

细胞分化和细胞恶化的凝集素标志 (Lectin Marker)

潘 琼 婧

(中国医学科学院肿瘤研究所, 北京)

凝集素 (Lectin) 这一术语最初由 Boyd (1954) 提出, 来自拉丁文 “Legere”, 有选择的意义, 故国内有译为选择素的。凝集素又名植物凝集素 (plant agglutinin)、凝血素 (hemagglutinin) 与植物凝血素 (phytohemagglutinin)。最早的凝集素研究来自植物种子, 现已描述的来自动植物的凝集素有几百种, 而且还在不断增多。近十年来 Lectin 一词已逐渐发展为来自有机体的糖结合蛋白。Goldstein 等^[1]将 Lectin 定义为只包括那些非免疫源的、多价的和非酶本质的糖结合蛋白。

绝大部分凝集素是多价的, 有一个以上与碳水化合物相互作用的结合点, 因而能将邻近细胞吸引在一起, 形成凝集现象。由于凝集素能识别糖蛋白与糖多肽中的复杂碳水化合物结构, 可作为分子探针, 近年已成为研究细胞表面结构与功能的一项重要技术。由于采用了这一技术, 人们认识到细胞间的连系、细胞识别、细胞生长和分化、免疫反应以及肿瘤发生都和遍布于细胞表面的枝状糖分子有关。

用作分子探针的凝集素是外源凝集素。近年来报道哺乳动物细胞中的凝集素, 这类糖结合蛋白存在于所有的生物体, 其中许多是各种细胞膜的组成成分, 包括质膜、微粒体膜、高尔基复合体膜等。细胞与细胞间的粘着、细菌感染宿主细胞、机体生长发育和代谢调节控制、胚胎发育、分子间的识别如雌蕊受精、精子与卵的结合等, 都有糖结合蛋白的作用。本文仅限于综述用外源凝集素来研究细胞分化和细胞恶化的特点。

关于凝集素的化学结构、分离纯化、功能和

应用方面的研究进展, 可参阅孙册、唐传业和 Goldstein 等的综述^[2-5]。

应用凝集素研究细胞标志的方法

1. 细胞凝集

(1) 细胞凝集试验 受检细胞与不同浓度的凝集素稀释液混合后, 从凝集细胞团的大小, 产生凝集现象所需的时间以及计算游离的不凝集细胞来估价凝集作用的强弱。

(2) 红细胞吸附试验 或称凝集素介导的红细胞吸附试验。凝集素与红细胞结合后, 再将其放在单层培养细胞上, 红细胞吸附于单层细胞, 形成玫瑰花形的凝集现象^[6]。

2. 放射性同位素标记凝集素结合细胞

二者结合后用同位素自显影显示凝集素在细胞上的结合点, 并可定量计数结合点。

3. 凝集素结合的组织定位与细胞定位

荧光素标记的凝集素与细胞或组织结合, 或用免疫细胞化学方法显示凝集素结合的区域或结合点^[7,8]。

4. 细胞和糖蛋白的纯化

放射性同位素标记的凝集素与细胞结合后, 进行电泳分析。

从某种单糖或寡糖来抑制凝集素对细胞的凝集作用或对糖类的沉淀可显示凝集素的特异性, 所以上各试验可用凝集素结合的特异糖的抑制凝集作用作为对照。

细胞分化的外源凝集素标志

Gorelick^[10] 提出在一个组织发育的某一特定阶段有独特的糖类表现的假说, 近十余年来

表 1 几种常用凝集素及其特异糖^[9]

