

7
年制规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIAN SHEYANJIUHUIGUIHUAJIAOCAI

全国高等医药院校教材·供七年制临床医学等专业用

病理学

主 编 李甘地

副主编 来茂德

 人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供七年制临床医学等专业用

病 理 学

主 编 李甘地

副主编 来茂德

审阅人 杨光华

编者(以姓氏笔画为序)

马鸿达 (天津医科大学)	李玉林 (吉林大学白求恩医学部)
文继舫 (中南大学湘雅医学院)	李甘地 (四川大学华西临床医学院)
文剑明 (中山医科大学)	李一雷 (吉林大学白求恩医学部)
王恩华 (中国医科大学)	来茂德 (浙江大学医学院)
叶诸榕 (复旦大学医学院)	吴焕明 (华中科技大学同济医学院)
刘卫平 (四川大学华西临床医学院)	周庚寅 (山东大学医学院)
(兼秘书)	周晓军 (南京大学医学院)
宋继谒 (中国医科大学)	姜叙诚 (上海第二医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

病理学/李甘地主编. - 北京:
人民卫生出版社, 2001
ISBN 7-117-04073-4

I. 病… II. 李… III. 病理学-医学院校-教材
IV. R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 043110 号

病 理 学

主 编: 李甘地
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E-mail: pmph@pmph.com
印 刷: 三河市潮河印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/16 印张: 34.5 插页: 12
字 数: 777 千字
版 次: 2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 版第 1 次印刷
印 数: 00 001—10 050
标准书号: ISBN 7-117-04073-4/R·4074
定 价: 47.50 元

版权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

NA: 93

全国高等医药院校七年制临床医学专业教材

出版说明

为了培养我国社会主义现代化建设需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育部、卫生部经过调查研究和反复论证，决定从1988年起在全国部分高等医药院校试办七年制临床医学专业（以下简称七年制）。经过十几年的探索与实践，通过毕业生质量的评估检查，广大用人单位和专家对这一学制教育作出了充分的肯定。根据教育部的有关精神，为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求，七年制教育的办学规模将进一步扩大，招生人数将逐步增多。

在教学实践中广大师生感到编写一套较规范的七年制教材时机已经成熟，迫切需要组织编写一套能反映我国七年制教育特色的教材。为此，在教育部高教司和卫生部科教司的具体参与和指导下，全国高等医药教材建设研究会决定组织全国办七年制教育学校的有关专家教授共同进行编写，这套教材编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，适应21世纪教学内容改革的要求，能满足大部分七年制院校的实际需要。教材编写仍然要体现三基（基础理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）；要在五年制教材的基础上突出“新”、“深”、“精”；要有助于培养学生的临床实践和创新思维；教材编写注重启发式，并注意全套教材的整体优化。

本套教材共有47种，新编29种，全套教材中有26种为五、七年制共用教材。

七年制教材目录

必修课教材

- | | |
|-----------------|----------------|
| △1. 《医用高等数学》第三版 | 主编 张选群 |
| △2. 《医学物理学》第五版 | 主编 胡新珉 |
| △3. 《基础化学》第五版 | 主编 魏祖期 副主编 祁嘉义 |
| △4. 《有机化学》第五版 | 主编 吕以仙 副主编 陆 阳 |
| △5. 《医学生物学》第五版 | 主编 左 伋 |
| △6. 《系统解剖学》 | 主编 柏树令 副主编 应大君 |

NAK 95/10

- | | | | |
|-------------------|----|-----|-------------|
| 7. 《局部解剖学》 | | 主编 | 王怀经 |
| 8. 《组织学与胚胎学》 | 主编 | 高英茂 | 副主编 徐昌芬 |
| △9. 《生物化学》第五版 | 主编 | 周爱儒 | 副主编 查锡良 |
| 10. 《生理学》 | | 主编 | 姚泰 |
| 11. 《医学微生物学》 | | 主编 | 贾文祥 |
| △12. 《人体寄生虫学》 | | 主编 | 詹希美 |
| △13. 《医学免疫学》第三版 | | 主编 | 陈慰峰 |
| 14. 《病理学》 | 主编 | 李甘地 | 副主编 来茂德 |
| 15. 《病理生理学》 | 主编 | 陈主初 | 副主编 王树人 |
| 16. 《药理学》 | 主编 | 杨世杰 | 副主编 王怀良 |
| △17. 《医学心理学》 | | 主编 | 姜乾金 |
| △18. 《法医学》第三版 | | 主编 | 王保捷 |
| 19. 《临床诊断学》 | 主编 | 欧阳钦 | 副主编 吕卓人 |
| 20. 《实验诊断学》 | | 主编 | 王鸿利 |
| 21. 《医学影像学》 | 主编 | 张雪林 | 副主编 郭启勇 |
| 22. 《内科学》 | 主编 | 王吉耀 | 副主编 胡品津 廖二元 |
| 23. 《外科学》 | 主编 | 陈孝平 | 副主编 石应康 段德生 |
| 24. 《妇产科学》 | 主编 | 丰有吉 | 副主编 李荷莲 |
| 25. 《儿科学》 | 主编 | 薛辛东 | 副主编 李永柏 |
| 26. 《神经病学》 | | 主编 | 杨期东 |
| 27. 《精神病学》 | | 主编 | 王祖承 |
| 28. 《传染病学》 | | 主编 | 杨绍基 |
| 29. 《眼科学》 | 主编 | 葛坚 | 副主编 崔浩 |
| 30. 《耳鼻咽喉科学》 | 主编 | 孔维佳 | 副主编 王斌全 |
| △31. 《口腔科学》第五版 | | 主编 | 张志愿 |
| △32. 《皮肤性病学》第五版 | | 主编 | 张学军 |
| △33. 《核医学》 | 主编 | 李少林 | 副主编 张永学 |
| 34. 《预防医学》 | | 主编 | 孙贵范 |
| △35. 《中医学》第五版 | | 主编 | 郑守曾 |
| △36. 《计算机应用基础》第二版 | 主编 | 邹赛德 | 副主编 杨长兴 |
| △37. 《体育》第二版 | | 主编 | 裴海泓 |

选修课教材

- | | | |
|----------------|----|-----|
| △38. 《细胞生物学》 | 主编 | 凌治萍 |
| △39. 《医学分子生物学》 | 主编 | 冯作化 |
| △40. 《医学遗传学》 | 主编 | 陈竺 |

△41. 《医学伦理学》	主编 丘祥兴
△42. 《康复医学》第二版	主编 南登崑
△43. 《医学文献检索》	主编 方 平
△44. 《卫生法》	主编 赵同刚
△45. 《医学导论》	主编 文历阳
△46. 《全科医学概论》	主编 杨秉辉
47. 《医学统计学》	主编 余松林

注：画△者为与五、七年制共用教材

前 言

为适应我国高等医药教育体制转变和培养长学制高级临床医学人才的需要,在全国高等医药教材建设研究会的组织下,来自12所大学的15位编者在短时间内为临床医学专业七年制的学生编写了这本《病理学》教材。

本书的编写宗旨是:以五年制《病理学》(第五版)规划教材为基础,针对七年制临床医学专业的特点和我国病理学教学的实际情况,“新一点,精一点,深一点”,适当加宽知识面、加深对于病因和发病机理方面的进展的介绍,强调临床病理联系,以适应培养高级临床医学人才的要求。

我们在编写中力图体现三基(基础理论、基本知识、基本技能)、三特定(特定对象、特定要求、特定限制)和五性(思想性、科学性、启发性、先进性、适用性)。特别强调培养的学生将是今后的临床医师,而非病理学专业人员。注意教材的整体优化,避免各门教材间不必要的重复。在编写中力图做到层次分明,详略适度,逻辑性强,图文并茂,语言力求通顺易懂。

本书与五年制《病理学》(第五版)教材比较,有以下特点:①在保持传统的形态病理学内容的基础上,增加了有关机理内容,尤其是在细胞老化、细胞凋亡、细胞周期的调节、肿瘤的发生机制和各论中主要疾病的发病机制等方面;②删除了和其他学科重复的“遗传性疾病”一章;③“免疫性疾病”是重要的临床疾病,但是免疫反应的类型等内容与免疫学教材重复,故删除,保留自身免疫性疾病、获得性免疫性疾病和移植,将此章从总论移至各论;④由于七年制学生一般已经有较好的公共英语基础,本书出现了有关病理学和临床医学的英语词汇量约1200个,并在书后附有英中文索引,以利于学生学习;⑤更新了原有的部分黑白图片,黑白图和线条图共296幅,并采用了彩色图108幅;⑥从培养临床医生的角度出发,强调病理与临床的结合,将纯理论的描述改为与临床结合的写法,强调病理学在了解临床表现和诊断中的作用,培养学生的临床思维能力。本书的总字数约70万字。

在使用本书时,建议将总论部分的细胞和组织的损伤、炎症和损伤的修复三章联系在一起讲授,以便有更好的系统性。也可以按照本书目录的顺序讲授,或者先讲局部血液循环障碍。

本书适用于国内各院校的临床医学专业七年制学生,可作为研究生、病理医师和进修生的参考教材。也可供五年制医学专业的学生使用。

虽然我们尽了最大的努力,但由于时间紧迫和编者自身水平的限制,难免有不足之处和疏漏。因此,希望在本书使用过程中能得到各院校教师和学生对本书的意见,以利于今后进一步修订和完善。

最后,衷心感谢本书的审阅人杨光华教授对于本书编写工作的指导和精心的一丝不

苟的审改,也感谢第五版病理学的各位编者为本书做出的贡献。在此感谢原华西医科大学(现四川大学)病理教研室的谭永淑教授为本书提供的部分彩色照片,以及 WB Saunders Company 和 Harcourt Health Sciences 两家国外出版社授权本书引用和复制部分图表。本书的编委兼秘书刘卫平教授,以及张文燕博士在文字和图表方面做了大量的工作,在此也表示感谢。

李甘地

来茂德

2001年5月

目 录

绪论	1
第一章 细胞、组织的适应和损伤	8
第一节 细胞适应和细胞老化	9
一、细胞适应	9
二、细胞老化	13
第二节 细胞、组织的损伤	14
一、细胞、组织损伤的原因	14
二、细胞、组织损伤的机制	15
三、细胞、组织损伤的形态学改变	21
(一)变性	21
(二)细胞死亡	26
第二章 损伤的修复	34
第一节 再生	34
一、细胞周期和不同类型细胞的再生潜能	34
二、各种组织的再生过程	35
第二节 细胞的生长和调控	38
一、细胞再生与分化的分子机制	38
二、细胞外基质在细胞再生过程中的作用	44
第三节 纤维性修复	47
一、肉芽组织的形态及作用	47
二、瘢痕组织的形态及作用	48
三、肉芽组织和瘢痕组织的形成过程及机制	49
第四节 创伤愈合	52
一、皮肤创伤愈合	52
二、骨折愈合	55
三、影响创伤愈合的因素	56
第三章 局部血液循环障碍	58
第一节 充血和淤血	58
一、充血	58
二、淤血	59
第二节 出血	61

一、病因和发病机制	61
二、病理变化	62
三、后果	62
第三节 血栓形成	63
一、血栓形成的条件和机制	63
二、血栓形成的过程及血栓的形态	66
三、血栓的结局	68
四、血栓对机体的影响	69
第四节 栓塞	70
一、栓子运行的途径	70
二、栓塞的类型和对机体的影响	70
第五节 梗死	73
一、梗死形成的原因和条件	73
二、梗死的病变及类型	74
三、梗死对机体的影响和结局	77
第六节 水肿	77
一、水肿的发病机制	77
二、水肿的病理变化	79
三、水肿对机体的影响	80
第四章 炎症	81
第一节 概述	81
一、炎症的概念	81
二、炎症的临床局部表现和全身反应	82
三、炎症的原因和分类	83
第二节 急性炎症	84
一、渗出	84
二、炎症介质	94
三、急性炎症的形态学类型	99
第三节 慢性炎症	102
一、原因和分类	102
二、慢性炎症的类型	102
第四节 炎症的经过和结局	104
一、痊愈	104
二、迁延不愈	105
三、蔓延播散	105
第五章 肿瘤	107
第一节 肿瘤的概念和一般形态	108
一、肿瘤的概念	108
二、肿瘤的一般形态和结构	108

第二节 肿瘤的异型性	110
一、肿瘤组织结构的异型性	111
二、肿瘤细胞的异型性	111
第三节 肿瘤的生长与扩散	112
一、肿瘤生长的生物学	112
二、肿瘤的生长方式和扩散	115
三、肿瘤的分级与分期	121
第四节 肿瘤对机体的影响	122
一、良性肿瘤	122
二、恶性肿瘤	122
第五节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	124
第六节 肿瘤的命名与分类	125
一、肿瘤的命名原则	125
二、肿瘤的分类	125
第七节 常见肿瘤的举例	127
一、上皮性肿瘤	127
二、间叶组织肿瘤	131
三、神经外胚叶源性肿瘤	135
四、多种组织构成的肿瘤	136
第八节 肿瘤的病因学和发病机制	136
一、肿瘤发生的分子生物学基础	138
二、环境致癌因素及致癌机制	146
三、影响肿瘤发生、发展的内在因素及其作用机制	151
第六章 心血管系统疾病	156
第一节 动脉粥样硬化	156
一、病因和发病机制	156
二、病理变化	159
第二节 冠状动脉粥样硬化及冠状动脉硬化性心脏病	162
一、冠状动脉粥样硬化症	162
二、冠状动脉粥样硬化性心脏病	162
第三节 高血压病和高血压性心脏病	166
一、病因和发病机制	166
二、类型和病理变化	169
三、高血压性心脏病	172
第四节 动脉瘤	173
第五节 风湿病	174
一、病因与发病机制	175
二、基本病变	176
三、风湿病的各个器官病变	176

第六节 感染性心内膜炎	179
一、急性感染性心内膜炎	179
二、亚急性感染性心内膜炎	180
第七节 慢性心瓣膜病	181
一、二尖瓣狭窄	181
二、二尖瓣关闭不全	182
三、主动脉瓣狭窄	182
四、主动脉瓣关闭不全	182
第八节 心肌病	183
一、扩张性心肌病	183
二、肥厚性心肌病	184
三、限制性心肌病	185
四、克山病	185
第九节 心肌炎	187
一、病毒性心肌炎	187
二、细菌性心肌炎	188
三、孤立性心肌炎	188
第十节 心包炎	189
一、急性心包炎	189
二、慢性心包炎	191
第十一节 先天性心脏病	191
一、房间隔缺损	191
二、室间隔缺损	192
三、Fallot 四联症	193
四、动脉导管开放	193
五、主动脉缩窄	193
六、大动脉移位	194
第七章 呼吸系统疾病	196
第一节 呼吸道感染	197
一、急性气管支气管炎	197
二、急性细支气管炎	198
三、肺炎	199
第二节 慢性阻塞性肺疾病	205
一、慢性支气管炎	205
二、肺气肿	206
三、支气管哮喘	209
四、支气管扩张症	210
第三节 肺间质疾病	211
一、肺尘埃沉着症	211
二、肺结节病	215

第四节 肺血管疾病	216
一、成人呼吸窘迫综合征	216
二、慢性肺动脉高压症	218
第五节 慢性肺源性心脏病	219
第六节 呼吸系统常见肿瘤	220
一、鼻咽癌	220
二、喉癌	222
三、肺癌	223
第七节 胸膜疾病	226
一、胸膜炎	226
二、胸腔积液	227
三、胸膜间皮瘤	227
第八章 消化系统疾病	229
第一节 胃肠疾病	229
一、胃炎	229
二、消化性溃疡	233
三、阑尾炎	237
四、炎症性肠病	238
五、消化道肿瘤	240
第二节 肝胆疾病	248
一、病毒性肝炎	248
二、酒精性肝病	254
三、药物及中毒性肝损伤	255
四、自身免疫性肝炎	255
五、代谢性疾病	256
六、肝硬化	256
七、原发性肝癌	261
八、胆石症	264
九、胆管炎和胆囊炎	265
十、胆道肿瘤	265
第三节 胰腺疾病	266
一、胰腺炎	266
二、胰腺癌	267
第九章 淋巴造血系统疾病	269
第一节 淋巴结的良性增生	269
一、淋巴结反应性增生	270
二、淋巴结的特殊感染	271
第二节 淋巴样肿瘤	271
一、霍奇金淋巴瘤	272

二、非霍奇金淋巴瘤	275
第三节 髓样肿瘤	283
一、急性髓性白血病	283
二、骨髓增生性疾病	285
附:类白血病反应	286
第四节 组织细胞和树突状网状细胞肿瘤	286
一、恶性组织细胞增生症	286
二、Langerhans 细胞组织细胞增生症	287
第十章 免疫性疾病	290
第一节 自身免疫性疾病	290
一、自身免疫性疾病的发病机制	290
二、自身免疫性疾病的类型	292
第二节 免疫缺陷病	297
一、原发性免疫缺陷病	297
二、继发性免疫缺陷病	298
第三节 器官和骨髓移植	302
一、移植排斥反应及机制	303
二、实体器官移植排斥反应的病理改变	304
三、骨髓移植排斥反应的病理改变	305
第十一章 泌尿系统疾病	308
第一节 肾小球肾炎	310
一、病因和发病机制	310
二、基本病理变化	314
三、临床表现	315
四、肾小球肾炎的病理类型	316
第二节 肾小管-间质性肾炎	328
一、肾盂肾炎	329
二、药物和中毒引起的肾小管-间质性肾炎	332
第三节 肾和膀胱常见肿瘤	333
一、肾细胞癌	333
二、肾母细胞瘤	335
三、膀胱移行细胞癌	337
第十二章 生殖系统和乳腺疾病	340
第一节 子宫颈疾病	340
一、慢性子宫颈炎	340
二、子宫颈上皮非典型增生和原位癌	341
三、子宫颈癌	343

第二节 子宫体疾病	346
一、子宫内膜异位	346
二、子宫内膜增生症	346
三、子宫肿瘤	347
第三节 妊娠滋养层细胞疾病	351
一、葡萄胎	351
二、侵蚀性葡萄胎	353
三、绒毛膜癌	353
四、胎盘部位滋养细胞肿瘤	354
第四节 卵巢肿瘤	355
一、卵巢上皮性肿瘤	355
二、卵巢性索-间质肿瘤	357
三、卵巢生殖细胞肿瘤	358
第五节 前列腺疾病	361
一、前列腺增生症	361
二、前列腺癌	363
第六节 睾丸和阴茎肿瘤	365
一、睾丸肿瘤	365
二、阴茎瘤	365
第七节 乳腺疾病	366
一、乳腺增生性病变	366
二、乳腺纤维腺瘤	368
三、乳腺癌	368
四、男性乳腺发育	373
第十三章 内分泌系统疾病	375
第一节 垂体疾病	376
一、下丘脑-垂体后叶疾病	376
二、垂体前叶功能亢进与低下	376
三、垂体肿瘤	377
第二节 甲状腺疾病	379
一、弥漫性非毒性甲状腺肿	379
二、弥漫性毒性甲状腺肿	381
三、甲状腺功能低下	381
四、甲状腺炎	382
五、甲状腺肿瘤	384
第三节 肾上腺疾病	387
一、肾上腺皮质功能亢进	387
二、肾上腺皮质功能低下	388
三、肾上腺肿瘤	389
第四节 胰岛疾病	391

一、糖尿病	391
二、胰岛细胞瘤	393
第十四章 神经系统疾病	396
第一节 神经系统的细胞及其基本病变	397
一、神经元	397
二、神经胶质细胞	399
三、小胶质细胞	400
第二节 感染性疾病	400
一、细菌性疾病	401
二、病毒性疾病	403
三、海绵状脑病	405
第三节 缺氧与脑血管病	406
一、缺血性脑病	407
二、阻塞性脑血管病	408
三、脑出血	409
第四节 神经系统肿瘤	410
一、中枢神经肿瘤	410
二、周围神经肿瘤	414
三、转移性肿瘤	416
第五节 变性疾病	416
一、Alzheimer 病	417
二、Parkinson 病	419
第六节 脱髓鞘疾病	420
一、多发性硬化症	420
二、急性播散性脑脊髓炎	421
三、急性坏死出血性白质脑炎	421
第七节 中枢神经系统常见的并发症	422
一、颅内压升高及脑疝形成	422
二、脑水肿	423
三、脑积水	424
第十五章 传染病	426
第一节 传染病概论	427
一、病原微生物的传播	427
二、病原微生物的致病机制	428
第二节 结核病	431
一、概述	431
二、肺结核病	436
三、血源性结核病	442
四、肺外结核病	443

第三节	麻风	447
第四节	伤寒	449
第五节	细菌性痢疾	451
第六节	钩端螺旋体病	453
第七节	流行性出血热	455
第八节	性传播性疾病	457
一、	淋病	457
二、	尖锐湿疣	458
三、	梅毒	459
第九节	深部真菌病	462
一、	念珠菌病	463
二、	曲菌病	464
三、	毛霉菌病	465
四、	隐球菌病	466
五、	放线菌病	467
第十六章	寄生虫病	470
第一节	阿米巴病	471
一、	肠阿米巴病	471
二、	肠外阿米巴病	473
第二节	血吸虫病	474
第三节	华支睾吸虫病	480
第四节	肺吸虫病	482
第五节	丝虫病	484
第六节	棘球蚴病	486
一、	细粒棘球蚴病	486
二、	泡状棘球蚴病	488
附录一	诊断病理学及其在临床医学中的作用	489
一、	诊断病理学的创建与发展	489
二、	诊断病理学的任务及重要性	490
三、	病理医生与临床医生	490
四、	病理诊断的种类	492
五、	临床病理讨论会	494
附录二	病理学实验研究方法简介	496
一、	电子显微镜技术	496
二、	免疫组织化学	497
三、	核酸原位杂交	499
四、	原位多聚酶链式反应技术	500

五、显微切割术	501
六、激光扫描共聚焦显微术	501
七、流式细胞术	502
八、比较基因组杂交	503
九、生物芯片技术	503
英中文索引	506

绪 论

病理学的历史

病理学的范围及其在医学教育、临床医疗和医学科学研究中的地位

病理学的诊断和研究方法

病理学的形态观察方法和新技术

病理学(pathology)是用自然科学的方法研究疾病的形态结构、代谢和功能等方面的改变,从而揭示疾病的病因、发病机制和转归的医学基础学科。目的是认识和掌握疾病的本质和发生发展的规律,为疾病的诊治和预防提供理论基础。在临床医学实践中,病理学又是诊断疾病的最重要的方法之一,因此病理学也属于临床医学。

一、病理学的历史

自从人类诞生以来,关于疾病的原因和性质的探索就从来没有停止过。在远古时代,由于文化的落后,对生病的解释往往归结于神灵或巫术。公元前5世纪古希腊医生 Hippocrates 等提出以火、水、空气和土地四大元素为基础的体液学说,属于天人合一的辩证唯心主义学说。此后的二千多年中,这些学说一直占据主导地位。文艺复兴后,自然科学,例如物理和化学的发展,刺激人们用实验、观察、分析和综合的方法去了解人体和疾病,尸体解剖开始在欧洲开展。1761年,意大利医学家 Morgagni(1682~1771)根据700多例尸体解剖发现出版了五卷本的“论疾病的位置和原因”一书,认为不同的疾病是由相应的器官的形态改变(病变,lesion)引起的,创立了器官病理学(organ pathology)。1854年,在改良的光学显微镜的帮助下,德国病理学家 Rudolf Virchow(1821~1902)创立了“细胞病理学”(cellular pathology),指出“疾病是异常的细胞事件”。这一学说不仅为现代病理学,而且为所有的医学基础学科奠定了基础。因此 Virchow 对整个医学科学的发展做出了具有历史意义的划时代的贡献。此后,临床和实验生理学对器官和细胞的功能研究也发现了疾病时的物质交换、运输、发育和生长等代谢和功能的异常。这样,对于疾病的形态和功能的改变逐步统一起来。表0-1总结了历史上对于疾病的认识的主要阶段。

20世纪60年代的电子显微镜技术的建立,使病理形态学研究进入到亚细胞水平(超微结构病理学,ultrastructural pathology)。近三十余年来,免疫学、细胞生物学、分子生物学、细胞遗传学的发展以及免疫组织化学、流式细胞术、图像分析技术和分子生物学等新技术的应用,对传统的病理学发展产生了深刻的影响。学科互相渗透为病理学带来了新的动力和机遇,出现了一些新的分支,如免疫病理学(immunopathology)、分子病理学

表 0-1 关于疾病发生的学说的历史回顾

历史年代	学说	支持的技术手段	创始人
远古时代	万物有灵论	无	
公元前 4~5 世纪	体液学说	无	Hippocrates
1500 年左右	化学物理	无	Paracelsus
1761 年	器官病理学	尸体解剖	Morgagni
1854 年	细胞病理学	光学显微镜	Virchow
1930 年代	神经生理学和病理学	动物实验	Pawlow
20 世纪 60 年代起	亚细胞病理学	电子显微镜	De Duve
	免疫病理学	免疫学技术	
	分子病理学	生物化学技术	Garrod

(molecular pathology)、遗传病理学(genetic pathology)和定量病理学(quantitative pathology)等。使得对疾病的研究不仅从器官、组织、细胞和亚细胞水平,而且深入到分子水平。并使形态学观察结果从定位、定性走向定量,更具客观性、重复性和可比性。不仅如此,对疾病的观察和研究也从个体向人群和社会发展,并且和环境结合,出现了地理病理学、社会病理学等新的分支。这些发展大大加深了对疾病本质的认识,同时也为许多疾病的防治开辟了光明的前景。随着人类基因组计划的即将完成和后基因组计划的开展,病理学这门古老的学科将会得到更快的发展。

我国的现代病理学始建于 20 世纪初,应当归功于一批病理学的先驱者和老一辈病理学家,如徐诵明、胡正详、梁伯强、谷镜汧、侯宝璋、林振纲、秦光煜、江晴芬、李佩林、吴在东、杨述祖、杨简、刘永等。在教学方面,他们从无到有地编著了具有我国特色的病理学教科书和参考书,并不断修订和完善,从而使病理学教学有所依据和更加规范化;在病理诊断方面,他们大力推进我国尸体剖验、活组织检查和细胞学检查的发展,加强了病理学和临床医学的密切联系,使病理学更好地为临床服务;在科研方面,结合我国的实际,他们对长期危害我国人民健康和生命的传染病、地方病(如克山病、大骨节病)、寄生虫病(如血吸虫病、黑热病)、肿瘤(如肝癌、食管癌、鼻咽癌)以及心血管疾病(如动脉粥样硬化、冠心病)等进行了广泛深入地研究,取得了丰硕的成果;在人才培养方面,通过多种办班、进修形式,他们为我国培养造就了一大批病理学工作者,使病理学后继有人,其中不少已成为我国当今的病理学骨干和学术带头人。他们呕心沥血、艰辛创业,为我国病理学发展做出了巨大贡献。

我国是幅员广阔、人口和民族众多的大国,在疾病谱和疾病的种类上都具有自己的特点。开展好人体病理学和实验病理学的研究,对我国医学科学的发展和疾病的防治,具有极为重要的意义,同时也是对世界医学的贡献。处理好人体病理学和实验病理学既分工又合作的关系,使二者加强联系,相得益彰。同时要打破病理学与其他学科的界限,密切关注相邻新兴学科的发展,学习和吸取它们的先进成果,来创造性地丰富病理学的研究方法和内容。只有这样才能使我国病理学的发展能赶超世界病理学发展的先进水平,屹立于世界病理学之林。

二、病理学的范围及其在医学教育、临床医疗和医学科学研究中的地位

传统上,病理学称为解剖病理学(anatomical pathology),侧重从形态上观察和研究疾病,并联系代谢和机能的改变。除此以外,病理学还研究疾病的病因(etiology)、发病机制(pathogenesis)以及病理变化与临床表现的关系。而病理生理学(pathophysiology)则注重机能和代谢方面的改变。二者有相辅相成的关系。因此,在学科上可合称为病理学和病理生理学。

按照研究对象的不同,病理学还可以分为人体病理学和实验病理学,前者以病人或从病人体内得到的物质(器官、组织、细胞、体液等)为对象,后者以疾病的动物模型或在体外培养的细胞为对象。在临床医学中,人体病理学又分为尸体剖验(autopsy)、外科病理学(surgical pathology)和细胞学(cytology)。

对于医学生来说,病理学是一门极其重要的课程,是从医学生成长为临床医生的重要环节,是基础医学学习和临床医学学习之间的桥梁。通过学习疾病的基本病变、相应的机能和代谢改变以及临床表现,掌握疾病的规律,为今后的临床学习打下坚实的基础。要学好病理学,应以解剖学、组织胚胎学、生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学、微生物学、寄生虫学和免疫学等为基础,密切联系病理生理学和临床。病理学是一门高度实践性的学科,课程的学习一般有理论课、实习课、临床病理讨论(clinical pathological conference, CPC)和见习尸体剖验等形式。对医学生来说,常常遇到的困难是对病理学基本概念的正确理解以及病理与临床的联系,因此提倡形态与机能、局部与整体、病变与临床、机体与环境、理论与实践的结合。此外,病理形态学反映的只是疾病过程中某一特定时间的情况,要注意用动态的观点去分析。

病理学教科书一般由病理学总论(普通病理学,general pathology)和病理学各论(系统病理学,systemic pathology)两部分组成。在对各系统的多种不同疾病的研究中,病理学家发现了一些共同的病变,如细胞和组织损伤、损伤的修复、局部血液循环障碍、炎症和肿瘤等,对这些共同病变的研究发现的普遍规律,构成总论。各论则是在总论的基础上分系统阐述各种特定疾病的特殊规律。例如,肝炎、肾炎、肺炎和肠炎,其基本病变均为炎症,炎症是这几种疾病的共同之处。但由于各器官本身在形态结构、功能和代谢上的不同,这几种炎症在病因、发病机制、病变特点、转归及临床表现和防治措施上也有所不同,这些不同属于特定疾病的特殊规律。认识疾病的普遍规律有利于认识疾病的特殊规律,反之亦然。因此,病理学总论和各论之间有着十分密切的内在联系,学习时应互相参考,不可偏废。

在临床医疗中,外科病理诊断是迄今诊断疾病的最可靠的方法。细胞学检查在发现早期肿瘤等方面有重要的作用。尸体剖验则可对不幸去世的病人的诊断和死因作出回答,是提高临床诊断和医疗水平的重要方法。虽然随着医学科学的发展,临床医学在诊断疾病的手段上日渐增多,如实验室检测、内窥镜检查、影像学诊断技术等,它们在疾病的发现和定位上起重要的作用,但很多疾病的最后确诊,还是有赖于病理诊断(参见附录一)。

在医学科学研究中,病理学是重要的支撑点。各种临床科研均需要以正确的病理学

诊断为依据。病理检验积累的数据和资料,包括大标本、石蜡包埋组织和切片等,不仅是临床科研的材料,也是病理学教学和病理医师训练的重要材料。

总之,病理学在医学教育、临床医疗和科学研究上都扮演着重要的角色。美国著名医生和医学史专家 William Osler (1849—1919)曾写道:“As is our pathology, so is our medicine”(病理为医学之本)。

三、病理学的诊断和研究方法

病理学的诊断和研究方法可分为以下两类:

(一) 人体病理学的诊断和研究方法(详见附录一)

1. 尸体剖验(autopsy) 简称尸检,即对死者的遗体进行病理解剖和后续的显微镜观察,是病理学的基本研究方法之一。尸检的作用在于:①确定病变,分析各种病变的主次和相互关系,确定诊断,查明死因。协助临床总结在诊断和治疗过程中的经验和教训,提高诊治水平,为医疗事故和医疗纠纷的正确解决提供证据;②及时发现和确诊某些传染病、地方病、流行病和新发生的疾病,为卫生防疫部门采取防治措施提供依据;③积累中国人的各种疾病的人体病理材料,作为深入研究和防治这些疾病的基础;④收集各种疾病的病理标本,供病理学教学使用。目前我国的尸检率还不高,而且有进一步下降的趋势,十分不利于我国病理学和医学科学的发展,亟待立法和大力宣传尸检的意义。

2. 活体组织检查(biopsy) 简称活检,即用局部切取、钳取、细针穿刺、搔刮和摘取等手术方法,从患者活体获取病变组织进行病理诊断。活检的意义在于:①由于组织新鲜,固定后能基本保存病变的真相,有利于及时、准确地对疾病作出病理诊断,可作为指导治疗和估计预后的依据;②必要时还可在手术进行中作冷冻切片快速诊断,可在20分钟内确定病变性质,协助临床选择手术治疗方案;③在疾病治疗过程中,定期活检可连续了解病变的发展和判断疗效;④还可采用一些新的研究方法,如免疫组织化学、电镜观察和组织培养等对疾病进行更深入的研究。因此,活检是目前诊断疾病广为采用的方法,特别是对肿瘤良、恶性的诊断具有十分重要的意义。外科病理学,或称诊断病理学(diagnostic pathology)就是在活检的基础上建立起来的病理学分支。

3. 细胞学检查 通过采集病变处的细胞,涂片染色后进行诊断。细胞的来源可以是运用各种采集器在女性生殖道、口腔、食管、鼻咽部等病变部位直接采集的脱落细胞,也可以是自然分泌物(如痰、乳腺溢液、前列腺液)、体液(如胸腹腔积液、心包积液和脑脊液)及排泄物(如尿)中的细胞,以及通过内窥镜采集或者刷取的细胞或用细针直接穿刺病变部位(如前列腺、肝、肾、胰、乳腺、甲状腺、淋巴结等,即细针穿刺, fine needle aspiration, FNA)所吸取的细胞。细胞学检查除用于病人外,还用于肿瘤的普查。此法设备简单,操作简便,病人痛苦少而易于接受,但确定恶性后须进一步作活检证实。此外,细胞学检查还可用于对激素水平的测定(如阴道脱落细胞涂片)及为细胞培养和DNA提取等提供标本。

(二) 实验病理学研究方法

1. 动物实验(animal experiment) 运用动物实验的方法,可在适宜动物身上复制出某些人类疾病的动物模型(animal model)。通过疾病复制过程可以研究疾病的病因学、发

病学、病理改变及疾病的转归。动物实验的优点在于可根据需要,对之进行任何方式的观察研究。例如可在疾病的不同时期活检,以了解疾病不同阶段的病理变化及其发生发展过程;药物或其他因素对疾病的疗效或影响等,并可与人体疾病进行对照研究。此外,还可进行一些不能在人体上作的研究,如致癌剂的致癌作用和癌变过程的研究及某些生物因子的致病作用等。这种方法可弥补人体病理学研究的限制和不足,但应该注意动物和人体之间毕竟存在物种的差异,不能把动物实验结果不加分析地直接套用于人体,仅可作为研究人体疾病的参考。

2. 组织和细胞培养(tissue and cell culture) 将某种组织或单细胞用适宜的培养基在体外培养,可研究在各种因子作用下细胞、组织病变的发生和发展。例如在病毒感染和其他致癌因素的作用下,细胞如何发生恶性转化;在恶性转化的基础上发生哪些分子生物学和细胞遗传学改变;在不同因素作用下能否阻断恶性转化的发生或引起恶性转化的逆转;免疫因子、射线和抗癌药物等对癌细胞生长的影响等。这些都是对肿瘤研究十分重要的课题。近年来通过体外培养建立了不少人体和动物肿瘤细胞系或细胞株,对于从分子水平研究肿瘤细胞的生物学特性起到重要作用。这种研究方法的优点是周期短、见效快、节省开支。体外因素单纯,容易控制,可以避免体内复杂因素的干扰。缺点是孤立的体外环境与复杂的体内整体环境毕竟有很大的不同,故不能将体外研究结果与体内过程等同看待。

四、病理学的形态观察方法和新技术

肉眼和光镜水平的形态学的观察,是病理学的传统方法。虽然近年来病理学的新技术已远远超越了传统的形态观察,但形态学观察方法仍为基本观察方法,并且是新技术开展的基础。病理学的新技术可参见本书附录二“病理学实验研究方法简介”。

(一) 大体观察

主要运用肉眼或辅以放大镜、量尺和磅秤等工具,对大体标本及其病变性状(形状、大小、重量、色泽、质地、表面及切面形态、与周围组织和器官的关系等)进行细致地解剖、观察、测量、取材和记录,必要时可摄影留作资料。大体观察不仅是病理医师的基本功和正确的病理诊断的第一步,也是医学生学习病理学的主要方法之一。

(二) 组织学和细胞学观察

将肉眼确定的病变组织取材后,以福尔马林(formalin, 甲醛)溶液固定和石蜡包埋制成切片,或将脱落细胞制成涂片,经不同的方法染色后用光学显微镜观察。通过分析和综合病变特点,可作出疾病的病理诊断。组织切片最常用苏木素-伊红染色(hematoxylin and eosin, HE)。迄今,这种传统的方法仍然是诊断和研究疾病的最基本和最常用的方法。如仍不能诊断或需进一步的研究,则可辅以一些特殊染色和新技术。

(三) 组织化学(histochemistry)和细胞化学(cytochemistry)

一般称为特殊染色,通过应用某些能与组织细胞化学成分特异性结合的显色试剂,定位地显示病变组织细胞的特殊化学成分(如蛋白质、酶类、核酸、糖类、脂类等),同时又能保存原有的形态改变,达到形态与代谢的结合。对一些代谢性疾病的诊断有一定的参考价值。例如在戈谢(Gaucher)病,由于先天性 β -葡萄糖脑苷酯酶缺乏,致使大量葡萄糖脑

苷酯在脾脏和肝脏的组织细胞内堆积,可用组织化学染色证实。在肿瘤的诊断和鉴别诊断中也可用特殊染色方法。如过碘酸 Schiff 反应(PAS)可区别骨 Ewing 肉瘤和恶性淋巴瘤,前者含有糖原而呈阳性,而后者不含糖原呈阴性。磷钨酸苏木素染色(PTAH)可显示横纹肌肉瘤中瘤细胞胞浆内的横纹。

(四) 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)

免疫组织化学是利用抗原抗体的特异性反应来定位组织和细胞中某种化学成分的一种组织化学方法。它的最大优点是能将形态学改变与功能和代谢变化结合起来,一方面保持了传统形态学(包括光学显微镜和电子显微镜水平)对组织和细胞的观察客观,仔细的优点;另一方面克服了传统免疫学反应只能定性和定量,而不能定位的缺点。免疫组织化学技术中的免疫荧光技术在临床上主要用于肾炎的分型,而免疫酶技术,除了可用于病因学(如病毒)和免疫性疾病的诊断外,更多的是用于肿瘤病理诊断和鉴别诊断。目前,免疫组织化学已经在肿瘤病理学中得到广泛地应用,但必须密切结合光镜的组织形态特点和临床表现进行分析。

(五) 超微结构(ultrastructure)

电子显微镜(电镜)较光学显微镜的分辨力高千倍以上,可用于观察细胞的亚细胞结构(如细胞器、细胞骨架等)或大分子水平的变化。在疾病的病理诊断中,电镜观察主要用于肾脏的细针穿刺活检标本,来进行肾小球肾炎的分型。在肿瘤诊断中,电镜在确定肿瘤细胞的组织发生、类型和分化程度上起着重要作用。可根据各种肿瘤细胞的超微结构特点来协助区别分化差的癌和肉瘤、各种梭形细胞恶性肿瘤、各种恶性小圆细胞肿瘤、各种神经内分泌肿瘤及恶性黑色素瘤等。

(六) 流式细胞术(flow cytometry, FCM)

流式细胞术可以快速测定细胞内 DNA 含量和倍体数,用于测定肿瘤细胞的 DNA 倍体类型和肿瘤组织中 S+G₂/M 期的细胞占所有细胞的比例(生长分数)。大量研究结果均表明恶性肿瘤细胞 DNA 含量大多呈现不规则增多,表现为多倍体和非整倍体;而良性肿瘤细胞多为二倍体。此外,还发现生长快的恶性肿瘤细胞的生长分数也常有增高。因此测定肿瘤细胞的 DNA 倍体和生长分数不仅可以作为诊断恶性肿瘤的参考标志之一,而且可反映肿瘤的恶性程度和生物学行为。流式细胞术还应用于细胞的免疫分型,如应用单克隆抗体对不同功能的淋巴细胞进行精确的亚群分析,在临床免疫学和白血病等的检测中起到重要作用。但流式细胞术实际上并不是一种形态学的测量方法,不能识别样本中的肿瘤细胞和非肿瘤细胞是其缺点。

(七) 图像分析技术(image analysis, IA)

病理形态学观察基本上是定性的,缺乏精确而更为客观的定量标准和方法。图像分析技术的出现弥补了这个缺点。随着电子计算机技术的发展,形态定量技术已从二维空间向三维空间发展。在肿瘤病理方面图像分析主要应用于核形态参数的测定,如核直径、周长、面积、体积、形态因子等的测定。用以进行肿瘤的组织病理分级和判断预后等。此外,也可用于 DNA 倍体的测定和显色反应(如免疫组织化学)的定量等方面。

(八) 激光扫描共聚焦显微术(laser scanning confocal microscope, LSCM)

激光扫描共聚焦显微镜是当今最为先进的光学显微镜。其主要优点为:①用激光为

光源,在相应的荧光探针标记后,对样本进行逐点扫描,逐层获得二维光学横断面图像,具有“细胞CT”的功能,并可通过计算机三维重建软件的支持,获得真三维图像,并可以任意角度旋转,观察细胞、组织的立体形态和空间关系;②可对活细胞和组织进行无损伤的观察,动态测量细胞内的Ca离子浓度和pH值等活细胞生理信息;③可进行细胞膜的流动性、细胞间通讯、细胞融合、细胞骨架弹性测量等,可用作“光刀子”,完成细胞内的“外科手术”。这一技术使得对活细胞和组织进行原位、动态、定量的观察和测量的梦想成为现实,是近年来在形态观测技术上的重大突破。

(九) 分子生物学技术(molecular biological technique)

近十余年来,重组DNA、核酸分子杂交(包括原位杂交)、聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)、DNA测序等分子生物学技术在遗传性疾病的研究、病原体的检测(病毒、细菌、原虫等)和肿瘤的病因学、发病学、早期诊断等方面得到日益广泛地应用。尤其是原位杂交和原位PCR技术,可以在细胞和组织原位显示DNA、RNA的改变。此外,原位杂交和免疫组织化学技术的结合,可以在原位显示出DNA或RNA,以及蛋白质三个水平的改变,是非常有用的研究方法。最近发展起来的基因芯片(genechip)和组织芯片(tissuechip)技术,可以一次性的测出大量的基因及其表达的改变,将会对病理学产生革命性的影响。

(李甘地)

主要参考文献

1. Underwood JCE. General and Systematic Pathology. 2ed ed. Beijing: Science Press, 1999,3-11.
2. 杨光华主编. 病理学. 第五版. 北京:人民卫生出版社,2001,1-6.
3. 宋继谒主编. 病理学. 北京:科学出版社,1999,1-5.
4. 许良中主编. 实用肿瘤病理方法学. 上海:上海医科大学出版社,1997.

第一章 细胞、组织的适应和损伤

细胞适应和细胞老化

细胞适应

萎缩

肥大

增生

化生

细胞老化

老化时钟

代谢产物累积,遗传物质损伤和老化

细胞、组织的损伤

细胞、组织损伤的原因

细胞、组织损伤的机制

细胞、组织损伤的形态学改变

变性

细胞死亡

机体器官和组织的基本单位是细胞。细胞的生命活动是在体内、外环境的动态平衡(homeostasis)中进行的。正常细胞和由其构成的组织、器官,以至机体,能对不断变化的体内、外环境作出及时的反应,表现为代谢、功能和结构的调整。在生理负荷过多或过少时,或遇到轻度的持续的病理性刺激时,细胞、组织和器官表现为适应。如内外因素的刺激作用超过了细胞和组织的适应能力,则可能引起损伤(injury),表现出代谢、功能和结构三方面的变化。较轻的细胞损伤是可逆的(reversible),即消除刺激因子后,受损伤的细胞可恢复正常。称为亚致死性细胞损伤(sublethal cell injury)。但如果引起损伤的刺激很强或持续存在,则可导致不可逆的(irreversible)细胞损伤,最终引起细胞死亡。正常细胞、适应细胞、损伤细胞和死亡细胞是代谢、功能和结构上连续的变化过程,但是这四种状态的界限有时不甚清楚。它们之间的关系见图 1-1。

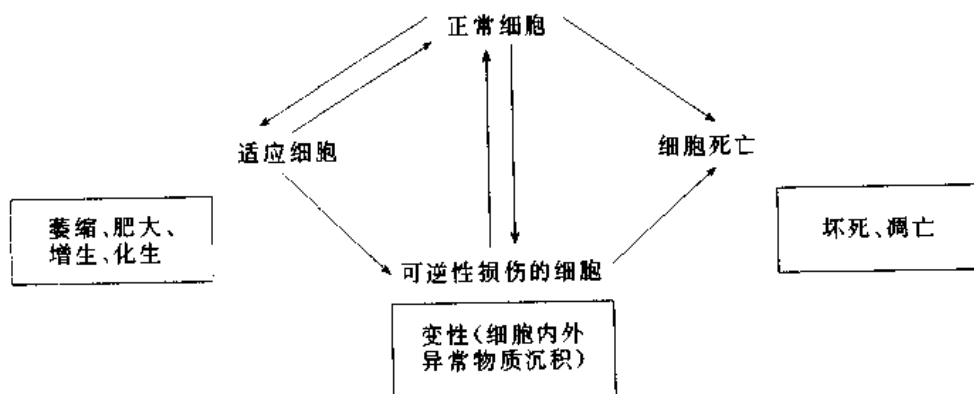


图 1-1 正常、适应、可逆性损伤和死亡细胞间的关系
(方框内为相应的形态学改变)

第一节 细胞适应和细胞老化

一、细胞适应

适应(adaptation)指细胞、组织、器官和机体对于持续性的内外刺激作出的非损伤性的应答反应。通过适应性反应,细胞、组织和器官改变其自身的代谢、功能和结构以达到新的平衡。以耐受各种刺激而得以存活,避免损伤。适应在形态上表现为萎缩、肥大、增生和化生,涉及细胞数目、细胞大小或细胞分化的改变。

(一) 萎缩

发育正常的器官或组织,由于实质细胞体积变小或数目减少使其体积缩小称为萎缩(atrophy)。实质细胞体积变小者称为单纯性萎缩,数量减少者称为数量性萎缩。实际上二者常常同时存在。萎缩和发育不全(hypoplasia)及未发育(aplasia)不同,后两者是指器官或组织未充分发育至正常大小,或处于根本未发育的状态。

萎缩的组织和器官的实质细胞蛋白质合成降低和/或分解增加,代谢降低,甚至停止,使细胞体积缩小,甚至死亡,导致细胞数目减少。组织和器官的功能下降。轻度的萎缩一般可逆,在刺激或者病因除去后,组织或器官的大小和重量可恢复正常。

引起萎缩的原因各异,但其形态改变基本相似。萎缩的器官体积均匀性缩小,重量减轻。大脑萎缩时,脑回变窄,脑沟变深,皮质变薄,体积缩小,重量减轻(参见图 14-16)。镜下可见萎缩器官的实质细胞减少,体积减小。萎缩细胞胞浆内常可见脂褐素(lipofuscin),以心肌、肝细胞及肾上腺皮质网状带的细胞为常见。当脂褐素明显增多时,整个器官可呈棕褐色,故有褐色萎缩(brown atrophy)之称。电镜下萎缩细胞内自噬泡(autophagic vacuoles)显著增多。自噬泡内的某些细胞碎片不能被消化而以膜包的形式存在于细胞浆,称为残体(residual body),即光镜下所见的脂褐素(参见病理性色素沉着)。

在实质萎缩的同时,间质纤维组织和脂肪组织往往伴有一定程度的增生,以维持原有器官的正常外观,有时甚至体积比正常要大,此种情况称为假性肥大(pseudohypertrophy),如萎缩的胸腺、萎缩的肌肉等。

萎缩可分为生理性和病理性。生理性萎缩是生命过程的正常现象。如青春期后胸腺萎缩,绝经以后的子宫内膜、乳腺和卵巢的萎缩。老年人几乎一切器官和组织均不同程度地出现萎缩,尤以脑、心、肝、皮肤和骨骼等为明显。病理性萎缩可根据原因的不同,分以下几类:

1. 营养不良性萎缩 由营养不良引起的萎缩可波及全身或只发生于局部。饥饿、慢性结核病、糖尿病和恶性肿瘤等病人由于蛋白质等营养物质摄入不足或消耗过度可引起全身性营养不良性萎缩,称为恶病质(cachexia)。脑动脉粥样硬化时因慢性血供不足可致脑萎缩。

2. 废用性萎缩 是由于长期工作负荷减少所致的萎缩。如骨折后肢体长期固定,可导致肌肉和骨骼体积缩小。宇航员重量减轻,麻痹肢体的骨骼体积缩小等也属于此类。废用性萎缩是由于活动减少伴随分解代谢降低,进而对合成代谢产生负反馈调节,使细胞体积缩小。也可能与器官活动停止后神经向心性冲动减少,致使神经调节活动降低有关。

3. 去神经性萎缩 下运动神经元或轴突破坏可引起所支配器官组织的萎缩。例如麻风患者的周围神经受到侵犯时,可导致肢体,尤其是肢体末端部位(包括肌肉、骨骼及皮肤)的明显萎缩。一方面去神经的肌肉不能自由活动易废用,另一方面至少在最初几周,肌肉的合成代谢正常而分解代谢加速。并且神经对血管运动的调节丧失而致局部组织器官的营养不良。

4. 压迫性萎缩 器官或组织长期受压亦可发生萎缩。这种萎缩除由于压迫的直接作用外,尚有营养不良和废用两因素的作用。引起萎缩的压力并不需要过大,关键在于一定的压力持续存在。例如动脉瘤压迫脊椎引起脊椎萎缩,脑膜瘤引起局部颅骨的萎缩,肾盂积水(nephrohydrosis)造成的肾实质萎缩(图 1-2),脑室积水(hydrocephalus)时周围脑组织的萎缩,肝转移性癌结节周围肝细胞的萎缩等。

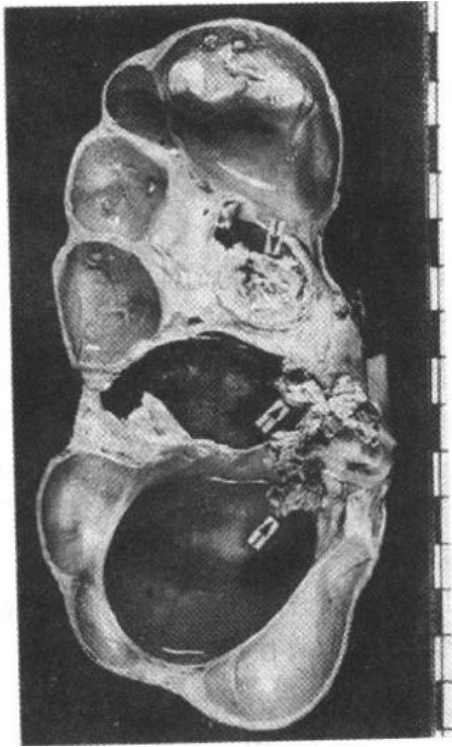


图 1-2 肾压迫性萎缩
肾盂发生肿瘤(↑),致肾盂积水、
扩张,肾实质因而受压萎缩

5. 内分泌性萎缩 内分泌功能紊乱(主要为功能低下)可引起相应靶器官的萎缩。例如垂体损害(Simmond's disease),功能降低,病人的甲状腺、肾上腺和性腺等都萎缩。甲状腺功能低下时皮肤、毛囊和皮脂腺等萎缩。但是当甲状腺功能亢进时,由于机体分解代谢加速,患者可呈现全身性消瘦。

(二) 肥大

细胞、组织和器官的体积增大,称为肥大(hypertrophy)。组织、器官的肥大通常是由于实质细胞的体积增大所致,可伴有细胞数量的增加。由于工作负荷增加引起的肥大称为代偿性肥大(compensatory hypertrophy),由于激素刺激引起的肥大称为内分泌性肥大(endocrine hypertrophy)。肥大的细胞合成代谢增加,功能通常增强。肥大可分为生理性和病理性。应注意肥大的细胞并未发生变性,应与后面讲到的损伤引起细胞变性时的细胞肿大区别。

1. 生理性肥大 生理性肥大的例子有妊娠时子宫的增大。此时子宫可从正常的壁厚 0.4cm,重 100g 增大到壁厚达 5cm,重达 1000g。妊娠子宫的增大以肥大为主(早期也包含有增生)。此时雌激素作用于平滑肌细胞内的雌激素受体,使平滑肌细胞蛋白合成增加,细胞体积增大(内分泌性肥大)。骨骼肌、心肌细胞属于不具有分裂能力的永久性细胞,只能以代偿性肥大来适应负荷的增加。如体力劳动者和运动员的肌肉肥大(彩图 1-1)。

2. 病理性肥大 高血压病时心脏的肥大属于病理性代偿性肥大。为适应外周阻力的增加,心肌细胞发生肥大。幽门狭窄时胃壁平滑肌的肥大,男性尿道阻塞时膀胱壁平滑肌细胞的肥大,晚期肾小球肾炎时残存肾单位的肥大,一侧肾切除后对侧肾的肥大,肝叶切除后肝细胞增生时伴有的肥大等也属此种情况。以往所谓的前列腺肥大,实际上主要

是由于前列腺的腺体和间质增生所致,现在已改称前列腺增生(参见增生)。

细胞肥大的超微结构改变主要是细胞器增多、蛋白合成和微丝增加。因此肥大时细胞的增大并非由细胞水肿所致。肥大细胞蛋白合成增加的机制还未完全清楚。在心脏至少有两个机制参与。一是心肌本身的机械性伸展,通过伸展受体(stretch receptor),刺激RNA和蛋白质合成。二是肌细胞表面受体活化从而改变某些收缩蛋白基因的表达。

代偿性肥大是有限的,负荷超过一定的极限就会使器官功能发生衰竭(失代偿, de-compensation),如心力衰竭。这种情况可能与肥大心肌的血供受到限制,线粒体氧化磷酸化能力有一定限度,或与蛋白合成和降解改变有关。此时在心肌纤维可见多种可逆性损伤,如肌原纤维收缩成分的溶解和消失。

(三) 增生

器官或组织的实质细胞数目增多称为增生(hyperplasia)。增生可致组织、器官的体积增大。实质细胞的增多是通过有丝分裂来实现的,因此实质细胞有分裂能力的器官(肝、子宫、前列腺等)的体积的增大常常是通过增生和肥大共同完成的。而没有分裂能力的组织(心肌、骨骼肌等)仅有肥大。细胞增生常与激素和生长因子的作用有关。增生也可分生理性和病理性。

1. 生理性增生 如青春期女性乳腺上皮和妊娠期子宫平滑肌的增生(激素性增生, hormonal hyperplasia)。

2. 病理性增生 如过量雌激素刺激引起的子宫内膜增生(激素性增生),此类病人子宫内膜癌发生的危险性增高。又如雄激素的代谢产物——二氢睾酮可致使前列腺腺体和间质增生及肥大,导致排尿困难。肝叶切除后,残存肝细胞分裂增生,最后恢复原有肝脏的正常重量(代偿性增生, compensatory hyperplasia)。在创伤愈合过程中,纤维母细胞和血管增生有助于损伤的修复,但增生过度可形成疤痕疙瘩(keloid)。

细胞增生通常为弥漫性,导致相应的组织、器官呈弥漫性均匀增大。但在有关激素的作用下,前列腺、甲状腺、肾上腺和乳腺等增生常呈结节状。这可能是由于这类器官中有的靶细胞对于激素的作用更为敏感。

无论是生理性还是病理性增生,皆由刺激所引起,一旦刺激消除,则增生停止。这是与肿瘤性增生的主要区别之一(详见第五章)。

(四) 化生

一种分化成熟的细胞为另一种分化成熟的细胞所替代的过程称化生(metaplasia)。化生并非由一种成熟的细胞直接转变成另一种成熟的细胞,而是由较幼稚的细胞(上皮的贮备细胞和结缔组织中的未分化间叶细胞)通过增生转变而成,因此化生只出现在具有增生能力的细胞。这种分化上的转向通常只发生在同源的细胞之间,即上皮细胞之间或间叶细胞之间,常常由一种特异性较低的细胞取代特异性较高的细胞。化生主要见于慢性刺激作用下的上皮组织,也可见于间叶组织。其形成机制可能是环境因素引起相关基因的活化和/或抑制所致,部分通过特异基因DNA的去甲基化或甲基化来实现。虽然化生的组织对有害的局部环境因素抵抗力增加,但失去了原有正常组织的功能,局部的防御能力反而削弱。更为重要的是,化生是一种异常的增生,可发生恶变。

1. 上皮细胞的化生 以鳞状上皮化生(squamous metaplasia, 鳞化)最为常见。如慢

性宫颈炎时子宫颈管的柱状上皮化生为鳞状上皮;长期吸烟者气管和支气管粘膜的假复层纤毛柱状上皮鳞化;涎腺、胰腺导管和胆管结石时的柱状上皮鳞化(图 1-3);肾盂膀胱结石时的移行上皮鳞化等。维生素 A 缺乏时,在鼻粘膜、支气管、尿道、泪腺和唾腺上皮都可出现鳞化。鳞化是正常不存在鳞状上皮的器官组织发生鳞状上皮癌的结构基础。鳞

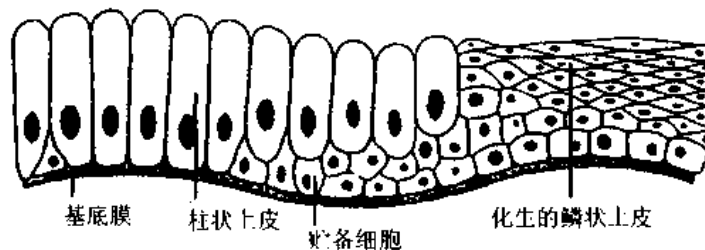


图 1-3 柱状(腺)上皮的鳞状上皮化生形态发生图解

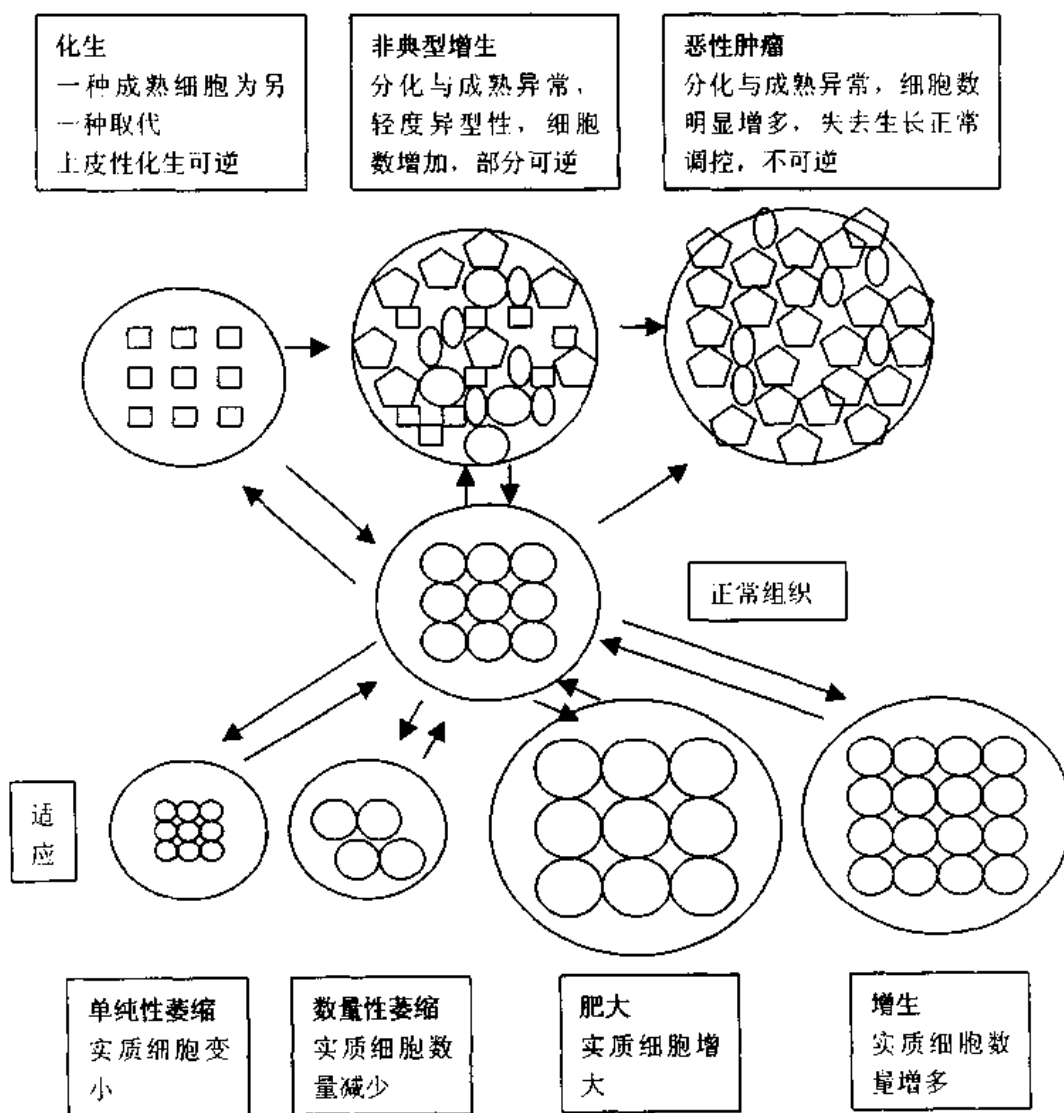


图 1-4 细胞生长和分化的异常小结

注意在同一情况下可能出现几种异常,如增生和肥大可以出现在同一组织,单纯性和数量性萎缩常同时出现。非典型增生和肿瘤见第五章相关内容

状上皮有时也可以化生为腺上皮,例如 Barrett 食管就是食管的鳞状上皮为柱状上皮所取代,在此基础上可发生食管的腺癌。

腺上皮化生的例子如发生于慢性胃炎胃粘膜的肠上皮化生(intestinal metaplasia, 肠化)(彩图 1-2)和假幽门腺化生(详见第八章)。

2. 间叶组织的化生 化生亦可发生于间叶组织。在正常不形成骨的部位,纤维母细胞可转变成骨母细胞或软骨母细胞,形成骨或软骨。这类化生多见于局部受损伤的软组织(如在骨化性肌炎)以及一些肿瘤的间质。

上皮组织的化生,在原因消除后可恢复。但骨或软骨化生则不可逆。

图 1-4 总结了几种适应性改变。

二、细胞老化

个体的生命过程一般经过发育、成熟、衰老和死亡几个阶段。机体成熟后,随着年龄的增大,几乎所有的器官系统均发生生理功能和组织结构的退行性改变。这种退行性改变一般统称为老化(aging)或衰老(senescence)。

细胞的老化(cellular aging)是个体老化的基础,表现在许多细胞功能的降低和组织形态学的改变。老化细胞在代谢和功能方面表现为线粒体氧化磷酸化功能减弱、核酸和蛋白质(结构蛋白质、酶、细胞受体和转录因子等)合成减少、摄取营养物质的能力降低和 DNA 修复功能减弱等。在形态学上表现为细胞核不规则、异常分叶、线粒体空泡化、内质网减少、高尔基器扭曲和脂褐素沉积等。

人们从基因、代谢和器官水平来解释细胞的老化过程,但迄今没有公认的学说。老化时钟和代谢遗传损害积累学说是两种主要的学说,在此介绍。

(一) 老化时钟

实验证明正常组织细胞在体外培养的条件下的分裂能力是有限的。经过一定次数的传代培养后便会死亡,而培养的肿瘤细胞是永生的。正常人成纤维母细胞在培养条件下可进行 60 次的群体倍增,而早老性常染色体隐性遗传病——Werner 综合征病人的纤维母细胞只有 20 次。上述现象提示细胞的增殖次数是由基因组中计时器即老化时钟(aging clock)所控制的。

端粒和端粒酶的发现证实了老化时钟的存在。端粒(telomeres)是位于真核细胞线性染色体末端的一种特殊结构,由端粒染色体末端 DNA 和末端 DNA 结合蛋白构成的复合物(图 1-5)。端粒

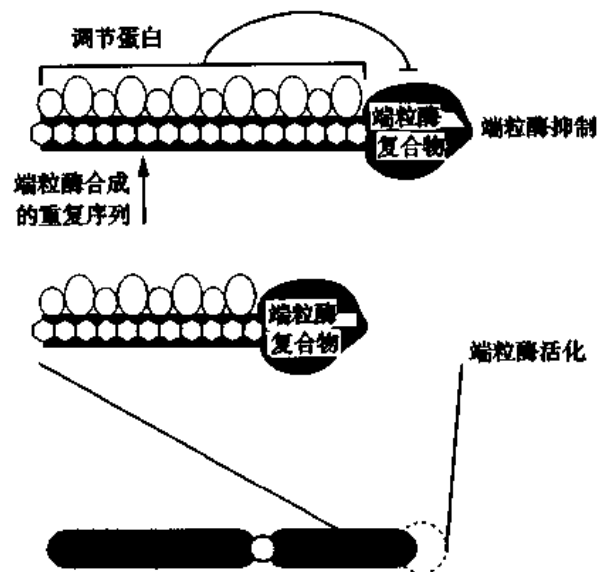


图 1-5 端粒和端粒的长度由端粒酶活性调节的机制

图下方为染色体,其短臂的末端有重复 DNA 序列,称为端粒(上)。端粒酶位于端粒的末端。活化的端粒酶可以加上重复的端粒序列和调节蛋白(中),调节蛋白又可反过来抑制端粒酶的活性(采自 Robbins pathological basis of disease, 6th, 1999, 经授权引用)

的作用是保护基因组的完整性,防止染色体的融合、丢失和降解。端粒 DNA 的主要成分是富含鸟嘌呤的简单串联重复序列(TTAGGG),可重复长达 10kb 以上。端粒结合蛋白具有序列特异性,保护端粒 DNA 免受化学修饰和核酸酶的作用。端粒的长短与细胞的“年龄”呈反相关,细胞越老,端粒越短,反之亦然。端粒长度的维持是通过端粒酶(telomerase)作用来实现的。端粒酶以自身含有的 RNA 作为模板合成和补充端粒的长度,具有逆转录酶活性,是一种 RNA 依赖的 DNA 聚合酶。在正常情况下,生殖细胞(germ cells)和干细胞(stem cells)中存在有端粒酶的活性,而在其他细胞中则不能检测出端粒酶的活性。随着体细胞的分裂,端粒逐渐缩短,细胞走向老化。而在肿瘤细胞中端粒酶则再度活化,细胞无休止地分裂繁殖。

(二) 代谢产物累积,遗传物质损伤和老化

细胞寿命除了受老化时钟控制外,也受细胞损伤和修复之间平衡的影响。代谢产物如氧自由基的大量产生,或者抗氧化防御机制活性的降低,使生物大分子遭受氧化损伤,从而引起细胞生理功能受损,细胞发生老化。

细胞内代谢产物和外环境毒性物质经常引起 DNA 的损伤。在正常情况下,绝大多数损伤可由完整的 DNA 损伤修复系统得以修复。DNA 损伤修复机制的先天或后天的缺陷,随着年龄增大其修复合性的降低以及不能被修复的损伤的累积均可使细胞内遗传物质缺陷日益增多,引起细胞老化。

第二节 细胞、组织的损伤

一、细胞、组织损伤的原因

造成细胞和组织损伤的原因很多,大致可分为以下几大类:

(一) 缺氧

缺氧或低氧(hypoxia)是导致细胞和组织损伤最常见和最重要的原因之一。缺氧时,细胞内氧化磷酸化过程障碍,从而引起代谢、功能和结构的变化。缺氧大致有三方面的原因:①血管性疾病或血栓导致动脉血流和静脉引流障碍,使血供减少或丧失(缺血, ischemia);②心肺功能衰竭导致血的氧合不足;③血液携带氧的能力降低或丧失,如贫血、CO 中毒等。

(二) 化学物质和药物因素

化学物质和药物是细胞适应、损伤和死亡的重要原因。实际上所有的化学物质和药物都可以引起细胞的适应、损伤和死亡。甚至像葡萄糖这样的物质也是如此,如果浓度过高则可破坏细胞的渗透环境而引起细胞损伤或死亡。体内的某些代谢产物,如尿素及自由基等,亦可成为内源性化学性致病因素。

(三) 物理因素

机械性因素、高低温、气压改变、电离辐射、激光、超声波、微波和噪声等都可引起范围广泛的细胞和组织损伤。

(四) 生物因素

生物因素主要包括病毒、立克次体、细菌、霉菌和寄生虫等,它们引起细胞、组织损伤的机制不同。多数细菌通过其内、外毒素或分泌的酶造成细胞损伤。有些细菌可以导致机体的变态反应而造成细胞和组织损伤。病毒通过整合入宿主 DNA 扰乱细胞功能、通过复制繁殖破坏细胞或通过免疫反应对细胞造成损伤。寄生虫除了其分泌物及代谢产物的毒性作用和免疫反应外,还可因虫体的运动造成机械性损伤。

(五) 免疫反应

免疫反应可造成细胞损伤。如对外来抗原的变态反应和对某些自身抗原的自身免疫反应。先天性或后天性免疫缺陷不直接造成组织和细胞的损伤,但由于机体的免疫功能下降,很易遭受外来病原体的侵袭而致病。

(六) 遗传性缺陷

染色体畸变和基因突变可引起细胞代谢、功能和结构的改变。表现为肉眼可见的先天性畸形,或仅表现为蛋白结构和功能的改变,包括受体数目或功能、酶活性的改变等,也可表现为对某些疾病的遗传易感性(genetic predisposition)。

(七) 营养失衡

食物中缺乏某些必需的物质,如蛋白质、维生素、微量元素等可引起相应的病变。相反,营养过剩也可引起疾病,例如过多地摄入维生素 D 可致肾、心、主动脉等器官出现钙质沉积。食物中动物脂肪过多可致肥胖症和动脉粥样硬化,并且增加对许多疾病如糖尿病的易感性。

(八) 其他

内分泌因素、衰老、心理和社会因素也可致细胞组织的损伤。不良的社会——心理——精神刺激是现代社会中日益受到重视的致病因素,由这种思想、情感障碍引发细胞损伤所形成的疾病称为心身疾病(psychosomatic disease)。医学模式从生物医学模式向生物心理社会医学模式(biopsychosocial medical model)转变充分说明了这一点。例如心理——精神障碍是原发性高血压、消化性溃疡、冠心病和植物神经功能紊乱等的一个重要发病因素,甚至也可成为潜在恶性肿瘤临床发作的重要因素。一些目前用形态学方法未能发现细胞、组织形态学改变的疾病如神经官能症(neurosis)、精神病(psychosis)等,其分子水平已有改变。

在对患者原有疾病进行诊断、治疗时,由于诊治过程本身继发的伤害属于医源性疾病(iatrogenic disease)。医生在临床工作中要注意防范。

二、细胞、组织损伤的机制

各种原因引起的细胞、组织损伤的分子机制相当复杂。不同原因引起细胞死亡的机制不尽相同,不同类型和不同分化状态的细胞对同一致病因素的敏感性也不一样。细胞对不同损伤因子作出的反应决定于损伤因子的类型、作用的持续时间和损伤因子的轻重程度。受损伤的细胞的最终结局因细胞类型、细胞所处状态和其适应性大小的不同而有差异。各种原因引起的细胞损伤的主要生化机制包括:①ATP 的大量消耗而合成减少;②氧自由基的产生;③细胞钙动态平衡的破坏,使胞浆内钙离子浓度的增高;④线粒体膜的不可逆损害,最终导致细胞的损害。本章主要阐述缺氧损伤机制,自由基介导的损伤和

化学损伤机制,其他将在相关章节中介绍。

(一) 缺血和缺氧损伤机制

氧在细胞损伤中发挥中心作用。急性缺氧性损伤所引起的改变在人类、动物和细胞培养系统已进行了广泛的研究,其主要过程见图 1-6。

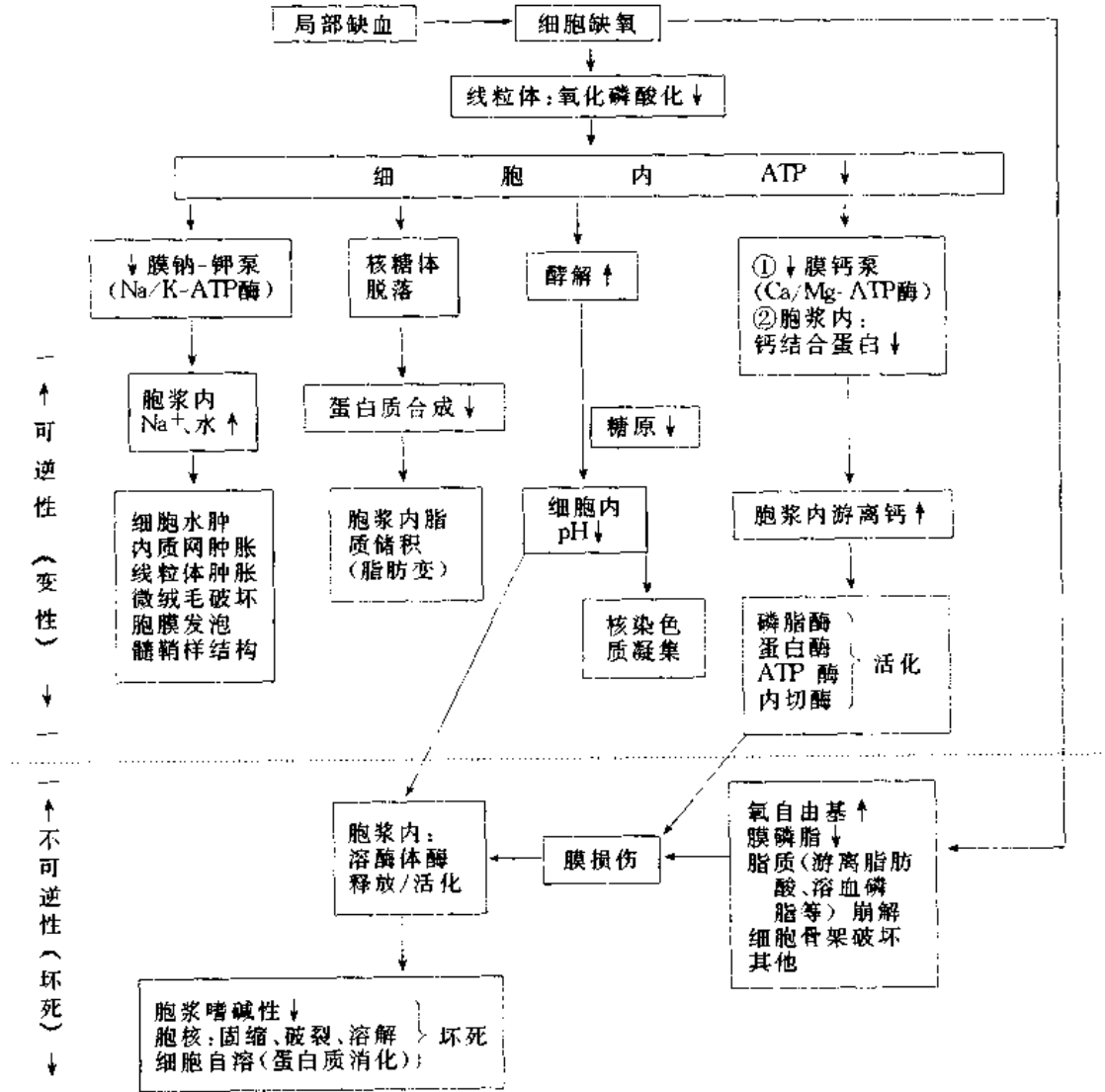


图 1-6 细胞缺血-缺氧性损伤的发生机制

1. 可逆性损伤 缺氧首先引起线粒体氧化磷酸化过程障碍,ATP 生成减少。ATP 的减少引起一系列改变。首先是细胞膜的 ATP 酶活性降低,钠泵功能降低以至衰竭。钠在细胞内蓄积,而细胞内钾外流,经过渗透平衡细胞内水分增加。另外,损伤发生后细胞成分降解,细胞内小分子数目增加也促使水分进入细胞,导致急性细胞水肿。其次,ATP 减少和 AMP 增加使磷酸果糖激酶活性增加,糖酵解作用增强,从而使细胞从糖原获得 ATP 以满足能量需要。在组织学上,可用 PAS 染色证实糖原的迅速减少。糖酵解的增加伴随乳酸和无机磷在细胞内堆积,使细胞内 pH 降低。

上述现象的结果是使核糖体从粗面内质网上脱落,多聚核糖体解聚成单体。如果缺

氧持续存在,细胞膜通透性增加,细胞内游离 Ca^{2+} 浓度增加,在正常生理条件下,胞浆内游离 Ca^{2+} 浓度相当低($<0.1\mu\text{mol}$),而细胞外 Ca^{2+} 浓度则为 1.3mmol 。绝大多数细胞内 Ca^{2+} 存在于线粒体和内质网。上述细胞内外 Ca^{2+} 浓度差的维持有赖于 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶的活性。在缺氧和某些毒素引起的细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高是由于 Ca^{2+} 内流的净增加和线粒体、内质网 Ca^{2+} 的释放。 Ca^{2+} 浓度的持续升高则由于细胞膜通透性的非特异增高所致。胞浆内 Ca^{2+} 浓度的增高可活化多种酶如磷脂酶(phospholipases)、蛋白酶(proteases)、ATP 酶和核酸内切酶(endonucleases)。同时细胞内 Ca^{2+} 过高引起细胞骨架的改变,细胞表面微绒毛消失,并有小泡形成。膜性脂质结构的变性形成髓鞘样结构(myelin figures)(图 1-7)。所谓髓鞘样结构是指细胞质膜和/或细胞器膜脂质片段的螺旋状或同心圆层状卷曲。髓鞘样结构可存在于细胞内或细胞外。此时细胞核改变可不明显,线粒体形态基本正常,或轻度扩张或轻度致密,内质网扩张(图 1-8),整个细胞显著肿胀。如果缺血改善,上述所有改变都是可逆的。但是,缺血持续不解除,则发生不可逆性损伤。

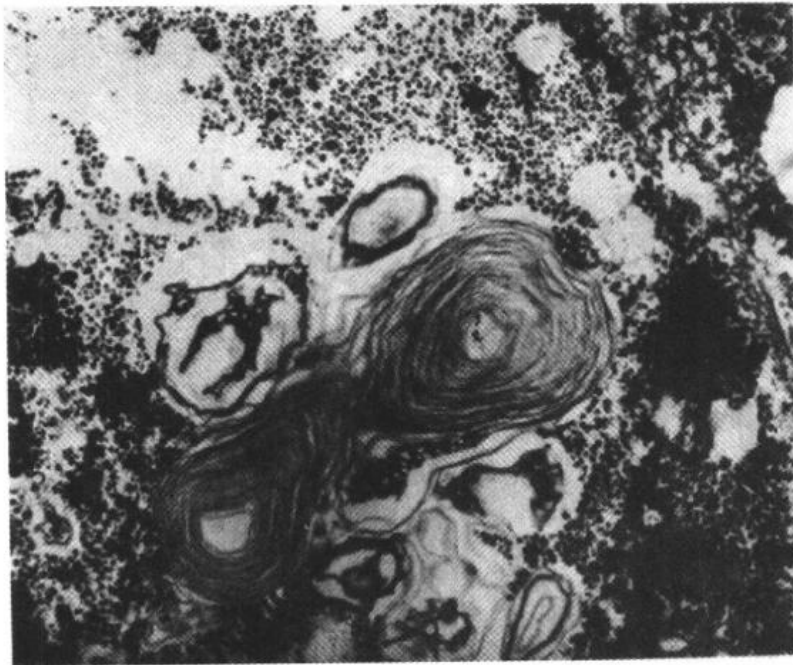


图 1-7 髓鞘样结构
× 8800

缺血的本质是氧和营养物质供给不足或缺乏,但细胞缺血(ischemia)和缺氧(hypoxia)是两个并不完全相同的概念。缺氧时虽然有氧氧化作用消失,而通过糖酵解仍能产生能量。但缺血时除早期存在糖酵解供能外,由于血流中断,原先糖酵解的底物消耗完后新的底物不能供给。并且代谢产物不能随血流运走,抑制酵解功能。因此在缺血中后期能量产生几乎停止。缺血所致的损伤要较缺氧来得快。

2. 不可逆性损伤 线粒体损害可能是不可逆性细胞损伤的最可靠的早期表现之一。此时形态学上表现为线粒体肿胀、畸形短、稀疏、甚至消失(图 1-9)。在极度肿胀时,线粒

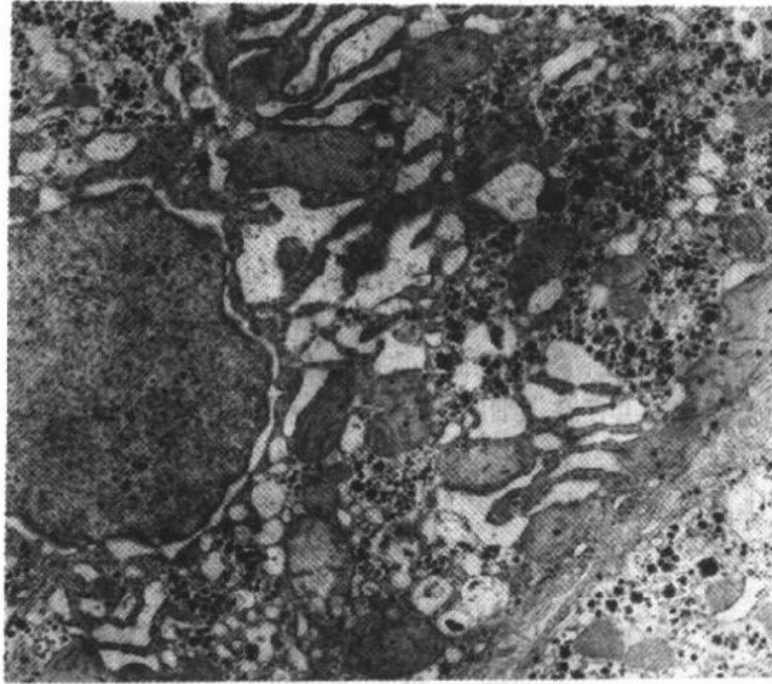


图 1-8 肝细胞粗面内质网扩张
×24000

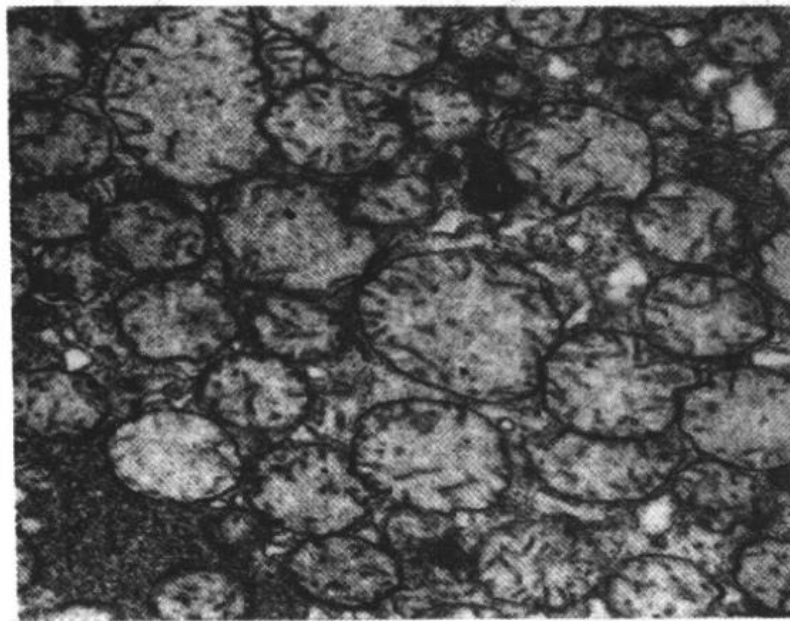


图 1-9 线粒体肿胀
×20000

体可转化为小空泡状结构(图 1-10)。基质内可出现富含钙的无定形致密小体。这种线粒体已完全丧失氧化磷酸化的功能。

当溶酶体膜破损时,释放出大量酸性水解酶。随着细胞 pH 值的下降,这些酶的活性增高,对细胞进行自身消化,导致整个细胞结构的进行性解体,这一过程称为自溶(autoly-

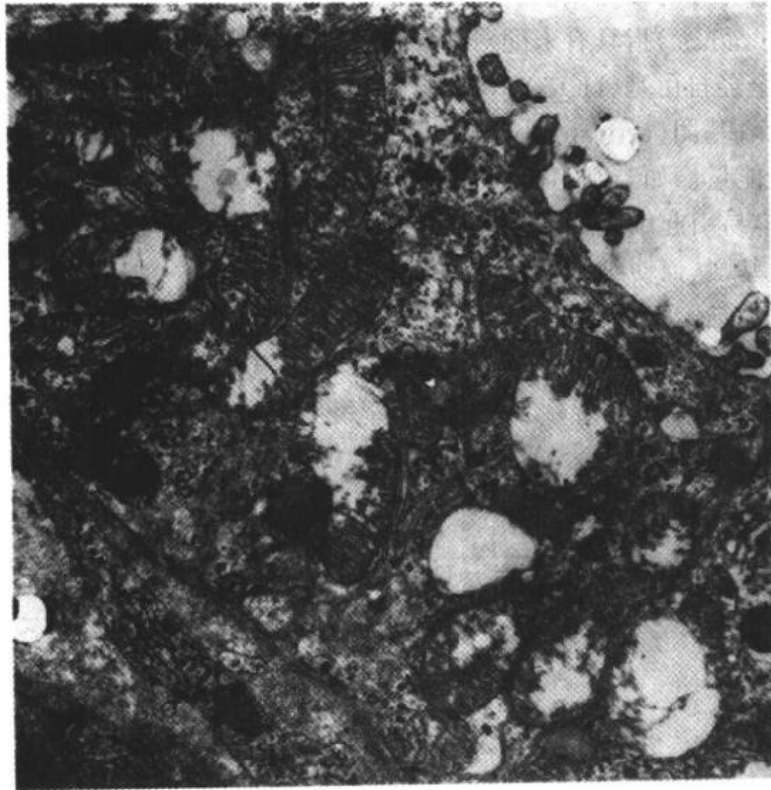


图 1-10 肾小管上皮细胞线粒体部分空泡变
×20000

sis)。

在细胞自溶过程中,细胞器进行性降解。细胞内酶漏出到细胞外,继而进入血液。测量血中某些酶含量的变化可以推测细胞损伤的严重程度,如血清中谷氨酸-丙酮酸转氨酶(SGPT)含量的高低可反映肝细胞的损伤程度,血清中的肌酸磷酸激酶(CPK)的浓度改变可用来诊断心肌梗死。相反,间质中的大分子也可进入细胞内。最后死亡的细胞大多以髓鞘样结构的形式存在。

如前所述,细胞从缺氧开始到由溶酶体酶所致的自溶是一个连续的过程。但是细胞损伤进展过程中出现的两种现象是不可逆损伤的特征,一是线粒体功能异常不能恢复,二是膜功能的严重紊乱。目前认为不可逆性损伤的最早期改变是细胞容积调节功能丧失、细胞膜对细胞外大分子的通透性增加和超微结构水平可见细胞膜缺陷。细胞膜的损害与以下四方面的因素有关:①膜磷脂的进行性丧失:缺血使细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,激活内源性磷脂酶,磷脂降解加速。同时缺氧使 ATP 依赖的再酰基化作用减弱或磷脂的再合成降低;②细胞骨架异常:缺血引起细胞肿胀,使细胞膜与细胞骨架成分解离。从而使细胞膜易于扭曲和破裂。同样胞浆内 Ca^{2+} 浓度增高也可活化蛋白酶,使细胞骨架蛋白降解;③毒性氧自由基作用;④脂降解产物:磷脂降解产物又对生物膜产生有害作用。

不论引起膜损伤的机制如何,钙流入细胞内是细胞死亡形态改变的重要介质。缺氧所致细胞膜完整性破坏时细胞内外 Ca^{2+} 浓度差减小甚至消失。生物膜损伤是致死性细胞损伤的关键环节。

(二) 自由基介导的细胞损伤

自由基(free radical)指具有未配对外层电子的化学基团。主要包括羟自由基(OH[·])、超氧离子(O₂^{·-})、全羟自由基(HO₂[·])、CCl₃[·]自由基和不属于自由基的过氧化氢(H₂O₂)。前三者叶称为活性氧基团(activated oxygen species)。由于构像不稳定,自由基极易与周围分子反应释放出能量。如与细胞内的有机物或无机物反应,特别是与生物膜和核酸的关键分子反应,更容易引起细胞损伤。自由基还可引发自身裂解反应,即与其反应的分子本身可转变成自由基,从而使细胞损伤链进一步放大。

自由基可以是细胞正常代谢的产物,也可由外源性因素产生。自由基一旦形成以后,一方面可自发裂解而丧失作用,另一方面体内各种抗氧化物如维生素、谷胱甘肽和 D-青霉胺(D-penicillamine)可消除其毒性作用。超氧化物很不稳定,可自发裂解,在超氧化物歧化酶(superoxide dismutases, SOD)催化下其裂解速度明显加快(图 1-11)。

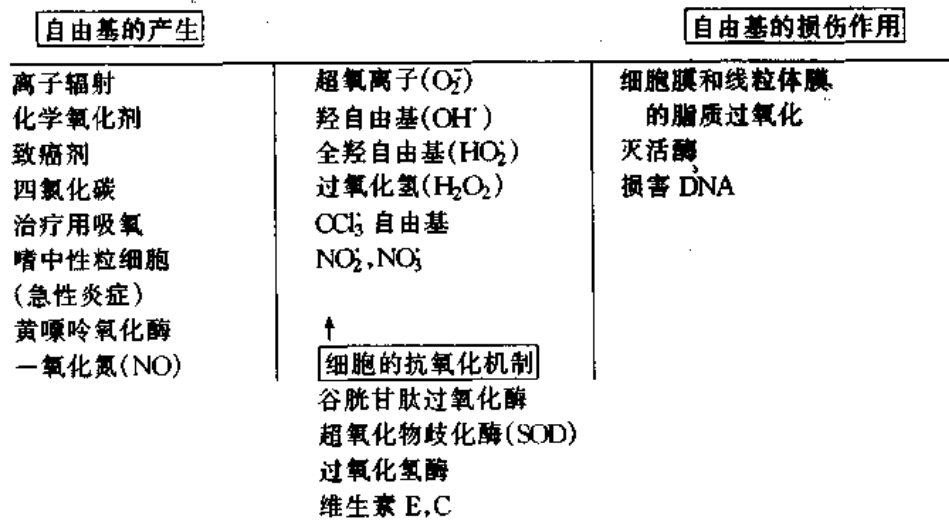


图 1-11 自由基与细胞损伤

自由基引起的细胞组织损伤主要涉及以下四个反应:①生物膜的脂质过氧化作用,攻击不饱和脂肪酸中的双键,引起膜通透性的增加;②非过氧化作用的线粒体损伤,其作用类似缺氧性线粒体损伤,使线粒体功能丧失;③DNA 损伤,自由基与 DNA 中胸腺嘧啶反应,引起单链断裂。这种损伤可引起细胞死亡或恶性转化;④蛋白质的交连,作用于蛋白质中的巯基形成二硫键,引起酶活性的丧失(图 1-11)。在许多病理情况如缺血再灌注损伤、化学性和辐射损伤、氧和其他气体中毒性损伤、衰老、吞噬细胞的杀菌作用、炎性损伤和巨噬细胞杀肿瘤作用等,自由基,尤其是活性氧基团起着重要的作用。

(三) 化学损伤机制

化学物引起细胞损伤主要涉及以下两个机制之一。

1. 直接与某个(些)关键分子结合 氯化汞中毒时,汞与细胞膜和其他蛋白质的巯基结合,从而引起膜通透性的增高和 ATP 酶依赖膜转运的抑制。许多抗癌药物和抗生素都通过直接的细胞毒作用而引起细胞损伤。

2. 代谢活化 绝大多数化学品本身并无生物毒性,但进入体内后在肝滑面内质网细胞色素 P₄₅₀混合功能氧化酶的作用下,转变成具有反应毒性的代谢产物。这种代谢产物

虽然有部分可直接与膜蛋白和脂质进行共价结合,但最重要的机制还是经代谢所形成的自由基的细胞损伤。

三、细胞、组织损伤的形态学改变

较轻的细胞损伤是可逆的,其形态改变通常称为变性。严重的细胞损伤是不可逆的,最终引起细胞的死亡。

(一) 变性

变性(degeneration)是指细胞或细胞间质受损伤后因代谢发生障碍所致的某些形态学改变。表现为细胞浆内或细胞间质内有各种异常物质或者过多的正常物质的蓄积,一般伴有功能下降。细胞内的变性是可逆的,细胞间质的变性是不可逆的。

1. 细胞水肿(cellular swelling)或称水变性(hydropic degeneration) 是细胞损伤的早期形态表现。好发于肝、心、肾等脏器实质细胞。产生的原因主要是缺氧、感染和中毒。其机制是离子和水的细胞内外平衡失调。如缺氧时线粒体受损,使得 ATP 生成减少,细胞膜 Na^+/K^+ 泵功能发生障碍,导致细胞内 Na^+ 和水增多。

病理变化:肉眼观,发生细胞水肿的脏器体积增大,包膜紧张,切面隆起,边缘外翻。色较苍白而无光泽,似沸水烫过。光镜下可见弥漫性细胞肿大,肿胀的细胞浆内出现许多细小红染颗粒。在病毒性肝炎和四氯化碳中毒时,肝细胞胞浆异常疏松透亮,胞体肿大似气球,称气球样变(ballooning change)(彩图 1-3)。电镜下胞核正常,胞浆内的内质网和线粒体肿胀呈囊泡状(图 1-12)。

2. 脂肪变 实质细胞内脂肪的异常蓄积称脂肪变(fatty change)。脂滴的主要成分为中性脂肪(甘油三脂),也可有磷脂和胆固醇等。细胞内的脂滴在常规 HE 制作过程中,被脂溶剂溶解而残留境界清楚的空泡(图 1-13、参见彩图 3-1)。电镜下可见脂滴为有膜包绕的圆形小体,称为脂质小体。这些小体可逐渐融合变大形成光镜下所见的脂滴。脂肪变常见于肝脏,也可发生于心肌、肾脏和其他器官。轻度脂肪变对细胞功能一般没有影响,其病变可逆。

HE 切片中细胞胞浆呈空泡化除见于脂肪变外,还常见于糖原沉积和细胞水肿。因此需经特殊染色以鉴别之。如 PAS 染色阳性可明确为糖原沉积。确定脂肪可用冰冻切片及苏丹Ⅲ染色,脂滴呈橘红色。若用饿酸染色则呈黑色。既无脂肪又无糖原则空泡状胞浆很可能是水分蓄积(细胞水肿)。

(1)肝脂肪变:肝脏是脂质代谢的主要器官,因此肝脂肪变最常见。肉眼观:中重度的肝脂肪变(脂肪肝),肝脏体积增大,边缘钝,色淡黄,质软,比重轻,切面有油腻感。镜下,核周可见许多小空泡,以后融合成大空泡,将核挤到细胞一边,酷似脂肪细胞,并可彼此融合成大小不一的脂囊(图 1-13)。脂肪变在肝小叶内的分布与病因有一定的关系。如慢性肝淤血时,小叶中央区缺氧较重,故脂肪变首先发生于该区(彩图 3-1)。妊娠急性脂肪肝时,脂肪变也以小叶中央区肝细胞为明显。磷中毒常是小叶周边带肝细胞受累,这可能是此区肝细胞对磷中毒更为敏感的缘故。严重的中毒和传染病时脂肪变常累及全部肝细胞。

肝脏脂肪变时,在临床上肝轻度肿大,表面光滑,可有轻度压痛和肝功能异常,称为脂

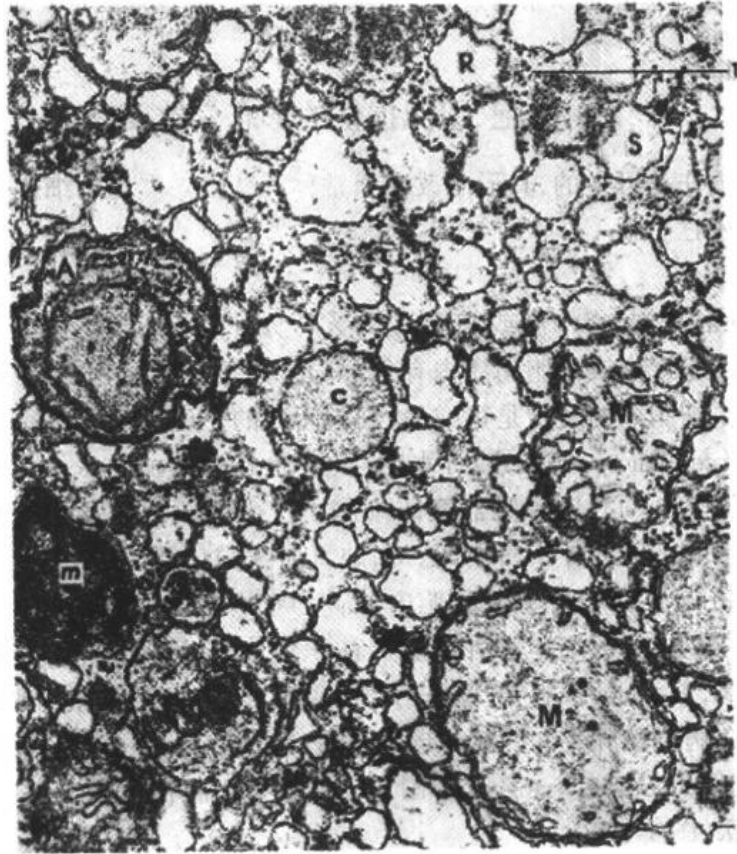


图 1-12 肝细胞水肿

线粒体(M)及其嵴(→)、滑面内质网(R)和胞质体(C)皆明显肿胀扩张呈囊泡样扩张,核糖体(l)由粗面内质网(R)的被膜处脱落,并见自噬溶酶体(A),其中含有被噬的蜕变腺体粒和髓鞘样结构(m),后者来自自噬溶酶体中被消化的膜磷脂。大鼠实验性毒伞素中毒×32000(采自 Sandritter 和 Thomas,1979)

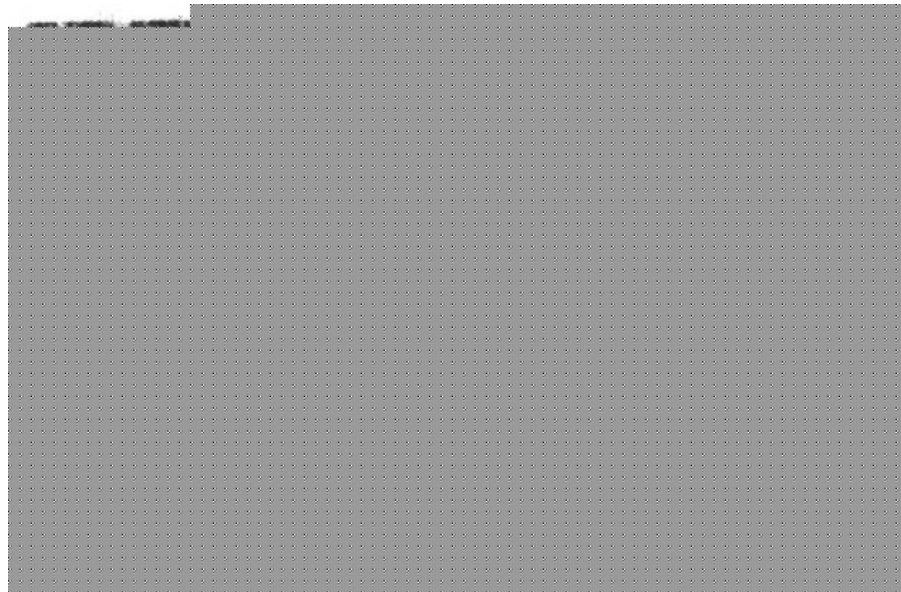


图 1-13 肝细胞脂肪变

显示肝细胞内脂肪滴(空泡)由小而多,由小而大以至彼此融合成脂囊(左下插图)的发展过程(酒精性肝病)

肪肝(hepatic steatosis, fatty liver)。肝脂肪变是可逆性变化,原因消除后病变可消退,但如进一步发展,严重者可致肝硬化。

许多原因可引起脂肪肝,在工业化国家以酗酒引起者为最常见。蛋白营养不良、糖尿病、肥胖和肝毒素等都可引起脂肪肝。在我国,酗酒引起脂肪肝的比例在逐渐增高。

血液中的脂肪酸进入肝细胞浆后,经多条途径代谢(图 1-14),其中任何一条途径的异常均可导致肝脂肪变的发生。例如:①肝细胞胞浆内脂肪酸增多:高脂饮食或身体皮下、大网膜等处的脂肪组织大量分解(如营养不良时)可致血液脂肪酸增多;机体缺氧所致肝细胞糖酵解过程生成的乳酸可转化为多量脂肪酸;肝细胞内脂肪酸也可因氧化功能下降而相对增多;②酗酒:酗酒可致 α 磷酸甘油增多而促进甘油三酯的合成;③缺氧、营养不良(如蛋白缺乏、饥饿和糖尿病等)和肝脏毒性物质(四氯化碳等)使载脂蛋白减少,进而脂蛋白形成减少,甘油三酯蓄积于肝细胞胞浆内。

(2)心肌脂肪变:有灶性和弥漫性两型。灶性心肌脂肪变常发生于心内膜下及乳头肌处,多见于左心室。脂肪变的黄色条纹与未受侵犯的红色心肌相间排列,构成状似虎皮的斑纹,故有“虎斑心”之称。这种分布可能与乳头肌内的血管分布有关。黄色条纹相当于血管末梢分布区,因缺血缺氧程度重,病变明显。而近血管供应区则缺氧程度轻,病变轻或无病变。灶性心肌脂肪变可见于长期中等程度的缺氧。弥漫性心肌脂肪变常侵犯两侧心室,心肌呈弥漫性淡黄色。中毒和严重缺氧可引起弥漫型改变。白喉型中毒性心肌炎属弥漫型脂肪变的典型改变。镜下,脂肪滴常位于心肌细胞核附近,较细小,排列呈串珠状。

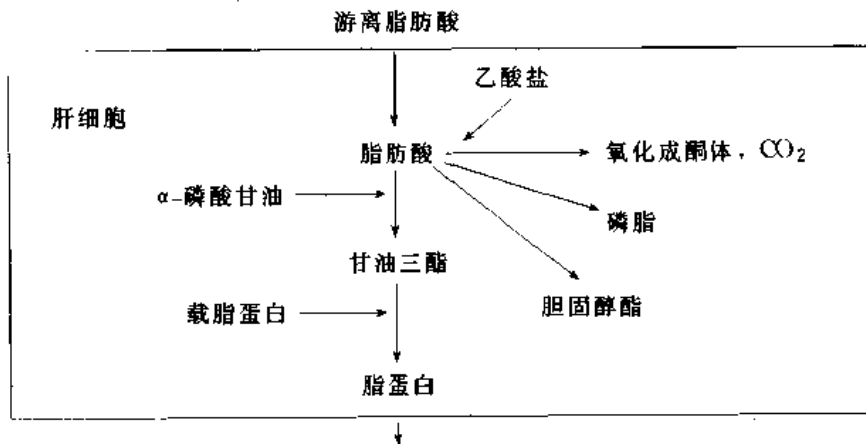


图 1-14 脂肪酸在肝细胞中的代谢

心肌脂肪变与心肌脂肪浸润(fatty infiltration)不同,后者系指心外膜下有过多的脂肪,并向心肌内伸入。心肌因受伸入脂肪组织的挤压而萎缩并显薄弱。病变常以右心室,特别是心尖区为严重。心肌脂肪浸润多见于高度肥胖者或饮啤酒过度者,大多无明显症状,严重者可因心衰而猝死。

(3)肾小管上皮脂肪变:肾脏可稍增大,颜色淡黄,切面肾皮质增厚。镜下,脂滴主要沉积于近曲小管上皮细胞的基底部。严重病例远曲小管也可受累。肾小管上皮脂肪变主要是由于原尿脂蛋白含量增高和/或肾小管上皮重吸收脂蛋白增多所致。严重的病变可影响肾小管的重吸收功能。

3. 玻璃样变 玻璃样变(hyaline change),又称玻璃样变性或透明变性(hyaline degeneration),是指细胞内、血管壁和结缔组织内出现均质、红染的毛玻璃样半透明蛋白质蓄积。不同部位的病变只是HE染色相似,而其病因、发病机制、功能意义和玻璃样物质的化学成分各不相同。

(1)血管壁的玻璃样变:最常见于高血压病人的肾、脑、脾及视网膜等处的细动脉。病变的细动脉失去正常结构,而被红染、均质的玻璃样物质所替代(彩图1-4)。此时管壁增厚、变硬,管腔狭窄甚至闭塞,故称细动脉硬化。可导致该器官的缺血。糖尿病时也常见全身动脉硬化,特别是肾脏。

(2)结缔组织玻璃样变:常见于纤维疤痕组织、纤维化的肾小球及动脉粥样硬化的纤维斑块等处。肉眼观:病变组织呈灰白半透明,质地致密坚韧,弹性消失。镜下,见结缔组织中的纤维细胞和血管均减少,胶原纤维变粗,彼此融合而失掉纤维性状,形成均质红染的梁状或片状结构(彩图1-4)。

(3)细胞内玻璃样变:这种改变可见于许多疾病。例如肾炎或其他疾病时肾近曲小管上皮内出现的大小不等的圆形红染小滴。这种小滴是肾小管上皮重吸收经肾小球滤过的血浆蛋白,在上皮内融合成玻璃样小滴(彩图1-4)。这种蛋白颗粒最终可与溶酶体融合,形成吞噬溶酶体而被消化。酒精性肝病时,肝细胞浆内出现的Mallory小体(彩图8-5)和浆细胞内的Russell小体也属细胞内玻变。Mallory小体可能是异常聚集的中间丝。Russell小体是积聚在扩张的粗面内质网内的免疫球蛋白。

4. 淀粉样变(amyloid change) 是指在细胞外间质内出现淀粉样蛋白沉着物的一种病变。淀粉样物质为结合粘多糖的不同蛋白质,遇碘时被染成赤褐色,再加硫酸则呈蓝色,与淀粉遇碘时的反应相似,故由此得名为淀粉样物质。此物质沉积于细胞间、小血管基底膜下或沿网状纤维支架分布。在HE切片上淀粉样物质染成淡红色均质状(图1-15)。电镜下为非分支的原纤维构成的网,这种原纤维长度不一,宽度为7.5~10nm。除原纤维外,还含有由正常血清 α -球蛋白构成的非纤维性五角形物质和硫酸肝素。刚果红染色呈橘红色,在偏光显微镜下呈绿色双折光。

由淀粉样物质引发的疾病称为淀粉样物质沉积症(amyloidosis)。淀粉样物质沉积症

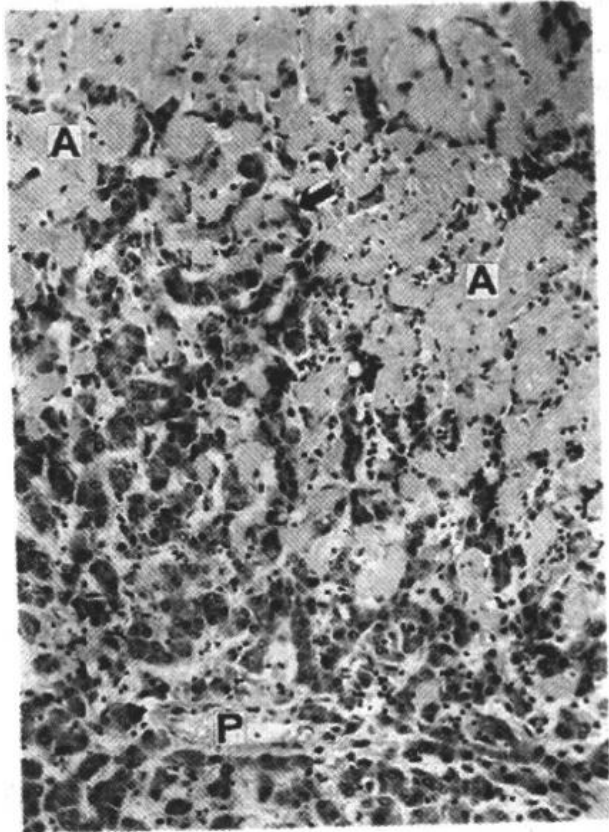


图1-15 肝淀粉样变

图左上和右中上的浅淡均质区域(A)是蓄积于肝间质(血管内皮下方基底膜内的淀粉样物)。→示因受淀粉样物压迫而萎缩的肝细胞索,P为汇管区

可分为原发性和继发性,以及全身性和局灶性。原发性全身性病例的淀粉样物质的前体为免疫球蛋白的轻链,见于多发性骨髓瘤和B细胞肿瘤。继发性全身性者的淀粉样物质是一种肝脏合成的非免疫球蛋白的蛋白质(淀粉样相关蛋白),常继发于慢性炎症,如慢性结核病、慢性化脓性骨髓炎、类风湿关节炎和某些恶性肿瘤,如Hodgkin淋巴瘤。继发性的局灶性淀粉样物质沉积症见于Alzheimer病的脑、甲状腺髓样癌组织和Ⅱ型糖尿病的胰岛等。因此淀粉样物质是一类形态学和特殊染色反应相同,而化学结构不同的异质物质。其沉积的机制也不同。

5. 粘液样变(mucoïd change) 又称粘液样变性(mucoïd degeneration)。是指间质内有粘多糖(透明质酸等)和蛋白质的蓄积。常见于间叶组织肿瘤、风湿病、动脉粥样硬化和营养不良时的骨髓和脂肪组织等。镜下,间质疏松,有多突起的星芒状纤维细胞散在于灰蓝色粘液样基质中。甲状腺功能低下时,可能是由于甲状腺素减少所致的透明质酸酶活性减弱,使含有透明质酸的粘液样物质以及水分蓄积于皮肤及皮下的间质中,形成粘液性水肿(myxedema)。借助alcian blue等染色,粘液样变可与分泌上皮产生的粘液(mucin)区别。

6. 病理性色素沉着 有色物质(色素,pigment)在细胞内、外的异常蓄积称为病理性色素沉着(pathologic pigmentation)。沉着的色素主要是由体内生成的(内源性色素),包括含铁血黄素、脂褐素、胆红素和黑色素等。随空气吸入肺内的碳尘和纹身时注入皮内的着色物质等属于外源性色素沉着。

(1)含铁血黄素(hemosiderin):含铁血黄素是血红蛋白代谢的衍生物。红细胞或血红蛋白被巨噬细胞吞噬后,通过溶酶体的消化,来自血红蛋白的 Fe^{3+} 与蛋白形成电镜下可见的铁蛋白微粒,若干铁蛋白微粒聚集成为光镜下可见的大小形状不一的金黄色或棕黄色颗粒,具有折光性(彩图1-5)。含铁血黄素通常见于有红细胞破坏的骨髓、脾和肝的巨噬细胞内。细胞崩解后也可见于细胞外。含铁血黄素由于含有 Fe^{3+} ,普鲁士蓝(Prussian blue)反应成蓝色(彩图1-5)。

局部出血或长期淤血区可见局灶性含铁血黄素沉着。如机化的血肿、出血性梗死、骨折等处病灶附近。长期反复发作的心力衰竭患者,因肺内持续充血,漏出的或因毛细血管破裂出血的红细胞为肺巨噬细胞所吞噬,然后以含铁血黄素方式沉积下来。这类出现于左心衰竭患者肺内和痰内的含有含铁血黄素的巨噬细胞称为心力衰竭细胞(heart failure cell)。除心力衰竭患者外,凡是肺内有出血的病人,肺内都可见到这种细胞,但此时不能称之为心力衰竭细胞。全身性含铁血黄素沉着(含铁血黄素沉着症,hemosiderosis),见于铁摄入过多、溶血性贫血、铁利用障碍以及反复多次输血的病人,含铁血黄素沉积主要发生在脾、肝和骨髓等器官的巨噬细胞内或者细胞外,一般不损害实质细胞。但在血色病(hemochromatosis)时含铁血黄素也可进一步沉着于肝、肾、内分泌腺等器官的实质细胞,并导致肝纤维化、心衰和糖尿病。

(2)脂褐素(lipofuscin):脂褐素是一种黄褐色色素,内含50%左右的脂质。它可能是一种细胞自身的代谢产物。一般认为是由于胞浆中的自噬溶酶体内细胞器碎片,不能被酶消化而形成的一种不溶性残体。脂褐素通常见于老年、营养不良和慢性消耗的病人的肝细胞、心肌细胞、精囊上皮和神经元内,故又有老年性色素和消耗性色素之称。正常人

的附睾上皮细胞、睾丸间质细胞及某些神经元内也可含有脂褐素。镜下,见黄褐色的颗粒状色素位于核周围(如肝细胞)或核的两端(如心肌细胞)。当老年或重度营养不良患者的心脏体积缩小,且又有过多的脂褐素沉积时,称为褐色萎缩(参见萎缩)。

(3)黑色素:黑色素(melanin)是由黑色素细胞合成的一种黑褐色的内源性色素。正常时存在于皮肤、毛发、虹膜、脉络膜、软脑膜、卵巢、肾上腺髓质、膀胱及脑的黑质等处。黑色素细胞(melanocyte)主要位于表皮和粘膜的基层或基底上层,是来源于神经外胚叶的树突状细胞。黑色素细胞与基底细胞及角化细胞的比例随种族、年龄、身体部位和日照的程度的不同而不同。黑色素细胞合成的黑色素以黑色素颗粒的形式传递到周围的角质细胞,对紫外线的辐射有保护作用。黑色素细胞含有酪氨酸酶,能催化胞浆内的酪氨酸氧化成多巴(dihydroxyphenylalanine, Dopa),并进一步生成黑色素。根据这一特性可利用多巴染色鉴定黑色素细胞。

人类的黑色素合成受垂体、肾上腺和性腺等激素的调控。腺垂体分泌的黑色素细胞刺激激素(MSH)和ACTH能促进其合成。而肾上腺皮质激素能抑制MSH的释放,故肾上腺皮质功能低下的Addison病患者皮肤色素增多。肾上腺髓质激素也有干扰MSH对黑色素细胞的作用。雌激素可促进皮肤黑色素的沉着。全身性皮肤黑色素增多除见于Addison病外,还见于某些与性激素有关的疾病和状态,如前列腺癌接受大量雌激素治疗者、慢性肝病病人、孕妇和口服含雌激素的避孕药的妇女。局限性黑色素增多常见于色素痣及恶性黑色素瘤等。

7. 病理性钙化 在骨和牙齿以外的组织内有固体的钙盐沉积称为病理性钙化(pathologic calcification)。当钙盐在组织中沉积到一定量时,肉眼观见灰白颗粒状或团块状坚硬的质块,触之有砂粒感或硬石感。组织切片中,钙化物呈不规则的颗粒或团块,苏木素染成蓝色,硝酸银染成黑色。有时在钙化的基础上又发生骨化,甚至有骨髓形成。这种钙盐的成分与正常骨相似。主要为磷酸钙和碳酸钙,两者的比例为9:1。病理性钙化可分营养不良性钙化和转移性钙化。

(1)营养不良性钙化:营养不良性钙化(dystrophic calcification)指继发于局部变性、坏死组织和异物的异常钙盐沉积。可见于结核坏死灶、脂肪坏死灶、动脉粥样硬化斑块(图1-16)、陈旧性疤痕组织和血栓等。还见于坏死的寄生虫体、虫卵、石棉纤维和其他异物。如前面所述,细胞损伤后膜通透性增加,钙离子内流增加,线粒体摄取钙也增加。这是局部钙盐沉积的基础。因此坏死细胞的钙化往往从线粒体开始。有人认为,损伤和坏死组织中变性的蛋白质极易与磷酸盐离子结合,再与 Ca^{2+} 形成磷酸钙沉淀。营养不良性钙化者的血磷、血钙的水平正常。

(2)转移性钙化:转移性钙化(metastatic calcification)系指全身性钙、磷代谢障碍、血钙和血磷增高所引起的某些组织的钙盐沉积。可见于甲状旁腺功能亢进,维生素D过多症和肿瘤转移至骨引起的骨组织的快速广泛的破坏。转移性钙化时钙盐常沉积于正常分泌的部位,如肺泡壁、肾小管的基底膜和胃粘膜上皮。一般认为,这些局部氢氧根离子高,在高钙血症的情况下形成氢氧化钙 $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ 和混合盐羟磷灰石 $(3\text{Ca}_3[\text{PO}_4]_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2)$ 。近年的动物实验证明转移性钙化时在钙盐沉积前也需有细胞的损伤。

(二) 细胞死亡

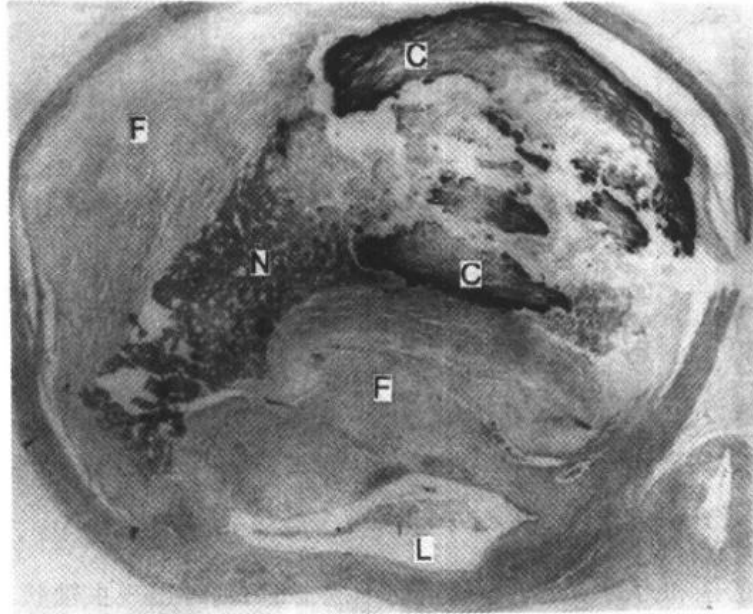


图 1-16 冠状动脉粥样硬化继发营养不良性钙化
 冠状动脉发生动脉粥样硬化,管腔(L)被挤向边缘并变狭长;管壁内发生粥样坏死(N),即富含脂质的液化性坏死,进而继发营养不良性钙化(C)。坏死灶外,由大片增生的玻璃样变纤维结缔组织(F)所包被

细胞受到严重损伤累及细胞核时,呈现代谢停止、结构破坏和功能丧失等不可逆性变化,即细胞死亡(cell death)。细胞死亡包括坏死和凋亡两种类型。

1. 坏死 坏死(necrosis)是指活体内局部组织、细胞的死亡。坏死可因不可逆损伤直接迅即发生,也可以由可逆性损伤(变性)发展而来。坏死后的细胞和组织不仅代谢停止、功能丧失,而且可引起周围组织的炎症性反应。坏死细胞和组织的一系列形态改变,主要是由坏死细胞被自身的溶酶体酶消化(自溶)引起的,也可以由坏死引发的急性炎症时渗出的嗜中性粒细胞释放的溶酶体酶引起(异溶, heterolysis)。有无炎症反应对鉴别坏死和死后自溶十分有价值,后者无炎症反应。

(1)坏死的基本病变:细胞坏死后发生镜下可见的自溶性改变常要在细胞死亡几小时后才能见到,如心肌梗死最早的形态学证据要在梗死后 4~12 小时才出现。但因坏死细胞膜通透性增加,胞浆中的一些酶可释放到血液中,使血中该酶活性升高,如心肌梗死在细胞死亡 2 小时后就测到血液肌酸激酶、乳酸脱氢酶和谷草转氨酶的升高;肝细胞坏死时的血液谷草转氨酶、谷丙转氨酶升高;胰腺坏死时的血液淀粉酶升高。

1)细胞核的变化:细胞死亡的形态改变主要在细胞核(图 1-17)。由于坏死细胞核水分脱失,染色质凝聚,细胞核变小,嗜碱性增强,称核固缩(pyknosis)。核固缩后核膜碎裂,染色质崩解成小块,称核碎裂(karyorrhexis)。在细胞 pH 值降低的情况下,DNA 酶活化,水解染色质,使嗜碱性减退,仅能见到核的轮廓,称核溶解(karyolysis)。核固缩、核碎裂最后染色质都溶解消失,但是核固缩、核碎裂、核溶解并不一定是一个循序渐进的过程。不同类型的细胞死亡的核形态变化过程也不一样。

2)细胞浆和胞膜的变化:胞浆嗜酸性增强。这是因为 RNA 的丢失以及蛋白变性,增

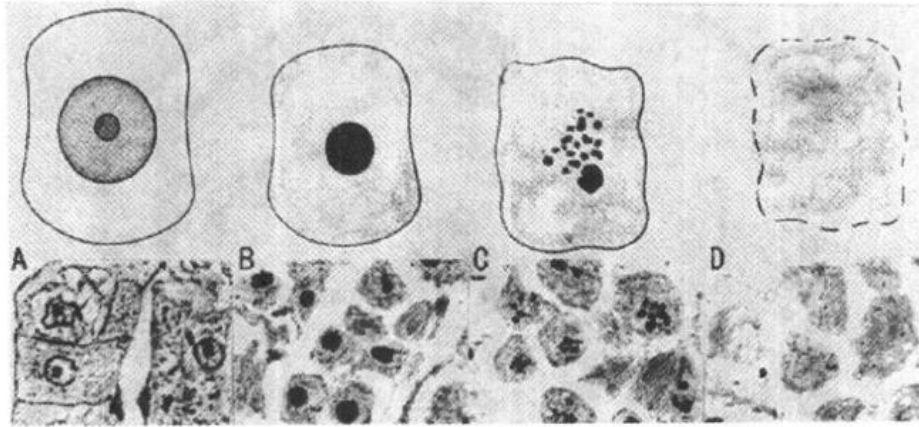


图 1-17 细胞坏死:细胞核的形态变化(光镜)
A 正常细胞 B 核固缩 C 核碎裂 D 核溶解 图上列 细胞坏死模式图 图下列 肝细胞坏死(参照 Stevens 和 Lows,1995)

强其与伊红染料的亲和力的结果。当酶消化细胞器时,则可出现虫蚀状或空泡化。坏死的细胞的细胞膜出现破裂或崩解,细胞内容物溢出,可引起周围组织的炎症反应,是坏死和凋亡的区别要点之一。

3)间质的变化:间质对各种损伤因子的耐受性大于实质细胞,所以早期间质可没有明显改变。后期由于酶的作用,基质逐渐解聚,胶原纤维肿胀、液化和纤维性结构消失,成为一片无结构的红染物质。

由于坏死的形态学改变的出现需要一定的时间,因此早期的组织坏死常不易辨认。临床上一般将失去生活能力的组织称为失活组织(devitalized tissue),在治疗中必须将其清除。一般讲,失活组织失去原有的光泽,颜色苍白、混浊;失去原有弹性,刺激后回缩不良;无血管搏动,切开后无新鲜血液流出;失去正常的感觉和运动(如肠蠕动)功能等。

(2)坏死的类型:引起坏死形态改变有两个基本过程即蛋白质的变性和细胞的酶性消化。根据坏死的形态表现,坏死可分以下几类:

1)凝固性坏死:组织细胞坏死后呈灰白、干燥的凝固状,称凝固性坏死(coagulative necrosis)。可能与坏死局部的酸中毒使细胞内的溶酶体酶变性,阻断自溶过程有关。凝固性坏死可发生于除脑以外的所有组织,多见于脾、肾和心等器官的缺血性坏死。也见于剧烈的细菌毒素、石炭酸、升汞和其他化学腐蚀剂引起的坏死。

肉眼观坏死灶因蛋白质的凝固而呈灰白或黄白色,质地较硬,周围可形成一暗红色缘(充血出血带)与健康组织分界(图 3-10)。镜下,可见坏死区细胞结构消失,但细胞的外形和组织轮廓仍可保存一段时期(彩图 1-6)。

2)液化性坏死:组织坏死很快因酶性分解而变成液态,称液化性坏死(liquefaction necrosis)。常发生于含脂质多(如脑)和含蛋白酶多(如胰腺)的组织。例如脑组织中水分和磷脂多而蛋白成分少,坏死后能形成半流体物,称脑软化(encephalomalacia)(参见图 14-6),是一种液化性坏死。化脓菌感染时,由于大量嗜中性粒细胞的渗出,释放水解酶,坏死组织溶解形成脓肿(abscess),亦属液化性坏死。

3)特殊类型的坏死:一些类型的组织坏死其形态学和发生机制有别于凝固性坏死和

液化性坏死,故本书将其列为特殊类型的坏死。

①干酪样坏死:干酪样坏死(caseous necrosis)是特殊类型的凝固性坏死,肉眼观微黄,质松软,细腻,状似干酪而得名。主要见于结核病,偶可见于某些梗死灶、坏死的肿瘤和结核样型麻风之粗大神经等。镜下,原有的组织结构完全崩解破坏,呈现一片无定形、颗粒状的红染物(图 1-18)。

②坏疽(gangrene):指继发有腐败菌感染的大块组织坏死。坏疽常发生在肢体或与外界相通的内脏。感染的腐败菌常为梭状芽孢杆菌属厌氧菌和奋森螺旋体等。腐败菌在分解坏死组织过程中,产生硫化氢,与血红蛋白中的铁离子结合,形成硫化铁,使组织变为黑色或暗绿色。根据坏疽的形态,可分为三种:

干性坏疽(dry gangrene) 多发生于肢体,特别是下肢。动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎和冻伤等疾病时,动脉阻塞,肢体远端可发生缺血性坏死。由于静脉回流仍通畅,加上体表水分蒸发,坏死的肢体干燥且呈黑色。与周围正常组织之类间有明显的分界线(图 1-19)。由于病变干燥,不利于腐败生长,因此腐败性变化较轻。

湿性坏疽(wet gangrene) 多发生于体表相通的内脏如肺、肠和子宫等。也可发生于动脉阻塞又有淤血水肿的肢体,由于坏死组织水分多,为腐败菌的入侵和繁殖创造了有利的条件。故腐败菌感染严重使局部肿胀,呈黑色或暗绿色。湿性坏疽组织与健康组织无明显分界线。肠坏疽、坏疽性阑尾炎和坏疽性胆囊炎等都是实例。坏死组织经腐败分解产生吲哚、粪臭素等,故有恶臭。由于坏死组织腐败分解所产生的大量毒性物质被机体吸收,可造成毒血症,威胁生命。

气性坏疽(gas gangrene) 深在的开放性创伤合并产气荚膜杆菌(*clostridium perfringens*)等感染时,组织坏死并产生大量气体,使病区肿胀,棕黑色,有奇臭。病变特点之一是明显累及肌肉,并易沿肌束蔓延,肌纤维发生凝固性坏死,部分为液化性坏死,与正常组织分界不清,并可因含气而呈蜂窝状。坏死组织分解产物和毒素大量吸收,可致机体迅速中毒而死亡。

③脂肪坏死:脂肪坏死(fat necrosis)主要有酶解性脂肪坏死和外伤性脂肪坏死两种。前者常见于急性胰腺炎时胰酶外溢并激活,将细胞内的脂肪分解为甘油和脂肪酸,甘油很快被机体吸收,而脂肪酸则与组织中钙离子结合形成钙皂,肉眼观为不透明的灰白色斑点

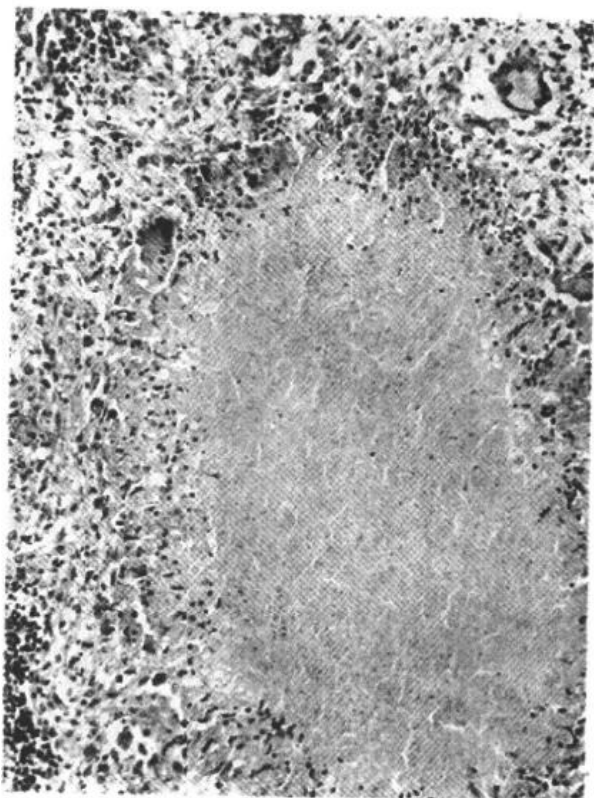


图 1-18 干酪样坏死
在结核病病灶中呈现大片凝固性坏死。坏死组织呈无结构的细颗粒状,坏死组织处不见原有的组织结构和坏死细胞的残影,仅在坏死边缘尚见一些核碎屑

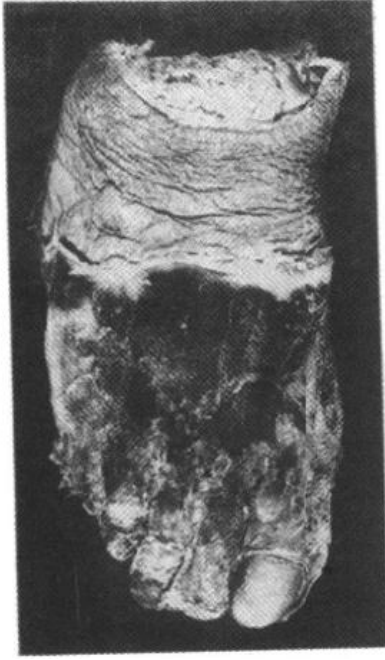


图 1-19 足干性坏疽
继发于动脉缺血性坏死(梗死),
坏死组织范围大,边界清楚,呈
黑色,干枯

或斑块。镜下,坏死细胞有时尚能见到模糊的轮廓,细胞内有散在的嗜碱性颗粒状物(钙皂)(图 1-20)。外伤性脂肪坏死则大多见于乳腺外伤。外伤引起脂肪细胞破裂,脂肪释出引起慢性炎症和异物巨细胞反应,局部可形成肿块。

④纤维素样坏死:纤维素样坏死(fibrinoid necrosis)曾称为纤维素样变性(fibrinoid degeneration)。是发生于纤维结缔组织和血管壁的一种坏死。病变局部结构消失,形成边界不清的小条或小块状染色深红的,有折光性的无结构物质(彩图 1-7)。由于其染色性质与纤维素(纤维蛋白)相似,故而得名。

纤维素样坏死常见于变态反应性疾病,如急性风湿病、结节性动脉周围炎和新月体性肾小球肾炎等。也见于非变态反应性疾病,如恶性高血压的小动脉和胃溃疡底部的动脉壁。不同疾病时纤维蛋白样坏死所形成的机制可能不同。纤维素样坏死物质可能是肿胀、崩解的胶原纤维或是沉积于结缔组织中的抗原抗体复合物,也可能是由血液中渗出的纤维蛋白原转变的纤维素。

(3)坏死的结局:

1)溶解吸收:组织坏死后,由于坏死组织本身及坏死灶周围嗜中性粒细胞所释放的各种水解酶的作用,使坏死组织溶解液化,然后由淋巴管或血管吸收。不能吸收的碎片,则由吞噬细胞吞噬、消除。小的坏死灶溶解吸收后,常通过修复使功能和形态部分恢复。大的坏死灶溶解后不易完全吸收,可形成囊腔(cyst)。

2)分离排出:位于体表和与外界相通的脏器的较大的坏死灶不易完全溶解吸收。其周围发生炎症反应,渗出的嗜中性粒细胞释放水解酶,可加速坏死灶边缘组织的溶解,使坏死灶与健康组织分离,脱落,形成缺损。坏死灶如位于皮肤或粘膜,可形成溃疡(ulcer)。肾、肺等器官的坏死组织液化后可经自然管道(输尿管、气管)排出,留下的空腔称为空洞(cavity)。溃疡和空洞仍可修复。肢体的干性坏疽可以分界线为限与正常部分分离脱落。

3)机化:坏死组织不能完全溶解吸收或分离排出,则由肉芽组织长入坏死区,代替坏死组

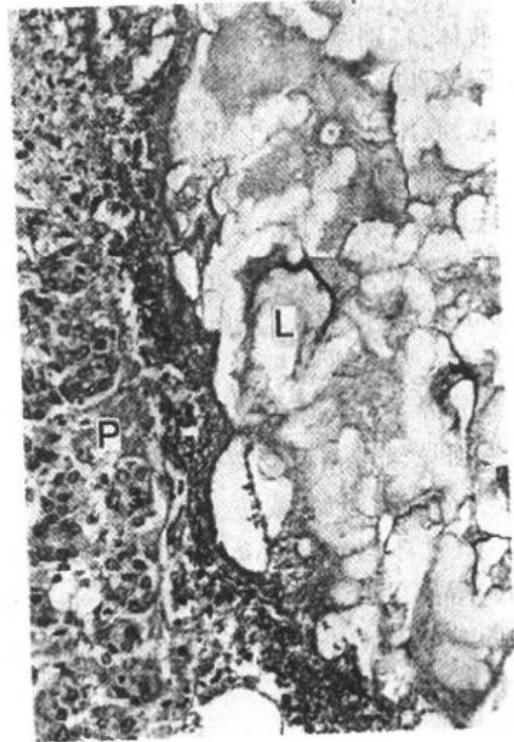


图 1-20 脂肪坏死
继发于急性胰腺炎的酶性脂肪坏死,属于
液化性坏死。P 胰腺 L 脂肪坏死

织。这种由肉芽组织代替坏死组织、纤维素性渗出物、浓缩的脓液、组织内血肿和血栓等无生物物质的过程,称为机化(organization),最后可形成疤痕组织。

4)包裹、钙化:如果坏死灶较大,或坏死物难以溶解吸收,或不能完全机化,则常由周围肉芽组织加以包裹(encapsulation),以后则为增生的纤维组织包裹,其中的坏死物质有时可继发营养不良性钙化。

(4)坏死的后果:坏死对机体的影响,与下列因素有关:①坏死细胞的生理重要性,例如心肌、脑组织的坏死后果严重;②坏死细胞的数量,例如肝细胞的广泛性坏死后果严重;③坏死细胞所在器官的再生能力,例如肝细胞易于再生,如果不是广泛性坏死,坏死后容易恢复;④发生坏死器官的贮备代偿能力,例如肾、肺为成对器官,贮备能力强,即便发生较大的坏死也不会明显影响功能。

2. 凋亡 凋亡(apoptosis)一词来自希腊语,原意是枯萎的树叶从树上凋落。是一种以凋亡小体的形成为特点的,不引起周围组织的炎性反应的活体内单个细胞死亡的形态学改变,曾称为固缩坏死。现在已知凋亡是依赖能量的细胞内死亡程序活化而致的细胞自杀(cell suicide),因此有人称这种细胞死亡为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。故一般文献将凋亡和程序性细胞死亡视为同义词,但从严格意义上讲两者有所区别。PCD原意是指在发育过程中,定时可见的生理性刺激导致的细胞死亡,是一个生理过程,是基因在一定的时空情况下引起细胞死亡,因此是一个功能性名称。而凋亡强调的是形态学改变。一方面程序性细胞死亡并非都有细胞凋亡的形态学特征,另一方面细胞凋亡可见于许多非生理状态时,如疾病所引起的细胞凋亡和抗癌药所致的癌细胞死亡等。

凋亡是形态学和生化特征上区别于经典坏死的另一种类型的细胞死亡,与坏死是由损伤引起的退行性(自溶)的病理现象不同(表 1-1)。但是凋亡和坏死在发生机制上有时可交叉并具有某些共同特征。某些细胞可以发生凋亡,也可以发生坏死,选择细胞死亡的类型决定于损伤因子的强度和持续时间,死亡过程的快慢以及 ATP 消耗的程度。

表 1-1 凋亡与通常的细胞坏死的区别

	坏死	凋落
诱导原因	仅见于病理性损伤 (低氧,毒素等)	生理性和病理性均可
组织学改变		
范围	一般发生于多数细胞	发生于单个细胞
胞浆	肿胀	皱缩
线粒体	肿胀→破坏	致密
其他细胞器	肿胀→破坏	致密
染色质	凝聚成块状	致密
细胞膜	完整性破坏 坏死细胞崩解	保持完整性 形成凋亡小体
炎症反应	存在	缺乏,凋亡小体被吞噬
DNA 分解机制	随意性,弥漫性 ATP 减少 膜损害,自由基损害	核小体(nucleosome)间分解(180-200bp) 基因活化(新蛋白质合成) 核酸内切酶

(1)凋亡的形态学特征:凋亡一般为正常细胞群体中单个细胞的死亡。光镜下可见单个细胞与周围的细胞分离,核染色质浓集呈紫蓝色致密的球状(核固缩),或者染色质重新分布于核膜下,胞浆浓缩,嗜酸性增强。在电镜下,凋亡细胞首先出现核的致密化,染色质浓缩,沿着核膜排列,然后染色质逐步分裂为碎片。与此同时细胞器也发生浓缩,失去水分。凋亡的细胞皱缩,但胞膜完整。而后胞膜下陷,包裹核碎片和细胞器,形成多个凋亡小体(apoptotic bodies)(图 1-21)。凋亡小体外被以胞膜,中可含核碎片,也可仅为胞质成分。病毒性肝炎时肝细胞间所见的嗜酸性小体(Councilman bodies)(彩图 1-8)和淋巴组织生发中心中的可染小体(tingible bodies)是凋亡小体的典型例子。

单个细胞凋亡后,相邻细胞(上皮细胞、巨噬细胞和肿瘤细胞等)可吞噬凋亡小体,并在吞噬溶酶体中消化降解(图 1-22)。细胞凋亡发生很快,持续约 2~4 小时。

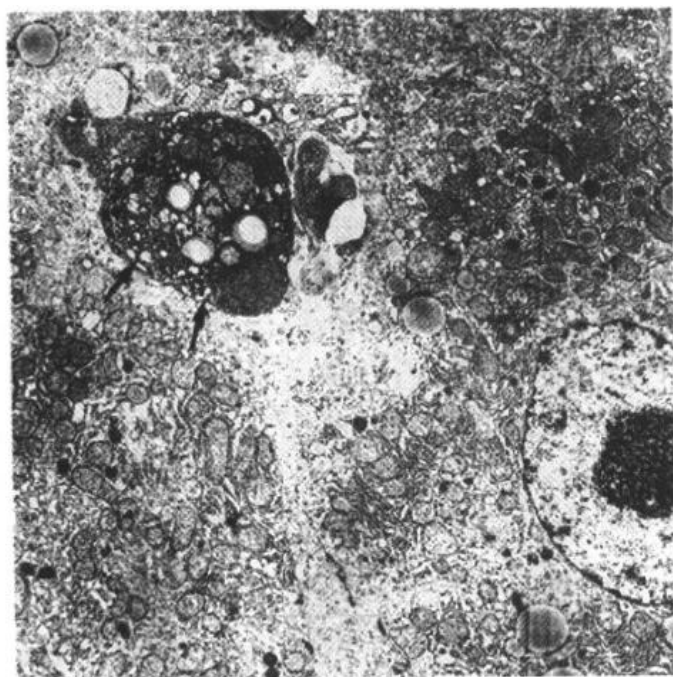


图 1-21 肝细胞的凋亡小体
图左上方为一个位于肝细胞之间的凋亡小体(→)。凋亡小体被以胞膜,其中含有不同程度退变的细胞器和脂滴。小体右侧为一髓鞘样结构。图右下方为一正常肝细胞的胞核

(2)凋亡形成的机制:凋亡的发生和发展可分为信号传递、中央调控和结构改变三阶段。①信号传递阶段:诱导凋亡的细胞外因素与细胞表面的死亡受体(death receptors, DR)结合后,将信号传入细胞内。死亡受体有肿瘤坏死因子受体(TNF-R)家族、CD95(Fas 或 Apol)等。②中央调控阶段:传入细胞的信号分子激活半胱氨酸、天冬氨酸蛋白酶家族(称为 caspases),引起一系列酶促级联反应。③结构改变阶段:凋亡细胞出现前述特异性形态变化。

凋亡发生机制还未完全搞清,涉及很多基因,它们分别起着促进凋亡和抑制凋亡的作用。如 p53、bax、bcl-xs 等基因的表达可促进凋亡的发生,而 bcl-2、bcl-xl 等基因的表达

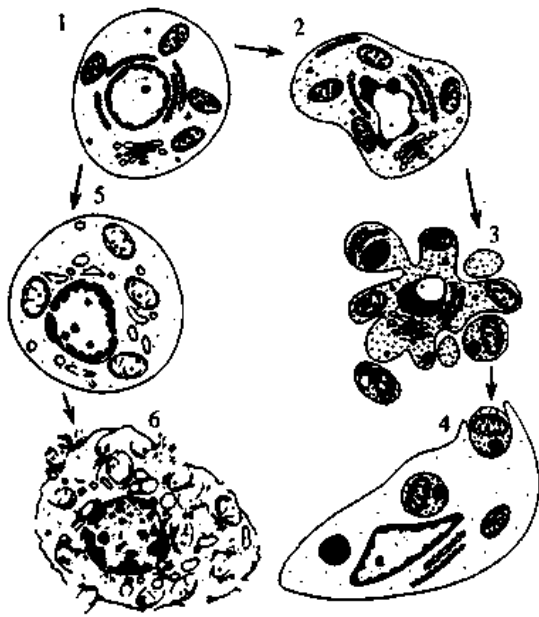


图 1-22 细胞凋亡与细胞坏死的超微结构形态比较

正常细胞 2~4. 显示细胞凋亡过程: 2. 细胞皱缩, 核染色质凝聚、边集、解离, 胞浆致密 3. 胞浆分叶状突起并分离成多个凋亡小体(表被胞膜) 4. 凋亡小体迅速被其周围巨噬细胞等吞噬、消化 5、6. 显示细胞坏死过程: 5. 细胞可呈肿胀, 核染色质凝聚、边集, 裂解成许多小团块, 细胞器肿胀, 线粒体基质絮状凝聚 6. 细胞膜、细胞器膜、核膜崩解, 进而自溶(参照 Cotran 等, 1999)

可抑制凋亡。

(3) 凋亡的生物学意义: 细胞凋亡是多细胞动物中存在的一种高度保守的现象, 以不引起周围组织炎症反应的方式“干净”地既清除个别不需要的细胞, 又保持结构和功能正常的代价最小的方式。对维持机体正常生理功能和自身稳定十分重要。

生理性凋亡与下列生理改变有关: ① 胚胎发生中预期的细胞和组织的改建, 如植入、器官发生、发育和化形 (metamorphosis); ② 成人激素依赖性器官和组织的消散, 如子宫内膜随月经周期的破坏、绝经后卵巢滤泡的闭锁 (atresia)、分泌期乳腺断奶后的消散和产后子宫的复旧和前列腺在更年期后的萎缩等; ③ 正常情况下不断增殖细胞, 如肠隐窝上皮的消减; ④ 在免疫系统的成熟中, 机体通过凋亡将无用的或可能对自身有害的免疫细胞清除, 如发育的胸腺中阴性选择 T 细胞的自体分泌性的死亡、淋巴细胞在生长因子减少后出现死亡。被细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞识别和攻击的靶细胞也是通过凋亡方式死亡的。

式死亡的。

生理性凋亡与增生一起, 作为“阴阳”调节中的阴性调节者的生理意义在于: 保持成年个体的器官的大小和功能; 参与器官的发育和改建; 参与生理性萎缩和消散; 处理阴性选择的免疫细胞等。老化可能也与凋亡有关。

在病理情况下, 凋亡可见于: ① 肿瘤中的细胞死亡; ② 某些病毒感染, 如病毒性肝炎中的 Councilman 小体; ③ 细胞毒性 T 细胞导致的细胞死亡, 如在细胞免疫性的排斥反应和移植物抗宿主病; ④ 激素依赖组织和器官的病理性萎缩, 例如去势后男性前列腺的萎缩; ⑤ 导管阻塞后器官实质细胞的萎缩, 如肾盂积水。

凋亡的病理意义现在尚不是下结论的时候。近年来已经认识到凋亡的抑制与人类的某些疾病, 如恶性肿瘤、自身免疫性疾病, 某些病毒感染有关。而艾滋病、神经变性性疾病、再生障碍性贫血和缺血性损伤等都有细胞凋亡的增加。

(来茂德)

主要参考文献

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. 1-49.
2. Underwood JCE. General and Systematic Pathology. 2ed ed. Beijing: Science Press, 1999. 112-119.

第二章 损伤的修复

再生	瘢痕组织的形态及作用
细胞周期和不同类型细胞的再生潜能	肉芽组织和瘢痕组织的形成过程及
各种组织的再生过程	机制
细胞的生长和调控	创伤愈合
细胞再生与分化的分子机制	皮肤创伤愈合
细胞外基质在细胞再生过程中的作用	骨折愈合
纤维性修复	影响创伤愈合的因素
肉芽组织的形态及作用	

损伤造成机体部分细胞和组织丧失后,机体对所形成缺损进行修补恢复的过程,称为修复(repair),修复后可完全或部分恢复原组织的结构和功能。修复过程起始于损伤,损伤处坏死的细胞、组织碎片被清除后,由其周围健康细胞分裂增生来完成修复过程。修复过程可概括为两种不同的形式:①由损伤周围的同种细胞来修复,称为再生(regeneration),如果完全恢复了原组织的结构及功能,则称为完全再生(complete regeneration);②由纤维结缔组织来修复,称为纤维性修复(fibrous repair),以后形成瘢痕(scar),故也称瘢痕修复,属不完全再生(incomplete regeneration)。在多数情况下,由于有多种组织发生损伤,故上述两种修复过程常同时存在。

第一节 再 生

再生可分为生理性再生及病理性再生。生理性再生是指在生理过程中,有些细胞、组织不断老化、消耗,由新生的同种细胞不断补充,以保持原有的结构和功能。例如,表皮的表层角化细胞经常脱落,而表皮的基底细胞不断地增生、分化,予以补充;消化道粘膜上皮约1~2天就更新一次;子宫内膜周期性脱落,又由基底部细胞增生加以恢复;红细胞寿命平均为120天,白细胞的寿命长短不一,短的如嗜中性粒细胞,只存活1~3天,因此需不断地从淋巴造血器官输出大量新生的细胞进行补充。本节乃指病理状态下细胞、组织缺损后发生的再生,即病理性再生。

一、细胞周期和不同类型细胞的再生潜能

细胞周期(cell cycle)由间期(interphase)和分裂期(mitotic phase, M期)构成。间期又

可分为 G_1 期(DNA 合成前期)、S 期(DNA 合成期)和 G_2 期(DNA 合成后期)。不同种类的细胞,其细胞周期的时程长短不同,在单位时间里可进入细胞周期进行增殖的细胞数也不相同,因此具有不同的再生能力。一般而言,低等动物比高等动物的细胞或组织再生能力强。就个体而言,幼稚组织比分化成熟的组织再生能力强;平时易受损伤的组织及生理状态下经常更新的组织有较强的再生能力;除了主要由非分裂的永久细胞构成的组织外,多数成熟的组织都含有具有分裂能力的静止细胞(G_0 期细胞),当其受到刺激时,可重新进入细胞周期。按再生能力的强弱,可将人体细胞分为三类。

1. 不稳定细胞(labile cell) 又称持续分裂细胞(continuously dividing cell)。这类细胞总在不断地增殖,以代替衰亡或破坏的细胞,如表皮细胞、呼吸道和消化道粘膜被覆细胞、男性及女性生殖器官管腔的被覆细胞、淋巴及造血细胞、间皮细胞等。这些细胞的再生能力相当强。

2. 稳定细胞(stable cell) 又称静止细胞(quiescent cell)。在生理情况下,这类细胞增殖现象不明显,在细胞周期中处于静止期(G_0),但受到组织损伤的刺激时,则进入 DNA 合成前期(G_1),表现出较强的再生能力。这类细胞包括各种腺体或腺样器官的实质细胞,如肝、胰、涎腺、内分泌腺、汗腺、皮脂腺和肾小管的上皮细胞等;还包括原始的间叶细胞及其分化出来的各种细胞。它们不仅有较强的再生能力,而且原始间叶细胞还有很强的分化能力,可向许多特异的间叶细胞分化。例如骨折愈合时,间叶细胞增生,并向软骨母细胞及骨母细胞分化;平滑肌细胞也属于稳定细胞,但一般情况下其再生能力较弱。

3. 永久性细胞(permanent cell) 又称非分裂细胞(nondividing cell)。属于这类细胞的有神经细胞、骨骼肌细胞及心肌细胞。不论中枢神经细胞及周围神经的神经节细胞,在出生后都不能分裂增生,一旦遭受破坏则成为永久性缺失。但这不包括神经纤维。在神经细胞存活的前提下,受损的神经纤维有着活跃的再生能力。

二、各种组织的再生过程

(一) 上皮组织的再生

1. 被覆上皮再生 鳞状上皮缺损时,由创缘或底部的基底层细胞分裂增生,向缺损中心迁移,先形成单层上皮,以后增生分化为鳞状上皮。单层上皮如胃肠粘膜的上皮缺损后,由邻近的腺体隐窝细胞分裂增生来修补。新生的上皮细胞起初为立方形,以后增高变为柱状细胞。

2. 腺上皮再生 腺上皮虽有较强的再生能力,但再生的情况依损伤的状态而异:如果有腺上皮的缺损而腺体的基底膜未被破坏,可由残存细胞分裂补充,可完全恢复原来腺体结构;如腺体构造(包括基底膜)完全被破坏,则难以再生。构造比较简单的腺体如子宫内膜腺、肠腺等可从残留部细胞再生。肝细胞有活跃的再生能力。肝再生可分为三种情况:①肝在部分切除后,通过肝细胞分裂增生,短期内就能使肝脏恢复原来的大小;②肝细胞坏死时,不论范围大小,只要肝小叶网状支架完整,从肝小叶周边区再生的肝细胞可沿支架延伸,恢复正常结构;③肝细胞坏死较广泛,肝小叶网状支架塌陷,网状纤维转化为胶原纤维,或者由于肝细胞反复坏死及炎症刺激,纤维组织大量增生,形成肝小叶内间隔,此时再生肝细胞难以恢复原来小叶结构,成为结构紊乱的肝细胞团,例如肝硬化时的再生结节(假小叶)。

(二) 纤维组织的再生

在损伤的刺激下,受损处的纤维母细胞进行分裂、增生。纤维母细胞可由静止状态的纤维细胞转变而来,或由未分化的间叶细胞分化而来。幼稚的纤维母细胞胞体大,两端常有突起,突起亦可呈星状,胞浆略呈嗜硷性。电镜下,胞浆内有丰富的粗面内质网及核蛋白体,说明其合成蛋白的功能很活跃。胞核体积大,染色淡,有1~2个核仁。当纤维母细胞停止分裂后,开始合成并分泌前胶原蛋白,在细胞周围形成胶原纤维,细胞逐渐成熟,变成长梭形,胞浆越来越少,核越来越深染,成为纤维细胞(图 2-1)。

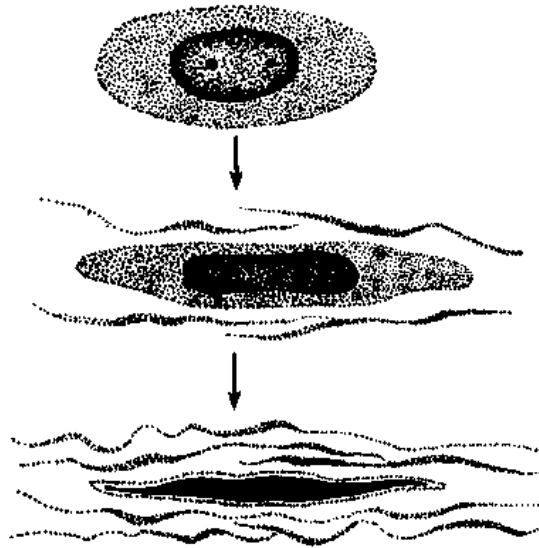


图 2-1 纤维母细胞产生胶原并转化为纤维细胞模式图

(三) 软骨组织和骨组织的再生

软骨再生起始于软骨膜的增生,这些增生的幼稚细胞形似纤维母细胞,以后逐渐变为软骨母细胞,并形成软骨基质,细胞被埋在软骨陷窝内而变为静止的软骨细胞。软骨再生力弱,软骨组织缺损较大时由纤维组织参与修补。

骨组织再生力强,骨折后可完全修复(参见第四节)。

(四) 血管的再生

1. 毛细血管的再生 毛细血管的再生过程又称为血管形成(angiogenesis),是以出芽(budding)方式来完成(详见第三节)。首先在蛋白分解酶作用下基底膜分解,该处内皮细胞分裂增生形成突起的幼芽,随着内皮细胞向前移动及后续细胞的增生而形成一条细胞索,数小时后便可出现管腔,形成新生的毛细血管,进而彼此吻合构成毛细血管网(图 2-2)。增生的内皮细胞分化成熟时还分泌IV型胶原、层粘连蛋白(laminin)和纤维连接蛋白(fibronectin),形成基底膜的基板。周边的纤维母细胞分泌III型胶原及基质,组成基底膜的网板,本身则成为血管外

芽,随着内皮细胞向前移动及后续细胞的增生而形成一条细胞索,数小时后便可出现管腔,形成新生的毛细血管,进而彼此吻合构成毛细血管网(图 2-2)。增生的内皮细胞分化成熟时还分泌IV型胶原、层粘连蛋白(laminin)和纤维连接蛋白(fibronectin),形成基底膜的基板。周边的纤维母细胞分泌III型胶原及基质,组成基底膜的网板,本身则成为血管外

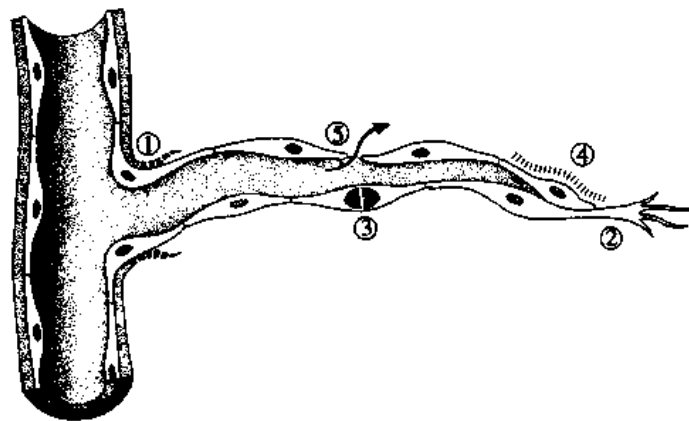


图 2-2 毛细血管再生过程模式图

1. 基底膜溶解 2. 细胞移动和趋化 3. 细胞增生 4. 细胞管腔形成、成熟及生长抑制 5. 细胞间通透性增加

皮细胞,至此毛细血管的构筑遂告完成。新生的毛细血管基底膜不完整,内皮细胞间空隙较大,故通透性较高。为适应功能的需要,这些毛细血管还会不断改建,有的管壁增厚发展为小动脉、小静脉,其平滑肌等成分可能由血管外未分化间叶细胞分化而来。

2. 大血管的修复 大血管离断后需手术吻合,吻合处两侧内皮细胞分裂增生,互相连接,恢复原来内膜结构。但离断的肌层不易完全再生,而由结缔组织增生连接,形成瘢痕修复。

(五) 肌组织的再生

肌组织的再生能力很弱。横纹肌的再生依肌膜是否存在及肌纤维是否完全断裂而有所不同。横纹肌细胞是一个多核的长细胞,可长达4cm,核可多达数十乃至数百个。损伤不太重而肌膜未被破坏时,肌原纤维仅部分发生坏死,此时嗜中性粒细胞及巨噬细胞进入该部吞噬清除坏死物质,残存部分肌细胞分裂,产生肌浆,分化出肌原纤维,从而恢复正常横纹肌的结构;如果肌纤维完全断开,断端肌浆增多,也可有肌原纤维的新生,使断端膨大如花蕾样。但这时肌纤维断端不能直接连接,而靠纤维瘢痕愈合。愈合后的肌纤维仍可以收缩,加强锻炼后可以恢复功能;如果整个肌纤维(包括肌膜)均被破坏,则难以再生,由结缔组织增生连接,形成瘢痕修复。平滑肌也有一定的分裂再生能力,前面已提到小动脉的再生中就有平滑肌的再生,但是断开的肠管或是较大血管经手术吻合后,断处的平滑肌主要是通过纤维瘢痕连接。

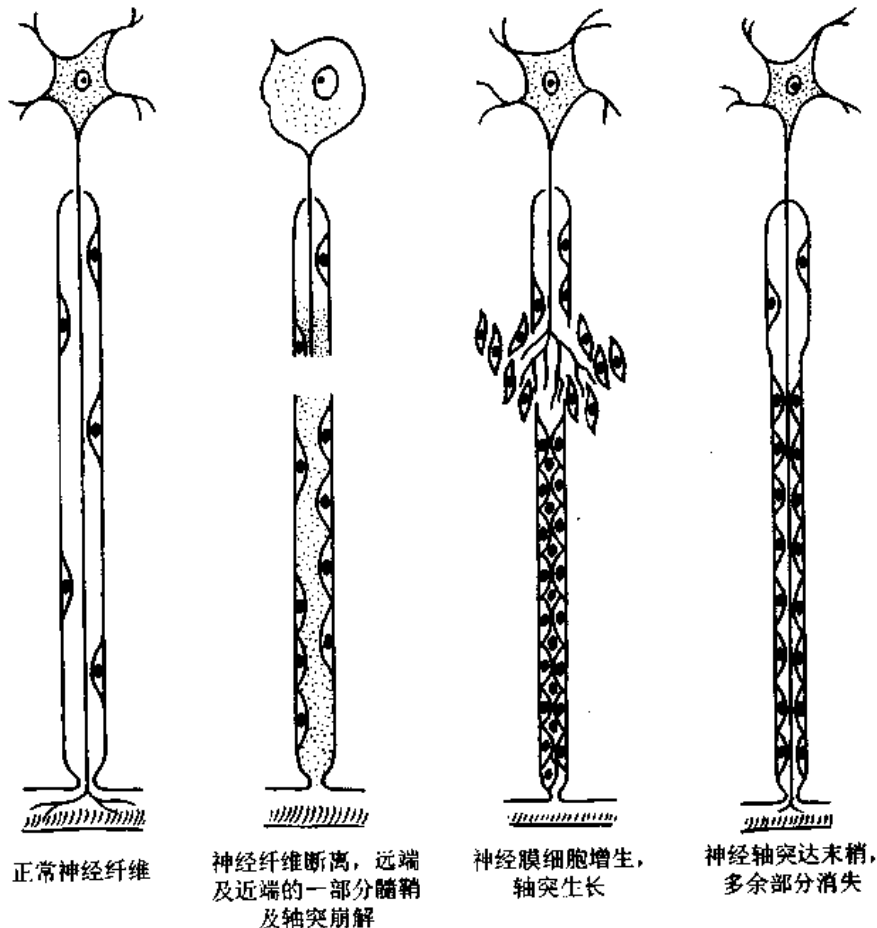


图 2-3 神经纤维再生模式图

心肌再生能力极弱,破坏后一般都是瘢痕修复。

(六) 神经组织的再生

脑及脊髓内的神经细胞破坏后不能再生,由神经胶质细胞及其纤维修补,形成胶质瘢痕。外周神经受损时,如果与其相连的神经细胞仍然存活,则可完全再生。首先,断处远侧段的神经纤维髓鞘及轴突崩解,并被吸收;近侧段的数个 Ranvier 节神经纤维也发生同样变化。然后由两端的神经鞘细胞增生形成带状的合体细胞,将断端连接。近端轴突以每天约 1mm 的速度逐渐向远端生长,穿过神经鞘细胞带,最后达到末梢鞘细胞,鞘细胞产生髓磷脂将轴索包绕形成髓鞘(图 2-3)。此再生过程常需数月以上才能完成。若断离的两端相隔太远,或者两端之间有瘢痕或其它组织阻隔,或者因截肢失去远端,再生轴突均不能到达远端,而与增生的结缔组织混杂在一起,卷曲成团,成为创伤性神经瘤(tramatic neuroma),可发生顽固性疼痛。

第二节 细胞的生长和调控

细胞死亡和各种因素引起的细胞损伤,皆可刺激细胞增殖。作为再生的关键环节,细胞的增殖在很大程度上受微环境中化学因子的调控。过量的刺激因子或抑制因子缺乏,可导致细胞增生和肿瘤的失控性生长。细胞的生长可通过缩短细胞周期来完成,但最重要的因素是使静止细胞重新进入细胞周期。

一、细胞再生与分化的分子机制

就单个细胞而言,细胞增殖是受基因控制的,细胞周期出现的一系列变化是基因活化与表达的结果。已知控制细胞生长的有关基因包括原癌基因(proto-oncogene)及细胞分裂周期基因(cell division cycle gene)等。然而机体是由多细胞组成的极其复杂的统一体,部分细胞、组织丧失引起细胞再生予以修复,修复完成后再生便停止。受损组织修复的完好程度不仅取决于受损组织、细胞的再生能力,同时也受许多细胞因子及其他因素的调控。目前已知影响损伤处细胞再生与分化的分子机制可概括为以下六方面。

(一) 生长因子

细胞因子(cytokine)是由细胞分泌的具有生物活性的低分子量(15~30kD)的蛋白或者糖蛋白的总称。其生物学功能与细胞间的相互作用有关。细胞因子包括生长因子(growth factor)、集落刺激因子、肿瘤坏死因子、干扰素、白细胞介素和趋化性细胞因子(chemokine)。细胞因子中除了冠以生长因子名称的具有促进细胞增殖的作用外,白细胞介素、集落刺激因子等也具有促进细胞生长的功能。细胞因子也是通过与其相应的受体结合而发挥作用的。

当细胞受到损伤因素的刺激后,可释放多种生长因子。刺激同类细胞或同一胚层发育来的细胞增生,促进修复过程。生长因子除刺激细胞的增殖外,还参与损伤组织的重建。有些生长因子可作用于多种类型的细胞,而有些生长因子只作用于特定的靶细胞。生长因子同样也在细胞移动、收缩和分化中发挥作用。表 2-1 列出了已被公认并能分离纯化的一些生长因子。以下就其中较为重要者做简单介绍。

1. 血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) 来源于血小板的 α 颗粒,能引起纤维母细胞、平滑肌细胞和单核细胞的增生和游走,并能促进胶质细胞增生。

2. 纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 生物活性十分广泛,几乎可刺激所有间叶细胞,但主要作用于内皮细胞,特别在毛细血管的新生过程中,能使内皮细胞分裂并诱导其产生蛋白溶解酶,后者溶解基膜,便于内皮细胞穿越出芽。

3. 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) 是从颌下腺分离出的一种 6kD 多肽。对上皮细胞、纤维母细胞、胶质细胞及平滑肌细胞都有促进增殖的作用。

4. 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) 许多细胞都分泌 TGF。TGF- α 的氨基酸序列有 33%~44% 与 EGF 同源,可与 EGF 受体结合,故与 EGF 有相同作用。TGF- β 由血小板、巨噬细胞、内皮细胞等产生,它对纤维母细胞和平滑肌细胞增生的作用依其浓度而异:低浓度诱导 PDGF 合成、分泌,为间接分裂原;高浓度抑制 PDGF 受体表达,使生长受抑制。此外 TGF- β 还促进纤维母细胞趋化,产生胶原和纤维连接蛋白,抑制胶原降解,促进纤维化发生。

5. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 最初从肿瘤组织中分离提纯;对肿瘤血管的形成有促进作用。也可促进正常胚胎的发育、创伤愈合及慢性炎症时的血管增生。VEGF 还可明显增加血管的通透性,进而促进血浆蛋白在细胞基质中沉积,为纤维母细胞和血管内皮细胞长入提供临时基质。由于仅内皮细胞存在 VEGF 受体,故其对其他细胞增生的促进作用都是间接的。

6. 具有生长作用的细胞因子 如表 2-1 所示,部分细胞因子也是生长因子,例如白介素 1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)能刺激纤维母细胞的增殖及胶原合成,TNF 还能刺激血管再生。此外还有许多细胞因子,如造血细胞集落刺激因子、IL-2(T 细胞生长因子)等,对相应细胞的再生都有促进作用,在此不再赘述。

表 2-1 主要的生长因子

表皮生长因子家族 EGF	神经生长因子 NGF
转化生长因子 α TGF α	具有生长作用的细胞因子
血小板源性生长因子 PDGF	白细胞介素
纤维母细胞生长因子 FGF	肿瘤坏死因子 TNF
转化生长因子 β 家族 TGF- β	干扰素 α, β
骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein)	集落刺激因子 CSF
血管内皮生长因子 VEGF	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF
血管生成素 Ang	粒细胞集落刺激因子 G-CSF
胰岛素样生长因子 IGF	单核-巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF
肝细胞生长因子 HGF	促红细胞生成素 EPO
结缔组织生长因子 CTGF	

(二) 细胞间信号的传递方式

细胞间的信号传递包括三种方式:自分泌,旁分泌和内分泌(图 2-4)。另外,一些存在于某些细胞的膜结合蛋白也可直接作用于邻近细胞的受体起到信号传递的作用。

1. 自分泌(autocrine) 即细胞对其自身分泌的信号物质起反应。一些多肽类生长因子(或细胞因子)均以此种方式发挥作用。自分泌性的生长调节常见于代偿性上皮增生(如肝细胞再生)和肿瘤性增生,后者是通过过量产生生长因子来刺激其自身生长和增殖

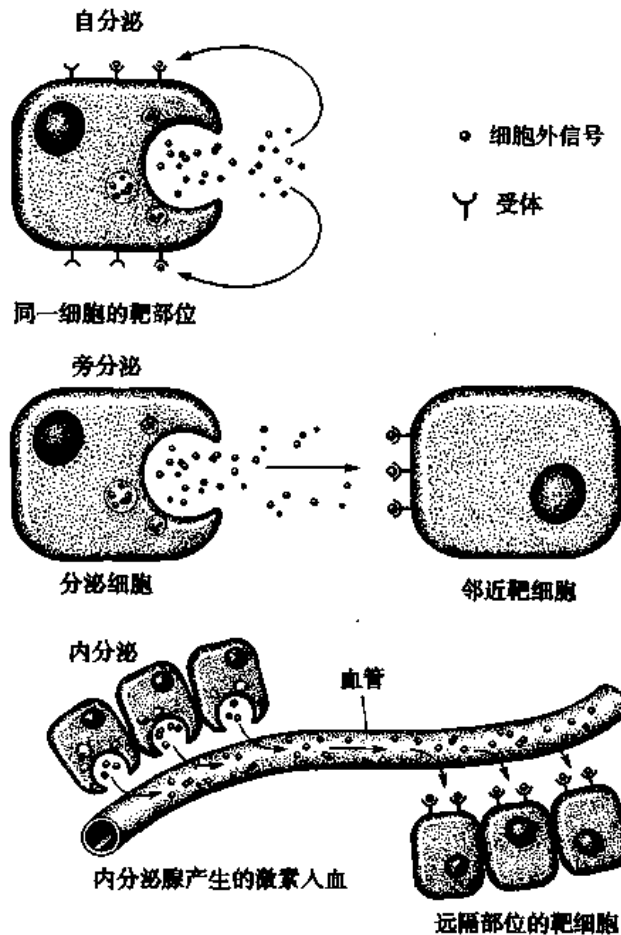


图 2-4 细胞间信号传递方式模式图

的。

2. 旁分泌(paracrine) 即某一细胞产生的信号分子只作用于邻近的靶细胞。这种方式常见于创伤愈合过程中的纤维性修复。在这一过程中,某一类型的细胞(如巨噬细胞)产生的因子常作用于邻近的不同类型的细胞(如纤维母细胞)。

3. 内分泌(endocrine) 即机体内分泌腺产生的各类激素通过血流作用于远离合成部位的靶细胞的传递方式。

(三) 细胞表面受体

细胞生长由信号分子(最常见的是生长因子)与其特异性受体结合而启动。受体蛋白可位于细胞表面,也可位于胞浆或细胞核。一般是受体蛋白与其特异性配体结合,形成受体配体复合物从而启动细胞反应。

细胞表面受体(cell surface receptor)包括三个主要类别。在与配体结合过程中,受体通过不同的信号转导途径将信号传递给细胞核。某些途径在一定程度上是某一受体家族所独有的。以下介绍三种主要的受体分子。

1. 具有内源性激酶活性的受体 具有内源性激酶活性的受体由能与配体结合的细胞外区段、单链的跨膜区和一个胞浆区段构成。胞浆区段具有酪氨酸激酶(tyrosine kinase)活性或丝氨酸/苏氨酸(serine/threonine)激酶活性。许多生长因子为双聚体蛋白,含

有两个能与受体结合的区域,通过同时与两个受体结合形成稳定的受体双聚体。受体的聚合是通过自动磷酸化完成的。其胞浆蛋白可与活性受体上磷酸化的酪氨酸残基结合。这些胞浆蛋白包括:①启动 ras 信号途径的连接蛋白;②磷脂酰肌醇-3(phosphoinositide-3, PI-3)激酶途径的组成成分;③蛋白激酶 C(protein kinase C)途径中的磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ)和④酪氨酸激酶 src(tyrosine kinase src)家族中的成员。总之,这四个系统,可依次启动一个级连放大反应。从而使细胞不可逆地进入细胞周期的 S 期。

2. 无内源性催化活性的受体 无内源性催化活性的受体同样由与配体结合的细胞外区段、单链的跨膜区和一个胞浆区段构成。胞浆区段可激活一个或多个胞浆蛋白酪氨酸激酶,从而使受体磷酸化。因为许多细胞因子受体均属此类,所以这类受体有时又称为细胞因子受体的超家族。

3. 偶联 G 蛋白受体 所有偶联 G 蛋白受体(G protein-linked receptor)都含有七个由疏水氨基酸组成的 α 螺旋区段,反复跨膜 7 次,形成与配体结合区。虽然与细胞生长的调节关系不密切,但这类受体与许多重要功能有关。如感染性趋化因子受体以及肾上腺素和胰高血糖素受体即属于此类。受体与配体的结合可激活 G 蛋白复合物,活化后产生细胞内第二信使的效应因子系统。

(四) 信号转导系统

信号转导系统(signal transduction system)的作用是将被识别的细胞外信号转变为细胞内信号,进而产生特异性细胞反应。信号转导系统被认为是由一系列蛋白激酶构成的网络。对细胞生长调节最重要的包括丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein, MAP)激酶、PI 激酶、三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP_3)、环一磷酸腺苷(cAMP)、Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号系统和应激激肽系统。

1. MAP 激酶途径 MAP 激酶系统在生长因子的信号传递过程尤为重要。因为,具有酪氨酸激酶活性的受体与其相应配体结合后,可导致受体自动磷酸化并与相应连接蛋白结合,使蛋白活化,启动激酶的级连放大反应。最后放大信号并刺激静止细胞进入细胞周期。

2. PI-3 激酶途径 PI-3 激酶可产生膜相关脂质传递介质,如 3,4 二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate),作为第二信使聚集并激活细胞内的一系列的激酶。活化后的激酶可引起细胞增生或功能加强,如糖原合成酶激酶 3(glycogen synthase kinase 3)的磷酸化导致糖原合成的增加。

3. IP_3 途径 具有酪氨酸激酶活性的受体或偶联 G 蛋白受体可通过信号途径激活 G 蛋白,从而激活磷脂酶 C γ 。然后,磷脂酶 C γ 可分解 4,5 二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)形成 1,4,5 三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP_3)和 1,3 甘油二酯(1,3-diacyl-glycerol, DAG)。 IP_3 在胞浆内弥散并引起位于内质网膜的 IP_3 敏感性钙通道的开放和钙储备的释放。DAG 和钙也可激活蛋白激酶 C,导致在细胞生长和代谢中发挥重要作用的一系列细胞内组分的磷酸化。

4. cAMP 途径 激素(如肾上腺素和胰高血糖素)或化学介质与偶联 G 蛋白受体的结合,可通过 G 蛋白激活腺苷酸环化酶从而产生第二信使 cAMP, cAMP 水平的升高激活

蛋白激酶 A,进一步通过一系列中间步骤刺激靶基因的表达。

5. JAK/STAT 途径 因为细胞因子受体的超家族缺乏激酶活性,只有其与相应配体结合后,才能使胞液中的蛋白激酶相互作用并使其激活,这些配体包括 JAKs, JAKs 使受体及下游蛋白包括 STATs 磷酸化。总之, JAK/STAT 系统象应激活化蛋白激酶一样,对抑制细胞增殖反应有介导作用。

6. 转录因子 信号转导系统将信号传递给细胞核,并在核内发生调节基因表达的特异性变化。这一过程在基因水平上,受转录因子(transcription factor)的调控。转录因子的分子结构含有一些特异性区段,包括 DNA 结合区段和转录调节区段。DNA 结合区段使转录因子通过不同的分子机制特异性地结合于 DNA 短片段。而转录调节区段则相应调节激活区段或抑制区段的转录。特异性的激酶可使转录因子磷酸化,从而改变转录因子的亚细胞定位或与其与 DNA 的亲合性,最后改变基因表达,调节细胞周期。

(五) 细胞周期和细胞分裂的调节

有增殖能力的细胞通过细胞周期来调节细胞的生长和传代,目前清楚有两类分子参与这一调控过程:①细胞周期调节蛋白:周期素(cyclin)、周期素依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)和周期素依赖激酶抑制物(CDK inhibitors),其作用是控制细胞周期;②校验点(checkpoint)分子:如 p53、pRb 等,其作用是监测周期过程,必要时使进入周期的细胞延迟或停止于某一阶段。

1. 周期素、CDK 和 CDK 抑制物 细胞是否进入细胞周期受周期素与 CDK 复合物的调控,周期素与 CDK 的复合物又受到 CDK 抑制物的调控。周期素和 CDK 均有多种亚型。它们的不同组合决定细胞是否进入周期和是否继续前行。CDK 有磷酸化的活化形式和非磷酸化的失活形式。例如,在 G₁ 期细胞内合成的周期素 D 与失活的 CDK 结合后,使 CDK 磷酸化而活化。在 G₁-S 校验点,周期素 D/CDK4、周期素 D/CDK6、以及周期素 E/CDK2 复合物的活化进一步将 Rb 蛋白磷酸化,使其活化。然后活化的 Rb 蛋白释放出与之结合的转录因子 E2F,后者使得几个重要的 DNA 合成基因转录,包括 DNA 多聚酶、胸腺嘧啶激酶及二氢叶酸还原酶等,细胞越过 G₁-S 点,进入 S 期(图 2-5)。又如,周期素 B/CDK1 复合物的功能是使细胞由 G₂ 期进入 M 期,其机制是当细胞进入 G₂ 期后,开始合成周期素 B,它与 CDK1 结合形成周期素 B/CDK1 复合物,可通过磷酸化而激活(图 2-5)。然后,活化的激酶可使一系列与有丝分裂、DNA 复制、核纤层解聚及纺锤丝形成有关的蛋白磷酸化。有丝分裂完成后,相应的周期素,如周期素 B,可被核小体表面蛋白-蛋白小体通路(ubiquitin-proteasome pathway)所降解。

CDK 的作用由两个 CDK 抑制物家族控制,一个称为 INK4(inhibitors of CDK4),由肿瘤抑制基因产物 p16、p15、p18 和 p19 组成,抑制周期素 D/CKD4 和周期素 D/CDK6;另一个由肿瘤抑制基因产物 p21、p27 和 p57 组成,可抑制所有的 CDK(图 2-5)。

2. 校验点 校验点代表着细胞周期调节的第二种方式,它提供了一种监督机制,以确保细胞周期各时程之间的过渡按正确的顺序进行,以及关键的步骤准确完成。校验点监测在 DNA 复制、DNA 修复和染色体分离中出现的问题。当校验点被某些因素,如受损伤或低复制的 DNA 激活时,信号可传送至细胞周期进行的位置并使其停止。通过延迟细胞周期的进展,校验点可提供更充分的时间以修复或清除突变的可能性。校验点系统

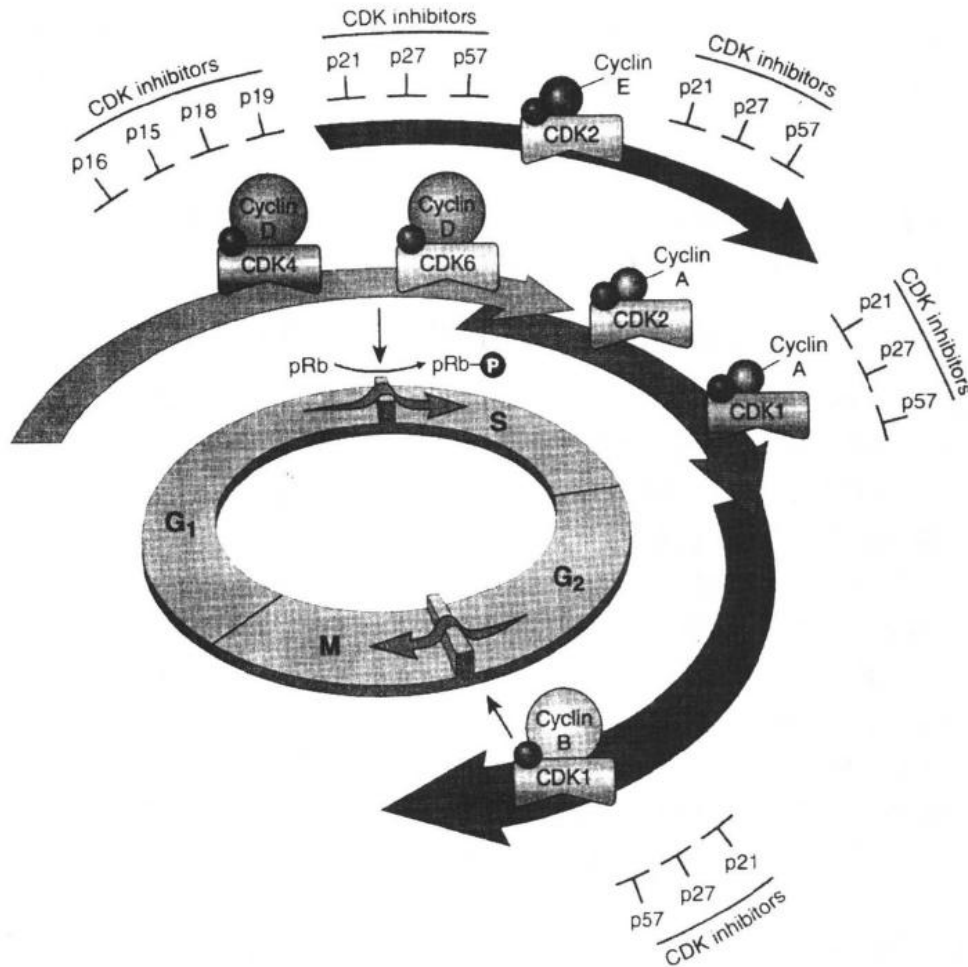


图 2-5 周期素、CDK 以及 CDK 抑制物在调节细胞周期中的作用示意图
 在 G₁ 期细胞内合成的周期素 D 与失活的 CDK 结合后,使 CDK 磷酸化而活化。在 G₁-S 校验点,周期素 D/CDK4、周期素 D/CDK6、以及周期素 E/CDK2 复合物的活化进一步将 Rb 蛋白磷酸化,使其活化,细胞越过 G₁-S 点,进入 S 期。周期素 B/CDK1 复合物则使细胞由 G₂ 期进入 M 期,细胞进入 G₂ 期后合成的周期素 B 与 CDK1 结合形成周期素 B/CDK1 复合物,通过磷酸化激活后,使得细胞进入 M 期。图中还可见 CDK 抑制物(得到 W. B. Saunders Company 授权仿 Robbins pathologic basis of disease, 6th, 1999, Figure 8-27)

可通过促进抑制通路或抑制激活通路来使细胞周期停止。例如最常见的肿瘤抑制基因产物 p53 可被 DNA 损伤所激活,从而通过增加 CDK 抑制物 p21 的表达来抑制细胞周期的进行。校验点的丢失可导致基因组的不稳定,可见于在某些遗传性肿瘤综合征和正常细胞转化为肿瘤细胞的早期阶段(参见第五章肿瘤有关部分)。

(六) 抑素与接触抑制

与生长因子相比,对抑素(chalone)的了解甚少。抑素具有组织特异性,似乎任何组织都可以产生一种抑素抑制本身的增殖。例如已分化的表皮细胞丧失时,抑素分泌终止,基底细胞分裂增生,直到增生分化的细胞达到足够数量或抑素达到足够浓度为止。前面提到的 TGF- β 虽然对某些间叶细胞增殖起促进作用,但对上皮细胞则是一种抑素。此外干扰素- α 、前列腺素 E₂ 和肝素在组织培养中对纤维母细胞及平滑肌细胞的增生都有抑素样

作用。

皮肤创伤,缺损部周围上皮细胞分裂增生迁移,将创面覆盖而相互接触时,或部分切除后的肝脏,当肝细胞增生达到原有大小时,细胞停止生长,不至堆积起来。这种现象称为接触抑制(contact inhibition)。细胞缝隙连接(可能还有桥粒)也许参与接触抑制的调控。

另外,在对血管生成的研究中已发现多种具有抑制血管内皮细胞生长的因子,如血管抑素(angiotatin)、内皮抑素(endostatin)和血小板反应蛋白1(thrombospondin 1)等。

二、细胞外基质在细胞再生过程中的作用

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在任何组织都占有相当比例,主要由胶原、粘附性糖蛋白、基质细胞蛋白、蛋白聚糖和透明质酸素等组成。它的主要作用是把细胞连接在一起,借以支撑和维持组织的生理结构和功能。近年来的研究证明,尽管不稳定细胞和稳定细胞都具有完全的再生能力,但能否重新构建为正常结构尚依赖 ECM,因为后者在调节细胞的生物学行为方面发挥更为主动和复杂的作用。它可影响细胞的形态、分化、迁移、增殖和生物学功能。由其提供的信息可以调控胚胎发育、组织重建与修复、创伤愈合、纤维化及肿瘤的侵袭等。

1. 胶原蛋白 胶原蛋白(collagen)是动物体内最常见一种蛋白,为所有多细胞生物提供细胞外支架。胶原蛋白由三条具有 gly-x-y 重复序列的多肽 α 链构成三螺旋结构。约 30 条 α 链形成了至少 14 种不同的胶原蛋白。I、II、III 型胶原为间质性或纤维性胶原蛋白,体内含量最为丰富。IV、V、VI 型胶原为非纤维性(或无定形)胶原蛋白,存在于间质和基底膜内。

胶原蛋白在核糖体内合成后, α 链要经过一系列酶的修饰,包括脯氨酸和赖氨酸残基的羟基化,从而使胶原蛋白富含羟化脯氨酸(10%)。胶原前肽的羟基化需要维生素 C,这也可以解释为何维生素 C 缺乏(坏血病)时可引起创伤愈合不良。修饰后,前胶原链形成三螺旋结构。在此阶段,前胶原分子仍为可溶性并含有 N-末端和 C 末端前肽。在分泌过程中或稍后,前胶原肽酶切掉末端前肽链,促进原纤维的形成(常称为原胶原)。在原纤维形成过程中伴随着由细胞外赖氨酰氧化酶催化的特异赖氨酸及羟化赖氨酸残基的氧化,从而导致邻近 α 链间的交联,形成稳定的胶原特有的排列结构。正是这种交联结构决定了胶原蛋白的张力强度。

2. 弹力蛋白(elastin) 各种组织,如血管、皮肤、子宫和肺组织在结构上需要弹性以发挥功能。虽然抗张力强度是由胶原提供的,但这些组织的回缩能力则由弹力纤维来完成。这些纤维可延长数倍并在张力消失后回缩至其原长度。在形态上,弹力纤维包括一个中轴,其周围由微丝形成的网状结构围绕。中轴由分子量为 70kD 的弹力蛋白构成。在大血管壁(如主动脉)、子宫、皮肤和韧带存在大量弹力蛋白。和胶原相似,弹力蛋白一级结构中三分之一为甘氨酸,富含脯氨酸和丙氨酸;和胶原不同的是,弹力蛋白只含极少的羟化脯氨酸并且无羟化赖氨酸残基。成熟的弹力蛋白含有交联结构以调节其弹性。

3. 粘附糖蛋白 包括纤维连接蛋白和层粘连蛋白。

(1)纤维连接蛋白(fibronectin, Fn):纤维连接蛋白是一种多功能的糖蛋白,广泛存在

于细胞外基质中。是由分子量 250kD 左右的单体组成的二聚体的大分子糖蛋白。其作用是通过与细胞表面 Fn 受体(整合素)的结合使细胞与各种基质成分发生粘连。它可由纤维母细胞、单核细胞、内皮细胞及其它细胞产生。纤维连接蛋白与细胞粘附、细胞伸展和细胞迁移直接相关。另外,纤维连接蛋白还可增强某些细胞如毛细血管内皮细胞对生长因子增殖作用的敏感性。

(2)层粘连蛋白(laminin, Ln):层粘连蛋白是基底膜中含量最为丰富的大分子糖蛋白(分子量约为 820kD),为三个不同的亚单位共价结合形成的交叉状结构并跨越基底膜。层粘连蛋白一方面可与细胞表面的特异性受体(整合素)结合,另一方面也可与基质成分如Ⅳ型胶原和硫酸肝素结合,还可介导细胞与结缔组织基质粘附。在体外细胞培养中,它可改变各种细胞的生长、存活、形态、分化和运动。若在培养的内皮细胞中加入 FGF,则层粘连蛋白可引起内皮细胞有序排列,然后形成毛细血管管腔,这是血管生成的关键步骤。

4. 细胞粘附分子 细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)是多种介导细胞间或者细胞与细胞外基质间相互粘附的分子的总称。包括整合素(integrin)家族、选择素(selectin)家族、免疫球蛋白(immunoglobulin)家族和钙粘素(cadherin)家族等。粘附分子以受体-配体结合的方式使得细胞与细胞、细胞与细胞外间质或者细胞-间质-细胞粘附。对于细胞的识别、活化、信号转导、细胞的移动、细胞的增殖与分化等均有重要的作用,是创伤愈合、炎症、凝血和肿瘤等重要的病理过程的分子基础。

(1)整合素:整合素主要介导细胞和细胞外基质的粘附。例如前述的层粘连蛋白和纤维连接蛋白均通过细胞表面的特异性受体——整合素使得细胞与间质附着。其特殊类型在白细胞粘附过程中还可诱导细胞与细胞间的相互作用。整合素在体内表达广泛,大多数细胞表面都可表达一种以上的整合素,在多种生命活动中发挥关键作用。例如,由于整合素具有粘附作用,使其成为白细胞游出、血小板凝集、发育过程和创伤愈合中的关键因素。另外,某些细胞只有通过粘附才能使其发生增殖,若通过整合素介导的细胞与细胞外基质粘附发生障碍则可导致细胞凋亡。

(2)钙粘素:是一类钙离子依赖的粘附分子。其中上皮钙粘素(E-cadherin)分布在上皮细胞之间,对于上皮细胞的彼此附着起重要的作用。

5. 基质细胞蛋白 基质细胞蛋白(matricellular protein)是一类新命名的分泌性蛋白,可与基质蛋白、细胞表面受体及能作用于细胞表面的其它分子(如生长因子、细胞因子或蛋白水解酶)相互作用。虽然其功能表现为多样性,但都具有影响细胞-基质相互作用的能力。这一家族包括:①富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC),亦称骨连接蛋白(osteonectin),可促进损伤后发生的组织重建,其本身又是一个血管生成抑制物;②血小板反应蛋白(thrombospondin),为具有多种功能的蛋白家族。一部分成员与 SPARC 相似,也可抑制血管生成;③骨桥蛋白(osteopectin),可介导白细胞迁移;④细胞粘合素(tenascin)家族,为多聚体大分子蛋白,与细胞粘附的调控有关。

6. 蛋白聚糖和透明质酸素 蛋白聚糖(proteoglycan)和透明质酸素(hyaluronan)构成了细胞外基质的另一重要成分。其结构包括核心蛋白及与核心蛋白相连接的多糖或

多个多糖聚合形成的氨基多糖 (glycosaminoglycan)。蛋白多糖明显表现出多样性。某种细胞外基质可含有几种不同的核心蛋白，而每一种核心蛋白又可含有不同的氨基多糖。最常见的一些蛋白多糖包括硫酸肝素 (heparin sulfate)、硫酸软骨素 (chondroitin sulfate) 和硫酸皮肤素 (dermatan sulfate)。它们在调控结缔组织的结构和通透性中具有多重作用。

透明质酸素是大分子蛋白多糖复合物的骨架，与调节细胞增殖和迁移的细胞表面受体有关。透明质酸素可结合大量的水分子形成高度水合的凝胶，使多种类型的结缔组织具有膨胀压及抗压、反弹及润滑能力，尤其是关节软骨。透明质酸素亦存在于发生迁移和增殖细胞周围的细胞外基质中，抑制细胞间的粘附并促进细胞迁移。

损伤修复过程中，ECM 经代谢调整，其成分也会有所改变，如Ⅲ型胶原减少而Ⅰ型胶原增多，使组织修复能力增强。然而实质脏器慢性炎症时，该脏器的某些间叶来源细胞（如肝脏的贮脂细胞，肺泡隔间叶细胞）可增生、激活、转化为纤维母细胞，最终引起 ECM 过度增多和沉积，器官发生纤维化、硬化。

细胞生长和分化涉及多种信号之间的整合及相互作用。某些信号来自于多肽类生长因子、细胞因子和生长抑制因子。另一些则来自于细胞外基质的组成成分并通过整合素依赖性信号转导系统进行传递。虽然某一信号转导系统可被其特异类型的受体所激活，但还存在信号转导系统之间的相互作用，从而使信号整合以调节细胞增殖及细胞的其它生物学行为。生长因子、细胞外基质和细胞反应之间的相互关系及作用机制见图 2-6。

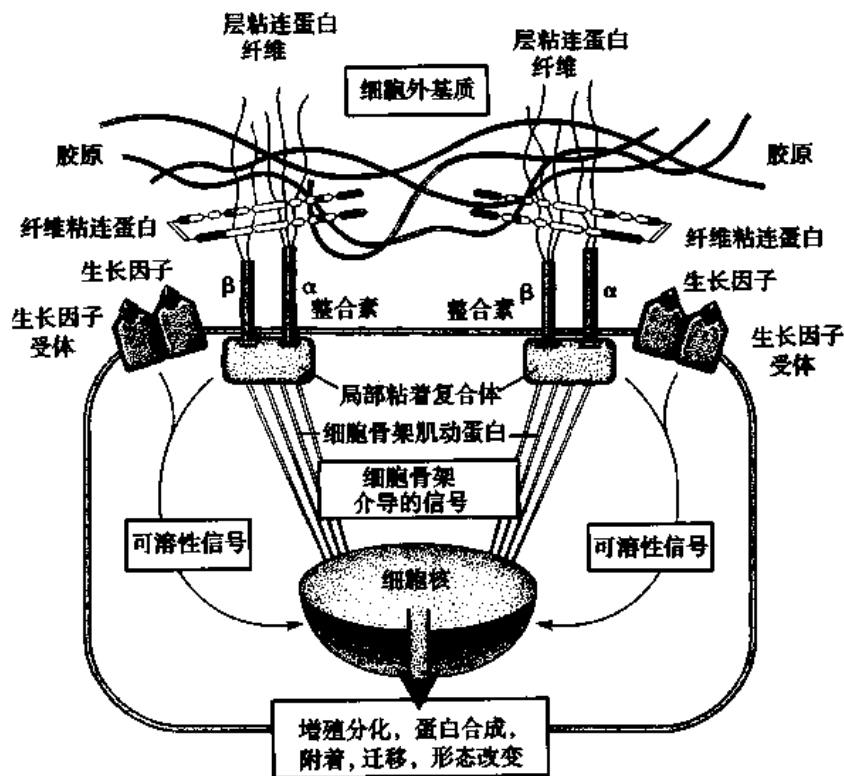


图 2-6 细胞、细胞外基质及生长因子相互作用模式图

第三节 纤维性修复

组织结构的破坏,包括实质细胞与间质细胞的损伤,常发生在伴有坏死的炎症中,并且是慢性炎症的特征。此时,即使是损伤器官的实质细胞具有再生能力,其修复也不能单独由实质细胞的再生来完成,因此这种修复首先通过肉芽组织增生,溶解、吸收损伤局部的坏死组织及其它异物,并填补组织缺损,以后肉芽组织转化成以胶原纤维为主的瘢痕组织,修复便告完成。

一、肉芽组织的形态及作用

(一) 肉芽组织的成分及形态

肉芽组织(granulation tissue)由新生薄壁的毛细血管以及增生的纤维母细胞构成,并伴有炎性细胞浸润,肉眼表现为鲜红色,颗粒状,柔软湿润,形似鲜嫩的肉芽故而得名。

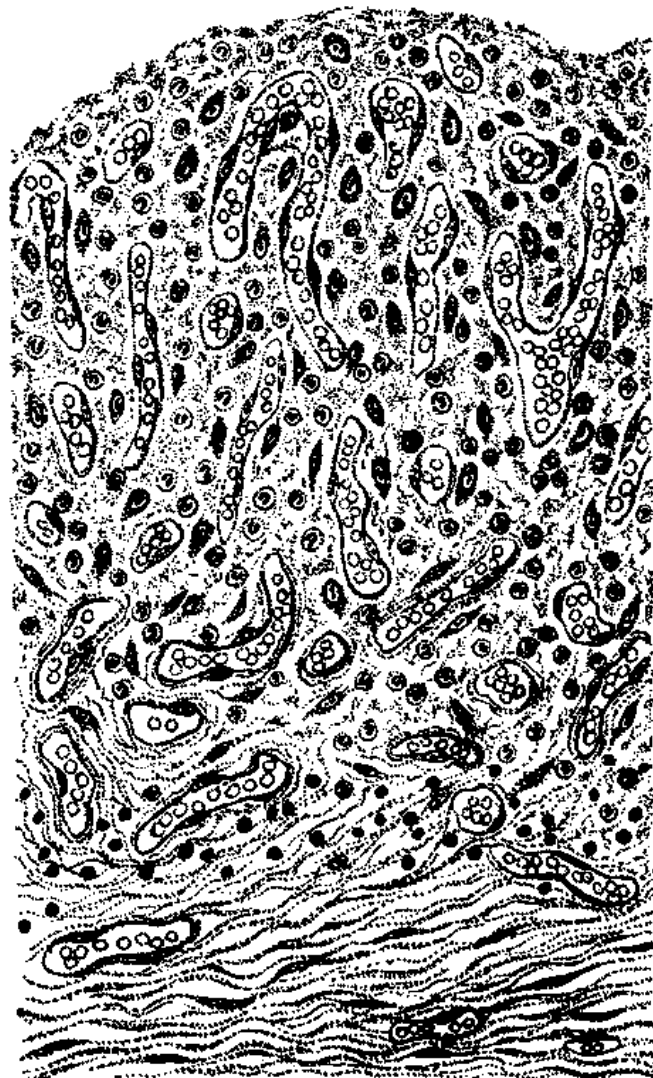


图 2-7 肉芽组织镜下结构模式图

镜下可见大量由内皮细胞增生形成的实性细胞索及扩张的毛细血管,对着创面垂直生长,并以小动脉为轴心,在周围形成袢状弯曲的毛细血管网。新生毛细血管的内皮细胞核体积较大,呈椭圆形,向腔内突出,其数量较多。在此种毛细血管的周围有许多新生的纤维母细胞,此外常有大量渗出液及炎性细胞(图 2-7,彩图 2-1)。炎性细胞中常以巨噬细胞为主,也有多少不等的是嗜中性粒细胞及淋巴细胞。巨噬细胞能分泌 PDGF、FGF、TGF- β 、IL-1 及 TNF,加上创面凝血时血小板释放的 PDGF,进一步刺激纤维母细胞及毛细血管增生。巨噬细胞及嗜中性粒细胞能吞噬细菌及组织碎片,这些细胞破坏后释放出各种蛋白水解酶,能分解坏死组织及纤维蛋白。

肉芽组织中一些纤维母细胞的胞浆中含有肌细丝,此种细胞除有纤维母细胞的功能外,尚有平滑肌细胞的收缩功能,称为肌纤维母细胞(myofibroblast),与肉芽组织和瘢痕收缩有密切关系。纤维母细胞产生基质及胶原。早期基质较多,以后则胶原越来越多。

(二) 肉芽组织的作用及结局

肉芽组织在组织损伤修复过程中有以下重要作用:①抗感染保护创面;②填补创口及其他组织缺损;③机化或包裹坏死、血栓、炎性渗出物及其他异物。

肉芽组织在组织损伤后 2~3 天内即可出现,自下向上(如体表创口)或从周围向中心(如组织内坏死)生长推进,填补创口或机化、包裹异物。随着时间的推移(如 1~2 周),肉芽组织按其生长的先后顺序,逐渐成熟。其形态标志主要为:间质的水分逐渐吸收减少;炎性细胞减少并逐渐消失;部分毛细血管管腔闭塞、数目减少,按正常功能的需要少数毛细血管管壁增厚,改建为小动脉和小静脉;纤维母细胞产生越来越多的胶原纤维,同时纤维母细胞数目逐渐减少、胞核变细长而深染,变为纤维细胞。时间再长,胶原纤维量更多,而且发生玻璃样变,细胞和毛细血管成分更少。至此,肉芽组织成熟为纤维结缔组织,并且逐渐转化为老化阶段的瘢痕组织。

二、瘢痕组织的形态及作用

瘢痕(scar)组织是指肉芽组织经改建成熟形成的纤维结缔组织。此时组织由大量平行或交错分布的胶原纤维束组成。纤维束往往呈均质性红染即玻璃样变。纤维细胞很稀少,核细长而深染,组织内血管减少。大体上局部呈收缩状态,颜色苍白或灰白半透明,质硬韧并缺乏弹性。瘢痕组织的作用及对机体的影响可概况为两个方面。

1. 瘢痕组织的形成对机体有利的一面 ①它能把损伤的创口或其他缺损长期地填补并连接起来,可使组织器官保持完整性;②由于瘢痕组织含大量胶原纤维,虽然没有正常皮肤的抗拉力强,但比肉芽组织的抗拉力要强得多,因而这种填补及连接也是相当牢固的,可使组织器官保持其坚固性。如果胶原形成不足或承受力大而持久,加之瘢痕缺乏弹性,故可造成瘢痕膨出,在腹壁可形成疝,在心壁可形成室壁瘤。

2. 瘢痕组织的形成对机体不利或有害的一面 ①瘢痕收缩。特别是发生于关节附近和重要器官的瘢痕,常常引起关节挛缩或活动受限,如十二指肠溃疡瘢痕可引起幽门梗阻。关于瘢痕收缩的机制可能是由于其中的水分丧失或含有肌纤维母细胞所致;②瘢痕性粘连。特别是在器官之间或器官与体腔壁之间发生的纤维性粘连,常常不同程度地影响其功能。器官内广泛损伤导致广泛纤维化玻璃样变,可发生器官硬化;③瘢痕组织增生

过度,又称肥大性瘢痕。如果这种肥大性瘢痕突出于皮肤表面并向周围不规则地扩延,称为瘢痕疙瘩(keloid)(临床上又常称为“蟹足肿”)。其发生机制不清,一般认为与体质有关;也有人认为,可能与瘢痕中缺血缺氧,促使其中的肥大细胞分泌生长因子,使肉芽组织增长过度有关。

瘢痕组织内的胶原纤维在胶原酶的作用下,可以逐渐地分解、吸收,从而使瘢痕缩小、软化。胶原酶主要来自纤维母细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞等细胞。因此,要解决瘢痕收缩和器官硬化等的关键是从分子病理水平上对细胞生长调控和细胞外基质代谢等进行研究,阐明如何调控肉芽组织中胶原的合成和分泌以及如何加速瘢痕中胶原的分解与吸收。

三、肉芽组织和瘢痕组织的形成过程及机制

肉芽组织在损伤后的三至五天内即可形成,最初是纤维母细胞和血管内皮细胞的增殖,随着时间的推移,逐渐形成纤维性瘢痕,这一过程包括:①血管生成;②纤维母细胞增殖和迁移;③细胞外基质成分的积聚和纤维组织的重建。

(一) 血管生成的过程

从发生学和组织学观点出发,把广义的血管新生(neovascularization)分为两种类型,其中一种见于发生初期,由内皮细胞前期细胞(endothelial progenitor cell, EPC)或者血管母细胞(angioblast)形成新的血管,叫做血管形成(vasculogenesis);另外一种是由组织中既存的成熟血管的内皮细胞发生增殖和游走,形成小的血管,叫做血管新生(angiogenesis),以往认为胎儿后期或成人体内血管的生成是属于血管新生的过程,即残存的血管内皮细胞增殖和迁移的过程。但是对周围相当有限的血管及其内皮细胞是否能形成肿瘤或缺血等部位所需要的丰富新生血管一直持有疑问。最近研究证明,血液中存在 EPC,它参与重症缺血区域血管的形成。其机制与胎儿期血管发生机制是一致的。所以,病理状态下的血管生成,既包括血管形成又有血管新生。

血管新生的步骤详见本章第一节(图 2-2)。这些步骤均由生长因子、细胞和细胞外基质间的相互作用所调控。

1. 生长因子和受体 尽管许多生长因子均具有促进血管生成活性,但多数实验结果表明,VEGF 和血管生成素(angiopoietin, Ang)在血管形成中发挥特殊作用。多种间叶细胞均能分泌生长因子,但具有酪氨酸激酶活性的受体则主要存在于内皮。图 2-8 为其作用过程的模式图:在血管发育的早期,VEGF 与血管内皮细胞上的受体 VEGF-R2 结合,介导内皮细胞增殖和迁移,然后,VEGF 与另一受体(VEGF-R1)结合可引起毛细血管管腔形成。进一步的血管新生则依赖于血管生成素 Ang1 和 Ang2 的调控,Ang1 与内皮细胞上的称为 Tie 2 的受体结合,使内皮细胞周围出现支持细胞(如血管周细胞,平滑肌细胞),并维持新生血管的稳定。Ang1 和 Tie 2 的结合还可促进血管的成熟,使其从简单的内皮细胞构成的管腔,成为更精细的血管结构并维持内皮细胞处于静止状态。血管生成素 Ang 2 与 Tie 2 结合可使得血管结构疏松,内皮细胞与细胞外基质结合,这为其他的生长因子,如 PDGF, TGF- β 与其受体的结合提供了条件。

在发育成熟组织的生理性血管新生(如子宫内膜增殖)和病理性血管新生(如慢性炎

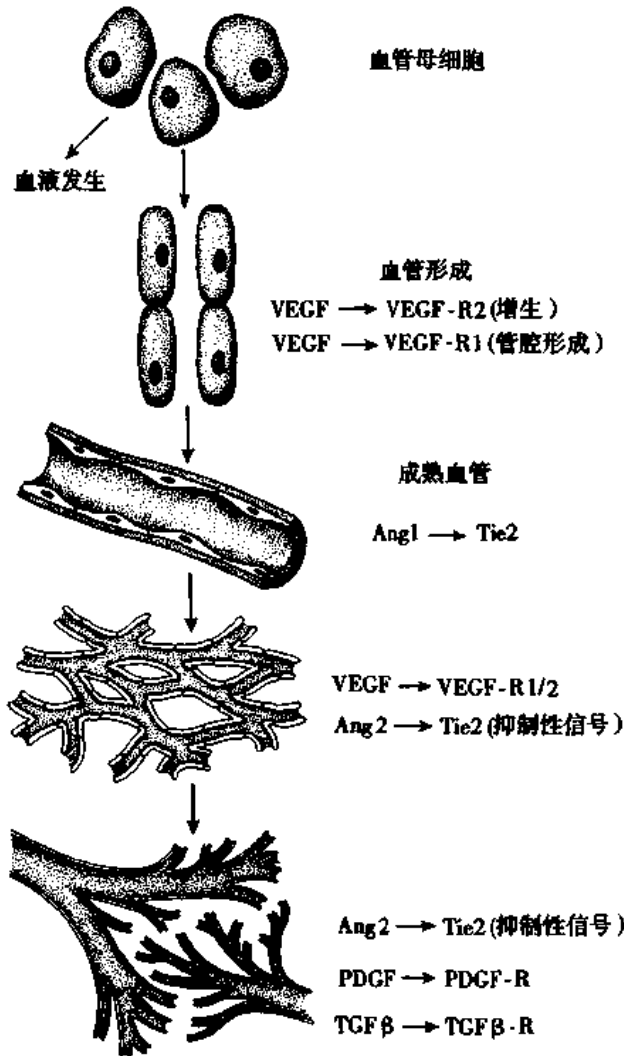


图 2-8 VEGF 与其受体相互作用引起血管发生模式图

症、创伤愈合、肿瘤及糖尿病性视网膜病变等)过程中, VEGF 作用最为重要。VEGF 的表达可由一些细胞因子和生长因子如 TGF- β , PDGF, TGF- α 等诱导, 而更令人关注的是, 缺氧也是引起 VEGF 高表达的重要介导因子(表 2-2)。其他一些生长因子, 如 bFGF、DPGF、TGF- β 及其相应受体在血管发育成熟和重构中也发挥重要作用(图 2-8)。

2. 细胞外基质 血管生成的关键环节是内皮细胞的运动和直接迁移。这些过程由几类蛋白调控, 包括: ①整合素家族成员, 特别是 VNR- β 3 对新生血管的形成和稳定尤为重要; ②基质-细胞蛋白包括血小板反应蛋白 1(thrombospondin 1)、SPARC 和细胞粘素 C, 可导致细胞与基质的相互作用失衡, 从而促进血管新生; ③蛋白水解酶, 如前所述的纤溶酶原激活剂和基质金属蛋白酶, 在内皮细胞迁移过程中发挥重要作用。另外, 这些蛋白酶水解细胞外基质所产生的水解片段也对血管生成起调节作用。如内皮抑素(endostatin)为一种特殊类型

表 2-2 血管内皮细胞生长因子(VEGF)

蛋白	家族成员: VEGF、VEGF-B、VEGF-C、PGF 及具有多种异构体的糖蛋白二聚体。VEGF 靶突变可导致血管形成和血管新生不良
产生部位	在一些发育成熟组织低表达, 而在有些部位如肾小球内的足细胞和心肌细胞高表达
介导因子	缺氧 TGF- β PDGF TGF- α
受体	VEGF-R1 VEGF-R2 限制性内皮细胞 受体基因的突变可导致血管形成的数量不足或缺如
功能	促进血管新生 增加血管通透性 刺激内皮细胞迁移 刺激内皮细胞增殖 VEGF-C 选择性诱导淋巴管增生 正反馈调节内皮细胞表达纤溶酶原激活剂(PLA)、纤溶酶原激活剂抑制物、组织因子及同质胶原酶

的胶原小片段,可抑制内皮细胞增殖和血管形成。

(二) 纤维化

在富含新生血管和疏松细胞外基质构成的肉芽组织内发生纤维化(fibrosis)的过程为:①损伤部位的纤维母细胞迁移和增殖;②细胞外基质的积聚。

1. 纤维母细胞增殖 肉芽组织富含新生血管。VEGF除可促进血管生成外还能增加血管的通透性。血管通透性的增高导致血浆蛋白如纤维蛋白原和血浆纤维连接蛋白在细胞外基质中积聚,为生长中的纤维母细胞和内皮细胞提供临时基质。多种生长因子可启动纤维母细胞向损伤部位的迁移及随之发生的增殖,包括TGF- β 、PDGF、EGF、FGF和促纤维化性细胞因子如IL-1和TNF- α 。这些生长因子来源于血小板和各种炎细胞以及活化的内皮细胞。在肉芽组织中,巨噬细胞除是清除细胞外碎片、纤维蛋白和其他外源性物质的重要细胞外。还对TGF- β 、PDGF和b-FGF的表达有正反馈调节作用,因而促进纤维母细胞的迁移和增殖。若有适当的趋化性刺激,肥大细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞数量也相应增加。每种细胞皆可直接或间接地调节纤维母细胞的迁移和增殖。TGF- β 因其在纤维组织积聚中发挥多种作用,所以认为是引起感染性纤维化的最重要的生长因子。肉芽组织中大多数细胞都可产生TGF- β ,引起纤维母细胞迁移和增殖、胶原和纤维连接蛋白合成增加、降低金属蛋白酶对细胞外基质的降解作用。TGF- β 对单核细胞具有趋化性并引起血管生成。例如,在许多人和实验性动物的慢性纤维化性疾病中,证明其组织中TGF- β 的表达明显增强。

2. 细胞外基质积聚 在修复过程中,增生的纤维母细胞和内皮细胞的数量逐渐减少。纤维母细胞开始合成更多的细胞外基质并在细胞外积聚。纤维性胶原是修复部位结缔组织的主要成分,对创伤愈合过程中张力的形成尤为重要。胶原的合成早在3~5天即开始出现,并根据创口的大小可持续数周。许多调节纤维母细胞增殖的生长因子同样可刺激细胞外基质的合成(表2-3)。

表 2-3 与创伤愈合有关的生长因子

对单核细胞具有趋化性	PDGF, FGF, TGF- β
纤维母细胞迁移	PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF
纤维母细胞增殖	PDGF, EGF, FGF, TNF
血管生成	VEGF, Ang, FGF
胶原合成	TGF- β , PDGF, TNF
分泌胶原酶	PDGF, FGF, EGF, TNF, TGF- β 抑制物

如上所述的几类因子,包括生长因子(PDGF, FGF, TGF- β)和细胞因子(IL-1, IL-4)皆可促进胶原合成,而这些因子在创伤愈合时又由白细胞和纤维母细胞所分泌。然而,胶原的积聚不仅与胶原合成的增加有关,还与胶原降解抑制有关。最后,肉芽组织转变为含有梭形纤维母细胞、致密胶原、弹性纤维和其它细胞外基质成分的瘢痕。

在瘢痕成熟过程中,血管逐渐退化,最终由富含血管的肉芽组织演变为苍白、血管稀少的瘢痕。

(三) 组织重构(tissue remodeling)

肉芽组织转变为瘢痕的过程也包括细胞外基质的结构改变过程。一些能刺激胶原和其它结缔组织分子合成的生长因子,还有调节金属蛋白酶的合成与激活的作用,而金属蛋白酶(metalloproteinase)是降解细胞外基质成分的关键酶。细胞外基质合成与降解的最终

结果不仅导致了结缔组织的重构,而且又是慢性炎症和创伤愈合的重要特征。

胶原和其它细胞外基质成分的降解可由锌离子依赖性的基质金属蛋白酶家族来完成。嗜中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、激肽、纤溶酶及前文提到的蛋白水解酶虽可降解细胞外基质成分,但它们为丝氨酸蛋白水解酶,而非金属蛋白酶。金属蛋白酶家族包括:①间质胶原酶,降解 I、II、III 型纤维性胶原;②IV 型胶原酶明胶酶,降解 IV 胶原及纤维连接蛋白;③间质溶素(stromelysin),降解蛋白多糖、层粘连蛋白、纤维连接蛋白和无定形胶原;④膜型金属蛋白酶,其可由纤维母细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、滑膜细胞和某些上皮细胞等分泌,并由生长因子(PDGF, FGF)、细胞因子(IL-1, TNF- α)及吞噬作用和物理作用等刺激因素所诱导。TGF- β 和类固醇在生理条件下有抑制胶原酶降解胶原的作用,切断三螺旋结构成为大小不等的两个片段,然后再由其它蛋白水解酶继续降解。这一过程若无控制的进行对机体是有害的,但在组织内金属蛋白酶是以无活性的酶原形式分泌的,并需要化学刺激如次氯酸(HOCl \cdot)和蛋白酶(纤溶酶)才能活化。活化型金属蛋白酶可由特异性金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)家族快速抑制,大多数间质细胞可分泌 TIMP,从而有效地控制降解过程。可见创伤愈合过程中胶原酶及其抑制物活性在受到严密调控的同时,也成为损伤部位清除坏死物质和结缔组织重构的必要条件。

第四节 创伤愈合

创伤愈合(wound healing)是指机体遭受外力作用,皮肤等组织出现离断或缺损后的愈合过程,为包括各种组织的再生和肉芽组织增生、瘢痕形成的复杂组合,表现出各种过程的协同作用。

一、皮肤创伤愈合

(一) 创伤愈合的基本过程

最轻度的创伤仅限于皮肤表皮层,可通过上皮再生愈合;稍重者有皮肤和皮下组织断裂,并出现伤口;严重的创伤可有肌肉、肌腱、神经的断裂及骨折。以下以皮肤手术切口为例,叙述创伤愈合的基本过程。

1. 伤口的早期变化 伤口局部有不同程度的组织坏死和血管断裂出血,数小时内便出现炎症反应,表现为充血、浆液渗出及白细胞游出,故局部红肿。早期白细胞浸润以嗜中性粒细胞为主,3 天后转为巨噬细胞为主。伤口中的血液和渗出液中的纤维蛋白原很快凝固形成凝块,有的凝块表面干燥形成痂皮,凝块及痂皮起着保护伤口的作用。

2. 伤口收缩 2~3 日后边缘的整层皮肤及皮下组织向中心移动,于是伤口迅速缩小,直到 14 天左右停止。伤口收缩的意义在于缩小创面。不过在各种具体情况下伤口缩小的程度因伤口部位、大小及形状而不同。伤口收缩是由伤口边缘新生的肌纤维母细胞的牵拉作用引起的,而与胶原无关。因为伤口收缩的时间正好是肌纤维母细胞增生的时间。

3. 肉芽组织增生和瘢痕形成 大约从第 3 天开始从伤口底部及边缘长出肉芽组织

填平伤口。毛细血管大约以每日延长 0.1~0.6mm 的速度增长。其方向大都垂直于创面,并呈祥状弯曲。肉芽组织中没有神经,故无感觉。第 5~6 天起纤维母细胞产生胶原纤维,其后一周胶原纤维形成甚为活跃,以后逐渐缓慢下来。随着胶原纤维越来越多,出现瘢痕形成过程,大约在伤后一个月瘢痕完全形成。可能由于局部张力的作用,瘢痕中的胶原纤维最终与皮肤表面平行。

4. 表皮及其它组织再生 创伤发生 24 小时内,伤口边缘的基底细胞即开始增生,并在凝块下面向伤口中心迁移,形成单层上皮,覆盖于肉芽组织的表面。当这些细胞彼此相遇时,则停止迁移,并增生、分化成为鳞状上皮。健康的肉芽组织对表皮再生十分重要,因

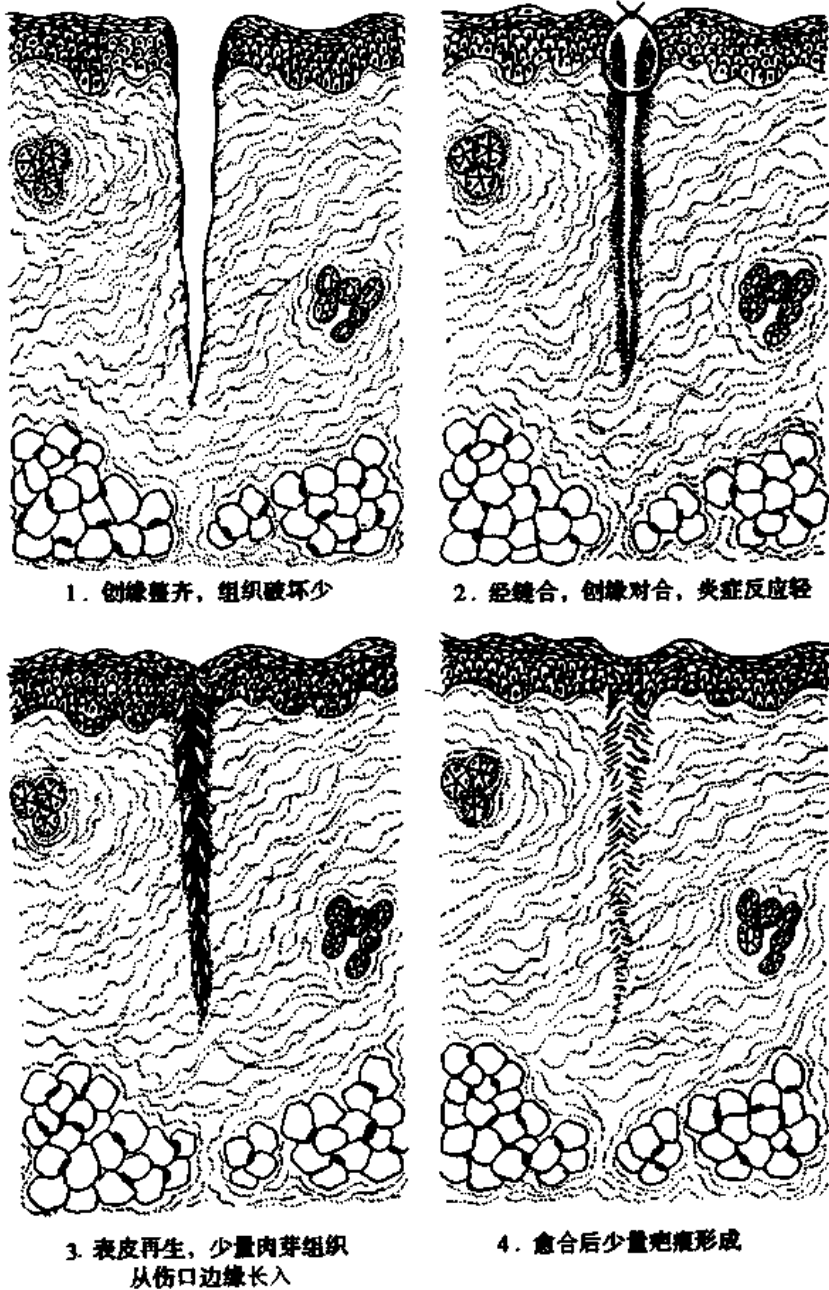


图 2-9 创伤一期愈合模式图

为它可提供上皮再生所需的营养及生长因子。如果肉芽组织长时间不能将伤口填平并形成瘢痕,则上皮再生将延缓;在另一种情况下,由于异物及感染等刺激而过度生长的肉芽组织(exuberant granulation),高出于皮肤表面,也会阻止表皮再生,因此临床常需将其切除。若伤口过大(一般认为直径超过 20cm 时),则再生表皮很难将伤口完全覆盖,往往需要植皮。

皮肤附属器(毛囊、汗腺及皮脂腺)如遭完全破坏,则不能完全再生,而出现瘢痕修复。肌腱断裂后,初期也是瘢痕修复,但随着功能锻炼而不断改建,胶原纤维可按原来肌腱纤维方向排列,达到完全再生。

(二) 创伤愈合的类型

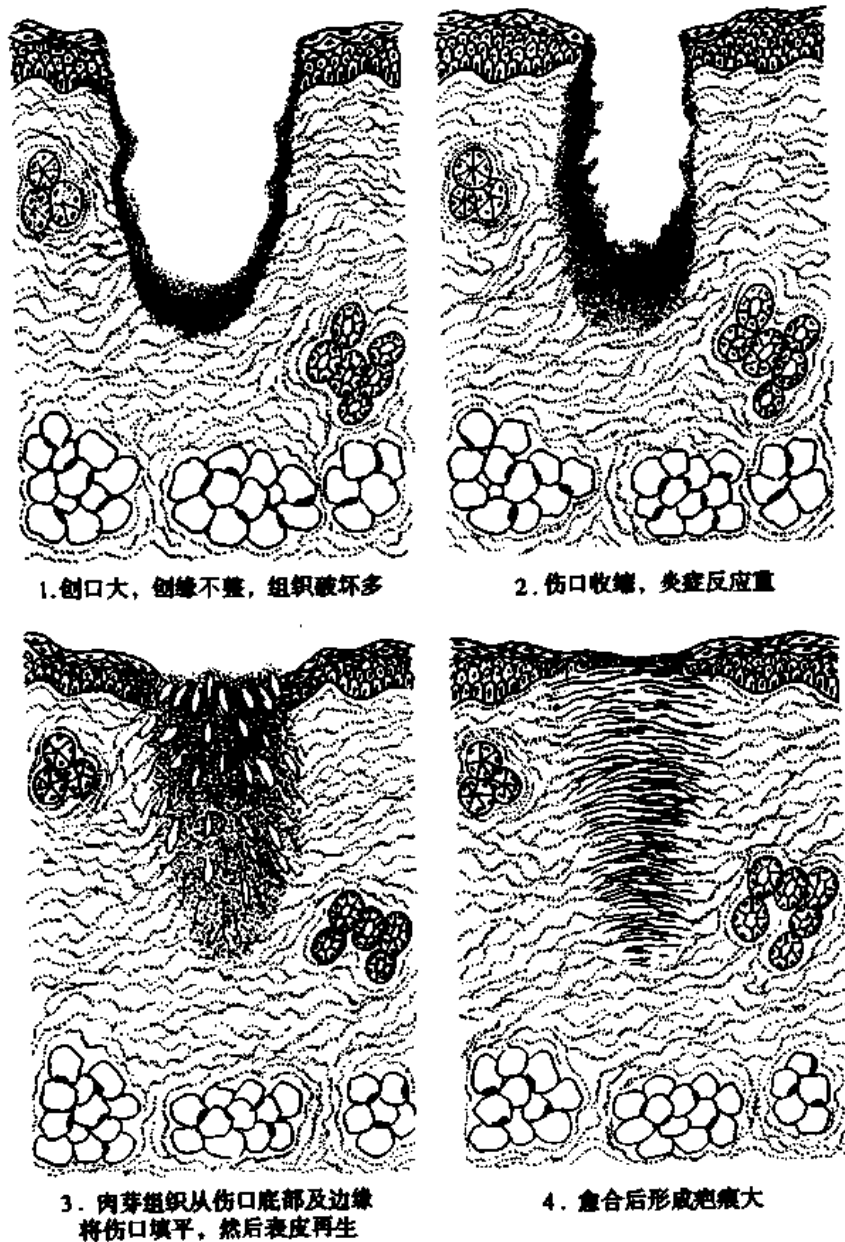


图 2-10 创伤二期愈合模式图

根据损伤程度及有无感染,创伤愈合可分为以下二种类型:

1. 一期愈合(healing by first intention) 见于组织缺损少、创缘整齐、无感染、经粘合或缝合后创面对合严密的伤口。这种伤口只有少量的血凝块,炎症反应轻微,表皮再生在24~48小时内便可将伤口覆盖。肉芽组织在第三天就可从伤口边缘长出并很快将伤口填满。5~7天伤口两侧出现胶原纤维连接,此时切口已可拆线,切口达临床愈合标准,然而肉芽组织中的毛细血管和纤维母细胞仍继续增生,胶原纤维不断积聚,切口可呈鲜红色,甚至可略高出皮肤表面。随着水肿消退,浸润的炎细胞减少,血管改建数量减少,第二周末瘢痕开始“变白”。这个“变白”的过程须数月的时间。一月后覆盖切口的表皮结构已基本正常,纤维结缔组织仍富于细胞,胶原组织不断增多,抗拉力强度在3个月达到顶峰,切口数月后形成一条白色线状瘢痕(图2-9)。

2. 二期愈合(healing by second intention) 见于组织缺损较大、创缘不整、哆开、无法整齐对合,或伴有感染的伤口。这种伤口的愈合和一期愈合比较有以下不同:①由于坏死组织多,或由于感染,继续引起局部组织变性、坏死,炎症反应明显。只有等到感染被控制,坏死组织被清除以后,再生才能开始;②伤口大,伤口收缩明显,从伤口底部及边缘长出多量的肉芽组织将伤口填平;③愈合的时间较长,形成的瘢痕较大(图2-10)。

二、骨折愈合

骨折(bone fracture)通常可分为外伤性骨折和病理性骨折两大类。骨的再生能力很强。骨折愈合的好坏,所需的时间与骨折的部位、性质、错位的程度、年龄以及引起骨折的原因等因素有关。一般而言,经过良好复位后的单纯性外伤性骨折,几个月内,便可完全愈合,恢复正常结构和功能。骨折愈合过程可分为以下几个阶段(图2-11)。

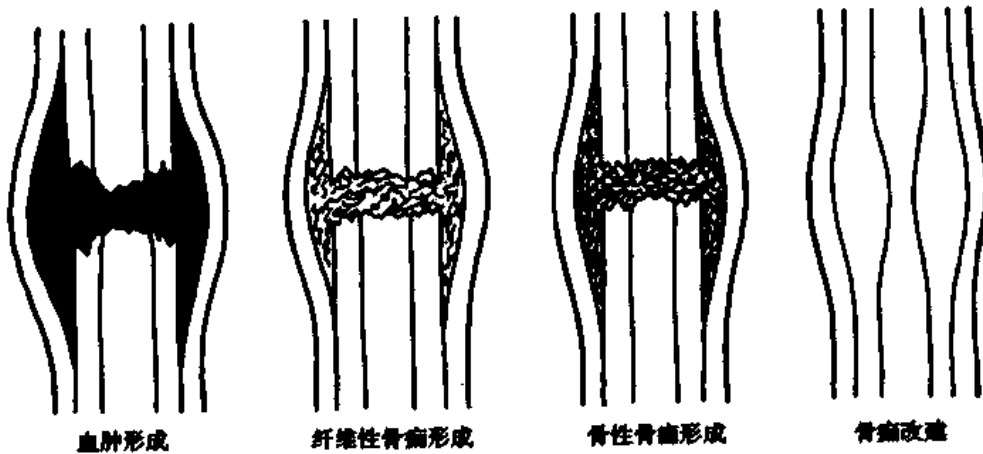


图2-11 骨折愈合过程模式图

1. 血肿形成 骨组织和骨髓都有丰富的血管,在骨折的两端及其周围伴有大量出血,形成血肿,数小时后血肿发生凝固。与此同时常出现轻度的炎症反应。由于骨折伴有血管断裂,在骨折早期,常可见到骨髓组织的坏死,骨皮质亦可发生坏死,如果坏死灶较小,可被破骨细胞吸收,如果坏死灶较大,可形成游离的死骨片。

2. 纤维性骨痂形成 骨折后的2~3天,血肿开始由肉芽组织取代而机化,继而发生

纤维化形成纤维性骨痂,或称暂时性骨痂,肉眼及X线检查见骨折局部呈梭形肿胀。约1周左右,上述增生的肉芽组织及纤维组织可进一步分化,形成透明软骨。透明软骨的形成一般多见于骨外膜的骨痂区,骨髓内骨痂区则少见。

3. 骨性骨痂形成 上述纤维性骨痂逐渐分化出骨母细胞,并形成类骨组织,以后出现钙盐沉积,类骨组织转变为编织骨(woven bone)。纤维性骨痂中的软骨组织也经软骨化骨过程演变为骨组织,至此形成骨性骨痂。

4. 骨痂改建或再塑 编织骨由于结构不够致密,骨小梁排列紊乱,故仍达不到正常功能需要。为了适应骨活动时所受应力,编织骨经过进一步改建成为成熟的板层骨,皮质骨和髓腔的正常关系以及骨小梁正常的排列结构也重新恢复。改建是在破骨细胞的骨质吸收及骨母细胞的新骨质形成的协调作用下完成的。

三、影响创伤愈合的因素

损伤的程度、组织的再生能力、伤口有无坏死组织和异物以及有无感染等因素决定修复的方式、愈合的时间及瘢痕的大小。因此,治疗原则应是缩小创面(如对合伤口)、防止再损伤和感染以及促进组织再生。影响再生修复的因素包括全身及局部因素两方面。

(一) 全身因素

1. 年龄 青少年的组织再生能力强、愈合快。老年人则相反,组织再生力差,愈合慢,此与老年人血管硬化,血液供应减少有很大关系。

2. 营养 严重的蛋白质缺乏,尤其是含硫氨基酸(如甲硫氨酸、胱氨酸)缺乏时,肉芽组织及胶原形成不良,伤口愈合延缓。维生素中以维生素C对愈合最重要。这是由于胶原分子中 α -多肽链中的两个主要氨基酸——脯氨酸及赖氨酸,必须经羟化酶羟化,才能形成前胶原分子,而维生素C具有催化羟化酶的作用,因此,维生素C缺乏时前胶原分子难以形成,从而影响了胶原纤维的形成。在微量元素中锌对创伤愈合有重要作用,手术后伤口愈合迟缓的病人,皮肤中锌的含量大多比愈合良好的病人低,因此补给锌能促进愈合。其作用机制可能与锌是细胞内一些氧化酶的成分有关。

(二) 局部因素

1. 感染与异物 感染对再生修复的妨碍甚大。许多化脓菌产生一些毒素和酶,能引起组织坏死,溶解基质或胶原纤维,加重局部组织损伤,妨碍创伤愈合;伤口感染时,渗出物很多,可增加局部伤口的张力,常使正在愈合的伤口或已缝合的伤口裂开,或者导致感染扩散加重损伤;坏死组织及其它异物,也妨碍愈合并有利于感染。因此,伤口如有感染,或有较多的坏死组织及异物,必然是二期愈合。临床上对于创面较大,已被细菌污染但尚未发生明显感染的伤口,施行清创术以清除坏死组织、异物和细菌,并可在确保没有感染的情况下,缝合创口。这样有可能使本来是二期愈合的伤口,达到一期愈合。

2. 局部血液循环 局部血液循环一方面保证组织再生所需的氧和营养,另一方面对坏死物质的吸收及控制局部感染也起重要作用。因此,局部血液供应良好时,则再生修复较为理想;相反,如下肢血管有动脉粥样硬化或静脉曲张等病变,使局部血液循环不良时,则该处伤口愈合迟缓。

3. 神经支配 正常的神经支配对组织再生有一定的作用。例如麻风引起的溃疡不

易愈合,是因为神经受累致使局部神经性营养不良的缘故。植物神经的损伤,使局部血液供应发生变化,对再生的影响更为明显。

4. 电离辐射 能破坏细胞、损伤小血管、抑制组织再生,因此影响创伤的愈合。

(三) 影响骨折愈合的因素

凡影响创伤愈合的全身及局部因素对骨折愈合都起作用。此外,尚需强调以下三点。

1. 骨折断端的及时、正确的复位 完全性骨折由于肌肉的收缩,常常发生错位或有其它组织、异物的嵌塞,可使愈合延迟或不能愈合。及时、正确的复位是为以后骨折完全愈合创造必要的条件。

2. 骨折断端及时、牢靠的固定 骨折断端即便已经复位,由于肌肉活动仍可错位,因而复位后的及时、牢靠的固定(如打石膏、小夹板或髓腔钢针固定)更显重要,一般要固定到骨性骨痂形成后。

3. 早日进行全身和局部功能锻炼,保持局部良好的血液供应 由于骨折后常需复位、固定及卧床,虽然有利于局部愈合,但长期卧床,血运不良,又会延迟愈合。局部长期固定不动也会引起骨及肌肉的废用性萎缩、关节强直等不利后果。为此,在不影响局部固定情况下,应尽早离床活动。

骨折愈合障碍者,有时新骨形成过多,形成赘生骨痂,愈合后有明显的骨变形,影响功能的恢复。有时纤维性骨痂不能变成骨性骨痂并出现裂隙,骨折两端仍能活动,形成假关节。

(李玉林)

主要参考文献

1. Werb Z. ECM and cell surface proteolysis regulating cellular ecology. *Cell*, 1997, 91:439-442.
2. Solo T, Malkela M, Kylmaniemi M, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 during early human wound healing. *Lab Invest*, 1994, 70:176-182.
3. Martinez-Hernandez A. Repair, regeneration, and fibrosis. In: Rubin E and Farber JL, eds. *Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. 76-103.
4. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 1997, 276:75-81.
5. Nicholas NN, Peter JP, Richard LG. Basic fibroblast growth factor mediates angiogenic activity in early surgical wounds. *Surgery*, 1996, 119:457-465.
6. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelsohn J, et al. eds. *The molecular basic of cancer*. Philadelphia: WB Saunders, 1995. 206-232.
7. Turner AJ, Tanzawa K. Mammalian membrane metalloproteinases: NEP, ECE, KELL, and PEX. *FASEB J*, 1997, 11:355-364.
8. Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloprotenases in immunity. *J Immunol*, 1996, 156:1-4.
9. Stetler-stevenson WG. Dynamics and matrix turnover during pathologic remodeling of the extracellular matrix. *Am J Pathol*, 1996, 148:1345-1350.

