

谷丙转氨酶主要存在于肝细胞原浆的可溶部分,肝细胞发生炎症病变,引起细胞肿胀,坏死或肝细胞膜通透性增高等,均可使谷丙转氨酶释放于血液循环中,而使血清谷丙转氨酶增高。1%的肝脏细胞损害,就可以使血中谷丙转氨酶的浓度增加1倍。因此谷丙转氨酶水平可以比较敏感地监测到肝脏是否受到损害,但作为非特异性指标,谷丙转氨酶的升高并不能完全标示肝脏可能受到了病毒感染。谷丙转氨酶非常敏感,健康人在一天之内的不同时间检查,其水平都可能产生波动。剧烈运动,过于劳累或近期吃油腻食物,服用药物及其他生理变化,都可以使谷丙转氨酶暂时偏高。作者发现谷丙转氨酶升高在藏族人群中比较普遍,有文献报道其发病率为14.7%^[15],而汉族人群的发病率为1.7%~3.8%^[16-17],差异很明显。作者认为藏族人群转氨酶升高除有高原独特的气候和环境因素,是否有民族差异性还需要做更大规模的人群调查和更深入的研究。

我国青少年正处于生长长期变化的高峰阶段,表现为各年龄平均身高的明显上升趋势,文献^[18]报道藏族学生1965~2004年间身高、体质量、胸围都出现了大幅度的增长,应及时提供心理健康教育和行为指导。本文只有3项健康指标,不足以全面反映藏族青少年的健康状况,但至少可提示BMI平均值,视力不良、谷丙转氨酶增高的发生率与身材高矮无关。因此采取综合措施包括:(1)提高营养水平;(2)无病早防、有病早治,消除疾病对身高生长的阻碍;(3)积极参加体育锻炼,要有充分的户外活动;(4)合理安排生活制度,保证充足睡眠,生活要有规律;(5)正确引导,用科学方法促进身高增长。

参考文献

- [1] 季成叶,张欣.我国城市学生1985~2005年体格发育增长变化[J].中国学校卫生,2011,32(10):1164-1167.
- [2] 季成叶.我国乡村学生1985~2005年体格发育增长变化[J].中国学校卫生,2011,32(10):1158-1167.
- [3] 季成叶.中国学生超重肥胖BMI筛查标准的应用[J].中国学校卫生,2004,25(1):125-128.
- [4] 中国肥胖问题工作组.中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛

查体重指数值分类标准[J].中华流行病学杂志,2004,25(2):97-102.

- [5] 季成叶,孙军玲.中国学龄青少年体重指数地域与人群分布差异的分析[J].中华儿科杂志,2004,42(5):328-332.
- [6] 王健,马军.健康教育学[M].北京:高等学校出版社,2006.
- [7] 孙颖,段佳丽.北京市2010学年中小学生视力不良现状[J].中国学校卫生,2013,34(5):621-622.
- [8] 季成叶.中国矮身材青少年的地域分布及体质健康现状分析[J].中国学校卫生,1996,17(1):7-9.
- [9] 杨海航,丁玲辉,李杰.西藏藏族学生1999~2000年身体素质状况的调查分析[J].西藏科技,2004(4):27-30.
- [10] 丁玲辉.浅谈影响西藏青少年生长发育的因素[J].西藏科技,2000(1):16-20.
- [11] 陈霞,叶权剑.中学生视力不良及其病因探索的流行病学分析[J].局解手术学杂志,2011,20(4):373-375.
- [12] 张敏红,李文军,许丽芬,等.汕头市中小学生视力不良状况分析[J].中国学校卫生,2012,33(3):368-369.
- [13] 漆采,李锦琼,陈晓莉.重庆市中小学生2010年视力不良现状分析[J].中国学校卫生,2012,33(2):242-243.
- [14] 郭欣,林晨曦,陶立元,等.北京市2005年学生视力不良状况分析[J].中国学校卫生,2011,32(1):75-76.
- [15] 张韧.高原地区农牧民健康体检结果分析[J].中国医药咨讯,2012,4(2):474.
- [16] 师巧红.无偿献血检测ALT阳性结果分析[J].中国医学创新,2013,10(5):103-104.
- [17] 李新建.安阳市无偿献血者丙氨酸氨基转移酶不合格人群分布特征[J].当代医学,2013,19(18):153-154.
- [18] 胡佩瑾,季成叶,赵德才,等.1965~2004年西藏藏族学生身体形态的变化趋势[J].中华预防医学杂志,2005,39(6):380-384.