凝 集 素	来 源	特 异 糖
相思豆素 (APA)	Jequirity bean	B-D-Gal
Bandeiraea Simplicifolia lectin (BSA)	Bandeiraea simplicifolia	a-D-Gal>a-D-GalNAC
刀豆素 (ConA)	Jack bean	a-D-Man>a-D-Glc
双花藕豆素 (DBA)	Horse gram	a-D-GalNAC
扁豆素 (LCA)	Lentil	a-D-Man>a-D-Glc
百脉根素 (LTA)	Asparagus pea	a-L-Fuc
花生凝集素 (PNA)	Arachis hypogaea (peanut)	B-D-Gal B-D-Gal(1→3)-D-GalNAC a-D-GalNAC
利马豆素 (PLA)	Lima bean	B-D-Gal>a-D-Gal
蓖麻素 (RCA-1)	Castor bean	a-D-GalNAC>B-D-GalNAC
大豆素 (SBA)	Glycine max (soybean)	a-L-Fuc
荆豆素 (UEA)	Gorse	B-D-GlcNAC(1→4) ₃ >B-D-GlcNAC(1→4) ₂
麦胚素 (WGA)	Triticum vulgaris (wheat germ)	

用凝集素研究细胞成熟或分化过程的一些工作支持了这个假说。

红细胞分化 在大鼠成红细胞连续分裂后, ConA 结合呈进行性增加; 从正染成红细胞到网织红细胞 ConA 结合不断减少。最明显的是排核过程中 ConA 结合点分布的改变, 排核周围的质膜 ConA 标记很强, 约为正染成红细胞的四倍, 排核时的变化说明随着唾液酸残基的去除, 糖基团局部改变, 或是膜糖蛋白分开; 在成熟红细胞膜中有高浓度的唾液蛋白 (血型糖蛋白)^[11]。

淋巴细胞 啮齿动物和人的淋巴细胞按结合的凝集素不同, 可分为若干群体。如花生凝集素 PNA 是小鼠胸腺皮质层中不成熟 T 淋巴细胞的标志, 所以用 PNA 和过氧化酶的结合物研究不同解剖部位不同淋巴组织中的淋巴细胞^[9,12]。Rose 等^[13]观察到 PNA 阳性细胞位于小鼠小肠 peyer's 斑 (淋巴集结) 的生发中心, 这种细胞来源仍不清楚。胸腺皮质细胞和生发中心细胞均为 PNA 阳性。这有相似的糖仅是一种巧合, 还是具有共同生物学特性的不成熟淋巴细胞, 尚不清楚。

巨噬细胞结合麦胚凝集素 WGA 的异质性 组织巨噬细胞在粗面内质网和核膜的 PO (过氧化物) 阳性, WGA 结合少, 而单核细胞和来自单核细胞的巨噬细胞, 胞质内有 PO 阳性

颗粒, 细胞表面 WGA 结合强。还有一部分 PO 阴性的细胞, WGA 结合强度各有不同, 这些细胞是组织巨噬细胞和单核细胞的亚群, 或是巨噬细胞分化过程中的过渡, 还需要继续研究^[14]。

胰腺 用 9 种凝集素鉴定胰腺细胞表面的糖类^[10], 见表 2。胰腺泡细胞的质膜与 9 种凝

表 2 大鼠和豚鼠胰腺的凝集素结合点

凝 集 素	腺泡细胞	中央腺细胞	内分泌细胞
ConA (刀豆)	++	++	++
Len's lectin (扁豆)	++	++	++
WGA (麦胚)	+++	+++	+++
RCAI (蓖麻)	+++	+++	+++
RCAII (蓖麻)	+++	+++	-
SBA (大豆)	+++	-	-
Ulex lectin (荆豆)	+++	-	-
Lotus lectin (百脉根)	+++	-	-
Limulin (萤)	+++	未检测	+++

集素都结合, 内分泌细胞和中央腺泡细胞不结合那些识别 N-乙酰半乳糖胺或岩藻糖残基的凝集素, 当组织用神经胺基酶处理后, 能显露 N-乙酰半乳糖胺结合部位。胚胎发育早期凝集素标记的胰腺组织的质膜与中央腺泡细胞的关系最密切。胚胎发育到 15 至 17 天, 预定为腺泡细胞的细胞产生分泌蛋白质的细胞器, 此阶段的细胞器极性还难以检出, 但质膜极性可以从凝集素结合点增加来显示。在胰腺发育过