第三章 局部血液循环障碍

充血和淤血	栓塞
充血	栓子运行的途径
淤血	栓塞的类型和对机体的影响
出血	梗死
病因和发病机制	梗死形成的原因和条件
病理变化	梗死的病变及类型
后果	梗死对机体的影响和结局
血栓形成	水肿
血栓形成的条件和机制	水肿的发病机制
血栓形成的过程及血栓的形态	水肿的病理变化
血栓的结局	水肿对机体的影响
血栓对机体的影响	

细胞和组织的健全不仅依赖完整的血液循环来运送氧气,同样依赖正常体液的内环境稳定。水肿、充血、出血、血栓形成、栓塞和梗死的发生都可能是由于血液供应或体液平衡障碍所引起。例如,肺水肿可由左心衰竭引起;出血是各种损伤或感染的结果。在现代 社会里,血栓形成、栓塞和梗死都是人类死亡的主要原因,如心肌梗死、肺栓塞和脑出血,因此本章所叙述的血液循环障碍在人类疾病谱中占有重要地位。

局部血液循环障碍表现为:①血管内水分逸出血管外:如果水分在组织间隙中增加称水肿;在体腔内积聚称积液;②局部组织血管内血液含量异常:如果动脉血量增加称充血;静脉血量增加称淤血;如果血管血量减少称缺血;③血液内出现异常物质:包括血液凝固形成的血栓以及血管内出现的空气、脂滴和羊水等异常物质阻塞局部血管,造成血管栓塞和组织梗死。局部血液循环障碍及其所引起的病变是疾病的基本病理改变,常出现在许多疾病过程中。

第一节 充血和淤血

充血(hyperemia)和淤血(congestion)都是指局部组织血管内血液含量的增多。

一、充血

器官或组织因动脉输入血量的增多而发生的充血,称动脉性充血(arterial hyperemia),这

是一主动过程,表现为局部组织或器官小动脉和毛细血管扩张,血液输入量增加。

(一) 常见的充血类型

各种原因通过神经体液作用,使血管舒张神经兴奋性增高或血管收缩神经兴奋性降低,引起细动脉扩张,血流加快,使微循环动脉血灌注量增多。常见的充血可分为:

1. 生理性充血 为适应器官和组织生理需要和代谢增强需要而发生的充血,称生理性充血,如进食后的胃肠道粘膜充血、运动时的骨骼肌充血和妊娠时的子宫充血等。

2. 病理性充血 指各种病理状态下的充血。炎症性充血是较为常见的病理性充血,特别是在炎症反应的早期,由于致炎因子的作用引起的神经轴索反射使血管舒张神经兴奋,以及血管活性胺类介质作用,使细动脉扩张充血,局部组织变红和肿胀。

3. 减压后充血 指局部器官或组织长期受压,当压力突然解除时,细动脉发生反射性扩张引起的充血。如腹水压迫腹腔内器官,组织内的血管张力降低,若一次性大量抽取腹水,局部压力迅速解除,受压组织内的细动脉发生反射性扩张,引起局部充血,可导致过多血液流入腹腔脏器的血管而引起脑缺血和晕厥。

(二) 病变及后果

动脉性充血的器官和组织,由于微循环内血液灌注量增多,使体积轻度增大。充血若发生于体表时,由于局部微循环内氧合血红蛋白增多,局部组织颜色鲜红,因代谢增强使局部温度增高,镜下见局部细动脉及毛细血管扩张充血。

动脉性充血是短暂的血管反应,原因消除后,局部血量恢复正常,通常对机体无不良后果。但在有高血压或动脉粥样硬化等疾病的基础上,由于情绪激动等原因引起的脑血管(如大脑中动脉)充血,可发生破裂、出血,后果严重。

二、淤 血

器官或局部组织静脉血流回流受阻,血液淤积于小静脉和毛细血管内,称淤血(congestion),又称静脉性充血(venous hyperemia)。淤血是一被动过程,可发生于局部或全身。

(一) 原因

1. 静脉受压 静脉受外部各种原因压迫,静脉管腔发生狭窄或闭塞,血液回流障碍,导致器官或组织淤血。常见有肿瘤压迫局部静脉引起相应组织淤血;妊娠时增大的子宫压迫髂总静脉引起下肢淤血水肿;肠疝嵌顿、肠套叠、肠扭转压迫肠系膜静脉引起局部肠段淤血;肝硬化时,假小叶内纤维组织增生和假小叶的形成,常压迫肝窦和小叶下静脉,静脉回流受阻,门静脉压升高,导致肠道和脾淤血。

2. 静脉腔阻塞 静脉血栓形成或侵入静脉内的肿瘤组织形成瘤栓,可阻塞静脉血液回流,局部出现淤血。由于组织内静脉有较多的分支相互吻合,静脉淤血不易发生,只有在侧支循环不能有效地建立的情况下,静脉腔的阻塞才会出现淤血。

3. 心力衰竭 心力衰竭时心脏不能排出正常容量的血液进入动脉,心腔内血液滞留,压力增高,阻碍了静脉的回流,造成淤血。二尖瓣或主动脉瓣狭窄和关闭不全、高血压病后期、或心肌梗死等引起左心衰竭时,肺静脉压增高,造成肺淤血。因慢性支气管炎、支气管扩张症、矽肺等疾病引起肺源性心脏病时,右心出现衰竭,导致体循环淤血,常见有肝

淤血,严重时脾、肾、胃肠道和下肢也出现淤血。

(二) 病变和后果

发生淤血的局部组织和器官,由于血液的淤积而肿胀。发生于体表时,由于微循环的灌注量减少,血液内氧合血红蛋白含量减少而还原血红蛋白含量增加,局部皮肤呈紫蓝色,称发绀(cyanosis)。由于局部血停滞,毛细血管扩张,使散热增加,体表温度下降。镜下见局部细静脉及毛细血管扩张,过多的红细胞积聚。毛细血管淤血导致血管内流体静压升高和缺氧,其通透性增加,水、盐和少量蛋白质可漏出,漏出液滞留在组织内引起淤血性水肿(congestive edema)。漏出液也可以积聚在浆膜腔,引起胸水、腹水和心包积液。毛细血管通透性进一步增高或破裂,引起红细胞漏出,形成小灶性出血,称淤血性出血(congestive hemorrhage)。出血灶中的红细胞碎片被巨噬细胞吞噬,血红蛋白被溶酶体酶分解,析出含铁血黄素(hemosiderin)并堆积在吞噬细胞胞浆内,这种细胞称含铁血黄素细胞(参见彩图 1-5)。

淤血的后果取决于器官或组织的性质、淤血的程度和时间长短等因素。短时间的淤血后果轻微,而长时间的淤血后果较为严重。长时间的淤血又称慢性淤血(chronic congestion),由于局部组织缺氧,营养物质供应不足和代谢中间产物堆积和刺激,导致实质细胞发生萎缩、变性,甚至死亡。间质纤维组织增生,加上组织内网状纤维胶原化,器官逐渐变硬,出现淤血性硬化(congestive sclerosis)。

(三) 重要器官的淤血

临床上常见和重要的器官淤血为肺淤血和肝淤血,分述如下,以说明淤血的病变和后果。

1. 肺淤血 由左心衰竭引起,左心腔内压力升高,阻碍肺静脉回流,造成肺淤血。肺淤血时肺体积增大,暗红色,切面流出泡沫状红色血液。镜下,急性肺淤血特征是肺泡壁毛细血管扩张充血,肺泡壁变厚,可伴肺泡间隔水肿,部分肺泡腔内充满水肿液及出血。慢性肺淤血,除见肺泡壁毛细血管扩张充血外,还可见肺泡壁变厚和纤维化。肺泡腔除有水腫液及出血外,还可见大量含有含铁血黄素颗粒的巨噬细胞,称为心衰细胞(heart failure cells)(图 3-1,彩图 1-5)。肺质地变硬,肉眼呈棕褐色,称为肺褐色硬化(brown induration)。肺淤血的患者临床上有明显气促、缺氧、发绀,咳出大量浆液性粉红色泡沫痰等症状。

2. 肝淤血 常由右心衰竭引起,肝静脉回流心脏受阻,血液淤积在肝小叶内循环的静脉端,致使肝小叶中央静脉及肝窦扩张淤血。急性肝淤血时,肝脏体积增大,呈暗红色。镜下,小叶中央静脉和肝窦扩张充满红细胞,严重时可有小叶中央肝细胞坏死。小叶外围汇管区附近的肝细胞由于靠近肝小动脉,缺氧程度较轻,可仅出现肝脂肪变。在慢性肝淤血时,肝小叶中央区因严重淤血呈暗红色,两个或多个肝小叶中央淤血区可相连,而肝小叶周边部肝细胞则因脂肪变呈黄色,致使在肝的切面上出现红(淤血区)黄(肝脂肪变区)相间的状似槟榔切面的条纹,称为槟榔肝(nutmeg liver)。镜下见肝小叶中央肝窦高度扩张淤血、肝细胞脂肪变、萎缩(彩图 3-1),甚至坏死消失。如果严重的长期的肝淤血,小叶中央肝细胞萎缩消失网状纤维塌陷后胶原化,肝窦旁的储脂细胞(Ito cells)增生,合成胶原纤维增多,加上汇管区纤维结缔组织的增生,致使整个肝脏的间质纤维组织增多,形成

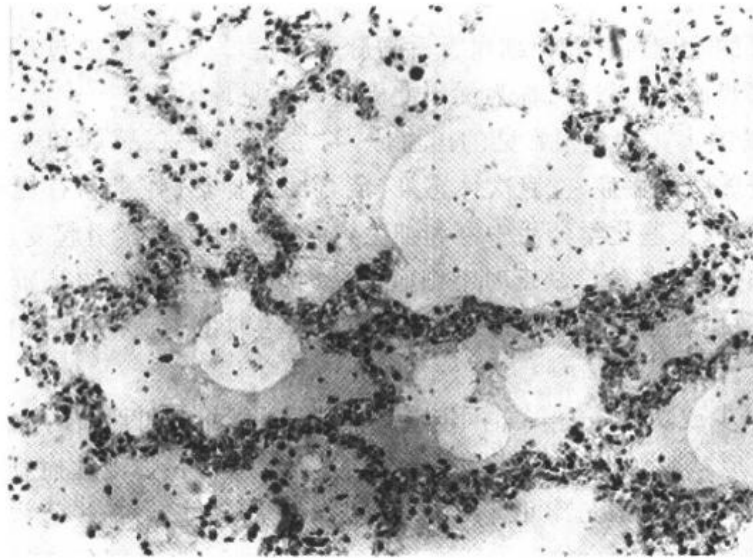


图 3-1 肺淤血和水肿
肺泡壁毛细血管扩张充血,肺泡腔内除有漏出水肿液及红细胞外,
还可见含铁血黄素细胞(心衰细胞)

淤血性肝硬化(congestive liver cirrhosis)。与门脉性肝硬化不同,淤血性肝硬化的病变较轻,肝小叶改建不明显,不形成门脉高压和产生肝功能衰竭。

第二节 出 血

血液从血管或心腔逸出,称为出血(hemorrhage)。毛细血管出血常常发生于慢性淤血;大动脉、大静脉的破裂性出血则常由于血管外伤引起,或由于炎症和肿瘤侵蚀血管壁所引起。根据发生部位不同,出血可分为内出血(指血液逸入体腔或组织内)和外出血(指血液流出体外)。

一、病因和发病机制

出血有生理性出血和病理性出血。前者如正常月经的子宫内膜出血;后者多由创伤、血管病变及出血性疾病等引起。按血液逸出的机制可分为破裂性出血和漏出性出血。

(一) 破裂性出血

破裂性出血乃由心脏或血管壁破裂所致,一般出血量较多。原因有:

1. 血管机械性损伤 如割伤、刺伤和弹伤等。
2. 血管壁或心脏病变 如心肌梗死性后形成的室壁瘤、主动脉瘤和动脉粥样硬化破裂等。
3. 血管壁被周围病变侵蚀 如恶性肿瘤侵及其周围的血管;结核性病变侵蚀肺空洞壁的血管;消化性溃疡侵蚀溃疡底部的血管等。
4. 静脉破裂 常见于肝硬化时食管下段静脉曲张,破裂出血。
5. 毛细血管破裂 此类出血多发生于局部软组织的损伤。

(二) 漏出性出血

由于微循环的毛细血管和毛细血管后静脉通透性增高,血液通过扩大的内皮细胞间隙和受损的基底膜漏出血管外,称为漏出性出血。常见原因为:

1. 血管壁的损害 这是很常见的出血原因,常由于缺氧、感染和中毒等因子的损害引起。如脑膜炎球菌败血症、立克次体感染、流行性出血热、蛇毒和有机磷中毒等损伤血管壁致通透性增高;某些化学药品中毒和细菌毒素如链球菌毒素引起变态反应性血管炎,血管壁也会受损伤;维生素C缺乏时毛细血管壁内皮细胞接合处的基质和血管外的胶原基质形成不足,致血管脆性和通透性增加;过敏性紫癜时由于免疫复合物沉着于血管壁引起变态反应性血管炎。

2. 血小板减少或功能障碍 如再生障碍性贫血、白血病和骨髓内广泛性肿瘤转移等均可使血小板生成减少;原发性或继发性血小板减少性紫癜、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)使血小板破坏或消耗过多;某些药物在体内诱发免疫反应,所形成的抗原抗体复合物吸附于血小板表面,使血小板连同免疫复合物被巨噬细胞吞噬;细菌的内毒素及外毒素也有破坏血小板的作用。在血小板数少于 $5 \times 10^9/L$ 时,即有出血倾向。

3. 凝血因子缺乏 如凝血因子Ⅶ(血友病A)、Ⅸ(血友病B)、von Willebrand病因子(von Willebrand病)以及纤维蛋白原、凝血酶原、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅹ、Ⅺ等因子的先天性缺乏;肝实质疾患如肝炎、肝硬化、肝癌时,凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成减少;DIC时凝血因子消耗过多等。

二、病理变化

(一) 内出血

内出血可见于体内任何部位,血液积聚于体腔内称体腔积血,如心包积血、胸腔积血、腹腔积血和关节腔积血。在组织内局限性的少量出血,称为血肿(hematoma),如脑硬膜下血肿、皮下血肿和腹膜后血肿等。少量出血时仅能在显微镜下看到在组织内有数量不等的红细胞或含铁血黄素的存在。

(二) 外出血

鼻粘膜出血排出体外称鼻衄;肺结核空洞或支气管扩张出血经口排出到体外称为咯血;消化性溃疡或食管静脉曲张出血经口排出到体外称为呕血;结肠胃出血经肛门排出称血便;泌尿道出血经尿排出称为血尿;微小的出血进入皮肤、粘膜、浆膜面形成较小的出血点称为瘀点(petechiae);而稍微大的出血称为紫癜(purpura);超过直径1~2cm的皮下出血灶称为瘀斑(ecchymoses)。这些局部出血灶的红细胞被降解,由巨噬细胞吞噬,血红蛋白呈红-蓝色,然后被酶解转变为胆红素(bilirubin)呈蓝绿色,最后变成棕黄色的含铁血黄素,成为出血灶的特征性颜色改变。在有广泛性出血的患者,由于大量的红细胞崩解,胆红素释出,有时发展为黄疸。

三、后 果

人体具有止血的功能,缓慢少量的出血,多可自行止血,主要由于局部受损血管发生

反射性收缩,或血管受损处血小板粘集经凝血过程形成血凝块,阻止继续出血。局部组织或体腔内的血液,可通过吸收或机化消除,较大的血肿吸收不完全则可机化或纤维包裹。

出血对机体的影响取决于出血的类型、出血量、出血速度和出血部位。破裂性出血若出血过程迅速,在短时间内丧失循环血量 20%~25%时,可发生出血性休克。漏出性出血,若出血广泛时如肝硬化因门静脉高压发生的广泛性胃肠道粘膜出血,亦可导致出血性休克。发生在重要的器官的出血,即使出血量不多,亦可引起严重的后果,如心脏破裂引起心包内积血,由于心包填塞,可导致急性心功能不全。脑出血,尤其是脑干出血,因重要的神经中枢受压可致死亡。局部组织或器官的出血,可导致相应的功能障碍,如脑内囊出血引起对侧肢体的偏瘫,视网膜出血可引起视力减退或失明。慢性反复性出血可引起缺铁性贫血。

第三节 血栓形成

在活体的心脏和血管内,血液发生凝固或血液中某些有形成分凝集形成固体质块的过程,称为血栓形成(thrombosis)。所形成的固体质块称为血栓(thrombus)。

血液中存在凝血系统和抗凝血系统(纤维蛋白溶解系统)。在生理状态下,血液中的凝血因子不断地有限地被激活,产生凝血酶,形成微量的纤维蛋白,沉着于心血管内膜上,但其又不断地被激活的纤维蛋白溶酶系统所溶解。同时被激活的凝血因子也不断地被单核巨噬细胞系统吞噬。上述凝血系统和纤维蛋白溶解系统的动态平衡,既保证了血液潜在的可凝固性,又保证了血液的流体状态。若在某些诱发凝血过程的因素作用下,上述的动态平衡被破坏,触发了凝血过程,便可形成血栓。

一、血栓形成的条件和机制

血栓形成是血液在流动状态由于血小板的活化和凝血因子被激活致血液发生凝固。血栓形成的条件目前公认由魏尔啸提出的三个条件:

(一) 心血管内皮细胞的损伤

心血管内膜的内皮细胞具有抗凝和促凝的两种特性,在生理情况下,以抗凝作用为主,从而使心血管内血液保持流体状态。

1. 内皮细胞的抗凝作用如下:

(1)屏障:完整的内皮细胞把血液中的血小板、凝血因子和有高度促凝作用的内皮下细胞外基质(subendothelial extracellular matrix)分隔开。

(2)抗血小板粘集:内皮细胞可①合成前列腺环素(prostacyclin, PI_2)和一氧化氮(nitric oxide, NO),二者均具有抑制血小板粘集作用;②分泌二磷酸腺苷酶(ADP 酶),把 ADP 转变为抗血小板粘集作用的腺嘌呤核苷酸。

(3)抗凝血酶或凝血因子:内皮细胞还能①合成凝血酶调节蛋白(thrombomodulin),该蛋白是位于内皮细胞膜表面的凝血酶受体,与血液中凝血酶结合后激活蛋白 C(肝脏合成的一种血浆蛋白),后者与由内皮细胞合成的蛋白 S 协同作用,灭活凝血因子 V 和Ⅲ;②合成膜相关肝素样分子(membrane-associated heparin-like molecules),该分子位于内皮

细胞表面,能与抗凝血酶Ⅲ结合,灭活凝血酶、凝血因子Ⅹ、Ⅸ等;③合成蛋白 S,与蛋白 C 活化因子协同作用,灭活凝血因子。

(4)促进纤维蛋白溶解:内皮细胞合成组织型纤维蛋白溶酶原活化因子(tissue type plasminogen activator, t-PA),促使纤维蛋白溶解,以清除沉着于内皮细胞表面的纤维蛋白。

2. 内皮细胞损伤时的促凝作用

(1)激活外源性凝血过程:内皮细胞损伤时释出组织因子,激活外源性的凝血过程。

(2)辅助血小板粘附:内皮损伤时释出 von Willebrand 因子(vW 因子),介导血小板与内皮下胶原和其它表面的粘附。

(3)抑制纤维蛋白溶解:内皮细胞分泌纤维蛋白溶酶原活化物的抑制因子(inhibitors of plasminogen activator, PAIs),抑制纤维蛋白溶解。

在正常情况下,完整的内皮细胞主要起抑制血小板粘集和抗凝血作用,但在内皮损伤或被激活时,则引起局部凝血。

心血管内膜的损伤,是血栓形成的最重要和最常见的原因。内皮细胞损伤后,暴露出内皮下的胶原,激活血小板和凝血因子Ⅻ,启动了内源性凝血过程。与此同时,损伤的内皮细胞释放组织因子,激活凝血因子Ⅶ,启动外源性凝血过程(图 3-2)。在凝血过程启动中,血小板的活化极为重要,主要表现为以下三种连续的反应:

1. 粘附反应(adhesion) 血小板粘附于内皮下胶原的过程需要 vW 因子的参与,vW 因子起桥梁连接作用,将血小板表面的整合素(integrin)糖蛋白受体(glycoprotein Ib)与胶原纤维连接起来,介导血小板的粘附过程。此外,血小板也可直接通过胶原受体与胶原结合。电镜下,粘附后血小板内的微丝和微管收缩、变形,称粘性变态。

2. 释放反应(release reaction) 粘附后,血小板被激活,出现释放反应。释放含纤维蛋白原、纤维连接蛋白(fibronectin)、V 因子、vW 因子、血小板第Ⅳ因子、血小板源性生长因子和转化生长因子等的 α 颗粒和含 ADP、ATP、 Ca^{2+} 、组织胺、5-羟色胺及肾上腺素等的 δ 颗粒(又称致密颗粒),并将这两种颗粒内的物质释放出,其中 Ca^{2+} 参与血液凝固的连锁反应过程,而 ADP 是血小板与血小板间粘集的强有力介质。

3. 粘集反应(aggregation) 在 Ca^{2+} 、ADP 和血小板产生的血栓素 A_2 (thromboxane A_2) 的作用下,血流中血小板不断地粘集,同时又不断地释放 ADP 和血栓素 A_2 ,使更多的血小板彼此粘集成堆,称为血小板粘集堆。血小板还可与纤维蛋白和纤维连接蛋白粘附。血小板粘集堆初形成时是可逆的,随着外源性凝血过程激活,凝血酶的产生并与血小板表面的受体结合,血小板粘集堆进一步增大、收缩,变为不可逆性血小板融合团块,成为血栓形成的起始点。同时,在整个血小板团块中,凝血酶将纤维蛋白原转变为纤维蛋白,将血小板紧紧地交织在一起。凝血酶是血栓形成的核心成分,因此也成为临床治疗血栓的靶点。

心血管内膜损伤导致血栓形成,多见于风湿性和感染性心内膜炎的心内膜、心肌梗死区的心内膜、严重动脉粥样硬化斑块溃疡、创伤性或炎症性的动、静脉损伤部位。缺氧、休克、败血症和细菌内毒素等可引起全身广泛的内皮损伤,激活凝血过程,造成弥漫性血管内凝血,在全身微循环内形成血栓。

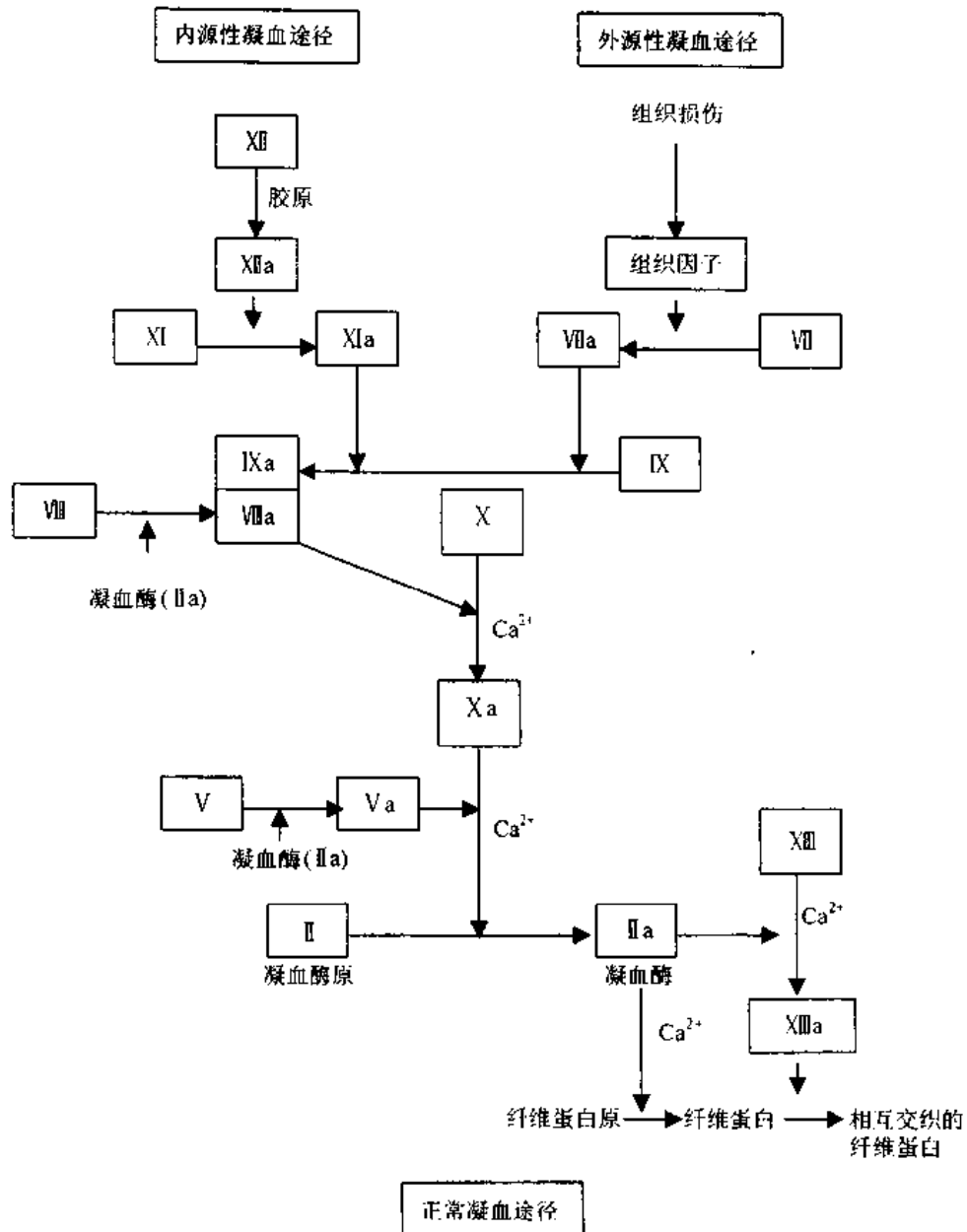


图 3-2 血液凝固过程的连锁反应简图

(二) 血流状态的改变

血流状态改变主要指血流减慢和血流产生漩涡等改变,有利于血栓的形成。正常血流中,红细胞和白细胞在血流的中轴(轴流),其外是血小板,最外是一层血浆(边流),血浆将血液的有形成分与血管壁隔开,阻止血小板与内膜接触和激活。当血流减慢或产生漩涡时,血小板可进入边流,增加血小板与内膜的接触机会和粘附内膜的可能性。由于血流减慢和产生漩涡时,被激活的凝血因子和凝血酶在局部易达到凝血所需的浓度。用光学显微镜观察时,难以察觉在血流缓慢时内膜的变化,但电子显微镜下,可发现血流缓慢导致缺氧,内皮细胞胞浆出现空泡,最后整个细胞变成无结构的物质,内皮下的胶原被暴露,从而可能触发内源性和外源性的凝血过程。

静脉比动脉发生血栓多4倍,而下肢深静脉和盆腔静脉血栓常发生于心力衰竭、久病和术后卧床患者,也可伴发于曲张的大隐静脉内。静脉血栓多见的原因有:①静脉内有静脉瓣,静脉瓣膜囊内的血流不但缓慢,而且出现漩涡,因而静脉血栓形成常以瓣膜囊为起始点;②静脉不似动脉那样随心搏动而舒张,其血流有时甚至可出现短暂的停滞;③静脉壁较薄,容易受压;④血流通过毛细血管到达静脉后,血液的粘性有所增加,这些因素都有利于血栓形成。虽然心脏和动脉内的血流快,不易形成血栓,但在二尖瓣狭窄时的左心房、动脉瘤内或血管分支处血流缓慢及出现涡流时,则易并发血栓形成。

(三) 血液凝固性增加

血液凝固性增加是指血液中血小板和凝血因子增多,或纤维蛋白溶解系统的活性降低,导致血液的高凝状态(blood hypercoagulability)。此状态可见于原发性(遗传性)和继发性(获得性)疾病。

1. 遗传性高凝状态 最常见为第V因子基因突变,患有复发性深静脉血栓形成的病人中出现第V因子基因突变率高达60%。突变的第V因子基因编码蛋白能抵抗激活的蛋白C对它的降解,蛋白C失去抗凝作用,第V因子容易处在激活状态,因此造成血液高凝状态。遗传性高凝血状态还与抗凝血酶Ⅲ、蛋白C或蛋白S的先天性缺乏有关。

2. 获得性高凝状态 广泛转移的晚期恶性肿瘤,如胰腺癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和胃癌等,由于癌细胞释放出促凝因子,如组织因子等,致出现多发性、反复发作的血栓性游走性脉管炎(migratory phlebitis)。粘液癌细胞释出的粘液含半胱氨酸蛋白酶,能直接激活X因子,患者血浆凝血因子如V、Ⅷ、Ⅸ因子和纤维蛋白原也常升高,血液常处于高凝状态。在出现弥漫性血管内凝血(DIC)时,血液凝固性的增高是由于一系列因素所诱发的凝血因子激活和组织因子的释放所致。在严重创伤、大面积烧伤、大手术后或产后导致大失血时,血液浓缩,血中纤维蛋白原、凝血酶原及其它凝血因子(Ⅻ、Ⅶ)的含量增多,以及血中补充大量幼稚的血小板,其粘性增加,易于发生粘集形成血栓。此外,血小板增多以及粘性增加也可见于妊娠高血压综合征、高脂血症、冠状动脉粥样硬化、吸烟和肥胖症等。

必须强调上述血栓形成的条件,往往是同时存在的。虽然心血管内膜损伤是血栓形成的最重要和最常见的原因,但在不同的状态下,血流缓慢及血液凝固性的增高也可能是重要的因素。

二、血栓形成的过程及血栓的形态

(一) 形成过程

在血栓形成的过程中,首先是血小板粘附于内膜损伤后裸露的胶原表面,血小板被胶原激活,血小板发生肿胀变形,随后释出血小板颗粒,再从颗粒中释放出ADP、血栓素 A_2 、5-HT及血小板第Ⅳ因子等物质,使血流中的血小板不断地在局部粘集,形成血小板小堆,此时血小板的粘集是可逆的,可被血流冲散消失。但随着内源及外源性凝血途径启动,凝血酶原转变为凝血酶,凝血酶将纤维蛋白原转变为纤维蛋白(fibrin),后者与受损内膜处基质中的纤维连接蛋白结合,使粘附的血小板堆牢牢固定于受损的血管内膜表面,成为不可逆的血小板血栓,并作为血栓的起始点(图3-3)。

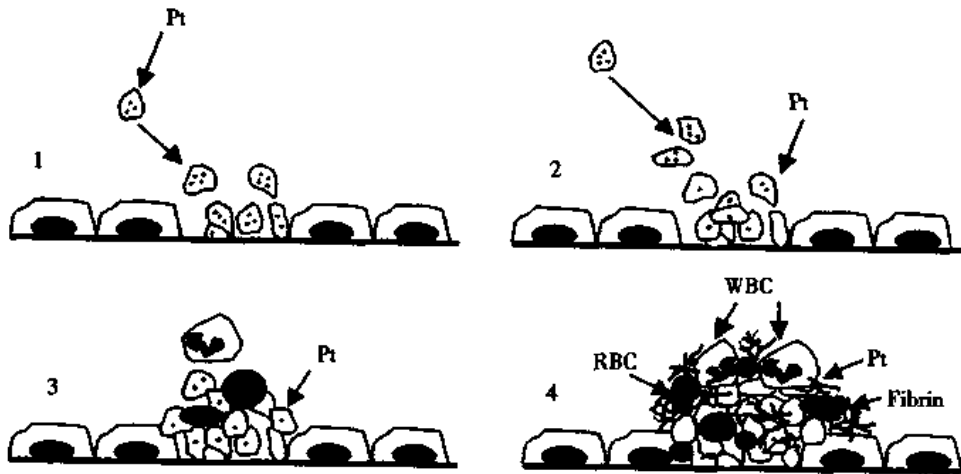


图 3-3 血栓形成过程示意图

1. 血管内皮损伤,暴露内皮下的胶原,血小板(Pt)与胶原粘附;2. 血小板释放颗粒(ADP、5-HT,并合成 TXA₂);3. ADP、5-HT、TXA₂ 激活血中血小板,血小板发生变形,并互相凝集;4. 血小板凝集堆形成,凝血酶释放,激活纤维蛋白原,形成纤维蛋白,网罗红细胞和白细胞,最后形成血栓

血小板血栓在镜下呈无结构的淡红色,其间可见少量纤维蛋白。电镜下见血小板的轮廓,但颗粒消失。由于不断生成的凝血酶、ADP 和血栓素 A₂ 的协同作用,使血流中的血小板不断激活和粘附于血小板血栓上,致使血小板血栓不断增大。由于血小板血栓的阻碍,血流在其下游形成漩涡,形成新的血小板小堆。如此反复进行,血小板粘集形成不规则梁索状或珊瑚状突起,称为血小板小梁。在血小板梁间则由有大量红细胞的纤维蛋白网填充(图 3-4)。

血小板粘集小堆形成的血小板血栓是血栓形成的第一步,血栓形成的发展、形态和组成以及血栓的大小均取决于血栓发生的部位和局部血流状态。

(二) 类型和形态

血栓类型可分为以下四种:

1. 白色血栓 白色血栓(pale thrombus)常位于血流较快的心瓣膜、心腔内、动脉内,例如在急性风湿性心内膜炎时在二尖瓣闭锁缘上形成的血栓为白色血栓。在静脉性血栓中,白色血栓位于延续性血栓的起始部,即血栓的头部。肉眼观察白色血栓呈灰白色小结节或赘生物状,表面粗糙,质实,与血管壁紧密粘着不易脱落。镜下主要由血小板及少量纤维蛋白构成,又称血小板血栓或析出性血栓。

2. 混合血栓 静脉血栓在形成血栓头部后,其下游的血流变慢和出现漩涡,导致另

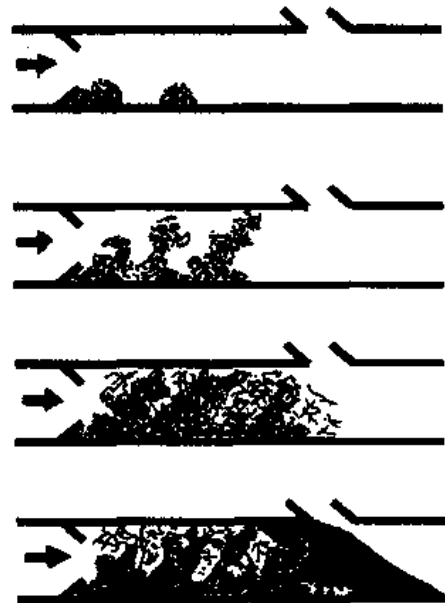


图 3-4 静脉内血栓形成示意图

1. 血管内膜粗糙,静脉内血流形成漩涡,血小板沉积;2. 血小板继续沉积形成小梁,小梁周有白细胞粘附;3. 血小板梁间形成纤维蛋白网,网眼内充满红细胞;4. 血管腔阻塞,局部血流停滞致血液凝固

一个血小板小梁状的凝集堆。在血小板小梁之间的血液发生凝固,纤维蛋白形成网状结构,网内充满大量的红细胞。由于这一过程反复交替进行,致使所形成的血栓在肉眼观察时呈灰白色和红褐色层状交替结构,称为层状血栓,即混合血栓(mixed thrombus)(彩图 3-2)。静脉内的延续性血栓的体部为混合血栓,呈粗糙干燥圆柱状,与血管壁粘连,有时可辨认出灰白与褐色相间的条纹状结构(图 3-5)。发生于心腔内、动脉粥样硬化溃疡部位或动脉瘤内的混合血栓,可称为附壁血栓(mural thrombus)。发生于左心房内的血栓,由于心房的收缩和舒张,混合血栓呈球状。镜下混合血栓主要由淡红色无结构的呈分支状或不规则珊瑚状的血小板小梁(肉眼呈灰白色)和充满小梁间纤维蛋白网的红细胞(肉眼呈红色)所构成,血小板小梁边缘可见有嗜中性粒细胞附着,这是由于纤维蛋白崩解对白细胞有趋化作用所致。

3. 红色血栓 红色血栓(red thrombus)主要见于静脉内,当混合血栓逐渐增大并阻塞血管腔时,血栓下游局部血流停止,血液发生凝固,成为延续性血栓的尾部。红色血栓形成过程与血管外凝血过程相同,镜下见在纤维蛋白网眼内充满血细胞,其细胞比例与正常血液相似,绝大多数为红细胞和呈均匀分布的少量白细胞。肉眼上红色血栓呈暗红色,新鲜时湿润,有一定弹性,与血管壁无粘连,与死后血凝块相似。经过一定时间后,由于血栓内的水分被吸收而变得干燥、无弹性、质脆易碎,可脱落形成栓塞。

4. 透明血栓 透明血栓(hyaline thrombus)发生于微循环的血管内,主要在毛细血管,因此只能在显微镜下观察到,又称为微血栓(microthrombus)。透明血栓主要由嗜酸性同质性的纤维蛋白构成,又称为纤维素性血栓(fibrinous thrombus),最常见于弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。

三、血栓的结局

(一) 软化、溶解、吸收

新近形成的血栓,由于血栓内的纤维蛋白溶解酶的激活和白细胞崩解释放的溶蛋白酶,可使血栓软化并逐渐被溶解。血栓溶解的快慢取决于血栓的大小和新旧程度。小的新鲜的血栓可被快速完全溶解;大的血栓多为部分软化,若被血液冲击可形成碎片状或整个脱落,随血流运行到组织器官中与血栓大小相应的血管中停留,造成血栓栓塞。

(二) 机化、再通

如果纤维蛋白溶解酶系统活性不足,血栓存在时间较长时则发生机化。在血栓形成后的 12 天,已开始有内皮细胞、纤维母细胞和肌纤维母细胞从血管壁长入血栓并逐渐取



图 3-5 静脉内混合血栓
髓静脉内圆柱状血栓,起于下方静脉瓣囊处,往上延伸,红白相间,干燥;上方静脉瓣囊内可见血栓形成

代血栓。由肉芽组织逐渐取代血栓的过程,称为血栓机化(彩图 3-3)。较大的血栓约 2 周便可完全机化,此时血栓与血管壁紧密粘着不再脱落。在血栓机化过程中,由于水分被吸收,血栓干燥收缩或部分溶解而出现裂隙,周围新生的内皮细胞长入并被覆于裂隙表面形成新的血管,并相互吻合沟通,使被阻塞的血管部分地重建血流。这一过程称为再通(recanalization)。

(三) 钙化

若血栓未能软化又未完全机化,可发生钙盐沉着,称为钙化(calcification)。血栓钙化后可成为静脉石(phlebolith)或动脉石(arteriolith)。机化的血栓,在纤维组织玻璃样变的基础上也可发生钙化。

四、血栓对机体的影响

血栓形成对破裂的血管起止血的作用,这是对机体有利的一面。如慢性胃、十二指肠溃疡底部和肺结核性空洞壁的血管,在病变侵蚀前已形成血栓,可避免大出血的可能性。但多数情况下血栓形成对机体有不同程度的影响,取决于血栓的部位、大小、类型和阻塞血管腔的程度,以及有无侧支循环的建立。

(一) 阻塞血管

动脉血栓未完全阻塞管腔时,可引起局部器官或组织缺血,实质细胞萎缩。若完全阻塞而又无有效的侧支循环时,则引起局部器官或组织缺血性坏死(梗死)。如脑动脉血栓引起脑梗死;心冠状动脉血栓引起心肌梗死;血栓闭塞性脉管炎时引起患肢的梗死,合并腐败菌感染而成为坏疽等。静脉血栓形成,若未能建立有效的侧支循环,则引起局部淤血、水肿、出血,甚至坏死。如肠系膜静脉血栓可引起肠的出血性梗死。肢体浅表静脉血栓,由于有丰富的侧支循环,通常不引起明显的症状。

(二) 栓塞

在血栓与血管壁粘着不牢固时,或在血栓软化、碎裂过程中,血栓的整体或部分脱落成为栓子,随血流运行,引起栓塞。深部静脉形成的血栓或在心室、心瓣膜上形成的血栓最容易脱落成为栓子。若栓子内含有细菌,可引起栓塞组织的败血性梗死或脓肿形成。

(三) 心瓣膜变形

风湿性心内膜炎和感染性心内膜炎时,心瓣膜上反复形成的血栓发生机化,可使瓣膜增厚变硬、瓣叶之间粘连,造成瓣膜口狭窄;瓣膜增厚、卷缩,腱索增粗缩短,则引起瓣膜关闭不全。

(四) 广泛性出血

见于弥漫性血管内凝血(DIC),微循环内广泛性纤维素性血栓形成。由于严重创伤、大面积烧伤、羊水栓塞和癌肿等原因致使促凝物质释放入血液,启动外源性凝血过程;或由于感染、缺氧、酸中毒等引起广泛性内皮细胞损伤,启动内源性凝血过程,引起微血管内广泛性纤维素性血栓形成,主要发生在肺、肾、脑、肝、胃肠、肾上腺、胰腺等器官,导致组织广泛坏死及出血。在纤维蛋白凝固过程中,凝血因子大量消耗,加上纤维素形成后促使纤维蛋白溶酶原(plasminogen)激活,血液出现不凝固,可引起患者全身广泛性出血和休克,称耗竭性凝血障碍病(consumption coagulopathy)。

第四节 栓 塞

在循环血液中出现的不溶于血液的异常物质,随血流运行阻塞血管腔的现象称为栓塞(embolism)。阻塞血管的异常物质称为栓子(embolus)。栓子可以是固体、液体或气体。最常见的栓子是脱落的血栓碎片或节段。罕见的为脂肪滴、空气、羊水和肿瘤细胞团。

一、栓子运行的途径

栓子运行途径一般随血流方向运行(图 3-6)。最终停留在口径与其相当的血管并阻断血流。来自不同血管系统的栓子,其运行途径不同。

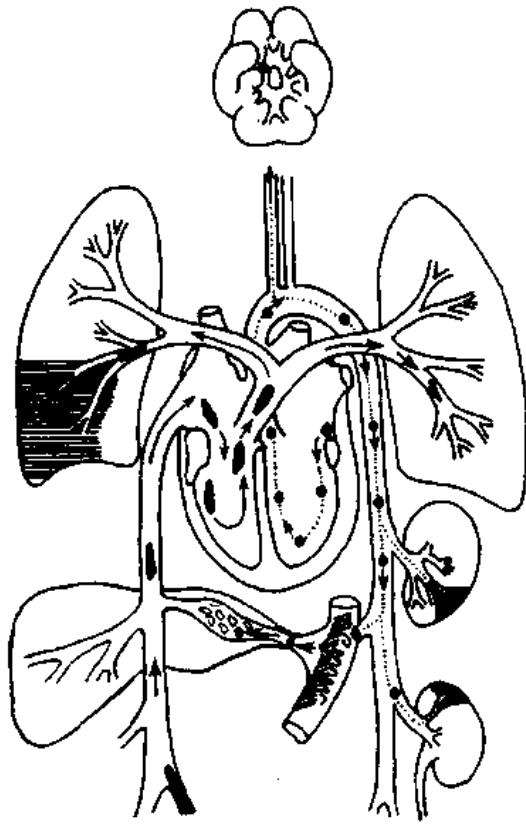


图 3-6 栓子运行途径与栓塞模式图

1. 静脉系统及右心栓子 来自体静脉系统及右心的栓子,随血流进入肺动脉主干及其分支,引起肺栓塞。某些体积小而又富于弹性的栓子(如脂肪栓子)可通过肺泡壁毛细血管回流入左心,再进入体动脉系统,阻塞动脉小分支。

2. 主动脉系统及左心栓子 来自主动脉系统及左心栓子,随动脉血流运行,阻塞于各器官的小动脉内,常见于脑、脾、肾及四肢的指趾部等。

3. 门静脉系统栓子 来自肠系膜静脉等门静脉系统的栓子,可引起肝内门静脉分支的栓塞。

4. 交叉性栓塞(crossed embolism) 又称反常性栓塞(paradoxical embolism),偶见来自右心或腔静脉系统的栓子,在右心压力升高的情况下通过先天性房(室)间隔缺损到达左心,再进入体循环系统引起栓塞。罕见有静脉脱落的小血栓经肺动脉未闭的动脉导管进入体循环而引起栓塞。

5. 逆行性栓塞(retrograde embolism) 极罕见于下腔静脉内血栓,在胸、腹压突然升高(如咳嗽或深呼吸)时,使血栓一时性逆流至肝、肾、髂静脉分支并引起栓塞。

二、栓塞的类型和对机体的影响

栓塞有以下几种类型,对机体影响大致相同。

(一) 血栓栓塞

由血栓或血栓的一部分脱落引起的栓塞称为血栓栓塞(thromboembolism)。血栓栓塞是栓塞最常见的原因,占有栓塞的99%以上。由于血栓栓子的来源、大小和栓塞部

位的不同,对机体的影响也有所不同。

1. 肺动脉栓塞 造成肺动脉栓塞(pulmonary embolism)的栓子 95%以上来自下肢膝以上的深部静脉,特别是腓静脉、股静脉和髂静脉,偶可来自盆腔静脉或右心附壁血栓。根据栓子的大小和数量,其引起栓塞的后果不同:①中、小栓子多栓塞肺动脉的小分支,常见于肺下叶,除多发性或短期内多次发生栓塞外,一般不引起严重后果,因为肺有双重血液循环,肺动脉和支气管动脉间有丰富的吻合支,侧支循环可起代替作用。这些栓子可被溶解消失或机化变成纤维状条索。若在栓塞前,肺已有严重的淤血,致微循环内压升高,使支气管动脉供血受阻,可引起肺组织的出血性梗死;②大的血栓栓子栓塞肺动脉主干或大分支(图 3-7)。较长的栓子可栓塞左右肺动脉干,称为骑跨性栓塞(saddle embolism)。患者可突然出现呼吸困难、发绀和休克等症状。严重者可因急性呼吸循环衰竭死亡(猝死);③若栓子小但数目多,可广泛地栓塞肺动脉多数小分支,亦可引起右心衰竭猝死。



图 3-7 肺动脉血栓栓塞
长条状的混合血栓堵塞在一侧肺的肺动脉

肺动脉栓塞引起猝死的机制尚未完全清楚。一般认为:①肺动脉主干或大分支栓塞时,肺动脉内阻力急剧增加,造成急性右心衰竭;同时肺缺血缺氧,左心回心血量减少,冠状动脉灌流量不足导致心肌缺血;②动物实验及临床资料表明,肺栓塞刺激迷走神经,通过神经反射引起肺动脉、冠状动脉、支气管动脉和支气管平滑肌的痉挛,导致急性右心衰竭和窒息;血栓栓子内血小板释出 5-HT 及血栓素 A_2 , 亦可引起肺血管的痉挛,故新鲜血栓栓子比陈旧性血栓栓子危害性大。

2. 体循环动脉栓塞 栓子 80% 来自左心,常见有亚急性感染性心内膜炎时心瓣膜上的赘生物、二尖瓣狭窄时左心房附壁血栓和心肌梗死的附壁血栓。其余为发生于动脉粥样硬化溃疡或动脉瘤的附壁血栓。罕见的是来自腔静脉的栓子,可通过房间隔缺损进入左心,发生交叉性栓塞。动脉栓塞的主要部位为下肢、脑、肠、肾和脾。栓塞的后果取决于栓塞的部位和局部的侧支循环情况以及组织对缺血的耐受性。当栓塞的动脉缺乏有效的侧支循环时,可引起局部组织的梗死。上肢动脉吻合支丰富,肝脏有肝动脉和门静脉双重供血,故很少发生梗死。

(二) 脂肪栓塞

循环血流中出现脂肪滴阻塞小血管,称为脂肪栓塞(fat embolism)。脂肪栓塞的栓子常来源于长骨骨折、脂肪组织严重挫伤和烧伤,脂肪细胞破裂释出脂滴,由破裂的骨髓血

管窦状隙或静脉进入血循环引起脂肪栓塞。脂肪肝时,由于上腹部猛烈挤压、撞击,使肝细胞破裂释出脂滴进入血流。在非创伤性的疾病如糖尿病、酗酒和慢性胰腺炎血脂过高或精神激烈刺激,过度紧张使呈悬乳状态血脂不能保持稳定而游离并互相融合成脂肪滴。

创伤性脂肪栓塞时,脂肪栓子从静脉入右心,再到达肺,直径大于 $20\mu\text{m}$ 的脂滴栓子引起肺动脉分支、小动脉或毛细血管的栓塞;直径小于 $20\mu\text{m}$ 的脂滴栓子可通过肺泡壁毛细血管经肺静脉至左心达体循环的分支,引起全身多器官的栓塞,最常见阻塞脑的血管,引起脑水肿和血管周围点状出血。少量脂肪栓塞组织和器官可无肉眼变化,仅在组织的冰冻切片脂肪染色时始见小血管腔内有脂滴。临床表现上,在损伤后 1~3 天内出现突然发作性的呼吸急促、呼吸困难和心动过速。从脂滴释出的游离脂肪酸还能引起局部中毒,损伤内皮细胞,出现特征性的皮肤瘀斑。瘀斑也可能与血小板粘附在脂滴上,数量迅速减少有关。脑脂肪栓塞引起的神经症状包括兴奋、烦躁不安、谵妄和昏迷等。

脂肪栓塞的后果,取决于栓塞部位及脂滴数量的多少。少量脂滴入血,可被巨噬细胞吞噬吸收,或由血中脂酶分解清除,无不良后果。若大量脂滴进入肺循环,使 75% 的肺循环面积受阻时,可因窒息和急性右心衰竭死亡。

(三) 气体栓塞

大量空气迅速进入血循环或原溶于血液内的气体迅速游离,形成气泡阻塞心血管,称为气体栓塞(gas embolism)。前者为空气栓塞(air embolism),后者是在高压环境急速转到低气压环境的减压过程中发生的气体栓塞,称减压病(decompression sickness)。

1. 空气栓塞 多由于静脉损伤破裂,外界空气由破损处进入血流所致。如头颈、胸壁和肺手术或创伤时损伤静脉、使用正压静脉输液以及人工气胸或气腹误伤静脉时,空气可因吸气时静脉腔内负压而被吸引,由损伤口进入静脉。分娩或流产时,由于子宫强烈收缩,可将空气挤入子宫壁破裂的静脉窦内。

空气进入血循环的后果取决于进入的速度和气体量。少量气体入血,可溶解于血液内,不会发生气体栓塞。若大量气体(多于 100ml)迅速进入静脉,随血流到右心后,因心脏搏动,将空气与血液搅拌形成大量血气泡,使血液变成泡沫状充满心腔,阻碍了静脉血的回流和向肺动脉的输出,造成了严重的循环障碍。患者可出现呼吸困难,紫绀,致猝死。进入右心的部分气泡,可进入肺动脉阻塞小的肺动脉分支,引起肺小动脉气体栓塞。小气泡亦可经过肺动脉小分支和毛细血管到左心,致使体循环的一些器官栓塞。

空气栓塞动脉实验时,发现在肺动脉终末分支内有纤维素凝块,可能是气泡激活血小板,血小板第Ⅲ因子启动凝血系统,致纤维素析出,引起弥漫性血管内凝血,从而加重栓塞症状,可导致死亡。

2. 减压病 又称沉箱病(caisson disease)和潜水员病(diver's disease),是气体栓塞的一种。人体从高压环境迅速进入常压或低气压环境,原来溶于血液、组织液和脂肪组织的气体包括氧气、二氧化碳和氮气迅速游离形成气泡。氧和二氧化碳可再溶于体液内被吸收,但氮气在体液内溶解迟缓,致在血液和组织内形成很多微气泡或融合成大气泡,而引起气体栓塞,又称为氮气栓塞。氮气析出时因气体所在部位不同,其临床表现也不同。位于皮下时引起皮下气肿(特别是富于脂肪的皮下组织);位于肌肉、肌腱和韧带内引起关节和肌肉疼痛;位于局部血管内引起局部缺血和梗死,常见于股骨头、胫骨和髌骨的无菌

性坏死;全身性特别是四肢、肠道等末梢血管阻塞可引起痉挛性疼痛;若短期内大量气泡形成,阻塞了多数血管,特别是阻塞冠状动脉时,可引起严重血循环障碍甚至迅速死亡。

(四) 羊水栓塞

羊水栓塞(amniotic fluid embolism)是分娩过程中一种罕见严重合并症(1/50 000人),死亡率大于80%。在分娩过程中,羊膜破裂、早破或胎盘早期剥离,又逢胎儿阻塞产道时,由于子宫强烈收缩,宫内压增高,可将羊水压入子宫壁破裂的静脉窦内,经血循环进入肺动脉分支、小动脉及毛细血管内引起羊水栓塞。少量羊水可通过肺的毛细血管经肺动脉达左心,引起体循环器官的小血管栓塞。羊水栓塞的证据是在显微镜下观察到肺小动脉和毛细血管内有羊水的成分,包括角化鳞状上皮、胎毛、胎脂、胎粪和粘液。亦可在母体血液涂片中找到羊水的成分。本病发病急,后果严重,患者常在分娩过程中或分娩后突然出现呼吸困难、发绀、抽搐、休克、昏迷至死亡。

羊水栓塞引起猝死的发病机制为:①羊水中胎儿代谢产物入血引起过敏性休克;②羊水栓子阻塞肺动脉及羊水内含有血管活性物质引起反射性血管痉挛;③羊水具有凝血致活酶的作用引起DIC。

(五) 其他栓塞

包括肿瘤细胞、胎盘滋养叶细胞侵蚀血管及骨折时骨髓细胞进入血流引起的细胞栓塞(彩图3-4);动脉粥样硬化灶中的胆固醇结晶脱落引起动脉系统的栓塞;寄生在门静脉的血吸虫及其虫卵栓塞肝内门静脉小分支;细菌、真菌团和其他异物如子弹偶可进入血循环引起的栓塞。

第五节 梗 死

器官或局部组织由于血管阻塞、血流停止导致缺氧而发生坏死的过程,称为梗死形成(infarction),所形成的局部坏死称为梗死(infact)。梗死一般是由于动脉的阻塞而引起的局部组织缺血坏死,但静脉阻塞,使局部血流停滞缺氧,也可引起梗死。

一、梗死形成的原因和条件

任何引起血管管腔阻塞,导致局部组织血液循环中止和缺血的因素均可引起梗死。

(一) 梗死形成的原因

1. 血栓形成 是梗死最常见的原因。主要见于冠状动脉、脑动脉粥样硬化合并血栓形成时引起的心肌梗死和脑组织梗死。伴有血栓形成的足背动脉闭塞性脉管炎可引起足部梗死。静脉内血栓形成一般只引起淤血、水肿,但肠系膜静脉血栓形成可引起所属静脉引流肠段的梗死。

2. 动脉栓塞 多为血栓栓塞,亦可为气体、羊水和脂肪栓塞,常引起脾、肾、肺和脑的梗死。

3. 动脉痉挛 在严重的冠状动脉粥样硬化或合并硬化灶内出血的基础上,冠状动脉可发生强烈而持续的痉挛,引起心肌梗死。

4. 血管受压闭塞 如位于血管外的肿瘤压迫血管,肠扭转、肠套叠和嵌顿疝时肠系

膜静脉和动脉受压,以及卵巢囊肿扭转及睾丸扭转等导致血流供应中断引起的梗死。

(二) 梗死形成的条件

血管阻塞是否造成梗死,还与下列因素有关:

1. 供血血管的类型 有双重血液循环的器官,其中一条动脉阻塞,因有另一条动脉可以维持供血,通常不易引起梗死。如肺有肺动脉和支气管动脉供血,肺动脉小分支的血栓栓塞不会引起梗死。肝梗死很少见,是因为肝动脉和门静脉双重供血,肝内门静脉阻塞一般不会发生肝梗死,但肝动脉血栓栓塞,偶尔会造成梗死。前臂和手有两条平行的桡动脉和尺动脉供血,之间有丰富的吻合支,因此前臂和手绝少发生梗死。一些器官动脉的吻合支少,如肾、脾及脑,动脉迅速发生阻塞时,由于不易建立有效的侧支循环,常易发生梗死。

2. 局部组织对缺血的敏感程度 大脑的神经细胞的耐受性最低,3~4分钟的缺血即引起梗死。心肌细胞对缺血也很敏感,缺血20~30分钟就会死亡。骨骼肌、纤维结缔组织对缺血耐受性最强。严重的贫血或心功能不全,血氧含量降低,可促进梗死的发生。

二、梗死的病变及类型

(一) 梗死的形态特征

梗死是局部组织的坏死,其形态因不同组织器官而有所差异。

1. 梗死灶的形状 取决于该器官的血管分布方式。多数器官的血管呈锥形分支,如脾、肾、肺等,故梗死灶也呈锥形,切面呈扇面形,或三角形,其尖端位于血管阻塞处,常指向脾门、肾门和肺门,底部为器官的表面(图3-8)。心冠状动脉分支不规则,故心肌梗死灶的形状也不规则,呈地图状。肠系膜血管呈扇形分支和支配某一肠段,故肠梗死灶呈节段形。

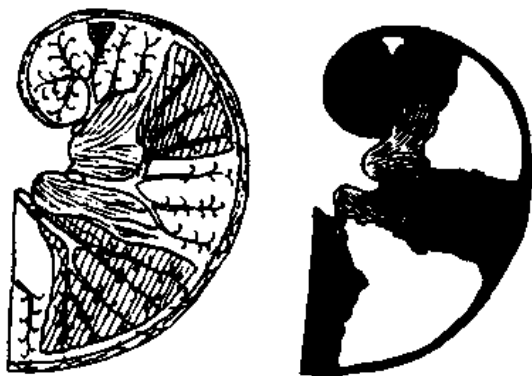


图3-8 肾动脉分支栓塞及肾贫血性梗死模式图

2. 梗死灶的质地 取决于坏死的类型。实质器官如心、脾、肾的梗死为凝固性坏死。新鲜时,由于组织崩解,局部胶体渗透压升高而吸收水分,使局部肿胀,表面和切面均有微隆起。梗死若靠近浆膜面,则浆膜表面常有一层纤维素性渗出物被覆。陈旧性梗死因含水分较少而略呈干燥,质地变硬,表面下陷。脑梗死为液化性坏死,新鲜时质软疏松,日久后逐渐液化成囊状。

3. 梗死的颜色 取决于病灶内的含血量,含血量少时颜色灰白,称为贫血性梗死(anemic infarct)或白色梗死(white infarct)。含血量多时,颜色暗红,称为出血性梗死(hemorrhagic infarct)或红色梗死(red infarct)。

(二) 梗死类型

根据梗死灶内含血量的多少和有无合并细菌感染,将梗死分为以下三种类型。

1. 贫血性梗死 发生于组织结构较致密侧支循环不充分的实质器官,如脾、肾和心

肌。当动脉分支阻塞时,局部组织缺血缺氧,使其所属微血管通透性增高,病灶边缘侧支血管内的血液通过通透性增高的血管漏出于病灶周围,在肉眼或在显微镜下呈现为梗死灶周围的出血带。由于梗死灶组织致密,故出血量反而不多,以后由于红细胞崩解,血红蛋白溶于组织液中并被吸收,故梗死灶呈灰白色。发生于脾、肾的梗死灶呈锥形,尖端向血管阻塞的部位,底部靠脏器表面,浆膜面常有纤维素性渗出物被覆(图 3-9)。心肌梗死灶呈不规则地图状。梗死的早期,梗死灶与正常组织交界处因炎症反应常见一充血出血带,数日后因红细胞被巨噬细胞吞噬后转变为含铁血黄素而变成黄褐色。晚期病灶表面下陷,质地变坚实,黄褐色出血带消失,梗死灶发生机化,初由肉芽组织取代,以后形成疤痕组织。镜下贫血性梗死灶呈凝固性坏死,早期细胞尚可见核固缩、核碎裂和核溶解等改变,胞浆嗜伊红染,均匀一致,组织结构轮廓尚保存(参见彩图 1-6)。晚期病灶呈均质性结构,边缘有肉芽组织长入和疤痕组织形成,最终被疤痕组织代替。

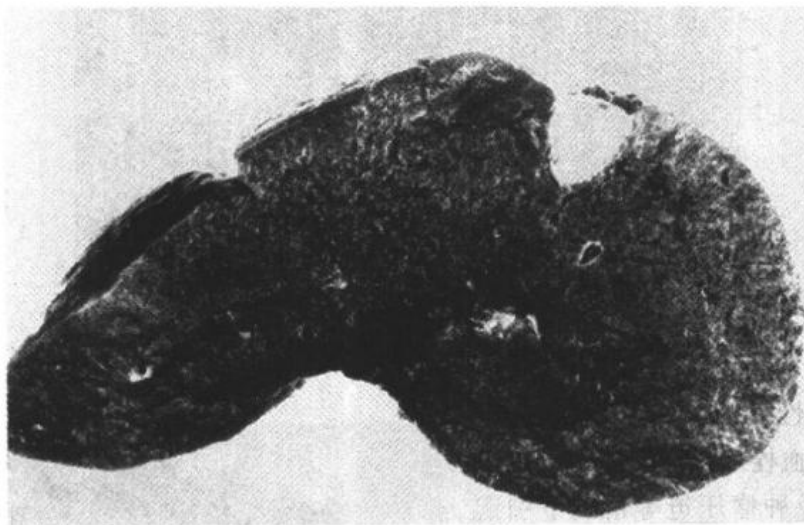


图 3-9 脾贫血性梗死
梗死灶灰白色,锥形,尖端指向脾门,底部靠脾脏表面

此外,脑梗死一般为贫血性梗死,梗死灶的脑组织坏死、变软、液化,以后形成囊状,或被增生的星形细胞和胶质纤维所代替,最后形成胶质疤痕。

2. 出血性梗死

(1)发生条件:

1)严重淤血:当器官原有严重淤血时,血管阻塞引起的梗死为出血性梗死,如肺淤血。严重淤血是肺梗死形成的重要先决条件,因为在肺淤血情况下,肺静脉和毛细血管内压增高,影响了肺动脉分支阻塞后建立有效的肺动脉和支气管动脉侧支循环,致发生肺出血性梗死。卵巢囊肿或肿瘤在卵巢蒂部扭转,使静脉回流受阻,动脉供血随之停止,致卵巢囊肿或肿瘤坏死,同时,血液从淤血的毛细血管内漏出,形成出血性梗死。

2)组织疏松:肠和肺的组织较疏松,梗死初期疏松的组织间隙内可容纳多量漏出的血液,当组织坏死吸收水分而膨胀时,也不能把漏出的血液挤出梗死灶外,因而梗死灶为出血性。若肺因有炎症而实变时,所发生的肺梗死一般为贫血性梗死。

(2)出血性梗死常见类型:

1)肺出血性梗死:常位于肺下叶,尤好发于肋隔缘,常多发,病灶大小不等,呈锥形(楔形),尖端朝向肺门,底部紧靠肺膜,肺膜表面有纤维素性渗出物(图 3-10)。梗死灶质实,因弥漫性出血呈暗红色,略向表面隆起,时间久后由于红细胞崩解颜色变浅,肉芽组织长入逐渐机化,梗死灶变成灰白色。由于疤痕组织收缩使病灶表面局部下陷。镜下梗死灶呈凝固性坏死,可见肺泡轮廓,肺泡腔、小支气管腔及肺间质充满红细胞。早期(48 小时内)红细胞轮廓尚保存,以后崩解。梗死灶边缘与正常肺组织交界处的肺组织充血、水肿及出血。临床上,因梗死灶的肺膜发生纤维素性胸膜炎,可出现胸痛;因肺出血及支气管粘膜受刺激,可引起咳嗽及咯血;由于组织坏死可引起发热及白细胞总数升高等症状。

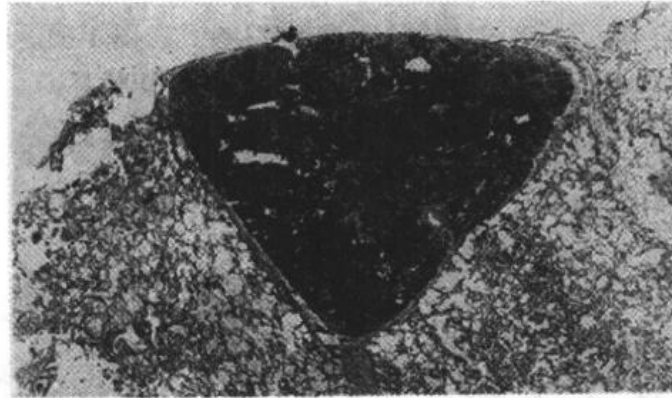


图 3-10 肺出血性梗死
肺组织内见一锥形梗死灶,灶内肺组织出血坏死

2)肠出血性梗死:多见于肠系膜动脉栓塞和静脉血栓形成,或在肠套叠、肠扭转、嵌顿疝及肿瘤压迫等情况下引起出血性梗死。肠梗死灶呈节段性暗红色,肠壁因淤血、水肿和出血呈明显增厚,随之肠壁坏死,质脆易破裂,肠浆膜面可有纤维素性脓性渗出物被覆(图 3-11)。临床上,由于血管阻塞,肠壁肌肉缺氧引起持续性痉挛至剧烈腹痛;因肠蠕动加强可产生逆蠕动引起呕吐;肠壁坏死累及肌层及神经,可引起麻痹性肠梗阻;肠壁全层坏死可致穿孔及腹膜炎,引起严重后果。

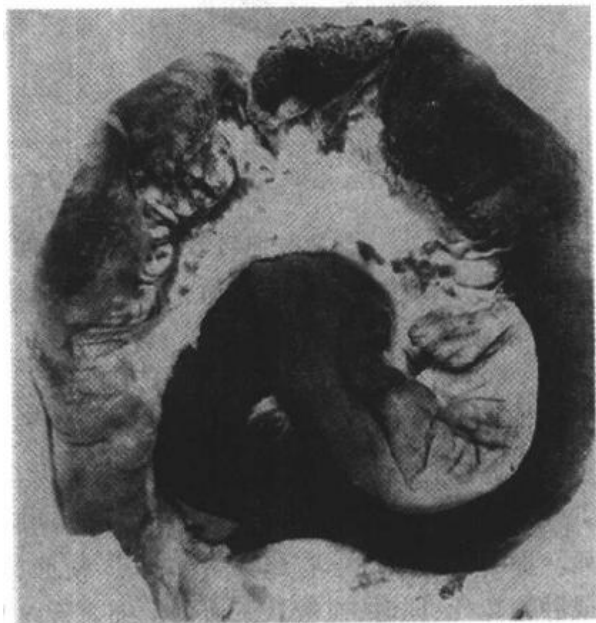


图 3-11 肠出血性梗死
梗死的肠壁呈暗红色

3. 败血性梗死(septic infarct) 由含有细菌的栓子阻塞血管引起。常见于急性感染性心内膜炎,含细菌的栓子从心内膜脱落,顺血流运行而引起相应组织器官动脉栓塞所致。梗死灶内可见有细菌团及大量炎细胞浸润,若有化脓性细菌感染时,可出现脓肿形成。

梗死灶内可见有细菌团及大量炎细胞浸润,若有化脓性细菌感染时,可出现脓肿形成。

三、梗死对机体的影响和结局

(一) 梗死对机体的影响

取决于发生梗死的器官、梗死灶的大小和部位,以及有无细菌感染等因素。梗死发生在重要器官,如心肌梗死可影响心功能,范围大者可导致心功能不全。脑梗死灶大者也可导致死亡。梗死若发生在脾、肾,则对机体影响不大,仅引起局部症状。如肾梗死可出现腰痛和血尿,不影响肾功能。肺梗死有胸痛和咯血。肠梗死常出现剧烈腹痛、血便和腹膜炎症状。肺、肠、四肢的梗死,若继发腐败菌感染,可引起坏疽,后果严重。如急性感染性心内膜炎含化脓性菌栓子的脱落引起的败血性梗死,梗死灶内可出现脓肿。

(二) 梗死的结局

梗死灶形成时,引起病灶周围的炎症反应,血管扩张充血,有嗜中性粒细胞及巨噬细胞渗出,继而形成肉芽组织,在梗死发生 24~48 小时后,肉芽组织已开始从梗死灶周围长入病灶内,小的梗死灶可被肉芽组织完全取代机化,日久变为纤维疤痕。大的梗死灶不能完全机化时,则由肉芽组织和日后转变成的疤痕组织加以包裹,病灶内部可发生钙化。脑梗死则可液化成囊腔,周围由增生的胶质疤痕包裹。

第六节 水 肿

正常人体重大约 60% 为水,其中 2/3 位于细胞内,其余位于细胞外,主要是细胞间隙(血浆仅占总体重的 5%)。水肿(edema)是指组织间隙内的体液增多。如果体液积聚在体腔则称为积水或积液(hydrops),如胸腔积水(hydrothorax)、心包积水(hydropericardium)、腹腔积水(hydroperitoneum,又称腹水,ascites)、脑积水(hydrocephalus)等。按水肿波及的范围可分为全身性水肿(anasarca)和局部性水肿(local edema)。按发病原因可分为肾性水肿、肝性水肿、心性水肿、营养不良性水肿、淋巴性水肿和炎性水肿等。全身性水肿是指严重的全身性水肿,除明显的皮下组织水肿外,还可伴有浆膜腔积水。

一、水肿的发病机制

在生理状态下,血液的流体静压及组织液的胶体渗透压和血浆的胶体渗透压及组织液的流体静压是两组互相拮抗的压力,这两组压力的动态平衡使液体从微循环动脉端流出血管的量和在静脉端流入血管的量是几乎平衡的,多余少量的组织间液则由淋巴管回流。因此,毛细血管血压的增加或胶体渗透压的升高均能导致组织间液的增加和水肿形成。另外,水肿也可由局部炎症介质影响血管通透性引起。当淋巴管阻塞时(如肿瘤压迫),淋巴液回流障碍也会导致水肿。由血流动力学紊乱引起的水肿,其水肿液为低蛋白含量的漏出液,比重往往低于 1.012。相反,由炎症造成血管通透性增加而形成的水肿液为富含蛋白的渗出液,比重一般大于 1.020(参见表 4-1)。

(一) 静脉流体静压的增高

正常组织间液与血液不断进行交换,组织间液的生成和回流处于动态平衡。血管内液体向外滤出的力量是平均有效流体静压。毛细血管平均血压为 2.3kPa,组织间隙的流

体静压为 -0.87kPa , 两者之差为平均有效流体静压, 约 3.20kPa 。当毛细血管流体静压增高时, 滤过压增大, 毛细血管动脉端漏入组织的液体增多, 而由毛细血管静脉端回流入血的液体减少, 于是组织液生成增多, 当组织液超过淋巴回流的代偿能力时, 便可引起水肿。

局部静脉流体静压的升高可由静脉回流障碍引起, 如下肢深部静脉血栓形成使受影响的下肢出现水肿。全身性静脉流体静压增高则往往由右心充血性心力衰竭引起, 其结果是造成全身性水肿。然而, 右心充血性心力衰竭引起水肿, 起初因为静脉流体静压升高外, 还有更为复杂的因素参与。充血性心力衰竭时, 心脏排出量减少, 导致肾灌注减少, 从而启动了肾素-血管紧张素-醛固酮 (renin-angiotensin-aldosterone) 分泌系统, 引起肾脏的水钠潴留。水钠潴留的目的是使血管内血容量增加, 从而改善心输出量, 恢复正常肾灌注量。然而, 由于心力衰竭的存在, 因此并不能增加心输出量, 静脉内积存过量的液体, 导致压力升高, 进入组织间的液体增加, 最终出现水肿 (图 3-12)。

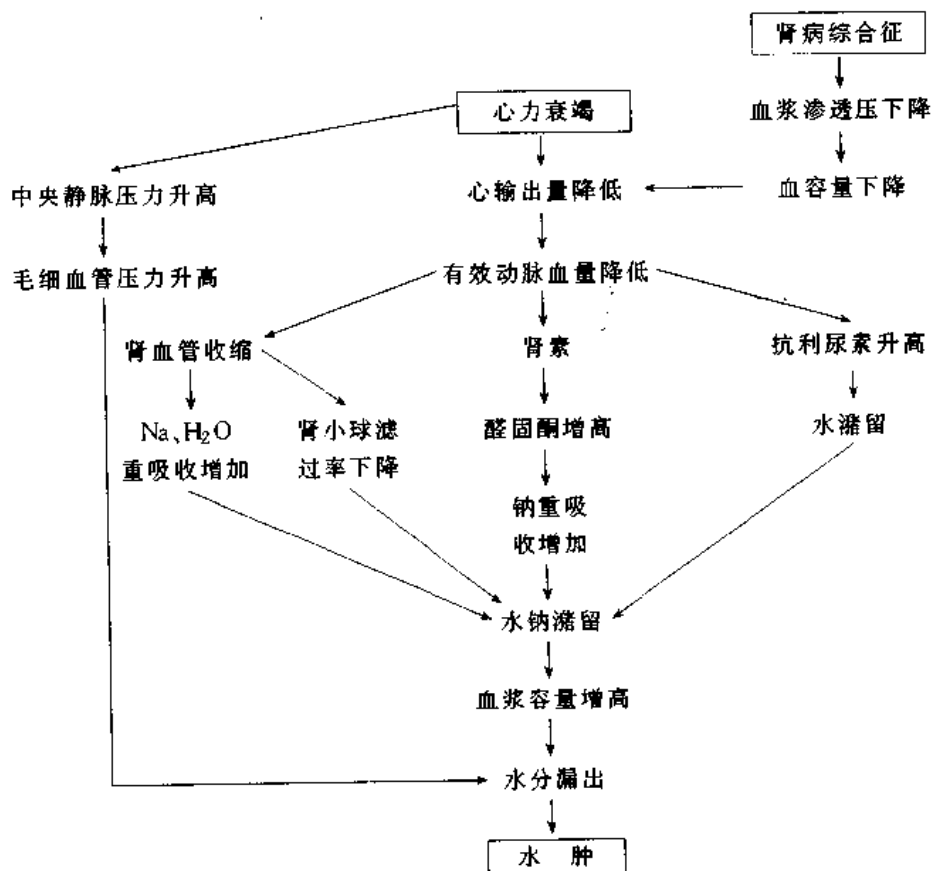


图 3-12 心力衰竭、肾病综合征引起全身性水肿的过程

此外, 左心衰竭时可引起肺淤血水肿; 肿瘤压迫局部静脉或静脉血栓形成可使毛细血管的流体静压增高, 引起局部水肿; 妊娠子宫压迫髂总静脉所致的下肢水肿。

(二) 血浆胶体渗透压的降低

促使液体回流至毛细血管内的力量是有效胶体渗透压。正常人血浆胶体渗透压为 3.72kPa , 组织间液的胶体渗透压为 0.67kPa , 两者之差为有效胶体渗透压 3.05kPa 。用

上述有效流体静压减去有效胶体渗透压为平均实际滤过压。血浆胶体渗透压主要由血浆白蛋白维持,当血浆白蛋白合成减少或大量丧失时,血浆胶体渗透压下降,平均实际滤过压相应增大,组织液的生成增加。

血浆白蛋白降低的原因很多:①蛋白质合成障碍,见于肝硬化或严重营养不良;②蛋白质分解代谢增强,见于慢性消耗性疾病,如结核、恶性肿瘤等;③蛋白质丧失过多,见于肾病综合征时大量蛋白质从尿中丧失。

血浆胶体渗透压降低致使液体进入组织间隙,结果血浆容量减少,随着肾灌注量的相应减少,也会出现继发性醛固酮症(secondary aldosteronism)。然而,水钠的潴留并不能纠正血浆白蛋白含量,因而不能恢复血浆容量,反而加重了水肿。

如果血管外组织胶体渗透压的增高也会造成水肿,如炎症时,局部组织细胞坏死崩解,大分子蛋白质分解成小分子,使局部胶体渗透压升高,加上炎症时毛细血管壁通透性增加,血浆蛋白渗出至组织内,局部组织出现水肿。

(三) 淋巴回流障碍

正常时略多生成的组织液通过淋巴回流返回体循环。淋巴回流还可把毛细血管漏出的蛋白质、细胞代谢产生的大分子物质回收入体循环。当淋巴道堵塞时,淋巴回流受阻或不能代偿地加强回流时,含蛋白的水肿液在组织间隙聚积,可形成淋巴性水肿。如乳腺癌治疗时将乳腺及腋下淋巴结手术切除或用放射治疗,由于手术或放疗造成的淋巴循环破坏或纤维化,可引起患侧上肢的严重水肿。乳腺癌时,由于癌细胞浸润阻塞乳腺皮肤表浅淋巴管,导致皮下组织水肿,临床出现所谓“桔皮(orange peel)”样外观,小凹陷是由皮肤的毛囊牵拉引起。丝虫病时,腹股沟淋巴管和淋巴结纤维化,淋巴回流受阻,引起患肢和阴囊水肿,严重时称象皮病(elephantiasis)。

(四) 毛细血管壁通透性增加

正常时毛细血管壁是一层半渗透膜,血液中的蛋白质由于分子量较大而不易通过。感染、烧伤、冻伤、化学伤和昆虫咬伤等可直接损伤毛细血管壁或通过炎症介质如组织胺、激肽等的作用使毛细血管壁通透性增高而引起水肿。炎症性、血管神经性和变态反应性水肿属此机制。此时水肿液为渗出液,其特点是蛋白量含量较高,可达30~60g/L。

(五) 水钠潴留

正常时肾通过肾小球的滤过和肾小管的重吸收功能维持体内水、钠的动态平衡,当肾的这些功能紊乱时,可使水、钠在体内过多的潴留而形成水肿。肾排钠障碍的主要原因,是由于醛固酮及抗利尿激素分泌过多,使远曲小管对水、钠的重吸收增强所致;或由于利钠激素(natriuretic hormone)又称心钠素分泌减少,使肾近曲小管对钠水重吸收增加有关。此外,由于肾小球广泛病变或有效循环血量明显减少,致肾小球滤过率下降,也可发生水肿。

由于血管内水、钠过多,血容量增加,流体静压相应升高,而胶体渗透压却降低,因此导致水肿。任何急性肾功能降低,如链球菌感染后性肾小球肾炎、急性肾衰都可引起钠盐的潴留。

二、水肿的病理变化

水肿的肉眼改变为组织肿胀,颜色苍白而质软,切面有时呈冻胶样。镜下水肿液积聚

于细胞和纤维结缔组织之间或腔隙内,HE染色为透亮空白区,细胞外基质成分被水肿液分隔。若水肿液内蛋白质含量多时,如炎症性水肿,可呈同质性微粒状深红染。蛋白质含量少时,如心性或肾性水肿,则呈淡红染。尽管任何组织器官都可发生水肿,但皮下、肺和脑为最常见。

(一) 皮下水肿

不同原因引起的皮下水肿,其部位分布各异,可以是弥漫性,也可以局部性。右心心力衰竭性水肿是典型的体位性水肿,长期站立时下肢水肿,而卧床时骶部水肿。由肾功能不全或肾病综合征引起的水肿比心性水肿更为严重,影响全身各部位。但早期时首先影响疏松结缔组织基质,如眼睑,表现为眼周水肿。皮肤水肿时表面紧张、苍白,用手指压时留下凹陷,称为凹陷性水肿(pitting edema)。

(二) 肺水肿

引起肺水肿的最常见原因是左心室心力衰竭,其次为肾衰竭、成人呼吸窘迫症(adult respiratory distress syndrome, ARDS)、肺部感染和过敏反应。水肿液积聚于肺泡腔内,使肺肿胀,质变实,重量比正常增加2~3倍,切面有淡红色泡沫状液体渗出。

(三) 脑水肿

脑水肿可以位于局部受损伤的脑组织,如脓肿、肿瘤;也可全脑性水肿,如脑炎、高血压危象和脑静脉流出通道阻塞。脑外伤可以引起局部或全脑水肿,取决于损伤的性质和程度。脑水肿在肉眼观察时脑组织肿胀,脑回变扁平,脑沟变浅,重量增加。小脑受枕骨大孔压迫可出现压痕(脑疝),镜下见脑基质疏松,脑的血管周围空隙加宽。

三、水肿对机体的影响

除炎症性水肿液具有稀释毒素、运送抗体等有利作用外,水肿对机体都有不同程度的不利影响。其影响取决于水肿的部位、程度、发生速度及持续时间。全身性皮下水肿有时可以指示心力衰竭和肾衰竭,对诊断有帮助。局部的皮肤水肿影响伤口的愈合和感染的清除。肺水肿影响通气功能,甚至引起死亡。肺水肿时,水肿液不但聚集在肺泡壁毛细血管周围,阻碍氧气交换,而且聚集在肺泡腔内,形成有利于细菌感染的环境。脑水肿由于可引起颅内压增高,脑疝形成,或压迫脑干血管供应,造成病人的快速死亡。喉头水肿可引起气管阻塞,病人可因窒息死亡。

(文剑明)

主要参考文献

1. 董郡. 血液循环障碍. 董郡主编. 病理学. 北京:人民卫生出版社, 1996. 79-111.
2. Reddick RL, Bellinger DA: Hemostasis and thrombosis. In: Anderson's Pathology. 10th ed. St Louis: Mosby, 1996. 472-483.
3. Mitchell RN and Cotran RS. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Pathologic Basis of Diseases. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. 113-138.

第四章 炎 症

概述	血浆中的炎症介质
炎症的概念	炎症介质小结
炎症的定义	急性炎症的形态学类型
炎症的意义	浆液性炎
炎症的临床局部表现和全身反应	纤维素性炎
炎症的原因和分类	化脓性炎
急性炎症	出血性炎
渗出	慢性炎症
血流动力学改变	原因和分类
血管通透性升高	慢性炎症的类型
液体渗出	非特异性慢性炎
白细胞渗出及其作用	肉芽肿性炎
炎症介质	炎症的经过和结局
炎症介质的一般特点	痊愈
主要炎症介质及作用	迁延不愈
细胞释放的炎症介质	蔓延播散

第一节 概 述

一、炎症的概念

(一) 炎症的定义

炎症(inflammation)是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应。任何损伤因子在引起细胞和组织损伤的同时,也刺激生物体产生防御反应。单细胞生物和不具血管系统的多细胞生物(如寄生虫等)对局部损伤的反应表现为吞噬和清除损伤因子、中和缓冲有害刺激。尽管这类反应对生物自身尚属防御性质,但不能称为炎症。炎症只发生于脊椎动物和人类,由于具备血管系统,其对损伤的反应除保留了上述简单形式外,更进一步形成了以血管反应为中心的局部和全身防御反应。血管反应导致血管内的液体和白细胞渗出进入损伤部位;局限和杀灭损伤因子,清除、吸收坏死组织,使机体防御反应更复杂、更完善。血管反应是炎症过程的主要特征和防御的中心环节。抗损伤的同

时,机体通过实质细胞和间质细胞的再生,修复损伤组织。炎症实质上是以损伤起始、愈复告终的复杂病理过程,损伤和抗损伤贯穿炎症反应的全过程。

(二) 炎症的意义

炎症是人类疾病中的一种最常见的病理过程,可以发生于机体的任何部位和任何组织,人类的大多数疾病无不与炎症过程有关。炎症也是最重要的保护性反应,没有炎症反应,感染将无从控制,器官和组织的损伤会持续发展,创伤不能愈合。如患艾滋病时,机体丧失抗感染能力,故疾病后期继发性感染常常是患者死亡的重要原因。从某种意义上讲,人类得以长期生存离不开炎症反应。但是在某些情况下,炎症反应对机体也具有不同程度的危害。如药物和毒物所致的严重过敏反应可危及患者的生命;喉部急性炎症水肿可引起窒息;心包腔内纤维索性渗出物的机化可形成缩窄性心包炎,限制心脏搏动;纤维化修复所形成的瘢痕可导致肠梗阻或关节活动受限等等。

因此,在治疗炎症性疾病时,既要争取积极措施清除致炎因子,减轻组织损伤,也要防止和控制炎症对机体造成的不利影响。

二、炎症的临床局部表现和全身反应

(一) 局部表现

急性炎症局部在临床上常常表现为红(redness)、肿(swelling)、热(heat)、痛(pain)和功能障碍(loss of function),体表的急性炎症尤为明显。炎症时局部血管扩张、充血和血流速度加快导致血量增多、代谢增强、产热增多,使局部组织颜色变红,温度升高。由于局部炎症性充血、血管壁通透性升高,血液成分渗出并进入周围组织;或某些慢性炎症时细胞和组织的增生,均可导致局部组织肿胀。疼痛则是肿胀部位感觉神经末梢受压迫或牵拉,或某些炎症介质作用的结果。功能障碍发生与否及严重程度视炎症的部位、性质和反应的强度而不同。例如上呼吸道感染时,鼻粘膜的肿胀可致鼻塞;急性关节炎时,关节的肿胀和疼痛可限制病人的行走和运动。

(二) 全身反应

急性炎症的全身反应常表现为发热(fever)和外周血白细胞数量增多(leukocytosis),这也是临床判断炎症性疾病,特别是感染性炎症疾病的两项重要指征。

引起发热的因素很多,外源性致热原主要有细菌毒素、某些病毒、抗原抗体复合物;内源性致热原主要为细胞因子,如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子和前列腺素等。它们通过不同的机制引起体温升高。一定程度的发热,可促进抗体的形成、单核巨噬细胞系统增生和吞噬作用加强,从而增强机体的防御功能。但是,过高热(如体温达41.1℃时)会影响机体的正常代谢过程,导致各系统的功能紊乱,特别是神经系统的功能障碍而发生严重后果,甚至危及生命。在某些严重感染性疾病时,由于抵抗力低下,机体反应状态极差,体温可以不升高。

在急性炎症,尤其是细菌性感染时,病人外周血白细胞数量增多,总数常为 $15\sim 20\times 10^9/L$,严重者可达 $40\sim 100\times 10^9/L$;同时由于白细胞生成和释放加速,外周血中常出现较不成熟的杆状核嗜中性粒细胞,即临床所谓的“核左移”现象。白细胞数的增多是机体防御机能的一种表现,往往可反映患病机体的抵抗力和感染的严重程度。严重的感染,嗜

中性粒细胞数的增多和“核左移”现象特别明显;病人抵抗力低下或感染特别严重时,白细胞数可无明显增多,甚至不增多。某些感染性疾病如伤寒、流行性感胃和病毒性肝炎等病毒性疾病时血中嗜中性粒细胞数不仅不增多,有时反而减少(leukopenia)。外周血白细胞增多的细胞种类与感染的病原体有关。急性化脓性炎症常以嗜中性粒细胞增多为主;一些慢性炎症和病毒性感染,则常见淋巴细胞增多;寄生虫和变态反应性疾病时又以嗜酸性粒细胞增多为主。

三、炎症的原因和分类

(一) 炎症的原因

损伤因子对细胞和组织造成损伤的同时也能引起机体的炎症反应,因此,引起炎症反应的损伤因子也称为致炎因子。致炎因子的种类繁多,如本书第一章所述,包括生物性、物理性、化学性、免疫性、遗传性等。其中生物性因子,如细菌、病毒、立克次体、真菌、螺旋体、原虫和寄生虫等是引起炎症最常见的原因,尤其是细菌和病毒。由这类生物性病原体引起的炎症通常称为感染(infection)。细菌产生的内毒素和外毒素可直接损伤细胞和组织;病毒在被感染的细胞内复制、繁殖,导致细胞坏死;具有抗原性的某些病原体感染后通过诱发的免疫反应,引起组织损伤,最终都导致炎症发生。此外,当机体免疫状态异常时,不适当或过度的免疫反应均可造成组织和细胞损伤而导致炎症。如不同类型变态反应引起的过敏性炎(鼻炎、荨麻疹)、肾小球肾炎、结核和伤寒等;以及自身免疫反应异常导致的疾病,如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等。

损伤因子作用于机体后炎症反应是否发生,以及反应的类型和强度固然与其性质、损伤强度及作用时间长短有关,但也与机体对损伤因子的敏感性或自身状态密切相关。机体免疫功能低下,白细胞数量减少或功能缺陷会影响对病原体的吞噬杀灭及淋巴因子和抗体的产生;营养不良则导致机体的抵抗力和修复能力降低;内分泌失调(如糖尿病)患者因抗病能力降低,易发生感染且难以控制。除机体全身状态外,局部因素如局部血液循环障碍等也能影响局部炎症的发生和发展。所以说,炎症的发生和炎症过程受致炎因子和机体自身状态两方面的共同影响。

炎症的发生与发展过程受致炎因子的性质和数量、机体的抵抗力和反应性,以及防治的条件等诸多因素的影响,因而炎症有不同的经过和结局。炎症的经过是炎症性疾病临床类型的主要分类依据。

(二) 炎症的临床类型

一般根据炎症持续时间(病程)的长短将其分为超急性炎症、急性炎症、亚急性炎症和慢性炎症四类。这种分类方法基本能反映炎症性疾病的临床经过及主要病变特点,有利于诊断和治疗,故常为临床采用。

1. 超急性炎症(peracute inflammation) 超急性炎症起病急,呈暴发性经过,持续时间仅数小时至数天。炎症反应剧烈,往往以变性、坏死和渗出性改变为主,组织和器官在短期内发生严重的损害,甚至导致机体死亡。此类炎症多属变态反应性损害,如青霉素药物过敏反应,若处理不及时,严重病人可在发病数分钟内死亡;又如器官移植超急性排斥反应,一般于接通血管后数分钟即可引起移植器官或组织严重坏死,导致移植失败。

2. 急性炎症(acute inflammation) 急性炎症病程较短,往往持续数天,一般不超过一个月。起病较急,局部病变常以变性、坏死和渗出为主,炎症灶内浸润的细胞主要是嗜中性粒细胞,如急性阑尾炎、急性扁桃体炎等。发生于体表的急性炎症红、肿、热、痛和功能障碍等局部临床表现明显。全身症状主要表现为发热(体温可高达40℃)和外周血白细胞计数升高(伤寒和少数病毒、原虫感染除外),其中以嗜中性粒细胞计数升高尤为显著,且“核左移”明显。

3. 慢性炎症(chronic inflammation) 慢性炎症的病程可长达数月至数年。慢性炎症虽然可由急性炎症迁延而来,如急性病毒性肝炎转为慢性,但多数慢性炎症是单独发生的。慢性炎症的致炎因子一般为低毒力,但持续存在并可引起异常免疫反应。因此慢性炎症的组织损伤轻微,但长期存在,引起的炎症反应持续,浸润的细胞主要为淋巴细胞、浆细胞和单核细胞,组织的再生修复明显,甚至可以引起器官组织的改建和畸形。临床上病人的全身症状不明显,但常有继发的严重的功能障碍。例如类风湿性关节炎的关节畸形和肝硬化的肝功能衰竭。外周血白细胞计数一般不增多,但淋巴细胞常增多。慢性炎症也可加剧,转化为急性炎症,称慢性炎症急性发作,如慢性胆囊炎急性发作。

4. 亚急性炎症(subacute inflammation) 某些炎症的临床经过介于急性炎症与慢性炎症之间,病程在一至数月,称为亚急性炎症。此类炎症大多数由急性炎症转化而来,如急性重型肝炎,是以肝细胞大量坏死为特征的炎症,病人常因肝功能迅速衰竭而死亡。若经过一至数月时间,通过残存肝细胞再生使病变肝脏除有大片肝细胞坏死外,也有多量肝细胞再生结节形成,即转化为亚急性重型肝炎。亚急性炎症也可一开始病变就较缓和,呈亚急性经过,如亚急性心内膜炎。

第二节 急性炎症

急性炎症是机体对于损伤因子的立即和早期反应。通过急性炎症反应,主要是以血管反应为中心的渗出性变化,使得机体的最主要的两种抗感染成分——抗体和白细胞从血管中进入损伤处,从而稀释和中和毒素、消灭病原体,并且为损伤的修复提供良好的条件。组织和细胞的损伤、急性炎症和修复可以看成为一系列连续的过程。

一、渗 出

急性炎症局部组织血管内液体和细胞成分通过血管壁进入组织间隙、体腔或至体表和粘膜表面的过程称为渗出(exudation)。渗出的液体和白细胞总称为渗出物。渗出过程和渗出物特别是白细胞的出现是急性炎症的重要标志,渗出物在炎症过程中发挥重要的防御作用,在急性炎症的早期阶段,渗出方面的表现尤为明显。渗出过程主要表现为血流动力学改变、血管通透性升高、液体渗出和白细胞渗出。

(一) 血流动力学改变

局部组织发生损伤后,很快发生血管口径和血流状态的改变。其变化一般按下列顺序发生(图4-1):

1. 细动脉痉挛 损伤发生后立即出现细动脉短暂收缩,持续时间仅为数秒或不连续

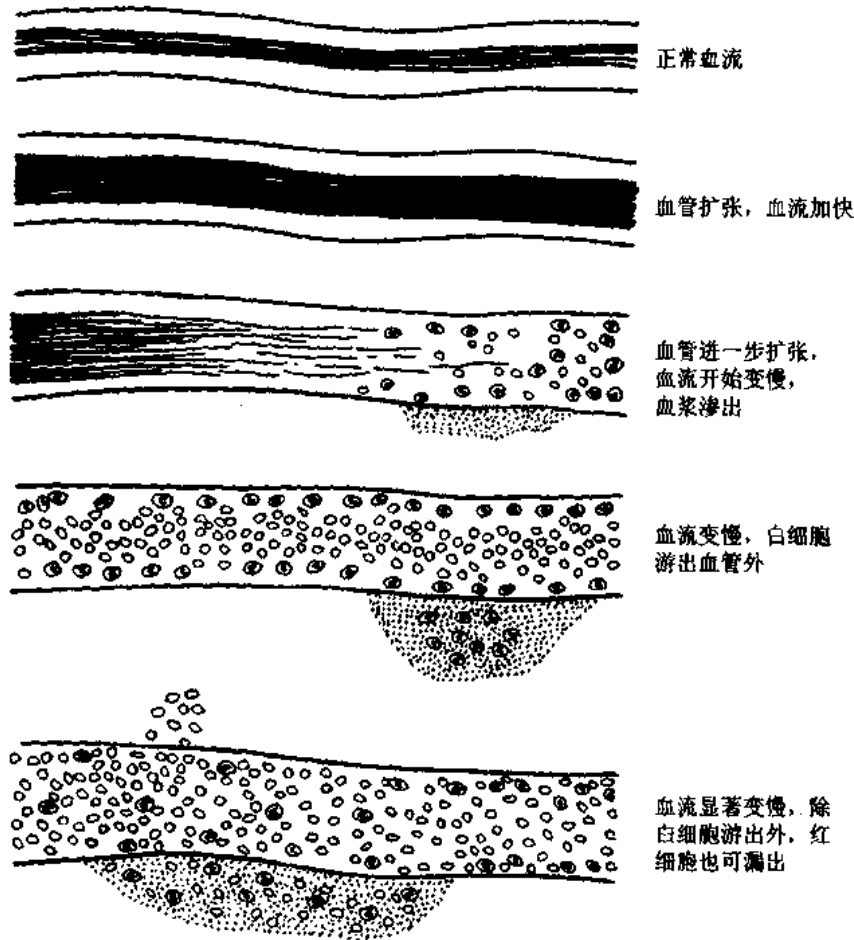


图 4-1 急性炎症时血流动力学变化模式图

的数分钟。细动脉痉挛可能是神经反射使肾上腺素能神经纤维兴奋的结果,一些化学介质也可能起一定作用。

2. 血管扩张、血流加速 细动脉短暂收缩后随即扩张,继而毛细血管床开放,血流加速,血流量增加,即所谓炎性充血(inflammatory hyperemia)。这是导致局部组织发红、发热的原因。血管扩张的发生机制与神经和体液因素有关。初期的微血管扩张是通过轴突反射,即来自局部的冲动沿传入神经分支,不进入脊髓而直接经传出神经到达效应器官引起,其作用时间短暂。以化学介质为代表的体液因素则在血管扩张过程中起着更重要的作用。

3. 血流速度减慢 在血管扩张的基础上,血管壁通透性升高,富含蛋白质的液体渗出到血管外组织。液体的丢失导致小血管内红细胞浓集和血液粘稠度增高,血流速度减慢。最后在扩张的小血管腔内挤满红细胞,称为血流停滞(stasis)。随血流停滞的发展,以嗜中性粒细胞为主的白细胞向血管壁移动并聚集,而后与内皮细胞粘附,为白细胞游出血管创造了必要的条件。

上述血管口径和血流的改变所经历的时间主要取决于刺激的强度。较轻微的刺激,血流停滞直到 15 分钟后变得明显,持续约 30 分钟后消失;而损伤严重时,血流停滞可在

数分钟后出现,持续的时间也长得多。此外,血流的改变在炎症灶的不同部位可以不同,如烧伤病灶中心已发生血流停滞,而周边部血管仍处在充血状态。

(二) 血管通透性升高

血管通透性升高是导致炎症局部液体和蛋白渗出的最重要原因。小血管扩张和充血使血管内流体静压升高,血浆小分子蛋白质进入间质使血管外胶体渗透压升高,均可导致血液液体成分外渗。但炎症过程中含多量蛋白成分的液体渗出则主要与血管内膜的完整性遭受破坏所导致的血管通透性升高有关,影响小血管内膜完整性的因素如下(图 4-2):

1. 内皮细胞收缩 在组胺(histamine)、缓激肽(bradykinin)、白细胞三烯(leukotriene,LT)、P物质(substance P)和其它化学介质与内皮细胞的相应受体接合后,立即引起内皮细胞收缩,细胞间连接分离,致使内皮细胞间形成宽约 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ 的缝隙。这种反应仅持续 $15\sim 30$ 分钟,故称速发短暂反应(immediate transient response),是引起血管壁通透性升高最常见的原因。此种反应仅发生于直径 $20\sim 60\mu\text{m}$ 的细静脉,不累及毛细血管和细动脉。其原因可能与细静脉的内皮细胞具有较多的上述化学介质受体有关。引起内皮细胞收缩的另一机制是内皮细胞骨架蛋白的重组(structure reorganization of the cytoskeleton),炎症时的细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素- γ 和低氧等可启动这种机制。与前述机制不同的是这种反应发生较晚(受刺激后 $4\sim 6$ 小时)、且持续时间较长。

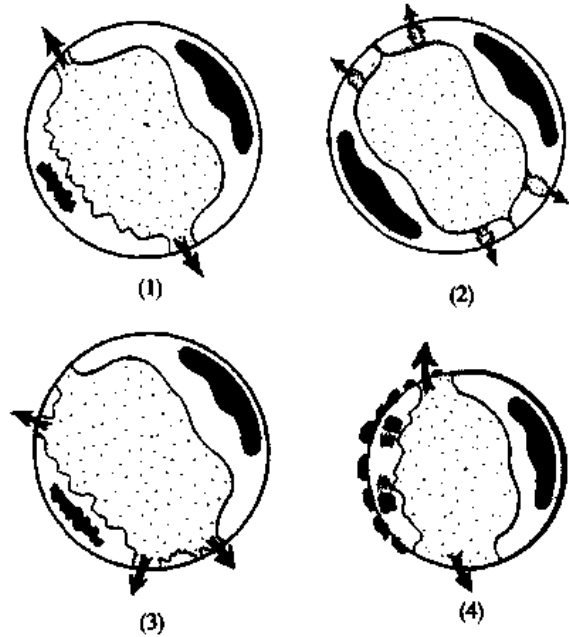


图 4-2 影响小血管内膜完整性的因素模式图
(1)内皮细胞收缩,主要累及细静脉 (2)穿胞作用,主要累及细静脉 (3)内皮细胞损伤,累及细动脉、毛细血管和细静脉 (4)新生毛细血管通透性

2. 穿胞作用(transcytosis) 穿胞作用是通过内皮细胞胞浆内存在的囊泡性细胞器相互连接形成的穿胞通道(transcytoplasmic channel)而实现。某些因子如血管内皮生长因子(VEGF)通过增加穿胞通道的数量和/或管径尺寸致血管壁通透性升高,使富含蛋白质的液体渗出。

3. 内皮细胞损伤 急性炎症过程中,受损伤的内皮细胞发生坏死脱落使血管壁通透性迅速升高。内皮细胞损伤的原因和程度不同,引发的血管通透性改变也有差异。严重烧伤和化脓菌感染可直接损伤内皮细胞,血管通透性在损伤后立即升高并在较高水平维持长达数小时至数天,直至血栓形成或内皮细胞修复,此过程称为速发持续反应(immediate sustained response)。这种损伤可累及包括细静脉、毛细血管和细动脉在内的所有微循环血管。轻至中度的热损伤或X线和紫外线及某些细菌毒素等损伤血管内皮细胞导致的通透性升高,常延迟 $2\sim 12$ 小时发生,持续时间也达数小时至数天,故称迟发延续反应

(delayed prolonged response),主要累及细静脉和毛细血管。此外,炎症早期粘附于内皮细胞的白细胞被激活后,所释放的活性氧代谢产物和蛋白水解酶也能损伤内皮细胞,使之坏死、脱落,从而导致血管通透性升高。此类由白细胞介导的损伤常发生在细静脉及肺和肾小球的毛细血管。

4. 新生毛细血管壁的高通透性 在炎症愈合过程中,局部内皮细胞增殖形成的新生毛细血管,由于内皮细胞本身分化尚不成熟,且细胞间连接亦不健全,故具有高通透性。此外,某些血管生长因子(如 VEGF)也有增加通透性的作用,而新生毛细血管的内皮细胞又含有较多此类因子的受体。新生毛细血管的这些特点是炎症修复阶段出现局部水肿的重要原因。

尽管上述机制互不相同,但对某一刺激作出反应时可协同发挥作用。如热损伤的不同阶段,在化学介质引起的内皮细胞收缩、内皮细胞的直接损伤和白细胞介导的损伤以及新生毛细血管的高通透性等的影响下,导致血管壁通透性持续升高,大量液体外渗。这就解释了严重烧伤患者为什么会发生致命的液体丢失。

(三) 液体渗出

血管壁通透性升高导致血管内含大量蛋白质的液体通过血管壁到达血管外,这是急性炎症过程中液体渗出的主要原因。此外,血液中大量蛋白质的渗出,造成血管内胶体渗透压降低,血管外组织液的胶体渗透压升高,以及血管扩张所引起的流体静力压的升高等,都是导致急性炎症时液体渗出的原因。

炎症时,渗出的富含蛋白质的液体称为渗出液(exudate)。渗出液聚集于血管外组织间隙称为炎性水肿(inflammatory edema);滞留于浆膜腔则称炎性积液(inflammatory hydrops)。临床上所见的胸腔积液、腹水和心包腔积液可以为渗出液,也可以为心衰、低蛋白血症或其它原因形成的漏出液(transudate)。区别渗出液和漏出液,对于临床某些疾病的诊断与鉴别诊断有一定帮助(表 4-1)。前者蛋白质含量高、混浊、易凝固、白细胞数多、比重高;后者蛋白量少、白细胞数少、比重低。

表 4-1 渗出液和漏出液比较

	漏出液	渗出液	血浆
血管通透性	正常	增加	-
蛋白质含量	0~1.5g/dl	1.5~6g/dl	6~7g/dl
蛋白质类型	白蛋白	多种蛋白质*	多种蛋白质*
Rivalta 试验	阴性	阳性	
纤维素	无	有	无(纤维蛋白原)
比重	<1.012	>1.020	1.027
细胞数	<0.1×10 ⁹ /L	>0.5×10 ⁹ /L	

*含有白蛋白、球蛋白、补体、免疫球蛋白等

渗出液在炎症中的防御作用主要表现为三方面:①渗出液可稀释局部毒素,减轻其对组织的损伤,并为局部浸润的白细胞带来营养物质和带走炎症灶内的代谢产物;②渗出液所含的抗体、补体和溶菌素等有利于消灭病原体及中和毒素;③渗出液中的纤维蛋白原所形成的纤维蛋白(纤维素, fibrin)交织成网,可阻遏病原微生物的扩散,也可限制吞噬细胞

移动,利于其在局部发挥吞噬作用,使病灶局限。纤维素网在炎症后期还可成为修复的支架。

但过多的渗出液则对机体产生不利影响。组织水肿可加剧局部血液循环障碍,严重的喉头水肿可引起窒息;心包腔大量积液可致心脏搏动受限,胸腔积液可导致呼吸困难;渗出物中的纤维素若不能溶解吸收则发生机化,引起肺肉质变、浆膜粘连或浆膜腔闭锁。

(四) 白细胞渗出及其作用

白细胞从血管内穿过管壁到达损伤部位的过程称为白细胞渗出。白细胞出现在局部组织间隙的现象称炎性细胞浸润(inflammatory cell infiltration),是炎症反应最重要的组织形态学特征。白细胞在损伤部位发挥的吞噬作用构成炎症防御反应的中心环节。

白细胞的渗出及其在局部发挥的防御作用是极为复杂的连续过程,主要包括白细胞的游出、白细胞在损伤部位聚集(图 4-3)和白细胞在局部的作用。

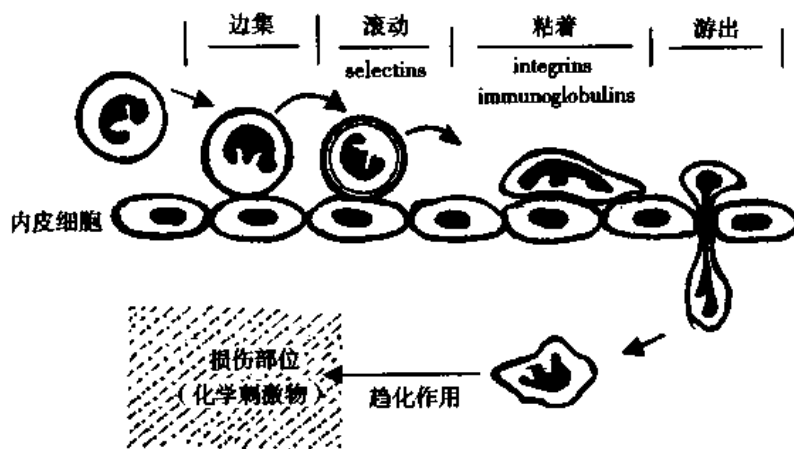


图 4-3 嗜中性粒细胞的游出和聚集过程模式图

1. 白细胞游出 包括三个主要步骤:

(1) 白细胞边集和附壁:正常血流中白细胞及其它有形成分处在血流中央部位,称轴流(central axial column)。当血管扩张、血流速度减慢,甚至淤滞时,轴流逐渐消失,白细胞离开轴流靠近管壁发生边集(margination)。边集的血细胞早期可沿内皮细胞表面缓慢滚动(rolling),随后停留并贴附于管壁,称附壁现象(pavementing appearance)。

(2) 白细胞粘着(adhesion):附壁的血细胞与内皮细胞的贴附并不牢固,可重新被血流冲走。因此,只有当白细胞和内皮细胞牢固粘着后才有可能进一步游出。这种粘着靠存在于白细胞和内皮细胞的胞浆和/或胞膜表面的细胞粘附分子(CAMs)和其受体的特异性结合而实现(参见第二章有关内容)。炎症过程中,在某些化学介质的刺激下主要通过下述分子机制实现粘着过程(图 4-4):

1) 粘附分子向细胞表面再分布:如 P-选择素正常状态下存在于内皮细胞胞浆内,在组胺、凝血酶和血小板激活因子(platelet-activating factor, PAF)等化学介质的刺激下,几分钟内即向内皮细胞表面再分布并与白细胞表面相应受体结合,使两种细胞发生粘着。这一机制在炎症早期白细胞沿内皮细胞“滚动”过程起重要作用。

2) 增加粘附分子的合成和表达:正常内皮细胞不表达 E-选择素,在白细胞介素-1

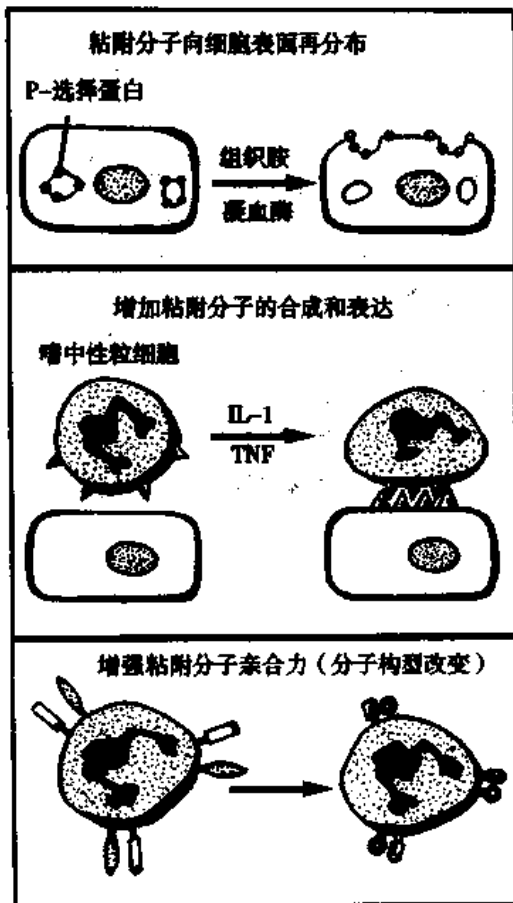


图 4-4 白细胞与内皮细胞粘附机制示意图

(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子的诱导下,内皮细胞合成产生 E-选择素并在细胞表达,介导与嗜中性粒细胞、单核细胞和某些淋巴细胞表面的相应受体结合,从而发生粘着。同时,这些细胞因子还可增强内皮细胞的两种免疫球蛋白类粘附分子,即细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)和血管粘附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的表达。正常时二者处于低水平表达状态。

3)增强粘附分子的亲和力:嗜中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞表面虽然存在整合素 LFA-1,却不能与内皮细胞上的配体 ICAM-1 结合,炎症时白细胞被趋化因子激活后,通过整合素 LFA-1 分子构型发生改变使其与 ICAM-1 的亲合性大大增加。同时,IL-1 和 TNF 等细胞因子通过增强 ICAM-1 的表达,使白细胞和内皮细胞牢固粘着。LFA-1 和 ICAM-1 分子间的相互作用是白细胞和内皮细胞相互粘着的重要发生机制,为随后白细胞的游出创造了条件。

临床资料表明,粘附蛋白基因缺陷的病人,由于白细胞粘附功能受损,易反复发生细菌性感染;在转基因鼠的急性炎症实验模型中,因粘附分子缺陷,白细胞的“滚动”和渗出明显减弱。这些都说明了粘附分子在白细胞游出过程中的重要性。

(3)白细胞游出(transmigration):白细胞的游出主要发生于损伤部位的小静脉(肺也可发生于毛细血管)。粘着的白细胞胞浆突起形成伪足(pseudopod)伸入内皮细胞间隙,然后整个白细胞以阿米巴运动的方式穿过内皮细胞连接,短暂停留后,白细胞分泌胶原酶降解血管基底膜进入周围组织(图 4-5)。嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和嗜碱性粒细胞都是通过这种方式游出血管的。一个白细胞常需 2~12 分钟才能完全通过血管壁。白细胞游出后,内皮细胞间隙修复封闭。少量红细胞受流体静压作用可沿尚未封闭的缝隙进入血管外组织;当管壁严重损伤时大量红细胞可通过损伤部位出现于周围组织。红细胞外渗的方式是完全不同于白细胞游出的被动过程,称作红细胞漏出(red cell diapedesis)。据此可以判断损伤的严重程度。

急性炎症的不同阶段出现的白细胞种类有所不同,绝大多数急性炎症最初 6~24 小时,渗出的细胞以嗜中性粒细胞为主;24~48 小时后则由单核细胞取代。其主要原因是不同阶段激活的粘附分子不同,发挥作用的趋化因子也各异。其次,嗜中性粒细胞寿命短,24~48 小时后逐渐崩解消失,而单核细胞的生存期较长。另外,嗜中性粒细胞能释放

急性炎症的不同阶段出现的白细胞种类有所不同,绝大多数急性炎症最初 6~24 小时,渗出的细胞以嗜中性粒细胞为主;24~48 小时后则由单核细胞取代。其主要原因是不同阶段激活的粘附分子不同,发挥作用的趋化因子也各异。其次,嗜中性粒细胞寿命短,24~48 小时后逐渐崩解消失,而单核细胞的生存期较长。另外,嗜中性粒细胞能释放

单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein, MCP), 可以诱导单核细胞的游出; 即使嗜中性粒细胞已停止游出后, 单核细胞在这种趋化因子影响下仍可以继续游出。

不同的炎症因致炎因子不同, 游出的白细胞种类也不同。葡萄球菌和链球菌感染以嗜中性粒细胞为主, 病毒感染以淋巴细胞为主, 而一些过敏反应及寄生虫感染则以嗜酸性粒细胞渗出为主。

2. 白细胞在损伤部位聚集 (accumulation) 炎症反应的一个关键性功能是将白细胞输送到损伤部位。白细胞在炎症灶中心聚集是炎症反应的最重要指征。白细胞游出后向损伤部位集结是受趋化作用影响的, 趋化作用在炎症过程中具有特殊意义。

趋化作用 (chemotaxis) 是指白细胞沿炎症组织内分布的化学刺激物浓度差 (chemical concentration gradient) 作定向移动, 这些化学刺激物称为趋化因子 (chemotactic agents)。趋化因子依一定的浓度梯度分布于炎症组织内, 白细胞沿浓度差由低至高运动, 最终到达浓度最高的损伤病灶中心。白细胞移动的速度为每分钟 $5\sim 20\mu\text{m}$ 。趋化因子有外源性和内源性两大类, 前者主要为可溶性细菌产物, 如金黄色葡萄球菌分离出的多肽。内源性趋化因子包括补体成分 (特别是 C5a)、白细胞三烯 B_4 和趋化性细胞因子 (chemokine), 如白细胞介素-8 (IL-8)、单核细胞趋化蛋白 (MCP) 和淋巴细胞趋化蛋白 (lymphotactin) 分别对嗜中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞等有趋化作用。

白细胞依靠其膜上的特异性受体“识别”趋化因子并与之结合。随后发生一系列信号传递及生化反应, 使细胞内储存钙被动员、细胞外钙内流, 因而细胞内游离钙离子浓度增加, 最终导致细胞运动所需的某些成分的组装和再分布。白细胞首先朝向趋化因子的一侧伸出伪足, 伪足内分布有由肌动蛋白 (actin) 和具收缩性的肌球蛋白 (myosin) 构成的微丝, 在钙离子和某些调节蛋白的磷酸肌酸作用下产生收缩, 伪足部前缘和远离前缘部的微丝交替收缩和松弛导致细胞整体向伸出伪足的方向移动。

许多趋化因子在刺激白细胞产生定向移动的同时, 对白细胞也有激活作用, 包括白细胞粘附作用的增强、某些重要化学介质的产生和释放 (脱颗粒作用) 等。

3. 白细胞的作用 聚集于炎症病灶的白细胞在防御反应中发挥吞噬作用和免疫作用, 另一方面白细胞也可对局部组织造成损伤和破坏。

(1) 吞噬作用 (phagocytosis): 吞噬作用是指在炎症灶聚集的白细胞吞入并杀伤或降解病原体及组织碎片的过程, 是炎症防御反应中极为重要的环节。具有吞噬作用的白细



图 4-5 嗜中性粒细胞的附壁和游出
注入致炎因子(毒素)10 小时后的局部小静脉, 可见4个嗜中性粒细胞。1. 嗜中性粒细胞与多个红细胞(RBC)位于血管腔内 2. 嗜中性粒细胞正穿过血管壁到达血管外 3. 嗜中性粒细胞位于内皮细胞(E)和血管周细胞(P)之间 4. 嗜中性粒细胞游出到达血管外

胞称为吞噬细胞(phagocyte)。

1)吞噬细胞的种类、结构和功能特点:人体的吞噬细胞主要有两种,即嗜中性粒细胞和巨噬细胞,二者都具有吞噬功能且吞噬过程也基本相同;但由于结构和功能的差异,它们在吞噬过程中发挥的作用也有所不同。

①嗜中性粒细胞:又称小吞噬细胞(microphages),占外周血白细胞总数的60%左右。成熟的嗜中性粒细胞直径 $10\sim 12\mu\text{m}$,核浓染、呈杆状或分叶状(2~5叶),细胞浆内富含中性颗粒,即电镜下所见的溶酶体。中性颗粒分为嗜天青(azurophilic)颗粒和特异性(specific)颗粒两种。嗜天青颗粒体积大、电子密度高,占总数10%~20%,其内主要含酸性水解酶、中性蛋白酶、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、阳离子蛋白、溶菌酶和磷脂酶 A_2 等。其中后4种成分构成重要的杀菌体系,而酸性水解酶和中性蛋白酶的主要作用则是消化和降解组织碎片及死亡的菌体。特异性颗粒较小,电子密度低,约占全部颗粒的80%,主要含溶菌酶、碱性磷酸酶、胶原酶和乳铁蛋白等。可以说中性颗粒是杀灭、消化和降解病原物和组织碎片的重要场所。

②巨噬细胞(macrophage):血液中的单核细胞渗出血管进入周围组织后,体积增大、活性增强,转化成巨噬细胞。组织中存在的巨噬细胞数量约为血液循环中单核细胞的25倍,正常时弥散分布于结缔组织或集中分布于肝(Kupffer细胞)、脾和淋巴结(窦组织细胞)及肺(肺泡巨噬细胞)。炎症灶内的巨噬细胞主要直接来自血液。巨噬细胞直径为 $12\sim 24\mu\text{m}$,胞核呈肾形或不规则扭曲折叠状。胞浆丰富,含有多量的线粒体、溶酶体及吞饮小泡,溶酶体富含酸性水解酶和过氧化物酶。当巨噬细胞被致敏的淋巴细胞,某些细菌产物和化学物质激活后,体积迅速增大(直径可达 $30\mu\text{m}$),线粒体、溶酶体等成分增多;同时功能也增强,移动加快,伸出的伪足增多,水解酶水平升高,活性增强,吞噬能力更强。巨噬细胞通常出现在急性炎症后期,主要作用为清除炎症灶内死亡的细菌、细胞,崩解的组织碎片及不能被消化的异物。

③嗜酸性粒细胞(eosinophilic leukocyte):细胞体积略大于嗜中性粒细胞,核呈肾形或分叶状,胞浆内含许多粗大的球形嗜酸性颗粒。吞噬功能较弱,能吞噬抗原抗体复合物。其胞浆内嗜酸性颗粒中所含的蛋白对寄生虫有毒性作用,同时对上皮细胞也有破坏作用。

2)吞噬过程:吞噬过程由识别和附着、吞入及杀伤和降解三个连续步骤组成。

①识别及附着(recognition and attachment):吞噬细胞首先通过调理素来识别并粘着被吞噬物。调理素(opsonins)是存在于血清中的一类能增强吞噬细胞吞噬功能的蛋白质,主要包括抗体的Fc段、补体C3b糖结合蛋白(结合素)等。细菌等颗粒状物与含调理素的血清接触并被包裹,此过程称调理素化(opsonization)。随后,吞噬细胞藉其表面的Fc受体和C3b受体识别并粘着被调理素化的细菌。在某些情况下也可发生非调理素化的吞噬过程,如吞噬细胞表面Mac-1或CR3等少数整合素受体可直接识别细菌的脂多糖而无需藉助调理素。

②吞入(engulfment):吞噬细胞表面与细菌等颗粒粘着后,接触部位胞膜下方的微丝收缩,局部形成杯口状凹陷,周边伸出伪足包绕细菌等并延伸互相融合封闭,形成由吞噬细胞胞膜包绕吞噬物的泡状小体,即所谓吞噬体(phagosome)。吞噬体脱离细胞膜进入胞

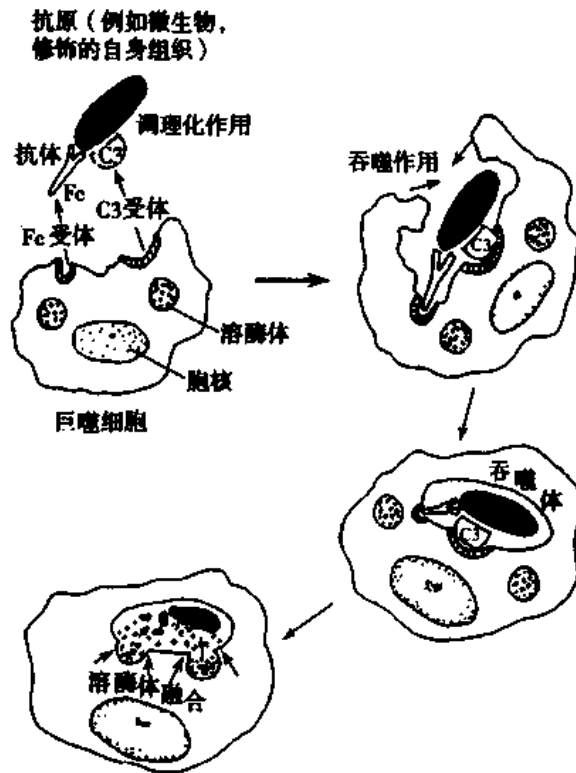
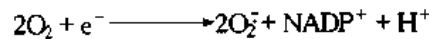


图 4-6 吞噬过程示意图
示吞噬细胞的识别和吞入

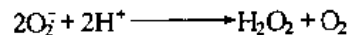
浆后与初级溶酶体融合形成吞噬溶酶体 (phagolysosome)。溶酶体酶类通过脱颗粒 (degranulation) 方式释放出并杀伤或降解吞噬物 (图 4-6)。调理素化的颗粒与吞噬细胞膜上的 Fc 受体结合后即能引起吞入, 若有 C3b 受体同时存在则吞入作用显著增强; 如仅有 C3b 受体的结合则不能引起吞入, 除非此种受体事先与胞外的纤维粘连蛋白和层粘连蛋白结合或被某些细胞因子激活才能引起吞入。

③ 杀伤或降解 (killing or degradation): 被吞噬的病原体和组织碎片最终被杀伤和降解, 吞噬溶酶体内释放众多种类的溶酶体酶在此过程中的不同环节发挥作用。吞噬溶酶体内的细菌主要是被活性的氧代谢产物杀伤, 即杀伤过程是由赖氧机制 (oxygen-dependent mechanism) 完成。吞噬作用使耗氧量激增, 可达正常的 2~20 倍, 此时白细胞氧化酶 (NADPH 氧化酶) 被激活, 使还原型辅酶

II (NADPH) 氧化产生超氧负离子 (O_2^-)。大多数 O_2^- 经自发歧化作用转变为 H_2O_2 。



NADPH 氧化酶



H_2O_2 具有一定的杀菌能力, 但在卤化物 (Cl^-) 存在的条件下, H_2O_2 可被嗜中性粒细胞嗜天青颗粒中的髓过氧化物酶 (MPO) 还原生成次氯酸 ($HOCl$)。后者是强氧化剂和杀菌因子, 从而使 H_2O_2 杀菌能力极大增强。 H_2O_2 、MPO 和卤化物三者共同构成了最有效的杀菌系统 (图 4-7), 其杀菌能力比单独 H_2O_2 强 50 倍。它们通过破坏细菌胞膜的正常生理状态、或使细菌生存所依赖的酶类失活、或影响 DNA 复制阻断细菌繁殖等不同途径最终导致细菌死亡。赖氧机制对真菌、病毒、原虫、蠕虫也能有效杀灭。此外, 尚有非赖氧杀伤机制, 如白细胞颗粒中有一种杀菌通透性增加蛋白 (bactericidal permeability increasing protein, BPI) 能激活磷脂酶降解磷脂, 从而增加微生物外膜的通透性, 造成损伤。溶菌酶类也能水解细菌胞壁; 嗜酸性粒细胞的一种阳离子蛋白能限制细菌运动并对多种寄生虫有细胞毒素作用, 这些均属非赖氧杀伤机制。

病原体被杀伤后可被溶酶体水解酶降解, 特别是吞噬细胞胞浆颗粒内的酸性水解酶。当细菌被吞入后, 吞噬溶酶体内的 pH 值降至 4~5, 是酸性水解酶发挥降解作用的最佳环境。

吞噬作用在某些情况下也给机体带来不利影响, 如结核杆菌被吞噬后, 在吞噬细胞内

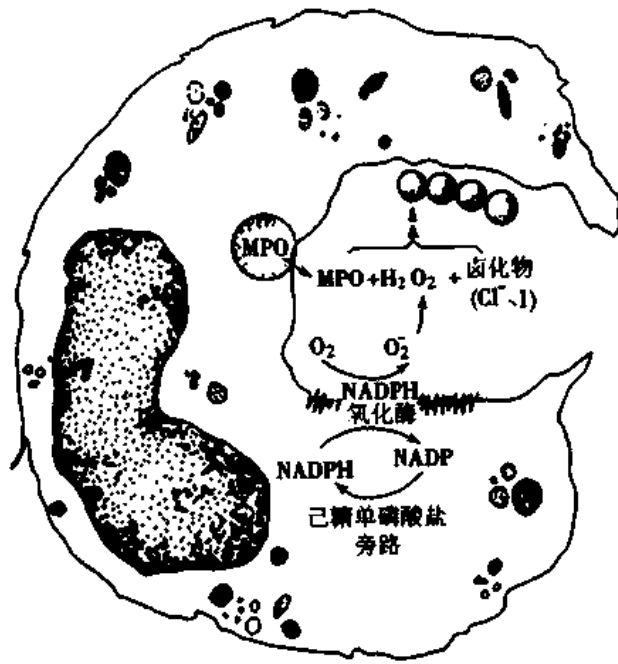


图 4-7 吞噬细胞的氧化代谢活性产物杀菌机制图解

侧，染色质呈车轮状排列，核的外周可见空晕，胞浆较多，略嗜碱性。电镜下胞浆内富含粗面内质网，核周空晕是发达的高尔基体所在部位，它们是合成和加工装配免疫球蛋白的场所。

免疫反应过程中，巨噬细胞吞噬处理抗原并将抗原信息递呈给 T 或 B 细胞。致敏的 T 细胞释放淋巴因子(细胞免疫)；B 细胞产生免疫球蛋白(体液免疫)，分别发挥抗病原微生物作用。

还有一种比前述淋巴细胞略大的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)，不具有 T 细胞受体，也无细胞表面免疫球蛋白，其胞浆内含丰富的嗜天青颗粒，故也称大颗粒淋巴细胞。NK 细胞无需先致敏即可溶解被病毒感染的细胞，在病毒感染性疾病中发挥重要作用。

(3)组织损伤作用：在某些情况下，激活后的白细胞在吞噬过程中的脱颗粒阶段可向细胞外间隙释放溶酶体酶、活性氧代谢产物及某些损伤性炎症介质，造成或加重炎症过程中细胞和组织的损伤。此外，坏死崩解的白细胞也释放出大量损伤性物质。这种由白细胞介导的组织损伤在许多炎症性疾病中都可见到。因此，在治疗此类疾病时适当控制白细胞的渗出具有一定意义。

如上所述，白细胞在机体的防御反应中起着极为重要的作用，若白细胞数量不足或功能障碍均可导致病人严重反复感染。艾滋病患者因体内辅助 T 淋巴细胞(Th)细胞被大量破坏及巨噬细胞功能受抑制，造成严重的免疫缺陷，常导致致命的机会性感染。另外，白细胞先天性缺陷，如粘附分子合成障碍、丙种球蛋白及补体(调理素)缺乏、嗜中性粒细胞肌动球蛋白功能缺陷和 NADPH 氧化酶缺乏等，分别可导致白细胞在粘着、识别、趋化、吞入和杀伤降解等重要环节的功能障碍。

虽然不再继续繁殖，但仍具生命力，且不易受抗菌药物和机体防御作用的影响。一旦机体抵抗力降低，结核杆菌即可随吞噬细胞游走造成体内播散。另外，吞噬细胞在硅肺的形成和发展过程中所起的作用亦属这方面的例子。

(2)免疫作用：参与免疫过程的细胞主要有巨噬细胞和淋巴细胞(包括 T 细胞和 B 细胞)。淋巴细胞直径在 5~15 μ m 之间，核圆形或卵圆形、染色深。胞浆少，内有少量不含过氧化物酶的嗜天青颗粒。光学显微镜下 T 细胞和 B 细胞不易区分。B 细胞在抗原刺激下最终转化成形态较为特殊的浆细胞(不出现在血液中)。浆细胞多为卵圆形，核圆、位于细胞的一

二、炎症介质

某些致炎因子可直接引起局部组织发生急性炎症反应,但许多急性炎症反应过程,则主要是由一系列内源性化学因子介导实现的,这类化学因子称为化学介质或炎症介质(inflammatory mediator)。炎症介质在急性炎症形成和发展过程中具有重要意义。

(一) 炎症介质的一般特点

炎症介质种类繁多,作用机制复杂多样,但一般具有如下特点:

1. 炎症介质来自细胞和血浆,前者常以颗粒的形式储存于细胞内,需要时释放到细胞外,或在致炎因子作用下由细胞合成并释放;后一类炎症介质以前体(precursor)的形式存在于血浆中,必须经一系列蛋白水解酶裂解才能被激活。

2. 大多数炎症介质通过与靶细胞(target cell)表面的特异性受体结合发挥其生物活性,但也有某些炎症介质本身具有酶活性(如溶酶体蛋白酶)或能介导氧代谢产物造成组织损伤等效应。

3. 炎症介质作用于靶细胞可使靶细胞产生第二级炎症介质,后者的作用可以与原炎症介质相同或相似,也可以截然相反,即可发生放大或拮抗效应。

4. 一种炎症介质可作用于一种或多种靶细胞,有时甚至可产生不同的效应,这主要取决于细胞和组织的类型。

5. 炎症介质一旦被激活或由细胞释放,存在的时间很短。它们迅速发生降解,或被相关酶类灭活,或被抑制、清除。

6. 大多数炎症介质具有潜在的致损伤能力。

(二) 主要炎症介质及作用

1. 细胞释放的炎症介质

(1) 血管活性胺(vascular amines):包括组胺和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)。由于它们以储存的形式业已存在,一旦受刺激即可迅速释放并产生作用,故常是炎症过程中第一批释放的介质。

1) 组胺:主要存在于血管周围结缔组织中的肥大细胞,也存在于血液中的嗜碱性粒细胞和血小板的颗粒内,当接受刺激时,它们通过脱颗粒的方式释放出来。能引起组胺释放的刺激包括:创伤、寒冷、热等物理因素,免疫反应,补体片段 C3a 和 C5a,来自白细胞的组胺释放蛋白,神经多肽(如 P 物质),细胞因子(如 IL-1 和 IL-8)等。组胺可使细动脉扩张和细静脉通透性升高,对嗜酸性粒细胞有趋化作用。

2) 5-羟色胺:又名血清素(serotonin),人类的 5-HT 存在于血小板和肠嗜铬细胞中。5-HT 是由血小板与胶原和抗原抗体复合物结合后发生凝集而被释放,也可受血小板活化因子刺激而释放,其作用主要与血管通透性升高有关。

(2) 花生四烯酸的代谢产物:花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是二十碳不饱和酸,广泛存在于体内多种器官如前列腺、脑、肾、肺和肠等的细胞内。正常细胞内无游离的 AA 存在,而是以脂化的形式与细胞的膜磷脂结合。在致炎因子(化学、物理因子及 C5a 等)作用下,细胞的磷脂酶被激活,使 AA 从膜磷脂中释放。炎症时,磷脂酶主要来源于嗜中性粒细胞的溶酶体。AA 本身无炎症介质作用,当 AA 释放后经不同代谢途径(图 4-8),

生成前列腺素和白细胞三烯,以及通过其他途径生成脂毒素等代谢产物从而发挥炎症介质作用。

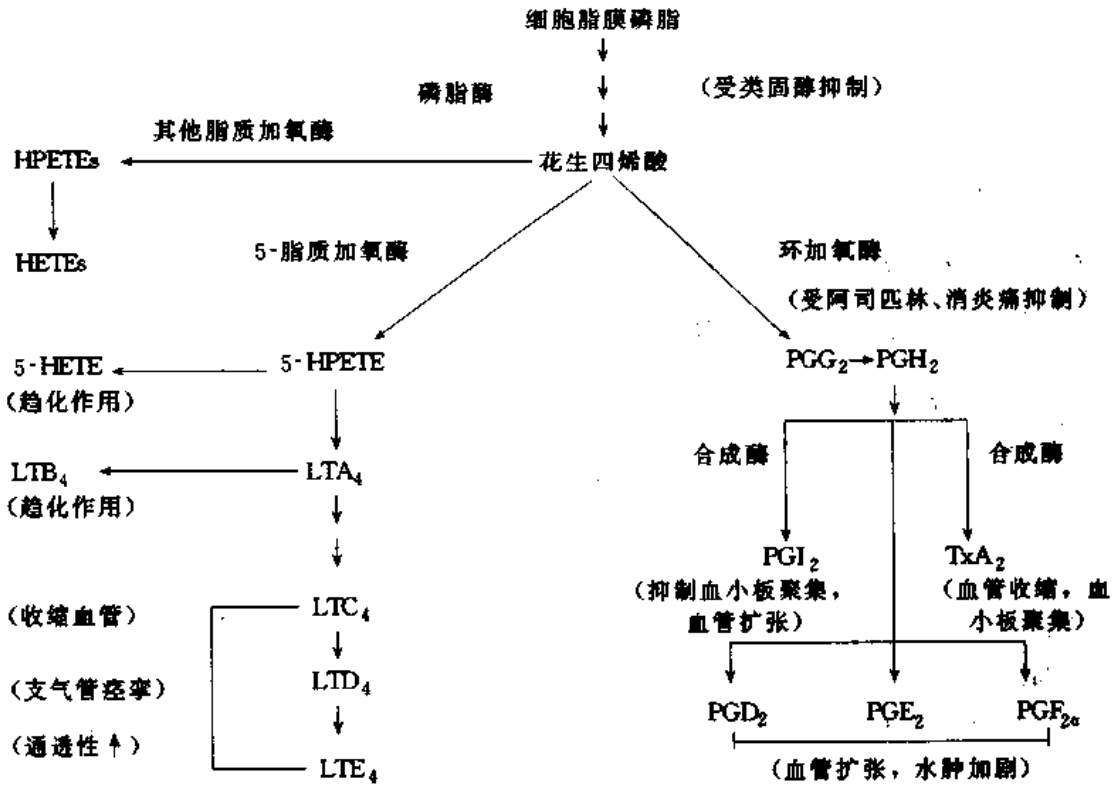


图 4-8 炎症过程中花生四烯酸的代谢
 HPETEs: 氢过氧花生四烯酸, HETEs: 羟花生四烯酸, 5-HPETE: 5-氢过氧花生四烯酸, LT: 白细胞三烯, PG: 前列腺素, TxA₂: 血栓素 A₂, 用黑体字表明的具有炎症介质作用

1) 前列腺素 (prostaglandin, PG): PG 是 AA 通过环氧化酶途径生成的代谢产物, 包括有 PGD₂、PGE₂ 和 PGF_{2α} 等, 具有使血管扩张、通透性升高及引起发热、疼痛等作用。临床上应用解热镇痛类药物如阿司匹林、消炎痛等就是通过抑制环氧化酶途径, 减少 PG 的合成而达到治疗目的。

2) 白细胞三烯 (leukotrene, LT): AA 通过脂质氧化酶途径生成 LT, 包括 LTB₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 等。LTB₄ 是嗜中性粒细胞的趋化因子, LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 能引起强烈的血管收缩、支气管痉挛和血管通透性增高。临床使用类固醇激素类药物可抑制 AA 从膜磷脂中释放, 从而减轻炎症反应。

3) 脂毒素 (lipoxins): 这是最近才认识的一类由 AA 产生的生物活性物质, 它们主要是通过转细胞生物合成机制 (transcellular biosynthetic mechanism) 形成。血小板本身不能形成脂毒素, 只有当其与白细胞相互作用时由嗜中性粒细胞衍生的中间介质形成脂毒素。如脂毒素 A₄ 和 B₄ (LXA₄、LXB₄) 就是由血小板 12-脂氧化酶作用于嗜中性粒细胞产生的 LTA₄ 所形成的代谢产物 (图 4-9)。细胞与细胞间的接触可增强转细胞合成机制; 如果阻断细胞间的粘附, 脂毒素的产生则受抑制。脂毒素可抑制嗜中性粒细胞的粘附及趋化作用。

用,但却能促进单核细胞的粘附。LXA₄ 有刺激血管扩张作用从而削弱 LTC₄ 引起的血管收缩作用。脂毒素的量与形成的 LT 的量成负相关,也就是说脂毒素可能是体内 LT 活动的负调节因子。

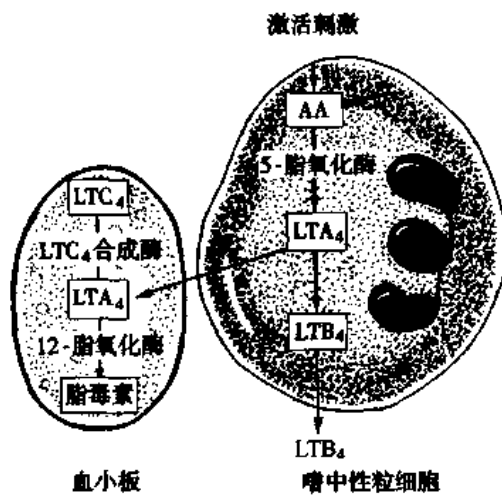


图 4-9 脂毒素转细胞生物合成机制示意图

AA 的上述代谢产物在不同时期,通过不同的方式和途径参与并影响炎症过程。

(3)白细胞产物及溶酶体成分:主要包括嗜中性粒细胞和单核细胞的活性氧代谢产物如超氧负离子(O₂⁻)、过氧化氢(H₂O₂)和羟自由基(OH·)及其胞浆内容酶体成分如酸性蛋白酶、中性蛋白酶等。

1)活性氧代谢产物:它们在细胞内可与一氧化氮(NO)结合形成活性氮中间产物。所形成的这些强效介质少量释放到细胞外时就能使白细胞介素-8、某些细胞因子及内皮细胞和白细胞粘附分子的表达增加,促进炎症反应;当其大量释放到细胞外时则可损伤内皮细胞

导致血管通透性升高及破坏红细胞和实质细胞,并能灭活抗蛋白酶(如 α₁-抗胰蛋白酶),增加细胞外基质的破坏。

2)溶酶体成分:吞噬细胞的死亡及吞噬过程中的酶类外溢均可导致溶酶体内酶的释放。溶酶体酶种类多,作用广泛。它们中的一些可通过增加血管通透性和增强趋化作用促发炎症。但更主要的作用则是破坏组织,如中性蛋白酶(弹力蛋白酶、胶原酶、组织酶等)通过破坏胶原纤维、弹性蛋白、纤维蛋白、基底膜及软骨而降解各种细胞外成分,导致诸如化脓性及其它破坏性炎症过程中组织的严重坏死、溶解。

人体的血清和组织液中同时也存在抗蛋白酶系统,如 α₁-抗胰蛋白酶(α₁-antitrypsin)主要对嗜中性粒细胞的弹性蛋白酶起抑制作用。α₁-抗胰蛋白酶缺乏的病人,临床常出现以组织损伤为主的炎症反应。同样,人体内也存在抗氧化保护机制,避免或减轻白细胞的氧代谢产物引起组织损伤。

(4)细胞因子和趋化性细胞因子:

1)细胞因子(cytokine):主要由激活的淋巴细胞和单核巨噬细胞产生,也可来自内皮、上皮和结缔组织中的细胞。其中由淋巴细胞产生的称淋巴因子(lymphokine);来自单核巨噬细胞的称单核因子(monokine)。这些细胞因子在免疫和炎症反应过程中产生,并通过与靶细胞上特异性受体结合而发挥作用(参见第二章有关内容)。它们除参与免疫反应外,还可以影响和调节其它炎性细胞的功能,从而在急、慢性炎症中发挥重要作用。细胞因子的种类很多,根据其作用的靶细胞及主要功能可分成下列类型:①调节淋巴细胞生长、分化和激活淋巴细胞的细胞因子,如 IL-2 和 IL-4;②调节与自然免疫有关的细胞因子,如肿瘤坏死因子 α(TNF-α)和 IL-1β, I 型干扰素(IFN-α 和 IFN-β)及 IL-6;③激活巨噬细胞的因子,如 I 型干扰素 γ(IFN-γ)、IFN-α、IFN-β、IL-5、IL-10 和 IL-12 等;④刺激造血、调节未成熟白细胞生长、分化的因子,如 IL-3、IL-7、集落刺激因子(CSF)和干细胞因

子等。上述诸多细胞因子中 IL-1 和 TNF(α 和 β) 是介导炎症的主要细胞因子。它们可以促进内皮细胞与白细胞的粘着、促进嗜中性粒细胞的趋化作用、聚集和激活间质释放蛋白酶,也可引起急性炎症时的发热等。

2) 趋化性细胞因子(chemokine): 是一类小分子蛋白细胞因子。如前述的白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白(MCP)和淋巴细胞趋化蛋白等。

(5) 血小板激活因子(PAF): PAF 是具有生物活性的磷脂类炎症介质,来源于血小板、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞和内皮细胞。除能激活血小板外,还可参与炎症过程的许多环节,如影响血管反应性改变,促使白细胞粘着、白细胞脱颗粒及趋化作用等。此外,PAF 还可刺激白细胞及其它细胞合成前列腺素和白细胞三烯。动物实验证明血小板激活因子的拮抗剂可抑制炎症反应。

(6) 神经肽(neuropeptides): 属于中枢和外周神经系统的速激肽(tachykinin)、神经肽家族。如 P 物质(substance P),存在于肺和胃肠道的神经纤维内,其功能包括痛觉信号的传递、血压的调节及免疫细胞和内分泌细胞的激活,但更突出的则是在炎症初始阶段对血管壁通透性升高方面的作用。G 蛋白是 P 物质特异性受体,缺乏该受体的小鼠当受到足以引起肺毛细血管渗透性增加的刺激后,小鼠可不发生相应反应。

(7) 一氧化氮(nitric oxide, NO): NO 是一种可溶性气体,在炎症反应中发挥多方面的介质作用;主要由内皮细胞释放,也可由巨噬细胞和脑内的特异性神经细胞产生。NO 是在一氧化氮合成酶(NOS)的作用下,由 L-精氨酸、分子氧、NADPH 及其它辅助因子在不同类型氮氧化物合成酶(NOS)的作用下生成。NOS 有三种不同的类型,即内皮细胞型(eNOS)、神经细胞型(rNOS)和细胞因子诱导型(iNOS)。它们的激活方式有所不同,eNOS 和 rNOS 是由细胞内(Ca^{2+})激活,通常仅有少量表达,以当细胞内大量 Ca^{2+} 进入即迅速被激活而大量表达,并快速产生 NO。而存在于巨噬细胞内的 iNOS 的激活则是由细胞因子(TNF- α 、IFN- γ)或其它因子激活时诱导发生。形成的 NO 通过 c-GMP 的介导以旁分泌途径作用于靶细胞发挥炎症介质作用。NO 作为炎症介质的主要作用是松弛血管平滑肌、使血管扩张。此外,它可减少血小板的凝集和粘附、抑制肥大细胞诱发的炎症反应。实验证明,阻断 NO 的产生,可促进白细胞在毛细血管后小静脉内的滚动和粘着;而 NO 的释放可以减少急性炎症灶内白细胞的聚集。NO 在抗感染过程中也发挥重要作用,当其与白细胞的活性氧代谢产物结合后可形成多种能杀灭微生物的代谢产物如过氧亚硝酸盐(OONO^-)和二氧化氮(NO_2)等。这些物质通过破坏微生物的 DNA、蛋白质和脂类发挥杀灭作用。细胞内高浓度的 NO 可限制细菌、寄生虫的生存和病毒的复制。在抗感染的同时,NO 也可对细胞和组织造成损伤。

2. 血浆中的炎症介质 补体系统、激肽系统和凝血系统是存在于血浆中,互相关联的三类重要炎症介质。

(1) 补体系统(complement system): 补体系统由 20 种蛋白质(包括它们的裂解产物)组成。在血浆中补体浓度最高,但却以未激活的形式存在。激活补体的详细分子机制目前不尽了解。激活补体的因素很多,与病原微生物有关的是革兰氏阴性细菌的内毒素、细菌产生的酶类及它们的抗原成分与抗体的结合物。此类物质都可通过经典途径或替代途径激活补体 C3 和 C5。坏死组织释放的酶类、激肽以及纤维蛋白形成系统和降解系统的

中间产物也能激活补体。补体系统中以 C3 和 C5 的激活最为重要,其裂解片断 C3a、C5a 是该系统最重要的炎症介质。它们在炎症过程中的作用主要表现在三个方面:①C3a 和 C5a 通过引起肥大细胞释放组胺导致血管扩张和血管通透性升高,C5a 还能激活嗜中性粒细胞和单核细胞的花生四烯酸脂质氧化酶代谢途径,促进炎症介质的进一步释放;②C5a 是嗜中性粒细胞和单核细胞强有力的趋化因子,它还可通过激活嗜中性粒细胞增加整合素的表达,促进其与内皮细胞的粘着;③C3b 是调理素的重要成分,吞噬过程中附着在细菌等的表面,从而增强吞噬细胞的吞噬活性。

C3a 和 C5a 除能由经典和替代途径激活外,还可被炎性渗出物中的血浆酶和溶酶体酶等激活。炎症过程中嗜中性粒细胞的游出受补体 C5a 等趋化作用的影响;反之,嗜中性粒细胞释放的溶酶体酶又能激活补体,因而形成了一个嗜中性粒细胞游出的自我促进的循环体系。

(2) 激肽系统(kinin system): 激肽系统中能发挥炎症介质作用的是缓激肽(bradykinin),它是由血浆中激肽原(kininogen)经以下机制激活而产生。第Ⅻ因子首先被胶原和基底膜激活,产生的Ⅻa 片段使前激肽释放酶(prekallikrein)转变成激肽释放酶(kallikrein),激肽原在激肽释放酶作用下最终裂解为有生物活性的缓激肽。缓激肽的主要作用是增加血管的通透性,还可使除血管以外的平滑肌收缩及在炎症局部产生疼痛。缓激肽的作用十分短暂,随血流通过肺时迅速被灭活。另外,激肽释放酶也对第Ⅻ因子有较强的激活作用,从而使原始刺激得以放大。激肽释放酶本身还具有趋化活性,且能直接使 C5 转化为 C5a。

(3) 凝血系统(clotting system)和纤维蛋白溶解系统(fibrinolytic system): 被激活的第Ⅻ因子在启动激肽系统的同时,还能启动凝血系统和纤维蛋白溶解系统。激活的凝血系统中有两类特殊成分具有炎症介质活性:①凝血酶(thrombin)和纤维蛋白多肽(fibrinopeptide),在第Ⅻ因子作用下凝血酶原转变为凝血酶,后者使纤维蛋白原形成不溶性的纤维蛋白并释放出纤维蛋白多肽。凝血酶可促使白细胞粘着和纤维母细胞增生,纤维蛋白多肽能诱导血管通透性升高,并对白细胞有趋化作用;②Ⅹa 因子,由凝血过程中的第Ⅹ因子转化而成。Ⅹa 因子与效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1)结合后可引起血管通透性升高及促进白细胞的游出。

纤维蛋白溶解系统的激活与激肽系统的激活密切相关。前述的激肽释放酶使纤维蛋白溶解酶原转变成纤维蛋白溶解酶,后者的炎症活性表现为:①纤维蛋白溶解酶可以降解 C3,形成 C3a;②纤维蛋白溶解酶溶解纤维蛋白所形成的纤维蛋白降解产物具有增加血管通透性的作用。

不难看出,血浆中三个系统被激活所形成的产物 C3a 和 C5a、缓激肽、凝血酶、纤维蛋白多肽、Ⅹa 因子和纤维蛋白溶解酶所发挥的炎症介质作用既广泛又十分重要,而且彼此间又有着十分密切的关系。如激活的第Ⅻ因子可以启动或间接启动血浆中与炎症反应有关的三大系统;部分中间产物,尤其是激肽释放酶能反馈激活第Ⅻ因子,使启动效应进一步放大。因而使血浆中的这些炎症介质在炎症过程中发挥的作用显得十分突出。

(三) 炎症介质小结

表 4-2 小结了重要的炎症介质的来源及作用。然而,在炎症过程中所出现的每一种

反应并非只涉及某一种炎症介质,同一种炎症反应常常是多种介质在不同阶段(或时期)发挥作用的共同结果,与各种炎症反应有关的主要介质小结于表 4-3。

表 4-2 重要炎症介质的来源及作用

介 质	来 源	作 用		
		血管通透性	趋化作用	其 它
组胺,5-羟色胺	肥大细胞、血小板	+	-	
缓激肽	血浆	+	-	疼痛
C3a	血浆蛋白经肝	+	-	调理素(C3b)
C5a	巨噬细胞	+	+	白细胞粘附、激活
PG	膜磷脂、肥大细胞	增强其它介质作用	+	扩血管、疼痛、发热
LTB ₄	白细胞	-	+	白细胞粘附、激活
LTC ₄ 、D ₄ 、E ₄	白细胞、肥大细胞	+	-	支气管收缩、缩血管
氧代谢产物	白细胞	+	-	内皮、组织损伤
PAF	白细胞、肥大细胞	+	+	支气管收缩、白细胞激活
IL-1、TNF	巨噬细胞,其它	-	+	急性期反应、内皮激活
化学促活因子	白细胞,其它	-	+	白细胞激活
NO	巨噬细胞、内皮	+	+	扩血管、细胞毒作用

表 4-3 各种炎症反应的主要介质

炎 症 反 应	主 要 介 质 种 类
血管扩张	PGE ₂ 、PGD ₂ 、PGI ₂ 、NO
血管通透性升高	血管活性胺、C3a 和 C5a、缓激肽、PAF、LTC ₄ 、LTD ₄ 、LTE ₄ 、P 物质
趋化作用、白细胞激活	C5a、LTB ₄ 、化学促活因子、细菌产物
发热	IL-1、IL-6、TNF、PG
疼痛	PGE ₂ 、缓激肽
组织损伤	溶酶体酶、氧代谢产物、NO

三、急性炎症的形态学类型

由于病因、发炎器官的组织结构和功能特点、机体的反应性等的不同,急性炎症病变可以呈现各种以渗出为主的形态学改变。根据渗出物的主要成分一般将急性渗出性炎分为浆液性炎、纤维素性炎、化脓性炎和出血性炎等。从临床实践考虑,病因学分类越来越多地被应用,如急性乙型病毒性肝炎、急性细菌性痢疾和阿米巴肝脓肿等。下面从形态学角度阐明急性炎症的病理类型。

1. 浆液性炎 浆液性炎(serous inflammation)是以浆液渗出为主的炎症。浆液性渗出物为淡黄色略混浊的液体,主要成分为血清,含有 3%~5% 的白蛋白,混有少量的纤维蛋白、嗜中性粒细胞和脱落的上皮细胞。浆液性炎多见于急性炎症早期,常发生于疏松结缔组织、浆膜、粘膜和皮肤。如毒蛇咬伤或蜂螫伤后,大量的浆液渗入结缔组织间隙形成局部炎性水肿;风湿病、结核病累及浆膜或滑膜时,可有大量的浆液由浆膜渗出聚积于体

腔引起胸腔、心包腔、腹腔和关节腔积液；皮肤二度烧伤出现的水疱也是由浆液性渗出物聚积于表皮内和表皮下所形成；粘膜的浆液性炎又称浆液性卡他性炎，如感冒初期流出的清鼻涕。卡他(catarrh)一词源于希腊语，是向下流动(出)之意。粘膜和浆膜的浆液性炎，渗出物中常含有少量变性、坏死脱落的上皮或间皮细胞。

浆液性炎一般较轻，渗出的浆液可由淋巴管和血管吸收，局部轻微的上皮组织损伤也易于修复，不留痕迹。浆液渗出过多可产生不利影响，甚或引起严重后果。若发生于喉头，严重的水肿可引起窒息；胸腔和心包腔大量积液可影响呼吸和心功能。

2. 纤维素性炎 纤维素性炎(fibrinous inflammation)是以渗出物中含大量纤维素为特征的炎症。血浆中处于溶解状态的纤维蛋白原渗出血管进入局部组织后形成纤维素。HE切片中纤维素呈红染颗粒状、条索状或交织成网状，常杂有嗜中性粒细胞和坏死细胞碎片。纤维素性炎多由细菌毒素(如白喉杆菌、痢疾杆菌和肺炎球菌等的毒素)和毒性物质(如汞和尿毒症时的尿素等)引起。此类致炎因子对血管壁的损伤较为严重，故导致大量纤维蛋白原渗出。纤维素性炎的好发部位及病变特点：①粘膜的纤维素性炎常见于上呼吸道和肠道，纤维蛋白原形成的纤维素和坏死组织及嗜中性粒细胞共同形成膜状物(假膜)覆盖于粘膜表面，故又称假膜性炎(pseudomembranous inflammation)。白喉时，咽及气管粘膜表面都可形成白色假膜(图4-10)，前者与深部组织结合较牢固不易脱落，而气管白喉由于假膜与粘膜损伤部连接松散，容易脱落并堵塞气管引起窒息。另一种常见的粘膜纤维素性炎是细菌性痢疾，粘膜表层坏死，渗出物由大量纤维素、坏死组织、嗜中性粒细胞、红细胞和细菌一起形成假膜(参见彩图15-5)；②浆膜的纤维素性炎常见于胸腔和心包腔，如肺炎双球菌引起的纤维素性胸膜炎和风湿病时的风湿性心包炎。后者由于心外膜大量渗出的纤维素在心脏搏动的影响下形成无数绒毛状物，覆盖于心脏表面(彩图4-1)，故有“绒毛心”之称；③肺的纤维素性炎见于大叶性肺炎，此时肺泡腔内充满大量的纤维素，其间杂有多量的红细胞或嗜中性粒细胞(彩图4-2)。

纤维素性炎一般呈急性经过。渗出物中纤维素量少时，可由嗜中性粒细胞释放的蛋白溶解酶完全溶解后被吸收或排出，不留任何痕迹。如细菌性痢疾和大叶性肺炎的完全痊愈。若纤维素过多，蛋白溶解酶量不足或组织内与之拮抗的抗胰蛋白酶活性增高均可致纤维素不能被完全溶解吸收，则由肉芽组织取代发生机化。机化过程如发生在胸膜，则引起胸膜增厚和粘连；发生于大叶性肺炎则形成肺肉质变；绒毛心时，由于心包壁层和脏层发生纤维性粘连，导致心包腔闭锁(彩图4-3)，可严重影响器官的功能。

3. 化脓性炎 化脓性炎(suppurative or purulent inflammation)是以嗜中性粒细胞渗出为主并伴有不同程度的组织坏死和脓液形成为特征的炎症。脓液(pus)是由大量变性坏死的嗜中性粒细胞(也称脓细胞)、坏死液化的组织、不等量的细菌和少量浆液形成的黄绿色、混浊、粘稠的液体。化脓性炎多由葡萄球菌、链球菌、脑膜炎双球菌、大肠杆菌等化脓性细菌感染所致；也可以由某些化学物质(如松节油)和机体的坏死组织引起，后者因非感染所致，称无菌性化脓。临床上常见的化脓性炎症有皮肤的疖和痈、化脓性阑尾炎、化脓性脑膜炎等。依病因和发生部位的不同，可将化脓性炎分为下列三类。

(1)表面化脓和积脓：发生于粘膜和浆膜的化脓性炎称表面化脓，粘膜的化脓性炎又称脓性卡他(purulent catarrh)。表面化脓时嗜中性粒细胞主要向粘膜或浆膜表面渗出，

深部组织没有明显的炎性细胞浸润。化脓性支气管炎或化脓性尿道炎,渗出的脓液可由支气管或尿道排出体外。这种炎症若发生于浆膜腔或胆囊、阑尾、输卵管粘膜时,脓液不能排出而蓄积于管腔内,形成积脓(empyema),如胸腔积脓,胆囊、阑尾、输卵管积脓等。

(2)蜂窝织炎(phlegmonous inflammation):蜂窝织炎是发生于疏松组织的弥漫性化脓性炎,常见于皮肤、肌肉和阑尾。其主要致病菌为溶血性链球菌,它能分泌透明质酸酶降解组织中的透明质酸,分泌链激酶溶解纤维素;疏松组织内阻力又较小,故易通过组织间隙和淋巴管蔓延。病变组织内有大量嗜中性粒细胞弥漫性浸润,与周围组织界限不清,局部组织一般不发生明显的坏死和溶解(彩图 4-4)。较轻的蜂窝织炎愈合后一般不留痕迹;严重者病变扩散快、范围广,全身中毒症状重。如发生于皮下或肌肉等部位,需局部切开引流。

(3)脓肿(abscess):脓肿是局限性化脓性炎,主要特征为局部组织溶解坏死,形成充满脓液的腔(彩图 4-5,图 4-11)。脓肿主要由金黄色葡萄球菌感染引起,其产生的毒素能致局部组织坏死,渗出的大量嗜中性粒细胞崩解后释放出的蛋白溶解酶使坏死组织液化形成含有脓液的腔(彩图 4-6)。金黄色葡萄球菌还可产生血浆凝固酶,使渗出的纤维蛋白原转变成纤维素,阻止病原菌的扩散,使病灶较局限。此外,金黄色葡萄球菌具有层粘连蛋白受体,使其易粘附于血管壁并通过管壁进入血流被带到他处形成迁移性脓肿(metastatic abscess)。小脓肿可通过吸收自行消散;体表或器官较大脓肿由于脓液多、压力较大可经薄层被覆组织自行穿破溢出;深部脓肿则常需切开排脓或穿刺抽脓。脓肿若经久不愈,则由多量增生的肉芽组织和纤维组织包绕形成厚壁脓肿,称慢性脓肿(chronic abscess),常需手术治疗。脓肿内脓液排出后,残存的脓腔常由肉芽组织长入、修复。

脓肿多发生于皮肤和内脏(肺、脑、肝和肾)。疖(furuncle)是毛囊、皮脂腺及其周围组织发生的脓肿,常为单个。痈(carbuncle)是由多个疖融合,在皮下脂肪、筋膜组织中形成许多相互沟通的脓肿。痈的病变范围较大且深,患者中毒症状常较明显,需及时切开引流。发生于皮肤和粘膜的脓肿破溃后,局部组织坏死、崩解脱落,形成缺损,即溃疡(ulcer)。深部脓肿如向体表或自然管道穿破,在组织内形成一个有盲端的管道,称为窦道

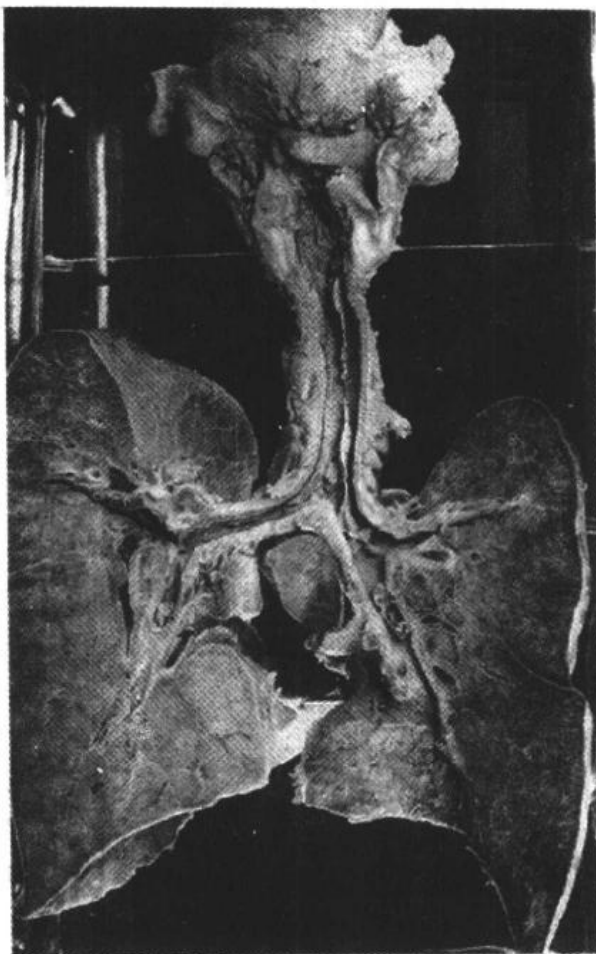


图 4-10 白喉
咽喉及气管和支气管粘膜表面有假膜覆盖

(sinus)。如慢性骨髓炎时,骨髓腔内的脓液经窦道可间断由皮肤开口排出。深部脓肿也可同时一端穿破皮肤另一端穿破自然管道或有腔脏器,在组织内形成两端相通的管道,称为瘘管(fistula)。常见的肛瘘即是肛周深部脓肿同时开口于直肠和肛周皮肤的脓性瘘管,此时皮肤开口除有脓液排出还可有少量粪便排出(图 4-11)。瘘管也可在两个有腔(管)器官间形成(如膀胱阴道瘘),但少见。窦道和瘘管若不即时治疗,可长期不愈。

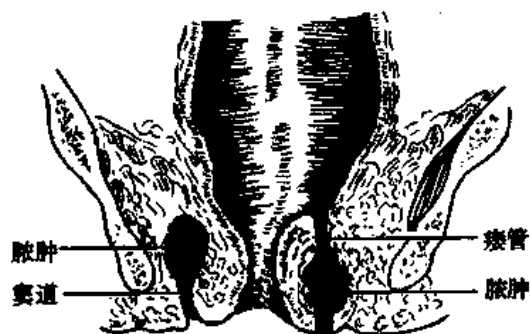


图 4-11 肛周深部脓肿,窦道和瘘管模式图

此外,炎症发展过程中一种类型的炎症可以转变成另一类型,如上呼吸道感染时,早期的浆液性卡他发展为粘液性卡他,晚期可进一步转变为脓性卡他。

4. 出血性炎 当炎症灶内血管壁损伤较重时,渗出物中含有大量红细胞,形成出血性炎(hemorrhagic inflammation)。常发生于毒力强的病原物感染引起的烈性传染病,如鼠疫、炭疽、钩端螺旋体病和流行性出血热等。

上述各型渗出性炎症可单独发生,也可两种类型并存,如浆液性纤维素性胸膜炎。

第三节 慢性炎症

随着对大多数急性感染性炎症的诊断和治疗的进展,慢性炎症越来越受到重视。在社会老龄化的条件下,慢性炎症成为伴随许多老年人多年的疾病。不仅严重地影响病人的生活质量,也给家庭、医院和社会带来越来越大的压力。近年来,随着免疫学等的进展,许多慢性炎症的病因学和发病机制已有所了解。

一、原因和分类

如前节所述,慢性炎症有从急性炎症转化来的和单独发生的。后者的出现一般有三个条件:①持续的低毒力感染,如幽门螺杆菌可引起慢性胃炎,结核杆菌引起结核病等;②长期暴露于内、外源性的低毒力的损伤因子,如内源性的血浆脂质成分异常引起动脉粥样硬化,二氧化硅引起硅肺;③由自身抗原引起的自身免疫反应,如类风湿性关节炎(详见第十章)。与急性炎症不同的是,由于损伤因子的持续存在,多数慢性炎症多伴有有机体的免疫系统的异常反应,如结核杆菌、梅毒螺旋体和某些真菌的感染可以引起迟发性超敏反应,常形成肉芽肿。慢性炎症的病变常常以实质细胞和间质细胞增生为主,而变性、坏死和渗出不明显。

根据慢性炎症病变的特点可分为非特异性慢性炎和特异性慢性炎——肉芽肿性炎两类。

二、慢性炎症的类型

(一) 非特异性慢性炎

非特异性慢性炎的形态特点是:①炎症灶内浸润的炎性细胞主要为淋巴细胞、浆细胞和单核细胞;②纤维母细胞、血管内皮细胞和被覆上皮细胞、腺上皮细胞等实质细胞增生常常较为明显;③变性、坏死和渗出性病变轻微。

上述增生成分在某些部位有时可形成具有一定形态特征的改变:①炎性息肉(inflammatory polyp)是在致炎因子的长期刺激下,局部粘膜上皮、腺体和肉芽组织增生形成突出于粘膜表面的肉芽肿块,息肉大小可由数毫米至数厘米,常有蒂。临床上常见的有鼻息肉(nasal polyp)、子宫颈息肉(cervical polyp)和肠息肉(intestinal polyp)等;②炎性假瘤(inflammatory pseudotumor)是由组织的炎性增生形成的一个境界清楚的、肉眼和 X 线观与肿瘤相似的团块,常发生于眼眶和肺。发生于眼眶者主要由淋巴组织大量增生形成;肺部的炎性假瘤多由肉芽组织、增生的肺泡上皮、巨噬细胞、泡沫细胞、多核巨细胞及浸润的淋巴细胞和浆细胞等多种成分构成。临床上肺部的炎性假瘤较易与肺的肿瘤性疾病混淆,部分病例只能通过病理检查才能确诊。

(二) 肉芽肿性炎

肉芽肿性炎(granulomatous inflammation)是以肉芽肿形成为形态特点的特异性炎症。多见于慢性炎症,少数的肉芽肿性炎,如伤寒肉芽肿、风湿肉芽肿也可以见于急性炎症。肉芽肿(granuloma)是炎症局部主要由巨噬细胞或其演化的细胞增生形成的境界清楚的结节状病灶。结节一般较小,直径 0.5~2mm。通常发生于有限的几种病因所引起的疾病或病变,包括结核病、伤寒病、风湿病、麻风、梅毒、组织胞浆菌病、血吸虫病及异物(手术缝线、石棉、滑石粉和尿酸盐等)所致的病变。此外,原因不明的结节病(sarcoidosis)也以肉芽肿为主要病变。各种原因引起的肉芽肿中,部分在形态上具有特征性,可据此对病因作出相当准确的判断,如在活检标本中发现典型的伴有干酪样坏死的结核肉芽肿,即可诊断为结核病。而一些肉芽肿形态不典型者则需辅以病因学方面的特殊检查,如细菌培养、抗酸染色(确定结核杆菌)、血清学检查(伤寒、梅毒)及分子生物学检测等。

根据致病因子和发病机制的不同,肉芽肿可分为感染性肉芽肿和异物肉芽肿两类。

1. 感染性肉芽肿(infectious granuloma) 是由病原物的不溶性颗粒诱导细胞介导的免疫反应引起,故也称免疫性肉芽肿(immune granuloma)。巨噬细胞吞噬不溶性颗粒并将抗原信息递呈给 T 淋巴细胞,致敏的 T 淋巴细胞释放细胞因子(如 IL-2),进一步激活其它 T 淋巴细胞产生淋巴因子,如干扰素- γ (IFN- γ)等。IFN- γ 是激活巨噬细胞的主要因子,可以促进巨噬细胞向上皮样细胞和多核巨细胞演化。此类细胞因子不仅影响肉芽肿的形成过程且对肉芽肿的持续存在也起重要作用(参见图 15-5)。

风湿性肉芽肿、结核性肉芽肿、麻风性肉芽肿、伤寒肉芽肿及血吸虫病慢性虫卵结节等均属感染性肉芽肿,其中由结核杆菌引起的结核性肉芽肿(又称为结核结节)是最具代表性的肉芽肿改变。典型的结核结节(彩图 15-1)其中央为干酪样坏死,干酪样坏死周围大量的上皮样细胞呈放射状排列构成肉芽肿的主体,其间散在数量不等的 Langhans 巨细胞。结节外层由浸润的淋巴细胞、增生的纤维母细胞和胶原纤维共同构成。在肉芽肿形成过程中,聚集的巨噬细胞被 IFN- γ 等淋巴因子激活演化成上皮样细胞(epithelioid cells)。该细胞体积较大,细胞核呈圆形或卵圆形、空泡状,核内可有 1~2 个核仁,胞浆丰富,呈红色,细胞间界限不清。因其与上皮细胞形态相似,故名上皮样细胞(或者类上皮细

胞)。电镜观察其细胞核内常染色质增多;线粒体、滑面内质网和溶酶体增多;粗面内质网、核蛋白体和高尔基器也增多。但是,细胞膜的 Fc 和 C3b 受体却明显减少。这些变化说明上皮样细胞吞噬功能明显降低;转而具有合成和向细胞外分泌功能方面的特征。由上皮样细胞融合而呈的多核巨细胞(multinucleate giant cell)体积更大,直径可达 40~50 μm ,核数目常为数十个甚至数百个,其功能与上皮样细胞相似。核排列于巨细胞胞浆周边呈花环状或马蹄状者称 Langhans 巨细胞(彩图 15-1),多出现于感染性肉芽肿。

2. 异物性肉芽肿(foreign body granuloma) 是由外来异物如手术缝线、滑石粉等引起的肉芽肿病变。这些异物体积较大不能被单个巨噬细胞吞噬,但却能刺激巨噬细胞增生并演化成上皮样细胞和异物巨细胞聚集其周围,形成结节状肉芽肿性病变。异物巨细胞(foreign body giant cell)的大小与 Langhans 巨细胞相似,但多个核的分布不是呈马蹄形,而是弥散分布于巨细胞胞浆内,胞浆还可见不能消化的外来异物(如缝线、滑石粉)及体内代谢产物(如引起痛风的尿酸盐结晶)(图 4-12)。尤其是使用偏振光显微镜,通过折光现象可加以确定。

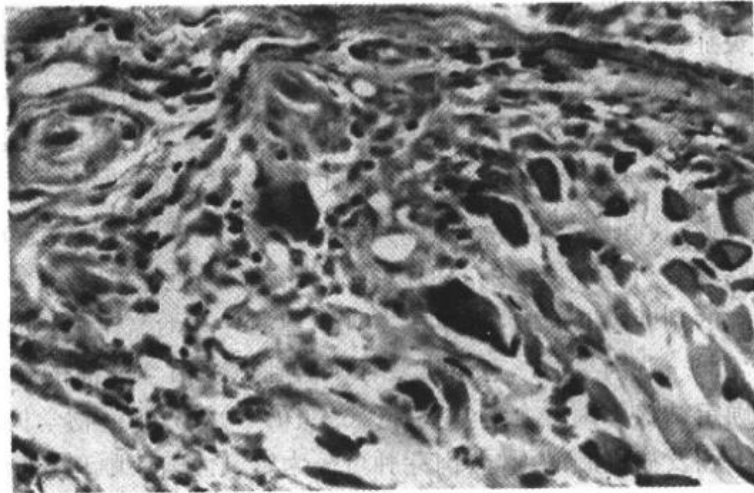


图 4-12 异物巨细胞
细胞核排列不规则,不一致,散在分布于胞浆中

第四节 炎症的经过和结局

炎症的发生与发展过程受致炎因子的性质和数量,机体的抵抗力和反应性、防治的条件等诸多因素的影响,因而炎症有不同的经过和结局。炎症的经过是炎症性疾病临床类型的主要分类依据。

多数炎症性疾病能够痊愈,某些急性炎症可迁延为慢性炎症和亚急性炎症或蔓延扩散,导致病情恶化。

一、痊愈

机体通过自身的防御反应和适当治疗,病因被消除,炎性渗出物及坏死组织被溶解液化、吸收或排出体外,病灶周围的细胞或组织通过再生进行修复,炎症最终痊愈(healing)。

如果炎症局部组织损伤范围较小,病变组织的形态和功能可以完全恢复正常,称完全痊愈。若损伤范围较大或其它原因使坏死组织和渗出物不能被完全吸收和排出,或细胞和组织再生能力有限,则由肉芽组织机化形成疤痕。此时,尽管炎症过程已终止,但病变器官或组织的形态结构和功能不能完全恢复正常,称为不完全痊愈。一般情况下不完全痊愈对机体造成的影响不大,如皮肤小面积的疤痕和胃溃疡病的疤痕愈合。若发生在重要器官或组织也可造成严重后果,如风湿性心内膜炎时,心瓣膜闭锁缘上疣赘物的反复形成和机化,疤痕组织使瓣膜严重变形而导致慢性心瓣膜病。

炎症时的修复和损伤过程在时间上不可能截然分开,事实上炎症的早期阶段便开始了修复过程,主要表现为巨噬细胞、内皮细胞、纤维母细胞和实质细胞等的增生。随着炎症过程逐渐发展,在炎症后期增生性改变则更为突出,使损伤逐渐趋于愈合。

二、迁延不愈

机体抵抗力低下或治疗不彻底,致炎因子不能被清除而持续损伤机体,某些急性炎症则可以转化为慢性炎症,如急性阑尾炎转为慢性阑尾炎。有些慢性炎症病程可长期迁延,如慢性支气管炎,可以数十年不愈,病情反反复复,症状时轻时重。

三、蔓延播散

由于机体抵抗力低下,病原微生物毒力强、数量多,则可通过组织间隙向周围蔓延使病灶不断扩大;或继续繁殖并进入淋巴和血流向全身播散,常常引起严重后果。

(一) 局部蔓延

炎症局部的病原微生物沿组织间隙或自然管道向周围组织或器官蔓延。如脓肿时形成的瘘管和窦道就是细菌在组织内局部蔓延并破坏组织的结果;肾结核可经输尿管下行蔓延至膀胱,继发输尿管和膀胱结核。

(二) 淋巴道播散

炎症灶内的病原微生物可随炎性渗出液回流或直接侵入淋巴管随淋巴液播散,引起淋巴管炎和局部淋巴结炎。如足部和手部的感染可分别引起同侧腹股沟和腋窝淋巴结肿大、疼痛。严重时感染部与肿大淋巴结之间的皮肤可出现明显的红线,即是发炎的淋巴管。原发性肺结核时肺部原发病灶内的结核杆菌通过淋巴管向肺门淋巴结播散,导致结核性淋巴管炎和肺门淋巴结结核,形成X光片上所谓的“哑铃状”阴影。病原微生物又可随淋巴液回流入血,进一步经血行播散。

(三) 血行播散

病原微生物及其毒素或毒性产物可直接侵入或随淋巴液回流入血,分别引起菌血症、毒血症、败血症和脓毒败血症。

1. 菌血症(bacteremia) 病原菌由局部病灶入血,在血液中可查到细菌,但尚无全身中毒症状时,称菌血症。如伤寒、流行性脑膜炎等炎症性疾病的早期都有菌血症存在。此阶段,血中的细菌可被肝、脾、骨髓的吞噬细胞清除。

2. 毒血症(toxemia) 细菌的毒素或毒性产物被吸收入血,而细菌本身不入血,称为毒血症。临床上可出现高热,寒颤等全身中毒症状,同时伴有心、肝、肾等器官实质细胞的

变性和坏死,如白喉杆菌外毒素所致的心肌广泛坏死。严重的毒血症可引起中毒性休克,如中毒型细菌性痢疾时出现的中毒性休克。

3. 败血症(septicemia) 毒力强大的细菌在血液中不仅未被清除反而大量繁殖,并产生毒素,引起全身严重的中毒症状,称败血症。患者除有毒血症的临床症状外,还常出现皮肤和粘膜的多发性出血点或瘀斑以及脾脏和全身淋巴结肿大,严重者可因中毒性休克死亡。临床上,败血症常由葡萄球菌、脑膜炎双球菌等感染引起,血培养常可查出相应病原菌。

4. 脓毒血症(pyemia) 由化脓菌引起的败血症称脓毒血症。除有败血症的表现外,血中的细菌菌落可随血流到达全身各处,在皮下、软组织及肺、肾、肝等脏器形成多发性小脓肿。这些脓肿是由细菌菌落栓塞于器官或组织的毛细血管而引起,故称之为栓塞性脓肿(embolic abscess)。

感染、急性炎症、慢性炎症和修复可以看成是一个连续的机体对抗损伤的过程。

(吴焕明 李甘地)

主要参考文献

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Acute and chronic inflammation In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. 50-88.
2. 吴秉铨. 炎症. 见:杨光华主编,病理学. 第五版. 北京:人民卫生出版社,2001. 57-79.
3. Turner NC, et al: The response to injury. In: James OD, et al eds: Oxford Textbook of Pathology. Vol:1. Oxford, New York, Tokyo, 1992. 351-406.
4. 张弘,宋继竭. 炎症. 见:宋继竭主编,北京:科学出版社,1999. 54-76.
5. Richard N, Mitchell RS, Contran RS. Acute and chronic inflammation. In: Kumar V, Contran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997. 25-47.
6. Alon R, et al. Interactions through L-selectins between leukocytes and adherent leukocytes nucleate rolling adhesions on selectins and VCAM-1 in shear flow. J. Cell Biol, 1996,135:849-86.
7. Cotran RS, Mayadas TN: Endothelial adhesion molecules in health and disease. Pathol Biol, 1998,46:164-172.
8. Jaeschke H, Smith CW: Mechanisms of neutrophil-induced parenchyma injury. J Leukoc Biol, 1997,61:647-653.
9. Maddox JF: Lipoxin B4 regulates human monocyte/neutrophil parenchyma injury. J Leukoc Biol, 1998,12:487-493.
10. Fang FC: Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. J Clin Invest, 1997,99:2818-2825.

