生性息肉消失。而对发现直肠乙状结肠增生性息肉是否可作为近端结肠并存新生物的标志仍有争议。笔者观察到,单纯直肠、乙状结肠增生性息肉患者的近端结肠腺瘤及癌的检出率与直肠乙状结肠单纯腺瘤患者相近,因此直肠乙状结肠增生性息肉患者应进行全结肠检查,尤其多发性息肉患者更应如此。对增生性息肉患者肠镜随访有较高的腺瘤检出率,尤其在初诊 4 年后腺瘤的检出率高达 32%,因此笔者认为对增生性息肉患者应于初诊处理后间隔 4 年进行肠镜随访检查,既取得较高的阳性发现又可避免过频检查带来的经济负担。

炎性息肉和假息肉

均继发于大肠各种炎症性疾病。由于炎症造成上皮破坏和粘膜溃疡,上皮再生修复时,纤维组织增生和残存的岛状粘膜构成息肉,因此也称假息肉。这类息肉无特殊临床意义,只是大部分为多发性,有的成为炎性息肉病。广州南方医院发现 1 例患者息肉多达 763 个,另 2 例息肉密布全结肠无法计数,需与腺瘤病鉴别。息肉分布与原发疾病部位有密切关系,其形态各异,大小不等。有的呈结节状、半球形,有的呈棒状或豆芽状或

串珠状,甚至形成粘膜带状隆起或粘膜桥,溃疡性结肠炎尤为多见。粘膜表面变得苍白,正常光泽消失,质地变脆。分布于炎症受累结肠段,较散在,周围粘膜常有炎症性改变。

炎性息肉是大肠粘膜的炎症增生反应,溃疡性结肠炎、克隆病等是炎性息肉的常见原因,虽已将溃疡性结肠炎也列为癌前病变,但溃疡性结肠炎癌变并不发生于炎性息肉,而发生于平坦粘膜或并发的腺瘤之中。到目前为止,尚未见炎性息肉发生恶变的报道。

血吸虫卵性息肉

是一种特殊类型的炎性息肉,由于血吸虫卵沉积于肠壁,肠壁受刺激,引起上皮和结缔组织增生形成息肉。好发于乙状结肠、直肠、降结肠,且常为多发。大小通常为数毫米到1 cm。外形具一定特征,均为顶尖、底阔、无蒂息肉,较狭长,呈棒柱状和香蕉形。表面光滑、充血发红,周围粘膜常见慢性血吸虫性肠炎改变。

组织学上这种息肉基本上可分为两型:一为粘膜型,即息肉主要由正常粘膜腺体增生形成,与息肉状腺瘤不同,增生的腺体与正常粘膜腺体有相同的结构。在间质内,特别在蒂部有数目不等的血吸虫卵沉积;二为混合型,即由粘膜腺体的增生和比较显著的粘膜下结缔组织增生混合构成,结缔组织中亦可见到虫卵沉积。上述两型息肉往往同时存在。

血吸虫病并发大肠癌在国内外均有报道。但虫卵性息肉与癌形成之间是否存在某种因果关系,则有不同的观点。一种观点认为虫卵性息肉与大肠癌之间存在一定关系。由于血吸虫虫卵沉积于组织,可通过其机械或化学性刺激,引起受累部位纤维组织增生,息肉及肉芽肿形成,后者可发生恶变。Brand等用石棉纤维模拟血吸虫虫卵刺激喂饲小鼠,石棉纤维在胃肠粘膜被纤维结缔组织所包围,即使在无任何可检出化学致癌物存在时,单一的石棉纤维经一定的潜伏期后也可诱发肿瘤。临床上持这一观点的证据包括肠道血吸虫病使肠癌的发生明显提早;血吸虫肠病合并肠癌在大肠的分布部位在比例上不符合一般大肠癌的规律。在血吸虫卵性息肉