程中糖类含量逐步增加,而且胰腺的质膜区域出现独特的糖类补体,在不同类型的细胞间有不同的显示。

上皮 随着上皮基底细胞分裂、成熟和分化,细胞膜糖蛋白或糖脂发生改变,这可由特异凝集素结合的改变来识别。新生大鼠上皮不同层细胞表面结合荧光标记的凝集素有特异性,有的专结合基底细胞和底层棘细胞,有的专结合角化细胞^[15]。正常人膀胱上皮对 ConA 的结合主要在基底细胞质膜。小鼠精母细胞和食道鳞状上皮细胞随着细胞成熟程度的不同,改变 PNA 的结合部位^[1]。

乳腺 Newman 等^[16]研究了荧光素标记的 PNA 对雌性大鼠乳腺的特异结合,性不成熟的大鼠乳腺荧光弱,成熟动物和孕鼠的荧光增强,哺乳大鼠最强。PNA 主要结合于上皮,不结合肌上皮细胞或间叶细胞。一株体外培养的大鼠上皮状干细胞系,能被刺激分化为泡状分泌细胞或肌上皮细胞,PNA 仅与前者结合。人乳腺切片与大鼠的标记情况相似。乳腺癌细胞也可用标记的 PNA 来鉴别分化癌和不分化癌。

结肠 结肠上皮是由吸收上皮细胞以及大量能合成、储存和释放粘液的杯状细胞组成。排列在 Lieberkühn 隐窝的主要细胞是杯状细胞;最不成熟的细胞在隐窝基底,较成熟的在隐窝的较上部,衰老的细胞自隐窝顶脱落到肠腔,整个细胞周期释放粘液,这为研究结肠细胞分化提供了有用的模型。用荧光标记的凝集素试验表明,在隐窝腔管方向的分化好的杯状细胞与结合 GalNAC 基的凝集素 DBA 和 SBA 强结合,说明杯状细胞合成的粘蛋白有 GalNAC 基,但不表明寡糖链的长度。在结肠隐窝下部的杯状细胞结合 DBA 与 SBA 不显著,而结合 RCA-1 和 BPA (与半乳糖基结合)比上部细胞强。在中间隐窝区的杯状细胞,有的粘液空泡底部(远离腔管)被 DBA 与 SBA 标记,而粘液泡的靠腔管的粘蛋白在细胞生命的早期合成,与 RCA-1 和 BPA 结合。作者的解释是不成熟杯状细胞产生的粘蛋白具有末端半乳糖基的侧链,杯状细胞分化的关键点是出现 N-乙酰半乳

糖氨基转移酶,催化 GalNAC 基转化为寡糖链。根据此假说,分化好的细胞的粘蛋白除了增加末端 GalNAC 基外,与不成熟细胞相似^[17]。

用荧光素标记的 DBA 和 PNA 检查妊娠 13 至 20 周的 9 例人胚结肠标本,分布于结肠隐窝的杯状细胞粘蛋白结合 DBA,PNA 仅结合隐窝基部杯状细胞(即胚胎结肠的增殖区)的糖结合体,这些细胞分泌的糖结合物,不像成熟杯状细胞那样聚集为粘液大空泡,而是在细胞顶部有多个小囊。隐窝腔中的物质和胎便都标记有荧光的 PNA。所以这种与 PNA 结合的糖结合物是有癌胚特征的。

转化细胞与肿瘤细胞的外源凝集素标志

致癌化学物质或致癌基因进入细胞内,改变细胞核调节基因的结构,这只是转化或癌变的第一步。另一个重要变化是细胞表面改变所引起的各种表型的变化,如离体细胞接触抑制能力的丧失,细胞表面粘着力下降,癌细胞的特异性抗原出现,癌细胞的转移性和浸润性等。因此有人称癌为细胞表面膜的“分子病”。由于细胞膜分子的改变,尤其是外表面的改变,导致细胞间的粘着性和细胞间的识别改变。