第五章 肿 瘤

肿瘤的概念和一般形态	肿瘤的命名与分类
肿瘤的概念	肿瘤的命名原则
肿瘤的一般形态和结构	肿瘤的分类
肿瘤的异型性	常见肿瘤的举例
肿瘤组织结构的异型性	上皮性肿瘤
肿瘤细胞的异型性	间叶组织肿瘤
肿瘤的生长与扩散	神经外胚叶源性肿瘤
肿瘤生长的生物学	多种组织构成的肿瘤
肿瘤的生长方式和扩散	肿瘤的病因学和发病机制
肿瘤的分级与分期	肿瘤发生的分子生物学基础
肿瘤对机体的影响	环境致癌因素及致癌机制
良性肿瘤	影响肿瘤发生、发展的内在因
恶性肿瘤	素及其作用机制
良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	

肿瘤 (tumor, neoplasm) 是一类常见病、多发病, 其中恶性肿瘤是目前危害人类健康最严重的一类疾病。在欧美一些国家, 癌症的死亡率仅次于心血管系统疾病而居第二位。在我国, 随着人口的老龄化, 肿瘤的发病率和死亡率都有增加。据我国 1998 年全国卫生事业发展情况统计公报的资料, 城市地区居民恶性肿瘤死亡率居死因第一位, 为 139.28/10 万, 男性为 166.92/10 万, 女性为 109.99/10 万。农村地区居民恶性肿瘤死亡率居死因第三位, 为 105.57/10 万, 男性为 133.02/10 万, 女性为 77.76/10 万。我国常见和危害性严重的肿瘤按照死亡率排列为胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、大肠癌、白血病及淋巴瘤、子宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌等。特别是肺癌发生率近年来有明显增加, 值得重视。这些肿瘤的病因学、发病学及其防治, 均是我国肿瘤研究的重点。本章介绍肿瘤的基本概念、一般形态特点、肿瘤的生长和转移、肿瘤与机体的关系、肿瘤的命名和分类、常见肿瘤举例、癌前病变、肿瘤的病因和发病机制等内容。各系统的主要肿瘤详见本书各论中有关部分。

第一节 肿瘤的概念和一般形态

一、肿瘤的概念

肿瘤(tumor)是机体在各种致瘤因素作用下,局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致其克隆性异常增生而形成的新生物(neoplasm)。这种新生物形成的过程称为肿瘤形成(neoplasia)。

肿瘤细胞的克隆性异常增生与正常组织在生理状态下的增生,以及在炎症、修复等病理状态下的增生(非肿瘤性增生或者反应性增生)有本质的不同。二者的区别在临床上十分重要。肿瘤性增生一般是单克隆性的。瘤细胞具有异常的形态、代谢和功能,并在不同程度上失去了分化成熟的能力。肿瘤生长旺盛,并具有相对的自主性,即使致瘤因素已不存在,仍能持续性生长,提示肿瘤细胞的遗传异常可以传给其子代细胞。肿瘤性增生不仅与机体不协调,而且有害。

非肿瘤性增生一般是多克隆性的。增生的细胞具有正常的形态、代谢和功能,能分化成熟,并在一定程度上能恢复原来正常组织的结构和功能。非肿瘤性增生有一定的限度,增生的原因一旦消除后就不再继续。非肿瘤性增生或者反应性增生有的属于正常新陈代谢所需的细胞更新;有的是针对一定刺激或损伤的防御性、修复性反应,对于机体有利。

根据肿瘤的生物学特性及其对机体危害性的不同,一般将肿瘤分为良性和恶性两大类。所有的恶性肿瘤总称为癌症(cancer)。有关肿瘤的医学分支称为肿瘤学(oncology)。

二、肿瘤的一般形态和结构

(一) 肿瘤的肉眼观形态

肉眼观,肿瘤的形态多种多样,并可在一定的程度上反映肿瘤的良好恶性。

1. 肿瘤的数目和大小 肿瘤的数目不一,通常一个,称为单发瘤(single tumor)也可多个,称为多发瘤(multiple tumors)。多发瘤如同时出现称为同步性多发瘤,在不同的时间出现称为不同步性多发瘤。肿瘤的大小可以差别很大。小者只有几毫米,很难发现,如甲状腺的隐匿癌(occult carcinoma)。有的甚至在显微镜下才能发现,如原位癌(carcinoma in situ)。大者直径可达数十厘米,可重达数千克乃至数十千克,如卵巢的浆液性囊腺瘤。一般说来,肿瘤的大小与肿瘤的性质(良、恶性)、生长时间和发生部位有一定的关系。生长于体表或大的体腔(如腹腔)内的肿瘤有时可长得很大;生长于密闭的狭小腔道(如颅腔,椎管)内的肿瘤则一般较小。肿瘤极大者通常生长缓慢,生长时间较长,且多为良性。恶性肿瘤一般生长迅速,很快可引起转移和患者死亡,常长得不大,一般不会超过1千克。多个肿瘤的出现要考虑是否为恶性肿瘤转移。但也可以为某些特殊的遗传性良性肿瘤,如神经纤维瘤病(neurofibromatosis)。

2. 肿瘤的形状 肿瘤的形状多种多样,有乳头状(papillary)、菜花状(cauliflower)、绒毛状(villiform)、蕈状(fungating)、息肉状(polypous)、结节状(nodular)、分叶状(lobulated)、浸润性包块状(infiltrating mass)、弥漫肥厚状(diffuse thickening)、溃疡状(ulcerated)和囊状(cystic)等(图5-1)。肿瘤形状上的差异一般与其发生部位、组织来源、生长方式和肿瘤的良好恶性密切相关。

3. 肿瘤的颜色和质地(consistency) 良性肿瘤的颜色和质地一般接近其来源的正常

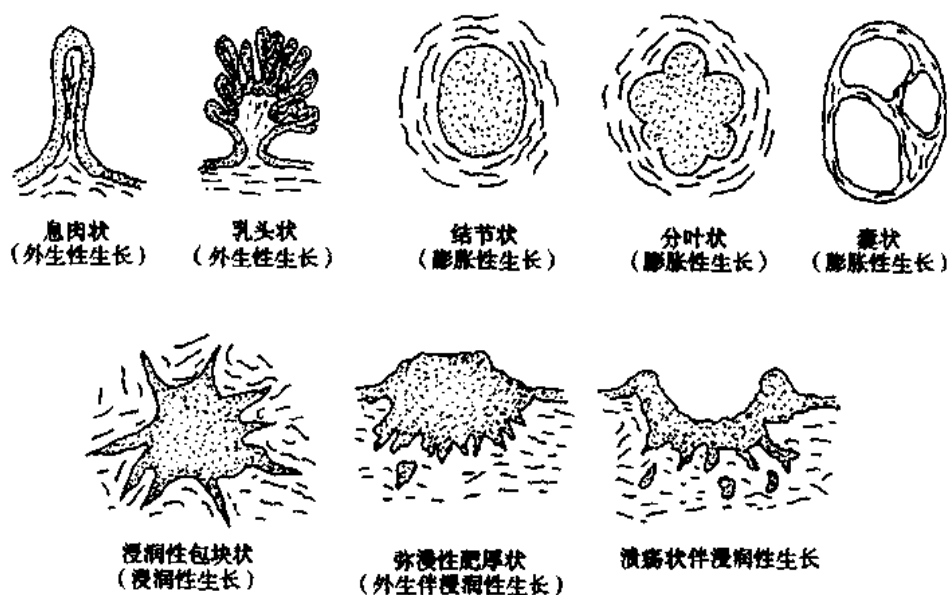


图 5-1 肿瘤的外形和生长方式模式图

组织,如脂肪瘤呈黄色,切面有油腻感。恶性肿瘤的切面多呈灰白或灰红色,但可因其含血量的多寡、有无变性、坏死、出血,以及是否含有色素等而呈现各种不同的颜色。就质地而言,癌的肉面一般较干燥,多数肉瘤切面湿润,质嫩,呈鱼肉状。有时可从肿瘤的色泽和质地大致推测其为何种肿瘤,如血管瘤多呈红色或暗红色,脂肪瘤呈黄色,黑色素瘤呈黑色,绿色瘤呈绿色等。

4. 肿瘤的硬度 肿瘤的硬度一般较周围的正常组织大,而且与肿瘤的种类、肿瘤实质与间质的比例以及有无变性坏死等有关。如骨瘤很硬,脂肪瘤质软;实质多于间质的肿瘤一般较软,反之则较硬;瘤组织发生坏死时变软,有钙质沉着(钙化)或骨质形成(骨化)时则变硬。乳腺癌中的髓样癌(medullary carcinoma),肿瘤细胞多而纤维间质少,质软;而硬癌(scirrhous carcinoma)则肿瘤细胞少而纤维间质多,故质硬(图 5-2)。

5. 肿瘤的包膜 一般来说,良性肿瘤常有完整的包膜,与周围组织分界清楚,因而容易完整切除;而恶性肿瘤一般无包膜,与周围组织粘连,手术时不易完整切除。

(二) 肿瘤的组织结构

各种肿瘤的形态结构虽然多种多样,但任何一个肿瘤在镜下都可分为实质和间质两部分(图 5-2)。

1. 肿瘤的实质(parenchyma) 肿瘤实质是肿瘤细胞的总称,是肿瘤的主要成分。肿瘤的生物学特点以及每种肿瘤的特殊性主要是由肿瘤的实质决定的。由于身体内几乎所有的器官和组织都可发生肿瘤,因此肿瘤实质的形态也是多种多样的。肿瘤的分类、命名和组织学诊断通常是依据肿瘤的实质细胞的形态来进行的。在镜下识别各种肿瘤的组织来源(histogenesis),并根据其分化成熟程度和异型性大小来确定肿瘤的良、恶性和恶性肿瘤的恶性程度是临床病理工作者的重要任务。

2. 肿瘤的间质(mesenchyma,stroma) 肿瘤的间质一般由结缔组织和血管组成,有时还有

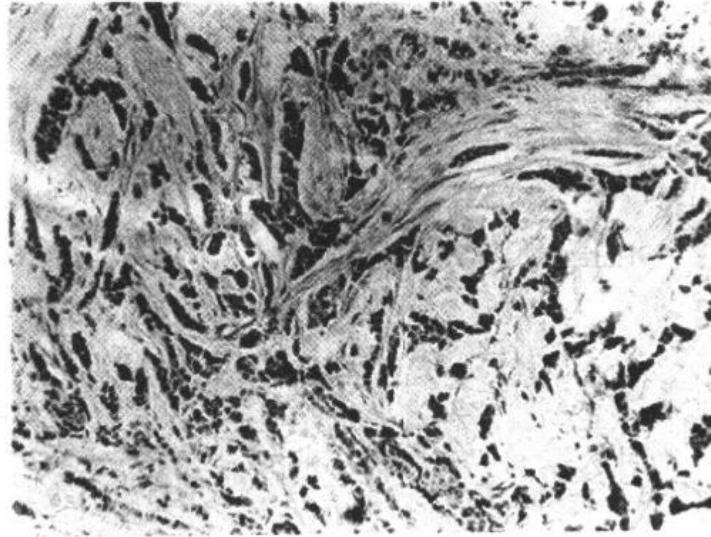


图 5-2 肿瘤的实质和间质——乳腺硬癌
癌细胞呈条索状排列,间质丰富,由多量纤维组织构成

淋巴管。间质成分不具特异性,起着支持和营养肿瘤实质的作用。生长缓慢的肿瘤,其间质血管通常较少;而生长迅速的肿瘤,其间质血管多较丰富。间质血管的多少对肿瘤的生长快慢起决定性的作用。此外,肿瘤间质内往往有或多或少的 T 淋巴细胞浸润,这是机体对肿瘤组织的免疫反应。一般来说,间质中有丰富的 T 淋巴细胞反应的病人预后较好。在肿瘤结缔组织间质中除纤维母细胞外,还有肌纤维母细胞(myofibroblast)。此种细胞的增生、收缩和形成胶原纤维包绕肿瘤细胞,可能对肿瘤细胞的浸润过程有所延缓,并限制瘤细胞的活动和遏制瘤细胞侵入血管或淋巴管内,从而减少播散机会。肌纤维母细胞的增生和收缩功能还可解释临床上乳腺癌所致乳头回缩,食管癌及肠癌所致的管壁僵硬和狭窄。

第二节 肿瘤的异型性

无论在细胞形态和组织结构上,肿瘤组织都与其来源的正常组织有不同程度的差异,这种差异称为异型性(atypia)。肿瘤异型性的大小反映了肿瘤组织的分化成熟程度。异型性小者,说明肿瘤与其来源的正常细胞和组织相似,肿瘤组织分化程度高;异型性大者,表示肿瘤与其来源的正常细胞和组织有很大的不同,分化程度低。识别这种异型性的大小是区别肿瘤性增生和非肿瘤性增生、诊断肿瘤的良好、恶性,以及恶性程度高低的主要组织学依据。恶性肿瘤常具有明显的异型性。分化(differentiation)一词在组织胚胎学中指幼稚或者原始的细胞发育成为成熟的细胞的过程,在肿瘤学中则是指肿瘤细胞和组织与其来源的细胞和组织在形态和功能上的相似程度。

有的恶性肿瘤主要由未分化细胞构成,称为间变性肿瘤(anaplastic tumor)。在现代病理学中,间变(anaplasia)指的是恶性肿瘤细胞缺乏分化,异型性显著。间变性的肿瘤细胞具有明显的多形性(pleomorphism),即瘤细胞彼此在大小和形状上有很大的变异,异型性大。因此,往往难于确定其组织来源。间变性肿瘤几乎都是高度恶性的肿瘤。但大多

数恶性肿瘤仍可显示某种程度的分化。

一、肿瘤组织结构的异型性

肿瘤的组织结构的异型性是指肿瘤组织在空间排列方式上(包括极向、器官样结构及其与间质的关系等方面)与其来源的正常组织的差异。良性肿瘤细胞的异型性常不明显,一般都与其来源组织相似。因此,这些肿瘤的诊断主要依据组织结构的异型性。如子宫平滑肌瘤的细胞和正常子宫平滑肌细胞很相似,只是其排列与正常组织不同,呈编织状。恶性肿瘤的组织结构异型性明显,瘤细胞排列更为紊乱,失去正常的排列结构、层次或极向。如从纤维组织发生的恶性肿瘤——纤维肉瘤,瘤细胞很多,胶原纤维很少,排列很紊乱,与正常纤维组织的结构相差较远;从腺上皮发生的恶性肿瘤——腺癌,其腺体的大小和形状十分不规则,排列也较乱,腺上皮细胞排列失去极向,紧密重叠或呈多层,并可有乳头状增生(彩图 5-1)。

二、肿瘤细胞的异型性

良性肿瘤细胞的异型性小,一般都与其起源的已经分化成熟的正常细胞相似。恶性肿瘤细胞常具有高度的异型性。

(一) 肿瘤细胞的多形性

恶性肿瘤细胞一般比正常细胞大,各个瘤细胞的大小和形态又很不一致,有时出现瘤巨细胞(tumor giant cell)(彩图 5-2)。但分化很差的肿瘤,如肺的小细胞癌,其瘤细胞较正常细胞小,大小也比较一致(参见呼吸系统疾病)。

(二) 肿瘤细胞核的多形性

肿瘤细胞核的体积增大(核肥大),使细胞核与细胞浆的比例(核浆比, nuclei-cytoplasm ratio)较正常增大(正常为 1:4~6,恶性肿瘤细胞可接近 1:1)。核的大小、形状和染色不一,并可出现巨核、双核、多核或奇异形核。由于核内 DNA 增多,核染色质深(hyperchromatic),染色质呈粗颗粒状,分布不均匀,常堆积在核膜下,使核膜显得增厚。核仁肥大,数目也常增多(可达 3~5 个)。核分裂像常增多,特别是出现不对称性、多极性、顿挫性等病理性核分裂像时,对于诊断恶性肿瘤具有重要的意义(彩图 5-2)。恶性肿瘤细胞的核异常改变多与染色体呈多倍体(polyploidy)或非整倍体(aneuploidy)有关。

(三) 肿瘤细胞胞浆的改变

恶性肿瘤细胞的胞浆一般由于分化低而减少,但有时也可以增多。胞浆常呈嗜碱性(basophilic),是由于核蛋白体增多所致。有些肿瘤细胞可产生异常的胞浆内产物或分泌物(如粘液、糖原、脂质、激素、角蛋白和色素等),例如肝癌细胞内有时可见黄褐色的胆色素,黑色素瘤细胞内有时可见黑色素。

上述瘤细胞的形态,特别是细胞核的多形性是恶性肿瘤的重要形态特征,对区别良、恶性肿瘤有重要意义,而胞浆内的特异性产物常有助于判断肿瘤的来源。

(四) 肿瘤细胞的超微结构改变

从超微结构水平对各种肿瘤细胞的研究表明,随着肿瘤细胞的分化,胞浆内可以观察到各种提示肿瘤来源或者分化方向的细胞器。如神经内分泌肿瘤中的神经内分泌颗粒(neuroendocrine granules),鳞状细胞癌中的张力原纤维(tonofilament)和桥粒(desmo-

somes),平滑肌来源肿瘤的肌微丝(myofibril)和密体(dense bodies)等。超微结构观察在鉴别恶性肿瘤的起源上有一定的作用。尤其是在鉴别癌和肉瘤、鳞癌和腺癌以及黑色素瘤的诊断上。但尚未发现可以区别良恶性肿瘤的特殊的超微结构改变。

第三节 肿瘤的生长与扩散

具有局部浸润和远处转移的能力是恶性肿瘤最重要的生物学特性,并且是恶性肿瘤导致患者死亡的主要原因。肿瘤生长的单克隆学说、细胞周期与肿瘤生长的关系是理解肿瘤生长与扩散的前提。

一、肿瘤生长的生物学

细胞遗传学的研究证实肿瘤是由一个转化细胞不断增生繁衍形成的。即肿瘤性增生是一种单克隆性增生而非多克隆性增生。例如,用X性联同工酶标记——葡萄糖6磷酸脱氢酶(G6PD)分析,发现在女性的一个子宫平滑肌瘤只含有一种G6PD的同工酶,而正常子宫平滑肌则含有两种。这证明了肿瘤的单克隆性(图5-3)。对多发子宫平滑肌瘤的同工酶分析显示不同的肿瘤属于不同的克隆,这与肿瘤的单克隆起源并不矛盾。另一个例子是B细胞来源的淋巴瘤的瘤细胞只产生一种免疫球蛋白的轻链, κ 或者 λ 轻链。而反应性的B细胞增生则产生上述两种轻链。

一个典型的恶性肿瘤的自然生长史(life span)可以分成几个阶段:一个细胞的恶性转化→转化细胞的克隆性增生→局部浸润→远处转移。从理论上说,一个恶性转化的细胞在理想情况下经过大约40个细胞周期的增殖后,达到大约 10^{12} 个肿瘤细胞,从而引起广泛的转移,导致宿主死亡。而临床发现最小的肿瘤(数毫米大)时恶性转化的细胞已经增殖了大约30个周期,达到大

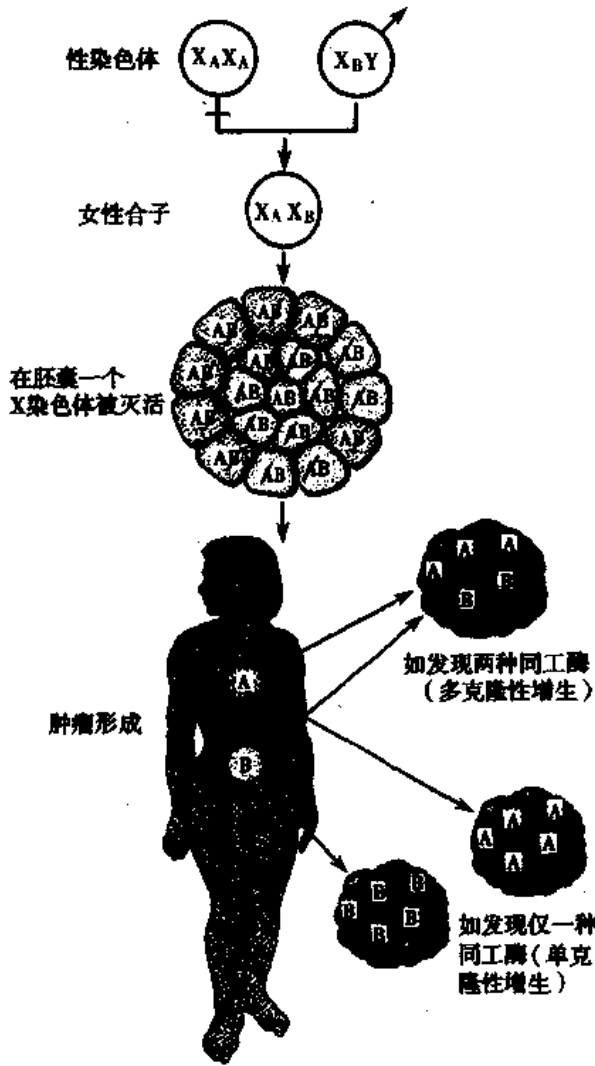


图5-3 图示用X性联同工酶标记证明肿瘤细胞的单克隆性

由于女性的一对X染色体分别来自其父母,位于X染色体上的等位基因,如G6PD,在体细胞中是随机灭活的,因此每个体细胞中的G6PD同工酶只能有一种,A或B。对于女性肿瘤,如平滑肌瘤或乳腺肿瘤的G6PD同工酶分析发现在一个肿瘤内只有一种而不是两种同工酶。这说明肿瘤起源的单克隆性(采自Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经W.B. Saunders Company 授权)

约 10^9 个肿瘤细胞。从这一点上看,所有临床上的早期肿瘤实际上已经是处于其生命史的中后期(图 5-4)。在此过程中,恶性转化细胞的内在特点(如肿瘤的生长分数)和宿主对肿瘤细胞或其产物的反应(如肿瘤血管形成)共同影响肿瘤的生长与演进。

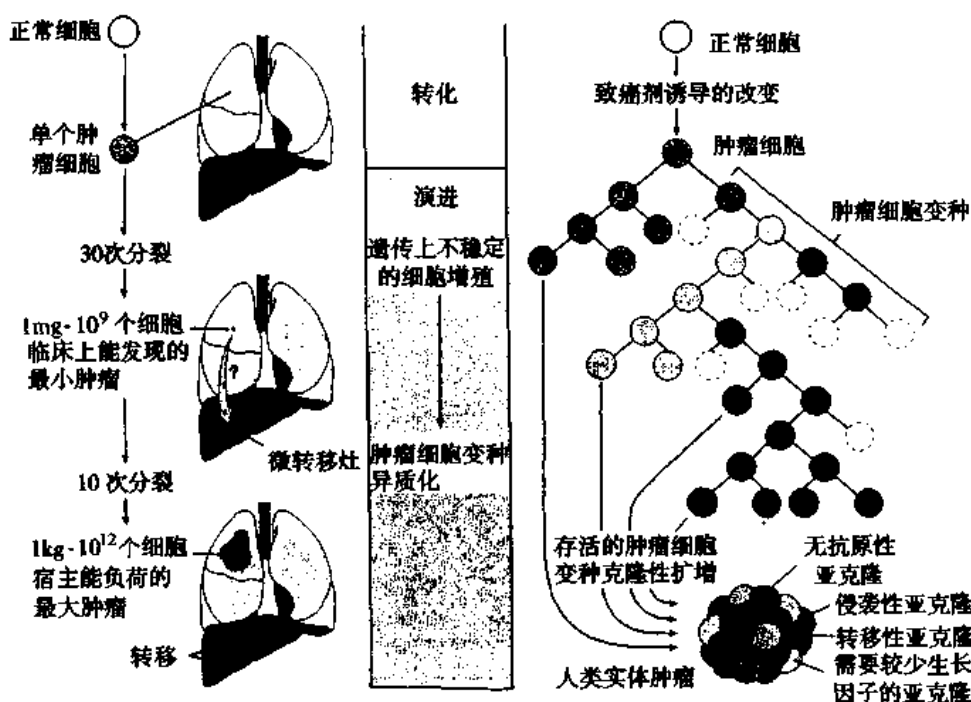


图 5-4 肿瘤生长的生物学

左侧图示肿瘤细胞的增殖周期与临床可查出的包块之间的关系,从图中可以看出,一个实体瘤在被临床查出时,从细胞周期的角度看已经走过其生命史的大部分路程。右侧为肿瘤的克隆性演进和肿瘤细胞异质化的产生。在转化细胞的众多子细胞的亚克隆中,那些更能规避宿主的反应和更加具有侵袭性的亚克隆被富集起来(采自Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

(一) 肿瘤生长的动力学

各种肿瘤的生长速度有极大的差异。一般来讲,成熟程度高、分化好的良性肿瘤生长较缓慢,常可持续几年甚至几十年。如果其生长速度突然加快,就要考虑发生恶性转变的可能。成熟程度低、分化差的恶性肿瘤生长较快,短期内即可形成明显的肿块,并且由于血管形成及营养供应相对不足,易发生坏死、出血等继发改变。肿瘤的生长速度与以下三个因素有关:

1. 肿瘤细胞倍增时间(doubling time) 实验发现,多数恶性肿瘤细胞的倍增时间并不比正常细胞(24~48 小时)更短,而是与正常细胞相似或比正常细胞更长。因此恶性肿瘤的生长速度快并不是由于其细胞倍增时间缩短造成的。

2. 生长分数(growth fraction) 生长分数指肿瘤细胞群体中处于增殖阶段(S期 + G₂期)的细胞的比例。在细胞恶性转化的初期,绝大多数的细胞处于复制期,所以生长分数很高。但是随着肿瘤的持续生长,不断有瘤细胞发生分化,离开增殖阶段的细胞越来越多,使得大多数肿瘤细胞处于 G₀ 期(图 5-5)。即使是生长迅速的肿瘤,如小细胞肺癌,其

生长分数也只在 20% 左右。

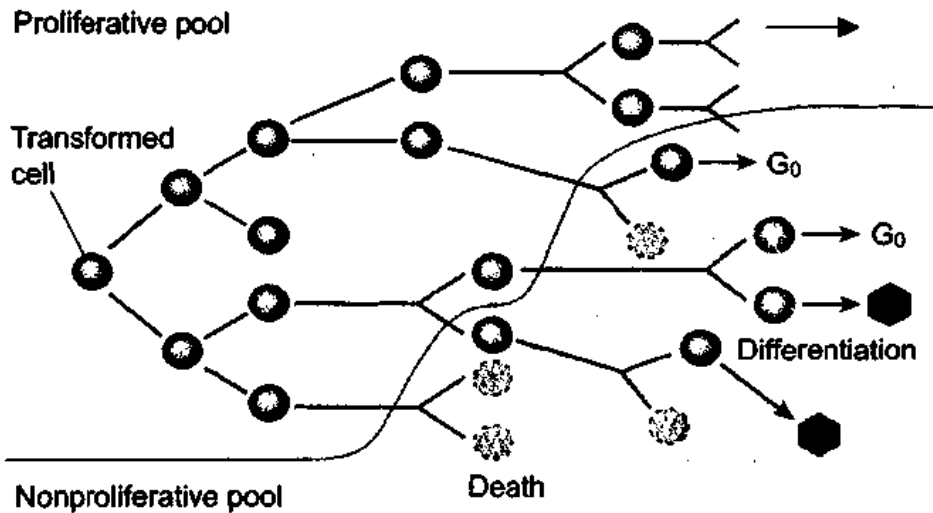


图 5-5 肿瘤细胞增殖的代数越多,由于越来越多的细胞进入 G_0 期、分化或者死亡,进入非增殖状态的比例就越大
(采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

3. 瘤细胞的生成与丢失 肿瘤是否能进行性长大及其长大速度决定于瘤细胞的生成大于丢失的程度。由于营养供应不足、坏死脱落以及机体抗肿瘤反应等因素的影响,有相当一部分瘤细胞失去生命力。在形态学上表现为凋亡。肿瘤细胞的生成与丢失的程度共同影响着肿瘤的生长。在生长分数相对较高的肿瘤(如急性白血病和小细胞肺癌),瘤细胞的生成远大于丢失,其生长速度要比那些细胞生成稍超过丢失的肿瘤(如结肠癌)快得多。

肿瘤的生长速度决定于生长分数和肿瘤细胞的生成和丢失之比,而与倍增时间关系不大。肿瘤的细胞动力学概念在肿瘤的化学治疗上有重要意义。目前几乎所有的抗癌药物均针对处于增殖期的细胞。因此高生长分数的肿瘤(如高度恶性的淋巴瘤)对于化学治疗特别敏感;常见的实体瘤(如结肠癌)生长分数低,故对化学治疗不够敏感。临床上治疗这些肿瘤的战略是先用放射或手术治疗将肿瘤缩小或去除,让残存的瘤细胞从 G_0 期进入增殖期后再用化学治疗。

(二) 肿瘤血管形成(tumor angiogenesis)

临床与动物实验都证明,如果没有新生血管形成来供应营养,肿瘤在达到 1~2mm 的直径或厚度后(约 10^7 个细胞)将不再增大。因此诱导血管生成的能力是恶性肿瘤能生长、浸润与转移的前提之一。生长中的肿瘤是如何来诱导机体产生血管的? 现已发现肿瘤细胞本身和浸润到肿瘤组织内及其周围的炎细胞(主要是巨噬细胞)能产生一类血管生成因子(angiogenesis factor),如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性纤维母细胞生长因子(basic fibroblastic growth factor, b-FGF)。由肿瘤细胞产生的 b-FGF 具有特异性的血管生成作用,它能通过其受体与相应的靶细胞(如血管内

皮细胞和纤维母细胞)结合,增加内皮细胞的化学趋向性,促进血管内皮细胞分裂和毛细血管出芽生长,诱导蛋白溶解酶生成,有利于内皮细胞芽穿透基质等。新生的毛细血管既为肿瘤的生长提供了营养,又为肿瘤的转移准备了有利条件。

新近的研究还发现,肿瘤细胞不仅可以产生血管生成因子,也可以诱导多种抗血管生成因子形成。野生型的 p53 基因可以诱导血小板反应蛋白 1(thrombospondin 1)的形成从而抑制肿瘤血管形成;而在许多肿瘤中 p53 基因突变失活后,血小板反应蛋白 1 的水平下降,肿瘤血管生成增加。胞浆素原(plasminogen)、胶原和甲状腺素运载蛋白(transthyretin),发生纤溶分解时分别产生的血管抑素(angiostatin)、内皮抑素(endostatin)和脉管抑素(vasculostatin)等也有潜在的抑制血管生成的作用。动物实验表明,给予荷瘤小鼠内皮抑素可使肿瘤缩小。肿瘤的生长实际是由血管生成因子和抗血管生成因子共同控制的。抑制肿瘤血管形成已经成为肿瘤治疗的一个新途径。

(三) 肿瘤的演进与异质化

恶性肿瘤在生长过程中变得越来越富有侵袭性的现象称为肿瘤的演进(progression),包括生长加快、浸润周围组织和远处转移等。这些生物学现象的出现与肿瘤的异质化(heterogeneity)有关。肿瘤的异质化是指由一个克隆来源的肿瘤细胞在生长过程中形成在侵袭能力、生长速度、对激素的反应、对抗癌药的敏感性等方面有所不同的亚克隆的过程。其原因是在单克隆性肿瘤的生长过程中,可能有附加的基因突变(见后)作用于不同的瘤细胞,使得瘤细胞的亚克隆获得不同的特性。例如需要较多生长因子的亚克隆可因生长因子缺乏而不能生长,而有些需要较少生长因子的亚克隆在此时即可生长;机体的抗肿瘤反应可杀死那些具有较高抗原性的亚克隆,而抗原性低的亚克隆则可以躲过机体的免疫监视。由于这些选择,肿瘤在生长过程中能保留那些适应存活、生长、浸润与转移的亚克隆(图 5-4)。

二、肿瘤的生长方式和扩散

(一) 肿瘤的生长方式(growth pattern)

肿瘤可以呈膨胀性、外生性和浸润性生长。

1. 膨胀性生长(expansive growth) 是大多数良性肿瘤所表现的生长方式。由于瘤细胞生长缓慢,不侵袭周围正常组织,随着肿瘤体积的逐渐增大,有如逐渐膨胀的气球,推开或挤压四周组织。因此肿瘤往往呈结节状,周围常有完整的包膜,与周围组织分界清楚(图 5-6)。位于皮下者临床触诊时可以推动,容易手术摘除,摘除后也不易复发。以膨胀性方式生长的肿瘤对局部的器官、组织的影响主要为挤压或阻塞。一般均不明显破坏器官的结构和功能。

2. 外生性生长(exophytic growth) 发生在体表、体腔表面或管道器官(如消化道,泌尿生殖道等)表面的肿瘤,常向表面生长,形成突起的乳头状、息肉状、蕈状或菜花状的肿物。这种生长方式称为外生性生长(彩图 5-3)。良性肿瘤和恶性肿瘤都可呈外生性生长。但恶性肿瘤在外生性生长的同时,其基底部往往也呈浸润性生长。以外生性方式生长的恶性肿瘤由于生长迅速,血液供应不足,容易发生坏死脱落而形成底部高低不平、边缘隆起的恶性溃疡。

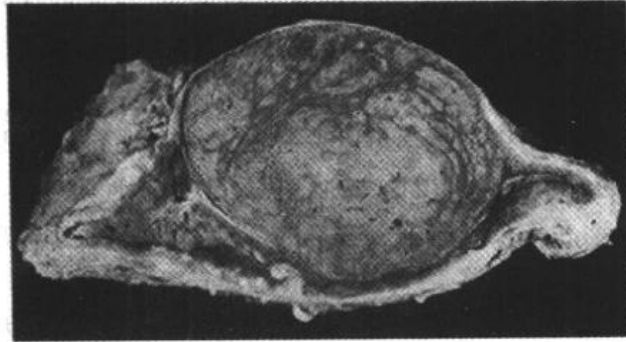


图 5-6 良性肿瘤的膨胀性生长(肾上腺皮质腺瘤)
肿瘤呈卵圆形,有包膜,与周围肾上腺组织分界清楚

3. 浸润性生长(infiltrating growth) 为大多数恶性肿瘤的生长方式。瘤细胞分裂增生,侵入周围组织间隙、淋巴管或血管内,象树根长入泥土一样,浸润并破坏周围组织。因而此类肿瘤没有包膜,与邻近的正常组织紧密连接而无明显界限(彩图 5-4)。临床触诊时,肿瘤固定不活动。手术切除时,切除范围应比肉眼所见肿瘤范围为广,即需比较广泛地切除一部分周围正常组织。因为这些部位也可能有肿瘤细胞浸润,否则手术后易复发。

(二) 肿瘤的扩散(spread of tumor)

以浸润性方式生长的恶性肿瘤,不仅可以在原发部位继续生长、蔓延(直接蔓延),而且还可以通过多种途径扩散到身体其他部位(转移)。

1. 直接蔓延(direct spread) 随着恶性肿瘤的不断长大,恶性肿瘤细胞常常连续地沿着组织间隙、淋巴管、血管或神经束衣浸润,破坏邻近正常器官或组织,并继续生长,称为直接蔓延(图 5-7)。例如晚期子宫颈癌可蔓延到直肠和膀胱;晚期乳腺癌可穿过胸肌和胸腔至肺脏。

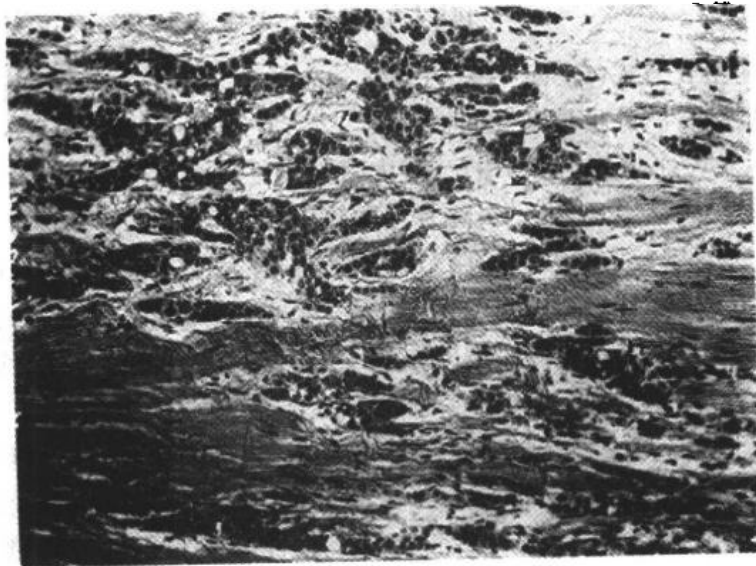


图 5-7 恶性肿瘤的浸润性生长(食道鳞状细胞癌)
癌细胞形成大小、形状不一的细胞巢,浸润于管壁组织(包括肌层)的间隙内

2. 转移(metastasis) 恶性肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔,迁徙到他处而继续生长,形成与原发瘤同样类型的肿瘤,这个过程称为转移,所形成的肿瘤称为转移瘤或继发瘤。良性肿瘤不转移,只有恶性肿瘤才可能发生转移。但也有例外,如皮肤的基底细胞癌多在局部造成破坏而很少发生转移。常见的转移途径有以下几种:

(1)淋巴道转移(lymphatic metastasis):恶性肿瘤细胞侵入淋巴管(图 5-8)后,随淋巴流首先到达局部淋巴结。例如乳腺外上象限发生的乳腺癌首先到达同侧腋窝淋巴结;肺癌首先到达肺门淋巴结。恶性肿瘤细胞到达局部淋巴结后,先聚集于边缘窦,继续增殖而累及整个淋巴结(图 5-9),使淋巴结肿大,质地变硬,切面常呈灰白色。有时由于瘤组织侵出被膜而使得多个淋巴结相互融合成团块。局部淋巴结发生转移后,可继续转移至下一站的其他淋巴结,最后可经胸导管进入血流再继发血道转移。值得注意的是,有的肿瘤可以逆行转移(Troisier sign)或者越过相应的引流淋巴结发生跳跃式转移(skip metastasis)。在临床上最常见的癌转移淋巴结是左锁骨上淋巴结(Virchow 淋巴结),其原发灶多位于肺和胃肠道。

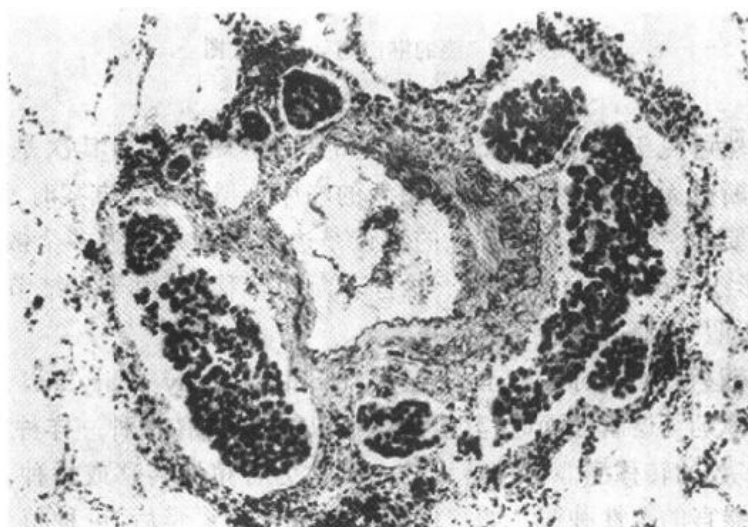


图 5-8 肿瘤的淋巴道转移
肺内血管周围的淋巴管扩张,充满瘤细胞团(瘤细胞栓子)

(2)血道转移(hematogeneous metastasis):恶性肿瘤细胞侵入血管后可随血流到达远处器官继续生长,形成转移瘤。由于毛细血管和静脉壁较薄,同时管内压力较低,故恶性细胞多经毛细血管或者静脉入血。少数亦可经淋巴管入血。进入血管系统的恶性肿瘤细胞常聚集成团,称为瘤栓(tumor embolus)。血道转移的途径与血栓栓塞过程相似,即侵入体循环静脉的恶性肿瘤细胞经右心到肺,在肺内形成转移瘤(参见彩图 3-4),例如骨肉瘤等的肺转移;侵入门静脉系统的恶性肿瘤细胞,首先发生肝的转移,例如胃肠癌的肝转移等;侵入肺静脉的肺原发性恶性肿瘤细胞,以及肺内转移瘤通过肺毛细血管而进入肺静脉的恶性肿瘤细胞,可经左心随动脉血流到达全身各器官,常转移到脑、骨、肾及肾上腺等处。因此,这些器官的转移瘤常发生在肺内已有转移之后。此外,侵入胸、腰、骨盆静脉的恶性肿瘤细胞,也可以通过吻合枝进入脊椎静脉丛(Baston 脊椎静脉系统),例如前列腺癌就可通过此途径转移到脊椎,进而转移到脑,这时可不伴有肺的转移。

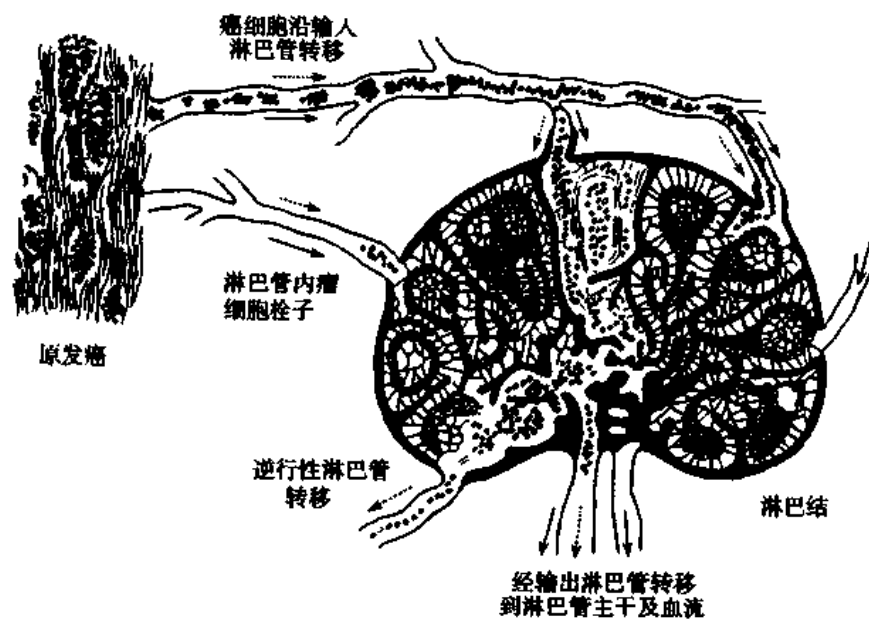


图 5-9 癌的淋巴道转移模式图
 ——→ 淋巴流向 ·····→ 癌细胞流向

血道转移虽然可见于许多器官,但最常见的是肺(图 5-10),其次是肝(彩图 5-5)和骨。故临床上判断有无血道转移,以确定患者的临床分期和治疗方案时,作肺及肝的影像学检查是非常必要的。转移瘤在形态上的特点是边界清楚并常为多个散在分布,且多接近器官的表面(彩图 5-5,图 5-10)。位于器官表面的转移瘤,由于瘤结节中央出血、坏死而下陷,可形成所谓“癌脐”。

(3) 种植性转移(transcoelomic metastasis, seeding in body cavity and surface):体腔内器官的恶性肿瘤蔓延至器官表面时,其瘤细胞可以脱落,并像播种一样种植在体腔内各器官的表面,形成多数的转移瘤。这种转移的方式称为种植性转移或播种。种植性转移常见于原发于腹腔器官的恶性肿瘤。如胃癌破坏胃壁侵及浆膜后,可种植到大网膜、腹膜、腹腔内器官表面甚至卵巢等处。在卵巢可形成 Krukenberg 瘤。此瘤的特点为双侧卵巢受累增大(彩图 5-6),镜下见富于粘液的印戒细胞癌弥漫浸润和间质反应性增生。原发癌除多为胃癌外,也可来自消化道其他处的粘液癌。除种植性转移外,也可通过淋巴道和血道转移到卵巢。肺癌也常在胸腔内形成广泛的种植性转移。浆膜腔的种植性转移常伴有血性浆液性积液。血性积液的产生是因浆膜下淋巴管或毛细血管被瘤栓阻塞,或浆膜受恶性肿瘤的刺激,使毛细血管的通透性增加而漏出增多,并由于血管被恶性肿瘤细胞破坏而引起出血。抽吸体腔积液作细胞学检查常可查见恶性肿瘤细胞。脑部的恶性肿瘤,如小脑的髓母细胞瘤(medulloblastoma)亦可经脑脊液转移到脑的其他部位或脊髓,形成种植性转移。值得注意的是手术也可能造成医源性种植性转移。虽然其可能性较小,但应尽量避免。

(三) 恶性肿瘤浸润和转移的机制

1. 局部浸润 恶性肿瘤局部浸润的机理目前尚未十分明了,但已知是一个由一系列步骤组成的复杂过程(图 5-11)。前述的浸润能力强的瘤细胞亚克隆的出现和肿瘤内血管形成



图 5-10 肺内的血道转移性癌
肺的切面上可见多数大小不一的圆形癌结节,边界清楚

对肿瘤的局部浸润都起着重要的作用。以下以上皮来源的恶性肿瘤(癌)的浸润为例,说明其机制。

正常上皮细胞之间通过各种细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs),如上皮钙粘素(E-cadherin),将其彼此胶着在一起,不能单独分离。局部浸润发生时,第一步是由细胞粘附分子介导的肿瘤细胞彼此之间的粘附力减弱(detachment)。在结肠和乳腺的腺癌,上皮钙粘素的表达减少,使得瘤细胞彼此离散,以便于进一步与基底膜附着。有实验证明如将编码上皮粘连素的DNA插入到癌细胞基因组中则可使其丧失转移和浸润能力。

局部浸润的第二步是癌细胞与基底膜的紧密附着(attachment)。正常上皮细胞与基底膜的附着是通过上皮细胞膜表面的称为整合素(integrin)的粘附分子(受体)与其配体的结合来实现的。正常上皮细胞表面有一种整合素 VLA-6,是层粘连蛋白(laminin, Ln)的高亲和力的受体,只分布在细胞的基底面,能与基底膜的 Ln 分子结合而使上皮细胞定向附着。而某些癌细胞有更多的 Ln 受体,

并分布于癌细胞的整个表面,使癌细胞更容易与基底膜粘附。在人的乳腺癌与结肠癌细胞表面的 Ln 受体的密度与其侵袭性呈正相关。除了 Ln 受体外,癌细胞还可表达多种整合素,如 VLA-5, VLA-1 等,作为细胞外基质(ECM),如纤维连接蛋白(fibronectin, Fn)、胶原和玻连蛋白(vitronectin)的受体,通过受体与配体的结合来实现与基质成分的粘附。

第三步是细胞外基质的降解(degradation)。在癌细胞与基底膜紧密接触 4~8 小时后,细胞外基质的成分,如 Ln、Fn、蛋白多糖和 IV 型胶原纤维可被癌细胞直接分泌的蛋白溶解酶,包括 IV 型胶原酶(type VI collagenase)、组织蛋白酶 D(cathepsin D)和尿激酶型纤维蛋白溶酶原活化物(urokinase-type of plasminogen activator)所溶解,使基底膜产生局部的缺损,让癌细胞通过。癌细胞也可诱导宿主细胞(如纤维母细胞和巨噬细胞)产生蛋白酶,使 ECM 溶解。IV 型胶原酶是一种基质金属蛋白酶,能分解上皮和血管基底膜的 IV 型胶原纤维。在浸润性癌、恶性黑色素瘤和肉瘤都观察到这种酶的活性增高。实验还发现转染了金属蛋白酶组织抑制物基因的动物可以大大地减少转移的发生。

第四步是癌细胞的移出(migration)。癌细胞借助于自身的阿米巴运动通过被溶解的基底膜的缺损处游出。近来发现肿瘤细胞产生的自分泌移动因子(autoocrine motility factor),如肝细胞生长因子和胸腺素 $\beta 15$ (thymosin $\beta 15$),可介导瘤细胞的移动。基质成分(如胶原、蛋白多糖)的降解产物除了对癌细胞有化学趋向性外,还可以促进血管形成和肿瘤生长。癌细胞穿过基底膜后,重复上述步骤进一步溶解间质性的结缔组织,在间质中移动。到达血管壁时,可以以同样的方式穿过血管的基底膜进入血管(图 5-11,图 5-12)。

2. 血行播散 进入血管的癌细胞能够形成新的转移灶的可能性小于千分之一。单个癌细胞绝大多数被机体的自然杀伤细胞消灭。但是被血小板凝集成团的癌细胞形成的瘤栓不易被消灭,并可与栓塞处的血管内皮细胞粘附,然后以前述机制穿过血管内皮和基底膜,形成新的转移灶(图 5-12)。由于肿瘤的异质化而选择出的高侵袭性的瘤细胞亚克隆,尤其容易形成广泛的血行播散。新近发现一种称为 CD44 的粘附分子可能与血行播散有关。正常 T 细胞表面的 CD44 分子可以通过识别毛细血管后静脉内皮上的透明质酸而回到特定的淋巴组织。而在结肠癌 CD44 的变异型(如 V6)的高表达提示高转移。

血行转移的部位和器官分布,与肿瘤具有对某些器官的特殊亲和性有关。如肺癌易转移到肾上腺和脑;甲状腺癌、肾癌和前列腺癌易转移到骨;乳腺癌常转移到肺、肝、骨、卵巢和肾上腺等。产生这种现象的原因可能有:①这些器官的血管内皮细胞上的配体能与进入血循环的癌细胞表面的粘附分子(如血管细胞粘附分子)特异性结合;②靶器官能够释放某些吸引癌细胞的化学趋化物质(如胰岛素样生长因子 I 和 II)。另外某些组织或器官的环境不适合肿瘤的生长,可能是某些器官少有转移的原因。如横纹肌少有肿瘤转移,可能因为肌肉经常收缩使恶性肿瘤细胞不易停留或肌肉内乳酸含量过高,不利于肿瘤生长。如脾脏虽然血液循环丰富但转移少见,可能与脾脏是免疫器官有关。

3. 肿瘤转移的分子遗传学 目前尚未发现单独的与转移有关的基因。有些编码与浸润有关的蛋白,如上皮粘连素和金属蛋白酶组织抑制物的基因,可视为转移抑制基因。已发现一种肿瘤抑制基因——nm23(nm 为 non-metastasis 之缩写)的表达水平与肿瘤的侵袭和转移能力有关。在小鼠模型中,nm23 高表达者具有低转移性;nm23 表达低 10 倍者伴有高转移。人类的 nm23 基因定位于第 17 号染色体,在侵袭性强的肿瘤中 nm23 基因丢失。临床上对人

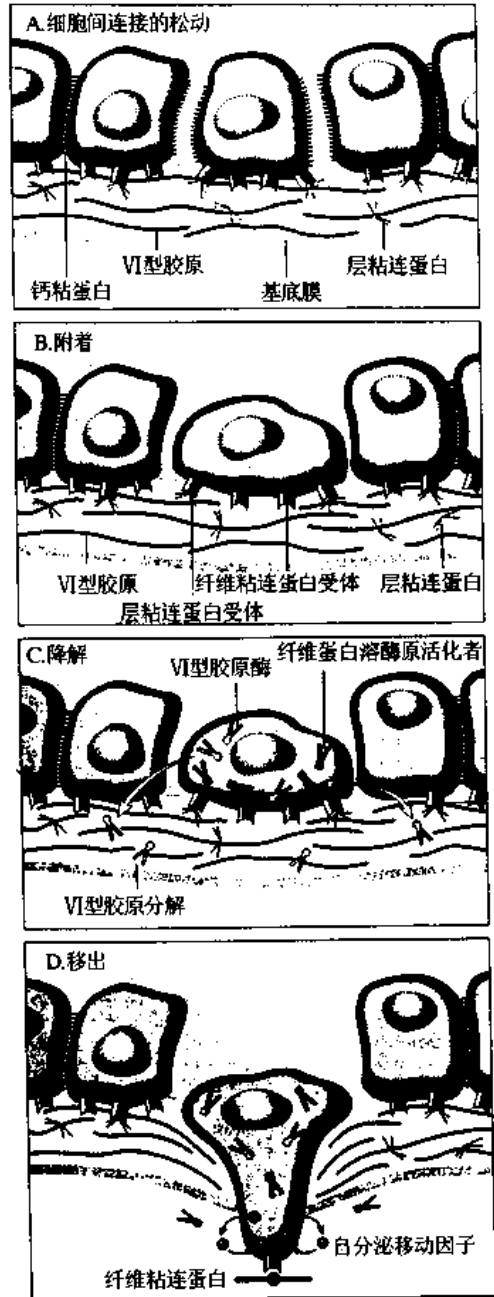


图 5-11 恶性细胞发生局部浸润的机制示意图

A. 上皮粘连素的表达下调导致瘤细胞间的连接松动 B. 瘤细胞通过层粘连蛋白受体与基底膜中的层粘连蛋白结合 C. 瘤细胞分泌的蛋白水解酶(IV型胶原酶、胞浆素原活化者等)分解基底膜成分 D. 瘤细胞通过受体与纤维粘连蛋白的结合,以及自分泌移动因子等的作用,以阿米巴运动穿过基底膜(采自 Robbins Pathologic Bases of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

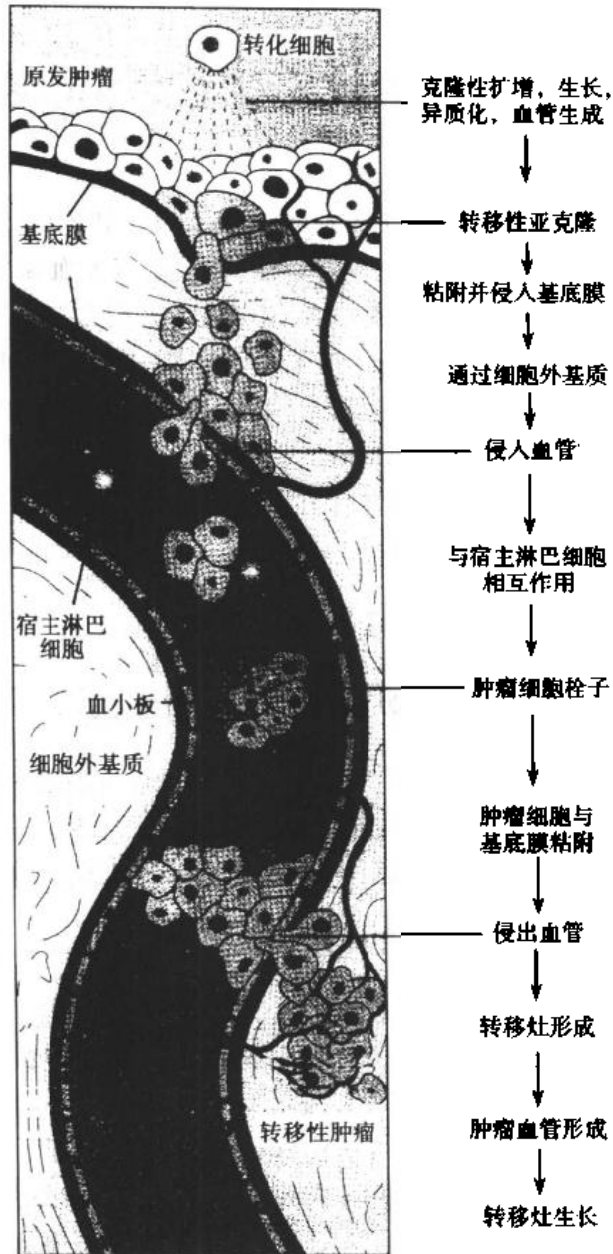


图 5-12 恶性肿瘤局部浸润和血行播散的机制示意图

恶性转化后具有局部浸润能力的肿瘤细胞侵入基底膜和间质性结缔组织, 进入血管, 并形成远处的血行转移灶
(采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

乳腺癌的观察发现, 淋巴结转移少于三个者, nm23 蛋白表达水平高; 而有广泛转移者 nm23 蛋白表达的水平一般均低。

三、肿瘤的分级与分期

肿瘤的分级(grading)和分期(staging)一般都用于恶性肿瘤。恶性肿瘤的分级是根据

其分化程度的高低、异型性的大小及核分裂数的多少来确定恶性程度的级别。近年来较多的人倾向于用简明较易掌握的三级分级法,即Ⅰ级为高分化,属低度恶性;Ⅱ级为中等分化,属中度恶性;Ⅲ级为低分化,属高度恶性。这种分级法虽有其优点,对临床治疗和判断预后也有一定意义,但缺乏定量标准,也不能排除主观因素。因此,如何建立精确的分级标准还待进一步研究。

肿瘤的分期目前有不同的方案,其主要原则是根据原发肿瘤的大小,浸润的深度、范围以及是否累及邻近器官,有无局部和远处淋巴结的转移,有无血源性或其他远处转移等来确定肿瘤发展的分期或早晚。国际上广泛采用 TNM 分期系统。T 指肿瘤的原发灶,随着肿瘤的增大依次用 $T_1 \sim T_4$ 来表示;N 指局部淋巴结受累及,淋巴结未累及时用 N_0 表示,随着淋巴结受累及的程度和范围的扩大,依次用 $N_1 \sim N_3$ 表示;M 指血行转移,无血行转移者用 M_0 表示,有血行转移者用 M_1 或 M_2 表示。

肿瘤的分级和分期对临床医师制定治疗方案和估计预后有一定参考价值,特别是肿瘤的分期更为重要,但必须结合各种恶性肿瘤的生物学特性以及病人的全身情况等综合考虑。

第四节 肿瘤对机体的影响

肿瘤因其良恶性的不同,对机体的影响也有所不同。以下讲述的是中晚期肿瘤的临床表现。早期或者很小的肿瘤,常常无明显的临床表现,有时在病人死后尸体解剖时才被发现,如子宫的小平滑肌瘤和甲状腺的隐匿癌(occult carcinoma)。

一、良性肿瘤

由于良性肿瘤分化较成熟,生长缓慢,停留于局部,无浸润和转移,一般对机体的影响相对较小,主要表现为局部压迫和阻塞症状。其影响的发生主要与其发生部位和继发变化有关。如体表良性瘤除少数可发生局部症状外,一般对机体无重要影响;但若发生在腔道或重要器官,也可引起较为严重的后果,如消化道良性肿瘤(如突入肠腔的平滑肌瘤)可引起肠梗阻或肠套叠;颅内的良性肿瘤(如脑膜瘤、低级别的星形胶质细胞瘤)可压迫脑组织、阻塞脑室系统而引起颅内压升高,出现相应的神经系统症状。良性肿瘤有时可发生继发性改变,亦可对机体带来程度不同的影响。如子宫粘膜下肌瘤常伴有浅表糜烂或溃疡,引起出血和感染。此外,内分泌腺的良性肿瘤则常因能引起某种激素分泌过多而产生全身性影响,如脑垂体前叶的嗜酸性细胞腺瘤(acidophilic adenoma)可引起巨人症(gigantism)或肢端肥大症(acromegaly);胰岛细胞瘤分泌过多的胰岛素,可引起阵发性血糖过低;甲状旁腺腺瘤可以产生过多的甲状旁腺激素,导致纤维囊性骨病。

二、恶性肿瘤

恶性肿瘤由于分化不成熟,生长较迅速,浸润破坏器官的结构和功能,并可发生转移,因而对机体的影响严重。恶性肿瘤除可引起与上述良性瘤相似的局部压迫和阻塞等症状

外,肿瘤压迫、浸润局部神经可引起顽固性疼痛。贫血(anemia)、发热(fever)、体重下降(weight loss)、夜汗(night sweat)、感染(infection)和恶病质(cachexia)等全身症状常见于晚期恶性肿瘤病人。其中发热、体重下降、夜汗在临床称为体质性症状(constitutional symptoms),一旦出现提示预后不良。

恶性肿瘤患者的贫血可因消化道癌性溃疡出血,营养不良,化疗导致的骨髓造血抑制和骨髓造血组织被肿瘤细胞(如白血病细胞)取代等造成。后二者还常常还伴有白细胞减少(leukopenia)和血小板减少(thrombocytopenia)。恶性肿瘤病人的发热可能与肿瘤产生的致热原(如 TNF- α)有关,如霍奇金淋巴瘤患者在早期常有不规则的发热,称为 Elstein-Power fever。晚期恶性肿瘤病人因为肿瘤进展或放化疗引起免疫机能下降,常常并发严重的感染(如肺炎)导致死亡。晚期恶性肿瘤患者还往往因恶病质死亡。恶病质是指机体严重消瘦、无力、贫血和全身衰竭的状态。其发生机制尚未阐明,可能由于进食减少、出血、感染、发热或因肿瘤组织坏死所产生的毒性产物引起机体的代谢紊乱等所致。此外,恶性肿瘤消耗机体大量的营养物质,以及晚期引起的疼痛,影响患者的进食及睡眠等,也是导致恶病质的重要因素。近年来发现巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子(tumor necrotic factor, TNF)可降低食欲和增强分解代谢,与恶病质的发生有一定关系。

一些非内分泌腺肿瘤能产生和分泌激素或激素类物质,如促肾上腺皮质激素(ACTH)、甲状旁腺素(PTH)、胰岛素(insulin)、抗利尿激素(ADH)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、促甲状腺激素(TSH)、生长激素(GH)、降钙素(calcitonin)等,能引起内分泌紊乱而出现相应的临床症状。此类肿瘤称为异位内分泌肿瘤(ectopic endocrine tumor),其所引起的临床症状称为异位内分泌综合征(ectopic endocrine syndrome)。此类肿瘤大多数为恶性肿瘤,其中以癌为多。如小细胞肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌等;也可见于肉瘤,如纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和未分化肉瘤等。例如肺小细胞癌可产生 ACTH,造成类 Cushing 综合征。许多分泌异位激素的恶性肿瘤都有产生两种以上激素的特点。关于异位激素产生的机制至今尚无一致的解释,可能与瘤细胞内基因异常表达有关。此外, APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)系统或称弥散神经内分泌系统(diffuse neuroendocrine system)的肿瘤,如类癌、神经内分泌癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤等,也可产生生物胺或多肽激素,有时也可引起内分泌紊乱。

由于肿瘤的产物(包括异位激素产生)或异常免疫反应(包括交叉免疫、自身免疫和免疫复合物沉着等)或其他不明原因,可引起内分泌、神经、消化、造血、骨关节、肾脏及皮肤等系统发生病变,出现相应的临床表现。这些表现不是由原发肿瘤或转移灶直接引起,而是通过上述原因间接引起,故称为副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome)。前述的异位内分泌综合征属于副肿瘤综合征,此外,血液的高凝状态引起的静脉血栓形成和心内膜炎,痛风(gout)、高血钙和自身免疫性关节炎等也属于此种综合征。认识副肿瘤综合征的意义在于它可能是一些隐匿肿瘤的早期表现,可由此而发现早期肿瘤。其次不要误认为这些系统的症状是由肿瘤转移所致,而放弃对肿瘤的治疗。与之相反,如肿瘤治疗有效,这些综合征可减轻或消失。

第五节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

良性肿瘤和恶性肿瘤在生物学特点和对机体的影响上有明显的不同。良性肿瘤一般对机体影响小,易于治疗,效果好;恶性肿瘤危害较大,治疗措施复杂,效果也不够理想。如果把恶性肿瘤误诊为良性肿瘤,就会延误治疗,或者治疗不彻底造成复发、转移。相反,如把良性肿瘤误诊为恶性肿瘤,由于不必要的治疗,使患者遭受不应有的痛苦、伤害和精神负担。因此,区别良性肿瘤与恶性肿瘤,对于正确的诊断和治疗具有重要的实际意义。对于绝大多数肿瘤,尚未发现特异性的可以区别良、恶性肿瘤的单项形态学或者分子遗传学指标,目前二者的区别仍主要依据病理形态学改变,并结合生物学行为等多项指标。其中最重要的是细胞异型性、浸润与转移。表 5-1 是良性肿瘤与恶性肿瘤的区别要点。

表 5-1 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

	良 性 肿 瘤	恶 性 肿 瘤
组织分化程度	分化好,异型性小,与原有组织的形态相似	分化不好,异型性大,与原有组织的形态差别大
核分裂像	无或稀少,不见病理核分裂像	多见,并可见病理性核分裂像
生长速度	缓慢	较快
生长方式	膨胀性或外生性生长,前者常有包膜形成,与周围组织一般分界清楚,故通常可推动	浸润性或外生性生长,前者无包膜,一般与周围组织分界不清楚,通常不能推动;后者常伴有浸润性生长
继发改变	很少发生坏死、出血	常发生出血、坏死、溃疡形成等
转移	不转移	常有转移
复发	手术切除后很少复发	手术切除等治疗后较多复发
对机体影响	较小,主要为局部压迫或阻塞。如发生在重要器官也可引起严重后果	较大,除压迫、阻塞外,还可以破坏原发处和转移处的组织,引起坏死、出血、合并感染,甚至造成恶病质

必须指出,良性肿瘤与恶性肿瘤间有时并无绝对界限,有些肿瘤的组织形态和生物学行为介于二者之间,称为交界性肿瘤(borderline tumor),如卵巢交界性浆液性乳头状囊腺瘤和交界性粘液性囊腺瘤。此类肿瘤有恶变倾向,在一定的条件下可逐渐向恶性发展,在临床上应加强随访。恶性肿瘤的恶性程度也各不相同,有的较早发生转移,如鼻咽癌;有的转移较晚,如子宫体腺癌;有的几乎不发生转移,如皮肤的基底细胞癌。此外,肿瘤的良恶性也并非一成不变,某些良性肿瘤如不及时治疗,可转变为恶性肿瘤,称为恶变(malignant change),如结肠息肉状腺瘤可恶变为腺癌。而极个别的恶性肿瘤(如黑色素瘤),有时由于机体免疫力加强等原因,可以停止生长甚至完全自然消退。儿童的神经母细胞瘤(neuroblastoma)的瘤细胞有时能发育成为成熟的神经细胞,有时甚至转移灶的瘤细胞也能继续分化成熟,使肿瘤停止生长而自愈。但这种情况必竟是极少数。绝大多数恶性肿瘤不能自然逆转为良性。

第六节 肿瘤的命名与分类

一、肿瘤的命名原则

人体任何部位、任何器官、任何组织几乎都可发生肿瘤,因此肿瘤的种类繁多,命名十分复杂。一般根据其组织来源(分化方向)和生物学行为进行命名。

良性肿瘤在其来源组织名称后加一“瘤”字(英文后缀为-oma),例如来源于纤维结缔组织的良性肿瘤称为纤维瘤(fibroma);来源于腺体和导管上皮的良性肿瘤称为腺瘤(adenoma);含有腺体和纤维两种成分的肿瘤则称为纤维腺瘤(fibroadenoma)。有时还结合肿瘤的形态特点命名,如腺瘤呈乳头状生长并有囊腔形成者称为乳头状囊腺瘤(papillary cystadenoma)。含有一个以上胚层的多种组织的良性肿瘤称为畸胎瘤(teratoma)。

来源于上皮组织的恶性肿瘤统称为癌(carcinoma),命名时在其来源组织名称之后加一“癌”字。如来源于鳞状上皮的恶性肿瘤称为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma);来源于腺体和导管上皮的恶性肿瘤称为腺癌(adenocarcinoma)。由间叶组织(包括纤维结缔组织、脂肪、肌肉、脉管、骨、软骨组织等)发生的恶性肿瘤统称为肉瘤(sarcoma),其命名方式是在来源组织名称之后加“肉瘤”二字,例如纤维肉瘤(fibrosarcoma)、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、骨肉瘤(osteosarcoma)等。有的恶性肿瘤还结合其肉眼特点而命名,如形成乳头状及囊状结构的腺癌,则称为乳头状囊腺癌(papillary cystadenocarcinoma)。如一个肿瘤中既有癌的成分,又有肉瘤的成分,则称癌肉瘤(carcinosarcoma)。

在病理学上癌是指上皮组织来源的恶性肿瘤,通常所谓的癌症(cancer)则泛指所有恶性肿瘤,包括癌、肉瘤和其他特殊命名的恶性肿瘤。

有少数肿瘤不按上述原则命名。来源于幼稚组织的肿瘤称为母细胞瘤(-blastoma),其中大多数为恶性的,如神经母细胞瘤(neuroblastoma)、髓母细胞瘤(medulloblastoma)和肾母细胞瘤(nephroblastoma)等;也有良性者如骨母细胞瘤、软骨母细胞瘤和脂肪母细胞瘤等。有些恶性肿瘤因成分复杂或由于习惯沿袭,则在肿瘤的名称前加“恶性”二字,如恶性畸胎瘤(malignant teratoma)、恶性黑色素瘤(malignant melanoma)、恶性神经鞘瘤(malignant schwannoma)和恶性脑膜瘤(malignant meningioma)等。有些恶性肿瘤冠以人名,如尤文肉瘤(Ewing's sarcoma)和霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma);或按肿瘤细胞的形态命名,如透明细胞肉瘤(clear cell sarcoma)和燕麦细胞癌(oat cell carcinoma)。至于白血病(leukemia)、精原细胞瘤(seminoma)等则是少数采用习惯名称的恶性肿瘤,虽称为“病”或“瘤”,实际上都是恶性肿瘤。在临床上对恶性淋巴瘤和恶性黑色素瘤有时省去恶性二字,并不意味着是良性。瘤病(-omatosis)多用于多发性良性肿瘤,如神经纤维瘤病(neurofibromatosis),或在局部呈广泛弥漫生长的良性肿瘤,如脂肪瘤病(lipomatosis)和血管瘤病(angiomatosis)。

二、肿瘤的分类

肿瘤的分类通常依据其组织来源或者分化方向,如上皮来源的肿瘤,分为大类。每一大类又分为良性与恶性两组。目前全世界统一的肿瘤分类是由世界卫生组织(WHO)制

定的。表 5-2 列举了各组织来源的主要肿瘤分类。

表 5-2 肿瘤分类举例

组织来源	良性肿瘤	恶性肿瘤
一、上皮组织		
鳞状上皮	乳头状瘤	鳞状细胞癌
基底细胞		基底细胞癌
腺上皮	腺瘤	腺癌
	乳头状瘤	乳头状癌
	囊腺瘤	囊腺癌
	多形性腺瘤	恶性多形性腺瘤
移行上皮	乳头状瘤	移行上皮癌
二、间叶组织		
纤维结缔组织	纤维瘤	纤维肉瘤
纤维组织细胞	纤维组织细胞瘤	恶性纤维组织细胞瘤
脂肪组织	脂肪瘤	脂肪肉瘤
平滑肌组织	平滑肌瘤	平滑肌肉瘤
横纹肌组织	横纹肌瘤	横纹肌肉瘤
血管组织	血管瘤	血管肉瘤
淋巴管组织	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
骨组织	骨瘤	骨肉瘤
软骨组织	软骨瘤	软骨肉瘤
滑膜组织	滑膜瘤	滑膜肉瘤
间皮	间皮瘤	恶性间皮瘤
三、淋巴造血组织		
淋巴组织		淋巴瘤
造血组织		各种白血病
四、神经组织		
神经鞘膜组织	神经纤维瘤	神经纤维肉瘤
神经鞘细胞	神经鞘瘤	恶性神经鞘瘤
胶质细胞	胶质细胞瘤	恶性胶质细胞瘤
原始神经细胞		髓母细胞瘤
脑膜组织	脑膜瘤	恶性脑膜瘤
交感神经节	节细胞神经瘤	神经母细胞瘤
五、其他肿瘤		
黑色素细胞	色素痣	黑色素瘤
胎盘滋养叶细胞	葡萄胎	绒毛膜上皮癌, 恶性葡萄胎
生殖细胞		精原细胞瘤
		无性细胞瘤
		胚胎性癌
性腺或胚胎剩件		
中全能细胞	畸胎瘤	恶性畸胎瘤

第七节 常见肿瘤的举例

一、上皮性肿瘤

上皮组织(包括覆盖上皮、腺体和导管上皮等)发生的肿瘤最为常见,其中恶性上皮组织肿瘤(癌)对人类的危害最大,人体的恶性肿瘤大部分来源于上皮组织。

(一) 良性上皮组织肿瘤

1. 乳头状瘤(papilloma) 由非腺体和非分泌性的覆盖上皮,如鳞状上皮或移行上皮发生的良性肿瘤。肿瘤向表面呈外生性生长,形成许多手指样或乳头状突起,并可呈菜花状或绒毛状外观。肿瘤的根部常变细成蒂与正常组织相连。镜下,每一乳头由具有血管的分支状结缔组织间质构成其轴心,其表面覆盖增生的鳞状上皮或者移行上皮(彩图 5-7)。鳞状细胞乳头状瘤临床常见于外阴、鼻腔、喉等处。其发生可能和人类乳头状瘤病毒的感染有关。外耳道、阴茎等处的鳞状细胞乳头状瘤较易发生恶变而形成鳞状细胞癌。移行细胞乳头状瘤可见于膀胱、输尿管和肾盂。膀胱的移行细胞乳头状瘤更容易恶变,有的学者认为膀胱没有良性的乳头状瘤,将其称为膀胱移行细胞乳头状癌 0 级。

2. 腺瘤(adenoma) 是由腺体、导管或分泌上皮发生的良性肿瘤,多见于甲状腺、卵巢、乳腺、涎腺和肠等处。粘膜腺的腺瘤多呈息肉状(图 5-13),腺器官内的腺瘤则多呈结节状,且常有包膜,与周围正常组织分界清楚。腺瘤的腺体与其起源腺体不仅在形态上相似,而且常具有一定的分泌功能,但排列结构不同。由于腺器官内腺瘤无导管形成,故其分泌物不易排出,常形成囊腺瘤。

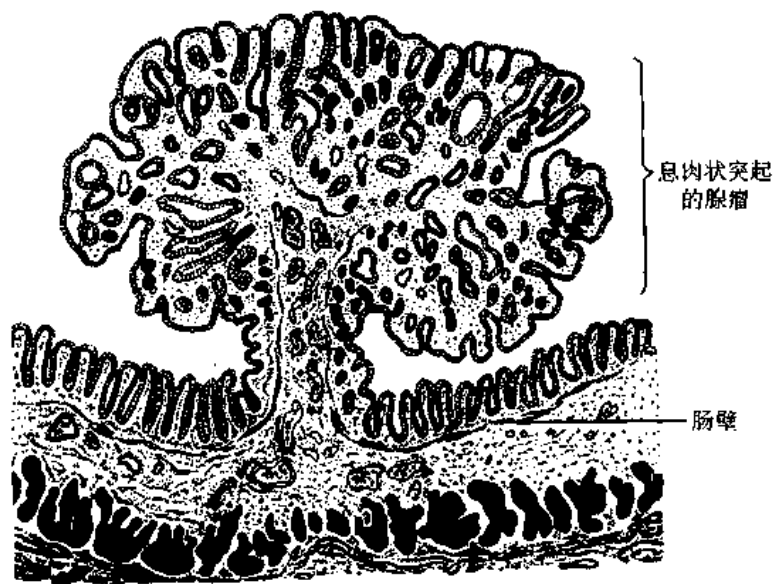


图 5-13 肠的息肉状腺瘤示意图

根据腺瘤的组成成分或形态特点,又可将其分为囊腺瘤、纤维腺瘤、多形性腺瘤和息肉状腺瘤等类型。

(1) 囊腺瘤(cystadenoma):是由于腺瘤组织中的腺体分泌物淤积,腺腔逐渐扩大并互

相融合的结果,肉眼上可见到大小不等的囊腔,因而得名。囊腺瘤常发生于卵巢,亦偶见于甲状腺及胰腺。卵巢囊腺瘤主要有两种类型:一种为腺上皮向囊腔内呈乳头状生长,并分泌浆液,故称为浆液性乳头状囊腺瘤(serous papillary cystadenoma)(图 11-22);另一种分泌粘液,常为多房性,囊壁多光滑,少有乳头状增生,称为粘液性囊腺瘤(mucinous cystadenoma)(彩图 5-8)。其中浆液性乳头状囊腺瘤较易发生恶变,转化为浆液性囊腺癌(serous cystadenocarcinoma)。

(2)纤维腺瘤(fibroadenoma):常发生于女性乳腺,是乳腺常见的良性肿瘤。镜下见乳腺导管扩张,上皮增生。乳腺的纤维间质增生明显并有粘液样变,常突入导管内。以前认为纤维腺瘤的腺体和间质共同构成肿瘤的实质,近来证明,增生的间质才是肿瘤的实质。

(3)多形性腺瘤(pleomorphic adenoma):由腺组织、粘液样及软骨样组织等多种成分混合组成。常发生于涎腺,特别常见于腮腺,过去曾称之为混合瘤(参见多种组织来源的肿瘤一节)。目前一般认为此瘤是由腮腺闰管上皮细胞和肌上皮细胞发生的一种腺瘤。由于分散的肌上皮细胞之间可出现粘液样基质,并可化生为软骨样组织,从而构成多形性特点。本瘤生长缓慢,但切除后较易复发,少数可以恶性变为恶性混合瘤。

(4)息肉状腺瘤(polypous adenoma):又称腺瘤性息肉。发生于粘膜,呈息肉状,有蒂与粘膜相连,多见于直、结肠(图 5-13),特别是表面呈乳头状或绒毛状者恶变率较高。结肠多发性腺瘤性息肉病常有家族遗传性,不但癌变率很高,并易早期发生癌变。

(二) 恶性上皮组织肿瘤

由上皮发生的恶性肿瘤统称为癌,多见于 40 岁以上的人群,是人类最常见的一类恶性肿瘤。癌常以浸润性生长为主,故与周围组织分界不清。发生在皮肤、粘膜表面者外观上常呈息肉状、蕈伞状或菜花状,表面常有坏死及溃疡形成;发生在器官内的常为不规则的结节状,呈树根状或蟹足状向周围组织浸润,质地较硬,无包膜。切面常为灰白色,较干燥。镜下,癌细胞可呈腺状、巢状或条索状排列,与间质分界清楚。少数分化低的癌在间质内呈弥漫性浸润生长,与间质分界不清。网状纤维染色可见网状纤维出现在癌巢的周围而不见于癌细胞之间。免疫组织化学染色癌细胞表达上皮标记如细胞角蛋白等。以上特点可帮助与间叶来源的恶性肿瘤——肉瘤鉴别(表 5-3)。

癌的常见类型有以下几种:

1. 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma) 简称鳞癌,常发生在身体原有鳞状上皮覆盖的部位,如皮肤、口腔、唇、子宫颈、阴道、食管、喉、阴茎等处。有些部位如支气管、胆囊、肾盂等处,正常时虽不是由鳞状上皮覆盖,但可以通过鳞状上皮化生发生鳞状细胞癌。鳞癌肉眼上常呈菜花状,也可坏死脱落而形成溃疡。癌组织也同时向深层作浸润性生长。镜下在分化好的鳞状细胞癌的癌巢中,细胞间可见到细胞间桥,在癌巢的中央可出现层状的角化物,称为角化珠(keratin pearl)或癌珠(彩图 5-9)。分化较差的鳞状细胞癌无角化珠形成,甚至也无细胞间桥,瘤细胞呈明显的异型性并见较多的核分裂像。

2. 基底细胞癌(basal cell carcinoma) 多见于老年人面部如眼睑、颊及鼻翼等处,由该处表皮原始上皮芽或基底细胞发生。癌巢主要由浓染的基底细胞样的癌细胞构成。本癌生长缓慢,表面常形成溃疡,并可浸润破坏深层组织,但几乎不发生转移,对放射治疗很敏感,临床上呈低度恶性的经过。

3. 移行细胞癌(transitional cell carcinoma) 来自膀胱或肾盂等处的移行上皮,常呈乳头状,多发性,可溃破形成溃疡或广泛浸润深层组织。镜下,癌细胞似移行上皮,呈多层排列,异型性明显(见图 11-21,22,23)。

4. 腺癌(adenocarcinoma) 是从腺体、导管或分泌上皮发生的恶性肿瘤。根据其形态结构和分化程度,可分为分化比较好的,具有腺体结构的管状腺癌、分化比较低的,形成实体癌巢的实性癌和分泌粘液较多的粘液癌。

(1)管状腺癌(tubular adenocarcinoma):较多见于胃、肠、甲状腺、胆囊、子宫体等处。癌细胞形成大小不等、形状不一、排列不规则的腺样结构,细胞常不规则地排列成多层,核大小不一,核分裂像多见(彩图 5-1)。当腺癌伴有大量乳头状结构时称为乳头状腺癌;腺腔高度扩张呈囊状的腺癌称为囊腺癌;伴乳头状生长的囊腺癌称为乳头状囊腺癌。

(2)实性癌(solid carcinoma);或称单纯癌(carcinoma simplex),属低分化的腺癌,恶性程度较高,多发生于乳腺,少数可发生于胃及甲状腺。癌巢为实体性,无腺腔样结构,癌细胞异型性高,核分裂像多见。有的乳腺癌癌巢小而少,间质结缔组织多,质地硬,称为硬癌(scirrhous carcinoma)(图 5-2)。有的则癌巢较大较多,间质结缔组织相对较少,并伴有较丰富的淋巴细胞浸润。质软如脑髓,称为髓样癌(medullary carcinoma)。

(3)粘液癌(mucoïd carcinoma):又称为胶样癌(colloid carcinoma)。常见于胃和大肠。镜下见粘液聚积在癌细胞内,将核挤向一侧,使该细胞呈印戒状,故称为印戒细胞(signet-ring cell)。粘液也可堆积在腺腔内,并可由于腺体的崩解而形成粘液湖。此时,往往可见小堆或散在印戒状癌细胞漂浮其中。肉眼观,癌组织呈灰白色,湿润,半透明如胶冻样,胶样癌因而得名。当印戒细胞为主要成分呈广泛浸润时则称印戒细胞癌(彩图 5-10)。印戒细胞癌早期则可有广泛的浸润和转移,预后不佳。

(三) 癌前病变、非典型性增生及原位癌

早期识别癌前病变、非典型性增生及原位癌是防止肿瘤发生发展及早期诊断和治疗的重要环节。

1. 癌前病变(precancerous lesions) 癌前病变是指某些具有癌变潜在可能性的病变,如长期存在即有可能转变为癌。因此,早期发现与及时治愈癌前病变,对肿瘤的预防具有重要的实际意义。癌前病变可分为遗传性和获得性两类。常见的癌前病变有以下几种:

(1)粘膜白斑(leukoplakia):常发生在口腔、外阴、子宫颈、食道和阴茎等处。主要病理改变是粘膜的鳞状上皮过度增生和过度角化,并出现一定的异型性。肉眼上呈白色斑块,故称白斑。如长期不愈就有可能转变为鳞状细胞癌。

(2)慢性宫颈炎和宫颈糜烂(chronic cervicitis and cervical erosion):是已婚妇女常见的疾患。在慢性宫颈炎等因素影响下,子宫颈阴道部的鳞状上皮可发生坏死、脱落,被来自子宫颈管内膜的单层柱状上皮所取代。由于所覆盖的单层柱状上皮很薄,使上皮血管容易暴露而呈红色,使该处呈粉红色或鲜红色,好象发生了粘膜上皮的缺损,称为宫颈糜烂。但实际上为假性糜烂,因为先前损伤的上皮已被子宫颈管内膜上皮外移取代了子宫颈阴道部的鳞状上皮。随后,又可被化生的鳞状上皮所替代,称为糜烂愈合。如果上述过程反复进行,则少数病例可通过非典型增生进展为子宫颈鳞状细胞癌。现已清楚,慢性宫颈炎和宫颈糜烂和人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus,HPV)的感染

有密切关系。

(3) 乳腺增生性纤维囊性变 (proliferative fibrocystic change of the breast): 由内分泌失调引起, 常见于 40 岁左右的妇女, 主要表现为乳腺小叶导管和腺泡上皮细胞的增生、大汗腺化生及导管囊性扩张, 间质纤维组织也有增生。伴有导管内乳头状增生者较易发生癌变。

(4) 结肠、直肠的息肉状腺瘤: 较为常见, 可以单发或多发, 均可发生癌变 (尤其是绒毛状腺瘤)。多发性者常有家族史, 属于遗传性癌前病变, 100% 的病人在 50 岁前发生癌变。

(5) 慢性萎缩性胃炎及胃溃疡 (chronic atrophic gastritis and gastric ulcer): 慢性萎缩性胃炎时, 胃粘膜腺体可有肠上皮化生, 这种肠上皮化生可以通过非典型增生进展为胃癌, 其发生率不到 1%。慢性胃溃疡时溃疡边缘的粘膜因受刺激而不断增生, 也可能转变为癌, 其癌变率大约为 1%。另外, 近年发现胃的慢性幽门螺杆菌性胃炎, 可能与胃的粘膜相关淋巴组织来源的 B 细胞性淋巴瘤的发生有关。

(6) 慢性溃疡性结肠炎 (chronic ulcerative colitis): 在反复溃疡和粘膜增生的基础上可发生结肠腺癌。

(7) 皮肤慢性溃疡 (chronic skin ulcer): 经久不愈的皮肤溃疡和瘻管, 特别是小腿的慢性溃疡, 由于长期慢性刺激, 表皮鳞状上皮增生, 有的可发生癌变。

(8) 肝硬化 (cirrhosis of the liver): 由乙型慢性病毒性肝炎所致的肝硬化病人, 相当一部分进展为肝细胞性肝癌。

必须指出, 癌的形成往往经历一个漫长逐渐演进的过程, 平均为 15~20 年, 并非所有癌前病变都必然转变为癌。而且大多数的癌目前并未发现明确的癌前病变。至于肉瘤的“肉瘤前病变”目前更知之甚少。

2. 非典型性增生 (dysplasia, atypical hyperplasia) 是癌前病变的形态学改变。指增生上皮细胞出现一定程度的异型性, 但还不足以诊断为癌。镜下表现为增生的细胞层次增多, 排列紊乱, 极向消失。细胞大小不一, 形态多样, 核大而浓染, 核浆比例增大, 核分裂可增多, 但多属正常核分裂像。非典型增生多发生于皮肤或粘膜表面被复的鳞状上皮, 也可发生于腺上皮。对于发生在鳞状上皮的非典型增生, 根据其异型性程度和(或)累及范围可分为轻、中、重三级。轻度和中度的非典型性增生(分别累及上皮层下部的 1/3 和 2/3), 在病因消除后可恢复正常。而累及上皮 2/3 以上尚未达到全层的重度非典型性增生则很难逆转, 常转变为癌。前述癌前病变多通过非典型增生而发生癌变。近年来提出的上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia) 的概念, 将轻度、中度和重度非典型增生分别称为上皮内瘤变的 I、II 和 III 级 (参见图 12-1 至图 12-3), 并将原位癌也列入上皮内瘤变 III 级内。

3. 原位癌 (carcinoma in situ) 指粘膜鳞状上皮层内或皮肤表皮层内的重度非典型增生已累及上皮的全层 (上皮内瘤变 III 级), 但尚未突破基底膜而向下浸润生长者 (参见图 12-4)。例如子宫颈、食管及皮肤的原位癌。此外, 当乳腺小叶腺泡发生癌变而尚未突破基底膜者, 亦可称为小叶原位癌。原位癌是一种早期癌, 如果早期发现和积极治疗, 可防止其发展为浸润性癌。

二、间叶组织肿瘤

(一) 良性间叶组织肿瘤

这类肿瘤的分化成熟程度高,其组织结构、细胞形态、硬度及颜色等均与其来源的正常组织相似。肿瘤呈膨胀性生长,生长慢,一般都具有包膜。其中比较常见的类型有:

1. 纤维瘤(fibroma) 瘤组织内的胶原纤维排成束状,互相编织,纤维间含有细长的纤维细胞。外观呈结节状,与周围组织分界明显,有包膜。切面灰白色,可见编织状的条纹,质地韧硬,常见于四肢及躯干的皮下。此瘤生长缓慢,手术摘除后不再复发。

2. 脂肪瘤(lipoma) 常见于背、肩、颈及四肢近端的皮下组织。外观为扁圆形或分叶状,有包膜,质地柔软,色淡黄,有正常的脂肪组织的油腻感。肿瘤大小不一,直径由数厘米至儿头大或更大,常为单发性,亦可为多发性(脂肪瘤病, lipomatosis)。镜下见肿瘤由分化成熟的脂肪构成,呈大小不规则的分叶,并有不均等的纤维组织间隔。与正常脂肪组织的区别主要在于有薄的包膜。脂肪瘤一般无明显症状,但也有引起局部疼痛者。很少恶变,手术易切除。

3. 脉管瘤 分为血管瘤(hemangioma)及淋巴管瘤(lymphangioma)两类,其中血管瘤最为常见,多为先天性,常见于儿童的头面部皮肤。内脏血管瘤以肝脏最多见。发生于肢体软组织的弥漫性海绵状血管瘤可引起肢体增大。在一种罕见的常染色体显性遗传病, von Hippel-Lindau 病,多发性血管瘤可见于小脑、脑干、视网膜等处,并可伴有其他的内脏肿瘤。病理学上血管瘤分为海绵状血管瘤(由扩张的血窦构成)、毛细血管瘤(由增生的毛细血管构成,图 5-14)及混合型血管瘤(即二种改变并存)三种。海绵状血管瘤肉眼观为地图状边界清楚的无包膜紫红色病损,呈浸润性生长。在皮肤或粘膜可呈突起的鲜红肿块,或呈暗红或紫红色斑,压之退色。血管瘤一般随身体的发育而长大,成年后即停止发展,甚至可以自然消退。

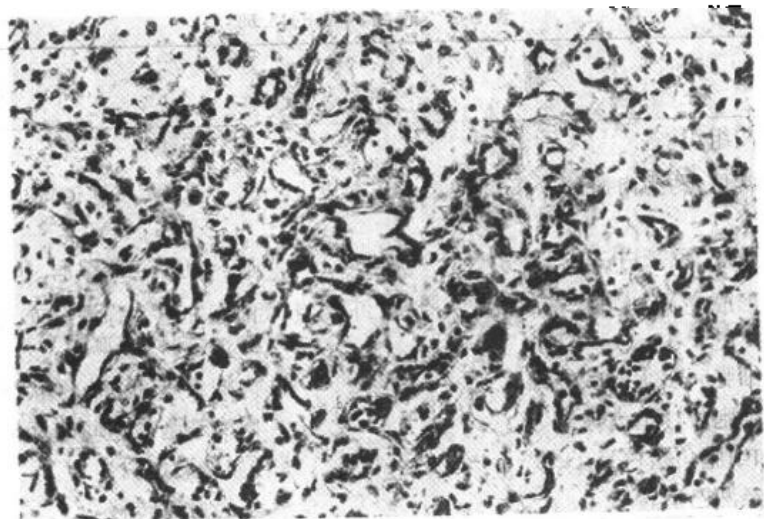


图 5-14 毛细血管瘤
瘤组织由大量增生的毛细血管构成,部分毛细血管腔内可见红细胞

淋巴管瘤由增生的淋巴管构成,内含淋巴液。淋巴管可呈囊性扩大并互相融合,内含

大量淋巴液,称为囊状水瘤(cystic hydroma),此瘤多见于小儿颈部。

4. 平滑肌瘤(leiomyoma) 最多见于子宫,其次为胃肠道。瘤组织由形态比较一致的梭形平滑肌细胞构成。细胞排列成束状,互相编织,核呈长杆状,两端钝圆,同一束内的细胞核有时排列成栅状,核分裂像少见。

5. 骨瘤(osteoma) 好发于头面骨及颌骨,也可累及四肢骨,形成局部隆起。镜下见主要由成熟的骨质组成,但失去正常骨质的结构和排列方向。骨瘤发生在颅骨内板者,可凸向颅腔,引起颅神经压迫症状。发生于眼眶、鼻窦或颌骨者可引起相应部位压迫症状。

6. 软骨瘤(chondroma) 自骨膜发生并向外突起者,称外生性软骨瘤。发生于手足短骨和四肢长骨等骨干的骨髓腔内者称为内生性软骨瘤。肉眼观前者自骨表面突起,常分叶;后者使骨膨胀,外有薄骨壳。切面呈淡蓝色或银白色,半透明,可有钙化或囊性变。镜下见瘤组织由成熟的透明软骨组成,呈不规则分叶状,每一小叶由疏松的纤维血管间质包绕。肿瘤位于盆骨、胸骨、肋骨、四肢长骨或椎骨时易恶变;发生在指(趾)骨者极少恶变。

(二) 恶性间叶组织肿瘤

恶性间叶组织肿瘤统称为肉瘤。肉瘤比癌少见,但多发生于青少年。肉眼观呈结节状或分叶状。由于其生长较快,除浸润性生长外,也可挤压周围组织形成假包膜。肉瘤体积常较大,质软,切面多呈灰红色或灰白色,质地嫩,湿润,呈鱼肉状,故称肉瘤。肉瘤易发生出血、坏死、囊性变等继发性改变。镜下,肉瘤细胞大多弥漫分布,不形成细胞巢,与间质分界不清,网状纤维染色可见肉瘤细胞间存在网状纤维。肿瘤间质的结缔组织少,但血管较丰富,故肉瘤多先由血道转移。免疫组织化学染色肉瘤细胞表达间叶组织的标记如波形蛋白等。上述特点与癌有所不同(表 5-3)。区分癌与肉瘤,对肿瘤的病理诊断和治疗均有实际意义。

表 5-3 癌与肉瘤的区别

	癌	肉 瘤
组织来源	上皮组织	间叶组织
发病率	较常见,约为肉瘤的 9 倍,多见于 40 岁以上成人	较少见,大多见于青少年
大体特点	质较硬、色灰白、较干燥	质软、色灰红、湿润、鱼肉状
组织学特点	多形成癌巢,实质与间质分界清楚,纤维组织常有增生	肉瘤细胞多弥漫分布,实质与间质分界不清,间质内血管丰富,纤维组织少
网状纤维	癌细胞间多无网状纤维	肉瘤细胞间多有网状纤维
免疫组织	癌细胞表达上皮标记	肉瘤细胞表达间叶标记
化学	(如细胞角蛋白)	(如波形蛋白)
转移	多经淋巴道转移	多经血道转移

常见的肉瘤有以下几种:

1. 纤维肉瘤(fibrosarcoma) 是纤维组织来源的肉瘤,其发生部位与纤维瘤相似,以四肢皮下组织为多见。分化好的纤维肉瘤瘤细胞多呈梭形,异型性小,与纤维瘤有些相

似;分化差的纤维肉瘤则有明显的异型性(图 5-15)。纤维肉瘤分化好者生长慢,转移及复发较少见;分化差者生长快,易发生转移,切除后易复发。

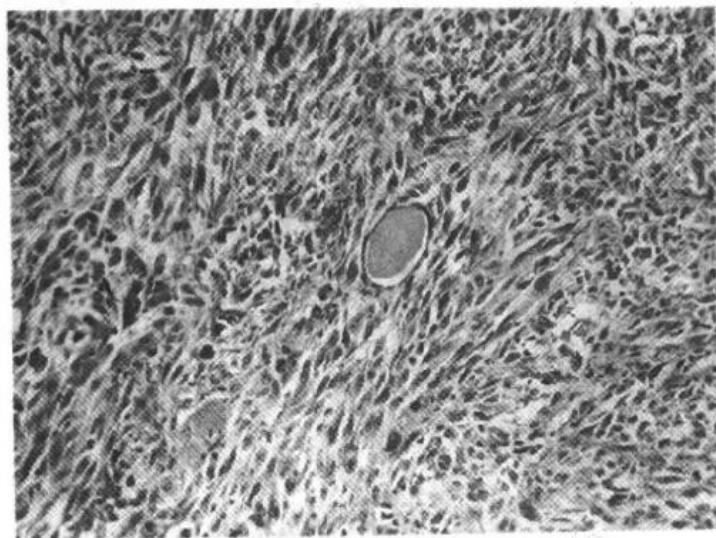


图 5-15 纤维肉瘤
瘤细胞呈梭形,体积较大,核分裂像较多,具有明显的异型性

2. 脂肪肉瘤(liposarcoma) 为肉瘤中较常见的一种类型。多见于 40 岁以上成人,发生于腹膜后及大腿的软组织深部。肉眼观,大多数肿瘤呈结节状或分叶状,黄红色有油腻感,类似脂肪瘤,有时可呈粘液样,或鱼肉样。瘤细胞形态多种多样,可见分化差的星形、梭形、小圆形或呈明显异型性和多形性的脂肪母细胞,胞浆内可见数量和大小不等的脂滴空泡(图 5-16)。也可见分化成熟的脂肪细胞。以分化成熟的脂肪细胞为主时,称为分化成熟型脂肪肉瘤;间质有明显粘液变性和大量毛细血管网形成者,称为粘液样型脂肪肉瘤;当分化差的小圆形脂肪母细胞为主时,称为圆形细胞型脂肪肉瘤;当多形性脂肪母细胞为主时,称为多形性脂肪肉瘤。后二者恶性程度高,易复发和转移。

3. 横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma) 是儿童中除白血病外最常见的恶性肿瘤。主要见于 10 岁以下的婴幼儿和儿童,少见于青少年和成人。儿童的横纹肌肉瘤好发于鼻腔、眼眶、泌尿生殖道等腔道器官,成人见于头颈部及腹膜后,偶可见于四肢。肿瘤由不同分化阶段的横纹肌母细胞组成。分化较高者红染的胞浆内可见纵纹和横纹,用磷钨酸苏木素染色更显而易见。根据瘤细胞的分化程度、排列结构和大体特点可分为细胞分化程度很低的胚胎性横纹肌肉瘤(包括葡萄状肉瘤)、瘤细胞排列成腺泡状的腺泡状横纹肌肉瘤、以及瘤细胞呈形态多样的多形性横纹肌肉瘤(彩图 5-2)三种类型。各型横纹肌肉瘤恶性程度均很高,生长迅速,易早期发生血道转移,如不及时诊断治疗,预后极差,约 90% 以上在五年内死亡。

4. 平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma) 较多见于子宫及胃肠,偶可见于腹膜后、肠系膜、大网膜及皮下软组织。患者多为中老年人。平滑肌肉瘤的瘤细胞有轻重不等异型性,核分裂像的多少对判断其恶性程度有重要意义。恶性程度高者,手术后易复发,可发生血道转移至肺、肝及其他器官。近来的研究证实,发生在胃肠道的平滑肌瘤和平滑肌肉瘤,实际上多数来源于胃肠道的 Cajal 间质细胞(一种具有起搏功能的与胃肠道蠕动有关的细

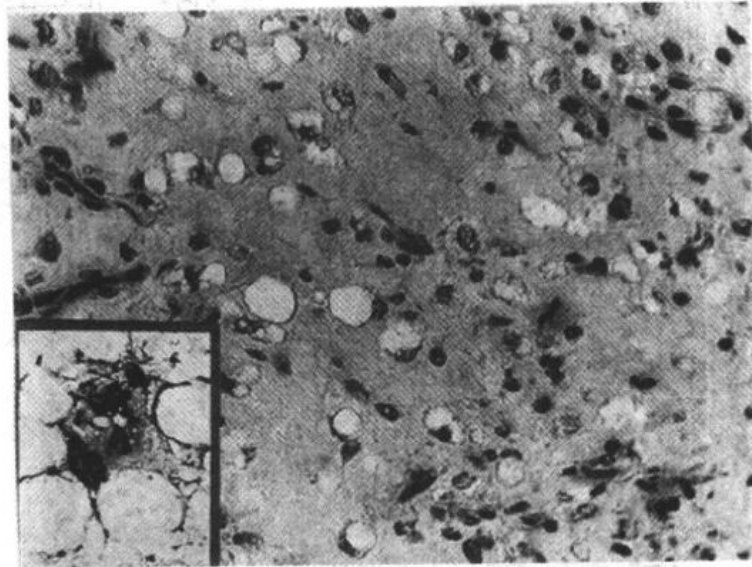


图 5-16 脂肪肉瘤

瘤细胞较为分散,胞浆内含有大小不等的空泡。瘤细胞间有多量粘液样基质(图中呈灰色),并见瘤巨细胞;左下方图为放大的肿瘤性脂肪母细胞

胞),称为胃肠道间质细胞肿瘤(stroma cell tumor of the gastrointestinal tract)。

5. 血管肉瘤(hemangiosarcoma) 血管肉瘤起源于血管内皮细胞,可发生于各器官和软组织,发生于软组织者多见于皮肤,尤以头面部为多见。肿瘤多隆起于皮肤表面,呈丘疹或结节状,暗红或灰白色。肿瘤内部易有坏死出血。有扩张的血管时,切面可呈海绵状。镜下,分化较好者,瘤组织内血管腔明显,大小不一,形状不规则。被覆血管腔的内皮细胞大多有不同程度的异型性,可见核分裂像。分化差的血管肉瘤,细胞常呈片团状增生,形成血管腔不明显、不典型或仅呈裂隙状。瘤细胞异型性明显,核分裂像多见。血管肉瘤的恶性程度一般较高,常转移至局部淋巴结、肝、肺和骨等处。

6. Kaposi 肉瘤 为可能来源于血管内皮细胞或原始间叶细胞的梭形细胞肉瘤。有经典型(罕见于老年白人)、地方型(见于南非黑人)和流行型(常见于免疫抑制,尤其是艾滋病患者)。可能与病毒(HIV 和人类疱疹病毒 8, human herpesvirus 8, HHV-8)感染有关。各型的病理学改变相似。Kaposi 肉瘤多发生于脚部和下肢皮肤,初期为红色或紫色斑块,镜下见皮下组织中血管增多,呈不规则扩张,内皮细胞肿胀,出血、淋巴细胞浸润等,并无明显的异型性。中期为高出皮肤的紫黑色斑块,镜下见血管周围出现梭形细胞,偶见核分裂像。晚期斑块进展为紫黑色结节,镜下见成片异型性大的梭形细胞之间有原始的血管腔和红细胞,类似血管肉瘤。地方型和流行型的病人此期常有淋巴结和内脏的转移,一般在 2~5 年内死亡。

7. 骨肉瘤(osteosarcoma) 骨肉瘤起源于骨母细胞,为最常见的骨恶性肿瘤。常见于青少年。好发于四肢长骨,尤其是股骨下端和胫骨上端。肉眼观肿瘤位于长骨干骺端,呈梭形膨大,切面灰白色鱼肉状,常见出血坏死,侵犯破坏骨皮质。其表面的骨外膜常被掀起,肿瘤上下两端可见骨皮质和掀起的骨外膜之间形成三角形隆起,是由骨外膜产生的新生骨(彩图 5-11)。在 X 线上称为 Codman 三角。此外,由于骨膜被掀起,在骨外膜和骨皮

质之间可形成与骨表面垂直的放射状反应性新生骨小梁。在 X 线上表现为日光放射状阴影,这种现象与上述的 Codman 三角对骨肉瘤的诊断具有特征性。镜下见肿瘤由明显异型性的梭形或多边形肉瘤细胞组成,瘤细胞可直接形成肿瘤性骨样组织或骨组织(tumor bone)是诊断骨肉瘤的最重要的组织学证据。骨肉瘤内还可见软骨肉瘤和纤维肉瘤样成分。骨肉瘤呈高度恶性,生长迅速,常在发现时已经有血行转移至肺。

8. 软骨肉瘤(chondrosarcoma) 软骨肉瘤是从软骨母细胞发生的原发性恶性肿瘤。其发病率仅次于骨肉瘤。年龄多在 40~70 岁。发病部位多见于盆骨,也可发生在股骨、胫骨等长骨和肩胛骨等处。肉眼观,肿瘤位于骨髓腔内,呈灰白色、半透明的分叶状肿块,其中可见黄色的钙化和骨化灶(彩图 5-12)。镜下见软骨基质中散布有异型性的软骨细胞,表现为核大深染,核仁明显,核分裂像多见,出现较多的双核、巨核和多核瘤巨细胞。软骨肉瘤一般比骨肉瘤生长慢,转移也较晚。血道可转移至肺、肝、肾及脑等处。软骨肉瘤中如有骨肉瘤成分,则应归入骨肉瘤,因其预后较软骨肉瘤差。

三、神经外胚叶源性肿瘤

由神经外胚叶起源的肿瘤可分为中枢神经系统肿瘤、周围神经系统肿瘤、能分泌多肽激素及胺的 APUD(amine precursor uptake decarboxylation)系统来源的肿瘤、视网膜母细胞瘤、色素痣和黑色素瘤等。现仅将后三者分述如下,其余见各论中有关章节。

(一) 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)是来源于视网膜胚基的恶性肿瘤。绝大多数发生在 3 岁以内的婴幼儿,6 岁以上罕见。7%在出生时即已存在。此瘤是一种常染色体显性遗传疾病,并有家族史。大多数发生在一侧眼内,但亦可在双眼发生。肉眼观肿瘤为灰白色或黄色的结节状肿物,切面有明显的出血及坏死,并可见钙化点。肿瘤最初在视网膜上生长,以后向周围浸润性生长。向前可侵入玻璃体,进而可破坏眼球而侵入眶内;向后可侵入视神经乳头,并可侵及视神经向眼球后和颅内蔓延。镜下见肿瘤由小圆细胞构成,常只见核而胞浆不明显。核圆形、深染,核分裂像多见。有的瘤细胞围绕一空腔作放射状排列,形成菊形团。转移一般不常见,如发生转移,多血行转移至骨、肝、肺、肾等处。淋巴道转移只在眼眶软组织被累及时才发生,多转移到耳前及颈淋巴结。预后一般不好,多在发病后一年半左右死亡。少数可自发性消退。

(二) 色素痣与黑色素瘤

1. 皮肤色素痣(pigmented nevus) 来源于表皮基底层的黑色素细胞,为良性错构瘤性畸形的增生性病变,但有的可恶变成黑色素瘤。根据其在皮肤组织内发生部位的不同,可分为交界痣(即痣细胞在表皮和真皮的交界处生长,形成多个细胞集团,此型痣较易恶变为黑色素瘤),皮内痣(是最常见的一种,痣细胞在真皮内呈巢状或条索状排列)和混合痣(即同时有交界痣和皮内痣的改变)三种。

2. 黑色素瘤(melanoma) 又称为恶性黑色素瘤,是一种能产生黑色素的高度恶性肿瘤。大多数见于 30 岁以上成人,发生于皮肤者以足底部和外阴及肛门周围多见,可以一开始即为恶性,但通常由交界痣恶变而来。凡黑痣色素加深、体积增大、生长加快或溃破、发炎和出血等是恶变的象征。此瘤也可发生于粘膜和内脏。黑色素瘤的组织结构呈多样

性,瘤细胞可呈巢状、条索状或腺泡样排列。瘤细胞可呈多边形或梭形,核大,常有粗大的嗜酸性核仁,胞浆内可有黑色素颗粒。也有胞浆内没有黑色素颗粒的黑色素瘤,称为无黑色素性黑色素瘤,但免疫组织化学染色 HMB-45 为阳性可以帮助诊断。电镜下,则可见其胞浆内含有少数典型的黑色素小体(melanosome)或前黑色素小体(premelanosome),有助于诊断。黑色素瘤的预后大多很差,晚期可有淋巴道及血道转移。因此,早期诊断和及时治疗十分重要。

四、多种组织构成的肿瘤

有的肿瘤实质由来源于一个或者一个以上胚层的两种或两种以上的不同类型的组织构成,称为混合瘤(mixed tumor)。最复杂的混合瘤是畸胎瘤,由一个以上胚层的各种类型的组织混杂在一起构成,有如一个畸形的胎儿。肾胚胎瘤也是成分比较多样的一种肿瘤。癌肉瘤也为混合瘤之一。

(一) 畸胎瘤(teratoma)

畸胎瘤来源于性腺或胚胎残存中的全能细胞,往往含有两个以上胚层的多种多样组织成分,排列结构错乱。根据其外观又可分为囊性及实性两种;根据其组织分化成熟程度不同,又可分为皮样囊肿(dermoid cyst)、良性畸胎瘤和未成熟畸胎瘤(恶性畸胎瘤)。畸胎瘤最常发生于卵巢和睾丸。偶可见于纵隔、骶尾部、腹膜后、松果体等中线部位(详见第十一章卵巢生殖细胞肿瘤)。

(二) 肾胚胎瘤(embryonic tumor of kidney)

也称肾母细胞瘤(nephroblastoma)或 Wilms 瘤。由肾内残留的胚基组织而来,多见于 5 岁以下儿童。肿瘤成分多样,镜下见胚基细胞呈集团状排列,形成幼稚的肾小球或肾小管样结构,间质中可见疏松的粘液样组织,有时还可见到横纹肌、软骨、骨或脂肪组织(详见第十章泌尿系统疾病)。

(三) 癌肉瘤(carcinosarcoma)

同一肿瘤中既有癌又有肉瘤成分者称为癌肉瘤。癌的成分可为鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、未分化癌等;肉瘤成分可为纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤等。癌和肉瘤的成分可按不同比例混合,通常含癌和肉瘤成分各一种,偶尔不止一种,如腺癌与平滑肌肉瘤和骨肉瘤混合。癌肉瘤发生的机理可能有以下几种:上皮组织和间叶组织同时发生恶变;多能干细胞向癌和肉瘤两种方向分化;癌诱导其间质发生恶变等。在一些低分化癌,癌细胞可以表现为梭形或多形性,有瘤巨细胞出现,类似于肉瘤,但免疫组织化学染色在肿瘤细胞中可证明有细胞角蛋白等上皮细胞的标记。故不属于癌肉瘤,而称为肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma)。

第八节 肿瘤的病因学和发病机制

近年来分子生物学的迅速发展,特别是对癌基因和肿瘤抑制基因的研究,已初步地揭示了某些肿瘤(如 Burkitt 淋巴瘤和视网膜母细胞瘤)的病因与发病机制。目前的研究表明,肿瘤从本质上来说是基因病。各种环境的和遗传的致癌因素可能以协同或序贯的方

式引起细胞非致死性的 DNA 损害,从而激活原癌基因或(和)灭活肿瘤抑制基因,加上凋亡调节基因和(或)DNA 修复基因的改变,继而引起表达水平的异常,使靶细胞发生转化(transformation)。在此,原癌基因的突变是显性的,而肿瘤抑制基因和 DNA 修复基因的突变是隐性的(二次突变)。凋亡调节基因的改变可以是隐性或者显性的。被转化的细胞可先呈多克隆性的增生,经过一个漫长的多阶段的演进过程,其中一个克隆相对无限制的扩增,通过附加突变,选择性地形成具有不同特点的亚克隆(异质化),从而获得浸润和转移的能力,形成恶性肿瘤。图 5-17 示肿瘤的病因和发病的分子机制模式。值得注意的是,目前的研究发现,多数恶性转化的细胞均有调节细胞周期的基因和信号转导蛋白的改变,因此,对于细胞周期调节和信号转导蛋白的研究正在日益成为重点。随着人类基因组

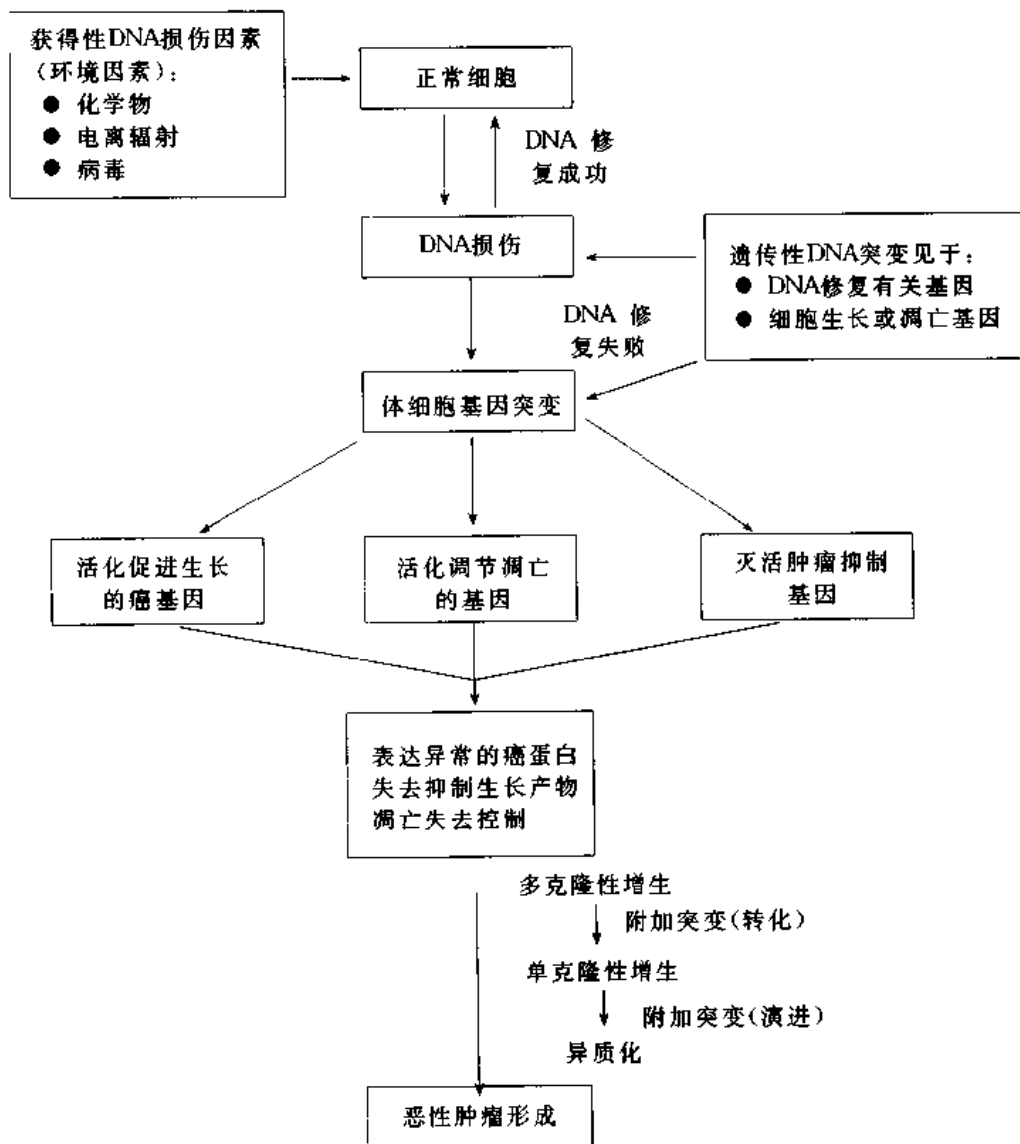


图 5-17 恶性肿瘤病因和发病的分子机制示意图
(得到 W. B. Saunders Company 授权仿 Robbins pathologic basis of disease, 6th, 1999, Figure 8-24)

计划的接近完成,相信在不久的将来可以破译各种恶性肿瘤的基因定位与突变特点,从而为预防和根治肿瘤这一至今尚未完全解决的世界性难题提供最终的答案。

一、肿瘤发生的分子生物学基础

首先要指出的是,原癌基因、癌基因、肿瘤抑制基因等,实际上是对细胞生长、分化起正向或者反向调节的基因。在保持机体的正常功能方面起重要的作用。如果发生异常改变,则可能引起细胞的转化和肿瘤的发生。

(一) 癌基因

1. 原癌基因、癌基因及其产物

(1)原癌基因和癌基因的定义 现代分子生物学的重大成就之一是发现了原癌基因(proto-oncogene)和原癌基因具有活化成致癌的癌基因(oncogene)的能力。Varmus和Bishop因此获得1989年的诺贝尔生理学 and 医学奖。原癌基因指存在于正常细胞内,编码促进细胞生长物质的基因序列。癌基因可以理解为由原癌基因衍生而来的具有转化细胞能力的基因。

癌基因是首先在逆转录病毒(retrovirus)中发现的。某些逆转录病毒能在动物迅速诱发肿瘤并能在体外转化细胞,其含有的能够转化细胞的RNA片断称为病毒癌基因(viral oncogene, v-*onc*)。令人吃惊的是,后来用分子杂交技术在正常细胞的DNA中也发现存在与病毒癌基因几乎完全相同的DNA序列,称为细胞癌基因(cellular oncogene, c-*onc*),如c-*ras*, c-*myc*等。已证实病毒癌基因是在进化过程中通过转导(transduction)的方式从被感染的宿主细胞DNA中得到的。由于细胞癌基因在正常细胞中以非激活的形式存在,故又称为原癌基因。原癌基因可因多种因素的作用而被激活成为癌基因,引起细胞的转化。

(2)原癌基因的产物和正常功能 原癌基因编码的蛋白质大多都是对正常细胞生长十分重要的细胞生长因子和生长因子受体(如血小板源性生长因子、纤维母细胞生长因子、表皮细胞生长因子受体等),重要的信号转导蛋白(如GTP结合蛋白、非受体型酪氨酸激酶、丝氨酸-苏氨酸激酶等)、核调节蛋白(如转录激活蛋白)和细胞周期调节蛋白(如周期素、周期素依赖激酶)等。表5-4示常见的癌基因及其产物、激活机制和相关的人类肿瘤。

生长因子(growth factors)是由损伤等刺激细胞分泌的一类蛋白质,可以与相应的靶细胞膜上的生长因子受体(growth factor receptors)结合,产生相应的生理功能,如血管内皮细胞、纤维母细胞的增生。生长因子和生长因子受体在正常的细胞更新、炎症和修复中均起重要作用(详见第二章损伤的修复有关章节)。

信号转导蛋白(signal-transducing proteins)是一类异质性的定位于细胞膜内侧的膜结合蛋白,其作用是在细胞通过生长因子和生长因子受体结合,接收到细胞外的生长信号后,通过第二信使系统将其转导到细胞核内,产生相应的生理功能。信号转导蛋白中最著名的例子是三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白*ras*(见后)。

核调节蛋白(nuclear regulatory proteins),如转录活化蛋白*myc*,是位于细胞核内的信号转导蛋白的下游调节者。活化后的转录因子能够与DNA的某些部位特异性结合,启动DNA的复制。使得静止期的细胞进入细胞周期。

图 5-18 示生长因子、生长因子受体、信号转导蛋白和转录因子是如何分步骤的促进细胞进入 S 期的。

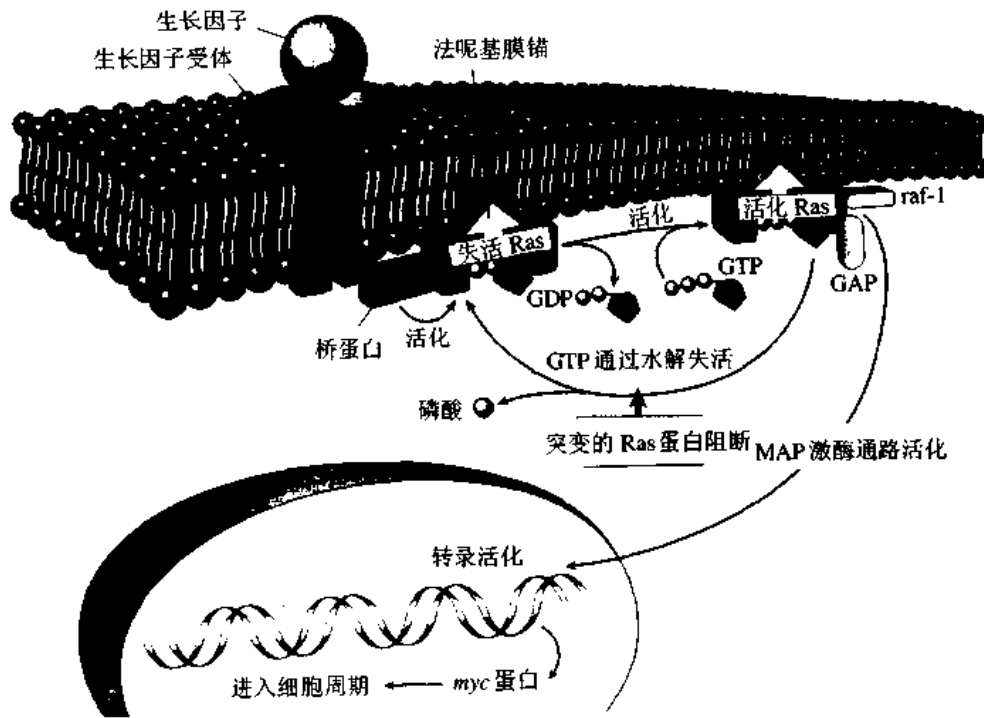


图 5-18 *ras* 基因的活化模式图

当一个正常细胞受到生长因子受体刺激时,灭活的 GDP 结合的 *ras* 蛋白通过与 GTP 结合而被活化。活化的 *ras* 通过 raf-1 和刺激 MAP 通路而将生长信号传导到细胞核。而后 GTP 水解成 GDP, *ras* 蛋白灭活。而突变的 *ras* 蛋白(如 *ras* 基因的第一外显子的第 12 号密码子从 GGC 突变为 GTC,其编码的氨基酸从甘氨酸变为缬氨酸)不能将与之结合的 GTP 水解而持续地处于活化状态,导致持续地刺激细胞增殖。MAP kinase pathway: 丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein, MAP)激酶通路(采自

Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

细胞周期中有两个重要的校验点:一是 G_1 末期与 S 期的过渡点,决定细胞是否进入 S 期;二是 G_2 和 M 期的过渡点,决定已经完成 DNA 复制的 4 倍体细胞是否立即进入 M 期或是停滞一段时间。细胞周期的调节蛋白包括周期素(cyclin)、周期素依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)和周期素依赖激酶抑制物(CDK inhibitors)。它们对细胞周期的调节作用详见第二章有关内容(参见图 2-5)。

2. 原癌基因的激活 原癌基因通过以下两种方式激活后成为具有促进细胞转化能力的癌基因:①发生结构改变(突变),产生具有异常功能的癌蛋白;②原癌基因的结构未发生改变,而是由于调节水平的改变,造成基因过度表达,产生过多的正常生长促进蛋白。这两种方式均可导致细胞生长刺激信号的过度或持续出现,使细胞发生转化。

(1)突变:引起原癌基因突变(mutation)的 DNA 结构改变包括点突变、染色体重排和基因扩增。这些基因和相应的表达水平的改变在一些肿瘤的发病机制中的作用已经得到证实。

点突变(point mutation)。信号转导蛋白基因发生点突变,产生异常的信号转导蛋白,引起细胞转化的最好例子是 *ras* 基因。如 *ras* 原癌基因第 1 外显子的第 12 号密码子从 GGC 突变为 GTC,相应编码的氨基酸从甘氨酸变为缬氨酸,转录产生异常 *ras* 蛋白。正常细胞的生长因子受体受到刺激后,*ras* 蛋白从非活化的与 GDP 结合的状态变为活化的与 GTP 结合状态,从而引起核内的转录活化,产生 *c-myc* 蛋白,使细胞进入周期,然后, GTP 被水解,*ras* 蛋白失活,细胞又可以恢复静止;而在 *ras* 原癌基因发生点突变后,产生的 *ras* 癌蛋白一旦与 GTP 结合后,便不能水解,使得细胞持续地处于增殖状态,引起细胞的转化(图 5-18)。*ras* 基因的点突变见于结肠癌,胰腺癌和肺癌等。

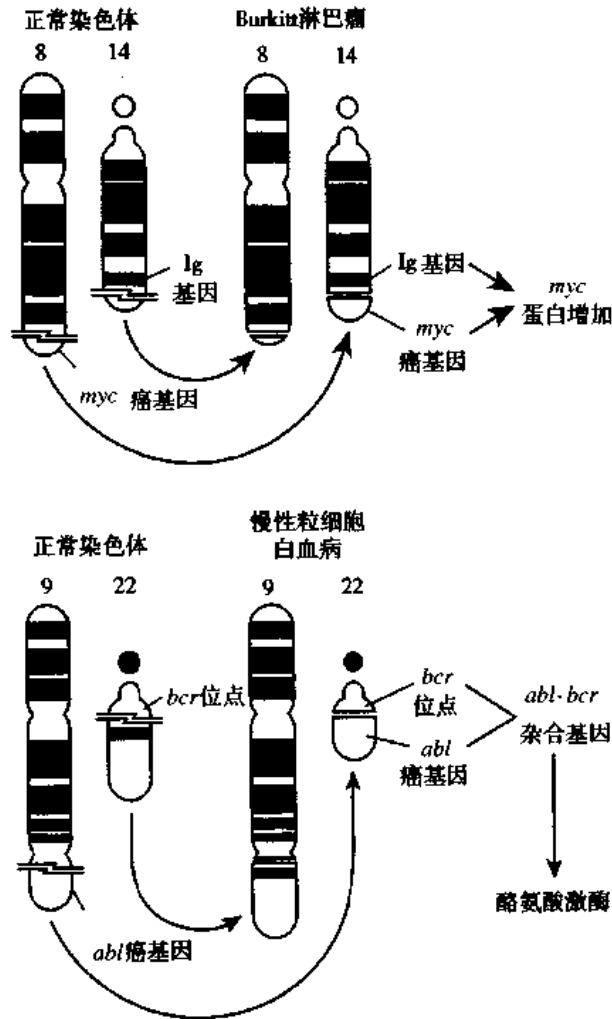


图 5-19 Burkitt 淋巴瘤和慢性粒细胞白血病的染色体易位和相应的癌基因

在 Burkitt 淋巴瘤, $t(8;14)$ 使得位于 8 号染色体的 *myc* 癌基因易位到 14 号染色体的长臂,与原位于此处的 IgH 基因重新拼接成 IgH-*myc* 基因。引起 *myc* 基因的过度表达,从而形成肿瘤(上图)。在 CML 病人,原位于 9 号染色体的 *abl* 基因易位到 22 号染色体长臂,与 *bcr* 基因融合成 *abl-bcr* 杂合基因,该杂合基因的产物 p210 有酪氨酸激酶活性

(采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders, Company 授权)

染色体重排(chromosomal rearrangements)。包括染色体易位(translocation)和倒转(inversion)。造成原癌基因激活的方式有过度表达和形成新的杂合基因(hybrid gene)。前者如Burkitt淋巴瘤的8号染色体和14号染色体长臂的易位[t(8;14)(q24;q32)],使得位于8号染色体的*c-myc*基因和位于14号染色体的IgH(免疫球蛋白重链)基因靠近,由于IgH基因在B细胞是一个极其活跃基因,可能引起*c-myc*基因的过度表达(图5-19)。后者如在大多数慢性粒细胞白血病存在t(9;22)(q34;q11),使得位于9号染色体的*c-abl*(*abelson*)基因和22号染色体的*bcr*(breakpoint cluster region)基因拼接成一个新的杂合基因*c-abl-bcr*,其编码的嵌合蛋白(chimeric protein)p210具有酪氨酸激酶的活性(图5-19),可以进一步促进细胞转化。

基因扩增(amplification)。原癌基因的激活和其产物的过度表达也可以由于DNA序列的过度复制和扩增引起。如神经母细胞瘤的*N-myc*原癌基因可复制成多达几百个拷贝,在细胞遗传学上表现为染色体出现双微小体(double minute)和同源染色区(homogeneously staining regions)。

(2)癌基因的产物引起细胞转化的可能机制:突变的癌基因编码的蛋白质(癌蛋白, oncoprotein)与原癌基因的正常产物有结构上的不同,因此失去正常产物的生长调节作用。过度表达的原癌基因产物虽然在结构上与正常产物相同,但是数量有明显增加,因此也会造成靶细胞的过度生长。目前已知的引起细胞转化的机制有:①生长因子增加;②生长因子受体增加;③产生突变的信号转导蛋白;④转录因子增加和⑤细胞周期调节因子的改变。

生长因子基因的过度表达,可产生过量的生长因子,而生长因子可引起生长因子受体基因的表达,通过自分泌(autocrine)机制引起细胞转化。例如编码血小板源性生长因子(PDGF) β 链的*c-sis*原癌基因和PDGF受体的过度表达见于星形胶质细胞瘤和骨肉瘤(表5-4)。

信号转导蛋白突变的例子是*ras*基因(见前述)。

转录因子改变的例子是Burkitt淋巴瘤(见前述)。

在肿瘤中已经发现周期素D和CDK4的突变或表达失调。例如周期素D的过度表达见于乳腺癌、食管癌和肝癌。约50%的一种恶性淋巴瘤——套细胞淋巴瘤的病例有t(11;14)。此易位涉及免疫球蛋白重链基因位点和*bcl-1*基因位点,引起编码周期素D1的*CCND1*基因的过度表达。CDK4的基因扩增也见于黑色素瘤、肉瘤和胶质瘤。

(二) 肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)

与原癌基因编码的蛋白质促进细胞生长相反,在正常情况下细胞内的另一类基因——肿瘤抑制基因——的产物能抑制细胞的生长。其功能的丧失也可能促进细胞的转化。与原癌基因的激活不同的是,肿瘤抑制基因的失活多数是通过等位基因的两次突变或缺失(纯合子)的方式实现的。目前了解最多的肿瘤抑制基因是*Rb*基因和*p53*基因。它们的产物都是以转录调节因子的方式调节核转录和细胞周期的核蛋白。其它的肿瘤抑制基因还有神经纤维瘤病-1基因(neurofibromatosis 1, *NF-1*)、结肠腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, *APC*)、结肠癌丢失基因(deleted in colon carcinoma, *DCC*)、*p16*基因和Wilm瘤-1基因(*WT-1*)等(表5-5)。

表 5-4 主要的癌基因,其活化方式和相关的人类肿瘤

分类	原癌基因	活化机制	相关人类肿瘤
生长因子			
PDGF-β 链	<i>sis</i>	过度表达	星形细胞瘤,骨肉瘤
纤维母细胞生长因子	<i>hst-1</i>	过度表达	胃癌
	<i>int-2</i>	扩增	膀胱癌,乳腺癌,黑色素瘤
生长因子受体			
EGF 受体家族	<i>erb-B1</i>	过度表达	肺鳞癌
	<i>erb-B2</i>	扩增	乳腺癌,卵巢癌,肺癌和胃癌
	<i>erb-B3</i>	过度表达	乳腺癌
集落刺激因子-1 受体	<i>fms</i>	点突变	白血病
	<i>ret</i>	点突变	多发性内分泌肿瘤 2A 和 B,家族性甲状腺髓样癌
		重排	自发性甲状腺乳头状癌
信号转导蛋白			
GTP 结合蛋白	<i>ras</i>	点突变	肺癌,结肠癌,胰腺癌,多种白血病
非受体型酪氨酸激酶	<i>abl</i>	易位	慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病
核调节蛋白			
转录活化因子	<i>myc</i>	易位	Burkitt 淋巴瘤
	<i>N-myc</i>	扩增	神经母细胞瘤,小细胞肺癌
	<i>L-myc</i>	扩增	小细胞肺癌
细胞周期调节蛋白			
周期素	<i>cyclin D</i>	易位	套细胞淋巴瘤
		扩增	乳腺癌,肝癌,食管癌
周期素依赖激酶	<i>CDK4</i>	扩增或点突变	胶质母细胞瘤,黑色素瘤,肉瘤

表 5-5 主要的抑癌基因和相关的人类肿瘤

亚细胞定位	基因	功能	与体细胞相关的肿瘤	与遗传型突变相关的肿瘤
细胞表面	TGF-β 受体	生长抑制	结肠癌	不明
	E-cadherin	细胞粘附	胃癌,乳腺癌	家族性胃癌
浆膜下	NF-1	抑制 <i>ras</i> 的信号传递	神经鞘瘤	I 型神经纤维瘤病和肉瘤
细胞骨架	NF-2	不明	神经鞘瘤,脑膜瘤	II 型神经纤维瘤病,听神经瘤和脑膜瘤
胞浆	APC	抑制信号传导	胃癌,结肠癌,胰腺癌,黑色素瘤	家族性结肠多发性息肉病,结肠癌
细胞核	<i>Rb</i>	调节细胞周期	视网膜母细胞瘤,骨肉瘤,乳腺癌,结肠癌,肺癌	视网膜母细胞瘤,骨肉瘤
	<i>p53</i>	调节细胞周期和 DNA 损伤所致的凋亡	大多数人类肿瘤	Li-Fraumeni 综合征多发性癌和肉瘤

亚细胞定位	基因	功能	与体细胞相关的肿瘤	与遗传型突变相关的肿瘤
	WT-1	核转录	肾母细胞瘤	肾母细胞瘤
	p16	通过抑制周期素依赖激酶调节细胞周期	胰腺癌,食管癌	恶性黑色素瘤
	BRCA-1	DNA 修复		女性乳腺和卵巢癌
	BRCA-2	DNA 修复		男性和女性乳腺癌

1. *Rb* 基因 *Rb* 基因是随着对一种少见的儿童肿瘤——视网膜母细胞瘤的研究而最早发现的一种肿瘤抑制基因。其纯合性缺失见于所有的视网膜母细胞瘤及部分骨肉瘤、乳腺癌和小细胞肺癌等肿瘤。

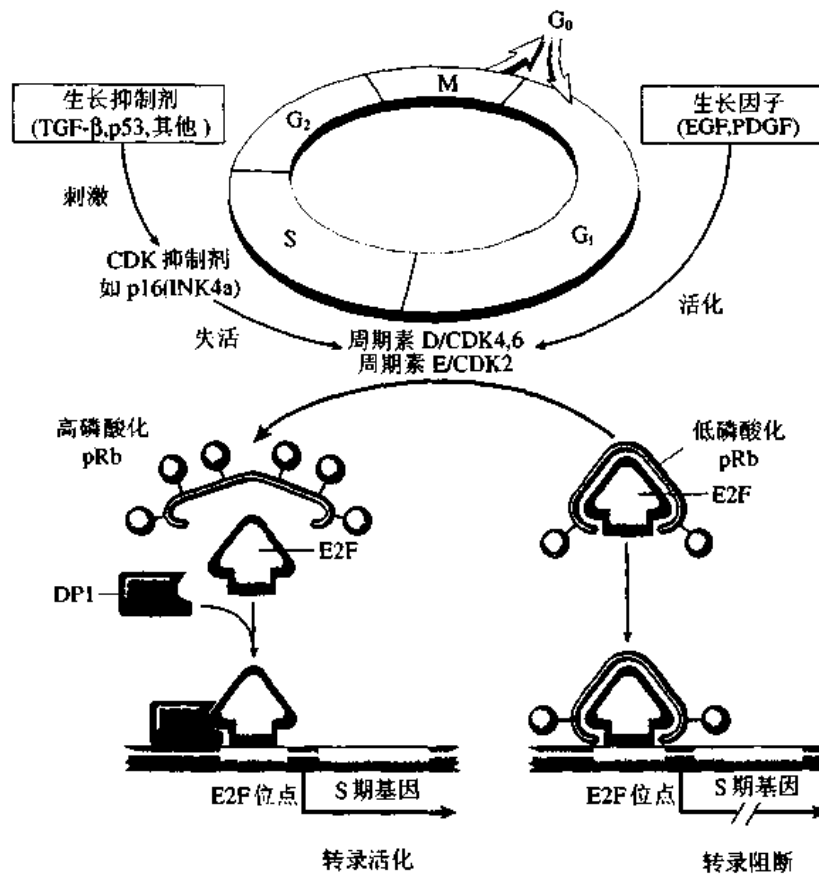


图 5-20 *pRb* 在调节细胞周期的 G1→S 检查点的作用示意图

低磷酸化的 *pRb* 与转录因子 E2F 组成的复合物能够与 DNA 结合而抑制进入 S 期所需的基因的转录。当 *pRb* 由于周期素 D/CDK4,6 和周期素 E/CDK2 的作用而高磷酸化后,可以释放 E2F。转录因子 E2F 活化 S 期有关基因,细胞进入 S 期。*pRb* 的磷酸化为 CDK 抑制者抑制(如图中的 p16)。由于调节 *pRb* 磷酸化的 4 个基因之一的突变,所有恶性细胞均显示出有 G1→S 检查点的失调。这 4 个基因为 *Rb*, CDK4, cyclin D 和 p16

(采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

Rb 基因定位于染色体 13q14, 编码一种核磷蛋白(*pRb*)。在调节细胞周期中起重要作用。它在细胞核中以活化的脱磷酸化或失活的磷酸化形式存在。活化的 *Rb* 蛋白对于细胞从 G_1 期进入 S 期有抑制作用。当细胞受到增生刺激时, *Rb* 蛋白被磷酸化失活, 使细胞进入 S 期。当细胞分裂成两个子细胞时, 失活的(磷酸化的) *Rb* 蛋白通过脱磷酸化再生使得子细胞处于 G_1 期或 G_0 期的静止状态。现在已知, 活化的 *Rb* 蛋白对于细胞进入 G_1 期停滞的机制是由于脱磷酸的 *Rb* 蛋白可以和转录因子 E2F 家族结合, 因而阻断了 DNA 上的 S 期基因的转录。反之, 磷酸化的 *Rb* 蛋白与 E2F 分离, 使得 E2F 与 DP1 蛋白形成异二聚体, 活化 S 期基因的转录。如由于点突变或 13q14 的缺失使 *Rb* 基因失活, 则 *Rb* 蛋白表达出现异常, 受累细胞就无障碍地进入 S 期, 而可能由此恶变(图 5-20)。*Rb* 的两个等位基因必须都发生突变或缺失才能产生肿瘤, 因此, *Rb* 基因也被称为隐性癌基因。

2. *p53* 基因 *p53* 基因定位于染色体 17p13.1。编码的正常 *p53* 蛋白(野生型)存在于核内, 是一种核结合蛋白。正常的 *p53* 蛋白在 DNA 损伤或缺氧时活化, 使依赖 *p53* 的 CDK 抑制物 *p21* 和 DNA 修复基因(growth arrest and DNA damage 45, *GADD45*)上调性转录, 细胞在 G_1 期出现生长停滞, 进行 DNA 修复。如修复成功, 细胞进入 S 期; 如修复失败, 则通过活化 *bax* 基因使细胞进入凋亡, 以保证基因组的遗传稳定。因此, 正常的 *p53* 蛋白又被称为“分子警察”。而在 *p53* 基因缺失或发生突变的细胞, DNA 损伤后不能通过 *p53* 的介导进入 G_1 停滞和 DNA 修复, 因此遗传信息受损的细胞可以进入增殖, 最终可以发展成恶性肿瘤(图 5-21)。

在超过 50% 的人类肿瘤中发现有 *p53* 基因的突变, 尤其在结肠癌、肺癌、乳腺癌和胰腺癌的突变更为多见。*p53* 基因异常方式包括纯合缺失、杂合缺失、显性正突变和显性负突变。在大多数肿瘤两个 *p53* 等位基因均有失活。具有遗传性的一个 *p53* 基因突变的病人, 称为 Li-Fraumeni 综合征, 发生第二次突变产生恶性肿瘤的可能性高于 *p53* 基因正常的人群 25 倍。主要发生肉瘤、乳腺癌、白血病等。近来还发现某些 DNA 病毒, 例如 HPV 和 SV-40, 其致癌作用是通过它们的癌蛋白与活化的 *Rb* 蛋白或 *p53* 蛋白结合而使得转录因子 E2F 活化实现的。

(三) 凋亡调节基因和 DNA 修复调节基因

除了原癌基因的激活与肿瘤抑制基因的失活外, 近年来还发现调节细胞进入凋亡或程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)的基因及其产物在某些肿瘤的发生上也起着重要的作用。如 B 细胞淋巴瘤/白血病(B-cell lymphoma/leukemia, *bcl*)家族中的 *bcl-2* 蛋白可以抑制凋亡, 而 *bax* 蛋白则可以促进细胞凋亡。正常情况下 *bcl-2* 和 *bax* 在细胞内保持平衡。如 *bcl-2* 蛋白增多, 细胞则长期存活; 如 *bax* 蛋白增多, 细胞则进入凋亡。在此, 野生型的 *p53* 蛋白可以诱导 *bax* 的合成, 而促使 DNA 受损的细胞进入凋亡(图 5-21)。在 85% 的滤泡型恶性淋巴瘤, 存在 $t(14;18)(q32;q21)$ 。这一染色体易位使位于 14 号染色体长臂的免疫球蛋白重链基因和位于 18 号染色体的 *bcl-2* 基因的转录活性位点拼接, 造成 *bcl-2* 基因的过度表达, 使 B 淋巴细胞免于凋亡而长期存活, 并可能附加其他基因的突变而发展成淋巴瘤。

人类在生活中接触到许多致癌物, 如电离辐射、化学物质等。这些致癌物引起的 DNA 损害如果超过细胞能够忍受的范围, 受损细胞会以凋亡的形式死亡; 如果引起轻微

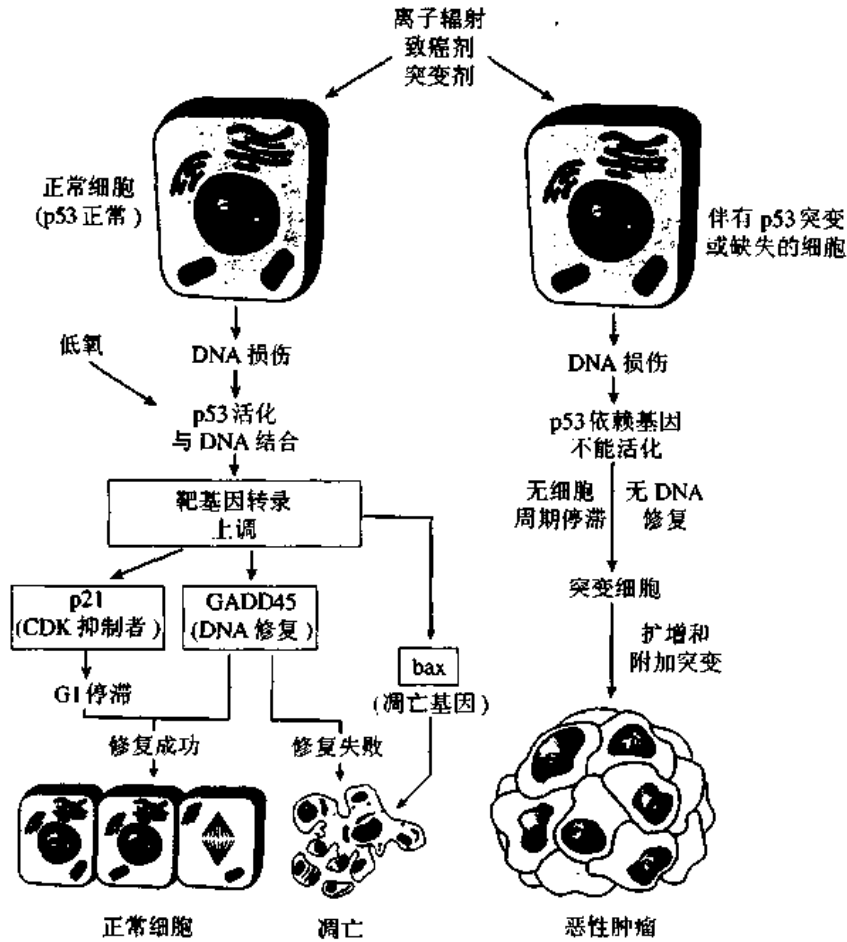


图 5-21 正常 p53 和突变 p53 基因的作用示意图

正常的 p53 蛋白在 DNA 损伤或缺氧时活化,使 p53 依赖的 CDK 抑制者 p21、GADD45 基因上调性转录,细胞在 G1 期出现生长停滞,进行 DNA 修复。如修复成功,细胞进入 S 期;如修复失败,则通过活化 bax 基因使细胞进入凋亡。以保证基因组的遗传稳定。而在 p53 基因缺失或发生突变的细胞, DNA 的损伤后不能通过 p53 的介导进入 G1 停滞和 DNA 修复,因此遗传信息受损的细胞可以进入增殖,最终可以发展成恶性肿瘤 GADD45: Growth arrest and DNA damage 45, 与 DNA 修复有关的蛋白 CDK: cyclin-dependent kinase, 周期素依赖激酶(采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6thed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

的 DNA 损害,正常细胞内的 DNA 修复机制可及时的修复。这对维持机体遗传基因组的稳定非常重要。在一些有遗传性 DNA 修复调节基因突变或缺陷的人中,肿瘤的发病率极高。例如患遗传性非息肉病性结、直肠癌综合症的病人由于 DNA 错配修复基因缺失,导致一段单链 DNA 在复制时碱基的错配,如正确的 A 与 T 配对变成 G 与 T 配对,不能修复,造成原癌基因或者肿瘤抑制基因的突变,形成结、直肠癌。

(四) 端粒、端粒酶和肿瘤

正常细胞分裂一定次数后就进入老化阶段,失去了复制的能力。现在已知细胞的复制次数是由一种位于染色体末端的叫做端粒(telomeres)的 DNA 重复序列控制的。细胞复制一次,其端粒就缩短一点,细胞复制一定次数后,端粒缩短使得染色体相互融合,导致

细胞死亡。所以端粒可以称为细胞的生命计时器(life timer)。在生殖细胞,由于端粒酶(telomerase)的存在可使缩短的端粒得以恢复,因此生殖细胞有十分强大的自我复制能力。而在大多数体细胞中,不含有端粒酶,因此体细胞只能复制大约 50~70 次。肿瘤细胞能够几乎无限制的复制,肯定存在某种使其端粒不会缩短的机制。实验表明,绝大多数恶性肿瘤细胞都有一定程度的端粒酶活性。因此,端粒的缩短也可以看成是一种肿瘤抑制机制。对于肿瘤细胞的端粒酶抑制的研究可能为肿瘤的治疗开辟一个新的途径(参见图 1-5 和第一章有关老化内容)。

(五) 多步癌变的分子基础

恶性肿瘤的发生是一个长期的多因素形成的分阶段的过程。这已由流行病学、遗传学和化学致癌的动物模型,以及分子遗传学研究所证明。单个基因的改变尚不足以造成细胞的完全恶性转化。要使得细胞完全恶性转化,需要多个基因的改变,包括几个癌基因的激活,两个或更多肿瘤抑制基因的失活,以及凋亡调节和 DNA 修复基因的改变。以结肠癌的发生为例,在从结肠的正常上皮过度增生到结肠癌的演进过程中,关键性的步骤是癌基因的突变和肿瘤抑制基因的失活。这些阶梯性积累的不同基因水平的改变,可以通过形态学改变反映出来(图 5-22)。

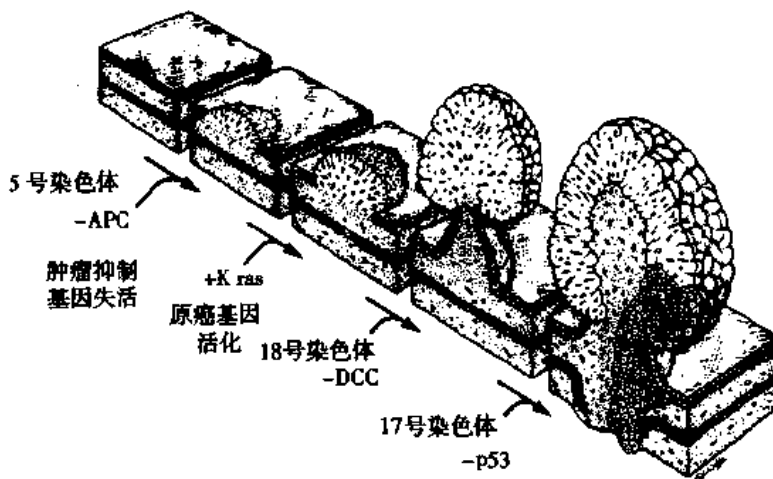


图 5-22 结直肠癌通过上皮增生、腺瘤、癌的阶梯性演进的分子生物学和形态学改变的关系

二、环境致癌因素及致癌机制

(一) 化学致癌因素

现已确知对动物有致癌作用的化学致癌物约有 1000 多种,其中有些可能和人类癌瘤有关。对化学致癌物的研究表明:①各种化学致癌物在结构上是多种多样的。其中少数不需在体内进行代谢转化即可致癌,称为直接作用的化学致癌物,如烷化剂。绝大多数则只有在体内(主要是在肝脏)进行代谢,活化后才能致癌,称为间接作用的化学致癌物或前致癌物。其代谢活化产物称为终末致癌物,如 3,4-苯并芘是间接致癌物,其终末致癌物是环氧化物;②所有的化学致癌物在化学上都具有亲电子结构的基团,如环氧化物,硫酸

酯基团等。它们能与细胞大分子的亲核基团(如 DNA 分子中的鸟嘌呤的 N-7、C-8,腺嘌呤的 N-1、N-3,胞嘧啶的 N-3 等)共价结合,形成加合物,导致 DNA 的突变。化学致癌物大多数是致突变剂(mutagens);③某些化学致癌物的致癌性可由于其它本身无致癌性的物质的协同作用而增大。这种增加致癌效应的物质叫做促癌物(promoter),如巴豆油、激素、酚和某些药物。致癌物引发的初始变化称为激发作用(initiation),而促癌物的协同作用称为促进作用(promotion)。化学致癌的作用原理见图 5-23。

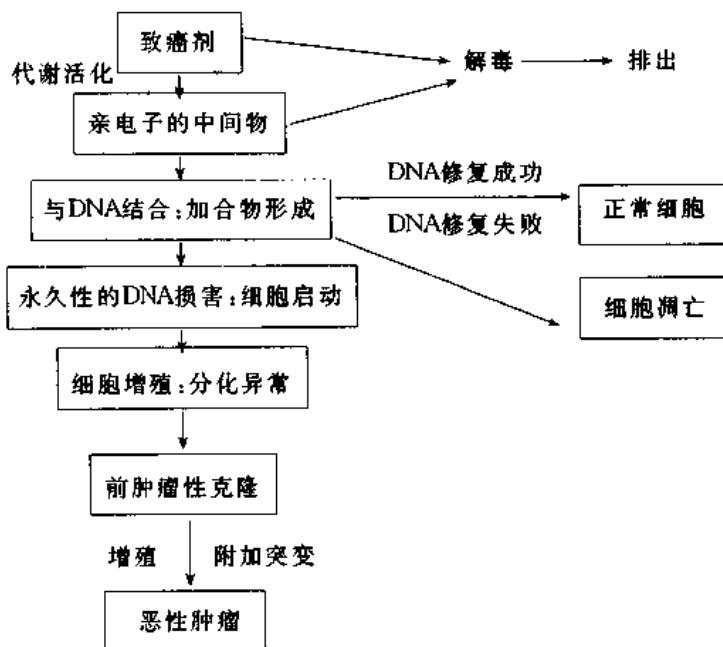


图 5-23 化学致癌的原理示意图
(采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed.,
经 W. B. Saunders Company 授权)

主要的化学致癌物质有以下几类:

1. 间接作用的化学致癌物

(1)多环芳烃:存在于石油,煤焦油中。致癌性特别强的有 3,4-苯并芘、1,2,5,6-双苯并蒽、3-甲基胆蒽及 9,10-二甲基苯蒽等。3,4-苯并芘是煤焦油的主要致癌成分,可由有机物的燃烧产生。它存在于工厂排出的煤烟和烟草点燃后的烟雾中。近几十年来肺癌的发生率日益增加,与吸烟和工业城市严重的大气污染有密切关系。此外,据调查烟熏和烧烤的鱼、肉等食品中也含有多环芳烃,这可能和某些地区胃癌的发病率较高有一定关系。多环芳烃在肝脏经细胞色素氧化酶 P450 系统氧化成环氧化物。后者以其亲电子基团(不饱和的 C-C 键)与核酸分子以共价键结合而引起突变。

(2)芳香胺类与氨基偶氮染料:致癌的芳香胺类,如乙萘胺、联苯胺、4-氨基联苯等,与印染厂工人和橡胶工人的膀胱癌发生率较高有关。氨基偶氮染料,如以前在食品工业中曾使用过的奶油黄(二甲基氨基偶氮苯,可将人工奶油染成黄色的染料)和猩红,在动物实验可引起大白鼠的肝细胞性肝癌。以上两类化学致癌物主要在肝脏代谢。芳香胺的活化是在肝脏通过细胞色素氧化酶 P450 系统使其 N 端羟化形成羟胺衍生物,然后与葡萄糖醛酸结合

成葡萄糖苷酸从泌尿道排出。因膀胱葡萄糖苷酸水解释放出活化的羟胺而致膀胱癌。

(3)亚硝胺类:亚硝胺类物质致癌谱很广,可在许多实验动物诱发各种不同器官的肿瘤。近年来发现可能引起人胃肠道癌或其它肿瘤。亚硝酸盐可作为肉、鱼类食品的保存剂与着色剂进入人体;也可由细菌分解硝酸盐产生。在胃内的酸性环境下,亚硝酸盐与来自食物的各种二级胺合成亚硝胺。我国河南林县的流行病学调查表明,该地食管癌发病率很高与食物中高含量的亚硝胺有关。亚硝胺在体内经过羟化作用而活化,形成一个有很强反应性的烷化碳离子而致癌。

(4)真菌毒素:黄曲霉菌广泛存在于高温潮湿地区的霉变的食品中,尤以霉变的花生、玉米及谷类含量最多。黄曲霉毒素有许多种,其中黄曲霉毒素 B1(aflatoxin B1)的致癌性最强,其化学结构为异环芳烃,在肝脏通过肝细胞内的混合功能氧化酶氧化成为环氧化物而致突变。这种毒素主要诱发肝细胞性肝癌。我国和南非的肝癌高发地区的调查都显示黄曲霉毒素 B1 在食物的污染水平与肝癌的发病率有关。但这些地区同时也是乙型肝炎病毒(HBV)感染的高发区。对 HBV 感染与黄曲霉毒素 B1 污染之间的关系解释为:黄曲霉毒素 B1 的致突变作用是使肿瘤抑制基因 p53 发生点突变而失去活性,而 HBV 感染所致的肝细胞慢性损伤和由此引起的肝细胞持续再生为黄曲霉毒素 B1 的致突变作用提供了有利的条件。因此 HBV 感染与黄曲霉毒素 B1 的协同作用是我国肝癌高发地区的主要致癌因素。

2. 直接作用的化学致癌物 这类化学致癌物不需要体内代谢活化即可致癌,一般为弱致癌剂,致癌时间长。

(1)烷化剂与酰化剂:例如抗癌药中的环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、亚硝基脲等。这类抗癌性药物使用后可在相当长的时间以后诱发第二种恶性肿瘤。如在化学治疗痊愈或已控制的白血病、霍奇金淋巴瘤和卵巢癌的病人,数年后可发生第二种恶性肿瘤,通常是粒细胞性白血病。某些使用烷化剂的非肿瘤病人,如类风湿性关节炎和 Wegener 肉芽肿的病人,发生恶性肿瘤的几率大大高于正常人。因此这类药物应谨慎使用。

(2)其它直接致癌物:金属元素对人类也有致癌的作用,如镍、铬、镉、铍等。如炼镍的工人中,鼻癌和肺癌明显高发;镉与前列腺癌、肾癌的发生有关;铬可引起肺癌。其原因可能是金属的二价阳离子,如镍,镉,铅,铍,钴等,是亲电子的。因此可与细胞大分子,尤其是 DNA 反应。例如镍的二价离子可以使多聚核苷酸解聚。一些非金属元素和有机化合物也有致癌性,如砷诱发皮肤癌;氯乙烯可致塑料工人的肝血管肉瘤;苯致白血病等。

化学致癌大多与环境污染和职业因素有关,因此彻底的治理环境污染,防治职业病对于减少癌症的发病极其重要。目前发现的具有防癌或抗癌作用的稀有元素有钼、硒、锗、镁、铂等。

(二) 物理性致癌因素

已证实的物理性致癌因素主要是离子辐射,包括 X 射线、 γ 射线、亚原子微粒(β 粒子、质子、中子或 α 粒子)的辐射以及紫外线照射。大量事实证明,长期接触 X 射线及镭、铀、钋、钴、铯等放射性同位素,可引起各种癌症。例如放射工作者长期接触 X 射线而又无必要的防护措施时,可发生手部放射性皮炎以致皮肤癌,其急性和慢性粒细胞性白血病的发生率亦较一般人高 10 倍以上。日本长崎、广岛在第二次世界大战时受原子弹爆炸影响的幸存居民,经过长期观察,发现慢性粒细胞白血病的发生率明显增高(照射后 4~8 年为发病高峰),甲状腺癌、乳腺癌、肺癌等的发生率亦较高。在婴幼儿期接受过颈部放射线

照射者,甲状腺癌发生率明显增高。

辐射能使染色体断裂、易位和发生点突变,因而激活癌基因或者灭活肿瘤抑制基因。由于与辐射相关的肿瘤的潜伏期较长,因此最终的肿瘤可能在辐射所损伤的细胞的后代又受到其它环境因素(如化学致癌剂、病毒等)所致的附加突变之后才会出现。

动物实验和临床观察均证实,紫外线长期过度照射可引起外露皮肤的鳞状细胞癌、基底细胞癌和恶性黑色素瘤。白种人或照射后色素不增加的有色人种最易发生。其作用机理是细胞内 DNA 吸收了光子,使其中相邻的两个嘧啶连接(包括胸腺嘧啶与胸腺嘧啶、胸腺嘧啶与胞嘧啶、胞嘧啶与胞嘧啶),形成嘧啶二聚体。二聚体又形成环丁烷,从而破坏 DNA 双螺旋中二聚体所在处的磷酸二酯骨架,妨碍 DNA 分子的复制。在正常人这种损害通常可为一系列 DNA 修复机制所修复(见前),因此皮肤癌发病少。而一种罕见的常染色体隐性遗传病——着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)的患者,由于先天性缺乏修复 DNA 所需的酶,不能将紫外线所致的 DNA 的损害修复,皮肤癌的发病率很高。

(三) 病毒和细菌致癌

现已知有上百种病毒可引起从两栖类到灵长目动物的肿瘤,其中 1/3 为 DNA 病毒, 2/3 为 RNA 病毒。在人类越来越多的证据显示某些肿瘤是病毒相关的。

1. RNA 致癌病毒 对动物逆转录病毒致癌的研究发现,由于病毒类型的不同,它们可通过转导(transduction)或插入突变(insertional mutagenesis)这两种机制将其遗传物质整合到宿主细胞 DNA 中,并使宿主细胞发生转化。①急性转化病毒:这类病毒含有从细胞的原癌基因转导的病毒癌基因,如 *v-src*, *v-abl*, *v-myc* 等,这些病毒感染细胞后,将以其病毒 RNA 为模板通过逆转录酶合成的 DNA 片断整合(integration)到宿主的 DNA 链中并表达,导致细胞的转化;②慢性转化病毒:这类病毒(如鼠乳腺瘤病毒)本身并不含有癌基因,但是有促进基因。感染宿主细胞后促进基因也可由于逆转录酶的作用而插入到宿主细胞 DNA 链中的原癌基因附近,引起正常的或突变的原癌基因激活并且过度表达,使宿主细胞转化。

人类 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒 1(human T-cell leukemia/lymphoma virus 1, HTLV-1)是与人类肿瘤发生密切相关的一种 RNA 病毒,与发生于日本和加勒比地区的 T 细胞白血病/淋巴瘤有关。HTLV-1 病毒与 AIDS 病毒一样,转化的靶细胞是 CD4⁺ 的 T 细胞亚群(辅助 T 细胞)。HTLV-1 在人类通过性交、血液制品和哺乳传播。受染人群发生白血病的几率为 1%,潜伏期为 20~30 年。HTLV-1 转化 T 细胞的机制还不完全清楚。HTLV-1 不含有任何已知的癌基因,也未发现其在某一原癌基因附近的固定的整合位置。但在 T 细胞白血病中,HTLV-1 的整合是克隆性的。HTLV-1 的转化活性与其 RNA 中的一个称为 tax 的基因有关。tax 的产物对病毒的复制十分重要,因其通过对 5'-长末端重复片段(5'-long terminal repeat region, 5'-LTR)的作用刺激病毒 mRNA 的转录。tax 蛋白也可激活几种能引起 T 细胞增生的宿主基因的转录,如编码调节细胞内其它基因表达的 P55 蛋白的 *c-fos* 基因,编码 PDGF 的 *c-sis* 基因,编码 IL-2 及其受体的基因和髓样生长因子(即粒-单核细胞集落刺激因子, GM-CSF)的基因。IL-2 及其受体的基因激活后可以建立起一个自分泌体系(autoocrine system)能直接引起 T 细胞的增生;GM-CSF 作用于巨噬细胞,使其产生 IL-1,以旁分泌(paracrine)的方式引起 T 细胞的增生。因此 HTLV-1 是通过 tax 基因转化细胞的。这些增生的 T 细胞最初是多克隆性的,而且出现二次突变的

可能性大大增加,如其中的某一个发生第二次突变,将导致不再依赖 IL-2 的单克隆性的 T 细胞肿瘤。

2. DNA 致癌病毒 DNA 病毒中有 50 多种可引起动物肿瘤。对它们的研究,尤其是对多瘤病毒的研究,揭示了 DNA 病毒致癌的机制。DNA 病毒感染细胞后出现两种后果:①如果病毒 DNA 未能被整合到宿主的基因组中,病毒的复制不会受到干扰,大量的病毒复制最终使细胞死亡;②要引起细胞的转化,病毒基因必需整合到宿主的 DNA 中并且作为细胞的基因加以表达。但整合后的病毒不能完成其复制,其生命周期中早期转录的基因在细胞转化中起重要的作用。多瘤病毒的 T 基因编码的蛋白质 T 抗原具有酪氨酸激酶活性,能象生长因子受体那样刺激细胞 DNA 合成,并使细胞持续增生,而后形成肿瘤。与人类肿瘤发生密切有关的 DNA 病毒有以下三种:

(1)人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV):HPV 与人类上皮性肿瘤,主要是子宫颈和肛门生殖器区域的鳞状细胞癌的关系,近年来已得到证实。在约 85% 的宫颈癌以及其前期病变(重度非典型增生和原位癌)病例中发现 HPV 的 16、18 型的 DNA 序列。对低危险性的生殖道乳头状瘤和癌前病变的 HPV 研究表明,在低危险组,感染的 HPV 亚型为 HPV-6 和 HPV-11,且病毒的基因组尚未整合到宿主细胞的 DNA 中。而在宫颈癌,HPV-16 或 18 的 DNA 已整合到宿主细胞的 DNA 中。因此,病毒 DNA 的整合对于肿瘤的发生非常重要。不仅如此,整合的病毒 DNA 在同一肿瘤的所有癌细胞中均在基因组的同一位置,提示整合方式是克隆性的。如果 HPV 仅仅是感染已经转化细胞的“过客”,是不会出现克隆性的整合的。对于病毒 DNA 在整合时的分析发现,断点总是在 HPV 基因组的 E1/E2 开放阅读框架内。E2 区是由抑制病毒早期病毒基因产物 E6 和 E7 转录的,因此,E2 区的改变使得 HPV-16 和 18 的 E6 和 E7 蛋白过度表达。而 E6 和 E7 极易与 Rb 和 p53 蛋白结合并且中和它们抑制细胞生长的功能。在体外 Rb 和 p53 基因产物的失活能使人类棘细胞转化并且长期存活,但不形成肿瘤。这时如果再转染一个突变的 *ras* 基因,就会引起完全的恶性转化。这说明 HPV 的致癌作用只是作为始动因子,需要其他体细胞突变的协同。吸烟、微生物的感染、饮食和激素等可能是宫颈癌发生的协同因子。

(2)Epstein-Barr 病毒(EBV):EBV 是一种疱疹病毒,有关的人类肿瘤有 Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌、某些霍奇金淋巴瘤和免疫抑制病人(如 HIV 感染或者器官移植后)发生的 B 细胞淋巴瘤。

EBV 主要感染人类的口咽部上皮细胞和 B 细胞。通过和 B 细胞表面的 CD21 分子结合进入细胞内,线状的病毒基因组在核内变成环状的附加体,整合在宿主的 DNA 中。在 B 细胞内 EBV 的感染是潜伏感染,即病毒不复制,受感染的细胞不仅不会死亡,反而会永生代化(imortalization)。其原因可能是 EBV 将它的潜伏膜蛋白基因 LMP-1 转入宿主 DNA 中,LMP-1 的表达可以通过上调凋亡调节基因 *bcl-2* 而阻止受感染细胞凋亡。同时也激活生长促进通路,使得细胞增生。

Burkitt 淋巴瘤是一种 B 细胞性的肿瘤。它是非洲中部和新几内亚最常见的儿童肿瘤,也散发于世界各地。在高发地区,所有的病人的瘤细胞都携带 EBV 的基因组成分。EBV 能使受染的 B 细胞发生多克隆性的增生。在免疫功能正常的个体,这种增生可迅速

的通过免疫反应得到控制,受染者没有症状或者临床表现为自限性的传染性单核细胞增生症。而在非洲高发地区,疟疾或者其它的感染损害了患者的免疫功能,使得受染 B 细胞持续性的增生。在此基础上再发生附加的突变,如染色体易位 $t(8;14)$ 。后者使位于 14 号染色体的 IgH 基因与位于 8 号染色体的 *c-myc* 拼接成一个新的融合基因,导致 *c-myc* 激活,出现多克隆性增生。进一步的附加突变,如 *N-ras* 基因突变,可能使得多克隆增生变成单克隆增生,最后形成淋巴瘤(图 5-19)。因此,EBV 本身并不是直接致癌的,其感染可能是多步癌变过程中的一个始动环节。

鼻咽癌在我国南方和东南亚多见。100% 病人的肿瘤中有 EBV 的基因组,而且病毒基因插入的位点在同一肿瘤的所有癌细胞中是一致的(克隆性)。因此,认为 EBV 感染是在肿瘤产生后发生的看法根据不足。与 Burkitt 淋巴瘤一样,EBV 在鼻咽癌发生中的作用也需要其它因素的配合。

(3)乙型肝炎病毒(hepatitis virus B,HBV):慢性 HBV 感染与肝细胞性肝癌有密切的关系。台湾的调查发现,HBV 感染者发生肝细胞性肝癌的几率是未感染者的 200 倍。在癌细胞中,HBV 的整合是克隆性的,说明 HBV 和肝细胞性肝癌的发病有密切的关系。但是 HBV 本身并不含有可以编码任何转化蛋白(癌蛋白)的基因,而且病毒 DNA 的整合没有固定的模式,也不接近任何抑制的癌基因或者肿瘤抑制基因。因此 HBV 有关肝癌的发生是多因素的:①HBV 导致的慢性肝损伤使肝细胞不断再生,容易发生其他致癌因素(如黄曲霉毒素 B1)的致突变作用;②HBV 编码一种称为 HBx 蛋白,可以使受染的肝细胞的几种生长促进基因激活,如胰岛素样生长因子 II 和胰岛素样生长因子受体 I;③HBx 与 p53 结合干扰生长抑制功能。由此可见,肝细胞性肝癌的发生也是多步骤的。丙型肝炎病毒(HCV),虽然不是 DNA 病毒,但也发现与肝细胞性肝癌密切相关。其机制可能也是导致持续的肝细胞损伤和再生。

3. 幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*) 许多研究指出,幽门螺杆菌引起的慢性胃炎与胃低度恶性 B 细胞性淋巴瘤的发生有关。绝大多数的胃淋巴瘤伴有幽门螺杆菌的感染,而且对胃淋巴瘤病人的抗生素治疗,可以使部分病人的淋巴瘤消退。其机制可能为幽门螺杆菌的感染刺激 T 淋巴细胞的增生,T 细胞分泌的淋巴因子又导致多克隆性的 B 细胞增生。随着时间的推移,多克隆性增生变成单克隆性增生,但在此时,仍然需要 T 细胞产生的淋巴因子的支持,如果抗生素治疗使幽门螺杆菌消失,则减少了抗原对 T 细胞的刺激,B 细胞的增生就会停止。一旦 B 细胞发生其他的突变,可不依赖 T 细胞而增生时,抗生素治疗就不再有效。

三、影响肿瘤发生、发展的内在因素及其作用机制

肿瘤发生和发展是一个十分复杂的问题,除了外界致癌因素的作用外,机体的内在因素也起着重要作用,后者包括宿主对肿瘤的反应,以及肿瘤对宿主的影响。这些内在因素是复杂的,许多问题至今尚未明了,还有待进一步研究。机体的内在因素可分为以下几方面:

(一) 遗传因素

人类肿瘤是否有遗传性,以及遗传因素在人类肿瘤的发生上究竟起多大的作用? 这

是人们普遍关注并不断深入研究的课题。根据一些高癌家族系谱的分析,人类与遗传有关的癌症可分为以下三种(表 5-6):

表 5-6 恶性肿瘤的遗传倾向

遗传性恶性肿瘤综合征(常染色体显性遗传)	卵巢癌
家族性视网膜母细胞瘤	遗传性非息肉病性结、直肠癌
家族性结肠腺瘤性息肉病	常染色体隐性遗传的 DNA 修复缺陷综合征
多发性内分泌肿瘤综合征	着色性干皮病
神经纤维瘤病 I 型和 II 型	毛细血管扩张性共济失调症
Von Hippel-Lindau 综合征	Bloom 综合征
家族性恶性肿瘤	Fanconi 贫血
乳腺癌	

1. 呈常染色体显性遗传的肿瘤 如视网膜母细胞瘤、肾母细胞瘤、肾上腺或神经节的神经母细胞瘤等。一些癌前病变,如家族性结肠多发性腺瘤性息肉病、神经纤维瘤病 I 型和 II 型等,它们本身不是恶性肿瘤,但恶变率极高,100%的结肠家族性多发性腺瘤性息肉病的病例在 50 岁以前发生恶变,成为多发性结肠腺癌。这些肿瘤和癌前病变都属单基因遗传,有明显的家族史,以常染色体显性遗传的规律遗传。现在已知发生遗传性基因突变或缺失的都是肿瘤抑制基因,例如 *Rb*、*p53*、*APC* 等。这类肿瘤的发生需要二次突变(常染色体遗传肿瘤的隐性发病)。其特点为早年(儿童期)发病,肿瘤呈多发性,常累及双侧器官。

2. 呈常染色体隐性遗传的遗传综合征 如患 Bloom 综合征(先天性毛细血管扩张性红斑及生长发育障碍)时易发生白血病及其他恶性肿瘤;毛细血管扩张性共济失调症患者多发生急性白血病和淋巴瘤;着色性干皮病患者经紫外光照射后易患皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌或黑色素瘤。以上三种遗传综合征均累及 DNA 修复基因。Li-Fraumeni 综合征患者易发生肉瘤、白血病和乳腺癌等,皆与累及 *p53* 基因有关。

3. 遗传因素与环境因素在肿瘤发生中起协同作用,而环境因素更为重要 决定这类肿瘤的遗传因素是属于多基因的。目前发现不少常见肿瘤有家族史,如乳腺癌、胃肠癌、食管癌、肝癌、鼻咽癌、白血病、子宫内膜癌、前列腺癌、黑色素瘤等。

总的说来不同的肿瘤可能有不同遗传传递方式。真正直接遗传的肿瘤只是少数不常见的肿瘤,遗传因素在大多数肿瘤发生中的作用是对致癌因子的易感性或倾向性。Knudson(1974)提出二次突变假说(two hits hypothesis)来解释遗传性损害在肿瘤发生中作用。以现代分子生物学的术语可这样来描述这一假说:以视网膜母细胞瘤为例,*Rb* 基因定位在染色体 13q14,只有两条同源染色体上的 *Rb* 等位基因都被灭活,即需经两次突变后才能使肿瘤发生。在家族性的视网膜母细胞瘤患儿,其基因组中已经存在一个从父母处得到的有缺陷的 *Rb* 基因拷贝,另一个 *Rb* 基因拷贝是正常的(杂合型)。只要再有一次体细胞突变,即可形成肿瘤(纯合型)。这种家族性的视网膜母细胞瘤的患儿年龄小,双侧发病的较多。而在散发性的视网膜母细胞瘤的患儿,由于其两个正常的 *Rb* 等位基因都要通过体细胞突变而失活才能发病,因此发生这样的病例的可能性只有家族性的万分之一,而且发病较晚,多为单侧(图 5-24)。

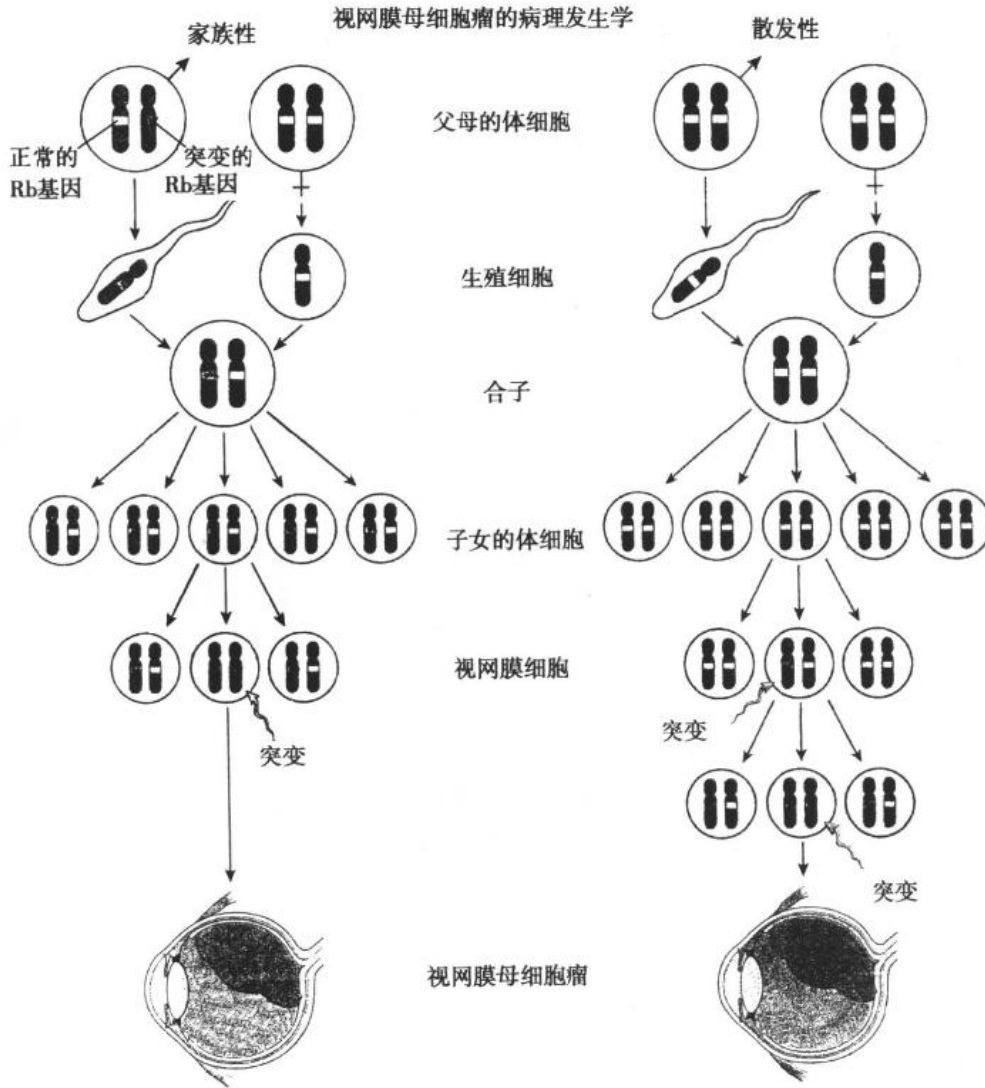


图 5-24 视网膜母细胞瘤的遗传学——二次突变学说
Rb 基因定位在染色体 13q14, 只有两条同源染色体上的 *Rb* 等位基因都被灭活, 即需经两次突变后才能使肿瘤发生。在家族性的视网膜母细胞瘤患者(图中左侧)的体细胞基因组中已存在一个从父亲或母亲处得到的有缺陷的 *Rb* 基因拷贝(图中为来自父亲), 另一个来自母亲的 *Rb* 基因是正常的(杂合型)。出生后视网膜细胞再发生一次体细胞突变, 即可形成肿瘤(纯合型)。在散发性的视网膜母细胞瘤患者(右侧), 其两个正常的 *Rb* 等位基因都要通过体细胞突变失活才能发病, 因此发生可能性只有家族性的万分之一
 (采自 Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

(二) 宿主对肿瘤的反应——肿瘤免疫(tumor immunity)

恶性转化是由于遗传基因的改变引起的。有些异常基因表达的蛋白可以引起免疫系统的反应, 从而使机体能消灭这些“非己”的转化细胞。如果没有这种免疫监视机制, 肿瘤的发生要比实际上出现的多得多。在此, $CD8^+$ 的细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)扮演最重要的角色。

1. 肿瘤抗原 引起机体免疫反应的肿瘤抗原可分为两类:①只存在于肿瘤细胞而不存在于正常细胞的肿瘤特异性抗原;②存在于肿瘤细胞和某些正常细胞的肿瘤相关抗原。

对化学致癌的动物模型研究发现,肿瘤特异性抗原是个体独特的,即不同个体中的同一种致癌物诱发的同一组织学类型的肿瘤有不同的特异性抗原。其原因可能为癌变时基因突变的随机性引起产生的异常蛋白的氨基酸序列变化不定。在人类肿瘤,CTL($CD8^+$)可以通过其表面的 T 细胞受体,识别只存在于肿瘤细胞,而且与 MHC 分子一起组成复合物的状态下的肿瘤特异性抗原,从而杀伤肿瘤细胞。

肿瘤相关抗原可分为两类:肿瘤胚胎抗原和肿瘤分化抗原。前者在正常情况下出现在发育中的胚胎组织而不见于成熟组织,但可见于癌变组织。例如在胚胎肝细胞和肝细胞性肝癌中出现的甲胎蛋白,以及在胚胎组织和结肠癌中出现的癌胚抗原。后者是指正常细胞和肿瘤细胞都具有的与分化程度有关的某些抗原。例如前列腺特异抗原见于正常前列腺上皮和前列腺癌细胞。酪氨酸酶见于正常黑色素细胞和黑色素瘤。肿瘤相关抗原在有关肿瘤的诊断和病情监测上是有用的标记,也可用此制备活性 T 细胞或抗体,用于肿瘤的免疫治疗。

2. 抗肿瘤的免疫效应机制 肿瘤免疫反应以细胞免疫为主,体液免疫为辅。参加细胞免疫的效应细胞主要有 CTL、自然杀伤细胞(nature killing cell, NK)和巨噬细胞。抗肿瘤免疫的机制如图 5-25 所示。CTL 被白细胞介素 2(IL-2)激活后可以通过其 T 细胞受体识别瘤细胞上的人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 型分子而释放某些溶解酶将瘤细胞杀灭。CTL 的保护作用在对抗病毒所致的肿瘤(如 EBV 引起的 Burkitt 淋巴瘤和 HPV 导致的肿瘤)时特别明显。NK 细胞是不需要预先致敏就能杀伤肿瘤细胞的淋巴细胞。由 IL-2 激活后, NK 细胞可以溶解多种人体肿瘤细胞,其中有些并不引起 T 细胞的免疫反应,因此 NK 细胞是抗肿瘤免疫的第一线的抵抗力量。NK 细胞识别靶细胞的机制可能是通过 NK 细胞受体和抗体介导的细胞毒作用(ADCC)。巨噬细胞在抗肿瘤反应中与 T 细胞协同作用。T 细胞产生的 γ -干扰素可激活巨噬细胞,而巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子(TNF- α)和活性氧代谢产物在溶解瘤细胞中起主要作用。此外巨噬细胞的 Fc 受体还可与肿瘤细胞表面的 IgG 结合,通过 ADCC 杀伤肿瘤细胞。体液免疫机制参加抗肿瘤反应的主要是激活补体和介导 NK 细胞参加的 ADCC。

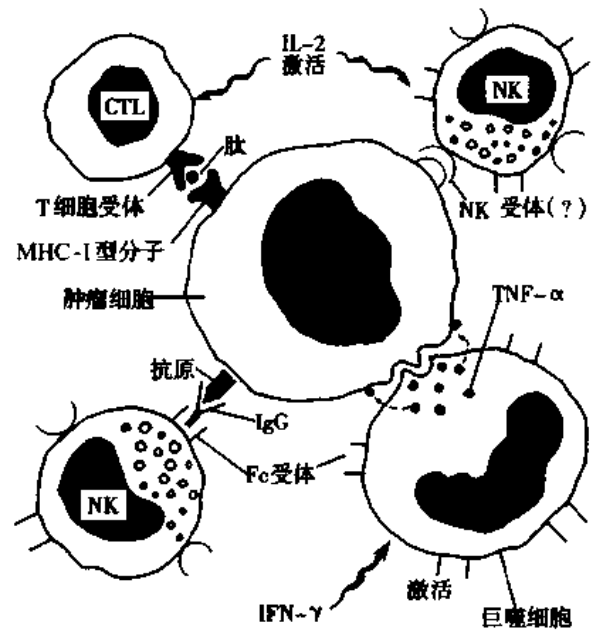


图 5-25 抗肿瘤免疫的细胞效应机制
 CTL:细胞毒性 T 淋巴细胞 NK:自然杀伤细胞
 IFN- γ : γ -干扰素 TNF- α :肿瘤坏死因子
 α IL-2:白细胞介素-2 MHC-I:主要组织相容性复合体 I 型分子(采自Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed, 经 W. B. Saunders Company 授权)

3. 免疫监视 (immune surveillance) 免疫监视机制在抗肿瘤中的作用的最有力的证据,是在免疫缺陷病患者和接受免疫抑制治疗的病人中恶性肿瘤的发病率明显增加。先天性免疫缺陷病(如 X-性联无 γ 球蛋白血症)的病人有 5% 发生恶性肿瘤,这比对照组高出 200 倍。在器官移植的受者和 AIDS 病患者中发生淋巴瘤的可能也大大增加。恶性肿瘤患者随着病程的发展和病情恶化每伴有免疫功能普遍下降,这在晚期患者尤为突出。相反有些肿瘤,如神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤和绒毛膜上皮癌等肿瘤患者,由于机体免疫功能增高可发生自发消退。但是大多数的恶性肿瘤发生于免疫机能正常的人群,这些肿瘤能逃脱免疫系统的监视并破坏机体免疫系统的机制还不完全清楚。可能与下列因素有关:①在肿瘤生长过程中,具有较强抗原性的亚克隆被免疫系统消灭,而无抗原性的或者抗原性弱的亚克隆则生长成肿瘤;②CTL 攻击肿瘤细胞时要识别瘤细胞膜上的 I 型 MHC 抗原。肿瘤细胞的 MHC 抗原表达丧失或减少,会使瘤细胞避开 CTL 的攻击;③在肿瘤细胞表达 MHC 抗原时,如果缺乏协同刺激因子,瘤细胞仍然可以逃避细胞毒性 T 细胞的攻击。针对这一问题,目前已用转染了协同因子 B-7 的自身肿瘤细胞对肿瘤病人进行免疫的研究;④肿瘤产物也可以抑制免疫反应。如由许多肿瘤分泌的肿瘤生长因子 β (TGF- β)就是一种潜在的免疫抑制剂。肿瘤引发的有些免疫反应,如抑制性 T 细胞的激活,本身就可抑制对肿瘤的免疫反应。⑤细胞毒性 T 细胞的凋亡。某些黑色素瘤和肝细胞癌表达 Fas 配体,可以与表达 Fas 的 T 细胞结合而使其发生凋亡。

(李甘地 杨光华)

主要参考文献

1. 李连弟,鲁凤珠,张思维,等. 中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析,中华肿瘤杂志, 1997,19:3-9.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Bases of Disease. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. 260-328.
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997. 132-174.
4. Chandrasoma P, Taylor CR. Concise Pathology. 2nd ed. New Jersey: Prentice-Hall International Inc, 1995. 255-302.