的底部和侧面以及并发溃疡的边缘部,曾发现早期癌变征象等。另一种观点认为血吸虫肠病并发肠癌仅是一种巧合。例如浙江省大肠癌协作组在海宁、嘉善两县进行血吸虫病及大肠癌普查工作,共约50万人次,资料表明:(1)大肠癌的发生率与该地区血吸虫病感染率不成正比;(2)结肠血吸虫卵性息肉的发生率及细胞不典型增生程度不随病程延长而增加;(3)普查的314例虫卵性息肉中未能发现重度不典型增生或恶变。

Cronkhite-Canada 综合征

该综合征最先由Cronkhite和Canada于1955年报道,简称CCS。临床特征是患者有胃肠道多发性息肉、重度腹泻、低蛋白血症,同时伴有外胚层某些器官的发育障碍或退化提前,如毛发脱落、皮肤色素沉着和指(趾)甲萎缩等,国内学者通常称之为胃肠道息肉病-秃发-色素沉着-指甲萎缩综合征或多发性消化道息肉综合征。

70年代以前仅有少数病例报道,资料主要来自西欧和北美。其后的20年间病例数逐年增加,截止于1990年世界文献已报道244例。近年来,中国、阿根廷、土耳其、委内瑞拉及朝鲜等国家和地区亦有少数个案报道。临床病例数量的增加主要是医师对本征的认识不断加深,以及与内镜诊疗技术日臻完善和逐步普及有密切关系。尽管如此,CCS的发病率迄今仍无确切数据。

CCS的病因尚不清楚。可能因为吸收不良、营养不足、维生素缺乏、细菌或病毒感染以及免疫功能紊乱等,但均未取得充分的实验证据。有人对CCS采用营养疗法,使1例患者获得完全缓解,似乎支持营养缺乏在CCS发病中的作用。后藤对日本180例CCS患者的分析显示,部分人在发病前曾有胃溃疡、高胃泌素血症、高血压病、糖尿病、支气管哮喘、硬皮病、系统性红斑狼疮以及甲状腺功能低下等病史,个别患者在癌症治疗后出现CCS症状。CCS的发病可能存在某些诱发因素,据统计25%患者的发病与家庭不幸、人际关系紧张、事业受挫、过度劳累等因素有关。晚近,有人提出CCS患者可能存在某种

生长因子缺乏或对其反应不佳。遗传因素与 CCS 无关,因为在现有报道尚未找到近族亲属同患本病的例证。

息肉可分布于食管到直肠的整个消化道,其中胃和结肠的检出率最高(96%),余依次为十二指肠(71%)、直肠(67%)、回肠(56%)、空肠(52%),食管最低(2%)。息肉大小不一,大者直径可达 2cm,但以数毫米为多见。在不同个体间息肉数量差异较大,少者数十个,多者则难以计数,常聚积成葡萄状。息肉外观与幼年性息肉极为相似,呈透明状,亦可为红色或蓝色,表面常见糜烂灶。CCS 息肉为半球状或带蒂,分布在结肠的息肉,一般无蒂,有人认为这是与幼年性息肉在形态上唯一可靠的区别点,但在胃部这种区别不明显。

CCS 息肉在组织学上极易与幼年性息肉相混淆,有时在幼年性息肉中含有 CCS 息肉的成分,因而两者的鉴别有一定难度。CCS 息肉的典型表现是息肉中含有螺旋状扭曲的腺体,常呈囊性扩张,其中充满蛋白样物质和浓稠的粘液,少数隐窝可见脓肿形成。息肉间质丰富、血管充血、炎细胞浸润、表面水肿糜烂以及固有层的慢性炎症性改变。息肉之间的粘膜呈病理性组织像,亦有充血、水肿、细胞增多和局灶性腺体扩张。鉴于上述改变,近年来多数学者认为 CCS 具有错构瘤性质。但据 1991 年的文献统计,CCS 伴发消化道或消化道外恶性肿瘤者已有 22 例,其中 1 例为食管、胃、肺三重癌,随着 CCS 伴癌病例报道的日益增多,人们逐渐支持 CCS 息肉可能具备恶变潜能这一观点。