一、用凝集素试验研究转化细胞表面

早期工作都是用体外培养细胞系来进行研究。转化细胞在有凝集素的培养液中比正常细胞凝集快,形成的集团大。这种差别在培养温度 37℃ 时出现,在 4℃ 不出现,说明除了碳水化合物性质不同,物理因素对凝集作用也有影响^[7]。用放射性同位素标记的凝集素来定量比较研究正常细胞和转化细胞的凝集素结合点数量,没有看到显著不同^[18]。在 4℃ 或固定后的正常细胞和转化细胞与 FITC 标记的 ConA 结合,凝集素受体均呈弥散分布,如经 37℃ 处理(少于 1 小时)转化细胞的凝集素受体在细胞膜表面形成斑点,而正常细胞的受体较长时地弥散,团聚成斑较慢,提示转化细胞的凝集素受体分子在细胞膜的液体环境中比正常细胞易于移动。

二、正常细胞和转化细胞凝集反应不同的可能机制^[19]

1. 正常细胞无凝集素受体或受体隐蔽，或受体虽不隐蔽但化学结构不同。

2. 正常细胞和转化细胞的受体量相同，但不能被邻近细胞利用。

- (1) 受体深埋于正常细胞膜内；
- (2) 正常细胞中所有凝集素价都用于同一细胞中，转化细胞中有的凝集素价对其他细胞仍可利用；

3. 转化细胞表面的凝集素受体密度大。

- (1) 因转化细胞表面总面积缩小，受体总量不变，但受体密度增大，故易被凝集素交联；
- (2) 转化使细胞表面受体群集；
- (3) 凝集素结合引起受体群集；
- (4) 转化细胞表面微绒毛多，受体分布在微绒毛上，缠结的微绒毛使细胞聚集。

4. 由于细胞表面的物理变化，促进细胞凝集。

- (1) 转化细胞表面阴电荷减少，细胞间的排斥力减低；
- (2) 转化细胞膜部分或普遍疏水性增加，细胞间可能形成非共价键；
- (3) 转化细胞的细胞膜弹性增加，增大细胞间相互作用区域，有利于细胞紧密集合。

三、肿瘤细胞的外源凝集素标志

用不同的凝集素来检测正常组织、肿瘤组织与非肿瘤病变组织中糖连接物的糖成分，是

肿瘤学研究的一个新的领域。大部分的研究资料是体外转化细胞的凝集素结合试验，检查外科病理标本的较少。近年来结合临床诊断和预后等对外科切除的病理标本也进行了较广泛的研究。

乳腺癌 最早有 Fisher 等^[18]用半乳糖一半乳糖胺双糖特异结合的 PNA 研究乳腺癌，发现 PNA 可作为抗-T 抗体(抗肿瘤抗体)的代用物，因二者都能结合肿瘤组织，但不完全一样，抗-T 抗体比 PNA 更选择性地结合半乳糖一半乳糖胺。Klein 用荧光标记的 PNA 研究乳腺组织，发现肿瘤越分化，凝集素结合越多。Howard 重复了 Klein 等工作，结果一致，并用过氧化酶偶联的 PNA 显示在良性肿瘤中 PNA 结合于乳腺管表面和管内分泌物，但不结合细胞结构，所有的恶性肿瘤中凝集素与腺管内物质和胞质都结合。还有一些用 ConA 介导的红细胞吸附试验来区分体外培养的正常和恶性乳腺上皮细胞以及对病人的预后关系。Voyles^[20]等试验了小鼠 BALB/C 乳腺的原代培养、传代细胞以及恶性乳腺癌上皮细胞系，恶性细胞的红细胞吸附试验呈阳性的“半数最大 ConA 浓度”为 2.5 $\mu\text{g/ml}$ ，而正常乳腺上皮细胞在 ConA 浓度增大五倍时也不起反应。又试验了人的细胞，其中有 5 个恶性上皮细胞系，3 例胸膜渗出液和 20 例实体瘤的原代培养，恶性细胞在 ConA 浓度 5 $\mu\text{g/ml}$ 时就有红细胞吸附，而正常细胞在 ConA 浓度增大到 100 $\mu\text{g/ml}$ 也不吸附