第六章 心血管系统疾病

动脉粥样硬化	感染性心内膜炎
冠状动脉粥样硬化及冠状动脉硬化性心脏病	慢性心瓣膜病
高血压病和高血压性心脏病	心肌病
动脉瘤	心肌炎
风湿病	心包炎
	先天性心脏病

心血管系统疾病是对人类健康与生命威胁最大的一组疾病。在欧美等一些发达国家,心血管疾病的死亡率高居总死亡率中的第一位。在我国,以往居总死亡率的第二位。但是,近年来,由于传染病逐渐被控制、饮食结构在发生变化,以及人均寿命的延长,心血管病尤其是高血压、脑卒中和心血管病的死亡率已上升为第一位。据 1997 年的统计资料,我国心血管病(包括脑卒中)的死亡占总死亡数的 39.4%。据此推算,每年全国死于心血管病者当在 200 万人以上,可见心血管病对人类健康和生命的威胁之大。心血管病种类繁多,本章主要叙述其中常见而重要的疾病。

第一节 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是严重危害人类健康的常见病。其发生与血脂异常及血管壁成分变化有关。主要累及弹力型动脉(如主动脉及其一级分支)和弹力肌型动脉(如冠状动脉、脑动脉等)。病变特征是血中脂质在动脉内膜沉积,引起内膜灶性纤维性增厚及其深部成分的坏死、崩解,形成粥样物,从而使动脉壁变硬、管腔狭窄。临床上常有心、脑等缺血引起的症状。

动脉硬化(arteriosclerosis)泛指动脉的硬化性疾病,它包括:动脉粥样硬化、细动脉硬化(arteriolosclerosis)和动脉中层钙化(medial calcification)。

动脉粥样硬化病变多见于中、老年人,但以 40~49 岁发展最快,因此不宜仅视为老年病。在我国,动脉粥样硬化的发病率呈上升趋势。尸检中动脉粥样硬化的检出率,以秦岭、淮河为界,北方高于南方。在 20~49 岁组,冠状动脉粥样硬化的检出率男性高于女性。

一、病因和发病机制

(一) 危险因素

动脉粥样硬化的确切病因仍不清楚,下列因素被视为危险因素。

1. 高脂血症(hyperlipemia) 高脂血症被认为是动脉粥样硬化的重要危险因素。大量流行病学资料表明,动脉粥样硬化的严重程度随血浆胆固醇水平的升高而加重,血浆胆固醇的浓度与冠心病的死亡率呈正相关关系。此外,高甘油三酯血症也被认为是动脉粥样硬化和冠心病的危险因素。在我国,饮食结构中多以碳水化合物为主食,而高碳水化合物膳食易发生高甘油三酯血症。

血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与动脉粥样硬化和冠心病的发生关系密切,尤其是 LDL 亚型中的小颗粒致密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein, sLDL)的水平被认为是判断冠心病的最佳指标。此外,极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒(CM)也与动脉粥样硬化的发生关系密切。与上述脂蛋白相反,高密度脂蛋白(HDL)或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)却具有很强的抗动脉粥样硬化和冠心病发病的作用。

此外,不同脂蛋白在动脉粥样硬化发病中的不同作用还与其载脂蛋白(apolipoprotein, apo)有关:CM、VLDL、LDL 的主要载脂蛋白分别为 apoB-48、apoB-100, HDL 的主要载脂蛋白为 apoA-I。目前认为,LDL、TG、VLDL 和 apoB 的异常升高与 HDL 及 apoA-I 的降低同时存在,可称为致动脉粥样硬化性脂蛋白表型,对动脉粥样硬化的发生发展具有极为重要的意义。

此外,脂蛋白(a)[lipoprotein (a), Lp(a)]是一种含与 apoA 结合的 LDL 的 apoB-100 部分的变异 LDL。Lp(a)在血浆中的浓度与动脉粥样硬化的发病率呈正相关,在尸检材料中也证实动脉粥样硬化的病灶中有 Lp(a)的沉积,因此有认为 Lp(a)的增加是动脉粥样硬化病因中的一个遗传性危险因素。

2. 高血压(hypertension) 据统计,高血压病人的冠状动脉粥样硬化患病率比正常血压者高 4 倍;与同年龄同性别的无高血压者相比,高血压患者动脉粥样硬化的发病较早、病变较重。高血压促发动脉粥样硬化的具体机制尚不十分清楚。可能与高血压时血压直接作用于血管壁的应力的增高有关。动脉粥样硬化病灶分布有一定规律性,多见于大动脉的分支部、血管分叉口、血管弯曲处等血流动力学容易发生变化的部位。因为压力的增高,既可使内皮细胞损伤,通透性增高,对 LDL 和白蛋白的超滤作用增强,使之易于进入内膜,又可导致血管中膜致密化,使 LDL 的运出受阻,滞留于内膜中。

3. 吸烟 流行病学资料表明:吸烟是心肌梗死主要的独立的危险因素。在调整了高血压、高胆固醇血症之后,这种危险性依然存在。吸烟致动脉粥样硬化的机制可能与内皮细胞损伤和血内一氧化碳浓度升高有关。血中一氧化碳浓度的升高可刺激内皮细胞释放生长因子(如 PDGF),诱导中膜平滑肌细胞向内膜移行、增生,从而参与动脉粥样硬化病变的发生。

4. 糖尿病和高胰岛素血症 糖尿病患者血中甘油三酯、VLDL 水平明显升高,而 HDL 水平较低,与动脉粥样硬化和冠心病关系极为密切。由于高血糖可致 LDL 糖基化及高甘油三酯血症,后者极易产生 sLDL,并易被氧化,可促进粥样硬化中泡沫细胞的产生。此外,调查资料证明,高胰岛素血症与动脉粥样硬化的发生关系密切。胰岛素水平越高,冠心病的发病率与死亡率越高。高胰岛素水平可促进动脉壁平滑肌细胞的增生,并且

与血中 HDL 含量呈负相关。

5. 遗传因素 冠心病的家族性集聚现象提示遗传因素是动脉粥样硬化的危险因素之一。已知约有 200 种基因可能对脂质的摄取、代谢和排泄产生影响。直接参与脂质代谢的载脂蛋白(apo)、酶和受体的基因多数已被证实和定位,例如 apoA-I(11q)、apoB(2p)、apoE 和 apoC(19q)、脂蛋白酯酶 LPL(8p)、肝酯酶 HL(5q)、胆固醇卵磷脂酰基转移酶 LCAT 和胆固醇转运蛋白 CEPT(16q)、LDL 受体(19q)、清道夫受体(8p)等。这些基因及其产物的变化和饮食因素的相互作用可能是高脂血症的最主要原因。但在相对少见的原发性高脂血症,某一种基因的突变就可能起决定性的作用。例如,LDL 受体的基因突变引起家族性高胆固醇血症,年龄很小就可发病;家族性高甘油三酯血症的不同亚型则分别与基因 LPL 缺陷或 apoC-Ⅱ 基因缺陷有因果关系。

6. 其它因素

(1)年龄:大量资料表明,动脉粥样硬化的检出率和病变程度均随年龄的增加而增加。

(2)性别:女性在绝经期前冠状动脉粥样硬化的发病率低于同龄组男性,其 HDL 水平高于男性,LDL 水平低于男性。绝经期后,两性间的这种差异消失,这可能与雌激素的影响有关。

(二) 发病机制

动脉粥样硬化的病变主要在动脉内膜。内膜表面的内皮细胞出现功能和/或形态的变化,进而可发生坏死脱落;病变的早期,单核细胞粘附于内皮细胞表面并穿入至内皮下;血浆中的脂质沉积于内皮下,单核细胞吞噬脂质形成单核源性或巨噬细胞源性泡沫细胞;此外,中膜的平滑肌细胞增生并迁入内膜,亦可吞噬脂质形成平滑肌细胞源性或肌源性泡沫细胞。之后泡沫细胞可发生坏死,大量的脂质特别是胆固醇存在于基质中,加之平滑肌转型产生大量的胶原纤维等基质增多,使血管内膜变厚并硬化。关于这种病变的形成机制至今尚未完全明了。其学说很多,如比较传统的脂源性学说包括脂质浸润说、渗入说和灌注说,巨噬细胞受体缺失学说,平滑肌致突变学说及近年来被普遍接受的损伤应答学说和炎症学说等。现以损伤应答和炎症学说为中心,将动脉粥样硬化病变形成的主要因素作一阐述。

1. 脂质的作用 高脂血症在动脉粥样硬化发病机理中的作用机制除了慢性的高脂血症主要是高胆固醇血症可以直接引起内皮细胞的功能障碍,及高脂血症可使内皮细胞的通透性增加外,主要与 LDL 的氧化修饰有关。特别是内皮细胞和单核/巨噬细胞可使 LDL 氧化修饰而成为氧化 LDL(OX-LDL),氧化 LDL 对动脉粥样硬化的病变形成的作用:可与单核/巨噬细胞的清道夫受体(scavenger receptor)结合使之形成泡沫细胞;对血液中的单核细胞具有较强的趋化作用;通过内皮细胞粘附分子增加单核细胞的粘附;刺激各种生长因子和细胞因子的产生;对内皮细胞和平滑肌细胞产生细胞趋化性等。

2. 内皮细胞损伤的作用 慢性的或反复的内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的起始病变,为损伤应答学说的基础。目前认为,多种危险因素如机械性、血流动力学、低氧和吸烟等均可引起内皮细胞的损伤。此外,早期的动脉粥样硬化病变可发生于内皮细胞形态完整的动脉内膜,所以近年研究认为内皮细胞的非剥脱性功能障碍或活化在动脉粥样硬化病变形成的中可能更为重要。内皮细胞的功能障碍/活化及形态学损伤可引发血液中单核

细胞、血小板及血管壁中膜平滑肌细胞的变化而形成动脉粥样硬化的病灶。如内皮细胞的通透性增加使血液中的脂质易于沉积在内膜;内皮细胞的损伤或功能障碍可使单核细胞、血小板粘附增加;并且产生多种生长因子促进进展期斑块中平滑肌细胞的增生及分泌基质等。

3. 单核/巨噬细胞的作用 单核细胞的粘附被认为是动脉粥样硬化的早期病变。在动脉粥样硬化的早期,单核细胞可在内皮细胞粘附分子的作用下粘附于内皮细胞表面并进入内皮下,转化成巨噬细胞,吞噬脂质尤其是 Ox-LDL,转变成泡沫细胞(巨噬细胞源性泡沫细胞),是动脉粥样硬化的早期病变脂纹、脂斑的主要成分。

在动脉粥样硬化的进展期,巨噬细胞通过产生多种生物活性物质而参与动脉粥样硬化病变的形成。如产生白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)促进白细胞的粘附;产生单核细胞趋化因子(MCP-1)等化学趋化因子使白细胞进入斑块内;产生活性氧可促进斑块内 LDL 的氧化;并且产生生长因子促进平滑肌细胞的增生等。

4. 平滑肌增殖的作用 中膜平滑肌细胞增生、游走进入内膜,是参与动脉粥样硬化进展期病变形成的主要环节。如前所述,渗入脂质的刺激、附着于内皮的血小板、单核细胞、内皮细胞以及平滑肌细胞自身产生的一些生长因子,如血小板源性生长因子(PDGF)、纤维母细胞生长因子(FGF)、转化生长因子(TGF- α)等,均具有促进平滑肌细胞增生和/或游走的作用。增生、游走的平滑肌细胞发生表型转变,即由收缩型(细胞长梭形,胞浆内含大量肌丝和致密体)转变为合成型(细胞类圆形,胞浆内含大量粗面内质网、核蛋白体及线粒体)。此等平滑肌细胞表面亦有 LDL 受体,可以结合、摄取 LDL 及 VLDL 而成为肌源性泡沫细胞,参与病变的形成。此外这些增生的平滑肌细胞能合成大量胶原蛋白、弹性蛋白和糖蛋白等,使病变的内膜显著增厚变硬,促进硬化斑块的形成(图 6-1)。

二、病理变化

(一) 基本病变

1. 脂纹 脂纹(fatty streak)是动脉粥样硬化的早期病变。肉眼观:于动脉内膜面,见黄色帽针头大的斑点或长短不一的条纹,条纹宽约 1~2mm、长约 1~5cm,平坦或微隆起。光镜下:病灶处内皮细胞下有大量泡沫细胞聚集。泡沫细胞圆形,体积较大,石蜡切片见胞浆内有大量小空泡(制片过程中被溶解)。在 HE 染色的切片中,不能区别泡沫细胞的来源。深入的研究表明,脂纹中多为巨噬细胞源性泡沫细胞。此外,可见较多的细胞外基质(蛋白聚糖),数量不等的合成型平滑肌细胞,少量 T 淋巴细胞,嗜中性、嗜碱性及嗜酸性粒细胞等(彩图 6-1)。

脂纹最早可出现于儿童期,是一种可逆性变化,并非所有脂纹都必然发展为纤维斑块。

2. 纤维斑块 脂纹进一步发展则演变为纤维斑块(fibrous plaque)。肉眼观:内膜面散在不规则表面隆起的斑块,初为淡黄或灰黄色,后因斑块表层胶原纤维的增多及玻璃样变而呈瓷白色,状如凝固的蜡烛油。斑块可融合。光镜下:病灶表层为大量胶原纤维、平滑肌细胞、少数弹性纤维及蛋白聚糖形成的纤维帽,胶原纤维可发生玻璃样变性。纤维帽

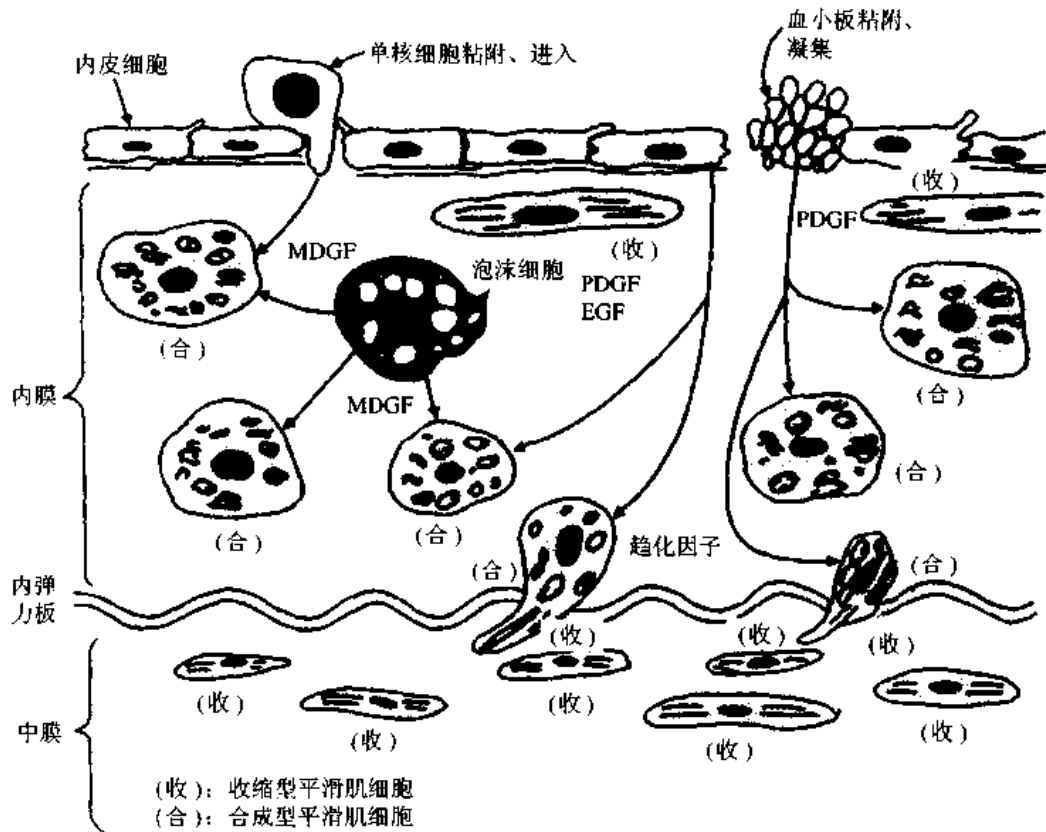


图 6-1 动脉粥样硬化发生机制示意图

下方可见不等量的泡沫细胞、平滑肌细胞、细胞外脂质及炎细胞。病变晚期,可见脂质池及肉芽组织反应。

3. 粥样斑块 粥样斑块(atheromatous plaque),亦称粥样瘤(atheroma),为动脉粥样硬化的典型病变。肉眼观:动脉内膜面见灰黄色斑块,既向内膜表面隆起,又向深部压迫中膜。切面见纤维帽的下方,有多量黄色粥样物。光镜下:在玻璃样变性的纤维帽的深部,有大量粉染的无定形物质,为细胞外脂质及坏死物,其中可见胆固醇结晶(HE片中为针状空隙)及钙化(图 6-2)。底部及周边部可见肉芽组织、少量泡沫细胞和淋巴细胞浸润。粥样处中膜平滑肌细胞受压萎缩,弹性纤维破坏,该处中膜变薄。外膜可见毛细血管新生、结缔组织增生及淋巴细胞、浆细胞浸润。

4. 继发病变 继发病变指在纤维斑块和粥样斑块的基础上的继发病变,常见的有:①斑块内出血:斑块内新生的血管破裂,可致斑块突然肿大,甚至使管径较小的动脉腔完全闭塞。此外,有人把斑块出现腔隙样破裂而继发动脉腔内血液灌注入斑块内也归属为斑块内出血;②斑块破裂:纤维帽破裂,粥样物自裂口逸入血流,遗留粥样性溃疡;③血栓形成:病灶处的内皮损伤和粥样性溃疡,使动脉壁内的胶原纤维暴露,血小板在局部聚集形成血栓,加重血管腔阻塞;如脱落,可致栓塞;④钙化:钙盐沉着于纤维帽及粥样灶内(参见图 1-16)。严重者,其硬如石;⑤动脉瘤形成:于严重的粥样斑块处可引起相应局部中膜的萎缩和弹性下降,在血管内压力作用下,动脉管壁局限性扩张,形成动脉瘤。动脉瘤

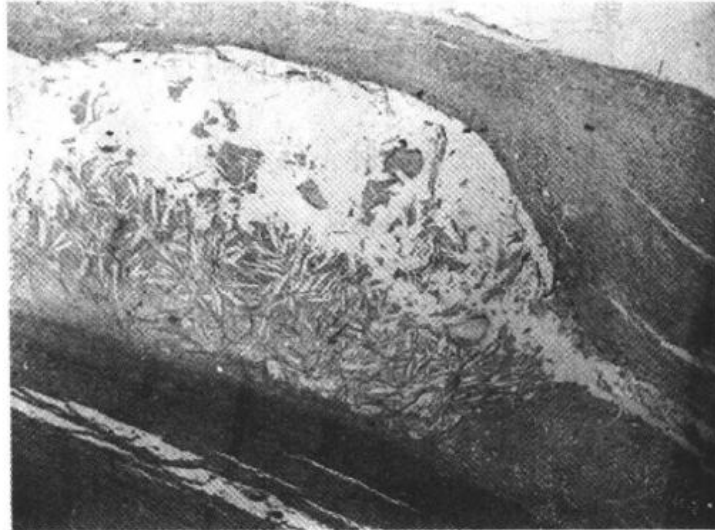


图 6-2 粥样斑块

内膜灶性增厚,表层为玻璃样变的胶原纤维帽,深部为大量坏死崩解物,其中有大量胆固醇结晶(针状空隙)

破裂可致大出血。

(二) 主要动脉的病变

1. 主动脉粥样硬化 病变多见于主动脉后壁和其分支开口处,以腹主动脉最重,胸主动脉次之,升主动脉最轻。前述的各种动脉粥样硬化的基本病变均可见到。动脉瘤主要见于腹主动脉,可于腹部触及搏动性的肿块,听到杂音。并可因其破裂发生致命性大出血。

2. 冠状动脉粥样硬化(详见本章第二节)。

3. 颈动脉及脑动脉粥样硬化 病变最常见于颈内动脉起始部、基底动脉、大脑中动脉和 Willis 环。纤维斑块和粥样斑块常导致管腔狭窄,并可因血栓形成等复合性病变加重狭窄甚至形成闭塞。动脉瘤多见于 Willis 环部。长期供血不足可致脑实质萎缩,表现为脑回变窄,皮质变薄,脑沟变宽变深,脑重量减轻。患者可有智力及记忆力减退,精神变态,甚至痴呆。急速的供血中断可致脑梗死(脑软化)。动脉及小的动脉瘤破裂可引起脑出血及相应临床表现。

4. 肾动脉粥样硬化 病变最常累及肾动脉开口处及主干近侧端。常因斑块所致之管腔狭窄而引起顽固性肾血管性高血压;亦可因斑块合并血栓形成导致肾组织梗死,引起肾区疼痛、尿闭及发热。梗死灶机化后遗留较大瘢痕,多个瘢痕可使肾脏缩小,称为动脉粥样硬化性固缩肾。

5. 四肢动脉粥样硬化 病变以下肢动脉为重。当较大动脉管腔明显狭窄时,可因供血不足致耗氧量增加时(如行走)出现疼痛,休息后好转,即所谓间歇性跛行(claudication)。当动脉管腔完全阻塞侧支循环又不能代偿时,引起足趾部干性坏疽。

6. 肠系膜动脉粥样硬化 肠系膜动脉因此病变狭窄甚至阻塞时,病人有剧烈腹痛、腹胀和发热。如引起肠梗死,可有便血、麻痹性肠梗阻及休克等症状。

第二节 冠状动脉粥样硬化及 冠状动脉硬化性心脏病

一、冠状动脉粥样硬化症

冠状动脉粥样硬化症 (coronary atherosclerosis) 是冠状动脉最常见的疾病, 占 95%~99%, 其余可为冠状动脉的炎性疾病如风湿性动脉炎、梅毒性动脉炎及畸形等。因此习惯上将冠状动脉粥样硬化症与冠状动脉病 (coronary artery disease) 等同使用。

冠状动脉粥样硬化是动脉粥样硬化中对人体构成威胁最大的疾病。一般较主动脉粥样硬化症晚发 10 年。在 20~50 岁组, 男性多于女性, 北方多于南方。在 35~55 岁组, 检出率以年平均 8.6% 的速度递增。

冠状动脉粥样硬化病变分布的特点, 一般是左侧冠状动脉多于右侧者; 大支多于小支; 同一支的近端多于远端, 即主要累及在心肌表面走行的一段, 而进入心肌的部分很少受累。按病变检出率及严重程度的大样本统计结果, 均以左冠状动脉前降支为最高, 其余依次为右主干、左主干或左旋支、后降支。重症者可有一支以上的动脉受累, 但各支的病变程度可以不同, 且常为节段性受累。

动脉粥样硬化的基本病变均可在冠状动脉中发生。由于其解剖学和相应的力学特点是走行于心肌表面的动脉靠近心肌侧缓冲余地小, 内皮细胞受血流冲击力而损伤的几率大, 因而斑块性病变多发生于血管的心肌侧, 呈新月形, 使管腔呈偏心性狭窄。按管腔狭窄 (即缩小) 的程度可分为 4 级: I 级, $\leq 25\%$; II 级, 26%~50%; III 级, 51%~75%; IV 级, $> 76\%$ (彩图 6-2)。

冠状动脉粥样硬化常伴发冠状动脉痉挛, 后者可使原有的管腔狭窄程度加剧, 甚至导致供血的中断, 引起心肌缺血及相应的心脏病变 (如心绞痛、心肌梗死等), 并可成为心源性猝死的原因。

二、冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 简称冠心病, 是因冠状动脉狭窄所致心肌缺血引起, 也称为缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD)。因冠状动脉粥样硬化症占冠状动脉病的绝大多数, 因此, 习惯上把冠心病视为冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease) 的同义词。

冠心病虽然基本上是由冠状动脉粥样硬化引起, 但只有在后者已引起心肌缺血、缺氧的机能性和 (或) 器质性病变时, 才可称为冠心病。目前倾向于只有当冠状动脉狭窄 $> 50\%$, 有临床症状, 或有下列证据, 如心电图、放射性核素心肌显影或病理检查显示有心肌缺血表现者, 才属于冠心病。

冠心病时心肌缺血缺氧的原因及机制有: ① 冠状动脉供血不足。主要病变为冠状动脉粥样硬化斑块引起的管腔狭窄 ($> 50\%$), 也包括继发的复合性病变及冠状动脉痉挛等。其它如低血压、冠状动脉灌注期缩短 (如心动过速) 及体内血液重新分配 (如饱餐后) 等也

可使原已处于危险临界状态的冠状动脉供血下降;②心肌耗氧量剧增。主要有各种原因导致的心肌负荷增加,如血压骤升、体力劳累、情绪激动、心动过速及心肌肥大等使冠状动脉出现供血相对不足。

(一) 心绞痛

心绞痛(angina pectoris)是冠状动脉供血不足和(或)心肌耗氧量骤增致使心肌急剧的、暂时性缺血、缺氧所引起的临床综合征。典型表现为阵发性胸骨后部位的压榨性或紧缩性疼痛感,可放射至心前区或左上肢,持续数分钟,可因休息或服用硝酸酯制剂而缓解消失。

心绞痛的发生是由于缺血缺氧造成心肌内代谢不全的酸性产物或多肽类物质堆积,刺激心内交感神经末梢,信号经1~5胸交感神经节和相应脊髓段传至大脑,产生痛觉,并引起相应脊髓段脊神经分布的皮肤区域的压榨和紧缩感。

稳定型劳累性心绞痛,指劳累性心绞痛的性质、强度、部位、发作次数和诱因等在1~3个月内无明显改变者,多伴有较稳定的冠状动脉粥样硬化性狭窄(>75%);恶化性劳累性心绞痛指原为稳定型心绞痛而在3个月内疼痛的频率、程度、时限和诱因经常变动,进行性恶化者,常在原有斑块病变基础上附加有部分血栓形成和(或)动脉痉挛。自发型变异型心绞痛,常于休息或梦醒时发作,心电图与其它型心绞痛相反,显示有关导联ST段抬高,常由于靠近斑块的动脉痉挛所引起,亦可仅因动脉痉挛所致。

(二) 心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction, MI)指冠状动脉供血区的持续性缺血而导致的较大范围的心肌坏死。临床上有剧烈而较持久的胸骨后疼痛,休息及硝酸酯类不能完全缓解,伴发热、白细胞增多、红细胞沉降率加快、血清心肌酶活性增高及进行性心电图变化,可并发心律失常、休克或心力衰竭。多发生于中老年人,40岁以上者占87%~96%。男性略多于女性。冬春季发病较多。部分病人发病前有某些诱因。

心肌梗死部位的冠状动脉因粥样硬化而高度狭窄(多数>75%),并多数合并继发病变及痉挛。常累及一支以上的冠状动脉支。根据梗死的深度可将其分为心内膜下梗死和透壁性(全层)梗死。也有人主张另分出一型即厚层性梗死。绝大多数的病例病变局限于左心室的一定范围,少数病例可为心肌多发广泛受累。

1. 心内膜下心肌梗死 心内膜下心肌梗死(subendocardial myocardial infarction)指梗死仅累及心室壁内侧1/3的心肌,并波及肉柱及乳头肌。常表现为多发性、小灶性(0.5~1.5cm)坏死,分布区域不限于某一支冠状动脉的供血区,而是不规则地分布于左心室四周,严重者可融合或累及整个左心室内膜下心肌引起环状梗死(circumferential infarction)。患者通常有冠状动脉三大支严重动脉粥样硬化性狭窄,但绝大多数既无血栓形成也无粥样性阻塞。说明严重、弥漫的冠状动脉狭窄是此型心肌梗死发生的基础。当附加某种诱因(如休克、心动过速、不适当的体力活动)加重冠状动脉供血不足时,可造成各冠状动脉支最末梢区域(心内膜下心肌)缺氧,而动脉原有的病变致使动脉管腔严重狭窄,不能通过建立侧支循环有效地改善供血,因而导致广泛的多灶性的心内膜下心肌梗死。本型的心电图上一般无病理性Q波。

2. 透壁性心肌梗死 透壁性心肌梗死(transmural myocardial infarction),为典型的心

肌梗死类型。心肌梗死的部位与闭塞的冠状动脉支供血区一致,病灶较大,最大径在2.5cm以上,并累及心室壁全层(如未累及全层而仅深达室壁2/3以上则可称厚层梗死)。最常见的部位是冠状动脉左前降支供血区,即左室前壁、心尖部、室间隔前2/3及前内乳头肌,约占全部心肌梗死的50%。其次是右冠状动脉供血区,即左室后壁、室间隔后1/3及右心室,并可累及窦房结,约占25%~30%。再次为左旋支供血区,即左室侧壁、膈面及左房,并可累及房室结,约占15%~20%。透壁性梗死常为相应的冠状动脉支病变突出,并常附加血栓形成或动脉痉挛。

病理变化

心肌梗死的形态变化是一个动态演变过程。梗死后6小时内,基本无肉眼可见的变化。光镜下,梗死边缘的心肌纤维呈波浪状和肌浆不匀;6小时后,坏死灶心肌呈苍白色,8~9小时后呈土黄色。光镜下,心肌纤维呈早期凝固性坏死改变,如核碎裂、核消失,肌浆均质红染或呈不规则粗颗粒状,间质水肿、漏出性出血及少量嗜中性粒细胞浸润;第4天后,梗死灶外周出现充血出血带,光镜下,该部位血管充血、出血,有较多的嗜中性粒细胞浸润。心肌纤维肿胀,胞浆内出现颗粒状物及不规则横带。另一部分心肌细胞有空泡变,继而肌原纤维及核溶解消失,肌纤维呈空管状(图6-3);第7天后,边缘区开始出现肉芽组织;第2~8周梗死灶机化及瘢痕形成。



图6-3 心肌梗死

图左边示心肌纤维肿胀,横纹消失,核溶解消失(凝固性坏死);
右边心肌纤维溶解及部分肌核溶解消失(液化性肌溶解)

心肌梗死的生化改变

心肌缺血30分钟内,心肌细胞内糖原即消失。此后,肌红蛋白逸出。细胞坏死后,心肌细胞内的谷氨酸-草酰乙酸转氨酶(GOT)、谷氨酸-丙酮酸转氨酶(GPT)、肌酸磷酸激酶(CPK)及乳酸脱氢酶(LDH)透过细胞膜释放入血,引起相应酶在血液内浓度升高。其中尤以CPK对心肌梗死的临床诊断有一定的参考意义。

合并症

心肌梗死,尤其是透壁性梗死,可合并下列病变:

(1)心脏破裂:心脏破裂是透壁性心肌梗死的严重并发症。约占心肌梗死致死病例的15%~20%。在心肌梗死后2周内均可发生。如果梗死灶向外破裂,心室内血液流入心包腔,造成心脏压塞引起猝死。较少的情况下发生室间隔破裂、导致左心室血液向右心室分流,引起急性右心室功能不全。左心室乳头肌断裂可引起急性二尖瓣关闭不全,导致左心衰竭。

(2)室壁瘤:约有10%~38%的心肌梗死合并室壁瘤或室壁膨胀瘤(ventricular aneurysms),可发生于心肌梗死的急性期,但更常发生在梗死灶已纤维化的愈合期。是由梗死心肌或瘢痕组织在心室内压作用下形成的局限性向外膨隆。多见于左心室前壁近心尖处。可继发附壁血栓、乳头肌功能不全、心律失常、左心衰竭或瘤壁破裂。X线检查可见心缘有局部膨出,该处搏动减弱或反常搏动。

(3)附壁血栓形成:因心内膜受损及室壁瘤等病变而诱发血栓形成。可脱落引起栓塞,亦可机化。

(4)急性心包炎:透壁性梗死可诱发急性浆液纤维素性心包炎,约占心肌梗死的15%,常在发病后2~4天发生。

此外,可因大面积($\geq 40\%$)左心室心肌梗死致心排血量骤减而引起心源性休克(占心肌梗死的10%~20%);因传导系统受累及心肌梗死所致的电生理紊乱而引起心律失常(占心肌梗死的75%~95%);因心脏收缩动作失调(包括局部收缩减弱、不收缩和收缩不同步等)而引起急性左心室衰竭(占心肌梗死的60%)等临床并发症。

(三) 心肌纤维化

心肌纤维化(myocardial fibrosis)是由于中、重度的冠状动脉粥样硬化性狭窄引起心肌纤维持续性和(或)反复加重的缺血缺氧所产生的结果。肉眼观,心脏增大,所有心腔扩张;心壁厚度可正常,伴有多灶性白色纤维条块,甚至透壁性瘢痕;心内膜增厚并失去正常光泽,有时可见机化的附壁性血栓。镜检,可见广泛性、多灶性心肌纤维化,伴邻近心肌纤维萎缩和(或)肥大,常有部分心肌纤维肌浆空泡化,尤以内膜下区明显。

临床上可以表现为心律失常(心律失常型冠心病)或心力衰竭(心力衰竭型冠心病)。目前,倾向于称之为缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy),或慢性缺血性心脏病(chronic ischemic heart disease)。

(四) 冠状动脉性猝死

冠状动脉性猝死(sudden coronary death)多见于40~50岁患者,男性比女性多3.9倍。可发生于某种诱因后,如饮酒、劳累、吸烟及运动后,患者突然昏倒、四肢抽搐、小便失禁,或突然发生呼吸困难、口吐白沫、迅速昏迷。可立即死亡或在1至数小时后死亡。但有不少病例,在无人察觉的情况下,死于夜间。

病理解剖学检查除冠状动脉和相应心肌病变外,无其它致死性病理改变。冠状动脉病变最多见为粥样硬化,常有1支以上的冠状动脉中至重度粥样硬化性狭窄,部分病例有继发病变(血栓形成或斑块内出血)。但也有的病例粥样硬化病变较轻,推测与合并冠状动脉痉挛有关。心肌可有波浪状弯曲或肌浆不匀,也可无可见病变。

第三节 高血压病和高血压性心脏病

高血压(hypertension)是以体循环动脉血压持续高于正常水平为主要表现的疾病。成年人高血压被定为收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ (18.4kPa)和/或舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ (12.0kPa)。高血压可分为原发性和继发性两大类。继发性高血压(secondary hypertension)较少,约占5%~10%,是继发于其他疾病(如肾动脉狭窄、肾炎、肾上腺和垂体肿瘤等)并作为一种症状(或为体征)出现的,故又称症状性高血压(symptomatic hypertension);原发性或特发性高血压(primary or essential hypertension)通称高血压病,最多见,约占90%~95%,是本节下面重点叙述的内容。

原发性高血压或高血压病是我国最常见的心血管疾病,多见于30~40岁以后的中、老年人,是以细小动脉硬化为基本病变的全身性疾病,绝大多数病程漫长,症状显隐不定,不易坚持治疗,发展至晚期,常引起心、脑、肾及眼底病变并有相应的临床表现,严重者可因心、脑、肾病变而致死。

我国高血压病的发病率呈上升趋势,平均患病率由1959年的5.11%上升到1991年的11.88%。在地理分布上,东北、华北高于西南、东南地区;东部高于西部地区。男女患病率无明显差异。

一、病因和发病机制

高血压病的病因和发病机制很复杂,近年虽有较大进展,但仍未完全清楚。目前多认为,本病主要是受多基因遗传影响,在多种环境因素作用下,使正常血压调节机制失衡而致的疾病。

下面分别讨论有关的发病因素和发病机制。

(一) 发病因素

1. 遗传因素 高血压病患者常有明显的家族集聚性。据调查,约75%的高血压病患者具有遗传素质(genetic predisposition)。双亲有高血压病史的高血压患病率比无高血压家族史者高2~3倍;单亲有高血压史的患病率高1.5倍。分子生物学研究显示:高血压患者、有高血压家族史而血压正常者和高血压倾向者,常有一种以上的与血压调节相关的基因或相关遗传标记物异常。目前已发现肾素-血管紧张素系统(RAS)编码基因有多种变化(多态性和突变等)。如有些高血压患者伴有血管紧张素原位点和血管紧张素II的I型受体位点的多态性。在极少数情况下是由单基因缺陷引起的高血压病,如由上皮钠通道蛋白(epithelial sodium channel protein)基因突变引起的钠敏感性高血压(Liddle综合征)。

2. 环境因素

(1)饮食电解质因素:最重要的是 Na^+ 的摄入量,日均摄盐量高的人群高血压的患病率比日均摄盐量低的人群明显升高;减少日均摄盐量或用药物增加 Na^+ 的排泄均可降低高血压的患病率。但需要指出,并非所有的人对摄盐的反应都一样,存在着盐敏感(salt sensitivity)和不敏感的个体差异。 K^+ 和 Ca^{2+} 摄入不足也有促使高血压发生的作用。多食蔬菜(富含 K^+)和高 Ca^{2+} 饮食可降低高血压患病率。

(2)社会心理应激因素:据调查,精神长期或反复处于紧张状态的职业其高血压患病率比对照组升高;应激(stress)性生活事件,如暴怒、过度惊恐和忧伤等使神经精神受到剧烈的冲击,可导致高血压的发生发展。高血压病的早期,只服镇静药,血压即可恢复正常。

(3)其他因素:肥胖、吸烟、年龄增长和缺乏体力活动等,也是促使血压升高的环境因素。

(二) 发病机制

关于高血压病的发病机制曾有许多学说,如精神神经源学说、内分泌学说、肾源学说、遗传学说和钠摄入过多学说等等。但是,哪一个学说都不能完全解释高血压的发病,表明高血压病的发病机制是相当复杂的,各种学说有所侧重,如果互相结合起来,可能会更好地阐明高血压病的发病机制。

动脉血压取决于两个基本的血液动力学变量(hemodynamic variant),即心输出量和外周阻力之积。心输出量又受心率、心缩力及血容量的影响;外周阻力又受神经、体液因素及局部自动调节因素的影响(图 6-4)。因此,各种能引起血容量、外周阻力、心率及心缩力增加的因素,都可能使动脉血压升高。

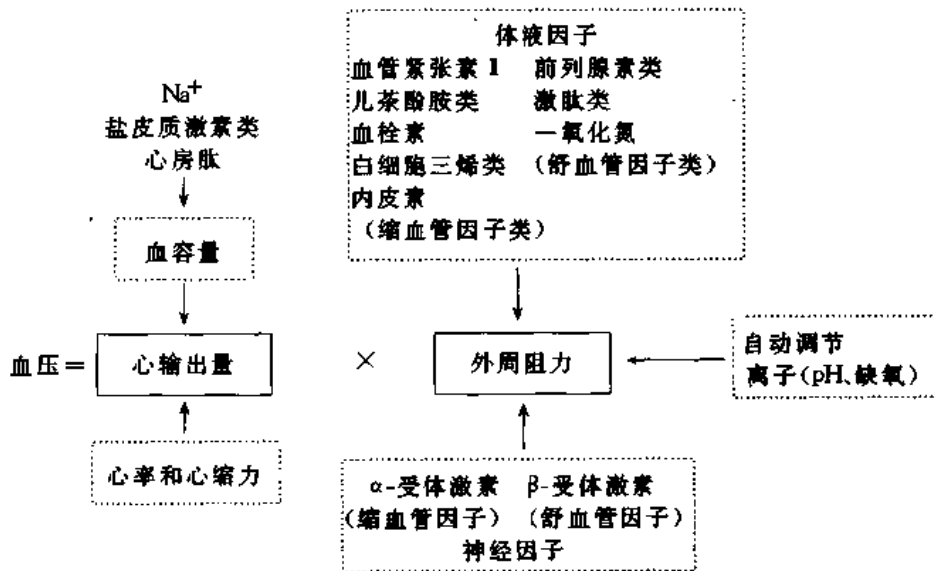


图 6-4 正常动脉血压调节示意图

原发性高血压的发病机制主要涉及三条相互重叠的途径。

1. 钠水潴留 该途径的核心是各种因素引起 Na⁺ 潴留,即 Na⁺ 在体内过多,因而引起水潴留,致血浆和细胞外液增多,因而血容量增加,结果心输出量增加,导致血压升高。

前述的发病因素中,摄盐过多而且又是盐敏感的人群,主要就是通过钠水潴留的途径引起高血压的;遗传因素,如肾素-血管紧张素系统基因多种缺陷或上皮 Na⁺ 通道蛋白单基因突变等,均能引起肾利钠自稳功能的缺陷,结果导致肾性钠、水潴留,发生高血压;丘脑-垂体-肾上腺活动增强时,肾上腺皮质分泌醛固酮增多,使肾排 Na⁺ 减少,导致钠、水潴留,升高血压。

此外,外周血管具有自动调节(auto-regulation)机制,即为防止心输出量无限增加而招

致的组织过度灌注(overperfusion),外周血管会随心输出量增加而发生收缩以限制组织灌注。但是随血管收缩,外周阻力增加、使血压也相应升高。

2. 功能性的血管收缩 该途径是指外周血管(细小动脉)的结构无明显变化,仅为平滑肌收缩使血管口径缩小,从而使外周血管的阻力增加,导致血压升高。

前述的发病因素中,凡能引起血管收缩物质(肾素、儿茶酚胺、内皮素等)增多的因素,都可通过这条途径引起血压升高:如精神心理上的长期过度紧张、焦虑、烦躁等,可致大脑皮质高级中枢功能失调,对皮质下中枢调控能力减弱以致丧失,当其中的血管舒缩中枢因而产生以收缩为主的冲动时,交感神经节后纤维则分泌多量的去甲肾上腺素(儿茶酚胺类),作用于细小动脉平滑肌 α 受体,引起细小动脉收缩或痉挛,使血压升高;另外,交感神经兴奋引起的细小动脉收缩,在肾会引起肾缺血,刺激球旁装置 ϵ 细胞分泌肾素。肾素入血后,使血管紧张素原转变为血管紧张素I,后者随血经过肺、肾组织时,被那里的血管紧张素活化酶转变为血管紧张素II,可直接引起细小动脉强烈收缩,使血压升高;近年研究还发现,血管紧张素系统的一些基因还表达于肾以外的其他组织器官,在局部以自分泌或旁分泌的方式释出而起作用,其在血管(内皮、平滑肌)的表达,则可直接使血管收缩,升高血压。

细小动脉的收缩,还可因血管平滑肌对血管收缩物质敏感性的增加而引起,如平滑肌细胞 Na^+ 、 Ca^{2+} 跨膜转运的遗传缺陷,可致细胞内 Ca^{2+} 增加和平滑肌的收缩使血压升高。

血管紧张素II,除通过上述缩血管增加外周阻力作用外,还能刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,进而引起 Na^+ 水潴留、增加血容量,使血压升高。

3. 结构性的血管肥厚 该途径指的是外周细小动脉壁的增厚,主要是由于血管平滑肌细胞的增生与肥大。使血管壁增厚、管腔缩小,结果外周血管阻力增加,血压升高。这是正常血压调节中基本上见不到的机制。

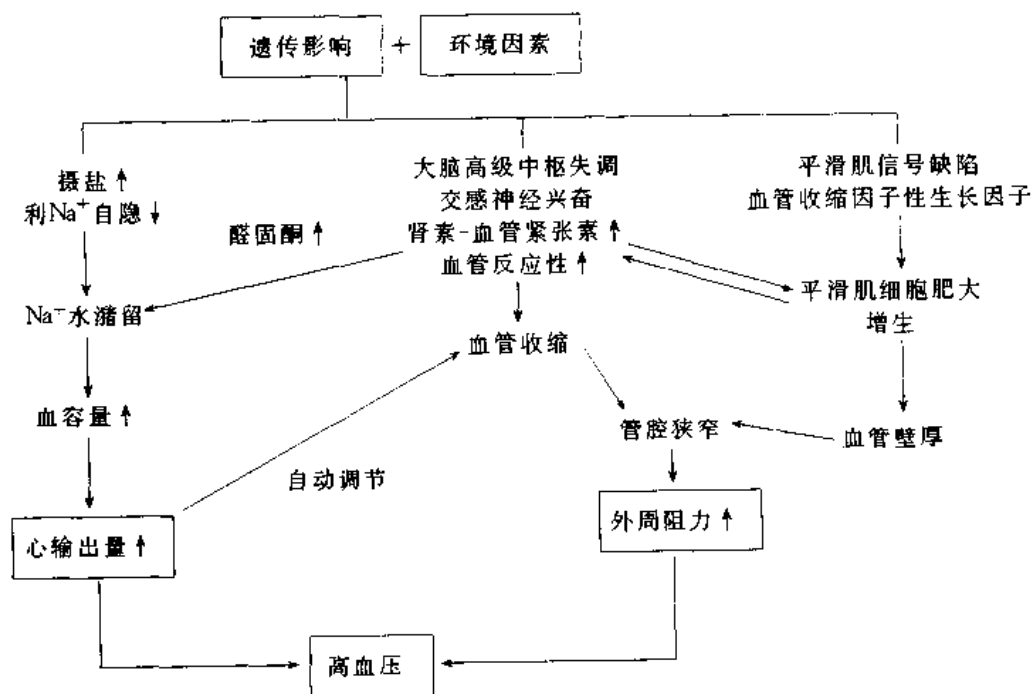


图 6-5 高血压病发病机制示意图

一般来说,细小动脉平滑肌肥大和增生是继发于前述的使血管收缩的因素,过度的或长期的血管收缩,从而使血管壁平滑肌细胞增生肥大,管壁肥厚,口径缩窄,使血压持续的或永久的升高。但也有证据表明,有些血管壁的结构变化是发生在高血压早期,是先于而不是继发于血管的持续收缩。这可能是由于遗传上的缺陷或环境因素的诱导,使平滑肌细胞内的信号转导发生变化,因而上调了平滑肌细胞的生长,并增加了血管的张力,二者分别导致血管壁肥厚和血管收缩。

血管收缩因子(如血管紧张素Ⅱ)还可作为生长因子而起作用,引起血管平滑肌的肥大、增生和基质的沉积,从而使血管壁增厚,使血压升高。

总之,高血压病发病机制的实际情况和参与因素要比上述的途径复杂得多。仅以上述三条主要途径为例总结如上图(图 6-5)。

二、类型和病理变化

(一) 缓进型高血压病

缓进型高血压病(chronic hypertension)又称良性高血压病(benign hypertension),约占原发性高血压的 95%,多见于中、老年,病程长,进展缓慢,可达数十年以至数十年,最终常死于心、脑病变,死于肾病变者少见。

病理变化

按病变的发展可人为地分为三期。

1. 第一期 机能紊乱期 此期为高血压病的早期阶段,其基本变化是全身细小动脉间歇性的痉挛,并可伴有高级神经功能失调等。但血管无器质性病变。细小动脉是指中膜仅有 1~2 层平滑肌的细动脉和血管口径在 1mm 以下的小动脉。

此期可无明显临床表现,仅有血压升高,但常有波动,即时而升高时而正常。其他临床表现,主要为头昏、头痛,在服用镇静药后、心情放松后症状可能减轻或消失,不一定服用降压药,说明精神心理因素参与了高血压的发生发展。长期反复细小动脉痉挛和血压升高,受累的血管逐渐发生器质性病变,发展为下一期。

2. 第二期 动脉病变期

(1) 细动脉硬化:细动脉硬化是高血压病最主要的病变特征,主要表现为细动脉壁玻璃样变(透明变性),如肾小球入球小动脉、脾中心动脉及眼底小动脉分支等玻璃样变,均具有诊断意义。细动脉的透明变性是由于管壁肥大平滑肌持续痉挛及血压持续升高,管壁缺氧,内皮细胞间隙开大,使血浆蛋白渗入内皮下以至更深的中膜;同时,内皮细胞及肥大的平滑肌细胞分泌细胞外基质增多,继而平滑肌细胞因缺氧等发生凋亡,遂使动脉壁逐渐为上述血浆蛋白和细胞外基质所代替,结构消失,发生玻璃样变。此时管壁增厚变硬、管腔缩小。光镜下,细动脉壁增厚,内皮下间隙以至管壁全呈无结构的均质状伊红染色,管腔缩小甚至闭塞(彩图 6-3)。

(2) 小动脉硬化主要累及肌型小动脉,如肾小叶间动脉、弓形动脉及脑的小动脉等。光镜下,小动脉内膜胶原纤维及弹性纤维增生、内弹力膜分裂。中膜平滑肌细胞有不同程度的增生、肥大,并伴有胶原纤维及弹性纤维增生。血管壁增厚,管腔狭窄。

(3) 大动脉无明显病变或伴发动脉粥样硬化。

此期临床表现为血压进一步升高,持续于较高水平上,失去波动性,常需降压药才能降低血压。

3. 第三期 内脏病变期

(1)心脏病变:主要为左心室代偿性肥大(详见后述的高血压性心脏病)。

(2)肾病变:肾病变表现为细动脉性肾硬化(arteriolar nephrosclerosis)或原发性颗粒性固缩肾(primary granulo-contracted kidney),是由于入球小动脉和肌型小动脉硬化,致使受累区肾单位因缺血而萎缩纤维化,导致肾的萎缩硬化。肉眼观,双肾体积缩小,重量减轻,质地变硬,表面呈均匀弥漫的细颗粒状,被膜不易剥离。切面,肾皮质变薄,肾盂相对扩张,肾盂周围脂肪组织填充性增生,光镜下,肾入球小动脉管壁增厚,呈无结构的均质红染(玻璃样变),管腔狭窄或闭塞(彩图 6-3)。小叶间动脉及弓形动脉,内膜胶原纤维增多,管壁增厚管腔狭窄。病变严重区肾小球因缺血发生纤维化和玻璃样变,体积缩小;所属肾小管萎缩、消失,间质纤维化及少量淋巴细胞浸润(肉眼该区萎缩凹陷)。病变轻微区的肾小球因功能代偿而肥大,所属肾小管也相应地代偿扩张,管腔内可见蛋白管型(cast——滤出的蛋白在小管内凝集铸型)(肉眼该区因肥大、扩张而向表面凸起)。因萎缩与代偿区弥漫性交杂分布,致全肾形成肉眼所见的表面细颗粒状。

(3)脑病变:由于脑血管硬化等病变,患者脑部可出现一系列病变,主要有三种,即脑水肿、脑软化和脑出血。

脑水肿:是由于脑内细小动脉的硬化性病变和痉挛,局部缺血,毛细血管通透性增加,发生脑水肿。临床上可出现头痛、头晕、眼花及呕吐等表现。严重时可发生高血压脑病及高血压危象。高血压脑病(hypertensive encephalopathy)是指因高血压脑血管病变及痉挛,脑水肿加重,血压急剧升高而引起的以中枢神经功能障碍为主要表现的症候群。临床上主要表现为颅内压升高、头痛、呕吐及视物障碍等。如果上述临床表现更严重,甚至出现意识障碍、抽搐等,病情重危,如不及时救治易引起死亡者,称之为高血压危象(hypertensive crisis),它可出现于高血压的各个时期。

脑软化:脑软化(softening of brain)是由于脑的细小动脉硬化和痉挛,使供养区脑组织因缺血而发生梗死,继而坏死组织液化,形成质地疏松的筛网状病灶。通常为多发而较小的梗死灶,故称微梗死灶(microinfarct),一般不引起严重后果。最终坏死组织被吸收,由胶质瘢痕修复。

脑出血:是高血压病最严重且往往是致命性的并发症。多为大出血,常发生于基底节、内囊,其次为大脑白质,约 15%发生于脑干。出血区脑组织完全被破坏,形成囊腔状,其内充满坏死脑组织和凝血块。当出血范围大时,可破裂入侧脑室(图 6-6)。引起脑出血的基本原因为脑的细小动脉硬化使血管壁变脆。当血压突然升高时血管破裂。此外,血管壁病变致弹性降低,当失去壁外组织支撑(如位于微小软化灶处)时,可发生微小动脉瘤(microaneurysm),如再遇到血压升高或剧烈波动,可致微小动脉瘤破裂、出血。脑出血之所以多见于基底节区域(尤以豆状核区最多见),是因为供应该区域的豆纹动脉是从大脑中动脉呈直角分出,而且比较细,直接受到大脑中动脉压力较高的血流冲击和牵引,因而易使已有病变的豆纹动脉破裂。临床表现常因出血部位不同、出血量的大小而异。常表现为突然发生昏迷、呼吸加深、脉搏加速、肌腱反射消失、肢体弛缓以及大小便失禁等。

严重者可发生陈-施氏(Cheyne-Stokes)呼吸、瞳孔及角膜反射消失。内囊出血者可引起对侧肢体偏瘫及感觉消失。出血破入脑室时,患者发生昏迷,常导致死亡。左侧脑出血常引起失语。桥脑出血可引起同侧面神经麻痹及对侧上、下肢瘫痪。脑出血可因血肿占位及脑水肿引起颅内高压,并可引起脑疝。临床上有相应表现。小的血肿可被吸收,胶质瘢痕修复。中等大出血灶可被胶质瘢痕包裹,形成血肿或液化成囊腔(可参见第十四章有关内容)。

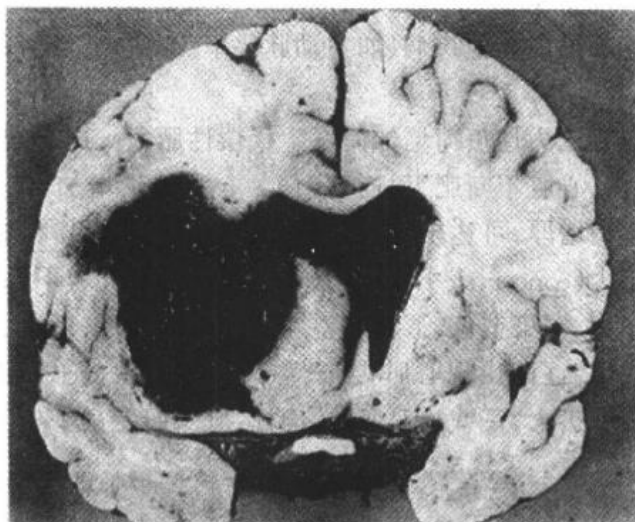


图 6-6 高血压病之脑出血
大脑左侧内囊出血并破入侧脑室

(4)视网膜病变:视网膜中央动脉发生细小动脉硬化。眼底镜检查除可见血管迂曲、反光增强、动静脉交叉处静脉受压外,晚期可有视乳头水肿,视网膜渗出和出血,视力可受到不同程度的影响。

(二) 急进型高血压病

急进型高血压病(accelerated hypertension)又称恶性高血压病(malignant hypertension),多见于青壮年,血压显著升高,尤以舒张压为明显,常大于130mmHg,病变进展迅速,较早即可出现肾功衰竭。多为原发性,也可继发于良性高血压病。

病理变化

恶性高血压病特征性的病变是坏死性细动脉炎(necrotizing arteriolitis)和增生性小动脉硬化,主要累及肾。在肾坏死性细动脉炎主要累及入球小动脉,动脉内膜和中膜发生纤维素样坏死(深染伊红色有折光性),免疫组织化学检查证明,其中除有纤维素外,尚有免疫球蛋白和补体成分。血管壁及其周围可见核碎片及单核细胞、嗜中性粒细胞等浸润。病变可波及肾小球致小球血管丛发生节段性坏死。坏死性细动脉炎常并发微血栓形成,也可引起出血和微梗死。此时肉眼观肾表面平滑,可见多数斑点状出血和微梗死灶。增生性小动脉硬化主要发生在小叶间动脉及弓形动脉等处,突出的改变是内膜显著增厚,内弹力膜分裂,平滑肌细胞增生肥大,胶原等基质增多,使血管壁呈同心圆层状增厚,状如洋葱切面,血管腔狭窄。上述病变亦可发生于脑和视网膜。

临床表现

血压显著升高,常超过230/130mmHg,可发生高血压性脑病。常出现视网膜出血及

视神经乳头水肿。常有持续性蛋白尿、血尿及管型尿。患者多在一年内迅速发展为尿毒症引起死亡,也可因脑出血或心力衰竭致死。

三、高血压性心脏病

高血压性心脏病(hypertensive heart disease)是长期慢性高血压(如三期高血压病)的心脏并发症,突出的表现为左心室肥大。其诊断原则是:有慢性高血压病史;临床或病理检查有左心室肥大;能除外由其他疾病(如主动脉狭窄、心肌病等)引起的左心室肥大。

病理变化

左心室因血压升高、压力性负荷增加而发生代偿性肥大。由于左心室代偿能力很强,所以在相当长的时间内,心脏不断肥大进行代偿。心脏重量增加可达400g以上,有的可达800g以上。左心室壁增厚,可达1.5~2.0cm;乳头肌和肉柱增粗变圆;但心腔不扩张,甚而缩小,称向心性肥大(concentric hypertrophy)(图6-7)。光镜下,心肌细胞增粗、变长、有较多分支;细胞核增大、深染蓝色、形状不整。病变继续发展,肥大的心肌因供血不足而收缩力降低,发生失代偿,逐渐出现心脏扩张,称离心性肥大(eccentric hypertrophy)。此时心脏仍然很大、左心室扩大,室壁相对变薄,肉柱、乳头肌变扁平。



图6-7 原发性高血压左心室向心性肥大
心脏横断面示左心室壁增厚,乳头肌显著增粗,心腔相对较小

发病机制

左心室肥大的机制:从功能、代谢方面可以理解,由于血压持续升高,作为一种机械性刺激,作用于左心室心肌,引起其压力负荷持续增加,心肌做功必然持续增加。代谢上,在心肌毛细血管供氧和营养的弥漫距离内,也可以满足心肌的代谢需求,因而心肌为适应长期过多做功的需要,逐渐发生肥大。但是,心肌肥大的细胞和分子水平的机制尚不十分清楚,可能与机械性刺激和生长因子有密切关系。生长因子可引起肌球蛋白(myosin)和肌凝蛋白(actin)表达的调控基因发生变化,从而使心肌肥大。心肌肥大,以加大收缩力克服外周阻力增加和血压升高带来的心室排血不足,维持正常的心输出量,从功能上进行代偿,形态上表现为左心室向心性肥大。但是,心脏的代谢不能无限地满足心肌不断肥大的

需求,例如心肌越肥大,毛细血管供应其氧和营养的弥散距离就越大,超出一定限度心肌就会处于缺氧和低营养状态,不但不能继续肥大,还会使其收缩功能等降低;加之过度肥大的心肌易于僵硬、灵活性降低,因而心室的顺应性和每搏输出量都将逐渐降低,导致功能上失代偿,形成由向心性肥大转变为离心性肥大。此外,慢性高血压更易罹患动脉粥样硬化,如合并冠状动脉粥样硬化,就更易使肥大的心肌出现缺血性损伤,最后导致充血性心力衰竭、心肌梗死或心律失常。

临床表现

临床上,早期,由于左室向心性肥大能完全代偿,使心输出量维持在正常水平,不引起明显的症状。此时高血压性心脏病的诊断主要是根据胸部 X 线、心脏超声和心电图等查出其左心室肥大。晚期,左室离心性肥大,心功能失代偿,可出现左心衰竭的表现,伴发冠状动脉硬化者,更易有心肌缺血的表现(如心绞痛等)夹杂其中。高血压性心脏病出现心力衰竭,意味着预后不良,存活 5 年以上者仅有 50%。

第四节 动 脉 瘤

动脉瘤(aneurysm)原意是泛指心、血管壁局限性异常扩张或连通于血管腔的血囊肿,由于最常见于动脉血管,因而通常译为动脉瘤。

动脉瘤可发生于身体任何部位的血管,最多见于主动脉和脑动脉,也比较多见于髂动脉、股动脉、腘、颈动脉及锁骨下动脉等。由于常发生于主动脉、脑动脉等重要组织器官,一旦破裂危害极大。近年来,由于血管外科技术迅速发展,为本病的手术治疗创造了条件。

病因

先天性缺陷,如好发于脑血管的囊性或浆果性动脉瘤(saccular or berry aneurysms),就是由于动脉壁中层的先天性局限性缺陷如引起的。后天性疾病,能引起血管壁局部结构或性能减弱者,如动脉粥样硬化(常引起腹主动脉瘤)、梅毒性主动脉炎(常引起升主动脉和主动脉弓的动脉瘤)、主动脉中层变性坏死(引起主动脉夹层动脉瘤)、局部感染(细菌或真菌性动脉瘤)和外伤(创伤性或假性动脉瘤)等。

病理变化

动脉瘤的外形不一,可呈囊状、梭形、柱状、舟状(血管壁一侧扩张)和蜿蜒状(因血流方向一再改变而致相近动脉段沿血流冲击方向相继不对称扩张而致)等。动脉瘤的大小也不一样,发生于主动脉者可达手拳大,而发生于脑实质小血管者肉眼难于辨认,称微小动脉瘤(microaneurysm)。动脉瘤的血管壁变薄,内膜损伤加之管腔扩张血流紊乱,故常有附壁血栓形成。

类型

动脉瘤可按病因分类,也可按外形分类(如上述),但通常是按动脉瘤壁的结构分为三个类型:①真性动脉瘤(true aneurysm)其壁是由血管壁的内、中、外膜三层组织构成的,仅局部薄弱发生异常扩张。大多数动脉性动脉瘤(arterial aneurysms)均属此类。②假性动脉瘤(false aneurysm or pseudoaneurysm),局部血管壁破裂,形成较大的血肿,血肿外可仅

有血管的外膜层或仅为血管周围的组织包绕,构成其壁。早期,血肿内面直接与血管腔相通。晚期,血肿机化,其内层面可有内皮细胞覆盖,形成与血管腔相通的腔道。创伤性动脉瘤、部分真菌或细菌性动脉瘤、血管吻合术的移植段与原血管缝合部的动脉瘤均属于此类。③动脉夹层或动脉壁分离(arterial dissection),又称夹层动脉瘤(dissecting aneurysm),最多见于升主动脉、主动脉弓,称主动脉夹层(aortic dissection)。由于内膜固有病变破裂,动脉腔的血液经裂口劈开管壁注入中膜层内;或因主动脉中膜退变坏死、中膜滋养血管破裂出血,将主动脉中膜沿变性坏死处劈开,使中膜分离(dissect),局部形成夹层性血肿或套管样假血管腔,如果假血管腔下游内膜发生第二个裂口,则再次与真血管连通(回腔性沟通)。病程长者,血肿机化假血管腔可衬覆以内皮细胞,形成管外之管。这种动脉瘤壁的结构特点是瘤壁的外侧为主动脉的中外膜、内侧为中内膜构成,主动脉原有结构仍保持,仅是被分离为夹层而已。在大多数情况下尤其是下游出现第二个内膜破裂口者,并不发生明显的血管壁局限性扩张,与前述动脉瘤定义不全相符,故主张用主动脉夹层一词较为合适。三种类型动脉瘤比较的模式图见图 6-8。

并发症

动脉瘤最严重的并发症为破裂出血,引起相应的表现。梅毒性主动脉瘤、粥样硬化性主动脉瘤破裂可引起致死性大出血;主动脉夹层破入心包腔可引起心脏压塞,破入胸腔则引起大出血致死。脑表面浆果状动脉瘤破裂可引起蛛网膜下腔出血、颅内高压和脑疝等;脑实质内动脉瘤破裂引起血肿、脑软化、相应临床表现及颅压升高等,后果常较严重。此外,动脉瘤内附壁血栓及血栓脱落引起的栓塞等并发症亦可导致相应的后果。

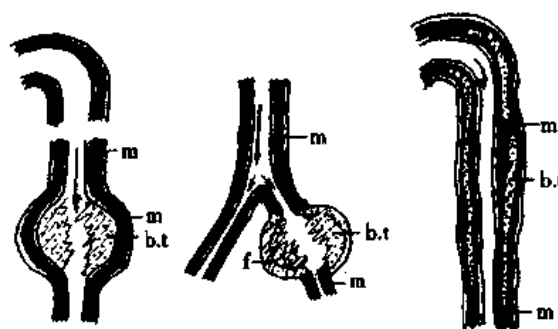


图 6-8 动脉瘤结构类型模式图
(m-动脉中膜, b.t.-血液或血栓, f-纤维性囊壁)
左图 (主动脉)真性动脉瘤 中图(中小动脉)
假性动脉瘤 右图 主动脉夹层动脉瘤

第五节 风湿病

风湿病(rheumatism)是一种与 A 组乙型溶血性链球菌感染有关的变态反应性疾病。主要侵犯全身结缔组织,常形成风湿性肉芽肿为其病变特征。最常累及心脏(心脏炎)、关节(多关节炎),其次为皮肤(环形红斑)、皮下组织(皮下结节)、脑(小舞蹈症)和血管等,其中以心脏病变最为严重。常反复发作,急性期称为风湿热(rheumatic fever),为风湿活动期,临床上除有上述脏器病变的症状、体征外,常伴有发热、关节痛、白细胞增多、血沉加快、血中抗链球菌溶血素“O”(antistreptolysin O 或缩写为抗 O、ASLO)的滴度增高及心电图示 P-R 间期延长等表现。多次反复发作后,常造成轻重不等的心瓣膜器质性损害,可带来严重后果(详见风湿性心脏病)。本病与类风湿性关节炎、硬皮病、皮炎、结节性多动脉炎及系统性红斑狼疮等同属结缔组织病(connective tissue disease)或称胶原病(collagen disease)的范畴。

风湿病多发生在5~15岁,以6~9岁为发病高峰。男女患病率无差别。但患病率的地区差异大:西部四川最高,东部(浙)和中部(鄂)居中,北部(吉林)较低,南方广东最低。若以长江为界,南方(不含粤)高于北方。这种情况,与80年代风湿性心脏病调查结果一致,而与以前的报道(东北、华北寒冷地带高发)相反。风湿病以秋冬春季为多发。

根据我国近年统计,风湿病的年发生率为20.05/10万,现有风湿性心脏病患者约237~250万人,应该给予足够的重视。

一、病因与发病机制

致病因素

本病的发生与咽喉部A组乙型溶血性链球菌感染有关。风湿病的好发季节、发病率、复发率、病变严重程度与链球菌性咽喉炎的流行季节、发病率、抗链球菌治疗成功与否之间呈密切相关;病人血中多项抗链球菌抗体增高;皮肤等其他部位的链球菌感染与风湿病之间无明显相关。

虽然本病与该菌感染有关,但不是A组乙型溶血性链球菌(化脓菌)直接导致发病。例如风湿病的病变不是化脓性炎症;发病不在链球菌感染的极期,多在感染后的2~3周;典型病变不见于链球菌感染的原发部位,而是在远离感染灶的心、关节、脑及皮肤;在典型病变区从未培养出链球菌。

因此本病可能是一种与链球菌感染有关的变态反应性炎。例如风湿病的典型病变为变态反应性炎常有的纤维素样坏死;风湿小体是一种细胞介导的迟发性变态反应,常为肉芽肿病变;患者血中可有抗心肌抗体(AHA)和(或)N-乙酰氨基酸葡萄糖(心瓣膜中常有的成分)抗体增高,关节炎患者可有免疫复合物(IC)增高;风湿病患者B淋巴细胞和TH增高,TS相对下降等。

受寒、受潮湿及病毒感染有可能参与诱发本病。

必须强调,机体抵抗力与反应性的变化在风湿病发生上是值得重视的内因。例如链球菌性咽喉炎病人中仅约1%~3%发生风湿病;此菌不引起化脓性炎而引起肉芽肿性炎;同为风湿性心肌炎,但儿童与成人表现不同;同为风湿病而仅少数发生小舞蹈症;单卵双胞胎者的风湿病共同发生率高于双卵双胞胎者;有研究发现风湿病患者B淋巴细胞表面有遗传性标记物833+,称为833+B细胞同种抗体,约72%的风湿病患者此抗体呈阳性反应,均提示内因很重要。

发病机制

风湿病的发病机制仍然不十分清楚,多数倾向于抗原抗体交叉反应学说,即链球菌细胞壁的C抗原(糖蛋白)引起的抗体可与结缔组织(如心脏瓣膜及关节等)的糖蛋白发生交叉反应;链球菌壁的M抗原(蛋白质)的抗体可与心肌及血管平滑肌的某些成分发生交叉反应。也有些学者认为链球菌感染可能激发患者对自身抗原的自身免疫反应,而引起相应的病变,或与免疫复合物形成有关。如多数风湿热患者可检出对心肌肉膜或心肌原纤维、平滑肌、心内膜等起反应的自身抗体。此外,前已述及,遗传易感性可能对此种变态反应也起着调节作用。

二、基本病变

风湿病病变主要是全身结缔组织的炎性病变。这种变态反应性炎的发展过程不尽相同,典型病变的过程较长且具有一定的特征,可分为三期。

1. 变性、坏死和渗出期 心脏、浆膜、关节、皮肤、脑、血管和肺等病变部位的结缔组织发生粘液样变和纤维素样坏死(参见彩图 1-7)。同时,有充血、浆液、纤维素渗出及少量淋巴细胞(主要为T淋巴细胞)、浆细胞、嗜酸性和嗜中性粒细胞浸润。局部可查到少量免疫球蛋白。此期约持续一个月。之后,或者病变被完全吸收;或者发生纤维化而愈合。还有些病变,特别是成人心脏的病变,常常继续发展,进入肉芽肿期;在动脉、关节和皮肤等处,也可发展为类似的肉芽肿性病变。

2. 增生期或肉芽肿期 在心脏的间质中的上一期的病灶部位,特别是在纤维素样坏死基础上,出现巨噬细胞的增生、聚集,吞噬纤维素样坏死物,转变为风湿细胞或阿少夫细胞(Aschoff cell),有的文献称其为 *Anitschkow* 细胞。风湿细胞体积大,圆形、多边形,胞界清而不整齐;胞浆丰富均质、略嗜双色;核大,圆形或卵圆形,核膜清晰,染色质集中于中央并呈细丝状向核膜放散,因而核的横切面似泉眼状,称泉眼细胞(awl-eye cell),长形核的纵切面像毛虫,称毛虫细胞(caterpillar cell)(彩图 6-4)。后期,核可变得浓染结构不清。除上述单核者外,亦可见双核或多核者,有人称其为 Aschoff 巨细胞。免疫组化显示,风湿细胞表达 vimentin、mac387 及 lysozyme;而 actin 和 desmin 阴性,支持其为单核-吞噬细胞来源,而不是心肌源的细胞。光镜下,在心肌间质内,特别在小血管附近,成群的风湿细胞聚集于纤维素样坏死灶内,并有少量淋巴细胞、浆细胞浸润,共同构成了特征性的肉芽肿,称之为风湿小体或阿少夫小体(Aschoff body)(彩图 6-4)。该小体具有诊断意义,提示有风湿活动。风湿小体多为圆形、椭圆形或梭形,多数较小肉眼难于察觉,少数也可较大。尤其在关节、皮肤的肉芽肿性病变,可达 1cm。此期约持续 2~3 个月。

3. 纤维化期或愈合期 肉芽肿中的纤维素样坏死物被溶解吸收,风湿细胞转变为长梭形纤维母细胞,细胞间出现胶原纤维,使原来的风湿小体逐渐纤维化,最终成为梭形小瘢痕。此期约持续 2~3 个月。

上述整个病程约为 4~6 个月。由于风湿病常有反复急性发作,因此受累器官中可有新旧病变并存。病变持续反复进展,可致较严重的纤维化和瘢痕形成。

三、风湿病的各个器官病变

(一) 风湿性心脏病

风湿性心脏病(rheumatic heart disease)包括急性期的心脏炎和静止期的慢性风湿性心脏病(主要是心瓣膜病)。几乎每位风湿病患者都有心脏炎,只是轻度者不易被察觉和可能不引起慢性风湿性心脏病而已。风湿性心脏病多见于青壮年,17~18 岁为高峰。两性间发病率无明显差别。

风湿性心脏炎(rheumatic carditis)或风湿性全心炎(rheumatic pancarditis),包括风湿性心内膜炎、风湿性心肌炎和风湿性心外膜炎即心包炎。儿童风湿病患者中,65%~80%有心脏炎的临床表现。

1. 风湿性心内膜炎(rheumatic endocarditis) 病变主要侵犯心瓣膜,引起瓣膜炎(valvulitis),也累及瓣膜邻近的内膜和腱索。瓣膜病变以二尖瓣最多见,其余依次为二尖瓣和主动脉瓣联合受累、主动脉瓣、三尖瓣,肺动脉瓣极少受累。

在急性期,瓣膜肿胀,间质有粘液样变性和纤维索性坏死,偶有风湿小体。病变瓣膜表面,尤以闭锁缘向血流面的内皮细胞,由于受到瓣膜开、关时的摩擦,易发生变性、脱落,暴露其下的胶原,诱导血小板在该处沉积、凝集,形成白色血栓,称赘生物(vegetations)。其单个大小如粟粒(1~3mm),灰白色,半透明,呈疣状(verrucae)。常成串珠状单行排列于瓣膜闭锁缘(图6-9),与瓣膜粘连紧密,不易脱落,故称疣状心内膜炎(verrucous endocarditis)。赘生物多时,可呈片状累及腱索及邻近内膜。病变后期,赘生物发生机化,瓣膜本身发生纤维化及瘢痕形成。如类似病变反复发生,可导致瓣膜增厚、变硬、卷曲、短缩,瓣叶间相互粘连,腱索增粗、短缩,最终导致瓣膜病。当炎性病变累及房、室内膜时,可引起内膜灶性增厚及附壁血栓形成。其中,左房后壁因病变瓣膜关闭不全,受血液返流冲击较重,故该处病变较重,常形成纤维增厚的斑块,称 McCallum 斑。

急性期临床上可因发热、贫血及相对性二尖瓣关闭不全,在心尖区出现轻度收缩期杂音,亦可因瓣膜肿胀出现心尖区较柔和的舒张期杂音。当风湿活动停止后,上述杂音可减轻或消失。

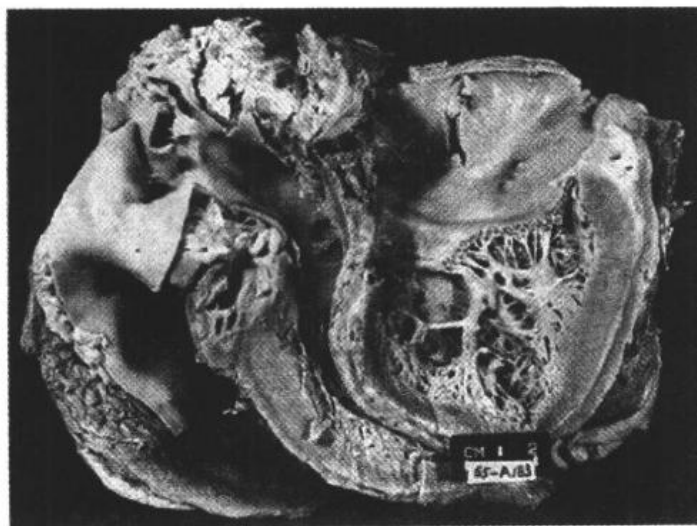


图6-9 风湿性疣状心内膜炎
二尖瓣和主动脉瓣闭锁缘见呈单行排列整齐的细小赘生物

2. 风湿性心肌炎(rheumatic myocarditis) 发生于成人者,常表现为灶性间质性心肌炎,以心肌间质内小血管附近出现风湿小体为特征。风湿小体多见于室间隔和左室后壁上部,其次为左室后乳头肌、左房后壁及心耳的心肌,以内膜侧心肌内更为多见。此外可见间质水肿、淋巴细胞浸润。当累及传导系统及冠状动脉时,可引起相似的病变。反复发作,可致心肌间质小瘢痕形成。发生于儿童者,常表现为弥漫性间质性心肌炎。心肌间质明显水肿,有较多的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞甚至嗜中性粒细胞浸润,心肌细胞水肿及脂肪变,有时可见左房心肌发生条束状纤维索性坏死。患儿心脏扩大,球形。

急性期临床上可出现与体温不相称的窦性心动过速,第一心音减弱,心电图显示 P-R

间期延长和房室传导阻滞。儿童患者可发生急性充血性心力衰竭。

3. 风湿性心包炎(rheumatic pericarditis) 心包的间皮细胞可以脱落或增生。间皮细胞下间质充血、炎细胞浸润,偶有风湿小体。突出的变化是多少不一的纤维素和(或)浆液渗出。当渗出以纤维素为主时,覆盖于心包表面的纤维素可因心脏搏动牵拉而呈绒毛状(图 6-10,彩图 4-1),称为绒毛心(cor villosum),为临床上的干性心包炎。当以浆液渗出为主时,形成心包炎性积液(湿性心包炎)。活动期后,各种渗出成分均可被溶解吸收,仅少数患者的心包表面纤维素渗出未被溶解吸收而发生机化粘连,甚至形成缩窄性心包炎(constrictive pericarditis)(彩图 4-3)。

心包炎急性期临床表现:在干性心包炎患者可以有前区疼痛,听诊可闻及心包摩擦音。湿性心包炎患者可诉胸闷不适。体检发现心浊音界扩大,心尖搏动位于心浊音界内侧。听诊心音弱而遥远。X线检查显示心影增大,立位时如烧瓶状,平卧后心脏阴影形状及大小发生变化。

虽然风湿性心脏病常为全心炎,但可以其中一或两种为主。反复发作,可能分别引起心瓣膜病、心肌(间质)纤维化及心包粘连或缩窄性心包炎,此时,应称为慢性风湿性心脏病。详见本章第七节心瓣膜病。

临床上一般所说的风心病常指慢性风湿性心脏病。

(二) 风湿性关节炎

风湿性关节炎(rheumatic arthritis)多见于成年患者,儿童少见。以游走性多关节炎为其临床特征。常侵犯膝、肩、腕、肘和髌等大关节,此伏彼起,相继发生。故临床上常表现为大关节游走性疼痛。亦可累及小关节。局部有红、肿、热、痛、活动受限等典型炎症表现。病变滑膜充血、肿胀,关节腔内有大量浆液渗出,邻近软组织内可以有不典型风湿性肉芽肿性病变。与风湿性心脏病相反,风湿性关节炎病变消退后,不遗留关节变形。因此,有人形容风湿病是“舔过关节,咬住心脏”。

(三) 皮肤病变

风湿性皮肤病变中最多见的和具诊断意义的是环形红斑(erythema annulare),多见于儿童,为风湿活动的表现之一。为淡红色环状红晕,晕微隆起,中央皮肤色泽正常。镜下为非特异性渗出性炎。常在1~2日内消退。

(四) 皮下结节

皮下结节(subcutaneous nodules)多见于四肢大关节附近伸侧面皮下,直径0.5~2cm,



图 6-10 风湿性心外膜炎
心外膜上覆盖一层纤维索性渗出物,呈绒毛状(绒毛心)

圆形或椭圆形,活动,无痛。镜下,结节中央为大片纤维素样坏死,外周可见增生的纤维母细胞和组织细胞(风湿细胞)呈栅状排列,伴淋巴细胞浸润,为肉芽肿性病变。风湿活动停止后,可自行消退,遗留小的纤维瘢痕。

(五) 风湿性动脉炎

风湿性动脉炎(rheumatic arteritis)时大小动脉均可受累,如冠状动脉、肾动脉、肠系膜动脉、脑动脉及肺动脉等,并常以小动脉受累较为常见。主要病变在急性期为血管壁纤维素样坏死和淋巴细胞、单核细胞浸润,可有风湿小体形成。后期,血管壁可纤维化而增厚,使管腔狭窄,甚至闭塞。

(六) 风湿性脑病

多见于5~12岁儿童,女孩较多。主要病变为脑的风湿性动脉炎和皮质下脑炎,后者表现为神经细胞变性及胶质细胞增生,胶质结节形成。当病变主要累及基底节(尤以纹状体)黑质等部位时,患儿可出现面肌及肢体不自主运动,称为小舞蹈症(chorea minor)或Sydenham舞蹈症。

第六节 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎(infective endocarditis)是由病原微生物直接侵袭心内膜特别是心瓣膜而引起的心内膜炎。在瓣膜上形成含病原微生物的赘生物,病原体在局部及血液内繁殖引起败血症,赘生物碎裂脱落可致败血性栓塞。感染的病原微生物有细菌、立克次体、衣原体和真菌等,但以细菌为最多见,故传统上称细菌性心内膜炎(bacterial endocarditis)。按照病原微生物的毒力、临床经过长短和病理变化程度的不同,感染性心内膜炎又被分为急性和亚急性两类。

一、急性感染性心内膜炎

急性感染性心内膜炎(acute infective endocarditis)或称急性细菌性心内膜炎(acute bacterial endocarditis, ABE)通常是由致病力强的化脓菌,如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌和肺炎球菌等引起的。往往是身体某一部位先有化脓性感染(如化脓性骨髓炎、疔、产褥热等),在机体抵抗力降低时,细菌入血引起败血症、脓毒血症并侵犯心内膜;也可出现于心脏、尿路等感染的手术后,细菌入血侵犯心内膜,作为败血症、脓毒血症的严重并发症,常常引起严重后果。

急性感染性心内膜炎病变多发生于原来无病变的正常心内膜,主要累及二尖瓣和主动脉瓣,三尖瓣者少见。引起急性化脓性心内膜炎,致瓣膜溃烂、穿孔或破裂;在破溃瓣膜表面,形成巨大而松脆的含大量病原(细菌)的疣状赘生物。有时,炎症累及瓣膜根部的内膜和心肌,形成环形脓肿(ring abscess)。松脆的赘生物破碎后形成含菌性栓子,常引起远处器官血管的含菌性栓塞,引起败血性梗死(septic infarct),即在梗死处形成继发性脓肿。

本病起病急,发展快,病程短,尽管有抗菌、外科等治疗,还有50%以上的病例于数日或数周内死亡。

二、亚急性感染性心内膜炎

亚急性感染性心内膜炎(subacute infective endocarditis),也称为亚急性细菌性心内膜炎(subacute bacterial endocarditis, SBE),是由致病力相对弱的病原微生物引起的心内膜炎。最常见的病原菌为草绿色链球菌,其它如肠球菌、革兰氏阴性杆菌、立克次体、衣原体及真菌均可引起本病。常侵犯有病变的心瓣膜。临床上除有心脏体征外,尚有长期发热、点状出血、栓塞症状、脾肿大及进行性贫血等迁延性败血症表现,血培养阳性。病程较长,可迁延数月,甚至一年以上。细菌可自感染灶(扁桃体炎、牙周炎、咽喉炎、骨髓炎等)入血,形成菌血症,再随血流侵入瓣膜。但也可因某些医源性操作(如拔牙、心导管及心脏手术等)而细菌入血,侵入瓣膜。心脏原有疾病(如室间隔缺损或风湿性心瓣膜病)的某些变化,如心瓣膜内的血管长入及表面粗糙、内皮损伤、溃疡等,为细菌的入侵提供了条件,故本病多见于已有其他病变的心内膜。但少数病例也可在原来无心内膜病变的心脏发生。

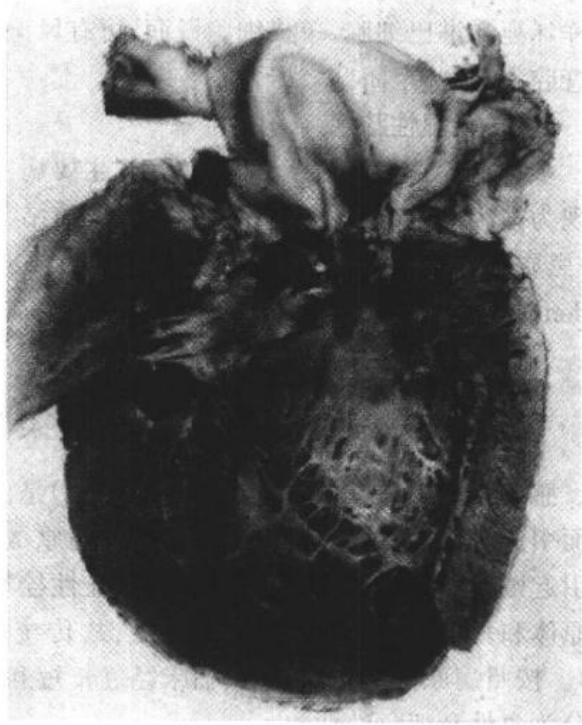


图 6-11 亚急性细菌性心内膜炎
主动脉瓣上的赘生物,破坏瓣膜发生
穿孔(图中黑色碳棒示穿孔处)

病理变化及其与临床联系

1. 心脏 病变主要累及二尖瓣和主动脉瓣。在瓣膜表面形成单个或多个较大且大小不一的菜花状或息肉状的疣状赘生物(比急性感染性心内膜炎者稍小,而比风湿性心内膜炎者大)(图 6-11)。严重时,瓣膜可发生溃疡、穿孔和腱索断裂(不如急性者严重)。赘生物呈污秽灰黄色,质松脆易碎,易脱落。光镜下,疣状赘生物由纤维素、血小板、嗜中性粒细胞、坏死物组成,其深部有细菌团,溃疡底部可见肉芽组织及淋巴细胞、单核细胞浸润。瓣膜的损害可造成瓣口狭窄和(或)闭锁不全。临床上可听到相应的杂音,但杂音强弱常呈多变性,这与疣状赘生物的多变有关。此外可出现心力衰竭。

2. 血管 由于细菌毒素和疣状赘生物破裂脱落形成栓子,引起动脉栓塞和血管炎。栓塞最多见于脑,其次为肾、脾和心脏,并可引起相应部位的梗死,临床上出现相应症状。由于栓子常来自赘生物的浅层,不含菌或极少细菌,加之细菌毒力弱,因此一般不引起败血性梗死。由于毒素和(或)免疫复合物的作用,微小血管壁受损,发生漏出性出血。临床表现为皮肤(颈、胸部)、粘膜(如口腔、睑结膜)及眼底出血点(Roth 点)。部分病人,由于皮下小动脉炎,于指、趾末节腹面、足底或大、小鱼际处,出现红紫色、微隆起、有压痛的小结节,称 Osler 小结。

3. 肾 可因微栓塞发生灶性肾小球肾炎,或因抗原抗体复合物的作用发生弥漫性肾

小球肾炎。

4. 败血症 毒性较低的细菌和毒素的持续作用,致病人有长期低热、脾脏肿大、白细胞增多、贫血、红细胞沉降率加快及血培养阳性等迁延败血症的表现。

在原有心脏病基础上出现上述表现,应考虑并发 SBE,及时合理地给予抗生素及对症治疗,可以挽救病人于重危之中。但瓣膜赘生物的机化和瘢痕形成,极易造成严重的瓣膜变形,而导致慢性心瓣膜病。

第七节 慢性心瓣膜病

慢性心瓣膜病(chronic valvular vitium of the heart)是指心瓣膜因先天性发育异常或后天疾病造成的器质性病变,表现为瓣膜口狭窄和/或关闭不全,是最常见的慢性心脏病之一。瓣膜狭窄(valvular stenosis)可简称为窄,是指瓣膜开放时不能充分张开,使瓣膜口缩小,血流通过障碍;瓣膜关闭不全(valvular insufficiency)可简称为漏,是指心瓣膜关闭时瓣膜口不能完全闭合,使一部分血液返流。

引起心瓣膜病的疾病较多,绝大多数为风湿性心内膜炎和感染性心内膜炎的结局,动脉粥样硬化和梅毒性主动脉炎亦可累及主动脉瓣造成该瓣口的瓣膜病;还有少数者是由瓣膜退变、钙化及先天发育异常等所致。

心瓣膜病的病变,除少数先天性发育异常者外,几乎所有瓣膜病的组织学变化都是瓣膜机化、纤维化、玻璃样变以至钙化。大体变化为瓣膜增厚、变硬、卷曲、短缩、相邻的瓣叶粘连;也可出现瓣膜破损、穿孔,腱索融合缩短等。这些变化中如以瓣叶粘连为主,则将引起瓣膜狭窄;如以瓣膜卷曲、短缩或破裂、穿孔为主时,则引起关闭不全。瓣口的狭窄或关闭不全可以单独存在,亦可窄、漏合并存在。病变可仅累及一个瓣膜,但也可两个以上瓣膜(如二尖瓣和主动脉瓣)同时或先后受累,称联合瓣膜病。心瓣膜病的主要危害是引起血流动力学的紊乱,加重相应心房和(或)心室的压力性负荷(瓣膜口狭窄时)或容积性负荷(瓣膜口关闭不全时),导致相应的心房和(或)心室代偿性肥厚(代偿期)。在代偿期,可不出现明显的血液循环障碍症状。当病变加重进入失代偿期,则可出现肺循环和(或)体循环障碍的症状和体征。

一、二尖瓣狭窄

二尖瓣狭窄(mitral stenosis)大多由风湿性心内膜炎引起,少数由亚急性感染性心内膜炎所致,偶为先天性。

二尖瓣由前内侧的主瓣和后外侧的小瓣组成。正常成人二尖瓣口面积约为 5cm^2 ,可通过两个手指。狭窄时,依面积缩小情况可分为三度:轻度, $1.5\text{cm}^2 \sim 2.0\text{cm}^2$;中度, $1.0\text{cm}^2 \sim 1.5\text{cm}^2$;重度,小于 1.0cm^2 。依瓣膜病变可分为:①隔膜型,瓣叶间粘连,瓣膜轻度增厚,以小瓣严重,主瓣仍可轻度活动;②漏斗型,主瓣也发生严重增厚,失去活动性,瓣叶间严重粘连,瓣膜口缩小呈鱼口状。腱索及乳头肌明显粘连短缩。常合并关闭不全。

早期,在左心室舒张期,左心房血液流入左心室受阻,左心房代偿性扩张肥大,使血液

在加压情况下快速通过狭窄口,并引起漩涡与震动,产生心尖区舒张期隆隆样杂音。当左心房进入失代偿期时,左心房血液不能充分排入左心室,左心房血液淤积,肺静脉血液回流受阻,引起肺淤血、肺水肿或漏出性出血,可出现呼吸困难、紫绀、咳嗽和咳出带血的泡沫状痰等左心房衰竭的表现。当肺淤血肺静脉压增高超过一定限度时,将反射性引起肺小动脉痉挛,使肺动脉压升高。反复发作后,肺小动脉发生内膜增生和中膜肥厚,管腔变小,肺动脉压因而进一步升高并持续存在。长期肺动脉高压,导致右心室代偿性肥大,继而失代偿,右心室扩张,三尖瓣因而相对性关闭不全。最终引起右心室淤血及体循环静脉淤血,出现颈静脉怒张,肝淤血肿大,下肢水肿及浆膜腔积液等右心衰竭的表现。

整个病程中,左心室未受累。当狭窄严重时,左心室甚至轻度缩小,左房、右室、右房均肥大扩张。因而心脏是“三大一小”。X线显示为倒置的“梨形心”。

二、二尖瓣关闭不全

二尖瓣关闭不全(mitral insufficiency)大多为风湿性心内膜炎的后果,其次由SBE引起,偶为先天性畸形。

二尖瓣关闭不全,在心室收缩期,左心室部分血液通过未关闭全的瓣膜口返流入左心房,并在局部引起漩涡与震动,产生心尖区全收缩期吹风样杂音。左心房既接受肺静脉的血液又接受左心室返流的血流,容量大增,压力升高,左心房因而代偿性扩张肥大。在心室舒张期,大量血液涌入左心室,左心室容积性负荷增加,引起代偿性肥大。久之,左心房、室均可发生失代偿(左心衰竭),从而又依次出现肺淤血、肺动脉高压、右心室代偿性肥大进而失代偿,最终出现右心衰竭和全身静脉淤血。X线检查,左右心房、室均肥大扩张,为“球形心”。

二尖瓣关闭不全常与狭窄合并发生。

三、主动脉瓣狭窄

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis)主要由风湿性主动脉瓣炎引起,少数由于先天性发育异常或动脉粥样硬化引起瓣膜钙化所致。风湿性者常与二尖瓣病变合并发生联合瓣膜病变。在心室收缩期,左心室血液排出受阻,左心室因压力性负荷升高而发生代偿性肥大,此种肥大更明显,呈向心性肥大。血液在加压情况下快速通过狭窄的主动脉瓣口,产生漩涡与震动,引起主动脉瓣区喷射性杂音。久之,左心室失代偿,又相继出现左心衰竭、肺淤血、肺动脉高压及右心衰竭。

临床上可先后出现心绞痛,脉压减小。X线检查可见左室影更加突出,故心脏呈靴形(“靴形心”)。

四、主动脉瓣关闭不全

主动脉瓣关闭不全(aortic insufficiency)由风湿病、亚急性感染性心内膜炎、主动脉粥样硬化和梅毒性主动脉炎累及主动脉瓣所致。此外,亦可因梅毒性主动脉炎、类风湿性主动脉炎及Marfan综合征(指、趾极为细长、双眼晶状体异位、升主动脉扩张等)引起瓣膜环扩大而发生相对性主动脉瓣关闭不全。在心室舒张期,主动脉部分血液经未

完全关闭的主动脉瓣口返流，使脉压增加并引起主动脉瓣区舒张期杂音，左心室因容积性负荷增加而发生代偿性肥大。久之，依次发生左心衰竭、肺淤血、肺动脉高压和右心衰竭。

临床上可发现脉压增大及周围血管体征，如颈动脉搏动、水冲脉和股动脉枪击音等。

第八节 心 肌 病

心肌病(cardiomyopathy)的概念与实际应用上都存在混乱。原发性心肌病(primary cardiomyopathy)理论上是指原因不明的心肌原发性异常，又称特发性(idiopathic)心肌病。由于一些已知原因的心肌疾病发展到最终阶段，其形态与功能变化非常相似于原发性心肌病；加上随着研究的深入，一些原来原因不明的心肌病逐渐被发现具有特异性基因异常，原因变得明朗，因而使得以病因为依据分出的原发性心肌病变得更加困难和混乱。因此，目前在除外风湿性心脏病、冠状动脉性心脏病、高血压性心脏病、心瓣膜病及先天性心脏病之后，可以根据临床表现结合病理变化诊断心肌病，通常将我国的一种地方性心肌病—克山病也列入心肌病叙述。

一、扩张性心肌病

扩张性心肌病(dilated cardiomyopathy)是以进行性的心脏肥大、心腔扩张和收缩能力下降为特征的一型心肌病，也称充血性心肌病(congestive cardiomyopathy)。最常见，约占心肌病的90%。男性多于女性，以20~50岁多见。可能与病毒感染、酗酒、妊娠和基因遗传有关，但仍有不少病例原因不明。

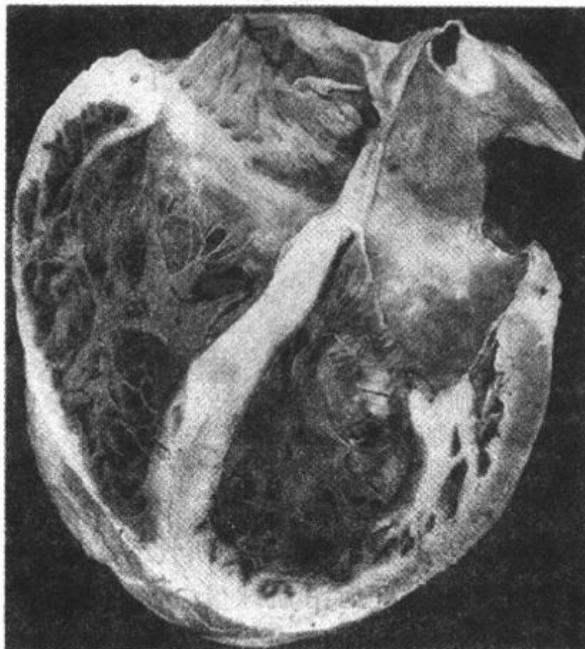


图6-12 扩张性心肌病
两侧心室扩张，壁高度变薄(采自 Becker 和 Anderson)

病理变化

肉眼观：心脏重量增加，常超过正常人50%~100%以上，可达500~800g以上(诊断标准：男性>350g，女性>300g)。各心腔均明显扩张。心室壁可略增厚或正常(离心性肥大)(图6-12)。心尖部肌壁变薄呈钝圆形。二尖瓣及三尖瓣无器质性病变，但可因心腔扩张致相对性关闭不全。心内膜可增厚，常见附壁性血栓。光镜下：心肌细胞不均匀性肥大、伸长，核大而深染，核形不整，出现沟裂、纤曲或皱褶。心肌胞浆发生空泡变性、嗜碱性变及小灶状液化性肌溶解。内膜下及心肌间质(心肌细胞间和血管周围)纤维化，可见多数小瘢痕。肉柱间隐窝内常可见小的附壁血栓。

临床上常有运动后气急、乏力、胸闷、心律不齐及缓慢性进展性充血性心力衰竭,部分病人可发生猝死。

二、肥厚性心肌病

肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy)以心肌肥大、室间隔不匀称肥厚、舒张期充盈异常及左心室流出道受阻为特征,并以流出道梗阻明显与否分为梗阻性和非梗阻性两型。

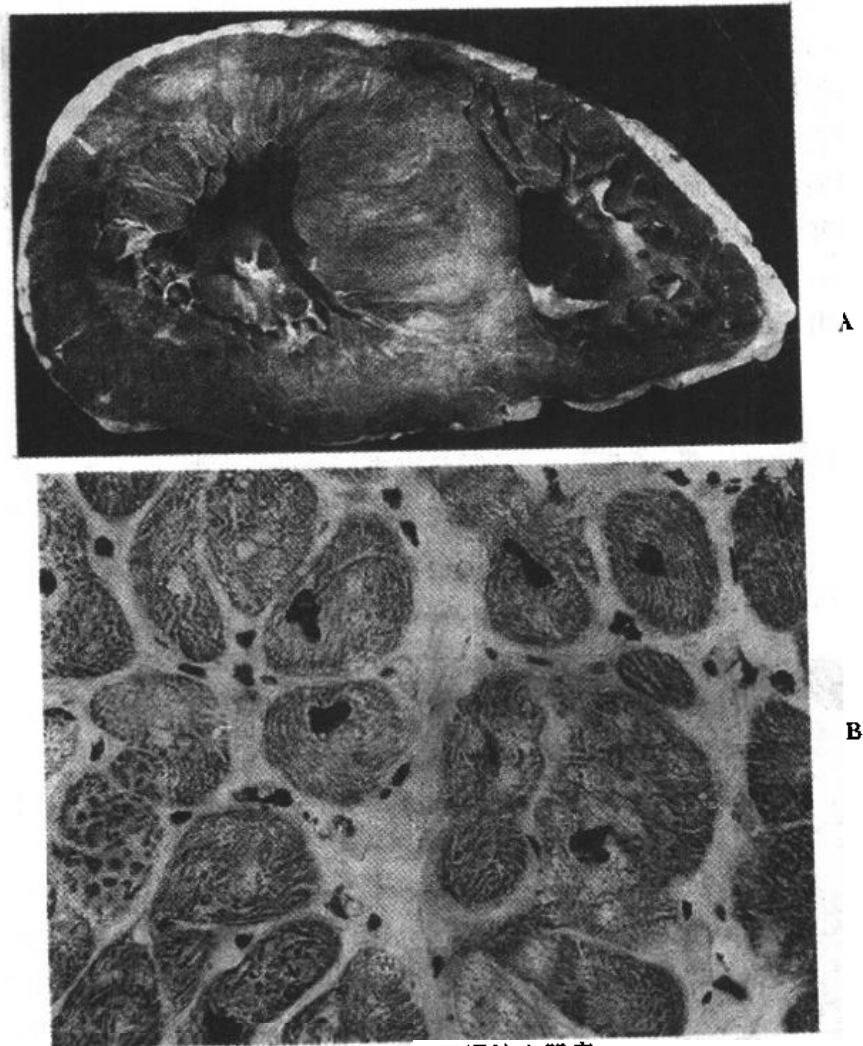


图 6-13 肥厚性心肌病
A. 示心脏横切面(上面观),不对称性室间隔肥厚,室间隔厚:左心室游离壁厚 >1.3 (采自 Becker 和 Anderson) B. 心肌细胞肥大,核深染而不规则(采自 Edwards)

本病 50%有家族史,常呈常染色体显性遗传。主要是由于编码心肌收缩成分——肌小节(sarcomere)的四个基因之一的突变所致。其突变频度为: β -肌球蛋白重链(35%)、心肌钙蛋白 T(cardiac troponin T)(15%)、肌球蛋白-结合蛋白 C(15%)和 α -原肌球蛋白(α -tropomyosin)(5%)等。

病理变化

肉眼观:心脏增大,重量增加,可较正常重1~2倍,成人者常重达500g以上。两侧心室肌肥厚,且以室间隔肥厚尤为突出,后者超过左心室游离壁(二者之比 >1.3 ,正常为0.95),并明显突向左心室,心室腔狭窄(图6-13)。二尖瓣(主瓣)及主动脉瓣下方之心内膜增厚。光镜下:心肌细胞普遍性高度肥大,单个心肌细胞横切面常 $>40\mu\text{m}$ (正常约 $15\mu\text{m}$);心肌细胞排列杂乱无章(图6-14),尤以室间隔深部及左室游离壁明显,紊乱面积约占心室肌的30%~50%。肌丝排列异常,间质纤维化。

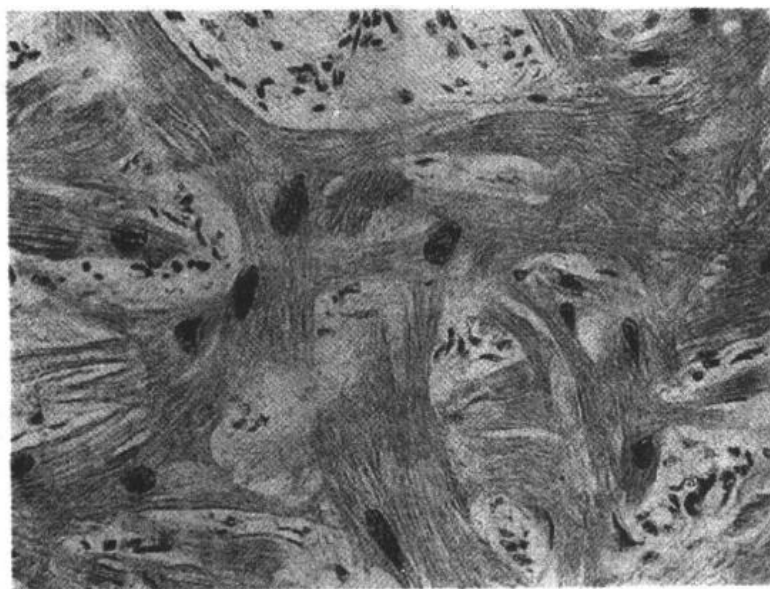


图6-14 肥厚性心肌病
心肌细胞排列紊乱(采自 Edwards)

临床上,心输出量下降,可引发心绞痛;肺动脉高压,可致呼吸困难;附壁血栓脱落,可引起栓塞性症状。

三、限制性心肌病

限制性心肌病(restrictive cardiomyopathy)以心室充盈受限为特点,典型病变为心室内膜和内膜下心肌进行性纤维化,导致心室壁顺应性降低,心腔狭窄,舒张期心室充盈受限。

病理变化

肉眼观:心腔狭窄,心室内膜纤维化增厚,可厚达2~3mm,灰白色。常以心尖部为重,向上蔓延,累及三尖瓣或二尖瓣(可引起关闭不全),心室容积及顺应性因而下降。光镜下:心内膜纤维化、玻璃样变,可见钙化及附壁血栓。内膜下心肌常呈萎缩、变性改变。具有上述变化者又称心内膜心肌纤维化(endomyocardial fibrosis)。此外,亦有将心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis)和嗜酸性细胞性心内膜心肌病(eosinophilic endomyocardial disease)归入本型者。

四、克山病

克山病(Keshan disease)是一种地方性心肌病(endemic cardiomyopathy)。因1935年

在我国黑龙江省克山县的一次大流行而引起医学界的注意,遂命名沿用至今。病变特点是心肌的变性坏死及修复后的瘢痕形成。临床上常引起急、慢性心力衰竭,甚至危及生命。本病主要流行于我国东北、西北、华北和西南一带山区或丘陵地带,近十余年发病率明显下降。此外,在俄罗斯南部等处也有本病。

(一) 发病因素

我国自 1950 年开始,对本病的防治及病因研究做了大量工作,提出过多种病因假说,到 60 年代末、70 年代初,被集中于病毒感染等生物性和低硒、失衡等非生物性两大方面,但至今尚未定论。在病毒感染中,认为本病是地区性流行的病毒性心肌炎,可能与柯萨奇(Coxsackie)B 族病毒感染有关,但病毒分离和血清检测未获规律性阳性结果。最近有人应用原位杂交技术在本病患者心肌内检出柯萨奇病毒 mRNA,但其病因学意义尚待深入研究。一些学者倾向于把病毒感染作为一个参与发病的附加因子,而非致病因子。在非生物性病因方面,发现本病主要分布于低硒地区,病区人群血液、头发及病区粮食、土壤中的硒含量明显低于非病区。硒(selenium)是抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)的重要组成

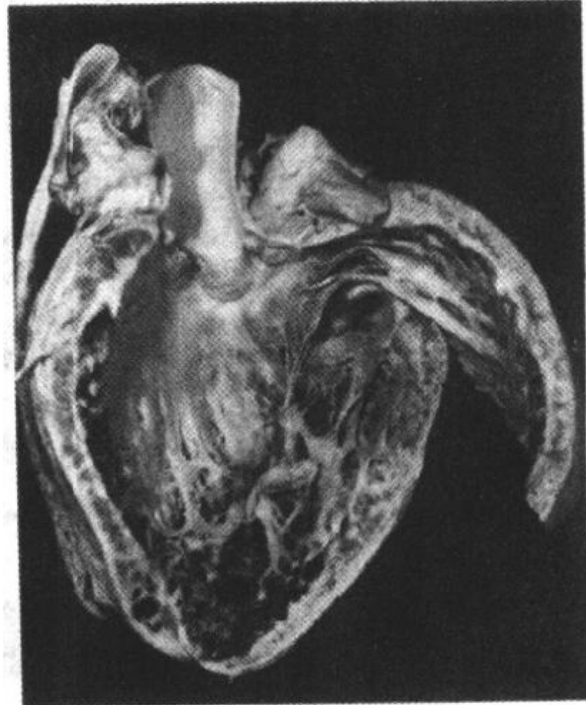


图 6-15 克山病之心脏
左心室心肌有一些坏死灶及瘢痕形成,心室内可见附壁血栓

成分,体内低硒可使该酶活性降低,心肌等容易发生过氧化损伤。服用亚砷酸钠不仅能降低其发病率,尚能减轻患者的临床症状。多数学者认为,低硒可能是本病的基本因素,而非唯一的发病因素。其他可能的因素有待深入研究。

(二) 病理变化

根据发病急缓、病程长短及心脏代偿情况,临床上常把本病分为急性型、亚急性型、慢性型(或称痹型)和潜在型 4 个类型。但其病变均主要累及心肌。心肌的发病为成批出现的变性、坏死灶,进而是坏死发生机化和瘢痕灶形成。各型均可有上述病变,但通常急性型以变性、坏死为主,亚急性以变性、坏死和机化、瘢痕相混合为多见;慢性型以机化、瘢痕为主;潜在型各种病变均较轻微。

肉眼观,除潜在型及少数急性型外,心脏均有不同程度的扩大和增重。心脏扩大可达正常心脏的 2~3 倍以上,左、右室均呈肌源性扩张,心室壁不增厚,心尖部反而变薄,使心脏略呈球形。心脏增重不如扩张明显,慢性型者较明显,可超过 500g。心室切面可见多数散在分布的变性、坏死及机化的瘢痕病灶(图 6-15)。病灶在分布上,通常是心室重于心房,左室及室间隔重于右室,心室壁内侧重于外侧。另外,在心室肉柱或心耳内可见附壁血栓或血栓机化后形成的附壁瘢痕。心瓣膜及冠状血管常无明显变化。

光镜下,见心肌细胞呈片灶状变性和坏死。变性主要为细胞水肿和脂肪变;坏死主要为凝固性肌溶解和液化性肌溶解。凝固性肌溶解表现为心肌细胞核消失,肌原纤维崩解、凝集成均质红染的横带,继而通过自身的或巨噬细胞的溶酶体溶解吸收;液化性肌溶解是在心肌细胞水肿基础上发生的,心肌细胞仅留下肉膜空鞘,使小灶呈网眼状空架。上述两种坏死灶大小、形状不一,常围绕冠状动脉呈袖套状分布(彩图 6-5)。此外,还可见到由机化到瘢痕阶段的陈旧病灶,是以前的坏死灶修复的结果。

第九节 心 肌 炎

心肌炎(myocarditis)是指各种原因引起的心肌的局限性或弥漫性炎症。一般指在心肌病变的发展中炎症是作为最基本的和最早的病理变化,与继发于梗死后的炎症反应等有别。最常见者为病毒性及细菌性心肌炎。孤立性心肌炎因易漏诊而宜加注意。

一、病毒性心肌炎

病毒性心肌炎(viral myocarditis)是由亲心肌病毒引起的原发性心肌炎症,常累及心包,引起心包心肌炎。

引起心肌炎的常见病毒是柯萨奇 B 组病毒(Coxsackie B virus)、埃可(ECHO)病毒和

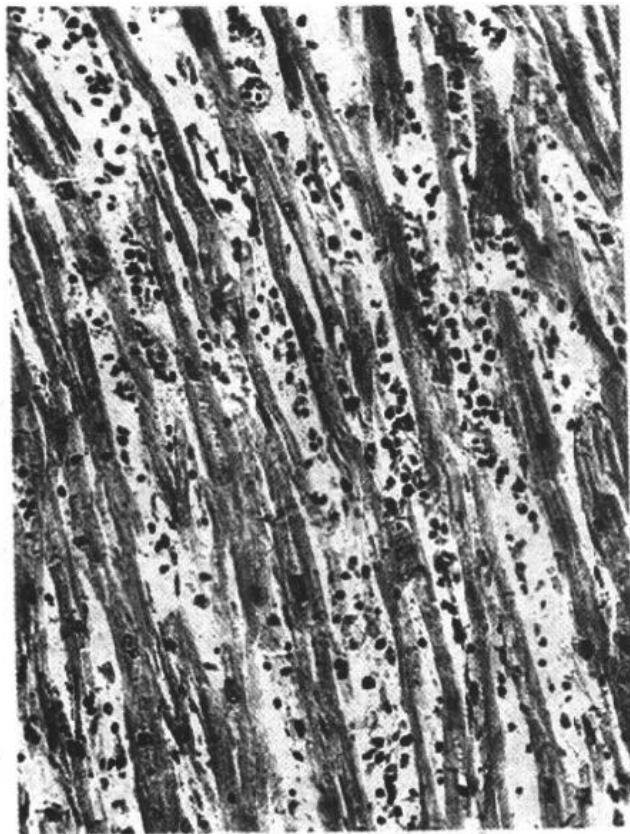


图 6-16 病毒性心肌炎
心肌间质内有淋巴细胞及组织细胞弥漫性浸润

流行性感冒病毒。病毒可直接损伤心肌细胞,也可通过 T 细胞介导的免疫反应引起心肌炎症。

病理变化 按 Dallas 标准,心肌炎应同时具备心肌间质内炎细胞浸润和心肌细胞变性或坏死。初期的病毒性心肌炎可见心肌细胞变性、坏死及间质内嗜中性粒细胞浸润(图 6-16)。其后,代之以淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞浸润及肉芽组织形成。在成人,多累及心房后壁、室间隔及心尖区,有时可累及传导系统。光镜下主要为坏死性心肌炎。晚期有明显的间质纤维化,伴代偿性心肌肥大及心腔扩张。

临床表现轻重不一,常出现不同程度的心律失常。一般预后较好。但病变严重者及婴幼儿可引起心力衰竭等并发症。

二、细菌性心肌炎

细菌性心肌炎(bacterial myocarditis)是由细菌引起的心肌炎症。常由葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌及脑膜炎双球菌所引起,并多为上述细菌性脓毒血症的继发性含菌性栓塞的结果。

病理变化

常为心肌及间质内多发性小脓肿。脓肿周围心肌有不同程度的变性、坏死及间质内嗜中性粒细胞和单核细胞浸润。

三、孤立性心肌炎

孤立性心肌炎(isolated myocarditis)或特发性巨细胞性心肌炎(idiopathic giant cell myocarditis),以往称 Fiedler 心肌炎,原因不明。多见于 20~50 岁青、中年人。急性型常导致心脏扩张,可突然发生衰竭引起死亡。

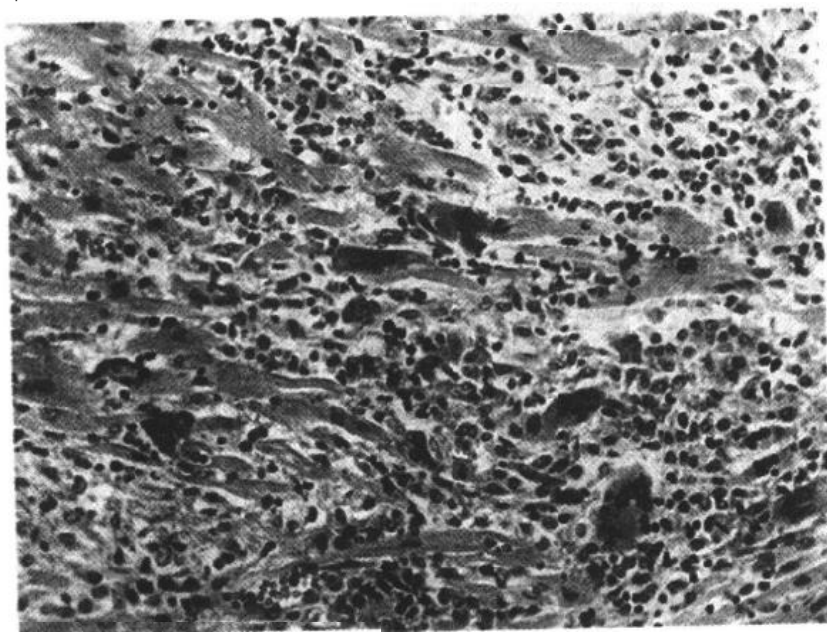


图 6-17 特发性巨细胞性心肌炎心肌层内可见多数单核细胞和多核巨细胞

病理改变

依组织学变化分为两型:

1. 弥漫性间质性心肌炎 光镜下:心肌间质小血管周围有多量淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润,可伴有多少不一的嗜酸性及嗜中性粒细胞浸润。心肌细胞较少发生变性、坏死。

2. 特发性巨细胞性心肌炎 心肌内有灶性坏死及肉芽肿形成。病灶中央部可见红染、无结构的坏死物,周围有淋巴细胞、浆细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞浸润,杂有较多的多核巨细胞。巨细胞大小、形态变异较大、可为异物型或 Langhans 型多核巨细胞(图 6-17)。

第十节 心 包 炎

心包炎(pericarditis)是指脏、壁层心外膜发生的炎症反应,故又称心外膜炎,可由病原微生物(主要为细菌)和毒性代谢产物引起。绝大多数是伴发性疾病,多继发于其他心脏病、变态反应性疾病、尿毒症;也可继发于胸腔疾病、放射、心脏创伤及肿瘤转移等。原发性心内膜炎很少,几乎总是病毒性的。

按临床病理过程,心包炎可分为急性和慢性两类。上述发病因素中,大多数是引起急性心包炎,仅少数如结核和真菌等可引起慢性心包炎。由于绝大多数心包炎不可能根据其病变特征做出病因学诊断,所以这里按形态学分类进行阐述。

一、急性心包炎

急性心包炎(acute pericarditis)通常均为急性渗出性炎症,按渗出的主要成分可分为如下类别。

(一) 浆液性心包炎

浆液性心包炎(serous pericarditis)是指以浆液渗出为主的急性心外膜的炎症。主要是由非感染性疾病和风湿病、系统性红斑狼疮、硬皮病、肿瘤和尿毒症等引起的。病毒感染也常引起此型心包炎。可以是身体其他部位感染伴发性的,也可以作为原发性而出现,多为青年人,亦可累及心肌(称心肌心包炎,myopericarditis)。

病理变化及与临床联系

脏壁两层心外膜小血管扩张、充血、有少量嗜中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润。心包腔内可见中等量(如 50~200ml)浆液性渗出液,为含大量蛋白和少数炎细胞、纤维素的淡黄色渗出液。

临床上,浆液性心包炎也称湿性心包炎,可表现为胸闷不适。体检可有心浊音界扩大,听诊心音弱而遥远。X线检查心影增大、立位时状如烧瓶,平卧后形状及大小发生变化。

(二) 纤维素性及浆液纤维素性心包炎

纤维素性和浆液纤维素性心包炎(fibrinous and serofibrinous pericarditis)是指以纤维素或浆液与纤维素渗出为主的急性心包炎,是心包炎中最多见的类型。风湿病、系统性红

斑狼疮、尿毒症、结核、急性心肌梗死、心肌梗死后综合征(可能是心肌梗死后数周表现出来的自身免疫性病变)、胸腔放射、心外科手术和创伤等均可累及心包,表现为此型心包炎。

病理变化和临床联系

光镜下,脏、壁两层心外膜充血、水肿及少量嗜中性粒细胞等渗出。心外膜的心包腔面有多量粉染的细丝状或条索、团块状纤维素性渗出物,其间夹杂少量的炎性细胞和变性坏死的间皮细胞(彩图 6-6)。肉眼观,纤维素性心包炎,心包脏、壁两层铺满一层粗糙的黄白色绒毛(渗出的纤维素,在心包腔内受心脏舒缩牵拉而成)故称绒毛心(图 6-10,彩图 4-1)。浆液纤维素性心包炎,除有绒毛心改变外,心包腔内还可有多少不等黄白色(含纤维素及白细胞)或带血色(因混有红细胞)的浓稠渗出液。

临床上,纤维素性心包炎也称干性心包炎,可有心前区疼痛,听诊时可闻及心包摩擦音。

结局

渗出物可以全部或部分吸收消散;不能完全吸收者,转变为慢性心包炎,心包腔内的渗出物发生机化,使心包腔部分或全部纤维化而粘连(参见彩图 4-3)。

(三) 化脓性心包炎

化脓性心包炎(purulent or suppurative pericarditis)是指以大量嗜中性粒细胞渗出为主的表面化脓性急性心包炎。是由化脓菌、特别是链球菌、葡萄球菌和肺炎球菌等侵袭心包所致。这些细菌可从邻近组织器官病变扩延而来;或从血液、淋巴道播散而来;也可因心脏手术直接感染。

病理变化和临床联系

光镜下,脏、壁心外膜充血、水肿,可见大量中性粒细胞浸润;心包腔面及心包腔内,可见纤维素网内网罗大量变性坏死的中性粒细胞或脓细胞及无结构粉染物质。当纤维素量较多时,可称纤维素性脓性心包炎(fibrinosuppurative pericarditis)。有时,炎症反应可以波及心肌,亦可扩展到心脏周围组织,称纵隔心包炎(mediansternopericarditis)。肉眼观,脏、壁层心外膜表面(心包腔面)覆盖一层较厚的纤维素性脓性渗出物,常呈灰绿色、混浊而粘稠的泥膏状。脓性渗出物较多且稀薄时,积聚于心包腔内,称心包积液(pyopericardium)。

临床上,化脓性心包炎除表现出感染的症状外,还可出现前述的浆液性心包炎(脓液稀而多时)和纤维素性心包炎(纤维素渗出时)的症状和体征。

结局

此型心包炎由于炎症反应常比较严重,很少能完全吸收,故常常导致纤维素性脓性渗出物的机化,最后心包脏、壁两层纤维化、粘连可发展为缩窄性心包炎。

(四) 出血性心包炎

出血性心包炎(hemorrhagic pericarditis)是纤维素性和/或脓性渗出物中,混有大量红细胞的心包炎。最多见于结核或恶性肿瘤累及心包,也可见于细菌感染和有出血素质的心包炎。另外,心脏手术可致出血性心包炎,出血量大时可导致心脏填塞(tamponade)。

二、慢性心包炎

慢性心包炎(chronic pericarditis)是指临床病程持续3个月以上的心包炎。多数是由急性心包炎转变而来;亦有少数无明显临床表现,尸体剖检时发现心包有纤细、菲薄的纤维性粘连者。可分为两型。

(一) 非特殊类型慢性心包炎

非特殊类型慢性心包炎(non-specific type of chronic pericarditis)这一类型是泛指心包炎症性病变更轻或发展缓慢,仅局限于心包本身,此类病变对心脏活动功能影响轻微,故临床上亦无明显的表现。其常见的病因有结核病、尿毒症、变态反应性疾病(如风湿病)等。病变不尽相同:①由于炎症破坏、纤维化降低了心包的吸收能力,加之渗出液富含蛋白,渗透压升高,致使心包慢性积液,但可以代偿适应,临床表现为持久的心包积液;②由于慢性炎症性机化,心包脏、壁两层表面发生局灶性纤维化,略增厚,呈不规则的斑块状;或者两层之间发生较轻的灶、片状纤维性粘连;③由于慢性炎症弥漫性纤细而菲薄的纤维化粘连,致心包腔完全闭合,但常无心脏活动的明显受限。

(二) 特殊类型慢性心包炎

1. 粘连性纵隔心包炎(adhesive mediastinopericarditis)常常是继发于较重的化脓性或干酪样心包炎、心脏手术或纵隔放射等;仅在极少数情况下,单纯的纤维素性渗出也可出现这种结果。主要病变为心包慢性炎症性病变和纤维化引起心包腔粘连、闭锁,并与纵隔及周围脏器粘连,形成巨大团块。这给心脏活动增加很大的负担,每次收缩都要拉动这一大团块甚而肋骨,久之将引起心脏肥大、扩张,与前述的扩张性心肌病的表现相似。

2. 缩窄性心包炎(constrictive pericarditis)多数是继发于化脓性、出血性或干酪样(结核)心包炎和心外科手术之后,病变主要局限于心包本身。由于心包腔内渗出物的机化和瘢痕形成、玻璃样变、钙化等,使心包腔完全闭锁,形成一个硬而厚的(常达0.5~1.0cm)、灰白色、半透明的结缔组织囊紧紧地包绕在心脏周围(彩图4-3),使心脏舒张严重受限,与前述的限制性心肌病临床表现相似。

第十一节 先天性心脏病

先天性心脏病(congenital heart disease)是指胚胎时期心脏和大血管发育异常,又称先天性心脏畸形(congenital heart deformity)。这是新生儿和儿童时期最常见的心脏病。病因和发病机制尚未完全阐明,一般认为,在妊娠第5~8周即胚胎的心脏形成期间,母体患病毒感染或受其他有害因素的作用,影响了心脏正常的发育;有些则可能与遗传因素有关。先天性心脏病的类型较多,临床上按早期是否出现紫绀等分为紫绀型、非紫绀型和阻塞型三大类。下述的房、室间隔缺损和动脉导管开放属于非紫绀型;Fallot 三联症和大动脉移位属于紫绀型;主动脉缩窄属于阻塞型。

一、房间隔缺损

房间隔缺损(atrial septal defect)相当常见,有第一房间隔和第二房间隔缺损两种。胚胎

发育第5周,从原始心房背内面中线处长出一镰状隔膜,向心内膜垫方向生长,称第一房间隔或第一隔膜,最后与心内膜垫融合将心房分为左、右两部分。但此隔膜下部与心内膜垫之间常留有一小孔,称第一房间孔,使左、右心房相通。以后,此孔逐渐缩小最后关闭。在关闭之前,在第一房间隔上部自行裂开产生第二房间孔,使左、右心房仍相通,为胎儿时期血液循环提供通路。若胚胎发育受到障碍,在第一房间孔形成后,第一房间隔不继续向心室方向生长与心内膜垫融合,则产生第一房间隔缺损,为房室瓣水平上的缺损。很少见。约在第一房间隔上部开始被吸收时,在第一房间隔的右侧长出第二房间隔(第二隔膜),将第一隔膜上产生的第二房间孔从右侧遮盖。第二房间隔生长过程中也留有一孔,称卵圆孔,其位置较第二房间孔为低,二孔交错。当第一房间隔从左侧愈合于第二隔膜后,卵圆孔变成卵圆窝。如心脏胚胎发育过程中第二房间孔破裂过大或第二房间隔发育迟缓,则形成第二房间隔缺损,它是卵圆窝的一个或多个缺口,最大单缺口者为卵圆窝全部缺损。

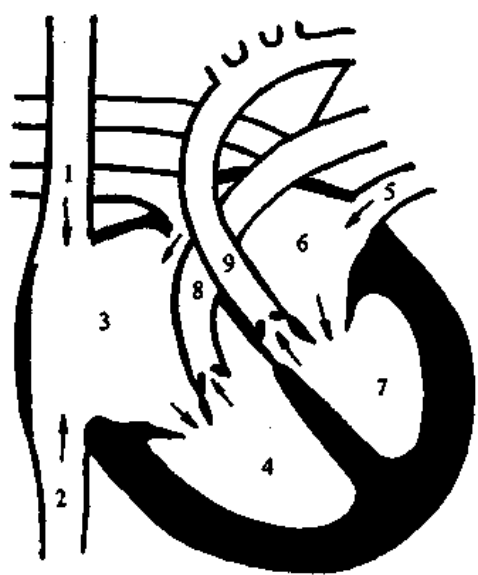


图 6-18 心房间隔缺损模式图

- 1. 上腔静脉 2. 下腔静脉 3. 右心房 4. 右心室
- 5. 肺静脉 6. 左心房 7. 左心室 8. 肺动脉
- 9. 主动脉

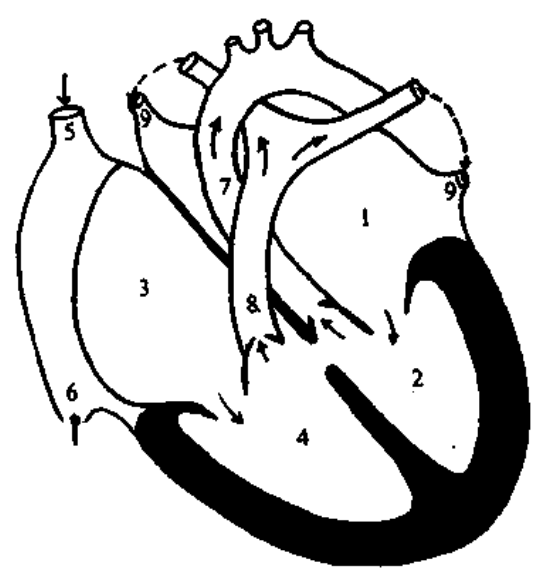


图 6-19 心室间隔缺损模式图

- 1. 左心房 2. 左心室 3. 右心房 4. 右心室
- 5. 上腔静脉 6. 下腔静脉 7. 主动脉 8. 肺动脉
- 9. 肺静脉

临床上,因左心房压力高于右心房,左心房血液可通过房间隔缺损处分流至右心房(图 6-18)。患者无紫绀。若缺损较大,右心负荷增加而导致右心肥大及肺动脉高压。严重者可引起右心房血液向左心逆向分流,此时则可出现紫绀(晚期紫绀)。房间隔缺损比较常见,女多于男,患儿常能存活至中年,晚期可死于右心衰竭、交叉性栓塞及肺内感染等。手术修复缺损可收到良好效果。

二、室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect)为最常见的先天性心脏病。胚胎发育第4周末,在心室底部长出一肌膜,向心内膜垫延伸形成室间隔的肌部。该肌膜与心内膜垫之间留有两心室相通的孔(室间孔),至第8周关闭,形成心室间隔膜样部。在胚胎发育过程

中,组成心室间隔的上述成分发生异常或不能正常融合,即可导致室间隔缺损。最常见者为高位膜部缺损(图 6-19),肌部缺损很少见。

临床上,由于左心室内压力高于右心室,血液通过室间隔的缺损部从左室向右室分流。缺损较小时,患者不出现紫绀。缺损口径大时,左室向右室分流量大,右室负荷增加,继而产生肺动脉高压及肺小血管病变。如肺循环压力超过体循环压力,可引起右室向左室分流,临床上可出现紫绀(晚期紫绀)。亦可进行手术修复。

三、Fallot 四联症

Fallot 四联症(tetralogy of Fallot)是由 Fallot(1888)首先描述的,是 4 种心脏和大血管畸形的组合:①肺动脉流出道狭窄;②室间隔膜部缺损;③主动脉右移,骑跨于室间隔缺损上方;④右心室肥大扩张(图 6-20)。这种畸形的发生是由于动脉圆锥的间隔偏右引起肺动脉狭窄,多见于瓣膜口部;圆锥间隔不能与心内膜垫衔接,形成室间隔膜部巨大缺损;圆锥间隔偏右,使主动脉腔扩大,骑跨于室间隔膜性缺损之上与左、右心沟通。

临床上,由于肺动脉狭窄,血液流入肺内受阻而引起右心室代偿肥大。由于室间隔巨大缺损,血液由左室向右室分流,右室负荷增加,致右室肥大扩张。由于主动脉骑跨膜性缺损的上方,同时接受左、右心室的血液,致主动脉管腔扩张,管壁增厚。肺动脉越狭窄,右心室注入主动脉的血越多,主动脉的扩张和肥厚也越明显。肺动脉高度狭窄时,使肺循环血量锐减,气体交换不足,加之主动脉接受更多的右心室血液,血氧饱和度降低,因而出现紫绀、呼吸困难和活动受限,属紫绀型心脏病。

本病较为常见,患儿一般能存活多年,由于侧支循环的代偿作用,少数患者可存活至成年。支气管动脉常出现代偿性扩张,肺动脉与支气管动脉之间的侧支循环,使主动脉中的血液可通过侧支循环入肺而得到代偿。少数病例可合并动脉导管开放,从而成为重要的侧支循环。本病可进行手术治疗。

四、动脉导管开放

动脉导管开放(patent ductus arteriosus)是指连接于主动脉干与肺动脉干之间的短管-动脉导管,在出生以后始终不闭锁的异常状态。正常者,在胎儿期大部分肺动脉血液由此导管流入主动脉。出生后呼吸功能建立,肺内血管扩张,血液进入肺内,动脉导管失去作用,于出生后少则 3 个月多则一年以内闭锁为动脉韧带。如生后一年仍不闭锁,则为动脉导管开放或称动脉导管未闭(图 6-21)。

临床上,由于主动脉内压高于肺动脉,故主动脉血流经过此管注入肺内,患儿无发绀,为非紫绀型。当肺循环血量多,回流入左心的血液也多,可导致左心室肥厚。此种畸形可与其他心脏畸形合并发生。单纯性动脉导管开放可以手术治愈。

五、主动脉缩窄

主动脉缩窄(coarctation of aorta)是指主动脉局限性狭窄。本病较为常见,分为幼年型和成人型两种。

婴儿型(infantile form)为动脉导管之前的主动脉段狭窄,又称导管前缩窄。狭窄常

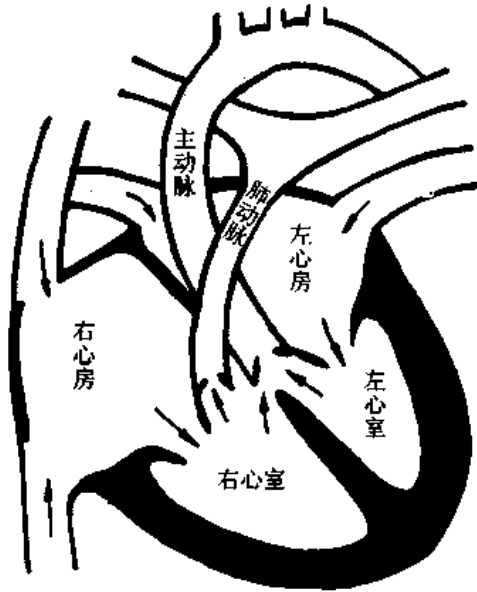


图 6-20 Fallot 四联症模式图
肺动脉狭窄,室间隔膜样部巨大缺损,主动脉右移并骑跨在室间隔上方,右心室高度肥大及心腔扩张

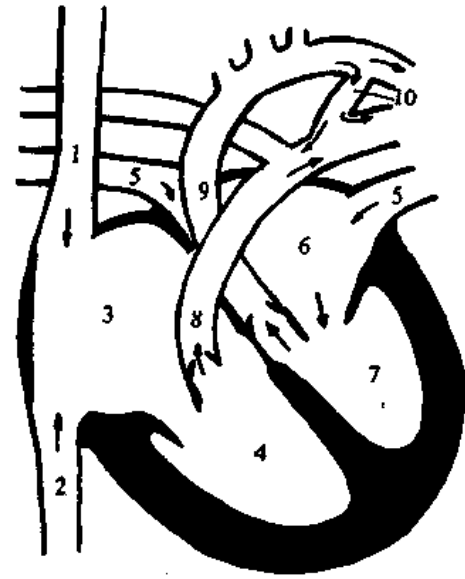


图 6-21 动脉导管未闭模式图
1. 上腔静脉 2. 下腔静脉 3. 右心房 4. 右心室 5. 肺静脉 6. 左心房 7. 左心室 8. 肺动脉 9. 主动脉 10. 动脉导管

较重,常合并动脉导管开放。不合并动脉导管开放的患儿很难存活。合并动脉导管开放的患儿,由于含氧量低的肺循环血液可经开放的导管进入主动脉远段供应下半身,患儿可以存活,但下半部因动脉血氧含量低而青紫、下肢凉冷、跛行等。

成人型(adult form)为动脉导管之后的主动脉峡部狭窄。又称导管后缩窄。狭窄程度常较轻,动脉导管也常常闭锁。由于狭窄以上的主动脉段(胸主动脉以上)与狭窄以下的主动脉段(腹主动脉及分支)形成较大的脉压差,因而两者之间的动脉分支常常形成广泛而明显的侧支循环,以代偿下肢的血液供应。

六、大动脉移位

大动脉移位(transposition of the great arteries)或称大血管移位(transposition of the great vessels)是由于胚胎时期主动脉和肺动脉转位异常所致的心血管畸形。可分为纠正型和非纠正型。

纠正型(corrected form)主动脉移向前方,肺动脉移向后侧,但通常伴有左、右心室互相移位,故主动脉仍出自左心室,肺动脉出自右心室,血液循环无异常,患者无症状,可健康存活。

非纠正型(non-corrected form)主动脉与肺动脉互相交换位置,主动脉出自右心室,肺动脉出自左心室,又称完全性大动脉移位(complete transposition of the great arteries)右心室血液不能注入肺,而经主动脉流入体循环;左心室血液不能流入体循环,而经肺动脉注入肺。在胎儿时,因有脐静脉和动脉导管的沟通可以存活;出生后,肺开始呼吸,患儿则出现紫绀,因而属于紫绀型先天性心脏病。若心脏无其他异常血液通路,很快死亡;若体、肺循环之间有异常通路,如卵圆孔未闭、动脉导管开放、房间隔缺损或室间隔缺损等,可使

部分血液发生混合,供给全身需要,维持生命。

(宋继谒 杨向红)

主要参考文献

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis, a perspective for the 1990s, *Nature*, 1993, 362:801.
2. 动脉粥样硬化病理普查协作组. 7,159例冠状动脉和2,044例主动脉粥样硬化病理普查总结. *中华病理学杂志*, 1983, 12:81-85.
3. 王泰龄,余铭鹏,宋继谒. 心血管系统病理学回顾与展望. *中华病理学杂志*, 1995, 21:203-213.
4. Kaiser TM. Endothelial cell functions. Relationship to arterogenesis. *Basic Res Cardiol*, 1999, 94:295-314.
5. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, 1999, 99:993-998.
6. 1999年世界卫生组织/国际高血压联盟关于高血压治疗指南. *高血压杂志*, 1999, 7:97-100.
7. 黄震东,饶栩栩,岑润超,等. 我国中小学生风湿热流行状况调查. *中国心血管病杂志*, 1998, 26:94-97.
8. 饶栩栩,黄震东,岑润超,等. 我国风湿性心脏病的流行现状. 国家“八五”风湿热课题风湿性心脏病调查报告. *中国心血管病杂志*, 1998, 26:98-100.

第七章 呼吸系统疾病

呼吸道感染	肺尘埃沉着症
急性气管支气管炎	肺硅沉着症
急性细支气管炎	肺石棉沉着症
肺炎	肺结节病
细菌性肺炎	肺血管疾病
大叶性肺炎	成人呼吸窘迫综合征
小叶性肺炎	慢性肺动脉高压症
军团菌性肺炎	慢性肺源性心脏病
病毒性肺炎	呼吸系统常见肿瘤
支原体肺炎	鼻咽癌
慢性阻塞性肺疾病	喉癌
慢性支气管炎	肺癌
肺气肿	胸膜疾病
支气管哮喘	胸膜炎
支气管扩张症	胸腔积液
肺间质疾病	胸膜间皮瘤

呼吸系统包括鼻、咽、喉、气管、支气管和肺。通常以喉环状软骨为界将呼吸道分为上、下两部分。气管在肺门处分为左、右两个主支气管，右主支气管走向较左主支气管垂直，所以有异物及呕吐物吸入时易进入右肺。伴随支气管的分支走行，肺内有双重血液循环供应即肺动脉及支气管动脉。如肺动脉因栓塞而停止血液供应时则由主动脉分支而来的支气管动脉维持肺组织的营养。支气管由肺门进入肺中逐级分支，愈分愈细，形成树枝状，统称小支气管。小支气管分支到直径1mm以下时称细支气管，其壁内的软骨及粘膜下的腺体均已消失。临床上，通常将直径2mm以下的小、细支气管称为小气道，患慢性支气管炎时可因炎性渗出物引起小气道阻塞，发生肺通气功能障碍。细支气管的末段称为终末细支气管，终末细支气管仅作为气体进出的通道，不参与气体交换。在其以下的管壁上有肺泡开口，称为呼吸性细支气管。呼吸性细支气管分支为肺泡管和肺泡囊，其壁上有肺泡的开口。每一细支气管连同它的各级分支和分支末端的肺泡组成肺小叶(lobule)。肺小叶呈大小不等的锥体形，锥体尖朝向肺门，底多朝向肺表面。肺小叶间有薄层结缔组织彼此相隔，有一定的防扩散能力，如临床上的小叶性肺炎，即以小叶为区域划分的炎症

改变。呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡囊均附有能够进行气体交换的肺泡,故和肺泡一同称为肺的呼吸部分。由呼吸性细支气管及其远端所属的各级组织直至肺泡,被称为肺腺泡(pulmonary acinus),是肺的基本功能单位。

呼吸道的组织学结构除喉部声带被覆复层鳞状上皮外,气管、支气管及细支气管均被覆假复层或单层纤毛柱状上皮或柱状上皮,壁内含软骨组织的细支气管以上的支气管管壁可见上皮中含有分泌粘液的杯状细胞。支气管粘膜上皮中也有神经内分泌细胞,胞浆内含神经分泌颗粒,可分泌5-羟色胺(serotonin)、降钙素(calcitonin)及胃泌素释放性肽(bombesin)。肺泡表面覆盖有二种肺泡上皮细胞。I型肺泡上皮细胞呈扁盘状,胞浆稀薄又称膜状肺泡上皮细胞,肺泡表面的95%为此型细胞覆盖。I型肺泡上皮细胞与基底膜、肺泡壁毛细血管内皮细胞共同组成气血屏障是气体交换时必需透过的薄层结构。II型肺泡上皮细胞呈圆形或立方形,数量少,位于I型肺泡上皮之间,表面有少量微绒毛,胞浆内含有嗜碱性板层小体,为肺表面活性物质的来源。后者是一种磷脂蛋白,具有降低肺表面张力,稳定肺泡直径,防止肺萎陷的作用。此外II型上皮细胞还有修补损坏的肺泡上皮的作用。肺泡壁上有肺泡间孔(Cohn孔),细菌和渗出液可借此孔向邻近的肺泡内扩散。由于呼吸道与外界相通,外环境中的有害气体、粉尘、病原微生物及某些致敏原易侵入肺内引起疾病,但呼吸系统有其特有的保护装置可防止有害因子的侵入及损伤,如气管、支气管,由具有纤毛细胞和杯状细胞的呼吸道粘膜上皮及粘膜下的浆液粘液腺组成的粘液纤毛排送系统具有呼吸道的净化功能,可将吸入空气中直径2~10 μm 的粉尘微粒及病原体以咳痰形式排出体外。小于2 μm 的微粒及有害物质进入肺泡内时还可由肺泡内巨噬细胞吞噬、降解(又称尘细胞)。肺泡巨噬细胞可分泌中性蛋白酶、酸性水解酶、溶菌酶及过氧化氢酶等有较强的消化降解能力。如吸入的病原体具有抗原性质时经巨噬细胞吞噬后还可将抗原信息传递给淋巴细胞激发体液免疫及细胞免疫反应。

第一节 呼吸道感染

本节主要讲述急性的呼吸道感染,慢性支气管炎、支气管扩张症见慢性阻塞性肺疾病,肺结核见传染病章节。

一、急性气管支气管炎

急性气管支气管炎(acute tracheobronchitis)是呼吸道常见疾病,多见于婴幼儿及老年人。在气候突变季节,继上呼吸道感染之后发生。小儿的气管、支气管不仅比成年人短而且机体的免疫功能尚不健全,老年人则因免疫功能下降,呼吸道防御能力减弱而易于感染。

本病的病因主要是病毒感染,常见的如流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒和鼻病毒等。在病毒感染的基础上一一般都继发细菌感染,通常是肺炎球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌及化脓性链球菌等。此外,在少数情况下,吸入各种刺激性有害气体及粉尘如氨、二氧化硫和氯气等也可引起急性气管支气管炎。寒冷的空气、尘埃及烟雾可

以破坏正常人呼吸道的防御机制(如粘液-纤毛系统)诱发上述病原体的感染。

病理变化

肉眼观,气管支气管粘膜充血、肿胀,表面粘附白色或黄白色的粘性分泌物。组织学上可分为:①急性卡他性气管支气管炎(acute catarrhal tracheobronchitis):粘膜及粘膜下层充血、水肿,可见少量嗜中性粒细胞浸润,表面粘液分泌增多,如分泌物阻塞支气管可引起通气障碍;②急性化脓性气管支气管炎(acute suppurative tracheobronchitis):多由急性卡他性炎发展而来,此时渗出物由粘液性转变为化脓性,粘膜及粘膜下可见大量嗜中性粒细胞浸润,患者可咳出黄色脓痰,较严重病例支气管粘膜表面上皮脱落,并有小的出血;③急性溃疡性气管支气管炎(acute ulcerative tracheobronchitis):多在病毒合并化脓性细菌感染时发生,病情较重。开始时支气管粘膜发生表浅性坏死、糜烂,以后粘膜下组织坏死、脱落形成溃疡,并有小出血。少数情况下,此型病变亦可由真菌(如曲菌)及吸入有害气体引起。如损伤不重,炎症消退后溃疡局部坏死脱落的粘膜上皮,由基底细胞或邻近上皮增生修复。

特殊类型的急性气管支气管炎有:白喉时在气管及较大支气管粘膜表面形成的假膜性气管支气管炎;支气管扩张症伴发腐败菌感染引起的坏疽性支气管炎等。

二、急性细支气管炎

急性细支气管炎(acute bronchiolitis)是指管径 $<2\text{mm}$ 的小、细支气管的急性炎症。本病多因病毒感染引起(如呼吸道合胞病毒、副流感病毒、腺病毒等),婴幼儿多见,此前有时有上呼吸道感染。病发时出现喘息样呼吸困难。本病所以在婴幼儿多发系因后者的小气道较成人更为狭窄,气流速度慢,吸入的病原体易于沉积,加之免疫功能尚不完善,支气管粘膜上的IgA水平也较低,尚不能起保护作用,因而易于发生病毒感染。

病理变化

细支气管粘膜上皮充血、肿胀,单层纤毛柱状上皮可有坏死、脱落,代之以无纤毛柱状上皮或扁平上皮化生。正常时细支气管以下的粘膜上皮逐渐变薄,杯状细胞也逐渐减少、消失。细支气管炎时杯状细胞增多,粘液分泌增加。粘膜下有淋巴细胞、单核细胞及嗜中性粒细胞浸润。管腔内充满炎性渗出物及脱落的上皮细胞,使管腔部分或完全阻塞,加重呼吸困难。由于细支气管管壁很薄,感染易于通过管壁向周围肺间质迅速扩散,也可通过终末细支气管向所属肺泡蔓延,形成细支气管周围炎(peribronchiolitis)或局灶性肺炎(focal pneumonitis)。如病变损伤程度不重,炎症消退后渗出物咳出或被吸收而愈复,如病变广泛,炎症迁延,小气道管腔内渗出物发生机化则形成闭塞性细支气管炎。

闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans)主要继发于幼儿的病毒感染性细支气管炎,少数情况下也见于有毒气体如 NO_2 、氨气等的刺激作用、麻疹时的巨细胞肺炎等时。临床表现有发热、呼吸困难。X线检查可见两肺散布粟粒状阴影。病理变化,肉眼观肺实质及表面散在有粟粒结节样硬化病灶。镜下见终末性细支气管、呼吸性细支气管及肺泡管扩张,腔内充满息肉样肉芽组织,可致闭塞。细支气管周围的肺泡壁肥厚,间质可见纤维化。局部肺泡腔内见有渗出物、脱落上皮。本病进一步发展可引起肺气肿、支气管扩张及肺纤维化。

三、肺 炎

肺炎(pneumonia)通常是指肺的急性渗出性炎症,为呼吸系统的多发病、常见病。肺炎可由不同的致病因子引起,根据病因可将肺炎分为感染性(如细菌性、病毒性、支原体性、真菌性和寄生虫性)肺炎、理化性(如放射性、吸入性和类脂性)肺炎以及变态反应性(如过敏性和风湿性)肺炎。由于致病因子和机体反应性的不同,炎症发生的部位、累及范围和病变性质也往往不同。炎症发生于肺泡内者称肺泡性肺炎,累及肺间质者称间质性肺炎。病变范围以肺小叶为单位者称小叶性肺炎,累及肺段者称节段性肺炎,累及一个或多个肺大叶者称大叶性肺炎。按病变性质可分为浆液性、纤维素性、化脓性、出血性、干酪性及肉芽肿性肺炎等不同类型。在实际运用时,一般综合上述分类进行诊断。

(一) 细菌性肺炎

1. 大叶性肺炎 大叶性肺炎(lobar pneumonia)是主要由肺炎球菌引起的累及肺大叶的大部或全部,以肺泡内弥漫性纤维素渗出为主的急性炎症。本病多见于青壮年,男多于女,发病以寒冷季节最多。临床表现为起病急、寒战及稽留型高热、胸痛、咳嗽、咳铁锈色痰、呼吸困难、紫绀并有肺实变及白细胞增多等。大约经过5~10天体温骤降,症状消退。

病因及发病机制

大叶性肺炎绝大多数是由肺炎球菌或称肺炎链球菌(streptococcus pneumonia)引起。常以1、3、7和2型多见,其中以3型毒力最强。少见的病原菌还有肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、流感嗜血杆菌、绿脓杆菌及变形杆菌等。

健康人的呼吸道有排菌自净作用,一般由空气中吸入的尘埃颗粒及微生物可通过粘液纤毛运动、咳嗽等排出体外。1~5 μ m大小的细菌进入末梢气道及肺泡后则被肺泡巨噬细胞吞噬运走。当机体受寒、感冒、过度疲劳或患有慢性病、免疫功能缺欠均可招致上述防御机制受损,易使细菌侵入肺泡发生肺炎。吸烟及吸入有害气体可损伤纤毛运动,破坏纤毛上皮。酗酒、吸烟、乏氧、肺淤血和水肿还可影响肺泡吞噬细胞的噬菌功能。大叶性肺炎的发生就是在上述各种诱因作用下肺组织对侵入肺泡内的细菌发生的炎性反应,一般认为变态反应因素起着重要作用。毒性较弱的一些肺炎链球菌可长期存在于上呼吸道,使机体对该菌处于致敏状态。患者多为成人,发病急骤,炎症在肺内扩展迅速,表现为:肺泡间隔毛细血管扩张、通透性增高、浆液和纤维蛋白原大量渗出。细菌和炎性渗出物沿肺泡间孔或呼吸性细支气管迅速向邻近肺组织蔓延,从而波及整个大叶。

病理变化

病变一般发生在单侧肺,多见于左肺或右肺下叶,也可同时发生于两个以上肺叶。病变早期,肺叶充血、水肿,肺泡腔内有大量浆液性渗出物,混有少数红细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞,并含有大量细菌(充血水肿期)。1~2天后,肺泡壁毛细血管仍扩张充血,肺泡腔内充满混有大量红细胞、少量嗜中性粒细胞、巨噬细胞及一定量的纤维素的渗出物,其中的纤维素连接成网,可穿过肺泡间孔与相邻肺泡中的纤维素网相连(图7-1,见彩图4-2)。此时病变肺叶因肺泡中充满渗出物而质地变实,且充血,外观呈红色(红色肝样变期)。以后,肺泡腔内纤维素渗出增多,纤维素网中有大量嗜中性粒细胞,肺泡壁毛细血管

受压,充血消退。此时病变肺叶仍实变如肝,但已由红色逐渐变为灰白色(灰色肝样变期,图 7-2),渗出物中肺炎球菌已大部被消灭。发病后一周左右,肺泡腔内嗜中性粒细胞变性坏死,释放出大量蛋白溶解酶,溶解渗出的纤维素。肺泡腔内的病原菌也被吞噬、溶解。溶解物由气道咳出或经淋巴管吸收(溶解消散期)。肺质地变软,实变病灶消失。大叶性肺炎时,肺组织常无坏死,肺泡壁结构也未遭破坏,愈复后肺组织可完全恢复其正常结构及功能。

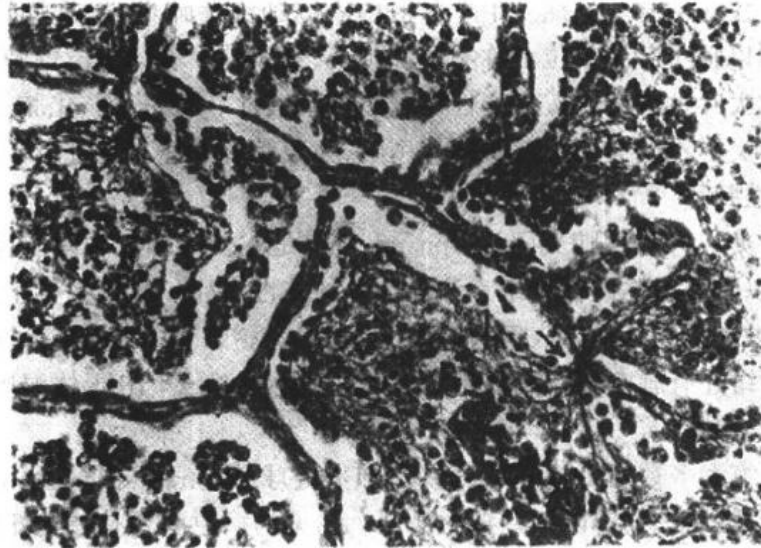


图 7-1 大叶性肺炎
肺泡腔内充满纤维索性渗出物,纤维素丝穿过肺泡间孔,
使相邻肺泡内的纤维素网互相连接

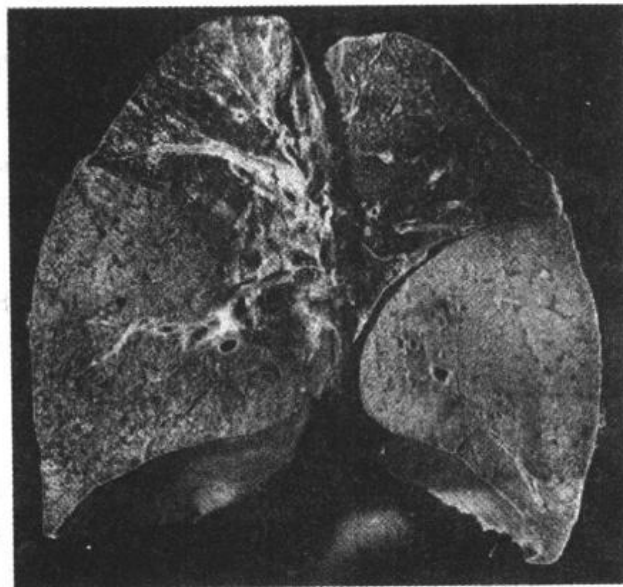


图 7-2 大叶性肺炎
左下叶实变,呈灰白色,肺叶明显肿胀

现今,由于抗生素的有效治疗,干预了本病的自然经过,使病程缩短。典型的大叶性肺炎的四期病变经过在实际的病例中已很难看到。病变也较局限,往往呈现为肺段性肺

炎。

节段性肺炎是现今较为多见的一种大叶性肺炎的类型,此时肺炎的蔓延只限于肺叶的一个节段故称节段性肺炎(segmental pneumonia)。其发生可能由于病原菌的毒力较弱及抗生素的有力治疗有关。

临床病理联系

发病初期患者因毒血症表现寒战、高热和外周血白细胞增高,此时因肺尚未实变,X线检查肺部仅显片状模糊阴影。当疾病进入肝样变期时则见大片致密阴影。此时因肺泡内充满炎性渗出物、实变致换气功能不足,出现紫绀等缺氧症状。肺泡腔内的大量红细胞被巨噬细胞吞噬,崩解后形成的含铁血黄素混入痰中,使痰呈铁锈色。由于病变进行,肺泡中的红细胞由渗出的纤维素及大量嗜中性粒细胞代替,患者咳出的痰液由铁锈色渐变为粘液脓性。病变波及胸膜时引起纤维素性胸膜炎,患者常感胸痛。后期患者对病原菌产生抗体,渗出物中的肺炎球菌大多已被消灭而不易检出,临床症状减轻。至溶解消散期肺泡中的渗出物被溶解、吸收,肺实变灶消散。X线检查肺阴影消失,体温下降。

并发症

大叶性肺炎的并发症目前已不常见,如病程延长或在抗菌药物治疗下退热后又再度发热、白细胞持续增多就应考虑发生了并发症。

(1)化脓性胸膜炎及脓胸:大多数大叶性肺炎伴有纤维素性胸膜炎,并可随肺炎的消散而消散,不能认为是并发症。少数患者由于胸膜病变严重发展为化脓性胸膜炎,有时伴有脓胸形成。脓胸多为局限性,由纤维组织包裹。

(2)肺肉质变:是肺内纤维素性渗出物因嗜中性粒细胞渗出少,溶蛋白酶不足,致肺泡内纤维素性渗出物不能完全分解吸收消散而由肉芽组织予以机化,肉眼观呈褐色肉样纤维组织称肺肉质变(pulmonary carnification),亦称机化性肺炎。

(3)肺脓肿:已非常少见。主要见于毒力强的致病菌感染,如3型肺炎球菌感染或伴有金黄色葡萄球菌的混合感染。肺组织常发生坏死,导致脓肿形成。

(4)败血症或脓毒败血症:发生在严重感染时,现已少见,由于细菌随血流播散可导致全身的迁徙性感染。

(5)感染性休克:严重的肺炎可引起末梢循环衰竭及中毒症状发生,又称中毒性或休克型肺炎。临床上较多见,病死率较高。

2.小叶性肺炎 小叶性肺炎(lobular pneumonia)是以肺小叶为单位的急性渗出性炎症,其中绝大多数为化脓性炎症。由于这种小叶性病变是以细支气管为中心向其周围肺组织扩展,故又称支气管肺炎(bronchopneumonia)。本病多发生于小儿、老人以及体弱或久病卧床的人。冬春寒冷季节发病率增高。临床上可有发热、咳嗽、咳痰等症状,肺部可听到分散的湿性啰音。

病因及发病机制

凡能引起支气管炎的细菌几乎均可致小叶性肺炎。常见的致病菌为葡萄球菌、肺炎球菌、嗜血流感杆菌、肺炎克雷伯杆菌、链球菌、绿脓杆菌及大肠杆菌等。这些病原菌绝大多数经气道侵入肺组织,偶尔也可在败血症时经血道引起肺炎。由于这些细菌多系正常人上呼吸道的常驻寄生菌,故支气管肺炎的发生常有种种诱因为先导。凡能引起上呼吸

道粘液分泌增多,机体抵抗力特别是呼吸道生理性防御机能降低者均可作为诱因诱发本病。如在患麻疹、百日咳、流感及白喉等急性传染病,或受寒、醉酒或全身麻醉时寄生于上呼吸道的病原菌就容易侵入肺内引起小叶性肺炎。长期卧床或慢性心力衰竭患者全身抵抗力降低,肺组织特别是肺下叶下部或背侧往往淤血水肿,侵入肺内的致病菌易于生长繁殖而引起小叶性肺炎(坠积性肺炎, hypostatic pneumonia)。脑病、尿毒症等昏迷病人,由于吞咽、咳嗽反射减弱或消失,常误将上呼吸道分泌物或呕吐物吸入肺内,从而引起小叶性肺炎(吸入性肺炎, inhalation pneumonia)。因此,小叶性肺炎常是某些疾病的并发症。

病理变化

肉眼观,小叶性肺炎的病变特征是在肺组织内散在有一些以细支气管为中心的化脓性炎症病灶。病灶为灰黄色或暗红色实性,常分布于双肺各叶,有时也可仅累及单侧肺或局限于一处。通常以肺下叶背侧较多。病灶大小不等,直径在 0.5~1cm 左右(图 7-3),即相当于肺小叶范围,严重者邻近病灶互相融合甚或累及整个大叶称融合性支气管肺炎(confluent bronchopneumonia)。与大叶性肺炎不同的是大叶内实变密度不一致,大叶边缘尚余有未受波及处。肺切面无干燥颗粒状,色调也不均一。



图 7-3 支气管肺炎
图中大小不等的 irregular 区域即实变的支气管肺炎病灶

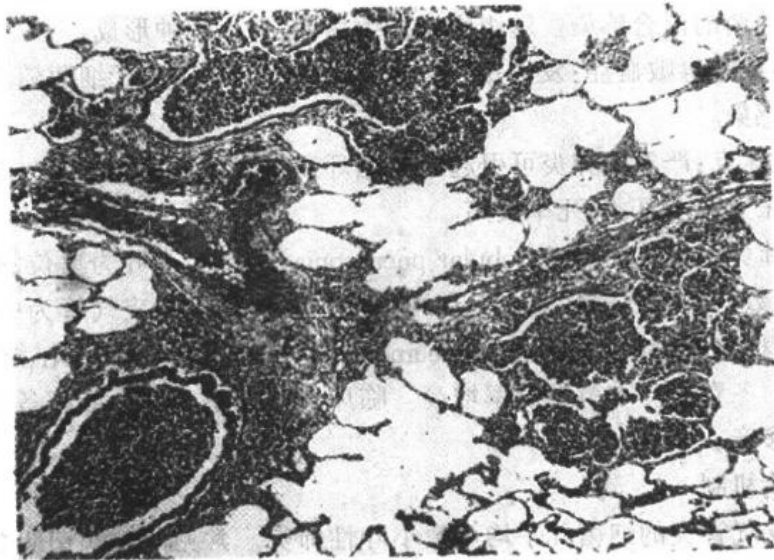


图 7-4 支气管肺炎
图中见灶状实变的肺组织,肺泡内充满以嗜中性粒细胞为主的炎性渗出物;病灶中有发炎的细支气管

镜下,病灶内细支气管粘膜充血、水肿,病变进展时被覆纤毛柱状上皮变性、坏死脱落,管腔内充满嗜中性粒细胞、崩解的上皮细胞及渗出的浆液。细支气管及其周围的肺泡腔内充满脓性渗出物,纤维素一般较少。病灶周围肺组织充血,有浆液渗出并伴有不同程度的肺泡扩张(代偿性肺气肿)(图 7-4)。由于病变发展阶段不同,各病灶的病变表现和严重程度并不一致。有些病灶已完全转为化脓性炎改变,支气管和肺组织遭到破坏,有的还停留在细支气管及其周围炎阶段。

临床病理联系

在临床上,小叶性肺炎常以并发症的形式出现,往往是在原有疾病的基础上“雪上加霜”,是导致病人死亡的主要原因之一。支气管肺炎时炎性渗出物对支气管粘膜的刺激可引起咳嗽、咳痰,痰液往往为粘液脓性或脓性。因病灶较小而且分散,X线检查可见肺内散在不规则小片状或斑点状阴影。除融合性小叶性肺炎外,肺实变体征不明显。病变区细支气管及肺泡内含有渗出物,听诊可闻湿性啰音。

并发症

因小叶性肺炎病人多为老幼体弱者故其并发症较为严重甚至危及生命,常见的有呼吸功能不全、心功能不全、脓毒败血症、肺脓肿及脓胸。支气管受累较重,病程较长者可导致支气管扩张。

3. 军团菌性肺炎 军团菌性肺炎(*legionella pneumonia*)是由嗜肺军团杆菌(*legionella pneumophila*)引起的一种非典型支气管肺炎。本病是 1976 年在美国费城退伍军人集会中爆发的急性传染病。与会人群中有 200 多人患此种肺炎。1978 年分离出病原体,命名为嗜肺军团杆菌。本病常在公共场所人群集中处爆发流行,细菌多藉空气传播。起病急,有发热、咳嗽、胸痛及全身不适等症状。X线检查常见在两肺出现浸润病灶。在免疫功能低下患者可致死,死亡率高达 10%~20%。

病理变化

肉眼观,肺体积增大,胸膜表面不光滑,附有渗出的纤维素,肺内可见直径约 1cm 大小的数目不等的灰白色结节状病灶。

镜下,肺泡壁血管扩张、充血。肺泡腔内充满大量单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞及纤维素,也可见少量红细胞。肺泡腔内的渗出物呈坏死溶解状。巨噬细胞浆内可见大量细菌。细、小支气管腔内有嗜中性粒细胞及纤维素性渗出,呈急性化脓性纤维素性支气管炎所见。

本菌为革兰氏阴性的非抗酸性短小杆菌,常规染色不易发现,应用 Gimenez 染色或 Dieterte 银染色能较容易检出。电镜下可见菌体电子密度极高,且内有空泡(图 7-5)。

(二) 病毒性肺炎

病毒性肺炎(viral pneumonia)常常是因上呼吸道感染向下蔓延所致,本病可以发生在任何年龄,但主要见于儿童。引起肺炎的病毒种类较多,常见的是流感病毒,其次的是呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒及巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)等。除流感、副流感病毒外,其余的病毒性肺炎多见于儿童。此类肺炎有时由一种以上病毒混合感染,或有继发细菌感染。临床症状、病变特点及其严重程度因病毒类型和患者状态而异。

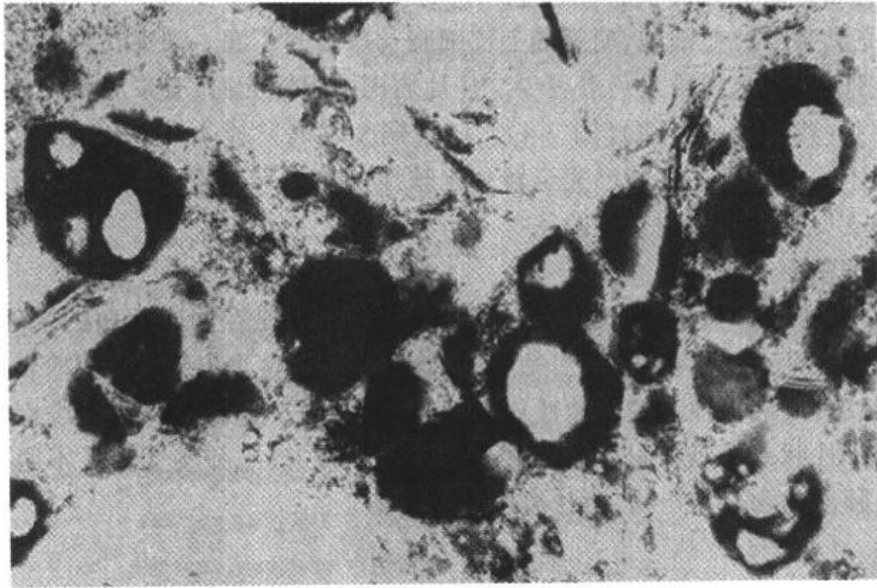


图 7-5 军团菌性肺炎
巨噬细胞内见有大量军团菌,菌体电子密度高,菌体内有空泡
透射电镜 20000×

病理变化

肉眼观,肺组织因充血、水肿致体积轻度肿大,无明显实变。镜下,一般呈间质性肺炎改变,表现为肺泡间隔明显增宽,血管充血、水肿及淋巴细胞、单核细胞浸润。肺泡腔内无渗出物。病变较重者肺泡腔内出现由浆液、少量纤维素、红细胞及巨噬细胞组成的炎性渗出物。常见肺泡腔内的浆液性渗出物浓缩成一层红染的膜样物贴附于肺泡内表面即透明膜形成。细支气管及肺泡上皮亦可发生坏死。在此基础上并有支气管上皮和肺泡上皮增生,在增生的支气管上皮、支气管粘液腺上皮或肺泡上皮细胞内可见有病毒包涵体,呈球形,约红细胞大小,常呈嗜酸性红染,其周围有一清晰的透明晕。病毒包涵体在上皮细胞内的位置因病毒而异,如腺病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒,其包涵体在上皮细胞核内呈嗜碱性(彩图 7-1),呼吸道合胞病毒在上皮细胞浆内呈嗜酸性,麻疹病毒则在细胞核和胞浆中均可检出。检出病毒包涵体是病理组织学诊断病毒性肺炎的重要依据。但流感病毒性肺炎时常不易检出病毒包涵体。

病毒性肺炎时,如前述常因二种病毒合并感染或继发细菌感染而使病变更加严重和复杂。如麻疹肺炎合并腺病毒感染时则支气管、肺泡上皮坏死病变严重常形成坏死性阻塞性支气管肺炎。继发细菌感染时常混杂化脓性病变,掩盖了病毒性肺炎的特征。

(三) 支原体肺炎

支原体肺炎(mycoplasma pneumoniae pneumonia)是由肺炎支原体引起的一种间质性肺炎(interstitial pneumonia)。在未发现肺炎支原体前曾称之为原发性非典型肺炎。支原体系介于细菌和病毒之间的微生物。支原体的种类很多,其中仅有肺炎支原体能引起呼吸道疾病,主要经飞沫感染。支原体肺炎多发生在青少年,发病率随年龄增长而降低。患者起病较急,多有发热、头痛、咽痛及咳嗽等症状。胸部检查可闻湿啰音。X线检查,肺部呈节段性分布的纹理增强及网状或斑片状阴影。白细胞计数轻度增多。本病在临床上不易与病毒

性肺炎相鉴别,可由患者痰、鼻分泌物及喉拭培养出肺炎支原体确诊。另外约半数患者红细胞凝集试验阳性,也可帮助诊断。支原体肺炎一般预后良好,死亡率在1%以下。

病理变化

肺炎支原体可侵犯整个呼吸道粘膜引起气管炎、支气管炎和肺炎。肉眼观,肺呈暗红色,胸膜平滑,病变常仅累及一个肺叶,以下叶多见,病灶呈节段性分布。镜下,病变主要发生在肺间质,肺泡间隔明显增宽,充血、水肿,有大量淋巴细胞、浆细胞和单核细胞浸润。肺泡腔内无渗出物或仅有少量混有单核细胞的浆液性渗出物。小支气管和细支气管壁及其周围组织也常有淋巴细胞及单核细胞浸润,重症病例上皮亦可坏死、脱落,肺泡腔内也可有大量蛋白性渗出物及透明膜形成。

(邱雪杉)

第二节 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一组慢性气道阻塞性疾病的统称。主要有不可逆性气道阻塞的慢性支气管炎、肺气肿,也包括有慢性支气管阻塞的支气管哮喘及支气管扩张症等疾病。

一、慢性支气管炎

慢性支气管炎(chronic bronchitis)是中老年男性人群中最常见的呼吸系统疾病。临床上以反复发作的咳嗽、咳痰或伴有喘息症状为特征。症状每年持续约3个月,至少连续二年以上,常以冬春季节受冷感冒后加重,夏季转暖时缓解。发作时背部及肺底部常有散在的干、湿啰音。病情持续多年者常并发肺气肿及慢性肺源性心脏病。

病因及发病机制

慢性支气管炎常是多种因素长期综合作用的结果。呼吸道反复病毒感染和继发性细菌感染是引起本病发生、发展的重要因素。本病常起病在感冒及流感等病毒感染之后。病毒感染不仅损伤了呼吸道粘膜上皮,还使细菌易于侵入。感染的致病细菌主要有流感嗜血杆菌和肺炎球菌。

吸烟、空气污染、长期接触工业粉尘及寒冷潮湿的空气均可加重本病的进展。特别是吸烟可损伤呼吸道粘膜的纤毛自净功能,降低肺泡巨噬细胞的噬菌能力,引起粘膜腺体肥大、增生及小气道的炎症,还可引起呼吸道上皮的鳞化。吸烟量愈大,患病率愈高。患者本身的抵抗力、呼吸系统防御功能以及机体的抗过敏状态是本病发生中的内在因素。

病理变化

病变早期,常起始于较大的支气管,随着病程进展,病变可累及较小的支气管和细支气管。受累的细支气管越多,气道阻力增高和肺组织受损的程度也越严重。主要病变有:①粘膜上皮纤毛粘连、倒伏甚至脱落。上皮细胞空泡变性、坏死。杯状细胞增生,长期者在较大的支气管上皮发生鳞化(图7-6);②粘液腺增生、肥大,粘液细胞数量明显超过浆液细胞;③支气管粘膜及粘膜下充血、水肿,有淋巴细胞、浆细胞浸润,炎症改变还可向支气管壁及其周围组织扩散;④喘息型患者粘膜下层平滑肌增生、肥大,支气管管腔变窄,有

时管壁软骨可发生变性、纤维化、钙化或骨化。

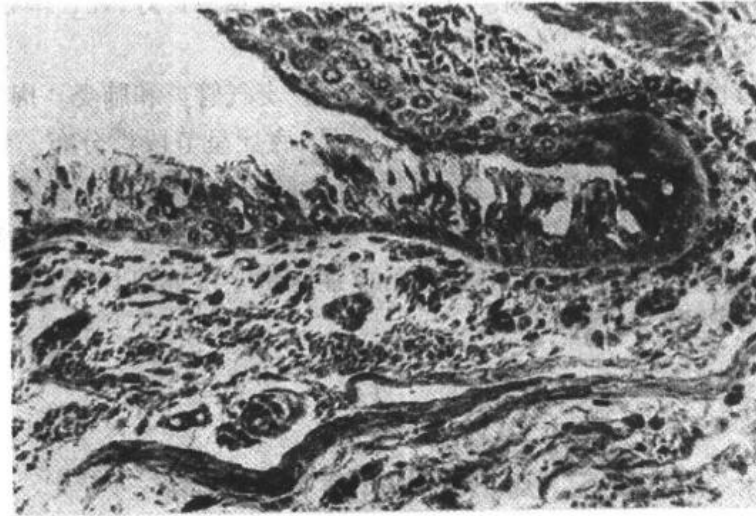


图 7-6 慢性支气管炎
支气管粘膜纤毛柱状上皮出现较多杯状细胞,部分呈鳞状上皮化生

病变因支气管炎反复发作向末梢呼吸道蔓延至细支气管及肺泡导致细支气管周围炎,而且还可发生闭塞性细支气管炎,进而引起阻塞性肺气肿。

临床病理联系

因支气管粘膜的炎症、粘液腺增生功能亢进而出现咳嗽、咳痰症状。咳嗽的严重程度与炎症及痰量多少有关。痰一般为白色粘液泡沫状,急性发作伴有感染时则变为粘液脓性。由于支气管痉挛引起喘息则出现哮鸣音。小细支气管腔内及周围的炎性渗出物引起干湿啰音。病变导致小气道狭窄及阻塞时出现阻塞性通气功能障碍,表现为时间肺活量降低。

二、肺 气 肿

肺气肿(pulmonary emphysema)是呼吸性细支气管至肺泡的末梢肺组织因持续性含气量增加而呈过度膨胀,伴有肺泡壁弹力组织破坏,间隔断裂致肺泡相互融合,肺容积胀大的病理状态。本病是一种重要的慢性阻塞性肺疾病。

病因与发病机制

肺气肿与小气道感染、吸烟、空气污染及尘肺等关系密切,尤其是慢性阻塞性细支气管炎是引起肺气肿的重要原因。其发病机制可有下列因素。

1. 细支气管阻塞性通气障碍 慢性细支气管炎时由于炎症改变使小气道管壁破坏,塌陷或管腔内粘液阻塞使肺泡内吸入的气体排出不畅,储气量增多。肺泡长期处于高张状态,弹性回缩能力降低,又进一步影响了气体的排出。结果膨胀的肺泡破裂并互相融合形成气肿囊泡。另外,细支气管闭塞时吸入的空气可经过细支气管和肺泡之间的侧孔(Lambert孔)进入闭塞远端的肺泡内而呼气时该孔闭合空气不能排出,更增加了肺泡内的储气量。腺泡中央型肺气肿主要是由上述机制引起,肿瘤、异物压迫支气管引起的阻塞性肺气肿也由此种机制形成。

2. α_1 -抗胰蛋白酶缺乏 α_1 抗胰蛋白酶(α_1 -antitrypsin, α_1 -AT)是存在于血清、组织液及巨噬细胞中的多种蛋白水解酶的抑制物,特别能抑制炎症时嗜中性粒细胞、巨噬细胞分泌的弹性蛋白酶(elastase)。当肺内受到炎症刺激时嗜中性粒细胞增多,其释放的弹性蛋白酶对肺泡间隔弹性硬蛋白有破坏溶解作用。正常水平的 α_1 -AT 可抑制这种破坏。小气道炎症时,由嗜中性粒细胞、巨噬细胞释放的氧自由基能氧化 α_1 -AT 使之失活。从而使得弹性蛋白酶数量增加、活性增强,过多的降解肺组织中的弹性硬蛋白、IV型胶原和蛋白多糖,肺泡壁受到破坏、融合而发生肺气肿。而在 α_1 -AT 的遗传性缺乏患者血清中的 α_1 -AT 水平极低,不能起到保护作用,因而肺气肿的发病率较一般人高 15 倍。现知,与 α_1 -AT 同样具有拮抗蛋白溶解酶作用的还有支气管粘膜分泌的分泌性白细胞蛋白酶抑制物及血清 α_1 巨球蛋白。

3. 吸烟 长期吸烟者多由慢性支气管炎进一步发生肺气肿,也有报道吸烟可直接促进肺气肿的发生,吸烟者的支气管肺泡灌洗液中所含的巨噬细胞量为非吸烟者的 4 倍以上,有时还含有嗜中性粒细胞。二种细胞均含有弹性蛋白酶。另外,吸烟可氧化 α_1 -AT 活性中心的蛋氨酸而使其失活。

上述机制均可促进肺气肿的发生。

类型与病理变化

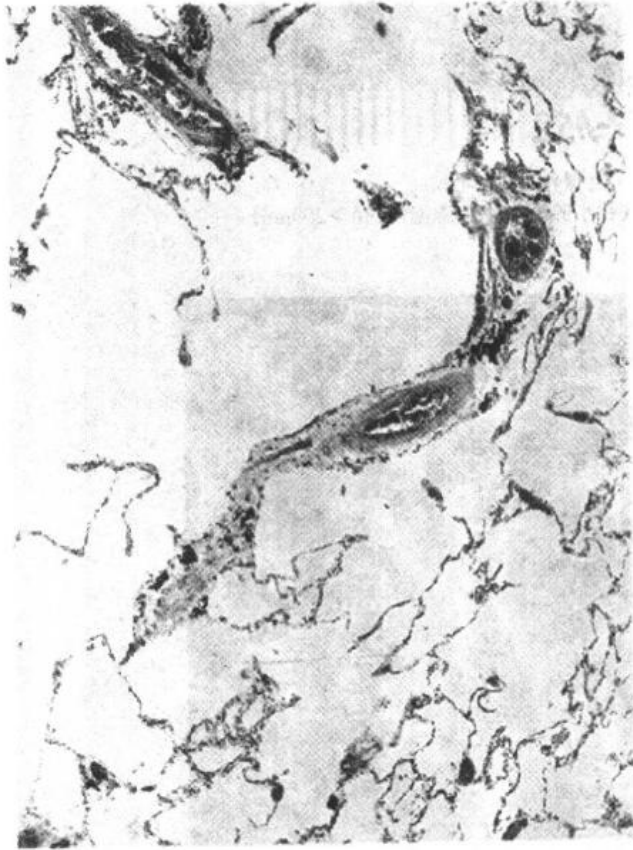


图 7-7 腺泡中央型肺气肿
呼吸细支气管呈囊状扩张,伴行肺小动脉(径 $80\mu\text{m}$)
管壁增厚,其分支内膜增厚,管腔极度狭窄

根据受累部位肺气肿分为肺泡型肺气肿及间质性肺气肿两大类。前者常合并有小气道的阻塞性通气障碍,故也称阻塞性肺气肿(obstructive emphysema)。

1. 肺泡性肺气肿(alveolar emphysema) 肺泡性肺气肿病变发生在肺腺泡(acinus)内,根据发生的部位和范围的不同,又可将其分为腺泡中央型、腺泡周围型和全腺泡型肺气肿。

(1)腺泡中央型肺气肿(centriacinar emphysema):此型最为常见,是终末细支气管因炎症引起管腔狭窄,其远端的呼吸性细支气管呈囊状扩张(图 7-7)。由于后者位于肺二级小叶(细叶)的中央区故又称为小叶中央型肺气肿。

(2)全腺泡型肺气肿(panacinar emphysema):此型气肿均匀地累及全部腺泡,可见肺泡管、肺泡囊和肺泡弥漫性扩张,遍布于肺小叶内(图 7-

8),如果肺泡间隔破坏较严重,气肿囊腔可融合成直径超过1cm的大囊泡形成大泡性肺气肿(图7-9),多发生在肺炎及肺边缘近胸膜处,此型肺气肿的发生可能与先天性 α_1 -AT缺乏有关。

(3)腺泡周围型肺气肿(periacinar emphysema):此型多累及胸膜下肺组织的小叶周边部。其发生系因小叶间隔受牵拉或发生炎症的结果,也称隔旁肺气肿(paraseptal emphysema)。此型常不合并慢性阻塞性肺疾病。

2. 间质性肺气肿(interstitial emphysema) 是由于肺泡间隔或细支气管壁破裂使空

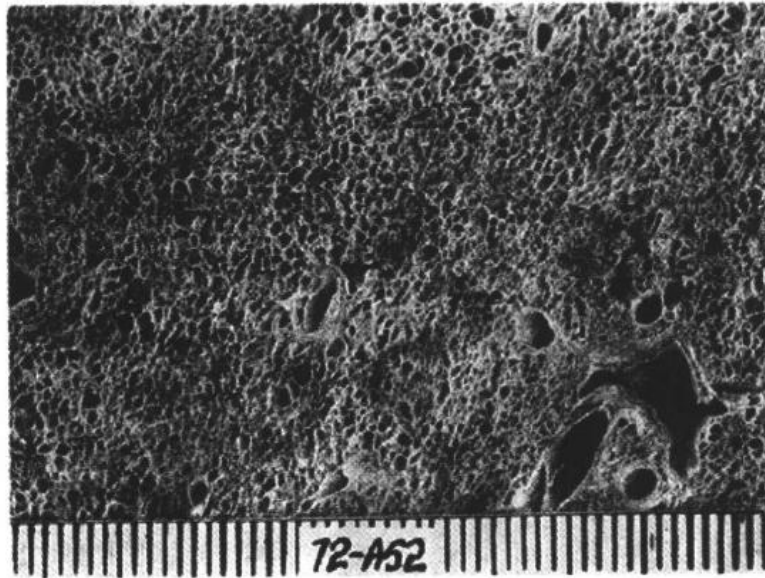


图7-8 全腺泡型肺气肿
末梢呼吸道均发生扩张,气肿小腔遍布于肺腺泡内(径 $>200\mu\text{m}$)

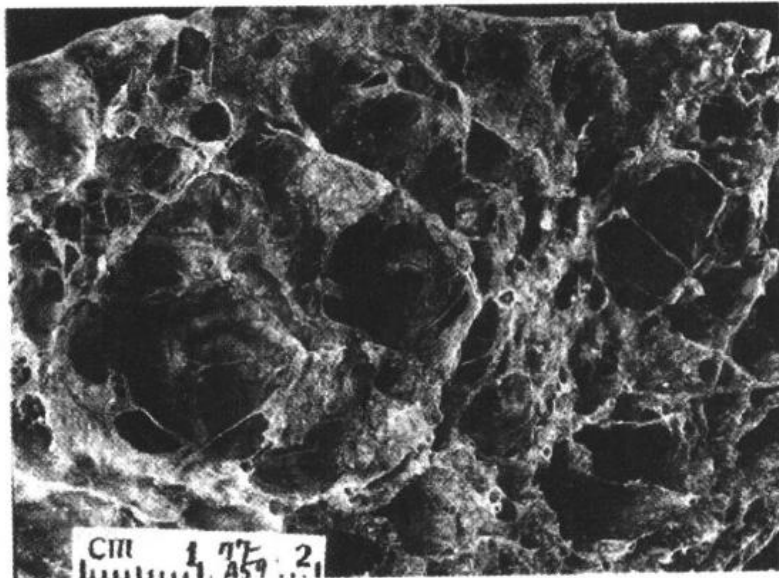


图7-9 左肺下叶囊泡性肺气肿
在全腺泡型肺气肿基础上,伴有直径超过1cm的大囊泡

气进入肺间质所致。在肋骨骨折、胸壁穿透伤、哮喘、百日咳时因剧烈咳嗽使肺泡内压急剧升高时发生。肉眼可见气体在小叶间隔、肺膜下形成囊球状小气泡,气体也可沿支气管和血管周围组织间隙扩展至肺门、纵隔,也可达到胸部皮下形成皮下气肿。

3. 其它类型肺气肿 ①瘢痕旁肺气肿(paracatricial emphysema):肺瘢痕周围肺泡受到破坏,融合扩张形成局限性肺气肿;②肺大泡(bullae lung)是一种局灶性肺泡破坏,融合形成的大囊泡。直径往往超过2cm,多为单个孤立的囊泡,位于胸膜下;③老年性肺气肿(senile emphysema):老年人肺组织弹性回缩力减弱,致使肺残气量增多,肺泡膨胀;④代偿性肺气肿(compensatory emphysema):在肺萎陷灶及炎症实变灶周围可见肺泡膨胀并互相融合形成病灶旁肺气肿。这是一种病理组织学所见,并无功能上的代偿意义。

肺气肿的肉眼观,气肿肺的体积显著膨大,边缘钝圆,肺组织柔软而缺少原有的弹性,指压后遗留压痕。由于缺血显灰白色。切面由于缺血显干燥,可见扩大的肺泡囊腔,大者直径可超过1mm。镜下,肺泡扩张,间隔变窄并断裂,相邻肺泡互相融合形成较大囊腔。肺泡壁受压,其内的毛细血管床减少,肺小动脉内膜呈纤维性增生、肥厚。小支气管和细支气管可见慢性炎症。在腺泡中央型肺气肿的气肿囊壁上常可见呼吸上皮(柱状或低柱状上皮)及平滑肌束的残迹。全腺泡型肺气肿的囊泡壁上偶见残留的平滑肌束片断,在较大的融合性气肿囊腔内有时还可见有间质和肺小血管(肺小动脉)的悬梁。

临床病理联系

①肺功能降低 肺活量减少,残气量增加。由于肺通气功能障碍导致动脉血氧不足,出现呼吸困难、紫绀等症状;②严重的肺气肿胸廓呈过度吸气状态,胸廓前后径增宽几乎与左右径相等形成桶状胸。肋骨上举肋间隙增宽,膈肌下降;③肺泡间隔毛细血管床减少和受压使肺血循环阻力增加导致肺源性心脏病;④肺边缘的肺大泡如发生破裂可引起自发性气胸。

三、支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma,简称哮喘)是一种由呼吸道过敏反应引起的以支气管可逆性发作性痉挛为特征的慢性阻塞性支气管炎性疾病。患者大部分有特异性变态反应性(atopy)。临床表现为反复发作伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难、咳嗽或胸闷等症状。发作间歇可全无症状,有些患者合并慢性支气管炎、肺气肿或慢性肺源性心脏病。偶有哮喘持续状态并致死的病例。

病因及发病机制

本病的病因较复杂,目前对属于外因型的具I型变态反应的哮喘发生机制研究较多。诱发哮喘的过敏原多种多样,如花粉、尘埃、动物毛屑、真菌(曲菌)及某些食品及药物等。主要经呼吸道吸入,但也可通过消化道或其他途径进入人体。在呼吸道由过敏原的激发下使T细胞受刺激分化为Th1及Th2型细胞,释放多种白细胞介素(interleukin, IL),如Th2可释放IL-4及IL-5。IL-4可促进B细胞产生IgE,刺激肥大细胞生成。由致敏的IgE包裹的肥大细胞与抗原发生反应。IL-5则能激活嗜酸性粒细胞,也与抗原发生反应。吸入的抗原除与支气管粘膜表面及粘膜下的T细胞、肥大细胞发生反应外,并直接刺激粘膜下副交感神经受体,促使支气管平滑肌收缩。已知 β -肾上腺素受体具有支气管扩张

作用。哮喘患者的该受体常表现为遗传性封闭或敏感性降低,激活腺苷环化酶,抑制介质形成和释放,从而失去拮抗支气管挛缩的作用。上述反应在抗原作用后数分钟内发生,包括支气管收缩血管通透性增高引起的水肿、粘液分泌、重症时还有血压降低等,称为速发性反应。在4~8小时后发生的由致敏T细胞(Th2)、肥大细胞释放细胞因子作用嗜中性、嗜酸性及嗜碱性粒细胞增多所引起的炎症过程称为迟发性反应。

病理变化

肉眼观,肺轻度膨胀,支气管腔内可见粘液栓,支气管壁轻度增厚,并发感染时管腔内出现脓性渗出物。镜下,支气管粘膜下粘液腺增生,杯状细胞肥大、增生,管壁平滑肌肥厚,支气管粘膜上皮局部剥脱,粘膜下明显水肿,有淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。支气管腔内可见粘液栓充塞,粘液栓中往往可见尖棱状夏科-雷登(Charcot-Leyden)晶体(嗜酸性粒细胞崩解产物)及Curschmann螺旋丝(由破碎的脱落上皮细胞及粘液成分构成的细丝)。

临床病理联系

哮喘发作时,由于细支气管痉挛和粘液栓阻塞,引起呼气性呼吸困难并伴有哮鸣音。症状可自行或经治疗缓解。反复的哮喘发作可导致胸廓变形及弥漫性肺气肿,有时可发生自发性气胸。

四、支气管扩张症

支气管扩张症(bronchiectasis)是以肺内小支气管的持久性扩张为特征的慢性呼吸道疾病。扩张的支气管常因分泌物潴留继发化脓性感染。临床上有咳嗽、咯大量有臭味脓痰、血痰及咯血等症状,常藉支气管造影确诊。

病因及发病机制

肺内支气管管径的维持有赖于管壁弹力纤维和平滑肌纤维的回缩力与周围肺组织的牵张力的平衡。如果没有支气管壁弹力纤维的破坏,即使支气管周围的牵张力增加,一般也不会引起支气管扩张。因此,影响支气管壁结构完整的因素均可引起支气管扩张症的发生。

1. 支气管壁的炎症破坏 慢性支气管炎、麻疹和百日咳后的支气管肺炎和肺结核病等时,因反复感染和化脓性炎症损坏了支气管壁的平滑肌、弹力纤维以至软骨,管壁在呼气时不能完全回缩,如再有支气管周围肺组织因发生炎性纤维化瘢痕的牵拉,以及咳嗽时管腔内压的升高,可逐渐发展为持久性支气管扩张。此外,支气管因肿瘤或肿大的淋巴结压迫阻塞,其远端分泌物排出不畅发生阻塞性支气管炎时也可使管壁发生炎症破坏。

2. 支气管先天性及遗传性发育不全及异常 支气管管壁先天性发育不全、弹力纤维及平滑肌生长薄弱或缺失,在此基础上如伴发感染更易引起支气管扩张。常染色体隐性遗传病——胰腺囊性纤维化病的病人常合并肺囊性纤维化(pulmonary cystic fibrosis),由于末梢肺组织发育不良,小、细支气管呈柱状和囊状扩张,腔内有粘液阻塞,常继发肺间质纤维化或肺感染。Kartagener综合征(与遗传有关的支气管扩张、鼻窦炎和内脏易位的三联症)时因为支气管上皮纤毛结构异常并有运动功能缺欠,丧失净化功能,影响细菌排出,易引起鼻窦及支气管感染发生支气管扩张。

病理变化

扩张的支气管有筒状及囊状二种形态,以前者较为多见。病变范围有的累及双肺,有的累及一侧肺或仅限于一个肺叶或肺段。肺下叶多于上叶,左肺多于右肺。病变局限者易于手术切除。

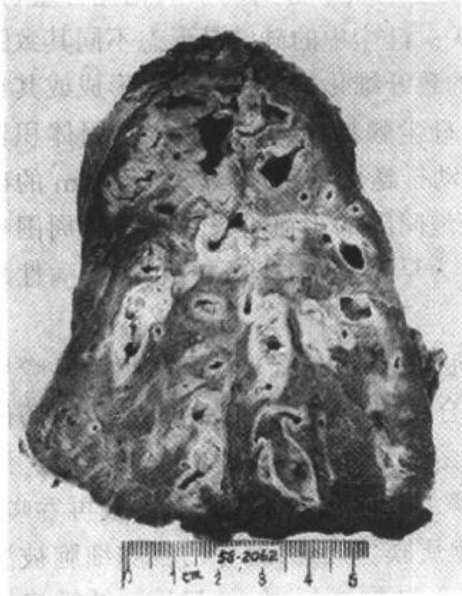


图 7-10 支气管扩张症
肺切面可见多数支气管显著扩张

肉眼观,肺切面可见支气管呈筒状或囊状扩张,有时两种扩张同时存在。扩张支气管的数目多少不等,多者肺切面呈蜂窝状(图 7-10)。扩张的支气管、细支气管可持续延伸,也有呈阶段性扩张。扩张的支气管腔内含有粘液脓性渗出物,常继发腐败菌感染而带恶臭,间或也有血性渗出。有时平滑变薄表现萎缩。镜下,支气管粘膜上皮增生肥厚,表面突起。粘膜上皮可见鳞化,也可有糜烂或小的溃疡形成。支气管壁的弹力纤维、平滑肌纤维、腺体甚至软骨均可发生变性、萎缩或破坏消失。管壁结构为慢性炎性肉芽组织所代替,可见淋巴细胞和浆细胞间或有嗜中性粒细胞浸润。上述病变以囊状扩张者较重,筒状扩张者较轻。

临床病理联系及并发症

扩张的支气管因继发感染可引起腐败性支气管炎、肺炎甚至发生肺脓肿及肺坏疽,累及胸膜还可发生脓胸和脓气胸,有时还成为脓毒血症的来源并引起全身中毒症状。支气管壁的血管遭到炎症破坏引起咯血,严重的大咯血可因失血过多及血块阻塞呼吸道引起窒息。晚期肺发生广泛性纤维化,肺血管床受压荒废,致肺动脉末梢阻力增加则可导致肺动脉高压,引起肺源性心脏病。

第三节 肺间质疾病

一、肺尘埃沉着症

肺尘埃沉着症(pneumoconiosis)简称尘肺,系长期吸入有害粉尘沉着于肺,引起肺组织损伤及纤维化并伴有肺功能损害的疾病。本病为职业性肺疾病,在工矿的职业病防护保健中极为重要。职业性尘肺可按粉尘的化学性质分为无机尘肺和有机尘肺两大类。无机尘肺中常见的有硅肺(矽肺、硅沉着症)、石棉肺、煤工尘肺等。有机尘肺是因吸入各种具有抗原性的有机尘埃诱发的变态反应性肺组织炎症性疾病。有机尘埃中常含有真菌孢子、动物蛋白或细菌产物,所引起的尘肺有农民肺(霉草尘肺)、棉尘肺、蘑菇尘肺、蔗尘肺及皮毛尘肺等。

(一) 肺硅沉着症

肺硅沉着症(silicosis)简称硅肺(亦称矽肺),是因长期吸入游离二氧化硅(SiO_2)粉尘

微粒在肺内沉积而引起的尘肺。约有 70% 的岩石含有 SiO_2 ，石英中 SiO_2 的含量为 97%~99%，长期从事采石、开矿、坑道作业以及在石英粉厂、玻璃厂、陶瓷厂和耐火材料厂等生产作业的工人如不采取防护措施易患本病，所以是一种常见的职业病。

发病机制

游离的二氧化硅是硅肺的致病因子。硅肺的发生与尘埃中游离的二氧化硅含量、性状以及机体与硅尘的接触时间及防御功能等因素有关。硅尘中的硅结晶形态不同其致肺纤维化作用亦异。现知四面体结晶的硅即石英结晶的致纤维化作用强于无晶形成或其它形硅。硅尘颗粒的大小也决定其致病作用，一般认为硅尘颗粒 $> 5\mu\text{m}$ 者吸入后因体积较大搁存于较大的支气管粘膜上被粘膜表面的纤毛运动排送到咽部咳出。而 $< 5\mu\text{m}$ 的硅尘颗粒不能被上呼吸道排出则可深入到达肺泡，在肺泡间隔的小血管或细支气管周围吸引了大量巨噬细胞吞噬硅颗粒，形成细胞性结节发展为早期硅肺。硅颗粒越小致病性越强。

硅尘微粒引起硅结节形成及肺弥漫性纤维化的机制主要是： SiO_2 被巨噬细胞吞噬后在其中与水聚合形成硅酸，后者是一种强的成氢键化合物，其羟基与细胞内的次级溶酶体膜上的磷脂或脂蛋白结构上的氢原子形成氢键，改变溶酶体膜的通透性并使其破裂。溶酶体破裂后释放出多种水解酶引起巨噬细胞自溶崩解。游离出来的硅尘又可被再吞噬。被激活的巨噬细胞形成的氧自由基也可直接损伤细胞质膜。此外，健存的巨噬细胞被激活还可释放一些细胞因子及介质包括白细胞介素 (IL)、肿瘤坏死因子 (TNF)、纤维连结蛋白 (Fn) 和纤维增生细胞因子 (FC) 等均可引起肺组织的炎症反应、细胞坏死和肺纤维化。实验证明，应用抗上述因子，如抗 TNF 单克隆抗体，可阻断小鼠因气管内注入硅而引起的肺纤维化。反复吸入、沉积在肺内的硅尘和被吞噬后再释放出的硅尘使得肺部病变不断发展和加重。这也可以解释何以患者在脱离硅尘作业后，肺部病变仍然会继续发展。

免疫因素在硅肺病变的发生上也具有作用。据分析在肺硅结节内存在着免疫球蛋白，患者血清中也可检出异常的抗体如 IgG、IgM 和抗核抗体等。推测 SiO_2 与血清蛋白结合成为抗原，缓慢刺激了抗体的产生。但免疫机制与硅肺的发病关系还缺乏直接有力的根据。

病理变化

硅肺的基本病变是肺组织内硅结节 (silicotic nodule) 的形成和弥漫性肺间质纤维化。

1. 硅结节 为圆形或椭圆形，大小不等，直径由 2~3mm 到更大的小结节。其边界清楚、质硬，触之有沙砾感。早期硅结节是细小的硅尘颗粒到达末梢细支气管及肺泡，吸引了大量巨噬细胞吞噬硅颗粒形成细胞性结节。经一定时间 (三个月以上) 病变进一步发展成为纤维性结节。镜下可见由同心层状或漩涡状排列的胶原纤维组成，有的结节中胶原纤维并有玻璃样变 (图 7-11)。结节内小血管壁增厚，管腔狭窄。大的融合性结节中心由于缺血发生变性、坏死和液化形成小的空洞。结节边缘部常见吞噬硅尘的巨噬细胞。用偏光显微镜观察可以发现沉积在硅结节及肺组织内的硅尘微粒。肺门淋巴结内也可有硅结节形成，淋巴结因而肿大，纤维化变硬。

2. 肺弥漫性间质纤维化 纤维化组织为致密的有玻璃样变的胶原纤维，其中可见硅尘微粒及炭末色素。在硅肺合并肺结核病变时此种纤维化更为明显。晚期纤维化病变范

围可达全肺 2/3 以上。胸膜的纤维性增厚可达 1~2cm。

接触大量高浓度的细颗粒硅尘也可发生急性硅肺。此种急性型少见,肺泡内可见血浆蛋白、崩解的细胞碎屑及硅结晶。又称为肺急性硅蛋白沉积症(acute silicoproteinosis)。

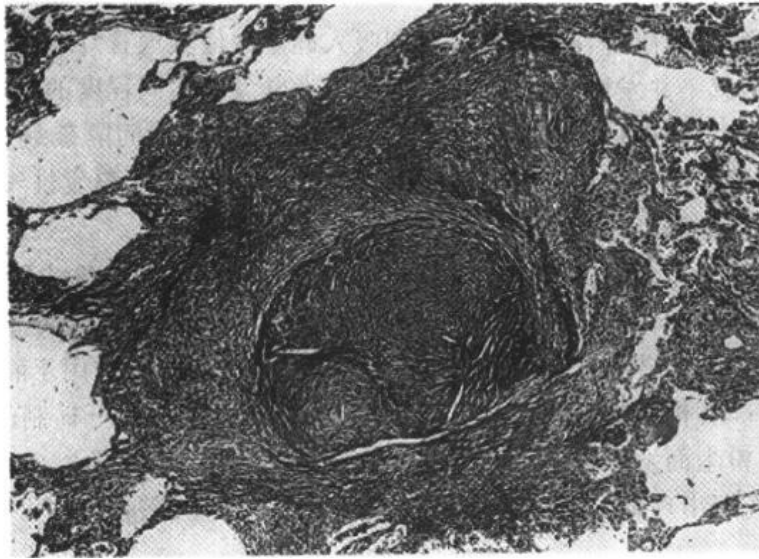


图 7-11 硅肺
硅结节由呈漩涡状排列的发生玻璃样变的胶原纤维构成

硅肺分期和病变特征

根据肺内硅结节的数量、直径大小、分布范围和肺纤维化的程度,可将硅肺分为三期:

I 期硅肺:硅结节主要局限于肺门淋巴结,邻近肺门处肺组织也出现轻微硅肺病变。肺组织中硅结节数量少,结节小,直径为 1~3mm。X 线检查可见肺门阴影增大,密度增加,肺野内可见少量类圆形或不规则形小阴影。肺的重量、体积及硬度无明显改变,胸膜有时可有硅结节,但增厚不明显。

II 期硅肺:硅结节数量增多、体积增大,可散布于全肺,但多密集在肺中、下叶近肺门处。X 线检查可见除肺门阴影增大外,肺野内也有多量直径不超过 1cm 的阴影。病变范围不超过全肺的 1/3,肺的重量、体积和硬度均有增加,胸膜也增厚。

III 期硅肺:肺重量及硬度增加,实变,切开时有沙砾感。肺内硅结节密集融合成瘤样团块,X 线检查团块状大阴影,直径可达 2cm 以上。肺纤维化明显,并可有空洞形成。临床上有肺功能障碍。

并发症

1. 肺结核病 硅肺易合并肺结核病,称硅肺结核病(silicotuberculosis)。并发肺结核病的频率与硅酸病变的严重程度平行。III 期硅肺的合并率达 60%~70% 或更高。硅肺结核病有分离型及结合型二种,一是硅肺与结核病的病灶分别存在。二是二种病变混合存在,如在硅肺灶中出现结核性空洞,以结合型多见。硅肺并发肺结核病的原因,可能由于肺间质弥漫性纤维化导致血管闭塞、肺组织缺血及硅对肺巨噬细胞的毒性损伤,降低了肺组织对结核杆菌的抗病力。

2. 肺源性心脏病 晚期硅肺并发肺心病者颇多,据统计约占 60%~75%。患者可因

右心衰竭而死亡。并发肺心病的原因是晚期硅肺发生的弥漫性肺间质纤维化导致肺小血管闭塞、毛细血管床减少引起肺循环阻力增加产生了肺动脉高压所致。此外硅结节内的小动脉损伤、闭塞(闭塞性动脉内膜炎)及肺组织乏氧引起的小动脉痉挛及阻塞性肺气肿等因素,亦可导致肺循环阻力增加。

3. 慢性支气管炎及阻塞性肺气肿 长期吸入硅尘致使支气管纤毛上皮受损伤自净功能减弱,易受细菌感染并发慢性支气管炎,晚期患者常发生不同程度的阻塞性肺气肿。

4. 自发性气胸 晚期硅肺患者除并发肺气肿外,由于肺泡间隔破裂,肺泡融合,也常出现孤立散在的肺大泡。因剧咳或过度用力,肺大泡破裂可发生自发性气胸。

(二) 肺石棉沉着症

长期吸入石棉粉尘在肺内引起的以纤维化为主要病变的职业性尘肺,称为肺石棉沉着症,也称石棉肺(asbestosis)。石棉是一种天然的矿物结晶,是含有铁、镁、铝、钙和镍等元素的具有纤维结构的硅酸盐复合物。石棉具有高度的抗热性,被用于隔热绝缘材料,在工业上用途很广。石棉矿的开采、选矿、运输工人,石棉加工厂及石棉制品厂的工人都可因长期吸入石棉粉尘而发生职业性肺石棉沉着症。临床上,患者主要出现咳嗽、咳痰、气急和胸胀痛等,晚期出现肺功能障碍和肺心病的症状和体征,患者痰内可检见石棉小体。

发病机制

石棉的致病作用在于石棉纤维。石棉的致病力与吸入的石棉纤维的数量、大小、形状及溶解度不同有关。石棉纤维可分为二种:一种为卷曲的纤维,另一种为硬而易碎的直纤维。二者均有致纤维化作用及诱发有关的石棉肺疾病。其中尤以直纤维在呼吸道的穿透力及致病性更强,更易诱发胸膜恶性间皮瘤,在直纤维中,长度 $>8\text{mm}$ 、厚度 $<0.5\text{mm}$ 者较短而粗者对组织的损伤力更强。

发病早期石棉纤维沉积在小气道的细支气管分支处,并穿入粘膜下组织及肺泡内。以后则被肺泡及间质的巨噬细胞吞噬,后者释放炎症趋化因子及纤维化介质引起广泛的肺间质炎症及纤维化。为何在硅沉着时引起结节形成及纤维化而石棉沉着只引起弥漫性纤维化的原因还不清楚,可能与石棉纤维穿透肺泡上皮能力更强,致纤维化更广泛有关。至于纤维化形成的机制也不太清楚,可能主要是由于石棉纤维直接刺激纤维母细胞,促使脯氨酸羟化为羟脯氨酸,加速胶原合成,因而形成纤维化。

病理变化

肉眼观,肺体积变小、变硬,切面有明显的纤维化,灰色,并伴有小支气管扩张及肺气肿。病变以两肺下部及胸膜下为重。在胸膜表面常出现大片的凸起的胸膜斑(pleural plaques),在胸膜壁层(前后侧面及膈肌上部)多见,为灰白色、质地坚硬的纤维性瘢痕斑块,境界清楚。

镜下,早期由于石棉粉尘的刺激出现脱屑性肺泡炎,肺泡腔内有大量脱落的肺泡Ⅱ型上皮细胞及巨噬细胞。部分巨噬细胞胞浆内可见石棉裸纤维。细支气管壁及血管周围、肺泡间隔内有大量淋巴细胞和单核细胞浸润。有时也见嗜酸性粒细胞、浆细胞浸润。

肺组织的纤维化开始围绕细支气管,向肺泡间隔发展,多数肺泡被破坏、闭塞。细支气管及小血管亦被包裹于纤维组织之内,小动脉呈现闭塞性动脉内膜炎。最后纤维化扩展到大部肺泡壁、小叶间及胸膜下,引起全肺的弥漫性纤维化。肺实质内的纤维化有时形

成纵横交错的纤维条索,使肺实质呈蜂窝样。无纤维化处肺泡上皮增生呈立方状腺样结构。

在增生的纤维组织内含有多数石棉小体。石棉小体大小不等,短者仅数 μm ,长者可超出 $100\mu\text{m}$,黄褐色,两端膨大,中间为棒形,有分节,呈哑铃状(彩图 7-2)。此种小体是石棉裸纤维被蛋白及铁盐包裹,铁反应阳性。石棉小体旁可出现异物巨细胞。在弥漫性纤维化的肺组织中检出石棉小体是石棉肺的重要病理诊断依据。

并发症

1. 恶性肿瘤 石棉肺并发胸膜恶性间皮瘤已有多数报告。据统计约有 50% 以上的男性胸膜间皮瘤患者有接触石棉史。接触石棉粉尘后到间皮瘤发生时间可长达 20 年以上。石棉肺并发的间皮瘤多数为弥漫性恶性间皮瘤。石棉肺并发支气管肺癌的病例也不少见,肺癌的部位多累及肺下叶,组织类型以腺癌(包括细支气管肺泡细胞癌)居多(周边型腺癌)。石棉诱发肺癌的机制尚不清楚,可能与石棉的物理性能有关,纤维性粉尘有一定的致癌性。也可能石棉纤维首先破坏呼吸道上皮及粘液纤毛系统的防御功能,然后将致癌物质带入上皮之内。据调查,吸烟对石棉工人肺癌或恶性间皮瘤的发生有促进作用。

2. 肺心病及肺结核 石棉肺晚期发生弥漫性肺纤维化后引起肺小血管闭塞,肺循环阻力增加,晚期易发生肺源性心脏病。石棉肺合并肺结核的几率低于 10%,远较硅肺为低。

二、肺结节病

结节病(sarcoidosis)是一种原因不明的全身性疾病,其病变特点是出现非干酪样坏死性的肉芽肿,主要累及肺和肺门淋巴结,也可累及浅表淋巴结、皮肤和眼等处。本病常发生于成人,女多于男。X 线上按疾病进程分为三期:Ⅰ期,仅有两侧肺门淋巴结肿大;Ⅱ期,双侧肺门淋巴结肿大合并肺浸润;Ⅲ期,仅有肺浸润病变而无肺门淋巴结肿大。本病轻者病变局限且可自然消退,重者病程迁延累及全身,预后不良。

病因及发病机制

本病病因不明,现倾向于认为,可能是在机体免疫功能异常基础上受到某些病原体感染所致。结节病形成有特点的肉芽肿即可说明患者体内存在着缓慢降解的致病抗原在持续作用。这种免疫学反应异常的根据包括肺组织内 CD4 阳性淋巴细胞增多,血清及肺泡灌洗液中可溶性 IL-2 受体水平升高。本病的肺泡巨噬细胞也显示处于被激活状态。这些细胞释放细胞因子及分泌因子致使肺内发生结节病的各种病变如单核细胞增多、肺泡炎及非干酪样坏死性肉芽肿的形成及纤维化。但是至今仍未能确定结节病的病原体。一些研究报告提出本病的发生与分支杆菌(myobacteria)可能有关,其根据是在有些患者的血循环中存在与分支杆菌抗原起反应的 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞增多,其次是应用 PCR 技术检出结节病组织中存在微量分支杆菌的 DNA。但对上述研究仍存在着争议,还不能说结节病的病因已经查明。

病理变化

肺结节病的主要病变有三种:①非特异性间质性肺炎;②非干酪样坏死性肉芽肿;③晚期不同程度的肺间质纤维化。在病理形态上结节病的肉芽肿与结核病的肉芽肿相

似,但中心无干酪样坏死。除了上皮样细胞外,结节中还可见 Langhans 多核巨细胞或者异物巨细胞。在 60% 的结节病病例,多核巨细胞胞浆内可见二种相对特征性的包涵体。一种为强嗜酸性的放射状星形小体(asteroid body)(彩图 7-3),另一种为含铁钙的蛋白质形成的层状小体(Schaumann 小体)。

本病的早期病变为有单核细胞浸润的非特异性肺泡炎,进一步则发展为肉芽肿,晚期则有纤维组织增生,包围肉芽肿,最终完全纤维化。肉芽肿主要位于支气管及血管周围肺间质,也见于肺泡间隔及胸膜。有的数个肉芽肿融合成一个肉眼可见或可触及到的 1~2cm 大的硬结。病变晚期肺间质发生不同程度的纤维化及玻璃样变,有时也累及到胸膜表面。

肺外病变 几乎所有肺结节病均累及淋巴结,特别是肺门及纵隔的淋巴结,其它处的淋巴结也可受累。淋巴结变大,有时钙化,也可累及到扁桃体淋巴组织、脾及骨髓。约 1/3 病人有皮肤累及,常表现为分散的轻度隆起的红斑性斑块。眼和眼附属器、肝、肾和心等有时也可发生病变。上述身体各处发生的病变与肺结节病病变相同。

非干酪样坏死性肉芽肿的改变并非是结节病独特的改变,因此在诊断结节病前应排除结核病、真菌感染和铍肉芽肿等。

第四节 肺血管疾病

一、成人呼吸窘迫综合征

成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)是指机体遭受严重创伤、感染以及各种肺内、外严重疾病时出现的,由弥漫性肺泡毛细血管损伤引起的,进行性缺氧和呼吸窘迫为特征的急性呼吸困难综合征。

本病的名称冠以“成人”以示与新生儿发生的呼吸窘迫综合征区别,二者是发病机制完全不同的二种疾病。因本病多发生在创伤及休克之后,故又名休克肺或创伤后湿肺(指有肺水肿)。本病的临床特点是起病急,表现有进行性呼吸窘迫、气促、重度缺氧(低氧血症)及紫绀。这种呼吸窘迫症状用通常的给氧疗法并不能缓解。因弥漫性肺泡毛细血管损伤而发生严重的高渗透性肺水肿。肺泡性水肿 X 线检查可出现斑片状或融合成大片状阴影。因本病为继发性疾病,肺的病变常是多器官功能衰竭的表现之一,其死亡率可高达 60%。

病因及发病机制

本病继发于多种不同疾病损伤,包括对肺的直接损伤及重症全身疾病,其病因甚多,见表 7-1。

关于 ARDS 的发病机制至今尚未完全阐明。现知上述各种病因均集中引起肺泡毛细血管壁及肺泡上皮细胞的损伤。肺泡毛细血管内皮细胞损伤引起毛细血管壁通透性增加,肺泡内及间质水肿、纤维素渗出。肺泡 II 型细胞损伤招致肺泡表面活性物质缺失,肺泡表面透明膜形成及肺萎陷,上述改变结果均引起肺泡内氧弥散障碍,通气/血流比例失调从而发生低氧血症,出现呼吸窘迫。

现在认为 ARDS 时肺毛细血管内皮及肺泡上皮细胞的损伤是由于白细胞与某些介质(包括白细胞介素、细胞因子、氧自由基、补体及花生四烯酸的代谢产物等)的相互作用所引起。如在多数 ARDS 病例中毒血症的内毒素对细胞的损伤有着重要作用。内毒素可引起巨噬细胞释放炎症介质(如 IL-8)激活嗜中性粒细胞并增加肺毛细血管内皮细胞对嗜中性粒细胞的粘附。这些被激活的嗜中性粒细胞及巨噬细胞可释放氧自由基、蛋白水解酶(如胶原酶、弹性蛋白酶等)和一些血管活性物质(如前列腺素、白细胞三烯等)和血小板激活因子(PAF)等。上述介质及血管活性物质除损伤毛细血管内皮外,其具有的血管收缩功能及血小板凝集功能也能减少肺泡的血流灌注,并进一步影响血氧交换。无明显内毒素作用的 ARDS 发病的始动机制尚不清楚。

表 7-1 ARDS 的致病因素

感染	吸入刺激物
败血症*	吸入刺激性气体、烟雾、化学物质
	氧中毒
弥漫性肺感染*	药物中毒
(病毒、支原体、肺囊虫)	海洛因或美散痛(镇痛药)超量
	水杨酸
	除莠剂(百草枯)
粟粒性肺结核	血液异常
	大量输血或输液
	DIC
吸入性肺炎*	急性胰腺炎
物理损伤	尿毒症
机械损伤、颅脑伤*	心肺分流术(体外循环)
肺挫伤	
溺水	
骨折并发肺脂肪栓塞	
烧伤	
离子辐射	

注:表中四种*者加在一起占 ARDS 病因的 50%以上

病理变化

肉眼观,两肺肿胀,重量增加,暗红色,表面湿润,切面膨隆,含血量多,有实变区,弹性减退。镜下,早期可见肺泡间隔增宽,毛细血管充血,其周围有水肿液聚集。病变继续发展肺泡腔内出现浆液及血浆蛋白颗粒物质即出现肺水肿。在呼吸性细支气管及肺泡的内表面可见有一层均匀红染的膜状物被覆即透明膜形成(彩图 7-4)。该透明膜由血浆蛋白及崩解的肺泡上皮细胞残屑构成,电镜下可见有不完整的板层小体。弥漫性肺泡损伤,可见 II 型肺泡上皮细胞中的线粒体嵴破坏或呈空泡化,内质网扩张,胞浆中的板层小体变性、破坏或有排空现象。此外,肺内还可发生灶性出血及局限性肺萎陷。发病后数日可见肺泡及肺泡间隔纤维细胞增生、胶原沉着。患者常在上述病变的基础上发生支气管肺炎致死。

二、慢性肺动脉高压症

正常时肺动脉压仅为体循环血压的1/8,很少超过4.0/2.0kPa(30/15mmHg)。如肺动脉压持续超过体循环血压的1/4,4.0kPa(30mmHg)时则称为慢性肺动脉高压症(chronic pulmonary hypertension)。本病绝大多数为继发性,可由多种因素引起,原发性亦称特发性肺动脉高压症,其发病原因不明,有家族遗传史,下面叙述的是继发性肺动脉高压症。

病因及发病机制

1. 阻塞性因素 由于肺血管床的进行性减少,肺动脉末梢阻力增加引起肺动脉高压。如尘肺、纤维化性肺结核及慢性间质性肺炎导致的肺纤维化;肺气肿时肺泡壁的破坏、融合;多发性肺动脉栓塞(肿瘤细胞、寄生虫栓子)及血栓机化等。除血管阻塞因素外,因缺氧所引起的肺小动脉收缩也具有重要作用。

2. 被动性因素 多为肺静脉压力增高的后果。多见于二尖瓣狭窄及左心功能不全病例。二尖瓣狭窄时因左心房淤血,肺静脉阻力增加,肺动脉此时也因肺淤血而压力随之增高,大小分支均有中膜平滑肌肥厚。

3. 超动力性因素 指进入肺动脉的血容量及血压的增高促进了肺动脉血压的增高。如在房室间隔缺损和动脉导管开放时,血液由左向右分流,增加了进入肺动脉的血量及较高血压的冲击,导致肺动脉血压的升高。

肺血管内皮细胞在动态调节血管内的血流及血管对血压的抗力上有着重要的作用。这种调节功能的丧失可引起肺动脉高压。各种原因引起的肺动脉高压都可引起肺血管内皮细胞的损伤及功能障碍。如上述肺血管由于超动力因素的冲击(血液由左向右的分流)对血管内皮的机械性损伤;血栓或栓子形成过程中对血管内皮的生物化学损伤等。前列腺环素(prostacyclin)、一氧化氮(nitric oxide)的合成减少以及内皮素(endothelin)的释放增加均能促进肺小动脉收缩。前二者的产生减少还可使血小板粘附功能增加而阻塞血管。

病理变化

肺动脉高压时在肺动脉的大、小分支均可出现明显的血管病变。在重症病例较大的肺动脉壁可见有似主动脉粥样硬化的病变,动脉内膜表面出现斑块,但病变较轻。小动脉及细动脉受累最为明显,中膜平滑肌层明显增厚,内膜纤维增生,血管管腔狭窄,有的细如针尖。在活体血管造影上可显示出来。重者可发生坏死性病变。肺小动脉及微血管如持续性遭受超动力性冲击(如前述的血流由左向右的分流压力)时还可发生纤维增生,使内膜增厚,与邻近毛细血管床相连形成海绵状窦状间隙(肺小动脉丝状病变 plexogenic pulmonary arteriopathy)。

临床病理联系

患者多因肺淤血、缺氧而出现呼吸急促、紫绀。持续性肺动脉末梢阻力增大则引起右心室肥大。慢性肺动脉高压症不管其原因如何长期持续终可引起肺源性心脏病,最后因心功能不全而致死。患者常合并肺血栓形成、栓塞及肺炎。血栓脱落可引起肺梗死。

第五节 慢性肺源性心脏病

凡因慢性肺疾病、肺血管疾病和胸廓运动障碍性疾病引起阻塞性通气障碍导致肺循环阻力增加、肺动脉高压而引起的右心室肥厚、扩张,并可发生右心衰竭的心脏病均属于慢性肺源性心脏病(chronic cor pulmonale),简称肺心病。肺心病在我国发病率甚高,其平均患病率为0.46%。为我国北方地区的常见病,多在冬春寒冷季节发病。

病因和发病机制

1. 慢性阻塞性肺疾病(COPD) 如慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、支气管哮喘、支气管扩张、尘肺以及肺间质纤维化等均能破坏肺的血气屏障结构,减少气体交换面积,导致肺泡气氧分压降低,二氧化碳分压增高,使之处于缺氧状态。缺氧可引起肺小动脉痉挛。上述各类病变还可造成肺毛细血管床减少、闭塞及纤维化,并进一步引起肺循环阻力增加和肺动脉高压,最后发生右心肥大、扩张。据我国尸检统计在肺心病的病因中慢性支气管炎和肺气肿的比率最高。

2. 胸廓运动障碍性疾病 较少见。脊柱的后侧突畸形、类风湿脊椎炎、胸膜广泛性粘连等引起胸廓运动障碍,可压迫肺部造成血管扭曲、肺萎陷导致肺循环阻力增加引起肺心病。

3. 肺血管疾病 甚少见。如反复发生的肺小动脉多发性栓塞(虫卵、肿瘤细胞)和原发性肺动脉高压症等。

病理变化

1. 肺部病变 除原有的慢性阻塞性肺疾病如慢性支气管炎、肺气肿、尘肺以及肺间质纤维化等病变外,肺心病时肺内主要的病变是肺小动脉的变化,表现为较大的肺小动脉内膜和中膜弹力纤维和胶原纤维增生。肌型小动脉中膜肥厚、内膜出现纵行肌束。无肌型细动脉因肺动脉高压出现中膜肌层和内、外弹力层即发生了无肌性细动脉肌化(muscularization of arterioles)。此外,还可发生肺小动脉炎、小动脉血栓形成和机化。肺泡壁毛细血管数量显著减少,存留的肺血管也因原有的肺气肿、炎症及纤维化等原因而发生管腔狭窄或闭锁。

2. 心脏病变 右心室肥厚,心腔扩张。扩张的右心室将左心室心尖区推向左后方,使心尖钝圆,主要由右心室构成。心脏重量增加(图7-12),据我国资料,最重的可达850g。右心室前壁肺动脉圆锥显著膨隆。右心室肥大的病理形态诊断标准是,肺动脉瓣下2cm处右心室壁肌肉厚度 $\geq 5\text{mm}$ (正常约3~4mm)。镜下,可见代偿区心肌细胞肥大、增宽,核增大,染色深。缺氧区心肌纤维萎缩、肌浆溶解、横纹消失以及间质胶原增生等。

临床病理联系

肺心病是在原有肺疾病的基础上发生的,其临床表现除原有的肺疾病的症状和体征之外逐渐出现右心衰竭的症状及体征。全身淤血、腹水、下肢水肿、心悸及心率增快均属肺心病代偿失调期的表现。呼吸困难、紫绀除肺心病时外,在重症的肺阻塞性疾病时由于缺氧也可发生。此外,肺心病时由于脑缺氧、呼吸性酸中毒常并发肺性脑病,患者出现头痛、烦躁、抽搐、嗜睡甚至昏迷等脑症状。缓解肺动脉高压及缺氧现象,控制肺原发病变的

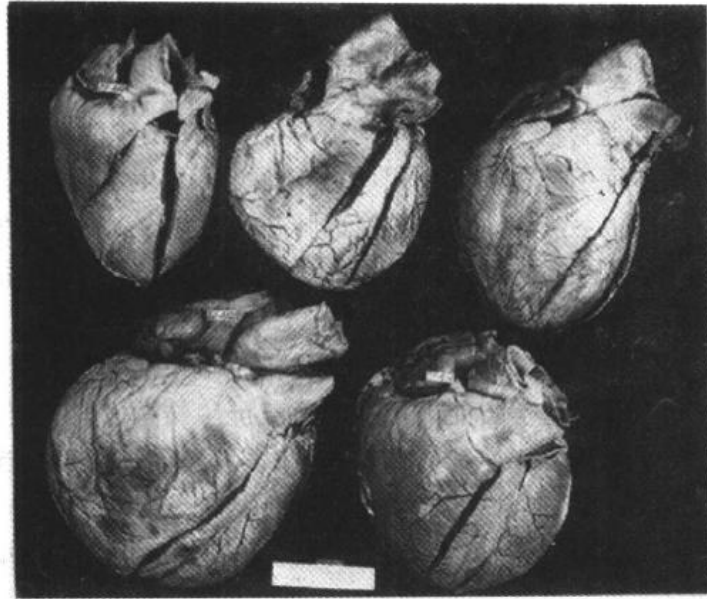


图 7-12 正常与慢性肺源性心脏病的心脏
图左上为正常成人心脏,其余为慢性肺源性心脏病的心脏,
其中最大者(左下)重 785g

进展,预防呼吸道感染的发生及进展,是治疗并减轻本病的关键因素。预防肺心病的发生则在于控制本病的病因(促进肺动脉压力升高),改善呼吸道末梢的气血循环。

第六节 呼吸系统常见肿瘤

一、鼻咽癌

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma,NPC)是发生于鼻咽部上皮组织的恶性肿瘤。鼻咽癌虽在世界大多数国家少见,但在我国却属常见的恶性肿瘤之一。鼻咽癌多见于我国南方如广东、广西、福建、香港和台湾,东南亚一些国家也不少见,有明显的地区多发性。男性患者为女性的2倍,患者多在40~50岁。临床上有鼻衄、鼻塞、耳鸣、听力减退、颈部肿块、复视及偏头痛等症状。

病因

鼻咽癌的病因迄今尚未完全阐明。近年来国内外在病毒、环境化学致癌物质和遗传因素等方面进行研究。已知的有关因素有:①EB病毒:许多证据显示鼻咽癌的发生与EB病毒(Epstein-Barr Virus,EBV)感染有密切关系,已发现癌细胞内存在EBV-DNA及EB核抗原(EBNA)。患者血清内还有高效价的抗EB病毒各种抗原的抗体,尤其是抗EB病毒的壳抗原的IgA抗体(VCA-IgA)阳性率可达97%。但EB病毒是鼻咽癌的致癌因素还是其它致癌物质在诱发鼻咽癌上的辅助作用因素(如提高对某些致癌物质的敏感性)尚需进一步研究;②环境致癌物质:经研究发现有些环境化学致癌物质如亚硝胺、多环芳烃类化合物、微量元素镍等可能与鼻咽癌的发生有关。但均不足以证明上述化学致癌物质的

病因作用;③遗传因素:由于鼻咽癌发病有明显的地区性差异,高发区居民移居他地或国外,其后裔的发病率仍远远高于当地居民。此外,鼻咽癌患者中有家族发病史者并不少见,因此在其发病中可能有遗传性易感因素。

病理变化

鼻咽癌最常发生于鼻咽顶部,其次为侧壁及咽隐窝。有时还可同时在顶部及侧壁发生。

肉眼观,鼻咽癌呈结节型、菜花型、浸润型及溃疡型四种形态。早期局部粘膜仅显粗糙、增厚或稍稍隆起,临床检查时易被忽略。有时原发部位未发现肿瘤时已发生颈部淋巴结转移。

组织学类型 鼻咽癌绝大多数起源于鼻咽粘膜柱状上皮的储备细胞,少数来源于鳞状上皮的基底细胞。鼻咽部粘膜柱状上皮中的储备细胞是一种原始多能性的细胞,既可向柱状上皮方向分化,又可向鳞状上皮方向分化,因而鼻咽癌组织结构复杂,迄今还没有统一的鼻咽癌病理学分类。此癌在我国南方高发,故我国对鼻咽癌的分型也较为完善。总的可分为原位癌及浸润癌两大类。浸润癌较多见,可分为以下二个基本类型。

1. 鳞状细胞癌 按细胞分化程度,可分为角化型和非角化型。角化型鳞状细胞癌极少见,主要发生于老年患者,其发生与EB病毒关系不大。角化型鳞状细胞癌的癌巢分层明显,有些可见角化珠。非角化型鳞状细胞癌的癌巢分层不明显,癌细胞呈多角形、卵圆形或梭形,无细胞角化现象,此型最为多见,其发生与EB病毒感染关系密切。非角化型癌还可进一步分为分化型和未分化型。分化型即低分化鳞状细胞癌。未分化型又可分为两型:一部分未分化癌的癌细胞体积小,胞浆少,呈小圆形或短梭形,弥漫浸润,不呈明显的巢状结构。癌细胞以小圆形为主时酷似恶性淋巴瘤,可用免疫组织化学方法鉴别。如肿瘤细胞呈细胞角蛋白(Cytokeratin,CK)阳性,白细胞共同抗原(LCA)阴性,则支持未分化癌;如LCA阳性,CK阴性则支持为淋巴瘤。如主要由短梭形细胞组成时则似肺燕麦型小细胞癌。癌细胞在电镜下可看到胞浆内有数量不等的张力原纤维,显示有一定程度的鳞状上皮分化。故此型癌实属分化极差的鳞状细胞癌。另一部分未分化癌常伴有明显的淋巴细胞浸润,传统上将此型又称作淋巴上皮癌或泡状核细胞癌。

泡状核细胞癌 此型癌的特点是癌细胞胞浆丰富、淡染,细胞间境界不清,核大,圆形或卵圆形,核染色质少呈空泡状,有1~2个肥大的核仁,核分裂像不多见(图7-13)。癌细胞成片或成境界不清的巢状排列,癌细胞间常见淋巴细胞浸润。因淋巴细胞并不是肿瘤成分,所以淋巴上皮癌的名称并不准确,但其形态特殊,对放射治疗效果较好,且在鼻咽癌中占一定数量(约占10%),又没有其它名称能充分反应该肿瘤的特异性表现,故此名称仍在延续使用。

2. 腺癌 高分化腺癌少见,癌细胞排列成腺泡状或管状。低分化腺癌癌细胞呈不规则条索状或片状排列,有时可见到腺腔结构或围成腺腔的倾向。

在鼻咽癌的组织学分型中,非角化型鳞状细胞癌最为常见,其次为未分化型的泡状核细胞癌。低分化腺癌较少,高分化鳞状细胞癌及腺癌最少。

扩散途径

1. 直接蔓延 癌组织向上扩延可侵犯并破坏颅底骨,晚期可破坏蝶鞍,通过破裂孔进

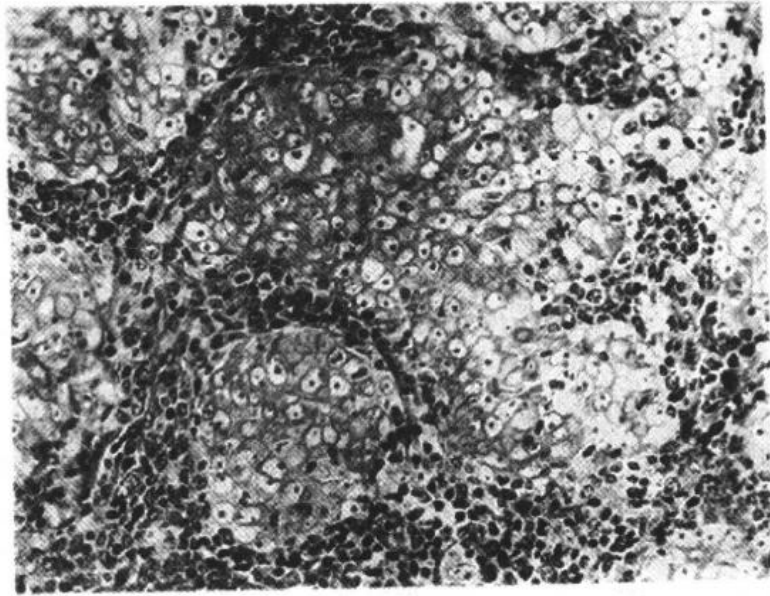


图 7-13 鼻咽泡状核细胞癌
癌细胞境界不清,呈合体状,核大圆形,染色质少,呈空泡状,
含 1~2 个肥大的核仁,癌细胞间有淋巴细胞浸润

人颅内,侵犯第 II ~ VI 对颅神经。向下扩延到达口咽。向下后方则侵犯梨状隐窝、会厌及喉腔上部。向外侧扩展可侵犯耳咽管至中耳。向后扩展则穿过鼻咽后壁侵犯上段颈椎。向前扩展则进入鼻腔甚至侵入眼眶。

2. 淋巴道转移 鼻咽粘膜固有层有丰富的淋巴管,故本癌可早期经淋巴道转移。当原发癌尚小临床上不易检出时颈淋巴结可能已发生转移。一般多在颈上部胸锁乳突肌上缘内侧出现无痛结节。淋巴道的转移途径是先到咽后淋巴结,然后转移到颈上深淋巴结,极少转移至颈浅淋巴结。咽后及颈上深淋巴结的肿大可压迫 IX ~ XII 对颅神经和颈交感神经引起相应症状。颈淋巴结转移常为同侧,其次为双侧,极少只呈对侧转移。

3. 血道转移 常转移至肝、肺、骨,其次是肾、肾上腺及胰腺等处。

临床病理联系

鼻咽癌当症状明显时多已进入进展期或晚期,治愈率极低,故早期诊断极为重要。其早期症状较复杂易被忽略,且原发癌病灶小不易被发现常被漏诊或误诊。故对有鼻涕带血、耳鸣、鼻塞等症状的患者要作详细的鼻咽部检查。60% 以上患者以颈部出现肿块为首发症状来就医,故在临床检查时对在乳突尖下方或胸锁乳突肌上份前缘出现质硬的无痛结节,要高度怀疑并作病理活组织检查。对高发区人群要常作肿瘤普查工作。必要时作血清学检查,EB 病毒壳抗体(VCA-IgA)有一定的诊断价值。鼻咽癌的疗效与组织学分型有关系,恶性度较高的低分化鳞状细胞癌及泡状核细胞癌对放射治疗有高度或中度敏感性,经放射治疗后病情可缓解但较易复发,尤其是低分化鳞状细胞癌的复发率较高。

二、喉 癌

喉癌(carcinoma of the larynx)是上呼吸道常见的恶性肿瘤。多见于 50 岁以上男性患者。本癌的发生与吸烟有密切关系。此外长期吸入有害物质、酗酒和环境污染均可能与

喉癌发生有关。与局部长慢性刺激有关的喉乳头状瘤或喉粘膜白斑被认为是喉癌的癌前病变。

病理变化

按发生部位的不同分为声门型(声带癌)、声门上型、声门下型及横跨喉室的声门横跨型,以声带癌最常见。

肉眼观,肿瘤呈乳头状或疣状,或呈扁平状隆起,有时局部形成溃疡,浸润喉头壁。组织学类型主要是鳞状细胞癌,占全部喉癌的95%~98%,腺癌较少约占2%。

喉鳞状细胞癌按发展程度可分为三型:①原位癌:癌仅限于上皮内,其组织学诊断标准是上皮全层均有间变。有的原位癌经过5年以上时间仍未发展为浸润癌;②早期浸润癌:一般是由原位癌部分突破上皮基底膜,在下方固有层内形成癌巢;③浸润癌:此型已浸润喉壁,临床经喉镜查出并经病理诊断为喉癌者多为此型。组织学上可分为高、中、低分化三型,以高分化型最为多见,癌细胞有细胞间桥及角化现象,并可形成癌珠。分化较差者,有时癌细胞以梭形细胞为主称梭形细胞癌,梭形的癌细胞排列紊乱不形成巢,颇似肉瘤。

疣状癌(verrucous carcinoma)是喉浸润型鳞状细胞癌的独立一型,较为少见,占喉癌的1%~2%。本癌向喉腔呈疣状突起表面呈结节状或菜花状,组织学表现为高分化鳞癌,生长缓慢,很少转移。

扩散及转移

粘膜下浸润生长的癌组织可直接蔓延侵犯附近软组织,并可破坏甲状软骨,侵犯颈前软组织及甲状腺。向下可蔓延至气管。

转移一般见于晚期,主要经淋巴道转移至颈淋巴结,多见于颈总动脉分叉处淋巴结。血道转移较少见,主要转移到肺、骨和肝等处。

三、肺 癌

肺癌(lung cancer)亦称支气管源性癌(bronchogenic carcinoma)是我国最常见的恶性肿瘤之一。半个多世纪以来原发性肺癌的发病率及死亡率在世界许多国家及地区都显著上升,我国也有明显上升并呈继续上升的趋势。据不完全统计,肺癌在我国多数大城市的发病居所有恶性肿瘤的第一或第二位。肺癌多发生于45岁以上的中老年人,55~75岁之年龄段发病率最高。男女性别比例为2:1。近年来,由于女性吸烟者的不断增加,女性肺癌患者的比例相应上升。

病因

肺癌的病因较复杂,其发生与下列因素有关。

1. 吸烟 大量研究证明,吸烟,尤其是通常吸用的卷烟是肺癌发生的重要危险因素,据调查统计每日吸40支卷烟者的肺癌发病率为不吸烟者的至少20倍。吸烟者患肺癌的危险度与吸烟的时间及每日的吸烟量呈正相关。戒烟后则随戒烟时间的延长,肺癌发生的危险性也逐渐降低。卷烟燃烧的烟雾中含有超过1200种化学物质,其中致癌物如多环芳烃类的3,4-苯并芘等,促癌物如苯酚衍生物等,放射性元素如²¹⁰钋、¹⁴碳和⁴⁰钾,以及砷、镍等均可致癌。3,4-苯并芘等多环芳烃碳氢化合物在人体内的芳烃羟化酶(AHH)的作用

下转变为环氧化物成为终致癌物,可与DNA共价结合引起突变。由于体内AHH的酶活性不同,吸烟致癌上存在着个体差异。有些研究中还发现吸烟还可促进其它致癌因素的致癌作用,如吸烟的石棉工人比不吸烟的石棉工人或单纯吸烟者癌的发病率均高。

2. 空气污染 工业及生活用能源(煤、汽油、柴油等)燃烧后的废气或烟尘、行驶机动车的排气均可造成空气污染。被污染的空气中含有3,4-苯并芘、二乙基亚硝胺和砷等致癌物。调查表明,工业城市中肺癌的发病率与空气中苯并芘的浓度呈正相关。

3. 职业因素 长期从事某些职业如采矿(如铀矿、锡矿、萤石矿等)、冶炼(镍业等)、石棉及接触砷粉的工人,在工作中长期接触化学致癌物质和放射性物质致使肺癌的发生率增高。如我国云南锡矿工人的肺癌发生率高达435.44/10万,井下作业较地面作业工人肺癌发病率高20倍。现知可能与矿井中氡、氡子体和砷等因素有关。

4. 基因的改变 肺癌的发生是否与遗传因素有关,尚无定论,但各种致癌因素引起细胞的基因变化而发生癌变确是事实。目前已知,在肺癌中约有10~20种癌基因的突变或肿瘤抑制基因的失活。与其他肿瘤的发生一样,往往有一个起主要支配作用的癌基因的活化或肿瘤抑制基因的失活,如在小细胞肺癌主要是c-myc,在肺腺癌主要是K-ras的突变,而最常失活的是p53基因。

病理变化

1. 大体类型 根据肺癌的部位可分为三种类型:中央型、周围型和弥漫型。这种病理大体分型与临床X线的肺癌分型是一致的。

(1)中央型:此型是由主支气管或叶支气管等大支气管发生的肺癌,癌块位于肺门部,常破坏支气管壁向周围肺组织浸润、扩展。晚期形成结节或巨块。有时包绕癌变的支气管,有时癌组织如树枝状由肺门沿支气管分支向肺周边部扩展(图7-14),此型最常见,约占全部肺癌的半数以上。

(2)周围型:此型常是在靠近胸膜的肺周边部形成孤立的癌结节。癌多起源于肺段以下的末梢支气管或肺泡。肉眼形态多为结节型或巨块型,直径在2~8cm之间(图7-15)。本型发生淋巴结转移常较中央型迟,但可侵犯胸膜,其发生率仅次于中央型。由于中心型在肺门,有时与大血管粘连难以手术摘除,故从手术切除标本来看周围型较多。

(3)弥漫型:此型少见。肉眼呈多数播散性的粟粒大结节,弥漫侵犯部分肺大叶或全肺叶,似肺炎或播散性肺结核。

早期肺癌及隐性肺癌 由于对肺癌早期诊断的重要性,近年来国内外对早期肺癌及隐性肺癌进行了不少研究。日本肺癌学会将癌块直径<2cm并局限于支气管内或浸润管壁及其周围的肺癌列为早期肺癌。早期肺癌可

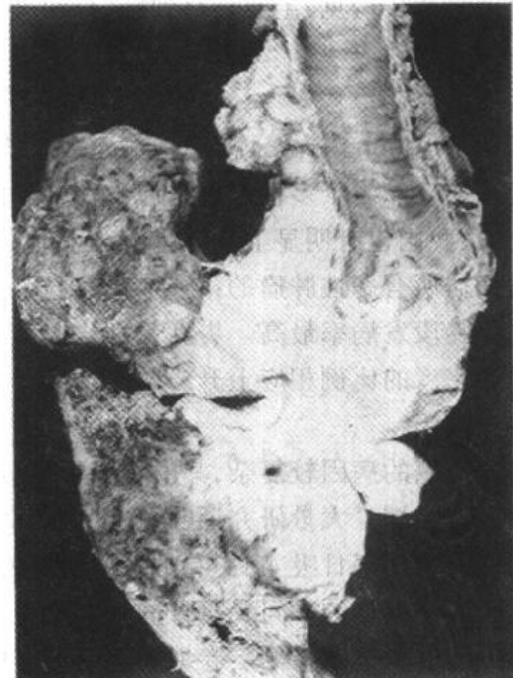


图7-14 右主支气管中央型肺癌
主支气管管壁增厚,埋没于巨大分叶状癌块中



图 7-15 右上叶周围
型肺癌
肿块位于肺叶周边部，
呈结节状，与支气管的
关系不明显

分为管内型、管壁浸润型和管壁周围型三型，均无淋巴结转移。隐性肺癌时临床及 X 线检查阴性，但痰细胞学检查癌细胞阳性，手术切除标本经病理检查证实为原位癌或早期浸润癌而无淋巴结转移。

2. 组织学类型 根据 1999 年世界卫生组织 WHO 关于肺癌的分类，分为鳞状细胞癌、小细胞癌、腺癌、大细胞癌、腺鳞癌、多形性肉瘤样癌等 6 种基本类型。肺癌的不同组织学类型在临床表现、治疗手段的选择及预后上均不相同，因此这一分类方法与临床密切结合，具有较好的应用价值，另一方面，也反映了肺癌的组织学分型上常表现出来的不同程度的异质性。

(1) 鳞状细胞癌：为肺癌中最常见的类型，约占肺癌手术切除病例的 60%。患者绝大多数为中老年，多有吸烟史。此型多来自段以上或总支气管属中央型，纤支镜检查易被发现，痰脱落细胞学检查阳性率高达 88% 以上。组织学上癌细胞分化不同，高分化鳞癌多有角化珠形成，低分化鳞癌仅有少量细胞角化，不见角化珠形成。电镜下可见癌细胞胞浆中有束状张力原纤维，细胞间有桥粒连接。这被认为是鳞状细胞的特征。免疫组化染色角蛋白(keratin)显阳性。

(2) 小细胞癌：为仅低于肺鳞癌及腺癌的相对常见的一型肺癌。其发生率约占原发性肺癌的 20%~25%。本癌的发病年龄较肺鳞癌低，好发于中年男性，有时也见于青年。本癌与吸烟及职业性接触有一定关系。恶性度极高，生长迅速，多数存活期不超过 1 年。因多有早期转移，一般不适合手术切除，但对化疗及放疗敏感。本型癌细胞小呈短梭形(燕麦型)或小圆形(淋巴细胞样)，核浓染，胞浆稀少形似裸核(彩图 7-5)。癌细胞常密集成群，有时围绕小血管排列成假菊形团样结构。癌组织常发生坏死。本型癌电镜下可见一部分癌细胞胞浆含有神经分泌颗粒，现认为小细胞癌起源于支气管粘膜上皮的 Kulchitsky 细胞，是一种可产生多种异位激素的异源性神经分泌功能的肿瘤。

(3) 腺癌：是原发性肺癌中较多见的一种类型。近 20 年来其发生率不断升高，据某些统计其与肺鳞癌的发生率不相上下，甚至超过鳞癌跃居第一位。肺腺癌多数为周围型，女性患者较多，患者不吸烟但多有被动吸烟史。其临床治疗效果及预后不如鳞癌，切除后 5 年存活率不到 10%。腺癌常位于肺周边部呈孤立结节，边界清楚，常累及胸膜。高分化癌可见癌组织形成腺管或乳头，并有粘液分泌。间质常有明显的纤维化。低分化者较多见，腺腔不明显呈筛状或实体状。电镜下，癌细胞胞浆内可见较丰富的粗面内质网、分泌颗粒及空泡，高尔基复合体亦较发达。细支气管肺泡癌(bronchioalvolar carcinoma)是肺腺癌的一个主要亚型。此型腺癌肉眼上呈弥漫型、多结节状及周围型三种分布形态，镜下特点是癌组织中肺泡间隔大多保存完整，肺泡、肺泡管及细支气管扩张，内壁衬以单层或多层柱状癌细胞，形成腺样结构，并常见乳头形成。电镜观察可见癌细胞有二种形态，一种具有 II 型肺泡上皮细胞特点，胞浆中含板层小体，另一种具有细支气管无纤毛分泌细胞

(即 Clara 细胞)特点。

(4)大细胞癌:肺大细胞癌属于未分化癌,恶性度高,癌生长迅速,早期发生转移,确诊后极少存活一年以上。病理改变:癌组织不形成表皮样或腺样结构。癌细胞大,胞浆丰富(彩图 7-6),有的表现为胞浆空亮的透明细胞(透明细胞癌),也有的癌细胞在超微结构及免疫组化反应上显示神经内分泌特性(大细胞神经内分泌癌)。

(5)腺鳞癌:此型肺癌含有腺癌细胞及鳞癌细胞二种成分,属于混合性癌。现认为此型肺癌发生自支气管上皮的具多向分化潜能的干细胞。故有上述二类癌细胞的表型。

(6)多形性肉瘤样癌:此型为近年 WHO 新列出的一种肺癌分类,癌分化不成熟,恶性度高,有多形性、梭形细胞性、巨细胞癌及癌肉瘤等多种亚型。

扩散途径

1. 直接蔓延 中央型肺癌常直接侵及纵隔、心包及周围血管,或沿支气管向同侧甚至对侧肺组织蔓延。周围型肺癌可直接侵犯胸膜,在胸壁生长。

2. 转移 肺癌沿淋巴道转移时首先转移至肺门淋巴结,再扩散至纵隔、锁骨上、腋窝和颈部淋巴结。周围型肺癌时癌细胞可到达胸膜下淋巴丛,在胸膜下形成实体性癌条索并引起胸膜腔的血性渗出液(癌性胸膜炎)。血行转移常见于肝、脑、肾上腺、骨及肾等处。

临床病理联系

肺癌早期因症状不明易被忽视。患者可有咳嗽、咯痰带血及胸痛等症状,其中咯血是最易引起注意而就医的症状。癌肿块压迫或阻塞支气管可引起远端肺组织的化脓性炎、脓肿形成(阻塞性肺脓肿)。癌组织侵及胸膜引起癌性胸膜炎、积液。侵犯纵隔内压迫上腔静脉引起面颈部浮肿及颈、胸部静脉曲张(上腔静脉综合征)。肺尖部肺癌易侵犯交感神经引起病侧眼睑下垂、瞳孔缩小和胸壁皮肤无汗等交感神经麻痹综合征(Horner 综合征)。有异位内分泌作用的肺癌,尤其是小细胞肺癌可因 5-羟色胺分泌过多而引起类癌综合征,表现为支气管痉挛、阵发性心动过速、水样腹泻及皮肤潮红等。

三早(早期发现、早期诊断、早期治疗)对于治疗肺癌至关重要。对于 40 岁以上的成人,有长期吸烟史并有咳嗽、痰中带血、气急和胸痛等症状必须提高警惕及时进行 X 线、痰涂片细胞学和纤维支气管镜活检组织病理学检查,以期能做出早期诊断。最好对地区人群作定期普查,必要时作上述检查。

第七节 胸膜疾病

一、胸膜炎

多种原因可引起胸膜炎症,可分为感染性的(细菌、霉菌、结核等)和非感染性的(类风湿、淀粉样变、子宫内膜异位症等)胸膜炎;也可分为原发性(结核性)和继发性(如胸壁贯通伤后血肿形成)胸膜炎;按炎症渗出性质还可分为渗出性胸膜炎、化脓性胸膜炎及干性胸膜炎等。此外,肺的炎症性疾病也可蔓延至胸膜而引起胸膜炎。胸膜炎时的渗出物经过治疗可完全吸收而痊愈,如不能完全吸收时,则纤维化而留下胸膜粘连,影响呼吸功能。

下面仅就按炎症渗出性质的胸膜炎作以简介。

1. 渗出性胸膜炎 又称湿性胸膜炎,表现为胸腔内有多量淡黄色渗出液潴留。渗出液增多可引起呼吸困难。在结核病初感染后及肺炎时可发生此类渗出性胸膜炎。另外,在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫病时可作为全身性浆膜炎的一部分出现。

2. 化脓性胸膜炎及脓胸 此种胸膜炎属于渗出性胸膜炎中的一型。常继发于肺炎球菌、化脓菌引起的肺炎。胸腔内有黄绿色脓性渗出液潴留。肺结核空洞破裂时也可引起结核性脓胸。

3. 干性胸膜炎 此种胸膜炎时胸膜出现纤维素渗出而少伴有浆液渗出,附着于胸膜表面的纤维素性渗出物呈绒毛状,晚期可发生胸膜壁层和脏层的粘连及机化,引起胸膜肥厚。患者出现胸、肋疼痛及摩擦音。其发生原因同湿性胸膜炎。

二、胸腔积液

胸腔积液(hydrothorax)即胸腔有液体潴留,潴留的液体称胸水。积存的液体可为渗出液,即湿性胸膜炎时渗出到胸腔内的炎性渗出液。胸腔积液也可为非炎性漏出液。漏出性积液常见于心力衰竭及肾疾病等时,也可因肿瘤压迫引起局部淋巴回流障碍或阻塞上腔静脉及奇静脉所致。肺癌累及胸膜引起胸腔积液时可为血性,在此种血性胸水中可检出癌细胞。肺结核及肺梗死时有时也可发生胸腔血性积液。

三、胸膜间皮瘤

胸膜间皮瘤(pleural mesothelioma)来源于胸膜间皮的原发性肿瘤。胸膜的正常组织学结构包括覆盖其表面的间皮细胞和位于其下的结缔组织层二种成分。故来自胸膜的胸膜间皮瘤也由两个部分即呈上皮样排列的间皮细胞和间叶性纤维组织所组成。本瘤有良性及恶性二种,恶性者较为常见。其发病率远较肺癌低,二者之比约为1:1000。已知长期吸入石棉粉尘可发生恶性胸膜间皮瘤。

类型及病理变化

1. 良性局限性胸膜间皮瘤 少见,为由胸膜脏层发生的孤立性肿瘤,又称胸膜孤立性纤维性肿瘤。肉眼观,为有包膜的圆形肿块,质硬有弹性。有的有蒂与胸膜相连。生长缓慢,不转移,易于手术切除。组织学结构似纤维瘤,由无一定排列结构的纤维组织组成。

2. 恶性弥漫性间皮瘤 多见于中年以上男性患者,常与石棉肺伴发或有接触石棉粉尘历史。临床有胸痛及胸腔积液。肿瘤长入肺内常继发感染,患侧肺受压可发生肺萎陷。肉眼观,全部脏、壁层都可受累,呈胼胝样或结节状弥漫性增厚,有时也波及到膈肌。组织学上构象多样,可由梭形细胞和胶原纤维构成的似纤维肉瘤的组织内见有上皮样细胞团,并可形成管状或乳头状结构。有时瘤组织中仅存在上二种不同成分中的一种。故按本瘤的组织学成分构成可分为腺管乳头状型、肉瘤样型及混合型。

(王思华 邱雪杉)

主要参考文献

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease 6th ed. Philadelphia: WB Saunder Company, 1999. 697-752.
2. 赫明昌. 呼吸系统疾病. 见董郡主编. 病理学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 364-427.
3. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 1995, 8:2129.
4. Wright JL, Cagle P, Churg A, et al. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146:240.
5. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic consideration. *Am J Clin Pathol*, 1998, 109:101
6. Wright JL. Emphysema: concepts under change - a pathologist's perspective. *Mod Pathol* 1995, 8: 873.
7. 全国肺心病病理协作组. 662例慢性肺源性心脏病尸检病理分析. *中华病理学杂志*, 1990, 19:22-25.
8. El-Torky M, Zeky F, Hall JC, et al. Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases. *Cancer*, 1990, 65:2361.
9. Wagner GR. Asbestosis and silicosis. *Lancet*, 1997, 349:1311-1315.
10. Pathamanathan R, Prasad U, Chandrika G, et al. Undifferentiated and nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Am J Pathol*, 1995, 146:1355-1367.