CCS 的发病年龄多见于 50~70 岁,个别患者为儿童。男性患者较多,男女之比为 1.3~2.3:1。腹泻为最常见的消化道症状,80%~90% 的患者有程度不同的腹泻,多为间歇性大量水样便,亦可为粘液便或肉眼血便,粪便中常含有脂肪。腹泻的发生与胃肠道消化吸收功能不良有关。利用放射性同位素及扫描电镜观察发现,蛋白丢失主要是含蛋白的粘液物质分泌过盛导致腺体破裂而漏入肠道。少数患者可有获得性双糖酶缺乏或小

肠细菌过度生长。大量腹泻可造成失水和电解质紊乱,蛋白质漏出可发生低蛋白血症。腹痛也较常见,部位为剑突下或中下腹部,常伴有消化不良和腹部胀满。腹痛与腹泻一般同时发生,个别患者腹痛相当剧烈,腹痛与肠道运动功能亢进、肠管痉挛以及不全性梗阻有关。76% 的患者有食欲不振;91% 的患者体重明显下降,重者可达 36.8 公斤;84% 的患者易感疲劳,精神不振,可能与低蛋白血症、贫血、低钙血症及低镁血症有关。此外,部分患者可有味觉异常、厌食和呕吐等症状。

指(趾)甲萎缩见于 96% 的患者,轻者变形、无光泽和甲面粗糙,重者可完全脱落。上述变化不是继发于营养不良,而是疾病过程的固有表现。因为指(趾)甲的变化与胃肠道症状的出现在时间上无必然联系,即可发生胃肠症状出现之前、之中或其后。毛发脱落以头发脱落最为明显,而且进展迅速,前额部头发脱落常先于其他部位。此外,面部、躯干、四肢和阴部体毛亦可发生脱落。色素沉着为棕色斑点,可见于头部、颈部、躯干、上肢及手掌等处。在少数病例可见到全身皮肤色素沉着,有的呈片状白斑,显微镜检查可见细胞内黑色素细胞数量并无增多。以上变化具有一定程度的可逆性。

实验室检查,约 70% 的患者有轻度至中度贫血,通常继发于肠道失血及吸收不良;94% 的患者有低蛋白血症,其中白蛋白低于正常者占 87%;65% 的患者存在脂肪、D-木糖、维生素 B₁₂、维生素 A 等吸收不良。常见的电解质紊乱有低钙血症(93%)、低镁血症(64%)和低钾血症(49%);部分患者有胃酸缺乏或低胃酸。X 线检查均见病变部位充盈缺损。内镜检查是确诊的主要手段,对食管、胃、十二指肠及大肠的息肉分布、大小、外观等判断准确,更为重要的是藉此可进行活检取材做组织学检查。

CCS 的治疗以内科为主,症状较轻者可从事日常工作,严重者应限制活动甚至卧床休息,给予高热量易消化饮食,补充维生素。可使用解痉药或收敛药以缓解腹痛和腹泻,有消化道出血时应给予止血药,及时纠正水

电解质紊乱;补充铁剂或适当输血以改善贫血状态;输注血浆或白蛋白溶液以提高血浆蛋白浓度;重度腹泻者应考虑全胃肠道外营养;免疫功能低下者应给予免疫调节。对并发症感染或小肠细菌过度生长者应给予抗生素治疗,但不宜长期大量使用广谱抗生素,以免引起肠道菌群失调或真菌感染。部分患者使用糖皮质激素后症状可缓解。外科手术主要适用于:大出血经保守治疗无效者、并发胃肠道梗阻或肠套叠者、怀疑存在恶变倾向(伴不典型增生)或经病理证实已经恶变者。CCS预后不佳,死因有恶病质、充血性心力衰竭、支气管肺炎、梗死、败血症及外科并发症等。

其他

良性淋巴样息肉和息肉病 病因不明,主要是大肠粘膜下大量淋巴细胞和淋巴滤泡增生。临床有时有 γ -球蛋白缺乏,因此有人否认本病是炎症性,与机体某些免疫缺陷有关。该病好发于直肠及回肠末端。多发性,大小较一致,均小于0.5cm,无蒂,半球形息肉样隆起,表面光滑,色泽与周围粘膜相同。组织学上,在粘膜下层有大量淋巴组织增生,伴有滤泡形成,生发中心扩大,无淋巴窦及包膜,周围淋巴细胞分化正常。本病系良性,不会发生恶变,部分病例可自行消退。