表 3 正常胃肠粘膜的凝集素受体分布^[21]

凝集素来源名称 糖专一性		刀豆 ConA D-甘露糖	大豆 SBA N-乙酰氨基 基半乳糖	麦胚 WBA N-乙酰氨基 基半乳糖噁 液酸	双花藜豆 DBA N-乙酰氨基 基半乳糖	荆豆 UEA L-岩藻糖	蓖麻 RCA D-半乳糖	花生 PNA GalB(1→3)- GalNAc D-半乳糖
结合部位								
胃 粘 膜	胃体：腺上皮	+	+	+	+	+	+	-
	表层上皮	+	+/-	+	-	+	-	-
	幽门：腺上皮	+	+	+	+	+	+	+
	表层上皮	+	+	+	+	+	-	-
肠 粘 膜	回肠吸收上皮	+	+	+	+	-	-	-
	杯状细胞	-	-	-	-	+/-	+/-	-
	潘氏细胞	-	-	-	+	-	+	-
	结肠腺上皮	+	+	+	+	-	+	-
	粘液	+	-	-	-	-	+	-

红细胞。Furmanski 等^[6]也用红细胞吸附试验分析了 138 例人原位乳腺癌的 ConA 反应与预后估价,手术后追随病人 2—60 个月(平均 22 个月)。ConA 反应强的病人比反应弱的复发率显著提高。ConA 反应强度与病人年龄、经期状况、淋巴结浸润、肿瘤雌激素量以及临床分期等均无关。

肠胃道肿瘤

正常胃肠粘膜的凝集素受体分布见表 3

胃粘膜呈增生性改变时,在细胞核周围或高尔基复合区 PNA 结合呈强阳性,与胚胎胃相似,随着表层粘液样细胞修复更新加快,PNA 结合阳性强度不断增高而 UEA 结合阳性强度却下降。胃癌细胞外粘液及细胞边缘均为 PNA 结合强阳性,表明癌细胞有未成熟的糖蛋白标志^[21]。PNA 受体的分布与肿瘤类型和分化程度都有关,在分化好的癌位于腺样结构的腔面,而分化差的癌在细胞膜及细胞浆小泡中。这可能是癌变后糖分泌紊乱所致。

肠癌与癌前病变 癌的粘液在免疫学上和生化上都与正常结肠的粘液不同,所以肠粘液的免疫化学特性可显示是否有恶性转化。Boland 等^[27]用八种植物凝集素研究人结肠上皮的粘蛋白。双花藕豆素 DBA 与大豆凝集素 SBA 结合上部结肠隐窝中分化好的细胞(杯状细胞)的粘蛋白;21 例结肠癌中有 14 例不结合此二种凝集素。花生凝集素 PNA 不结合任何部分正常结肠隐窝,但 21 例癌腺体的粘液显示 PNA 强结合。肠癌的粘液还与结合半乳糖的凝集素(RCA-1 与 BPA)和麦胚凝集素 WGA 相结合。21 例肿瘤中 17 例的粘液结合 ConA,说明有非粘蛋白糖蛋白。荆豆素 UEA-1 对肠癌粘液的结合变化很多,表明岩藻糖转移酶活性在恶性组织中的不匀一表现。

转变型粘膜^[27] 与结肠癌邻近的结肠上皮,在组织学上与组织化学上有些不典型,但病理诊断为良性组织,杯状细胞粘蛋白的凝集素结合与正常结肠有两点不同,一是 RCA-1、BPA、DBA 和 SBA 结合强度减弱,二是杯状细胞粘蛋白与 PNA 结合,这种结合型式在靠近肿