第八章 消化系统疾病

胃肠疾病	自身免疫性肝炎
胃炎	代谢性疾病
消化性溃疡	肝硬化
阑尾炎	原发性肝癌
炎症性肠病	胆石症
消化道肿瘤	胆管炎和胆囊炎
肝胆疾病	胆道肿瘤
病毒性肝炎	胰腺疾病
酒精性肝病	胰腺炎
药物及中毒性肝损伤	胰腺癌

消化系统由消化管(口腔、食管、胃、肠及肛门)和消化腺(涎腺、肝、胰及消化管的粘膜腺体)组成,司消化、吸收、排泄与解毒(如肝脏)和内分泌等功能。消化系统是体内易于发生疾病的部位,各系统疾病中以胃肠道疾病最多。食管癌、胃癌、肝癌和结肠直肠癌是我国常见的恶性肿瘤。此外外科急腹症中的阑尾炎、胆囊炎、胆石症、急性胰腺炎等也是消化系统的常见病。我国对上述疾病的防治研究工作已取得了很大进展。如对食管癌的防治和病因研究;胃癌、肝癌的早期诊断,早期治疗均取得了显著的成就。

第一节 胃肠疾病

一、胃 炎

胃炎(gastritis)是胃粘膜的炎症性病变。可分为急性胃炎和慢性胃炎。急性胃炎以嗜中性粒细胞浸润为病变特征,而慢性胃炎则以淋巴细胞和浆细胞浸润为特征,同时又伴有肠上皮化生和胃粘膜腺体的萎缩。胃炎的诊断存在两种相反的情况,一方面仅根据病人主诉有上腹不适而没有明确胃炎证据的情况下,医生就轻易地诊断为“胃炎”,另一方面慢性胃炎病人绝大多数无症状而没有得到及时的诊断和治疗。

胃炎的发生是由于正常胃粘膜的保护屏障和屏障破坏因素的平衡受到破坏而发生(详见后述)。急性胃炎常有明确的病因,慢性胃炎的病因及发病机制较复杂,许多细节还不清楚,其病理变化多样。

(一) 急性胃炎

急性胃炎原因很多,如过量服用非固醇类抗炎药(特别是阿司匹林)、过度饮酒、重度吸烟、抗癌药应用、尿毒症(uremia)、全身性感染、应激性反应(如创伤、烧伤、外科手术等)、缺血、休克、服强酸强碱(如自杀)、胃部辐射或冻伤、安置胃管等引起的机械性损伤、胃远端切除后含胆汁的十二指肠液反流对残胃的损伤等。有些急性胃炎原因不明,称特发性胃炎(idiopathic gastritis)。习惯上根据不同病因不同病理变化,急性胃炎分以下四种类型。

1. 急性刺激性胃炎(acute irritated gastritis) 主要因暴饮暴食所致,胃粘膜充血、水肿,有时糜烂(erosion)。常有胃粘液分泌亢进,故有急性卡他性胃炎之称(acute catarrhal gastritis)。胃粘膜糜烂是指胃粘膜表面上皮坏死脱落,导致粘膜表面缺损,与胃溃疡时较深的缺损不同。胃粘膜糜烂一般都伴有急性炎细胞浸润和脓性纤维素性渗出物形成。

2. 急性出血性胃炎(acute hemorrhagic gastritis) 严重的刺激性胃炎可合并胃粘膜出血和轻度的坏死。本病的发生主要与服用某些非固醇类抗炎药物如水杨酸制剂和过量饮酒有关。同时有糜烂和出血的急性胃炎有文献称之为急性糜烂性胃炎(acute erosive gastritis)。

3. 腐蚀性胃炎(corrosive gastritis) 由于咽下强酸、强碱或其它腐蚀性化学物引起。胃粘膜坏死、溶解,病变多较严重。可累及深层组织甚至穿孔。

4. 急性感染性胃炎(acute infective gastritis) 少见,可由金黄色葡萄球菌、链球菌或大肠杆菌等化脓菌经血道(败血症或脓毒血症)或胃外伤直接感染,可引起急性蜂窝织性胃炎(acute phlegmonous gastritis)。

(二) 慢性胃炎

病因和发病机制

主要的致病原因为:①幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)慢性感染;②长期的慢性刺激,如急性胃炎多次发作、喜烫食或刺激性食物、长期过度饮酒、吸烟和滥用非类固醇类抗炎药等;③自身免疫(如恶性贫血, pernicious anemia);④含胆汁的十二指肠液反流对胃粘膜损伤,特别是胃窦切除的病人的残胃等。

HP是一种 $3.5 \times 0.5 \mu\text{m}$ 大小的微弯曲棒状的革兰氏阴性杆菌,用Giemsa染色或银染色可显示。存在于多数慢性胃炎病人的胃型上皮表面和腺体内的粘液层中(彩图8-1)。HP通过其产生的粘附素(adhesin)粘附到胃上皮细胞表面,分泌尿素酶(urease)、细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein, CagA)和细胞空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)及其他一些物质而致病。尿素酶能水解尿素,生成氨和二氧化碳,氨能在HP周围形成一层“氨云”,以抵御胃酸对细菌的杀灭作用。CagA基因编码120~140KD的蛋白质,其致病作用尚未完全明确,但与十二指肠溃疡密切相关。VacA基因编码87KD的蛋白质,它能使细胞产生空泡变性。HP的感染率存在明显的地区差异,并与经济条件和生活习惯有关。发达国家健康人群HP的携带率一般低于30%。我国50%~70%的儿童和成人有HP感染。在慢性胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡胃镜检查HP的检出率分别为63.6%、71.9%和近100.0%。因此认为HP感染与慢性胃炎、消化性溃疡密切相关,与胃

癌和胃恶性淋巴瘤的发生可能也有一定关系。

类型和病理变化

慢性胃炎一般分慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、疣状胃炎和肥厚性胃炎。

1. 慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG) 慢性浅表性胃炎是胃粘膜活检中最常见的疾患之一,国内胃镜检出率可达20%~40%。病变以胃窦部为常见,多灶性或弥漫性。胃镜可见粘膜充血、水肿,呈深红色,表面有灰白色或灰黄色分泌物,有时可见散在糜烂和出血。镜下,病变以粘膜浅层炎细胞浸润及固有腺体保持完整为特点。浸润的炎细胞主要为淋巴细胞和浆细胞。急性期可见粘膜浅层的水肿、出血、嗜中性粒细胞浸润和糜烂。炎症一般累及固有膜浅层,严重者可达深层。根据炎细胞的浸润深度可分三级。轻度者仅累及粘膜浅1/3层,中度者为1/3~2/3,重度者则超过2/3。

2. 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG) 慢性萎缩性胃炎一般由慢性浅表性胃炎发展而来,多见于中年以上患者。病变也以胃窦部最常见。

胃镜下及大体可见胃粘膜薄而平滑,皱襞变平或消失,表面呈细颗粒状。粘膜由正常的橘红色变为灰白或灰黄。粘膜下血管分支清晰可见,有时可见出血和糜烂。镜下主要改变为:①炎症累及粘膜全层,浸润的炎细胞主要为淋巴细胞和浆细胞,并常有淋巴滤泡形成;②胃粘膜固有腺体萎缩,腺体变小并有囊状扩张(图8-1)。根据腺体萎缩的程度,慢性萎缩性胃炎分轻、中、重三级。轻度指固有腺体1/3萎缩,如2/3以上腺体萎缩则为重度,介于两者之间者为中度;③腺上皮化生,可见肠上皮化生(intestinal metaplasia)和假幽门腺化生(pseudopyloric metaplasia)。以肠上皮化生为常见。肠上皮化生是指病变区胃粘膜上皮被肠型腺上皮替代,出现吸收细胞、杯状细胞及潘氏(Paneth)细胞(彩图1-2,图8-2),有时还可见粘膜表面形成绒毛状结构;④活动期可见固有膜水肿,粘膜糜烂,嗜中性粒细胞浸润和腺体的增生。

肠上皮化生可分为完全型化生和不完全型化生。完全型化生又称Ⅰ型化生,属小肠型化生。不完全型化生又称Ⅱ型化生,又可分胃型化生(Ⅱa型)和结肠型化生(Ⅱb型)。完全型化生与小肠上皮相似,含有吸收细胞、杯状细胞和潘氏细胞。吸收细胞管腔面可见纹状缘(striated border),杯状细胞分泌唾液酸粘液;Ⅱa型不完全化生的柱状细胞象胃的隐窝(crypt)上皮细胞,分泌中性粘液,杯状细胞分泌唾液酸粘液。Ⅱb型不完全化生的柱状细胞分泌硫酸粘液,杯状细胞分泌唾液酸粘液。一般认为Ⅱb型(结肠型)化生与胃癌的关系较密切。肠上皮化生随年龄的增长而增多。

假幽门腺化生常与肠上皮化生伴随出现,系指胃体和胃底部腺体中的壁细胞和主细胞消失并被



图8-1 慢性萎缩性胃炎
幽门腺大部分萎缩消失,胃小凹延长,有潴留性小囊形成,腺上皮中杂有不少杯状细胞(肠上皮化生),固有膜内有不少慢性炎细胞浸润

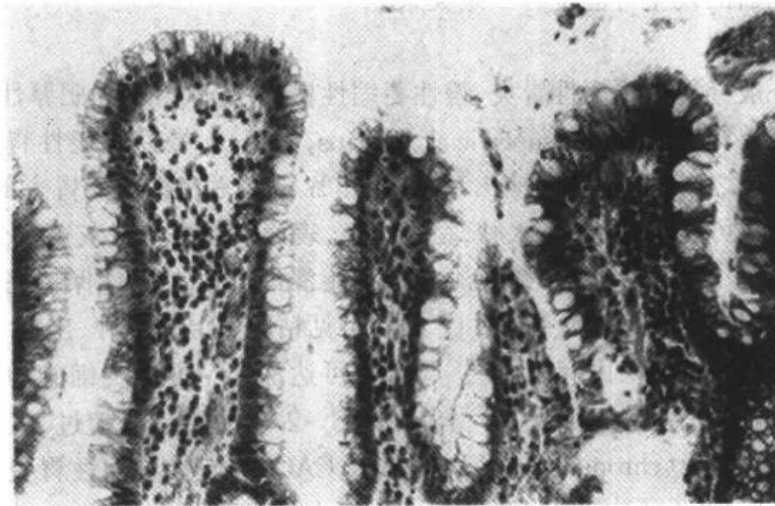


图 8-2 胃粘膜肠上皮化生
胃粘膜上皮出现多量充满粘液的杯状细胞

类似幽门腺的粘液分泌细胞所取代。

慢性萎缩性胃炎分 A、B、C 三型。A 型胃炎罕见,又称自身免疫性胃炎,常伴有恶性贫血。B 型胃炎最常见,又称单纯性萎缩性胃炎。A、B 两型胃炎的镜下改变基本相同,其他区别见表 8-1。C 型胃炎多由化学物质刺激引起,最常见为反流的胆汁。形态学上与上述萎缩性胃炎改变不同。其特点是腺窝上皮增生、粘膜充血水肿、固有膜平滑肌增多、炎症不明显、腺体呈囊状扩张、变形或萎缩。

表 8-1 A 型和 B 型胃炎比较表

	A 型	B 型
病因与发病机制	自身免疫	HP 感染(60%~70%)
病变部位	胃体部或胃底部弥漫性分布	胃窦部多灶性分布
抗内因子抗体抗壁细胞抗体(胃液和血清)	阳性	阴性
血清胃泌素水平	高	低
胃内分泌细胞 G 细胞的增生	有	无
血清中自身抗体	阳性(>90%)	无
胃酸分泌	明显降低	中度降低或正常
血清 Vit B12 水平	降低	正常
恶性贫血	常有	无
伴发消化性溃疡	无	高

3. 疣状胃炎(gastritis verrucosa):为胃粘膜表面有很多结节状、痘疹状突起的一种慢性胃炎。多位于胃窦部,突起可为圆形或卵圆形或不规则状,直径约 0.5~1.0cm,高约 0.2cm,中心每有凹陷,形如痘疹。病变活动期镜下可见隆起的中央因上皮变性、坏死和脱落而发生糜烂、凹陷,并伴有急性炎性渗出物覆盖其表面。病变修复时,可见上皮再生或伴有非典型增生。本病原因不明,国内报告在胃切除标本中的检出率可达 7.7%。

4. 肥厚性胃炎 肥厚性胃炎(hypertrophic gastritis)又称 Menetrier 病。病变常发生于胃底和胃体,粘膜层增厚,皱襞肥大加深似脑回(图 8-3)。镜下,粘膜粘液分泌细胞数目增多,粘液分泌增加。腺体增生肥大变长,有时穿过粘膜肌层。粘膜固有层炎细胞浸润不明显。患者常有胃酸低下及因丢失大量含蛋白的胃液引起的低蛋白血症。

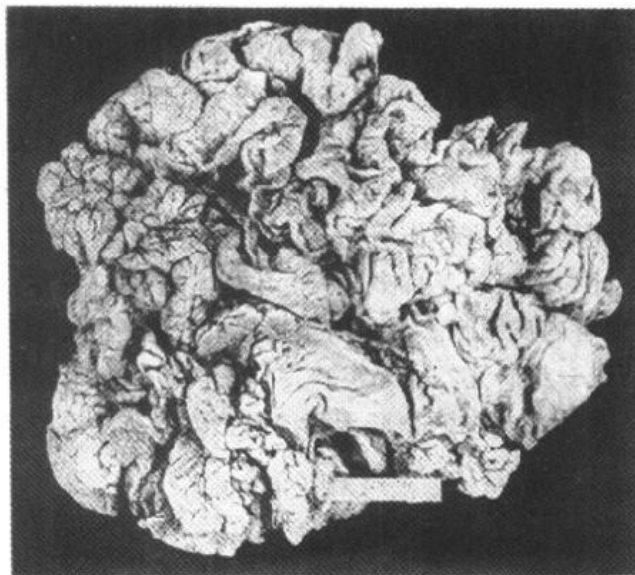


图 8-3 慢性肥厚性胃炎
胃粘膜肥厚,皱襞加深变宽似脑回状

二、消化性溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer)又称慢性消化性溃疡(chronic peptic ulcer)或称消化性溃疡病(peptic ulcer disease)。是一种常见病,多见于成年人。临床上,患者有周期性上腹部疼痛、返酸、嗝气等症状,易反复发作,呈慢性经过。病理学上,以胃或十二指肠粘膜形成慢性溃疡为主要病变。十二指肠溃疡较胃溃疡多见,前者占 70%,后者仅占 25%,两者并存的复合性溃疡约占 5%。消化性溃疡也可见于化生的具有产酸能力的胃型上皮,如 Barrett 食管和小肠的 Meckel 憩室。

病因及发病机制

胃、十二指肠溃疡病的病因与发病机制虽然还未完全阐明,但目前认为胃粘膜防御屏障的破坏是粘膜组织被胃酸和胃蛋白酶消化而形成溃疡的主要原因。HP 感染、胃液的消化作用和神经内分泌功能失调等均与防御屏障的破坏有关。尤其是 HP 引发的慢性胃炎进一步发展可导致消化性溃疡的产生。

胃粘膜的防御屏障功能包括:①正常情况下,胃、十二指肠粘膜表面上皮分泌的粘液和碳酸氢盐覆盖于粘膜表面,形成有缓冲作用的表面微环境,以避免或减少胃液直接接触粘膜;②胃酸和胃蛋白酶是从腺体通过隐窝(crypt)以喷射的方式排放到胃的,而不直接与表面上皮接触;③粘膜表面上皮具有快速再生能力,更新时间约为 1~3 天,从而保证粘膜表面的完整性;④粘膜内旺盛的血液循环可及时的中和从胃腔回流的氢离子,保持粘膜微环境的稳定;⑤粘膜合成的前列腺素有利于维持粘膜内良好的血循环。胃液的消化作

用与粘膜屏障功能在正常时处于动态平衡,一旦这种平衡破坏就可引起粘膜损伤而导致溃疡形成(图 8-4)。

HP 感染破坏胃粘膜防御屏障的可能机制有:①可分泌能催化游离氨产生的尿素酶、裂解胃粘膜糖蛋白的蛋白酶、能破坏粘膜表面上皮细胞脂质膜的磷酸酯酶,以及有生物活性的白细胞三烯和二十烷等,使得胃酸直接接触上皮并进入粘膜内;②HP 能趋化多量嗜中性粒细胞,后者释放髓过氧化酶而产生次氯酸,在氨的存在下可合成一氯化氨。次氯酸和一氯化氨均可破坏粘膜上皮细胞;③HP 可释放一种细菌型血小板激活因子,可促进表面毛细血管内血栓形成而导致血管阻塞,粘膜缺血;④HP 还可产生脂多糖等趋化因子,使慢性炎症粘膜更易为胃酸破坏;⑤HP 可促进胃粘膜 G 细胞增生和胃泌素(gastrin)分泌的作用,而使胃酸分泌增加。这种作用 CagA⁺ 菌株比 CagA⁻ 菌株的作用更强。95% 的十二指肠溃疡病人的 HP 为 CagA⁺ 菌株。从上述资料看,HP 破坏的主要靶点是粘膜上皮细胞和固有膜内的血管内皮细胞。但为何全世界 HP 感染的人群中仅有 10%~20% 的个体发生溃疡病,尚待进一步研究。体外实验发现 HP 易于粘附到表达 O 型血抗原的细胞,这是否与 O 型血人群胃溃疡发病率高于其他血型人群有关有待进一步确认。

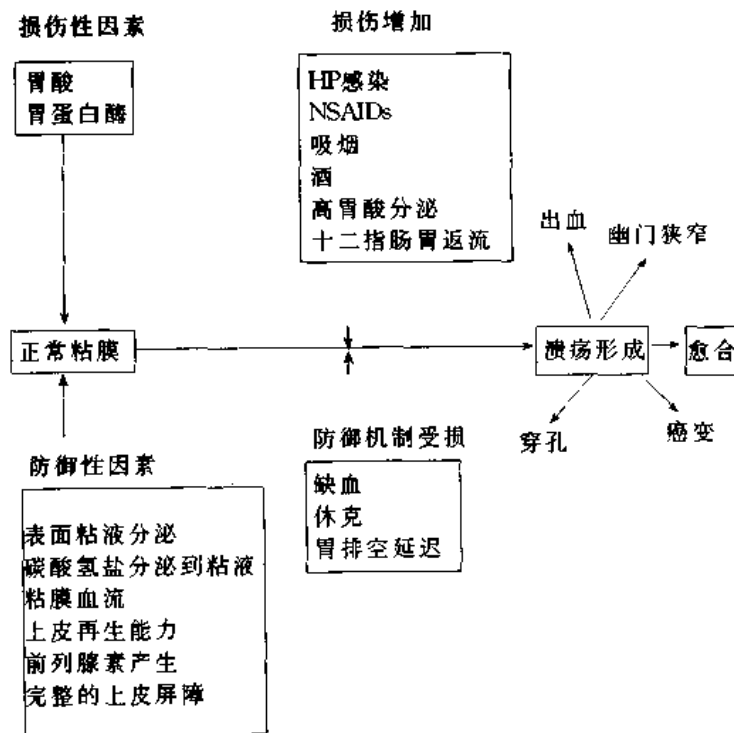


图 8-4 消化性溃疡的形成机制
NSAIDs: 非类固醇类抗炎药

其他因素包括:①长期服用非类固醇类抗炎药如阿司匹林等,除直接刺激胃粘膜外还可抑制粘膜前列腺素的合成,影响粘膜血循环;②吸烟也可损害粘膜血液循环等;③胃酸分泌的增加,如长期精神紧张可使胃酸分泌增多等均有利于溃疡的形成。又如高钙血症能刺激胃泌素产生而使胃酸分泌增高,这可能是慢性肾功能衰竭和甲状旁腺功能亢进患者易发生十二指肠溃疡的原因。Zollinger-Ellison 综合征患者,由于其胃泌素瘤(gastrino-

ma)分泌大量的胃泌素,可使胃酸分泌达到正常时的10~20倍,引起胃、十二指肠,甚至空肠的多发性溃疡(图8-4)。

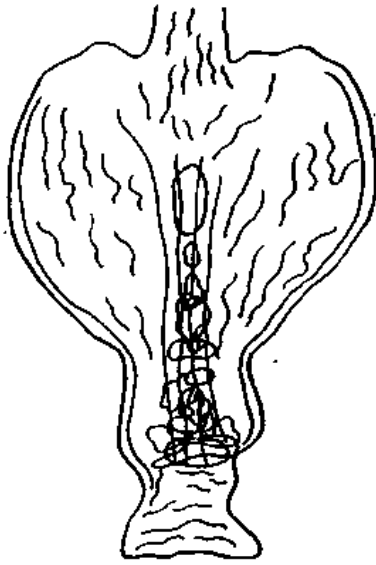


图8-5 慢性胃溃疡好发部位示意图

病理变化

胃溃疡多位于胃小弯近幽门部(图8-5)。溃疡通常圆形或椭圆形。多为一个,偶可有两个以上,直径多在2cm以内(图8-6)。溃疡边缘整齐,底部平坦,深浅不一。较浅者仅累及粘膜下层,深者可深达肌层或浆膜层。溃疡于贲门侧较深,作潜掘状,在幽门侧较浅,呈阶梯状(图8-7)。因此,切面呈典型的斜漏斗状。溃疡周边粘膜皱襞常向溃疡处集中,似轮辐状。

镜下,慢性溃疡底部从表层到深层可分为四层:①渗出层:最表层有少量炎性渗出物(嗜中性粒细胞、纤维素等)覆盖;②坏死层:主要由坏死的细胞碎片组成;③新鲜的肉芽组织层和④陈旧的肉芽组织——瘢痕层(图8-8)。疤痕层内的中小动脉常呈增殖性动脉内膜炎,管壁增厚,管腔狭窄,常有血栓形成。这种血管改变可防止血管溃破、出血,但也可使局部血供不良,不利于

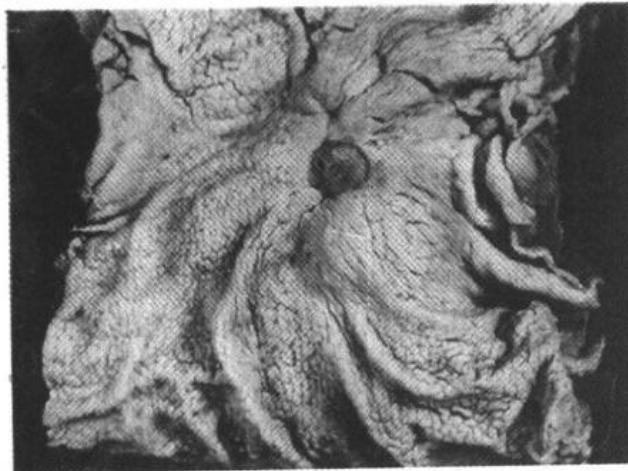


图8-6 慢性胃溃疡
在胃小弯近幽门部有一直径约1cm的溃疡,边缘整齐,底部平坦,溃疡底部见一动脉裂口

组织再生和溃疡的修复。所以慢性溃疡一般难以愈合。另外溃疡底部神经细胞及神经纤维常发生变性和断裂,有时断端神经纤维呈小球状增生(创伤性神经纤维瘤),这可能与溃疡病疼痛有关。溃疡边缘可见粘膜肌层和肌层的粘连或愈着,常有慢性胃炎活动期的改变和肠化生。

十二指肠溃疡多发生于十二指肠球部前壁或后壁。溃疡一般较小,直径多在1cm以内,其形态特点与胃溃疡相似。

结局和并发症

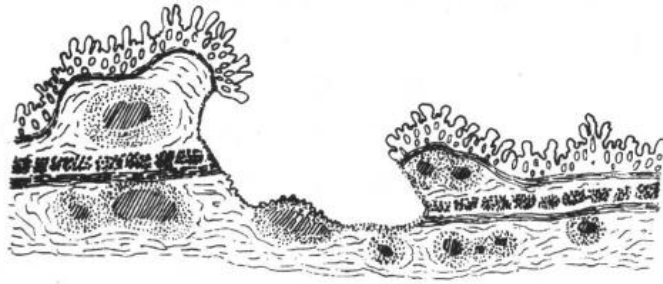


图 8-7 慢性胃溃疡模式图
溃疡略似斜置漏斗状,深达肌层

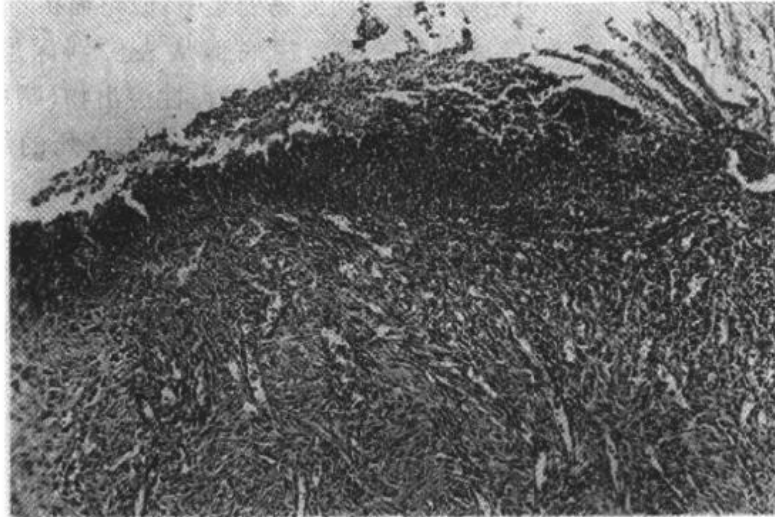


图 8-8 慢性胃溃疡底部
表层为炎性渗出物,其下方为坏死物,再下为肉芽组织和瘢痕组织

多数溃疡通过适当治疗和调理可以愈合,部分病人可出现并发症。

1. 愈合(healing) 渗出物和坏死组织逐渐被吸收、排出,溃疡由肉芽组织增生填满,周围粘膜上皮再生、覆盖创面而愈合。

2. 出血(hemorrhage) 约有三分之一的病人发生出血。溃疡底部的毛细血管破裂而引起少量出血在实验室检查可示大便潜血阳性。少数病人可因较大血管被侵蚀破裂可致大出血。临床上可出现呕血(hematemesis)及黑便(melena),严重时因失血性休克而危及生命。

3. 穿孔(perforation) 约见于5%的病人。穿孔后胃或十二指肠内容物流入腹腔,可引起急性弥漫性腹膜炎,患者剧烈腹痛,严重者可发生休克。位于后壁的溃疡如穿透较慢,穿孔前已与邻近器官如肝、胰等粘连,称为穿透性溃疡,可形成局限性腹膜炎。

4. 幽门狭窄(pyloric stenosis) 约见于2%~3%的患者。多因位于幽门管的溃疡充血、水肿,或炎症刺激引起的幽门括约肌痉挛,以及溃疡处疤痕收缩而造成。临床上可出现胃内容物潴留、反复呕吐、水和电解质失衡等。

5. 癌变(malignant transformation) 胃溃疡癌变率约1%,十二指肠溃疡几乎不发生癌变。

临床病理联系

上腹痛、返酸、暖气是溃疡病的常见症状。上腹部出现周期性疼痛是溃疡病的主要临床表现。胃溃疡的疼痛出现在餐后半至两小时之内,下次餐前消失。十二指肠溃疡患者在餐后3~4小时,即胃排空时发生疼痛,进餐后缓解,即所谓“空腹痛”。

三、阑尾炎

阑尾炎(appendicitis)是一种常见病。临床上主要表现为右下腹部疼痛、体温升高、呕吐和嗜中性粒细胞增多等。根据病程分急性和慢性两种。

病因和发病机制

细菌感染和阑尾腔的阻塞是阑尾炎发病的两个主要因素。阑尾是一条细长的盲管,管腔狭小,易滞留来自肠腔的粪便及细菌。阑尾壁富有特殊的神经结构如肌神经丛等,并且阑尾根部有类似括约肌的结构,故受刺激时易于收缩使管腔更为狭窄。阑尾炎因细菌感染引起,但无特定的病原菌。在阑尾粘膜发生损害之后,腔内细菌侵入阑尾壁而引起阑尾炎。有50%~80%的阑尾炎病例伴有阑尾腔阻塞。阑尾腔可因粪石、寄生虫等造成机械性阻塞,也可因各种刺激引起阑尾挛缩,致使阑尾壁的血液循环障碍造成粘膜损害,有利于细菌感染而引起阑尾炎。

病理变化

1. 急性化脓性阑尾炎 有三种主要类型:

(1)急性单纯性阑尾炎(acute simple appendicitis):病变以阑尾粘膜或粘膜下层较重。阑尾轻度肿胀、浆膜面充血、失去正常光泽。粘膜上皮可见一个或多个缺损,并有嗜中性粒细胞浸润和纤维素渗出(图8-9)。粘膜下各层有炎性水肿。

(2)急性蜂窝织性阑尾炎(acute phlegmonous appendicitis):或称急性化脓性阑尾炎,



图8-9 急性单纯性阑尾炎
阑尾隐窝处粘膜上皮坏死脱落,该处有大量嗜中性粒细胞浸润

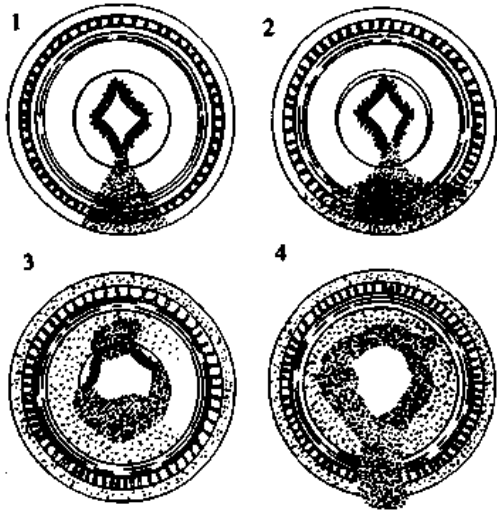


图 8-10 急性蜂窝织性阑尾炎的发展过程模式图
图中点状区示炎细胞浸润

常由单纯性阑尾炎发展而来。阑尾显著肿胀，浆膜高度充血，表面覆以纤维素性渗出物。镜下，可见炎性病变呈扇面形由表浅层向深层扩展，直达肌层及浆膜层(图 8-10, 彩图 4-4)。阑尾壁各层皆为大量嗜中性粒细胞弥漫浸润，并有炎性水肿及纤维素渗出。阑尾浆膜面为渗出的纤维素和嗜中性粒细胞组成的薄膜所覆盖，即有阑尾周围炎及局限性腹膜炎表现。

(3)急性坏疽性阑尾炎(acute gangrenous appendicitis):是一种重型的阑尾炎。阑尾因内腔阻塞、积液、腔内压力增高及阑尾系膜静脉受炎症波及而发生血栓性静脉炎等,均可引起阑尾壁血液循环障碍,以至阑尾发生坏死。此时,阑尾呈暗红色或黑色,常导致穿孔,引起弥漫性腹膜炎或阑尾周围脓肿。

结局和并发症

急性阑尾炎经过外科治疗,预后良好。只有少数病例因治疗不及时或机体抵抗力过低,出现并发症或转变为慢性阑尾炎。

并发症主要有因阑尾穿孔引起的急性弥漫性腹膜炎和阑尾周围脓肿。有时因并发阑尾系膜静脉的血栓性静脉炎,细菌或脱落的含菌血栓可循门静脉血流入肝而形成肝脓肿。如果阑尾近端发生阻塞,远端常高度膨胀,形成囊肿。其内容物可为脓液(阑尾积脓)或为粘液(阑尾粘液囊肿 mucocoele)。粘液囊肿破裂,粘液进入腹腔,可在腹膜上形成假粘液瘤(pseudomyxoma)。

2.慢性阑尾炎 多为急性阑尾炎转变而来,也可开始即呈慢性经过。主要病变为阑尾壁的不同程度纤维化及慢性炎细胞浸润等。临床上有时有右下腹疼痛。慢性阑尾炎有时也可急性发作。

四、炎症性肠病

Crohn 病和溃疡性结肠炎发生的原因均不明,且有许多共同的临床特征,如呈慢性经过,反复发作等,因此统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。IBD 可见于任何年龄,其发生可能与遗传、感染和/或宿主免疫反应异常等因素有关。

(一)Crohn 病

Crohn 病是一种病因未明的主要侵犯消化道的全身性疾病。病变主要累及回肠末端,其次为结肠、近端回肠和空肠等处。消化管的其他部位均可见病变。统计分析提示,约 40% 的病例病变仅累及小肠,30% 病变限于结肠,30% 的病例病变同时见于小肠和结肠。典型的病例病变呈节段性,故又有局限性肠炎(regional enteritis)之称。临床主要表现为腹痛、腹泻、腹部肿块、肠溃疡穿孔、肠瘘形成及肠梗阻等症状。还可出现肠外免疫性疾病,如游走性多关节炎、骶关节炎、强直性脊柱炎等,但较溃疡性结肠炎少见。本病呈慢

性经过,病程较长。经治疗后可缓解,但常复发。本病与肠结核、溃疡性结肠炎等常甚难鉴别。

病理变化

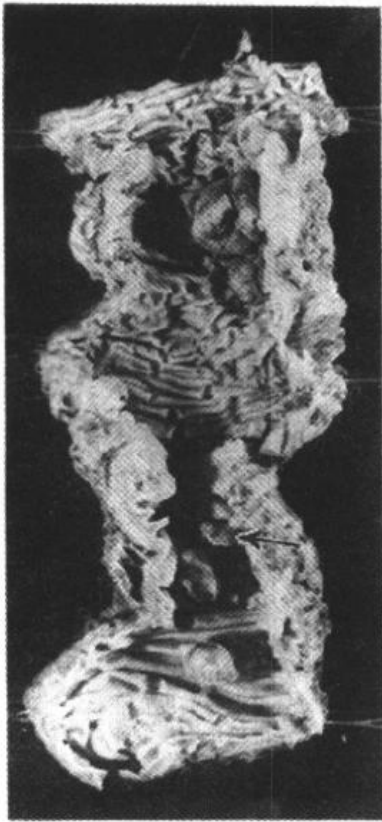


图 8-11 结肠 Crohn 病
肠壁增厚、水肿,肠粘膜
皱襞增宽,呈息肉状(↑)

肉眼观,病变常呈节段性,由正常粘膜分隔,病变处肠壁变厚、变硬,肠粘膜高度水肿,皱襞呈块状增厚如铺路石(图 8-11)。粘膜面有纵行溃疡并发展为裂隙,重者可引起肠穿孔及瘘管形成。病变肠管每因纤维化而狭窄并易与邻近肠管或腹壁粘连。肠壁可粘合成团,颇似回盲部增殖型结核。

镜下,本病的病变复杂多样,裂隙状溃疡表面覆以坏死组织,其下肠壁各层组织中可见大量淋巴细胞、单核细胞及浆细胞浸润(穿壁性炎症)。肠粘膜下层增厚、水肿,其中有多数扩张的淋巴管(图 8-12)。有的部位粘膜下淋巴组织增生并有淋巴滤泡形成。50%~70%病例在肠壁内见有上皮样细胞、多核巨细胞形成的非干酪样坏死性肉芽肿。据此可与结核性肉芽肿鉴别。慢性病例肠粘膜上皮可由不典型增生发生癌变。年龄性别匹配的对照分析发现 Crohn 病病人胃肠道癌发生率比一般人群高 5~6 倍,但要比溃疡性结肠炎低得多。

病因和发病机制

迄今不明。近年发现本病伴有免疫异常现象。在患者的血液中可测到抗结肠抗体。在病变部位用免疫荧光和酶标方法证明有这种免疫复合物存在(抗原存在于患者肠上皮细胞),并有补体 C₃ 的沉积,表明可能因发

生似 Arthus 反应而损伤肠组织,造成本病。

(二) 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)也是一种原因不明的慢性结肠炎症,可累犯结肠各段,病变偶见于回肠。本病也常伴有肠外免疫性疾病,如游走性多关节炎、葡萄膜炎、原发性硬化性胆管炎和胆管周围炎及皮肤病变等。目前多认为溃疡性结肠炎是一种自身免疫性疾病,但具体机制仍不清楚。

本病多见于中青年,男女均可发病。临床上有腹痛、腹泻和血性粘液便等症状,缓解和发作交替进行,持续数年甚至数十年。

病理变化

最初结肠粘膜充血并出现点状出血,粘膜隐窝有小脓肿形成。脓肿逐渐扩大,局部肠粘膜表层坏死脱落,形成表浅小溃疡并可累及粘膜下层。溃疡可融合扩大或相互穿通形成窦道。病变进一步发展,肠粘膜可出现大片坏死并形成大的溃疡。残存的肠粘膜充血、水肿并增生形成息肉样外观,称假息肉。假息肉细长,其蒂与体无明显区别。有时溃疡穿通肠壁引起结肠周围脓肿并继发腹膜炎。病变局部的结肠可与邻近腹腔器官发生粘连。

镜下,早期可见由于上皮细胞坏死导致的嗜中性粒细胞进入上皮细胞和腺腔内(隐窝脓肿, crypt abscess),固有膜内可见嗜中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞浸润,继而有广泛溃疡形成。溃疡底部有时可见急性血管炎,血管壁呈纤维素样坏死。溃疡边缘假息肉形成处的肠粘膜上皮可见有不典型增生。晚期病变区肠壁有大量纤维组织增生。

并发症

本病除上述可见结肠周围脓肿、腹膜炎外,在暴发型病例,结肠又因中毒丧失蠕动功能而发生麻痹性扩张,称中毒性巨结肠(toxic megacolon)。

溃疡性结肠炎可并发结、直肠癌。癌变率与病程长短和病变范围有关。病变仅限于左半结肠且间歇性发作者,癌变率低。病变广泛且病程大于10年者,患结、直肠癌的危险性是0%~3%,而病程大于20年及30年者,癌变可能性分别增加到12%~15%和50%。伴有重度非典型增生的演变为结、直肠癌的机会约为50%。

病因和发病机制

本病的病因不明,现多认为是一种自身免疫性疾病。据报导,在大约不到半数的患者血清中可查出抗自身结肠细胞抗体。这种自身抗体可与结肠组织浸液起交叉反应。这种交叉反应结果可引起肠粘膜的免疫性损伤。但也有在正常人血清中检出此类抗体的报道。总之,造成本病结肠粘膜破坏及溃疡形成的免疫学机制目前仍不清楚。

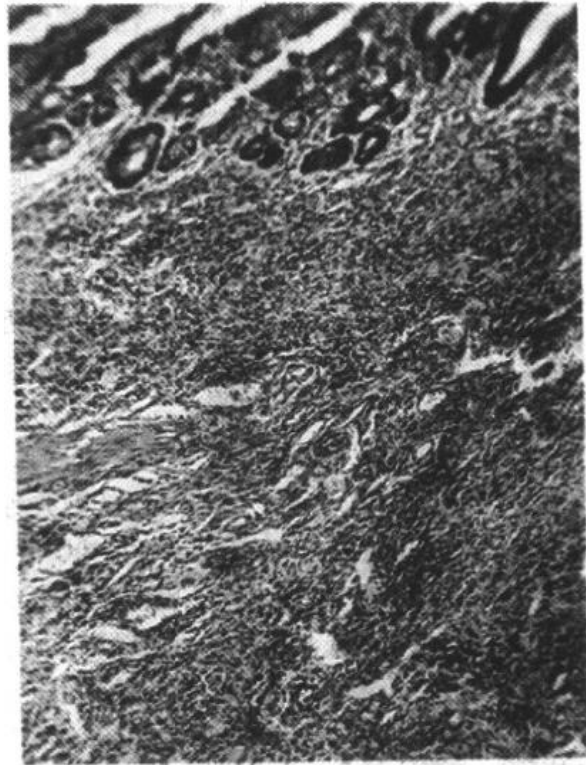


图 8-12 结肠 Crohn 病
肠粘膜下层明显增厚,淋巴管高度扩张,
有多量单核细胞及淋巴细胞浸润

五、消化道肿瘤

(一) 食管癌

食管癌(carcinoma of the esophagus)是由食管粘膜上皮或腺体发生的恶性肿瘤,是我国常见肿瘤之一。在我国华北及河南地区多发,集中于太行山区附近。患者年龄多在40岁以上,男多于女。主要症状是梗噎和吞咽困难,故祖国医学称之为“噎膈”。

病因和发病机制

饮食因素在本病的病因中较为重要,曾认为饮酒、吸烟及食用过热饮食的习惯与本病的发生有关。在我国高发区调查发现,当地某些粮食及食品中含有一定量的亚硝胺,其检出率比非高发区高。有些亚硝胺类化合物可以选择性诱发动植物食管癌。高发区居民食物常被真菌污染。用这种霉变食物能诱发大鼠前胃鳞状细胞癌。此外,也有人认为高发区地质土壤中缺钼等微量元素可能是引起食管癌的间接原因。在某些高发区肿瘤组织中常

可检测到 HPV DNA,但目前有关 HPV 感染与食管癌发生的关系还不明确。

病理变化

食管癌以食管中段最多见(50%),下段次之(30%),上段最少(20%)。可分为早期和中晚期两类。



图 8-13 食管癌
食管之中段,粘膜上见有一不规则的溃疡,边缘不整,底部不平

1. 早期癌 此期临床上尚无明显症状。钡餐检查,食管基本正常或呈管壁轻度局限性僵硬。病变局限,多为原位癌或粘膜内癌,也有一部分病例癌组织可侵犯粘膜下层,但未侵犯肌层,无淋巴结转移。如及时手术 5 年存活率在 90% 以上,预后较好。早期因症状不明显常难诊断。有可疑症状出现时,可通过食管拉网脱落细胞学检查或食管镜检查以确诊。

2. 中晚期癌 此期患者已出现临床症状,如吞咽困难等。肉眼形态可分为 4 型。

(1) 髓质型:肿瘤在食管壁内浸润性生长,使食管壁均匀增厚,管腔变窄。切面癌组织为灰白色,质地较软似脑髓组织,表面可形成浅表溃疡。

(2) 蕈伞型:肿瘤为卵圆形扁平肿块,如蘑菇状突入食管腔内。

(3) 溃疡型:肿瘤表面形成溃疡,溃疡外形不整,边缘隆起,底部凹凸不平,深达肌层(图 8-

13)。

(4) 缩窄型:癌组织在食管壁内浸润生长,累及食管全周,伴有管壁纤维组织显著增生,形成明显的环形狭窄,近端食管腔明显扩张。

镜下,组织学上有鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌及腺鳞癌等类型。其中以鳞状细胞癌最多见,约占食管癌的 90%,腺癌次之(5%~10%)。大部分腺癌的发生与 Barrett 食管有关(见注),极少数来自食管粘膜下腺体。近年偶有食管燕麦型小细胞癌的报告。

扩散

1. 直接浸润 癌组织穿透食管壁直接侵入邻近器官。食管上段癌可侵入喉部、气管和颈部软组织;中段癌多侵入支气管、肺;下段癌常侵入贲门、膈和心包等处。受浸润的器官可发生相应的合并症,如大出血、化脓性炎及脓肿、食管-支气管瘘等。侵入食管粘膜下层的癌细胞可通过淋巴管网在管壁内扩散,在远离原发灶的粘膜下形成微小转移癌灶。因此应仔细检查两侧切缘以确定手术切除范围。

2. 淋巴道转移 转移沿食管淋巴引流途径进行。上段癌常转移到食管旁、喉后、颈部及上纵隔淋巴结;中段癌多转移到食管旁及肺门淋巴结;下段癌常转移到食管旁、贲门及腹腔淋巴结,有 10% 的病例也转移到颈深和上纵隔淋巴结。

3. 血道转移 主要见于晚期患者,以转移至肝及肺为最常见。

注:Barrett 食管

由于长期胃食管返流(慢性反流性食管炎)引起食管下段粘膜的鳞状上皮被化生的腺上皮所替代称为 Barrett 食管。这种化生的腺上皮可发生消化性溃疡或通过非典型增生变成腺癌。癌变率可达 10%。

(二) 胃癌

胃癌(gastric carcinoma)是消化道最常见的恶性肿瘤之一。在亚洲、北欧、南美等地区的许多国家,胃癌的发病率和死亡率居各类肿瘤之首。在我国不少地区的恶性肿瘤死亡统计中,胃癌居第一位或第二位。胃癌好发于 40~60 岁,男女比约为 2~3:1。好发于胃窦部,尤以胃小弯侧多见(约占 75%)。临床表现为食欲不振、胃酸缺乏、贫血以及上腹肿块等。

病因和发病机制

恶性肿瘤的发生是环境和遗传因素相互作用的结果。胃癌的发生可能主要与环境因素相关。胃癌的发生有一定的地理分布特点,如日本、智利、哥伦比亚、哥斯达黎加、匈牙利等国家和中国的某些地区胃癌发病率高于美国和西欧 4~6 倍。移民调查证实,从高发区移民到低发区或从低发区移到高发区,其下一代的胃癌发生率也相应降低或升高。这些现象提示,胃癌的发生可能与各国家、民族的饮食习惯及各地区的土壤地质因素有关。如冰岛胃癌高发和日常大量摄取鱼、肉类熏制食品有关。日本胃癌的高发可能与居民食用经滑石粉处理的稻米有关。因滑石粉含有致癌作用的石棉纤维。近年,日本改变了用滑石粉处理食用稻米的习惯,其胃癌的发生率有所下降。用黄曲霉毒素污染或含亚硝酸盐食物饲喂动物也可诱发胃癌。此外,由于胃癌高发区居民生活水平的逐年提高,饮食习惯及食物成分的不断变化,如使用冰箱保存新鲜食品,减少了肉类食品熏制、盐渍及硝酸盐的摄入,使蛋白质经硝化生成的有致癌作用的亚硝胺亦大为减少。这些均构成胃癌发病率下降的因素。动物实验证明,用亚硝基胍类(nitroguanidine)化合物饲喂大鼠、小鼠和犬等动物,均可成功地诱发胃癌。如食物中不含这种亚硝基化合物,但含有二级胺及亚硝酸盐,在胃酸的作用下可变成有致癌性的亚硝基化合物。

流行病学调查提示,HP 的感染与胃癌发生可能有关,但是迄今还没有足够有说服力的证据。搞清 HP 与胃癌间的关系还有待一定的时日。

胃癌主要发生自胃腺颈部和胃小凹底部的干细胞。部分胃癌经肠上皮化生、不典型增生,癌变而形成胃癌,另一些并非经过该顺序。对胃癌发生分子机制的研究已进行了大量的工作,认为其发生也是一个多步骤的过程,是多种基因改变的累积导致最终胃癌的形成。

病理变化

按胃癌的病理变化,可分早期胃癌和进展期胃癌。

1. 早期胃癌 不论肿瘤面积大小,是否有胃周围淋巴结转移,只要病变限于粘膜层或粘膜下层者均称为早期胃癌(彩图 5-2)。早期胃癌 10% 的病例为多发性,病变范围大小不等,绝大多数直径小于 2cm,最大者直径可达 10cm。早期胃癌中,直径在 0.5cm 以下者称微小癌。0.6~1.0cm 者称小胃癌。内窥镜检查时粘膜疑癌病变处钳取活检,病理确诊为癌,而手术切除标本经节段性连续切片均未发现癌,称一点癌,也称点状癌。早期胃癌

术后5年生存率90%以上(我国报告82.2%),10年生存率75%,小胃癌及微小癌术后5年生存率100%。

早期胃癌的肉眼形态可分三种类型(图8-14)。

(1)隆起型(protruded type, I型):肿瘤从胃粘膜表面显著隆起,高出胃粘膜厚度约2倍以上或呈息肉状。

(2)表浅型(superficial type, II型):肿瘤表面较平坦,隆起不显著。此型又可细分为:①表浅隆起型(superficial elevated type, IIa型),较周围粘膜稍隆起,但不超过粘膜厚度的2倍;②表浅平坦型(superficial flat type, IIb型),与周围粘膜几乎同高;③表浅凹陷型(superficial depressed type, IIc型),又名癌性糜烂,较周围粘膜稍有凹陷,其深度不超过粘膜层。

(3)凹陷型(excavated type, III型):有溃疡形成,仍限于粘膜下层,此型最为多见。

组织学分型:以管状腺癌最多见,其次为乳头状腺癌,未分化癌最少。

早期胃癌如不及时治疗可继续扩展。扩展的方式有两种:一些癌组织在表面粘膜层和粘膜下层内扩展,不向深部浸润,预后较好;二是向深部浸润,预后较差。

2. 进展期胃癌 癌组织浸润超过粘膜下层到达肌层或更深者称进展期胃癌(advanced gastric carcinoma)。进展期胃癌预后较差,5年生存率约10%。癌组织浸润越深,预后越差。进展期胃癌的肉眼形态可分三型。

(1)息肉型或蕈伞型(polypoid or fungating type):癌组织向粘膜表面生长,呈息肉状

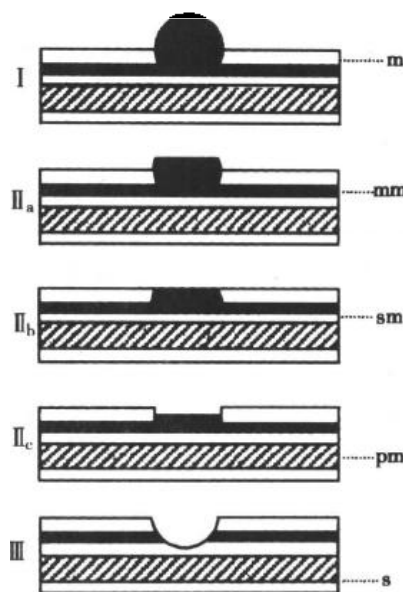


图8-14 早期胃癌各型模式图
m 粘膜;mm 粘膜肌;sm 粘膜下;
pm 肌层;s 浆膜

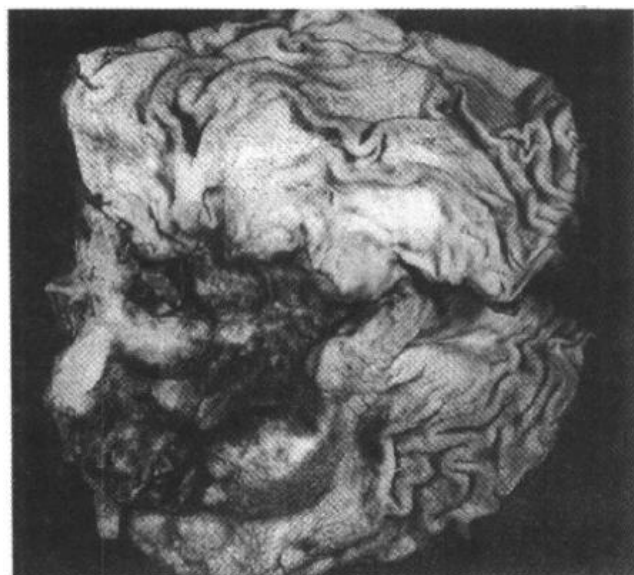


图8-15 溃疡型胃癌
肿块中央溃烂,边缘隆起,形成不规则的溃疡

或蕈状,突入胃腔内(彩图 5-4)。

(2)溃疡型(ulcerative type):部分癌组织坏死脱落,形成溃疡。溃疡一般多呈皿状,有的边缘隆起,如火山口状(图 8-15)。伴有溃疡形成的胃癌有时需与消化性溃疡鉴别(表 8-2)。

表 8-2 良性和恶性胃溃疡的肉眼鉴别

特 征	良性溃疡(胃溃疡)	恶性溃疡(溃疡型胃癌)
外形	圆或椭圆	不规则或火山喷口状
大小	直径一般<2cm	直径>2cm
深度	较深(底部低于正常粘膜)	较浅(底有时高出胃粘膜)
边缘	平整,不隆起	不规则,隆起
底部	平坦,清洁	凹凸不平,出血,坏死
周围粘膜	皱襞向溃疡集中	皱襞中断或增粗呈结节状

(3)浸润型(infiltrating type) 癌组织向胃壁内呈局限或弥漫浸润,与周围正常组织无明显边界。当弥漫浸润时致胃壁增厚、变硬、胃腔缩小,粘膜皱襞大部消失。典型的弥漫浸润型胃癌其胃的形状似皮革制成的囊袋,因而有革囊胃之称(linitis plastica)(图 8-16)。

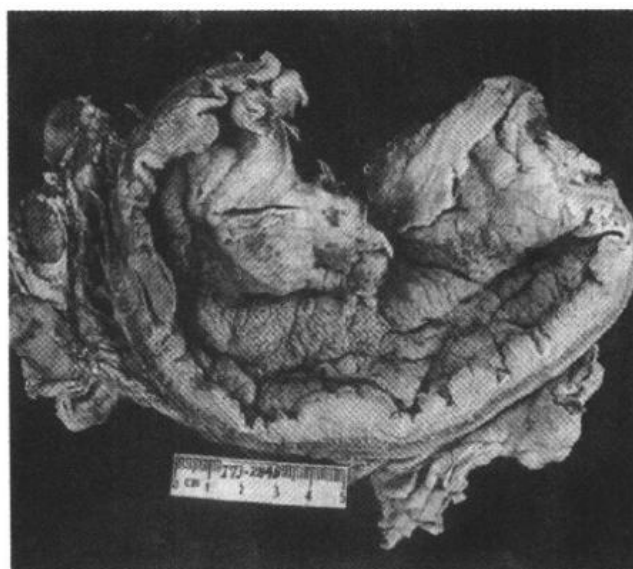


图 8-16 弥漫浸润型胃癌(革囊胃)
胃壁因癌组织的弥漫浸润而显著增厚

WHO 将胃癌的组织学类型分为乳头状腺癌、腺癌(或管状腺癌,高、中、低分化)、粘液腺癌、印戒细胞癌(彩图 5-10)和未分化癌等。Lauren 等根据胃癌的组织发生将其分为肠型胃癌和胃型(弥漫型)胃癌(表 8-3)。

扩散途径

1. 直接扩散 浸润到胃浆膜层的癌组织,可直接扩散至邻近器官和组织,如肝、胰腺及大网膜等。

2. 淋巴道转移 为胃癌转移的主要途径,首先转移到局部淋巴结,其中以胃小弯侧的胃冠状静脉旁淋巴结及幽门下淋巴结最为多见。由前者可进一步扩散到腹主动脉旁淋巴结、肝门处淋巴结而达肝内;由后者可达胰头上方及肠系膜根部淋巴结。转移到胃大弯淋巴结的癌可进一步扩散到大网膜淋巴结,癌细胞经胸导管转移到左锁骨上淋巴结(Virchow 淋巴结)有时是隐匿性胃癌病人的第一个临床症状。

表 8-3 两型胃癌的特征

特征	胃 癌 类 型	
	肠 型	胃型(弥漫型)
大体类型	息肉样,蕈状	溃疡浸润型
显微镜特征		
分化	高分化;乳头状或实心	低分化;印戒细胞
粘液产生	量少;限于腺腔,主要为唾酸粘液和硫酸粘液	大量;腺体周围间质也常明显("胶样"癌),主要为中性粘液
生长类型	膨胀性	弥漫性
伴肠化	几乎总有	较少
临床特征		
平均年龄(岁)	55	48
男/女	2:1	~1:1
术后3年生存率	43%	35%
组织发生	肠化胃粘膜上皮	无肠化胃粘膜上皮

3. 血道转移 可发生在较早期,常经门静脉转移到肝,其次是肺、骨及脑。

4. 种植性转移 胃癌特别是胃粘液癌细胞浸润至胃浆膜后,可脱落到腹腔,种植于大网膜、直肠膀胱陷窝及盆腔器官的腹膜上。常在双侧卵巢形成转移性粘液癌,称 Krukenberg 瘤。

(三) 结、直肠癌

结、直肠癌(colorectal cancer)发生率在消化道癌肿仅次于胃癌和食管癌。在我国常见恶性肿瘤死亡中,结、直肠癌患者在男性占第五位,女性占第六位,但近二十年来由于饮食结构的变化,其发病率在逐渐增加。同时,发病年龄趋向年轻化,发病部位趋向近侧结肠。

病理变化

结、直肠癌好发部位以直肠为最多(50%),其次为乙状结肠(20%),盲肠及升结肠(16%),横结肠(8%)和降结肠(6%)。约1%的病人为多中心生长,此常由多发性息肉癌变而来。

结、直肠癌也有早期和进展期之分。肿瘤限于粘膜下层,无淋巴结转移者称早期。肿瘤已累犯肠壁肌层者称进展期。进展期癌肉眼一般分四型。

1. 隆起型 也有称息肉型或蕈伞型。肿瘤呈息肉样或蕈伞状向肠腔突出,有蒂或为广基,肿瘤表面常发生坏死和溃疡(图 8-17)。

2. 溃疡型 肿瘤表面形成溃疡,溃疡形态很不规则,直径多在 2cm 以上,如肿瘤外形似火山口,中央坏死形成深溃疡,边缘呈围堤状隆起于粘膜面,称之为局限溃疡型。如肿瘤向肠壁深层浸润而形成深的溃疡,且溃疡底大,边缘为肠粘膜围绕,稍显斜坡型隆起,称

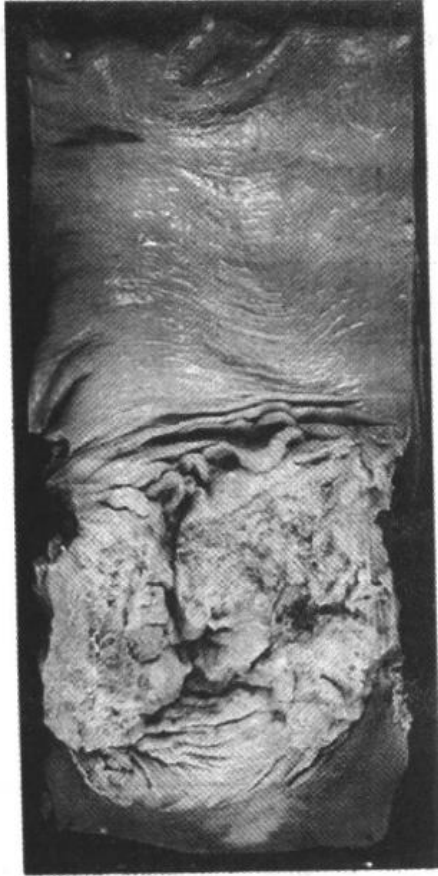


图 8-17 直肠癌(隆起型)

之为浸润溃疡型。

3. 浸润型 肿瘤向肠壁深层弥漫浸润,常累及肠管全周,使局部肠壁增厚,表面常无明显溃疡。有时肿瘤伴有纤维组织增生可使肠管管腔周径缩小,形成环形狭窄。

4. 胶样型 肿瘤外观及切面均呈半透明胶冻状。

组织学上可有多种类型的腺癌,包括乳头状腺癌、管状腺癌(图 8-18)、粘液腺癌,部分为印戒细胞癌和未分化癌。肛管部位可发生鳞状细胞癌和腺鳞癌等。

扩散蔓延

1. 局部扩散 结、直肠癌在侵入肌层前,极少有淋巴结及静脉的受累。当癌已浸润到浆膜后,可直接蔓延到邻近器官,如前列腺、膀胱、腹膜及腹后壁。

2. 淋巴道转移 结肠癌在结肠上、旁、中间和终末四组淋巴结均可有转移。直肠癌首先转移到直肠旁淋巴结,以后再扩散,侵入盆腔和肛周组织。

3. 血道转移 晚期结、直肠癌可经血行转移到肝、肺、骨等处。

4. 腹腔种植转移 当癌肿穿透肠壁浆膜后,癌细胞可脱落播散,在腹腔内形成转移,常见的部位为膀

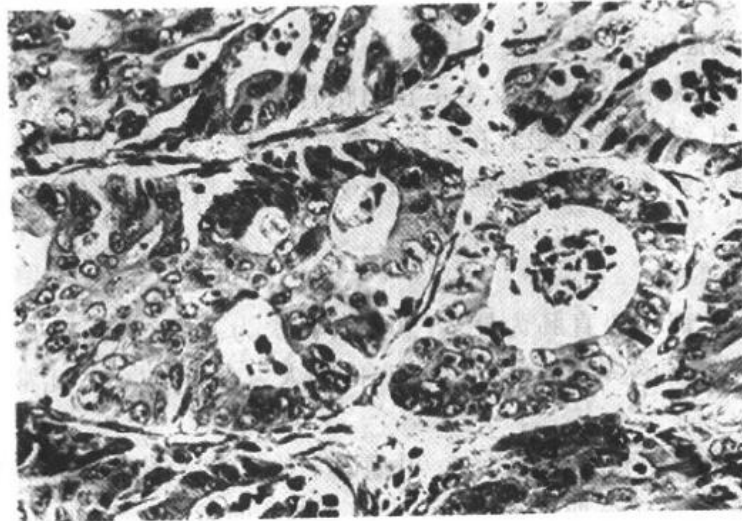


图 8-18 直肠腺癌(管状腺癌)
癌细胞分化较好,癌巢大多呈腺样结构

胱直肠陷凹和子宫直肠陷凹。

分期与预后

结、直肠癌的预后与肿瘤的分期有关,目前广泛应用的是由 Astler-Coller 于 1954 年

提出,经 Dukes 修改后的分期。其基础是结、直肠癌在肠壁的扩散范围以及是否转移到局部淋巴结及远处脏器(表 8-4)。

表 8-4 修改的 Dukes 分期及预后

分期	界 定	五年存活率(%)
A	肿瘤限于粘膜层	100
B ₁	肿瘤到肌层,但还未穿透肌层,淋巴结无转移	67
B ₂	肿瘤穿透肌层,但淋巴结无转移	54
C ₁	肿瘤浸润到肌层,但还未穿透肌层,淋巴结有转移	43
C ₂	肿瘤穿透肌层,淋巴结有转移	23
D	远处转移	极低

大肠癌组织可产生一种糖蛋白,作为抗原引起患者的免疫反应。此种抗原称为癌胚抗原(carcino-embryonic antigen,CEA)。现知 CEA 可广泛存在于内胚叶起源的消化系统癌(胃、小肠、大肠、肝、胰等处的癌),也存在于正常胚胎的消化管组织中。在正常人血清中也可有微量存在。因此,血清中检出 CEA 并不能作为确诊大肠癌的根据。但测定 CEA 有助于观察患者癌肿的消长,例如切除肿瘤后 CEA 水平下降,以后 CEA 再度上升则提示癌瘤复发或转移。

病因和发病机制

结、直肠癌分遗传性和非遗传性(散发性)。遗传性结、直肠癌主要有两类:①家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis,FAP)癌变,其发生与肿瘤抑制基因——APC 基因的缺失或突变有关;②遗传性非息肉病性结、直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer,HNPCC),其发生与错配修复基因(mismatch repair genes),如 hMSH₂, hMLH₁ 等的突变有关。

散发性结、直肠癌的发生则与环境及遗传因素在不同地区、不同病人中的作用有关。环境因素中,现认为多与饮食有关。高营养、低纤维质而少消化残渣的食物与本病发生有关。结、直肠癌绝大多数来自原先存在的腺瘤,即所谓腺瘤腺癌顺序(adenoma-carcinoma sequence)。另一部分结、直肠癌则发自正常的粘膜。

散发性结、直肠癌的发生机制中已证实有多个肿瘤抑制基因和原癌基因的改变,如 APC、ras、p53、p16、DCC 等。多个基因改变的相互作用累加起来,一步一步地使得正常结肠上皮通过腺瘤演变为腺癌(参见第五章肿瘤的病因和发病机制有关多步癌变理论部分)。

与结、直肠癌相关的癌前病变——大肠息肉和腺瘤

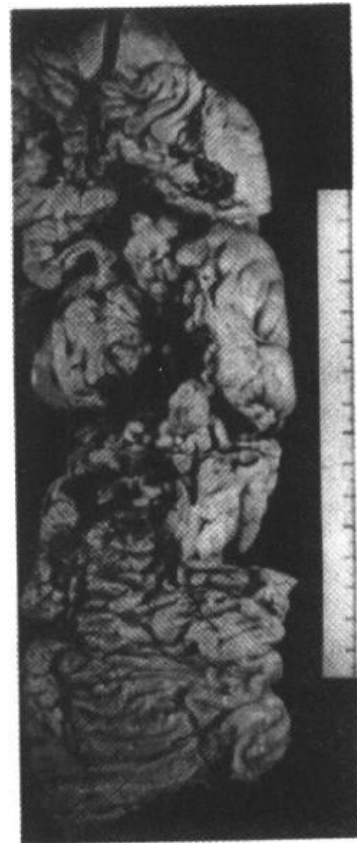


图 8-19 结肠多发性腺瘤性息肉
肠粘膜面见多数绿豆至黄豆粒大的小息肉

大肠息肉(polyp)分三类:①非肿瘤性息肉,即增生性息肉和幼年性息肉;②散发性腺瘤性息肉,即管状腺瘤、绒毛状腺瘤和管状-绒毛状腺瘤;③遗传性家族性息肉病,如家族性腺瘤性息肉病(FAP)、Peutz-Jeghers 综合征和 Gardner 综合征等。与结、直肠癌有关的是后两类。

1. 管状腺瘤(tubular adenoma) 腺上皮增生,核细长,如笔杆状,可呈假复层,排列呈大小形态不一的腺管状结构,呈不同程度的异型性。直径小于 1cm 的管状腺瘤极少癌变。管状腺瘤的恶变率约为 5%。

2. 绒毛状腺瘤(villous adenoma) 增生的上皮向粘膜突起,形成绒毛状和乳头状,乳头中央可见由纤维组织及血管构成的中心索。绒毛状腺瘤常较大,无蒂,上皮常有不典型增生。绒毛状腺瘤易恶变,直径大于 4cm 的无蒂的绒毛状腺瘤癌变率约为 40%。

3. 管状绒毛状腺瘤(tubulovillous adenoma) 为前两者腺瘤成分混合构成。上皮可有非典型增生。恶变率约为 22.5%。

4. 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP) 是一种常染色体显性遗传病,由位于染色体 5q21 的 APC 基因的缺失所引起。整个结肠、直肠布满成百至数千大小不一的腺瘤(图 8-19),组织学上多数为管状腺瘤。绝大多数 FAP 病人在 50 岁前发生多发性结、直肠癌。临床上对此类病人行预防性的结肠切除术。

(来茂德)

第二节 肝胆疾病

一、病毒性肝炎

虽然很多病毒都可引起肝脏的炎性病变(如 EB 病毒、巨细胞病毒等),但病毒性肝炎(viral hepatitis)是指由一组肝炎病毒引起的以肝实质细胞的变性、坏死为主要病变的传染病。目前已证实与肝脏疾病有关的肝炎病毒有甲型(HAV)、乙型(HBV)、丙型(HCV)、丁型(HDV)、戊型(HEV)及庚型(HGV)等 6 种。病毒性肝炎在世界各地均有发病和流行,且发病率有不断升高趋势,全世界有数亿人患病,乙型肝炎病毒携带者达 3 亿人以上,我国约占人口的 10%。

病因和发病机制

目前已证实的肝炎病毒有 6 种,各型肝炎病毒特点见表 8-5,其引起肝炎的临床特点见表 8-6。HAV 不引起慢性肝炎及慢性病毒携带状态,偶可引起暴发型肝炎。HBV 的致病部分是表面抗原(HBsAg),而核心抗原(HBcAg)及 e 抗原(HBeAg)具有感染性。HCV 是输血或应用血制品后肝炎的最主要致病原,易转为慢性,其中 20%最后可发展为肝硬化,是西方国家慢性病毒性肝炎的最常见病因。HDV 致病必须同时有 HBV 的感染,因此只能感染 HBsAg 携带者或乙肝病人,并加重原有的肝脏损害。HEV 感染者常表现为急性肝炎,极少转为慢性感染。孕妇感染 HEV 易发生肝功能衰竭,病死率较高。HGV 是最新证实的肝炎病毒,在输血后人群中较高的感染率,但可能不引起肝脏明显的病变。

表 8-5 各型肝炎病毒的特点

肝炎病毒型	病毒大小、性质	传染途径
HAV	27nm, 单链 RNA	肠道 (易暴发流行)
HBV	43nm, DNA	密切接触、输血、注射
HCV	30~60nm, 单链 RNA	同上
HDV	缺陷性 RNA	同上
HEV	32~34nm, 单链 RNA	肠道 (易暴发流行)
HGV	单链 RNA	输血、注射

表 8-6 各型肝炎的临床特点

肝炎分型	潜伏期 (周)	转成慢性肝炎	暴发型肝炎	发生肝癌
甲型肝炎	2~6	无	0.1%~0.4%	无
乙型肝炎	4~26	5%~10%	<1%	有
丙型肝炎	2~26	>50%	极少	有
丁型肝炎	4~7	共同感染 <5%; 重叠感染 80%	共同感染 3%~4% 重叠感染 0.3%~3%	有
戊型肝炎	2~8	无	合并妊娠 20%	不详, 但可能性小
庚型肝炎	不详	无	无	无

肝炎病毒引起肝损害的机制还不完全清楚。各种肝炎的发病机制可能不尽相同。许多研究表明 HBV 主要通过细胞免疫反应引起肝脏病变。HBV 侵入机体后进入肝细胞内复制繁殖, 并在肝细胞表面表达部分抗原, 这些病毒抗原作为靶抗原引起机体的免疫反应。致敏的 T 淋巴细胞与肝细胞表面的抗原结合, 发挥淋巴细胞毒作用, 杀伤靶细胞以清除病毒, 但同时造成肝细胞损伤。因此, 肝脏病变的程度及类型不仅与肝炎病毒的量、毒力等有关, 更与患者的细胞免疫反应强弱有重要关系。同样的病毒毒力对于细胞免疫反应正常的人则可能发生急性轻型 (普通型) 肝炎; 而对于免疫功能低下的人, 则由于机体免疫反应不足以完全清除受感染的靶细胞, 病毒持续感染而导致慢性化; 对于机体免疫功能缺陷、免疫耐受状态的个体则常常成为不显症状的病毒携带者。如果病毒感染肝细胞数量多、范围较广, 细胞免疫反应强, 则可引起大片肝细胞损伤, 表现为重型肝炎, 上述现象主要见于乙型肝炎, 而甲型肝炎及丁型肝炎时病毒可能直接损害肝细胞。

基本病理变化

各型肝炎的基本病理变化类型相同, 都以肝细胞的变性、坏死为主, 还伴有不同程度的炎细胞浸润、肝细胞再生和纤维组织增生。

1. 肝细胞变性

(1) 胞浆疏松化和气球样变: 为常见的变性病变, 由肝细胞受损后细胞内水分增多造成。开始时肝细胞体积变大, 胞浆疏松呈网状, 半透明, 称为胞浆疏松化。进一步发展, 肝细胞肿大呈球形, 胞浆几乎完全透明, 称为气球样变 (ballooning change) (彩图 1-3)。电镜下可见内质网扩张, 囊性变, 核蛋白颗粒脱失, 线粒体肿胀, 嵴消失等 (图

1-12)。

(2) 脂肪变 (fatty change, steatosis): 指肝细胞中出现过多脂肪空泡, 可以呈小泡性, 散布于胞浆中, 即小泡性脂肪变; 或表面或一个或几个大空泡, 核被挤压至胞膜一侧, 即大泡性脂肪变 (图 1-13)。在丙型肝炎时, 肝细胞易发生脂肪变。

(3) 嗜酸性变 (acidophilic change): 多累及单个或几个肝细胞, 散在于小叶内。肝细胞胞浆水分脱失浓缩, 嗜酸性增强, 胞浆颗粒性消失, 是细胞死亡的前期病变。

2. 肝细胞坏死 根据坏死的性质可以分为两大类: 一类为溶解性坏死 (lytic necrosis)。最多见, 细胞受损后溶解、消失; 另一类为凝固性坏死, 细胞坏死后其残骸尚可能存在一段时间。根据坏死范围可将肝细胞坏死分为以下几种类型。

(1) 嗜酸性坏死: 多源于肝细胞的嗜酸性变。坏死的细胞胞浆浓缩, 细胞核固缩以至消失, 最后见剩下均一红染的圆形小体, 脱离肝细胞索坠入窦周或肝窦中, 即所谓的嗜酸性小体 (acidophilic body 或 Councilman body) (彩图 1-8, 图 8-20)。为单个细胞的死亡, 现在已知属细胞凋亡 (apoptosis)。

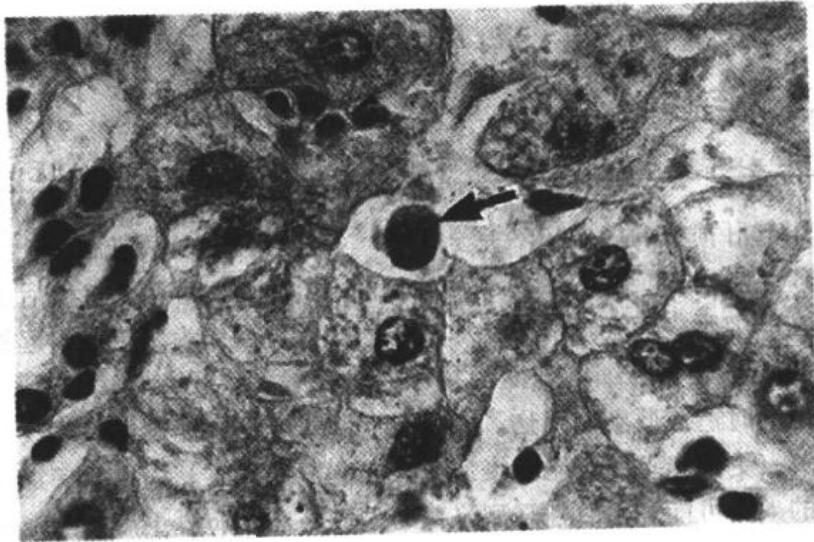


图 8-20 急性病毒性肝炎
游离于肝窦内的嗜酸性小体 (↑处), 窦内皮细胞肿胀增生

(2) 点状坏死 (spotty necrosis): 肝小叶内散在的灶性肝细胞的溶解坏死。坏死仅涉及少数几个肝细胞, 同时在该处伴有炎细胞浸润 (图 8-21)。

(3) 碎片状坏死 (piecemeal necrosis): 发生于肝小叶周边界板肝细胞呈带片状或灶状连接状的溶解坏死。小叶周边的肝细胞界板呈虫蚀状缺损, 伴有炎细胞的浸润, 常见于慢性肝炎 (图 8-22)。

(4) 桥接坏死 (bridging necrosis): 为肝细胞带状融合性溶解坏死。坏死带可出现于二个汇管区之间, 二个小叶中央静脉之间或小叶中央静脉与汇管区之间。坏死后伴有纤维组织增生及肝细胞不规则再生, 后期可形成纤维间隔分割小叶。常见于中、重度慢性肝炎。

(5) 亚大块坏死 (submassive necrosis) 和大块坏死 (massive necrosis): 前者指累及几个肝小叶的大部分或全部的融合性溶解坏死 (彩图 8-2), 后者指大部分肝脏的大片

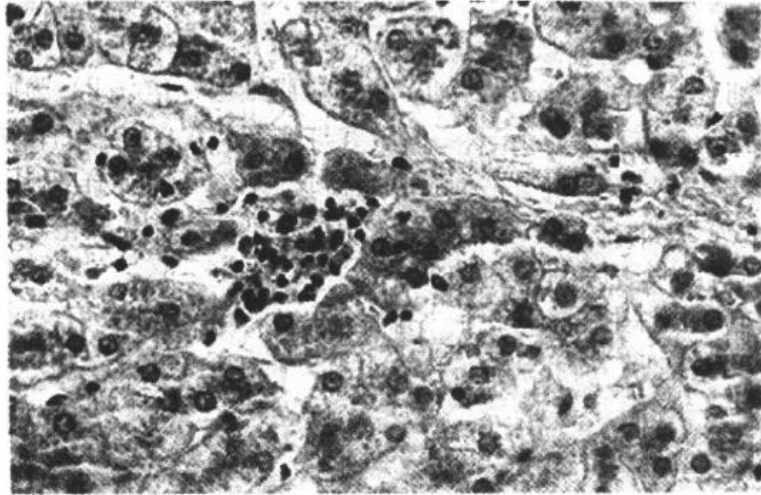


图 8-21 病毒性肝炎
肝细胞点状坏死，坏死灶内有炎性细胞浸润

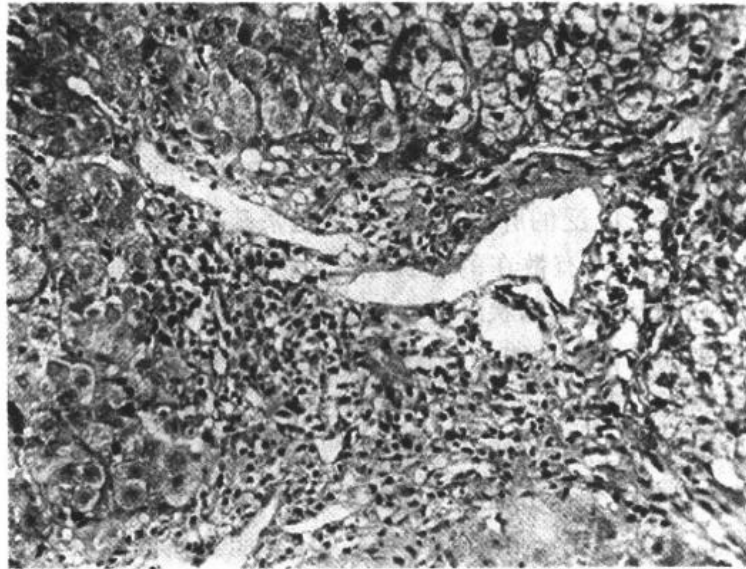


图 8-22 中度慢性肝炎
肝细胞明显气球样变和嗜酸性变，小叶界板破坏，
呈现碎片状坏死，汇管区见炎细胞浸润

融合性溶解坏死，是肝脏损伤后最严重的一种坏死。由于坏死范围广，正常的组织结构塌陷而不能辨认，常见汇管区的集中现象及炎细胞浸润。

3. 炎细胞浸润 肝损伤时在汇管区或小叶内常有程度不等的炎细胞浸润。浸润的炎细胞主要是T淋巴细胞、单核细胞，有时见数量不等的浆细胞及嗜中性粒细胞等。

4. 肝实质细胞再生及间质反应性增生

(1) 肝实质细胞再生：肝细胞坏死后邻近的肝细胞通过分裂而再生修复，在损伤修复期或疾病的慢性阶段尤为明显。再生的肝细胞体积较大，核大而深染，有的为双核。慢性肝病时在汇管区尚可见小胆管的增生。

(2) Kupffer 细胞增生和肥大：Kupffer 细胞为肝内单核巨噬细胞系统的细胞。增生

时 Kupffer 细胞呈梭形或多边形，胞浆丰富，突出于窦壁或自窦壁脱入窦内成为游走的吞噬细胞。

(3) 肝星状细胞 (hepatic stellate cell, 也称贮脂细胞, Ito cell) 为间叶细胞来源的含有脂质的细胞, 正常散在分布于 Disse 腔, 参与维生素 A 的贮藏和代谢。在肝炎或其他原因导致的慢性肝损伤时, 肝星状细胞可演化成肌纤维母细胞样细胞 (myofibroblast-like cell), 合成胶原纤维, 长期大量的纤维组织增生可导致肝纤维化及肝硬化。肝纤维化一般是肝损害后不可逆的一种反应结果。

上述基本改变中, 肝细胞疏松化、气球样变、点状坏死及嗜酸性小体对于诊断普通型肝炎具有相对的特征性; 而肝细胞的大块和亚大块坏死, 则是重型肝炎的主要病变特点。

临床病理类型

由于各型肝炎病毒引起的肝炎其临床表现和病理变化基本相同, 因此病毒性肝炎除按病因分为甲、乙、丙、丁、戊、庚 6 型外, 还从临床病理角度分为普通型及重型两大类。在普通型中又分为急性及慢性两类。急性有急性无黄疸型及黄疸型; 慢性有轻、中、重三类。重型中又分为急性及亚急性两种。

1. 急性(普通型)肝炎(acute hepatitis) 最常见。临床上又分为黄疸型和无黄疸型二种, 两者病变基本相同。我国以无黄疸型肝炎居多, 其中多为乙型肝炎, 一部分为丙型。黄疸型肝炎的病变略重, 病程较短, 多见于甲型、丁型和戊型肝炎。

急性病毒性肝炎常见广泛的肝细胞变性, 以胞浆疏松化和气球样变最为普遍(彩图 1-3)。坏死轻微, 肝小叶内可有散在的点状坏死(图 8-21)及嗜酸性小体(彩图 1-8, 图 8-20)。由于坏死灶内的肝细胞索网状纤维支架保持完整而不塌陷, 所以该处通过再生的肝细胞可完全恢复原来的结构和功能。汇管区及肝小叶内也有不同程度的炎细胞浸润。黄疸型者坏死灶较多、较重, 毛细胆管管腔中有胆栓形成。

由于肝细胞弥漫的变性肿胀, 使肝体积增大, 被膜紧张, 为临床上肝大、肝区疼痛或压痛的原因。由于肝细胞坏死, 释出细胞内的酶类入血, 故血清谷丙转氨酶(SGPT)等升高, 同时还可引起多种肝功能异常。肝细胞坏死较多时, 胆红质的摄取、结合和分泌发生障碍, 加之毛细胆管受压或胆栓形成等则可引起黄疸。

急性肝炎大多在半年内可逐渐恢复。坏死的肝细胞可完全再生修复。一部分病例(多为乙型、丙型肝炎)恢复较慢, 需半年到一年, 有的病例可发展为慢性肝炎, 其中乙型肝炎有 5%~10%, 丙型肝炎有 50% 可转变成慢性肝炎。

2. 慢性(普通型)肝炎(chronic hepatitis) 病毒性肝炎病程持续在半年以上者即为慢性肝炎。

近年来研究表明, 1968 年以来划分的慢性活动性肝炎及慢性迁延性肝炎二者并非二种不同类型, 根据病毒复制状态和机体免疫反应状态的变化二者可以相互转化。所以在慢性肝炎的分型上病原较组织学改变更为重要。如 HCV 患者由慢性肝炎演变为肝硬化的百分率极高, 与最初的肝病变程度无关。1995 年我国提出的病毒性肝炎防治方案中将慢性肝炎分为轻、中、重度三类, 各有不同程度的炎症变化、坏死及纤维化。

(1) 轻度慢性肝炎: 有点(灶)状坏死, 偶见轻度碎片状坏死, 汇管区周围纤维增生, 肝

小叶结构完整。

(2) 中度慢性肝炎：肝细胞坏死明显，除灶性坏死及更严重的碎片状坏死外，还出现特征性的桥接坏死（图 8-22），坏死后肝小叶内有桥形纤维带形成，但小叶结构大部分保存。

(3) 重度慢性肝炎：肝细胞坏死重且广泛，有重度的碎片状坏死及大范围桥接坏死。坏死区出现肝细胞不规则再生。小叶周边与小叶内肝细胞坏死区间形成纤维条索连接。纤维间隔分割肝小叶结构。

晚期可致小叶结构紊乱形成假小叶，此时肝表面不平滑，呈颗粒状，质地较硬（早期肝硬化）。此类慢性肝炎有时在原有病变的基础上新出现大片的肝细胞坏死而变为重型肝炎。

毛玻璃样肝细胞多见于 HBsAg 携带者及慢性肝炎患者的肝组织。光镜下，HE 染色切片上，此等肝细胞浆内充满嗜酸性细颗粒状物质，不透明似毛玻璃样，故称毛玻璃样肝细胞（彩图 8-3）。这些细胞内含大量 HBsAg，电镜下为线状或小管状物质积存在内质网池内。用免疫酶标法或免疫荧光法可呈 HBsAg 阳性反应（彩图 8-4）。

3. 重型病毒性肝炎 (severe hepatitis) 本型病情严重。根据起病急缓及病变程度，可分为急性重型和亚急性重型二种。

(1) 急性重型肝炎：少见。起病急，病变发展迅猛，发病后 2~3 周即可出现肝性脑病，病死率高。临床上又称为暴发型肝炎 (fulminant hepatitis)。

本型病变可见肝细胞坏死严重而广泛。肝索解离，肝细胞溶解，出现弥漫性的大片融合性坏死（大块坏死）。坏死多自小叶中央开始，向四周扩延，仅小叶周边部残留少数变性的肝细胞。肝窦明显扩张充血并出血，枯否细胞增生肥大，并吞噬细胞碎屑及色素。小叶内及汇管区有淋巴细胞和巨噬细胞为主的炎细胞浸润（彩图 8-2）。残留的肝细胞再生现象不明显。肉眼观，肝体积显著缩小，尤以左叶为甚，重量减至 600~800g，质地柔软，被膜皱缩（图 8-23）。切面呈黄色或红褐色，故又称急性黄色肝萎缩或急性红色肝萎缩。



图 8-23 急性重型肝炎
肝体积显著缩小，尤以左叶为著，表面被膜皱缩

由于大量肝细胞的迅速溶解坏死,可导致:①胆红质大量入血而引起黄疸(肝细胞性黄疸);②凝血因子合成障碍导致出血倾向;③肝功能衰竭,对各种代谢产物的解毒功能发生障碍。此外,由于胆红素代谢障碍及血循环障碍等,还可导致肾功能衰竭(肝肾综合征, hepatorenal syndrome)。急性重型肝炎的死因主要为肝功能衰竭(肝性脑病),其次为消化道大出血或急性肾功能衰竭等。弥散性血管内凝血(DIC)也较常见,是引起严重出血、致死的另一个因素。本型肝炎如能渡过急性期,部分病例可发展为亚急性重型。

(2)亚急性重型肝炎:多数是由急性重型肝炎迁延而来或一开始病变就比较缓和呈亚急性经过。少数病例可能由普通型肝炎恶化而来。本型病程可达一至数月。

本型病变既有大片的肝细胞坏死(亚大块坏死),又有肝细胞结节状再生。由于坏死区网状纤维支架塌陷和胶原纤维化,致使再生的肝细胞失去原有的依托呈不规则的结节状,失去原有小叶的结构。小叶内外有明显的炎细胞浸润。小叶周边部小胆管增生并可有胆汁淤积形成胆栓。肉眼观,肝不同程度缩小,被膜皱缩,呈黄绿色(亚急性黄色肝萎缩)。病程长者可出现坏死后性肝硬化之改变。

二、酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease)为慢性酒精中毒的主要表现之一,是西方国家最常见的肝脏疾病。长期大量酗酒者中有10%~20%发生此类损害。我国的酒精性肝病发病率尚没有确切的统计资料,但近年亦有明显增加的倾向。

病理变化

慢性酒精中毒主要引起肝的三种损伤,即脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。三者可单独出现,也可同时并存或先后移行。

1. 脂肪肝(hepatic steatosis, fatty liver) 酒精中毒最常见的肝病变是脂肪变性。镜下见在初期肝细胞内出现小泡性脂肪变,进一步可发展为大泡性,肝细胞含有相当大的脂滴,可将胞核推挤到细胞一侧。甚至融合成大的脂囊(图1-13)。小叶中央区受累明显,有时同时伴有各种程度的肝细胞水变性。肉眼观,肝大而软,黄色,切面有油腻感,重量可达4000~6000g。单纯的脂肪肝常无症状。如病变未发展到纤维化,戒酒可使脂肪肝恢复。

2. 酒精性肝炎(alcoholic hepatitis) 常出现以下几种病变:①散在肝细胞的变性(水变性或脂肪变);②在变性的肝细胞中可见酒精透明小体(alcoholic hyaline body, 也称Mallory body),该小体在肝细胞胞浆内呈红染的包含体(彩图8-5),为细胞角蛋白和其他蛋白组成。酒精透明小体是酒精性肝病相对特征性的形态改变,但也可见于其他肝病,如原发性胆汁性肝硬化、慢性胆汁淤滞综合征和肝癌;③肝细胞点状坏死伴嗜中性粒细胞浸润,淋巴细胞在汇管区浸润;④窦周及中央静脉周纤维组织增生。肉眼见肝脏红色,常有绿色的胆汁淤滞区,大小和重量可在正常范围内,一旦有结节形成,则提示有肝硬化迹象。

3. 酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis) 为酒精性肝病的终末阶段的不可逆改变。可由脂肪肝和酒精性肝炎进展而来。其病理改变见肝硬化一节。

发病机制

肝是酒精代谢、降解的主要场所。酒精引起肝细胞脂肪蓄积的机制如下：

①乙醇在肝细胞微粒体经细胞色素氧化酶系，在胞浆内经乙醇脱氢酶的作用下转变为乙醛，乙醛在线粒体内经乙醛脱氢酶作用转变为乙酸。后面二反应均使氧化型的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺，辅酶 I)转变为还原型辅酶 I(NADH)，因而 NADH/NAD⁺ 值增高，过多的 NADH 可刺激脂质合成；②周围组织的脂肪分解增加，使得到达肝脏的游离脂肪酸增加；③线粒体的脂肪酸氧化减少，可使脂肪酸蓄积；④乙醛与微管蛋白(tubulin)形成的加合物可损害微管的功能，引起肝脏脂蛋白输出下降，并可破坏肝细胞胞膜及细胞骨架。以上作用使肝细胞的脂肪代谢紊乱，造成脂肪蓄积。

此外，酒精还有其他对肝脏的直接或间接的损伤作用：①酒精可直接作用于细胞的微管和线粒体，影响膜的流动性和功能；②酒精在肝细胞内受细胞微粒体氧化系统作用产生自由基，可损伤生物膜；③乙醇或乙醛可能引起肝细胞蛋白的结构改变，形成新的抗原，导致免疫反应；④由于长期饮酒可诱导细胞色素氧化酶的功能增强，增加肝脏将其他药物转化为毒性代谢产物的能力；⑤嗜酒者常有的营养不良，尤其是蛋白质、胆碱及维生素缺乏，可影响消化系统的功能，导致慢性的胃肠道粘膜损害和胰腺炎。

三、药物及中毒性肝损伤

肝脏是药物或毒物最重要的靶器官，所以药物及毒物引起的肝损害是较为常见的。药物本身或其代谢产物诱发的肝损害称为药物性肝炎(drug-induced hepatitis)，而由于误用、误食及滥用某些有毒物质引起的肝损害称为中毒性肝炎(toxin-induced hepatitis)。药物引起肝脏的病理改变可以有共同点，但同一种药物也可以导致不同的病理改变。药物及毒物引起的肝损伤主要表现在以下几个方面。

1. 急性肝损伤 四氯化碳、氯乙烯、铜盐、毒蕈及一些卤化麻醉剂常引起肝小叶中央性坏死或弥漫性坏死；磷、酒精、四环素和水杨酸可引起肝细胞大泡性或小泡性脂肪变；抗结核药物也可引起肝细胞的变性坏死并伴有程度不等的炎症反应；还有一些药物，如氟丙嗪、类固醇激素、口服避孕药和红霉素等可引起肝内淤胆及肝细胞坏死性炎症。

2. 慢性肝损伤 不少药物如双醋酚汀、甲基多巴、异烟肼和吡嗪酰胺等可引起与病毒性肝炎相类似的慢性肝炎；其中有些药物长期服用还可导致肝纤维化及肝硬化的发生。保泰松、磺胺、磺脲类衍生物等一些药物可引起肝内肉芽肿的形成。

3. 血管损伤 此类损伤较为少见，如乌拉坦、硫唑嘌呤等可能引起肝小静脉闭塞性疾病；长期服用类固醇药物(雄激素)，口服避孕药等偶可引起肝紫斑病(peliosis hepatis)。

4. 肝肿瘤 类固醇类避孕药与肝腺瘤、肝结节状增生有关，有些药物及不少化学性、植物性毒素可诱发或促进肝细胞癌和胆管癌的发生。

四、自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)是与自身免疫反应密切相关的一种慢性肝病。青年或中年女性常见，临床上有自身免疫反应的各种表现，如黄疸、发热、皮疹和关节炎等症状，血清γ-球蛋白或IgG增高，血中出现自身抗体(抗核抗体，抗平滑肌抗体等)，

缺乏各种肝炎病毒血清学标志。本病的肝脏病理变化与慢性病毒性肝炎十分相似,但汇管区淋巴细胞和浆细胞浸润更加显著,伴小叶界板炎及小叶内炎症,病变进一步发展可出现显著的纤维化及肝硬化。

五、代谢性疾病

(一) 糖原沉积症

糖原沉积症(glycogenesis)是一种少见的遗传性疾病,由于缺乏糖代谢中的某种酶,导致脏器组织细胞内糖原沉积。根据所缺酶的不同可分为10种亚型,大多数亚型都有不同程度的肝脏受累。本病多见于儿童,由于酶缺陷的类型不同而表现出不同的症状、体征。常见肝脏肿大、心脏增大、乏力,或表现出神经系统损害,多有低血糖、高血脂,轻度的肝功能异常。病理改变表现为肝细胞肿胀、胞浆空、肝窦狭窄,PAS染色显示肝细胞中大量的阳性物质,还可见肝脂肪变。纤维化早期不明显,后期可出现纤维化及肝硬变。在青少年和成年人患者中可见肝腺瘤,甚至发生肝细胞癌。

(二) α_1 抗胰蛋白酶缺乏症

α_1 抗胰蛋白酶缺乏症(α_1 -antitrypsin deficiency)是由于血清中抗胰蛋白酶(α_1 -AT)部分或完全缺乏而致的一种常染色体隐性遗传病。病人血清电泳缺乏正常的 α_1 -球蛋白,血清抗胰蛋白酶水平降低。 α_1 -AT是体内主要的蛋白酶抑制物,尤其是可抑制炎症时嗜中性粒细胞弹力酶(neutrophil elastase)的组织溶解作用。病人通常在婴儿或儿童期发生肝脏疾病,部分病人在成年期才出现肝脏疾病。除肝脏受损,病人还可出现全小叶性肺气肿,偶尔引起肾炎(参见第七章肺气肿有关内容)。

肝细胞坏死常轻微,特征性的病理变化是肝细胞中 α_1 -AT积聚在胞浆中形成圆形透明小球,直径1~40 μ m不等,PAS阳性,电镜下由位于扩张的粗面内质网池中的无定形物质构成。可见汇管区纤维化,胆管增生,不少病人出现淤胆。病变进一步发展可出现肝硬化,发生肝细胞癌的几率也较高。

(三) 肝豆状核变性

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration)又称Wilson病(Wilson's disease),为常染色体隐性遗传性疾病。由于铜结合不足或铜排入毛细胆管障碍造成胆汁性铜排泄障碍,造成过量的铜离子在肝脏、脑神经核(壳核、豆状核等)处沉积,引起细胞变性、死亡。年轻患者常先出现肝脏损害,随年龄增长逐渐出现神经精神症状,角膜由于铜沉积出现绿褐色环(Kayser-Fleischer环)。

肝脏早期病变仅见肝细胞脂肪变性和轻微炎症反应,随病情发展表现为急性肝炎或慢性肝炎改变,酷似病毒性肝炎,晚期发生肝硬化。肝细胞内见有脂褐素、铜结合蛋白和铜等过量沉积。电镜下见肝细胞线粒体大小及形态不一,基质电子密度增高,溶酶体增多,并见多泡小体。

六、肝 硬 化

肝硬化(liver cirrhosis)是各种慢性肝病长期发展到晚期的不可逆的形态改变。肝细胞的变性、坏死,引起炎细胞浸润,继而出现纤维组织增生(肝纤维化)和肝细胞结节状再

生,这三种改变反复交错进行,结果使得肝小叶结构和血液循环途径逐渐地被改建,使整个肝脏变形、变硬而形成肝硬化。肝硬化早期可无明显症状,后期则出现一系列不同程度的门静脉高压和肝功能障碍。

肝硬化按形态可分类为:小结节型(结节直径 $<3\text{mm}$)、大结节型(结节直径 $>3\text{mm}$)、大小结节混合型及不全分隔型肝硬化(为肝内小叶结构尚未完全改建的早期肝硬化)。由于结节大小并不完全与病因相关,而且小结节型肝硬化可以随着病程进展为大小结节混合型肝硬化,因此单纯按形态分类肝硬化临床意义不大。肝硬化按病因可分为:病毒性肝炎性、酒精性、胆汁性、淤血性、寄生虫性等。但由于肝硬化一旦形成,仅凭形态难以识别原有的疾病,因此部分肝硬化病例无法根据其形态确定病因。若临床检查也查不到明确病因,则称之为隐源性肝硬化(cryptogenic cirrhosis)。我国常用的分类是结合病因及病变的综合分类。将肝硬化分为:门脉性、坏死后性、胆汁性、淤血性、寄生虫性和色素性肝硬化等。以上除坏死后性相当于大结节及大小结节混合型外,其余均相当于小结节型。其中门脉性肝硬化最常见,其次为坏死后性肝硬化,其他类型较少。

病因和发病机制

导致肝硬化的病因很多,病毒性肝炎、慢性酒精中毒、血吸虫病、肝内外胆汁淤滞、药物及毒物慢性中毒、代谢性疾病等均可成为肝硬化的始动因素。在西方国家以慢性酒精中毒为主要原因,60%~70%的肝硬化由酒精性肝病引起。在我国乙型及丙型病毒性肝炎则为最常见原因,在肝硬化患者肝细胞 HBsAg 阳性率可高达 76.7%;慢性丙型肝炎患者中 20%~30%的病人最终可发展为肝硬化。

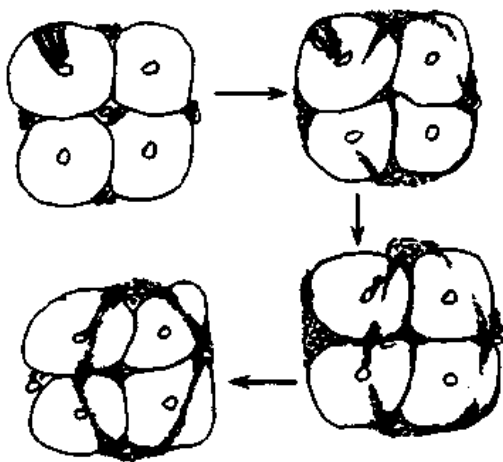


图 8-24 门脉性肝硬化假小叶形成过程示意图

肝硬化发病机制中的关键环节在于肝脏的进行性纤维化。各种肝脏损害因素首先引起肝细胞变性、坏死及炎症;坏死区网状纤维支架塌陷,网状纤维融合进一步胶原化,导致纤维化过程的开始。初期增生的纤维组织虽形成小的条索,但尚未互相连接形成间隔而改建肝小叶结构时,称为肝纤维化。为可复性病变,如果病因消除,纤维化尚可被逐渐吸收。如果继续进展,小叶中央区和汇管区及坏死灶内形成的纤维组织相互连接,分隔原有的肝小叶;同时残余肝细胞结节性再生,最终使肝小叶结构和血液循环被改建而形成肝硬化(图 8-24)。

正常肝组织间质的胶原(I 及 III 型胶原)绝大部分分布于汇管区和小叶中央静脉周围。肝硬化时小叶内 I 型和 III 型胶原明显增多,构成纤维隔,并沉积于窦状隙(Disse 腔),同时伴有窦内皮细胞的改变,因而破坏了血流与肝细胞间的物质交换。肝硬化时增多的胶原主要来自位于窦状隙的肝星状细胞。肝硬化时该细胞活化,转化肌纤维母细胞样细胞。如图 8-25 所示,以下几种因素可引起胶原的合成及沉积:①慢性炎症时由炎细胞释放的细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和转化生长因子- β (TGF- β)等;②由 Kupffer 细胞、

内皮细胞、肝细胞和胆管上皮细胞等释放的细胞因子;③细胞外基质的破坏;④毒素对肝星形细胞的直接刺激。

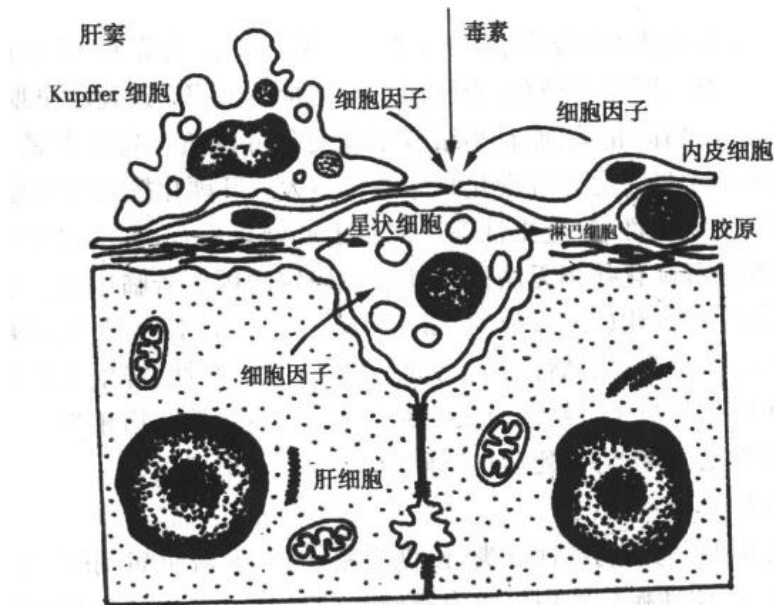


图 8-25 肝硬化时肝星状细胞受刺激后产生胶原的可能机制

临床病理类型和病理变化

1. 门脉性肝硬化(portal cirrhosis) 也称为 Laënnec 肝硬化。是临床上最多见的一种肝硬化。

肉眼观,早、中期肝体积正常或略大,质地稍硬。后期肝体积缩小,重量减轻,由正常的 1500g,减至 1000g 以下,质地硬。肝表面及切面见弥漫性分布的小结节,大小相近,有纤维包绕,最大结节直径一般不超过 1.0cm(图 8-26)。结节呈黄褐色(脂肪变)或黄绿色(淤胆)。

镜下,正常肝小叶结构被破坏,由广泛增生的纤维组织将肝细胞再生结节分割包绕成



图 8-26 门脉性肝硬化
肝缩小变硬,表面呈弥漫的细颗粒状

大小不等、圆形或椭圆形的肝细胞团,称为假小叶(pseudolobule)。假小叶内肝细胞索排列紊乱,肝细胞较大,核大,染色较深,常发现双核肝细胞。小叶中央静脉缺如、偏位或有两个以上,有时包绕有汇管区(彩图 8-6)。假小叶外周增生的纤维组织中也有多少不一的慢性炎细胞浸润,并常压迫、破坏小胆管,引起小胆管内淤胆。此外,在增生的纤维组织中还可见到新生的小胆管和无管腔的假胆管。原有肝损害的病变,如慢性病毒性肝炎、酒精性肝病等的形态学改变,也可同时存在。

2. 坏死后性肝硬化 坏死后性肝硬化(postnecrotic cirrhosis)相当于大结节型和大小结节混合型肝硬化,是在肝实质发生大片坏死的基础上形成的。大部分为乙型、丙型的亚急性重型肝炎转变而来。戊型肝炎感染的孕妇多表现为重型暴发型肝炎,如存活也可发生。药物及化学物质中毒也可导致坏死后性肝硬化。

肉眼观,肝体积不对称缩小,常以肝左叶缩小为甚。重量减轻,质地变硬。表面有较大且大小不等的结节,最大结节直径可达 6cm。结节呈黄绿或黄褐色。切面见结节由较宽大的纤维条索包绕(图 8-27)。

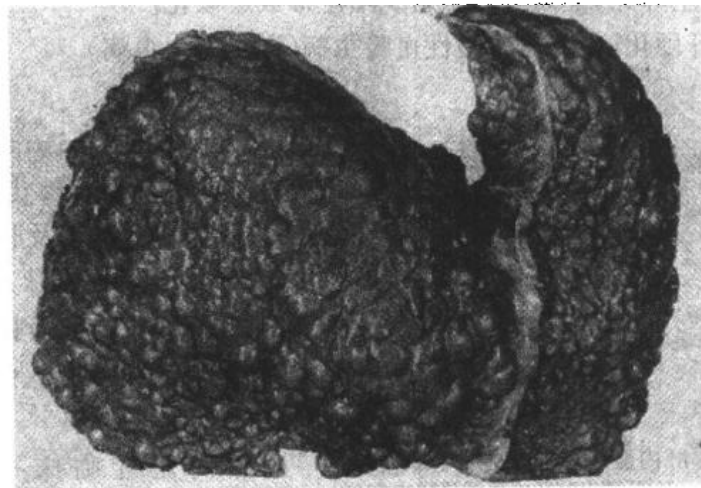


图 8-27 坏死后性肝硬化
肝体积缩小,表面有大小不等的粗大结节

镜下正常肝小叶结构破坏,代之以大小不等的假小叶。假小叶内肝细胞常有不同程度的变性和胆色素沉着。假小叶间的纤维间隔较宽阔且厚薄不均,其中炎性细胞浸润、小胆管增生均较显著。

3. 胆汁性肝硬化(biliary cirrhosis) 是因胆道阻塞淤胆而引起的肝硬化,较少见,可分为继发性与原发两类,后者更为少见。

(1)继发性胆汁性肝硬化:肝体积常增大,表面平滑或呈细颗粒状,硬度中等。呈绿色或绿褐色,切面结节较小,结节间纤维间隔亦细。

镜下,肝细胞胞浆内胆色素沉积,肝细胞因而变性坏死。坏死肝细胞肿大,胞浆疏松呈网状、核消失,称为网状或羽毛状坏死。毛细胆管淤胆、胆栓形成。坏死区胆管破裂,胆汁外溢,形成“胆汁湖”。汇管区胆管扩张及小胆管增生。纤维组织增生及小叶的改建远较门脉性及坏死后性肝硬化为轻。伴有胆管感染时,汇管区有多量嗜中性粒细胞浸润甚至微脓肿形成。

(2)原发性胆汁性肝硬化:原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)又称慢性非化脓性破坏性胆管炎。很少见,多发生于中年以上妇女。临床表现为长期梗阻性黄疸、肝大和因胆汁刺激引起的皮肤瘙痒等。本病还常伴有高脂血症、皮肤黄色瘤及肝外的自身免疫性疾病,肝内外的大胆管均无明显病变。病变早期汇管区小叶间胆管上皮空泡变性,及坏死并有淋巴细胞浸润,部分病人见肉芽肿,其后则有胆小管破坏及纤维组织增生并出现淤胆现象,胆管数目减少。汇管区增生的纤维组织侵入肝小叶内形成间隔分割小叶最终发展为肝硬化。此病原因不明,可能与自身免疫有关,病人血中常检出自身抗体,尤其是抗线粒体抗体。

4. 其他类型的肝硬化

(1)淤血性肝硬化:本病见于慢性充血性心力衰竭。长期淤血缺氧,使肝小叶中央区肝细胞陷于萎陷、坏死,最后纤维化。如淤血持续存在,进而形成纤维条索分割肝小叶而形成肝硬化。

(2)色素性肝硬化:多见于血色病(hemochromatosis)患者,由于肝细胞内有过多的含铁血黄素沉着而发生坏死,继而有纤维组织增生形成肝硬化。

(3)寄生虫性肝硬化:主要见于慢性血吸虫病(详见寄生虫病)。

临床病理联系

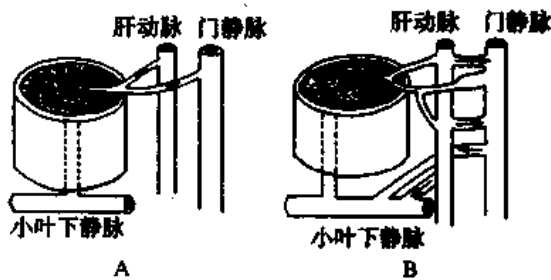


图 8-28 肝硬化时肝内血液循环变化示意图
A. 正常时肝内血液循环 B. 肝硬化时肝内血管异常吻合

1. 门脉高压症(portal hypertension)

由肝内血管系统在肝硬化时被破坏改建引起:①由于假小叶形成及肝实质纤维化压迫了小叶下静脉、中央静脉及肝静脉窦,致门静脉的回流受阻;②肝动脉与门静脉间形成异常吻合支,动脉血流入门静脉,使后者压力增高(图 8-28)。

门脉高压症临床表现:①脾肿大(splenomegaly),由于长期慢性淤血所致,常有脾功能亢进的表现;②胃肠淤血、水肿致患者食欲不振,消化不良;③腹水(ascites)。形成的原因主要为门静脉高压,使门静脉系统的毛细血管流体静压升高,管壁通透性增高;肝脏合成蛋白功能减退导致的低蛋白血症,使得血浆渗透压降低;肝脏激素灭能作用降低,血中醛固酮、抗利尿激素水平升高,引起水、钠潴留;④侧支循环形成,使部分门静脉血通过侧支不经肝脏而直接回流到体静脉循环(图 8-29)。由侧支循环形成引起的并发症主要有:食管下段静脉曲张、出血,如破裂可引起大量呕血,是肝硬化患者常见的死亡原因之一;直肠静脉曲张,破裂则发生便血,长期便血可引起贫血;脐周及腹壁静脉曲张,临床上可呈“海蛇头”(caput medusae)现象。

2. 肝功能不全(hepatic failure) 主要是肝实质长期反复受破坏的结果。由此而引起的临床表现有:①睾丸萎缩、男子乳腺发育症(gynecomastia),一般认为这是肝脏对雌激素的灭能作用减弱的结果;②蜘蛛状血管痣(spider nevi),由小动脉末梢扩张形成,好发于颈、面部、前臂及手掌等处,也可能与体内雌激素过多有关;③出血倾向,患者有鼻血,牙龈出血,粘膜、浆膜出血及皮下淤斑等。主要原因是肝合成凝血因子和纤维蛋白原减少以及

脾肿大,功能亢进加强了对血小板的破坏;④黄疸(jaundice),可见于后期,多因肝内胆管不同程度阻塞及肝细胞坏死;⑤肝性脑病(肝昏迷,coma),是肝功能极度衰竭的结果,主要由于肠内含氮物质不能在肝内解毒而引起的氨中毒。为肝硬化患者常见死因。

结局

肝硬化时肝组织已被增生的纤维组织改建,不易从形态结构上恢复正常。但是肝脏有强大代偿能力,及时治疗常使疾病处于相对稳定状态,可维持相当长时期。如果病变持续进行,发展到晚期,出现肝功能衰竭,患者可因肝昏迷死亡。此外,常见的死因还有食管下段静脉曲张破裂引起的上消化道大出血、合并肝癌及感染等。坏死后肝硬化一般病程较短,肝功能障碍也较明显,癌变率较高。

七、原发性肝癌

原发性肝癌(primary carcinoma of the liver)是由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤,简称肝癌。其发生率地区差异很大,在亚非国家较常见,我国发病率较高,属于常见肿瘤之一。发病年龄多在中年以上,男多于女。近年来,我国对肝癌的防治研究取得了明显的成绩。一些直径在1cm以下的小肝癌已被发现并及时治疗取得满意的疗效。广泛应用甲胎蛋白(AFP)、影像学检查,使早期肝癌检出率明显提高。

病理变化

1. 肉眼类型 早期肝癌也称小肝癌,是指单个癌结节直径在3cm以下或结节数目不超过两个,其直径的总和在3cm以下的肝癌。患者常无临床症状,但血清AFP可阳性。癌结节呈球形或分叶状,灰白色质较软,切面无出血坏死,与周围组织界限清楚

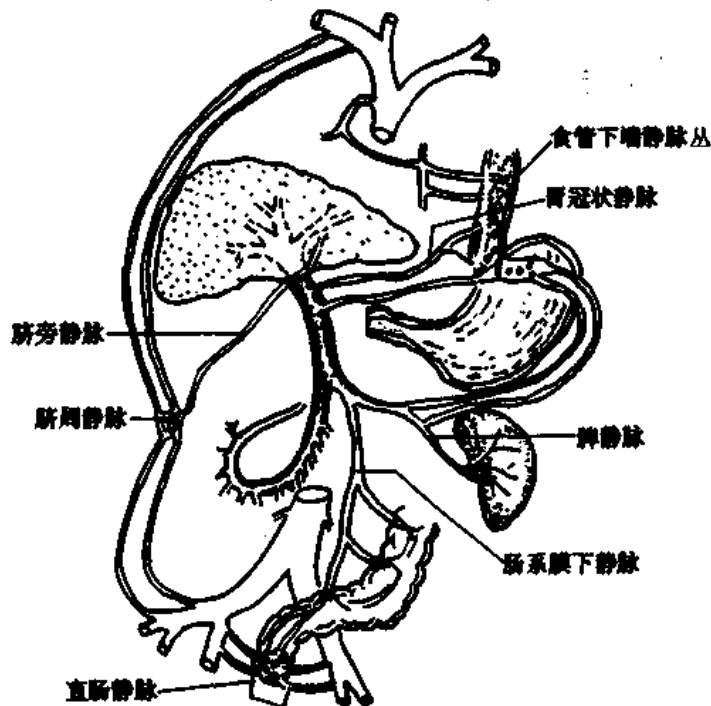


图 8-29 肝硬化时侧支循环模式图

(图 8-30)。



图 8-30 小肝癌伴肝硬化
图为切除的部分肝组织,右侧见一圆形直径约 3cm 的单一癌结节

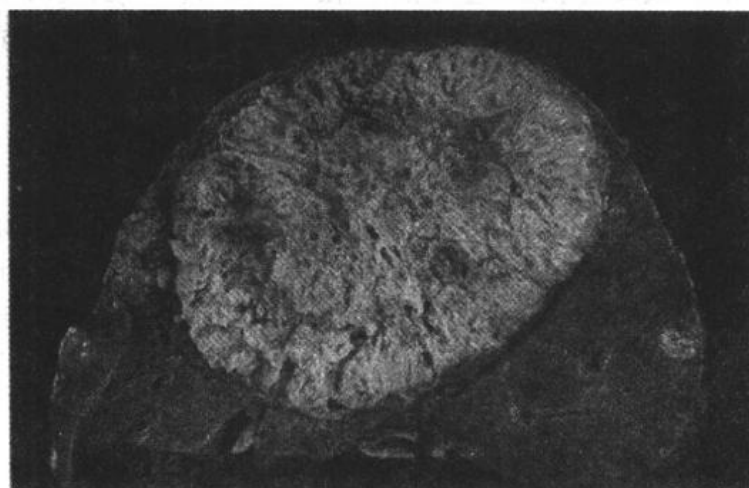


图 8-31 原发性肝癌(巨块型)
中央为巨大的灰白色瘤块,外围可见散在的小型癌结节

中晚期肝癌肉眼可分三型,大多合并肝硬化。

(1)巨块型:肿瘤为一实体巨块,圆形,直径常大于 15cm,多位于肝右叶内(图 8-31)。质软,切面呈灰白或黄褐色,中心常有出血坏死。瘤体周边常有散在的卫星状瘤结节。

(2)多结节型:最多见,常发生于肝硬化的肝内。瘤结节多个散在,圆形或椭圆形,大小不等,直径由数毫米至数厘米,有的相互融合形成较大的结节。被膜下的瘤结节向表面隆起,切面褐绿色,有时见出血(图 8-32)。

(3)弥漫型:癌组织在肝内弥漫分布,无明显的结节形成,此型少见。

2. 组织学类型

(1)肝细胞癌(hepatocellular carcinoma):最多见,是由肝细胞发生的肝癌。其分化较好者癌细胞与正常的肝细胞相似,分化差者癌细胞异型性明显,常有巨核及多核瘤细胞。癌细胞也可呈深染的小细胞,或透明细胞。有的癌细胞排列成条索状(索状型)(彩图 8-7);亦可呈腺管样(假腺管型)。癌周组织常为肝硬化。有时癌巢周围有大量的呈板层排

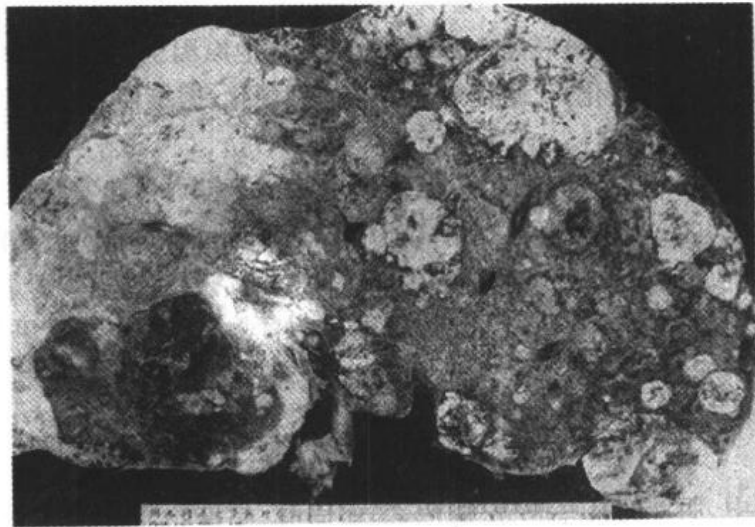


图 8-32 原发性肝癌(结节型)
肝切面见多数圆形、椭圆形、大小不等的癌结节

列的纤维组织,癌细胞为多角形,胞浆丰富,嗜酸,电镜下见胞浆中含大量线粒体,称为纤维板层癌(fibrolamellar carcinoma)。此类型多见于年青人,常不伴有肝硬化,预后较好。

(2)胆管癌(cholangiocarcinoma):较为少见,是由肝内胆管上皮发生的癌。其组织类型多为腺癌,腺管间有较丰富的纤维性间质。较少合并肝硬化。有时继发于华支睾吸虫病。

(3)混合性肝癌:具有肝细胞癌及胆管癌两种结构,最少见。

蔓延和转移

肝癌首先在肝内蔓延和转移。癌细胞常沿门静脉播散,在肝内形成转移癌结节,还可逆行蔓延至肝外门静脉主干,形成癌栓,引起门静脉高压。肝外转移主要通过淋巴道转移至肝门淋巴结、上腹部淋巴结和腹膜后淋巴结。晚期可通过肝静脉转移到肺、肾上腺、脑及骨等处。

临床病理联系

临床上多有肝硬化病史,表现为进行性消瘦、肝区疼痛、肝迅速增大、黄疸、腹水及AFP增高等。有时由于肝表面癌结节自发破裂或侵蚀大血管而引起腹腔大出血。由于肿瘤压迫肝内外胆管及肝组织广泛破坏而出现黄疸。患者常因肝昏迷,上消化道出血、腹腔内大出血及合并感染等原因死亡。

病因

以下因素与肝癌发生有关

1.病毒性肝炎 现知乙型肝炎与肝癌有密切关系,其次为丙型肝炎。肝癌病例HBsAg阳性率可高达81.82%。国外报告,在肝癌高发地区有60%~90%的肝癌来自HBV感染。近年报道,在HBV阳性的肝癌患者可见HBV基因整合到肝癌细胞DNA中。HBV的基因组中有x基因,肝细胞与HBV常在x基因处发生整合,整合的x基因编码的多肽HBxAg表达异常可导致肝细胞生长失控而发生癌。最近,HCV的感染也被认为是肝癌发生的病原因素之一。据报道,在日本有70%,在西欧有65%~75%的肝癌患

者发现 HCV 抗体阳性。

除了病毒性肝炎肝硬化与肝癌有密切的关系,其他原因引起的肝硬化与肝癌之间也有密切关系,如酒精性肝硬化,代谢性疾病引起的肝硬化,据统计,一般需经 7 年左右肝硬化可发展为肝癌。

2. 真菌及其毒素 黄曲霉菌、青霉菌、杂色曲霉菌等都可引起实验性肝癌。其中以黄曲霉菌(*aspergillus flavus*)最为重要。用该菌或其毒素(aflatoxin),或被其污染的食物均可诱发动植物肝癌。在肝癌高发区,食物被黄曲霉菌污染的情况往往也较严重。

3. 亚硝胺类化合物 从肝癌高发区南非居民的食物中已分离出二甲基亚硝胺。此类化合物也可引起其它处肿瘤如食管癌。

八、胆 石 症

在胆道系统中,胆汁的某些成分(胆色素、胆固醇、粘液物质及钙等)可以在各种因素作用下析出、凝集而形成结石。发生于各级胆管内的结石称胆管结石,发生于胆囊内的结石称胆囊结石,统称胆石症(cholelithiasis)。胆石症是我国的一种常见病,其发生率在自然人群中达 10%。

胆石的种类和特点

按组成成分可将胆石分为色素石、胆固醇石及混合石三种基本类型(图 8-33)。

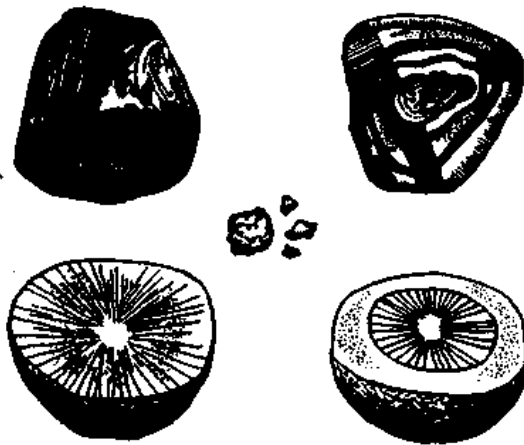


图 8-33 各种胆石模式图
左上及右上为混合性结石(表面及剖面)
中央为胆色素性结石,左下及右下为胆固醇性结石剖面

1. 色素性胆石 结石成分以胆红素钙为主,可含少量胆固醇。有泥沙样及砂粒状二种。砂粒状者大小为 1~10mm,常为多个。多见于胆管。

2. 胆固醇性胆石 结石的主要成分为胆固醇。此类结石在我国较欧美为少。结石呈圆形或椭圆形。黄色或黄白色,表面光滑,剖面呈放射状。多见于胆囊,常为单个,体积较大,直径可达数厘米。

3. 混合性胆石 由二种以上主要成分构成。以胆红素为主的混合性胆石在我国最多见,结石多为多面体,少数呈球形,呈多种颜色。外层常很硬,切面成层。多发生于胆囊或较大胆管内,大小、数目不等,常为多个。

病因和发病机制

胆石形成的基本因素有:胆汁理化状态的改变、胆汁淤滞和感染等三种。常为二种以上因素联合致病。

1. 胆汁理化性状的变化 由于胆汁理化性状的变化,如其中游离胆红素浓度增高可与胆汁中的钙结合形成不溶性的胆红素钙而析出。正常胆汁中的胆红素多与葡萄糖醛酸结合成酯类而不游离。大肠杆菌等肠道细菌中的葡萄糖醛酸酶则有分解上述酯类使胆红素游离出来的作用。胆汁中如胆固醇含量过多呈过饱和状态则易析出形成胆固醇结石。

正常时胆汁中一定浓度的胆盐和卵磷脂可以和胆固醇、蛋白质组成混合体胶粒混悬于胆汁中而不析出,某些肠疾病丧失胆盐则促进胆固醇的析出形成结石。

2. 胆汁淤滞 如胆汁中水分被过多吸收,胆汁过度浓缩,可使胆色素浓度增高,胆固醇过饱和都可促进胆石形成。

3. 细菌感染 胆道感染时的炎性水肿和慢性期的纤维增生可使胆道壁增厚,胆道狭窄乃至闭塞从而引起胆汁淤滞。炎症时渗出的细胞或脱落上皮、蛔虫残体及虫卵等也可作为结石的核心,促进胆石形成。

临床病理联系

当胆结石嵌于胆囊颈部、胆总管下端壶腹部时,刺激括约肌和胆管平滑肌痉挛,发生胆绞痛。本病有利于细菌感染,常引起急性胆管炎和胆囊炎。如胆管结石嵌于 Vater 壶腹部可出现阻塞性黄疸。

九、胆管炎和胆囊炎

胆道炎症主要累及胆管者称为胆管炎(cholangitis);主要累及胆囊者称胆囊炎(cholecystitis)。本病多由细菌引起,且多有胆汁淤滞作为发病的基础。淤胆时,胆汁理化状态发生变化可刺激胆道粘膜使其抵抗力降低;同时胆道内压力升高,引起胆道壁血液循环障碍。主要感染的细菌为大肠杆菌、副大肠杆菌和葡萄球菌等。

病理变化

1. 急性胆管炎和胆囊炎 粘膜充血水肿,上皮细胞变性、坏死脱落,管壁内不同程度的嗜中性粒细胞浸润。在胆囊者常伴有粘膜腺分泌亢进(卡他性胆囊炎)。如病变继续发展,各层均为白细胞弥漫浸润(蜂窝织炎性胆囊炎),浆膜面常有纤维素脓性渗出物覆盖。如胆囊管阻塞,可引起胆囊积脓。如因痉挛、水肿、梗阻及淤胆等导致胆管或胆囊壁的血循环障碍时,该处可发生出血坏死(坏疽性胆囊炎),甚至发生穿孔,引起胆汁性腹膜炎。

2. 慢性胆管炎和胆囊炎 多由急性者反复发作迁延而来。此时胆管及胆囊粘膜多发生萎缩,各层组织中均有淋巴细胞、单核细胞浸润和明显纤维化。

十、胆道肿瘤

1. 肝外胆管癌 肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma)少见,多见于老年人,其发生可能与长期慢性炎症、结石和囊性扩张等有关。临床表现以梗阻性黄疸、腹痛和包块等为主。

胆管癌可发生于胆管的任何部位,以总胆管和肝管、胆囊管汇合处多见。肉眼可见呈息肉状、结节状或伴有胆管壁深部浸润的硬化状。镜下,绝大多数为腺癌,包括乳头状腺癌、粘液性腺癌及伴有丰富的纤维性间质的硬化性胆管癌,少数为腺鳞癌或鳞癌。

2. 胆囊癌 胆囊癌(carcinoma of the gallbladder)也较少见。女性及老年人多发。由于不易早期发现,因此预后较差。其发生与胆石症、慢性胆囊炎等有关。

胆囊癌多发生于胆囊底部和颈部。肉眼多呈弥漫浸润性生长,使囊壁增厚、变硬、灰白色。有时呈息肉状生长,基底部较宽。镜下,大多数为腺癌,部分为腺鳞癌或鳞癌。腺癌中大部分为含有大量纤维性间质的管状腺癌,其次为乳头状腺癌,粘液癌及未分化癌少

见。胆囊床及邻近肝组织内常有转移灶形成,也可往十二指肠、结肠和胃等邻近器官发生转移。

第三节 胰腺疾病

本节叙述胰腺外分泌部的炎症和肿瘤,胰腺内分泌部的疾病见第十三章。

一、胰腺炎

胰腺炎(pancreatitis)是胰腺因胰酶的自身消化作用而引起的疾病。在正常情况下,胰液内的胰蛋白酶原无活性,当受到胆汁和肠液中的肠激酶(enterokinase)的激活作用后变为有活性的胰蛋白酶,后者又激活了其它酶反应,对胰腺发生自身消化作用,如胰脂酶引起脂肪坏死。胰蛋白酶原被激活的原因有:①胆汁反流。总胆管和胰管共同开口于十二指肠壶腹部,如此处发生阻塞或括约肌痉挛则胆汁返流进入胰管,将无活性的胰蛋白酶原激活成胰蛋白酶,再诱发上述一系列酶反应引起胰腺的出血、坏死。常见的原因有胆石、蛔虫、暴饮暴食引起的壶腹括约肌痉挛及十二指肠乳头水肿等;②胰液分泌亢进。暴饮暴食、酒精的刺激使胃酸及十二指肠促胰液素(secretin)分泌增多。进而促进胰液分泌增多,造成胰管内压增高。重者可导致胰腺小导管及腺泡破裂,释放出细胞溶酶体内的蛋白水解酶激活胰蛋白酶原等,从而引起胰腺组织的出血、坏死;③病毒感染、外伤、药物或休克时供血不足等造成腺泡细胞的损伤。

(一) 急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis)是胰酶消化胰腺及其周围组织所引起的急性炎症,主要表现为胰腺呈炎性水肿、出血及坏死,故又称急性出血性胰腺坏死(acute hemorrhagic necrosis of pancreas)。好发于中年男性,发作前多有暴饮暴食、酗酒或胆道疾病病史。临床表现为突然发作的上腹部剧烈疼痛并可出现休克。

病理变化

1. 急性水肿性(间质性)胰腺炎 较多见,病变多局限在胰尾。病变的胰腺肿大变硬。镜下见腺泡细胞的肿胀,导管扩张伴上皮变性,弥漫的间质充血水肿并有嗜中性粒细胞及单核细胞浸润。有时可发生局限性脂肪坏死,但无出血。本型预后较好,经治疗后病变常于短期内消退而痊愈。

2. 急性出血性胰腺炎 较少见。本型发病急剧,病变以广泛的胰腺坏死、出血为特征。胰腺肿大,质软,出血,呈暗红色,分叶结构模糊。胰腺、大网膜及肠系膜等处散在混浊的黄白色斑点状或小块状的脂肪坏死灶。镜下胰腺组织呈大片坏死,细胞结构模糊不清。胰腺内外脂肪坏死,可出现钙化(参见图 1-20)。间质小血管壁也有坏死及出血,可见嗜中性粒细胞及单核细胞浸润。

临床病理联系

1. 休克 患者常出现休克症状。引起休克的原因有胰液外溢,刺激腹膜引起剧烈疼痛;胰腺组织及腹腔内出血;组织坏死,蛋白质分解引起的机体中毒等。休克严重者抢救不及时可以致死。

2. 急腹症 由于急性胰腺坏死及胰液外溢,引起急性腹膜炎。常发生于酗酒和暴食之后,出现剧烈而持续的腹痛。

3. 酶的改变 胰腺坏死时,由于胰液外溢,其中所含的大量淀粉酶及脂酶可被吸收入血并从尿中排出。临床检查常见患者血清及尿中淀粉酶及脂酶含量升高,可助诊断。

4. 血清离子改变 呕吐等原因使患者血中的钙、钾、钠离子水平下降。

(二) 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis)是由于急性胰腺炎反复发作所造成的一种胰腺慢性进行性破坏的疾病。有的病例急性期不明显,症状隐匿,发现时即属慢性。临床上常伴有胆道系统疾患,患者有上腹痛、脂性泻,有时并发糖尿病。慢性酒精中毒时也常引起本病。

胰腺呈结节状,质较硬。胰管扩张,管内偶见有结石形成。有时可见胰腺实质坏死,坏死组织液化后,被纤维组织包围形成假囊肿。镜下,可见胰腺小叶周围和腺泡间纤维组织增生或广泛纤维化,腺泡和胰腺组织萎缩、消失,有时仅见残余的胰岛细胞,导管可呈不同程度扩张,上皮增生或鳞状化生,间质有淋巴细胞、浆细胞浸润。

二、胰 腺 癌

胰腺癌(carcinoma of the pancreas)为发生在胰腺外分泌部分腺体的癌,在消化系统中较为少见,但有逐年增多趋势,在西方国家居恶性肿瘤的第五位。患者年龄多在40~70岁之间,男多于女。该肿瘤的发生可能同吸烟、饮食因素及化学致癌物有关。约90%的病例有K-ras基因点突变(12密码子),显著高于其他消化道癌。此外还可能有c-myc的过度表达及p53基因突变。由于胰腺癌不易早期发现,因此多数病人预后较差。

病理变化

胰腺癌可发生于胰腺的头、体、尾部或累及整个胰腺,但以胰头部最多,分别为60%、15%和5%,弥漫性累及全部腺体者占20%。胰腺癌的大小和外形不一,边界有的分明,有的弥漫浸润与邻近胰腺组织难以分辨。有的呈凹陷硬块状埋在胰腺之中,活检时需深取组织方能查出。有的甚至在开腹探查时,肉眼上仍很难与慢性胰腺炎时增粗变硬的胰腺相鉴别。

镜下,胰腺癌有以下几种类型:

1. 腺癌 癌细胞来自导管上皮,排列成腺样,称导管腺癌。此型约占所有胰腺恶性肿瘤的80%。高分化导管腺癌由分化好的导管样结构构成,分化差的导管腺癌缺乏腺管结构,大部分为实性癌巢,其中有的为乳头状腺癌或乳头状囊腺癌;也有的来自腺泡称腺泡型腺癌。胞浆含嗜酸性颗粒,形成腺泡或小团块,极似正常胰腺腺泡。有时腺癌细胞产生粘液,胞浆透明,称粘液腺癌。

2. 未分化癌(间变性癌或多形性癌) 癌细胞无腺体结构,癌细胞排列成实性癌巢或肉瘤样排列,瘤细胞由奇形怪状的单核或多核巨细胞构成,或呈梭形细胞,也可由单一的小圆细胞构成。

3. 鳞状细胞癌 少见,来自胰腺管上皮的鳞状化生,有时可见鳞状细胞癌和产生粘液的腺癌合并发生(腺鳞癌)。

扩散转移

胰头癌早期可直接蔓延到邻近组织如胆管与十二指肠,稍后即转移至胰头旁及总胆管旁淋巴结,肝内也可有少数转移灶。胰体癌及尾部癌的扩散则较为广泛。常直接与腹腔神经丛接触并侵入神经周围淋巴间隙或神经纤维内,进一步发生远隔部位的淋巴道或血道转移,常在肺内形成转移癌。

临床病理联系

胰腺癌以腹痛为常见的初发症状,与胆总管梗阻、胰腺肿大及腹腔神经丛受累有关。胰头癌早期可有总胆管梗阻现象,临床上出现逐渐加重的黄疸。胰体尾部癌早期临床上常无黄疸,但晚期可转移至肝内、或肝门和胆总管淋巴结,引起胆管压迫,可导致黄疸。又因癌组织侵入门静脉,形成门静脉阻塞(癌栓)而产生腹水,压迫脾静脉发生脾肿大。胰腺癌恶性度高、进展快、癌性消耗快,又因持续性腹痛影响患者的饮食和睡眠,出现短期内进行性消瘦。

(周晓军)

主要参考文献

1. 孙保存. 胃肠道. 见 谭郁彬、张乃鑫主编. 外科诊断病理学. 天津:天津科技出版社,2000. 462-474.
2. 刘彤华. 食管,胃,肠和肛门. 见 刘彤华主编. 诊断病理学. 北京:人民卫生出版社,1994. 61-64.
3. 来茂德. 大肠癌发生的分子机理. 实用肿瘤杂志, 2000, 15:73-78.
4. 来茂德. 结直肠癌发生的分子机制研究. 中华病理学杂志, 2000, 29:450-452.
5. 张太和,周晓军. 实用肝脏病理学. 上海:上海科技文献出版社, 1995.
6. 陈杰. 肝,胆,胰. 见 刘彤华主编. 诊断病理学. 北京:人民卫生出版社,1994. 237-296.
7. 第五次全国传染病寄生虫学术会议(北京). 病毒性肝炎防治方案(试行). 中华内科杂志, 1995, 34: 788-791.
8. 周晓军,张太和. 病毒性肝炎和肝细胞癌的病理诊断:进展与问题. 中华病理学杂志, 2000, 29:245-247.
9. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. 781-837.
10. MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, et al. Pathology of the Liver, 3rd ed. Edingburgh: Churchill Livingstone, 1995.
11. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis. Am J Clin Pathol, 2000,113:40-55.
12. Schiff ER, Medina MD, Kahn RS. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. Sem Liver Disease, 1999, 19(suppl): 3-6.
13. Koff RS. Viral hepatitis. Gastroenterology, 1999,117: 506-508.
14. Chen PJ and Chen DS. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: Molecular genetics and clinical perspectives. Sem Liver Disease, 1999,19: 253-262.

第九章 淋巴造血系统疾病

淋巴结的良性增生	外周 T 和 NK 细胞肿瘤
淋巴结反应性增生	髓样肿瘤
淋巴结的特殊感染	急性髓性白血病
淋巴样肿瘤	慢性骨髓增生性疾病
霍奇金淋巴瘤	附:类白血病反应
非霍奇金淋巴瘤	组织细胞和树突状网状细胞肿瘤
非霍奇金淋巴瘤的分类	恶性组织细胞增生症
前体 B 细胞和 T 细胞肿瘤	Langerhans 细胞组织细胞增生症
外周 B 细胞肿瘤	

造血系统包括造血器官和血液。胚胎时期肝、骨髓、脾和淋巴结等都参与造血过程。出生后主要的造血器官为骨髓。在疾病或骨髓代偿功能不足时,肝、脾和淋巴结可恢复胚胎时期的造血功能,称为髓外造血(extramedullary hemopoiesis)。习惯上又将造血器官和组织分为髓样组织(myeloid tissue)和淋巴样组织(lymphoid tissue)。髓样组织包括骨髓及其各种造血细胞,如红细胞、巨核细胞、粒细胞和单核细胞等。淋巴样组织包括胸腺、脾、淋巴结和在人体内散在分布的淋巴组织(如扁桃体、肠粘膜固有层的集合和孤立淋巴小结群等)。实际上这两种组织在组成成分和功能上都是密切相关的。例如成熟的淋巴细胞多不在骨髓内,但淋巴干细胞则由骨髓产生;而白细胞的恶性肿瘤——白血病来源于骨髓但常累及淋巴结和脾。淋巴细胞、单核细胞又是机体免疫系统的重要组成部分,有重要的防御作用。机体内外环境中的刺激因素都能引起这些细胞和组织的反应,产生相应的疾病。造血系统的疾病种类繁多,包括由淋巴造血系统各种成分的量 and 质的变化所引起的各种疾病。本章简要介绍淋巴结的炎性疾病,重点讨论淋巴造血组织的肿瘤性疾病,并按照最新版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤的分类,以细胞来源为线索,分别介绍淋巴样肿瘤、髓样肿瘤、组织细胞和树突状细胞肿瘤。

第一节 淋巴结的良性增生

淋巴结是机体重要的免疫器官,多种因素包括各类病原微生物感染、化学药物、外来的毒物、异物、机体自身的代谢产物等刺激均可引起淋巴结内的细胞成分——主要是淋巴细胞、组织细胞和树突状细胞的增生,使淋巴结肿大。此时,淋巴结的增生是机体抗损伤

的免疫反应的具体体现。根据致病原因、组织病理学改变及临床表现,可将淋巴结的良性增生分为三类:一是非特异性淋巴结炎,通常称为淋巴结反应性增生(reactive hyperplasia of the lymph node);二是淋巴结的各种特异性感染;三是原因不明的淋巴增生性疾病,如巨大淋巴结增殖症(又称 Castleman 病)、窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病(又称 Rosai-Dorfman 病)等。

一、淋巴结反应性增生

多数人可能有这样的体验,当感冒而出现咽部疼痛、扁桃体发炎或牙痛时,颌下会扪及一个或数个活动的、可能有痛感的结节,这就是淋巴结反应性增生的表现。尽管能引起淋巴结反应性增生的原因是多种多样的,但其组织形态学改变相似,故又称之为非特异性淋巴结炎(non-specific lymphadenitis),是淋巴结最常见的良性增生。

病理改变

病变的淋巴结多轻度肿大,直径多在 1~2cm,组织学上可表现为淋巴滤泡(B 细胞区)增生、滤泡旁区(T 细胞区)或副皮质区增生、窦组织细胞增生和细胞数量增加。根据病因的不同,淋巴结反应性增生形式各异,如类风湿性关节炎病人的淋巴结以淋巴滤泡的增生为主,表现为淋巴滤泡的数量增多、体积变大,在扩大的生发中心内可见较多转化的淋巴细胞,核分裂像多见,还可见少数胞浆淡染或含有吞噬的核碎片的组织细胞散布于其中(图 9-1),在副皮质区和髓索内可见较多成熟的浆细胞;在病毒感染所致的淋巴结的反应性增生则多以副皮质区增生为主,表现为淋巴滤泡之间距离变宽,其中可见一些活化的、核形不规则的细胞和 T 免疫母细胞;窦组织细胞增生时表现为髓质淋巴窦开放,窦内充满大量组织细胞。在多数情况下,常常是上述的几种增生模式都存在,但各自所占比重不同,没有本质的差异。

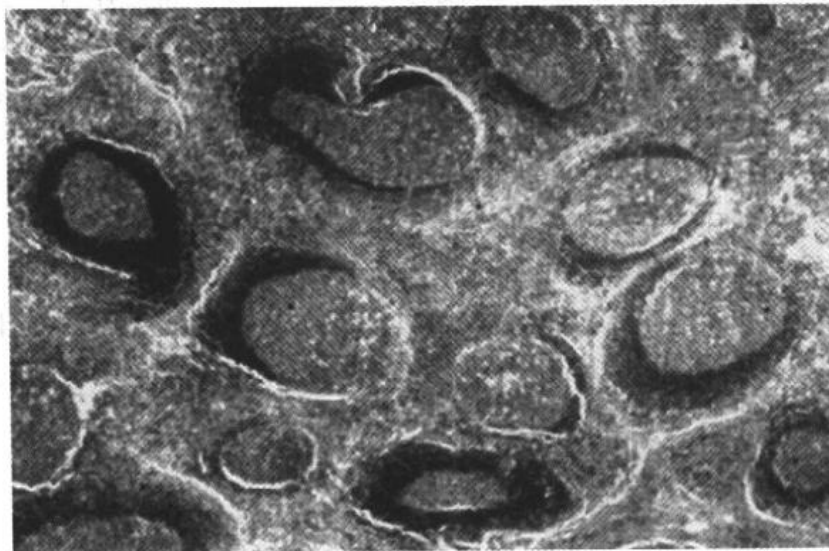


图 9-1 淋巴结反应性增生
以淋巴滤泡的增生为主,滤泡体积变大,生发中心增宽

当肿大的淋巴结内有大量淋巴滤泡增生时,应注意与滤泡性淋巴瘤相区别。一般来

说,在临床上对淋巴结反应性增生是不需要特殊治疗的,做淋巴结活检主要是为了排除淋巴结的肿瘤或特殊感染。

二、淋巴结的特殊感染

除了非特异性淋巴结炎,淋巴结内还可发生各种各样的特殊感染,其特点是:由特殊的病原微生物引起;有特殊的病理形态学改变;经特殊染色在病变组织、分泌物或体液中可能找到相关的病原微生物;在临床上需要特殊的药物治疗。

(一) 淋巴结结核

淋巴结结核是淋巴结最常见的特殊感染,可发生在任何年龄组的人群。淋巴结结核可以单独存在,也可能与肺结核同时存在或作为全身播散性结核的一部分而出现。在临床上常表现为一组淋巴结肿大,肿大的淋巴结可融合成块,也可穿破皮肤形成经久不愈的窦道,有液化的干酪样坏死物流出。组织学的基本病变是肉芽肿性炎——结核结节(tubercles)。若做抗酸染色,在油镜下仔细检查可能找到染成紫红色的结核分支杆菌。淋巴结结核患者需接受正规的抗结核治疗,否则会导致结核的加重或扩散。

(二) 淋巴结真菌感染

淋巴结较常见的真菌感染是曲菌和新型隐球菌,真菌是条件致病菌,淋巴结的真菌感染常常是作为机体全身感染的一部分而存在的。它好发于儿童和老年人,以及因各种原因长期、大量使用免疫抑制剂或广谱抗生素的人群。在临床上常表现为全身淋巴结轻度肿大、活动。组织学改变:曲菌感染是化脓性炎及脓肿形成,做六胺银或PAS染色可清楚地显示曲菌菌丝(参见彩图 15-9);而在新型隐球菌感染则为肉芽肿性炎,粘液卡红染色在异物型多核巨细胞胞浆内可见到有厚的夹膜的菌体(参见彩图 15-10)。对于淋巴结的各种真菌感染一经确诊需进行相关的抗真菌治疗,漏诊、误诊和治疗上的延误均可导致病人的死亡。

(三) 组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis)

又称菊池(Kikuchi)病,是病毒感染所致,现认为与第6型人类疱疹病毒(human herpes virus-type 6, HHV-6)的感染有关。患者多为年轻女性,颈部淋巴结轻度肿大,无或有轻微疼痛感,部分病人有发热。组织学表现是在淋巴结的副皮质区及被膜下有片状或灶性凝固性坏死,但几乎没有嗜中性粒细胞浸润;在坏死区周围有淋巴细胞增生,细胞中等大小、核形不规则,若做免疫组化染色,这些增生的细胞表达T细胞分化抗原。核分裂像多见。这种形态学表现很容易被误诊为淋巴瘤。该病是自限性的,一般抗生素治疗无效,绝大多数患者在一至三个月内自愈。

第二节 淋巴样肿瘤

淋巴样肿瘤(lymphoid neoplasms)指来源于淋巴细胞及其前体细胞的恶性肿瘤,包括恶性淋巴瘤、淋巴细胞白血病、毛细胞白血病和浆细胞肿瘤(多发性骨髓瘤)等。淋巴瘤在我国约占所有恶性肿瘤的3%~4%。急性淋巴细胞白血病约占所有白血病的30%。急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤多见于儿童和年轻人,而慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓

瘤和毛细胞白血病则多见于中老年人。值得提出的是近十年来淋巴样肿瘤的发病在国内外均呈增高趋势,原因至少有以下三个方面:一是人均寿命的延长,随着年龄的增长,机体的免疫力和对疾病的抵抗力逐渐降低;二是艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的流行;三是各种器官移植的开展,以及治疗性的免疫抑制剂的长期、大量使用,致使各种肿瘤的发病增加,特别是淋巴造血系统肿瘤的发病增加。

淋巴瘤(lymphoma),也称恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)是原发于淋巴结和结外淋巴组织的恶性肿瘤。淋巴细胞白血病则原发于骨髓。由于淋巴细胞是机体免疫系统的主要成分,故淋巴瘤也是机体免疫系统的免疫细胞发生的一类恶性肿瘤,发生肿瘤性增殖的细胞有淋巴细胞(B细胞、T细胞和NK细胞等)及其前体细胞。淋巴样肿瘤可以看成是被阻断在B细胞和T细胞分化过程中某一阶段淋巴细胞的单克隆性增生所致。由于淋巴样肿瘤是免疫细胞来源的,因此淋巴样肿瘤的病人常可产生各种免疫功能的异常,如血清免疫球蛋白的增高等。由于肿瘤性增生的淋巴细胞在形态学、免疫表型和生物学特性上都部分相似于其相应的正常细胞,因此可以从形态学、免疫表型和基因水平上判定肿瘤细胞的属性,辅助淋巴样肿瘤的诊断。根据瘤细胞的形态和组织结构特点,可将恶性淋巴瘤分为两大类,即霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),后者包括前体B和T细胞肿瘤、成熟(外周)B细胞肿瘤、成熟(外周)T和NK细胞肿瘤。国外的研究表明:绝大多数淋巴样肿瘤(80%~85%)是B细胞来源的,其次为T细胞源性的,而NK细胞性和组织细胞性肿瘤罕见。我国的资料显示T细胞和NK细胞的肿瘤多于国外。

一、霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤,以往称霍奇金病(Hodgkin's disease, HD)是淋巴瘤的一个独特类型,约占全部淋巴瘤的10%~20%。霍奇金淋巴瘤的发病有两个高峰,分别为15~27岁和50岁前后,但以前者多见,是青年人最常见的恶性肿瘤之一。霍奇金淋巴瘤具有以下特点:①约90%的霍奇金淋巴瘤是原发于淋巴结,病变往往从一个或一组淋巴结开始,逐渐由近及远地向附近的淋巴结扩散,而淋巴结外原发的霍奇金淋巴瘤是否存在仍是一个悬而未决的问题;②霍奇金淋巴瘤的肿瘤细胞是一种独特的瘤巨细胞即Reed-Sternberg细胞(R-S细胞),R-S细胞在不同病例的肿瘤组织或同一病例的不同病变时期中所占的数量和比例各异;③霍奇金淋巴瘤病变组织中常有不等量的各种炎细胞浸润和不同程度的纤维化;④临床上,在霍奇金淋巴瘤的后期约10%的病例可有骨髓受累,但不会转化为白血病。

病理改变

霍奇金淋巴瘤最常累及颈部淋巴结和锁骨上淋巴结,其次为腋下淋巴结(图9-2)、纵隔淋巴结、腹膜后和主动脉旁淋巴结等。局部淋巴结的无痛性、进行性肿大往往是首发症状,也是导致病人就诊的主要原因。晚期可累及脾、肝、骨髓等处,以脾脏受累相对多见。

大体改变,病变的淋巴结肿大,早期可活动,随着病程的进展,相邻的肿大的淋巴结相互粘连、融合成大的肿块,有时直径可达到10cm以上,不易推动。若发生在颈部淋巴结时,甚至可形成包绕颈部的巨大肿块。随着纤维化的增加,肿块由软变硬。肿块常呈结节

状,切面灰白色呈鱼肉状,可有灶性坏死。

镜下改变,霍奇金淋巴瘤的组织学特征是在以淋巴细胞为主的多种炎细胞混合浸润的背景上,有不等量的肿瘤细胞,即 R-S 细胞及其变异细胞散布。典型的 R-S 细胞(诊断性 R-S 细胞)是一种直径 20~50 μm 或更大的双核或多核的瘤巨细胞。瘤细胞呈圆形或椭圆形,胞浆丰富,略嗜酸性或嗜碱性,细胞核圆形或椭圆形,双核或多核。染色质粗糙,沿核膜聚集呈块状,核膜厚而清楚。核内有一大而醒目的、直径与红细胞相当的、嗜酸性的中位的核仁,呈包含体样,核仁周围有空晕。典型的 R-S 细胞的双核面对面的排列,彼此对称,形成所谓镜影细胞(mirror image cell)(彩图 9-1)。除了典型的 R-S 细胞外,具有上述形态的单核瘤细胞称为单核 R-S 细胞或者霍奇金细胞(Hodgkin cell),这种类型细胞的出现提示霍奇金淋巴瘤的

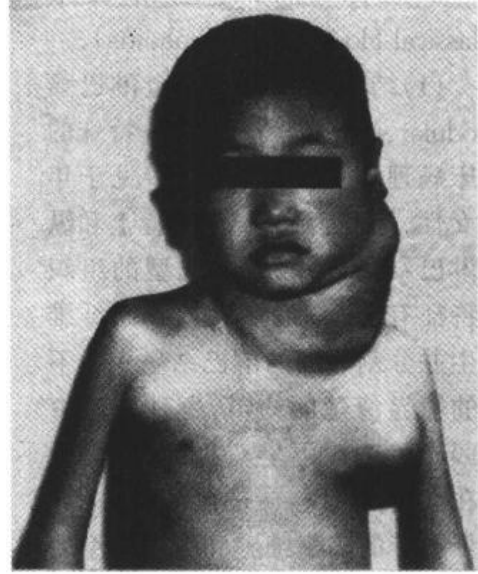


图 9-2 霍奇金淋巴瘤患儿,示颈部和双腋部肿块

可能,但不足以确诊为霍奇金淋巴瘤。R-S 细胞的其他变异常见于霍奇金淋巴瘤的某些亚型:①腔隙型 R-S 细胞,即陷窝(lacunar)细胞:该类细胞体积大,直径约为 40~50 μm ,胞浆丰富而空亮,核多叶而皱折,核膜薄,染色质稀疏,核仁多个,且较典型的 R-S 的核仁小,嗜碱性。胞浆的空亮是由于甲醛固定后胞浆收缩至核膜附近所致;②L&H 型 R-S 细胞,或称“爆米花”细胞(popcorn cell),这种多核细胞的形态特点为细胞核皱折,多叶状,染色质细,核仁小,多个。胞浆淡染;③多形性或未分化的 R-S 细胞,瘤细胞体积大,大小形态多不规则,可以呈梭形,有明显的多形性。核大,形态不规则,染色质粗,有明显的大核仁。核分裂像多见,常见多极核分裂。

瘤组织内有不等量的炎性或反应性成分组成的“背景”,以淋巴细胞为主,还有浆细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和组织细胞等(彩图 9-2),这在一定程度上反映了机体抗肿瘤的免疫状态,与霍奇金淋巴瘤的组织学分型和预后关系密切。反应性成分的数量和比例随病程的进展逐渐减少,而纤维组织的增生及玻璃样变等则逐渐增多。

组织学分型

WHO 的最新分类,将结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤单独列出,其余亚型称为经典型霍奇金淋巴瘤。在经典型霍奇金淋巴瘤中又根据肿瘤组织内瘤细胞的不同形态与非肿瘤性细胞成分数量和比例的不同分为四种亚型(表 9-1)。

1. 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma) 淋巴结的结构部分或全部受累。病灶呈模糊的大而深染的结节状分布。结节内在小淋巴细胞的背景上散在分布着上皮样细胞和 L&H 型 R-S 细胞。典型的 R-S 细胞很少见或缺乏。免疫表型及免疫球蛋白基因重排研究发现,此类霍奇金淋巴瘤实际上是一种 B 细胞性肿瘤。部分结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤可转变为高度恶性的 B 细胞性淋巴瘤。

2. 经典型霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin's lymphoma)

(1) 结节硬化型霍奇金淋巴瘤 (nodular sclerosis, NS): 为一特殊的临床病理亚型, 国外报告多见于年轻女性, 好发生于颈部、锁骨上和纵隔淋巴结, 预后较好。此型的组织学特征有二: 一是有大量胶原纤维增生并分割病变的淋巴结呈大小不等的境界清楚的结节, 这种胶原束在偏光显微镜下呈双折光性, 常围绕在血管周围。二是在结节内, 有数量不等的陷窝细胞和少量典型的 R-S 细胞。背景中尚可见一些小淋巴细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞和嗜中性粒细胞等。可有灶性坏死。结节硬化型霍奇金淋巴瘤不转变为其他亚型, 而是按照富于细胞期→结节形成→融合→纤维化的过程发展。

(2) 富于淋巴细胞的经典型霍奇金淋巴瘤 (lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma): 镜下见霍奇金细胞以及少量双核 R-S 细胞散在分布于小淋巴细胞为主或组织细胞为主的背景中。此型可进展为混合细胞型。

(3) 混合细胞型霍奇金淋巴瘤 (mixed cellularity, MC): 淋巴结可呈部分(常在副皮质区)或弥漫性受累。在淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞、组织细胞以及纤维母细胞组

成的复杂背景中, 可见散在的霍奇金细胞与数量相当多的典型的 R-S 细胞(彩图 9-2)。可有嗜酸性无定型物质沉积。还有灶性的坏死, 坏死灶周围可有纤维化, 但胶原纤维无双折光。有时可见散在上皮样细胞团, 甚至可有肉芽肿形成。此型为霍奇金淋巴瘤中最多见的一种亚型。预后较好。后期, 混合细胞型可转为淋巴细胞减少型霍奇金淋巴瘤。

(4) 淋巴细胞减少型霍奇金淋巴瘤 (lymphocyte depletion, LD): 此型的特点为淋巴细胞的数量减少而 R-S 细胞或变异型的多形性 R-S 细胞相对较多。包括两种不同的形态:

表 9-1 WHO 关于淋巴组织肿瘤的分类(2000)

B 细胞肿瘤	
前 B 细胞肿瘤	
•	前 B 细胞淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤 (前体 B 细胞急性淋巴瘤母细胞白血病)
成熟(外周)B 细胞肿瘤	
•	B 细胞慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
•	B 细胞前淋巴细胞白血病
•	淋巴浆细胞淋巴瘤
•	脾脏边缘区 B 细胞淋巴瘤(带绒毛淋巴细胞 +/-)
•	毛细胞白血病
•	浆细胞骨髓瘤 / 浆细胞瘤
•	结外边缘区 B 细胞淋巴瘤, MALT 型
•	淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤(单核样 B 细胞 +/-)
•	滤泡淋巴瘤
•	帽细胞淋巴瘤
•	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
•	纵隔大 B 细胞淋巴瘤
•	原发性渗出性淋巴瘤
•	Burkitt 淋巴瘤/Burkitt 细胞白血病
T 和 NK 细胞肿瘤	
前 T 细胞肿瘤	
•	前 T 细胞淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤 (前 T 细胞急性淋巴瘤母细胞白血病)
成熟(外周)TNK 细胞肿瘤	
•	T 细胞前淋巴细胞白血病
•	T 细胞颗粒淋巴细胞白血病
•	侵袭性 NK 细胞白血病
•	成人 T 细胞淋巴瘤 / 白血病(HTLVI +)
•	结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型
•	肠病型 T 细胞淋巴瘤
•	肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤
•	皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
•	蕈样霉菌病 / Sezary 综合症
•	间变性大细胞淋巴瘤, T/无标记细胞, 皮肤原发
•	外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指
•	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
•	间变性大细胞淋巴瘤, T/无标记细胞, 系统原发
霍奇金淋巴瘤(霍奇金病)	
•	结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤
•	经典霍奇金淋巴瘤
	结节硬化型(1 级, 2 级)
	富于淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤
	混合细胞型
	淋巴细胞减少型

①弥漫纤维化型,淋巴结内细胞明显减少,由排列不规则的非双折光性网状纤维增加和不定形蛋白物质的沉积所取代。其间有少数诊断性 R-S 细胞、组织细胞和淋巴细胞。常有坏死;②网状细胞型(即“霍奇金肉瘤”)的特点是细胞丰富。由多数多形性 R-S 细胞和少量诊断性 R-S 细胞组成。甚至可以看到梭形肿瘤细胞。成熟淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞、嗜中性粒细胞和组织细胞少见。坏死区较其他类型霍奇金淋巴瘤更为广泛。淋巴细胞减少型霍奇金淋巴瘤多发生在年长者,进展快。预后是本病各型中最差的。

病理诊断

霍奇金淋巴瘤的诊断完全依赖于病理活检。典型的 R-S 细胞对该病具有诊断价值;陷窝细胞的存在对结节硬化型霍奇金淋巴瘤亦具有诊断意义。当病变组织中缺乏诊断性 R-S 细胞或主要是各种变异型肿瘤细胞时,需要借助于单克隆抗体的免疫组化染色来协助诊断。CD20 是针对 B 淋巴细胞分化抗原的单克隆抗体,结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤细胞呈阳性反应,而其他各型均为阴性反应;CD15 是髓-单核细胞分化抗原,约 80% 的霍奇金淋巴瘤病例之肿瘤细胞表达该抗原;CD30 是一活化淋巴细胞抗原,约 70% 的病例之肿瘤细胞呈阳性反应。CD15 和 CD30 是最常用于霍奇金淋巴瘤的诊断和鉴别诊断的抗原标记。

临床分期

目前仍使用 1971 年 Ann Arbor 会议制定、1989 年由 Costwolds 修改的临床分期。I 期:病变局限于一组淋巴结(I)或一个结外器官或部位(I_E);II 期:病变局限于膈肌同侧的两组或两组以上的淋巴结(II)或直接蔓延至一个结外器官或部位(II_E);III 期:累及膈肌两侧的淋巴结(III)或再累及一个结外器官或部位(III_E)或脾脏(III_S)或两者(III_{SE});IV 期:弥漫或播散性累及一个或多个结外器官。如骨髓、消化道等。

霍奇金淋巴瘤的临床分期在估计预后和治疗方案的选择上有重要意义。病变范围越广,预后越差。近年由于诊断和治疗的进展,霍奇金淋巴瘤的预后有明显改善。国外总五年生存率已达 75%。部分病人已经达到治愈。

二、非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)约占所有淋巴瘤 80%~90%,其中有三分之二原发于淋巴结,三分之一原发于淋巴结外器官或组织,如消化和呼吸道、肺、皮肤、涎腺、甲状腺及中枢神经系统等。与霍奇金淋巴瘤不同之处表现在发病部位的随机性或不定性、病理形态学分类的复杂性和临床表现的多样性。在某些情况下,淋巴瘤与淋巴细胞白血病有重叠,二者为同一疾病的不同发展阶段,形成一个连续的谱系。淋巴瘤为一极,指初始时局限性的、在临床上表现为肿瘤结节的恶性过程;而淋巴细胞白血病为另一极,指骨髓内肿瘤性淋巴样细胞弥漫性增生,并常累及外周血。淋巴瘤患者随着病情的进展,可以出现白血病像。因此淋巴瘤的分类中包括了淋巴细胞性白血病。

非霍奇金淋巴瘤的诊断依赖于对病变淋巴结或相关组织的活检。病理学诊断至少应包括两个部分,即组织学分型和肿瘤细胞的免疫表型,必要时需进行免疫球蛋白和 T 细胞受体基因重排分析,以及细胞遗传学方面的检测。影响非霍奇金淋巴瘤预后的因素有很多,如肿瘤的部位、组织学类型、瘤细胞的表型、临床分期、治疗方法的选择、患者对治疗

的反应及并发症等。

(一) 非霍奇金淋巴瘤的分类

非霍奇金淋巴瘤分类的演变在所有肿瘤分类中是最复杂的。在过去的 30 多年中先后有 Rappaport 分类(1966)、Lukes 和 Collins 及 Kiel 分类(1975),工作分类(working formulation of NHL,1982),新的 Kiel 分类(updated Kiel classification of NHL,1992)、修订的欧-美分类(revised European-American classification of lymphoid neoplasms,REAL,1994)和 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤的分类(The World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues,2000),它们反映出了淋巴瘤从单纯形态分类、形态与功能分类,再到临床、形态学、免疫标记、细胞遗传学和基因分析相结合分类的演变过程。在此简要介绍 Kiel 分类的原则和 WHO 关于淋巴组织肿瘤的分类。

1. 淋巴细胞转化理论 图 9-3 是德国病理学家 Lennert 等提出的淋巴细胞转化模式,并在此基础上提出 Kiel 分类。B 和 T 细胞都来自骨髓干细胞,通过前 B、前 T 细胞(又称淋巴母细胞)阶段,发育成为成熟的未受到抗原刺激的 B₁、T₁ 细胞。在抗原刺激后,B、T 细胞都可发生转化,生成效应细胞(B₂、T₂ 细胞和浆细胞)。其中 B₁ 细胞在受到抗原刺激后,在生发中心先转化为中心母细胞,然后才转化为中心细胞,并在生发中心外发育成为免疫母细胞和浆细胞。在淋巴细胞转化过程的任何阶段,都可以发生恶变,形成肿瘤。瘤细胞在形态改变、免疫标记和功能上与其相应的正常细胞有相似之处,因此可以用形态学和免疫学的方法加以识别。这一理论成为 Kiel 分类、REAL 分类和 WHO 分类的基础。

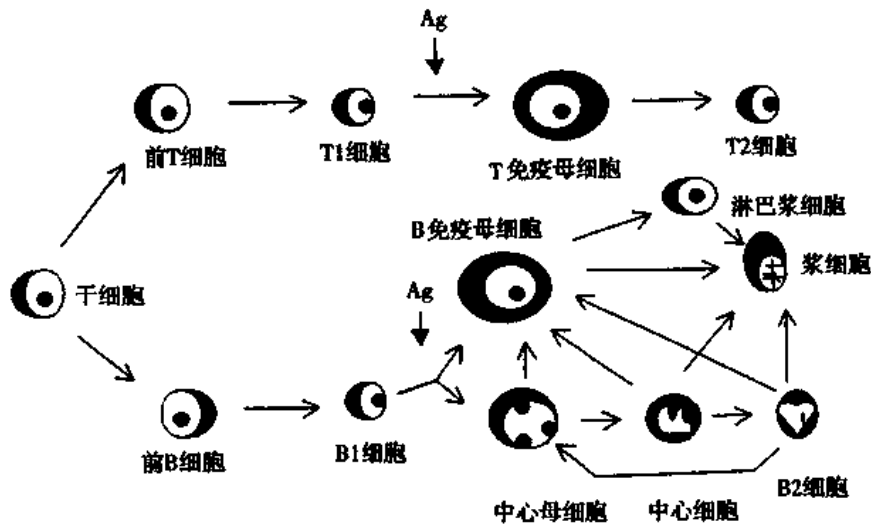


图 9-3 Lennert 关于淋巴细胞分化和转化的模式图

2. WHO 分类 新版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤的分类(表 9-1)是以 REAL 分类为蓝本的,REAL 分类(1994)是国际淋巴瘤研究组(international lymphoma study group)提出的关于淋巴样肿瘤的一个分类,在此基础上,产生了 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤的分类草案(1997),经数十位国际知名的病理学家和血液学专家的论证,在 2000 年形成了 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤分类的正式文本。该分类的特点是:①按细胞系进行分类,是第一个集淋巴细胞、髓细胞、组织细胞与树突状网状细胞和肥大细胞的肿瘤性疾病于一

身的分类;②分类综合考虑了肿瘤的组织病理学、免疫学表型、遗传学特征、临床表现和过程,废弃了一些烦琐的、缺乏临床意义的纯形态学分型;③一些有独特的临床病理、免疫学表型和遗传学表现的淋巴瘤被单独列出或作为新的亚型出现;④取 Kiel 分类之长处,进一步明确了淋巴瘤和淋巴细胞白血病的关系,将二者看成是同一疾病过程的不同的发展阶段,只有临床表现的不同,没有本质的差异;⑤废弃了以往对淋巴瘤的恶性程度的分级,根据淋巴瘤的全身化程度和临床进展情况,引进了惰性(indolent)、侵袭性(aggresive)和高度侵袭性(highly aggresive)淋巴瘤的概念,更容易为临床医生所理解,实用性更强。

WHO 分类将淋巴组织的肿瘤分为三大部分,即 B 细胞肿瘤、T 和 NK 细胞肿瘤,以及霍奇金淋巴瘤。在 B 细胞肿瘤及 T 和 NK 细胞肿瘤中,又分为前体细胞(precursor)和外周(成熟)细胞肿瘤两大类。在我国主要发生在成人的非霍奇金淋巴瘤有弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和外周 T 细胞淋巴瘤;在儿童和青少年则是急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤;淋巴结外淋巴瘤主要有粘膜相关淋巴瘤和 NK/T 细胞淋巴瘤,前者主要发生在胃肠道、涎腺和肺等,后者主要累及中线面部。下面将介绍几种有代表性的非霍奇金淋巴瘤。

(二) 前 B 细胞和 T 细胞肿瘤

前 B 细胞和 T 细胞肿瘤是由不成熟的淋巴细胞——前体 B 细胞或前体 T 细胞来源的一类具有高度侵袭性的肿瘤。随肿瘤时期的不同,在临床和组织病理学上可表现为淋巴母细胞淋巴瘤、急性淋巴母细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)或淋巴瘤和白血病共存的状态。按照法、英、美协作组关于急性白血病的 FAB 分类,根据骨髓涂片中母细胞的分化程度、形态和细胞化学特点,将 ALL 分为了三种亚型。

病理改变

ALL 的特点是骨髓内肿瘤性淋巴母细胞的弥漫性增生,取代原骨髓组织,并可浸润全身各器官、组织,特别是淋巴结、肝和脾脏等。ALL 多引起全身淋巴结肿大,镜下见淋巴结结构有不同程度的破坏,大量淋巴母细胞弥漫性浸润,并可累及淋巴结的被膜和结外脂肪组织;ALL 浸润脾脏时多致脾脏中度肿大,镜下见红髓中大量淋巴母细胞浸润,并可压迫白髓;ALL 浸润致肝脏中度肿大,镜下见淋巴母细胞主要浸润于汇管区及其周围肝窦内。ALL 还可以浸润脑、脊髓、周围神经、心肌、肾脏、肾上腺、甲状腺、睾丸和皮肤等乃至全身各器官和组织。

周围血检查呈“三联征”,即白细胞总数升高,可达 $20 \sim 50 \times 10^9/L$ 、同时伴有贫血和血小板减少,周围血中出现不等量的异形淋巴样细胞(淋巴母细胞)。

免疫表型和细胞遗传学

免疫表型:约 95% 的 ALL 的母细胞均表达原始淋巴细胞的标记——末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT),相当部分病例之瘤细胞表达 CD10 抗原,以及 B 和 T 淋巴细胞分化抗原(表 9-2)。细胞遗传学检测示 90% 以上 ALL 的瘤细胞有染色体数目或结构的异常,但未发现特征性的细胞遗传学改变。

临床表现

前-B 细胞性 ALL 患者主要是 10 岁以内儿童,有骨髓广泛受累,肝、脾和淋巴结肿大,以及周围血出现异常细胞等。前-T 细胞性 ALL 患者多为青少年,常有纵隔肿块,甚

至可出现上腔静脉压迫和呼吸道压迫症状。由于骨髓内肿瘤细胞的增生抑制了骨髓正常造血功能而致患者产生贫血、成熟粒细胞减少、血小板减少、出血和继发感染等。对 ALL 主要采用联合化学药物治疗,近年来,对 ALL 的治疗有了重大进展,90%以上的病人可以达到完全缓解,2/3 可治愈。由于治疗方案的不同,ALL 必须和急性粒细胞白血病 (AML)相区别。

表 9-2 急性淋巴母细胞白血病/淋巴瘤的免疫分型

亚型	B 细胞标记					T 细胞标记			%	正规化疗后预后
	TdT	CD19	CD10	C μ	SIg	CD7	CD3	CD2		
B 细胞性										
极早期前 B	+	+	-	-	-	-	-	-	5~10	较差
早期前 B	+	+	+	-	-	-	-	-	50~60	最好
前 B	+	+	+	+	-	-	-	-	20	较好
T 细胞性										
	+	-	-	-	-	+	+	+	15	较差

(三) 外周 B 细胞肿瘤

1. 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL) CLL/SLL 是由成熟的 B 细胞来源的惰性的肿瘤。与 ALL 相似之处是:随肿瘤时期的不同,在临床和病理上可表现为小淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病或淋巴瘤和白血病共存的状态。CLL 和 SLL 的唯一区别在于周围血受累的程度。SLL 的病人随着病情的发展,迟早会出现骨髓和周围血的累及。

病理改变

CLL/SLL 的病变特点是成熟的小淋巴细胞的浸润。所有的 CLL 和绝大多数的 SLL 病人均有骨髓受累,髓内可见小淋巴细胞弥漫性或灶性呈非骨小梁旁性浸润,正常造血组织减少;全身浅表淋巴结中度肿大,切面呈灰白色鱼肉状,镜下见淋巴结结构不同程度破坏,为成片浸润的成熟的小淋巴细胞所取代(图 9-4),其中可见由前淋巴细胞和免疫母细胞组成的模糊结节样结构,又称“假滤泡”(psudofollicle);脾脏明显肿大,可达 2500g,被膜增厚,切面呈暗红色,质地较硬,骨髓不明显。镜下见肿瘤性淋巴细胞主要浸润骨髓,同时也可侵犯红髓;肝脏中度肿大,表面光滑,镜下见瘤细胞主要浸润汇管区及其周围的肝窦。

周围血像 CLL病人的周围血白细胞显著增多,可达 $30 \sim 100 \times 10^9/L$,绝大多数为成熟的小淋巴细胞。SLL 病人的周围血白细胞可能正常。

免疫学和细胞遗传学

CLL 和 SLL 有独特的免疫表型,瘤细胞表达 B 细胞分化抗原 CD19 和 CD20,同时还表达 CD5 这一 T 细胞标记。常见的染色体异常为 12 号染色体三体,13q 缺失和 11q 缺失,分别占 20%~30%。

临床表现

CLL/SLL 常见于 50 岁以上老年人。男女性别之比为约为 2:1。病情进展缓慢。一般无自觉症状,或可有乏力、体重下降及厌食等。约 50%~60% 的患者有不同程度的肝、脾和浅表淋巴结肿大。还可出现低丙种球蛋白血症和自身免疫异常等。CLL/SLL 为惰性的肿瘤,患者的中位生存期为 6 年。随着病程的进展,约 15%~30% 的病人可转化为

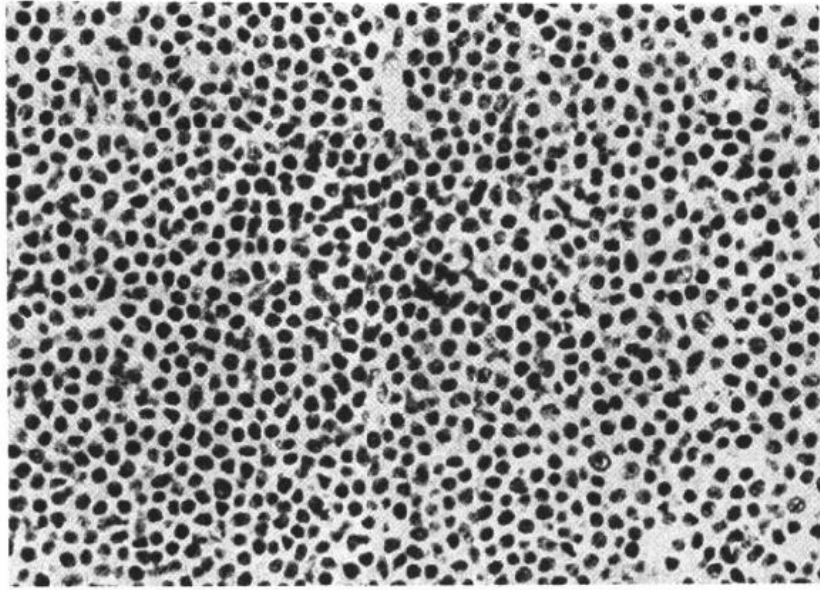


图 9-4 非霍奇金淋巴瘤,小淋巴细胞性
相对单一形态的小淋巴细胞弥漫性浸润

前淋巴细胞性白血病,约 10%的病人可转化为弥漫性大细胞性 B 细胞淋巴瘤(Richter's syndrome)。转化后患者的预后不良,一般在 1 年内死亡。

2. 滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma) 滤泡性淋巴瘤是来源于淋巴滤泡生发中心细胞的惰性 B 细胞肿瘤。在欧美国家或地区约占非霍奇金淋巴瘤的 25%~45%,在我国约占非霍奇金淋巴瘤的 10%。常见于中年人,发病无性别差异。

病理改变

滤泡性淋巴瘤的组织学特征是在低倍镜下肿瘤细胞形成明显的结节状生长方式(图 9-5)。肿瘤性滤泡主要由中心细胞(centrocyte,CC)和中心母细胞(centroblast,CB)以不同比例混合组成。中心细胞的细胞核形态不规则、有裂沟,核仁不明显,胞浆稀少;中心母细

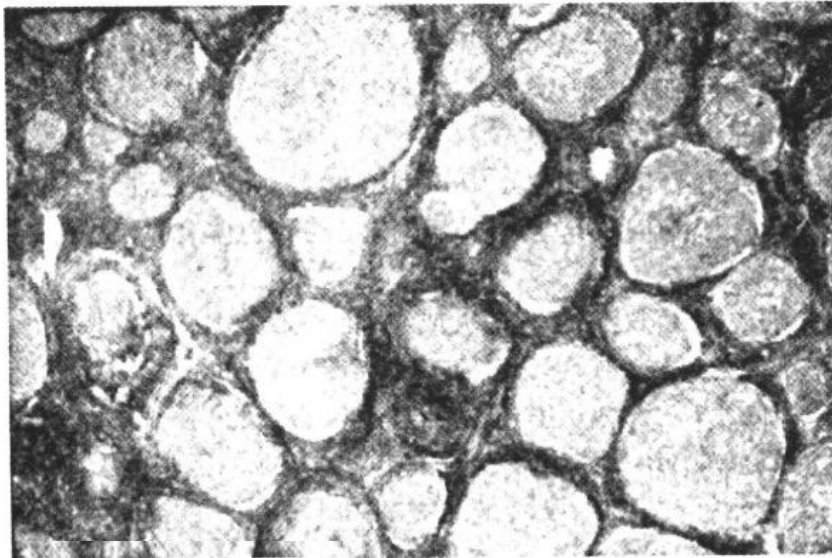


图 9-5 非霍奇金淋巴瘤,滤泡性
低倍镜下肿瘤细胞形成明显的结节状生长方式

胞较正常淋巴细胞大2~3倍或更大,核圆形或分叶状,染色质呈小斑块状靠近核膜分布,有一至三个靠近核膜的核仁。这些细胞更新快,代表肿瘤的增殖成分。在大多数滤泡淋巴瘤,绝大多数肿瘤细胞是中心细胞,随着病程的进展,中心母细胞数量逐渐增多。生长方式从滤泡性发展成弥漫性,提示肿瘤的恶性程度增高。

免疫表型和细胞遗传学

滤泡性淋巴瘤的肿瘤细胞具有正常生发中心细胞的免疫表型,肿瘤细胞表达CD19、CD20、CD10和单克隆性的表面免疫球蛋白。大多数病例的瘤细胞还表达bcl-2蛋白,这是由于肿瘤细胞有t(14;18)易位,使14号染色体上的IgH基因和18号染色体上的bcl-2基因的拼接,导致bcl-2基因高表达,因此,bcl-2蛋白也是区别反应性增生的滤泡和滤泡性淋巴瘤的肿瘤性滤泡的有用标记。由于bcl-2蛋白有阻止细胞凋亡的作用,使瘤细胞得以长期存活,这可以解释在滤泡淋巴瘤的肿瘤性滤泡中凋亡细胞数量少的现象。

临床表现

患者一般表现为多个淋巴结无痛性肿大,以腹股沟淋巴结受累为常见。脾脏肿大常见。部分患者有发热和乏力等,就诊时多数是临床Ⅲ期或Ⅳ期。约30%~50%的病例有骨髓受累,但不影响预后。部分病例外周血中可见瘤细胞。滤泡性淋巴瘤是惰性的,病情进展缓慢,预后较好,五年存活率超过70%。但有30%~50%的病人可以转化为高度侵袭性弥漫性大B细胞淋巴瘤。

3. 弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBL) DLBL是一类形态范围变化较大的、异质性的侵袭性非霍奇金淋巴瘤,包括了中心母细胞性、B免疫母细胞性、间变性大B细胞性淋巴瘤、富于T细胞/组织细胞的B细胞淋巴瘤和浆母细胞淋巴瘤等。DLBL约占所有非霍奇金淋巴瘤的20%。患者以老年人为主,男性略多见。该肿瘤除原发于淋巴结外,还可原发于纵隔、咽环、胃肠道、皮肤、骨和脑等处。

病理改变

组织学表现为相对单一形态的大细胞的弥漫性浸润。瘤细胞的直径为小淋巴细胞的4~5倍,细胞形态多样,可以类似中心母细胞,免疫母细胞,或者伴有浆细胞分化。细胞浆中等量,常嗜碱性,细胞核圆形或卵圆形,染色质边集,有单个或多个核仁(图9-6)。也可有间变性的多核瘤巨细胞出现,类似霍奇金病的R-S细胞。

免疫表型和细胞遗传学

瘤细胞表达B细胞分化抗原CD19和CD20,由滤泡性淋巴瘤转化来的病例还表达bcl-2蛋白,并可检测到t(14;18)。少部分病例有3号染色体上bcl-6基因易位。

临床表现

病人常在短期内出现淋巴结迅速长大或结外组织的肿块,病情进展快,可累及肝脾,但骨髓受累者少见,白血病像罕见。DLBL患者若未能得到及时诊断和治疗,会在短期内死亡,但加强联合化疗的完全缓解率可达60%~80%,有50%的病人可以治愈。

4. Burkitt淋巴瘤 Burkitt淋巴瘤是一种可能来源于滤泡生发中心细胞的高度侵袭性的B细胞肿瘤。临床上有非洲地区性、散发性和HIV相关性三种形式。EB病毒潜伏感染和非洲地区性的Burkitt淋巴瘤的发病有密切关系(见第五章)。

病理改变

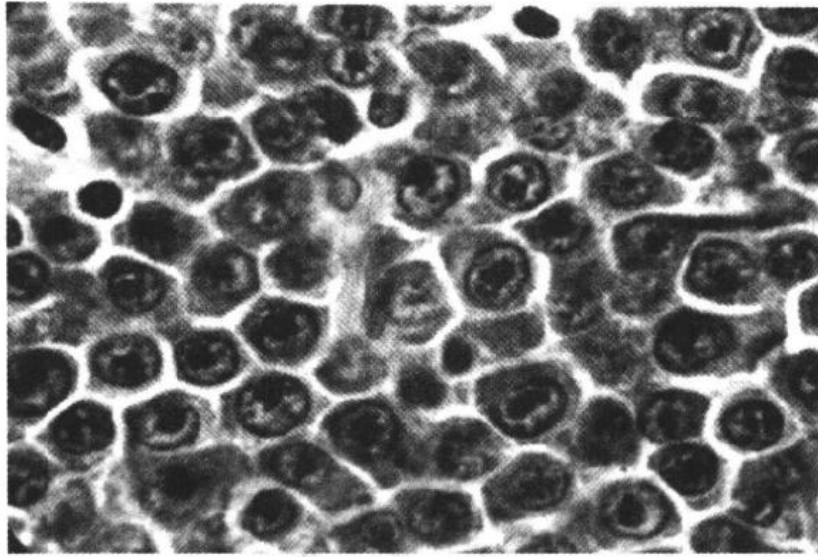


图 9-6 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
单一形态的大淋巴细胞弥漫性浸润,瘤细胞核呈圆形、有清楚的核仁

Burkitt 淋巴瘤的组织学特点是中等大小的、相对单一形态的淋巴样细胞弥漫性浸润,瘤细胞间有散在的巨噬细胞吞噬核碎片,形成所谓满天星(starry sky) 图像(图 9-7),分裂像多见。原淋巴结结构被破坏。

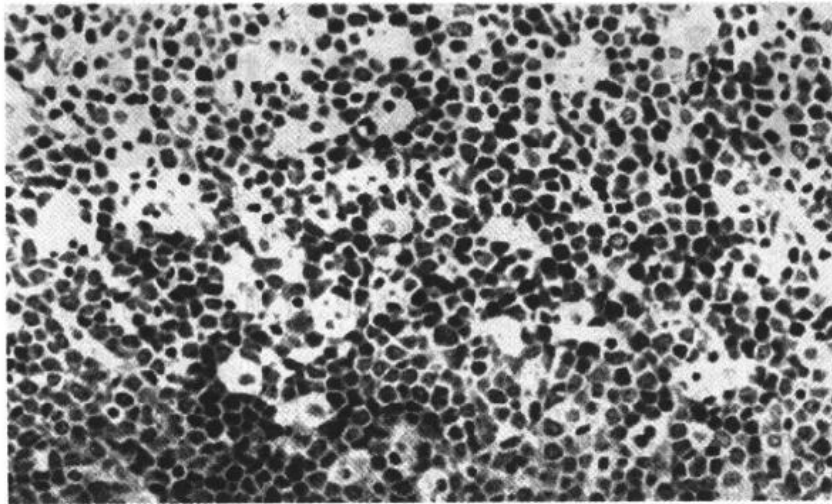


图 9-7 Burkitt 淋巴瘤
小圆形肿瘤细胞间散在多数吞噬细胞,呈“满天星”图象

免疫表型和细胞遗传学

Burkitt 淋巴瘤的瘤细胞为相对成熟的 B 细胞,表达单克隆性细胞膜表面免疫球蛋白 sIg、CD19、CD20 和 CD10 等抗原。所有的 Burkitt 淋巴瘤都发生与第 8 号染色体上 *c-myc* 基因有关的易位,最常见的是 $t(8;14)$,还可发生 $t(2;8)$ 或 $t(8;22)$ 。

临床表现

Burkitt 淋巴瘤多见于儿童和青年人,肿瘤常发生于颌骨、颅骨、面骨、腹腔器官和中

枢神经系统,形成巨大的包块。一般不累及周围淋巴结,白血病像少见。临床过程是高度侵袭性的,但病人对于大剂量化疗反应好,部分病人可治愈。

(四) 外周 T 和 NK 细胞肿瘤

1. 外周 T 细胞淋巴瘤,非特指(peripheral T-cell lymphoma,unspecific) 为一组形态学和免疫表型上均为异质性的 T 细胞肿瘤,WHO 分类将其分为一类主要是根据其临床行为。包括了以往分类的 T 免疫母细胞性淋巴瘤、多形性外周 T 细胞淋巴瘤等亚型。

虽然形态学改变多样,以下特点是周围 T 细胞淋巴瘤共有的:淋巴结结构破坏,肿瘤主要侵犯副皮质区,常有血管增生,瘤细胞由大小不等的多形性细胞组成,常伴有众多的非肿瘤性反应性细胞,如嗜酸性粒细胞、浆细胞、组织细胞等(图 9-8)。

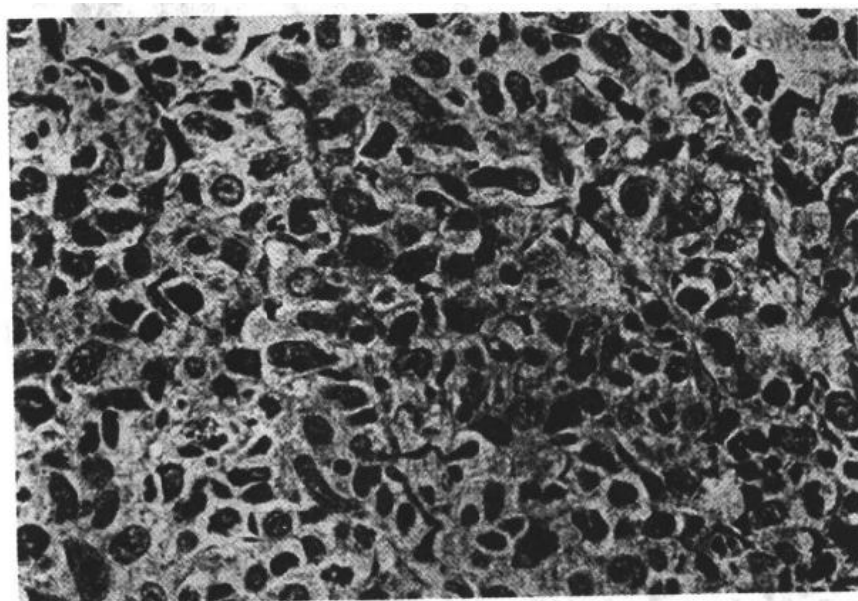


图 9-8 周围 T 细胞淋巴瘤,非特指
肿瘤细胞大小不一,核形态多样,染色质呈点彩状,胞浆丰富浅染

瘤细胞表达 CD2、CD3、CD5 等成熟 T 细胞标记。T 细胞受体的基因重排分析显示有单克隆性重排。

病人常为成人,有全身淋巴结肿大,有时还有嗜酸性粒细胞增多、皮疹、发热和体重下降。临床上进展快,是高度侵袭性的。

2. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T-cell lymphoma) 结外 NK/T 细胞淋巴瘤为细胞毒性细胞(细胞毒性 T 细胞或者 NK 细胞)来源的侵袭性肿瘤,绝大多数发生在结外,因鼻腔是该类肿瘤的好发部位,故称之为鼻 NK/T 细胞淋巴瘤。若发生在中线面部以外的任何部位时,就称为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型。该肿瘤在我国相当常见,约占所有非霍奇金淋巴瘤的 20%。是淋巴结外常见的淋巴瘤之一,属 EB 病毒相关淋巴瘤。

鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的组织学表现多样,其基本病理改变是在凝固性坏死和多种炎细胞混合浸润的背景上,肿瘤性淋巴样细胞散布或呈弥漫性分布(彩图 9-3)。瘤细胞大小不等、形态多样,细胞核形态不规则而深染不见核仁或呈圆形、卵圆形,染色质边集,有

一至两个小核仁。瘤细胞可浸润到血管壁内而致管腔狭窄、闭锁和弹力膜的破裂,呈所谓血管中心性浸润(angiocentric invasion)。

肿瘤细胞常表达 T 细胞抗原 CD2、胞浆型 CD3,以及 NK 细胞标记 CD56。大多数病例可检出 EB 病毒 DNA 的克隆性整合和 EB 病毒编码的小分子量 RNA(EBER)。

鼻 NK/T 细胞淋巴瘤发病的高峰年龄在 40 岁前后,男、女性别之比约为 4:1。主要病变部位是鼻腔,其次是腭部和口咽部,常累及鼻咽部和鼻窦。主要症状有顽固性鼻塞、涕血、分泌物增加、鼻面部肿胀、咽痛和呼吸困难等。主要体征是粘膜溃疡、肉芽样新生物及局部骨质破坏,如鼻中隔或硬腭穿孔等。肿瘤后期可发生全身播散,多累及淋巴结外器官或组织,如皮肤、消化道、睾丸、脑和脾脏等。放射治疗是临床 I、II 期患者首选的治疗方法。预后与临床分期有关, I、II 期患者的五年生存率为 50% 左右, III 期及以上患者为 17%。

第三节 髓样肿瘤

髓样肿瘤(myeloid neoplasms)来源于多能髓细胞样干细胞的克隆性增生,可以向粒细胞、单核细胞、红细胞和巨核细胞系统分化。由于干细胞位于骨髓,故髓样肿瘤多表现为白血病,而淋巴结、肝、脾的累及较淋巴样肿瘤为轻。髓样肿瘤主要有三大类:急性粒细胞白血病、慢性髓性增生性疾病和骨髓异常增生综合征。本节介绍急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)和慢性髓性增生性疾病中的慢性髓性白血病。

一、急性髓性白血病

又称为急性非淋巴细胞白血病。多见于成人,儿童较为少见。骨髓涂片中的原始细胞(母细胞)大于 30%。FAB 分类根据白血病细胞的分化程度和主要的细胞类型分为 M0 至 M7 八个类型。

M0 急性粒细胞白血病,未分化型 约占所有 AML 的 2%~3%。原始细胞无原粒细胞的形态学和细胞化学特点,但表达粒细胞系统的抗原。

M1 急性粒细胞白血病,最少分化型 约占所有 AML 的 20%。仅 3% 以下的原始细胞为过氧化酶阳性,或者有胞浆颗粒或 Auer 小体。

M2 急性粒细胞白血病,成熟型 约占 30%~40%。由原粒细胞到中幼粒细胞的各阶段细胞组成,多数病例可见 Auer 小体。

M3 急性早幼粒细胞白血病 约占 5%~10%。以早幼粒细胞为主,胞浆充满粗大的颗粒,Auer 小体多见。

M4 急性粒单核细胞白血病 约占 15%~20%。瘤细胞向粒细胞和单核细胞两种方向分化,粒细胞同 M2,同时有多数非特异性酯酶阳性的幼单核细胞。

M5 急性单核细胞白血病 约占 10%。以原单核细胞为主(M5a)或以幼单核细胞为主(M5b)。

M6 红白血病 约占 5%。以病态的巨幼样、巨核和多核原红细胞为主,非红细胞系统的细胞中,原粒细胞大于 30%。

M7 急性巨核细胞白血病 约占1%。多形性的原巨核细胞为主,常伴有骨髓纤维化。

病理改变

各种急性髓性白血病的器官浸润与 ALL 基本相似,其病变特点是:①在骨髓内肿瘤细胞的弥漫性增生、取代原骨髓组织,在全身各器官组织广泛浸润,一般不形成肿块;②周围血中有白细胞质和量的变化,即白细胞总数升高可达 $100 \times 10^9/L$ 以上,但 50% 的病例在 $10 \times 10^9/L$ 以下,并可见大量的原始细胞(图 9-9);③AML 患者有淋巴结肿大者少见,若有亦多为轻度淋巴结肿大,镜下见淋巴结结构破坏不明显,肿瘤细胞主要是在副皮质区及窦内浸润;④脾脏轻度肿大,镜下见原始及幼稚细胞主要累及红髓,在脾窦内浸润,并可压迫白髓;⑤肝脏不同程度肿大,肿瘤细胞主要沿肝窦在肝小叶内浸润,这与 ALL 不同。



图 9-9 急性粒细胞白血病
AML 患者周围血涂片,示大量幼稚粒细胞

急性单核细胞白血病(M4)和急性粒单核细胞白血病(M5)除有上述器官浸润外,瘤细胞还可侵犯皮肤和牙龈。

粒细胞肉瘤(granulocytic sarcoma),又称绿色瘤(chloroma),因瘤组织在新鲜时肉眼观呈绿色而得名,但当暴露于空气后,绿色迅速消退。若用还原剂(过氧化氢或亚硫酸钠)可使绿色重现。绿色瘤好发于扁骨和不规则骨,如颞骨、额骨、肋骨和椎骨等,肿瘤位于骨膜下;也可发生于皮肤、淋巴结、胃肠道、前列腺、睾丸、乳腺等处。绿色瘤的本质是骨髓外局限性的原始粒细胞肿瘤。如果不给予系统性化学药物治疗,迟早会有骨髓累及。

临床表现

AML 多见于成人,儿童较少见。主要临床表现有不明原因的皮肤或粘膜出血,表现为瘀斑或瘀点,贫血、乏力、发热、肝脏和脾脏肿大等。骨痛是白血病患者常有的,表现为自觉骨痛或被检查时的压痛。白血病后期的患者与其他的恶性肿瘤患者一样会出现恶病质,死亡原因主要是多器官功能衰竭、继发感染及各种并发症等。AML 的治疗主要是化学药物治疗,约 60% 的患者可达到完全缓解,但 5 年存活率仅为 15%~30%。骨髓移植

是目前唯一能根治白血病的方法。

二、骨髓增生性疾病

骨髓增生性疾病(myeloproliferative disorders,MPD)是由可以向髓样细胞和淋巴样细胞分化的多能干细胞来源的一组慢性克隆性增生性疾病。包括有费城染色体1(Philadelphia chromosome,Ph¹)阳性的慢性髓性白血病、慢性特发性骨髓纤维化、真性红细胞增多症和原发性血小板增多症等。下面仅就其中的慢性髓性白血病进行介绍。

慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)也称为慢性粒细胞白血病。CML为骨髓多能干细胞来源的肿瘤,故在病人的骨髓和周围血中可见到从原粒细胞到成熟的分叶核粒细胞的整个粒细胞分化谱系。

病理改变

CML骨髓增生极度活跃,以粒细胞系增生占绝对优势,与AML不同的是增生的细胞是以较成熟的中、晚幼粒细胞和成熟的杆状核、分叶核粒细胞为主,而原始细胞很少,红细胞和巨核细胞系统的成分并不减少,在肿瘤的早期还可增生;周围血中白细胞总数的增高更为显著,可达 $100\sim 800\times 10^9/L$,绝大多数亦为较成熟的中、晚幼和杆状粒细胞(图9-10)。CML的肿瘤性嗜中性粒细胞碱性磷酸酶积分降低或消失,这点有助于与类白血病反应相区别。CML时淋巴结肿大不如CLL明显。脾脏的显著肿大是CML最大特点,可达4000~5000g,可谓巨脾。肿大的脾脏可占据腹腔大部,甚至达到盆腔。镜下见红髓的脾窦内有大量肿瘤细胞浸润,肿瘤细胞浸润或压迫血管引起梗死;肝脏的浸润主要在肝窦内。

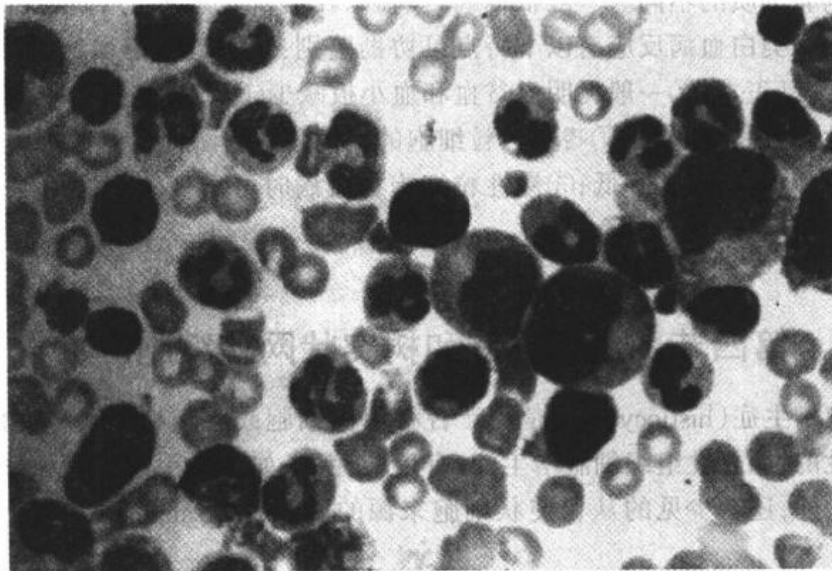


图9-10 慢性髓性白血病
CML患者周围血涂片,示不同成熟阶段的粒细胞

细胞遗传学

90%以上的CML有其独特的细胞遗传学改变,费城染色体(Philadelphia, Ph¹)是CML标记染色体。Ph¹染色体是由于t(9;22)形成的(图9-11)。在此易位中,原来位于9

号染色体的 BCR 基因和位于 22 号染色体的 ABL 基因拼接成新的融合基因——BCR/ABL 基因,由该基因编码的 210 kD 的蛋白具有酪氨酸激酶活性,与 CML 的发病有关(参见第五章肿瘤有关内容)。

临床表现

CML 患者主要是成年人,发病的高峰年龄为 30~40 岁。该肿瘤起病隐袭,病程进展较慢,早期多无明显症状或仅有轻微的乏力、心悸和头晕等症状。贫血和脾脏明显肿大是 CML 的重要体征。未接受治疗者的中位生存期为 3 年,但在约 3 年后,50% 的病人进入加速期,此时对治疗的反应不佳,贫血和血小板减少加重。在 6 至 12 个月后可以发生急性转化转变,又称为 CML 急变或母细胞危象(blast crisis)。另外 50% 的 CML 病人则不经过加速期,直接发生急变。这时病人出现高热,脾脏迅速肿大,进行性贫血、血小板减少,出血倾向明显,以及骨、关节疼痛等。骨髓和周围血中的原始细胞大量增加。约 70% 的急性变病例表现为 AML,30% 为 ALL。急性变发生后病情常急转直下,预后很差。

附:类白血病反应

类白血病反应(leukemoid reaction)通常是由于严重感染、某些恶性肿瘤、药物中毒、大量出血和溶血反应等刺激造血组织而产生的异常反应。表现为周围血中白细胞数量的明显增多(可达 $50 \times 10^9/L$ 以上),并有幼稚细胞出现。类白血病反应的治疗与预后均与粒细胞白血病有本质的不同。一般根据病史、临床表现和细胞形态可以与白血病鉴别,但有时比较困难。类白血病反应有以下特点可协助鉴别:①引起类白血病反应的原因去除后,血像可以恢复正常;②一般无明显贫血和血小板减少;③粒细胞有严重中毒性改变,胞浆内有中毒性颗粒和空泡等;④嗜中性粒细胞的碱性磷酸酶活性和糖原皆明显增高,而粒细胞白血病时,两者均显著降低;⑤慢性粒细胞白血病时可出现特征性的 Ph^1 染色体,类白血病反应时则无。

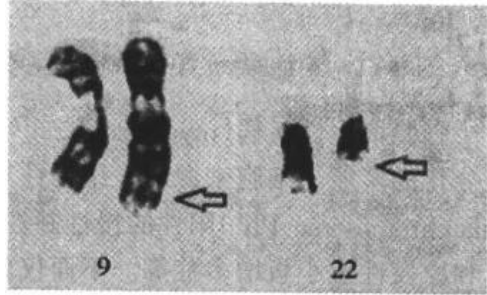


图 9-11 CML 的 Ph^1 染色体

第四节 组织细胞和树突状网状细胞肿瘤

组织细胞增生症(histiocytosis)是用于各种组织细胞或巨噬细胞增生性疾病的统称。其中有肿瘤性的,如恶性组织细胞增生症;有反应性的,如感染引起的噬血细胞性组织细胞增生症。此外,还有少见的从树突状细胞来源的肿瘤,如 Langerhans 细胞组织细胞增生症。

一、恶性组织细胞增生症

恶性组织细胞增生症(malignant histiocytosis, MH)简称恶组,是一种组织学上类似于组织细胞及其前体细胞的恶性肿瘤性增生,具有系统性、多中心性、侵袭性、临床表现的多样性、对治疗反应差和预后不良等特点。该肿瘤可发生于任何年龄,以青壮年发病多

见。男女之比约为2~3:1。早期可表现为不规则发热、乏力、消瘦、全身淋巴结肿大、肝脾大和皮肤受累。晚期可出现黄疸、贫血、白细胞和血小板减少,进而出现多器官功能衰竭。三分之二的病人在诊断后1~6月内死亡。

病理改变

恶组的病变分布特点是多中心性和不均一性,主要侵犯淋巴造血系统的器官和组织,如淋巴结、脾、骨髓和肝脏等,同时广泛累及全身其它器官和组织,如肺、皮肤、消化道和软组织等。组织学的特征性改变是:具有组织细胞样形态的增生的肿瘤细胞呈松散的浸润,细胞大小不等,形态变异大。分化差的细胞体积中等大小,胞浆中等量或丰富,淡染或透明,细胞核为圆形、卵圆形或不规则形,核膜厚,染色质呈斑块状散布,核仁明显,分裂像易见到,有病理性核分裂像。背景中可见较多分化成熟的组织细胞散布,易见到组织细胞吞噬红细胞现象。后者在骨髓涂片和淋巴结印片上更为清楚。

尸体解剖发现有多器官受累,通常不见形成大的包块,而是以弥漫性的间质浸润为主。在淋巴结多浸润于被膜下窦和髓质淋巴窦,可逐渐浸润至髓质和皮质。在脾脏瘤细胞主要浸润红髓。在肝脏主要在汇管区和周围的肝窦内浸润。在骨髓多呈灶性分布,因此临床上常常要做多次骨髓穿刺或者骨髓活检才能确诊。皮肤浸润肉眼为丘疹样病损,镜下见瘤细胞多浸润于真皮的附件周围。

过去诊断的所谓“恶组”在相当长的时间内一直被认为是单核吞噬细胞系统的细胞来源的恶性肿瘤。近年来,经过系统的临床病理研究、免疫表型检测,以及免疫球蛋白和T细胞受体基因重排分析,结果表明其实为一组在临床上可伴有或不伴有噬血细胞综合症的、异质性的、侵袭性或高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,其中有NK/T细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、外周大T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤,只有极少数的病例是真性组织细胞性肿瘤。

二、Langerhans 细胞组织细胞增生症

树突状细胞肿瘤(dendritic cell neoplasm)也很少见,有Langerhans细胞组织细胞增生症、Langerhans细胞肉瘤、指状树突状细胞肉瘤、滤泡树突状细胞肉瘤等,本节主要介绍Langerhans细胞组织细胞增生症。

Langerhans细胞是一种正常散在分布于皮肤、口腔、阴道、食道粘膜的树突状细胞。也存在于淋巴结、胸腺和脾脏等处。其直径约12 μ m,胞浆丰富,核形不规则,有切迹或分叶状。在电镜下可见特征性的细胞器称为Birbeck小体(图9-12)。这是一种呈杆状的管状结构,中央有一纵行条纹和平行排列的周期性条纹,形似一条小拉链。有时一端有泡状膨大似网球拍状。Langerhans细胞表达HLA-DR、CD1a和S-100蛋白,是一种抗原呈递细胞(antigen presenting cell)。过去认为Langerhans细胞增生性疾病是组织细胞来源的,并称之为组织细胞增生症X(histiocytosis X)。目前的命名仍沿袭了组织细胞增生症一词,称为Langerhans细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis)。

Langerhans细胞的克隆性增生在临床上表现为恶性、慢性进行性和惰性三种不同形式:

(一)急性弥漫性Langerhans细胞组织细胞增生症——Letterer-Siwe病

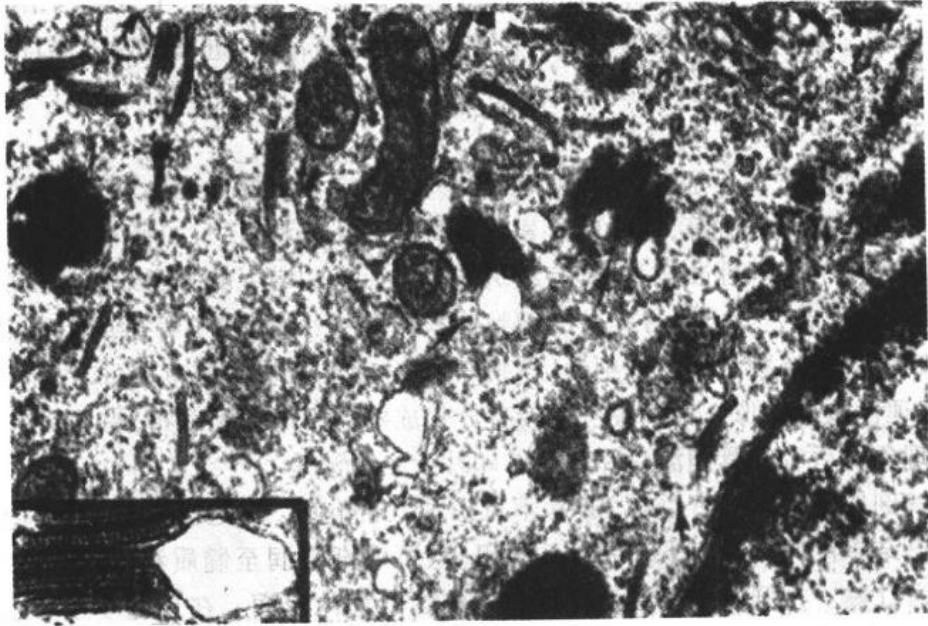


图 9-12 Langerhans 细胞组织细胞增生症
电镜照片:示细胞浆内的 Birbeck 小体(↑)

多见于 2 岁以下婴幼儿,很少发生于成人。病变累及多器官、系统。最常发生病变的部位是皮肤、骨和淋巴结。其他还有骨髓、肝、脾、肺和粘膜等。临床表现为躯干和头皮皮肤多发性的斑丘疹或脂溢性皮炎,患儿可有发热、贫血、血小板减少、肝脾肿大、淋巴结肿大、骨痛、骨质破坏或囊性变等。病情进展迅速,预后差,患儿常死于继发性感染。

(二)慢性进行性 Langerhans 细胞组织细胞增生症

多见于 2~6 岁幼儿。也可见于青年人。病变为多灶性,主要累及骨骼,包括颅骨、蝶鞍、蝶骨、颌骨和上肢骨等。临床表现为发热、皮疹、中耳乳突炎、上呼吸道感染、轻度淋巴结肿大和肝脾肿大等。约 50% 的患者可出现尿崩症,这是因为病变累及垂体后叶和下丘脑所致。同时有颅骨缺损、尿崩症和眼球突出者称为 Hand-Schüller-Christian 病。本病呈进行性,病程较长。部分病人的病损可自发消退。伴有贫血、血小板减少者预后差,成人预后相对较好。

(三)局灶性 Langerhans 细胞组织细胞增生症——骨的嗜酸性肉芽肿

骨的嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma of bone)是惰性的局灶性的病变。多见于儿童和青少年,男性多见。病变一般局限于骨骼,多为单发性,好发于颅骨、肋骨和股骨。X 线表现为孤立性溶骨性病变,病灶直径为 1~6cm。一般不累及皮肤和内脏。病人一般无明显症状,如病变破坏骨膜可引起疼痛。病人多数预后良好,病变可自行消退或治疗后消退。

病理改变

各种类型 Langerhans 细胞组织细胞增生症均可见 Langerhans 细胞的增生,伴有数量不等的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞、泡沫状巨噬细胞、多核巨细胞和纤维母细胞。并有局限性纤维化。Langerhans 细胞中等大小,直径 15~24 μ m。胞浆较丰富,边界较清楚,淡嗜酸性。核稍圆,有凹陷、折叠、扭曲或分叶。核仁小,单个。核膜薄,染色质细

致。细胞常成簇分布,但相互不粘附。早期病变以 Langerhans 细胞和嗜酸性粒细胞为主;陈旧性病变泡沫状巨噬细胞和多核巨细胞增多,嗜酸性粒细胞减少;晚期病变则有明显纤维化,Langerhans 细胞减少,但仍可见巨噬细胞和其他细胞成分。

免疫组织化学染色:增生的细胞呈 CD1a 抗原和 S-100 蛋白阳性反应;电镜下见到 Birbeck 小体对于 Langerhans 细胞组织细胞增生症的诊断有决定性的意义。

(刘卫平 李甘地)

主要参考文献

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology*, 2000, 36:69-87.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Bases of Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. 654-695.
3. Lennert K, Faller AC. *Histopathology of non-Hodgkin's lymphoma*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1992.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood*, 1994, 84:1361-1392.
5. 刘复生. 恶性淋巴瘤的流行病学. 见:朱梅刚和周志韶主编. 淋巴组织增生性疾病病理学, 第七章. 广州:广东高等教育出版社, 1994. 77-87.
6. 全国何杰金氏病研究协作组. 1029 例何杰金氏病组织病理回顾研究. *中华病理学杂志*, 1991, 20: 263~26.