复合性息肉 即大肠同时含有不同病理性质的息肉。1986年万宝山等曾报道3例。国外主要报道了一些非肿瘤性息肉合并腺瘤的病例,但都未作为一种独立的临床类型加以重视。因此其发生率及临床特点等尚需进一步研究。广州南方医院收治的病例中,检出复合性息肉102例,占全部大肠息肉的4.6%,占同期多发性息肉病例的12.9%。其中男女之比为3.4:1,40岁以上者占85.3%,多数累及2个或2个以上肠段。组织学上,以炎症性息肉合并腺瘤最多,占52.9%,其次是增生性息肉和腺瘤并存,占17.6%,幼年性息肉与炎症性息肉并存者为9.8%。此外尚有1例淋巴息肉与增生性息肉并存,1例脂肪瘤与腺瘤并存。笔者的研究结果表明多发性息肉累及多个肠段以及患者年龄>40岁等是复合性息肉的好发因素。

大肠息肉的检出与处理原则

息肉的检出途径

息肉的检出有三种途径,最常见的是患者因肠道功能紊乱(如肠易激综合征等)或直肠出血来就诊而偶然发现;第二种是在无症状人群普查中发现;第三种是息肉较大,患者因息肉本身的症状就诊时检出息肉,但因息肉多无临床症状,因此欲通过此途径发现息肉的可能性不大。

X线钡灌肠虽能通过钡剂的充盈缺损发现大肠息肉,但对直径<0.5cm的息肉则难以发现,且对病变常常不能正确分类和定性。内镜检查不仅可直视下观察大肠粘膜的微细病变,而且可通过组织活检和细胞学检查以确定病变的性质,因此是发现和确诊大肠息肉的最主要手段。Matsumoto等报道了用采用回顾性研究法对内镜活检确诊的19例直径在5mm以下的小扁平腺瘤进行气钡双重造影的检查结果,表明可检出52%的扁平腺瘤。检出的病变主要位于远端横结肠和降结肠,而对于这些肠段以外的近端和远端结肠发生的扁平腺瘤检出率不高。气钡双重造影检查扁平腺瘤虽有一定的假阴性率,但钡剂灌肠的广泛适应证,使其用于扁平隆起病变的检出有独到之处。

内镜检查发现的息肉均须作活组织检查,以了解息肉的性质、类型以及有无癌变等。小的或有蒂息肉可用活检钳钳除或圈套器电切摘除后送检,大的或广基的息肉则先行钳取活检,病理定性后再做进一步处理。结肠镜检查息肉亦有一定的漏诊率,常见漏诊原因有:(1)肠道准备不当,因残留粪渣遮盖息肉引起漏诊;(2)退镜时太快,部分肠粘膜未在视野中扫描,尤其是系膜侧息肉。纤维结肠镜插入时,镜端须沿着系膜对侧肠壁插入,退镜时须沿着系膜侧肠壁退出。而退镜时,大部分镜身拉直,肠管缩短套迭于镜身上,所以退镜较快时,往往瞬间有大量肠管退出,使部分肠粘膜未被细致观察而导致漏诊。故在退镜时速度要缓慢,若窥视不清时,需重复进镜;(3)粘膜皱褶下方的小息肉,尤其是在升结肠和横结肠,因半月襞隆起高,结肠袋

深凹,易被遮盖。操作时需用镜端或活检钳压低皱褶,使下方粘膜显露;(4)急弯肠段一侧粘膜不易观察,如位于乙、直肠移行部系膜对侧肠壁,乙、降结肠移行部,脾曲、肝曲系膜侧肠壁的息肉均易漏诊。对这些部位同时需缓慢进、退镜端,镜端压迫遮盖粘膜,必要时用镜端反转方法观察急弯肠段后侧肠壁;(5)多发灶的遗漏,往往是由于远端结肠已找到息肉,不再深入检查,使近端结肠多发灶漏诊。因此要强调凡找到一个息肉,必需作全结肠镜检查,以免漏诊。目前电子内镜的广泛应用,使内镜视野和图像更为清晰,加上内镜下喷洒染液,可显示一些更加细小的病变,使息肉的漏诊率大大降低。