瘤 1—2 cm 的少数隐窝中出现。转变型粘液的凝集素结合与正常结肠和结肠癌都不同,如与 PNA 结合,表示有癌的特性。

结肠息肉 腺结肠息肉为癌前上皮的来源,且常为浸润癌的前身。结肠腺瘤的病理检查可出现上皮异常发育的全部现象。在良性肠息肉中可用凝集素反应来检测是否有癌相关粘蛋白。一般凝集素与息肉杯状细胞粘蛋白的结合情况与正常粘液中出现的相似,但 PNA 与粘蛋白结合出现于息肉中成团的腺体内,与 PNA 结合的腺体比邻近腺体结合 DBA 少,所以在良性结肠息肉中有癌相关粘蛋白,而且这种糖结合体是癌胚特性的^[17]。

溃疡性结肠炎 溃疡性肠炎有发展为结肠癌的危险,有人用 8 种荧光标记的凝集素研究了 18 例病人,他们至少有 8 年溃疡肠炎病史,凝集素检查活检标本,三年后再和临床检查相比较,18 例病人中有 11 例在开始检查时杯状细胞粘蛋白不正常,其中一人发展为癌,另四人发育异常,7 例检查时为正常杯状细胞粘蛋白的,没有出现癌或发育异常。

食管癌 我国孙册等^[22]利用 ConA-HRP 定位技术观察食管上皮细胞 ConA 受体的分布。增生食管上皮细胞的 ConA 受体主要位于表层细胞和棘细胞质膜,癌细胞不仅 ConA 受体有较明显的增加,而且在细胞核膜上出现,自原位癌、I、II、至 III 级鳞状细胞癌,核膜 ConA 受体似有逐渐增加的趋势,提示核膜上的受体可能与癌细胞的分化程度有关。

肝癌 朱正美等^[23]用 Na¹²⁵I 标记 ConA,与细胞结合后测定结合的 ¹²⁵I 量(cpm),算出单个细胞的受体数,来分析肝癌细胞的 ConA “受体”。用这种放射受体法测定正常鼠肝细胞和腹水型肝癌(HepA)细胞表面膜的 ConA “受体”,结果两者的 Scatchard 图形不同,正常肝细胞为一直线,而 HepA 细胞为一凹面向上的曲线,按照以往证明的数学模式,如果表面膜上只有一种受体,而且此受体和配体的亲和力又不受结合量多寡的影响,则按 Scatchard 作图,呈一直线。如图形为一凹面向上的曲线,则情

况较为复杂,需要有进一步的实验来分析,作者用加热、稀释及葡萄糖竞争解离试验,提示肝癌细胞表面可能有两类亲和力不同的“受体”存在。所以从凝集素受体的研究,说明正常肝细胞和肝癌细胞的表面膜是不同的。

呼吸道癌变 用荧光素标记的凝集素研究了人和啮齿动物呼吸道的癌前与赘生病变^[24],在化学致癌物诱发的F 334大鼠上皮病变中,WGA不结合,ConA或RCA在高浓度时所有的病变上皮均呈阳性结合,稀释后显示不同的亲和性,发育异常和赘生病变部分与ConA和RCA结合显示强荧光,鳞状组织变形最弱,正常和增生上皮为中间强度。将凝集素稀释后RCA对发育异常和癌变上皮的结合比正常和增生上皮大8倍,ConA大2倍。人的呼吸道上皮研究结果也相似,58%的肿瘤对ConA的结合比正常上皮强,44%的肿瘤与RCA结合阳性,作者们认为细胞膜结构与功能的改变可作为寻找肿瘤标志的依据。

膀胱癌 膀胱癌有高水平的半乳糖转移酶活性,所以研究膀胱癌用荧光素结合的对末端半乳糖高度特异的RCA^[18]。癌组织的荧光RCA结合强,而同一病人的正常尿道上皮细胞和成纤维细胞无此凝集素结合。有人观察到膀胱癌病人尿中的上皮细胞与RCA结合,无膀胱癌的病人尿中的上皮细胞不与RCA结合。