第十章 免疫性疾病

自身免疫性疾病	免疫缺陷病
自身免疫性疾病的发病机制	原发性免疫缺陷病
自身免疫性疾病的类型	继发性免疫缺陷病
系统性红斑狼疮	获得性免疫缺陷综合征
类风湿性关节炎	器官和骨髓移植
口眼干燥综合征	移植排斥反应及机制
多发性肌炎	实体器官移植排斥反应的病理改变
硬皮病	骨髓移植排斥反应的病理改变

免疫反应是机体在进化过程中所获得的“识别自己、排除异己”的一种重要生理功能。在正常情况下,免疫系统通过细胞和体液免疫机制以抵抗外界入侵的病源生物,维持自身生理平衡,并可消除突变细胞,起到保护机体的作用。但免疫反应异常,无论是反应过高或过低均能引起组织损害,导致疾病。本章着重叙述常见的几种自身免疫性疾病、免疫缺陷病,以及器官、骨髓移植的排斥反应的机制及病理变化。

第一节 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病(autoimmune disease)是原发的病理性自身免疫反应,是指机体所产生的自身抗体或致敏淋巴细胞破坏、损伤自身的组织和细胞成分,导致组织的损害和器官功能障碍而引起的疾病。值得提出的是,自身抗体的存在与自身免疫性疾病并非两个等同的概念,自身抗体可存在于无自身免疫性疾病的正常人特别是老年人,如抗甲状腺球蛋白、胃壁细胞、细胞核 DNA 的抗体等。此外,受损或抗原性发生变化的组织可激发自身抗体的产生,如心肌梗死后,机体能产生相应的抗心肌自身抗体,但此抗体并无致病作用,是一种继发性自身免疫反应。因此,要确定自身免疫性疾病的存在一般需要根据:①有自身免疫反应的存在;②排除继发性免疫反应的可能;③排除其他病因的存在。

一、自身免疫性疾病的发病机制

免疫耐受性的终止和破坏是自身免疫病发生的根本机制。确切原因尚未完全阐明,可能与下列因素有关。

(一) 免疫耐受(immune tolerance)的丢失及隐蔽抗原的暴露

通常机体对自身抗原是耐受的,即自身耐受(self tolerance)状态。免疫耐受的机制十分复杂,根据 T、B 细胞的成熟程度不同,接触的自身抗原的量不同,可通过下述不同机制而获得耐受状态:①克隆消除(clonal deletion),未成熟或成熟的 T、B 细胞在中枢或外周免疫器官中接触自身抗原,诱导自身反应性细胞克隆死亡并被除去;②克隆无变应性(clonal anergy),在某些情况下,T、B 细胞虽然仍有与抗原反应的 T 细胞受体或膜免疫球蛋白表达,但对该抗原递呈功能上呈无应答或低应答状态;③T 细胞外周抑制(peripheral suppression by T cell),抑制性 T 细胞抑制其他自身反应性 T 细胞的功能。下列情况可导致失耐受:

1. 回避 T_H 细胞的耐受 许多自身抗原属于一种半抗原和载体的复合体,其中 B 细胞识别的是半抗原的决定簇,T 细胞识别的是载体的决定簇,引起免疫应答时二种信号缺一不可,机体对这类抗原的耐受往往出现在相应 T_H 细胞处于克隆消除或克隆无变应状态。下述情况可导致免疫应答的发生:①分子修饰:如果自身抗原被 T 细胞识别的载体部分经过修饰,改变其构造,则可被相应 T_H 细胞克隆作为外来抗原识别,而具有对该抗原发生反应潜能的 B 细胞一旦获得 T_H 细胞的信号,就会分化、增殖,产生大量的自身抗体。这种情况可发生在药物或微生物作用下,如使用某些药物所导致的自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia);②协同刺激分子(costimulatory molecule)表达:抗原特异性 T 细胞的激活需同时识别表达于抗原呈递细胞的两类分子,即主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)和协同刺激分子(如 B7-1 和 B7-2)。当 T 细胞暴露于只表达自身抗原的体细胞时,表现为无反应状态。感染等可激活巨噬细胞表达协同刺激分子,同时呈递自身抗原,从而导致自身反应性 T 细胞活化。

2. 交叉免疫反应 与机体某些组织抗原成分相同的外来抗原称为共同抗原。由共同抗原刺激机体产生的共同抗体,可与相应组织发生交叉免疫反应,引起免疫损伤。例如 A 组 B 型溶血性链球菌细胞壁的 M 蛋白与人体心肌纤维的肌膜有共同抗原,链球菌感染后,抗链球菌抗体可与心肌纤维发生交叉反应,引起损害,导致风湿性心肌炎。

3. T_S 细胞和 T_H 细胞功能失衡 T_S 细胞和 T_H 细胞对自身反应性 B 细胞的调控作用十分重要,当 T_S 细胞功能过低或 T_H 细胞功能过度时,则可有多量自身抗体形成。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)小鼠模型的研究验证了这一结论。

4. 隐蔽抗原(sequestered antigen)释放 有些器官组织的抗原成分从胚胎期开始就与免疫系统隔离,成为隐蔽抗原,机体对这些组织、细胞的抗原成分无免疫耐受性。一旦由于外伤、感染或其他原因使隐蔽抗原释放,则可发生自身免疫反应。例如一侧眼球外伤后,可导致对侧未受伤的眼球发生交感性眼炎(sympathetic ophthalmitis)。

(二) 遗传因素

自身免疫病的易感性与遗传因素密切相关,下列事实可说明这一情况:①一些自身免疫病如系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血和自身免疫性甲状腺炎等均具有家族史;②有些自身免疫病与 HLA,特别是 II 类抗原相关。例如系统性红斑狼疮与 DR_2 、 DR_3 ,类风湿性关节炎与 DR_1 、 DR_4 ,自身免疫性甲状腺炎与 DR_3 有关;③在转基因大鼠可诱发自身免疫病。例如人类强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)与 HLA-B₂₇ 关系密切,将 HLA-B₂₇ 基因转至大鼠,可导致转基因大鼠发生强直性脊柱炎。HLA 基因在自身免疫中

的确切作用尚未完全清楚。其机制可能是 HLA-Ⅱ 类基因影响自身抗原向 T 细胞的呈递过程。值得提出的是,HLA 以外的基因也与自身免疫病的易感性有关,其机制尚不清楚。

(三) 微生物因素

各种微生物,包括细菌、支原体和病毒可导致自身免疫病的发生。其方式包括:①在微生物作用下,自身抗原决定簇发生改变,或微生物抗原与组织的抗原结合形成复合抗原,从而回避了 T_H 细胞的耐受;②某些病毒(如 EB 病毒)和细菌产物可激活非特异性多克隆 B 细胞,从而产生自身抗体;③导致 T_S 细胞功能丧失;④存在自身抗原。

此外,自身免疫病多见于女性,提示女性激素可能对某些自身免疫病有促发作用。

二、自身免疫性疾病的类型

自身免疫病可分为器官或细胞特异性自身免疫病和系统性自身免疫病(表 10-1)。前者的病理损害和功能障碍仅限于抗体或致敏淋巴细胞所针对的某一器官或某一类细胞。后者的自身抗原为多器官、组织的共有成分,例如细胞核、线粒体等,故能引起多器官组织的损害。因其病变主要出现在多种器官的结缔组织或血管内,又称之为胶原病或结缔组织病。本节简述几种常见的系统性自身免疫病,其它参见有关章节相应的内容。

表 10-1 自身免疫性疾病的类型

器官或细胞特异性自身免疫病	系统性自身免疫病
慢性淋巴细胞性甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)	系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)
自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia)	类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)
恶性贫血伴自身免疫性萎缩性胃炎(autoimmune atrophic gastritis of pernicious anemia)	口眼干燥综合征(Sjögren's syndrome)
自身免疫性脑脊髓炎(autoimmune encephalomyelitis)	多发性肌炎(polymyositis)
自身免疫性睾丸炎(autoimmune orchitis)	硬皮病(scleroderma)
肺出血肾炎综合征(Goodpasture's syndrome)	结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)
自身免疫性血小板减少症(autoimmune thrombocytopenia)	
胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus)	
重症肌无力(myasthenia gravis)	
格雷夫斯病(毒性弥漫性甲状腺肿)(Graves' disease)	
原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)	
自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)	
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)	
膜性肾小球肾炎(membranous glomerulonephritis)	

(一) 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)

系统性红斑狼疮是一种比较常见的全身性自身免疫病,由抗核抗体为主的多种自身抗体引起。多见于年轻女性,男女之比接近 1:10。临床表现复杂多样,主要有发热及皮肤、肾、关节、心、肝和浆膜等损害,病程迁延反复,预后不良。

病因与发病机制

免疫耐受的终止和破坏导致大量自身抗体产生是本病发生的根本原因。抗核抗体(antinuclear antibody)是最主要的自身抗体,可分为四类:①抗 DNA 抗体;②抗组蛋白抗体;③抗 RNA-非组蛋白性蛋白抗体和;④抗核仁抗原抗体。临床上常用间接免疫荧

光法检测患者血清中抗核抗体的类型,其中抗双股 DNA 和抗核糖核蛋白(Smith 抗原)抗体具有相对特异性,阳性率分别为 40%~70%和 15%~30%。此外,许多患者血清中还存在抗血细胞,包括红细胞、血小板和淋巴细胞的自身抗体。本病发病机制不明,目前的研究主要集中在以下三个方面。

(1)遗传因素:遗传因素与本病的关系表现为:①在纯合子双胞胎中有很高(30%)的一致性;②SLE 患者家族成员中发病的可能性明显增加;③北美白人中 SLE 与 HLA DR₂、DR₃ 有关。这可能是由于位于 HLA D 区的免疫反应基因(Ir)对抗原(包括自身抗原)所激发的免疫反应的强度有调节作用的缘故;④有些患者(6%)表现为补体成分的遗传缺陷。补体成分的缺乏可能导致循环中的免疫复合物清除障碍,从而使其在组织内沉积并引起组织损伤。

(2)免疫因素:患者体内有多种自身抗体形成,提示 B 细胞活动亢进是本病的发病基础,其原因尚未完全清楚。理论上,B 细胞克隆本身的缺陷、T_H 细胞的过度刺激或 T_S 细胞功能过低皆可导致 B 细胞活动亢进。目前的研究提示,CD4⁺ T_H 细胞可能在这一过程中发挥重要作用。可以肯定的是,导致免疫功能紊乱的原因是多方面的,包括遗传因素和环境因素的作用。

(3)其他:非遗传因素在启动自身免疫反应中亦起着一定作用。这些因素包括:①药物,采用盐酸肼苯哒嗪(hydralazine)和普鲁卡因酰胺治疗超过六个月的患者大部分可出现抗核抗体,约 15%~20%的患者可出现 SLE 样反应;②性激素对 SLE 的发生有重要影响,其中雄激素似有保护作用,而雌激素则有助长作用,故患者以女性为多;③紫外线照射,紫外线可通过损伤 DNA 启动 DNA-抗-DNA 免疫复合物形成。

组织损伤机制

SLE 的组织损伤与自身抗体的存在有关,多数内脏病变为免疫复合物所介导(Ⅲ型变态反应),其中主要为 DNA-抗 DNA 复合物所致的血管和肾小球病变;其次为特异性抗红细胞、粒细胞、血小板自身抗体,经Ⅱ型变态反应导致相应血细胞的损伤和溶解,引起全血细胞减少(pancytopenia)。抗核抗体并无细胞毒性,但能攻击变性或胞膜受损的细胞,一旦它与细胞核接触,即可使细胞核肿胀,呈均质一片,并被挤出胞体,形成狼疮小体(苏木素小体),为诊断 SLE 的特征性依据。狼疮小体对嗜中性粒细胞和巨噬细胞有趋化作用,在补体存在时可促进细胞的吞噬作用。吞噬了狼疮小体的细胞为狼疮细胞(图 10-1)。

病理变化

SLE 的病变多种多样,然而其中除狼疮细胞外,并无其他特异性改变。急性坏死性小动脉、细动脉炎是本病的基本病变,几乎存在于所有患者并累及全身各器官。活动期病变以纤维素样坏死为主。慢性期血管壁纤维化明显,管腔狭窄,血管周围有淋巴细胞浸润伴水肿及基质增加。

(1)皮肤:约 80%的 SLE 患者有不同程度的皮肤损害,以面部蝶形红斑最为典型,亦可累及躯干和四肢。镜下,表皮常有萎缩、角化过度、毛囊角质栓形成、基底细胞液化,表皮和真皮交界处水肿,基底膜、小动脉壁和真皮的胶原纤维可发生纤维素样坏死,血管周围常有淋巴细胞浸润,免疫荧光证实真皮与表皮交界处有 IgG、IgM 及 C₃ 的沉积,形成颗粒或团块状的荧光带即“狼疮带”,对本病有诊断意义。

(2)肾:约60%的SLE患者出现以狼疮性肾炎为主要表现的肾损害。原发性肾小球肾炎的各种组织学类型在狼疮性肾炎时均可出现,但以系膜增生型(10%~15%)、局灶型(10%~15%)、膜型(10%~20%)和弥漫增生型(40%~50%)常见,晚期可发展为硬化性肾小球肾炎。其中弥漫增生型狼疮性肾炎中内皮下大量免疫复合物的沉积,是SLE急性期的特征性病变(彩图10-1)。苏木素小体的出现有明确的诊断意义。肾功能衰竭是SLE患者的主要死亡原因。

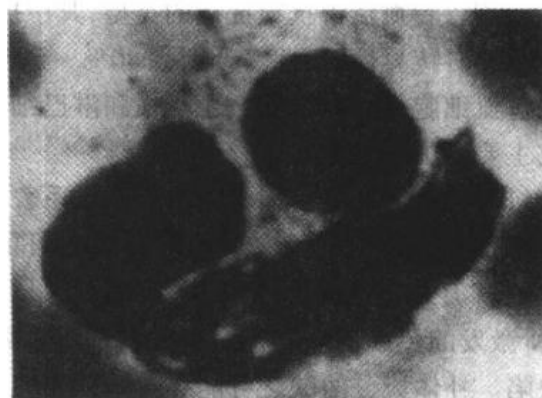


图10-1 狼疮细胞
胞浆内吞噬了两个LE小体,胞核被挤在一边

(3)心:约半数病例有心脏受累,心瓣膜非细菌性疣赘性心内膜炎(nonbacterial verrucous endocarditis)最为典型,赘生物常累及二尖瓣或三尖瓣。

(4)关节:95%的病例有不同程度的关节受累。表现为滑膜充血水肿,单核细胞、淋巴细胞浸润,紧接上皮处浅表部位的结缔组织内可出现灶性纤维素样坏死。

(5)脾:体积略增大,滤泡增生常见。红髓中出现多量浆细胞。最突出的变化是小动脉周围纤维化,形成洋葱皮样结构(图10-2)。

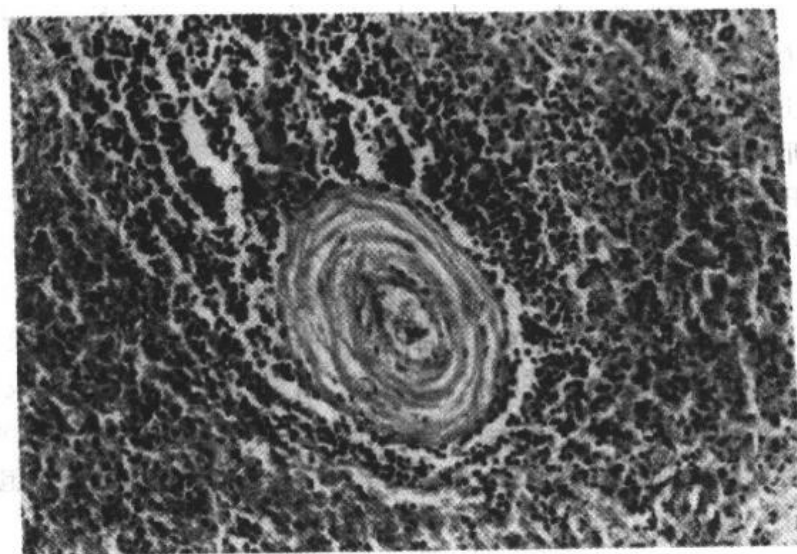


图10-2 红斑性狼疮之脾病变
脾小体中央细动脉壁呈洋葱皮样结构

此外,可出现肺纤维化和肝汇管区非特异性炎症。

(二) 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)

类风湿性关节炎是以多发性和对称性增生性滑膜炎为主要表现的慢性全身性自身免疫病。由于炎症的加剧和缓解反复交替进行,引起关节软骨和关节囊的破坏,最终导致关节强直畸形。本病发病年龄多在25~55岁之间,也可见于儿童。女性发病率比男性高3~5倍。绝大多数患者血浆中有类风湿因子(rheumatoid factor)及其免疫复合物

存在。

病理变化

(1)关节病变:最常发生病变的关节是手、足小关节,其次肘、腕、膝、踝、髌及脊椎等也可被累及,多为多发性及对称性。组织学上,受累关节表现为慢性滑膜炎:①滑膜细胞增生肥大,呈多层,有时可形成绒毛状突起;②滑膜下结缔组织多量淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润,常形成淋巴滤泡;③血管新生明显,其内皮细胞可表达高水平粘附分子;④处于高度血管化、炎细胞浸润、增生状态的滑膜覆盖于关节软骨表面形成血管翳(pannus)。随着血管翳逐渐向心性伸展和覆盖整个关节软骨表面,关节软骨严重破坏,最终血管翳充满关节腔,发生纤维化和钙化,引起永久性关节强直。

(2)关节以外的病变:由于类风湿性关节炎是一种全身性疾病,因此多种器官组织可被累及。类风湿小结(rheumatoid nodule)主要发生于皮肤,其次为肺、脾、心包、大动脉和心瓣膜,具有一定特征性。镜下,小结中央为大片纤维素样坏死,周围有细胞核呈栅栏状或放射状排列的上皮样细胞,在外围为肉芽组织。有1/4患者可出现类风湿皮下结节。动脉可发生急性坏死性动脉炎。累及浆膜可导致胸膜炎或心包炎。

病因和发病机制

本病的病因及发病机制尚不清楚,可能与遗传因素、免疫因素及感染因子有关。研究表明,滑膜病变中浸润的淋巴细胞大部分是活化的 $CD4^+T_H$ 细胞。而 $CD4^+T_H$ 细胞可分泌多种细胞因子和生长因子,从而激活其他免疫细胞(B细胞,其他T细胞)和巨噬细胞,后者可分泌一些炎症介质和组织降解因子。此外,IL-1和TGF- β 可引起滑膜细胞和纤维母细胞增殖,刺激滑膜细胞和软骨细胞分泌蛋白水解酶和基质降解酶,导致滑膜和关节软骨的破坏。

虽然细胞免疫在类风湿性关节炎中发挥主要作用,本病与体液免疫亦有密切关系。近80%患者存在IgG分子Fc片段的自身抗体,即类风湿因子(rheumatoid factor, RF),可存在于血清或滑膜液中。血清中RF最主要的成分是IgM,亦有IgG、IgA和IgE等。RF的出现及滴度高低与疾病的严重程度一致,因而可作为临床诊断及预后判断的重要指标。血液循环中的RF在本病发生中的意义尚不确定,但存在于关节的RF被认为是导致炎症反应的原因。滑膜液中IgG型RF(IgG-抗IgG)可形成免疫复合物,固定并激活补体,吸引中性粒细胞和单核细胞渗出,通过Ⅲ型变态反应引起组织损伤。导致T细胞激活或RF形成的原因尚不清楚,推测的感染因子包括EB病毒、支原体、小DNA病毒和分支杆菌等,但尚无确切研究结果证实。

(三) 口眼干燥综合征(Sjögren's syndrome)

口眼干燥综合征临床上表现为眼干、口干等特征,乃唾液腺、泪腺受免疫损伤所致。本病可单独存在,也可与其他自身免疫病同时存在,后者最常见的是类风湿性关节炎、SLE等。

病理变化

病变主要累及唾液腺和泪腺,其他外分泌腺包括鼻、咽、喉、气管、支气管及阴道腺体也可受累。受累腺体主要表现为大量淋巴细胞和浆细胞浸润,有时可形成淋巴滤泡并有生发中心形成,伴腺体结构破坏。泪腺结构破坏可导致角膜上皮干燥、炎症及溃疡形成

(干燥性角膜结膜炎)。唾液腺的破坏可引起口腔粘膜干裂及溃疡形成。呼吸道受累可导致相应的鼻炎、喉炎、支气管炎和肺炎。近 25% 患者(尤其是抗 SS-A 抗体阳性的患者)可累及中枢神经系统、皮肤、肾和肌肉。肾脏病变主要表现为间质性肾炎伴肾小管运输障碍,与 SLE 不同,极少发生肾小球肾炎。

发病机制

本病发病机制不明。研究结果提示,口眼干燥综合征是以腺管上皮为靶器官的自身免疫病。高 γ -球蛋白血症和抗核抗体及 RF 的存在表明 B 细胞功能过度,其原因可能是 T_H 细胞的作用。近年来发现两种特征性抗核糖核蛋白成分的自身抗体,分别命名为抗 SS-A 和抗 SS-B,对本病的诊断有参考价值。原发患者 HLA-DR3 出现频率增加,而伴有类风湿性关节炎的患者与 HLA-DR4 相关,提示原发及继发性干燥综合征的发病机制不同。

(四) 多发性肌炎(polymyositis)

罕见,是以肌肉损伤和炎症反应为特征的自身免疫病。可单独发生,或伴发其他自身免疫病,如硬皮病等。临床表现主要为肌肉无力,常为双侧对称,往往起始于躯干、颈部和四肢的肌肉。组织学上,主要表现为淋巴细胞浸润及肌纤维的变性和再生。本病的发生可能是由细胞毒性 T 细胞所介导。大多数患者有抗核抗体存在,其中抗 t-RNA 合成酶的 Jo-1 抗体具有特异性。

(五) 硬皮病(scleroderma)

以全身多个器官间质纤维化和炎症性改变为特征。虽近 95% 的患者均有皮肤受累的表现,但横纹肌及多个器官(消化道、肺、肾和心等)受累是本病主要损害所在,病变严重者可导致器官功能衰竭,危及生命,因而近来往往用更确切的名称——系统性硬化症(systemic sclerosis)来取代硬皮病。本病可发生于任何年龄,但以 30~50 岁多见,男女之比为 1:3。按其临床表现可分为二类:①弥漫性硬皮病,以广泛皮肤病变伴早期、快速进行性内脏受累为特征;②限制性硬皮病,皮肤病变相对局限,常仅累及手指和面部。内脏损伤出现晚,因此往往呈良性经过。

病因和发病机制

本病病因不明。纤维化是本病的特征性病变,其启动可能与免疫系统激活、血管损伤及纤维母细胞活化有关。但三者之间的关系及相互作用机制尚不清楚。研究结果提示其过程可能是:识别某一与本病相关的未知抗原的 $CD4^+$ T 细胞在皮肤内积聚并释放细胞因子,从而激活肥大细胞和巨噬细胞,后者活化后可释放能激活纤维细胞的细胞因子和生长因子,如 IL-1、PDGF 和 FGF 等,最终导致纤维化。

高 γ -球蛋白血症和抗核抗体的出现表明 B 细胞活化过度,两种自身抗体对本病具有相对特异性,一为抗 DNA 拓扑异构酶-1(DNA topoisomerase I)抗体(Scl-70),存在于 70%~75% 弥漫性硬皮病患者,而其他胶原病患者此抗体阳性率低于 1%;另一为抗着丝点抗体,存在于 60%~80% 限制性硬皮病患者。有些学者认为,B 细胞的活化与纤维化无关。

硬皮病早期即可出现微血管病变。临床观察发现,100% 的硬皮病患者指小动脉出现纤维化,可能由于内皮损伤的反复发生伴血小板凝集导致血小板源性生长因子的释放(如

PDGF、TGF- β),引起管壁纤维化。其结果可造成管腔狭窄,从而导致组织缺氧而引起纤维化。

病理变化

(1)皮肤:病变由指端开始,向心性发展,累及前臂、肩、颈、面部。镜下,疾病早期仅表现为真皮水肿,血管周围 CD4 + T 细胞浸润。随着病变的发展,真皮中胶原纤维明显增加,表皮萎缩变平,附属器萎缩消失,真皮内小血管壁增厚、玻璃样变(彩图 10-2)。有时可出现局灶性或弥漫性皮下组织钙化,尤其是限制性硬皮病患者更易发生钙化(calcification),并可出现雷诺现象(Raynaud's phenomenon)、食管蠕动障碍(esophageal dysmotility)、手指硬皮病(sclerodactyly)和毛细血管扩张(telangiectasia),即CREST综合征。晚期手指细而呈爪状,关节活动受限,有时指端坏死甚至脱落。面部无表情呈假面具状。

(2)消化道:约80%患者消化道受累,主要表现为管壁进行性萎缩和纤维化,伴血管周围淋巴细胞浸润,小血管壁进行性增厚。

(3)肾:叶间小动脉病变最为突出,表现为内膜粘液样变性,伴内皮细胞增生及随后的管壁纤维化,引起管腔明显狭窄,部分病例伴有细动脉纤维素样坏死。约50%患者死于肾功能衰竭。

(4)肺:可出现弥漫性间质纤维化,肺泡扩张、肺泡隔断裂,形成囊样空腔,本病是造成蜂窝肺的重要原因之一。

此外,关节和骨骼肌也可受累,导致关节周围结缔组织硬化和肌肉萎缩。

第二节 免疫缺陷病

免疫缺陷病(immunodeficiency disease)是一组由于免疫系统发育不全或遭受损害所致的免疫功能缺陷引起的疾病。有二种类型:①原发性免疫缺陷病,又称先天性免疫缺陷病,与遗传有关,多发生在婴幼儿;②继发性免疫缺陷病,又称获得性免疫缺陷病,可发生在任何年龄,多因严重感染,尤其是直接侵犯免疫系统的感染、恶性肿瘤、应用免疫抑制剂、放射治疗和化疗等原因引起。

免疫缺陷病的临床表现因其性质不同而异,体液免疫缺陷的患者产生抗体的能力低下,因而发生连绵不断的细菌感染。淋巴组织中无生发中心,也无浆细胞存在。血清免疫球蛋白定量测定有助于这类疾病的诊断。细胞免疫缺陷在临床上可表现为严重的病毒、真菌、胞内寄生菌(如结核杆菌等)及某些原虫的感染。患者的淋巴结、脾及扁桃体等淋巴样组织发育不良或萎缩,胸腺依赖区和周围血中淋巴细胞减少,功能下降,迟发性变态反应微弱或缺如。免疫缺陷患者除表现难以控制的机会性感染(opportunistic infection)外,自身免疫病及恶性肿瘤的发病率也明显增高。

一、原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病是一组少见病,与遗传相关,常发生在婴幼儿,出现反复感染,严重威胁生命。按免疫缺陷性质的不同,可分为体液免疫缺陷为主、细胞免疫缺陷为主以及两者兼有的联合性免疫缺陷三大类。此外,补体缺陷、吞噬细胞功能缺陷等非特异性免疫缺

陷也属于此类(表 10-2)。

表 10-2 原发性免疫缺陷病的常见类型

体液免疫缺陷为主	联合性免疫缺陷病
原发性丙种球蛋白缺乏症	重症联合性免疫缺陷病
孤立性 IgA 缺乏症	Wiscott-Aldrich 综合征
普通易变免疫缺陷病	毛细血管扩张性共济失调症
细胞免疫缺陷为主	腺苷酸脱氢酶缺乏症
DiGeorge 综合征	吞噬细胞功能障碍
Nezelof 综合征	补体缺陷
粘膜皮肤念珠菌病	

二、继发性免疫缺陷病

继发性免疫缺陷病较原发性者更为常见。许多疾病可伴发继发性免疫缺陷病,包括感染(风疹、麻疹、巨细胞病毒感染和结核病等)、恶性肿瘤(霍奇金淋巴瘤、白血病和骨髓瘤等)、自身免疫病(SLE、类风湿性关节炎等)、免疫球蛋白丧失(肾病综合征)、免疫球蛋白合成不足(营养缺乏)、淋巴细胞丧失(药物、系统感染等)和免疫抑制剂治疗等。

继发性免疫缺陷病可因机会性感染引起严重后果,因此及时的诊断和治疗十分重要。本节仅叙述发病率日增而死亡率极高的获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),即艾滋病。

获得性免疫缺陷综合征乃由一种逆转录病毒即人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染引起,其特征为免疫功能缺陷伴机会性感染和(或)继发性肿瘤。临床表现为发热、乏力、体重下降、全身淋巴结肿大及神经系统症状。自 1981 年首先由美国疾病控制中心报道以来,根据世界卫生组织提供的资料,至 1999 年估计已有 1390 万人死于本病,现仍生存的 HIV 携带者和艾滋病患者约 3360 万人。艾滋病在我国的传播分为三个阶段:第一阶段为传入期,1985~1989 年以国外传入为主;第二阶段为播散期,自 1989 年后,国内感染急剧上升;第三阶段为流行期,即 HIV 已在普通人群中存在,目前我国 HIV 实际感染人群已超过 40 万人。

病因和发病机制

病因 本病由 HIV 感染所引起, HIV 属逆转录病毒科,慢病毒亚科,为单链 RNA 病毒。已知 HIV 分为 HIV-1 和 HIV-2 二型,分别发现于 1983 年和 1985 年。世界各地的 AIDS 主要由 HIV-1 所引起, HIV-2 在西非地区呈地方性流行。按世界卫生组织和美国国立卫生研究所沿用的亚型分类标准, HIV-1 被分为 A 至 H 及 O 共 9 个亚型。1999 年分子流行病学调查证实我国已有 HIV-2 型病毒存在,并首次从基因水平上确认我国存在 HIV-1 和 HIV-2 的混合感染。至今为止我国已有 2 个病毒类型(HIV-1 和 HIV-2)及其 8 种亚型存在。

HIV-1 病毒结构已清楚,为圆形或椭圆形,病毒核心由二条 RNA 链(病毒基因组)、逆转录酶和核心蛋白 p17 及 p24 构成,并由来自宿主细胞的脂质膜包被,膜上嵌有由病毒编码的糖蛋白即外膜蛋白 gp120 和跨膜蛋白 gp41(图 10-3),在感染宿主细胞过程中发挥重要作用。HIV-1 基因组包括 9 个基因,其中 gag、pol 和 env 基因分别编码核心蛋白、逆

转录酶和嵌于膜上的糖蛋白。env 基因在各病毒株间变异甚大。此外,尚有 3 个具有调控病毒复制功能的基因,包括 tat、rev 和 nef 基因。其余 vif、vpr 和 vpu 基因的功能尚不清楚。最近发现一些通过血液途径感染缺乏 nef 基因的 HIV 的患者并未发展为 AIDS,提示可将病毒调控蛋白(如 nef 基因编码的蛋白)作为抗 AIDS 药物的靶点,或采用缺乏关键调控蛋白的 HIV 突变体作为疫苗。

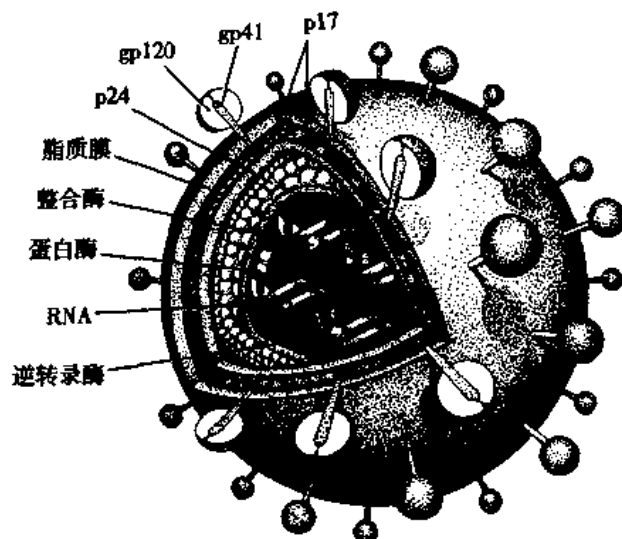


图 10-3 HIV-1 结构模式图

患者和无症状病毒携带者是本病的传染源。HIV 主要存在于宿主血液、精液、子宫和阴道分泌物和乳汁中。其他体液如唾液、尿液或眼泪中偶尔可分离出病毒,但迄今为止尚无证据表明能够传播本病。AIDS 的传播途径包括:①性接触传播,同性恋或双性恋男性曾是高危人群,占报告病例的 60% 以上。但目前经异性性传播已成为世界 HIV 流行的普遍规律。据世界卫生组织估计,目前全球 HIV 感染者中 3/4 是通过异性性接触感染;②应用污染的针头作静脉注射;③输血和血制品的应用;④母体病毒经胎盘感染胎儿或通过哺乳、粘膜接触等方式感染婴儿。⑤医务人员职业性传播,少见。

发病机制

其发病机制包括以下两个方面。

(1) HIV 感染 $CD4^+$ T 细胞: $CD4$ 分子是 HIV 的主要受体,故 $CD4^+$ T 细胞在 HIV 直接和间接作用下,细胞功能受损和大量细胞被破坏,导致细胞免疫缺陷。由于其他免疫细胞均不同程度受损,因而促进并发各种严重的机会性感染和肿瘤发生。

当 HIV 进入人体后,嵌于病毒包膜上的 gp120 与 $CD4^+$ T 细胞膜上 $CD4$ 受体结合,同时, HIV 又以趋化因子受体 CXCR4 和 CCR5 作为共受体(coreceptor)进行识别,即 HIV 必须同时与 $CD4$ 受体和共受体结合后才能进入细胞内。CXCR4 为 HIV 附着淋巴细胞所必需,而 CCR5 则促进 HIV 进入巨噬细胞。进入细胞后,病毒 RNA 链经逆转录酶的作用在细胞内合成反义链 DNA,然后被运送至细胞核,在核内经多聚酶作用复制为双股 DNA,经整合酶的作用,与宿主基因组整合。整合后的环状病毒 DNA 称前病毒(provirus),此时病毒处于潜伏状态。经数月甚至数年的临床潜伏期,前病毒可被某些因子

所激活(如肿瘤坏死因子、IL-6等)而开始不断复制,在细胞膜上装配成新病毒并以芽生方式释放入血,释出后的病毒再侵犯其他靶细胞。病毒复制的同时可直接导致受感染CD4⁺T细胞破坏、溶解。因CD4⁺T细胞在免疫应答中起核心作用,CD4⁺T细胞的消减可导致:①淋巴因子产生减少;②CD8⁺T细胞的细胞毒活性下降;③巨噬细胞溶解肿瘤细胞、杀灭胞内寄生菌、原虫的功能减弱;④NK细胞功能降低;⑤B细胞在特异性抗原刺激下不产生正常的抗体反应,而原因不明的激活和分化引起高丙种球蛋白血症;⑥作用于骨髓中造血干细胞,影响造血细胞的分化。

(2)HIV感染组织中单核巨噬细胞:存在于脑、淋巴结和肺等器官组织中的单核巨噬细胞可有10%~50%被感染,其感染过程与CD4⁺T细胞存在不同之处,具体表现在:①因巨噬细胞表达低水平CD4,所以HIV一方面可通过gp120与CD4结合的方式感染巨噬细胞,另一方面也可通过细胞的吞噬作用进入细胞或经Fc受体介导的胞饮作用而使由抗体包被的HIV进入细胞;②病毒可在巨噬细胞内大量复制,但通常储存于胞浆内,不像CD4⁺T细胞那样在胞膜上大量出芽。单核巨噬细胞能抵抗HIV的致细胞病变作用,因而不会迅速死亡,反可成为HIV的储存场所,并在病毒扩散中起重要作用。可携带病毒通过血脑屏障,从而引起中枢神经系统感染。

近来的研究表明,淋巴结生发中心的滤泡树突状细胞也可受到HIV的感染并成为HIV的“储备池”。其树突可表达IgG的Fc受体,从而与由IgG型抗体包被的HIV结合,使病毒进入细胞内(图10-4)。综合以上后果,导致严重免疫缺陷,构成了AIDS发病的中心环节。

病理变化

病变可归纳为全身淋巴组织的变化,机会性感染和恶性肿瘤三个方面。

1. 淋巴组织的变化 早期,淋巴结肿大。镜下,最初有淋巴滤泡明显增生,生发中心活跃,髓质内出现较多浆细胞。电镜下或通过原位杂交法检测,HIV分子位于生发中心内,主要集中于滤泡树突状细胞,也可出现于巨噬细胞及CD4⁺细胞。随后滤泡外层淋巴细胞减少或消失,小血管增生,生发中心被零落分割。副皮质区的CD4⁺细胞进行性减少,代之以浆细胞浸润。晚期的淋巴结病变,往往在尸检时才能看到,呈现一片荒芜,淋巴细胞几乎消失殆尽,仅有一些巨噬细胞和浆细胞残留。有时特殊染色可显现大量分支杆菌、真菌等病原微生物,却很少见到肉芽肿形成等细胞免疫反应性病变。

脾、胸腺也表现为淋巴细胞减少。

2. 继发性感染 多发性机会感染(opportunistic infection)是本病另一特点,感染范围广泛,可累及各器官,其中以中枢神经系统、肺、消化道受累最为常见。由于严重的免疫缺陷,感染所致的炎症反应往往轻而不典型。如肺部结核菌感染,很少形成典型的结核性肉芽肿病变,但病灶中的结核杆菌却甚多。

70%~80%的患者可一次或多次为一种真菌——卡氏肺孢菌(*Pneumocystis carinii*)感染,在艾滋病因机会感染而死亡的病例中,约一半死于肺孢菌感染,因而对诊断本病有一定参考价值。

约70%的病例有中枢神经系统受累,其中继发性机会感染有弓形虫(*Toxoplasma*)或新隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)感染所致的脑炎或脑膜炎;巨细胞病毒(*cy-*

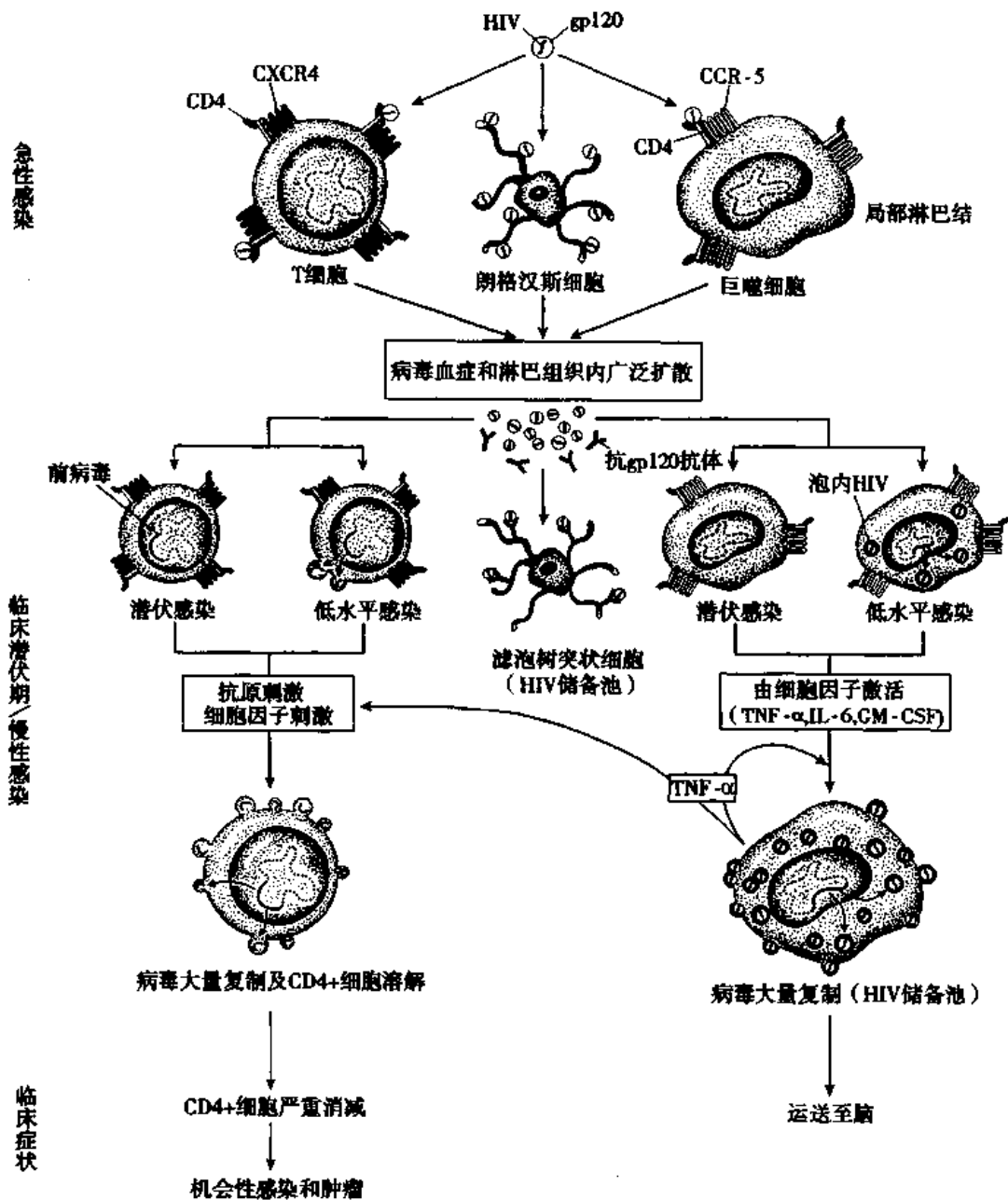


图 10-4 HIV 感染发病机制示意图

to megalovirus) 和乳多空病毒 (papovavirus) 所致的进行性多灶性白质脑病等。有 HIV 直接引起的疾病有脑膜炎、亚急性脑病、痴呆等。这一情况提示,除淋巴细胞、巨噬细胞外,神经系统也是 HIV 感染的靶组织。

3. 恶性肿瘤 约有 30% 的患者可发生 Kaposi 肉瘤。其他常见的伴发肿瘤为淋巴瘤。

临床病理联系

本病潜伏期较长,一般认为经数月至 10 年或更长才发展为 AIDS。近年世界卫生组织和美国疾病控制中心修订了 HIV 感染的临床分类,将其分为三大类:① A 类,包括急性感染、无症状感染和持续性全身淋巴结肿大综合征;② B 类,包括免

免疫功能低下时出现的 AIDS 相关综合征、继发细菌及病毒感染和发生淋巴瘤等；③C 类，患者已有严重免疫缺陷，出现各种机会性感染、继发性肿瘤以及神经系统症状等 AIDS 表现。

而 AIDS 按病程可分为三个阶段：①早期或称急性期，感染 HIV 3~6 周后可出现咽痛、发热和肌肉酸痛等一些非特异性表现。病毒在体内复制，但由于患者尚有很好的免疫反应能力，2~3 周后这种症状可自行缓解；②中期或称慢性期，机体的免疫功能与病毒之间处于相互抗衡阶段，在某些病例此期可长达数年或不再进入末期。此期病毒复制持续处于低水平，临床可以无明显症状或出现明显的全身淋巴结肿大，常伴发热、乏力和皮疹等；③后期或称危险期，机体免疫功能全面崩溃，病人有持续发热、乏力、消瘦和腹泻，并出现神经系统症状、明显的机会性感染及恶性肿瘤。血液化验可见淋巴细胞明显减少，CD4⁺ 细胞减少尤为显著，细胞免疫反应丧失殆尽（图 10-5）。

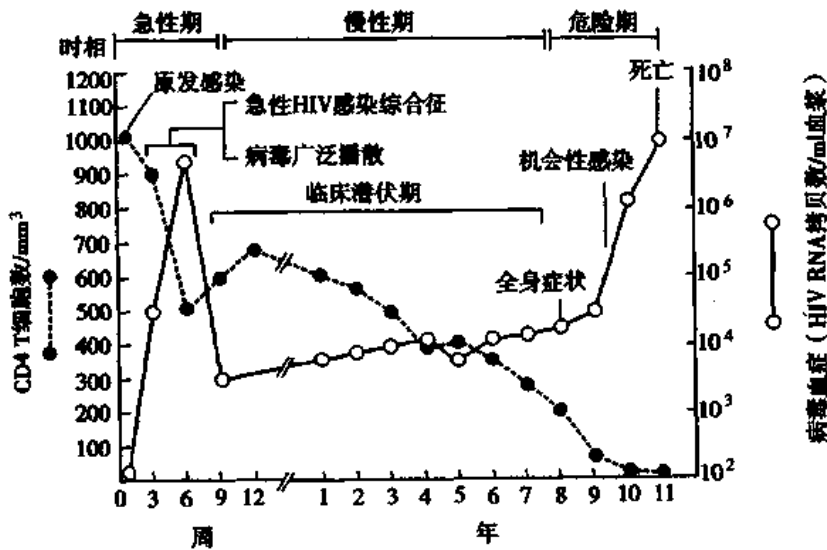


图 10-5 HIV 感染时相

本病的预后差，目前抗 HIV 治疗主要采用逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂。现主张联合用药，如齐多夫定、拉米夫定和 IDV 联合应用，称高效抗逆转录病毒疗法，可使 AIDS 的机会性感染和继发性肿瘤发病率平均下降 80%~90%，血浆病毒量降低至 50 拷贝/ml 以下。尽管疫苗研究已经开展，并正在被试用于人类，但疫苗的前景不宜乐观，尚存在对有效安全和具免疫持久性的免疫原的进一步开发、接种对象的选择等问题。因此，大力开展预防，对防止 AIDS 流行仍至关重要。

第三节 器官和骨髓移植

机体的某种细胞、组织或器官因某些病变或疾病的损伤而导致不可复性结构及功能损害时，采用相应健康细胞、组织或器官植入机体的过程称之为细胞、组织或器官移植，统称移植(transplantation)。是临床重要治疗手段之一。根据供体的来源可将移植分为：

①自体移植 (autoplastic transplantation); ②同种异体移植 (allotransplantation); ③异种移植 (heterotransplantation)。移植成败的关键,即移植物能否长期存活并发挥功能取决于供体的移植物能否适应新的受体环境而为受体所容纳和接受,本质上也就是移植免疫的问题。本节着重介绍移植排斥反应及其机制、实体器官移植及骨髓移植时排斥反应的类型和病理变化。

一、移植排斥反应及机制

在同种异体细胞、组织和器官移植时,受者的免疫系统常对移植物产生移植排斥反应 (transplant rejection),这是一个十分复杂的免疫学现象,涉及细胞和抗体介导的多种免疫损伤机制,皆针对移植物中的人类主要组织相容性抗原 HLA (human leucocyte antigen),供者与受者 HLA 的差异程度决定了排斥反应的轻或重。

(一) 单向移植排斥理论

同种异体移植物排斥反应的方式与受体 (recipient) 或宿主的免疫反应状况、移植物的性质有密切关系。在免疫功能正常的个体,接受异体移植物后,若不经任何免疫抑制处理,将立即发生宿主免疫系统对移植物的排斥反应,即宿主抗移植物反应 (host versus graft reaction, HVGR),导致移植物被排斥,其过程既有细胞介导的免疫反应又有抗体介导的免疫反应参与。

1. T 细胞介导的排斥反应 在人体和实验性移植中证实, T 细胞介导的迟发性超敏反应与细胞毒作用对移植物的排斥起着重要作用。移植物中供体的淋巴细胞 (过路细胞)、树突状细胞等具有丰富的 HLA- I、II, 是主要的致敏原。它们一旦被宿主的淋巴细胞识别,即可使 $CD8^+$ 细胞分化,成为成熟的 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞,溶解破坏移植物。同时,使 $CD4^+$ 细胞活化,启动经典的迟发型超敏反应。此外,与迟发型超敏反应相伴随的微血管损害、组织缺血及巨噬细胞介导的破坏作用,也是移植物损毁的重要机制。

2. 抗体介导的排斥反应 T 细胞在移植排斥反应中无疑起着主要作用,但抗体也能介导排斥反应,其形式有二:①过敏排斥反应,发生在移植前循环中已有 HLA 抗体存在的受者。该抗体可来自过去曾多次妊娠、接受输血、或感染过某些表面抗原与供者 HLA 有交叉反应的细菌或病毒。在这种情况下,移植后可立即发生排斥反应,此乃由于循环抗体固定于移植物的血管内皮,固定并激活补体,引起血管内皮受损,导致血管壁的炎症、血栓形成和组织坏死;②在原来并未致敏的个体中,随着 T 细胞介导的排斥反应的形成,可同时有抗 HLA 抗体形成,造成移植物损害。

此外,在机体的免疫功能缺陷,而移植物又具有大量的免疫活性细胞 (如骨髓、胸腺移植) 的情况下,宿主无力排斥植入的组织器官,而移植物中的供体免疫活性细胞可被宿主的组织相容性抗原所活化,产生针对宿主组织细胞的免疫应答,导致宿主全身性的组织损伤,即移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD)。

(二) 双向移植排斥理论

单向移植排斥理论反映了自然状态下移植排斥规律,但在临床器官移植的条件下,即受者由于终身使用免疫抑制药物,移植排斥的方式和特点可能与自然状态不同。90 年代中期,一系列临床发现,导致了移植排斥理论框架的重大改变。Starzl 据此提出了双向移

植排斥理论,其主要观点是:

1. 具有血管的器官移植一旦血流接通后,即发生细胞迁移,移植物中的过路细胞(主要为各种具有免疫功能的细胞)可移出移植物进入受体体内并分布于全身各组织;而受者的白细胞可进入移植物内。在强有力的免疫抑制的情况下,宿主往往不能完全清除过路细胞。因此,在实体器官移植和骨髓移植中,都可同时发生宿主抗移植物反应(HVGR)和移植物抗宿主反应(GVHR)。只是在不同的移植类型中二者的强度不同,但皆形成二者共存现象。

2. 在持续的免疫抑制剂作用下,这种相互免疫应答可因诱导各种免疫调节机制而逐渐减弱,最终达到一种无反应状态,形成供、受体白细胞共存的微嵌合现象(microchimerism)。

3. 微嵌合状态长期存在可导致受者对供者器官的移植耐受。具有过路细胞越多的器官,越易形成移植耐受。

4. 不成熟树突状细胞在微嵌合体形成的移植耐受中发挥关键作用。树突状细胞存在于非淋巴组织如肝、肾、皮肤和血液等。不成熟的树突状细胞表达低水平 MHC 分子,不表达 B7 分子,具有极强的摄取、处理和一定的呈递抗原的能力,但由于缺乏 B7 协同刺激分子,所以不能活化 T 细胞,反而引起 T 细胞凋亡,导致移植耐受。

微嵌合现象的发现及双向移植排斥理论的提出是移植免疫学发展史上的一个重要理论进展,并开始逐渐被接受。尽管其尚需在进一步研究中不断修正和逐步完善。目前争论较多的是微嵌合状态与移植耐受的关系,而移植排斥的规律性变化及其机制尚未完全清楚。

二、实体器官移植排斥反应的病理改变

实体器官移植排斥反应按形态变化及发病机制的不同有超急性排斥反应、急性排斥反应和慢性排斥反应三类。兹以肾移植中各类排斥反应的病理变化为例加以说明。类似的变化亦可见于其他组织、器官的移植。

(一) 超急性排斥反应

一般于移植后数分钟至数小时出现。本型反应的发生与受者血循环中已有供体特异性 HLA 抗体存在,或受者、供者 ABO 血型不符有关。本质上属 III 型变态反应,以广泛分布的急性小动脉炎、血栓形成和因而引起的组织缺血性坏死为特征。因术前广泛采用组织交叉配型,现在本型已少见。

移植肾肉眼观表现为色泽迅速由粉红色转变为暗红色,伴出血或梗死,出现花斑状外观。镜下表现为广泛的急性小动脉炎伴血栓形成及缺血性坏死。

(二) 急性排斥反应

较常见,在未经治疗者此反应可发生在移植后数天内;而经免疫抑制治疗者,可在数月或数年后突然发生。此种排斥反应以细胞免疫为主,主要表现为间质内单个核细胞浸润;也可以体液免疫为主,以血管炎为特征;有时两者可同时参与作用。

1. 细胞型排斥反应 常发生在移植后数月,临床上表现为骤然发生的移植肾功能衰竭。镜下,可见肾间质明显水肿伴以 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞为主的单个核细胞浸润。肾

小球及肾小管周围毛细血管中有大量单个核细胞,可侵袭肾小管壁,引起局部肾小管坏死(图 10-6)。

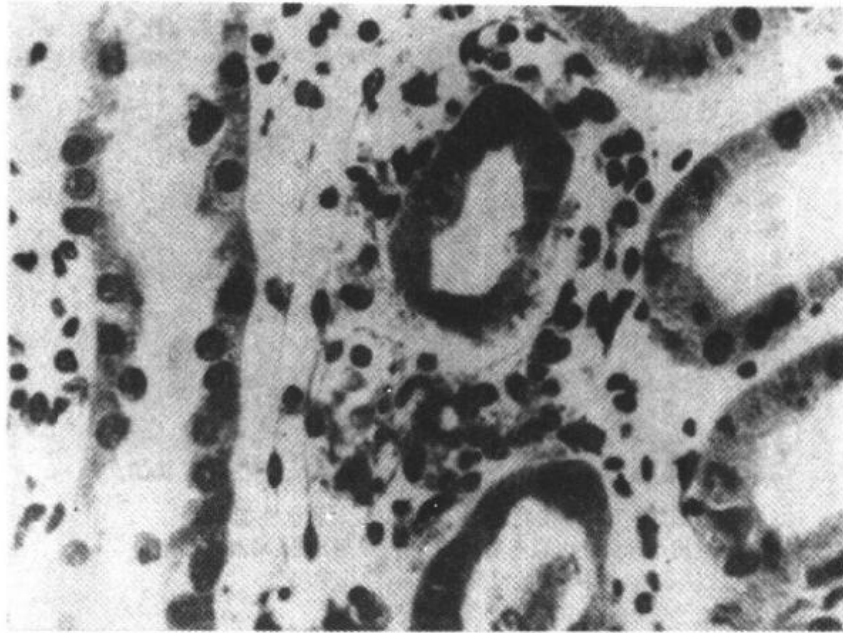


图 10-6 肾移植急性排斥反应
肾间质水肿,肾小管上皮细胞变性,间质及毛细血管内有大量单核细胞

2. 血管型排斥反应 主要为抗体介导的排斥反应。抗体及补体的沉积引起血管损伤,随后出现血栓形成及相应部位的梗死。此型更常出现的是亚急性血管炎,表现为纤维母细胞、平滑肌细胞和泡沫状巨噬细胞增生所引起的内膜增厚,常导致管腔狭窄或闭塞(图 10-7)。

(三) 慢性排斥反应

慢性排斥反应乃由急性排斥反应延续发展而成,常表现为慢性进行性的移植器官损害,其突出病变是血管内膜纤维化,引起管腔严重狭窄(图 10-8),从而导致肾缺血,其形态表现为肾小球毛细血管样萎缩、纤维化、玻璃样变,肾小管萎缩,间质除纤维化外尚有单核细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润。

三、骨髓移植排斥反应的病理改变

骨髓移植可纠正受者造血系统及免疫系统的不可逆的严重疾病,目前已应用于造血系统肿瘤、再生障碍性贫血、免疫缺陷病和某些非造血系统肿瘤等疾病。骨髓移植所面临的二个主要问题是移植物抗宿主病(GVHD)和移植排斥反应。

GVHD可发生于具有免疫活性细胞或其前体细胞的骨髓移植入由于原发性疾病或因采用药物、放射线照射而导致免疫功能缺陷的受者体内。当其接受骨髓移植后,来自于供者骨髓的免疫活性细胞可识别受者组织并产生免疫应答,使 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞活化,导致受者组织损害。GVHD可分为急性、慢性两种。急性 GVHD 一般在移植后 3 个月内发生,可引起肝、皮肤和肠道上皮细胞坏死。肝小胆管破坏可导致黄疸;肠道粘膜溃

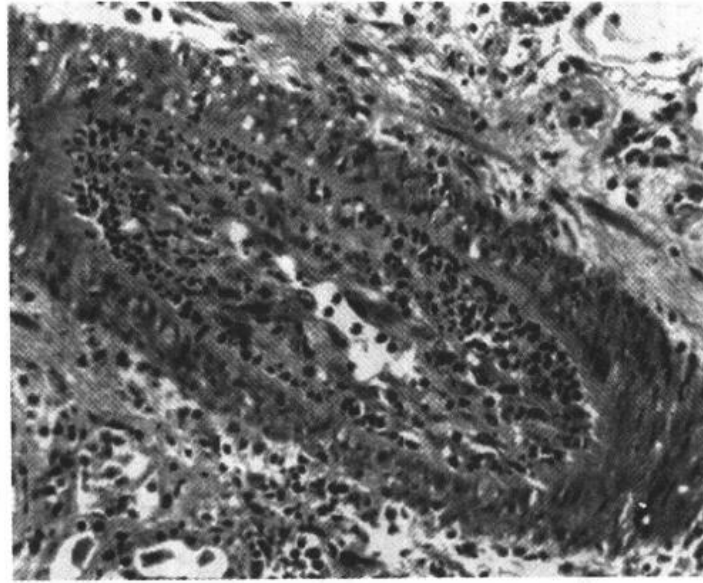


图 10-7 移植肾急性排斥反应,亚急性血管炎
肾皮质小动脉壁内膜明显增厚,由纤维母细胞、平滑肌细胞和
巨噬细胞浸润引起,管腔几乎闭塞

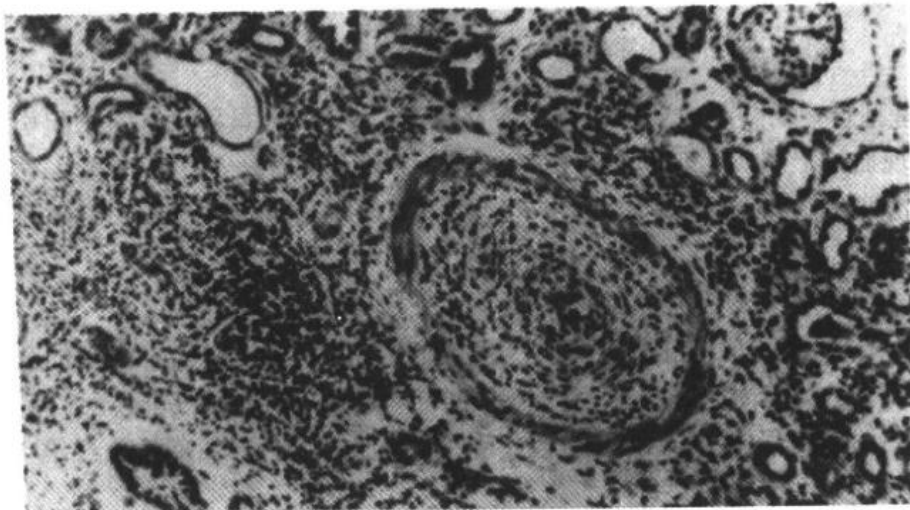


图 10-8 肾移植慢性排斥反应
小叶间动脉管壁纤维化,管腔闭塞,内膜有中等量单核细胞浸润,
管周组织内也有类似的细胞浸润

疡可导致血性腹泻;皮肤损害主要表现为局部或全身性斑丘疹。慢性 GVHD 可以是急性 GVHD 的延续或在移植后 3 个月自然发生,其皮肤病变类似于硬皮病。GVHD 为致死性并发症,虽可在移植前通过 HLA 配型降低其排斥反应的强度,但不能彻底根除。可能的解决途径为去除供者骨髓中的 T 细胞,临床观察发现,此途径虽可降低 GVHD 的发生率,却使移植失败和白血病复发的几率增加。看来多功能 T 细胞不仅可介导 GVHD,也为移植物的存活及去除白血病细胞所必需。

同种异体骨髓移植的排斥反应由宿主的 T 细胞和 NK 细胞介导。T 细胞介导的排斥

反应机制与实体器官的排斥反应机制相同,而供体骨髓细胞因为不能与表达于NK细胞表面的宿主自身HLA-1分子特异性的抑制性受体结合,而被NK细胞直接破坏。

(李一雷)

主要参考文献

1. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis: classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheu Dis Clin North Am*, 1994, 20: 213-242.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*, 1996, 85: 307-310.
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1997. 81-131.
4. Cohen J. Likely HIV cofactor found. *Science*, 1996, 272: 809-810.
5. Shearer GM. HIV-induced immunopathogenesis. *Immunity*, 1998, 9: 587-593.
6. Goulder PJ, Rowland-Jones SL, McMichael AJ, et al. Anti-HIV cellular immunity: recent advances towards vaccine design. *AIDS*, 1999, 13(suppl A): 121-136.
7. Starzl TE, Rao AS, Murase N, et al. Chimerism and xenotransplantation. New concepts. *Surg Clin North Am*, 1999, 79: 191-205.
8. Thomson AW, Lu-L. Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunology Today*, 1999, 20: 27-32.
9. Adler AJ, Marsh-DW, Yochum-GS. CD4⁺ T cell tolerance to parenchymal selfantigens requires presentation by bone marrow-derived antigen-presenting cells. *J Exp Med*, 1998, 187: 1555-1564.

第十一章 泌尿系统疾病

肾小球肾炎	IgA 肾病
病因和发病机制	慢性肾小球肾炎
基本病理变化	肾小管-间质性肾炎
临床表现	肾盂肾炎
肾小球肾炎的病理类型	急性肾盂肾炎
急性弥漫性增生性肾小球肾炎	慢性肾盂肾炎
快速进行性肾小球肾炎	药物和中毒引起的肾小管-间质性肾炎
可引起肾病综合征的病理类型	急性药物性间质性肾炎
膜性肾小球肾炎	镇痛药性肾炎
轻微病变性肾小球肾炎	肾和膀胱常见肿瘤
局灶性节段性肾小球硬化	肾细胞癌
膜性增生性肾小球肾炎	肾母细胞瘤
系膜增生性肾小球肾炎	膀胱移行细胞癌

泌尿系统由肾脏、输尿管、膀胱和尿道组成。肾脏具有重要的生理功能,包括:①排泄体内的代谢产物;②调节机体水和电解质含量;③维持酸碱平衡;④内分泌作用,分泌红细胞生成素、肾素和前列腺素等激素。

肾脏的基本单位是肾单位(nephron),包括肾小球(glomerulus)和与之相连的肾小管。每个肾脏约有一百万个肾单位,部分肾组织发生病变时肾脏具有很强的代偿功能。肾小球的结构和功能在肾脏病理中具有重要意义。

肾小球包括血管球和肾球囊。血管球起自入球动脉,进入肾小球后形成5~8个初级分支。每个初级分支各再分出数个分支,总共形成20~40个盘曲的毛细血管祥(capillary tuft)。初级分支及其分支构成血管球的小叶或节段(segment)。肾小球毛细血管壁为滤过膜(filtering membrane),由内皮细胞、基底膜和脏层上皮细胞构成(图11-1,图11-2):

1. 内皮细胞(endothelial cell) 肾小球毛细血管内皮细胞为胞体布满直径为70nm~100nm的窗孔(fenestrum)的扁平细胞,透射电镜观察时胞体呈不连续状。细胞表面含大量带负电荷的唾液酸糖蛋白(sialoglycoprotein)。

2. 肾小球基底膜(glomerular basement membrane,GBM) 由中间电子密度高的致密层(lamina densa)和二侧电子密度较低的内疏松层(lamina rara interna)及外疏松层(lamina rara externa)构成。GBM的成分包括胶原(主要是IV型胶原)、层连蛋白(laminin)、多聚



图 11-1 正常肾小球滤过膜

Bm. 基底膜; En. 内皮细胞; Ep. 上皮细胞; L. 毛细血管腔; P. 上皮细胞足突; Rb. 红细胞; 短箭头为滤过隙膜; 长箭头为滤过隙膜 ×14790

阴离子蛋白多糖(主要为硫酸肝素)、纤维连接蛋白(fibronectin)、内动蛋白(entactin)及其他糖蛋白。IV型胶原形成网状结构(suprastructure),并与其他糖蛋白相互粘着。构成这一网状支架的单体是由三股 α -肽链构成的螺旋状结构。 α -肽链分为 $\alpha_1 \sim \alpha_6$ 六种类型,每一单体由一种或多种 α -肽链组成。每一单体分子由氨基端的7S区域、中间的三股螺旋状结构区域和羧基端的球状非胶原区(noncollagenous domain, NC1)构成。NC1参与螺旋结构的形成,并使胶原单体聚合;7S区域参与四联体形成,构成孔状的超结构。层连蛋白和内动蛋白等糖蛋白和酸性蛋白多糖附着于这一超结构。

3. 脏层上皮细胞(visceral epithelial cell)也称足细胞(podocyte)。该类细胞自胞体伸出几个大的初级突起,继而分成指状的次级突起——足突(foot process),足细胞紧贴于基底膜外疏松层,相邻足突间形成20nm~30nm宽的滤过隙(filtration slit),滤过隙近基底膜处有一薄层滤过隙膜(slit diaphragm)。足细胞表面由一层带负电荷的物质被复,其主要成分为唾液酸糖蛋白。

肾小球系膜(mesangium)位于毛细血管间,构成毛细血管小叶的中轴。系膜由系膜



图 11-2 肾小球小叶示意图
示肾小球毛细血管和系膜的结构及其相互关系
(采自 Robbins)

细胞(mesangial cell)和基底膜样的系膜基质(mesangial matrix)组成。系膜细胞具有收缩和吞噬功能,并能产生系膜基质和胶原,分泌多种细胞因子,对许多类型肾小球病变的形成具有重要作用。

肾球囊又称鲍曼囊(Bowman's capsule),内层为脏层上皮细胞,外层为附着于球囊基底膜的壁层上皮细胞,二者构成双层球状囊,在肾球囊尿极与近曲小管相连。

肾小球滤过膜对水和小分子溶质具有通透性,这种滤过作用与滤过膜的结构和所带电荷有关。内皮细胞的窗孔、基底膜胶原的孔状超结构和足细胞足突间的滤过隙导致对滤过溶质分子大小的选择性,形成体积依赖性屏障作用(size-dependent barrier function)。滤过膜的滤过作用还受电荷依赖性屏障作用(charge-dependent barrier function)的影响。由于内皮细胞、上皮细胞表面被覆的唾液酸糖蛋白和基底膜所含的硫酸肝素,滤过膜带负电荷,对带负电荷的溶质具有排斥作用。白蛋白因带较强的负电荷,正常情况下不能通过滤过膜。肾小球病变时,由于滤过膜结构和功能的改变,通透性增高,常出现尿液的变化。

泌尿系统疾病包括肾和尿路的病变,包括炎症、肿瘤、代谢性疾病、尿路梗阻、血管疾病和先天性畸形等类疾病。肾脏疾病可根据病变主要累及部位分为肾小球疾病、肾小管疾病、肾间质疾病和血管性疾病。肾小球疾病多由免疫因素引起,肾小管和肾间质病变则常由中毒或感染引起。本章主要介绍肾小球肾炎、肾小管-间质性肾炎和肾及膀胱的常见肿瘤。

第一节 肾小球肾炎

肾小球肾炎(glomerulonephritis, GN),即原发性肾小球肾炎(primary glomerulonephritis)。是原发于肾脏的独立性疾病,肾为唯一或主要受累的脏器,是一组以肾小球损害为主的超敏反应性疾病。肾小球损伤可由多种因素引起。除肾小球本身的疾病外,某些全身性疾病,如系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,原发性高血压、过敏性紫癜和结节性多动脉炎等血管性疾病,糖尿病等代谢性疾病和 Fabry 病等遗传性疾病均可引起肾小球的改变。此类病变属继发性肾小球病变(secondary glomerular diseases)。本节主要讨论原发性肾小球肾炎。

一、病因和发病机制

原发性肾小球肾炎的确切病因和发病机制尚未完全阐明。大量肾活检和实验性肾炎的病理研究表明大多数肾炎由免疫反应引起,其中抗原抗体复合物引起的超敏反应是最常见的因素。

与肾小球肾炎发病有关的抗原分为内源性和外源性两大类。内源性抗原包括肾小球性抗原(肾小球基底膜抗原、足细胞的足突抗原、内皮细胞和系膜细胞的细胞膜抗原等)和非肾小球性抗原(DNA、核抗原、免疫球蛋白、肿瘤抗原和甲状腺球蛋白等);外源性抗原包括细菌、病毒、寄生虫、真菌和螺旋体等生物性病原体的成分,以及药物、外源性凝集素和异种血清等。

抗原抗体复合物是引起肾小球损伤的主要原因。肾小球内免疫复合物的出现主要通过原位免疫复合物形成和循环免疫复合物沉积两种方式。其他与肾炎发生有关的免疫机制包括抗肾小球细胞抗体、细胞免疫和补体的激活。

1. 原位免疫复合物形成(in situ immune complex deposition) 抗体直接与肾小球本身的抗原成分或经血液循环植入肾小球的抗原反应,导致肾小球内原位免疫复合物形成。

抗肾小球基底膜肾炎(anti-GBM nephritis)和 Heymann 肾炎(Heymann nephritis)这两个动物模型反映了原位免疫复合物形成的机制和特点,有助于阐明某些类型的肾小球肾炎的发病机制。

(1)抗肾小球基底膜肾炎:该模型又称 Masuqi 肾炎(Masuqi nephritis)。用大鼠肾皮质匀浆免疫兔后获取抗大鼠肾组织的抗体。将该抗体给健康大鼠注射后,抗体与大鼠 GBM 成分反应,引起肾炎。免疫荧光检查显示沿基底膜有密集的抗体沉积,形成抗 GBM 肾炎特征性的连续的线性荧光(图 11-3)。人类某些类型肾炎的发病机制与该模型相似,但病变由抗 GBM 的自身抗体引起。GBM 抗原的形成可能是由于感染或其他因素使基底膜结构发生改变或某些病原微生物与 GBM 成分具有共同抗原性而引起交叉反应。抗 GBM 肾炎在人类肾炎中所占的比例不到 5%。基底膜的抗原成分为 IV 型胶原 α_3 链羧基端的非胶原区(NC1)。

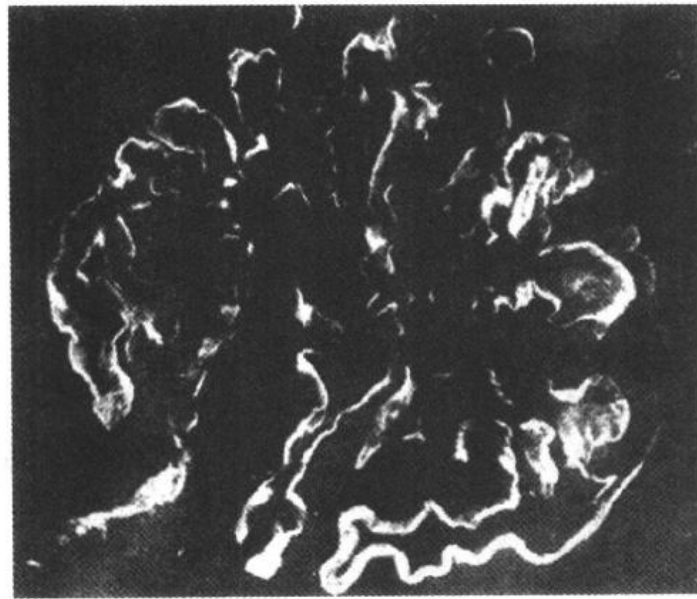


图 11-3 抗肾小球基底膜性肾炎
免疫复合物沿着肾小球毛细血管基底膜沉积,
呈连续的线性荧光,免疫荧光染色 FITC-IgG

(2)Heyman 肾炎:本模型用近曲小管刷状缘成分为抗原免疫大鼠,使之产生相应抗体,并导致与人膜性肾小球肾炎相似的肾小球改变。现已阐明所谓的 Heymann 抗原为 330KD 的被称为 megalin 的糖蛋白,与 44KD 的受体相关蛋白(receptor-associated protein, RAP)构成抗原复合物(megalín complex)。该抗原复合物位于脏层上皮细胞的基底侧。相应的抗体可与肾小管刷状缘发生交叉反应。抗体与细胞膜的抗原结合,形

成典型的上皮下沉积物（图 11-4）。电镜观察显示上皮细胞与基底膜之间有大量电子密度高的沉积物。免疫荧光检查显示不连续的颗粒状荧光（图 11-5）。与人抗 GBM 肾炎一样，人膜性肾小球肾炎也是由自身抗体与内源性的成分反应引起的自身免疫性疾病。

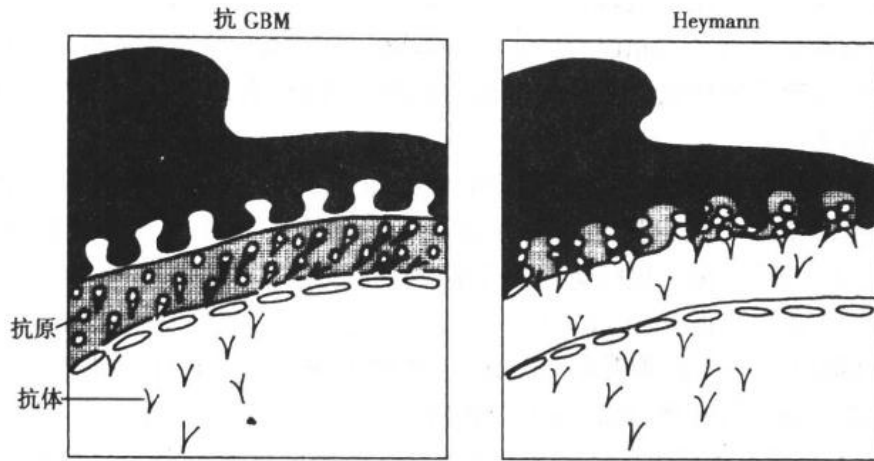


图 11-4 肾小球原位免疫复合物形成示意图
左图:抗肾小球基底膜性肾小球肾炎 右图:Heymann 肾炎(采自 Robbins)

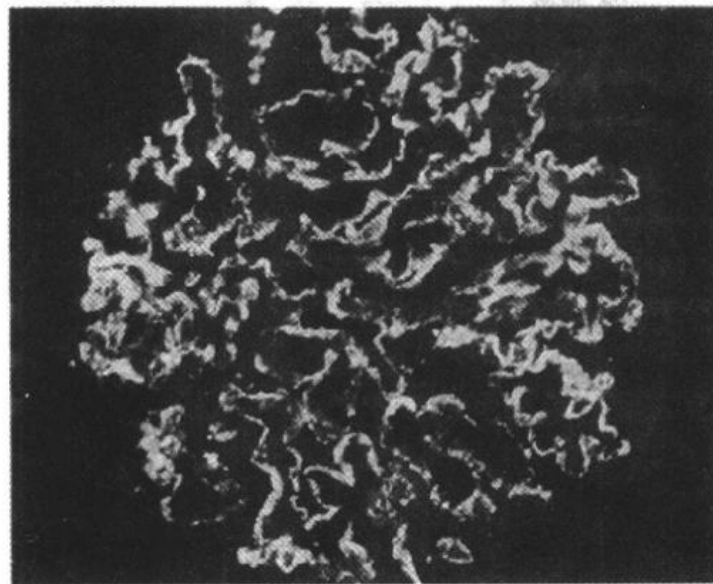


图 11-5 膜性肾小球肾炎
免疫复合物沉积在肾小球毛细血管表面,呈不连续的颗粒状荧光,免疫荧光染色 FITC-IgG

(3)抗体与种植抗原的反应:抗体可与原先种植于肾小球的抗原发生反应,在原位形成免疫复合物。肾小球外的抗原可通过与肾小球的成分反应而种植于局部。已被证实的种植抗原的种类正在不断增加。这些抗原包括带正电荷的蛋白质或其他分子、DNA、细菌产物、聚合的大分子蛋白(如聚合的 IgG 和免疫复合物)。病毒或寄生虫的产物及药物也可成为种植抗原。种植抗原引起的病变常显示颗粒状或不规则分布的免疫荧光反应。

2. 循环免疫复合物沉积(circulating immune complex deposition) 非肾小球性的内源或外源性可溶性抗原与抗体结合,在血液循环中形成免疫复合物,并沉积于肾小球引起病变(图 11-6)。其机制为免疫复合物性损伤,属Ⅲ型超敏反应。免疫复合物在电镜下表现为电子密度较高的致密物,可定位于系膜区、内皮细胞与基底膜之间(内皮下沉积物 subendothelial deposits)或基底膜与足细胞之间(上皮下沉积物 subepithelial deposits)。有时沉积物可同时出现于不同的部位。免疫荧光检查显示沿基底膜或在系膜区出现颗粒状荧光。如抗原作用仅为一过性,免疫复合物可被巨噬细胞吞噬和降解,炎性改变随之消退。如大量抗原持续存在,免疫复合物不断形成和沉积,则引起慢性膜性增生性肾炎的改变。

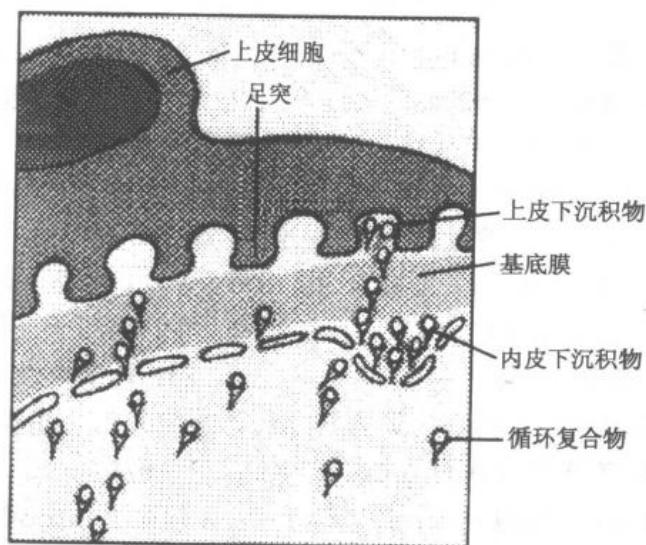


图 11-6 肾小球肾炎循环免疫复合物沉积机制示意图
(采自 Robbins)

循环免疫复合物在肾小球内沉积与否及沉积的部位和程度受多种因素的影响,复合物分子大小和所携带的电荷是其中二个重要的因素。含阳离子的复合物可穿过基底膜,沉积于上皮下;含阴离子的复合物不易通过基底膜,常沉积于内皮下;电荷中性的复合物易沉积于系膜区。大分子复合物常在血液循环中被单核巨噬系统细胞吞噬,很少沉积于肾小球。其他影响免疫复合物沉积的因素包括肾小球血液动力学、系膜细胞的功能和滤过膜电荷等。

3. 抗肾小球细胞的抗体 有的肾炎病变中未发现免疫复合物的沉积,抗肾小球细胞抗体引起的细胞损伤在此类肾炎中可能起主要作用。抗体直接与肾小球细胞的抗原成分反应,通过抗体依赖的细胞毒反应或其他机制诱发病变。抗系膜细胞抗原的抗体造成系膜溶解,并引起系膜细胞增生;抗内皮细胞抗原的抗体引起内皮细胞损伤和血栓形成;抗脏层上皮细胞糖蛋白的抗体可引起蛋白尿。

4. 细胞免疫 抗体介导的免疫机制是引起肾小球肾炎的主要因素,但许多证据表明致敏 T 淋巴细胞也可引起肾小球损伤。某些类型的肾炎由细胞免疫反应引起,细胞免疫还和许多其他类型肾炎的发展有关。因此,细胞免疫在肾小球肾炎发病中也具有一定的

作用。

5. 补体替代途径的激活 个别类型肾炎主要由补体替代途径的激活引起,有时可不伴有免疫复合物的沉积。

6. 肾小球损伤的介质(mediators of glomerular injury) 肾小球内出现抗原抗体复合物或致敏T淋巴细胞后如何进一步引起肾小球损伤是肾炎发病机制中的一个重要课题。肾炎发病过程中,介质的产生并引起肾小球损伤是一个重要环节。引起肾小球损伤的介质包括细胞和大分子可溶性生物活性物质两大类。

细胞性成分包括:①嗜中性粒细胞:部分肾炎由于补体激活,形成C5a等趋化因子,或因Fc段调节的免疫粘附作用,肾小球内出现嗜中性粒细胞浸润。嗜中性粒细胞释放蛋白酶,产生氧自由基和花生四烯酸代谢产物。蛋白酶使GBM降解,氧自由基引起细胞损伤,花生四烯酸代谢产物引起肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降;②巨噬细胞、淋巴细胞和NK细胞:肾炎时此类细胞可渗出至肾小球内,细胞激活时可释放多种生物活性物质,如IL-1、蛋白酶、白细胞三烯、前列腺素及其他细胞因子;③血小板:肾小球毛细血管免疫性损伤可导致血小板集聚,并释放二十烷类花生酸衍生物(eicosanoids)和生长因子等,促进肾小球的炎症改变;④系膜细胞:在肾小球损伤的应激状态下产生氧自由基、细胞因子、花生酸衍生物、一氧化氮和内皮素等介质,引起肾小球的炎症反应。

可溶性介质包括:①补体成分:补体激活产生C5a等趋化因子,引起嗜中性粒细胞及单核巨噬细胞浸润。嗜中性粒细胞产生多种介质,形成补体-嗜中性粒细胞依赖性损伤;C5b-C9引起细胞溶解并刺激系膜细胞释放氧化剂和蛋白酶。某些肾炎在无嗜中性粒细胞参与的情况下,C5b-C9单独作用可引起蛋白尿;②花生酸衍生物、一氧化氮和内皮素:与血液动力学改变有关;③细胞因子:IL-1和TNF具有促进白细胞粘附和其他多种功能;④趋化性细胞因子(chemokines)和生长因子:前者促进单核细胞和淋巴细胞在局部集聚,后者中PDGF引起系膜细胞增生,TGF- β 在慢性肾炎时促进细胞外基质沉积和透明变性,在肾小球硬化的过程中起重要作用;⑤凝血系统:肾炎时肾小球内常有纤维素形成,肾球囊的纤维素可刺激壁层上皮细胞增生。

二、基本病理变化

由于经皮肾穿刺活检的广泛开展,肾组织的病理学检查在肾小球疾病的诊断方面具有不可替代的重要作用。肾穿刺组织的常规病理检查方法包括光镜、免疫荧光和透射电镜。光镜检查除用苏木素伊红染色外,还常规进行过碘酸-Schiff(periodic acid Schiff, PAS)染色、过碘酸六胺银(periodic acid-silver methemamine, PSAM)和Masson三色染色(Masson's trichrom stain)等特殊染色。PAS和PSAM染色可显示基底膜和系膜区的改变。Masson三色染色可显示特殊蛋白性物质(包括免疫复合物),也可显示基底膜、系膜和胶原纤维等结构。免疫荧光通常检查肾组织内是否有免疫球蛋白(IgG, IgM或IgA)和补体成分。透射电镜检查观察超微结构改变和免疫复合物沉积状况及部位。

肾小球肾炎时肾小球的基本病理学改变包括:

1. 肾小球细胞增多(hypercellularity) 增生性肾小球肾炎因肾小球系膜细胞、内皮细胞和上皮细胞增生,并有嗜中性粒细胞、单核巨噬细胞及淋巴细胞浸润,肾小球内细胞

数量增多,体积增大。

2. 基底膜增厚和系膜基质增多 光镜下,PAS 和 PSAM 等染色可显示基底膜增厚。电镜观察表明基底膜改变可以是基底膜本身的增厚,也可以由内皮下、上皮或基底膜内免疫复合物沉积引起。增厚的基底膜理化性状改变,通透性增高,而且代谢转换率降低,免疫复合物不易被分解和清除,病变进展可导致血管祥或血管球硬化。病变累及系膜时,系膜细胞增生,系膜基质增多。严重时可导致肾小球硬化。

3. 炎性渗出和坏死 急性肾炎时,肾小球内可有嗜中性粒细胞等炎细胞和纤维素渗出,毛细血管壁可发生纤维素样坏死,并可有血栓形成。

4. 玻璃样变(hyalinization)和硬化(sclerosis) 肾小球玻璃样变指光镜下 HE 染色显示均质的嗜酸性物质堆积。电镜下表现为细胞外出现无定形物质,其成分为沉积的血浆蛋白、增厚的基底膜和增多的系膜基质。进一步可导致小球的细胞减少甚至消失,毛细血管祥塌陷,管腔闭塞,胶原纤维增加,肾小球囊的脏层和壁层愈合,形成节段性或整个肾小球的硬化。镜下为均质红染的无结构小球,在 Masson 三色染色中显示为蓝色。肾小球玻璃样变和硬化为各种肾小球改变的最终结局。

三、临床表现

肾小球肾炎引起不同的症状和体征,包括尿量的改变(少尿、无尿、多尿或夜尿)、尿性状的改变(血尿、蛋白尿和管型尿)、水肿和高血压等。临床上肾炎常表现为具有结构和功能联系的症状组合,即综合征(syndrome)。肾小球肾炎的临床表现与病理类型有密切的联系,但并不完全对应。不同的病变可引起相似的表现,同一病理类型的病变可产生不同的症状和体征。临床表现还和病变的程度和阶段等因素有关。肾小球肾炎的主要临床表现分为以下几个类型:

1. 急性肾炎综合征(acute nephritic syndrome) 起病急,常表现为明显的血尿、蛋白尿和管型尿,常有水肿和高血压。严重者可出现氮质血症。

2. 快速进行性肾炎综合征(rapidly progressive nephritic syndrome) 起病急,病情进展快。出现水肿和血尿、蛋白尿等尿改变后,迅速发生少尿或无尿,伴氮质血症,并发展为急性肾功能衰竭。

3. 肾病综合征(nephrotic syndrome) 肾病综合征主要表现为:①大量蛋白尿,每天尿中蛋白含量达到或超过 3.5g;②明显水肿;③低蛋白血症(hypoalbuminemia),血清白蛋白含量低于 30g/L;④高脂血症(hyperlipidemia)和脂尿(lipiduria)。

4. 无症状性血尿或蛋白尿(asymptomatic hematuria or proteinuria) 临床表现为持续或复发性肉眼或镜下血尿,或轻度蛋白尿,属隐匿性肾小球疾病。

5. 慢性肾炎综合征(chronic nephritic syndrome) 为各型肾炎终末阶段,主要表现为多尿、夜尿、低比重尿、高血压、贫血、氮质血症和尿毒症,缓慢发展为肾功能衰竭。

肾小球病变可使肾小球滤过率下降,引起血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血浆肌酐水平增高,此类生化改变称为氮质血症(azotemia)。尿毒症(uremia)发生于急性和慢性肾功能衰竭晚期,除氮质血症的表现外,还具有一系列自体中毒的症状和体征。尿毒症时可出现胃肠道、神经、肌肉和心血管等系统的病理改变,如尿毒症性胃肠炎、周围神经病

变、纤维素性心外膜炎等。急性肾功衰竭表现为少尿和无尿,并出现氮质血症。慢性肾功能衰竭时持续出现尿毒症的症状和体征。

四、肾小球肾炎的病理类型

原发性肾小球肾炎的常见病理类型为:

- 急性弥漫性增生性肾小球肾炎
- 快速进行性(新月体性)肾小球肾炎
- 膜性肾小球肾炎(膜性肾病)
- 轻微病变性肾小球肾炎(脂性肾病)
- 局灶性节段性肾小球硬化
- 膜性增生性肾小球肾炎
- 系膜增生性肾小球肾炎
- IgA 肾病
- 慢性肾小球肾炎

肾小球肾炎病变的分布状况在病理诊断中具有意义。弥漫性(diffuse)肾炎指病变累及全部或大多数(通常为 50% 以上)肾小球;局灶性(focal)肾炎指病变仅累及部分(50% 以下)肾小球;球性(global)分布为病变累及整个肾小球的全部或大部分毛细血管袢;而节段性(segmental)则指肾小球的部分毛细血管袢(不超过肾小球切面的 50%)出现病变。

(一) 急性弥漫性增生性肾小球肾炎

急性弥漫性增生性肾小球肾炎(acute diffuse proliferative glomerulonephritis)的特点是毛细血管丛的内皮细胞和系膜细胞增生,伴嗜中性粒细胞和巨噬细胞浸润,又称毛细血管内增生性肾小球肾炎(endocapillary proliferative GN)。大多数病例常与感染有关,故又称感染后性肾小球肾炎(postinfectious glomerulonephritis)。最常见的病原体为链球菌,也可由其他病原体引起,故又可分为链球菌感染后肾炎(poststreptococcal GN)和非链球菌感染性肾炎(nonstreptococcal GN)两个类型。本病主要见于 5~14 岁儿童,但成人亦有发生,为临床常见的肾炎类型,主要临床表现为急性肾炎综合征。

病因和发病机制

病原微生物的感染为发病的主要因素。最常见的病原体为 A 族乙型溶血性链球菌中的致肾炎菌株(12、4 和 1 型等)。肾炎通常于咽部或皮肤链球菌感染 1~4 周后发生,此间隔期与抗体形成的时间相符。大部分病人血清抗链球菌溶血素“O”滴度增高,说明患者近期有链球菌感染史。病人可有低补体血症,说明补体系统参与发病过程。除链球菌外,其他可引起急性增生性肾炎的病原体包括肺炎双球菌、葡萄球菌、腮腺炎病毒、麻疹病毒、水痘病毒和乙型肝炎病毒等。急性增生性肾炎由免疫复合物沉积引起,链球菌或其他病原体的抗原成分导致相应的抗体形成,并在循环血液中形成抗原抗体复合物。在抗原抗体量大致相当,抗原稍过剩时形成大小适宜的可溶性免疫复合物,沉积于肾小球内,并引起炎症反应。

病理变化

肉眼观察见双侧肾脏轻到中度肿大,被膜紧张,肾组织表面光滑。肾表面充血,有的

肾脏表面见散在粟粒大小的出血点,故分别有大红肾或蚤咬肾之称(彩图 11-1)。肾脏切面皮质可略增厚。

显微镜检查显示双侧肾脏肾小球广泛受累。肾小球体积大,细胞数增多。增生的细胞主要为内皮细胞和系膜细胞,可有嗜中性粒细胞、巨噬细胞浸润。血管球细胞增多,内皮细胞肿胀,导致毛细血管腔狭窄或闭塞。肾小球毛细血管血流量减少,管腔内可有纤维素沉积(彩图 11-2)。病变严重者毛细血管壁发生节段性纤维素样坏死,血管破裂、出血。部分病例壁层上皮细胞增生明显。

由于肾小球缺血,近曲小管上皮细胞发生变性。肾小管管腔内可出现蛋白管型、红细胞或白细胞管型及颗粒管型。肾间质充血、水肿并有少量炎细胞浸润。

免疫荧光检查显示沿 GBM 和系膜区有 IgG 和补体 C3 的沉积,表现为颗粒状荧光。

电子显微镜观察除见细胞增生及肿胀等病变外,主要特点是上皮下电子致密沉积物的形成。沉积物呈驼峰状,通常位于脏层上皮细胞和 GBM 之间(图 11-7,图 11-8),也可位于内皮细胞下或基底膜内。沉积物于发病早期即可出现,通常在二个月左右的时间内被清除。

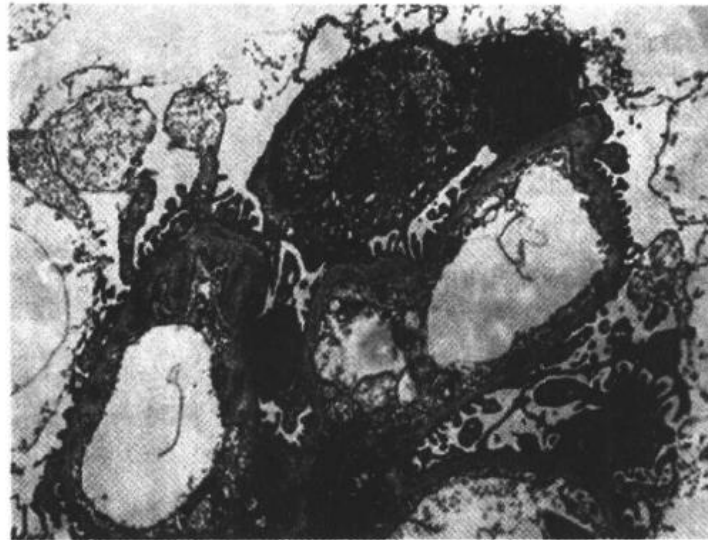


图 11-7 弥漫性增生性肾小球肾炎
电镜下见肾小球毛细血管基底膜表面上皮细胞
下有多数驼峰状电子致密沉积物 × 5000

临床病理联系

本型肾炎起病急骤,主要表现为急性肾炎综合征。肾小球毛细血管受损导致尿的改变。血尿常为最早出现的症状。蛋白尿一般不严重。尿中还可出现各种管型。水肿也是较早出现的症状,轻者晨起眼睑水肿,严重时为全身性水肿。水肿的主要原因是肾小球滤过率降低,引起水、钠潴留,超敏反应引起的全身毛细血管壁通透性增高可使水肿加重。大部分病人出现高血压,主要原因可能是钠、水潴留,血容量增加。血浆肾素水平一般不增高。病人可出现少尿,一般于二周后逐渐恢复正常,少数病人发展为无尿和肾功能衰竭。

转归

儿童患者预后好,多数患儿肾脏病变逐渐消退,症状减轻和消失。不到1%的患儿症状无改善,并可转变为快速进行性肾小球肾炎。另有1%~2%的患儿病变缓慢进展,转为慢性肾炎。持续大量蛋白尿和肾小球滤过率下降提示预后不佳。成人患者预后较差,转变为慢性肾炎的比例较高。

(二) 快速进行性肾小球肾炎

快速进行性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)为一组病情急速发展的肾小球肾炎,临床上由蛋白尿、血尿等症状迅速发展为少尿和无尿,肾功能发生进行性衰竭。如不能及时得到治疗,患者常在数周至数月内因急性肾功能衰竭而死亡。本组肾炎的病理学特征为肾小球壁层上皮细胞增生形成新月体(crescent),故又称新月体性肾小球肾炎(crescentic glomerulonephritis)或毛细血管外增生性肾小球肾炎(extra-capillary proliferative glomerulonephritis)。

病因和分类

快速进行性肾小球肾炎为一组由不同原因引起的疾病。部分病例有肾外改变或已明确的原发疾病,如系统性红斑狼疮或过敏性紫癜等的肾脏病变,属继发性快速进行性肾炎。有的则原因不明,并且病变局限于肾脏,属原发性快速进行性肾炎。尽管原因不一,大多数 RPGN 的肾小球改变由免疫介导的损伤引起。根据免疫学和病理学检查的结果可将 RPGN 分为三个类型。

I型 RPGN 属抗肾小球基底膜性肾炎。免疫荧光检查显示 GBM 有 IgG 和 C3 的线性沉积。部分病例表现为肺出血肾炎综合征(Goodpasture syndrome),患者的抗 GBM 抗体与肺泡基底膜发生交叉反应。病人常有咯血,并出现血尿、蛋白尿和轻度高血压,可有肾功能改变,常发展为肾功能衰竭。而其他病例则为局限于肾脏的原发性改变。

II型 RPGN 为免疫复合物性肾炎,在我国较多见。本型可由免疫复合物性肾炎(如链球菌感染后肾炎)发展形成,也可作为系统性红斑狼疮等系统性疾病的组成部分。部分病例虽能证明免疫复合物存在,但复合物形成机制不清。免疫荧光检查显示基底膜和系膜区颗粒状荧光,电镜下亦可见电子致密的沉积物。免疫复合物的存在和有大量新月体形成本型的特点。

III型又称其他型或免疫反应不明显型(pauci-immune type)。无论是免疫荧光还是电镜检查均不能显示病人肾组织内有抗 GBM 抗体或抗原抗体复合物,或仅有微量免疫复



图 11-8 弥漫性增生性肾小球肾炎
电镜下见驼峰状沉积物位于毛细血管基底膜表面。沉积物表面有上皮细胞覆盖,上皮细胞足突消失 ×16000

合物沉积。其发病可能由非免疫性机制或细胞免疫引起。部分病人血清内可检出抗嗜中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ACNA)。该抗体与一些类型血管炎的发生有关。部分Ⅲ型 RPGN 为 Wegener 肉芽肿病或显微型多动脉炎等系统性血管炎的组成部分。但许多病例的病因和发病机制不清,为原发性病变。

RPGN 的三个类型中均有部分病例与已知的肾脏或全身性疾病有关。但约有 50% 的病例原因不清。原发性 RPGN 中,约 25% 为抗 GBM 型(I 型),另约 25% 为Ⅱ型,其余 50% 为其他或免疫反应不明显型(Ⅲ型)。

病理变化

肉眼观双侧肾脏肿大,色苍白,皮质表面可有点状出血,切面皮质增厚。

显微镜下的特征性病变为多数(通常为 50% 以上)肾小球球囊内有新月体形成。新月体主要由增生的壁层上皮细胞和渗出的单核巨噬细胞构成,还可见嗜中性粒细胞和淋巴细胞。以上成分附着于球囊壁层,在毛细血管球外侧形成新月形或环状结构(彩图 11-3)。新月体细胞成分间有较多纤维素。据认为 GBM 损伤导致的渗出物中纤维素形成是刺激新月体形成的重要原因。早期新月体以细胞成分为主,称为细胞性新月体。以后纤维增多,形成纤维-细胞性新月体。最终新月体纤维化,成为纤维性新月体。新月体形成使肾小球球囊腔变窄或闭塞,并压迫毛细血管丛。

肾小管上皮细胞发生变性,可因蛋白的吸收引起细胞内玻璃样变。病变肾单位所属肾小管上皮细胞发生萎缩甚至消失。肾间质可出现水肿、炎细胞浸润,后期发生纤维化。

电子显微镜检查除见新月体形成外,部分病例可见电子致密的沉积物(Ⅱ型 RPGN)。几乎所有病例均可见 GBM 的缺损和断裂。

免疫荧光检查的结果与 RPGN 的类型有关。I 型 RPGN 表现为线性荧光,Ⅱ型则为颗粒状荧光,Ⅲ型通常无荧光反应。

临床病理联系

快速进行性肾小球肾炎发病时可表现为血尿,常伴红细胞管型、中度蛋白尿,并有不同程度的高血压和水肿。由于大量肾小球内新月体形成,球囊腔阻塞,病人迅速出现少尿、无尿和氮质血症。随病变进展,肾小球纤维化、玻璃样变,肾单位功能丧失,最终出现肾功能衰竭。

快速进行性肾炎的预后较差,病人常于数周到数月内死于尿毒症。一般认为病人的预后与出现新月体的肾小球的比例相关。病人的预后还与疾病的类型有关,与感染有关的Ⅱ型预后较好,由血管炎引起的Ⅲ型病人预后较Ⅰ型好,Ⅰ型病人预后最差。

(三) 可引起肾病综合征的病理类型

肾病综合征的发生主要由于肾小球毛细血管壁的损伤,血浆蛋白的滤过增加,引起大量蛋白尿。根据病变程度,蛋白尿可以是选择性的,主要是低分子量的蛋白(白蛋白和转铁蛋白);病变严重时出现非选择性的蛋白尿,大分子量的蛋白亦可出现。长期大量蛋白尿使血浆蛋白含量减少,形成低蛋白血症。水肿的主要原因是低蛋白血症引起的血液胶体渗透压降低。由于组织间液增多,血容量下降,肾小球滤过减少,醛固酮和抗利尿激素分泌增加,致使钠、水潴留,使水肿加重。引起高脂血症的机制尚未明了,一般认为与低蛋白血症刺激肝脏脂蛋白合成有关。脂尿表明 GBM 通透性增高,脂蛋白滤过增加。

肾病综合征为临床类型,可由不同病理类型的肾炎引起。对临床表现为肾病综合征的病例,需根据病理和临床检查予以鉴别。以下介绍临床通常表现为肾病综合征的肾小球肾炎的病理类型。

1. 膜性肾小球肾炎 膜性肾小球肾炎(membranous glomerulonephritis)是引起成人肾病综合征最常见的原因。早期光镜下肾小球炎性改变不明显,又称膜性肾病(membranous nephropathy)。病变特征为弥漫性毛细血管壁增厚,上皮出现含有免疫球蛋白的电子致密沉积物。

约85%的膜性肾小球肾炎原因不明,为原发性病变。其余病例为全身性疾病的组成部分或与其他病变有关。常见的相关疾病和因素包括:①慢性乙型肝炎、梅毒、血吸虫病等感染性疾病;②恶性肿瘤,特别是肺癌、肠癌和黑色素瘤;③系统性红斑狼疮;④金属或汞中毒;⑤某些药物;⑥糖尿病、甲状腺炎等代谢性疾病。

膜性肾小球肾炎为慢性免疫复合物性肾炎。原发性膜性肾小球肾炎病变与 Heyman 肾炎极为相似。现认为本病是由抗肾小球抗原的自身抗体引起的自身免疫性疾病。自身抗体与肾小球上皮细胞膜抗原反应,在上皮细胞与基底膜间形成免疫复合物。肾小球内通常没有炎细胞反应,但有补体成分出现,故病变可能与补体的直接作用有关。本型肾炎病人 HLA-DR3 出现频率高,提示遗传因素在发病中具有一定的作用。

膜性肾小球肾炎肉眼观双肾肿大,颜色苍白,有“大白肾”之称。光镜观察早期肾小球基本正常,之后 GBM 弥漫性增厚。免疫荧光检查显示典型的颗粒状荧光,IgG 和 C3 沿基底膜沉积。电镜观察显示上皮细胞肿胀,足突消失,上皮有大量电子致密沉积物(图 11-9,图 11-10)。沉积物间基底膜样物质形成钉状突起,六胺银染色显示增厚的基底膜及与之垂直排列的钉突,形如梳齿(彩图 11-4)。以后钉突向沉积物表面延伸,覆盖沉积物,GBM 明显增厚,其中的沉积物逐渐被溶解,形成虫蚀状空隙(图 11-11)。虫蚀状空隙渐为基底膜样物质充填。肾小球发生玻璃样变和硬化。

膜性肾小球肾炎多发生于成人,起病隐匿,临床主要表现为肾病综合征。由于 GBM 损伤严重,滤过膜通透性明显增高,小分子和大分子蛋白均可滤过,多表现为非选择性蛋白尿。部分病人出现镜下血尿和高血压。约 15% 的病人表现为非肾病性蛋白尿。

膜性肾小球肾炎常为慢性进行性,对肾上腺皮质激素不敏感。本病病程较长,部分病人病情可自行缓解或得到控制,约 1/4 病人数年后出现肾功能不全和尿毒症。

2. 轻微病变性肾小球肾炎 轻微病变性肾小球肾炎(minimal change glomerulonephritis)是引起儿童肾病综合征最常见的原因。病变特点是弥漫性上皮细胞足突消失。光镜下肾小球基本正常,但肾小管上皮细胞内有脂质沉积,故有脂性肾病(lipoid nephrosis)之称。也有学者将其称为微小病变性肾病(minimal change disease)或微小病变性肾小球病(minimal change glomerulopathy)。

光镜下主要改变为近曲小管上皮细胞内出现大量脂滴。免疫荧光检查无免疫球蛋白或补体沉积。电镜观察也未见沉积物。超微结构的主要改变是弥漫性脏层上皮细胞足突消失。原因是上皮细胞结构改变,足突收缩和肿胀,使之变扁平或消失,而不是足突的融合(图 11-12)。足细胞的改变经皮质类固醇治疗后可恢复正常。肉眼观,肾脏肿胀,色苍白,切面肾皮质因肾小管上皮细胞内脂质沉积而出现黄白色条纹。

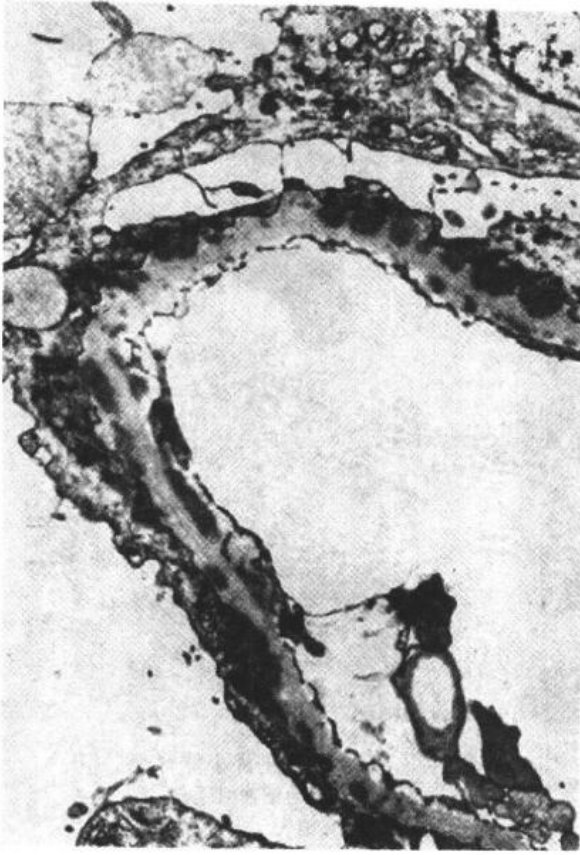


图 11-9 膜性肾小球肾炎
电镜下见肾小球毛细血管基底膜表面、上皮细胞下电子致密沉积物,基底膜向表面突出伸入沉积物之间,上皮细胞足突消失 ×12000

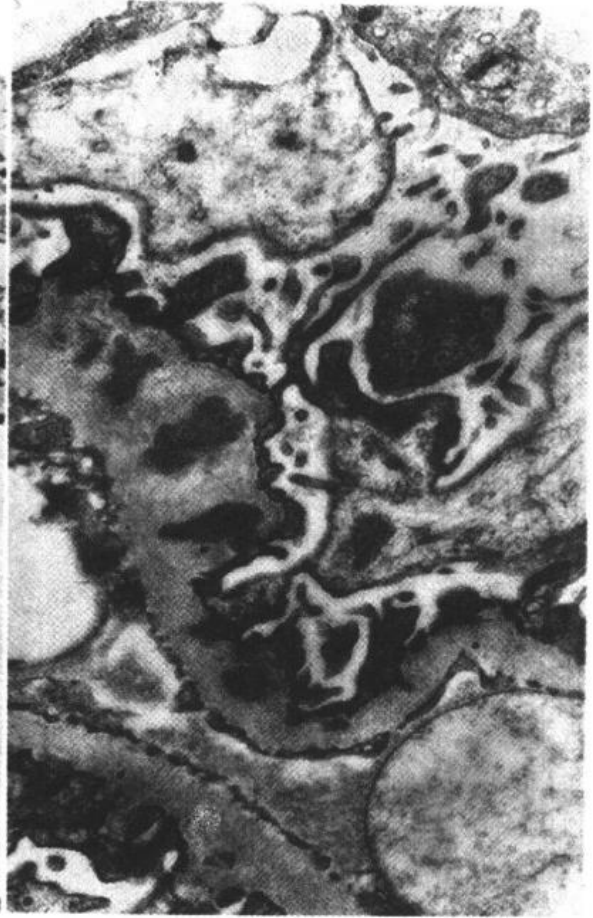


图 11-10 膜性肾小球肾炎
电镜下见肾小球毛细血管基底膜增厚,电子致密沉积物被包围并埋入基底膜内 ×16000

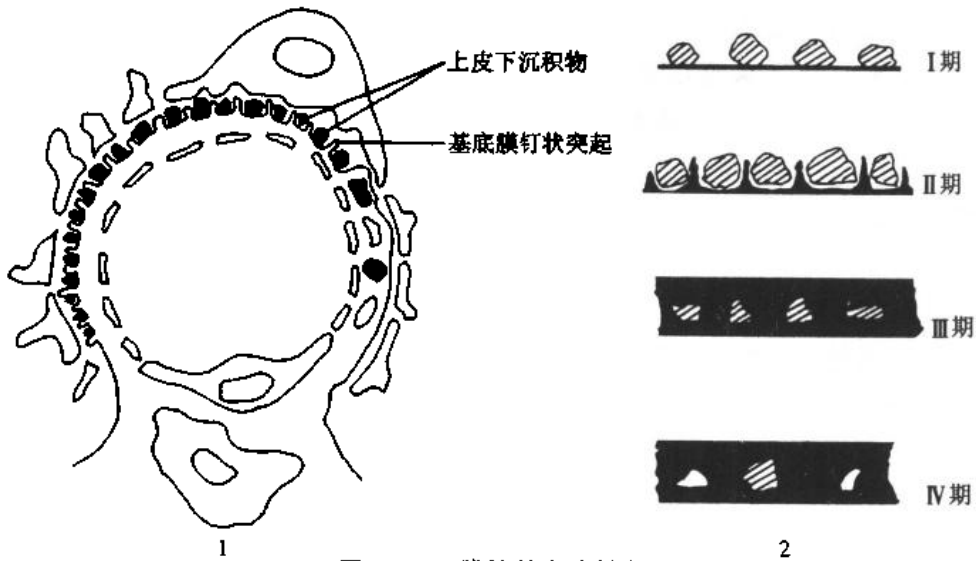


图 11-11 膜性肾小球肾炎
左图:膜性肾小球肾炎病变特点 右图:膜性肾小球肾炎病变发展过程

本病病因和发病机制不清。尽管病变中未发现免疫复合物或抗 GBM 抗体,许多特点提示发病与免疫机制有关。目前认为本病发生与免疫功能失调,特别是 T 细胞功能异常有关,并导致血液循环中细胞因子样物质的产生,引起脏层上皮细胞损伤和蛋白尿。超微结构观察显示原发性足细胞的损伤。实验研究发现肾小球滤过膜阴离子丢失,提示电荷屏障的缺陷与蛋白尿的发生有关。此外,由于基底膜粘附性的降低,上皮细胞与基底膜分离也与蛋白质的滤过有关。

本病多见于幼儿,多发生于 2~8 岁之间,可发生于呼吸道感染或预防免疫接种之后。临床主要表现为肾病综合征。水肿常为最早出现的症状。病人出现大量蛋白尿,主要成分是小分子的白蛋白,属选择性蛋白尿。通常不出现高血压或血尿。皮质类固醇治疗对 90% 以上的儿童患者有明显疗效,但部分病人病情反复,甚至出现皮质类固醇依赖或抵抗现象。不到 5% 的儿童最终发生慢性肾功能衰竭。成人患者对皮质类固醇治疗反应缓慢或不明显,肾功能障碍发生率较高。

3. 局灶性节段性肾小球硬化 局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis)特指一类病变特点为部分肾小球和部分小叶或毛细血管袢发生硬化的肾小球疾病。临床主要表现为肾病综合征。

局灶性节段性肾小球硬化的类型包括:①继发于某些已知疾病,如 HIV 病毒感染者或吸毒者(HIV 肾病或海洛英成瘾性肾病);②作为 IgA 肾病等其他原发性肾炎的继发改变;③发生于其他肾脏病变引起部分肾组织破坏之后,为对病变组织的代偿反应;④原发性局灶性肾小球硬化。

光镜下病变呈局灶性分布,早期仅累及皮髓交界处肾小球,以后逐渐波及皮质全层。病变肾小球部分小叶和毛细血管袢内系膜基质增多,基底膜塌陷,玻璃样物质沉积,常伴有脂滴和泡沫细胞。病变进展则引起肾小球硬化。相应肾小管基底膜增厚,细胞萎缩,间质纤维化(彩图 11-5)。免疫荧光显示病变处有 IgM 和补体沉积。电子显微镜检查除显示系膜基质增多、GBM 增厚和塌陷等改变外,主要特点是弥漫性脏层上皮细胞足突消失,并有明显的上皮细胞从 GBM 剥脱的现象。

原发性局灶性节段性肾小球硬化的发生机制尚未明了。一般认为脏层上皮细胞的改变是本病的主要环节。由于局部通透性明显增高,血浆蛋白在细胞外基质内沉积,引起肾

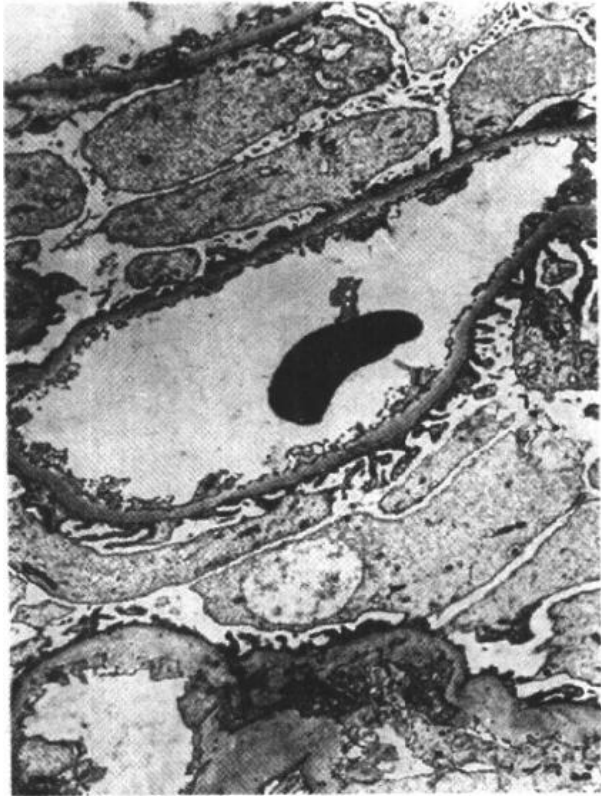


图 11-12 轻微病变性肾小球肾炎
电镜下见肾小球毛细血管上皮
细胞部分足突消失 ×5000

段性的玻璃样变和硬化。病人接受肾移植后常重新出现蛋白尿,有的 24 小时内即有蛋白尿出现,提示病人体内可能有引起上皮细胞损伤的循环性因子(可能为细胞因子)的存在。近年已从病人体内提取出约 50KD 的非免疫球蛋白性因子的报道,该因子可引起蛋白尿。

大部分病人临床表现为肾病综合征,少数病人表现为蛋白尿。由于本病的病程和预后与轻微病变性肾小球肾炎具有的显著差异,对两者的鉴别诊断非常重要。局灶性节段性肾小球硬化与轻微病变性肾炎的主要不同点包括:①出现血尿和高血压的比例较高,常出现肾小球滤过率降低;②蛋白尿常为非选择性;③对皮质类固醇治疗不敏感;④免疫荧光显示硬化的血管球节段内有 IgM 和 C3 沉积。

本病多发展为慢性肾小球肾炎,50%的病人在发病后十年内发展为终末期肾小球肾炎。小儿患者预后较好,成人预后差。

4. 膜性增生性肾小球肾炎 膜性增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis,MPGN)的病变特点是肾小球基底膜增厚、系膜细胞增生和系膜基质增多。本病另一常用的名称为系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis)。

膜性增生性肾炎可以是原发性的,也可以是继发性的。原发性膜性增生性肾炎可根据超微结构和免疫荧光的特点分为 I 型和 II 型两个主要类型。

光镜下两个类型的病变相似。肾小球体积增大,细胞增多。增多的细胞主要为系膜细胞,有的病例可有浸润的白细胞和脏层上皮细胞参与。由于细胞增生和系膜基质增多,血管球小叶间隔增宽,呈分叶状。肾小球基底膜明显增厚。六胺银和 PAS 染色显示增厚的基底膜呈双轨状(彩图 11-6)。双轨现象的形成是由于系膜细胞突起插入邻近毛细血管祥并形成系膜基质,而不是基底膜本身的分离。

I 型和 II 型在超微结构和免疫荧光观察时具有不同的特点。

I 型约占原发性膜性增生性肾炎的 2/3。电镜下特点是内皮下出现电子致密沉积物(图 11-13),系膜区和上皮下偶也可有少量沉积物出现。免疫荧光可见 C3 的颗粒状沉积,并可出现 IgG 及 C1q 和 C4 等早期补体成分。

II 型又称致密沉积物病(dense-deposit disease)。电镜下的特点是大量块状电子密度极高的沉积物在基底膜致密层呈带状沉积(图 11-14)。免疫荧光检查主要所见为 C3 沉积,通常没有 IgG、C1q 和 C4 出现。

III 型为罕见类型,主要特点是内皮下和上皮下均出现免疫复合物,免疫荧光检查显示 C3 在基底膜沉积,有的伴有 IgG 或 IgM。

I 型和 II 型的发病机制不同。I 型通常由免疫复合物沉积引起,并有补体的参与。但引起免疫反应的抗原成分不清。II 型病人常出现补体替代途径的异常激活,约 50%~60%的病人的血清 C3 水平明显降低,但 C1 和 C4 等补体早期激活成分水平正常或仅轻度降低。70% 以上的 II 型病人血清中具有被称为 C3 肾炎因子(C3 nephritic factor, C3NeF)的自身抗体。该抗体可与 C3 转化酶结合,使该酶不被降解,导致 C3 持续被分解为 C3b。但 C3NeF 如何引起肾小球改变的机制尚不清楚。

本病主要发生于儿童和青年,多表现为肾病综合征。5%~10%的原发性肾病综合征的病例由本病引起。有的病人则表现为血尿或蛋白尿。皮质类固醇治疗可延缓病情进展,但常表现为慢性进展性,预后较差。有的病人肾脏出现大量新月体,转化为快速进行

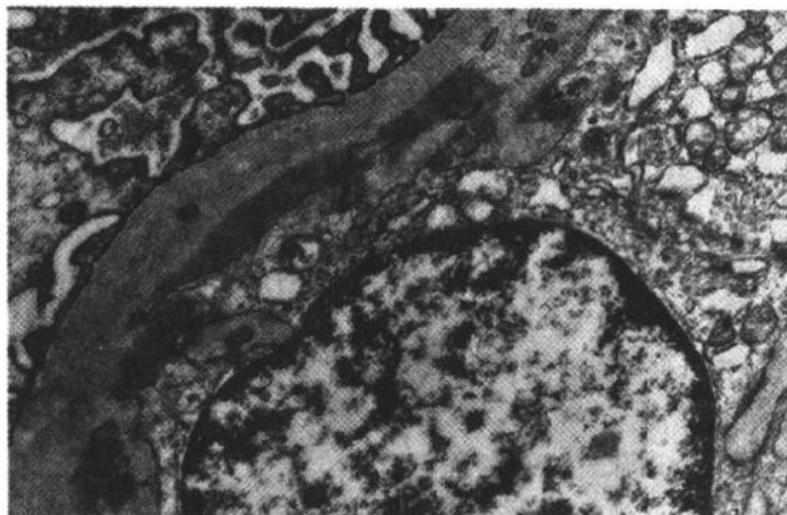


图 11-13 膜性增生性肾小球肾炎
肾小球毛细血管基底膜内侧、内皮细胞下电子致密沉积物,部分上皮细胞足突消失 ×20000

性肾小球肾炎。约有 50% 的病人在 10 年内出现慢性肾功能衰竭。Ⅱ型病人预后较Ⅰ型差,肾移植后移植肾常出现复发性病变。

5. 系膜增生性肾小球肾炎 系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative glomerulonephritis) 为一组以弥漫性系膜细胞增生及系膜基质增多为特点的肾小球肾炎。免疫荧光检查以 IgA 沉积为主者称为 IgA 肾病,将另节介绍。本小节主要介绍非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎 (non-IgA mesangial proliferative glomerulonephritis)。本病在我国很常见,在澳大利亚也较多,但在欧美较少见。

弥漫性系膜增生性病变可以是系统性红斑狼疮、过敏性紫癜和糖尿病等引起的继发性肾小球改变。原发性系膜增生性肾小球肾炎可能存在多种致病途径,如循环免疫复合物沉积或原位免疫复合物形成等。免疫反应通过介质的作用刺激系膜细胞,引起系膜细胞增生、系膜基质增多等改变。

光镜的特征为弥漫性系膜细胞增生并伴系膜基质增多。早期以系膜细胞增生为主,以后系膜基质逐渐增多。电镜观察除见上述改变外,部分病例系膜区可见电子致密物沉积出现。非 IgA 系膜增生性肾炎的免疫荧光检查可显示不同的改变。在我国最常见的是系膜区 IgG 及 C3 沉积,在西方国家则多表现为 IgM 和 C3 沉积,后者又称为 IgM 肾病

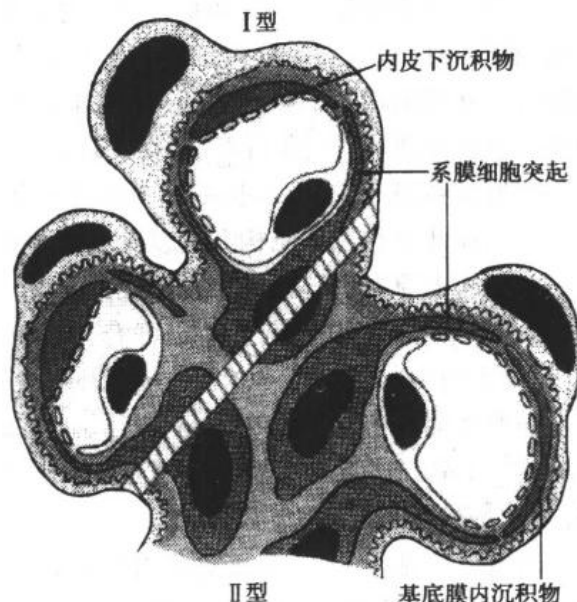


图 11-14 膜性增生性肾小球肾炎病变示意图
(采自 Robbins)

(IgM nephropathy)。也有病例仅出现 C3 沉积或免疫荧光检查阴性。

本病多见于青少年,男性多于女性。临床表现具有多样性,可表现为肾病综合征,也可表现为无症状蛋白尿和(或)血尿或慢性肾炎综合征。

本病的预后取决于病变的严重程度。病变轻者预后较好,但可复发。病变重者可伴有节段性硬化,严重者出现肾功能障碍或衰竭,预后较差。

(四) IgA 肾病

IgA 肾病(IgA nephropathy)的特点是免疫荧光显示在系膜区有 IgA 沉积。IgA 肾病是引起反复发作的镜下或肉眼血尿最常见的原因。本病在不同地区的发病率有很大的差别,但在全球范围内可能是最常见的肾炎类型。本病在亚洲和太平洋地区高发,据以往报道我国的发病率约占原发性肾小球疾病的 30% 左右。本病由 Berger 于 1968 年最先描述,又称 Berger 病。

过敏性紫癜、肝或肠的疾病等可引起继发性 IgA 肾病。原发性 IgA 肾病的发病机制尚未阐明。现有资料表明发病与先天或获得性免疫调节异常有关。由于病毒、细菌和植物蛋白等对呼吸道或消化道的刺激,使粘膜 IgA 的合成增多。IgA 或含 IgA 的免疫复合物在系膜区沉积,并激活补体替代途径,引起肾小球损伤。同一家族成员或兄弟姐妹间可出现 IgA 肾病多发现象,许多报道表明 IgA 肾病的发生与某些 HLA 的表型有关,说明遗传因素具有重要作用。

IgA 肾病的组织学改变差异很大。最常见的为系膜增生性改变,表现为系膜细胞增生和系膜基质增多。也可表现为局灶性节段性增生或硬化性改变。偶可有较多新月体形成。少数病例 HE 染色切片中肾小球无明显改变。免疫荧光检查所见为诊断 IgA 肾病的必要依据,特征为系膜区单纯性 IgA 或以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积,常伴有 C3 和备解素,也可出现 IgG 和 IgM。超微结构的主要改变是系膜细胞增生、系膜基质增多,系膜区有块状电子致密沉积物。

IgA 肾病多发生于儿童和青年。发病前常有上呼吸道、消化道或泌尿道感染。最常见的症状为血尿,大部分病人表现为肉眼血尿,少数病人仅出现镜下血尿,或伴有轻度蛋白尿。某些病人则可表现为肾病综合征或急性肾炎综合征。血尿通常持续数天,以后消失,但每隔数月复发。部分病人肾功能可长期维持正常,但 25%~50% 的病人病情缓慢进展,并在 20 年内出现慢性肾功能衰竭。发病年龄大、出现大量蛋白尿、高血压或肾活检时发现血管硬化或新月体形成者预后较差。

(五) 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis),为不同类型肾小球肾炎发展的终末阶段,故称为终末期肾(end-stage kidney)。病变特点是大量肾小球发生玻璃样变和硬化,又有慢性硬化性肾小球肾炎(chronic sclerosing glomerulonephritis)之称。本病多见于成年人,病程长,常引起慢性肾功能衰竭。

病因和发病机制

慢性肾小球肾炎不是一个独立的疾病,通常由不同类型的肾炎发展而来,因而发病机制各不相同。约 1%~2% 的儿童链球菌感染后肾炎病例发展为慢性肾炎,成人患者转为慢性肾炎者较多。快速进行性肾炎患者如能度过急性期绝大部分转为慢性肾炎。膜性肾

炎、膜性增生性肾炎、系膜增生性肾炎和 IgA 肾病常缓慢发展,有近一半的病人转为慢性肾炎,最终出现慢性肾功能衰竭。而 50%~80% 的局灶性硬化性肾炎病人常快速进入终末阶段。有相当数量的慢性肾炎病人起病隐匿,没有急性或其他类型肾炎的病史,发现时已进入慢性阶段。不同原因引起的肾小球损伤最终均可引起肾小球玻璃样变、硬化和纤维化。到了终末阶段,原来肾小球肾炎病变的特点通常很难分辨。

病理变化

肉眼观,两侧肾脏体积缩小,表面呈弥漫性细颗粒状(彩图 11-7)。切面皮质变薄,皮髓质分界不清晰。小动脉壁增厚、变硬。肾盂周围脂肪增多。慢性肾炎的大体改变被称为继发性颗粒性固缩肾,以区别于原发性高血压引起的原发性颗粒性固缩肾。

显微镜观察,早期肾小球尚可见到原发肾炎的病变,后期肾小球内嗜酸性 PAS 染色阳性物质增多,含血浆蛋白、系膜基质、基底膜样物质和胶原等成分。肾小球细胞减少,最终毛细血管闭塞,肾小球玻璃样变和硬化(图 11-15)。由于肾炎引起的高血压,肾内细小动脉出现玻璃样变和管腔狭窄。因部分肾小球玻璃样变和硬化,毛细血管球血流阻断,病变肾单位的其他部位发生缺血性损伤。局部肾小管萎缩或消失,间质纤维化,常伴有淋巴细胞及浆细胞浸润。间质纤维化使局部肾小球相互靠拢。不同肾单位的病变程度轻重不一致。病变轻的肾单位出现代偿性改变,肾小球体积增大,肾小管扩张,可见各种管型(图 11-16)。因硬化而收缩的肾单位和发生代偿的肾单位相互交错,故肾脏呈颗粒状。

慢性肾炎晚期的病人常出现尿毒症引起的病变,如心外膜炎和胃肠炎等。病人可因长期高血压而出现左心室壁的肥厚。

经长期透析的病人肾脏可出现透析引起的改变,如动脉内膜增厚、草酸钙结晶沉积等。

临床病理联系

部分患者起病隐匿。有的因食欲差、贫血、呕吐、乏力和疲倦等症状就诊。有的病人则表现为蛋白尿、高血压或氮质血症。亦有表现为水肿者。晚期病人主要表现为慢性肾

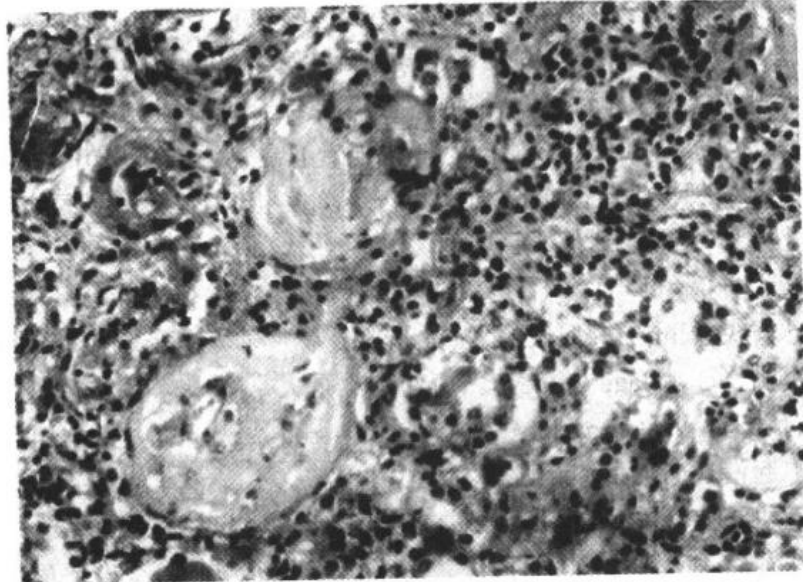


图 11-15 慢性肾小球肾炎
肾小球纤维化、玻璃样变,肾小管大部分萎缩。间质纤维增生,有多数慢性炎细胞浸润

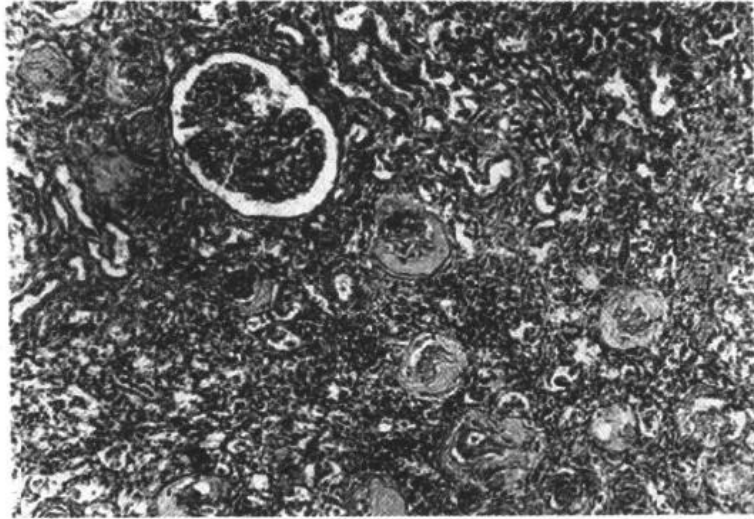


图 11-16 慢性肾小球肾炎
大量肾小球纤维化、玻璃样变,相互靠近、
集中,残存的肾小球代偿性肥大

炎综合征,出现多尿、夜尿、低比重尿、高血压、贫血、氮质血症和尿毒症。

多尿、夜尿和低比重尿主要是由于大量肾单位结构破坏,功能丧失,血液流经残留肾单位时因代偿而速度加快,肾小球滤过率增加,但肾小管重吸收功能有限,尿浓缩功能降低。

高血压主要是由于肾小球硬化,使部分肾单位严重缺血,肾素分泌增多。高血压导致细、小动脉硬化,使肾缺血加重,血压持续增高。

贫血的主要原因是肾单位破坏,促红细胞生成素分泌减少。此外,体内代谢产物堆积对骨髓造血功能具有抑制作用。

大量肾单位的病变使肾脏功能障碍,代谢产物不能及时排出,水、电解质和酸碱平衡失调,出现氮质血症和尿毒症。

慢性肾小球肾炎病程进展的速度差异很大,但预后均极差。如不能及时进行血液透析或肾移植,病人常因尿毒症或高血压引起的心力衰竭或脑出血而死亡。

附:常见肾小球肾炎特点小结

表 11-1 对常见肾炎的特点进行总结。应该强调的是肾小球肾炎的病理诊断和鉴别诊断必须结合病史、临床表现、实验室检查和病理学检查进行全面分析,不能予以公式化和简单化。

表 11-1 肾小球肾炎特点小结

类 型	主要临床表现	发病机制	病 理 特 点		
			光 镜	免疫荧光	电 镜
急性弥漫性增生性肾炎	急性肾炎综合征	常与感染有关,免疫复合物沉积	弥漫性内皮细胞和系膜细胞增生	GBM 和系膜区颗粒状 IgG 和 C3 沉积	上皮下驼峰状沉积物
快速进行性肾炎	快速进行性肾炎综合征	抗 GBM 型免疫复合物型免疫反应不明显型	新月体形成	线性 IgG 和 C3 颗粒状阴性或极弱	无沉积物沉积物无沉积物

续表

类型	主要临床表现	发病机制	病理特点		
			光镜	免疫荧光	电镜
膜性肾炎	肾病综合征	自身抗体与抗原原位反应	弥漫性 GBM 增厚, 钉突形成	基底膜颗粒状 IgG 和 C3	上皮下沉积物, GBM 增厚
轻微病变性肾炎	肾病综合征	不清, T 细胞功能异常, 细胞因子样物作用, 滤过膜多聚阴离子丧失	肾小球正常, 肾小管脂质沉积	阴性	上皮细胞足突消失, 无沉积物
局灶性节段性肾小球硬化	肾病综合征 蛋白尿	不清, 细胞因子样物作用, 上皮细胞损伤	局灶性节段性玻璃样变和硬化	局灶性, IgM 和 C3	上皮细胞足突消失, 上皮细胞剥脱
膜性增生性肾炎	肾病综合征 血尿、蛋白尿 慢性肾衰	I 型免疫复合物 II 型自身抗体, 补体替代途径激活	系膜增生, 插入 GBM, 使 GBM 增厚, 双轨状	(I) IgG + C3; C1 + C4 (II) C3, 无 IgG, C1 或 C4	(I) 内皮下沉积物 (II) 致密沉积物
系膜增生性肾炎	肾病综合征 蛋白尿、血尿	不明	系膜细胞增生, 系膜基质增多	系膜区 IgG, IgM 和 C3 沉积	同光镜, 系膜区沉积物
IgA 肾病	反复发作的血尿或蛋白尿	不明	局灶性节段性增生或弥漫系膜增宽	系膜区 IgA 和 C3 沉积	系膜区沉积物
慢性肾炎	慢性肾炎综合征 慢性肾衰	根据原病变类型	肾小球玻璃样变、硬化	因肾炎起始类型而异	因肾炎起始类型而异

第二节 肾小管-间质性肾炎

肾小管-间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis)为一组主要累及肾小管和间质的肾脏疾病。原发于肾小球的病变(如肾小球肾炎)、累及肾脏的血管性疾病、多囊肾和糖尿病等

表 11-2 肾小管-间质性肾炎的原因和主要类型

感染	肾钙质沉着(高血钙症性肾病)
急性细菌性肾盂肾炎	低血钾肾病
慢性肾盂肾炎	草酸盐性肾病
其他感染(病毒、寄生虫等)	物理性因素
中毒	慢性尿路阻塞
药物	放射性肾炎
急性过敏性间质性肾炎	肿瘤
镇痛药性间质性肾炎	多发性骨髓瘤
重金属	免疫反应
铅、镉	移植性排斥
代谢性疾病	Sjögren 综合征
尿酸盐性肾病	血管性疾病

的肾脏改变可引起继发性肾小管-间质性肾炎。原发性肾小管-间质性肾炎发病时肾小球和血管等无明显改变,病变可由不同原因和机制引起,并可根据病程分为急性和慢性二类(表 11-2)。

急性肾小管-间质性肾炎表现为间质水肿、嗜中性粒细胞浸润,常伴有局灶性肾小管坏死。慢性间质性肾炎则表现为单个核细胞浸润、间质纤维化和肾小管萎缩。

一、肾盂肾炎

肾盂肾炎(pyelonephritis)是感染引起的累及肾盂、肾间质和肾小管的炎性疾病,是肾脏非常常见的疾病。肾盂肾炎分为急性和慢性两种。急性肾盂肾炎由细菌感染引起。细菌感染在慢性肾盂肾炎发病中起重要作用,但膀胱输尿管返流(vesicoureteral reflux)和尿路阻塞也是重要的相关因素。本病女性发病率明显高于男性。临床主要症状为发热、腰痛及肾区叩痛、血尿和脓尿等,并有尿频、尿急和尿痛等膀胱刺激症状。晚期可出现肾功能不全和高血压,甚至形成尿毒症。

病因和发病机制

肾盂肾炎通常由细菌感染引起。急性肾盂肾炎多由一种细菌引起,慢性肾盂肾炎则可为两种或两种以上细菌的混合感染。

细菌可经以下两条途径引起肾盂肾炎:

1. 血源性(下行性)感染(hematogenous or descending infection) 体内出现败血症或感染性心内膜炎时,细菌随血液进入肾脏,栓塞于肾小球或肾小管周围毛细血管,引起化脓性改变。病变多为双侧性。最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌。

2. 上行性感染(ascending infection) 为主要感染途径。尿道炎和膀胱炎等下尿路感染(lower urinary tract infection)时,细菌可沿输尿管或输尿管周围淋巴管上行至肾盂、肾盏和肾间质。致病菌主要为革兰阴性杆菌,大肠杆菌占绝大多数,其次为变形杆菌、产气杆菌、肠杆菌和葡萄球菌等。病变可为单侧或双侧性。

上行感染的第一步是大肠杆菌等细菌在后尿道内生长。插导尿管、膀胱镜检查 and 逆行肾盂造影等可使细菌从尿道进入膀胱,留置导尿引起感染的可能性更大。女性尿道感染远较男性多见,原因包括女性尿道短,缺乏前列腺分泌液的抗菌作用,激素水平的变化有利于细菌对尿道粘膜的粘附以及性交时粘膜容易受伤等。

第二步是细菌在膀胱内的感染(膀胱炎,cystitis)。正常情况下,进入膀胱的病原体可通过膀胱的排泄和膀胱壁分泌的有机酸和分泌型 IgA 的抗菌作用被清除。尿液排出受阻或膀胱功能障碍时,膀胱不能完全排空,细菌得以在残留的尿液内繁殖,并侵袭膀胱壁,引起膀胱粘膜和粘膜下组织充血、水肿和嗜中性粒细胞等炎细胞浸润。重者引起点灶状出血和粘膜溃疡。前列腺肥大、肿瘤或结石等引起下尿路阻塞时容易发生下尿路感染,继而引起肾盂肾炎。

上行性感染的第三步是细菌自膀胱进入输尿管和肾盂,主要原因是膀胱输尿管返流。造成膀胱输尿管返流的最常见原因是膀胱输尿管瓣膜功能丧失。正常情况下,输尿管斜行穿过膀胱壁,形成单向的活瓣结构,可防止膀胱充盈或内压增高时尿液自膀胱返流到输尿管。先天性输尿管开口异常时,输尿管插入膀胱的部分缺失或变短,尿液可向输尿管返

流。此种情况多见于儿童。成人在脊髓损伤出现膀胱弛缓(bladder atonia)时也可出现膀胱输尿管返流。膀胱输尿管返流使排尿后残留的尿量增加,有利于细菌繁殖,含菌的尿液通过返流进入肾盂、肾盏。

上行性感染的另一因素是肾内返流(intrarenal reflux),含菌的尿液通过肾乳头的乳头孔进入肾实质。位于肾上极或下极的肾乳头开口为扁平凹面状,而肾中部的乳头开口则为凸面状,故肾内返流易发生于肾的上下两极。

综上所述,尿道粘膜损伤、尿路梗阻和膀胱输尿管返流等是导致肾盂肾炎的主要因素。此外,慢性消耗性疾病、长期使用激素和免疫抑制剂等可使机体抵抗力下降,也和肾盂肾炎的发生有关。

(一) 急性肾盂肾炎

急性肾盂肾炎(acute pyelonephritis)是细菌感染引起的肾盂和肾间质的化脓性炎症,常由上行性感染引起。

病理变化

病变可为单侧性,也可为双侧性。血源性感染多为双侧性。肉眼观肾脏体积增大,表面充血,可见散在稍隆起的黄白色脓肿,周围见紫红色充血带。病灶可弥漫分布,也可局限于某一区域。病变严重时多个病灶融合,形成大脓肿。切面髓质内见黄色条纹,并向皮质延伸,有脓肿形成。肾盂粘膜充血水肿,粘膜表面有脓性渗出物。严重时,肾盂内脓液蓄积。

急性肾盂肾炎的组织学特征为间质性化脓性炎或脓肿形成和肾小管坏死。上行性感染引起的病变首先累及肾盂,粘膜充血,组织水肿并有大量嗜中性粒细胞浸润,并可有脓肿形成。病变逐渐向肾实质扩展。早期化脓性改变局限于肾间质,之后可累及肾小管。肾小管内充满渗出的嗜中性粒细胞,上皮细胞坏死,形成含有坏死肾小管的脓肿。上行性感染引起的病变中肾小球通常很少受累。

血源性感染引起的肾盂肾炎常先累及肾皮质,病变发生于肾小球及其周围的肾间质。病变逐渐扩展,破坏邻近组织,并向肾盂蔓延。

急性期后,嗜中性粒细胞减少,巨噬细胞、淋巴细胞及浆细胞增多。局部胶原纤维增多,逐渐形成疤痕。镜下见间质纤维化,并可见萎缩的肾小管。上行性感染引起的病例多伴有肾盂和肾盏的变形。

并发症

1. 急性坏死性乳头炎(肾乳头坏死, papillary necrosis) 常见于糖尿病患者或伴有严重尿路阻塞的病人。肾乳头因缺血和化脓发生坏死。病变多为双侧性,也可为单侧性。肉眼所见的特征是肾锥体乳头侧2/3区域内出现境界清楚的灰白或灰黄色梗死样坏死灶。镜下肾乳头发生梗死样的凝固性坏死,正常组织和坏死组织交界处可见大量嗜中性粒细胞浸润。

2. 肾盂积脓(pyonephrosis) 严重尿路阻塞,特别是高位尿路阻塞时,脓性渗出物不能排出,潴留于肾盂和肾盏内,形成积脓。

3. 肾周围脓肿(perinephric abscess) 病变严重时,肾内化脓灶可穿破肾包膜,在肾周组织内形成脓肿。

临床病理联系

急性肾盂肾炎起病急,病人出现发热、寒战、白细胞增多等全身症状。泌尿系统的症状可表现为腰部酸痛和肾区叩痛,可出现排尿困难、尿频和尿急等膀胱和尿道的刺激症状。尿检查可显示脓尿、蛋白尿、管型尿和菌尿等,也可出现血尿。脓尿在泌尿系统不同部位感染时均可形成,但白细胞管型仅在肾小管内形成,提示病变累及肾脏,对肾盂肾炎的临床诊断有意义。因病变呈灶状分布,且肾小球通常较少受累,一般不出现高血压、氮质血症和肾功能障碍。

如不出现并发症,一般预后较好。绝大多数病人经抗生素治疗后症状于数天内消失,但尿中可持续有细菌存在并可复发。伴有尿路阻塞、糖尿病或免疫障碍的病人,病情常较严重,并可导致败血症。如并发肾乳头坏死则可引起急性肾功能衰竭。

(二) 慢性肾盂肾炎

慢性肾盂肾炎(chronic pyelonephritis)属慢性肾小管间质性炎症,特点是慢性肾小管炎症、间质纤维化和疤痕形成,常伴有肾盂和肾盏的纤维化和变形。慢性肾盂肾炎是慢性肾功能衰竭的常见原因之一。

慢性肾盂肾炎根据发生机制可分为两种类型:①慢性阻塞性肾盂肾炎(chronic obstructive pyelonephritis),由于尿路阻塞使感染反复发作,并有大量疤痕形成;②返流性肾病(reflux nephropathy)或伴有返流的慢性肾盂肾炎(chronic reflux-associated pyelonephritis),为常见类型。具有先天性膀胱输尿管返流或肾内返流的病人常反复发生感染,致一侧或双侧肾脏出现慢性肾盂肾炎的改变。

病理变化

慢性肾盂肾炎大体所见的特征是肾脏体积缩小,并出现不规则的疤痕。病变可为一侧性,也可为双侧性。如为双侧性,则两侧改变不对称(图 11-17 彩图 11-7)。这一特征与慢性肾小球肾炎不同。慢性肾小球肾炎的病变常为弥漫性,颗粒分布均匀,两肾病变对称。肾盂肾炎肾脏切面皮髓界限不清,肾乳头萎缩,肾盏和肾盂因疤痕收缩而变形,肾盂



图 11-17 慢性肾盂肾炎
两侧肾不对称,体积缩小,表面颗粒状,有不规则的疤痕

粘膜粗糙。肾脏疤痕数量多少不等,多见于肾的上下极,原因是这些部位易发生肾内返流。

显微镜下,部分区域肾小管萎缩,其他区域则出现肾小管扩张,扩张的肾小管管腔内可出现均质红染的胶样管型,形态与甲状腺滤泡相似(彩图 11-8)。肾间质纤维化并有淋巴细胞及浆细胞等炎细胞浸润。疤痕内小动脉发生闭塞性动脉内膜炎,其他部位细、小动脉则因高血压而出现玻璃样变和硬化。早期肾小球很少受累,但肾球囊周围可发生纤维化。后期部分肾小球发生玻璃样变和硬化。非病变部位的肾小球则发生代偿性改变。慢性肾盂肾炎急性发作时,出现大量嗜中性粒细胞浸润,并有小脓肿形成。

临床病理联系

慢性肾盂肾炎常缓慢发病,表现为间歇性无症状性菌尿,有的病人则表现为急性肾盂肾炎症状的间隔性发作。有的病人发病隐匿,病人就诊晚,常表现为缓慢发生的肾功能不全和高血压。返流性肾病是引起儿童高血压的一个常见原因之一。肾盂肾炎时肾小管改变明显,尿浓缩功能下降,导致多尿和夜尿。钠、钾和重碳酸盐丧失可引起低钠、低钾及代谢性酸中毒。肾组织纤维化和小血管硬化使肾组织缺血,肾素分泌增加,引起高血压。晚期肾组织破坏严重,引起氮质血症和尿毒症。X线肾盂造影检查显示肾脏不对称性缩小,伴有局灶性粗大疤痕和肾盂变形。

结局

慢性肾盂肾炎病程长,可反复发作。如能及时治疗并消除诱发因素,病情可被控制,不致引起严重后果。病变严重且广泛时则可引起尿毒症,也可因高血压引起心力衰竭而危及生命。有的病人发病数年后出现局灶性节段性肾小球硬化,并伴有严重的蛋白尿,预后多不佳。

二、药物和中毒引起的肾小管-间质性肾炎

药物和中毒可诱发间质的免疫反应,引起急性过敏性间质性肾炎(acute hypersensitivity interstitial nephritis),也可对肾小管形成慢性损伤,最终导致肾功能障碍。

(一) 急性药物性间质性肾炎

引起急性药物性间质性肾炎(acute drug-induced interstitial nephritis)的药物种类甚多,包括抗生素、利尿药、非类固醇类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)及其他药物。

组织学改变为严重的间质水肿,淋巴细胞和巨噬细胞浸润,可伴有大量嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞,并可出现浆细胞和嗜碱性粒细胞。新型青霉素 I (methicillin) 和噻嗪类(thiazides)利尿药可引起间质肉芽肿性改变。肾小管出现不同程度的变性和坏死。肾小球通常正常。NSAIDs 引起的间质性肾炎可伴有膜性肾炎的改变。

此类间质性肾炎主要由免疫机制引起。药物可作为半抗原与肾小管上皮细胞胞浆或细胞外成分结合,产生抗原性。并通过 IgE 的形成和细胞介导的迟发性过敏性反应引起上皮细胞和基底膜的免疫损伤。

病人在用药 2~40 天后出现发烧、一过性嗜酸性粒细胞增高。25%~50% 的病人出现皮疹。肾脏改变可表现为血尿、轻度蛋白尿和白细胞尿。约半数病人血清肌酐水平增

高或出现少尿等症状。确诊后应停用相关药物。

(二) 镇痛药性肾炎

镇痛药性肾炎(analgesic abuse nephritis),又称镇痛药性肾病(analgesic abuse nephropathy),病变特点为慢性肾小管-间质性炎症和肾乳头坏死。

病人长期大量服用至少两种镇痛药。由于药物的毒性作用,加上药物对前列腺素血管扩张作用的抑制引起的缺血性损伤,首先引起肾乳头坏死,其后出现肾皮质的肾小管和间质的炎症。

肉眼观,双肾体积轻度缩小,皮质变薄,肾乳头发生不同程度的坏死,并有钙化。显微镜下,肾乳头出现灶状或整个乳头的坏死。皮质肾小管萎缩,间质纤维化并有淋巴细胞和巨噬细胞浸润。

实验室检查显示尿浓缩功能减退。肾乳头坏死可引起肉眼血尿和肾绞痛。影像检查可显示肾乳头坏死和钙化。应立即停用相关镇痛药,以免发展为肾功衰竭。

第三节 肾和膀胱常见肿瘤

一、肾细胞癌

肾细胞癌(renal cell carcinoma),又称肾癌,是最常见的肾脏恶性肿瘤,多发生于40岁以上,占成人内脏恶性肿瘤的1%~3%,肾脏恶性肿瘤中的85%。男女发病之比为2~3:1。肿瘤大体可呈黄色,肿瘤细胞形态常与肾上腺皮质的透明细胞相似,以前曾称为肾上腺样瘤(hypernephroma)。现已明确所有肿瘤细胞均起源于肾小管上皮细胞,故又称肾腺癌(renal adenocarcinoma)。

病因和发病机制

除化学性致癌物等常见的致癌物质外,流行病学调查显示烟草是引起肾癌的十分重要的因素。据统计吸烟者肾癌发生率是非吸烟者的二倍。一项国际性流行病学调查显示其他危险因素包括肥胖(特别是女性)、高血压、接触石棉、石油产物和重金属等。

绝大多数肾癌呈散发性,少数为家族性发病,发病年龄较小。虽然此类病例仅占肾癌的4%,但对肾癌发生的研究具有很重要的意义。

与遗传有关的肾细胞癌可见于以下三种情况:

1. Von Hippel-Lindau(VHL)综合征 VHL综合征为常染色体显性遗传性疾病,特征性病变为小脑和视网膜的血管母细胞瘤,发病与位于染色体3p25-26的抑癌基因VHL的异常有关。50%~70%VHL病人发生肾囊肿和双侧多灶性肾癌。

2. 遗传性(家族性)透明细胞癌(hereditary or familial clear cell carcinoma) 此类病人虽然没有VHL病的其他表现,但VHL及相关基因也发生改变。

3. 遗传性乳头状癌(hereditary papillary carcinoma) 为常染色体显性遗传性疾病,表现为双侧的乳头状肾癌,该肿瘤表现出多种细胞遗传学异常和原癌基因MET的突变。

分类和病理变化

肾细胞癌的组织学分类,以往根据细胞的形态特征,主要分为透明细胞型或颗粒细胞

型。少数病例出现未分化肿瘤细胞,细胞多呈梭形,核深染,弥漫分布,被称为肉瘤样肾细胞癌。三种细胞成分可单独存在或混合出现于同一肿瘤。近来,由于对家族性和散发性肾细胞癌的细胞遗传学、遗传学和组织学的综合研究的进展,对肾癌的分类进行了修订,主要类型为:

1. 透明细胞(非乳头状)癌(clear cell or nonpapillary carcinoma) 为最常见的类型,占肾细胞癌的70%~80%。显微镜下肿瘤细胞圆形或多边形,胞浆透明或颗粒状,呈片状、梁状或管状排列,无乳头状结构形成(图11-18)。大部分肿瘤细胞分化较好,少数具有明显异型性。大部分病例为散发性,少数为家族性并伴有VHL综合征。无论是散发还是家族性发病,约有98%病人的出现染色体3p14-3p26的缺失或不对称易位,而VHL基因正位于这一区域。

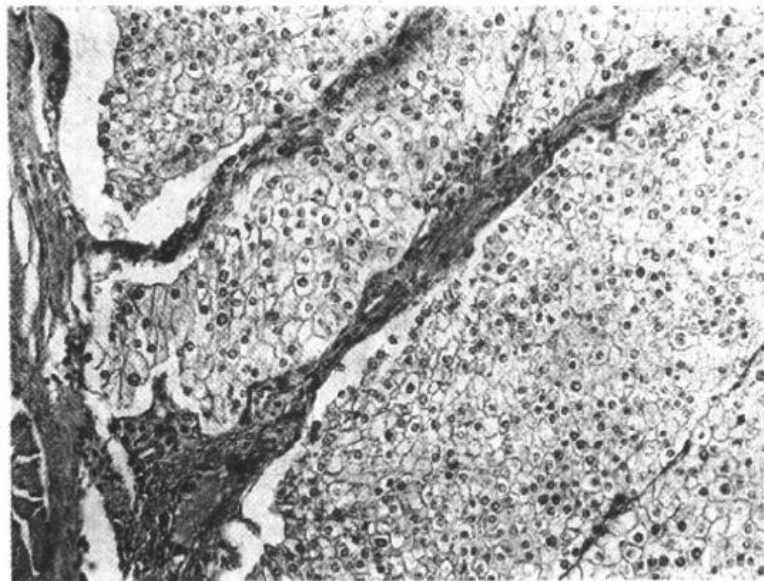


图11-18 肾透明细胞癌
癌细胞呈多角形或立方形,轮廓清楚,胞浆透明,
核居中,深染。癌细胞排列成片状,间质少

2. 乳头状癌(papillary carcinoma) 占肾细胞癌的10%~15%。癌细胞立方或矮柱状,呈乳头状排列。乳头中轴间质内可见泡沫细胞及砂粒体。亦可为家族性或散发性发病。与家族性发病有关的是位于7号染色体的MET基因的突变。该基因编码肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)受体(属酪氨酸激酶受体)。肝细胞生长因子调节细胞生长、死亡、浸润和组织发生及分化。该基因突变与肿瘤发生有关。另一相关基因为PRCC(papillary renal cell carcinoma),位于1号染色体,其改变与散发性肿瘤有关,多发生于儿童。最常见的细胞遗传学异常为染色体三体。散发病病人常出现7、16和17号染色体三体,男性患者可出现Y染色体丢失,家族性病例则为7号染色体三体。

3. 嫌色细胞癌(chromophobe renal carcinoma) 约占肾细胞癌的5%。光镜下可见明显的细胞膜,胞浆淡嗜碱染,核周常有空晕。细胞呈实性片灶状排列,血管周围常有大细胞围绕。细胞遗传学检查常显示多个染色体缺失和严重的亚二倍体。此型肿瘤可能起源于集合小管上皮细胞,预后较透明细胞癌或乳头状癌好。

肾细胞癌可发生于肾的任何部位,但多见于上下两极(尤其是上极)。肉眼观,透明细胞癌常表现为实质性圆形肿物,直径3~15cm。切面淡黄色或灰白色,常有灶状出血、坏死、软化或钙化等改变,具有红、黄、灰、白等多种颜色相交错的多彩性的特征(彩图11-9)。肿瘤压迫周围组织,形成假包膜。乳头状癌可为多灶和双侧性,常伴有出血和囊性变,有时肉眼可见乳头状结构。

肿瘤可蔓延到肾盏、肾盂及输尿管,并常侵犯肾静脉。静脉内柱状的瘤栓可延伸至下腔静脉,甚至右心。

临床病理联系

肾癌早期症状常不明显,到肿瘤体积很大时才被发现。病人可出现发热、乏力和体重减轻等全身症状。腰痛、肾区肿块和血尿为具有诊断意义的三个典型症状,但三者同时出现的几率小,待诊断明确时常已进入晚期。无痛性血尿是肾癌的主要症状,但常为间歇性,早期可能是镜下血尿。

由于肿瘤可产生异位激素和激素样物,病人可出现多种副肿瘤综合征,如红细胞增多症、高钙血症、Cushing综合征和高血压等。

肾细胞癌具有广泛转移的特点。约10%的病人首先出现的症状是由转移灶引起的。转移最常发生于肺和骨,也可发生于局部淋巴结、肝、肾上腺和脑。

肾细胞癌的预后较差,平均5年生存率约为45%,无转移者可达70%。如肿瘤侵犯肾静脉和肾周组织,5年生存率降至15%~20%。

二、肾母细胞瘤

肾母细胞瘤(nephroblastoma),由Wilms于1899年予以详细描述,又称Wilms瘤(Wilms'tumor)。肿瘤起源于肾内残留的后肾胚基组织,为儿童肾脏最常见的原发性恶性肿瘤,多发生于七岁以下的儿童,男女发病率相等,偶可见于成人。

多数病例为散发性,病人仅出现肾母细胞瘤,部分病人伴有不同的先天畸形,并与位于11p13的WT-1基因(Wilms'tumor-associated gene-1)的丢失或突变有关。有的病人则出现同样位于染色体11p的WT-2基因的缺失。

有三种畸形综合征与肾母细胞瘤的发生有密切关系:①WAGR(Wilms'tumor, aniridia, genital anomalies, mental retardation)综合征。该综合征表现为Wilms瘤、无虹膜、生殖器异常和智力迟钝。37%的患者发生肾母细胞瘤,病人具有染色体11p13的缺失;②Denys-Drash综合征,患者以性腺不发育、肾脏病变并导致肾功能衰竭为特点,大部分病人发生肾母细胞瘤。遗传学异常主要是WT-1基因的突变;③Beckwith-Wiedemann综合征,特点是器官肥大、偏身肥大、肾髓质囊肿和肾上腺细胞肥大。病人容易发生肾母细胞瘤,常出现染色体11p15.5的改变(多为缺失),WT-2基因定位于该处。

肾母细胞瘤具有儿童肿瘤的特点:肿瘤的发生与先天性畸形有一定的关系;肿瘤的组织学结构与起源组织胚胎期结构有相似之处;临床疗效较好。

病理变化

肾母细胞瘤多表现为单个实性肿物,体积常较大,边界清楚,可有假包膜形成。少数

病例为双侧和多灶性。肿瘤质软,切面呈鱼肉状,灰白或灰红色,可有灶状出血、坏死或囊性变,有的可见少量骨或软骨(图 11-19)。

显微镜下特征是具有胚胎发育不同阶段的幼稚的肾小球或肾小管样结构。细胞成分包括间叶组织细胞、上皮样细胞和幼稚细胞三种。上皮样细胞体积小,圆形、多边或立方形,可形成小管或小球样结构(图 11-20),并可出现鳞状上皮分化。间叶细胞多为纤维性或粘液性,细胞较小,梭形或星状,可出现横纹肌、软骨、骨或脂肪等分化。胚基幼稚细胞为小圆形或卵圆形原始细胞,胞浆很少。

临床病理联系

肾母细胞瘤的主要症状是腹部肿块,巨大肿块的下缘可达盆腔。部分病例可出现血尿、腹痛和高血压等症状。

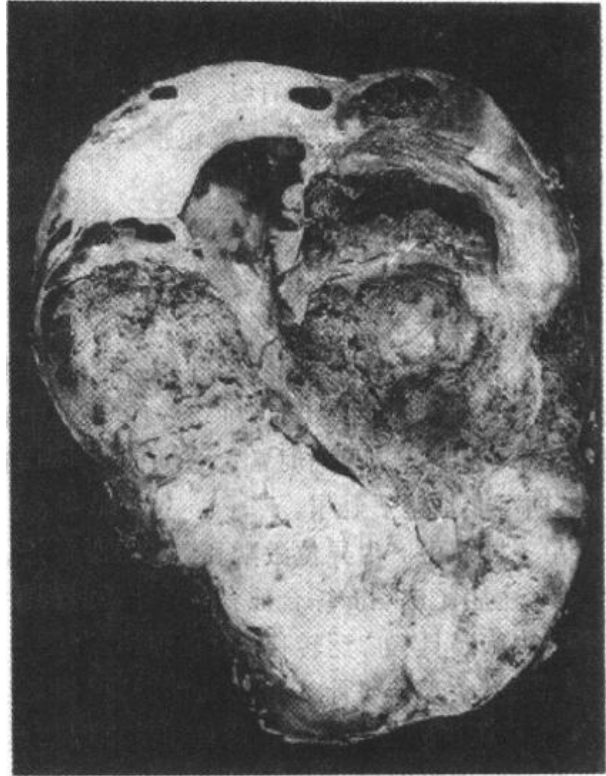


图 11-19 肾母细胞瘤(大体)

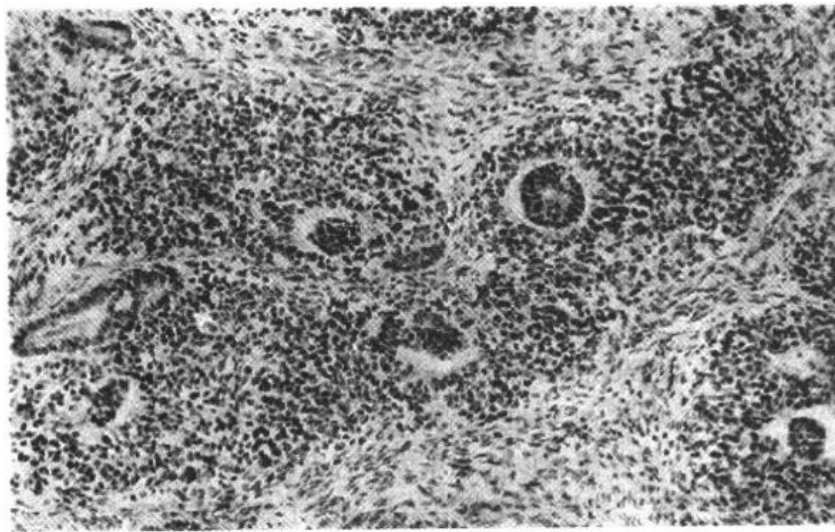


图 11-20 肾母细胞瘤
瘤组织内有原始的肾小球和肾小管样结构,周围为梭形细胞

肿瘤以局部生长为主,可侵及肾周脂肪组织或肾静脉。部分病例出现肺等脏器的转移。

手术切除、放疗和化疗的综合应用具有良好的效果。无转移者长期生存率可达 90% 或更高。

三、膀胱移行细胞癌

膀胱移行细胞癌(transitional cell carcinoma of the urinary bladder)为泌尿系统最常见的恶性肿瘤,多发生于50~70岁之间,男性发病率是女性的2倍~3倍。

病因和发病机制

膀胱癌的发生与苯胺染料等化学物质、吸烟、病毒感染和膀胱粘膜的慢性炎症等慢性刺激有关。移行细胞癌是膀胱癌中的主要组织学类型,其他类型为鳞状细胞癌和腺癌,但均较少见。

移行细胞癌的细胞遗传学和分子改变具有异质性。研究表明30%~60%肿瘤出现9号染色体的单体或9p和9q的缺失及17p、13q、11p和14q的缺失。浅表乳头状癌及少数非侵袭性癌仅出现9号染色体的缺失,9p包含p16基因,其产物为细胞周期素依赖性激酶抑制物(CDK inhibitor, CDKI)。许多侵袭性肿瘤还有p53基因的17p的缺失或p53的突变,提示p53基因的改变与移行细胞癌的进展有关。

病理变化

移行细胞癌的好发部位为膀胱侧壁和膀胱三角区近输尿管开口处。肿瘤可为单发或多发性,大小不等,直径自数mm至数cm。分化好者多呈乳头状,也可呈息肉状,有蒂与膀胱粘膜相连。分化差者常呈扁平状突起,基底宽,无蒂,并向深层浸润。肿瘤切面灰白色,可有坏死等改变。

根据肿瘤细胞分化程度可将移行细胞癌分为Ⅲ级。

膀胱内还可出现移行细胞乳头状瘤,细胞分化好,但肿瘤的生物行为不佳,手术切除后容易复发。有的病例可多次复发,并且细胞分化程度逐渐降低,甚至出现浸润性生长的特征或发展为乳头状癌。故常将膀胱移行上皮乳头状瘤视为低度恶性的肿瘤,有的将其视为移行上皮乳头状瘤0级。

移行细胞癌Ⅰ至Ⅲ级的病理特点为:

1. 移行细胞癌Ⅰ级 肿瘤呈乳头状,细胞具有一定的异型性,但分化较好,移行上皮特征明显。核分裂像少。细胞层次增多,但极性无明显紊乱(图11-21)。通常无向周围粘膜浸润的现象。

2. 移行细胞癌Ⅱ级 肿瘤呈乳头状、菜花状或斑块状。细胞仍具有移行上皮的特征,但异型性和多型性较明显。核分裂像较多,并有瘤巨细胞形成(图11-22)。细胞层次明显增多,极性消失。癌细胞可侵及上皮下固有膜结缔组织,甚至达到肌层。

3. 移行细胞癌Ⅲ级 肿瘤可为菜花状,底宽无蒂,也可呈扁平斑块状,表面可出现坏死和溃疡。细胞分化差,失去移行上皮特征,异



图11-21 膀胱移行细胞癌Ⅰ级
肿瘤呈乳头状,被覆上皮细胞层次增多,
部分排列不整齐,核大小不甚一致

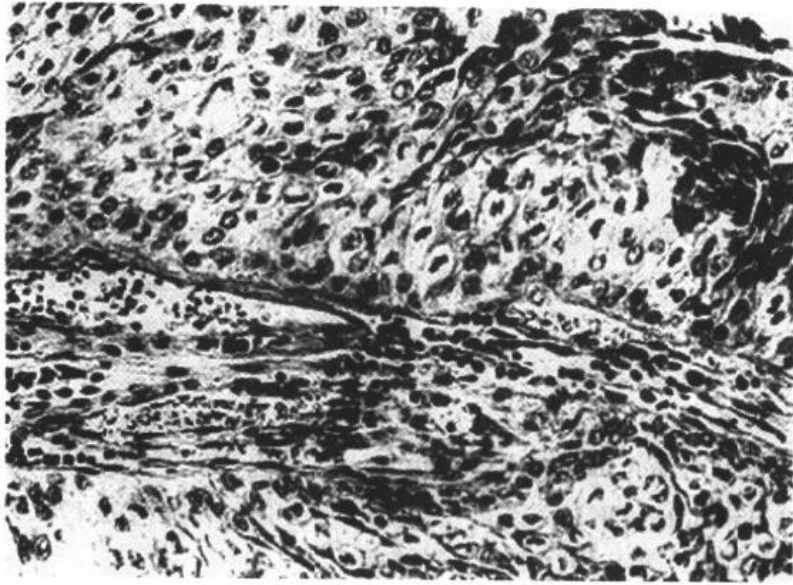


图 11-22 膀胱移行细胞癌Ⅱ级
癌组织呈乳头状,细胞层次显著增多,大小、形状不一,排列紊乱,核分裂像较多

型性明显,极性紊乱,大小不一,可见瘤巨细胞。核分裂像多,并有病理性核分裂像(图 11-23),有的病例可伴有鳞状化生。肿瘤常浸润至肌层,并可侵及邻近的前列腺、精囊或子宫、阴道等脏器。

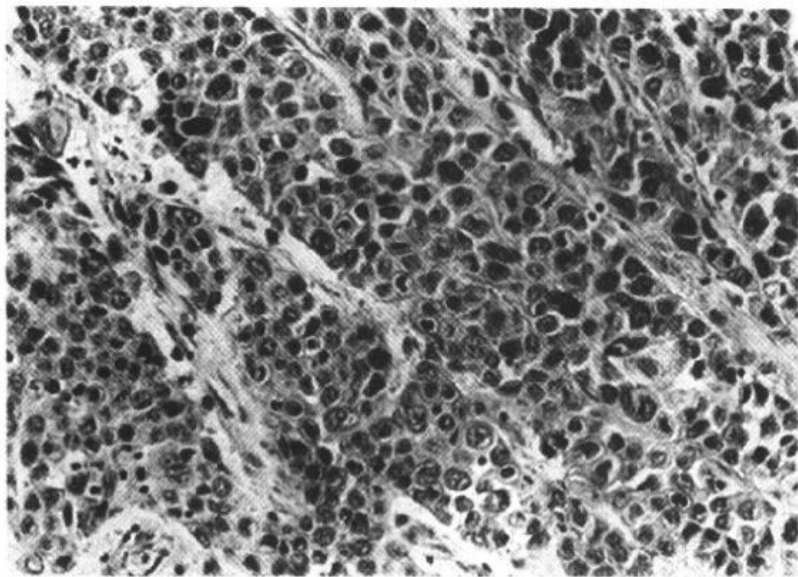


图 11-23 膀胱移行细胞癌Ⅲ级
癌细胞分化不良,失去移行上皮特征,细胞大小不一,形态不规则,排列紊乱,核分裂像多见

临床病理联系

膀胱癌最常见的症状是无痛性血尿。乳头状癌的乳头断裂、肿瘤表面坏死和溃疡等均可引起血尿。部分病例因肿瘤侵犯膀胱壁,刺激膀胱粘膜或并发感染,出现尿频、尿急和尿痛等膀胱刺激症状。如肿瘤阻塞输尿管开口,则可引起肾盂积水、肾盂肾炎甚至肾盂

积液。

起源于膀胱移行细胞的肿瘤手术后容易复发。膀胱移行上皮乳头状瘤和分化较好的乳头状癌约有 50% 术后复发,而分化差的移行细胞癌的复发率可高达 80%~90%。

病人的预后与肿瘤的组织学分级有较密切的关系。移行上皮乳头状瘤和移行细胞癌 I 级虽可复发,病人的 10 年生存率可高达 98%,但少数(<10%)病人复发病变分化变差。移行细胞癌 III 级病人的 10 年生存率仅为 40%。

本病诊断和治疗的关键是早期诊断、早期治疗并应进行密切的随访。膀胱镜检查 and 活检是诊断的主要方法。对原位癌等粘膜改变不明显的早期病变运用流式细胞术对尿沉淀细胞进行 DNA 含量测定有助于区分非整倍体的高分化癌细胞和良性病变,提高诊断的准确性。

膀胱癌主要经淋巴道转移到局部淋巴结,并可侵犯子宫旁、髂动脉旁和主动脉旁淋巴结。分化差者晚期可发生血道转移,转移至肝、肺、骨髓、肾和肾上腺等处。

(姜叙诚)

主要参考文献

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunder Company, 1999. 931-994, 1003-1008.
2. Kumar V, Cotran RS. Robbins SL. Basic Pathology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunder Company, 1997. 440-469.
3. Schrier RW, Gottschalk CW. Diseases of the kidney. 6th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996. 1557-1780.
4. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Pocket companion to Robbins pathological basis of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999.
5. 邹万忠. 肾脏病理学检查. 见: 王海燕主编. 肾脏病学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 409-455.
6. Gibson IW, More IA. Glomerular pathology: recent advance. J Pathol, 1998, 184: 123-129.
7. Michel D, Kelly CJ: Acute interstitial nephritis. J Am Soc Nephro, 1998, 9: 506-515.
8. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer, 1997, 80: 987-989.