(收稿日期:2015-07-23 修回日期:2015-09-05)

• 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.33.031

Merkel 细胞癌 2 例临床病理分析及文献复习

王玲玲¹, 昌红^{1△}, 周琦²

(1.首都医科大学附属北京世纪坛医院病理科 100038;2.北京航空总医院病理科 100012)

[摘要] 目的 探讨 Merkel 细胞癌的临床病理学特征、组织来源、发病原因、诊断和鉴别诊断、治疗及预后。方法 观察 2 例 Merkel 细胞癌患者的组织病理学特点和免疫组织化学结果,分析其临床特点并复习相关文献。结果 光镜下肿瘤主要位于皮肤真皮层,细胞呈圆形、卵圆形或梭形,大小形态较一致,染色质呈细颗粒状,癌细胞排列呈巢索状或弥漫片状,核分裂象多见;免疫组织化学染色显示 CK20 和神经内分泌标记阳性;其组织来源与发病原因尚不明确,有待进一步的研究。结论 Merkel 细胞癌是一种皮肤原发的高度恶性神经内分泌肿瘤,掌握其临床病理学及免疫组织化学特征对该病的诊断和鉴别诊断具有重要意义,对其生物学行为的最新研究可能为治疗和预后提供新的依据。

[关键词] Merkel 细胞癌;诊断;临床病理特征;免疫组织化学

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2015)33-4699-03

Merkel 细胞癌(MCC)是一种罕见的原发于皮肤的高度恶性的神经内分泌肿瘤,该病预后较差,易局部复发及转移^[1-3]。

本文总结 2 例 MCC 的临床表现和组织病理学特征并复习相关文献,探讨其组织来源、发病原因、治疗及预后,使临床医生

对该病有新的认识。

1 临床资料

例 1:女性,68 岁,发现左眼上睑眉弓处肿物 2 周余,黄豆大小,表面无红肿热痛,无破溃,眼睑睁开未受限,行肿物切除术;例 2:女性,70 岁,额部皮肤近头皮部位,可见灰褐色肿物,直径约 1 cm,无压痛,表面皮肤无明显糜烂,行肿物切除术。

标本经中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,切片,染色,显微镜观察。免疫组织化学采用 Envision 二步法,所用抗体包括 CK20、CD56、Syn、Ki-67、NSE、CD117、CK、p63、HMB45、MelanA、LCA、S-100 和 TTF1,一抗及试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,按产品说明书操作,PBS 代替一抗作阴性对照,另设相应病变组织作阳性对照。

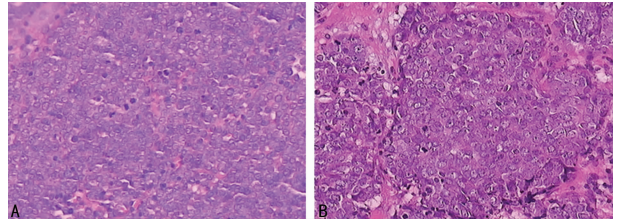
结果判定:所用抗体阳性表达定位于细胞膜和(或)细胞质及细胞核,每张切片随机选取 10 个高倍视野,每个视野计数 100 个瘤细胞,计算出阳性细胞百分率。将无着色和阳性瘤细胞数小于 10% 定为(-),阳性瘤细胞数大于 10% 定为(+).