口腔粘膜和皮肤癌 Vedtofte等^[25]用荧光标记的三种凝集素(WGA、RCA-1和SBA)观察了12例病人正常口腔粘膜的棘细胞层的细胞膜结合三种凝集素,基底细胞与WGA、RCA-1结合,而不结合SBA。成釉细胞瘤的上皮细胞膜结合WGA,荧光标记反应随表面上皮细胞的形态而不同,作者提出这些受体的分布与细胞分化和细胞移动有关。Graem^[26]选择58例病人的皮肤活检研究角化细胞的膜改变,荧光标记的RCA-1在愈合伤口邻近和角质棘皮瘤中的正常上皮结合量相似,在光化性角化病和Bowen氏病的细胞略减少,在愈合伤口边缘生长的上皮和鳞状基底细胞癌RCA-1的结合消失,认为组织化学的RCA结合技术是有用

的诊断工具。

淋巴样细胞 近来有较多的工作认为PNA的结合为不成熟T细胞的特性,可作为鉴定T细胞来源的恶性淋巴样细胞的标志。

参 考 文 献

- [1] Goldstein I. J. et al.: *Nature* (London), 285: 66, 1980.
- [2] 唐传业:《生物化学与生物物理进展》, 4: 1, 5: 14, 1981.
- [3] 孙册:《生物化学与生物物理进展》, 3: 15, 1981.
- [4] 孙册:《生物化学与生物物理进展》, 1: 55, 1983.
- [5] Goldstein I. J. and M. E. Etzler edited, *Chemical taxonomy, molecular biology and function of plant lectins*, Alan R. Liss Inc New York (Progress in Clinical and Biological Research V. 138), 1983.
- [6] Furmanski P. et al.: *Cancer Res.*, 41: 4087, 1981.
- [7] Nicolson G. L.: *Int. Rev. Cytol.*, 39: 89, 1974.
- [8] Leatham A. J. C. and N. J. Atkins: *Immunocytochemistry*, Academic Press, London, p. 39, 1983.
- [9] Ponder B. A. J.: *Immunocytochemistry, Practical and Application in Pathology and Biology* (Eds Polak J. M. and S. V. Noorien), p. 129, Bristol Wright PSG, 1983.
- [10] Gorelick F. S. *Markers of Colonic Cell Differentiation* (Progress in Cancer Research and Therapy V. 29, Eds S. R. Wolman and A. J. Mastromatino) P. 113, Raven Press N. Y. 1984.
- [11] Skutelsky E. and M. G. Farquhar: *The J. Cell Biol.*, 71: 218 1976.
- [12] London J. et al.: *J. Immunol.*, 121: 438, 1978.
- [13] Rose M. L. et al.: *Nature*, 284: 364, 1980.
- [14] R. de Water et al.: *Histochemistry*, 72: 333, 1981.
- [15] Brabec R. K. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77: 477, 1980.
- [16] Newman R. A. et al.: *JNCI* 63: 1339, 1979.
- [17] Boland C. R. and Y. S. Kim: *Lectin Markers of Colonic Cell Differentiation* (Progress in Cancer Research and Therapy, V. 29) (Eds Wolman S. R. and A. J. Mastromatino), p. 253, Raven Press, 1984.
- [18] Johnson, L. V. and P. J. Moloy: *Cellular Oncology, New Approaches in Biology, Diagnosis and Treatment* (Eds Moloy P. J. and G. L. Nicolson), p. 166, Praeger Publishers, 1983.
- [19] Rapin, A. M. C. and M. M. Burger: *Advances in Cancer Res.*, 20: 1, 1974.
- [20] Voyles, et al.: *Cancer Res.*, 38: 1578, 1978.
- [21] 黄耀岐等《肿瘤》, 4: 216, 1984.
- [22] 孙册等《中华医学杂志》, 63: 486, 1983.
- [23] 朱正美等《生物化学与生物物理学报》, 14: 295, 1982.
- [24] Daley J. J. et al.: *Surgical Forum*, 30: 565, 1979.
- [25] Poul Vedtofte and Erik Dabelsteen: *Acta Path. Microbiol. Immuno. Scand. Sect. A* 89: 439, 1981.
- [26] Niel Graem: *Acta Path. Microbiol. Immuno. Scand. Sect. A*, 90: 455, 1982.

[本文于1985年9月16日收到]