第十二章 生殖系统和乳腺疾病

子宫颈疾病	卵巢上皮性肿瘤
慢性宫颈炎	卵巢性索-间质肿瘤
子宫颈上皮非典型增生和原位癌	卵巢生殖细胞肿瘤
子宫颈癌	前列腺疾病
子宫体疾病	前列腺增生症
子宫内膜异位	前列腺癌
子宫内膜增生症	睾丸和阴茎肿瘤
子宫肿瘤	睾丸肿瘤
滋养层细胞疾病	阴茎瘤
葡萄胎	乳腺疾病
侵蚀性葡萄胎	乳腺增生性病变
绒毛膜癌	乳腺纤维腺瘤
胎盘部位滋养细胞肿瘤	乳腺癌
卵巢肿瘤	男性乳腺发育

本章包括男、女性生殖系统和乳腺的常见疾病,除炎症和肿瘤外,还将介绍内分泌失调引起的疾病和与妊娠相关的疾病。

第一节 子宫颈疾病

一、慢性宫颈炎

慢性宫颈炎(chronic cervicitis)是指子宫颈的慢性炎症,为育龄妇女最常见的疾病。发病与感染、损伤、激素紊乱及局部血液循环障碍等多种因素有关,临床上主要表现为白带增多。

慢性宫颈炎常由链球菌、肠球菌、大肠杆菌和葡萄球菌引起,特殊的病原微生物包括沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、淋球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、单纯疱疹病毒(herpes simplex)和人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus,HPV)。此外,分娩、机械损伤也是慢性宫颈炎的诱发因素。

镜下,子宫颈粘膜充血水肿,间质内淋巴细胞、浆细胞和单核细胞等慢性炎细胞浸润

(彩图 12-1)。子宫颈腺上皮可伴有子宫颈腺上皮增生及鳞状上皮化生。

根据慢性子宫颈炎的临床病理特点,将其分为以下几种类型:

1. 子宫颈糜烂 糜烂是指覆盖在子宫颈阴道部鳞状上皮坏死脱落,形成浅表的缺损,称为子宫颈真性糜烂,较少见。临床上常见的子宫颈糜烂实际上是子宫颈损伤的鳞状上皮被子宫颈管粘膜柱状上皮增生下移取代。由于柱状上皮较薄,上皮血管较易显露而呈红色,病变粘膜呈边界清楚的红色糜烂样区,实际上不是真性糜烂。随后,柱状上皮又可被化生的鳞状上皮所替代,称为糜烂愈合。如上述过程反复进行,则部分病例可通过非典型增生进展为子宫颈鳞状细胞癌。

2. 子宫颈腺体囊肿 慢性子宫颈炎时,过度增生的鳞状上皮覆盖和阻塞子宫颈管腺体的开口,增生的纤维组织压迫子宫颈腺体,使粘液潴留,腺体逐渐扩大呈囊,形成纳博特囊肿(Nabothian cyst)。

3. 子宫颈息肉 是由子宫颈粘膜上皮、腺体和间质结缔组织局限性增生形成的息肉状物,常伴有充血、水肿及炎细胞浸润。肉眼观呈灰白色,表面光滑,有蒂。子宫颈息肉属良性病变,切除即可治愈,极少恶变。

二、子宫颈上皮非典型增生和原位癌

子宫颈上皮非典型增生(cervical epithelial dysplasia)属癌前病变。是指子宫颈上皮部分被不同程度异型性的细胞所取代,有恶变的潜能。异型细胞类似正常基底细胞或体积较小,大小不等,细胞核较大深染,核膜不规则,细胞浆稀少,细胞排列紊乱,可见核分裂。这种异型细胞增生从基底层开始,逐渐向表层发展,若上皮全层皆为异型细胞所替代而尚未穿破基底膜者,则为原位癌(carcinoma in situ)。近年来将子宫颈上皮非典型增生至原位癌这一系列癌前病变的连续过程统称为子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)。CIN 分为 I、II、III 级。CIN I、II 分别相当于轻、中度非典型增生, CIN III 相当于重度非典型增生及原位癌(carcinoma in situ)(参见第五章肿瘤)。

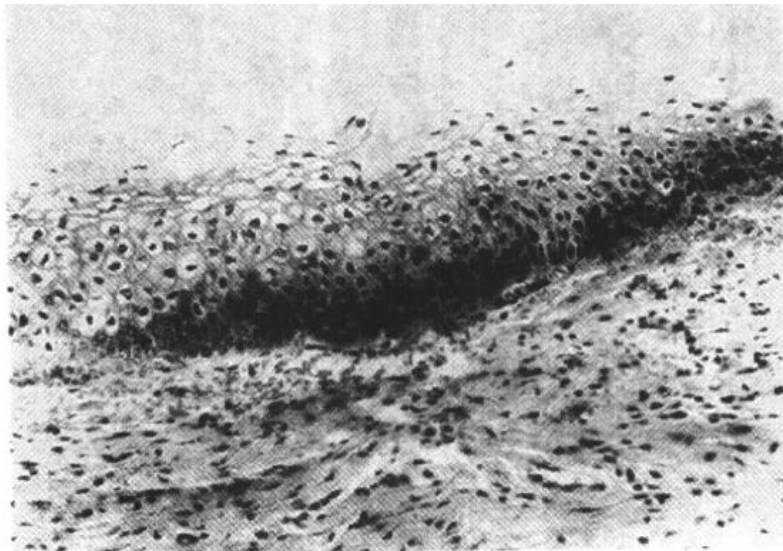


图 12-1 子宫颈上皮内瘤变(CIN) I 级
异型细胞局限于上皮层的下 1/3

CIN I (轻度非典型增生): 上述异型细胞局限于上皮层的下 1/3 区(图 12-1)。CIN II (中度非典型增生): 异型细胞占上皮层的下 1/2-2/3, 细胞异型明显, 核浆比例增加, 极性稍乱(图 12-2)。CIN III (重度非典型增生及原位癌): 异型细胞显著增多, 超过上皮层的下 2/3, 核异型性大, 深染, 上皮细胞层次消失, 仅表层尚可见某些成熟的扁平细胞覆盖, 为重度非典型增生(图 12-3)。若异型细胞占据粘膜层全层而未穿破基底膜, 则为原位癌(图 12-4)。

子宫颈原位癌时, 异型增生的细胞还可由表面沿基底膜通过宫颈腺管开口进入子宫

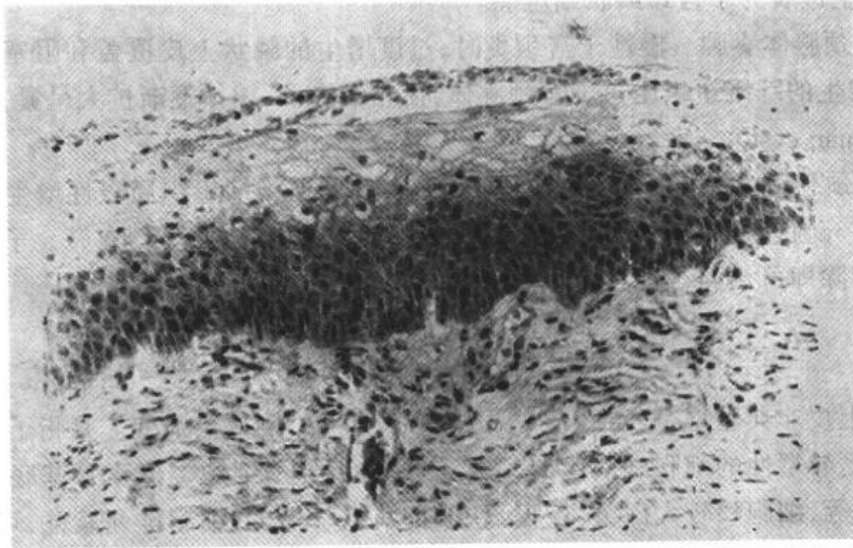


图 12-2 子宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅱ级
异型细胞占上皮下 1/2

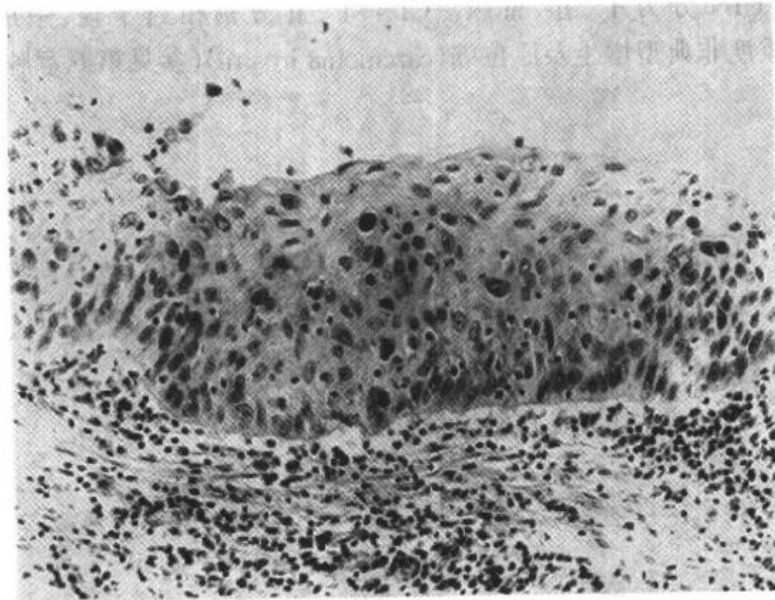


图 12-3 子宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ级
异型细胞显著增多, 超过上皮层的下 2/3, 核异型性较大,
上皮层次消失, 尚可见一些成熟的扁平细胞覆盖于表面

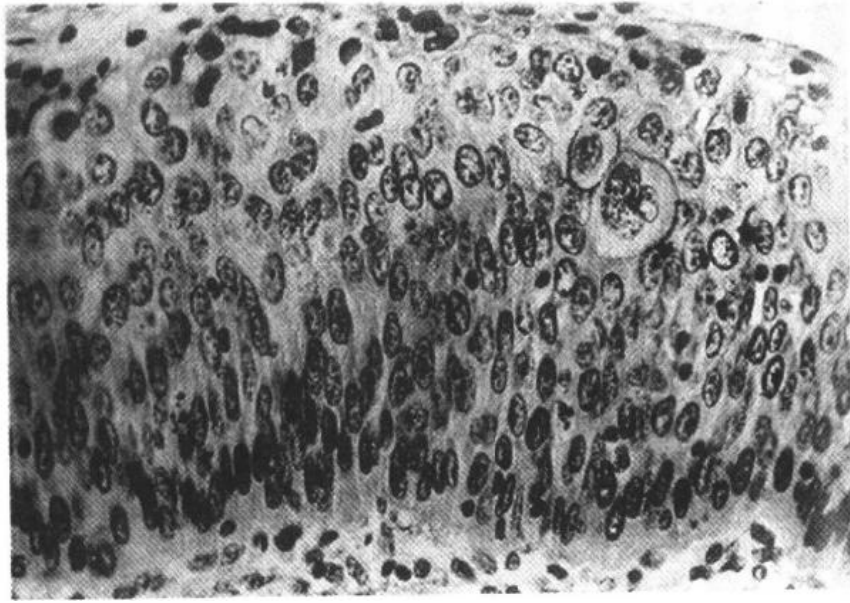


图 12-4 子宫颈原位癌
子宫颈上皮全层皆为癌细胞所占据,但基底膜完整

颈腺体内,取代腺上皮的部分或全部,但仍未突破腺体的基底膜,称为原位癌累及腺体,仍然属于原位癌的范畴。

子宫颈上皮的 CIN I 和 CIN II 并不一定都发展为原位癌乃至浸润癌,大约一半的 CIN I 可自然消退,仅有不到 2% 的 CIN I 最终发展为浸润癌。发展为原位癌的几率和所需时间与上皮内瘤变的程度有关。病变级别越高,其转化几率越高,所需时间越短。CIN I 发展为原位癌的平均时间为 10 年左右,至少有 20% 的 CIN III 级在 10 年内发展为浸润癌。如经适当治疗,绝大多数 CIN 可治愈。

CIN 多发于宫颈鳞状上皮和柱状上皮交界处,在阴道镜下用醋酸液涂抹可使子宫颈有 CIN 改变的区呈白色斑片状。碘液试验(Lugol 或 Schiller)也可进行鉴别。正常子宫颈鳞状上皮富含糖原,故对碘着色,如患处对碘不着色,提示有病变。CIN 的确诊,需进一步进行脱落细胞学或组织病理学检查。

三、子宫颈癌

子宫颈癌(cervical carcinoma)是由子宫颈上皮发生的恶性肿瘤,是女性生殖系统常见恶性肿瘤之一。多发生于 40 岁至 60 岁之间的女性,平均年龄 54 岁。五十年前,子宫颈癌曾是女性肿瘤死亡的首要原因,由于子宫颈脱落细胞学检查(Papanicolou's smear technique)的推广和普及,浸润性子宫颈癌的发生率已下降了 38%~57%,临床子宫颈癌的发生率下降了 67%,使许多癌前病变和早期癌得到早期防治,晚期癌较过去明显减少,五年生存率和治愈率显著提高。

病因和发病机制

子宫颈癌的病因和发病机理尚未完全明了,一般认为与早婚、多产、宫颈裂伤、局部卫生不良,以及包皮垢刺激等多种因素有关,流行病学调查显示性生活过早和性生活紊乱是

子宫颈癌发病最主要原因。近二十年来研究发现,经性传播 HPV 感染可能是子宫颈癌致病因素之一。通过免疫组织化学、多聚酶链反应(PCR)及原位杂交技术(in situ hybridization)证实在 85%宫颈癌组织中有 HPV 序列和 HPV 蛋白表达,尤其是 HPV-16、18、31、33 型与子宫颈癌发生密切相关,为高危险性型。高危型 HPV 基因以共价键的形式与宿主的基因组整合;而与尖锐湿疣发生有关的 HPV-6、11、42 和 43 为致癌的低危险性型,低危的 HPV 基因在尖锐湿疣的细胞中以游离的形式存在。E6 和 E7 是 HPV 的病毒癌基因,能将培养的鳞状细胞转化为非典型细胞,在一定的条件下,可进一步转化为鳞癌。

育龄期妇女感染 HPV 的几率很高,但发生子宫颈癌的毕竟是少数,说明 HPV 不是唯一的致癌因素。资料表明在致癌过程中,某些癌基因和机体的免疫状态可能与 HPV 有协同作用,决定 HPV 仅是亚临床的潜伏感染,还是促使癌前病变产生,甚而进一步转化为癌。此外,某些子宫颈癌发生与 p53 突变有关,提示宿主基因突变也是致病原因之一,有待进一步阐明。

病理变化

肉眼观,分为四型:

1. 糜烂型 病变处粘膜潮红、呈颗粒状,质脆,触之易出血。在组织学上多属原位癌和早期浸润癌。

2. 外生菜花型 癌组织主要向宫颈表面生长,形成乳头状或菜花状突起,表面常有坏死和浅表溃疡形成。

3. 内生浸润型 癌组织主要向宫颈深部浸润生长,使宫颈前后唇增厚变硬,表面常较光滑。临床检查容易漏诊(图 12-5)。

4. 溃疡型 癌组织除向深部浸润外,表面同时有大块坏死脱落,形成溃疡,似火山口状。

镜下,主要有鳞状细胞癌和腺癌两型。

1. 宫颈鳞癌(squamous cell carcinoma of the cervix) 几乎所有的宫颈浸润性鳞状细胞癌都由宫颈上皮的非典型增生(CIN)发展而来,其演变呈一连续发展的过程,即上皮非典型增生-原位癌-浸润癌。宫颈鳞癌在宫颈癌中最常见,约占 90%左右。宫颈上皮的非典型增生和鳞状细胞癌大多源于宫颈鳞状上皮和柱状上皮交界处,即移行带(transformation zone),或来源于宫颈内膜化生的鳞状上皮。

早期浸润癌或微小浸润性鳞状细胞癌(microinvasive squamous cell carcinoma)是指癌细胞突破基底膜,向间质内浸润,形成一些不规则的癌细胞巢或条索,但浸润深度不超过基底膜下 5mm 者。早期浸润癌一般肉眼不能判断,只有在显微镜下才能确诊。

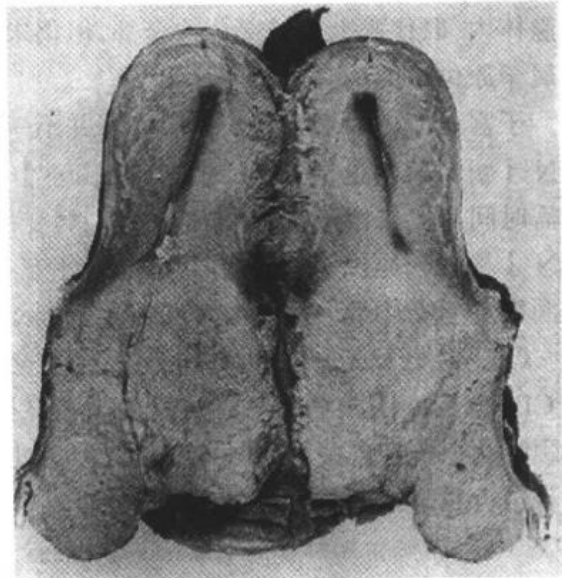


图 12-5 子宫颈癌(内生浸润型)

切面见癌组织灰白色,呈结节状在宫颈管内浸润生长

浸润癌(invasive carcinoma)癌组织向间质内浸润性生长,浸润深度超过基底膜下5mm者,称为浸润癌。按癌细胞分化程度分为三级:①高分化鳞癌:约占20%,癌细胞分化程度高,异型性小,主要呈多角形,胞浆丰富,境界清楚,细胞间桥发育良好,角化较明显,有较多癌珠形成,核分裂像少见;②中分化鳞癌:约占60%,多为大细胞型,核大而不规则,核分裂像较上型多见,细胞间桥不明显,角化轻微,无角化珠形成(彩图12-2);③低分化鳞癌:约占20%,多为小细胞型,癌细胞小,大小较一致,癌细胞可呈短梭形,似基底细胞,或呈小圆形,缺乏角化和细胞间桥,异型性及核分裂像均很明显。

2. 子宫颈腺癌(cervical adenocarcinoma) 原发性子宫颈腺癌较鳞癌少见,近年来其发病率有上升趋势,约占子宫颈癌的10%左右。发病年龄一般较鳞癌高,平均年龄约为56岁。和子宫颈鳞癌一样,多数子宫颈腺癌起源于子宫颈鳞状上皮和柱状上皮交界处,然后向子宫颈内膜延伸,少数可来自子宫颈管粘膜的柱状上皮、腺上皮或柱状上皮下的储备细胞,形态上表现为一般的腺癌结构(彩图12-3)。高分化腺癌与正常子宫颈腺体非常相似,细胞多呈高柱状,胞浆富于粘液,胞核位于基底,往往需多次活检才能确诊;中分化腺癌在子宫颈腺癌中最常见,癌组织呈明显的腺管样结构,腺体在间质中散在分布,管腔形状不规则,大小不一,细胞层次不等,胞浆内含多少不等粘液;低分化腺癌常无腺体结构或仅有极少数腺体形成,常排列成实体癌巢,癌细胞明显异型,可见粘液湖形成。子宫颈腺癌对放射和化学药物治疗均不敏感,预后较差。

扩散

1. 直接蔓延 癌组织向上浸润破坏整段子宫颈,但很少侵犯子宫体。向下可累及阴道穹隆及阴道壁,向两侧可侵及宫旁及盆壁组织,若肿瘤侵犯或压迫输尿管可引起肾盂积水。晚期向前侵及膀胱,向后累及直肠。

2. 淋巴道转移 是子宫颈癌最常见和最重要的转移途径。癌组织首先转移至子宫旁淋巴结,然后依次至闭孔、髂内、髂外、髂总、腹股沟及骶前淋巴结,晚期可转移至锁骨上淋巴结。

3. 血道转移 血行转移较少见,晚期可经血道转移至肺、骨及肝。

临床病理联系

早期子宫颈癌常有白带增多,与子宫颈糜烂不易区别。随病变进展,因癌组织破坏血管,患者出现不规则阴道流血及接触性出血。因癌组织坏死继发感染,同时由于癌组织刺激宫颈腺体分泌亢进,使白带增多,有特殊腥臭味。晚期因癌组织浸润盆腔神经,可出现下腹部及腰骶部疼痛,或广泛浸润,导致盆腔脏器固定,称为“冰冻骨盆”。当癌组织侵及膀胱及直肠时,可引起子宫膀胱瘘或子宫直肠瘘。

临床上,依据子宫颈癌的累及范围分期如下:0期:原位癌;I期:癌局限于子宫颈以内;II期:肿瘤超出子宫颈,但未累及盆腔壁,癌肿侵及阴道,但未累及阴道的下1/3;III期:癌扩展至盆腔壁及阴道的下1/3;IV期:癌组织已超越骨盆,或累及膀胱或直肠。

预后取决于临床分期,原位癌与早期浸润癌经及时治疗,绝大多数预后良好。局限于子宫颈的浸润癌术后五年生存率达90%,而侵及直肠或膀胱,或已发生远处转移的病例,其五年生存率仅有10%左右。对于已婚妇女,定期作子宫颈脱落细胞学检查,是发现早期子宫颈癌的有效措施。

第二节 子宫体疾病

一、子宫内膜异位

子宫内膜异位是指子宫内膜腺体和间质出现于子宫内膜以外的部位,如子宫内膜腺体及间质异位于子宫肌层中(至少距子宫内膜基底层2~3mm以上),称作子宫腺肌病(adenomyosis)。子宫外子宫内膜异位则称为子宫内膜异位症(endometriosis)。80%发生于卵巢,其余依次发生于:子宫阔韧带、直肠阴道陷窝、盆腔腹膜、腹部手术疤痕、脐部、阴道、外阴和阑尾等。子宫内膜异位症的临床症状和体征以异位子宫内膜的位置不同而表现不一,患者常表现为痛经或月经不调,病因未明,有以下几种学说:月经期子宫内膜经输卵管返流至腹腔器官;子宫内膜因手术种植在手术切口或经血流播散至远方器官;异位的子宫内膜由体腔上皮化生而来。

病理变化

受卵巢分泌激素影响,异位子宫内膜产生周期性反复性出血,肉眼观为紫红或棕黄色,结节状,质软似桑葚,由于出血而机化和周围器官可发生纤维性粘连。如发生在卵巢,反复出血可致卵巢体积增大,形成囊肿,内含粘稠的咖啡色液体,称巧克力囊肿。

镜下,可见和正常子宫内膜相似的子宫内膜腺体、子宫内膜间质及含铁血黄素(图12-6)。少数情况下,因时间较久,可仅见增生的纤维组织和含有含铁血黄素的巨噬细胞。

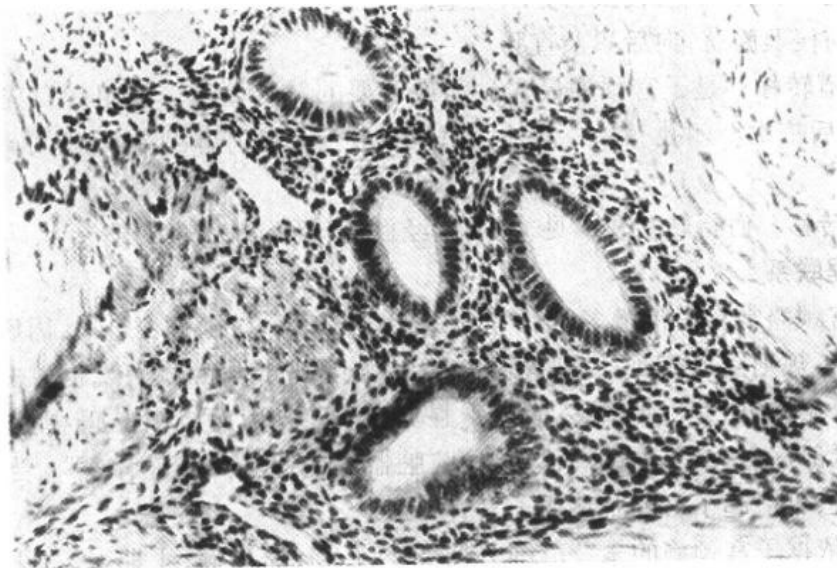


图 12-6 子宫腺肌病
子宫肌层中出现子宫内膜腺体及间质

二、子宫内膜增生症

子宫内膜增生症(endometrial hyperplasia)是由于内源性或外源性雌激素增高引起的子宫内膜腺体或间质增生,临床主要表现为功能性子宫出血,育龄期和更年期妇女均可发

病。子宫内膜增生、非典型增生和子宫内膜癌,无论是形态学还是生物学都是一连续的演变过程,病因和发生机制也极为相似。

病理变化

基于细胞形态和腺体结构增生和分化程度的不同,分型如下:

1. 单纯性增生 (simple hyperplasia) 以往称为轻度增生或囊性增生,腺体数量增加,某些腺体扩张成小囊,衬覆腺体的上皮一般为单层或假复层,细胞呈柱状,无异型性,但可见核分裂像,细胞形态和排列与增生期子宫内膜相似。子宫内膜的间质也有增生,将腺体分开(彩图 12-4)。1%的单纯性子宫内膜增生可进展为子宫内膜腺癌。

2. 复杂性增生 (complex hyperplasia) 以往称为腺瘤型增生,腺体明显增生,相互拥挤。腺体结构复杂而不规则,体积大小不一,由于腺上皮细胞增生,可向腺腔内呈乳头状或向间质出芽样生长。腺上皮呈柱状,可有复层排列,但是无细胞异型性。腺体间子宫内膜间质减少。约 3% 可发展为腺癌。

3. 非典型增生 (atypical hyperplasia) 在腺瘤型增生的基础上,上皮细胞异型增生,呈复层排列,细胞极性紊乱,体积增大,核浆比例增大,核染色质浓聚,核仁醒目,可见多少不等的核分裂像(图 12-7)。但腺体间仍可见残留的少量间质分隔。重度非典型增生有时和子宫内膜癌较难鉴别,需经子宫切除后全面检查才能确诊。1/3 的患者可发展为腺癌。

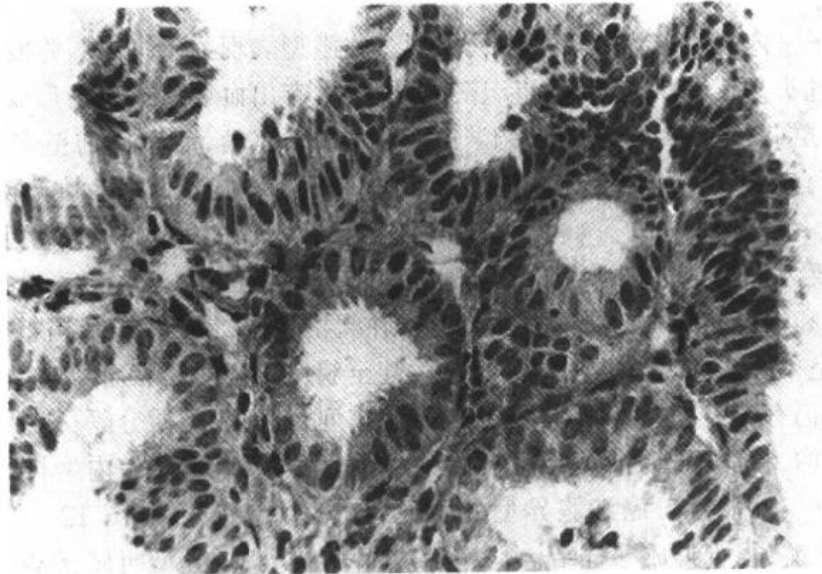


图 12-7 子宫内膜非典型增生
腺体出现“背靠背”,上皮层次增多,有细胞异型性

三、子宫肿瘤

(一) 子宫体癌

子宫体癌又称子宫内膜腺癌 (endometrial adenocarcinoma), 是由子宫内膜上皮细胞发生的恶性肿瘤, 多见于 50 岁以上绝经期和绝经后期妇女, 以 50~59 岁为高峰, 平均发病年龄 55 岁。近年来由于子宫颈癌发病率降低及我国人口平均寿命延长, 以及更年期激

素替代疗法的应用,发病率呈上升趋势。

病因和发病机制

子宫体癌的病因尚未明了,一般认为与雌激素长期持续作用有关,患者常有内分泌失调的表现。研究发现与下列因素有关:

1. 肥胖 发病风险与超重程度密切相关,超出正常体重 23kg 的女性发生子宫内膜癌风险增加 10 倍。雄甾烯二酮在脂肪细胞内经芳香化可转变为雌二醇,从而增加体内雌二醇的含量。在绝经后妇女中,卵巢和肾上腺产生的雄激素的前体也是在脂肪细胞内转化为雌二醇。

2. 终身未生产或无排卵性月经周期 因体内孕酮处于较低水平,减弱了孕酮和雌二醇的拮抗作用,致使子宫内膜癌发生的几率增加。

3. 罹患分泌雌激素的功能性卵巢肿瘤,如卵巢颗粒细胞瘤。

4. 长期服用雌激素为替代疗法治疗更年期综合征可增加发生子宫内膜癌的危险性,这一点已在动物实验中得到证实。

另有部分子宫内膜癌的发生似乎与体内雌激素增加及子宫内膜增生无关,这组患者的平均年龄偏大,肿瘤分化较差,其中某些肿瘤组织形态和卵巢浆液性囊腺癌相似,预后要差于雌激素相关的子宫内膜癌。某些子宫内膜癌的发生与微卫星不稳定(microsatellite instability)和 p53 过度表达有关。

病理变化

肉眼观,子宫内膜癌分为弥漫型和局限型。弥漫型表现为子宫内膜弥漫性增厚,粗糙不平,可形成乳头或菜花状突起,癌组织灰白质脆,常有出血坏死或溃疡形成,并不同程度地浸润子宫肌层(图 12-8)。局限型多位于子宫底或子宫角,后壁比前壁多见,常呈息肉或乳头状突向宫腔。如果癌组织小而表浅,可在诊断刮宫时全部刮出,在切除的子宫内找不到癌组织。

镜下,主要为子宫内膜样腺癌(endometrioid adenocarcinoma),以高分化腺癌居多,少数为中分化和低分化腺癌。①高分化腺癌:肿瘤由明显的腺管样结构组成,腺管较整齐,上皮细胞呈单层或假复层,核分裂像少见,甚至貌似子宫内膜腺瘤样增生,鉴别之点在于高分化腺癌仍有一定的异型,腺体呈“背靠背”排列,其间无间质分隔;②中分化腺癌:有较多的腺样结构,腺体不规则,大小形态不一,排列紊乱,细胞向腺腔内生长可形成乳头或筛状结构,并见实性癌灶。癌细胞异型性明显,核分裂像易见(彩图 12-5);③低分化腺癌:癌细胞分化差,很少形成腺样结构,多呈实体片状排列,核异型明显,分裂像易见。

在高分化子宫内膜腺癌中,若伴有良性化生的鳞状上皮,称腺棘皮癌(adenocanthoma);腺癌伴有鳞癌上皮成分,则称为腺鳞癌(adenosquamous carcinoma)。

扩散

子宫内膜癌一般生长缓慢,可局限于宫腔内多年,转移发生较晚。扩散途径以直接蔓延和淋巴道转移多见,血道转移比较少见。

1. 直接蔓延 向上可达子宫角,相继至输卵管、卵巢和其它盆腔器官;向下至宫颈管和阴道;向外可侵透肌层达浆膜而蔓延至输卵管卵巢,并可累及腹膜和大网膜。

2. 淋巴道转移 宫底部的癌多转移至腹主动脉旁淋巴结;子宫角部的癌可经圆韧带

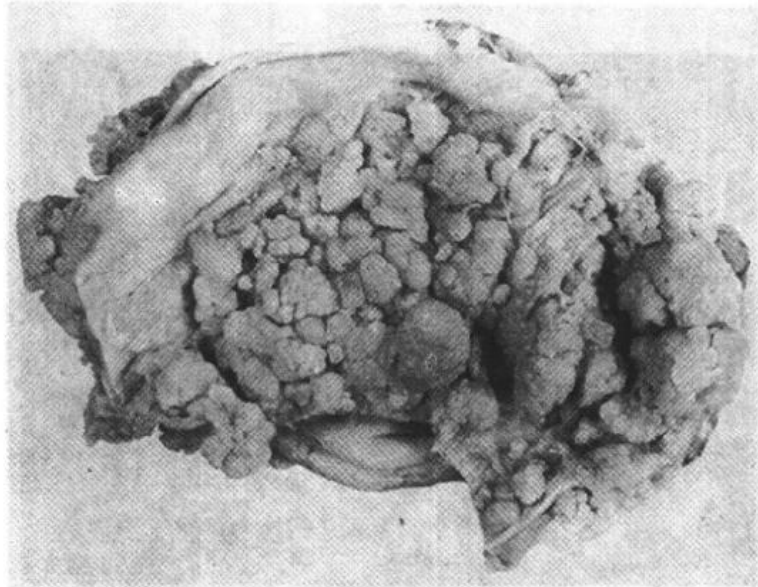


图 12-8 子宫内膜腺癌(弥漫型)
癌组织弥漫浸润子宫壁,部分突入子宫腔中,形成大小不等的乳头状肿块

的淋巴管转移至腹股沟淋巴结;累及宫颈管的癌可转移至宫旁、髂内外和髂总淋巴结。

3. 血行转移 晚期可经血道转移至肺、肝及骨骼。

临床病理联系

早期,患者可无任何症状,最常见的临床表现是阴道不规则流血,部分患者可有阴道分泌物增多,呈淡红色。如继发感染则呈脓性,有腥臭味。晚期,癌组织侵犯盆腔神经,可引起下腹部及腰骶部疼痛等症状。

根据癌组织的累及范围,子宫内膜癌分期如下:Ⅰ期,癌组织限于子宫体;Ⅱ期,癌组织累及子宫体和子宫颈;Ⅲ期,癌组织向子宫外扩散,尚未侵入盆腔外组织;Ⅳ期,癌组织已超出盆腔范围,明显累及膀胱和直肠粘膜。Ⅰ期患者手术后的五年生存率接近90%,Ⅱ期五年生存率降至30%~50%,晚期患者的五年生存率则低于20%。

子宫体癌发展缓慢,转移晚,十年生存率可达65%,预后一般较好。但预后和组织学分型、分级及临床分期密切相关。

(二) 子宫平滑肌肿瘤

子宫平滑肌瘤(leiomyoma of the uterus)来源于子宫平滑肌,是女性生殖系统最常见的肿瘤。如果将微小的平滑肌瘤也计算在内,30岁以上妇女的发生率高达70%,20岁以下少见,多数肿瘤在绝经期以后可逐渐萎缩。发病有一定的遗传倾向,雌激素可促进其生长。

病理变化

肉眼观,多数肿瘤发生于子宫肌层,一部分可位于粘膜下、浆膜下或脱垂于子宫腔或子宫颈口。肌瘤大小不一,大者可超过30cm。可单发,常为多发,多者达数十个,称多发性子宫肌瘤。肿瘤表面光滑,界清,无包膜(图12-9)。切面灰白,质韧,编织状或漩涡状。有时肿瘤可出现均质的透明、粘液变或钙化。当肌瘤间质血管内有血栓形成时,肿瘤局部

可发生梗死伴出血,肉眼呈暗红色,称红色变性。

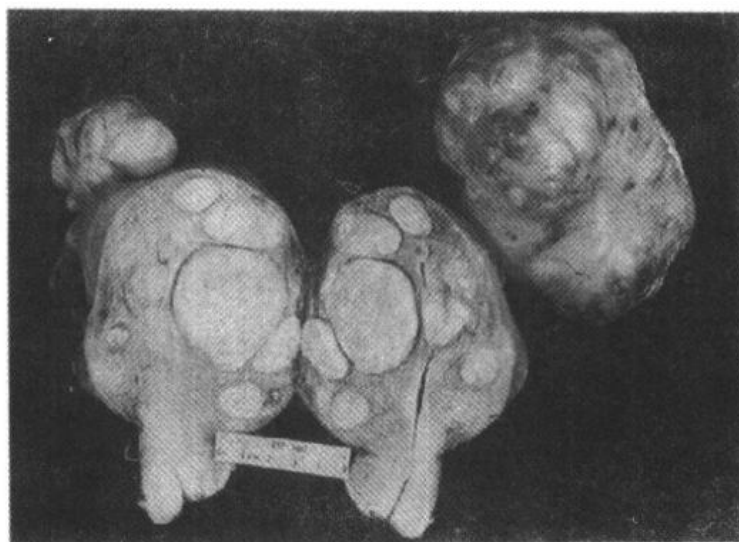


图 12-9 子宫平滑肌瘤
切面可见多个肌瘤结节,位于内膜下,肌壁内和浆膜下,境界分明,宫腔受挤压呈裂隙状

镜下,瘤细胞与正常子宫平滑肌细胞相似,梭形,束状或漩涡状排列,胞浆红染,核呈长杆状,两端钝圆,核分裂少见,缺乏异型性。肿瘤与周围正常平滑肌界限清楚(彩图 12-6)。

平滑肌瘤极少恶变,如肿瘤组织出现坏死,质软,边界不清,应疑为平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)。平滑肌肉瘤常是单个,大部分人认为来自平滑肌瘤,可能来自子宫肌层的间叶细胞。平滑肌肉瘤的组织学诊断标准如下:①每 10 个高倍视野核分裂像超过 10 个;②每 10 个高倍视野核分裂像超过 5 个并伴有细胞核的异型性;③每 10 个高倍视

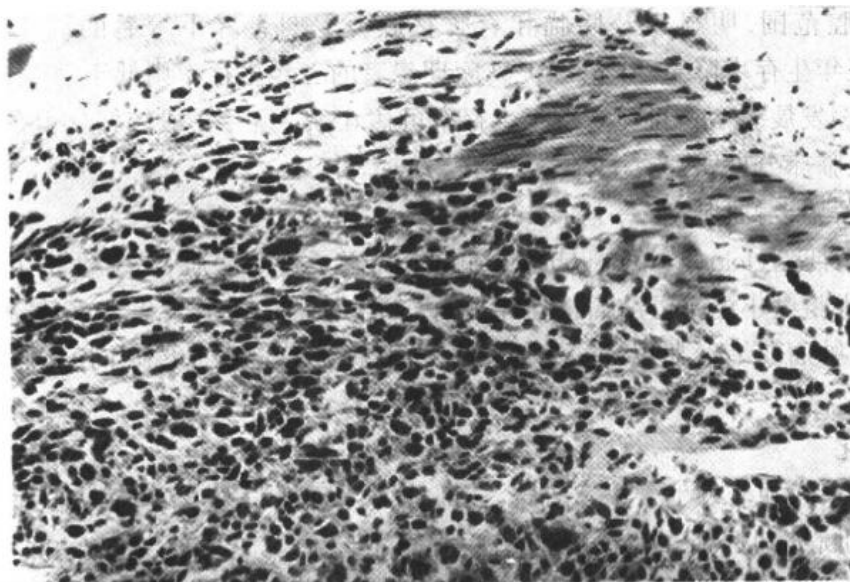


图 12-10 子宫平滑肌肉瘤
瘤细胞密集呈梭形或椭圆形,大小不等、形状不一,可见核分裂像,浸润性生长

野核分裂像超过 5 个并伴有粘液样变或上皮样平滑肌瘤的改变(图 12-10)。

临床病理联系

即便平滑肌瘤的体积很大,也可没有症状。最主要的症状是由粘膜下平滑肌瘤引起的出血,或压迫膀胱引起的尿频。血流阻断可引起突发性疼痛和不孕。其次,平滑肌瘤可导致自然流产、胎儿先露异常和绝经后流血。

平滑肌瘤切除后有很高的复发倾向,一半以上可通过血流转移到肺、骨、脑等远隔器官,也可在腹腔内播散。5 年生存率平均为 40%,生存率与肿瘤细胞分化高低有关,异型性明显的肿瘤的 5 年生存率仅为 10%至 15%。

第三节 妊娠滋养层细胞疾病

妊娠滋养层细胞疾病(gestational trophoblastic disease, GTD)包括一组不同的病变,其共同特征为滋养层异常。包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌及胎盘部位滋养细胞肿瘤。细胞遗传学和免疫化学的研究提出 GTD 的不同类型与正常受精卵的发育和胎盘形成的特殊病理差异有关。患者血清及尿液中人类绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)的含量皆比正常妊娠高。检测患者 HCG 水平,可作为这组病变的临床辅助诊断及治疗效果的随访观察。

一、葡萄胎

葡萄胎(hydatidiform mole)又称水泡状胎块,是胎盘绒毛的一种良性病变。葡萄胎可发生于育龄期的任何年龄,以 20 岁以下和 40 岁以上女性多见,这可能与卵巢功能不足或衰退有关。经产妇略多于初产妇。本病发生有明显地区差异,美国比较少见,约 1000 次妊娠中有一次发病,而东南亚地区的发病率比欧美国家高 10 倍左右,该病在我国亦比较常见。

病因和发病机制

葡萄胎的发病机理至今仍不明了,近年来葡萄胎染色体研究表明,90%以上完全性葡萄胎为 46XX(极少数为 46XY),可能受精时,父方的单倍体精子 23X 在丢失了所有的母方染色体空卵中自我复制而成纯合子 46XX,两组染色体均来自父方;缺乏母方功能性 DNA。其余 10%的完全性葡萄胎为空卵在受精时和两个精子结合(23X 和 23Y),染色体核型为 46XY,上述两种情况提示完全性葡萄胎均为男性遗传起源。由于缺乏卵细胞的染色体,故胚胎不能发育。完全性葡萄胎无胎儿成分。

部分性葡萄胎的核型绝大多数为 69XXX,或 69XXY,极偶然的的情况下为 92XXXXY。由带有母方染色体的正常卵细胞(23X)和一个没有发生减数分裂的双倍体精子(46XY)或两个单倍体精子(23X 或 23Y)结合所致。

病理变化

肉眼观,病变局限于宫腔内,不侵入肌层。胎盘绒毛高度水肿,形成透明或半透明的薄壁水泡,内含清亮液体,水泡大小不一,有蒂相连,形似葡萄(图 12-11)。若所有绒毛均呈葡萄状,称之为完全性葡萄胎(complete mole);部分绒毛呈葡萄状,仍保留部分正常绒

毛,伴有或不伴有胎儿或其附属器官者,称为不完全性或部分性葡萄胎(partial hydatidiform mole)。绝大多数葡萄胎发生于子宫内,个别病例也可发生在子宫外异位妊娠的所在部位。

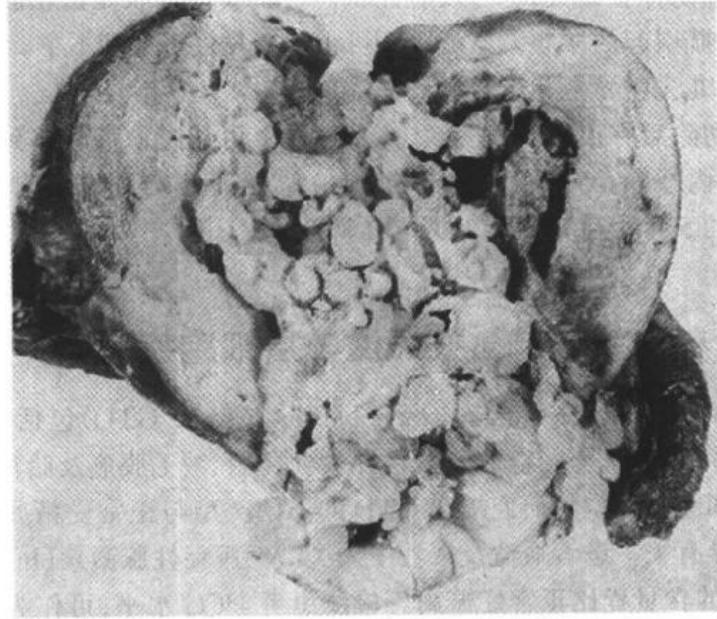


图 12-11 葡萄胎
子宫体积增大,子宫腔中充满肿胀成葡萄状的胎盘绒毛

镜下,葡萄胎有以下三个特点:①绒毛因间质高度水肿而增大;②绒毛间质内血管消失或明显减少;③滋养层细胞有不同程度增生,增生的细胞包括合体细胞滋养层细胞(syncytiotrophoblast)和细胞滋养层细胞(cytotrophoblast),两者以不同比例混合存在,并有轻度异型性。滋养层细胞增生为葡萄胎的最重要的特征(图 12-12)。

细胞滋养层细胞位于正常绒毛内层,呈立方或多边形,胞浆淡染,核圆居中,染色质较

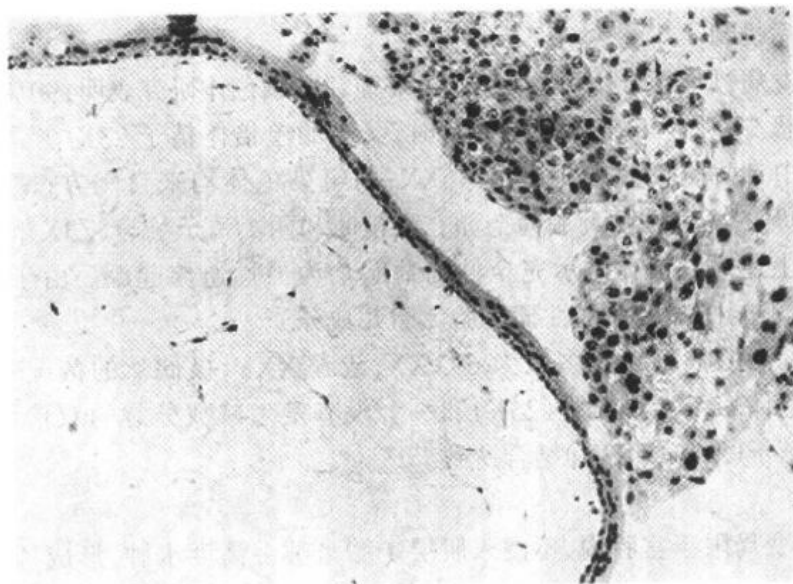


图 12-12 完全性葡萄胎
胎盘绒毛显著肿大、间质水肿、血管消失、滋养层细胞明显增生

稀疏。合体滋养层细胞位于正常绒毛的外层,细胞体积大而不规则,胞浆嗜酸呈深红色,多核,核深染而不规则。正常绒毛在妊娠3个月后,滋养层细胞仅剩合体滋养层细胞,而葡萄胎时这两种细胞皆持续存在,并活跃增生,失去正常排列,呈多层或成片聚集。

临床病理联系

患者多半在妊娠的第四个月或第五个月出现症状,由于胎盘绒毛水肿致子宫体积明显增大,超出相应月份正常妊娠子宫大小。因无胎儿成分或胚胎早期死亡,虽然子宫超过5个月妊娠大小,但仍听不到胎心,亦无胎动。由于滋养细胞增生,胎盘激素分泌显著增加,其中以绒毛膜促性腺激素(HCG)最具有临床意义,因为它能反映肿瘤的生长状态。患者血和尿中HCG水平明显增高,是协助诊断的重要指标。滋养层细胞侵袭血管能力很强,故子宫反复不规则流血,偶有葡萄状物流出。如疑为葡萄胎时,大多数患者可经超声检查确诊。

葡萄胎经彻底清宫后,绝大多数能痊愈。约有10%患者可转变为侵蚀性葡萄胎,2.5%左右可恶变为绒毛膜癌。因葡萄胎有恶变的潜能,如患者不需要再生育,可考虑子宫切除。

伴有部分性葡萄胎的胚胎通常在妊娠的第10周死亡,在流产或刮宫的组织中可查见部分胚胎成分,其生物学行为亦和完全性葡萄胎有所不同,极少演化为绒毛膜癌。

二、侵蚀性葡萄胎

侵蚀性葡萄胎(invasive mole)为界乎于葡萄胎和绒毛膜上皮癌之间的交界性肿瘤。侵蚀性葡萄胎和良性葡萄胎的主要区别是水泡状绒毛侵入子宫肌层,引起子宫肌层出血坏死,甚至向子宫外侵袭及阴道,或转移至肺、脑等远方器官。

肉眼观,水泡状组织侵入子宫肌层并在肌层内形成出血坏死结节。

镜下,滋养层细胞增生程度和异型性比良性葡萄胎显著。常见出血坏死,其中可查见水泡状绒毛或坏死的绒毛,有无绒毛结构是本病与绒毛膜上皮癌的主要区别。

如在葡萄胎清除后,子宫复旧不全,体积仍呈不同程度增大。血或尿中HCG持续阳性,阴道持续或不规则流血,则需考虑侵袭性葡萄胎。因肿瘤侵入肌层,故多次刮宫仍不见好转。有时阴道可出现转移的紫蓝色结节,破溃时可发生大出血。若肺内有转移,患者可伴有咯血。除非因血管破裂引起致命性出血,即便不用化疗,转移灶内的瘤组织可自然消退。

大多数侵蚀性葡萄胎对化疗敏感,预后良好。

三、绒毛膜癌

绒毛膜癌(choriocarcinoma)简称绒癌,是滋养层细胞的高度恶性肿瘤。绝大多数与妊娠有关,约50%继发于葡萄胎,25%继发于自然流产,20%发生于正常分娩后,5%发生于早产和异位妊娠等。以30岁左右青年女性多见,发病机理不详。

病理变化

肉眼观,癌结节呈单个或多个,位于子宫的不同部位,大者可突入宫腔,常侵入深肌层,甚而穿透宫壁达浆膜外。由于明显出血坏死,癌结节质软,色暗红或紫蓝色,似血凝块

(图 12-13)。约三分之一的绒毛膜癌患者伴有双侧卵巢黄素囊肿。

镜下,瘤组织由分化不良的细胞滋养层和合体滋养层两种瘤细胞组成,细胞异型性明显,核分裂像易见。两种细胞混合排列成巢状或条索状,偶见个别癌巢主要由一种细胞组成。肿瘤自身无间质血管,依靠侵袭宿主血管获取营养,故癌组织和周围正常组织有明显出血坏死,有时癌细胞大多坏死,仅在边缘部查见少数残存的癌细胞(彩图 12-7)。癌细胞不形成绒毛和水泡状结构,这一点可与侵蚀性葡萄胎鉴别。

扩散

绒毛膜癌侵袭破坏血管能力很强,除在局部破坏蔓延外,极易经血道转移,以肺和阴道壁最常见,其次为脑、肝、脾、肾和肠等。少数病例在原发灶切除后,转移灶可自行消退。

临床与病理联系

临床主要表现为葡萄胎流产和妊娠

数月甚至数年后,阴道出现持续不规则流血,子宫增大,血或尿中 HCG 持续升高。血道转移是绒毛膜癌的显著特点,出现在不同部位的转移灶可引起相应症状。如有肺转移,可出现咯血、胸痛;脑转移可出现头痛、呕吐、瘫痪及昏迷;肾转移可出现血尿等症状。

绒癌是恶性程度很高的肿瘤,治疗以往以手术为主,多在一年内死亡。自应用化疗后,治愈率明显提高,死亡率已降低到 20% 以下。

四、胎盘部位滋养细胞肿瘤

胎盘部位滋养细胞肿瘤(placental site trophoblastic tumor, PSTT)源自胎盘绒毛外中间型滋养层细胞,故肿瘤主要由中间型滋养层细胞组成,相当少见。

病理变化

肉眼观,和绒毛膜癌相比,胎盘部位滋养层肿瘤的变化较大。肿瘤位于胎盘种植部位,呈结节状,棕黄色,切面肿瘤侵入子宫肌层,与周围组织界限不清,肌层的浸润程度不一,少数情况下,肿瘤可穿透子宫全层。一般无明显出血。

镜下,在正常妊娠过程中,中间型滋养层细胞的功能是将胚体固定在肌层表面。当中间型滋养层细胞呈肿瘤性增生时,浸润的方式和胎盘附着部位的正常滋养层细胞相似,仍然位于滋养层细胞生长旺盛的典型部位。细胞形态比较单一,多数为单核,核圆居中,可见核仁。胞浆丰富,边界清楚,淡红色,体积大于细胞滋养层细胞。少数细胞呈多核或双



图 12-13 子宫绒毛膜癌伴阴道壁转移
原发瘤位于子宫底部,呈暗红色(图中
为黑色)的结节,并转移到阴道壁

核,瘤细胞在肌层细胞之间呈单个、条索、片状或岛屿状排列。无坏死和绒毛。与绒毛膜癌不同的是,胎盘部位滋养细胞肿瘤主要由增生的胎盘中间型滋养层细胞组成,其它两种滋养层细胞较少。而绒毛膜癌主要由细胞滋养层和合体滋养层两种细胞构成。免疫组织化学染色大多数中间型滋养层细胞胎盘催乳素(human placental lactogen,HPL)阳性;而仅少部分细胞 HCG 阳性。

少数情况下,肿瘤细胞可出现异型,细胞丰富密集,核分裂像多见,并伴有较广泛的坏死,呈恶性组织学表现。

临床病理联系

胎盘部位滋养细胞肿瘤虽然在局部呈浸润性生长,但一般较局限,临床表现多为良性,10%的病例可发生转移,偶致病人死亡。

第四节 卵巢肿瘤

由于卵巢胚胎学、组织解剖学和内分泌功能极其复杂,故由其发生的肿瘤种类繁多,结构复杂,依照其组织发生可分为三大类:

1. 上皮性肿瘤 浆液性肿瘤、粘液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、透明细胞肿瘤及移行细胞肿瘤;
2. 性索-间质肿瘤 颗粒细胞-卵泡膜细胞瘤、支持细胞-间质细胞瘤;
3. 生殖细胞肿瘤 畸胎瘤、无性细胞瘤、内胚窦瘤及绒毛膜癌。

一、卵巢上皮性肿瘤

卵巢上皮性肿瘤是最常见的卵巢肿瘤,占卵巢肿瘤的 60%,恶性者占卵巢恶性肿瘤的 90%,大致上分为良性、交界性和恶性。

一般认为绝大多数上皮性肿瘤来源于卵巢的表面上皮,由胚胎时期的覆盖在生殖嵴表面的体腔上皮转化而来,它在胚胎期参与苗勒管的形成,苗勒管逐渐分化形成输卵管、子宫、卵巢和阴道。

当卵巢生长发育时,表面的上皮可向卵巢实质伸展,形成腺体和囊肿。在一定条件下,这些腺体和囊肿可形成肿瘤,呈现苗勒管的各种不同细胞形态的变化。依据上皮的类型可将卵巢上皮性肿瘤分为浆液性、粘液性和子宫内膜样。

(一) 浆液性肿瘤

浆液性囊腺瘤(serous cystadenoma)是卵巢最常见的肿瘤,其中浆液性囊腺癌占全部卵巢癌的 40%。良性和交界性肿瘤多发于 20~40 岁的女性,而囊腺癌则年龄偏大。

肉眼观,典型的浆液性囊腺瘤由单个或多个纤维分隔的囊腔组成,平均 10~15cm,大者可达 40cm。囊内含有清亮液体,偶混有粘液。良性者囊内壁光滑,可有囊壁的上皮性增厚和乳头向囊内突起。交界性囊腺瘤可见较多的乳头(图 12-14)。大量的实体灶和乳头在肿瘤中出现并伴有出血坏死时应疑为癌。双侧发生多见。由于囊内多含有乳头,故又称浆液性乳头状囊腺瘤或囊腺癌。

镜下,良性瘤囊腔由单层立方或矮柱状上皮衬覆,可具有纤毛,与输卵管上皮相似,虽

有乳头状结构形成,但一般乳头较宽,细胞形态较一致,无异型性(彩图 12-8)。交界瘤上皮细胞层次增加,达二至三层,乳头增多,细胞异型,但无间质的破坏和浸润。浆液性囊腺癌除细胞层次增加超过三层外,最主要的特征是伴有癌细胞间质浸润。单个肿瘤细胞呈现癌细胞特点,细胞显著异型性,核分裂像增加,乳头分支多而复杂,呈树枝状分布,或呈未分化的特点。浆液性肿瘤中常可见砂粒体(psammoma bodies)。

浆液性肿瘤的生物行为取决于肿瘤的分化和范围。卵巢内的交界性囊腺瘤和癌的五生存率分别是 100% 和 75%;而累及腹膜的同样肿瘤则分别是 90% 和 25%。因为交界性肿瘤可在多年后复发,五年后病人仍存活并不意味已经治愈。

(二) 粘液性肿瘤

粘液性肿瘤(mucinous tumors)较浆液性肿瘤少见,占有所有卵巢肿瘤的 25%。主要发生于中年人,青春期前和绝经期后少见。其中 85% 是良性和交界性,其余为恶性。粘液性囊腺瘤相对比较少见。

肉眼观,粘液性肿瘤有几个方面和浆液性囊腺瘤不同。肿瘤由多个大小不一的囊腔组成,双侧比较少见。大约 5% 的粘液性囊腺瘤和 20% 的粘液性癌发生于双侧卵巢。粘液性肿瘤可形成体积较大的囊性肿块,大者可超过 25kg。形成充满富于糖蛋白的粘稠液体的多房性肿瘤(参见彩图 5-8)。如肿瘤查见较多乳头和实性区域,或有出血,坏死及包膜浸润,则可能为恶性。

镜下,良性粘液性囊腺瘤的囊腔被覆单层高柱状上皮,核在基底部,核的上部充满粘液,无纤毛,和子宫颈及小肠的上皮相似(彩图 12-9)。交界性肿瘤含有较多的腺体样和乳头结构,细胞层次增加,一般不超过三层,核轻至中度异型,但无间质和被膜的浸润,和小肠绒毛状腺瘤非常相似。囊腺癌可查见实体性的癌巢,上皮细胞有明显异型性,可见较多核分裂像,细胞层次进一步增加,形成复杂的腺体和乳头结构,可有出芽或搭桥,如能确认有间质浸润,则可诊断为癌。如间质浸润不能确定,上皮层次为四层或超过四层亦应诊为癌(图 12-15)。与浆液性囊腺瘤不同的是,交界性和恶性粘液性囊腺瘤在间质形成复杂的腺样结构,判断间质是否有浸润有一定的难度和主观性,某些作者建议将那些上皮细胞异型性明显,无明显间质浸润的肿瘤称为非浸润性粘液性囊腺癌。

腹膜假粘液瘤(pseudomyxoma peritoni)与卵巢粘液性囊腺瘤有关,常由后者囊壁破裂引起,上皮和粘液种植在腹膜上,在腹腔内形成胶冻样肿块,可引起腹水和腹腔脏器粘连。广泛的假粘液瘤可导致小肠梗阻,甚至引起病人死亡。最近的研究说明,许多卵巢外

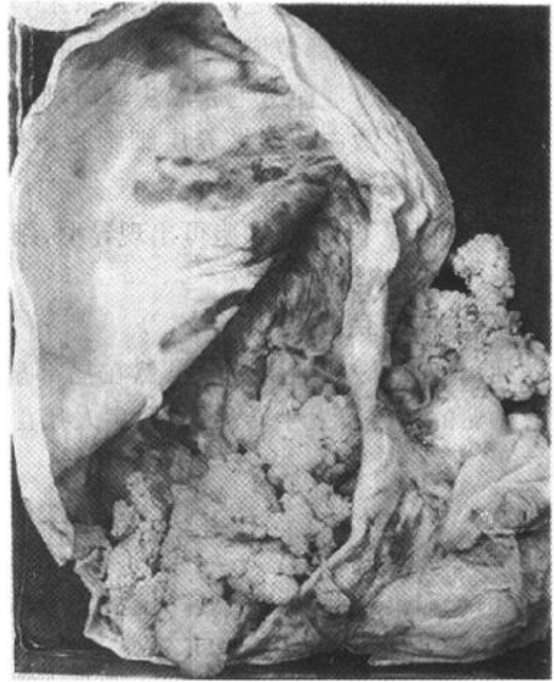


图 12-14 卵巢浆液性乳头状囊腺瘤
肿瘤为单房性,囊壁内面及外
表面(右侧)有乳头状肿块



图 12-15 卵巢粘液性囊腺瘤
癌细胞呈高柱状,构成腺样结构,上皮多层、
异型性明显,核分裂像易见,含少量粘液

的(多发在阑尾)的粘液瘤实际上继发于卵巢粘液瘤,由该瘤在腹膜播散引起。

(三) 子宫内膜样肿瘤

子宫内膜样肿瘤(endometrioid tumors)少数为良性,常有明显的间质纤维,依据囊性结构的有无称为腺纤维瘤(adenofibroma)或囊性腺纤维瘤(cystadenofibroma)。多数为恶性,即子宫内膜样癌(endometrioid carcinoma),占有卵巢癌的 20%左右。约有 15%~30% 卵巢的子宫内膜样癌同时合并子宫内膜癌,患者预后一般较好,提示两者各自独立发生,并不是一种为另一种病变的种植性转移。另有 15% 的子宫内膜样癌同时存在子宫内膜异位,说明除卵巢的体腔上皮外,部分肿瘤来源于异位的子宫内膜。

40% 的子宫内膜样癌累及双侧卵巢,和其他卵巢囊腺瘤相似,大体观大部分为实性,小部分为囊性。囊内容物为血性,不见明显的乳头状结构。镜下,与子宫内膜癌相似,多数分化良好,以腺管结构为主,伴有或不伴有乳头结构,部分肿瘤可有鳞状上皮化生。五年生存率为 40%~50%。

二、卵巢性索-间质肿瘤

卵巢性索-间质肿瘤(sex cord-stromal tumors)起源于原始性腺中的性索和间质,约占所有卵巢肿瘤的 5%。胚胎时期未分化的性索-间质组织分别在男性和女性衍化成各自不同类型的细胞,并形成一定的组织结构。男性的性索-间质细胞称作支持细胞(Sertoli)和间质细胞(Leydig),女性则为颗粒细胞(granulosa)和卵泡膜细胞(theca),它们可各自形成女性卵巢的颗粒细胞瘤(granulosa cell tumor)和卵泡膜细胞瘤(theca cell tumor),或男性睾丸的支持细胞瘤(Sertoli cell tumor)和间质细胞瘤(Leydig cell tumor)。亦可混合构成颗粒-卵泡膜细胞瘤(granulosa-theca cell tumor)或支持-间质细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)。由于性索间质可向多方向分化,卵巢和睾丸可查见所有这些细胞类型来源的肿

瘤。在正常情况下,卵泡膜细胞和间质细胞分别可产生雌激素和雄激素,相应的肿瘤患者可表现为女性化和男性化。

(一) 颗粒细胞瘤

颗粒细胞瘤(granulosa cell tumor)是伴有雌激素分泌的功能性肿瘤。虽然该瘤极少发生转移,但可发生局部扩散,应被看做低度恶性肿瘤。

颗粒细胞瘤和其他卵巢肿瘤一样,体积较大,常为实性,偶为小囊。肿瘤的部分区域呈黄色,为含脂质的黄素化的颗粒细胞,间质呈白色,常伴发出血。镜下,瘤细胞体积较小,椭圆形,多角形,细胞浆少,形如石榴子,核圆或卵圆形,通常有核沟,咖啡豆样。瘤细胞排列成弥漫型、岛屿型、梁索型,分化较好的瘤细胞常围绕一腔隙,排列成卵泡样的结构,中央为红染的蛋白液体或退化的细胞核,称为 Call-Exner 小体(彩图 12-10)。

(二) 卵泡膜细胞瘤

卵泡膜细胞瘤(thecoma)是卵巢的功能性肿瘤,绝大多数患者有雌激素增多产生的体征,一般发生于绝经后的妇女。卵泡膜细胞瘤呈实体状,多数 5~10cm 大小。由于细胞含有脂质,切面色黄。镜下,瘤细胞由成束的短梭形细胞组成,核卵圆形,胞浆由于含脂质而呈空泡状。玻璃样变的胶原纤维可将瘤细胞分割成巢状。瘤细胞黄素化时,细胞大而圆,核圆居中,类似黄体细胞,称为黄素化的卵泡膜细胞瘤。卵泡膜细胞瘤为良性肿瘤,因为肿瘤细胞可产生雌激素,患者常表现为月经不调和乳腺增大,可伴发子宫内膜增生或子宫内膜癌。

(三) 支持-间质细胞瘤

支持-间质细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumors)主要发生在睾丸,较少发生于卵巢,任何年龄均可发病。肿瘤起源于睾丸或卵巢的间叶组织,和胚胎期的睾丸组织相似,为潜在恶性的肿瘤。该瘤可分泌少量雄激素,近一半的患者表现为内分泌紊乱。若发生在卵巢,女性患者可表现为男性化体征。

支持-间质细胞瘤单侧发生,体积大小不一,通常 5~15cm 大小。肉眼观呈实体结节分叶状,色黄或棕黄。镜下,由支持细胞和间质细胞按不同比例混合而成,高分化支持-间质细胞瘤由和胎儿睾丸的曲细精管相似的腺管构成,细胞为柱状。腺管之间为纤维组织和数量不等的间质细胞,间质细胞体积大,胞浆丰富嗜酸,核圆形或卵圆形,核仁明显。中分化者,细胞为不成熟的支持细胞,呈条索或小巢状排列(图 12-16)。低分化者,细胞呈梭形,肉瘤样弥漫分布。高分化的肿瘤手术切除可治愈,低分化的肿瘤可复发或转移。

三、卵巢生殖细胞肿瘤

来源于生殖细胞的肿瘤约占所有卵巢肿瘤的 25%。成年女性的生殖细胞肿瘤(囊性畸胎瘤、皮样囊肿)常为良性,而青少年生殖细胞肿瘤多半为恶性。生殖细胞肿瘤占所有儿童恶性肿瘤的 60%,绝经期后则很少见。肿瘤性生殖细胞可向不同方向分化,发生和睾丸肿瘤相似的肿瘤。无性细胞瘤由肿瘤性生殖细胞组成,瘤细胞和胎儿卵巢的卵原细胞相似。瘤细胞向胚胎的体壁细胞分化称为畸胎瘤。当肿瘤向胚外组织分化,瘤细胞和胎盘的间充质细胞或它的前身相似,称作卵黄囊瘤。当肿瘤向着覆盖在胎盘绒毛表面的细胞分化,则称为绒毛膜癌。

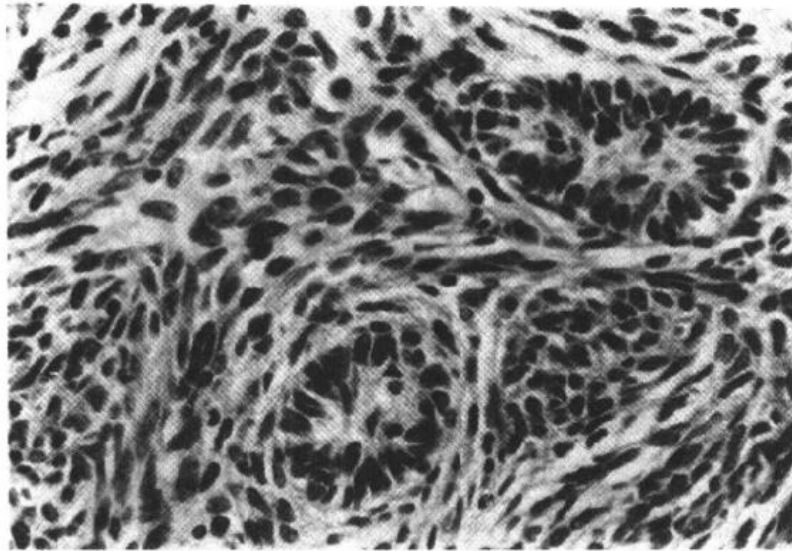


图 12-16 卵巢支持-间质细胞瘤
肿瘤性支持细胞呈柱状、排列呈腺管状、腺管之间为间质细胞

患者的年龄可为肿瘤类型提供线索,婴幼儿的生殖细胞肿瘤多趋于实体性和不成熟性,如卵黄囊瘤和未成熟畸胎瘤;而在成年人,肿瘤则趋于分化,形成囊性成熟性畸胎瘤。在超过 40 岁的妇女中,恶性生殖细胞瘤往往是良性畸胎瘤的某些成分发生恶性变的结果。

恶性生殖细胞肿瘤一般为高度恶性,卵巢实体性生殖细胞肿瘤曾经无一例外地很快引起患者死亡,但是应用化疗以后,生存期明显延长。

(一) 畸胎瘤

畸胎瘤是来源于生殖细胞的肿瘤,具有向体细胞分化的潜能,大多数肿瘤含有至少两个或三个胚层组织成分。

1. 成熟畸胎瘤(mature teratoma) 往往呈囊性,又称成熟囊性畸胎瘤或皮样囊肿,是最常见的生殖细胞肿瘤。好发于 20~30 岁女性。

肉眼观,肿瘤呈囊性,充满皮脂样物、囊壁上可见头节,表面附有毛发,可见牙齿(图 12-17)。

镜下,由三个胚层的各种成熟组织构成。常见皮肤、毛囊、汗腺、脂肪、肌肉、骨、软骨、呼吸道上皮、消化道上皮、甲状腺和脑组织等。以表皮和附件组成的单胚层畸胎瘤称为皮样囊肿(dermoid cysts);以甲状腺组织为主的单胚层畸胎瘤则称为卵巢甲状腺肿(struma ovarii)。

卵巢的成熟畸胎瘤 1% 可发生恶性变,多发生在老年女性,组织学和发生在机体其他部位的癌相似。3/4 为鳞状细胞癌,其他包括类癌、基底细胞癌、甲状腺癌和腺癌等。

2. 不成熟性畸胎瘤 卵巢不成熟性畸胎瘤(immature teratoma)和成熟性囊性畸胎瘤的主要不同是,在肿瘤组织中查见未成熟组织。未成熟性畸胎瘤占 20 岁以下女性所有恶性肿瘤的 20%,随年龄的增大,发病率逐渐减少。

肉眼观,不成熟性畸胎瘤呈实体分叶状,可含有许多小的囊腔。实体区域常可查见未

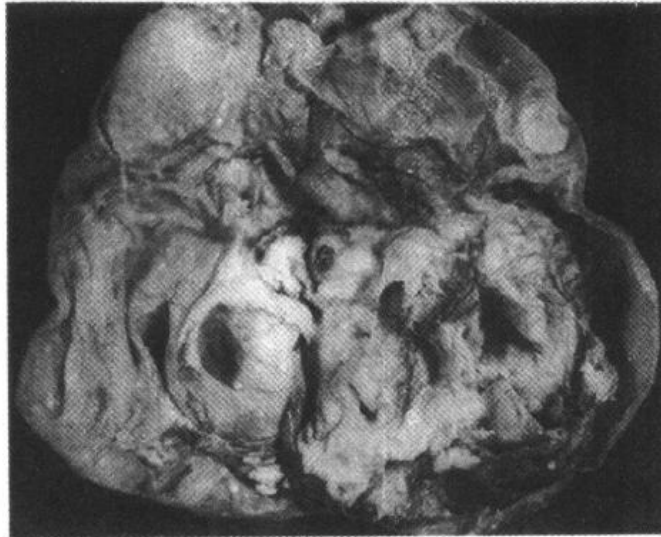


图 12-17 卵巢良性囊性畸胎瘤
囊内充满含有毛发的黄色油脂样物

成熟的骨或软骨组织。镜下,在与成熟性畸胎瘤相似的组织结构背景上,可见未成熟神经组织组成的原始神经管和菊形团,偶见神经母细胞瘤的成分,此外,常见未成熟的骨或软骨组织。预后和肿瘤分化有关,高分化的肿瘤一般预后较好,而主要由未分化的胚胎组织构成的肿瘤则预后较差。

(二) 无性细胞瘤

卵巢无性细胞瘤(dysgerminoma)和睾丸的精原细胞瘤极其相似,由原始生殖细胞组成。虽然无性细胞瘤仅占卵巢恶性肿瘤的2%,但在小于20岁的年轻女性中,则占所有卵巢恶性肿瘤的10%。大多数病人的年龄在10~30岁之间。约15%的肿瘤发生在双侧卵巢。

大体,肿瘤一般体积较大,质实,表面结节状。切面质软鱼肉样。镜下,细胞体积大而一致,细胞膜清晰,胞浆空亮,充满糖原,细胞核居中,有1-2个明显的核仁,核分裂多见。瘤细胞排列成巢状或条索状。瘤细胞巢周围的纤维间隔中常有淋巴细胞浸润(图12-18),并可有结核样肉芽肿结构。约15%的无性细胞瘤含有和胎盘合体细胞相似的合体细胞滋养层成分。

典型的无性细胞瘤或睾丸的精原细胞瘤不含甲种胎儿球蛋白(α -fetoprotein, AFP)和HCG。除非伴有合体细胞滋养层成分,常显示HCG阳性。肿瘤细胞胎盘样碱性磷酸酶(placental-like alkaline phosphatase, PLAP)阳性可有助于诊断的确立。

无性细胞瘤一般采用手术治疗,对放疗敏感。肿瘤预后与肿瘤的临床分期有关,I期患者的五年生存率接近100%。

(三) 胚胎性癌

胚胎性癌(embryonal carcinoma)主要发生于20~30岁的青年人,比无性细胞瘤更具有浸润性,是高度恶性的肿瘤。

肉眼观,肿瘤体积小于无性细胞瘤,切面肿瘤边界不清,可见出血和坏死。

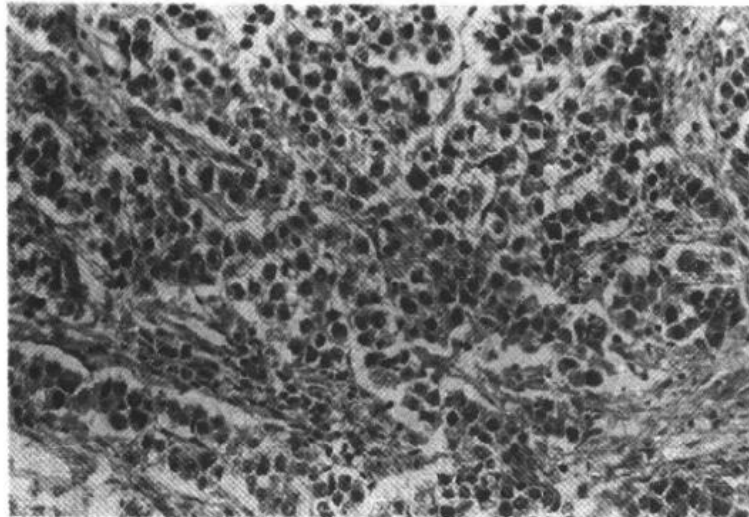


图 12-18 卵巢无性细胞瘤
瘤细胞大、圆形、胞浆丰富、透明、核大、圆,由间质
分隔成小叶状,其中伴有淋巴细胞浸润

镜下,肿瘤细胞排列成腺管、腺泡或乳头状,分化差的细胞则排列成片状。肿瘤细胞形态呈上皮样,细胞大,显著异型,细胞之间界限不清,细胞核大小形态不一,核仁明显,常见核分裂像和瘤巨细胞。若伴有畸胎瘤、绒毛膜癌和卵黄囊瘤成分,应视为混合性肿瘤。

(四) 卵黄囊瘤

卵黄囊瘤(yolk sack tumor)又称内胚窦瘤(endodermal sinus tumor),因组织形态与胚胎发育中的卵黄囊相似而取此名,多发生在30岁以下妇女,是婴幼儿生殖细胞肿瘤中最常见的类型,生物学行为呈高度恶性。体积一般较大,结节分叶状,边界不清。切面灰黄色,呈实体状,局部可见囊腔形成,可有局部出血坏死。镜下见多种组织形态:①疏网状结构,是最常见的形态,相互交通的间隙形成微囊和乳头,内衬立方或扁平上皮,背景呈粘液状;②S-D(Schiller-Duval)小体,由含有肾小球样结构的微囊构成,中央有一纤维血管轴心,被覆有原始柱状上皮。免疫组织化学显示肿瘤细胞AFP和 α_1 -抗胰蛋白酶阳性;③多泡性卵黄囊结构,形成与胚胎时期卵黄囊相似大小不等的囊腔,内衬扁平上皮、立方上皮或柱状上皮,囊之间为致密的结缔组织;④细胞外嗜酸性小体也是常见的特征性结构。

第五节 前列腺疾病

一、前列腺增生症

也称为结节状前列腺增生(nodular hyperplasia of the prostate)。以前列腺上皮和间质增生为特征,由于增生多发生在尿道周围前列腺组织,尿道受压迫而产生尿道梗阻。是五十岁以上男性的常见疾病,发病率随年龄的增加而递增,约70%的60岁男性在组织学上可查见不同程度的前列腺增生,但其中仅有50%的患者临床上有症状。

病因及发生机制

前列腺增生发生和雄激素有关,睾酮的中间代谢产物二氢睾酮是前列腺生长发育的最终调节媒介。在间质细胞内Ⅱ型5 α -还原酶的作用下,来自血液循环中的睾酮还原为二氢睾酮。二氢睾酮一旦形成,可以自分泌的形式作用于前列腺的间质细胞,或以旁分泌的形式向上皮细胞内弥散。二氢睾酮与细胞核的雄激素受体结合,启动生长因子的转录,从而使上皮细胞和间质细胞分裂增生。虽然睾酮也能和雄激素受体结合并刺激前列腺的增生,但其效能仅有二氢睾酮的十分之一,因为二氢睾酮和雄激素受体的分离速度相当慢。临床上,应用二氢睾酮阻断剂可显著减少二氢睾酮的含量,缩小前列腺的体积,缓解尿道梗阻的症状。

病理变化

肉眼观,前列腺增生主要发生于前列腺的内区、移行区和尿道周围区,呈结节状。结节和周围界限清楚,可有纤维性假包膜形成。大的结节可见出血和梗死。颜色和质地与增生的成分有关,以腺体增生为主的呈淡黄色,质地较软,挤压可见奶白色前列腺液体流出;而以纤维平滑肌增生为主者,色灰白,质地较韧,和周围正常前列腺组织界限不清,亦无假包膜形成(图 12-19)。

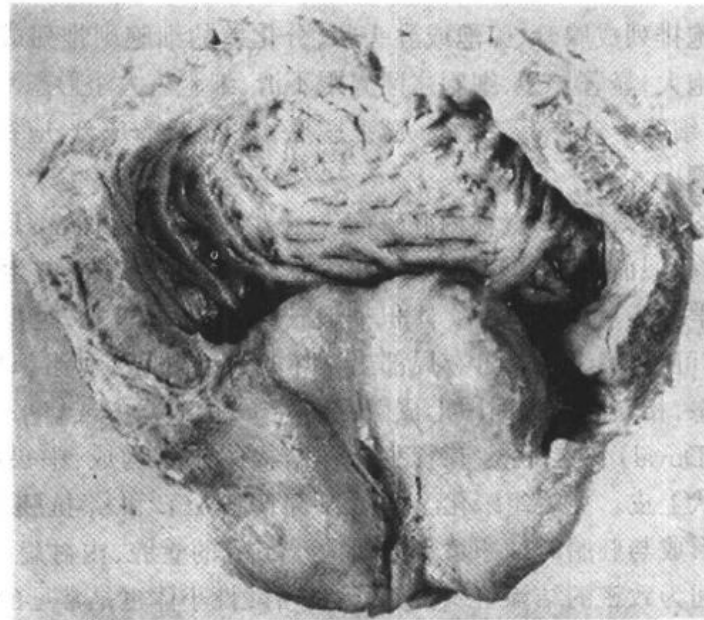


图 12-19 前列腺增生

前列腺明显增大,部分突入膀胱三角区,膀胱腔扩大、壁增厚,粘膜面可见代偿性肥大的平滑肌条索呈梁状

镜下,前列腺增生的成分主要由纤维、平滑肌和腺体组成,三种成分所占比例因人而异。依据其成分的不同分为纤维型、纤维肌型、平滑肌型、纤维腺瘤型和纤维肌腺瘤型,以后者最为常见。增生的腺体和腺泡相互聚集或在增生的间质中散在随机排列,腺体的上皮由两层细胞构成,内层细胞为分泌细胞呈柱状,外层细胞为基底细胞呈立方或扁平形,周围有完整的基底膜包绕。上皮细胞向腔内出芽呈乳头状或形成皱折。腔内常含有淀粉小体(图 12-20)。此外,可见鳞状上皮化生和小灶性梗死,化生的上皮常位于梗死灶的周边。

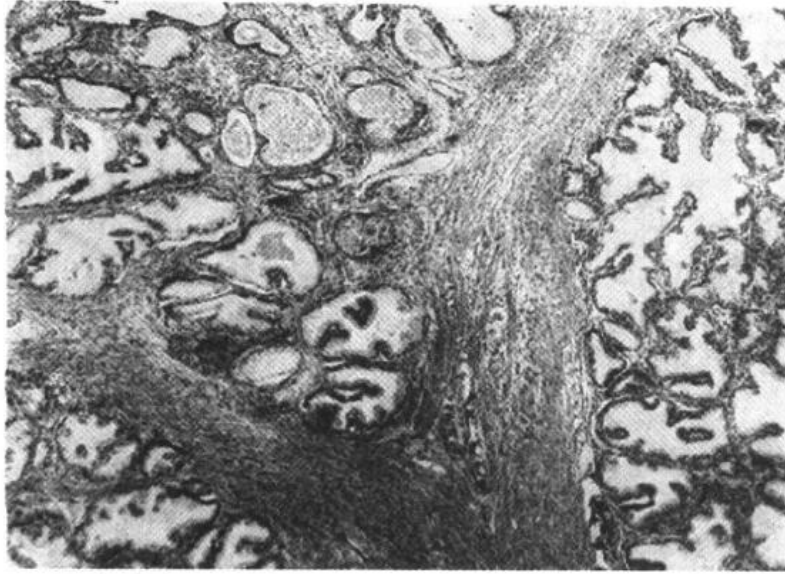


图 12-20 前列腺增生
腺体、平滑肌和纤维组织均呈明显增生,形成结节状

临床病理联系

由于增生导致尿道前列腺部受压而产生尿道梗阻的症状和体征,患者可有排尿困难,尿流变细,滴尿、尿频和夜尿增多。时间久者,继而产生尿潴留和膀胱扩张。尿液潴留可进一步诱发尿路感染或肾盂积水,严重者最后可致肾功能衰竭。多数人认为,前列腺良性增生与前列腺癌之间没有直接关系。

二、前列腺癌

前列腺癌(carcinoma of the prostate)是源自前列腺上皮的恶性肿瘤。发病原因尚未完全明了,现有的研究说明和年龄、种族、地理环境和激素有关。仅有1%的前列腺癌在50岁以前能够检出并明确诊断,50岁以后,发病率随年龄增加逐步提高。在美国,其发病率和死亡率在男性仅次于肺癌,居第二位。黑人的发病率是白人的二倍。亚洲地区的发病率则较低。去势手术(切除睾丸)或服用雌激素可抑制肿瘤生长,说明雄激素和前列腺癌的发生相关。和正常前列腺一样,前列腺癌细胞也具有雄激素受体,激素和受体结合可促进肿瘤细胞生长。在美国白种人的前列腺患者中,其中10%有遗传倾向。

病理变化

大体,约70%的肿瘤发生在前列腺的周围区,以后叶多见,可在肛诊检查时扪及。切面质硬沙砾样,但由于和正常前列腺界限不清,肉眼常不易辨认,用手触摸可感知。

镜下,多数为分化较好的腺癌,肿瘤腺泡较规则,排列拥挤,可见背靠背现象(图12-21)。腺体由单层立方或低柱状上皮构成,外层的基底细胞常常缺如。偶见腺体扩张,腺上皮在腔内呈乳头或筛状。细胞浆一般无显著改变,但是细胞核体积增大,呈空泡状,含有一个或多个大的核仁。细胞核大小形状不一,但总体上说,多形性不是很明显,核分裂像很少见。在低分化癌中,癌细胞排列成条索、巢状或片状(图12-22)。

高分化前列腺癌最可靠的恶性证据是包膜、淋巴管、血管和周围神经的浸润,多数情

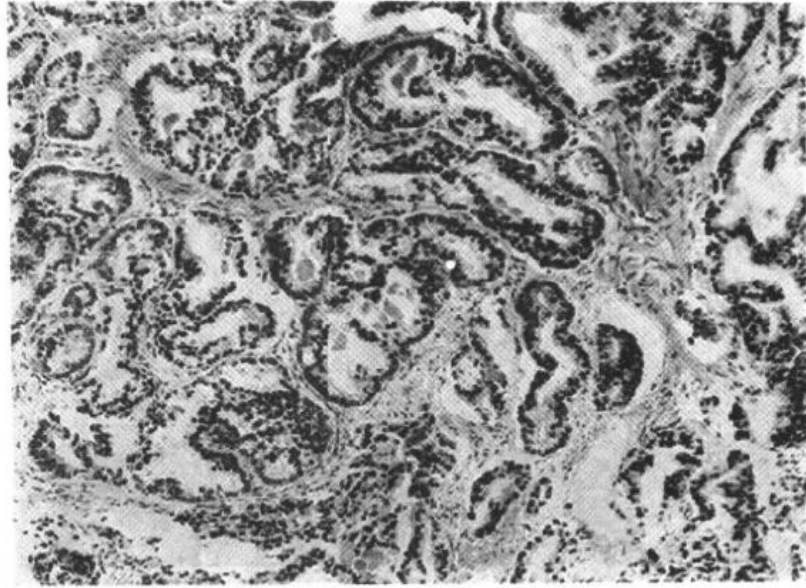


图 12-21 前列腺癌(高分化)
腺体结构紊乱,大小、形状不一,排列紧密、间质稀少、细胞有异型性

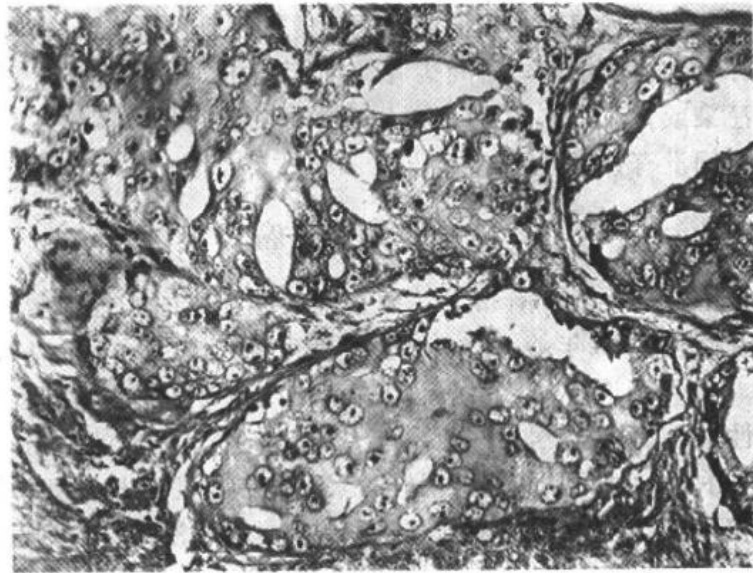


图 12-22 前列腺癌(低分化)
癌细胞异型性明显,构成筛状结构

况下,可见周围神经的浸润。

在大约 80% 的前列腺癌切除标本中可查见癌前病变,即腺管和腺泡的非典型增生,或称作前列腺上皮内瘤变(prostatic intraepithelial neoplasia, PIN)。常为多灶分布,亦或呈单个病灶。虽然细胞核异型,但和癌相比, PIN 无间质浸润,异型的细胞外侧有一层基底细胞和完整的基底膜。研究证实 PIN 和浸润性癌有相似的分子水平的改变,包括在几个位点上查见非整倍体 DNA 和杂合性的丢失。在某些位点上(如 8p12), PIN 64% 的位点有杂合性丢失,癌的丢失率为 91%。说明 PIN 是界乎良性和恶性之间的病变。随访资料

说明经过十年时间,约三分之一的 PIN 进展为浸润性癌,可能与基因改变的长期积累有关。

临床病理联系

约 5%~20%的前列腺癌可发生局部浸润和远处转移,常直接向精囊和膀胱底部浸润,后者可引起尿道梗阻。血道转移主要转移到骨,以脊椎骨最常见,其次为股骨近端、盆骨和肋骨。男性肿瘤骨转移应首先想到前列腺癌转移的可能。偶见内脏的广泛转移。淋巴转移首先至闭孔淋巴结,随之到内脏淋巴结、胃底淋巴结、髂骨淋巴结、骶骨前淋巴结和主动脉旁淋巴结。

早期前列腺癌一般无症状,常在因前列腺增生的切除标本中,或在死后解剖中偶然发现。因为大多数前列腺癌呈结节状位于被膜下,肛诊检查可直接扪及。正常前列腺组织可分泌前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA),但前列腺癌的 PSA 分泌量可高出正常前列腺 10 倍以上,如血清中 PSA 水平明显增高时,应高度疑为癌,必要时,可行前列腺组织穿刺和组织病理检查确诊。免疫组化 PSA 阳性对确诊前列腺癌,尤其是转移性前列腺癌,有重要作用。

第六节 睾丸和阴茎肿瘤

一、睾丸肿瘤

睾丸可发生与卵巢生殖细胞和性索-间质肿瘤相同组织学类型的肿瘤。发生在睾丸或卵巢的同一类型的肿瘤的肉眼观、组织学改变、和生物学行为无明显区别。需要提及的是,卵巢的无性细胞瘤在睾丸称为精原细胞瘤。睾丸畸胎瘤多为实性,以不成熟和恶性居多。以下介绍睾丸精原细胞瘤,其余可参见卵巢肿瘤。

睾丸精原细胞瘤

精原细胞瘤(seminoma)是最常见的睾丸肿瘤,约占所有睾丸生殖细胞瘤 40%左右。大多发生于 30~50 岁,右侧比左侧多见,可能与睾丸下降不全多位于右侧有关。发生于隐睾的几率较正常睾丸高几十倍。精原细胞瘤是低度恶性肿瘤,放射治疗高度敏感。

肉眼观,肿瘤呈实性肿块,境界清楚,均质状,质软,淡黄色,通常不见囊性变和出血。少数肿瘤可扩展至精索和附睾。其镜下特征和卵巢无性细胞瘤相似(参见图 12-18)。病人临床表现为睾丸肿大,伴或不伴有疼痛,40%的血清中胎盘样碱性磷酸酶(PLAP)增高。

精原细胞瘤对放疗和化疗敏感,晚期主要经淋巴道转移至髂部和主动脉旁淋巴结。

二、阴茎癌

阴茎癌组织学上大多为分化好的鳞状细胞癌。多发于 40~70 岁的男性,在美国较少见,仅占男性恶性肿瘤的 1%;而在亚洲、非洲和南美的某些区域则比较多见,约占男性恶性肿瘤的 20%左右。阴茎鳞状细胞癌发病率在犹太人和穆斯林中则相当低,与其男婴出生后即做阴茎包皮环切有关,包皮环切可保持生殖器局部的卫生,减少含有 HPV(human papillomavirus)和其他致癌物质的包皮垢,减低 HPV 的感染几率,有效地防止阴茎癌的发

生。在大约 50% 的阴茎癌的癌细胞中查见 HPV DNA, 主要为 16 型, 其次为 18 型, 可能和其他癌基因协同促进癌的发生。此外, 吸烟可增加阴茎癌发生的危险性。

病理变化

阴茎鳞状细胞癌通常发生在阴茎龟头或包皮内接近冠状沟的区域。肉眼观呈乳头型或扁平型: 乳头型似尖锐湿疣, 或呈菜花样外观; 扁平型局部粘膜表面灰白, 增厚, 表面可见裂隙, 逐渐可出现溃疡。镜下为分化程度不一的鳞状细胞癌, 一般分化较好, 有明显的角化。

疣状癌(verrucous carcinoma)为发生在男性或女性的外阴粘膜的高分化鳞癌, 低度恶性。肿瘤向外向内呈乳头状生长, 仅在局部浸润, 极少发生转移。因大体观和镜下观均和尖锐湿疣相似, 外观似疣状而得名。和尖锐湿疣一样, 发病与 HPV 6 型和 11 型感染有关, 在肿瘤表层的细胞也可见凹空细胞。和尖锐湿疣不同的是, 疣状癌可呈舌状向下推进性浸润。

临床病理联系

阴茎鳞状细胞癌进展缓慢, 可局部转移, 除非有溃疡形成或感染, 一般无痛感, 常可伴有出血。早期肿瘤可转移至腹股沟和髂淋巴结, 除非到晚期, 广泛播散极其少见。预后和临床分期有关, 无腹股沟淋巴结转移的五年生存率可达 66%; 而有淋巴结转移的五年生存率仅 27%。

第七节 乳腺疾病

一、乳腺增生性病变

(一) 乳腺纤维囊性变

乳腺纤维囊性变(fibrocystic changes of the breast)是最常见的乳腺疾患, 多发于 25—45 岁之间的女性, 绝经前达发病高峰, 绝经后一般不再进展, 极少在青春期前发病。超过一半以上的成年女性患有纤维囊性变, 但一般病变轻微, 无任何临床症状, 只有较大的囊肿才会被临床检查发现。发病多与卵巢内分泌失调有关, 孕激素减少而雌激素分泌过多时, 对此病的发生起一定的作用。但确切的发病机制仍不十分清楚。

病理变化

分为非增生型和增生型两种:

1. 非增生性纤维囊性变 肉眼观, 病变可发生于单侧乳腺, 常为双侧, 多灶小结节性分布, 边界不清, 囊肿大小不一, 多少不等, 小的囊肿仅在显微镜下才能查见, 相互聚集的小囊肿和增生的间质纤维组织相间交错, 可产生斑驳不一的外观。大的囊肿因含有半透明的浑浊液体, 外表面呈蓝色, 故称作蓝顶囊肿(blue-domed cysts)。

镜下, 囊肿被覆的上皮可为柱状或立方上皮, 但多数为扁平上皮, 亦可上皮完全缺如, 仅见纤维性囊壁。腔内偶见钙化。如囊肿破裂, 内容物外溢进入周围的间质, 可致炎症性反应和间质纤维组织增生, 纤维化的间质进一步发生玻璃样变(图 12-23)。

囊肿上皮常可见大汗腺化生(apocrine metaplasia), 化生的上皮细胞体积较大, 胞浆富



图 12-23 乳腺纤维囊性变
小导管扩张成囊,间质纤维化,小叶腺泡数目增多

含嗜酸性颗粒,细胞浆的顶部可见典型的顶浆分泌小突起(apocrine snout),形态和大汗腺的上皮相似。

2. 增生性纤维囊性变 除了囊肿形成和间质纤维增生外,增生性纤维囊性变往往伴有末梢导管和腺泡上皮的增生(图 12-24)。上皮增生可使层次增多,并形成乳头突入囊内,乳头顶相互吻合,构成筛状结构。囊肿伴有上皮增生,尤其是有上皮非典型增生时,有演化为乳腺癌的可能,应视为癌前病变。

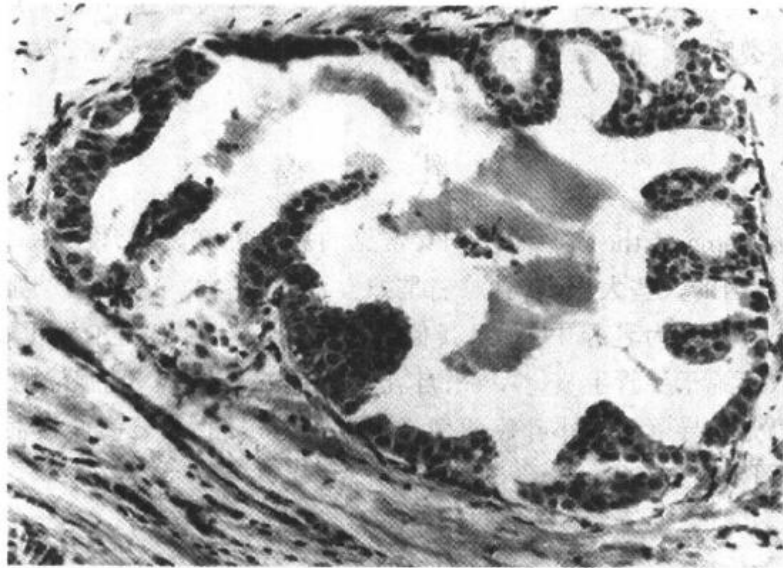


图 12-24 乳腺导管上皮增生
导管扩张成囊状,上皮中度增生,层次增多,呈乳头状突起,可见双层结构,无细胞异型性

依据上皮增生程度的轻重不同分为:①轻度增生;②旺炽性增生(flourid hyperplasia);③非典型性增生(atypical hyperplasia);④原位癌(carcinoma in situ)。

预后

非增生性纤维囊性变无继发浸润性癌的危险性,旺炽性增生性纤维囊性变癌变的危险度增加 1.5~2 倍,导管和小叶的非典型性增生演变为浸润性癌机会增加 5 倍,而导管和小叶的原位癌进一步发展为浸润性癌的可能性则增加至 10 倍。说明乳腺纤维囊性变是否继发乳腺癌主要取决于导管和腺泡上皮增生的程度和有无非典型性增生。

(二) 硬化性腺病

硬化性腺病(sclerosing adenosis)是增生性纤维囊性变的一少见类型,主要特征为小叶末梢导管上皮、肌上皮和间质纤维组织增生,小叶中央或小叶间的纤维组织增生使小叶腺泡受压而扭曲变形,一般无囊肿形成。

大体,灰白质硬,与周围乳腺组织界限不清。镜下,每一终末导管的腺泡数目增加,小叶体积增大,可达正常小叶的二倍以上。小叶的轮廓尚存,病灶中央部位纤维组织呈程度不等的增生,腺泡受压而扭曲,病灶周围的腺泡扩张。腺泡外层的肌上皮细胞明显可见。在偶然情况明显受挤压,腺泡管腔消失和浸润性小叶癌很相似,应注意鉴别。

二、乳腺纤维腺瘤

乳腺纤维腺瘤是乳腺最常见的良性肿瘤,可发生于青春期后的任何年龄,多在 20~30 岁之间。通常为多发,也可为单侧多发,或双侧发生。

肉眼观,圆形或卵圆形结节状,与周围组织界限清楚,切面灰白色、质韧、略呈分叶状,可见裂隙状区域,常有粘液样外观。由双层细胞组成的细胞条索,周围为致密的纤维结缔组织。

镜下,肿瘤主要由增生的纤维间质和腺体组成。腺体圆形或卵圆形,或被周围的纤维结缔组织挤压呈裂隙状。间质通常较疏松,富于粘多糖,也可较致密,发生玻璃样变或钙化。

三、乳 腺 癌

乳腺癌(carcinoma of the breast)是妇女常见的恶性肿瘤之一,发病率以北美、北欧最高。据统计,在我国的一些大城市,乳腺癌是妇女恶性肿瘤的第二位。乳腺癌约半数发生于乳腺外上象限。其次为乳腺中央区,其他部位较少。乳腺癌偶尔发生于男性,预后较差。癌组织多数起源于导管上皮,少数来自乳腺小叶终末导管。乳腺癌的分类很复杂,据其结构基本上可分为导管癌及小叶癌两型。根据是否浸润,又分为非浸润性癌(原位癌)及浸润性癌等(图 12-25)。

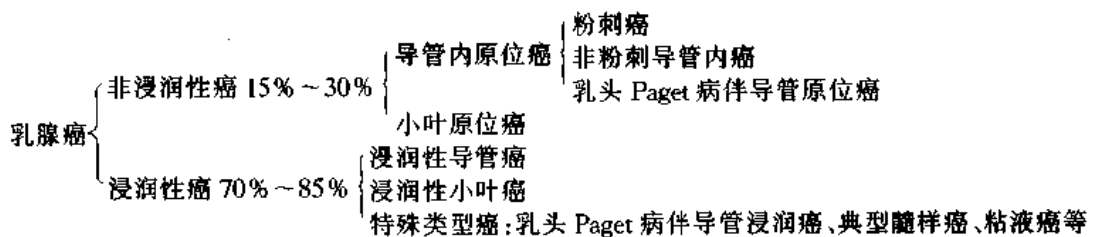


图 12-25 乳腺癌的分类

病理变化

1. 非浸润性癌 可分为导管内原位癌和小叶原位癌。

(1)导管内原位癌(intra ductal carcinoma in situ, DCIS):导管内原位癌发生于乳腺小叶的终末导管,导管明显扩张,体积似乳腺大的导管,癌细胞局限于扩张的导管内,导管基底膜完整。由于乳腺放射影像学检查和普查,检出率明显提高,已由过去占所有乳腺癌的5%升至15%~30%。根据组织学改变分为粉刺癌和非粉刺导管内癌:

1)粉刺癌(comedocarcinoma):粉刺癌可长到相当大体积,易于触及,一半以上位于乳腺中央部位。镜下,癌细胞体积较大,胞浆嗜酸,分化不等,大小不一,核仁明显,伴丰富的核分裂像。癌细胞呈实性排列,中央总会查见坏死,是其特征性的改变(图12-26)。坏死可以是大片坏死,也可呈单个细胞坏死。坏死区常见钙化。导管周围见间质纤维组织增生和慢性炎细胞浸润。大体,切面可见扩张的导管内含灰黄色软膏样坏死物质,挤压时可由导管内溢出,状如皮肤粉刺,故称为粉刺癌。由于粉刺癌间质纤维化和坏死区钙化,质地较硬,肿块明显,容易被临床和乳腺摄片查见。

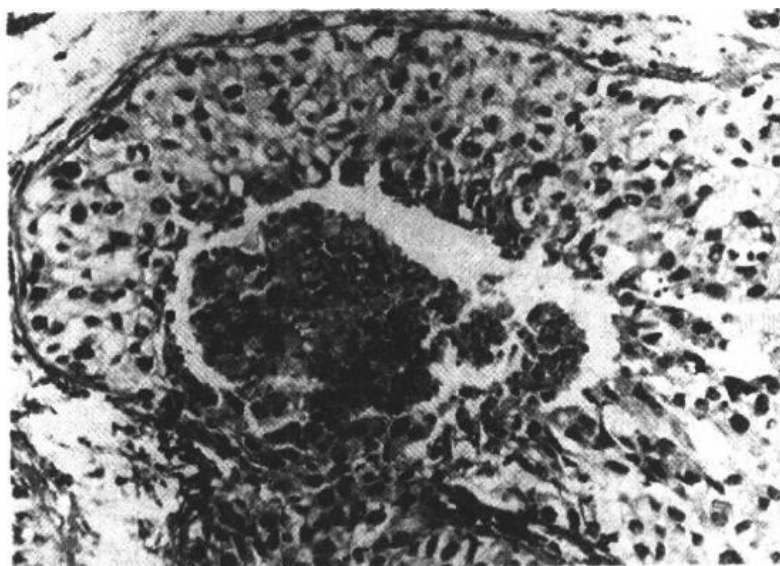


图 12-26 乳腺粉刺癌

导管内癌细胞体积较大、胞浆丰富,排列呈实性团块,中央有大片坏死灶

2)非粉刺导管内癌(noncomedo intraductal carcinoma):非粉刺导管内癌的细胞呈不同程度异型,但不如粉刺癌明显,细胞体积较小,形态比较规则,一般无坏死或仅有轻微坏死。癌细胞在导管内排列成实性、乳头状或筛状等多种形式。导管周围间质纤维组织增生亦不如粉刺癌明显(图12-27)。

经活检证实的导管内原位癌如不经任何治疗,20年后,其中30%可发展为浸润癌,说明并不是所有的导管内原位癌都能转变为浸润癌,如转变为浸润癌,通常需历经几年或十余年。转变为浸润癌的几率与组织类型有关,粉刺癌远远高于非粉刺导管癌。

3)乳头 Paget 病(paget's disease):导管内癌的癌细胞沿乳腺导管向上扩散,累及乳头和乳晕,在表皮内可见大而异型,胞浆透明的肿瘤细胞,这些细胞可孤立散在,或成簇分



图 12-27 乳腺非粉刺性导管内癌
癌细胞构成筛状结构,核较大,有细胞异型性,无浸润

布。在病变下方可见导管内癌,其细胞形态和表皮内的肿瘤细胞相似。乳头和乳晕可见渗出和浅表溃疡,呈湿疹样改变,因此,又称湿疹样癌。

(2)小叶原位癌 (lobular carcinoma in situ): 小叶原位癌发生于乳腺小叶的末梢导管和腺泡。扩张的乳腺小叶末梢导管和腺泡内充满呈实体排列的癌细胞,癌细胞体积较导管内癌的癌细胞小,大小形状较为一致,核圆形或卵圆形,核分裂像罕见。增生的癌细胞未突破基底膜。一般无癌细胞坏死,亦无间质的炎症反应和纤维组织增生。

约 30% 的小叶原位癌累及双侧乳腺,常为多中心性,因肿块小,临床上一般摸不到明显肿块,不易和乳腺小叶增生区别。20%~30% 的小叶原位癌在活检诊断后,如不进行任何治疗,可在 20 年内发展为浸润性小叶癌。

2. 浸润性癌 浸润性癌分为浸润性导管癌、浸润性小叶癌和特殊类型的浸润性癌。

(1)浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma): 浸润性导管癌由导管内癌发展而来,癌细胞突破导管基底膜向间质浸润,是最常见的乳腺癌类型,约占乳腺癌 70% 左右。镜下,组织学形态多种多样,癌细胞排列成巢状、团索状,或伴有少量腺样结构。可保留原有的导管内原位癌结构,或完全缺如。癌细胞大小形态各异,一般多形性明显,核分裂像多见,常见局部肿瘤细胞坏死。癌细胞周围间质有致密的纤维组织增生,癌细胞在纤维间质内浸润生长(彩图 12-11),二者比例各不相同。以往根据癌实质和纤维组织间质的不同比例分为单纯癌 (carcinoma simplex) (癌实质与间质比例大致相等)、硬癌 (scirrhous carcinoma) (间质成分占优势,少量癌细胞呈条索状分布于增生的纤维组织中) 和非典型髓样癌 (癌实质多于间质),现统称为浸润性导管癌。

肉眼观,肿瘤呈灰白色,质硬,切面有沙砾感,无包膜,与周围组织分界不清,活动度差。常可见癌组织呈树根状侵入邻近组织内(参见彩图 5-5),大者可深达筋膜。如癌肿

侵及乳头又伴有大量纤维组织增生时,由于癌周增生的纤维组织收缩,可导致乳头下陷(图 12-28)。如癌组织阻塞真皮内淋巴管,可致皮肤水肿,而毛囊汗腺处皮肤相对下陷,呈橘皮样外观。晚期乳腺癌形成巨大肿块,在癌周浸润蔓延,形成多个卫星结节。如癌组织穿破皮肤,可形成溃疡。

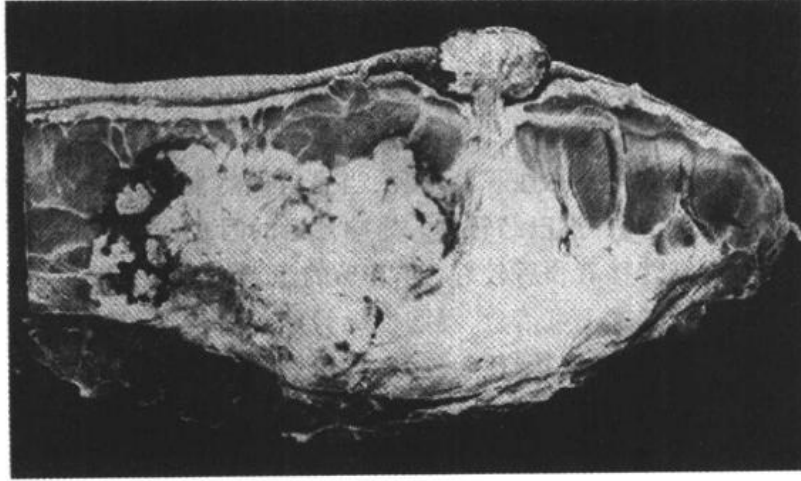


图 12-28 乳腺浸润性导管癌
切面癌组织灰白色,较大的肿块左侧形成“卫星结节”乳头略下陷

(2)浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma):浸润性小叶癌由小叶原位癌穿透基底膜向间质浸润所致,大约占乳腺癌的5%~10%左右。癌细胞呈单行串珠状或细条索状浸润于纤维间质之间,或环形排列在正常导管周围。癌细胞小,大小一致,核分裂像少见,细胞形态和小叶原位癌的瘤细胞相似(彩图 12-12)。

大约20%的浸润性小叶癌累及双侧乳腺,在同一乳腺中呈弥漫性多灶性分布,因此不容易被临床和影像学检查发现。肉眼观,切面呈橡皮样,色灰白柔韧,与周围组织无明显界限。该瘤的扩散和转移亦有其特殊性,常转移至脑脊液、浆膜表面、卵巢、子宫和骨髓。

(3)特殊类型的浸润性癌:①髓样癌(medullary carcinoma):髓样癌癌细胞较大,多形性,核大,核仁明显,核分裂像多见。细胞边界不清,似合体细胞,相互融合成片状分布。可见广泛的坏死,一般无钙化。癌细胞巢之间间质较少,无明显的间质纤维组织反应性增生。肿瘤周围有明显的淋巴细胞浸润,淋巴细胞以T细胞为主,是宿主组织对肿瘤的反应。肉眼观,肿瘤灰白质软,境界清楚。尽管该肿瘤细胞明显异型,但一般生长缓慢,预后较好,局部淋巴结转移较晚也较少见;②腺癌:又称小管癌(tubular carcinoma),为高分化癌。癌组织主要由腺管样结构组成,腺管小而规则,在乳腺间质中浸润性生长。腺管上皮细胞一般为一层,细胞小,分化良好。肌上皮细胞缺如。小管癌预后良好,一般单纯乳腺切除即可治愈;③粘液癌(mucinous carcinoma):粘液癌癌细胞分泌大量粘液,堆积在腺腔内,由于腺体崩解释放到间质中,形成粘液湖,癌巢或癌细胞漂浮在粘液中,肉眼观呈半透明胶冻状,故又称胶样癌(colloid carcinoma)。粘液癌多发生于老年人,预后好于浸润性导管癌;④伴有乳头 Paget 病的浸润癌。

扩散

1. 直接蔓延 癌细胞沿乳腺导管直接蔓延,可累及相应的乳腺小叶腺泡。或沿导管周围组织间隙向周围扩散到脂肪组织。随着癌组织不断扩大,甚至可侵及胸大肌和胸壁。

2. 淋巴道转移 乳腺淋巴管丰富,淋巴道转移是乳腺癌最常见的转移途径。首先转移至同侧腋窝淋巴结,晚期可相继至锁骨下淋巴结和锁骨上淋巴结。位于乳腺内上象限的乳腺癌常转移至乳内动脉旁淋巴结,进一步至纵隔淋巴结。少部分病例可通过胸壁浅部淋巴管或深筋膜淋巴管转移到对侧腋窝淋巴结。

3. 血道转移 晚期乳腺癌可经血道转移至肺、肝、骨、脑等组织或器官。

临床病理联系

早期乳腺癌为无痛性肿块,往往不易发现,当患者偶然自我发现或在体检发现时,约40%~50%的病例已发生局部淋巴结转移。影响预后的因素有以下几点:①原发灶大小:直径小于2cm,无淋巴结转移者预后较好,约70%的患者经手术切除可治愈;②组织学类型:原位癌早期手术治疗基本上可治愈,浸润性导管癌预后较差,其他特殊类型浸润性癌(小管癌、胶样癌、髓样癌、小叶癌)则预后较好;③组织学分级:组织学分级主要取决于腺管的分化程度、细胞异型性和核分裂像;④雌激素和孕激素受体:乳腺和子宫内膜一样,同为雌二醇和孕激素的靶器官,在正常乳腺上皮细胞的胞核内均含有雌二醇受体(estrogen receptor, ER)和孕激素的受体(progesterone receptor, PR),激素在细胞核内,与未结合型受体结合,形成二聚体的激素受体-复合物,并同DNA结合,发挥相应的生理效应。乳腺癌依据ER和PR的有无分为阳性和阴性。一般说大多数雌激素和孕激素受体均为阳性的乳腺癌患者进行内分泌治疗效果显著,二者均阴性者对内分泌治疗反应较差。其次,雌激素受体和孕激素受体还与乳腺癌的预后有关,阳性者转移率低,无瘤存活时间长;反之则较差;⑤DNA倍体:细胞DNA正常为二倍体,如癌细胞出现异倍体或多倍体,预后较差;⑥癌基因的过度表达或肿瘤抑制基因的失活:癌基因(*c-erb-B2*、*c-myc*、*ras p21*)激活或过度表达,抑癌基因(*p53*)失活或突变,肿瘤侵袭能力强,预后差;⑦癌组织微血管密度增加,基质蛋白酶对癌组织周围间质的降解,以及在癌组织的小血管和淋巴管中查见癌栓均可增加肿瘤转移机会。

病因及发病机制

乳腺癌的发病机理尚未完全阐明,可能与下列因素有关:

1. 雌激素作用 乳腺癌的发生与雌激素水平高低有关基于以下观察:月经初潮早、闭经晚、生育晚或不育、患有子宫内膜癌、长期服用雌激素等雌激素水平较高者均为乳腺癌的高危因素;而35岁以前因某些因素切除双侧卵巢者,则极少发生乳腺癌。雌激素水平过高,可导致乳腺上皮增生,甚至癌变。

2. 遗传因素 某些乳腺癌患者有家族遗传倾向,有家族史的妇女乳癌发病率比无家族史者高2~3倍,发生年龄也较早。研究发现BRCA1(breast cancer 1)基因和具有遗传倾向的乳腺癌发病相关,该基因位于17号染色体(17q21)上。BRCA1基因点突变和缺失的女性,其乳腺癌发生率达85%。预计在近一半的遗传性乳腺癌患者中可查见突变的BRCA1基因。虽然调节BRCA1的其他基因获得性改变正在研究中,但在非遗传的散发性乳腺癌中很少有BRCA1突变。BRCA1亦为卵巢癌的易感基因。

此外,位于13号染色体上的BRCA2基因突变也与遗传性乳腺癌发病有关,在无BR-

CA1 突变的遗传性乳腺癌中,70%的病例与 BRCA2 基因突变有关。具有一个拷贝 BRCA2 基因突变的女性,其乳腺癌发生率达 30%~40%。

3. 环境因素 乳腺癌有明显的地理区域分布,在北美和北欧发病率最高,其次是南欧和拉丁美洲,而在多数亚洲和非洲国家则发病率较低。从乳腺癌低发区移居高发区后,其第二代或第三代的后裔的乳腺癌发病率逐渐升高,和高发区的白人妇女的发病率趋同,因此认为可能与生活环境不同和高脂饮食有关。

4. 放射线 在原子弹爆炸后幸存女性中,乳腺癌的发生机会明显增加。长时间大剂量放射线检查和治疗被认为是乳腺癌的诱发因素,接触放射线的年龄越小,剂量越大,将来发生乳腺癌的几率越高。

5. 纤维囊性变 如前面所述,非增生性纤维囊性变不会演变为乳腺癌,而导管和腺泡上皮的增生尤其是非典型增生则被视为癌前病变。

6. 病毒 自小鼠致乳腺癌病毒发现以来,大量的研究工作试图证明该病毒与人类乳腺癌发生的关系,但迄今为止仍未得到证实。

四、男性乳腺发育

男性乳腺发育(gynecomastia)是指由于乳腺腺体和间质的共同增生引起的乳腺肥大。和女性乳腺一样,男性乳腺的生长发育也受激素影响和调节,男性乳腺发育的发生可能与雌激素和雄激素平衡失调有关,雌激素可促进乳腺发育,而雄激素则具有与雌激素相互拮抗的作用。男性乳腺发育可发生在青春期,或老年男性,后者可能与睾丸雄性激素功能降低和肾上腺分泌雌激素增加有关。该病是曲细精管发育不全(Klinefelter syndrome)的临床表现之一,也可继发于睾丸功能性肿瘤,如睾丸间质细胞(Leydig cell)瘤和支持细胞(Sertoli cell)瘤。该病可发生在雌激素升高时的任何年龄。男性雌激素升高的最主要原因是肝硬化,因为肝脏是雌激素代谢的主要场所。酗酒、吸食大麻、海洛因、服用类固醇和作用于神经的药物和男性乳腺发育有关。

男性乳腺发育可单侧或双侧发生。在乳晕下可查见纽扣样的结节性增大,大者象女性青春期乳腺。镜下,可见导管周围密集的玻璃样胶原纤维增生,但更为显著的是导管的变化,导管上皮呈乳头状增生。细胞形态规则,呈柱状或立方状,很少有小叶形成。该病变易于在临床检查时发现,但必须和少见的男性乳腺癌鉴别(男女乳腺癌发病率之比是1:100)。男性乳腺发育过度提示有雌激素过多,应疑有功能性睾丸肿瘤或肝硬化的可能。

(周庚寅)

主要参考文献

1. Rubin E, Farber JL. Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 936-961, 977-1047.
2. 陈忠年, 杜心谷, 刘伯宁主编. 妇产科病理学. 上海: 上海医科大学出版社, 1996.
3. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. St. Louis: Mosby, 1996. 1221-1660.
4. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. JA-

- MA, 1995, 273:535-541.
5. Gordon M, Ireland K. New developments in sex cord-stromal and germ cell tumors of the ovary. *Clin lab Med*, 1995, 15:595-610.
 6. Ziegler J. An unlikely link? Researchers probe viral role in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89: 608-610.
 7. Ekman P, et al. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *Br J Urol*, 1997, 79(suppl 2):35-41.
 8. Bertwistle D, Ashworth A. Functions of the BRCA1 and BRCA2 genes. *Curr Opin Genet Dev*, 1998. 8: 14-20.

第十三章 内分泌系统疾病

垂体疾病	甲状腺腺瘤
下丘脑-垂体后叶疾病	甲状腺腺癌
垂体前叶功能亢进与低下	肾上腺疾病
垂体肿瘤	肾上腺皮质功能亢进
垂体腺瘤	肾上腺皮质功能低下
垂体腺癌	肾上腺肿瘤
垂体腺癌	肾上腺皮质腺瘤
甲状腺疾病	肾上腺皮质腺癌
弥漫性非毒性甲状腺肿	肾上腺髓质肿瘤
弥漫性毒性甲状腺肿	胰岛疾病
甲状腺功能低下	糖尿病
甲状腺炎	胰岛细胞瘤
甲状腺肿瘤	

内分泌系统(endocrine system)与神经系统共同调节机体的生长发育和代谢,维持体内平衡或稳定。内分泌系统包括内分泌腺、内分泌组织(如胰岛)和散在于各系统或组织内的内分泌细胞。后者因能摄取胺(amine)的前体(precursor),经脱羧(decarboxylation)反应后,使其形成相应的胺(如多巴胺、5-羟色胺等)和多肽激素,故称为APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)细胞;因其银染色阳性,又称嗜银细胞;有人认为其可能来自神经嵴或内胚层,故也称为神经-内分泌细胞。这种细胞发生的肿瘤称为APUD瘤(APUDoma)。由内分泌腺或散在的内分泌细胞所分泌的高效能的生物活性物质,经组织液或血液传递而发挥其调节作用,此种化学物质称为激素(hormone)。大多数激素经血液运输至远距离的靶细胞或组织而发挥作用,这种方式称为远距离分泌(telecrine);某些激素可不经血液运输,仅由组织液扩散而作用于邻近细胞,这种方式称为旁分泌(paracrine);有的作用于分泌激素细胞的本身,称为自分泌(autocrine);还有的内分泌细胞的信息物质不分泌出来,原位作用该细胞浆内的效应器上,称为胞内分泌(endocellular secretion)。按激素的化学性质可分为含氮激素和类固醇激素两大类,前者主要在粗面内质网和高尔基复合体内合成,其分泌颗粒有膜包绕;后者在滑面内质网内合成,不形成有膜包绕的分泌颗粒。

内分泌系统的组织或细胞发生增生、肿瘤、炎症、血液循环障碍、遗传及其它病变均可引起激素分泌增多或减少,导致功能的亢进或减退,使相应靶组织或器官增生、肥大或萎

缩。内分泌系统疾病很多,本章主要介绍:①垂体功能亢进、低下和垂体肿瘤;②甲状腺肿、甲状腺炎和甲状腺肿瘤;③肾上腺皮质功能亢进、低下和肿瘤;④糖尿病和胰岛细胞瘤。

第一节 垂体疾病

垂体位于蝶鞍垂体窝内,大小约 $0.5\text{cm} \times 1\text{cm} \times 1\text{cm}$,重约 0.5g 。垂体由神经垂体和腺垂体两部分组成。前者分为神经部和漏斗两部分;后者分为远侧部、中间部及结节部三部分。远侧部最大,又称垂体前叶,神经部和中间部合称后叶。垂体内有不同形态和功能的内分泌细胞,并分泌不同激素(见表13-1)。

表 13-1 垂体的正常分泌功能

垂体	垂体后叶	加压素即抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)
		催产素 (oxytocin, OT)
	嗜酸性细胞	促生长激素细胞 → 生长激素 (growth hormone, GH)
		催乳素细胞 → 催乳素 (prolactin, PRL)
促甲状腺素细胞 → 促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH)		
垂体前叶	嗜碱性细胞	促性激素细胞 { 促卵泡素 (follicle stimulating hormone, FSH)
		促黄体素 (luteinizing hormone, LH)
		促肾上腺皮质激素细胞 { 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropin hormone, ACTH)
		促脂解激素 (lipotrophic hormone, LPH)
	嫌色细胞	有少量分泌功能:可分泌上述某种激素
		无分泌功能

一、下丘脑-垂体后叶疾病

下丘脑-垂体后叶轴的功能性或器质性病变,均可引起其内分泌功能异常而出现各种综合征,如尿崩症和性早熟症等。

(一) 尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus)是由于抗利尿激素(ADH)缺乏或减少而出现多尿、低比重尿、烦渴和多饮等的临床综合征。其病因和分类:①因垂体后叶释放ADH不足引起,称为垂体性尿崩症;②因肾小管对血内正常ADH水平缺乏反应,则称为肾性尿崩症;③因下丘脑-垂体后叶轴的肿瘤、外伤、感染等引起,则称为继发性尿崩症;④原因不明者,则称为特发性或原发性尿崩症等。以上以继发性尿崩症较为多见。

(二) 性早熟症

性早熟症(precocious puberty)是因中枢神经系统疾病(如脑肿瘤、脑积水等)或遗传异常而使下丘脑-垂体过早分泌释放促性腺激素所致,表现为女孩6~8岁、男孩8~10岁前出现性发育。

二、垂体前叶功能亢进与低下

垂体功能亢进(hyperpituitarism)是前叶的某一种或多种激素分泌增加,一般由前叶功能性肿瘤引起,少数由下丘脑作用或其靶器官的反馈抑制作用消失所致,最常见的如垂体性巨人症及肢端肥大症、催乳素过高血症和垂体性Cushing综合征(详见第三节)。任

何原因造成垂体前叶 75% 以上组织的破坏都能引起垂体功能低下 (hypopituitarism), 偶尔也可因下丘脑病变引起, 主要病因是肿瘤、外科手术或外伤和血液循环障碍等, 使垂体前叶激素分泌减少而致, 较常见的临床表现如 Sheehan 综合征、Simond 综合征和垂体性侏儒症等。

(一) 垂体性巨人症及肢端肥大症

本病多由垂体生长激素细胞腺瘤分泌过多的生长激素所致。如果在青春期以前发生, 骨骺未闭合时, 各组织、器官、骨骼和人体按比例过度生长, 身材异常高大 (但生殖器官发育不全), 称为垂体性巨人症 (pituitary gigantism); 如果在青春期后发生, 骨骺已闭合, 表现为头颅骨增厚, 下颌骨、眶上嵴及颧骨弓增大突出, 鼻、唇、舌增厚肥大, 皮肤增厚粗糙, 面容特异, 四肢手足宽而粗厚, 手 (足) 指 (趾) 粗钝, 称之为肢端肥大症 (acromegaly)。

(二) 催乳素过高血症

催乳素过高血症 (hyperprolactinemia) 一部分是由于垂体催乳激素细胞腺瘤分泌过多的催乳素 (PRL) 引起, 一部分由下丘脑病变或药物所致, 表现为溢乳-闭经综合征 (galactorrhea-amenorrhea syndrome): 女性闭经不育和溢乳, 男性性功能下降, 少数也可溢乳。

(三) 垂体性侏儒症

垂体性侏儒症 (pituitary dwarfism) 是指因垂体前叶分泌生长激素 (GH) 部分或完全缺乏 (常伴促性腺激素缺乏) 所致儿童期生长发育障碍性疾病, 表现为骨骼、躯体生长发育迟缓, 体型停滞于儿童期, 身材矮小, 皮肤和颜面可有皱纹, 常伴性器官发育障碍, 但智力发育正常。

(四) Simond 综合征

Simond 综合征是由于炎症、肿瘤、血液循环障碍、损伤等原因使垂体前叶全部激素分泌障碍的一种综合征, 导致相应的靶器官如甲状腺、肾上腺、性腺等的萎缩, 病程呈慢性经过, 以出现恶病质、过早衰老及各种激素分泌低下和产生相应临床症状为特征。

(五) Sheehan 综合征

Sheehan 综合征是垂体缺血性萎缩、坏死, 前叶各种激素分泌减少的一种综合征, 多由于分娩时大出血或休克引起, 典型病例于分娩后乳腺萎缩、乳汁分泌停止, 相继出现生殖器官萎缩、闭经, 甲状腺、肾上腺萎缩, 功能低下, 进而全身萎缩和老化。

三、垂体肿瘤

垂体部位发生的肿瘤较多, 如垂体腺瘤、垂体腺癌、颅咽管瘤、脑膜瘤、胶质瘤、纤维和血管肿瘤、生殖细胞瘤、畸胎瘤、颗粒细胞瘤、错构瘤、迷离瘤、脊索瘤、转移瘤等, 最常见的是垂体腺瘤。

(一) 垂体腺瘤

垂体腺瘤 (pituitary adenoma) 来源于垂体前叶上皮细胞的良性肿瘤, 是鞍内最常见的肿瘤, 占颅内肿瘤的第 2 位, 40~60 岁之间较多见。

肉眼观: 垂体腺瘤生长缓慢, 大小不一, 直径可由数 mm 至 10cm, 直径小于 1cm 者为小腺瘤, 大于 1cm 者为大腺瘤; 境界清楚, 约 30% 的腺瘤无包膜 (当肿瘤侵入周围脑组织时, 称之为侵袭性垂体腺瘤), 肿瘤质软, 色灰白、粉红或黄褐; 可有灶性出血、坏死、囊性

变、纤维化和钙化。

镜下:肿瘤失去了正常组织结构特点,瘤细胞象正常的垂体前叶细胞,核圆或卵圆形,有小的核仁,多数腺瘤由单一细胞构成,少数可由几种瘤细胞构成,瘤细胞排列成片块、条索、巢状、腺样或乳头状,有的瘤细胞可有异型性或核分裂,瘤细胞巢之间为血管丰富的纤维间质。

分类:根据肿瘤细胞 HE 染色特点,过去习惯将垂体腺瘤分为:①嫌色性细胞腺瘤(chromophobe cell adenoma),约占垂体腺瘤的 2/3(图 13-1);②嗜酸性细胞腺瘤(acidophile cell adenoma);③嗜碱性细胞腺瘤(basophile cell adenoma);④混合细胞腺瘤(mixed cell adenoma)。又根据垂体腺瘤有无分泌功能将其分为功能性和无功能性两大类。近年来根据内分泌检测的新技术、免疫组织化学、电镜等,将形态和功能特点结合分类为:①催乳素细胞腺瘤(lactotroph cell adenoma):为垂体腺瘤中最多的一种,约占 30%;瘤细胞多由嫌色性或弱嗜酸性细胞构成,胞浆中可见稀疏的小神经内分泌颗粒(图 13-2),血中催乳素(PRL)水平增高,出现溢乳-闭经综合征;②生长激素细胞腺瘤(growth hormone cell adenoma):约占垂体腺瘤的 25%,主要由嗜酸性瘤细胞构成,偶尔为嫌色细胞,胞浆内可见神经内分泌颗粒,血中生长激素(GH)水平增高,可出现巨人症或肢端肥大症,也可出现垂体前叶功能低下;③促肾上腺皮质激素细胞腺瘤(corticotroph cell adenoma):约占垂体腺瘤的 15%,瘤细胞嗜碱性,部分病人出现 Cushing 综合征;④促性腺激素细胞腺瘤(gonadotroph cell adenoma):约占 5%,为嫌色或嗜碱性瘤细胞构成;⑤促甲状腺细胞腺瘤

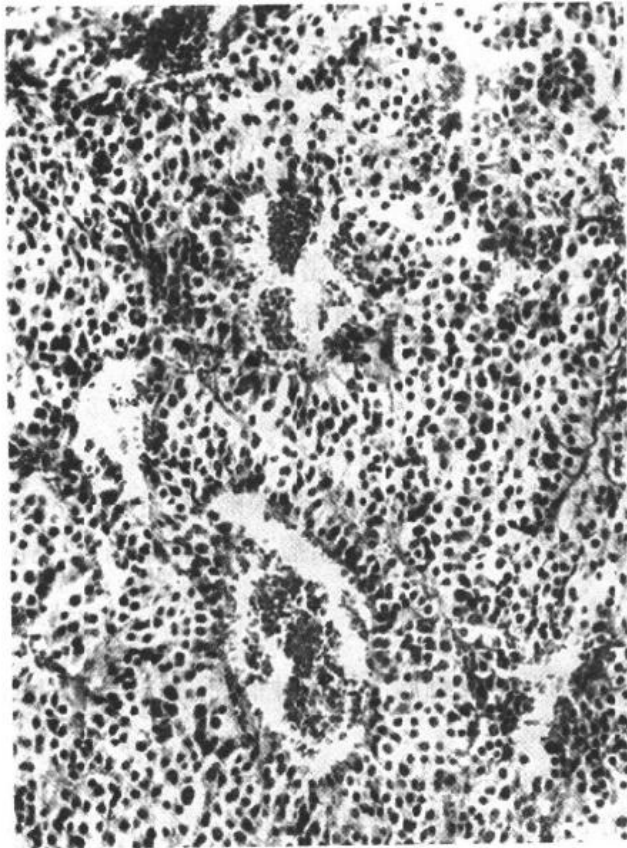


图 13-1 垂体嫌色细胞腺瘤

(thyrotroph cell adenoma):约占 1%,为嗜碱性瘤细胞构成;⑥多种激素细胞腺瘤(plurihormonal cell adenoma):约占 12%,多数为 GH 细胞及 PRL 细胞混合腺瘤,瘤细胞染色呈多样性;⑦无功能性细胞腺瘤(nonfunctional cell adenoma):为嫌色瘤细胞构成。

(二) 垂体腺癌

垂体腺癌(pituitary carcinoma)较少见,目前没有统一的诊断标准。一般单纯从瘤细胞形态很难区别腺瘤和腺癌。有人认为明显侵犯脑组织或通过脑脊液脑内播散转移,或通过血道颅外转移者,不论其形态如何都是恶性表现;如果核异形明显,核分裂像显著增多,且向周围组织侵犯或蝶鞍扩大,甚至骨质缺损,可考虑诊断恶性。

垂体腺癌可以无或有分泌激素功能。有的垂体腺癌可能由侵袭性腺瘤转变而来。

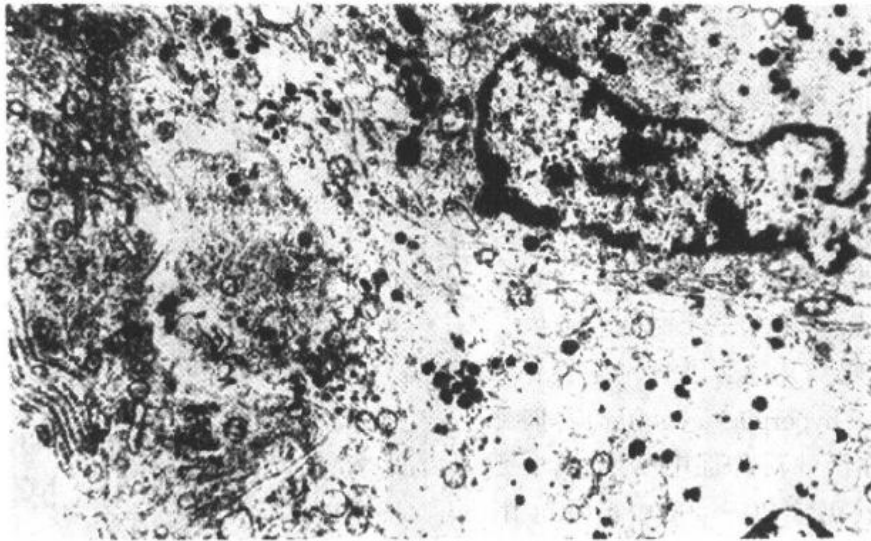


图 13-2 催乳素细胞腺瘤(电镜)
胞浆内可见稀疏的分泌颗粒

第二节 甲状腺疾病

一、弥漫性非毒性甲状腺肿

弥漫性非毒性甲状腺肿(diffuse nontoxic goiter)亦称单纯性甲状腺肿(simple goiter),是由于缺碘使甲状腺素分泌不足,促甲状腺素(TSH)分泌增多,甲状腺滤泡上皮增生,滤泡内胶质堆积而使甲状腺肿大。一般不伴甲状腺功能亢进。本型甲状腺肿常常是地方性分布,又称地方性甲状腺肿(endemic goiter),也可为散发性。据报道,目前全世界约有10亿人生活在碘缺乏地区,我国病区人口超过3亿,大多位于内陆山区及半山区,全国各地均有散发。本病主要表现为甲状腺肿大,一般无临床症状,部分病人后期可引起压迫、窒息、吞咽和呼吸困难,少数患者可伴甲状腺功能亢进或低下等症状,极少数可癌变。

病因和发病机制

1. 缺碘 地方性水、土、食物中缺碘及机体青春期、妊娠和哺乳期对碘需求量增加而相对缺碘,甲状腺素合成减少,通过反馈刺激垂体 TSH 分泌增多,甲状腺滤泡上皮增生,摄碘功能增强,达到缓解。如果持续长期缺碘,一方面滤泡上皮增生,另一方面所合成的甲状腺球蛋白不能碘化而不能被上皮细胞吸收利用,则滤泡腔内充满胶质,使甲状腺肿大。用碘化食盐和其它富含碘的食品可治疗和预防本病。

2. 致甲状腺肿因子的作用 ①水中大量钙和氟可引起甲状腺肿,因其影响肠道碘的吸收,且使滤泡上皮细胞膜的钙离子增多,从而抑制甲状腺素分泌;②某些食物(如卷心菜、木薯、菜花和大头菜等)可致甲状腺肿。如木薯内含氰化物,抑制碘化物在甲状腺内运送;③硫氰酸盐及过氯酸盐妨碍碘向甲状腺聚集;④药物如硫脲类药、磺胺药,锂、钴及高氯酸盐等,可抑制碘离子的浓集或碘离子有机化。

3. 高碘 常年饮用含高碘的水,因碘摄食过高,过氧化物酶的功能基团过多地被占

用,影响了酪氨酸氧化,因而碘的有机化过程受阻,甲状腺呈代偿性肿大。

4. 遗传与免疫 家族性甲状腺肿的原因是激素合成中有关酶的遗传性缺乏,如过氧化物酶、去卤化酶的缺陷及碘酪氨酸偶联缺陷等。有人认为甲状腺肿的发生有自身免疫机制参与。

病理变化

根据非毒性甲状腺肿的发生、发展过程和病变特点,可分为三个时期。

1. 增生期 又称弥漫性增生性甲状腺肿(diffuse hyperplastic goiter)。肉眼观:甲状腺弥漫性对称性中度增大,一般不超过150g(正常20~40g),表面光滑;镜下:滤泡上皮增生呈立方或低柱状,伴小滤泡和小假乳头形成,胶质较少,间质充血。甲状腺功能无明显改变。

2. 胶质贮积期 又称弥漫性胶样甲状腺肿(diffuse colloid goiter)。因长期持续缺碘,胶质大量贮积。肉眼观:甲状腺弥漫性对称性显著增大,重约200~300g,有的可达500g以上,表面光滑,切面呈淡或棕褐色,半透明胶冻状;镜下:部分上皮增生,可有小滤泡或假乳头形成,大部分滤泡上皮复旧变扁平,滤泡腔高度扩大,大量胶质贮积(图13-3)。

3. 结节期 又称结节性甲状腺肿(nodular goiter),本病后期滤泡上皮增生与复旧或萎缩不一致,分布不均。肉眼观:甲状腺呈不对称结节状增大(图13-4),结节大小不一,

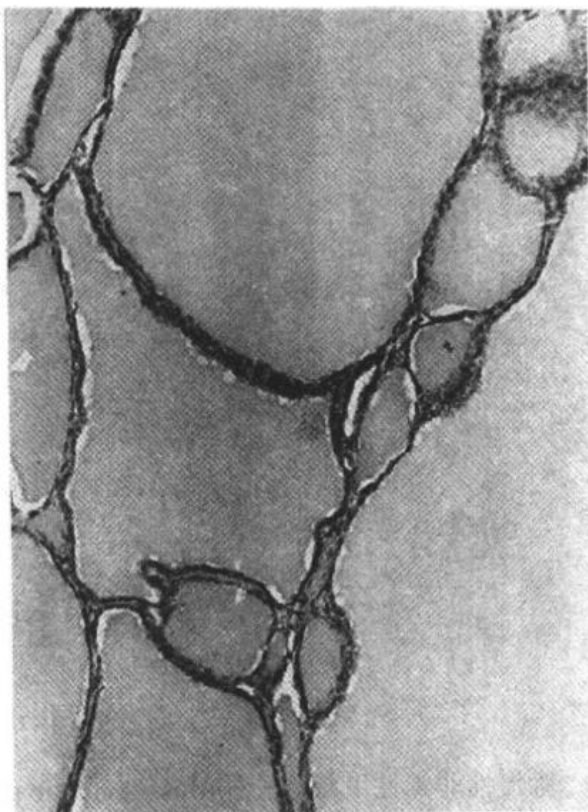


图13-3 非毒性甲状腺肿的胶质贮积期
甲状腺滤泡显著扩大,腔内充满胶质,
上皮细胞变扁平

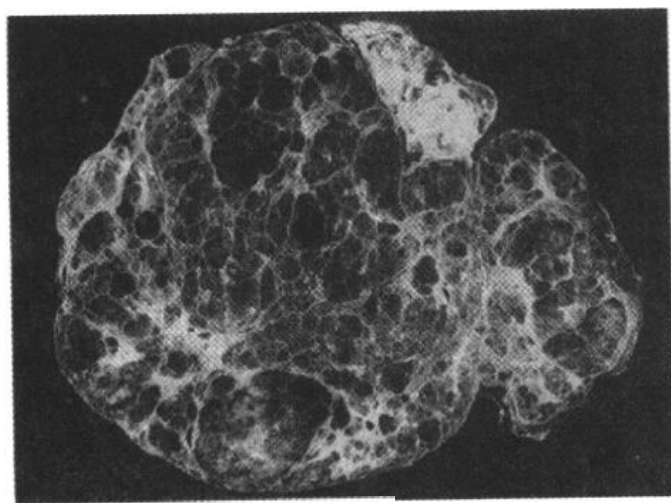


图13-4 非毒性甲状腺肿的结节期(大体切面)

有的结节境界清楚(但无完整包膜),切面可有出血、坏死、囊性变、钙化和疤痕形成;镜下:部分滤泡上皮呈柱状或乳头状增生,小滤泡形成;部分上皮复旧或萎缩,胶质贮积;间质纤维组织增生、间隔包绕形成大小不一的结节状病灶。

二、弥漫性毒性甲状腺肿

弥漫性毒性甲状腺肿(diffuse toxic goiter)指血中甲状腺素过多,作用于全身各组织所引起的临床综合征,临床上统称为甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism),简称“甲亢”。由于约有1/3患者有眼球突出,故又称为突眼性甲状腺肿(exophthalmic goiter),也有人将毒性甲状腺肿称之为 Graves 病或 Basedow 病。临床上主要表现为甲状腺肿大,基础代谢率和神经兴奋性升高,如心悸、多汗、烦热、潮汗、脉搏快、手震颤、多食、消瘦、乏力和突眼等。本病多见于女性,男女之比为1:4~6,以20~40岁最多见。

病理变化

肉眼观:甲状腺弥漫对称增大,约为正常的2~4倍,表面光滑,质较软,切面灰红呈分叶状,胶质少。镜下:①滤泡上皮增生呈高柱状,有的呈乳头样增生,并有小滤泡形成;②滤泡腔内胶质稀薄,滤泡周边胶质出现许多大小不一的上皮细胞的吸收空泡(彩图13-1);③间质血管丰富、充血,淋巴组织增生。电镜下:滤泡上皮细胞浆内内质网丰富、扩张,高尔基体肥大、核糖体增多,分泌活跃。免疫荧光:滤泡基底膜上有IgG沉着。往往甲亢手术前须经碘治疗,治疗后甲状腺病变有所减轻,甲状腺体积缩小、质变实,似牛肉样外观;镜下上皮细胞变矮、增生减轻,胶质增多变浓,吸收空泡减少,间质血管减少、充血减轻,淋巴细胞也减少。

除甲状腺病变外,全身可有淋巴组织增生、胸腺和脾脏增大,心脏肥大、扩大,心肌和肝细胞可有变性、坏死及纤维化。眼球外突的原因是眼球外肌水肿、球后纤维脂肪组织增生、淋巴细胞浸润和粘液水肿。

病因和发病机制

目前一般认为本病是一种自身免疫性疾病,其根据是:①血中球蛋白增高,并有多抗甲状腺的自身抗体,且常与一些自身免疫性疾病并存;②血中存在与TSH受体结合的抗体,具有类似TSH的作用,如甲状腺刺激免疫球蛋白(thyroid-stimulating immunoglobulins, TSI)和甲状腺生长刺激免疫球蛋白(thyroid growth-stimulating immunoglobulins, TGI),TSI通过激活腺苷环化酶和磷脂酰肌醇通路而引起甲状腺素分泌过多,TGI则刺激甲状腺滤泡上皮增生,两者共同作用引起毒性甲状腺肿;③可能与遗传有关,发现某些患者亲属中也患有此病或其它自身免疫性疾病;④有的因精神创伤,可能干扰了免疫系统而促进自身免疫疾病的发生。

三、甲状腺功能低下

甲状腺功能低下(hypothyroidism)是甲状腺素合成和释放减少或缺乏而出现的综合征。根据年龄不同可表现为克汀病或粘液水肿。

1. 克汀病或呆小症(cretinism) 主要由于地方性缺碘,在胎儿和婴儿期从母体获得或合成甲状腺素不足或缺乏,导致生长发育障碍。表现为大脑发育不全、智力低下、表情痴呆、愚钝颜貌,骨形成及成熟障碍,四肢短小,形成侏儒。

2. 粘液水肿(myxoedema) 少年及成人由于甲状腺功能低下,组织间质内出现大量类粘液(氨基多糖)积聚。镜下可见间质胶原纤维分解、断裂变疏松,充以HE染色为蓝色的胶状液体。临床上可出现怕冷、嗜睡、月经周期不规律,动作、说话及思维减慢,皮肤发凉、粗糙及非凹陷性水肿。氨基多糖沉积的组织 and 器官可出现相应的功能障碍或症状。

甲状腺功能低下的主要原因为:①甲状腺肿瘤、炎症、外伤、放射等实质性损伤;②发育异常;③缺碘、药物及先天或后天性甲状腺素合成障碍;④自身免疫性疾病;⑤垂体或下丘脑病变。

四、甲状腺炎

甲状腺炎一般分为急性、亚急性和慢性三种。急性甲状腺炎是由细菌感染引起的化脓性炎症,较少见;亚急性甲状腺炎一般认为是与病毒感染有关的炎症;慢性淋巴细胞性甲状腺炎是一种自身免疫性疾病,而纤维性甲状腺炎目前病因不明。

(一) 亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis)是一种与病毒感染有关的巨细胞性或肉芽肿性炎症。女性多于男性,中青年多见。临床上起病急,发热不适,颈部有压痛,可有短暂性甲状腺功能异常,病程短,常在数月内恢复正常。

病理变化

肉眼观:甲状腺呈不均匀结节状轻度增大,质实,橡皮样。切面病变呈灰白或淡黄色,可见坏死或疤痕,常与周围组织有粘连。镜下:部分滤泡被破坏,胶质外溢,引起类似结核结节的肉芽肿形成(图 13-5),并有多量的嗜中性粒细胞及不等量的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,可形成微小脓肿,伴异物巨细胞反应,但无干酪样坏死。愈复期巨噬细胞消失,滤泡上皮细胞再生、间质纤维化及疤痕形成。

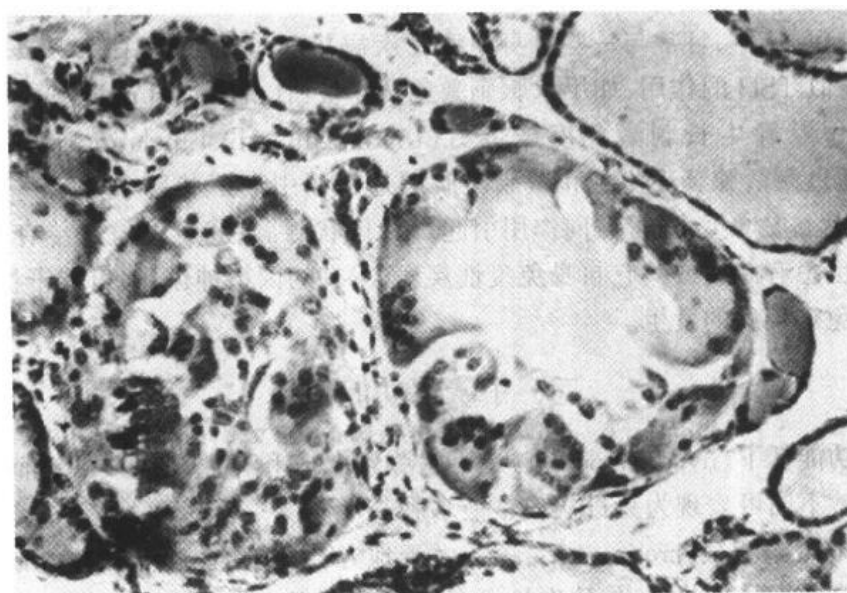


图 13-5 亚急性甲状腺炎
滤泡破裂,胶质旁有异物巨细胞反应

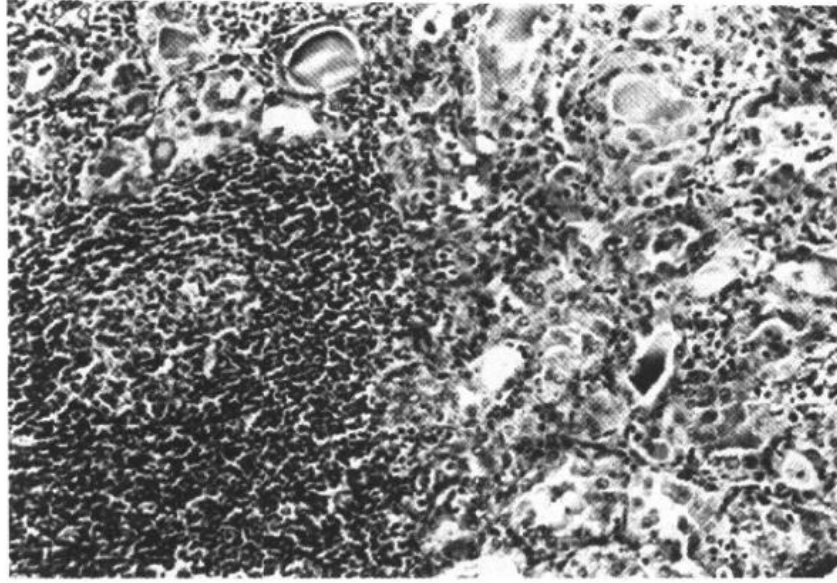


图 13-6 慢性淋巴细胞性甲状腺炎
淋巴组织增生,有淋巴滤泡形成

(二) 慢性甲状腺炎

1. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis) 亦称桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis), 是一种自身免疫性疾病, 较常见于中年女性, 临床上常为甲状腺无毒性弥漫性肿大, 晚期一般有甲状腺功能低下的表现。

病理变化

肉眼观: 甲状腺弥漫性对称性肿大, 稍呈结节状, 质较韧, 重量一般为 60~200g 左右, 被膜轻度增厚, 但与周围组织无粘连, 切面呈分叶状, 色灰白灰黄。镜下: 甲状腺实质组织广泛破坏、萎缩。滤泡上皮常有嗜酸性变, 胞浆内出现嗜酸性颗粒, 核有一定异型性, 但无核分裂像。间质内有大量淋巴细胞及不等量的嗜酸性粒细胞浸润、淋巴滤泡形成、纤维组织增生, 有时可出现多核巨细胞(图 13-6)。

2. 纤维性甲状腺炎 (fibrous thyroiditis) 又称 Riedel 甲状腺肿或慢性木样甲状腺炎 (chronic woody thyroiditis), 原因不明, 罕见。中年妇女多见, 临床上早期症状不明显, 晚期甲状腺

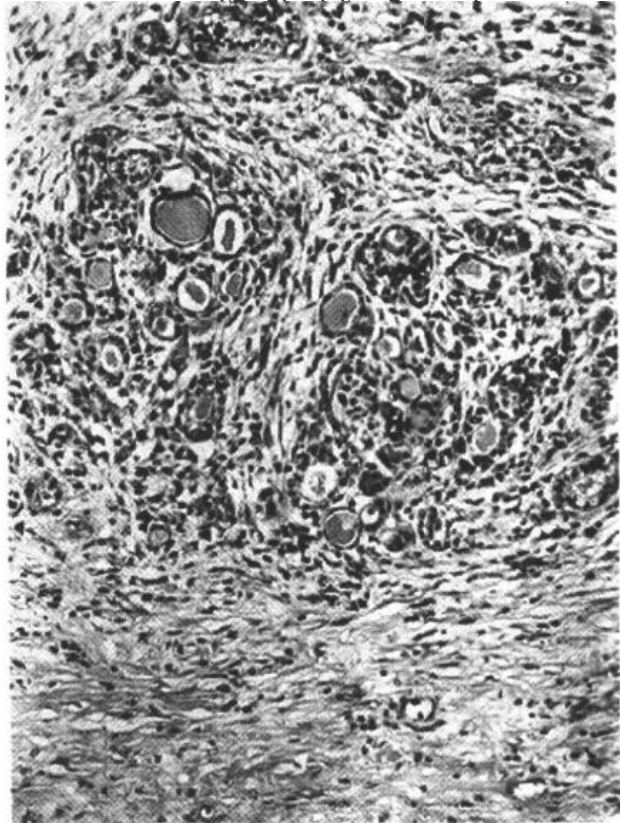


图 13-7 纤维性甲状腺炎
甲状腺滤泡萎缩, 纤维组织明显增生,
有少量淋巴细胞浸润

功能低下,增生的纤维疤痕组织压迫可产生声音嘶哑、呼吸及吞咽困难等。

病理变化

肉眼观:病变呈结节状,质硬似木样,与周围组织明显粘连,切面灰白。镜下:甲状腺滤泡萎缩,大量纤维组织增生、玻璃样变,有少量淋巴细胞浸润(图 13-7)。

本病与淋巴细胞性甲状腺炎的主要区别是:①本病向周围组织蔓延、侵犯、粘连;后者仅限于甲状腺内;②本病虽有淋巴细胞浸润,但不形成淋巴滤泡;③本病有显著的纤维化及玻璃样变,质硬。

五、甲状腺肿瘤

甲状腺发生的肿瘤和瘤样病变种类较多(见表 13-2),组织学分类也不一致,现就常见的甲状腺肿瘤进行简要介绍。

表 13-2 甲状腺肿瘤和瘤样病变的组织学分类

甲状腺腺瘤	Thyroid adenoma
胶样腺瘤	Colloid adenoma
滤泡性腺瘤	Follicular adenoma
胎儿型腺瘤	Fetal adenoma
胚胎型腺瘤	Embryonal adenoma
嗜酸细胞腺瘤	Oxyphil cell adenoma
腺脂肪瘤	Adenolipoma
非典型腺瘤	Atypical adenoma
甲状腺癌	Thyroid carcinoma
乳头状癌	Papillary carcinoma of the thyroid
乳头状癌滤泡亚型	Follicular variant of papillary carcinoma
高细胞型乳头状癌	Tall cell variant of papillary carcinoma
弥漫硬化型乳头癌	Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma
包裹型乳头状癌	Encapsulated variant of papillary carcinoma
微小癌	Microcarcinoma
滤泡癌	Follicular carcinoma
高分化型滤泡癌	Well differentiated follicular carcinoma
低分化型滤泡癌	Low differentiated follicular carcinoma
嗜酸细胞癌	Oxyphil cell carcinoma
透明细胞癌	Clear cell carcinoma
岛状癌	Insular carcinoma
未分化癌	Undifferentiated carcinoma
大细胞型未分化癌	Large cell undifferentiated carcinoma
小细胞型未分化癌	Small cell undifferentiated carcinoma
鳞状细胞癌	Squamous cell carcinoma
髓样癌	Medullary carcinoma of thyroid
恶性淋巴瘤	Malignant Lymphoma of thyroid
甲状腺原发性肉瘤	Primary sarcoma of thyroid
甲状腺良性畸胎瘤	Benign teratoma of thyroid
甲状腺转移癌	Secondary carcinoma of thyroid
甲状腺瘤样病变	Tumour-like lesions of thyroid
甲状舌囊肿	Thyroglossal cyst
结节性甲状腺肿	Nodular goiter

(一) 甲状腺腺瘤

甲状腺腺瘤(thyroid adenoma)是甲状腺滤泡上皮发生的一种常见的良性肿瘤。往往

在无意中发现,中青年女性多见。肿瘤生长缓慢,随吞咽活动而上下移动。肉眼观:多为单发,圆或类圆形,直径一般3~5cm,切面多为实性,色暗红或棕黄,可并发出血、囊性变、钙化和纤维化。有完整的包膜,常压迫周围组织。根据组织形态学特点分别介绍如下:

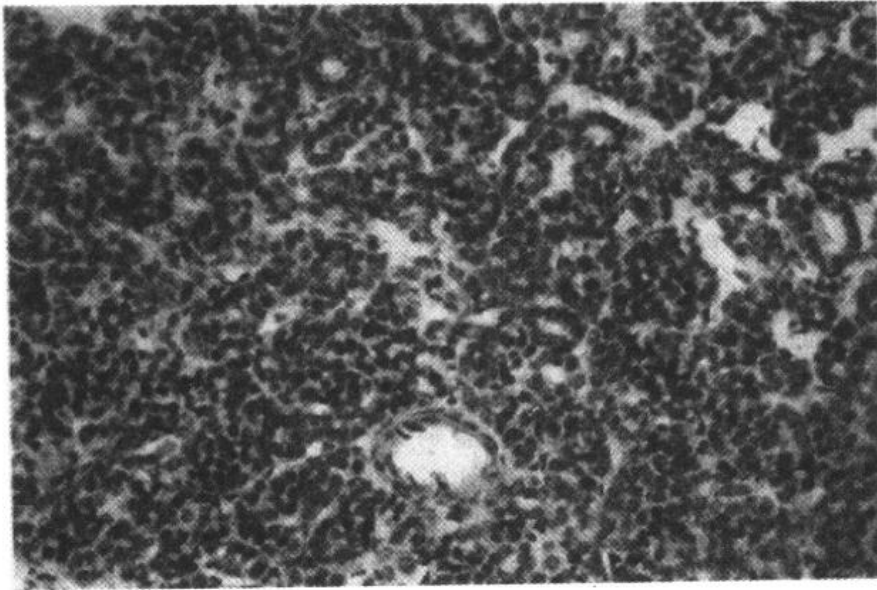


图 13-8 胚胎型甲状腺瘤
瘤细胞小,排列成片状,有少量不完整滤泡形成,无胶质

1. 胚胎型腺瘤 (embryonal adenoma) 瘤细胞小,大小较一致,分化好,呈片状或条索状排列,偶见不完整的小滤泡,无胶质,间质疏松呈水肿状(图 13-8)。

2. 胎儿型腺瘤 (fetal adenoma) 主要由小而一致、仅含少量胶质或没有胶质的小滤泡构成,又称小滤泡腺瘤。上皮细胞为立方形,似胎儿甲状腺组织(图 13-9),间质呈水肿、粘液样,此型易发生出血、囊性变。

3. 单纯性腺瘤 (simple adenoma) 肿瘤由大小较一致、排列拥挤、内含胶质、与成人正常甲状腺相似的滤泡构成。

4. 胶样腺瘤 (colloid adenoma) 滤泡较大,又称大滤泡腺瘤,滤泡大小不一,充满胶质,并可互相融合成囊,间质少。

5. 滤泡性腺瘤 (follicular adenoma)

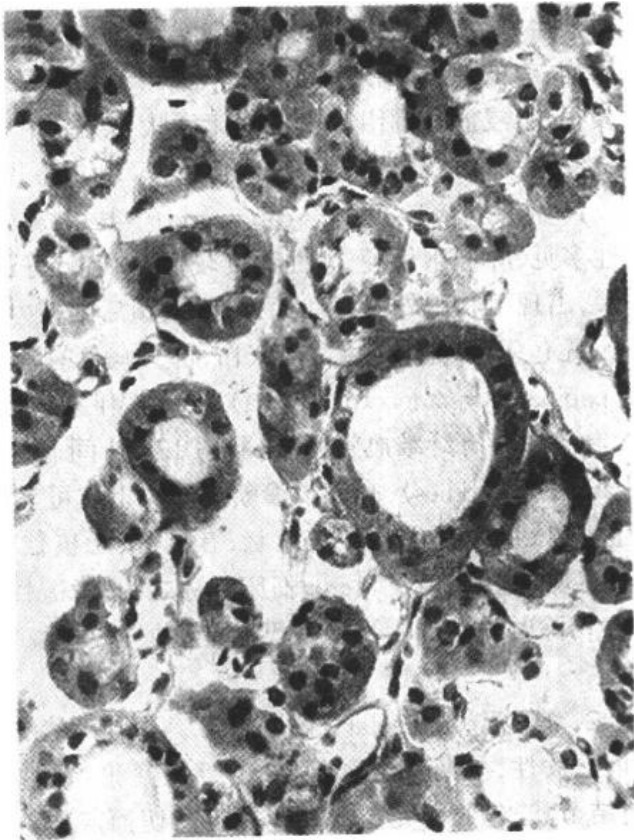


图 13-9 胎儿型甲状腺腺瘤

ma) 有人将单纯性腺瘤、胶样腺瘤、胎儿型腺瘤、胚胎型腺瘤统归为滤泡性腺瘤。

6. 嗜酸细胞腺瘤(oxyphil cell adenoma) 又称 Hürthle 细胞腺瘤。较少见,瘤细胞大而多角形,核小,胞浆丰富嗜酸性,内含嗜酸性颗粒。电镜下见嗜酸性细胞内有丰富的线粒体,即 Hürthle 细胞。瘤细胞排列成索网状或巢状,很少形成滤泡。

7. 腺脂肪瘤(adenolipoma) 罕见,有人认为是滤泡性腺瘤间质化生的结果。肿瘤包膜完整,由甲状腺滤泡性腺瘤组织与成熟脂肪组织混合组成。滤泡多为小滤泡,也可形成梁索或细胞岛。

8. 非典型腺瘤(atypical adenoma) 瘤细胞丰富,生长较活跃,有轻度非典型增生,可见核分裂像。瘤细胞排列成索或巢片状,很少形成完整滤泡,间质少,但无包膜和血管侵犯。本瘤应追踪观察,并与甲状腺髓样癌和转移癌鉴别,可作降钙素(calcitonin)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen,EMA)和角蛋白(keratin)等免疫组织化学检查,髓样癌 calcitonin 阳性,转移癌 EMA、keratin 等阳性。

结节性甲状腺肿和甲状腺瘤的诊断及鉴别要点:①前者常为多发结节、无完整包膜;后者一般单发,有完整包膜;②前者滤泡大小不一致,一般比正常的大;后者则相反;③前者周围甲状腺组织无压迫现象,邻近的甲状腺内与结节内有相似病变;后者周围甲状腺有压迫现象,周围和邻近处甲状腺组织均正常。

(二) 甲状腺癌

甲状腺癌(thyroid carcinoma)是一种常见的恶性肿瘤,约占所有恶性肿瘤的 1.3%,占癌症死亡病例的 0.4%,约占甲状腺原发性上皮性肿瘤的 1/3,男女之比约 2:3,任何年龄均可发生,但以 40~50 岁多见。各类型的甲状腺癌生长规律有很大差异,有的生长缓慢似腺瘤;有的原发灶很小,而转移灶较大,首先表现为颈部淋巴结肿大而就诊;有的短期内生长很快,浸润周围组织引起临床症状。多数甲状腺癌患者甲状腺功能正常,仅少数引起内分泌紊乱(甲状腺功能亢进或低下)。现介绍几种常见的甲状腺癌。

1. 乳头状癌(papillary carcinoma) 是甲状腺癌中最常见的类型,约占 60%,青少年、女性多见,肿瘤生长慢,恶性程度较低,预后较好,但局部淋巴结转移较早。如果癌肿体积较大,出现甲状腺外浸润和远处转移,预后则较差。肉眼观:肿瘤一般呈圆形,直径约 2~3cm,无包膜,质地较硬,切面灰白,部分病例有囊形成,囊内可见乳头,故称为乳头状囊腺癌(papillary cystadenocarcinoma),肿瘤常伴有出血、坏死、纤维化和钙化。镜下:乳头分支多,乳头中心有纤维血管间质(彩图 13-2),间质内常见呈同心圆状的钙化小体,即砂粒体(psammoma bodies),有助于诊断。乳头上皮可呈单层或多层,癌细胞可分化程度不一,核染色质少,常呈透明或毛玻璃状,有核沟,无核仁。乳头状癌有时以微小癌(microcarcinoma)出现,癌直径小于 1cm,临床又称之为“隐匿性癌”。多在尸检中或因其他疾病进行甲状腺切除时发现或因颈部淋巴结转移才被注意。甲状腺微小癌预后较好,远处转移也少见。

2. 滤泡癌(follicular carcinoma) 比乳头状癌恶性程度高、预后差,且少见,多发于 40 岁以上女性,早期易血道转移,癌组织侵犯周围组织或器官时可引起相应的症状。肉眼观:结节状,包膜不完整,境界较清楚,切面灰白、质软。镜下:可见不同分化程度的滤泡,有时分化好的滤泡癌很难与腺瘤区别,须多处取材、切片,注意是否有包膜和血管侵犯加

以鉴别;分化差的呈实性巢片状,瘤细胞异型性明显,滤泡少而不完整(图 13-10)。少数病例由嗜酸癌细胞构成,称为嗜酸细胞癌(acidophilic cell carcinoma)。

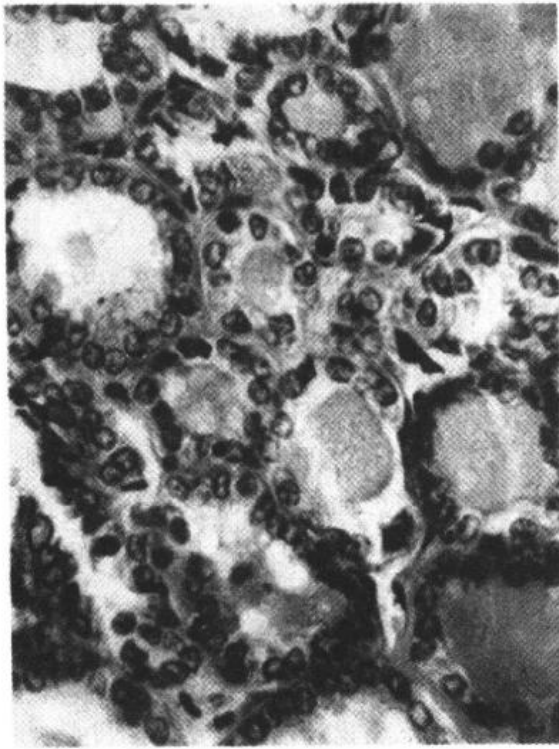


图 13-10 甲状腺滤泡性腺癌 ×120 为阴性。

3. 髓样癌(medullary carcinoma) 是由滤泡旁细胞(即 C 细胞)发生的恶性肿瘤,属于 APUD 瘤,约占甲状腺癌的 5%~10%,40~60 岁为高发期,部分为家族性常染色体显性遗传,90%的肿瘤分泌降钙素,产生严重腹泻和低血钙症,有的还同时分泌其他多种激素和物质。肉眼观:单发或多发,可有假包膜,直径约 1~11cm,切面灰白或黄褐色,质实而软。镜下:瘤细胞圆形或多角、梭形,核圆或卵圆,核仁不明显。瘤细胞多呈实体片巢状排列,少有呈乳头状、滤泡状排列,间质内常有淀粉样物质沉着(可能与降钙素分泌有关)。电镜:胞浆内有大小较一致的神经分泌颗粒。

髓样癌免疫组织化学染色降钙素(calcitonin)阳性,甲状腺球蛋白(thyroglobulin)阴性;滤泡性腺癌、乳头状癌和未分化癌 thyroglobulin 均为阳性,而 calcitonin 均

4. 未分化癌(undifferentiated carcinoma) 较少见,生长快,早期即可发生浸润和转移,恶性程度高,预后差。肉眼观:病变不规则,无包膜,切面灰白,常有出血、坏死。镜下:癌细胞大小、形态、染色深浅不一,核分裂像多。组织学上可分为小细胞型、梭形细胞型、巨细胞型和混合细胞型。可用抗 keratin、CEA 及 thyroglobulin 等抗体作免疫组织化学染色证实是否来自甲状腺腺上皮。

第三节 肾上腺疾病

一、肾上腺皮质功能亢进

肾上腺皮质分泌三大类激素,即盐皮质激素(mineralocorticoid)、糖皮质激素(glucocorticoid)和肾上腺雄激素(androgen)或雌激素(estrogen)。每种激素分泌过多时均可引起相应的临床综合征,但常见的有二种:①皮质醇增多症(hypercortisolism),又称 Cushing 综合征;②醛固酮增多症(hyperaldosteronism)现介绍如下。

(一) Cushing 综合征

由于长期分泌过多的糖皮质激素,促进蛋白质异化、脂肪沉积,表现为满月脸、向心性肥胖、高血压、皮肤紫纹、多毛、糖耐量降低、月经失调、性欲减退、骨质疏松和肌肉乏力等。

本症成人多于儿童,常见 20~40 岁,女性多于男性,约 2.5:1。其病因及病变如下:

1. 垂体性 由于垂体肿瘤或下丘脑功能紊乱,分泌过多的 ACTH 或下丘脑分泌皮质激素释放因子(corticotropine releasing factor, CRF)过多,血清中 ACTH 增高。双肾上腺弥漫性中度肥大,重量可达 20g(正常约 8g),切面皮质厚度可超过 2mm。镜下主要为网状带和束状带细胞增生。又称为垂体性 Cushing 综合征。

2. 肾上腺性 由于肾上腺功能性肿瘤或增生,分泌大量皮质醇的结果,血中 ACTH 降低。双肾上腺增生并显著肥大,可超过 50g。镜下:主要为网状带及束状带细胞弥漫增生(图 13-11),而结节状增生者多为束状带细胞。

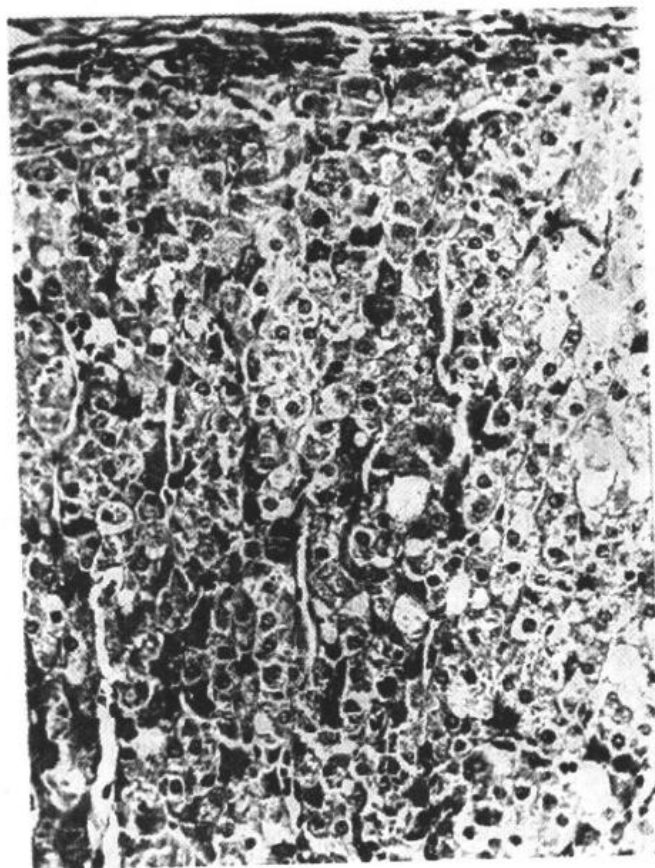


图 13-11 肾上腺皮质弥漫增生
肾上腺皮质束状带弥漫增厚

皮质以外的因素)引起肾素—血管紧张素分泌过多,刺激球状带细胞增生而引起继发性醛固酮分泌增多的疾病。

3. 异位性 为异位分泌的 ACTH 引起。最常见的原因是小细胞性肺癌,其它有恶性胸腺瘤、胰岛细胞瘤等,血内 ACTH 增高。

4. 医源性 长期使用糖皮质激素引起,如地塞米松等,由于反馈抑制垂体释放 ACTH,故血中 ACTH 降低,双肾上腺皮质萎缩。

(二) 醛固酮增多症

醛固酮增多症(hyperaldosteronism)分为原发性和继发性二种。

①原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)大多数由功能性肾上腺肿瘤引起,少数为肾上腺皮质增生所致,临床主要表现为高血钠症、低血钾症及高血压,血清中肾素降低,这是因为钠潴留使血容量增多,抑制肾素的释放。镜下主要为球状带细胞增生,少数也可杂有束状带细胞;

②继发性醛固酮增多症(secondary aldosteronism)系指各种疾病(或肾上腺

二、肾上腺皮质功能低下

本症分为急、慢性二类:①急性肾上腺皮质功能低下(acute adrenocortical insufficiency):主要原因是皮质大片出血或坏死、血栓形成或栓塞、重症感染或应急反应及长期使用皮质激素治疗后突然停药等。临床表现为血压下降、休克和昏迷等症状,少数严重者可致死;②慢性肾上腺皮质功能低下(chronic adrenocortical insufficiency)又称 Addison 病:少见,主要病因为双肾上腺结核和特发性肾上腺萎缩,极少数为肿瘤转移和其他原因,双肾

上腺皮质严重破坏(约 90% 以上),主要临床表现为皮肤和粘膜及疤痕处黑色素沉着增多、低血糖、低血压、食欲不振、肌力低下、易疲劳和体重减轻等。黑色素沉着增多是由于肾上腺皮质激素减少,促使具有黑色素细胞刺激活性的垂体 ACTH 及 β -LPH 分泌增加,促进黑色素细胞制造黑色素之故。

特发性肾上腺萎缩(idiopathic adrenal atrophy),又称自身免疫性肾上腺炎(autoimmune adrenalitis),是一种自身免疫性疾病,多见于青年女性,患者血中常有抗肾上腺皮质细胞线粒体和微粒体抗体,往往和其他自身免疫性疾病并存。双肾上腺高度萎缩、皮质菲薄,内有大量淋巴细胞和浆细胞浸润。

三、肾上腺肿瘤

(一) 肾上腺皮质腺瘤

肾上腺皮质腺瘤(adrenocortical adenoma)一般较小,直径为 1~5cm,重 5~10g,大者可达 1000g,有完整包膜(亦有突出包膜之外的),切面实性,金黄色或棕黄色,可见出血或小囊变区,偶有钙化。镜下主要由富含类脂质的透明细胞构成(少数瘤细胞胞浆含类脂质少,可为嗜酸性),瘤细胞与正常皮质细胞相似,细胞界限清晰,核较小,瘤细胞排列成团或梁柱状,由内含毛细血管的少量间质分隔(图 13-12)。大多数皮质腺瘤是非功能性,少数为功能性,可引起醛固酮增多症或 Cushing 综合征。

皮质腺瘤与灶性结节状皮质增生的区别:前者常为单侧单发有包膜,对周围组织有压迫现象;后者常为双侧多发,直径一般在 1cm 以下,多见于高血压患者。有时二者很难区别,有人将直径超过 1cm 以上者归入腺瘤。

(二) 肾上腺皮质腺癌

肾上腺皮质腺癌(adrenocortical carcinoma)少见,少数发生在成年人,12 岁以下儿童较多见。一般体积较大,常在 20g 以上,偶可达 1000g 以上。呈侵袭性生长,境界不清,切面呈棕黄色或多色性,质较软,常有出血、坏死及囊性变。镜下:分化差者瘤细胞异型性大,常可见多核瘤巨细胞及核分裂像(图 13-13);分化好的似腺瘤,如果肿瘤体积小、有包膜,很难与腺瘤区别。两者的区别可参考以下几点:①皮质腺癌常见广泛出血、坏死,而腺瘤很少有坏死;②侵犯

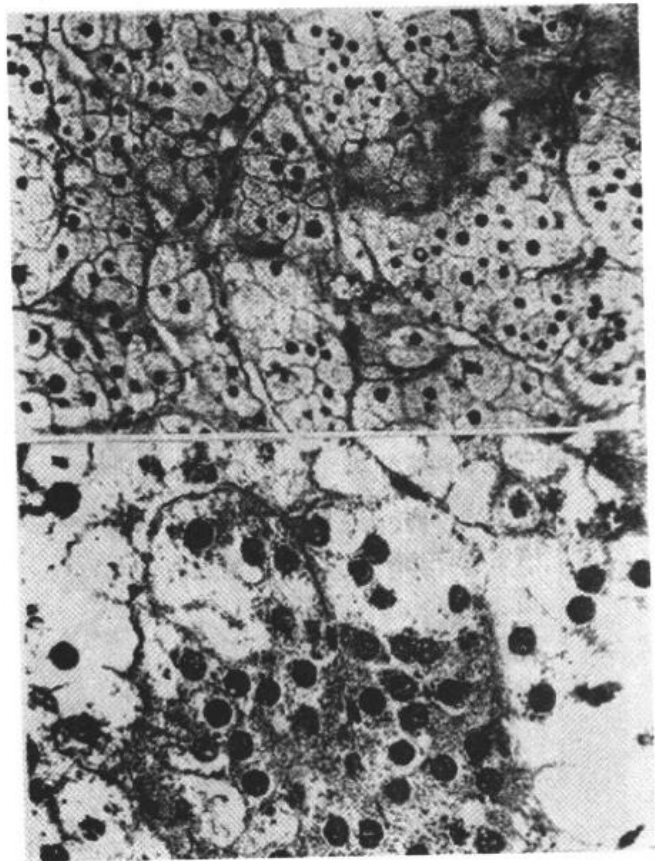


图 13-12 肾上腺皮质腺瘤
上图含透明细胞,下图含嗜酸性细胞和透明细胞

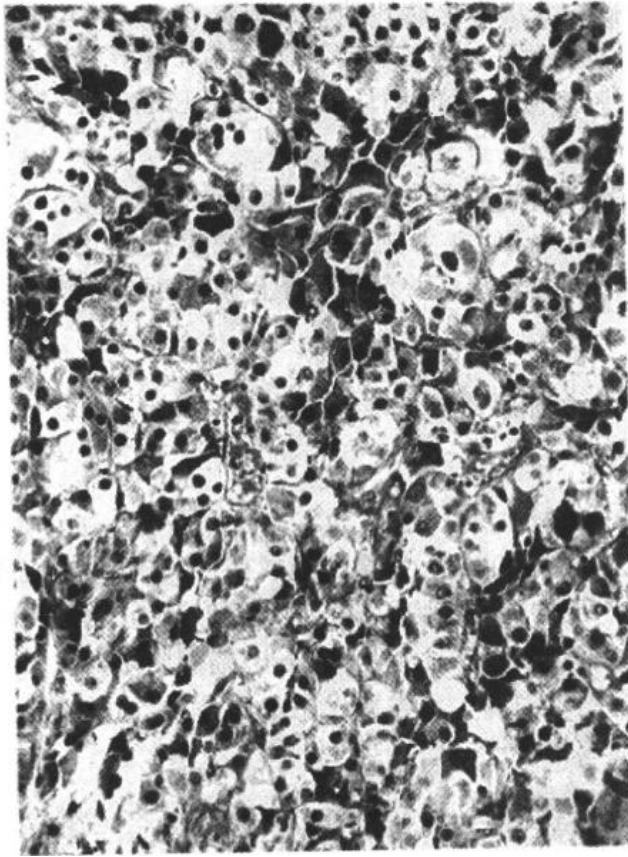


图 13-13 肾上腺皮质腺瘤

包膜、侵入血管及周围组织者为癌；③核分裂像多，如大于每 10 个高倍视野 2 个核分裂多为恶性，腺瘤核分裂很少；④有广泛而明显的核异型、多核瘤巨细胞、较大的核仁及核内有包涵体者为癌；⑤肿瘤体积、重量有一定参考价值，腺瘤多在 5cm 以下，重量不到 50g。

皮质腺瘤多为功能性，常表现女性男性化及肾上腺功能亢进，且易发生局部浸润和转移，如果有淋巴道和血道播散，一般平均存活期为 2 年。

功能性和无功能性肾上腺皮质肿瘤的鉴别主要依靠临床表现、生化和激素测定。

(三) 肾上腺髓质肿瘤

肾上腺髓质来自神经嵴，可发生神经母细胞瘤、神经节细胞瘤和嗜铬细胞瘤。现仅以临床病理联系较为密切的嗜铬细胞瘤为例介绍如下：

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是由嗜铬细胞(chromaffin cell)发生的一种少见的肿瘤。90%来自肾上腺髓质，余下 10% 左右发生在肾上腺髓质以外的器官或组织内。本瘤多见于 20~50 岁，性别无差异，常为单侧单发，右侧多于左侧。肿瘤大小不一，平均重约 100g，可有完整包膜，切面灰白或粉红色，经 Zenker 或 Helly 固定液(含重铬酸盐)固定后

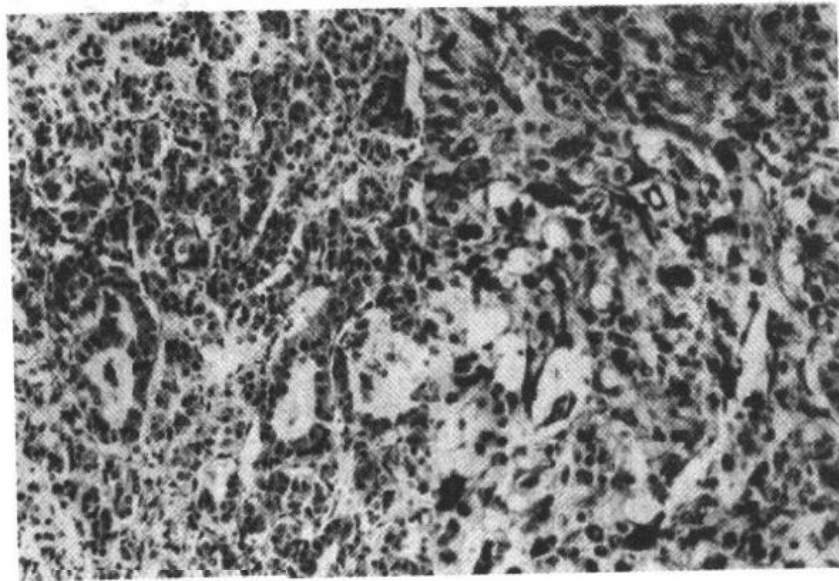


图 13-14 嗜铬细胞瘤(两种细胞形态)

显棕黄或棕黑色,常有出血、坏死、钙化及囊性变;镜下瘤细胞为大多角形细胞,少数为梭形或柱状细胞,并有一定程度的多形性,可出现瘤巨细胞,瘤细胞浆内可见大量嗜铬颗粒,瘤细胞呈索团状排列,间质为血窦(图 13-14);电镜下,胞浆内含有被界膜包绕的、具有一定电子密度的神经内分泌颗粒。良、恶性嗜铬细胞瘤在细胞形态学上很难鉴别,有时恶性者异型性不明显,而良性者可出现明显的异型性或多核瘤巨细胞,甚至包膜浸润或侵入血管亦不能诊断恶性,只有广泛浸润邻近脏器、组织或发生转移才能确诊为恶性。嗜铬细胞瘤临床上除了局部症状外,可表现为间歇性或持续性高血压、头痛、出汗、心动过速、心悸、基础代谢率升高和高血糖等,甚至可出现心力衰竭、肾功能衰竭、脑血管意外和猝死。手术时触及肿瘤时,每有血压骤然升高,具有一定的诊断意义。

第四节 胰岛疾病

成人胰岛内至少由四种内分泌细胞组成:①A细胞:分泌胰高糖素,占15%~25%;②B细胞:分泌胰岛素,占60%~70%;③D细胞:分泌生长抑素,占5%~10%;④PP细胞:分泌胰多肽,占2%。此外,在胚胎和新生儿胰腺内及胰腺导管粘膜内还有分泌胃泌素的G细胞等。胰腺的各种内分泌细胞可以增生或形成肿瘤,可引起有关激素的过多分泌和功能亢进;也可以变性、萎缩,引起有关激素(如胰岛素)分泌不足和功能低下。

一、糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus)是一种体内胰岛素相对或绝对不足或靶细胞对胰岛素敏感性降低,或胰岛素本身存在结构上的缺陷而引起的碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢紊乱的一种慢性疾病,其主要特点是高血糖、糖尿。临床上为多饮、多食、多尿和体重减少(即“三多一少”),可使一些组织或器官发生形态结构改变和功能障碍,并发酮症酸中毒、肢体坏疽、多发性神经炎、失明和肾功能衰竭等。本病发病率日益增高,已成为世界性的常见病、多发病。

分类、病因和发病机制

糖尿病一般分为原发性糖尿病(primary diabetes mellitus)和继发性糖尿病(secondary diabetes mellitus)。原发性糖尿病(即日常所俗称的糖尿病)又分为胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)和非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)两种。

1. 原发性糖尿病

(1)胰岛素依赖型:又称I型或幼年型,约占糖尿病的10%左右。主要特点是青少年发病,起病急,病情重,发展快,胰岛B细胞明显减少,血中胰岛素降低,易出现酮症,治疗依赖胰岛素。目前认为本型是在遗传易感性的基础上由病毒感染等诱发的针对B细胞的一种自身免疫性疾病。B细胞严重损伤,胰岛素分泌绝对不足,引起糖尿病。其根据是:①患者体内可测到胰岛细胞抗体和细胞表面抗体,本病常与其他自身免疫性疾病并存;②与HLA(组织相容性抗原)的关系受到重视,患者血中HLA-DR3和HLA-DR4的检出率超过平均值,说明与遗传有关;③血清中抗病毒抗体滴度显著增高,提示与病毒感染

有关。

(2)非胰岛素依赖型:又称Ⅱ型或成年型。约占糖尿病的90%,主要特点是成年发病,起病缓慢,病情较轻,发展较慢,胰岛数目正常或轻度减少,血中胰岛素可正常、增多或降低,肥胖者多见,不易出现酮症,一般可以不依赖胰岛素治疗。本型病因、发病机制不清楚,认为是与肥胖有关的胰岛素相对不足及组织对胰岛素不敏感所致。

2. 继发性糖尿病 是指已知原因造成胰岛内分泌功能不足所致的糖尿病,如炎症、肿瘤,手术或其他损伤和某些内分泌疾病(如肢端肥大症、Cushing 综合征、甲亢、嗜铬细胞瘤和类癌综合征)等。

病理变化

1. 胰岛病变 不同类型、不同时期病变不同。Ⅰ型糖尿病早期为非特异性胰岛炎,继而胰岛B细胞颗粒脱失、空泡变性、坏死、消失,胰岛变小、数目减少,纤维组织增生、玻璃样变;Ⅱ型糖尿病早期病变不明显,后期B细胞减少,常见胰岛淀粉样变性(图13-15)。

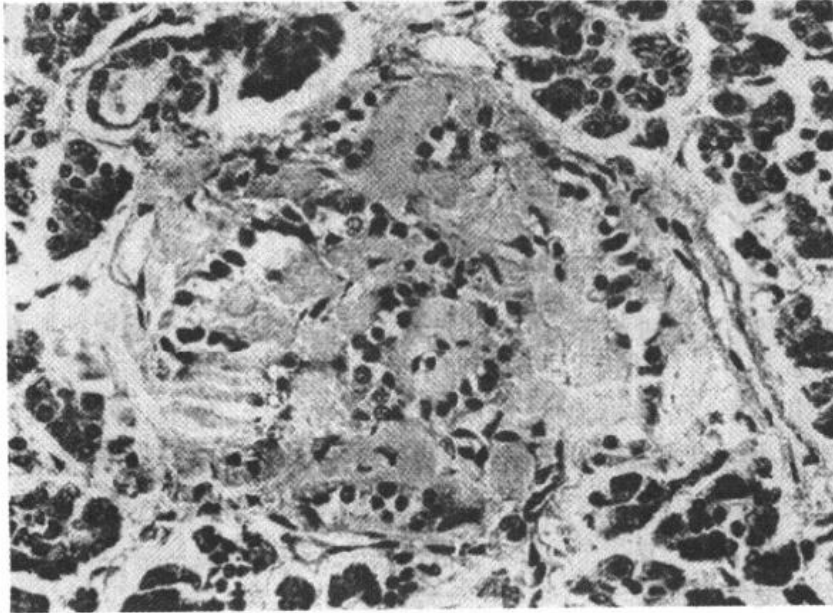


图13-15 糖尿病(Ⅱ型)
胰岛淀粉样变

2. 血管病变 糖尿病病人从毛细血管到大中动脉均可有不同程度的病变,且病变发病率较一般人群高、发病早、病变严重。毛细血管和细、小动脉内皮细胞增生,基底膜明显增厚,有的比正常厚几倍乃至十几倍,血管壁增厚、玻璃样变性、变硬,血压增高;有的血管壁发生纤维素样变性和脂肪变性,血管壁通透性增强;有的有血栓形成或管腔狭窄,导致血液供应障碍,引起相应组织或器官缺血、功能障碍和病变。电镜下:内皮细胞增生,基底膜高度增厚,有绒毛样突起,突向管腔,内皮细胞间连结增宽,可见窗孔形成,内皮细胞饮液小泡增加,有的管壁有纤维素样坏死,有的地方有血小板聚集,血栓形成。

大、中动脉有动脉粥样硬化或中层钙化,粥样硬化病变程度重。临床表现为主动脉、冠状动脉、下肢动脉、脑动脉和其他脏器动脉粥样硬化,引起冠心病、心肌梗死、脑萎缩以及肢体坏疽等。

3. 肾脏病变 ①肾脏体积增大:由于糖尿病早期肾血流量增加,肾小球滤过率增高,导致早期肾脏体积增大,通过治疗可恢复正常;②结节性肾小球硬化:表现为肾小球系膜内有结节状玻璃样物质沉积,结节增大可使毛细血管腔阻塞;③弥漫性肾小球硬化:约见于75%的病人,同样在肾小球内有玻璃样物质沉积,分布弥漫,主要损害肾小球毛细血管壁和系膜,肾小球基底膜普遍增厚,毛细血管腔变窄或完全闭塞,最终导致肾小球缺血和玻璃样变性;④肾小管-间质损害:肾小管上皮细胞出现颗粒样和空泡样变性(属退行性变),晚期肾小管萎缩。肾间质损害包括纤维化、水肿和淋巴细胞、浆细胞和多形核白细胞浸润;⑤血管损害:糖尿病累及所有的肾血管,多数损害的是肾动脉,引起动脉硬化,特别是入球和出球小动脉硬化。至于肾动脉及其主要分支的动脉粥样硬化,在糖尿病人要比同龄的非糖尿病人出现得更早更常见;⑥肾乳头坏死:常见于糖尿病人患急性肾盂肾炎时,肾乳头坏死是缺血加感染所致。

4. 视网膜病变 早期可表现为微小动脉瘤(microaneurysms)和视网膜小静脉扩张,继而为渗出、水肿、微血栓形成和出血等非增生性视网膜病变;还可因血管病变引起缺氧,刺激纤维组织增生、新生血管形成等增生性视网膜性病变;视网膜病变可造成白内障或失明。

5. 神经系统病变 周围神经可因血管病变引起缺血性损伤或症状,如肢体疼痛、麻木、感觉丧失、肌肉麻痹等,脑细胞也可发生广泛变性。

6. 其他组织或器官病变 可出现皮肤黄色瘤、肝脂肪变和糖原沉积、骨质疏松、糖尿病性外阴炎及化脓性和真菌性感染等。

二、胰岛细胞瘤

胰岛细胞瘤(islet cell tumor)又称胰岛细胞腺瘤(islet cell adenoma)。好发部位依次为胰尾、体、头部,异位胰腺也可发生。常见于20~50岁。肉眼观:肿瘤多为单个,约10%可多发,体积较小,约1~5cm或更大,可重达500g,圆形或椭圆形,境界清楚,包膜完整或不完整,色浅灰红或暗红,质软、均质,可继发纤维组织增生、钙化、淀粉或粘液样变性和囊性变。镜下:瘤细胞排列形式多样,有的呈岛片状排列(似巨大的胰岛)或团块状;有的呈脑回状、梁状、索带状、腺泡和腺管状或呈菊形团样结构,还可呈实性、弥漫、不规则排列及各种结构混合或单独排列(图13-16)。其间为毛细血管,可见多少不等的胶原纤维分隔瘤组织,并可见粘液、淀粉样变性、钙化等继发改变。瘤细胞形似胰岛细胞,呈小圆形、短梭形或多角形,形态较一致,细胞核呈圆或椭圆形、短梭形,染色质细颗粒状,可见小核仁,核分裂少见,偶见巨核细胞。胰岛细胞瘤多数具有分泌功能,已知的功能性胰岛细胞瘤有6种,即胰岛素瘤、胃泌素瘤、高血糖素瘤、生长抑素瘤、血管活性肠肽瘤和胰多肽瘤。胰岛细胞瘤在HE染色切片上不能区别细胞种类,常需特殊染色、电镜及免疫组织化学加以鉴别。下面仅介绍几种常见的胰岛细胞瘤。

(一) 胰岛素瘤

胰岛素瘤(insulinoma)是由胰岛B细胞发生的内分泌细胞肿瘤,其临床特点为:①高胰岛素血症和低血糖;②病人发作时出现恍惚、意识障碍甚至昏迷,进食或注射葡萄糖可缓解;③空腹血糖一般低于50mg/dl。本瘤占胰腺内分泌肿瘤的70%~75%,居第一位。

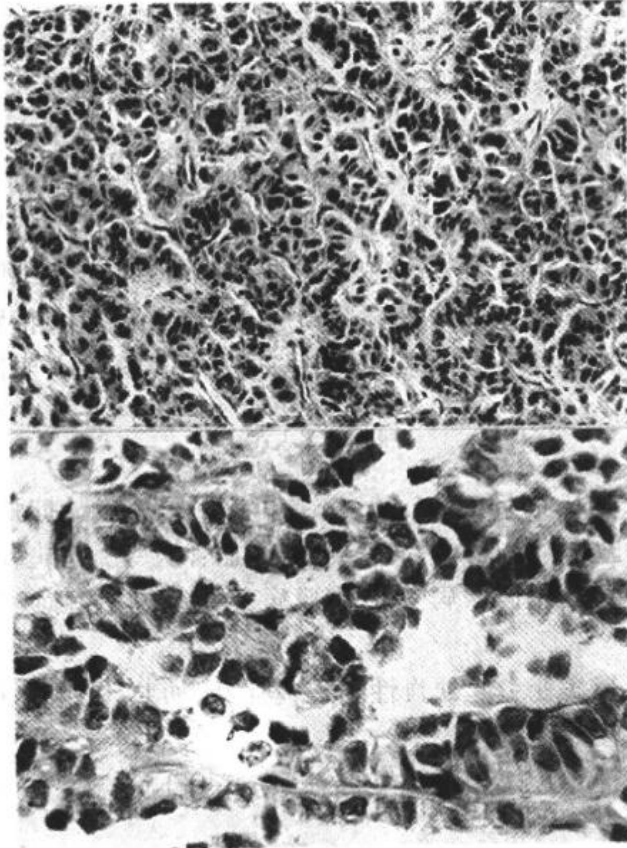


图 13-16 胰岛细胞瘤
上图低倍, 下图高倍

任何年龄均可发生, 无性别差异。90%为单发, 肿瘤最大直径 1~2cm, 包膜完整或不完整, 分界清楚。切面似淋巴结, 灰白、均质、质软, 镜下瘤细胞与正常 B 细胞相似, 可呈索巢状、腺样或菊花状排列, 核可有不同程度的异型性, 间质为血窦, 可有淀粉样变性、纤维化和钙化。电镜下可见神经内分泌颗粒。胰岛素瘤多数为良性, 恶性者少于 10%, 而良、恶性的区别主要取决于有无转移或广泛浸润周围组织或器官。

(二) 胰高糖素瘤

胰高糖素瘤 (glucagonoma) 是由胰岛 A 细胞发生的 APUDoma, 其临床特点为糖尿、坏死性红斑性皮疹和贫血等高血糖素瘤综合征。免疫组织化学染色时, 瘤细胞胞浆呈胰高糖素阳性; 电镜下与正常 A 细胞分泌颗粒一致, 具有偏位核心和灰白晕。本瘤约 1/3 为恶性。

(三) 胃泌素瘤

胃泌素瘤 (gastrinoma) 又称 G 细胞瘤, 占胰腺内分泌肿瘤的 20%~25%, 居第 2 位。其特点是: ①体积小 (直径一般小于 2cm) 而多发 (40%~60% 为多发); ②恶性率高 (50%~70%); ③产生 Zollinger-Ellison 综合征 (过多的胃泌素造成的高胃酸、顽固性消化道溃疡和胃泌素瘤三者的统称); ④常有水样泻及脂性腹泻。

(四) 胰血管活性肠肽瘤

胰血管活性肠肽瘤 (VIPoma) 或称 VIP 瘤, 其临床特点为水泻、低血钾、胃酸缺乏等 Verner-Morrison 综合征, 故又称“腹泻瘤”。镜下形态与胰岛细胞瘤无明显区别。电镜下瘤细胞浆内分泌颗粒小而圆, 直径 100~200nm, 界膜下空晕狭窄。嗜银染色阳性, 免疫组织化学染色 VIP 阳性。本瘤 80% 为恶性。

(五) 生长抑素瘤

生长抑素瘤 (somatostatinoma) 来自胰岛 D 细胞, 分泌生长抑素。临床上一般多无明显内分泌症状, 有时可伴糖尿、脂性腹泻和胃酸低等。本瘤多为恶性。

(六) 胰多肽瘤

胰多肽瘤 (pancreatic polypeptidoma) 又称 PP 细胞瘤, 分泌胰多肽。临床上多无明显症状, 有时可有腹泻。镜下形态同胰岛细胞瘤。

良、恶性胰岛细胞瘤的界定是病理诊断工作中的一个难题。一般认为以下几点可作

为恶性胰岛细胞瘤诊断的参考:①肿瘤细胞异型性明显,易见病理性核分裂、巨核或有大核仁;②肿瘤侵犯神经和血管,破坏包膜并长入周围组织;③肿瘤转移到肝、肾和周围淋巴结;④肿瘤细胞生长活跃,并有灶性 or 大片坏死;⑤肿瘤直径超过 5cm,且临床症状明显,应考虑恶性。综上所述,只有肿瘤转移才是诊断恶性的可靠指标。胰岛素瘤中恶性者较少,而胰高糖素瘤、胃泌素瘤、血管活性肠肽瘤的恶性率较高。

(文继舫)

主要参考文献

1. Robbins SL, Cotran R S. Endocrine system. Basic Pathology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997. 637-666.
2. Liu TH, et al. Thoracic ACTH-producing tumors with Cushing's syndrome. Zentralblatt fuer Pathologie, 1993, 131-139.
3. Kovacs K. The pathology of Cushing's disease. J Steroid Biochem Mol Biol, 1993, 45:179-182.
4. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Eng J Med, 1996, 335:99-107.
5. Lambers SWJ, et al. Current tools in the diagnosis of pituitary tumors. Acta Endocrinol, 1993, 129(Suppl 1):6-12.
6. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW eds. Williams Textbook of Endocrinology 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. 357-487.
7. 刘新民. 实用内分泌学. 第二版, 北京:人民军医出版社, 1997, 357-487.
8. 刘彤华. 诊断病理学. 北京:人民卫生出版社, 1994, 324-377.
9. 董郡. 病理学. 第二版, 北京:人民卫生出版社, 1996, 749-814.
10. 谭郁彬, 张乃鑫. 外科诊断病理学. 天津:天津科学技术出版社, 2000, 537-541, 832-893.
11. 史景泉, 陈意生. 现代外科病理学. 北京:人民军医出版社, 1998, 233-242, 739-793.
12. 范琅娣. 肿瘤病理诊断学. 第二版. 天津:天津科学技术出版社, 1999, 910-928, 1553-1593.