息肉的处理原则

大肠息肉的处理原则是发现息肉即行摘除。目前摘除息肉的方法主要是内镜下行各种摘除法(参见“大肠息肉癌变及内镜处理”)。根据息肉的形态、大小、数量及蒂的有无、长短粗细而分别采用如下方法:(1)高频电凝圈套切除法:主要用于有蒂息肉;(2)高频电凝灼除法:主要用于多发半球状小息肉;(3)高频电凝热活检钳法:目前很少应用,主要被(2)(4)法取代;(4)活检钳除法:主要用于单发或少数球状小息肉,简便易行,又可取活组织病理检查;(5)激光气化和微波透热法:适于无需留组织学标本者;(6)粘膜剥离活检切除法:主要用于扁平息肉或早期癌病例;(7)“密接”摘除法,主要用于长蒂大息肉,难以悬于肠腔者采用大息肉密接肠壁电凝切除法。广州南方医院创此法为142例患者切除大息肉157颗,仅发生2例轻度粘膜灼伤,未发生穿孔并发症;(8)分期分批摘除法,主要用于10~20颗以上息肉患者而无法一次切除者;(9)内镜-外科手术联合治疗法,主要用于息肉病患者,即将息肉稀疏区于内镜下分期分批摘除,息肉密集区肠段以手术切除,这样即可达到治疗目的,又可维持大肠正常功能。

(吴一平 张亚历 张拯书)

大肠腺瘤

肿瘤性息肉是大肠粘膜上皮细胞增生的真性肿瘤,统称为腺瘤,根据其组织学特征和生物学行为的不同又可分为腺管状、绒毛状和混合性三类。多发者常见于家族性腺瘤病,其他尚有非家族性腺瘤病及伴有消化道外肿瘤的Gardner综合征、Turcot综合征等。它们多有不同程度的恶变倾向,被视为癌前病变,因此腺瘤的诊断具有重要的临床意义。

腺瘤的概念与组织起源

腺瘤的组织发生尚不十分清楚。最初Lane的研究表明深部隐窝细胞随着向表面的迁移,不典型增生逐渐发展。这种变化不仅可在隐窝的常规垂直切片中观察到,用组化方法也可证明。例如腺瘤性上皮硫酸粘液比唾液酸粘液多,而正常隐窝深部的上皮亦以硫酸粘液表达为主。此外,一种与N乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine)结合的凝集素DBA,在腺瘤和正常隐窝深部上皮染色较弱,而在正常隐窝上部的杯状细胞染色很强。Ruggiere等最近进一步表明血型Le^x抗原在许多腺瘤均弥散着色,但在正常粘膜,阳性反应仅见于深部隐窝。这些腺瘤上皮与隐窝深部上皮组化反应的一致性有力支持腺瘤起源于隐窝深部的可能。腺瘤起源的另一个假说是1986年Urbanski等描述的嗜酸性上皮,他们发现在这种病变中,隐窝含杯状细胞减少,并被一层强嗜酸性的细胞衬覆。嗜酸性上皮常位于腺瘤上皮邻近,并见两者有移行现象。但是其他作者发现在缺乏腺瘤性腺体的病变亦可见到嗜酸性隐窝的存在。还有一些作者注意到肠粘膜淋巴滤泡的作用,这些滤泡常紧邻腺瘤上皮,已发现它们与人类及实验动物腺瘤的发生有关。

无论腺瘤发生在隐窝的什么部位,腺瘤组织增生主要是朝向管腔面形成向肠腔内突出的肿块。尽管所有腺瘤一开始均是呈广基型生长,但随着腺瘤的增大,一些腺瘤变为有蒂或亚蒂。推测这可能是肠蠕动和其他因素如粪便性质、结肠系膜的存在等影响的结果。