2 结果

2.1 大体表现 例 1:带皮组织 1.0 cm×0.5 cm×0.5 cm,皮肤 1.0 cm×0.5 cm,切开皮下可见结节,直径 0.5 cm,灰白质中,未见包膜,边界尚清;例 2:带皮组织 1.0 cm×0.8 cm×0.8 cm,皮肤 1.0 cm×0.8 cm,切开皮下可见结节,直径 0.8 cm,灰

白质中,边界尚清。

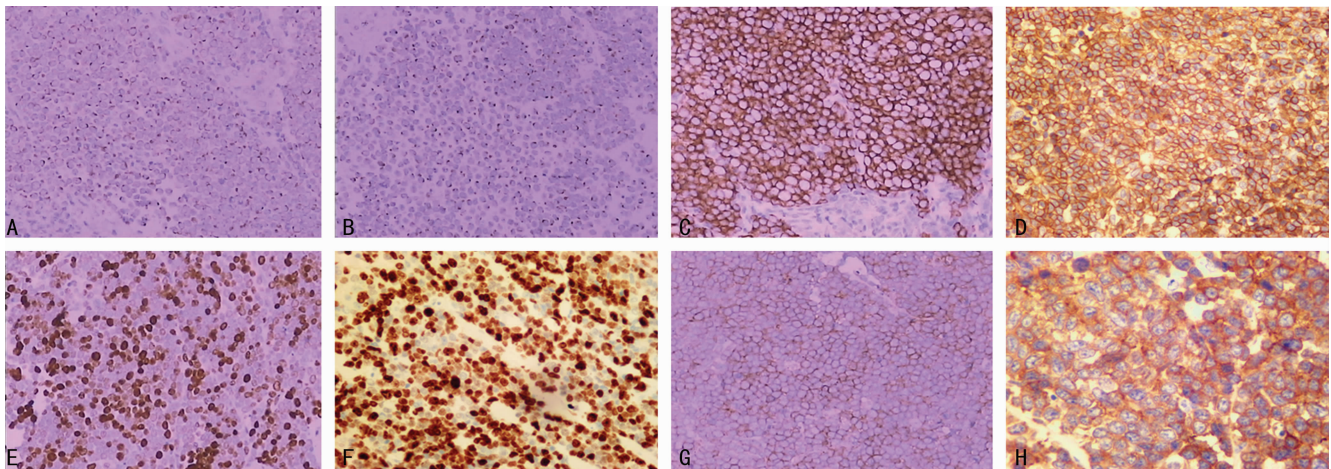
2.2 镜检 两例肿瘤均位于真皮层,未累及表皮。例 1:癌细胞呈巢团状梁索状,癌细胞体积中等,较淋巴细胞稍大,大小形态较一致,类圆形,胞质少,核膜清晰,核分裂象及碎片易见,核内染色质呈尘样细颗粒状,核仁小,病理性核分裂象多见(图 1A);例 2:癌细胞也呈巢团状分布,但黏附性明显降低,细胞核卵圆形或多角形,核染色质较例 1 粗大(图 1B)。



A:例 1;B:例 2。

图 1 2 例病例镜检结果(HE×20)

2.3 免疫组织化学 特征性的 CK20(+),阳性表达在核周,呈环状帽状或逗点状分布;CD56、Syn、NSE 均为细胞质(+);CK(-)、p63(-)、CD117(-)、HMB45(-)、MelanA(-)、LCA(-)、S-100(-)、TTF1(-)。Ki-67 增殖指数分别为 40%、70%。见图 2。



A:例 1 CK20(×10);B:例 2 CK20(×20);C:例 1 CD56(×40);D:例 2 CD56(×40);E:例 1 Ki-67(×40);F:例 2 Ki-67(×40);G:例 1 Syn(×40);H:例 2 Syn(×40)。

图 2 2 例病例免疫组织化学结果

2.4 随访 患者均术后随访 6 个月,例 1 局部复发,但未见远处转移;例 2 未复发。建议患者行病毒检测。

3 讨论

3.1 组织来源 MCC 的组织来源尚不明确。很长时间以来,都武断地认为其来源于 Merkel 细胞,但是,目前很多研究不支持这一观点,现列举如下:Merkel 细胞在胚胎和成人皮肤并无增殖活性;Merkel 细胞存在于表皮,而 MCC 多累及真皮及皮下组织;MCC 可以发生在不同的组织结构中[4];Merkel 细胞与 MCC 肿瘤细胞的表型特征存在着根本的差别,后者不表达血管活性肠肽和内啡肽,大多数病例表达 CD117 和 CD171[5],而血管活性肠肽和内啡肽对于 Merkel 细胞有特异性[6];Merkel cell polyomavirus (MCPyV)被认为是 MCC 的重要病因,并不感染 Merkel 细胞[7]。所以,虽然目前尚缺乏 MCC 是何种组织起源的确切证据,更多的人认为其可能来源于某种祖细胞[4]。

3.2 发病原因 由于 MCC 多发生于老年人、免疫缺陷人群、日光照射部位,所以长期以来认为免疫抑制和紫外线照射是主要发病原因,但是最终导致肿瘤形成的分子生物学机制鲜为人知,直到 2008 年,有研究报道[8]在 10 例 MCC 中 8 例发现了以前未被识别的多瘤病毒,这种病毒被命名为 MCPyV,它与宿主基因整合,并单克隆性增生,被认为是 MCC 肿瘤形成的起因。

3.3 临床表现 MCC 是一种罕见的原发于皮肤的神经内分泌恶性肿瘤。根据美国一项大规模人群流行病学调查,2006 年 MCC 的发病率大致为 0.6/100 000 人[9]。MCC 发病年龄多数为 70 岁以上,随着年龄增长发病明显增加[10-11];器官移植和艾滋病等免疫抑制人群也易发病,且年龄呈年轻趋势[12]。本组的 2 例病例均为老年人,年龄分别为 68 岁和 70 岁,临床症状典型,均发生在头面部暴露日光的皮肤。该病预后较差,也极易复发和转移。MCC 多为边界清楚的单发结节,表皮呈

暗红色或紫色,很少出现破溃,生长迅速^[3]。这些症状并不特异,易被误诊为黑色素瘤、淋巴瘤、小细胞肺癌、转移瘤及炎性肉芽肿,因此常需活检进行组织病理学检查^[2,13]。

3.4 病理形态特征 MCC 由 Toker^[14]于 1972 年以“皮肤小梁状恶性肿瘤”首次报道,并描述了 5 例 MCC。组织学表现: MCC 常位于真皮或者皮下组织,病变呈实性结节状。肿瘤由大小一致的未分化细胞紧密排列成巢状或片状结构,细胞核圆形或椭圆形,核染色质稀少或呈胡椒盐样,核仁不清,胞质稀少,边界不清,核分裂象易见,并可见病理性核分裂象,但也有些病例,细胞核相对不规则^[15]。本组病例肿瘤位于真皮层,由大小一致的圆形细胞构成,细胞核圆形或椭圆形,胞质稀少,核分裂象易见,瘤细胞排列呈巢团状、小梁状或散在分布,间质较少。免疫表型均显示神经内分泌特征:CD56、Syn、NSE 均为细胞质(+);CK20(+),阳性表达在核周,呈环状帽状或逗点状分布。

3.5 鉴别诊断 (1)皮肤淋巴瘤:瘤细胞弥漫分布,但无巢索状及假菊形团排列,且可累及表皮,免疫表型 LCA 阳性可以鉴别;(2)无色素性恶性黑色素瘤:常累及表皮,肿瘤细胞呈多形性,免疫组化 HMB45 和 S-100 阳性;(3)原始神经外胚层肿瘤(PNET):CD99 染色呈阳性,而在 MCC 中呈阴性;(4)转移性肺小细胞癌:瘤细胞较小,核深染,可见菊形团结构,TTF1 染色阳性,而大多数 MCC 中 CK20 表达阳性^[11];(5)皮肤原发性低分化鳞癌:镜下鳞癌细胞较大,胞质较多,胞核大小不一,异型性明显,免疫组织化学 CgA、NSE 和 Syn 等神经内分泌标记阴性。此外,还需与粒细胞白血病的皮肤损害、髓外浆细胞瘤、神经母细胞瘤、基底细胞癌及皮肤附件癌等鉴别。

3.6 治疗及预后 目前 MCC 尚未形成统一且成熟的治疗方案,主要采用外科局部扩大切除,术后辅助性进行放疗,对于诊断时有明确淋巴结转移和远处转移的需要辅助化疗,化疗方案尚不统一。本病预后差,病死率高于恶性黑色素瘤,而且经常合并其他恶性肿瘤,包括 SCC、CLL、B 细胞淋巴瘤,对于病死率及相关预后因素,各文献报道结果不尽相同,但对于 MCPyV 与 MCC 的发生有密切关系这一观点达成共识,并希望能够以此寻求针对 MCC 这一高度恶性肿瘤新的治疗方法。本组一病例有局部复发,待进行局部扩大切除,并辅助放疗,并密切随访患者。

总之,MCC 是一种临床罕见的好发于皮肤的神经内分泌肿瘤,病理诊断为金标准,治疗应首选手术,术后需要给予辅助放疗。由于本组研究资料尚少,对 MCC 确切的生物学行为及预后的认识还有待于积累更多病例分析研究。

参考文献

[1] Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2007, 34(1): 51-56.
 [2] Sihto H, Kukko H, Koljonen V, et al. Clinical factors associated with Merkel cell Polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma the short arm of chromosome 1 in Merkel cell carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(13):

938-945.
 [3] Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients; the "AEIOU" features [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(3): 375-381.
 [4] Czapiewski P, Biernat W. Merkel cell carcinoma-Recent advances in the biology[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 23(4): 512-515.
 [5] Deichmann M, Kurzen H, Egner U, et al. Adhesion molecules CD171 (L1CAM) and CD24 are expressed by primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinomas)[J]. *J Cutan Pathol*, 2003, 30(4): 363-368.
 [6] Nguyen BD, McCullough AE. Imaging of Merkel cell carcinoma[J]. *Radiographics*, 2002, 22(5): 367-376.
 [7] Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, et al. Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma - a population based study of 335 cases with neuroendocrine skintumour[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(7): 457-462.
 [8] Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma[J]. *Science*, 2008, 319(6950): 1096-1100.
 [9] Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study [J]. *J Cutan Pathol*, 2010, 37(1): 20-27.
 [10] Andea AA, Coit DG, Amin B, et al. Merkel cell carcinoma: Histologic features and prognosis [J]. *Cancer*, 2008, 113(9): 2549-2558.
 [11] Smith VA, MaDan OP, Lentsch EJ. Tumor location is an independent prognostic factor in head and neck merkel cell carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(3): 403-408.
 [12] Agelli M, Clegg LX, Becker JC, et al. The etiology and epidemiology of Merkel cell carcinoma[J]. *Curr Probl Cancer*, 2010, 34(1): 14-37.
 [13] Missotten GS, Wolff-Rouendaal D, Keizer RJW. Merkel cell carcinoma of the eyelid; review of the literature and report of patients with Merkel cell carcinoma showing spontaneous regression [J]. *Ophthalmol*, 2008, 115(3): 195-220.
 [14] Toker C. Trabecular carcinoma of the skin[J]. *Arch Dermatol*, 1972, 105(3): 107-110.
 [15] Satoshi Kuwamoto MD. Recent advances in the biology of Merkel cell carcinoma [J]. *Human Pathology*, 2011, 42(20): 1063-1077.