第十四章 神经系统疾病

神经系统的细胞及其基本病变	胶质瘤
神经元	髓母细胞瘤
神经胶质细胞	脑膜瘤
星形胶质细胞	周围神经肿瘤
少突胶质细胞	神经鞘瘤
室管膜细胞	神经纤维瘤
小胶质细胞	恶性周围神经鞘膜瘤
感染性疾病	转移性肿瘤
细菌性疾病	变性疾病
流行性脑脊髓膜炎	Alzheimer 病
病毒性疾病	Parkinson 病
流行性乙型脑炎	脱髓鞘疾病
海绵状脑病	多发性硬化症
缺氧与脑血管病	急性播散性脑脊髓炎
缺血性脑病	急性坏死出血性白质脑炎
阻塞性脑血管病	中枢神经系统常见的并发症
脑出血	颅内压升高及脑疝形成
神经系统肿瘤	脑水肿
中枢神经肿瘤	脑积水

神经系统在功能和结构上和全身各器官关系密切。神经系统的病变可导致由其支配部位的功能障碍和病变。机体的窒息、缺氧、失血、心脏骤停可引起缺血性脑病、脑水肿、脑疝进而危及生命。再如体循环内脱落的栓子可导致脑栓塞和脑梗死。

神经系统除可出现其他器官共有的病变如血液循环障碍、炎症、肿瘤外,还可有其特殊的病变,如神经元的变性疾病、海绵状脑病以及脱髓鞘疾病。精神病则是目前对之了解最少的疾病。神经系统的畸形发生率远高于其他器官系统,严重的畸形常导致流产或胎死宫内。

神经系统解剖和生理学上的某些特殊性,使其在病理方面具有和其他实质性器官(如肝、肾)不同的一些特殊规律:①病变定位和功能障碍之间的关系密切,例如一侧大脑额叶前中央回病变可导致对侧肢体偏瘫;②相同的病变发生在不同的部位,可出现不同的综合

征及后果,如额叶前皮质区(联络区)的小梗死灶可不产生任何症状,而如发生在延髓则可导致严重后果,甚至致命;③对各种致病因子的病理反应较为刻板,表现为神经元的变性、坏死,髓鞘的脱失,小胶质细胞的激活,星形胶质细胞的增生。而同一种病变可出现在许多不同的疾病中,例如炎症渗出过程往往表现为血管套的形成;④某些解剖生理特征具有双重影响,如颅骨虽有保护作用,但又是引起颅内高压和脑疝的重要因素;⑤血-脑脊液屏障和血管周围间隙(Virchow-Robin space, V-R 间隙)不仅构成了一条天然防线,而且在一定程度上限制了炎症反应向脑实质扩展;⑥免疫特点在于无固有的淋巴组织和淋巴管,免疫活性 T、B 细胞均须由周围血液输入。

第一节 神经系统的细胞及其基本病变

神经系统结构精巧复杂,据估计约半数或半数以上的人类基因具神经系统特异性。神经系统由神经元、胶质细胞(包括星形胶质细胞、少突胶质细胞、室管膜细胞)、小胶质细胞、脑膜的组成细胞以及血管所组成。

一、神经元

神经元的体积和胞体形状可有很大差异,但绝大多数神经元(除小脑颗粒细胞等少数神经元外)都有一个体积较大的核,核仁明显,丰富的常染色质使核在光镜下显得较为透亮。胞浆内有丰富的粗面内质网。一些大型的神经元(如脊髓前角的运动细胞)的粗面内质网可用 Nissl 染色显示,在光镜下呈灰蓝色斑块状,称为尼氏小体(Nissl body, 又称虎斑小体)。神经元的这些形态特征提示神经元具有旺盛的代谢,尤其是旺盛的合成代谢。

神经元的基本病变包括:①急性损伤导致的神经元坏死、嗜神经细胞现象、单纯性神经元萎缩、中央性尼氏小体溶解和轴索反应;②病毒感染或代谢产物导致的胞内包含体形成以及细胞结构蛋白异常等。

(一) 急性损伤性病变

红色神经元(red neuron)为急性缺血、缺氧和感染引起的神经元坏死。神经元呈现核固缩、胞体缩小变形、胞浆尼氏小体消失。HE 染色胞浆呈深伊红色,成为红色神经元(彩图 14-1)。继而出现核溶解、核消失,有时仅见死亡细胞的轮廓或痕迹称为鬼影细胞(ghost cell)。

(二) 单纯性神经元萎缩(simple neuronal atrophy)

多见于缓慢进展,病程较长的变性疾病(如多系统萎缩,肌萎缩性侧索硬化)。神经元呈慢性渐进性变性和死亡。神经元胞体及胞核固缩、消失,无炎症反应。病变早期此类神经元缺失很难被察觉。晚期,局部胶质细胞增生则提示该处曾经有神经元存在。病变常选择性累及一个或多个功能相关的系统。上游神经元变性坏死,使下游神经元缺乏经突触传入的讯号而处于被“剥夺”(deprivation)的孤立的状态,终致该下游神经元变性萎缩。此现象称为跨突触变性(neuronal transsynaptic degeneration)。如视网膜的视锥细胞和视杆细胞须在外侧膝状体换元,将神经冲动经突触传递给膝状体的神经元。视网膜病变使信号输入减少或缺如,导致外侧膝状体相应的神经元变性萎缩。

(三) 中央性尼氏小体溶解与轴突反应

轴突损伤、病毒感染、缺氧、B族维生素缺乏等原因,可导致神经元胞体变圆,核边置,核仁体积增大。尼氏小体消失,仅在胞膜下有少量残留。胞浆呈苍白均质染色。此种改变称为中央性尼氏小体溶解(central chromatolysis)(彩图 14-2)。此乃由粗面内质网脱颗粒所致。游离核糖体使神经元蛋白质合成代谢大大增强。因此在早期,病变是可逆的,具代偿意义。如果病因长期存在,则可导致神经元死亡。

轴突损伤时在神经元胞体出现中央性尼氏小体溶解的同时,轴突也出现一系列的变化(以往通称为 Waller 变性,Wallerian degeneration)。包括:①远端和部分近端轴索断裂、崩解,被吞噬消化。近端轴突再生并向远端延伸;②髓鞘崩解脱失,游离出脂质和中性脂肪,呈苏丹Ⅲ阳性染色;③细胞增生反应。巨噬细胞增生吞噬崩解产物,施万(Schwann)细胞(周围神经系统)或少突胶质细胞(中枢神经系统)增生包绕再生轴索,完成髓鞘化过程,轴突损伤修复,神经元胞体的中央性尼氏小体溶解也随之消失(图 14-1)。

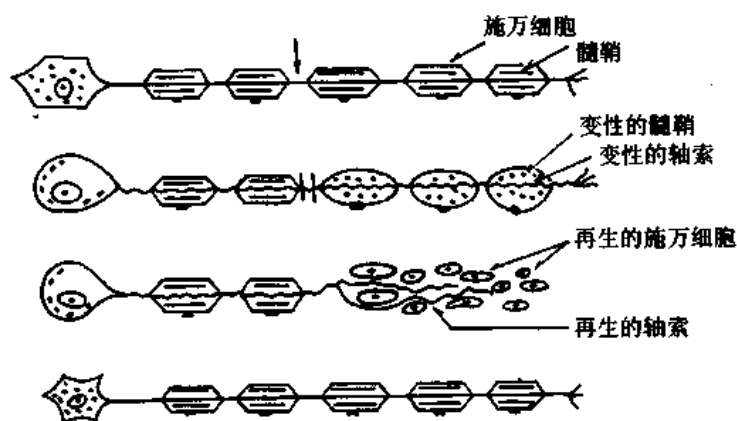


图 14-1 Waller 变性模式图
(采自 Escourolle)

广泛轴突损伤常由剪切力(如车祸)所致,患者意识丧失,靠医疗干预维持生命。此类植物人约有三分之一有望恢复知觉。无望清醒的患者其轴突损伤处由胶质瘢痕阻隔了轴索的再生致使意识无法恢复。

(四) 包含体形成

1. 脂褐素 神经元胞浆中出现脂褐素包含体多见于老年人。有时这种包含体可占据神经元胞体的绝大部分。和全身其他部分一样脂褐素源于溶酶体的残体。

2. 病毒性包含体 病毒包含体可出现于神经元胞浆内(如狂犬病的 Negri 小体),也可同时出现于核内和胞浆内(巨细胞病毒)。在所有的病毒性包含体中,只有狂犬病的 Negri 小体有诊断价值(彩图 14-3)。

(五) 细胞结构蛋白异常

细胞结构蛋白在神经元胞浆内有时可引起包含体样集聚,但由于其独特的发生机制,则予以专门介绍。

细胞骨架蛋白的异常可见于老年性痴呆症(神经原纤维缠结)和震颤性麻痹(Lewy 小体)。除了神经微丝的排列与结构异常外,还常伴有泛蛋白(ubiquitin)异常表达和 tau

(τ)蛋白的过度磷酸化(详见变性疾病)。

海绵状脑病由于异常朊蛋白(PrP)的聚积,导致神经元胞体和突起的空泡化改变(详见海绵状脑病)。

二、神经胶质细胞

神经胶质细胞(neuroglia)包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和室管膜细胞,其总数为神经元的5倍。

(一) 星形胶质细胞

星形胶质细胞(astrocyte)具有广泛的功能,除了对神经元及其突起的支持作用以外,尚具有供能、解毒、神经递质的灭活、维持细胞外间质水和电解质的平衡,以维持神经元的正常兴奋性、参与血-脑脊液屏障的形成等功能。在病理情况下参与炎症过程和损伤后的修复。HE染色仅显示星形胶质细胞的核,核呈圆形或卵圆形($10\mu\text{m}$),染色质细腻,呈淡苏木素染色。

星形胶质细胞的基本病变有肿胀、反应性胶质化、包含体形成等。

1. 肿胀 星形胶质细胞肿胀是神经系统受到损伤后最早出现的形态变化,尤多见于缺氧、中毒、低血糖以及海绵状脑病。此时星形胶质细胞核明显肿大,淡染。如损伤因子持续存在,肿胀的星形胶质细胞核可逐渐皱缩,细胞死亡。

2. 反应性胶质化(reactive gliosis) 反应性胶质化是神经系统受到损伤后的修复反应。可出现星形胶质细胞的肥大和增生,其胞体和突起形成胶质瘢痕。胶质瘢痕与纤维瘢痕不同之处在于前者没有胶原纤维和相应间质蛋白,因此机械强度较弱。

肥大的星形胶质细胞的胞核体积增大偏位,甚至出现双核;核仁明显,胞浆丰富,在HE染色时呈伊红色。此种细胞称为肥胖型星形胶质细胞(gemistocytic astrocyte)。电镜观察显示此种细胞胞浆中有丰富的由胶质细丝酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)为主要组分的中间丝(细胞骨架)、线粒体、内质网、高尔基体及空泡等。免疫组化染色呈GFAP强阳性。此种细胞多见于局部缺氧、水肿、梗死、脓肿及肿瘤周围。

缺氧、低血糖、感染、中毒均能引起星形胶质细胞增生,如缺氧导致Purkinje细胞附近的Bergmann细胞(一种特殊的星形胶质细胞)的增生。在变性疾病中,神经元缺失导致星形胶质细胞增生。

3. 胞浆内包含体形成多见于各种变性疾病,结构异常的中间丝骨架蛋白形成的包含体可用银染色予以显现。

(二) 少突胶质细胞

中枢神经系统的少突胶质细胞(oligodendrocyte)和周围神经系统的施万细胞的主要功能是形成髓鞘,它们圆形的胞核在HE中呈现均匀的苏木素染色,形态和大小都和小淋巴细胞相仿。在白质和周围神经两种细胞都沿轴突走向,数个细胞一组呈线状纵向排列。在灰质1~2个少突胶质细胞常分布于单个神经元周围。如果一个神经元由5个或5个以上少突胶质细胞围绕称为卫星现象(satellitosis),此与神经元损害的程度和时间无明确关系,意义不明,可能和神经营养有关。

少突胶质细胞病变表现为脱髓鞘(demyelination,已形成的髓鞘脱失)和白质营养不

良(leukodystrophy, 髓鞘形成不良),此外在变性疾病中少突胶质细胞胞浆中还可出现嗜银性的蛋白包含体,呈现泛蛋白过度表达和 Tau 蛋白过度磷酸化。

(三) 室管膜细胞

室管膜细胞(ependymal cell)呈立方状覆盖于脑室系统内面。各种致病因素均可引起局部室管膜细胞的丢失,由室管膜下的星形胶质细胞增生,充填缺损,形成众多向脑室面突起的细小颗粒,称为颗粒性室管膜炎(ependymal granulations)。病毒感染尤其是巨细胞病毒感染可引起广泛室管膜损伤。残留的室管膜细胞中可出现病毒性包含体。

三、小胶质细胞

小胶质细胞(microglia)属巨噬细胞系统。其对损伤的常见反应有:①噬神经细胞现象(neruonophagia)。这是指神经元死亡后被激活的小胶质细胞或血源性巨噬细胞包围吞噬的现象。在毁损性病变中约35%的吞噬细胞源于小胶质细胞,约65%来源于血源性巨噬细胞,巨噬细胞在吞噬细胞或组织碎片后细胞胞质中出现大量小脂滴,HE染色呈空泡状,称为泡沫细胞(foamy cell)或格子细胞(gitter cell),苏丹Ⅲ染色呈阳性反应;②增生,局灶性增生形成胶质细胞结节(图14-2),见于慢性进行性损害(如神经梅毒),表现为细胞增生,胞体变窄,胞突减少并呈双极杆状。

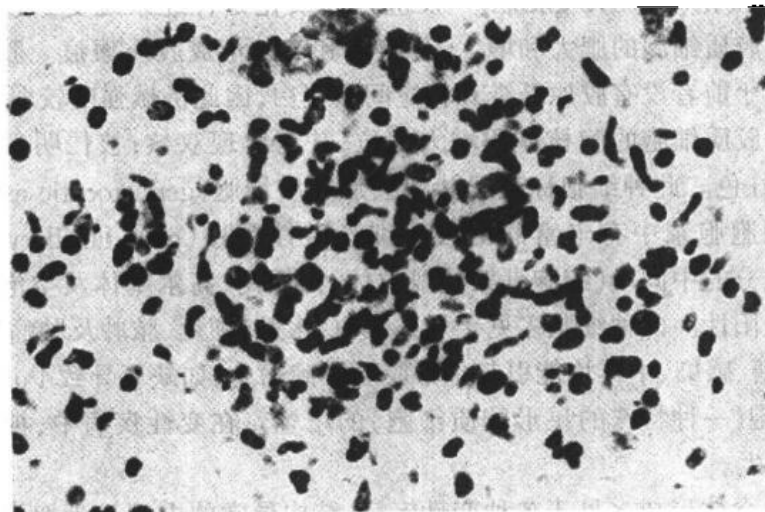


图14-2 胶质结节
局部小胶质细胞增生形成胶质结节

第二节 感染性疾病

中枢神经系统的感染可由病毒、细菌、立克次体、螺旋体、真菌和寄生虫等引起。

病原体可通过下列途径入侵中枢神经系统:①血源性感染:如脓毒血症的感染性栓子等;②局部扩散:如颅骨开放性骨折、乳突炎、中耳炎和鼻窦炎等;③直接感染:如创伤或医源性(腰椎穿刺等)感染;④经神经感染:某些病毒如狂犬病病毒可沿周围神经,单纯疱疹病毒可沿嗅神经、三叉神经入侵中枢神经而引起感染。

一、细菌性疾病

常见的颅内细菌性感染为脑膜炎和脑脓肿(brain abscess)。后者常为血源性感染(如肺脓肿、感染性细菌性心内膜炎、败血症等)和局部感染蔓延(如中耳炎、鼻窦炎)所致。在此重点介绍脑膜炎。

脑膜炎(meningitis)包括硬脑膜炎(pachymeningitis)和软脑膜炎(leptomeningitis)。硬脑膜炎多继发于颅骨感染。由于抗生素的广泛应用,该病发病率已大为降低。因此,目前所谓的脑膜炎是指软脑膜(leptomeninge)炎症,包括蛛网膜和软脑膜(pia mater)以及脑脊液的感染。严重及病程较长者常可累及其下的脑实质导致脑膜脑炎。

脑膜炎有3种基本类型:化脓性脑膜炎(多由细菌引起),淋巴细胞性脑膜炎(一般为病毒所致)和慢性脑膜炎(可由结核杆菌、梅毒螺旋体、布氏杆菌及真菌引起)。在此叙述急性化脓性脑膜炎。结核性脑膜炎将在结核病中介绍。

急性化脓性脑膜炎的致病菌,因患者年龄而异。新生儿及婴幼儿脑膜炎常见的致病菌是大肠杆菌、B族链球菌和流感杆菌。脑膜炎球菌性脑膜炎则最多见于儿童和青少年。肺炎球菌性脑膜炎见于幼儿(源于中耳炎)和老年人(肺炎的并发症)。金黄色葡萄球菌脑膜炎常是败血症的并发症。下面以流行性脑脊髓膜炎为例叙述急性化脓性脑膜炎。

流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎(epidemic cerebrospinal meningitis)是由脑膜炎球菌(meningococcus)引起的急性化脓性脑膜炎。多为散发性,在冬春季可引起流行,称为流行性脑膜炎。患者多为儿童及青少年。临床上可出现发热、头痛、呕吐、皮肤淤点(斑),脑膜刺激症状,部分患者可出现中毒性休克。

病因及发病机制

脑膜炎球菌具有荚膜,能抵抗体内白细胞的吞噬作用,并能产生内毒素,可引起小血管或毛细血管的出血、坏死,致使皮肤、粘膜出现淤点淤斑。致病菌定位于软脑膜引起化脓性炎症。

该致病菌存在于病人和带菌者的鼻咽部,借飞沫经呼吸道传染。细菌进入上呼吸道后,大多数人只引起局部炎症,成为带菌者。部分机体抵抗力低下的患者,细菌可从呼吸道粘膜侵入血流,并在血中繁殖,引起菌血症或败血症。约2%~3%抵抗力低下的患者,病菌到达脑(脊)膜引起脑膜炎。化脓菌在蛛网膜下腔的脑脊液循环中迅速繁殖、播散,因此脑膜炎一般呈弥漫性分布。

病理变化

肉眼观,脑脊膜血管高度扩张充血,病变严重的区域,蛛网膜下腔充满灰黄色脓性渗出物,覆盖着脑沟脑回,以致结构模糊不清(图14-3),边缘病变较轻的区域,可见脓性渗出物沿血管分布。在渗出物较少的区域,软脑膜往往略带浑浊。脓性渗出物可累及大脑凸面矢状窦附近或脑底部视神经交叉及邻近各池(如交叉池、脚间池)。由于炎性渗出物的阻塞,脑脊液循环发生障碍,可引起不同程度的脑室扩张。

镜下,蛛网膜血管高度扩张充血,蛛网膜下腔增宽,其中有大量嗜中性粒细胞及纤维

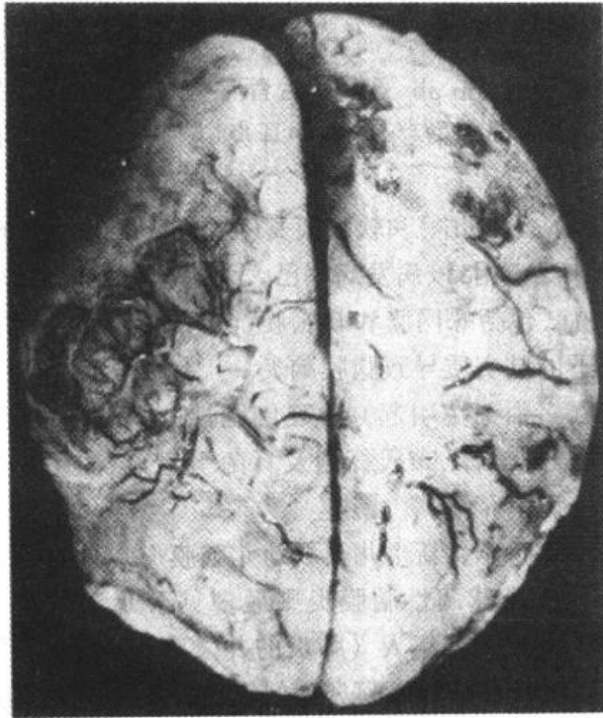


图 14-3 化脓性脑膜炎
蛛网膜下腔内有多量脓液堆积以致大部分脑表面的沟回结构不清;脑膜血管高度扩张充血

蛋白渗出和少量单核细胞、淋巴细胞浸润(图 14-4)。用革兰染色,在细胞内外均可找到致病菌。脑实质一般并不受累,邻近的脑皮质可有轻度水肿,由于内毒素的弥散作用可使神经元发生不同程度的变性。脑膜及脑室附近脑组织小血管周围可见少量嗜中性粒细胞浸润。病变严重者,动、静脉管壁可受累并进而发生脉管炎和血栓形成,从而导致脑实质的缺血和梗死。

临床病理联系

急性化脓性脑膜炎在临床上除了发热等感染性全身性症状外,常有下列神经系统症状:①颅内压升高症状:头痛,喷射性呕吐,小儿前囟饱满等。这是由于脑膜血管充血,蛛网膜下腔渗出物堆积,蛛网膜颗粒因脓性渗出物阻塞而影响脑脊液吸收所致。如伴有脑水肿,则颅内压升高更加显著;②脑膜刺激症状:颈项强直。炎症累及脊髓神经根周围的蛛网膜、软脑膜及软脊膜,致使神经根在通过椎间孔处受压,当颈部或背部肌肉运动时可引起疼痛,颈项强直是颈部肌肉对上述情况所发生的一种保护性痉挛状态。在婴幼儿,由于腰背肌肉发生保护性痉挛可引起角弓反张(episthionus)的体征。此外,Kernig 征(屈髋伸膝征)阳性,是由于腰骶节段神经后根受到炎症波及而受压所致,当屈髋伸膝试验时,坐骨神经受到牵引,腰神经根因压痛而

刺激症状:颈项强直。炎症累及脊髓神经根周围的蛛网膜、软脑膜及软脊膜,致使神经根在通过椎间孔处受压,当颈部或背部肌肉运动时可引起疼痛,颈项强直是颈部肌肉对上述情况所发生的一种保护性痉挛状态。在婴幼儿,由于腰背肌肉发生保护性痉挛可引起角弓反张(episthionus)的体征。此外,Kernig 征(屈髋伸膝征)阳性,是由于腰骶节段神经后根受到炎症波及而受压所致,当屈髋伸膝试验时,坐骨神经受到牵引,腰神经根因压痛而

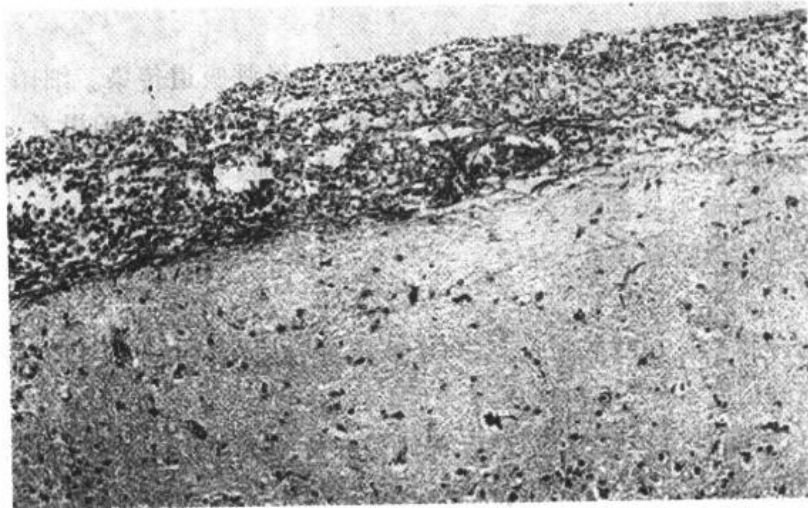


图 14-4 化脓性脑膜炎
蛛网膜下腔充满脓性渗出物,血管扩张充血

呈现阳性体征;③颅神经麻痹:由于基底部脑膜炎累及自该处出颅的Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ和Ⅶ对颅神经,因而引起相应的神经麻痹征。

脑脊液的变化为压力升高,浑浊不清,含大量脓细胞,蛋白增多,糖减少,经涂片和培养检查可找到病原体。脑脊液检查是本病诊断的一个重要依据。

结局和并发症

由于及时治疗和抗生素的应用,大多数患者可痊愈,病死率已由过去70%~90%降低到5%~10%以下。如治疗不当,病变可由急性转为慢性,并可发生以下后遗症:①脑积水:由于脑膜粘连,脑脊液循环障碍所致;②颅神经受损麻痹:如耳聋、视力障碍、斜视和面神经瘫痪等;③脑底脉管炎致管腔阻塞,引起相应部位脑缺血和梗死。

暴发性脑膜炎球菌败血症是暴发型脑脊膜炎的一种类型,多见于儿童。本病起病急骤,主要表现为周围循环衰竭、休克和皮肤大片紫癜。与此同时,两侧肾上腺严重出血,肾上腺皮质功能衰竭,称为沃-弗(Warterhouse-Friederichsen)综合征,其发生机制主要是大量内毒素释放所引起的弥漫性血管内凝血,病情凶险,常在短期内因严重败血症死亡,患者脑膜病变轻微。

二、病毒性疾病

引起中枢神经系统病毒性疾病的病毒种类繁多,如疱疹病毒(DNA病毒,包括单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒)、肠源性病毒(小型RNA病毒,包括脊髓灰质炎病毒、Coxsackie病毒、ECHO病毒)、虫媒病毒(RNA病毒,包括乙型脑炎病毒、森林脑炎病毒)、狂犬病病毒以及人类免疫缺陷病毒(HIV)等。本节主要介绍乙型脑炎。经世界卫生组织确认,我国已消灭脊髓灰质炎,因此本书不再列入此病。艾滋病的神经系统病变见艾滋病一节。

中枢神经系统病毒感染具有下列特点:①绝对细胞内寄生,不同的病毒可定位于不同的细胞,或定位于不同的核团。例如疱疹病毒主要寄生于颞叶及顶叶眶部的神经元,而乙型脑炎主要累及大脑皮质、基底节和视丘的神经元。引起进行性多灶性白质软化(progressive multifocal leukomalacia, PML)的乳多空(Papova)病毒则以少突胶质细胞为主要靶细胞;②病毒感染的细胞病变可有:细胞溶解(神经元)、小胶质细胞以及星形胶质细胞增生可形成胶质结节(图14-2)或可有多核巨细胞形成(HIV阳性巨噬细胞)。感染细胞的胞浆或胞核中可出现包含体,其中受染狂犬病的神经元胞浆中的Negri小体具有诊断意义(彩图14-3);③浸润的炎症细胞以淋巴细胞(包括T、B细胞)、巨噬细胞和浆细胞为主,常环绕血管,集聚于V-R间隙形成血管套,亦称为袖套现象(图14-5)。

流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎(epidemic encephalitis B)是乙型脑炎病毒感染所致的急性传染病,多在夏秋季流行。本病起病急,病情重,死亡率高,临床表现为高热、嗜睡、抽搐、昏迷等。儿童发病率明显高于成人,尤以10岁以下儿童为多,约占乙型脑炎的50%~70%。

病因及传染途径

乙型脑炎病毒为RNA病毒,其传播媒介和长期贮存宿主为蚊(在我国主要为三节吻库蚊)。在自然界,其循环规律为:动物-蚊-动物,在牛、马、猪等家畜中隐性感染率甚高,

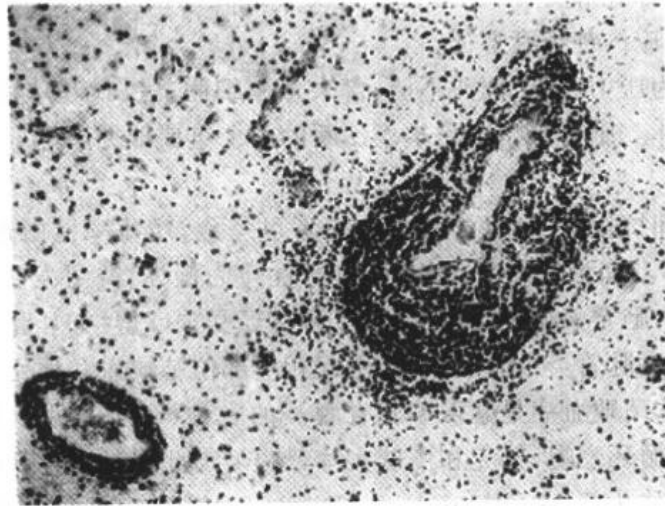


图 14-5 血管套
血管周围有炎性细胞环绕

一般仅出现病毒血症,成为人类疾病的传染源和贮存宿主。带病毒的蚊叮人吸血时,病毒可侵入人体,先在局部血管内皮细胞及全身单核巨噬细胞系统中繁殖,然后入血引起短暂性病毒血症。病毒能否进入中枢神经系统,取决于机体免疫反应和血-脑脊液屏障功能状态。凡免疫能力强,血-脑脊液屏障功能正常者,病毒不能进入脑组织致病,故成为隐性感染,多见于成人。在免疫功能低下,血-脑脊液屏障功能不健全者,病毒可侵入中枢神经系统而致病,由于受染细胞表面有膜抗原存在,从而激发体液免疫和细胞免疫,导致损伤和病变的发生。

病理变化

本病病变广泛累及整个中枢神经系统灰质,但以大脑皮质及基底核、视丘最为严重,小脑皮质、延髓及脑桥次之,脊髓病变最轻,常仅限于颈段脊髓。

肉眼观,脑膜充血,脑水肿明显,脑回宽,脑沟窄;切面上在皮质深层、基底核、视丘等部位可见粟粒或针尖大小的半透明软化灶,其境界清楚,弥散分布或聚集成群。

镜下,可出现以下病变:

1. 血管变化和炎症反应 血管高度扩张充血,可发生明显的淤滞,血管周围间隙增宽,脑组织水肿,有时可见环状出血。灶性炎症细胞浸润多以变性坏死的神经元为中心,或围绕血管周围间隙形成血管套(图 14-5)。浸润的炎性细胞以淋巴细胞、单核细胞和浆细胞为主,仅在早期有为数不多的嗜中性粒细胞。

2. 神经细胞变性、坏死 病毒在神经细胞内增殖,导致细胞的损伤,表现为细胞肿胀,尼氏小体消失,胞浆内空泡形成,核偏位等。病变严重者神经细胞可发生核固缩、溶解、消失,并为增生的少突胶质细胞所环绕。可见卫星现象和嗜神经细胞现象。

3. 软化灶形成 灶性神经组织的坏死、液化,形成镂空筛网状软化灶,对本病的诊断具有一定的特征性。病灶呈圆形或卵圆形,边界清楚(图 14-6),分布广泛,除大脑(顶叶、额叶、海马回)皮质灰、白质交界处外,丘脑、中脑等处也颇常见。关于软化灶发生的机制至今尚未能肯定,除病毒或免疫反应对神经组织可能造成的损害外,病灶的局灶性分布提

示局部循环障碍(淤滞或小血管中透明血栓形成)可能也是造成软化灶的一个因素。

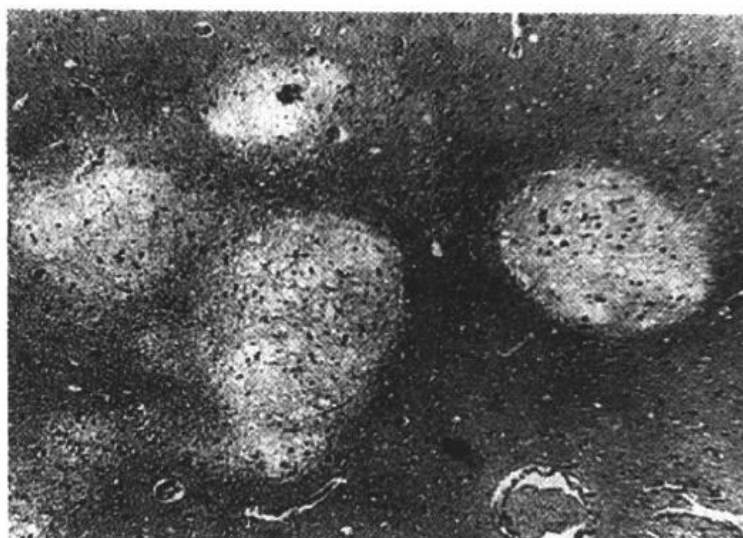


图 14-6 流行性乙型脑炎
脑组织内有多发性镂空软化灶

4. 胶质细胞增生 小胶质细胞增生明显,形成小胶质细胞结节(图 14-5),后者多位于小血管旁或坏死的神经细胞附近。少突胶质细胞的增生也很明显。星形胶质细胞增生和胶质瘢痕形成,在亚急性或慢性病例中较为多见。

临床病理联系

嗜睡和昏迷是最早出现和主要的症状,此乃神经元广泛受累所致。颅神经核受损导致颅神经麻痹症状。由于脑内血管扩张充血、血流淤滞、血管内皮细胞受损,使血管通透性增高而引起脑水肿和颅内压升高,病人常出现头痛、呕吐。严重的颅内压增高可引起脑疝(brain hernia),其中小脑扁桃体疝可致延髓呼吸中枢受压呼吸骤停而致死。由于脑膜有不同程度的反应性炎症,临床上有脑膜刺激症状和脑脊液中细胞数增多的现象。

本病患者经过治疗,多数可在急性期后痊愈,脑部病变逐渐消失。病变较重者,可出现痴呆、语言障碍、肢体瘫痪及颅神经麻痹引起的吞咽困难、中枢神经性面瘫、眼球运动障碍等,这些表现经数月之后多能恢复正常。少数病例不能完全恢复而留下后遗症。

三、海绵状脑病

海绵状脑病(spongiform encephalopathies)是一组以前被划归为慢病毒感染的疾病,包括克-雅病(Creutzfeldt-Jacob disease, CJD), 枯顽病(kuru), 致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia, FFI)和 Gerstmann-Sträussler 综合征(Gerstmann-Sträussler syndrome, GSS)以及动物的疯牛病,羊瘙痒症等。

发病机制

该病的致病因子是一种称为 prion 的糖酯蛋白(朊蛋白 prion protein, PrP),因此又称为 PrP(朊蛋白)病。正常的 PrP(PrP^c)是神经元的穿膜蛋白,可被完全降解。由于其蛋白构型自 α -螺旋构型转变成 β -折叠构型,这种异常的 PrP(PrP^{sc})不能被降解还具有传染性,而且可将宿主的正常构型的 PrP^c 复制成异常构型的 PrP^{sc},这种异常的 PrP 可在神经系

统中沉积下来导致神经系统病变。因此目前将 PrP 病归类为一种蛋白质构型病。

人类控制 PrP 蛋白的控制基因位于第 20 号染色体,称为 PRNP 基因。PRNP 具有一个全开放的阅读框架和一个外显子。尽管 PRNP 具有高度的种系保守性,但对来自任何种系的具传染力的 PrP^{sc} 高度敏感。用基因工程技术将 PRNP 敲除(knock out)可使实验动物对 PrP^{sc} 的感染具有抵抗力。在 CJD 和 FFI 患者中可出现 PRNP 第 178 号编码子(coden 178)的点突变,鸟嘌呤置换了腺嘌呤,使 PrP 肽链中的天冬氨酸被天冬酰胺所替代。PRNP 基因 129 号编码子(coden 129)具有多态性。如果 codon 129 为编码甲硫氨酸(Met)的纯合子,加之 coden 178 点突变,导致 CJD;如 coden 129 为编码缬氨酸(Val)的纯合子,加之 Coden 178 突变,导致 FFI。正常人 coden 129 多为编码 Met 和 Val 的杂合子。Codon 129 的杂合子形成不仅可防止海绵状脑病的发生,而且可抵御外源性感染。

因此基因突变引起的散发病例和摄入 PrP^{sc} 的感染病例(如 20 世纪 90 年代英国疯牛病)可同时存在。医源性感染引起 CJD 则见于角膜移植、体内电极置入以及某些受感染的生物制剂如生长素的应用等。FFI 和 GSS 则全因基因突变所致。PrP^{sc} 引起海绵状脑病的病理变化的确切机制尚不明了。

病理变化

PrP 病的典型肉眼病变为大脑萎缩。镜下见神经元胞浆内,以及神经毡(Neuropil 指神经突起、胶质细胞突起构成的网状结构)出现大量的空泡,呈现海绵状外观,并可伴有不同程度的神经元死亡缺失和反应性胶质化,但无炎症反应。病变主要累及大脑皮质,深部灰质,呈灶性分布。(彩图 14-4)。PrP^{sc} 蛋白常沉积于神经突触,可用抗 PrP^{sc} 抗体和免疫组织化学技术予以显示(彩图 14-5)。PrP^{sc} 蛋白在细胞间质中的大量沉积形成枯顽斑(kuru plaque),呈现刚果红和 PAS 阳性染色,多见于 GSS 小脑和变异性 CJD 的大脑皮质。

CJD 由于病情进展迅速,脑萎缩可不明显。FFI 则有丘脑和下橄榄核明显的神经元缺失,胶质细胞增生,而不出现明显的海绵状改变。

临床类型

克雅病多为散发病例。散发病例占总发病数的 85%,发病高峰为 70 岁,年发病率为 1/100 万。临床上可出现步态异常、肌阵挛、共济失调和迅速发展的痴呆。平均存活期为 7 个月。

变异性克雅病常累及青年和中年人。早期出现幻觉、恐惧感和怪异行为。病程发展较缓慢。其病理变化和克雅病相似,但无 PRNP 基因突变提示其为感染所致。此种海绵状脑病主要发生于 90 年代英国,其发病和当时疯牛病发病呈相关性。

Gerstmann-Sträussler 综合征 PRNP 突变具特征性,临床表现以慢性小脑共济失调为特征,伴有进行性痴呆,病程较长,数年而终。

致死性家族性失眠症,早期症状多为失眠,继之出现共济失调、植物神经功能紊乱、木僵及昏迷,病程数月甚至三年。

第三节 缺氧与脑血管病

脑血管疾病的发病率和死亡率在国内、外均名列前茅。在我国其发病率是心肌梗死的 5 倍。脑重量仅为体重的 2%,但其耗氧量则占全身耗氧量的 20%,其所需血供占心输

出量的 15%。加之脑组织不能储存能量,也不能进行糖的无氧酵解,因此其对氧和血供的要求特别高。缺血缺氧 4 分钟即可造成神经元的死亡。尽管机体存在一系列的代偿调节机制(如脑底动脉环的存在可使局部缺血区域得到一定程度的供需补偿;缺血缺氧时脑血管扩张,全身其它器官血管收缩以进行血液重新分配等),但这种调节机制仍有一定的限度,一旦超过极限,即可造成神经元损伤。

一、缺血性脑病

缺血性脑病(ischemic encephalopathy)是指由于低血压、心脏骤停、失血、低血糖、窒息等原因引起的脑损伤。

影响病变的因素

脑的不同部位和不同的细胞对缺氧的敏感性不尽相同。大脑较脑干各级中枢更为敏感。大脑皮质较白质敏感。各类细胞对缺氧敏感性由高至低依次为:神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、内皮细胞。神经元中以皮质第 3、5、6 层细胞,海马锥体细胞和小脑蒲肯野细胞最为敏感,在缺血(氧)时首先受累。

脑损伤程度取决于缺血(氧)的程度和持续时间以及患者的存活时间。轻度缺氧往往无明显病变,重度缺氧患者仅存活数小时者尸检时也可无明显病变。只有中度缺氧,存活时间在 12 小时以上者才出现典型病变。

此外,损伤的部位还和局部的血管分布和血管的状态有关。在发生缺血(氧)时,动脉血管的远心端供血区域最易发生灌流不足。大脑分别由来自颈内动脉的大脑前动脉、大脑中动脉和来自椎动脉的大脑后动脉供血。其中大脑前动脉供应大脑半球的内侧面和大脑凸面的额叶、顶叶近矢状缝宽约 1~1.5cm 的区域。大脑中动脉则供应基底核、纹状体、大脑凸面的大部区域。而大脑后动脉则供应颞叶的底部和枕叶。这样在 3 支血管的供应区之间存在一个 C 形分布的血供边缘带,该带位于大脑凸面,与矢状缝相平行,且旁开矢状缝 1~1.5cm(图 14-7)。发生缺血性脑病时,该区域则最易受累。然而并非每例缺血性脑病病灶都呈 C 型,病灶的形状还受局部血管管径的影响,如果某支血管管径相对较小,或局部动脉粥样硬化,则其供血区较易受累。

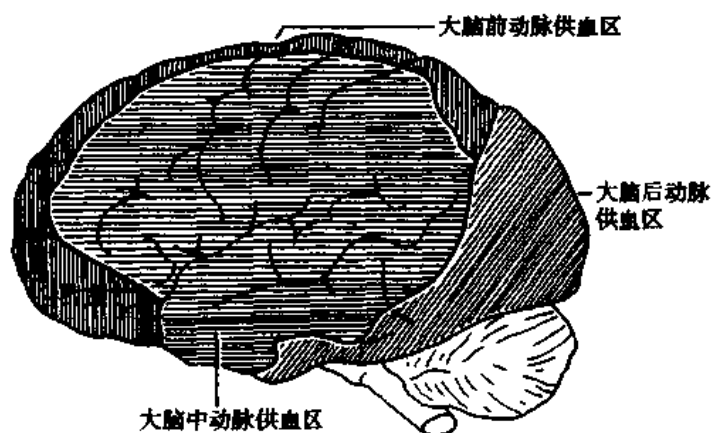


图 14-7 大脑前、中、后动脉供血区之间的 C 形边缘带示意图

病理变化

脑缺血的组织学变化在缺血 12 小时以后才较明显；神经元出现中央性尼氏小体溶解和坏死(红色神经元)；髓鞘和轴突崩解；星形胶质细胞肿胀。1~2 天出现脑水肿，嗜中性粒细胞和巨噬细胞浸润，并开始出现泡沫细胞。第 4 天星形胶质细胞明显增生出现修复反应。大约 30 天左右形成蜂窝状胶质瘢痕。

缺血性脑病的常见类型

1. 层状坏死 大脑皮质第 3、5、6 层神经元坏死、脱失和胶质化，引起皮质神经细胞层的中断；
2. 海马硬化 海马锥体细胞损伤、脱失、胶质化；
3. 边缘带梗死(图 14-8) 梗死的范围与血压下降的程度和持续时间有关，如血压持续下降，则梗死区自远心端向次远心端扩大，称为向心性发展(cardiopetal development)，即 C 形梗死区向其两侧扩大，并自大脑顶部向颅底发展。大脑缺血性脑病边缘带梗死的极端情况是全大脑的梗死，但脑干的各核团由于对缺血(氧)的敏感性较低仍可存活。患者靠呼吸器以维持生命，但意识丧失，成为植物人。如何处置这样的病人则成为目前医学伦理学和医疗实践的难题，因为此类植物人已失去了恢复知觉的物质基础。一旦这种病人死亡，其大脑乃成为由脑膜包裹，秽暗无结构的坏死组织，称为呼吸器脑。

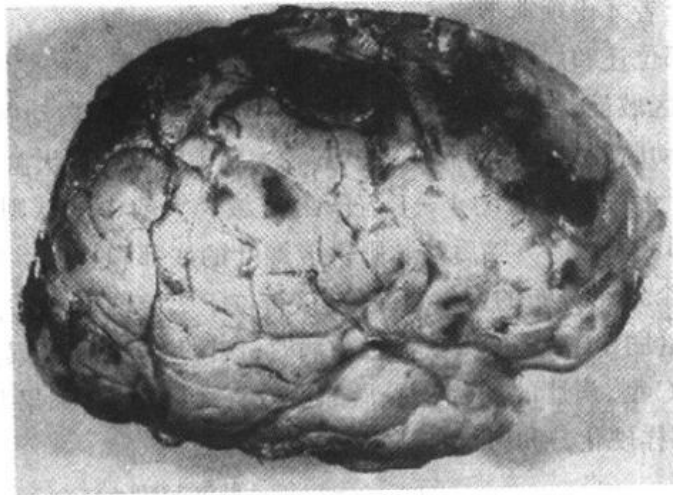


图 14-8 大脑缺血性脑病
大脑前、中、后动脉血供边缘带出血性梗死灶呈 C 形

二、阻塞性脑血管病

脑梗死是由于血管阻塞引起局部血供中断所致。大动脉，如颈内动脉、椎动脉之间存在脑底动脉环，故其中一支阻塞时一般不致引起梗死。中等动脉，如大脑前动脉、大脑中动脉等，其终末支之间仅有部分吻合，血管管腔阻塞可导致梗死，但梗死区小于该血管供应区。小动脉，如豆纹动脉、皮质穿支则少有吻合支，一旦发生阻塞，梗死的范围和血管供应区基本一致。

引起脑梗死的血管阻塞，可以是血栓性阻塞，也可以是栓塞性阻塞。

(一) 血栓性阻塞

常发生在动脉粥样硬化的基础上,粥样硬化好发于颈内动脉与大脑前动脉、中动脉分支处,及后交通动脉、基底动脉等处。粥样斑块本身、斑块内出血、附壁血栓均可阻塞血管。这种阻塞发展较慢。血栓性阻塞所致脑梗死其症状常在数小时或数天内不断发展,表现为偏瘫、神志不清、失语。在发生血管阻塞以前患者可有一过性的局部神经系统症状或体征称为一过性脑缺血症(transient ischemic attacks, TIAs)。

(二) 栓塞性阻塞

栓子可来源于全身各处,但以心源性栓子居多。病变常累及大脑中动脉供应区。其发生往往比较突然,以致临床表现急骤,预后也较差。

病理变化

脑梗死有贫血性和出血性之分。由于局部动脉血供中断引起的梗死一般为贫血性。但如果其后梗死区血供又有部分恢复(如栓子碎裂并随再通灌流的血液远行)则再灌流的血液可经遭缺氧损害的血管壁大量外溢,使贫血性梗死转变成出血性梗死。大静脉(如矢状窦)血栓形成先引起组织严重淤血,继而发展为淤血性梗死,也属出血性梗死。

脑梗死的肉眼变化要在数小时后才能辨认。梗死区灰质暗淡,灰质白质界线不清,2~3天后局部水肿,夹杂有出血点。一周后坏死组织软化,最后液化形成蜂窝状囊腔。组织学变化与缺血性脑病基本一致。值得指出的是,由于脑膜和皮质之间有吻合支存在,故梗死灶内皮质浅层的分子层结构常保存完好,这是脑梗死和脑挫伤的形态学鉴别要点。

腔隙状坏死(lacunae)是直径小于1.5cm的囊性病灶,常呈多发性。可见于基底核、内囊、丘脑、脑桥基底部与大脑白质。引起腔隙状坏死的原因,可是在高血压基础上引起的小出血,也可以是深部细动脉阻塞(栓塞或高血压性血管玻璃样变)引起的梗死。除非发生在特殊的功能区,腔隙状坏死可无临床表现。

三、脑 出 血

脑出血(brain hemorrhage)包括脑内出血、蛛网膜下腔出血和混合性出血。颅脑外伤则常可引起硬脑膜外出血和硬脑膜下出血。

(一) 脑内出血

高血压病是脑内出血(intracerebral hemorrhage)的最常见原因,其发生机制详见高血压病。此外此类出血也可见于血液病、血管瘤破裂等。

大块型脑出血常急骤起病,患者突感剧烈头痛,随即频繁呕吐、意识模糊,进而昏迷,神经系统体征依出血的部位和出血范围而定。基底核外侧型出血常引起对侧肢体偏瘫;内侧型出血易破入侧脑室和丘脑,脑脊液常为血性,预后极差。此外,脑桥出血以两侧瞳孔极度缩小呈针尖样为特征。小脑出血则出现出血侧后枕部剧痛及频繁呕吐。脑内出血的直接死亡原因多为并发脑室内出血或严重的脑疝。

(二) 蛛网膜下腔出血

自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)约占脑血管意外的10%~15%,临床表现为突发剧烈头痛,脑膜刺激症状和血性脑脊液,其常见的原因为先天性球形动脉瘤破裂,好发于基底动脉环的前半部,并常呈多发性,因此有些患者可多次出现蛛网膜下腔出血。先天性球形动脉瘤常见于动脉分支处,由于该处平滑肌或弹力纤维的缺如,在动

脉压的作用下膨大形成动脉瘤。动脉瘤一旦破裂,则可引起整个蛛网膜下腔积血。大量出血可导致患者死亡。蛛网膜下腔出血常引起颅内血管的严重痉挛,进而导致脑梗死,患者可因此死亡。蛛网膜下腔出血机化则可造成脑积水。

(三) 混合性出血

常由动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVMs)引起。AVMs是指走向扭曲,管壁结构异常,介于动脉和静脉之间的一类血管,其管腔大小不一,可以成簇成堆出现。约90%AVM分布于大脑半球浅表层,因此其破裂常导致脑内和蛛网膜下腔的混合性出血。患者除出现脑出血和蛛网膜下腔出血的表现外,常可有癫痫史。

第四节 神经系统肿瘤

原发性中枢神经系统肿瘤发生率约为5~10/10万。其中40%为胶质瘤,15%为脑膜瘤,约8%为听神经瘤(神经鞘瘤)。恶性星形胶质瘤约占胶质瘤的50%。儿童颅内恶性肿瘤仅次于白血病,为小儿常见恶性肿瘤的第二位。儿童常见的颅内肿瘤是胶质瘤和髓母细胞瘤。常见神经系统肿瘤见表14-1。

表 14-1 神经系统常见肿瘤

中枢神经系统肿瘤	周围神经肿瘤	转移性肿瘤
胶质瘤	神经鞘膜肿瘤	
星形胶质细胞瘤	神经鞘瘤	
少突胶质细胞瘤	神经纤维瘤	
室管膜瘤	神经细胞源性肿瘤	
脉络丛乳头状瘤	神经母细胞瘤	
原始神经上皮源性肿瘤	节细胞神经瘤	
髓母细胞瘤		
脑膜瘤		
松果体肿瘤		
垂体肿瘤		

颅内肿瘤可引起以下症状:①肿瘤压迫或破坏周围脑组织所引起的局部神经症状,如癫痫、瘫痪和视野缺损等;②颅内占位病变引起的颅内压增高的症状,表现为头痛、呕吐和视神经乳头水肿等。

对各类神经系统肿瘤的研究显示,它们具有多种染色体异常,各类基因的变化导致细胞周期调控失常。

一、中枢神经肿瘤

(一) 胶质瘤

胶质瘤(glioma)具有特异的不同于其他部位肿瘤的生物特性:①良恶性的相对性:无论高度分化或低度分化的胶质瘤均呈浸润性生长,更无包膜形成。生长迅速、间变程度高的肿瘤,与周围组织截然不同,故边界往往较清楚。第三脑室分化良好的幼年型星形胶质细胞瘤,由于位于手术禁区,无法进行切除。因此预后不佳;②局部浸润:胶质瘤的浸润性生长主要累及血管周围间隙、软脑膜、室管膜和神经纤维束间;③转移:脑脊液转移是颅内肿瘤常见

的转移方式,相当于颅外恶性肿瘤细胞的淋巴道浸润和转移,特别是位于脑室旁、脑池旁的肿瘤发生这种转移的机会更多。颅外转移极少见,其中80%以上均有颅脑外科手术史。

1. 星形胶质细胞瘤(astrocytoma) 本瘤约占颅内肿瘤的30%,占神经胶质瘤的78%以上。男性较多见。

肉眼观,肿瘤为数厘米的结节至巨大块状。分化较好的肿瘤,境界不清;而分化程度较低的肿瘤则因出血、坏死等改变,常给人以境界分明的假象。瘤体灰白色。质地视肿瘤内胶质纤维多少而异,或硬,或软、或呈胶冻状外观,并可形成大小不等的囊腔。由于肿瘤的生长、占位和邻近脑组织的肿胀,脑的原有结构因受挤压而扭曲变形(图14-9)。

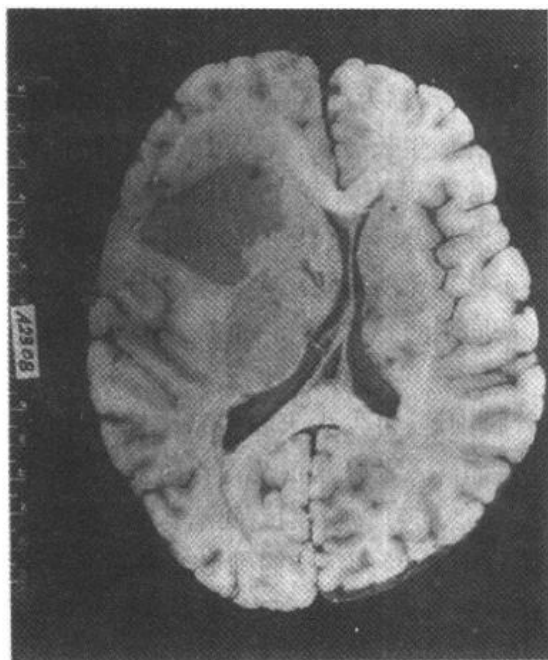


图14-9 星形胶质细胞瘤
左大脑半球肿胀,肿瘤边界不清,部分呈胶冻状

镜下,肿瘤细胞形态多样,可相似于纤维型星形胶质细胞、原浆型星形胶质细胞和肥胖型星形胶质细胞,故分别称为纤维型(较多见)、原浆型和肥胖型星形胶质细胞瘤。前二者为良性肿瘤,后者性质介于良恶性之间。如肿瘤细胞出现间变,细胞密度增大,有一定的异型性,核深染,出现核分裂像,毛细血管内皮细胞增生,则为间变性星形胶质细胞瘤,为恶性肿瘤。

高度恶性的星形胶质细胞瘤称为多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM),多见于成人。肿瘤好发于额叶、颞叶白质,浸润范围广、常可穿过胼胝体到对侧,呈蝴蝶状生长(图14-10)。瘤体常因出血坏死而呈红褐色。镜下,细胞密集,异型性明显,可见怪异的单核或多核瘤巨细胞。出血坏死明显,是其区别于间变性星形胶质细胞瘤的特征。

毛细血管呈明显巢团状增生,内皮细胞增生、肿大,可导致管腔闭塞和血栓形成。肿瘤发展迅速,预后极差,患者多在2年内死亡。

发生于儿童、青少年的毛发细胞型星形胶质细胞瘤,生长极为缓慢。有报道称患者在不完全切除肿瘤后有带瘤存活达40年者。该瘤常位于小脑、第四脑室底部、第三脑室、丘脑和视神经。其形态特点是由两极性的肿瘤细胞两端发出纤细的毛发状突起。即使有毛细血管增生,本瘤的预后仍相对较好。

星形胶质细胞瘤分级的依据是细胞的异形性、生物学行为以及瘤体内有无坏死和血管增生。根据世界卫生组织的分级标准:纤维型和原浆型星形胶质细胞瘤为Ⅱ级。肥胖型星形胶质细胞瘤为Ⅱ-Ⅲ级,间变型星形胶质细胞瘤可判为Ⅲ级,GBM则为Ⅳ级。此外一些少见的星形胶质细胞瘤,如毛发细胞型星形胶质细胞瘤、黄色星形胶质细胞瘤以及室管膜下星形胶质细胞瘤则判为Ⅰ级。应该指出,同一肿瘤的不同区域,瘤细胞可有不同的形态特征,且分化程度也不尽相同,因此肿瘤的分型仅具有相对的意义。

星形胶质细胞瘤的细胞骨架含有胶质细丝酸性蛋白(GFAP),免疫组织化学染色呈

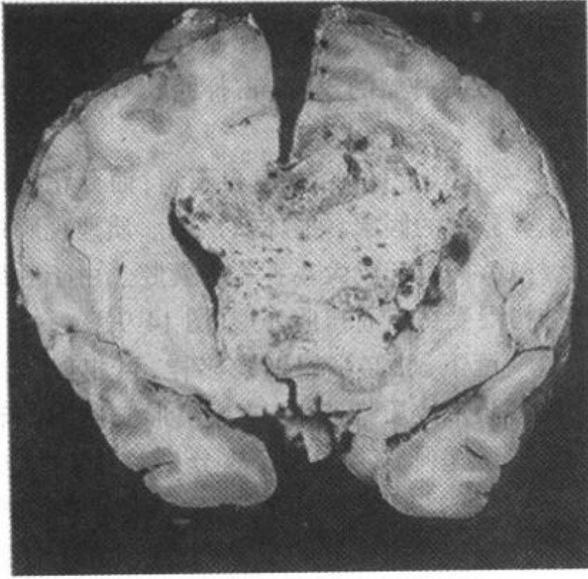


图 14-10 多形性胶质母细胞瘤
在两半球内肿瘤呈蝴蝶状,边界不清,
切面见有出血、坏死及液化

阳性反应。

2. 少突胶质细胞瘤 (oligodendroglioma) 多见于成年人,好发于大脑皮质的浅层。瘤体常呈灰红色,边界清楚,球形。出血、囊性变和钙化较为常见。镜下,瘤细胞大小一致,形态单一,圆形,核圆形居中,有核周空晕。细胞弥散排列,但有环绕神经元排列的倾向 (satellitosis),间质富有血管并可伴有不同程度钙化和砂粒体形成。如细胞中有半数以上为星形胶质细胞成分,称为混合性少突星形胶质细胞瘤。该肿瘤生长缓慢,病程可长达十余年,临床上常表现为癫痫或局部性瘫痪。如瘤细胞分化差,异型性明显,则生长迅速,预后不佳。免疫组化染色半乳糖苷酶、碳酸酐酶同工酶 C、CD₅₇ 和 MBP (碱性髓鞘蛋白)

呈阳性反应 (彩图 14-6)。

3. 室管膜 (细胞) 瘤 (ependymoma) 源于室管膜细胞,可发生于脑室系统任何部位,尤以第四脑室最为常见。脊髓则好发于腰骶部及马尾部。患者以儿童及青年居多。22q 单臂缺失。瘤体边界清楚,球状或分叶状,切面灰白色,质地均匀或颗粒状,可有出血、囊性变或钙化。肿瘤细胞大小形态一致梭形或胡萝卜形,胞浆丰富,核圆形或椭圆形。细胞可围绕空腔呈腺管状排列 (菊形团形成),或围绕血管排列 (假菊形团),并以细长胞突与血管壁相连 (图 14-11)。有时可形成乳头状结构。源于脊髓圆锥或终丝的肿瘤,乳头结构可富含粘液,

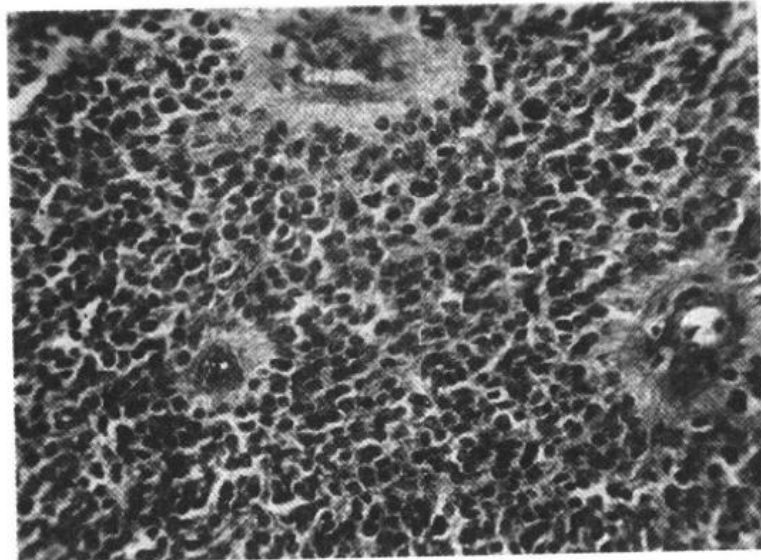


图 14-11 室管膜瘤
瘤细胞为圆形或卵圆形,核染色质丰富,胞浆少,可见有细长的
胞浆突起与血管相连,呈放射状,形成假菊形团

称为粘液乳头状室管膜瘤。本瘤生长缓慢,可存活8~10年。脊髓下端肿瘤切除后可望痊愈,而发生于第四脑室者预后较差。

(二) 髓母细胞瘤

髓母细胞瘤(medulloblastoma)是中枢神经系统中最常见的原始神经外胚层肿瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)。后者包括髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、松果体母细胞瘤和室管膜母细胞瘤。它们的共同特点是原始、未分化的肿瘤细胞,显示不同程度向神经元、胶质细胞,甚至向间质细胞方向分化。

髓母细胞瘤多见于小儿,其次为儿童与青年,发病高峰年龄在10岁左右,偶见于成人。

该肿瘤为一胚胎性肿瘤,起源于小脑蚓部的原始神经上皮细胞或小脑皮质的胚胎性外颗粒层细胞。因此肿瘤常位于小脑蚓部,占据第四脑室顶部,继而充满第四脑室,部分病例可发生于小脑半球。

肉眼观,肿瘤组织呈鱼肉状,色灰红。镜下,肿瘤由圆形、椭圆形或胡萝卜形细胞构成,胞核着色深,胞浆少而边界不清楚,有多少不等的核分裂像。细胞密集,间质中有纤细的纤维,血管不多。瘤细胞环绕一个嗜银性纤细的神经纤维中心作放射状排列形成典型的菊形团(图14-12),这对髓母细胞瘤的病理诊断有一定的意义。肿瘤易发生脑脊液播散,由于肿瘤恶性程度高,预后差。

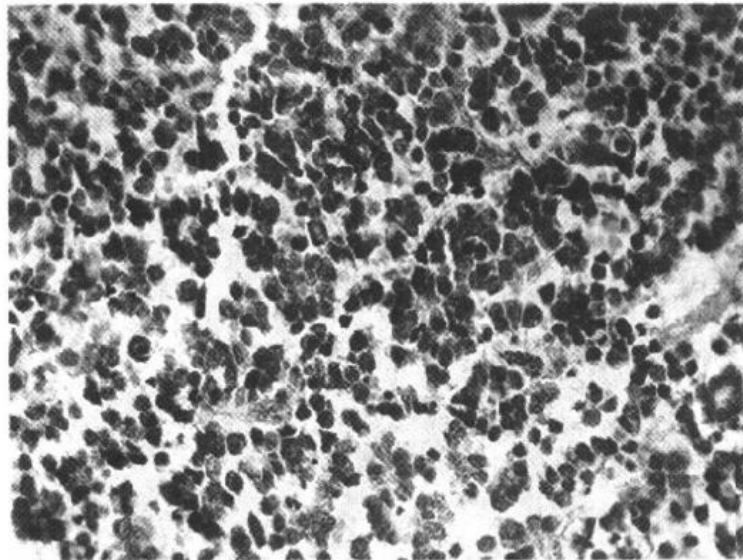


图14-12 髓母细胞瘤
瘤细胞较小,着色深,密集排列,有菊形团形成

(三) 脑膜瘤

脑膜瘤(meningioma)的发生率仅次于星形胶质细胞瘤,是颅内和椎管内最常见的肿瘤之一。由于其多为良性,生长缓慢,易于手术切除,此瘤在中枢神经系统肿瘤中预后最好。老年人尸检时常可发现无症状的脑膜瘤。

脑膜瘤大多起源于埋在上矢状窦两侧的蛛网膜绒毛的细胞巢(脑膜皮细胞)。因此肿瘤常见于上矢状窦两侧,蝶骨嵴,嗅沟,小脑桥脑角以及脊髓胸段脊神经在椎间孔的出口处。

肿瘤常与硬膜紧密相连,有包膜,呈球形或分叶状。一般仅压迫脑组织,呈膨胀性生长

(图 14-13)。肿块质实,灰白色,呈颗粒状,条索状,可见白色钙化砂粒,偶见出血。镜下特征性的图像是脑膜皮细胞呈大小不等同心圆状旋涡状排列,其中央的血管壁常有透明变性,以致于钙化形成砂粒体(脑膜细胞型或融合细胞型)(图 14-14)。瘤细胞还可为长梭形,呈致密交织束状结构,有时胞核可呈栅栏状排列,其间还可见网状纤维或胶原纤维(纤维细胞型),也可呈现以上两种图像的过渡或混合型(过渡型)。此外还有其它少见类型。

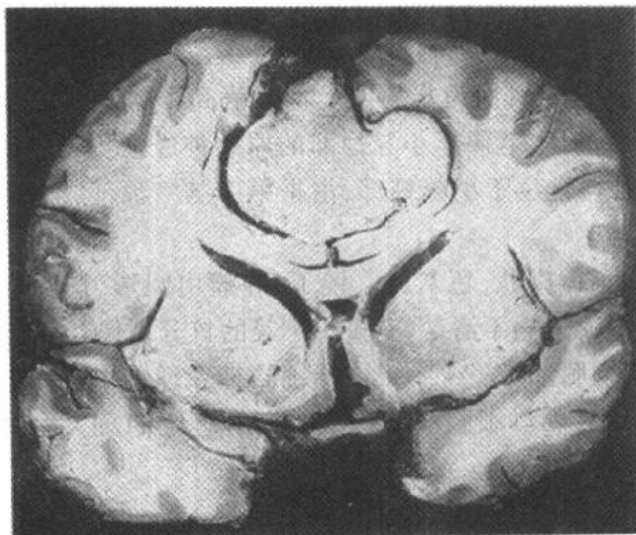


图 14-13 脑膜瘤
于大脑两半球间有一近似球形肿瘤,边界清楚,周围脑组织受压萎缩

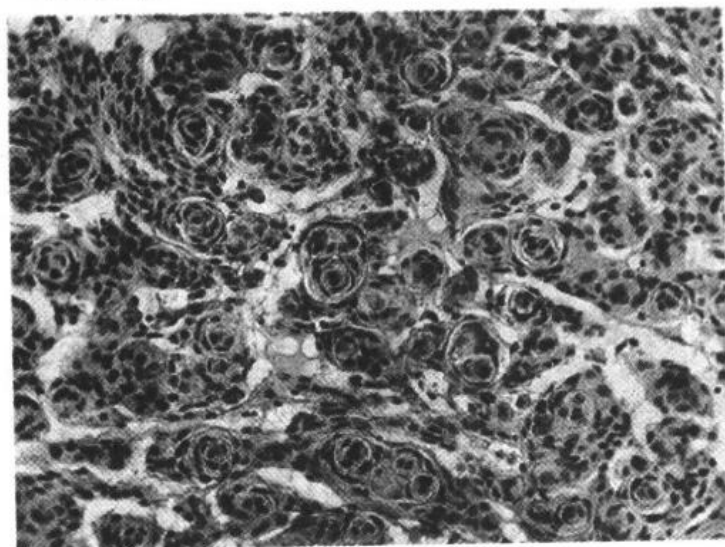


图 14-14 脑膜瘤
瘤细胞为圆形或多角形,作漩涡状排列

脑膜瘤手术切除后有 15% 复发率。少数脑膜瘤可发生恶变,细胞出现明显异型或呈浸润性生长,称为恶性脑膜瘤,甚至出现颅外转移,主要累及肺及淋巴结。

二、周围神经肿瘤

周围神经肿瘤包括两大类,一类来源于神经鞘膜,包括神经鞘瘤和神经纤维瘤。另一

类为神经细胞源性肿瘤,其中原始而低分化的恶性肿瘤为神经母细胞瘤,高分化的良性肿瘤为节细胞神经瘤。后一大类肿瘤主要发生在交感神经节和肾上腺髓质。下面介绍神经鞘瘤和神经纤维瘤。

(一) 神经鞘瘤

神经鞘瘤(neurilemoma)又称施万细胞瘤(schwannoma),是源于施万细胞的良性肿瘤。可单发或多发于身体任何部位的神经干或神经根。发生于周围神经的神经鞘瘤多见于四肢屈侧较大的神经干。颅神经鞘瘤多发生于听神经,有听神经瘤之称(acoustic neurinoma),由于其位于小脑桥脑角,又称为小脑桥脑角瘤。此外该肿瘤也可见于三叉神经。抑癌基因NF2的突变或缺失最为常见,可见于60%的病例。

肉眼观,神经鞘瘤有完整的包膜,大小不一,质实,呈圆形或结节状,常压迫邻近组织,但不发生浸润,与其所发生的神经粘连在一起。切面为灰白或灰黄色略透明,切面可见旋涡状结构,有时还有出血和囊性变。

镜下,肿瘤有二种组织形态。一型为束状型(Antoni A型),细胞细长,梭形,境界不清,核长圆形,互相紧密平行排列呈栅栏状或不完整的旋涡状,称Verocay小体(图14-15)。另一型为网状型(Antoni B型),细胞稀少,排列成稀疏的网状结构,细胞间有较多的液体,常有小囊腔形成。以上两型结构往往同时存在于同一肿瘤中,其间有过渡形式,但多数以其中一型为主。约10%病程较长的肿瘤,表现为细胞少,胶原纤维多,形成纤维瘢痕并发生玻璃样变,仅在部分区域可见少量典型的神经鞘瘤的结构。

临床表现因肿瘤大小与部位而异,小肿瘤可无症状,较大者因受累神经受压而引起麻痹或疼痛,并沿神经放射。颅内听神经瘤可引起听觉障碍或耳鸣等症状。大多数肿瘤能手术根治,极少数与脑干或脊髓等紧密粘连未能完全切除者可复发,复发肿瘤仍属良性。

(二) 神经纤维瘤

神经纤维瘤(neurofibroma)多发生在皮下,可单发也可多发,多发性神经纤维瘤又称神经纤维瘤病(neurofibromatosis, Von Recklinghausen's disease)。

肉眼观,皮肤及皮下单发性神经纤维瘤境界明显,无包膜,质实,切面灰白略透明,常不能找到其发源的神经。如发生肿瘤的神神经粗大,则可见神经纤维消失于肿瘤中,肿瘤质实,切面可见漩涡状纤维,很少发生变性、囊腔形成或出血。

镜下,肿瘤由增生的神经鞘膜细胞和纤维母细胞构成,排列紧密,成小束并分散在神经纤维之间,伴多量网状纤维和胶原纤维及疏松的粘液样基质。

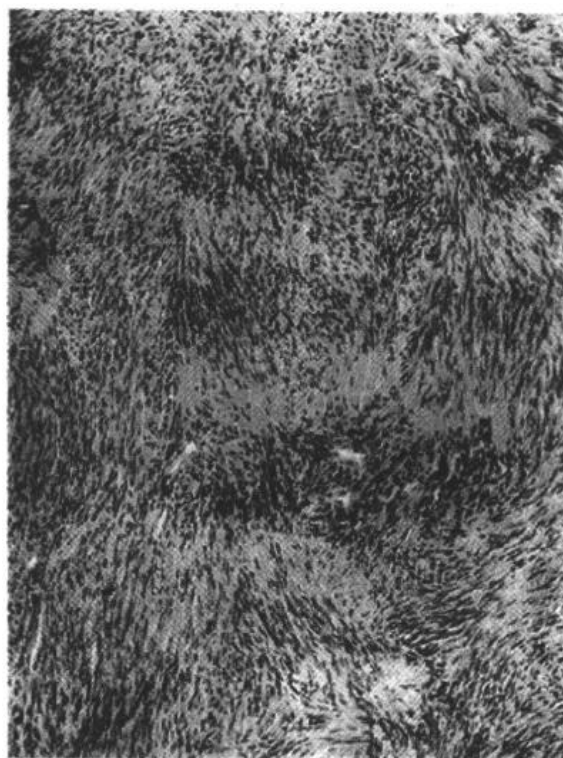


图 14-15 神经鞘瘤
瘤细胞为长梭形,呈栅状排列

恶性周围神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)约占软组织肉瘤的10%,可由外周型神经纤维瘤,尤其是神经纤维瘤病恶变形成,神经鞘瘤恶变则少见(尽管以往曾将该肿瘤称为恶性神经鞘瘤)。MPNST也可自发产生或见于放射治疗后。该肿瘤常呈多发性,具较高侵袭性。肿瘤的形态颇似纤维肉瘤,有较多核分裂像并伴有血管增生和细胞坏死。瘤细胞可呈多形性,甚至出现上皮样结构、横纹肌母细胞分化。该瘤从幼儿到老年均可发生,病程长,一般在5年以上。

三、转移性肿瘤

中枢神经系统的转移性肿瘤约占全部临床脑肿瘤的20%。恶性肿瘤死亡病例中的10%~15%可有脑转移。

最容易发生脑转移的恶性肿瘤是支气管肺癌(40%可有脑转移),其次为乳腺癌(25%),黑色素瘤(15%),以及胃癌、结肠癌、肾癌、绒毛膜上皮癌等。白血病也常可发生脑膜或脑实质浸润性病灶。

中枢神经系统各区域的转移率与其容积有关,因此脑转移性肿瘤较脊髓更常见。

转移瘤在脑内可有三种存在形式:①转移结节:多见于皮质白质交界处及脑的深部;②软脑膜癌病(leptomeningeal carcinomatosis):肿瘤细胞沿蛛网膜下腔弥漫性浸润,脑膜依浸润肿瘤细胞的多少可呈略浑浊至灰白色不等,甚至呈现大片棕黑色(黑色素瘤病, melanomatosis),局部可呈现大小不等的结节或斑块。脑底部、腰骶部、马尾等处常明显受累。由于脑脊液循环受阻,脑积水明显;③脑炎型转移:弥漫性血管周围瘤细胞浸润可形成局限性瘤结节或广泛转移,并继发软脑膜癌病。

转移瘤的组织形态与原发肿瘤相似。常伴有出血、坏死、囊性变及液化。周围脑组织可有水肿,伴淋巴细胞及巨噬细胞浸润。如出现坏死可见泡沫细胞。

第五节 变性疾病

变性疾病是一组原因不明的中枢神经系统疾病,病变特点在于选择性地累及某1~2个功能系统的神经细胞而引起受累

部位特定的临床表现,如累及大脑皮层神经细胞的病变,主要表现为痴呆;累及基底核则引起运动障碍;累及小脑可导致共济失调等。本组疾病的共同病理特点为受累部位神经元的萎缩、死亡和星形胶质细胞增生,此外不同的疾病还各有各自特殊的病变,如在细胞内形成包含体或发生神经原纤维缠结等病变。几种主要的变性疾病见表14-2。

表 14-2 几种主要的变性疾病

病变部位	疾病
大脑皮质	老年性痴呆(Alzheimer病) Pick病
基底核及脑干	Huntington病 震颤性麻痹(Parkinson病) 进行性核上性麻痹 多系统萎缩,包括 纹状体黑质变性 Shy-Drager综合征 橄榄核桥脑小脑萎缩(OPCA)
脊髓与小脑	Friedrich共济失调 共济失调性毛细血管扩张症
运动神经元	肌萎缩性侧索硬化 脊髓性肌萎缩

一、Alzheimer 病

Alzheimer 病 (Alzheimer disease, AD) 又称老年性痴呆, 是以进行性痴呆为主要临床表现的大脑变性疾病, 起病多在 50 岁以后。随着人类寿命的延长, 本病的发病率呈增高趋势。按照美国的诊断标准, 上海地区 60 岁以上人群发病率为 3.46%, 65 岁以上人群为 4.61%。临床表现为进行性精神状态衰变, 包括记忆、智力、定向、判断能力、情感障碍和行为失常甚至发生意识模糊等。患者通常在发病后 5~6 年内死于继发感染和全身衰竭。

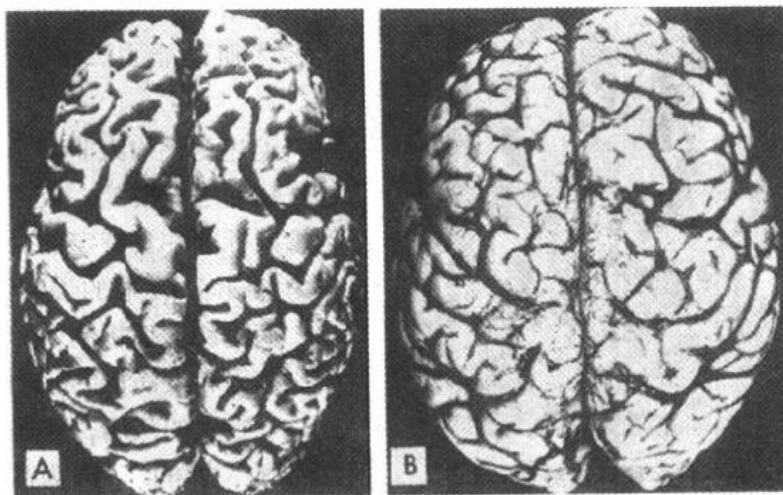


图 14-16 老年性痴呆的脑
示脑明显萎缩(A), 与正常脑(B)的对比

病理变化

肉眼观, 脑萎缩明显, 脑回窄、脑沟宽, 病变以额叶、顶叶及颞叶最显著(图 14-16), 脑切面可见代偿性脑室扩张。

镜下, 本病最主要的组织病变有: 老年斑、神经原纤维缠结、颗粒空泡变性、Hirano 小体等。

1. 老年斑 为细胞外结构, 直径为 20~150 μm , 最多见于内嗅区皮质、海马 CA-1 区, 其次为额叶和顶叶皮质。银染色显示, 斑块中心为一均匀的嗜银团, 刚果红染色呈阳性反应, 提示其中含淀粉样蛋白, 含该蛋白的前体 $\beta/\text{A-4}$ 蛋白及免疫球蛋白成分。中心周围有空晕环绕, 外围有不规则嗜银颗粒或丝状物质。电镜下可见该斑块主要由多个异常扩张变性之轴索突触终末构成(图 14-17)。

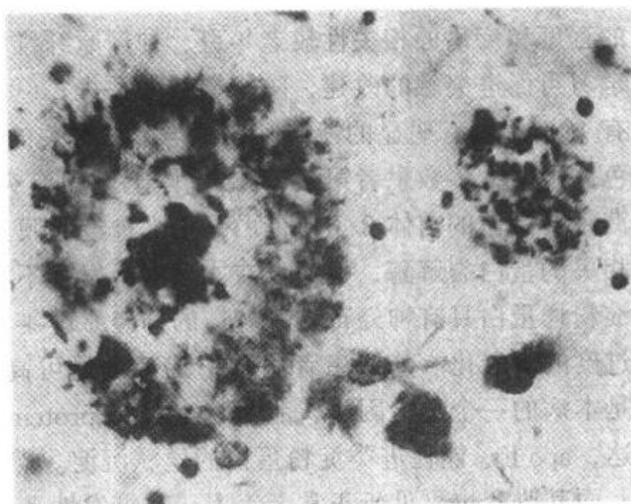


图 14-17 老年斑
左侧为典型的老年斑。中心为嗜银团, 围以空晕, 外围为嗜银性细颗粒及细丝, 周围见星形胶质细胞。右侧见一正在形成的老年斑

2. 神经原纤维缠结 神经原纤维增粗扭曲形成缠结,在 HE 染色中往往较模糊,呈淡蓝色,而银染色最为清楚。电镜下证实其为双螺旋缠绕的细丝构成,多见于较大的神经元,尤以海马、杏仁核、颞叶内侧,额叶皮质的锥体细胞最为多见。此外,Mejnert 基底核及蓝斑中也可见到。这一变化是神经元趋向死亡的标志(图 14-18)。

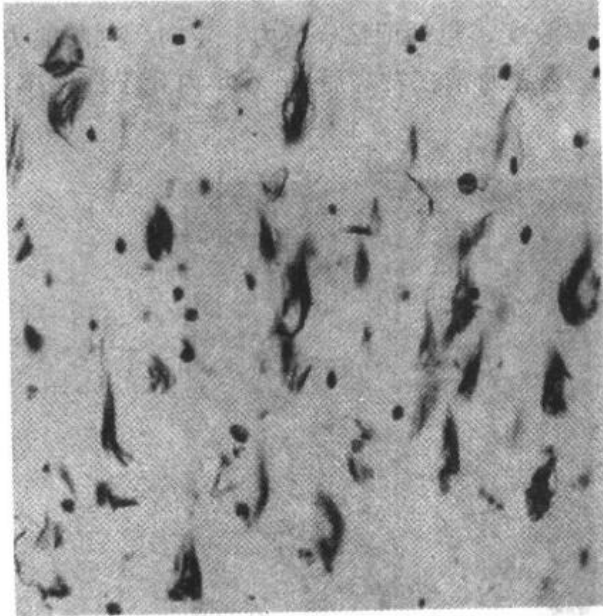


图 14-18 神经原纤维缠结
脑皮质锥体细胞神经原纤维缠结增粗呈焰状
(Bielschowsky 银染色)

3. 颗粒空泡变性 表现为神经细胞胞浆中出现小空泡,内含嗜银颗粒,多见于海马的锥体细胞。

4. Hirano 小体 为神经细胞树突近端棒形嗜酸性包含体,生化分析证实大多为肌动蛋白,多见于海马锥体细胞。

上述变化均为非特异性,可见于无特殊病变之老龄脑,仅当其数目增多达到诊断标准并具特定的分布部位时才能作为 Alzheimer 病的诊断依据。

病因和发病机制

病因和发病机制不明。对于本病究竟是一独立的疾病,还是一种加速的老年化尚有不少争议。因为高龄人群中本病发病率明显增高。80 岁以上人群中可达 30%。本病的发病可能与下列因素

有关:①受教育程度:上海的人群调查资料以及随后世界大多数地区的调查资料证实,本病的发病率与受教育程度有关。文盲及初小文化人群中发病率最高,受到高中以上教育人群中发病率较低。病理研究表明,大脑皮质突触的丧失先于神经元的丧失,突触丧失的程度和痴呆的相关性较老年斑、神经原纤维缠结与痴呆的相关性更加明显。人的不断学习可促进突触的改建,防止突触的丢失;②遗传因素:尽管大部分病例呈散发性,约有 10% 患者有明显的遗传倾向。与本病有关的基因定位于第 21、19、14 以及第 1 对染色体上,大多数患者第 14 对染色体上基因有突变;③神经细胞的代谢改变:老年斑中淀粉样蛋白的前体 $\beta/A-4$ 蛋白是正常神经元膜上的一个跨膜蛋白,尽管已发现多个与之相关的蛋白裂解酶,但何以在本病中会发生不溶性沉淀的原因尚待探讨。体外实验证明淀粉样蛋白具有神经毒性。缠结的神经原纤维中神经微丝、 τ 蛋白等细胞骨架蛋白呈现过度的磷酸化。某些患者病脑中铝的含量可高于正常;④ apo E ϵ_4 等位基因的过度表达是本病的一个危险因子,脂蛋白 E (apoprotein E) 的 ϵ_4 等位基因在某些患者中过度表达, apo E ϵ_4 能促进类淀粉蛋白的丝状沉淀。然而并非所有患者均有 apo E ϵ_4 的异常改变,而其改变也可见于正常老年人;⑤继发性递质改变:其中最主要的改变是乙酰胆碱的减少。由于 Mejnert 基底核神经元的大量缺失致其投射到新皮质、海马、杏仁核等区域的乙酰胆碱能纤维减少。综上所述,目前已发现了本病的形态、生化、遗传等各方面的异常改变,但病因和发病机制尚有待阐明。

二、Parkinson 病

Parkinson 病(Parkinson's disease, PD)又称震颤性麻痹(paralysis agitans),是一种缓慢进行性疾病,多发生在 50~80 岁。临床表现为震颤、肌强直、运动减少、姿势及步态不稳、起步及止步困难、假面具样面容等。病程在 10 年以上,患者死于继发感染或跌倒损伤。

发病机制

本病的发生与纹状体黑质多巴胺系统损害有关,但何以该系统受损的确切机制仍不清楚。

某些环境或毒素如 MPTP(1-甲基-4 苯基 1,2,3,6-四氢吡啶)可导致人类或实验动物黑质神经元的死亡,在实验动物黑质神经元中还可出现类似 Lewy 小体的包含体。PD 患者辅酶 Q 还原酶活性降低,而 MPTP 可导致实验动物黑质辅酶 Q 还原酶活性降低,提示 PD 可由环境中存在的类似 MPTP 毒素所引起。

黑质的神经色素是多巴胺自身氧化的产物,并与铁离子形成复合物,提示单胺氧化酶和自由基在 PD 发病中的作用。

此外有各种学派认为 PD 为加速老化,单基因显性遗传病等,但都没有最后获得证实,因此可以认为 PD 患者存在一种遗传的对外界环境因子的易感性,导致多巴胺神经元损伤。

黑质多巴胺神经元受损,致使其投射到纹状体的多巴胺减少,使纹状体抑制性神经元(GABA)活动增强,后者抑制了丘脑核团投射到皮质的谷氨酸(兴奋性递质),兴奋性递质的减少,降低了皮质运动区的兴奋性,产生运动减少和强直。

甲型脑炎后,动脉硬化及一氧化碳、锰、汞中毒等均可产生类似 PD 的症状或病理改变。这类情况统称为帕金森综合征。

病理变化

黑质和蓝斑脱色是本病特征性的肉眼变化(图 14-19)。镜下可见该处的神经黑色素细胞丧失,残留的神经细胞中有 Lewy 小体形成,该小体位于胞浆内,呈圆形,中心嗜酸性着色,折光性强,边缘着色浅(彩图 14-7)。电镜下,该小体由细丝构成,中心细丝包捆致密,周围则较松散。

由于黑质细胞的变性和脱失,多巴胺合成减少,以致多巴胺(抑制性)与乙酰胆碱(兴奋性)的平衡失调而致病。近年来用左旋多巴(多巴胺的前体)来补充脑组织中多巴胺的不足或用抗胆碱能药物以抑制乙酰胆碱的作用,对本病有一定

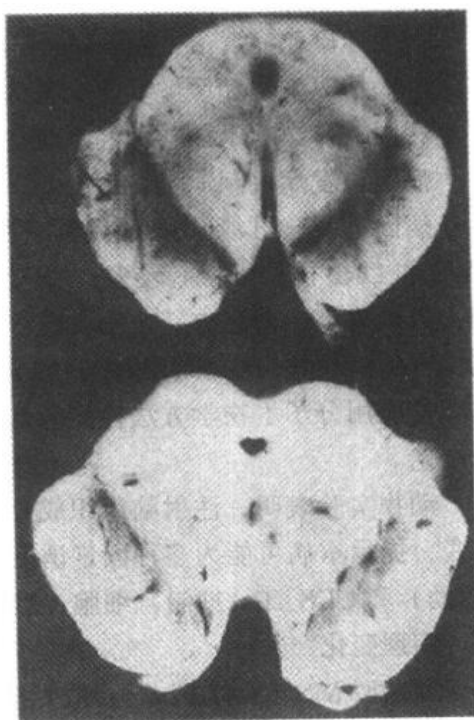


图 14-19 Parkinson 病
中脑黑质脱色(下),正常中脑
黑质完好(上)

的疗效。

某些晚期病人出现痴呆症状。部分老年性痴呆患者大脑皮质神经元也可检出 Lewy 小体。两种变性疾病之间存在何种内在联系,尚有待于研究。

第六节 脱髓鞘疾病

原发性脱髓鞘疾病(primary demyelination)是中枢神经系统一组原因不明的疾病(见

表 14-3 脱髓鞘疾病分类

急性播散性脑脊髓膜炎(感染后性,疫苗接种后性,特发性)
急性坏死出血性白质脑炎
多发性硬化症
经典型(Charcot 病)
大脑下白质广泛硬化症(Schilder 病)
同心圆硬化症(Balo 病)
视神经脊髓炎(Devic 病)
脱髓鞘伴全身性疾病
脑桥中央白质溶解
原发性胼胝体坏死
进行性多灶性白质脑病

表 14-3)。其基本的病变是原先已形成的髓鞘的脱失,而轴索相对保留。随着病情的发展轴索可出现继发性损伤,而中枢神经系统具有有限的髓鞘再生能力。患者的临床表现取决于脱髓鞘继发性轴索损伤和再生髓鞘的程度。

感染,缺氧等原因引起的脱髓鞘称为继发性脱髓鞘(secondary demyelination)。某些遗传性髓鞘合成障碍性疾病则称为白质营养不良(leukodys-

trophy)。脱髓鞘疾病一般是指原发性脱髓鞘病。

一、多发性硬化症

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是常见的脱髓鞘疾病,患者以中年妇女为多见。病情以发作和缓解反复交替为特征,病程数年至十余年。由于每次发作累及部位可不相同,可出现不同的神经系统症状。

病因和发病机制

病因不明,可能和下列因素有关:①遗传因素:欧美白人患者中 HLA-A3、B7、DW2 和 DR2 抗原阳性者较多;②人文地理因素:本病在寒温带多见,热带则较少。欧洲人发病率高,而东方、非洲人患病率较低。近年来随着国人饮食起居习惯西方化,发病率有增高趋势;③感染因素:曾怀疑麻疹病毒、疱疹病毒和 HIV 病毒与本病有关。但即使应用分子生物学方法检测病灶内及周围脑组织中的病毒基因组,也未能得出明确的结论。

动物实验表明,注射脑组织成分、多种髓鞘蛋白成分或狂犬病疫苗均可引起脱髓鞘病变,提示本病可能为多种因素诱发的变态反应疾病。在脱髓鞘病灶内可检出 CD4⁺T(辅助)和 CD8⁺T(抑制)细胞,然而确切的发病机制仍不清楚。

病理变化

经典型 MS(又称 Charcot 病)病变分布广泛,可累及大脑、脑干、脊髓、视神经等处,其中以白质,特别以脑室角和室旁白质的病变最突出,但灰质也可受累。病灶呈圆形或不整形,大小不等,直径从 0.1cm 到数厘米不等,数目多少不一,新鲜病灶呈淡红色或半透明状,陈旧病灶呈灰白色,质地较硬。

镜下，脱髓鞘是本病的主要变化，早期多从静脉周围开始（又名静脉周脱髓鞘）伴血管周围单核细胞和淋巴细胞浸润。进行性脱髓鞘病灶的边缘常有多量单核细胞浸润，病灶中髓鞘变性崩解成颗粒状，并被吞噬细胞吞噬，形成泡沫细胞。轴索大多保存，部分可因变性而发生肿胀、扭曲断裂，甚至消失。此外，少突胶质细胞明显减少，甚至脱失；星形胶质细胞反应性增生十分明显，有时可出现肥胖细胞。晚期病灶胶质化，成为硬化斑。

如脱髓鞘区与有髓鞘区相互交替，形成同心圆样结构，则称为同心圆性硬化又名 Balo 病，在我国东北和西南地区有散发病例的报道。近年观察发现，同心圆硬化和一般的脱髓鞘病灶可出现于同一病例；因此 Balo 病可能仅是经典型 MS 的某一阶段的表现。Schluder 病则表现为大脑皮质下白质广泛的融合性脱髓鞘病变。皮质下弓状纤维的髓鞘保存完好是其特征。

部分病例病变主要累及脊髓和视神经，引起视力损害和脊髓症状，此即视神经脊髓炎又名 Devic 病。此型在远东常见。我国有仅累及脊髓的 Devic 病报道。

临床病理联系

本病病变分布广泛且轻重不等，故临床表现多样，有大脑、脑干、小脑、脊髓和视神经损害等症状，如肢体无力、感觉异常、痉挛性瘫痪、共济失调、眼肌麻痹、膀胱功能障碍等。病情发作和缓解可交替进行多年。

二、急性播散性脑脊髓炎

急性播散性脑脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis）可见于病毒（如麻疹、风疹、水痘等）感染后或疫苗（如牛痘疫苗、狂犬病疫苗等）接种后，临床表现为发热、呕吐、嗜睡、昏迷。一般在病毒感染后 2~4 天或疫苗接种后 10~13 天发病。

病变特点为静脉周围脱髓鞘伴炎性水肿和以淋巴细胞、巨噬细胞为主的炎性细胞浸润。本病的脱髓鞘进展迅速，轴突一般不受累，病变呈多发性，累及脑和脊髓各处，特别是白质深层和脑桥腹侧。软脑膜中可有少量淋巴细胞、巨噬细胞浸润。

本病并非直接由病毒所致，在患者的中枢神经组织中不能检出病毒，加之病变与实验性过敏性脑脊髓炎十分相似，故目前认为本病髓鞘的损伤与髓鞘碱性蛋白所致的自身免疫反应有关。

三、急性坏死出血性白质脑炎

本病是一种罕见的发展迅速而凶险的疾病，常是败血性休克、过敏反应（哮喘等）的一种严重并发症。可能是一种由于免疫复合物沉积和补体激活所致的超急型急性播散性脑脊髓炎。病变的特点为脑肿胀伴白质点状出血，与脑脂肪栓塞颇相似。镜下变化特点为小血管（小动脉、小静脉）局灶性坏死伴周围球形出血；血管周围脱髓鞘伴嗜中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞浸润；脑水肿和软脑膜炎。与急性播散性脑脊髓炎之区别在于本病的坏死较广泛，急性炎性细胞浸润以及血管周围出现较明显。病变在大脑半球和脑干较多见，呈灶性分布。

第七节 中枢神经系统常见的并发症

中枢神经系统疾病最常见而重要的并发症为颅内压升高、脑水肿和脑积水，其中脑水肿和脑积水可引起或加重颅内压升高，三者可合并发生，互为因果，后果严重可导致死亡。

一、 颅内压升高及脑疝形成

(一) 颅内压升高

侧卧位的脑脊液压超过2kPa（正常为0.6~1.8kPa）即为颅内压增高，这是由于颅内容物的容积增加，超过了颅腔所能代偿的极限所致。颅内压增高的主要原因是颅内占位性病变和脑脊液循环阻塞所致的脑积水。常见的占位性病变为脑出血和血肿形成（如创伤、高血压、脑出血等）、脑梗死、肿瘤、炎症（如脑膜脑炎、脑脓肿等）、脑膜出血等，其后果与病变的大小及其增大的速度有关。脑水肿可加重病变的占位性。颅内压升高可分为三个不同的时期：

1. 代偿期 通过反应性血管收缩以及脑脊液吸收增加和形成减少，使血容量和脑脊液容量相应减少，颅内空间相对增加，以代偿占位性病变引起的脑容积增加。

2. 失代偿期 占位性病变和脑水肿使颅内容物容积继续增大，超过颅腔所能容纳的程度，可引起头痛、呕吐、眼底视乳头水肿、意识障碍、血压升高及反应性脉搏变慢和脑疝形成。

3. 血管运动麻痹期 颅内压严重升高使脑组织灌注压降低，致使脑缺氧造成脑组织损害和血管扩张，继而引起血管运动麻痹，加重脑水肿，引起昏迷及并发症，后果严重，可导致死亡。

(二) 脑疝形成

升高的颅内压可引起脑移位、脑室变形、使部分脑组织嵌入颅脑内的分隔（大脑镰、小脑天幕）和颅骨孔道（如枕骨大孔等）导致脑疝形成（herniation）。常见的脑疝有以下类型。

1. 扣带回疝 又称大脑镰下疝，是因一侧大脑半球特别是额、顶、颞叶的血肿或肿瘤等占位性病变，引起中线向对侧移位，同侧扣带回从大脑镰的游离边缘向对侧膨出，形成扣带回疝。疝出的扣带回背侧受大脑镰边缘压迫形成压迹，受压处的脑组织发生出血或坏死。此外大脑前动脉的胼胝体支也可受压引起相应脑组织梗死。大脑冠状面上可见对侧的侧脑室抬高，第三脑室变形，状如新月（图14-20）。

2. 小脑天幕疝 又称海马钩回疝。位于小脑天幕以上的额叶或颞叶内侧的肿瘤、出血或梗死等病变引起脑组织体积肿大，导致颞叶的海马钩回经小脑天幕孔向下膨出。海马钩回疝可导致以下后果：①同侧动眼神经在穿

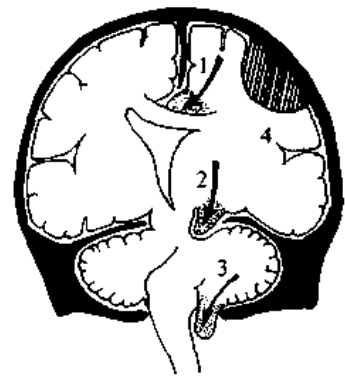


图 14-20 脑疝模式图
1. 扣带回疝；2. 海马钩回疝；
3. 小脑扁桃体疝；4. 硬膜
外血肿

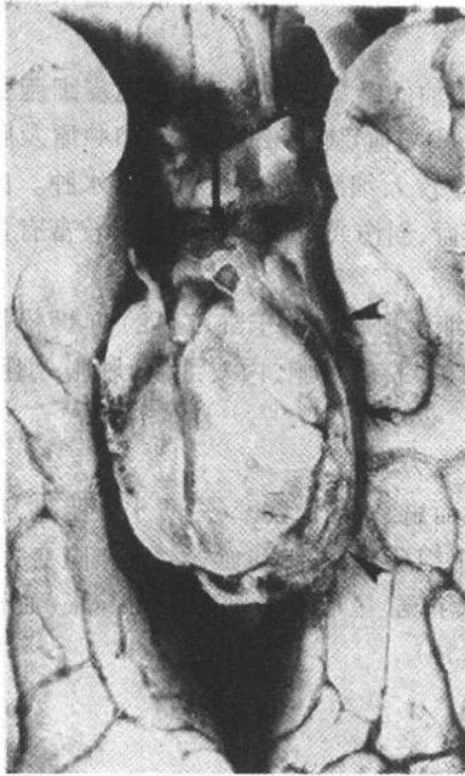


图 14-21 海马钩回疝
左海马回内侧肿胀有深切迹(箭头),
中脑右移变形,中脑右大脑脚受压,
局部坏死出血(Kernohan切迹)

过小脑天幕裂孔处受压,引起同侧瞳孔一过性缩小,继之散大固定,及同侧眼上视和内视障碍;②中脑及脑干受压后移,可导致意识丧失;导水管变狭,脑脊液循环受阻加剧颅内压的升高;血管牵伸过度,引起中脑和桥脑上部出血梗死,可导致昏迷死亡;③中脑侧移,使对侧中脑的大脑脚抵压于该侧小脑天幕锐利的游离缘上形成 Kernohan 切迹。严重时该处脑组织(含锥体索)出血坏死,导致与天幕上原发病变同侧的肢体瘫痪,引起假定位症;④压迫大脑后动脉引起同侧枕叶距状裂脑组织出血性梗死(图 14-21)。

3. 小脑扁桃体疝 又称枕骨大孔疝。主要由于颅内高压或后颅凹占位性病变将小脑和延髓推向枕骨大孔并向下移位而形成小脑扁桃体疝。疝入枕骨大孔的小脑扁桃体和延髓成圆锥形,其腹侧出现枕骨大孔压迹(图 14-22),由于延髓受压,生命中枢及网状结构受损,严重时可引起呼吸变慢甚至骤停,接着心脏停搏而猝死。

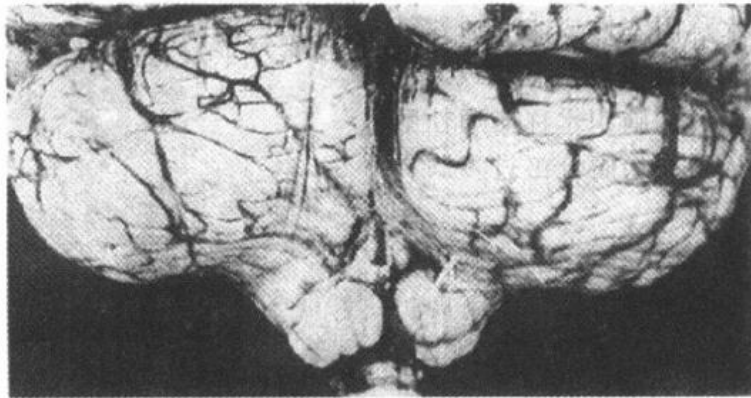


图 14-22 小脑扁桃体疝
示小脑切迹,两侧扁桃体疝形成

二、脑 水 肿

脑组织中由于液体过多贮积而形成脑水肿(brain edema),这是颅内压升高的一个重要原因。许多病理过程如缺氧、创伤、梗死、炎症、肿瘤、中毒等均可伴发脑水肿。

脑组织易发生水肿与下列解剖生理特点有关:①血-脑脊液屏障的存在限制了血浆蛋

白通过脑毛细血管的渗透性运动;②脑组织无淋巴管以运走过多的液体。常见脑水肿的类型为:

1. 血管源性脑水肿 最为常见,是血管通透性增加的结果,当毛细血管内皮细胞受损,血-脑脊液屏障发生障碍时,或新生毛细血管尚未建立血-脑脊液屏障时(如肿瘤及脑脓肿周围有大量的新生毛细血管),血液中的液体大量渗入细胞外间隙,引起脑水肿。白质水肿较灰质更为明显。此型水肿常见于脑肿瘤、出血、创伤或炎症时。水肿液较富有蛋白质。

2. 细胞毒性脑水肿 多见于缺血或中毒引起的细胞损害。由于细胞膜的钠-钾依赖性 ATP 酶失活,细胞内水、钠滞留,引起细胞(神经细胞、胶质细胞、内皮细胞)肿胀,细胞外间隙减小。此型水肿可同样累及灰质和白质。

上述两型水肿常同时存在,尤其在缺血性脑病时更为显著。

脑水肿的肉眼形态为脑体积和重量增加,脑回宽而扁平,脑沟狭窄,白质水肿明显,脑室缩小,严重的脑水肿常同时有脑疝形成。镜下,脑组织疏松,细胞和血管周围空隙变大,白质中的变化较灰质更加明显。电镜下,细胞外间隙增宽,星形胶质细胞足突肿胀(血管源性水肿),或无间隙增宽仅有细胞肿胀(细胞毒性水肿)。

三、脑积水

脑脊液量增多伴脑室扩张称为脑积水(hydrocephalus)。脑积水发生的主要原因是脑脊液循环的通路被阻断。引起脑脊液循环受阻的原因很多,诸如先天畸形、炎症、外伤、肿瘤、蛛网膜下腔出血等。脑室内通路阻塞引起的脑积水称阻塞性或非交通性脑积水;如脑室内通畅而因蛛网膜颗粒或绒毛吸收脑脊液障碍所致的脑积水称交通性脑积水。此外脉络丛乳头状瘤分泌过多脑脊液也可导致脑积水。

轻度脑积水时,脑室轻度扩张,脑组织呈轻度萎缩。严重脑积水时,脑室高度扩张,脑组织受压萎缩、变薄,脑实质甚至可菲薄如纸,神经组织大部分萎缩而消失(图 14-23)。

婴幼儿颅骨闭合前如发生脑水肿,患儿可出现进行性头颅变大,颅骨缝分开,前囟扩大;颅内压增高较轻,头痛、呕吐、视乳头水肿也出现较晚。由于大脑皮质萎缩,患儿的智力减退,肢体瘫痪。成人脑积水,因颅腔不能增大,颅内压增加的症状发生较早也较严重。



图 14-23 脑积水
侧脑室高度扩张,脑组织受压萎缩变薄

(叶诸榕)

主要参考文献

1. Garcia JH, Liu KF, Ye ZR, et al. Incomplete infarction and delayed neuronal death after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*, 1997, 28:2303-2310.
2. Garcia JH, Ye ZR, Liu KF. Delayed neuronal death in experimental ischemic stroke. In: Ito U et al eds: *Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia III*. Berlin: Springer-Verlag, 1999. 267-273.
3. 世界卫生组织简报(WHO Press). 卫生部国际合作司多边处, 中国预防医学科学院科技情报中心联合编译, 1999(17):3-4.
4. Loew J, Lennox G, Leigh PN. Disorders of movement and systemic degenerations. In: Graham DI, Lantos P, eds, *Greenfield's Neuropathology*. 6th ed. London, New York: Oxford University Press, 1997. 281-357.
5. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropath Exp Neurol*, 1996, 55:259.
6. 张明园, Katzman R, Liu W, 等. 痴呆和 Alzheimer 病的患病率研究. *中华医学杂志*, 1990, 70:424-428.
7. 叶诸榕. 锥体外系的病理学. 刘道宽等主编. *锥体外系疾病*. 上海:上海科学技术出版社, 2000. 39-56.
8. Garcia JH, Ye ZR. Epidemiology and pathology of occlusive cerebrovascular disease. In: Crockard A, et al eds. *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*, Oxford: Blackwell Science, 2000. 704-726.
9. Kleihues P, Cavenee WK(eds). Pathology and genetics, tumors of the nervous system. In: *World Health Organization Classification of Tumor*. Lyon: IARC Press, 2000.

第十五章 传 染 病

传染病概论	流行性出血热
病原微生物的传播	性传播性疾病
病原微生物的致病机制	淋病
结核病	尖锐湿疣
概述	梅毒
肺结核病	深部真菌病
血源性结核病	念珠菌病
肺外结核病	曲菌病
麻风	毛霉菌病
伤寒	隐球菌病
细菌性痢疾	放线菌病
钩端螺旋体病	

传染病(infectious disease)是由病原微生物侵入人体所引起的具有传染性的一类疾病,能在人群中引起局部或广泛的流行。传染病的病理过程决定于病原微生物的性质和机体的反应性,以及是否及时适当的治疗。

传染病可在世界各地流行,对人类的健康威胁很大。其发生和发展具有一定的社会性,与社会人群的卫生条件、教育水平、生活习惯等有一定的关系。在许多发展中国家,传染病的发病率和死亡率明显的高于发达国家,是影响健康的主要疾病,是严重的社会问题。而在发达国家,传染病仅处于次要地位。近年来由于病原体检测技术的发展和抗生素的应用,传染病的诊断和治疗取得了很大进步。我国传染病的发病率和死亡率均已明显下降,有的传染病已经消灭如天花,有些也接近消灭如麻风、脊髓灰质炎等,而另一些原已得到控制的传染病,由于种种原因又死灰复燃,其发生率又有上升趋势,如结核病、淋病、梅毒等,并出现了一些新的传染病如艾滋病(见本书第十章)等。因此我国的传染病既具有发达国家又具有发展中国家疾病谱的双重特征。本章仅介绍结核病、麻风、伤寒、细菌性痢疾、钩端螺旋体病、流行性出血热和性传播性疾病中的淋病、尖锐湿疣和梅毒。其他传染病在相关章节中述及。

真菌种类繁多,但与细菌相比,对人类致病者相对较少。近年来由于抗生素(尤其是广谱抗生素)、激素和抗肿瘤药的大量使用,真菌感染有明显增长。真菌病在某些方面有别于经典的传染病,因此应引起重视。本章也加以简要概述。

第一节 传染病概论

一、病原微生物的传播

引起传染病的病原微生物有细菌、病毒、立克次体、支原体、真菌和寄生虫等。传染病的流行过程必须具备传染源、传播途径和易感人群三个基本环节。传染源是指受感染的人和动物。病原体自受感染的机体排出后,需借助某些传播因素再侵入另一个易感机体,并常定位于一定的组织或器官;主要的传播途径有:①消化道传播,经水源及食物传播;②呼吸道传播,经空气中的飞沫或气溶胶传播;③虫媒传播,经昆虫携带或叮咬传播;④接触传播,直接或间接通过皮肤或粘膜传播,尤其破损的皮肤粘膜,包括性接触、输注带病原体的血液、血制品及药物,使用污染的医疗器械、器官移植,日常生活接触等;⑤母婴传播,如 HIV 可以通过胎盘,由母亲传播给婴儿。易感人群是指群体对某种传染病的免疫水平低下而易发生流行而言;新生人口增加、易感人口大量流入、或计划免疫实施情况不佳均可使人群易感性增加。

病原微生物一旦侵入机体,首先在入口处上皮细胞表面或细胞内繁殖。然后凭借其运动或分泌溶解酶的能力向周围组织直接播散,也可从入口处沿着淋巴道扩散到局部淋巴结,最终进入血流,导致脏器损伤(图 15-1)。病原体在宿主体内播散的主要特点是:①主要病变常发生在远离病原体入口处的组织或脏器,其部位主要与病原体的种类有关。如脊髓灰质炎病毒通过消化道摄入并在肠道壁内增殖,但却引起中枢运动神经元损害;②一时性低毒或无毒的微生物进入血流是常见现象,通常被正常宿主的免疫防御机制迅速抑制而不发病。如病原体持续侵入血流引起菌血症,则可导致病变;③胎盘-胎儿途径是一个重要的播散方式。病原体可从宫颈口或血流到达妊娠子宫,继而通过胎盘严重感染胎儿,导致胎儿早产或死产。妊娠早期病毒或弓形虫经胎盘播散,其后果最为危险,可

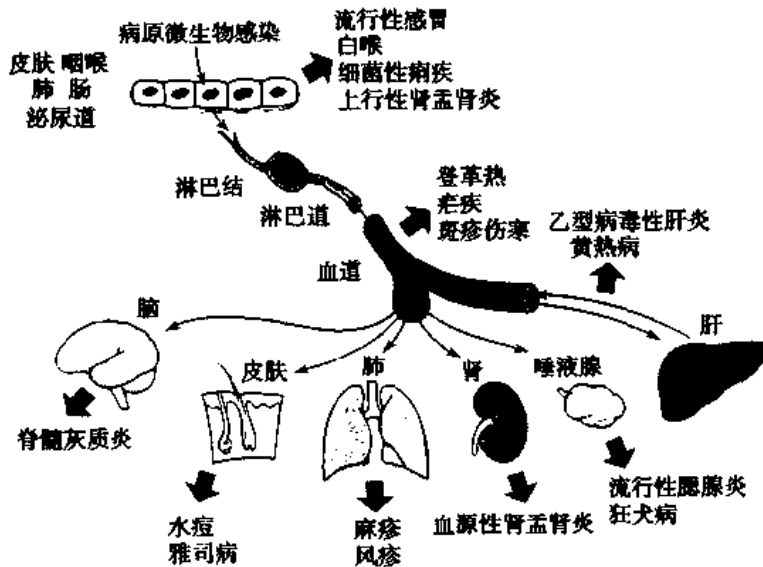


图 15-1 病原微生物侵入机体及播散示意图
(采自 Robbins, 1999, 6th ed)

引起胎儿发生严重的全身性疾病,如胎儿发育障碍、耳聋、先天心脏病及中枢神经系统损害。妊娠晚期或胎儿通过产道娩出时以及产后哺乳也可引起感染。在1岁内婴幼儿中,约50%的HIV感染病例是由患艾滋病的母亲传给。

二、病原微生物的致病机制

病原体侵入机体后,有的长期潜伏而不发病,有的进入体内即生长繁殖引起疾病。传染病的发生发展及结局主要取决于病原体的毒力(virulence)、数量、侵入部位和宿主的反应性(responsiveness)。

病原体损伤宿主细胞的机制有三种方式:①病原体进入细胞内,直接引起细胞死亡;②病原体释放内、外毒素杀伤细胞,或释放酶降解组织成分,或损伤血管引起缺血性坏死;③病原体引起机体免疫反应,虽可抵御入侵的病原体,但也可诱发超敏反应引起组织损伤。下面以病毒和细菌为例介绍其致病机制。

(一) 病毒致病机制

1. 病毒侵入细胞的特异性 病毒通过进入宿主细胞并在宿主细胞内繁殖从而损害细胞。病毒侵入细胞的特异性,主要是通过病毒表面的特异性蛋白和宿主细胞表面的特异性受体的结合来实现的。例如,EB病毒与巨噬细胞表面的补体受体(CD2)结合,鼻病毒与粘膜上皮细胞表面的细胞间粘附分子ICAM-1结合等。病毒进入细胞的特异性,即病毒只感染某些细胞而不感染其他细胞的另一个原因是病毒只能在某些细胞复制,如导致白质脑病的JC paravirus,由于其病毒基因组的促进子和增强子的DNA序列在胶质细胞中才能活化,因而只能感染少突胶质细胞,而不感染神经元和内皮细胞。

2. 病毒进入靶细胞的方式 通过识别特异性受体与靶细胞结合后,病毒体或者病毒中含有其基因组和多聚酶的部分可以通过以下三种方式进入靶细胞内:①整个病毒易位跨过质膜;②病毒的包膜(envelope)与细胞膜融合;③受体介导的吞胞作用(endocytosis),入胞后病毒体与细胞内的内含体(endosome)的膜融合。

3. 病毒进入细胞后复制 进入细胞后,病毒脱去外壳,从其结构成分中分离出基因组,从而失去传染性。然后利用酶进行复制。各种病毒的复制方式不一样,例如,负链RNA病毒利用RNA多聚酶合成正链mRNA,逆转录病毒利用逆转录酶以其RNA为模板产生DNA,并可将DNA片段整合到宿主的基因组中。病毒也可以利用宿主某些分化细胞的酶系统为其合成病毒结构蛋白。这样,新合成的病毒基因组和结构蛋白在宿主的细胞核或胞浆内组装成子代病毒体(progeny virions),以直接释放(未包膜病毒)或者出芽(包膜病毒)方式释放。在麻疹病毒,病毒可利用肌动蛋白细丝(actin filaments)将其传输到宿主细胞表面。

4. 潜伏感染和持续感染 病毒的传染有时可以流产,即不能完成病毒复制的全部环节,称为潜伏感染(latent infection),如带状疱疹病毒可以在脊柱背根神经节细胞中隐伏地存在,造成病人持续地剧烈疼痛。病毒感染还可持续存在,如乙型肝炎病毒可以持续在肝细胞内复制,并可改变肝细胞的功能。

5. 病毒损害和杀死宿主细胞的机制 ①病毒可抑制宿主细胞的DNA、RNA或蛋白合成;②病毒蛋白插入细胞质膜,并损害其完整性和引起细胞融合(如HIV、麻疹病毒和

疱疹病毒);③病毒复制成功后,溶解宿主细胞,如黄热病病毒对肝细胞,脊髓灰质炎病毒对神经节细胞;④在细胞表面表达的病毒蛋白可以引起机体免疫系统的识别,继而宿主淋巴细胞攻击被病毒感染的细胞。如乙型肝炎病毒感染时出现的急性肝功能衰竭,是细胞毒性T细胞通过受感染的肝细胞表面的Fas受体与其表面的Fas配体结合而启动靶细胞凋亡程序所致;⑤病毒损害宿主的抗微生物能力,导致继发感染。如HIV损害CD4⁺辅助T细胞,造成机会性细菌感染(opportunistic bacterial infection);⑥病毒杀死一种细胞后,导致另一种依赖前者的细胞的死亡,如脊髓灰质炎病毒导致运动神经元损伤,继而引起其支配的远端骨骼肌的萎缩(神经性萎缩);⑦慢病毒感染(如麻疹病毒引起的亚急性硬化性全脑炎)可在潜伏相当长时间后才出现进行性加重;⑧除了导致细胞损伤外,病毒还可以引起细胞的增生和转化(如HBV、HPV和EBV),可能引发肿瘤(详见第五章)(图15-2)。

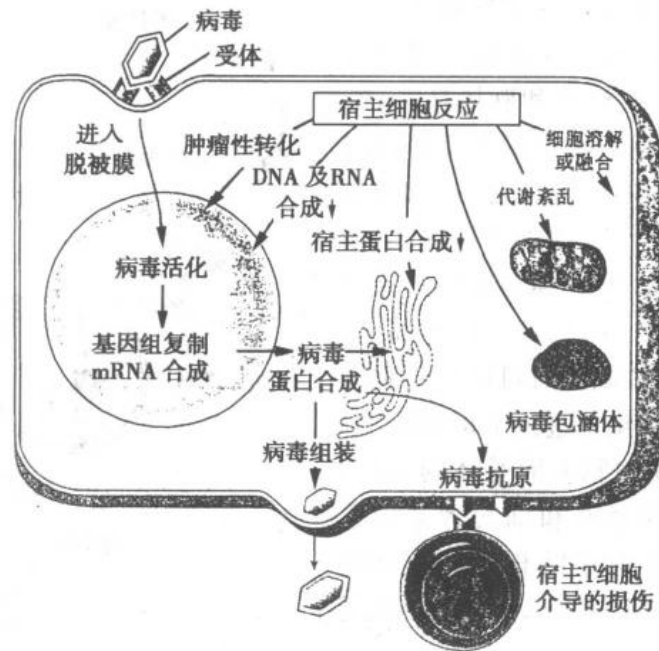


图 15-2 DNA 病毒损伤宿主细胞的机制
(采自 Robbins, 1999, 6th ed)

(二) 细菌致病机制

细菌损伤宿主组织取决于细菌与宿主细胞的粘附能力、对细胞和组织的人侵能力以及毒素的释放能力。细菌的致病力是由多种基因和基因产物决定的。

1. 细菌的粘附(adherence) 细菌引起感染一般需先粘附在宿主的靶细胞表面,是细菌侵入机体的第一步。细菌粘附是由其表面的粘附素和靶细胞受体的结合介导的(图15-3)。粘附素(adhesin)可分为菌毛粘附素和非菌毛粘附素。前者如革兰阴性菌表面的纤毛(fimbriae)或菌毛(pilli)的顶部有一个小分子量的蛋白决定细菌粘附对象的特异性。如在大肠杆菌这种小蛋白是抗原特异性的,如I型蛋白与甘露糖结合导致泌尿道感染,而P型蛋白与半乳糖结合导致肾盂肾炎,而S型蛋白与涎酸结合导致脑膜炎。后者如革兰阳性球菌的磷脂壁酸(lipoteichoic acid)为亲水性,可与纤维连接蛋白结合。

2. 细胞内细菌感染 与病毒广泛地感染各种宿主细胞不同,细菌的细胞内感染十分

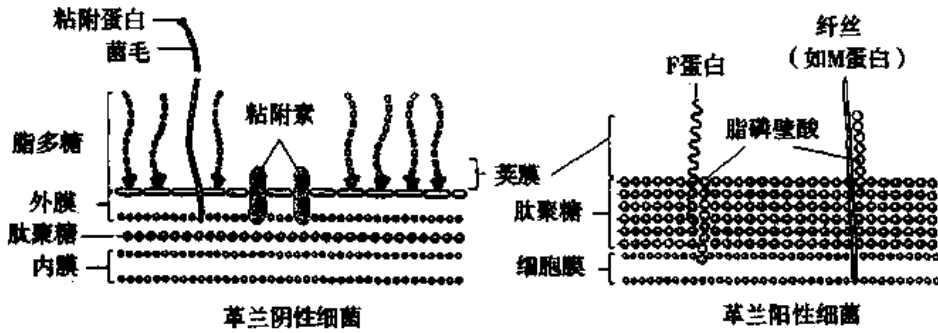


图 15-3 革兰阴性菌和革兰阳性菌与致病力有关的表面分子结构
(摘自 Robbins, 1999, 6th ed)

少见。感染上皮细胞的主要为志贺痢疾杆菌和肠侵入型大肠杆菌；感染巨噬细胞的主要为分支杆菌属中的结核杆菌和麻风杆菌；既感染上皮细胞又感染巨噬细胞的有伤寒沙门菌和李斯特菌。细胞内感染的细菌进入细胞内的机制为：①细菌进入巨噬细胞：通过巨噬细胞表面的受体识别结合在细菌表面的抗体或补体途径（参见第三章炎症）。许多细菌，如分支杆菌在机体免疫缺陷时可以在细胞内繁殖（如瘤型麻风）；②细菌进入上皮细胞：取决于细菌表面与上皮细胞表面受体的反应，继而刺激宿主的信号通路和细胞骨架的重组。许多细菌是与整合素结合而进入细胞的。例如军团菌和结核杆菌与补体 C3b 的受体 CR3 结合。

3. 细菌毒素 细菌产生的毒素主要包括内毒素和外毒素：①内毒素(endotoxin)是革兰阴性菌细胞壁外层结构中的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)组分。内毒素由抗原特异性多糖链(即“O”抗原)、核心多糖链和脂质 A(lipid A)三部分组成，其中脂质 A 是内毒素的主要毒性成分。LPS 的生物活性复杂，可引起机体发热、白细胞增多、巨噬细胞激活和 B 细胞分裂增殖，以及促进细胞释放细胞因子，如 TNF、IL-2 等，并可由经典途径激活补体。大量内毒素进入血液循环时可导致休克和 DIC；②外毒素(exotoxin)主要由革兰阳性细菌产生并释放，主要分为神经毒素、细胞毒素和肠毒素三类。各类毒素均由 A 和 B 两个亚单位组成，A 亚单位起酶的作用，一旦进入细胞内就起毒性作用，但缺乏结合及进入细胞的能力；B 亚单位起结合作用，对宿主易感组织的细胞膜受体有选择亲和作用，但无毒性。各亚单位单独对宿主无致病作

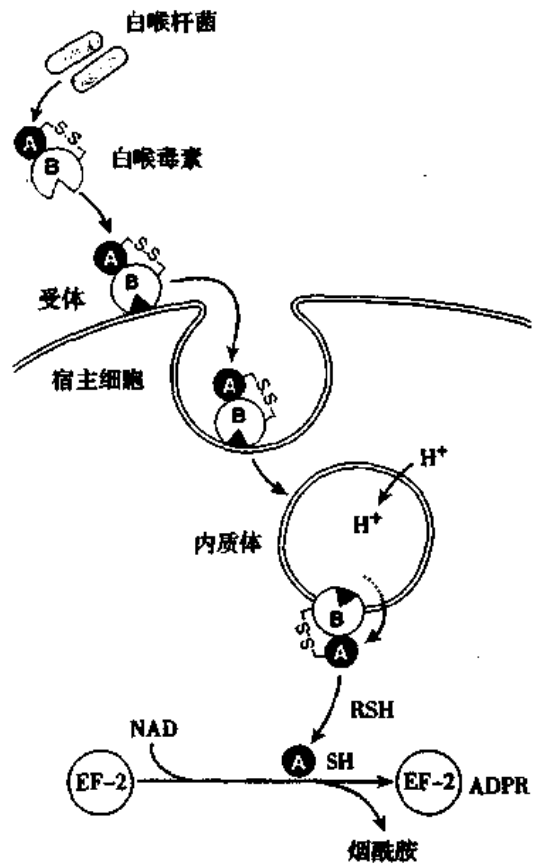


图 15-4 白喉毒素抑制宿主细胞蛋白合成的机制
(摘自 Robbins, 1999, 6th ed)

用,因而毒素结构的完整性是致病的必要条件。如白喉毒素是由 A 亚单位以其分子的氨基末端与 B 亚单位通过二硫键相连接,B 亚单位则通过其分子的羧基末端与宿主细胞表面受体结合得以进入细胞(图 15-4)。在细胞内白喉毒素释放出具有酶活性的 A 亚单位,催化 NAD⁺ 上腺苷二磷酸核糖(ADPR)部分与细胞内延伸因子-2(elongation factor 2,EF-2)相结合,使 EF-2 失活,从而抑制宿主细胞蛋白质的合成。

(三) 宿主抗感染的免疫反应

人体有完整的免疫系统。当病原体侵入机体后首先遇到的是非特异性免疫功能的抵抗,一般经过一段时间(约 7~10 天)产生特异性免疫,清除入侵的微生物,疾病得以恢复(可参见《医学免疫学》的有关章节)。

病原微生物侵入机体后,宿主的免疫应答系统即积极反应。然而在特定条件下机体免疫反应亦可引起组织损害,造成病理性的免疫损伤,同时引起局部或全身的炎症反应。不同病原体引起病理改变的基本性质属于炎症范畴,因此传染病的局部和全身反应的变化规律和炎症的规律基本相同。随着病变的发展,临床上也出现潜伏期、前驱期、发病期和愈复期。

病变发展过程和病程及病原体的数量、毒力以及机体免疫功能和药物治疗有明显的关系。大多数传染病通过机体抵抗力增强和适当治疗可获痊愈,并获得一定程度的免疫力。如抵抗力差而又未得到及时有效的治疗,可转变为慢性或蔓延扩散,甚至导致死亡。

第二节 结 核 病

一、概 述

结核病(tuberculosis)是由结核杆菌引起的一种慢性肉芽肿性疾病。全身各器官均可发生,但以肺结核最常见。其典型病变为结核结节形成并伴有不同程度的干酪样坏死。

结核病曾经威胁整个世界,由于有效抗结核药物问世并发展了化学疗法后,由结核病引起的死亡一直呈下降趋势。然而 20 世纪 80 年代以来,由于艾滋病的流行和耐药菌株的出现,其发病率又趋上升。世界人口的 1/3 感染结核菌,每年新发病 900 万人,300 万人死于结核病,该病已成为单一病原菌疾病造成死亡人数最多的传染病。结核病是发展中国家的重要传染病之一,以南亚和东南亚最受影响,欧美发达国家一度接近绝迹,近年来也死灰复燃。我国 2000 年流行病学调查表明,受结核菌感染的人数超过 4 亿,肺结核病患者达 200 万,居世界第二位,仅次于印度。1993 年 WHO 宣布“全球结核病紧急状态”,1998 年又重申遏制结核病的行动刻不容缓。对结核病的控制已成为全球性最紧迫的公共卫生问题。

病因和传播途径

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*),简称结核杆菌(tubercle bacillus),属分枝杆菌属。该菌是一类细长弯曲的,革兰阳性的专性需氧杆菌,有荚膜、无鞭毛、无芽胞、无菌丝、无运动力。其细胞壁中含大量分枝菌酸(mycolic acid),具有抗酸性,用抗酸染色法(Ziehl-Neelson)使细菌呈红色。结核杆菌中对人体致病的主要为人型和牛型。人型结核杆

菌感染的发病率最高,牛型次之。

结核病主要经呼吸道传染。肺结核(主要是空洞型肺结核)病人在谈话、咳嗽和喷嚏时,从呼吸道排出大量含菌的微滴,每个微滴可有1~20个细菌,带菌微滴直径小于 $5\mu\text{m}$ 即可被吸入到达肺泡而造成感染。少数可因食入带菌的食物(包括含菌牛奶)经消化道传染。偶尔细菌亦可经皮肤伤口感染。

发病机制

1. 结核杆菌的致病物质 结核杆菌是在细胞内生长的细菌。结核杆菌既不产生内、外毒素,也无侵袭性酶类。结核杆菌的致病性与其逃脱被巨噬细胞杀伤的能力以及诱发机体产生迟发型超敏反应有关,这主要是由菌体和细胞壁内某些成分所决定。这些成分主要有:①脂质(lipid):其中的糖脂更为重要。索状因子(cord factor)是糖脂的衍生物,能使病菌在培养基生长时呈蜿蜒索状排列。具有索状因子的菌株具有毒性。它能破坏线粒体膜,影响细胞呼吸和抑制白细胞游走。给动物注入提纯的索状因子可诱发结核结节形成。蜡质D(wax D)是另一种糖脂,将其与菌体蛋白一起注入动物体内,能引起强烈的超敏反应,造成机体的损伤。此外,脂质还能使炎灶中的巨噬细胞转变为上皮样细胞而形成结核结节,并可保护病菌不易被巨噬细胞消化;②脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan):是一种主要的杂多糖,结构上类似于内毒素,它可抑制被 $\text{IFN-}\gamma$ 激活的巨噬细胞的活性,并促进巨噬细胞分泌 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-10 。前者可引起机体发热、消瘦、体重下降和组织坏死;后者可抑制由病菌激发的T细胞增生而抑制细胞免疫;③补体(complement):结合在结核杆菌表面的被活化的补体可起调理素化作用,促进巨噬细胞通过补体受体 CR3 对结核菌进行摄入,但不能激发呼吸爆发(respiratory burst)而杀死病菌;④热休克蛋白(heat-shock protein):是一种有高免疫源性的蛋白质,分子量为 65KD 。类似于人热休克蛋白,可激发机体发生自身免疫反应;⑤结核菌素蛋白:有抗原性,和蜡质D结合后能引起机体发生超敏反应;⑥荚膜:能与巨噬细胞表面的补体受体 CR3 结合,有助于结核杆菌为巨噬细胞识别和吞入。

2. 初次感染引起的细胞免疫和超敏反应 由结核杆菌引起的细胞免疫和IV型超敏反应是导致组织破坏和机体抵抗细菌,并进行修复的基础。在初次接触结核杆菌时,产生非特异性炎症,类似于其它细菌感染。侵入的结核杆菌由巨噬细胞(如肺泡巨噬细胞)吞噬,此时未致敏的巨噬细胞不能杀死细菌,但可将结核杆菌的抗原传递给周围的T细胞。细菌在巨噬细胞内繁殖,导致巨噬细胞死亡溶解,并感染其它巨噬细胞。3~6周后,机体的细胞免疫开始发挥作用,结核杆菌致敏的T细胞以三种方式与携带结核杆菌的巨噬细胞反应:① CD4^+ 辅助T细胞分泌 $\text{IFN-}\gamma$,后者可激活巨噬细胞通过呼吸爆发以 NO 、 NO_2 和 HNO_3 杀灭巨噬细胞内的细菌,此时在形态学上巨噬细胞演变为上皮样细胞,并融合为Langhans多核巨细胞,形成上皮样细胞肉芽肿;② CD8^+ 抑制T细胞通过不依赖Fas,而依赖颗粒(granule)的反应溶解被感染的巨噬细胞,杀死细菌;③ $\text{CD4}^- \text{CD8}^-$ T细胞(主要为 $\gamma\delta$ -T细胞)通过Fas依赖机制溶解巨噬细胞,但不能杀死结核杆菌,巨噬细胞的溶解,加之结核杆菌细胞壁含有大量磷脂可以抑制蛋白水解酶的作用,导致肉芽肿中心的干酪样坏死灶的形成(迟发性超敏反应)。结核杆菌对于巨噬细胞的直接毒性可能是造成干酪样坏死的原因。在细胞外的酸性和缺氧的环境中,结核杆菌不能繁殖,因此结核杆菌的感染通过干酪样坏死而被控制。

T 细胞释放出各种细胞因子,如巨噬细胞趋化因子(MCF)、游走抑制因子(MIF)和激活因子(MAF)。这些因子可使巨噬细胞向结核菌游走并集聚在该处不再移动,从而把病菌限制在局部不致扩散。同时激活巨噬细胞,使其体积增大、伪足形成活跃,溶酶体含量增加,细胞内 pH 下降等。这些改变有助于巨噬细胞在局部吞噬及水解、消化和杀灭细菌的能力增强。此外,激活后的 T 细胞还可释放其他细胞因子加强这一免疫反应,如结核杆菌生长抑制因子(mycobacterial growth inhibitory factor, Myco IF)能通过巨噬细胞特异性地抑制细胞内病菌的繁殖而获得免疫。

结核病的发生和发展主要取决于感染的细菌数量及其毒力的大小和机体的反应性(免疫反应和超敏反应)。后者在结核病的发病学上起着特别重要的作用,巨噬细胞被结核杆菌致敏和激活后的演变见图 15-5。

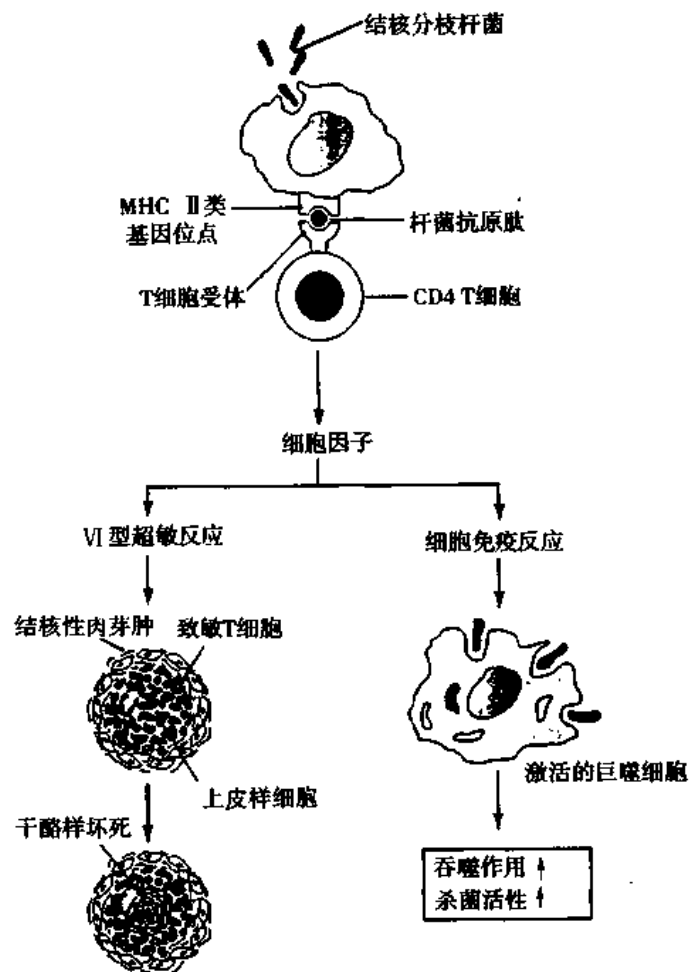


图 15-5 巨噬细胞被结核杆菌致敏和激活后的演变
(采自 Robbins, 1999, 6th ed)

结核病的免疫反应和超敏反应常同时发生并相伴出现,贯穿在结核病的过程中。近来研究表明,结核菌诱导机体产生免疫反应与超敏反应的物质不同,如结核菌素蛋白与蜡质 D 同时注入动物体内,可引起超敏反应,而不产生免疫反应;若用结核杆菌核糖体 RNA (rRNA) 注入,则使动物产生免疫力,但不引发超敏反应。这可能是由于不同抗原成分激

活不同的 T 细胞产生两种不同的细胞因子,即前者为 MIF,后者为 Myco IF,对巨噬细胞产生不同的作用所致。在结核病感染过程中,完整的结核菌可刺激两种细胞因子同时产生,因此通过测定机体对病菌有无超敏反应即可判定对之有无免疫力。机体对病菌产生特异性细胞免疫一般需 30~50 天时间。这种特异的细胞免疫在临床上表现为皮肤结核菌素实验(tuberculin reaction)阳性。

此外,多种抗结核药物和机体免疫功能的影响等因素可致结核菌呈现多种变异类型,其中 L 型变异菌株最具有重要性。L 型菌缺乏细胞壁,丧失菌体某些特异性成分,因而失去激活机体免疫反应的能力,使细菌不易被吞噬细胞识别,得以在机体内潜伏。L 型菌亦难以激活巨噬细胞转化为上皮样细胞和 Langhans 巨细胞,而不能形成典型结核结节,导致病变的多样性。AIDS 患者合并结核菌感染所致的无反应性结核病变多与 L 型变异菌株的感染有关。

基本病理变化

由于机体的反应性、菌量和毒力以及病变组织特性的不同,可呈现三种不同的病变类型。

1. 以渗出为主的病变 出现在炎症的早期或机体免疫力低下,菌量多、毒力强或超敏反应较强时。病变主要表现为浆液性或浆液纤维素性炎。早期病灶内有嗜中性粒细胞浸润,但很快被巨噬细胞所取代。在渗出液和巨噬细胞内可查见病菌。此型变化好发于肺、浆膜、滑膜和脑膜等处。渗出物可完全被吸收不留痕迹,或转变为以增生为主或以坏死为主的病变。

2. 以增生为主的病变 发生在菌量较少,毒力较低或机体免疫反应较强时。形成具有诊断价值的结核结节(tubercle),又称结核性肉芽肿(tuberculous granuloma)。

结核结节是在细胞免疫的基础上形成的,由上皮样细胞(epithelioid cell)、Langhans 巨细胞(Langhans giant cell)以及外周局部集聚的淋巴细胞和少量反应性增生的纤维母细胞构成。当有较强的超敏反应发生时,典型的结核结节中央可出现干酪样坏死(彩图 15-1)。上皮样细胞是从吞噬有病菌的巨噬细胞体积增大逐渐转变而来。其转化机制目前尚不清楚,可能有两条路径:一是构成菌体胞壁最内层的二肽氨基糖 MPD(N-乙酰氨基糖-L-丙氨酸-D-异谷酰氨酸),当同时给予油剂时,可有增强上皮样细胞形成的能力;二是动物实验发现致敏淋巴细胞受抗原刺激可释放具有促上皮样细胞形成能力的因子。上皮样细胞呈梭形或多角形,胞浆丰富,染淡伊红色,境界不清,细胞间常以胞浆突起互相连缀。核呈圆或卵圆形,染色质甚少,甚至可呈空泡状,核内可有 1~2 个核仁。该细胞虽有吞噬能力,但缺乏溶菌酶颗粒。上皮样细胞虽吞噬能力降低但可能通过分泌一些化学物质杀伤其周围的病菌,并可在宿主健康组织与细菌之间构成一条隔离带而有利于吞噬和杀灭病菌。Langhans 巨细胞是由多数上皮样细胞互相融合或一个细胞核分裂而胞浆不分裂形成。其为一种多核巨细胞,细胞大,直径可达 300 μ m,胞浆丰富,染淡伊红色,胞浆突起常和上皮样细胞的胞浆突起相连接;核与上皮样细胞核相似,核数由十几个到几十个不等,有超过百个者。核排列在胞浆周围呈花环状、马蹄形或密集在胞体一端。

单个结核结节小,直径约 0.1mm,肉眼和 X 线片不易看见。三、四个结核结节融合成较大结节才能见到。这种融合结节境界分明,约粟粒大小,灰白色半透明状,有干酪样坏

死时略呈微黄色,可微隆起于器官表面。

3. 以坏死为主的病变 在菌量多、毒力强,机体抵抗力低或超敏反应强烈时,上述以渗出为主或以增生为主的病变均可继发干酪样坏死。

结核坏死灶由于含脂质较多(脂质来自破坏的结核杆菌和脂肪变性的单核细胞),病变呈淡黄色、均匀细腻,质地较实,状似奶酪,故称干酪样坏死(caseous necrosis)。镜下为红染无结构的颗粒状物。干酪样坏死对结核病的病理诊断具有一定的意义。干酪样坏死物中大都含有一定量的病菌。坏死灶内含有大量抑制酶活性的物质,故坏死物可长期保存而不发生自溶、排出,也不易被吸收。但有时可因嗜中性粒细胞及巨噬细胞释放大量的溶酶体,使干酪样坏死物发生软化和液化,形成半流体物质。随着液化,病菌大量繁殖,更进一步促进液化的发生。液化虽有利于干酪样坏死物的排出,但重要的是可成为病菌在体内蔓延扩散的有利条件,是结核病恶化进展的原因。

结核病的基本病变与机体免疫状态之间的关系见表 15-1。以上三种病变往往同时存在而以某一种改变为主,而且还可以互相转化。例如渗出性病变可因适当治疗或机体免疫力增强而转化为增生性病变;反之,在机体免疫力下降或处于较强的超敏反应状态时,原来的增生性病变则可转变为渗出性、坏死性病变,或原来的渗出性病变转化为坏死性病变。因此在同一器官或不同器官中的结核病变是复杂多变的。

表 15-1 结核病基本病变与机体免疫状态的关系

病 变	机体状态		结核杆菌		病理特征
	免疫力	超敏反应	菌量	毒力	
渗出为主	低	较强	多	强	浆液性或浆液纤维索性炎
增生为主	较强	较弱	少	较低	结核结节
坏死为主	低	强	多	强	干酪样坏死

基本病理变化的转化规律

结核病的发展和结局取决于机体抵抗力和结核杆菌致病力之间的矛盾关系。在机体抵抗力增强时,病菌可逐渐被抑制、杀灭,病变转向愈合;反之,则转向恶化。以下以肺结核为例,简要介绍结核病基本病变的转化规律(图 15-6)。

1. 转向愈合

(1)吸收消散:为渗出性病变的主要愈合方式。渗出物逐渐通过淋巴道吸收,病灶缩小或完全吸收消散。X线可见渗出性病变边缘模糊、密度不均、呈云絮状阴影逐渐缩小或被分割成小片,以至完全消失,临床称为吸收好转期。较小的干酪样坏死灶或增生性病灶如经积极治疗也可被吸收。

(2)纤维化、纤维包裹及钙化:增生性病变转向愈合时,其中的上皮样细胞逐渐萎缩,并为纤维母细胞所取代,同时结核结节周围增生的纤维母细胞长入,使结节纤维化而愈合。未被完全吸收的渗出性病变也可被机化而发生纤维化。小的干酪样坏死灶(1-2cm)可被机化而发生纤维化,较大者难以完全纤维化,则由其周围的纤维组织增生将干酪样坏死物质包裹,继而坏死物逐渐干燥浓缩,并有钙盐沉着而发生钙化。

病灶纤维化后,一般已无细菌存活,称为完全痊愈。在纤维包裹及钙化的干酪样坏死

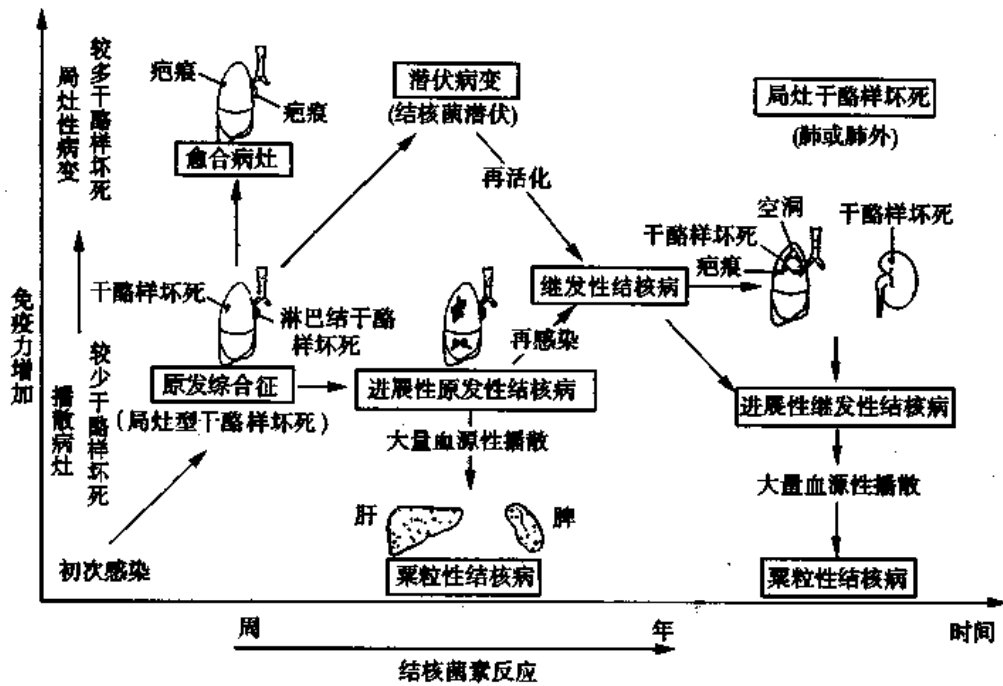


图 15-6 结核病播散示意图

灶中仍可有少量细菌存活,病变处于相对静止状态,既临床痊愈,当机体抵抗力下降时,病变可复燃进展。X线可见纤维化病灶呈边缘清楚、密度较高的条索状阴影,钙化灶则呈密度甚高、边缘清晰的阴影。临床上称为硬结钙化期。

2. 转向恶化

(1) 浸润进展:疾病恶化时,在病灶周围出现渗出性病变(病灶周围炎),其范围不断扩大,并继而发生干酪样坏死,坏死区又随渗出性病变的扩延而增大。X线检查,在原病灶周围出现云絮状阴影,边缘模糊。临床上称为浸润进展期。

(2) 溶解播散:干酪样坏死物溶解液化后,可经体内的自然管道(如支气管、输尿管等)排出,致局部形成空洞。空洞内液化的坏死物中含有大量结核菌,可通过自然管道播散到其他部位,形成新的病灶。如肺结核性空洞通过支气管播散可在同侧或对侧肺内形成多数新的以渗出、坏死为主的结核病灶。X线可见病灶阴影密度深浅不一,出现透亮区及大小不等的新的播散病灶阴影。临床上称为溶解播散期。此外,病菌还可循淋巴道蔓延到淋巴结,经血道播散至全身,引起血源性结核病,在各器官内形成多数结核病灶。

二、肺结核病

结核杆菌的感染途径主要是呼吸道,因此结核病中最常见的是肺结核病(pulmonary tuberculosis)。肺结核病可因初次感染和再次感染病菌时机体反应性的不同,而致肺部病变的发生发展各有不同的特点,从而可分为原发性和继发性肺结核病两大类。

(一) 原发性肺结核病

机体第一次感染结核杆菌所引起的肺结核病称为原发性肺结核病(primary pulmonary tuberculosis)。多发生于儿童,故又称儿童型肺结核病。也可偶见于未感染过结

核菌的青少年或成人。免疫功能严重受抑制的成年人由于丧失对病菌的免疫力,可多次发生原发性肺结核病。

病变特点

结核杆菌被吸入肺泡后,最先引起的病变称为原发灶。原发灶以右肺多见,通常只有一个。常位于通气较好的上叶下部或下叶上部靠近胸膜处,形成直径1~1.5cm的灰黄色圆形炎性病灶,病灶中央多呈现干酪样坏死。因初次感染结核菌,机体缺乏特殊免疫力,原发灶的细菌游离或被巨噬细胞吞噬,很快侵入淋巴管,循淋巴液引流到所属肺门淋巴结,引起相应结核性淋巴管炎和淋巴结炎。表现为淋巴结肿大和干酪样坏死。肺的原发灶、淋巴管炎和肺门淋巴结结核三者合称为原发综合征(primary complex),又称 Ghon 综合征(Ghon complex)(图 15-7)。X线可见肺的原发灶和肺门淋巴结阴影,并由淋巴管炎的较模糊的条索状阴影相连,形成哑铃状阴影。



图 15-7 肺结核病原发综合征
右侧肺胸膜下白色病灶为原发灶,肺门部
圆形白色病灶为干酪样变的淋巴结

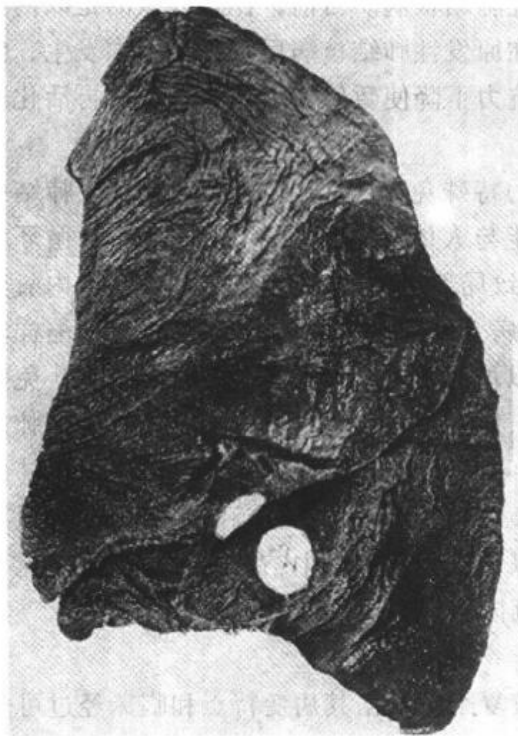


图 15-8 肺内钙化的肺结核原发灶

原发性肺结核病的临床症状和体征多不明显,患儿多在不知不觉中度过,仅结核菌素试验为阳性。少数病变较重者,可出现倦怠、食欲减退、潮热和盗汗等中毒症状,但很少有咳嗽、咯血等呼吸道症状。

原发综合征形成后,虽然在最初几周内,有病菌通过血道或淋巴道播散到全身其他器官,但随着细胞免疫的建立,绝大多数(95%左右)患者病变不再发展而自然痊愈。小的病灶可完全吸收或纤维化,较大的病灶则发生纤维包裹和钙化(图 15-8)。有时肺内原发灶虽已愈合,而肺门淋巴结病变继续发展,形成支气管淋巴结结核,经适当治疗后这些病灶仍可包裹和钙化而痊愈。

播散

少数营养不良或同时患有其他传染病(如流感、麻疹、百日咳、白喉等)的患儿,机体抵抗力下降,病变恶化,肺内原发灶及肺门淋巴结

病变继续扩大,并通过支气管、淋巴道和血道播散。

1. 支气管播散 肺原发灶的干酪样坏死范围扩大,侵及相连的支气管,液化的坏死物质通过支气管排出后形成空洞。含菌的液化坏死物还可沿支气管播散,引起邻近或远隔的肺组织发生小叶性干酪样肺炎。肺门淋巴结干酪样坏死亦可蚀破支气管而发生播散。但原发性肺结核病形成空洞和支气管播散者较少见,可能与儿童支气管未充分发育而易受外部病变压迫以及管径较小易发生阻塞有关。

2. 淋巴道播散 肺门淋巴结病变恶化进展时,细菌可经引流淋巴管蔓延至气管分叉处、气管旁、纵隔及锁骨上下淋巴结引起病变。如果引流淋巴管因结核病变发生阻塞,病菌可逆流到腋下、腹股沟、腹膜后及肠系膜淋巴结,颈淋巴结也可受累,引起广泛的淋巴结结核。病变淋巴结肿大,出现干酪样坏死,并可互相粘连形成肿块。

3. 血道播散 病菌侵入血流可引起血道播散。若进入血流的菌量较少而机体的免疫力很强,则往往不发生明显病变。如有大量细菌侵入血流,机体免疫力较弱时,则可引起血源性结核病。这种改变也可见于继发性肺结核病。

(二) 继发性肺结核病

继发性肺结核病(secondary pulmonary tuberculosis)是指再次感染结核杆菌所引起的肺结核病,多见于成人,故又称成人型肺结核病。

发生机制

病变常开始于肺尖,称再感染灶。其形成机制有以下两种学说:①外源性再感染学说,认为结核菌是由外界再次侵入机体所致,与原发性肺结核病无关;②内源性再感染学说,认为再感染灶大多数是由原发性肺结核病血源性播散时在肺尖部形成的病灶,在机体免疫力下降时,潜伏的病灶可发展为继发性肺结核病。目前,比较公认的是以内源性再感染学说为主。所以,继发性肺结核病可在原发性肺结核病后很短时间内发生,但大多在初次感染后十年或几十年后由于机体抵抗力下降使暂停活动的原发病灶再活化而形成。

继发性肺结核病患者因对结核菌已有一定的特殊免疫力,故其病变与原发性肺结核病有以下不同特点:①病变多始于肺尖部,这可能与人体直立时该部动脉压低、血循环较差,随血流带去的巨噬细胞较少,且通气不畅,以致局部组织抵抗力较低,加之肺泡内氧分压高,病菌易在该处繁殖有关;②由于超敏反应,病变发生迅速而且剧烈,易发生干酪样坏死;同时由于免疫反应较强,在坏死灶周围每有以增生为主的病变,形成结核结节。免疫反应不仅可使病变局限化,还可抑制病菌的繁殖,防止其沿淋巴道和血道播散,因此肺门淋巴结一般无明显病变,由血源性播散引起的全身粟粒性结核病亦极少见。病变在肺内蔓延主要通过支气管播散;③病程较长,病变复杂,随着机体免疫反应和超敏反应的消长,临床经过常呈波浪状起伏,时好时坏,病变有时以增生性变化为主,有时则以渗出、坏死变化为主,常新旧病变交杂存在。原发性和继发性肺结核病的比较见表 15-2。

病理变化和临床类型

继发性肺结核病理变化和临床表现都比较复杂。根据其病变特点和临床经过可分为以下几种主要类型。

1. 局灶型肺结核(focal pulmonary tuberculosis) 是继发性肺结核病的早期病变,属无活动性肺结核病。病变多位于肺尖下2~4cm处,右肺较多,单个或多个结节状病灶,

表 15-2 原发性和继发性肺结核病比较

	原发性肺结核病	继发性肺结核病
结核杆菌感染	初染	再染
发病人群	儿童	成人
特异性免疫力和过敏性	先无,病程中发生	有
病理特征	原发综合征	病变多样,新旧病灶并存,较局限
起始病灶	上叶下部下叶上部近肺膜处	肺尖部
病变性质	以渗出和坏死为主	以肉芽肿形成和坏死为主
播散方式	多为淋巴道或血道	多为支气管,趋于肺内演变
病程	短,大多自愈	长,波动性,需治疗

境界清楚,一般约0.5~1cm大小。病变多以增生为主,中央为干酪样坏死,周围有纤维组织包裹。临床上病人常无明显自觉症状,多在体检时发现。X线显示肺尖部有单个或多个境界清楚的阴影。如患者免疫力较强,病灶常发生纤维化、钙化而痊愈。如免疫力降低时,可发展为浸润型肺结核。

2. 浸润型肺结核(infiltrative pulmonary tuberculosis) 是最常见的类型,属活动性肺结核病。多由局灶型肺结核发展而来。病变常位于肺尖部或锁骨下肺组织,故又称锁骨下浸润。病变以渗出为主,中央有干酪样坏死,周围有病灶周围炎包绕。临床上病人常有低热、盗汗、疲乏无力、食欲不振、咳嗽和咯血等症状,痰中可检出病菌。X线,锁骨下可见边缘模糊的云絮状阴影。

如及早发现,合理治疗,渗出性病变可完全或部分吸收(吸收好转期);或通过纤维化、包裹、钙化而痊愈(硬结钙化期)。如病人免疫力低或未经及时治疗,渗出性病变和干酪样坏死区不断扩大(浸润进展期)。坏死物液化后经支气管排出,局部形成急性空洞,洞壁薄、坏死层中有大量病菌;液化坏死物经支气管播散,可引起干酪样肺炎(溶解播散期)。如靠近肺膜的空洞可穿破肺膜,造成自发性气胸;大量液化坏死物质进入胸腔,可发生结核性脓气胸。急性空洞一般易愈合,经适当治疗后,洞壁肉芽组织增生使洞腔逐渐缩小、闭合,最后形成瘢痕而治愈;也可通过空洞塌陷,形成条索状瘢痕而愈合;如急性空洞经久不愈,则可发展为慢性纤维空洞型肺结核。

3. 慢性纤维空洞型肺结核(chronic fibro-cavitative pulmonary tuberculosis) 为成人慢性肺结核的常见类型,亦是继发性肺结核病发展的晚期类型。多在浸润型肺结核形成急性空洞的基础上发展而来。其病变有以

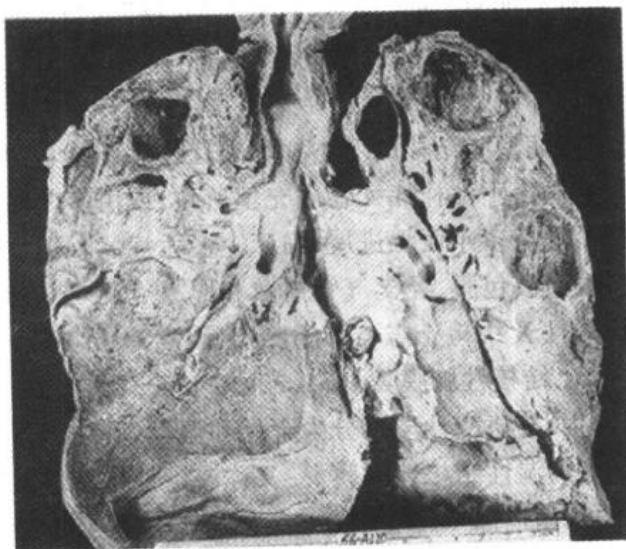


图 15-9 慢性纤维空洞型肺结核病(冠状切面)
右上叶、左上叶上部和左下叶上部都有厚壁空洞形成;肺门淋巴结无结核病变

下特点:①肺内有一个或多个厚壁空洞形成。空洞多位于肺上叶,大小不一,不规则,洞壁厚可达1cm以上,常内悬有血栓形成并已机化闭塞的血管(图15-9)。镜下,洞壁分三层:内层为干酪样坏死物,其中含有大量病菌;中层为结核性肉芽组织;外层为纤维结缔组织;②同侧和对侧肺组织,特别是肺下叶可见由支气管播散引起的很多新旧不一、大小不等、病变类型不同的病灶,部位愈下病变愈新鲜;③后期肺组织严重破坏,广泛纤维化,最终肺体积缩小、变形、变硬,肺膜广泛增厚并与胸壁粘连,严重影响肺功能,演变为硬化型肺结核(cirrhotic pulmonary tuberculosis)。

临床上,病程常历时多年、时好时坏。症状的有无与病变的好转或恶化相关。一般表现为发热、盗汗等结核中毒症状,还有咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难或气短等症状。X线,可见一侧或两侧上、中肺野有一个或多个厚壁空洞互相重叠呈蜂窝状,多伴有支气管播散病灶及肺组织广泛纤维化和明显的胸膜增厚。由于空洞与支气管相通,成为结核病的重要传染源,故此型又有开放性肺结核(open pulmonary tuberculosis)之称。如空洞壁的干酪样坏死侵蚀较大血管,可引起大咯血,严重者可因吸入大量血液而窒息死亡。如空洞穿破胸膜可引起气胸或脓气胸。经常排出含菌痰液可引起喉结核。咽下含菌痰液可引起肠结核。肺广泛纤维化可导致肺动脉高压,引起肺源性心脏病。

较小的空洞经过适当治疗可机化发生瘢痕愈合;较大的空洞因内壁坏死组织脱落,肉芽组织逐渐变成纤维瘢痕组织,并由支气管上皮覆盖,称为开放性愈合(open-healing)。

4. 干酪样肺炎(caseous pneumonia) 发生于机体免疫力低并对结核杆菌超敏反应过高的患者,可由浸润型肺结核恶化进展而来,或由急、慢性空洞内的细菌经支气管播散所致。按病变范围大小的不同可分为小叶性和大叶性干酪样肺炎。后者可累及一个肺叶或几个肺叶。肉眼,肺叶肿大实变,切面黄色干酪样,坏死物液化排出后可有急性空洞形成(图15-10)。镜下,肺内广泛的干酪样坏死,周围肺泡腔内有大量浆液纤维素性渗出物,内含以巨噬细胞为主的炎细胞。抗酸染色可检见大量病菌。临床上起病急剧,病情危重,中毒症状明显,病死率高,故有“百日癆”或“奔马癆”之称。

5. 结核球 又称结核瘤(tuberculoma)。是指孤立的有纤维包裹的境界分明的球形干酪样坏死灶,直径约2~5cm(图15-11)。多为单个,也可多个,常位于肺上叶。结核球可由浸润型肺结核的干酪样坏死灶发生纤维包裹而形成;或因结核空洞引流支气管阻塞后,空洞由干酪样坏死物质充填所致;或由多个结核病灶融合而成。本型为相对静止的病变,可保持多年而无进展,临床上多无症状。但也可恶化进展,表现为干酪样坏死灶扩大、液化、溃破包膜、经支气管播散和形成空洞。结核球因有纤维包裹,抗癆药物不易发挥作用,并且X线检查需与肺癌鉴别,因此治疗多采取手术切除。

6. 结核性胸膜炎(tuberculous pleuritis) 在原发性和继发性肺结核病的各个时期均可发生,按病变性质可分为干性和湿性,其中以湿性者较常见。

(1)湿性结核性胸膜炎:又称渗出性结核性胸膜炎。多由肺原发灶或肺门淋巴结病灶中的病菌播散至胸膜引起,或为弥散在胸膜的结核菌体蛋白引起之过敏反应。多见于青少年。病变主要为浆液纤维素性炎。浆液渗出量多时可引起胸腔积液,也可为血性胸水,渗出液中常不易检见病菌。临床上,当积液量不多,附有纤维素之胸膜壁层和脏层在呼吸时发生摩擦,可听到摩擦音,患者有胸痛。胸腔积液明显时,叩诊呈浊音,听诊时语颤和呼

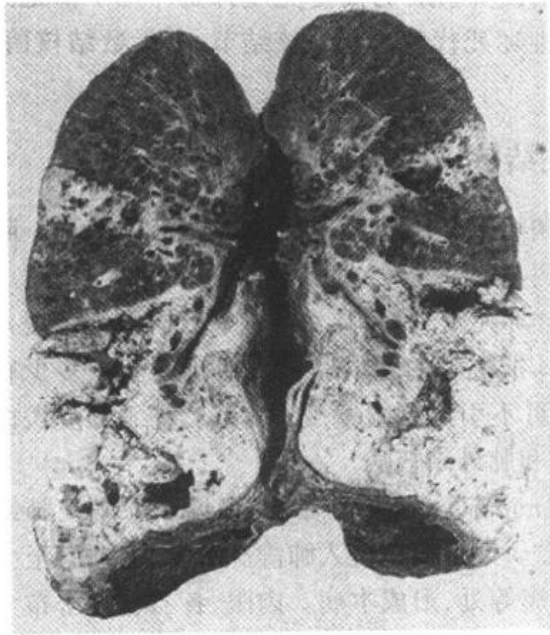


图 15-10 干酪样性肺炎
左肺下叶广泛性干酪化,肿大变实,
数处形成边缘参差不齐的急性空洞,
上叶亦被波及

吸音减弱,并有肺受压及纵隔移位等体征。经适当治疗后,渗出性病变可吸收。如渗出纤维素较多,则可机化而使胸膜增厚和粘连。

(2)干性结核性胸膜炎:又称增生性结核性胸膜炎。是由肺膜下结核病灶直接蔓延至胸膜所致。常发生于肺尖,多为局限性。病变以增生为主,很少有胸腔积液。一般可通过纤维化而痊愈,并常使局部胸膜增厚、粘连。

结核病是 AIDS 患者最常见的合并症。HIV 感染导致 $CD4^+$ 细胞急剧减少造成 T 细胞免疫缺陷,使机体对结核菌的抵抗力显著下降。如患者 $CD4^+$ 细胞数 $>200/ml$ 时,发生结核菌菌血症者占 4%;而 $CD4^+$ 细胞数下降至 $<100/ml$ 时,则菌血症可高达 49%。HIV 合并结核常为少见的鸟型结核杆菌,临床表现不典型,病变多位于下肺野,

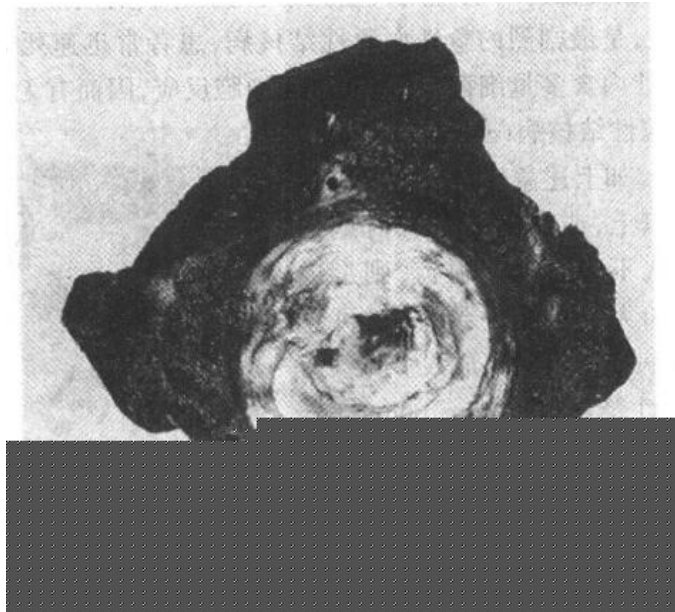


图 15-11 肺结核球
为纤维包裹境界分明略呈同心圆层状的干酪样坏死灶

且空洞少见,常伴有纵隔淋巴结结核。即使 HIV 感染之前曾有过结核菌的感染,其继发性结核病灶也常不位于肺尖部。AIDS 患者伴发结核病的病变可分为三个时期,主要取决于机体免疫抑制的程度。①早期:病人尚存较好的免疫力。病变有典型结核结节形成,病菌难以检见;②中期:为中度免疫抑制。病变不见典型结核结节,干酪样坏死区扩大,结

核菌大量繁殖。约70%病例可发生肺外结核病;③晚期:为高度免疫抑制。几乎都是粟粒性或播散性、无反应性结核病。化脓及凝固性坏死代替典型结核结节,有无数结核菌,但约90%的患者结核菌素试验为阴性反应。

三、血源性结核病

原发性和继发性肺结核病恶化进展时,细菌可通过血道播散引起血源性结核病。除肺结核病外,肺外结核病也可引起血源性结核病。

由于肺内原发病灶、再感染灶或肺门干酪样坏死灶,以及肺外结核病灶内的细菌侵入血流或经淋巴管由胸导管入血,病变程度与机体抵抗力的强弱和侵入血流的菌量多少有关。若进入血流的菌量少而机体免疫力强时,可不引起明显病变;如有大量细菌侵入血流,机体免疫力较弱时,则可引起粟粒性结核病和肺外结核病。

1. 急性全身粟粒性结核病(acute systemic miliary tuberculosis) 多见于原发性肺结核病恶化进展,也可见于其他类型结核病的播散。大量病菌侵入肺静脉分支,经左心至大循环,可播散到全身各器官如肺、肝、脾、肾和脑膜等处,形成本病。肉眼,各器官内密布大小一致、分布均匀、灰白带黄色、境界清楚、圆形的粟粒大小之结核结节。镜下,主要为增生性病变,也可出现渗出、坏死性病变。临床上,病情危重、凶险,有高热、衰竭、食欲不振、盗汗、烦躁不安等明显中毒症状,肝脾肿大,常有脑膜刺激征。如能及时治疗,预后仍属良好。少数病例可因结核性脑膜炎而死亡。

个别病例机体抵抗力极差时或应用大量激素、免疫抑制剂或细胞毒性药物后,可发生严重的结核性败血症,是最剧烈的急性血源性结核病,患者常迅速死亡。尸检时,各器官内见无数小坏死灶,灶内含多量细菌,灶周几乎无细胞反应,因而有无反应性结核病之称。

2. 慢性全身粟粒性结核病(chronic systemic miliary tuberculosis) 如上述急性期不能及时控制而病程迁延3周以上,或病菌在较长时期内每次以少量反复多次不规则进入血流,则形成本病。病变的性质和大小均不一致,同时可见增生、坏死及渗出性病变,病程长,成人多见。

3. 急性肺粟粒性结核病(acute pulmonary miliary tuberculosis) 又称血行播散型肺结核病,常是全身粟粒性结核病的一部分,有时仅局限于肺。由于肺门、纵隔、支气管旁淋巴结干酪样坏死破入附近的大静脉(如无名静脉、颈内静脉、上腔静脉),或因含菌的淋巴液由胸导管回流,经静脉入右心,沿肺动脉播散于两肺而引起本病。肉眼,两肺充血,重量增加,切面暗红,密布灰白或灰黄色粟粒大小的结节,微隆起于表面(图15-12)。临床上多起病急骤,有较严重的结核中毒症状。X线可见两肺散在分布、密度均

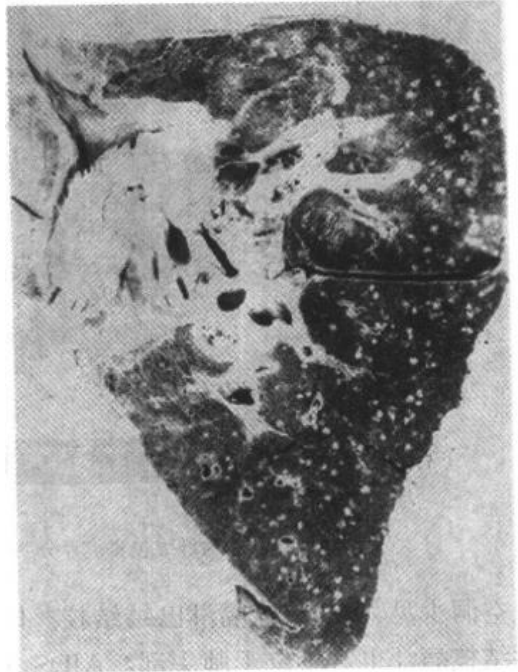


图15-12 肺粟粒性结核病
图中白色点状病灶为粟粒性结核灶

匀、粟粒大小的细点状阴影。

4. 慢性肺粟粒性结核病(chronic pulmonary miliary tuberculosis) 多见于成人。患者原发灶已痊愈,由肺外某器官的结核病灶内的细菌较长期、间歇性地入血而致病。病程较长,病变新旧不等、大小不一,小的如粟粒,大者直径可达数厘米以上。病变以增生性改变为主。

5. 肺外结核病(extrapulmonary tuberculosis) 又称肺外器官结核病,多由原发性肺结核病经血道播散所致。在原发综合征期间如有少量细菌经原发灶侵入血流,在肺外一些器官内可形成潜伏病灶,当机体抵抗力下降时乃恶化进展为肺外结核病。

四、肺外结核病

肺外结核病除淋巴结结核由淋巴道播散所致、消化道结核由咽下含菌的食物或痰液直接感染引起、皮肤结核可通过损伤的皮肤感染外,其他各器官的结核病多是原发性肺结核病经血道播散所形成的潜伏病灶进一步发展的结果。肺外器官均可发生结核病,但病变多数只限于一个器官内,常见有肠、腹膜、肾、生殖系、脑膜和骨关节等脏器,多呈慢性经过。

(一) 肠结核病

肠结核病(intestinal tuberculosis)可分为原发性和继发性。原发性者很少见,常发生于小儿,一般由饮用带有病菌的牛奶或乳制品而感染,可形成与原发性肺结核病时相似的肠原发综合征(肠的原发性结核性溃疡、结核性淋巴管炎和肠系膜淋巴结结核)。绝大多数肠结核是继发于活动性空洞型肺结核病,因反复吞咽下含菌的痰液所引起。

继发性肠结核病可发生于任何肠段,以回盲部最好发(约占85%)。这是因为该段淋巴组织最为丰富,病菌易于通过肠壁淋巴组织侵入肠壁;并且食物在此段停留时间较长,接触细菌的机会较多之缘故。依其病变特点的不同可分为两型。

1. 溃疡型 较多见。结核菌首先侵入肠壁淋巴组织,形成结核结节,逐渐结节融合并发生干酪样坏死,破溃后形成溃疡。由于细菌随肠壁环行淋巴管播散,因此典型肠结核性溃疡多呈环形,其长轴与肠管长轴垂直(图15-13)。溃疡边缘参差不齐,一般较浅,底部附有干酪样坏死物,其下为结核性肉芽组织。溃疡愈合后常由于瘢痕形成和纤维组织收缩引起肠腔狭窄而致肠梗阻症状。受累的肠浆膜面可见纤维素渗出物和多数灰白色结核结节,连接成串,这是结核性淋巴管炎所致。后期纤维化可致与邻近组织发生粘连。临床上可有腹痛、腹泻、营养障碍和结核中毒症状。由于溃疡底部血管多发生闭塞,一般很少发生肠出血和穿孔。

2. 增生型 较少见。病变特点为肠壁内大量结核性肉芽组织形成和纤维组织显著增生。肠壁高度肥厚、肠腔狭窄,粘膜面可有浅溃疡或息肉形成(图15-14)。临床上表现为慢性不完全低位肠梗阻。右下腹常可扪及包块,故需与肠癌鉴别。

(二) 结核性腹膜炎

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis)多见于青少年,大多数继发于溃疡型肠结核、肠系膜淋巴结结核或输卵管结核。由腹膜外结核灶经血道播散至腹膜者少见。根据病理特征可分为湿型和干型,但常以混合型多见。

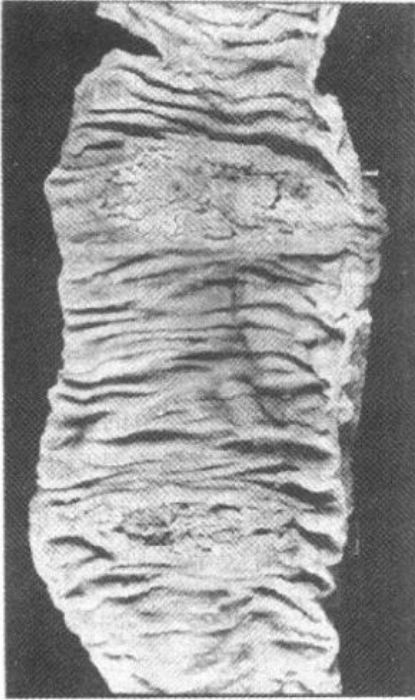


图 15-13 结核性肠溃疡
溃疡呈横带状(半环形),其长径
与肠的长轴垂直

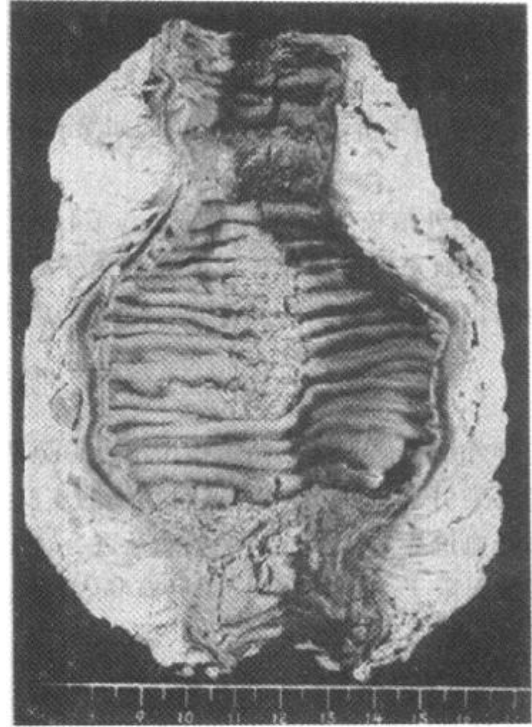


图 15-14 肠增生型结核
肠壁内有大量结核性肉芽组织和纤维
组织显著增生,使得肠壁高度肥厚
变硬,肠腔狭窄

1. 湿型 主要表现为腹膜上密布无数结核结节(图 15-15)和腹腔内有大量腹水,多呈草黄色,也可为血性,因含纤维蛋白少,一般无腹膜粘连现象。临床上常有腹痛、腹胀、腹泻和结核中毒症状。

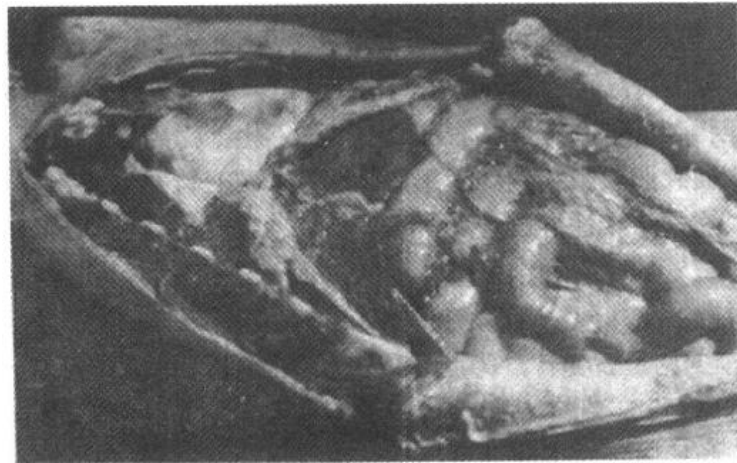


图 15-15 结核性腹膜炎
腹膜上满布无数结核结节

2. 干型 特点为腹膜上除见结核结节外尚有大量纤维素性渗出物,机化后引起腹腔器官,特别是肠管间、大网膜、肠系膜广泛紧密粘连。有时粘连处结核性肉芽组织发生干

酪样坏死,在肠管之间或向腹外溃破形成瘻管。临床上因广泛肠粘连而出现慢性肠梗阻症状;腹上部可触及一横行块状物,为收缩粘连的大网膜;因腹膜增厚触诊时有柔韧感或橡皮样抗力。

(三) 结核性脑膜炎

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis)多见于儿童。主要由结核菌经血道播散所致。在儿童往往是肺原发综合征血行播散的结果,故常为全身粟粒性结核病的一部分。在成人除肺结核病外,骨关节结核和泌尿生殖系统结核常是血源播散的根源。部分病例也可由于脑实质内的结核球液化溃破,大量病菌进入蛛网膜下腔引起。

病变以脑底最明显。在脑桥、脚间池、视神经交叉及大脑外侧裂等处之蛛网膜下腔内,有多量灰黄色混浊的胶冻样渗出物积聚(图 15-16)。脑室脉络丛及室管膜有时也可有灰白色结核结节形成。镜下,蛛网膜下腔内炎性渗出物主要由浆液、纤维素、巨噬细胞和淋巴细胞组成,常有干酪样坏死,偶见典型的结核结节形成。病变严重者可累及脑皮质而引起脑膜脑炎。病程较长者可发生闭塞性血管内膜炎,引起多发性脑软化,可出现偏瘫。部分未经适当治疗而致病程迁延者,因蛛网膜下腔内渗出物机化而发生蛛网膜粘连,可使第四脑室正中孔与外侧孔堵塞,引起脑积水,出现颅内压增高的症状和体征,如头痛、呕吐、眼底视乳头水肿和不同程度意识障碍,甚至脑疝形成等。

(四) 泌尿生殖系统结核病

1. 肾结核病(tuberculosis of the kidney) 多由原发性肺结核血行播散所致,最常见

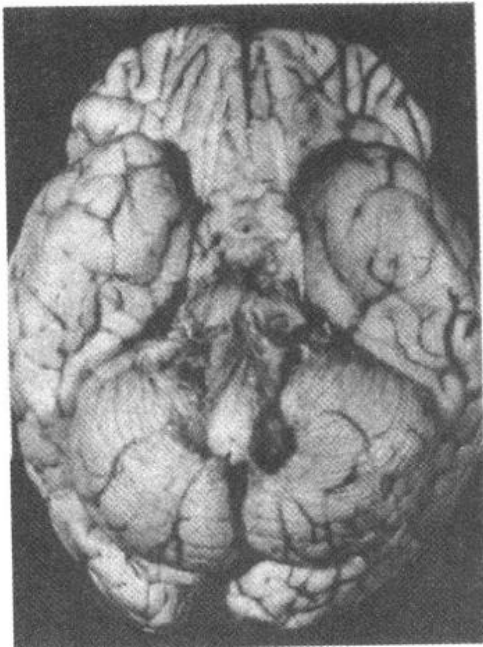


图 15-16 结核性脑膜炎
脑底部脑膜增厚,有散在
的结核结节

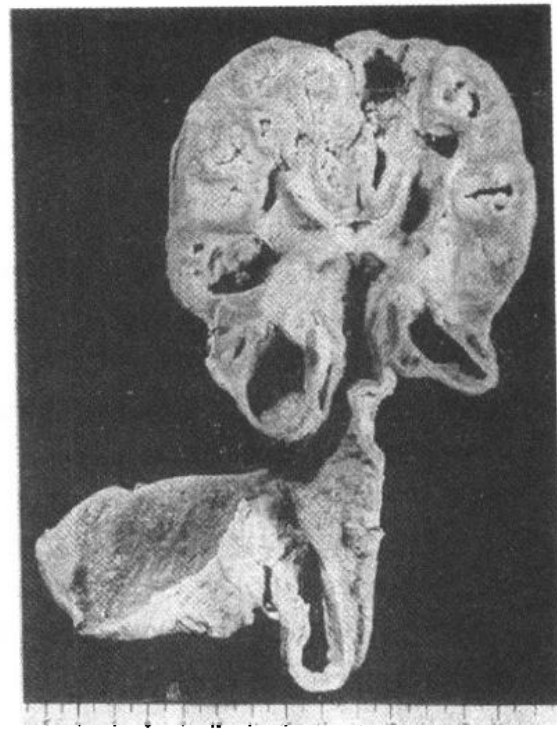


图 15-17 肾结核及输尿管结核
肾实质内多数干酪样坏死灶及空洞
形成;输尿管和膀胱壁增厚,粘膜
有少数结核结节及浅表溃疡形成

于20~40岁男性。多为单侧性,双侧性者约为10%。病变多起始于肾皮、髓质交界处或乳头体内。初为局灶性,继而病变扩大并发生干酪样坏死,破坏肾乳头而溃破入肾盂,成为结核性空洞。随着病变在肾内扩大蔓延,形成多数结核空洞,最后可使肾仅剩一空壳(图15-17)。由于液化的干酪样坏死物随尿液下行,常使输尿管和膀胱相继感染。输尿管粘膜可发生溃疡和结核性肉芽组织形成,使管壁增厚、管腔狭窄,甚至阻塞而引起肾盂积水或积脓。膀胱结核往往以膀胱三角区最先受累,形成溃疡,以后可侵及整个膀胱,引起膀胱壁纤维化,发生膀胱挛缩使其容积缩小。膀胱的溃疡和纤维组织增生如影响对侧输尿管口,可使管口狭窄或失去正常括约肌功能,造成对侧健肾引流不畅,最终引起肾盂积水而损害肾功能。临床上,可因肾实质破坏而出现血尿,液化的干酪样坏死物排出时形成脓尿,尿中可检见结核菌。多数患者可出现尿频、尿急和尿痛等膀胱刺激征,最初由含有脓细胞和结核菌的尿刺激膀胱所致,后期则是由于膀胱继发性结核之故。

2. 生殖系统结核病(tuberculosis of the genital system) 男性生殖系统结核病与泌尿系统结核病有密切关系。病菌经尿道可感染精囊和前列腺,并可蔓延至输精管、附睾,睾丸也偶可受累。血源性感染较少见。病变器官有结核结节形成和干酪样坏死。其症状主要由附睾结核引起,病变附睾逐渐增大轻微疼痛或无痛,可与阴囊壁粘连,溃破后可形成经久不愈的窦道,是造成男性不育的重要原因之一。

女性生殖系统结核病多由血道或淋巴道播散而来,也可来源于邻近器官结核病的直接蔓延。以输卵管结核最多见,其次为子宫内膜、卵巢、子宫颈等。输卵管结核病变可使管腔闭塞,是造成女性不孕的重要原因之一。

(五) 骨与关节结核病

多由血源性播散所致。多见于儿童和青少年,因骨发育旺盛时期骨内血管丰富,感染机会较多。

1. 骨结核病(tuberculosis of the bone) 多侵犯脊椎骨、指骨及长骨骨髓(股骨下端和胫骨上端)等处。病变常始于松质骨内的小结核病灶,以后病变发展分为两型。①干酪样坏死型,较多见。病变为明显的干酪样坏死和死骨形成,常累及周围软组织。坏死物液化后可在骨旁形成结核性“脓肿”,因局部无红、肿、热、痛,故又称“冷脓肿”。病变穿破皮肤后可形成经久不愈的窦道;②增生型,较少见。主要形成结核性肉芽组织,病灶内骨小梁逐渐被侵蚀、吸收和消失,但无明显干酪样坏死和死骨形成。

脊椎结核(tuberculosis of the spine)是骨结核中最常见者,多侵犯第10胸椎至第2腰椎。病变始于椎体,常发生干酪样坏死,病变进展可破坏椎间盘和邻近椎体。由于病变椎体不能负

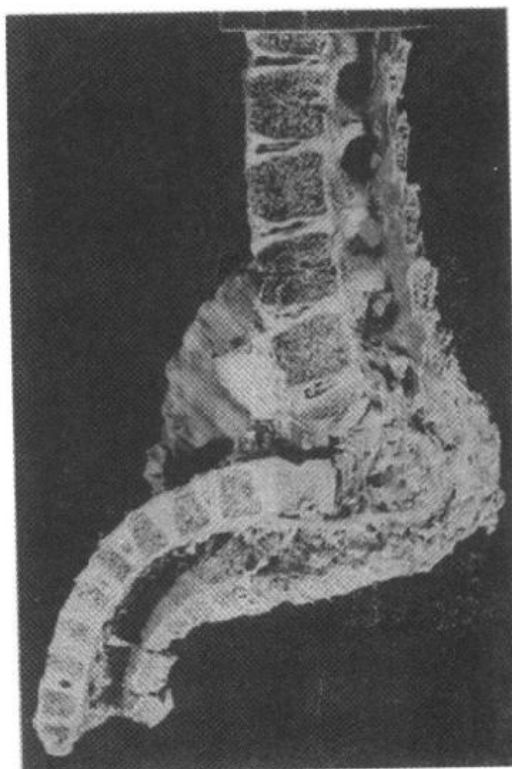


图15-18 脊椎结核
椎体和椎间盘干酪样坏死,造成
椎体塌陷及后凸畸形

重而塌陷呈楔形,造成脊柱后凸畸形(驼背)(图 15-18),可压迫脊髓引起截瘫。若坏死物穿破骨皮质,可侵犯周围软组织在脊柱两侧形成“冷脓肿”,或沿筋膜间隙向下流注,在腰大肌鞘膜下、腹股沟韧带下等处形成“冷脓肿”。

2. 关节结核病(tuberculosis of the joint) 多发生于髌、膝、踝、肘等处关节。多由骨结核直接蔓延所致。病变常始于骨骺或干骺端,发生干酪样坏死。当病变进展侵入关节软骨和滑膜时则成为关节结核。关节滑膜内有结核性肉芽组织形成,关节腔内有浆液、纤维素性渗出物。游离的纤维素凝块长期互相撞击可形成白色圆形或卵圆形小体,称为关节鼠(joint mice)。关节附近的软组织因水肿和慢性炎症致关节肿胀。如病变累及周围软组织和皮肤可形成窦道。病变痊愈时,关节腔常被大量纤维组织充填,可造成关节强直而失去运动功能。

(六) 淋巴结结核病

淋巴结结核病(tuberculosis of the lymph node)多由肺门淋巴结结核沿淋巴道播散,也可来自口腔、咽喉部结核感染灶。以颈部淋巴结结核(俗称瘰疬)最常见,其次为支气管和肠系膜淋巴结结核。病变淋巴结常成群受累,有结核结节形成和干酪样坏死。淋巴结逐渐肿大,当炎症累及淋巴结周围组织时,淋巴结互相粘连,形成较大的包块。颈淋巴结结核干酪样坏死物液化后可穿破皮肤,在颈部形成多处经久不愈的窦道。

第三节 麻 风

麻风(leprosy)是由麻风杆菌感染引起的一种慢性传染病。病变主要累及皮肤和周围神经,临床上表现为麻木性皮肤损害、神经粗大,严重者可致肢端残废。本病在世界上流行广泛,以热带地区为多,约有病例 1000 万以上。中国麻风协会 1988 年统计麻风病人已不足 7 万例,目前该病已基本消灭。

病因和发病机制

麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)是一种抗酸性分支杆菌,形态与结核菌相似,但较粗短。传染源为瘤型和界限类麻风患者,患者的鼻口分泌物、痰、汗液、泪液、乳汁、精液及阴道分泌物均可含麻风杆菌。传播途径尚不十分清楚,通常认为与患者长期密切接触是主要的传播方式,通过含有病菌的皮肤、粘膜损伤或其分泌物与健康人破损皮肤或粘膜的直接接触,间接接触被病菌污染的衣物、用具等也可能感染。患者男性多于女性,儿童较易受染。

麻风杆菌侵入机体后,先潜伏于周围神经的鞘膜细胞或组织内的巨噬细胞内,受染后是否发病以及发展为哪种病理类型,取决于机体的免疫力。对病菌的免疫反应以细胞免疫为主,患者虽有特异性抗体产生,但抗体对抑制和杀灭病菌似不起重要作用。免疫力强,则病菌被巨噬细胞杀灭而不发病;反之,细菌得以繁殖而引起病变。人对麻风菌有一定的自然免疫力,因此潜伏期较长,可达 2~4 年,但也有在感染数月后发病者。

麻风杆菌不能体外培养,对该菌表型鉴定困难。本病的早期诊断和分型有赖于活体组织检查。及时有效的治疗可治愈本病。

病理变化

由于患者对麻风菌感染的免疫力不同,病变组织乃有不同的反应。据此将麻风病变分为两型和两类。

1. 结核样型麻风(tuberculoid leprosy) 最常见,约占麻风患者的70%。本型特点是:患者免疫力较强,因此病变局限化,形成结核样结节,病灶内含菌极少。病变发展缓慢,传染性低。主要侵犯皮肤及神经,绝少侵及内脏。

(1)皮肤:多发生于面、四肢、肩、背、和臀部皮肤。表现为境界清晰、形状不规则的斑疹或中央略下陷、边缘略高起的丘疹。镜下真皮浅层结核样结节形成,极少有干酪样坏死(彩图15-2)。抗酸染色一般不见病菌。因病灶多围绕真皮小神经和皮肤附件,临床上可出现局部感觉减退和闭汗。病变消退时,局部纤维化。

(2)周围神经:最常侵犯耳大神经、尺神经、桡神经、腓神经和胫神经等。神经变粗、变硬。镜下有结核样结节形成,常有干酪样坏死,坏死物液化形成“神经脓肿”。病变愈复时,病灶纤维化,神经质地变硬。临床上,病变神经可出现浅感觉障碍伴有运动及营养障碍,严重者出现鹰爪手(尺神经病变使掌蚓状肌麻痹,造成指关节过度弯曲、掌指关节过度伸直所致)、垂腕、垂足、肌肉萎缩、足底溃疡以至指趾萎缩或吸收、消失。

2. 瘤型麻风(lepromatous leprosy) 约占麻风患者的20%,因皮肤病变常凸起于皮肤表面似瘤样结节,故称瘤型。本型特点是:患者免疫力缺陷,病灶内大量病菌,传染性强,病变进展较快。除侵犯皮肤和神经外,还常侵犯其他器官。

病变特征为由多量泡沫细胞组成麻风肉芽肿(lepra granuloma)(彩图15-3)。泡沫细胞,即麻风细胞(lepra cell),来源于巨噬细胞,在吞噬麻风菌后,病菌的脂质聚集于巨噬细胞浆内,乃使后者成泡沫状。抗酸染色可见泡沫细胞内含多量病菌,甚至聚集成堆,形成所谓“麻风球”(globus leprosus)。

(1)皮肤:多发生于面部、四肢及背部。初起的病变为红色斑疹,后发展为凸起于皮肤的结节状病灶,境界不清楚,可散在或集聚成团块,常溃破形成溃疡。面部结节呈对称性,耳垂、鼻、眉弓的皮肤结节使面容变形,形成狮容(leonine face)。镜下见麻风肉芽肿形成,病灶围绕小血管和皮肤附件,以后随病变发展而融合成片,但表皮与浸润灶之间有一层无细胞浸润的区域(彩图15-3),这是瘤型麻风的特征之一。经治疗病变消退,最后仅留瘢痕。

(2)周围神经:神经纤维间的神经束衣内有泡沫细胞和淋巴细胞浸润,晚期神经纤维消失而由纤维瘢痕所代替。临床表现和结核样型相似。

(3)其他器官:瘤型麻风还常侵犯鼻粘膜、淋巴结、肝、脾及睾丸等器官。病变以泡沫细胞浸润和麻风肉芽肿形成为特征。其中睾丸受累及,可使精液含有病菌而通过性交传播。

3. 界限类麻风(borderline leprosy) 患者免疫反应介于瘤型和结核样型之间,病灶中同时有瘤型和结核样型病变。由于不同患者免疫反应强弱不同,有时病变更偏向瘤型或更偏向结核样型。偏瘤型者病变内有较多病菌。

4. 未定类麻风(indeterminate leprosy) 麻风病的早期改变。病变呈非特异性,仅在皮肤血管或小神经周围有灶性淋巴细胞浸润。以后多数病例转变为结核样型,少数转变

为瘤型。

第四节 伤 寒

伤寒(typhoid fever)是由伤寒杆菌引起的急性传染病。病变特点是全身单核-吞噬细胞系统的巨噬细胞增生,尤以回肠末端淋巴组织的病变最为显著。临床上主要表现为持续高热、相对脉缓、脾肿大、皮肤玫瑰疹和血中白细胞减少等。

病因和传播途径

伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)属沙门菌属中的D族,革兰染色阴性。菌体周满布鞭毛,无荚膜,有运动能力,在含胆汁的培养基中生长较好。细菌的菌体“O”抗原、鞭毛“H”抗原和表面“Vi”抗原可使人体产生相应抗体,尤以“O”和“H”的抗原性较强,因此可用于血清凝集试验以测定血清中抗体的效价来辅助临床诊断,称为肥达反应(Widal reaction)。伤寒菌不产生外毒素,但菌体裂解时释放的内毒素具有很强的致病性,是病菌致病的主要因素。

伤寒患者和带菌者是本病的传染源。由含菌的排泄物(粪、尿等)污染食物和饮用水等,经口入消化道传播。苍蝇可作为传播本病的媒介。本病多见于儿童和轻壮年。全年均可发病,但以夏秋两季最多。

发病机制

伤寒杆菌随污染的饮水或食物进入胃内即可被胃酸杀灭。当机体抵抗力低下或入侵病菌多时,可经胃进入小肠。细菌穿过小肠粘膜上皮细胞侵入肠壁的淋巴组织,特别是回肠下段的集合淋巴小结和孤立淋巴小结,沿淋巴管至肠系膜淋巴结。在这些淋巴组织内,病菌被巨噬细胞吞噬,并在其中生长繁殖;同时又可经胸导管进入血流形成一过性菌血症。血液中的细菌很快被全身单核-吞噬细胞系统(MPS)如肝、脾、骨髓和淋巴结中的巨噬细胞吞噬,并进一步在其中大量繁殖。这段时间内患者无明显临床症状,故称潜伏期,约10天左右。此后,在MPS内繁殖的病菌及其释放的内毒素再次大量进入血流,形成败血症,呈现全身中毒症状。病菌随之散布至全身各脏器和皮肤等处引起病变,主要发生于回肠末段,其肠壁淋巴组织明显增生肿胀,此时相当于疾病的第一周,血培养常为阳性。随着病程发展,在发病后的第2~3周,细菌在胆囊内大量繁殖并随胆汁再次进入小肠,又可穿过肠粘膜再次侵入肠壁淋巴组织,使原已致敏的淋巴组织发生强烈过敏反应,导致增生的淋巴组织坏死、脱落和溃疡形成。病菌随同脱落的坏死组织和粪便排出体外,故此期粪便培养易获阳性结果。同时,机体免疫力逐渐增强,血中抗体上升,肥达反应多在病程第二周以后出现阳性。研究证明血中抗体滴度的高低与机体对病菌的抵抗力无关,抗菌作用主要依靠细胞免疫,即由致敏的T细胞产生某些细胞因子,激活和促进巨噬细胞吞噬、杀灭细菌。一般在第四周,随着患者免疫力增强,病菌可逐渐被清除而病变痊愈。

病理变化及临床病理联系

病变主要累及全身MPS,尤其是肠道淋巴组织、肠系膜淋巴结、肝、脾和骨髓等处,主要表现为以巨噬细胞增生为特征。增生的巨噬细胞吞噬能力十分活跃,胞浆中常吞噬有病菌、红细胞、淋巴细胞及坏死细胞碎屑,而吞噬红细胞的作用尤为显著,称为伤寒细胞

(typhoid cell)。伤寒细胞聚集成团，形成小结节，称为伤寒肉芽肿(typhoid granuloma)或伤寒小结(typhoid nodule)(彩图 15-4)，是伤寒的特征性病变，具有病理诊断价值。

1. 肠道病变 以回肠下段集合和孤立淋巴小结的病变最为常见和明显。按病变自然发展过程可分四期，每期约持续一周。

(1)髓样肿胀期：起病第一周。回肠下段淋巴组织增生、肿胀，凸出于粘膜表面，色灰红，质软。以集合淋巴小结病变最为显著，呈圆形或椭圆形，表面形似脑回样隆起(图 15-19)。

(2)坏死期：起病第二周。肿胀淋巴组织的中心部坏死，并逐渐融合扩大，累及粘膜表层。

(3)溃疡期：发病后第三周。坏死组织逐渐崩解脱落，形成溃疡。溃疡边缘稍隆起，底部高低不平。在集合淋巴小结处发生的溃疡呈椭圆形，其长轴与肠管长轴平行(图 15-20)。溃疡一般深及粘膜下层，严重者可深达浆膜，甚至穿孔，如侵及小动脉，可引起严重出血。

(4)愈合期：相当于起病第四周。溃疡底部长出肉芽组织并将溃疡填平，然后由溃疡边缘的上皮再生覆盖而告愈合。



图 15-20 伤寒溃疡期
图中可见三个椭圆形溃疡，
边缘稍隆起，溃疡的长轴与
肠的长轴平行



图 15-19 伤寒髓样肿胀期
图中可见肿胀的集合淋巴小结
及孤立淋巴小结

组织并将溃疡填平，然后由溃疡边缘的上皮再生覆盖而告愈合。

临床上患者每有食欲减退、腹部不适、腹胀、便秘或腹泻及右下腹轻压痛。发热，第一周内可高达 40°C ，第四周病变愈合体温迅速下降，体温曲线呈梯形变化。粪便菌培养自第二周起阳性率逐渐增高，在第3~5周最高可达85%。

2. 其它单核-吞噬细胞系统的病变 肠系膜淋巴结、肝、脾及骨髓由于巨噬细胞活跃增生而致相应组织器官肿大，镜下见伤寒肉芽肿和灶性坏死。骨髓中巨噬细胞摄取病菌较多，存在时间较长，故骨髓细菌培养阳性率可高达90%。

3. 其它脏器的病变 心肌纤维水肿，严重者可出现中毒性心肌炎，表现为相对缓脉。肾曲管上皮细胞水肿，免疫荧光发现肾小球毛细血管壁可有免疫球蛋白及补体沉着，并查见Vi抗原，考虑为免疫复合物性肾炎，临床上出现蛋白尿，尿菌培养在病程第3~4周阳性率约为25%。皮肤出现淡红色小斑丘疹，称玫瑰疹，可检见伤寒菌。膈肌、腹直肌和股内收肌常发生凝固性坏死，亦称蜡样变性，临床上有肌痛和皮肤知觉过敏。大多数患者胆囊无明显病变或仅有轻度炎症，但细菌可在胆汁中大量繁殖，即使病人临床症状消失后，其仍可在胆汁中生存，并随胆汁由肠道排出，在一定时间内仍是带菌者，有者甚至可成为慢性带菌者或终身带菌者。

结局和并发症

在无并发症的情况下,一般经过4~5周即可痊愈,并获得较强的免疫力。抗生素的应用,可使病程显著缩短,症状减轻,但复发率有所增加。如治疗不当可导致并发症,极少数严重者可致死。败血症、肠出血和肠穿孔是本病的重要死亡原因。

1. 肠出血和肠穿孔 均多发生于溃疡期。出血严重者可引起出血性休克。肠穿孔是伤寒的最严重并发症,穿孔后可导致弥漫性腹膜炎。

2. 支气管肺炎 小儿患者多见。常因抵抗力下降,继发肺炎球菌或其他呼吸道细菌感染所致,极少数病例由伤寒杆菌直接引起。

3. 其它 少见。由伤寒菌及其毒素借血道感染其他器官,如骨髓、脑膜、肾、关节等。

第五节 细菌性痢疾

细菌性痢疾(bacillary dysentery),简称菌痢,是由痢疾杆菌引起的一种常见肠道传染病。全年均可发生,尤以夏、秋季为多见。病变多局限于结肠,以大量纤维素渗出形成假膜为特征。儿童发病率较高,其次为青壮年,老年患者较少见。临床上常表现为腹痛、腹泻、粘液脓血便和里急后重。

病因和传播途径

志贺菌(*Shigella*),又称痢疾杆菌(dysentery bacterium),是革兰阴性的短杆菌。可分为四型,即福氏志贺菌(*S. flexneri*)、宋内志贺菌(*S. sonnei*)、鲍氏志贺菌(*S. boydii*)和痢疾志贺菌(*S. dysenteriae*)。病菌均有内毒素,志贺菌还可产生外毒素。我国最常见者为前二型。

菌痢患者和带菌者是本病的传染源。痢疾杆菌随粪便排出后,可直接或间接(通过苍蝇等)污染食物、饮水、食具、日常用品和手等,再经口传染给健康人。食物和饮水的污染有时可引起菌痢的暴发流行。

发病机制

痢疾杆菌对粘膜的侵袭力是致病的主要因素,只有对肠粘膜上皮具有侵袭力的菌株才能引起菌痢。病菌经口进入消化道后,是否发病取决于多种因素。在抵抗力较强的健康人大部分病菌可被胃酸杀灭,少量未被杀灭的病菌进入肠道后也可通过正常肠道菌群的拮抗作用将其排斥。此外,有些过去曾受感染或隐性感染的患者,其肠粘膜表面有对抗细菌的特异性抗体(多属SIgA),亦能排斥病菌,使之不能吸附于肠粘膜表面而防止菌痢的发生。而当侵入的病菌数量多、毒力强或机体抵抗力降低时,如一些慢性病、过度疲劳、暴饮暴食及消化道疾病等,则易患本病。细菌进入大肠后,首先粘附于肠粘膜的上皮细胞上,继而进入上皮细胞并在其内生长繁殖,然后通过基底膜侵入粘膜固有层,并在该处进一步繁殖。在病菌的毒素作用下,迅速引起炎症反应,使肠上皮细胞坏死,形成溃疡。内毒素吸收入血,引起全身毒血症。然而在粘膜固有层中病菌可被巨噬细胞吞噬,大量被杀灭或被局限,少量病菌即使能到达肠系膜淋巴结,也很快被MPS消灭,因而痢疾杆菌败血症极少见。志贺菌释放的外毒素是导致疾病早期水样腹泻的主要因素。

中毒型菌痢的发病机制尚不很清楚,可能与患者的特异性体质有关,导致机体对细菌

毒素产生强烈过敏反应。急性微循环障碍是其病理学基础。病菌内毒素从肠壁被吸收入血后,引起儿茶酚胺等血管活性物质的分泌增加,微血管痉挛与缺血性缺氧,使无氧代谢增强,酸性代谢物质增加和组胺释放,引起毛细血管瘀血性缺氧,导致血管通透性增加,血浆外渗,回心血容量减少,出现休克状态,最后微血管麻痹。血管壁受内毒素的损害,可引起DIC。脑微循环障碍致脑组织缺氧、脑水肿,甚至脑疝。肺循环障碍引起肺瘀血、肺水肿。

病理变化及临床病理联系

病变主要发生在大肠,尤以乙状结肠和直肠为重。严重时可累及整个结肠甚至回肠下段。根据肠道病变特征、全身变化和临床经过的不同,菌痢可分为以下三种类型:

1. 急性细菌性痢疾(acute bacillary dysentery)

早期呈急性卡他性炎,表现为粘液分泌亢进,粘膜充血、水肿、点状出血、嗜中性粒细胞和巨噬细胞浸润。随后病变发展乃成为本病特征性的假膜性炎(pseudomembranous inflammation),表现为粘膜表层坏死,在渗出物中出现大量纤维素,后者与坏死组织、嗜中性粒细胞、红细胞和细菌一起形成假膜(pseudomembrane)(彩图 15-5)。假膜首先出现于粘膜皱襞的顶部,呈糠皮状,随着病变的扩大可融合成片。假膜一般呈灰白色,如出血严重或被胆汁浸染时,则可分别呈现暗红色或灰绿色(图 15-21)。发病后一周左右,在嗜中性粒细胞破坏后释出的蛋白溶解酶作用下,将纤维素和坏死组织溶解、液化,假膜成片脱落,形成大小不等、形状不规则的地图状溃疡。溃疡多较浅表,很少穿破粘膜肌层。经适当治疗或病变趋向愈复时,肠粘膜渗出物和坏死组织逐渐被吸收、排出,组织缺损经再生得以修复。浅小的溃疡愈合后疤痕不明显,深而较大者愈合后可形成浅表瘢痕,常不引起肠狭窄。

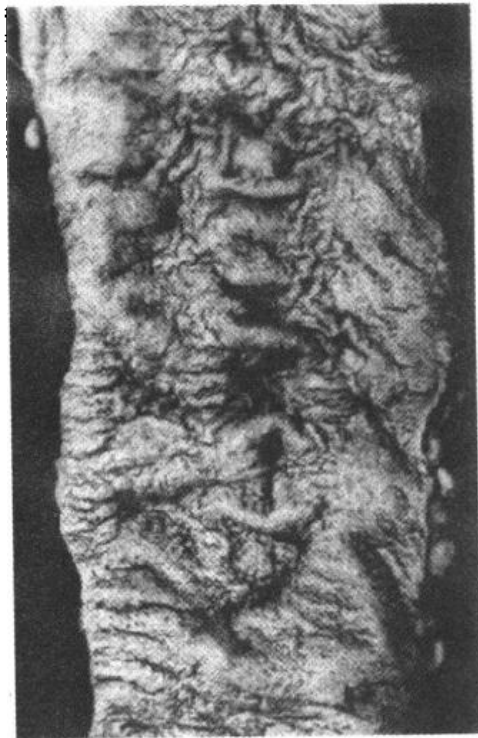


图 15-21 细菌性痢疾
结肠粘膜表面有假膜形成

临床上,由于毒血症可出现发热、头痛、乏力、食欲减退等全身中毒症状和血中白细胞增多;炎症激惹肠管蠕动亢进及痉挛,引起腹痛、腹泻等症状;炎症刺激直肠壁内神经末梢和肛门括约肌,导致里急后重和排便次数频繁。随着肠道炎症的变化,病程初为稀便混有粘液,继而转为粘液脓血便,偶见排出片状假膜。严重者,可由于腹泻、大便次数频繁、呕吐引起明显脱水、电解质紊乱,甚至休克。

急性菌痢的自然病程为1~2周,经适当治疗大多痊愈。并发症如肠出血和肠穿孔少见,少数病例可转为慢性。

2. 慢性细菌性痢疾(chronic bacillary dysentery) 菌痢病程超过2个月以上者称为慢性菌痢。多由急性菌痢转变而来,以福氏菌感染者居多。慢性菌痢的病程可长达数月

或数年,在此期间随患者全身及局部抵抗力的波动,肠道病变此起彼伏,新旧并存,原有溃疡尚未愈合,新溃疡又形成。由于组织的损伤修复反复进行,导致慢性溃疡形成。其边缘不规则,边缘粘膜常过度增生而形成息肉,溃疡多深达肌层,底部高低不平,有肉芽组织和瘢痕形成。从而使肠壁不规则增厚、变硬,严重者可致肠腔狭窄。

临床上可呈现不同的肠道症状,如腹痛、腹胀、腹泻或便秘与腹泻交替出现,常带有粘液或少量脓血。在炎症加剧时,可出现急性菌痢的症状,成为慢性菌痢急性发作。少数慢性菌痢患者可无明显的症状和体征,但粪菌培养持续阳性,成为慢性带菌者,常为痢疾的重要传染源。

3. 中毒性细菌性痢疾(toxic bacillary dysentery) 特征为起病急骤,肠道病变和症状常不明显,而全身中毒症状严重。发病后数小时或十数小时即可迅速出现中毒性休克或呼吸衰竭。多见于2~7岁儿童,常由毒力较低的福氏菌或宋内菌引起,而毒力较强的志贺菌引起者少见。

本型肠病变一般轻微,呈现卡他性肠炎改变。有时因肠壁集合淋巴小结和孤立淋巴小结滤泡增生、肿胀,而呈滤泡性肠炎改变。临床上常无明显的腹痛、腹泻和粘液脓血便;但全身中毒症状严重,表现为高烧、惊厥、昏迷,以及呼吸衰竭和循环衰竭等症状。

第六节 钩端螺旋体病

钩端螺旋体病(leptospirosis)是由一组致病性钩端螺旋体引起的急性传染病。此病遍及世界各地,以热带和亚热带常见。我国除少数省份外均有本病存在和流行,尤以长江以南诸省较常见。本病全年均有发生,但主要集中在夏秋季(6~10月)水稻收割期间,以8~9月为高峰,轻壮年农民发病率较高。临床特点为高热、头痛、全身酸痛和明显的腓肠肌痛、眼结膜充血、淋巴结肿大、皮疹等全身急性感染症状,以及脏器损害出现的相应症状。

病因和传播途径

钩端螺旋体(*Leptospira spp.*),简称钩体,形态细长,螺旋整齐致密,长6~20 μm ,直径0.1~0.2 μm ,有12~18个螺旋,一端或两端弯曲呈钩状。新鲜标本可在暗视野显微镜下检见菌体,用镀银染色法和姬姆萨染色法可使其显形。钩体含有两类抗原,一是型特异抗原,另一是属(群)特异抗原。全世界已发现25个血清群和200多个血清型,且新的型别仍在不断发现。我国至少有18个血清群和70个血清型。脑脊液、尿、血中钩体DNA的PCR检测可作为特异、敏感、快速的诊断方法,并可区分类型。

钩体常寄生于家畜和野生啮齿类动物体内,在这些动物体内一般不致病或致病很轻微。人钩端螺旋体病的主要传染源是鼠类和猪。钩体在动物的肾小管中长期繁殖,随尿排出而污染周围环境,如水源、稻田、沟渠、坑道、矿井以及食物等。当人接触这些污染物后,钩体可经皮肤(尤其破损皮肤)、消化道粘膜侵入机体而致病;患本病的孕妇钩体也可通过胎盘感染胎儿。在洪水泛滥或大雨后,可有本病的流行,主要由猪的含菌排泄物污染水源所致。被鼠、犬咬伤而感染者偶有报道,但经病人菌尿而感染者极少见。

发病机制

本病的发病机制还未很好阐明。由于感染钩体的菌型、毒力大小和侵入数量的不同,以及机体免疫力和反应性的强弱,致使病理变化和临床表现的轻重和类型差异很大。钩体及其毒素是致病的主要因素,但其毒素的特异性及作用机制有待进一步鉴定。机体的免疫力主要是体液免疫所形成的特异性抗体,一次感染可获得同型钩体巩固的免疫力。疾病的发展过程可分为三个阶段。

1. 早期 即败血症期。相当于发病后的1~3天。钩体侵入机体后,经淋巴道和小血管进入血循环和各器官、组织内大量繁殖并产生毒性物质使机体出现急性中毒症状。此期无明显的组织学损伤,而功能改变较显著。主要是全身感染中毒性微血管和内脏功能改变。临床表现为早期中毒症候群,如畏寒、发热、乏力、头痛、躯干痛、结膜充血、腓肠肌压痛、表浅淋巴结肿大、皮疹和鼻衄等。

2. 中期 即败血症伴器官损伤期。发病后4~10天。在败血症继续发展的基础上,钩体及其毒素进一步引起不同程度的器官广泛性损害,造成临床上不同的病型。轻者无明显器官损害,临床上表现为流感伤寒型。严重者内脏损害明显,临床上可分别表现为肺出血型、黄疸出血型、肾功能衰竭型和脑膜炎型。有时各型间可有重叠。

3. 后期 即恢复期或后发症期。发病第7~10天以后。钩体自侵入机体后,机体即出现非特异性免疫反应,血中单核细胞和嗜中性粒细胞增多,以及MPS增生,并吞噬病原体,但不能彻底消灭钩体。在发病后1周左右,体内产生的IgM、IgG等特异性抗体逐渐增高,使血液和组织中的钩体逐渐减少并消失,临床上进入恢复期。多数患者症状逐渐消失而痊愈,少数可能因迟发性超敏反应而导致热退后数日至6个月或更长时间而再出现发热、眼部及神经系统后发症。

本病的潜伏期为2~20天,一般7~14天,平均约7天。

病理变化及临床病理联系

基本病变为急性全身毛细血管中毒性损害,引起不同程度的循环障碍和出血,以及广泛的实质器官变性、坏死而导致严重的功能障碍。炎症反应一般轻微。由于钩体菌型和毒力的不同,主要受累及的器官及其病变的轻重和临床表现亦不同。

1. 肺脏 主要病变为肺出血。一般出现在发病后的3~5天。轻者为点状出血,重者为全肺弥漫性出血(图15-22)。以肺出血型者病变最为显著,多由黄疸出血群钩体引

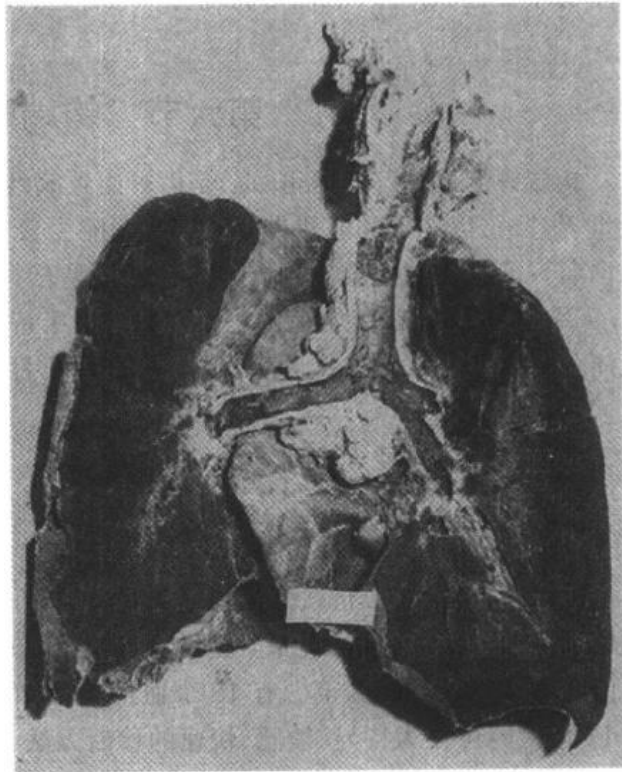


图15-22 弥漫性肺出血型钩端螺旋体病的肺,切面几乎全部出血实变,酷似血凝块

起,为近年来无黄疸钩端螺旋体病患者常见的死亡原因。临床上可出现严重的呼吸困难、缺氧、咯血等症状。

2. 肝脏 主要病变为肝细胞水肿、脂肪变和小叶中央灶性坏死,汇管区胆小管胆汁淤滞和炎细胞浸润。病变以黄疸出血型患者最为显著。肝脏是全身各器官和组织中钩体含量最多的部位,镀银染色可检见钩体。广泛的肝细胞损害可引起胆汁排泄功能降低和凝血功能障碍。临床上可出现重度黄疸和广泛皮肤、粘膜出血,严重者可发生急性肝功能不全或肝肾综合征。

3. 肾脏 主要病变为间质性肾炎和肾小管上皮细胞不同程度的变性和坏死,一般肾小球病变不明显。镀银染色易检见钩体。由于毒素作用以及微循环障碍所致的缺氧可造成肾脏损害,严重者引起急性肾功能不全。

4. 其他器官和组织病变

(1)心脏:广泛心肌细胞水肿,偶见灶性坏死。心内膜和心外膜可见出血点。临床上可出现心动过速、心律紊乱和心肌炎的症状和体征。

(2)横纹肌:以腓肠肌病变最为明显。肌纤维呈节段性变性、肿胀、横纹模糊或消失,并可见肌浆空泡或溶解性坏死。临床上表现为腓肠肌压痛。

(3)神经系统:部分病例有脑膜炎及脑实质充血、出血、炎细胞浸润和神经细胞变性。病变在脑膜炎型最为明显,临床上表现为脑膜炎的征象。少数患者,特别是儿童在恢复期可出现脑动脉炎,由于脑底多发性闭塞性动脉内膜炎引起脑实质损害。临床上出现偏瘫、失语和反复短暂肢体瘫痪等。

本病在起病 24 小时内接受抗菌药物及对症治疗者,恢复快,很少死亡。在低免疫状态如儿童、青少年、孕妇、老人等预后较差。治疗如延误至中、晚期,内脏器官已发生严重损害者,死亡率较高(约 5%)。在肺出血型为 10%~20%,黄疸出血型为 30%~50%,而流感伤寒型仅为 1%~5%。患者多死于肾功能衰竭,或因大量肺出血造成窒息而死亡。

第七节 流行性出血热

流行性出血热(epidemic hemorrhagic fever, EHF)是由 Hantaan 病毒引起的一种自然疫源性急性传染病,又称肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS)。病变以出血性血管炎为特征,临床以发热、出血、休克和肾脏损害为主要表现,病死率可高达 10%。本病主要分布于欧、亚和南美等 20 多个国家。我国在全球发病最多,目前已有 26 个省、市、自治区有流行,且疫区在不断扩大,发病率也有上升趋势。

病因和传播途径

汉坦病毒(Hantaan virus),又称肾综合征出血热病毒,属布尼亚病毒科。病毒颗粒呈圆形或卵圆形,直径约 120nm,由囊膜和核衣壳组成,为单负股 RNA 病毒。此病毒首先在 1978 年由李镐汪从南朝鲜汉坦河附近的黑线姬鼠肺组织中分离出。本病属多宿主自然疫源性疾病,鼠类是最主要的宿主和传染源。按流行方式我国 EHF 可分为野鼠型、家鼠型和实验室感染型。农村和野外工作感染多以黑线姬鼠为主的野鼠引起;城市居民多以褐家鼠为主的家鼠所传播;实验室的大、小白鼠,以及兔和猫等也可传染本病。

本病的传播主要由宿主动物的含病毒排泄物通过呼吸道、消化道、破损的皮肤和粘膜进入人体而致病。也可由虫媒(革螨或恙螨)叮咬病鼠,再将病毒传播到人体;或病毒通过胎盘在母体和胎儿间垂直传播。各季节均可发生,尤以冬季多见,患者以从事野外工作的男性轻壮年多见。

发病机制

EHF的发病机理尚未完全清楚。感染后是否发病与病毒数量、型别和毒力,以及机体的免疫状态有关。病毒进入机体后,可能的靶细胞是血管内皮细胞、巨噬细胞和淋巴细胞,侵入且在其内繁殖,进一步侵入周围的实质细胞或释放入血,造成病毒血症以及多脏器损伤而发病。病毒及其产物的直接损伤作用是发病的始动因素。一方面可直接导致感染脏器损害,另一方面也可激发机体的免疫反应。特别是病毒可直接损害免疫器官及免疫活性细胞,导致免疫功能失调和免疫病理性损伤是本病的重要发病机制。病毒抗原刺激机体免疫系统使体液免疫反应亢进,产生大量抗体。疾病早期以IgE为主,引发I型超敏反应,造成血管通透性增加,血浆大量外渗。继之,特异性抗体IgG和IgM与病毒及其抗原相结合形成大量免疫复合物,广泛沉积于肾小球基底膜和肾小管、微血管内皮细胞,与补体结合并激活补体系统释放系列活性物质,形成以III型超敏反应为主,II型超敏反应参与的免疫病理损害。同时,细胞免疫也起着重要作用。从而导致血管壁损伤,大量血浆和有形成分漏出,引起出血、低血容量休克、DIC、肾功能衰竭等临床表现。

导致出血的原因除血管壁损害外,还与血小板减少和功能障碍、DIC消耗凝血因子以及抗凝血物质增加有关。

本病的潜伏期为4~42天,一般2周左右。发病后可获得稳固而持久的免疫力。

病理变化及临床病理联系

基本病变为全身小血管损害,引起出血性炎症。主要表现为小动脉、小静脉和毛细血管内皮细胞肿胀、变性、脱落,微血栓形成,甚至管壁纤维素样坏死,导致全身皮肤、粘膜和各脏器广泛出血,严重血液循环障碍和实质细胞变性坏死。其中以肾、心、垂体等脏器病变最为突出。

肾脏病变广泛,髓质高度充血、出血呈暗红色,皮质因肾小管肿胀、挤压、变性以至坏死而贫血呈苍白色,在皮髓质交界处对比尤为显著。心脏以右心房和右心耳心内膜下大片状出血为特征性病变。垂体常以前叶病变为著,表现为充血、出血,甚至大片状出血和凝固性坏死。其他组织和脏器,如皮肤、睑结膜、浆膜、软脑膜、肝、脾、肺、脑、肾上腺、胸腺、胰腺和胃肠等均可有不同程度的充血、出血或灶性坏死。组织学上发现肾、肾上腺和垂体的出血、血栓形成和坏死常是本病的特征性改变。

临床上典型EHF经过依次分为五期:①发热期:起病急骤、高热、畏寒,体温在发病后1~2天达高峰,约持续4~6天;②低血压性休克期:在发病后第5天左右,热退病重是本期特点。主要表现为心慌、多汗、血压下降、脉搏增快,严重者发生低血容量性休克;③少尿期:本病发展的极期,多在起病第5~9天,一般持续3~5天。主要表现为急性肾功能衰竭,出现急骤少尿或无尿,高氮质血症。此期病死率最高,常因尿毒症、酸中毒死亡;④多尿期:出现于起病后第12天左右,约持续2周;⑤恢复期:发病约3~4周后,患者临床症状和体征逐渐消失。

约 2/3 以上 EHF 病例病情较轻,临床上仅有轻微的中毒症状,肾脏损害轻,病程较短。重型或危重型者可多期重叠,病情重,病程长,并发症多,预后差,死亡率较高。约 3%~5% 的患者可因休克、急性肾功能衰竭、大出血、肺水肿、脑水肿、心功能衰竭及合并感染而致死亡。

第八节 性传播性疾病

性传播性疾病(sexually transmitted diseases, STD)是指通过性行为而传播的一类疾病,并在社会上有重要的流行病学意义。传统的性病(veneral diseases)包括梅毒、淋病、性病性淋巴肉芽肿(lymphogranuloma venereum)、腹股沟肉芽肿(granuloma inguinale)和软性下疳(chancroid)。实际上通过性行为传染而又能在社会上造成流行性影响的疾病种类并不少,近十余年来又有一些新的病种出现,如艾滋病等,使 STD 病种已多达 20 余种(表 15-3)。近年来,STD 的发病率在世界上一些国家及在我国有显著上升的趋势。本节仅叙述淋病、尖锐湿疣和梅毒,艾滋病见第十章。

表 15-3 主要的性传播性疾病

病 原 体	疾 病
人类免疫缺陷病毒(HIV)	艾滋病(AIDS)
单纯疱疹病毒(HSV)	生殖器疱疹病变
人乳头瘤病毒(HPV)	尖锐湿疣,宫颈新生物
沙眼衣原体(L ₁ ~L ₃ 型)	性病性淋巴肉芽肿
沙眼衣原体(D~K)	非淋菌性尿道炎、宫颈炎
解脲支原体	非淋菌性尿道炎、宫颈炎
淋球菌	淋病
梅毒螺旋体	梅毒
杜克嗜血杆菌	软性下疳
肉芽肿杜诺凡菌	腹股沟肉芽肿
阴道毛滴虫	阴道滴虫病(男性为尿道滴虫病)
阴虱	耻骨虱病

一、淋 病

淋病(gonorrhoea)是由淋球菌引起的急性化脓性炎症,是最常见的性传播性疾病。病变主要累及泌尿生殖系统,多发生于 15~30 岁年龄段,以 20~24 岁最常见。人类是淋球菌的唯一宿主,至今尚无免疫预防办法,加上耐药菌株的出现,给本病的控制带来了严重困难。

病因与发病机制

淋球菌(gonococcus)属奈瑟菌属,为氧化酶阳性、有菌毛、荚膜和耐药质粒的革兰阴性双球菌。菌壁外膜由脂多糖、外膜蛋白和菌毛构成。细菌有极强的传染性,患者及无症状的带菌者是本病的主要传染源。淋病主要通过性交直接传染;也可通过染菌的手指、毛

中,或污染的衣裤、床上用品、浴盆、便桶和桑拿浴等发生间接感染;也可在分娩时由母亲产道分泌物感染新生儿结膜引起眼结膜炎。

淋球菌的菌壁成分与其毒力、致病性和免疫源性有关。病菌对单层柱状上皮和移行上皮特别敏感,而对鳞状上皮不敏感。因此,病菌首先侵袭前尿道或宫颈粘膜,借助其菌毛和毒力因子(如 IgA 蛋白分解酶)以及外膜蛋白的作用粘附并侵入上皮细胞。细菌表面的脂多糖有抗吞噬作用,其分泌的肽聚糖、内毒素和抑制补体作用的某些膜蛋白也与细菌的毒力和致病性有关。这些毒力因子可导致受染细胞损伤。约 1~2 天内,病菌从上皮细胞间隙处进入上皮下组织,引起受染部位的急性化脓性炎。此时若无治疗,病菌可进一步侵入后尿道或宫颈,继之上行蔓延引起泌尿生殖道和临近器官炎症,严重者可经血行播散至全身。病菌可长期潜伏在腺组织深部,成为慢性淋病而反复发作。大多数淋球菌都携带一个或几个耐药质粒,如耐青霉素质粒、耐四环素质粒等,这些质粒与病菌的耐药性有关。宿主防御细菌除靠正常粘膜和理化屏障外,还主要依赖于粘膜 IgA 和血清中的抗菌毛抗体、抗脂多糖抗体、抗外膜蛋白抗体等杀灭细菌,而细胞免疫不起主要作用。

病理变化及临床病理联系

病变特征为化脓性炎伴肉芽组织形成以及浆细胞浸润和纤维化。主要累及男、女泌尿生殖器官。

在感染的第 2~7 天,尿道和尿道附属腺体呈现急性卡他性化脓性炎,尿道粘膜充血、水肿,并有粘液脓性渗出物自尿道口流出。如未经治疗,男性则病变上行蔓延至后尿道及其附属腺体,波及前列腺、精囊和附睾引起急性化脓性炎。慢性炎症可导致尿道狭窄和男性不育。女性者则病变蔓延到前庭大腺、尿道旁腺、子宫颈引起急性化脓性炎。约有 10%~17% 女性患者由于经期、流产等诱因,可引起子宫内膜炎、急性输卵管炎,进一步可发展为输卵管积脓、输卵管卵巢脓肿、弥漫性腹膜炎以及中毒性休克等严重后果。上述病变可扩展到盆腔,引起盆腔器官粘连,形成所谓盆腔炎性疾病(pelvic inflammatory disease),是一种含义并不十分明确的临床病理综合征,大部分病例为淋病所致,导致女性不孕。慢性淋病者淋球菌可长期在病灶潜伏,并反复引起急性发作。

约 1%~3% 的患者可经血行播散引起身体其他部位的病变,以女性多见。常见的表现为关节炎-皮炎综合征(arthritis-dermatitis syndrome),并可有心内膜炎和脑膜炎。最严重病例可发生淋病性败血症,导致 DIC 引起沃-弗综合征(Waterhouse-Friderichsen syndrome)。

二、尖锐湿疣

尖锐湿疣(condyloma acuminatum)是由人乳头瘤病毒引起的良性增生性疣状疾病,主要因性接触传染,故又称性病疣。多见于 20~40 岁的轻壮年,老年人和小儿亦有发生。近年来,尖锐湿疣在我国发病率剧增,年增长率为 22.5%,成为 STD 中病例数仅次于淋病而居第二位。

病因与发病机制

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)属乳多空病毒科,是双股 DNA 病毒。目前 HPV 尚不能在体外培养,也无动物模型,人类是其唯一自然宿主。迄今已发现 HPV

有 60 多个基因型,在尖锐湿疣病变中尤以 6、11 型最为常见。患者及其无症状的带菌者是本病的主要传染源,患病期 3 个月内传染性最强。主要通过性接触直接传染,也可通过带有病毒的污染物或非性行为接触发生间接感染,分娩中经产道或产后密切接触导致母婴之间传播,以及自身接种而传播至其他部位。

HPV 在人体温暖、潮湿部位易生长繁殖,故外阴、生殖器、肛门最易受染。病毒经接触传播到达粘膜与皮肤交界部位,通过微小糜烂面进入上皮的基底细胞造成感染,也可潜伏在棘细胞间。病毒在表皮棘细胞的核内复制、增殖,引起棘细胞迅速分裂。不同型别的病毒通过其衣壳蛋白与细胞特异受体结合而定位于上皮的不同部位。某些病毒早期基因可诱导基底细胞增殖,上皮细胞向上移行并进行终末分化;而病毒晚期基因的表达和结构蛋白合成则在颗粒细胞层的细胞核内进行。这种 DNA 复制、衣壳蛋白合成及装配只能在上皮不同细胞层内进行的特点,有助于阐明 HPV 感染、致病和转化作用的机制。感染后的进程和转归与所感染的病毒型别和数量以及机体免疫状态(尤其细胞免疫)有关。免疫功能缺陷可使病损复发或加重。

本病潜伏期 3 周~8 个月,平均约 3 个月。

病理变化及临床病理联系

好发部位男性依次为冠状沟、龟头、包皮、包皮系带、尿道口或肛门附近等,女性多见于阴唇、阴蒂、宫颈、阴道、会阴部及肛周等,也可偶见于生殖器外部位,如乳房、腋窝、腹股沟和口腔等。

病变初起为散在小而尖的突起,逐渐扩大,表面凹凸不平,呈疣状颗粒,可互相融合呈鸡冠状或菜花状团块,质软,湿润,淡红或暗红色,顶端可有感染溃烂,触之易出血。镜下,表皮呈疣状或乳头状增生,乳头尖锐,上皮脚下延并呈假上皮瘤样增生;角质层轻度增厚及角化不全;棘层肥厚,散在或成群的凹空细胞(koilocyte),其特点为较正常细胞大,核增大居中,圆形、椭圆形或不规则形,深染,核周胞浆空化或有空晕,可见双核或多核。真皮层毛细血管和淋巴管扩张,大量慢性炎细胞浸润(彩图 15-6)。

尖锐湿疣病损多持续存在或反复发作,临床上可有局部瘙痒、烧灼感。约 1/3 病例可自行消退。本病有癌变可能,与 HPV 感染部位和病毒型别关系密切。目前,应用免疫组化法检测 HPV 抗原以及原位杂交或原位 PCR 技术检测 HPV DNA 有助于临床诊断。

三、梅 毒

梅毒(syphilis)系由梅毒螺旋体引起的慢性传染病,是 STD 中危害性较严重的一种。本病特点是病程的长期性和潜匿性,病原体可侵犯任何器官,临床表现多样性,也可隐匿多年而毫无临床表现。梅毒流行于世界各地,我国曾基本消灭了梅毒,但近年来又有逐渐蔓延的趋势。

病因与发病机制

梅毒螺旋体,又称苍白螺旋体(*Treponema pallidum*),菌体长 6~15 μm ,宽约 0.2 μm ,有 8~14 个排列规则的螺旋。在暗视野显微镜下可见其运动,用 Fontana 镀银染色可将其染成棕褐色。病菌在体外生存力低,对理化因素抵抗力极弱,对青霉素、四环素、汞、砷、铋等药物敏感。

病原体常在直接接触破损的皮肤或粘膜时才能进入机体。根据传播方式不同,梅毒可分为先天性和后天性两种。本病 95% 以上经性交传播,少数可因输血、接吻、医务人员不慎受染等直接接触传播。先天性梅毒是病菌由患病母体的血液经胎盘传给胎儿所引起。梅毒患者是唯一的传染源。

机体免疫力的强弱决定受染后是痊愈、潜匿、抑或发展为晚期梅毒。病原体具有很强的侵袭力,有降低宿主免疫力的物质和粘附组织的能力。菌体表面的粘多糖和唾液酸可阻止补体激活和干扰其杀菌作用。病菌产生的 PGE₂ 可抑制巨噬细胞的活性,利于其在血液或组织内存活;病菌分泌的透明质酸酶可促进其粘附于细胞,并降解组织、细胞基质和血管基底膜,利于其扩散至各种组织和血管内,引起闭塞性动脉内膜炎,并因免疫反应引起以浆细胞为主的单个核细胞浸润。病原体诱发机体发生细胞介导的迟发性超敏反应,使病菌所在部位形成树胶样肿。动物实验发现,迟发性超敏反应在限制早期感染局限化的作用比特异性抗体更重要。宿主的体液和细胞免疫反应可阻止感染后下疳的形成,但不能完全杀灭病菌,这可能与其外膜含有少量蛋白质而缺乏抗原性有关,或是由于 Th 细胞下调使其逃脱宿主免疫反应的结果。

机体感染病菌后第 6 周血清出现特异性抗体及反应素,临床上梅毒血清反应阳性具有诊断价值。随着抗体的产生,机体免疫力逐渐增强,病变部位的病菌数量减少,因此早期梅毒可有不治自愈的倾向。然而播散到全身的病菌常难以完全消灭,从而导致梅毒复发或晚期梅毒的发生。少数患者病原体可在体内终身潜伏,表现为血清反应阳性而无病变和临床症状,或在二、三期梅毒时局部病变消失而血清反应阳性者,均称为隐性梅毒。

本病潜伏期 10~90 天,通常约 3 周左右。

基本病理变化

1. 闭塞性动脉内膜炎(obliterative endoarteritis)及血管周围炎 前者系指小动脉内皮细胞和纤维细胞增生,使管壁增厚、管腔狭窄闭塞。后者表现为围管性单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,浆细胞的恒定出现是本病的特点之一。此类病变可见于各期梅毒。

2. 树胶样肿(gumma) 又称梅毒瘤(syphiloma),是梅毒的特征性病变。病灶呈灰白色,大小不一,小者仅见于镜下,大者达数厘米。因其质韧而有弹性,似树胶状,故称树胶样肿。镜下结构颇似结核结节,中央为凝固性坏死,类似干酪样坏死,但坏死不彻底,弹力纤维染色可见组织内原有的血管壁轮廓,上皮样细胞和 Langhans 巨细胞较少,而有多量淋巴细胞和浆细胞浸润(彩图 15-7)。后期树胶样肿可被吸收、纤维化,最后瘢痕收缩导致器官变形,但很少钙化。这些特点有别于结核结节。该病变可发生于任何器官,最常见于皮肤、粘膜、肝、骨和睾丸,仅见于第三期梅毒。

(一) 后天性梅毒

后天性梅毒(acquired syphilis)按病程经过可分为三期。第一、二期称早期梅毒,传染性强。第三期称晚期梅毒,传染性小,因其常累及内脏,故又称内脏梅毒。

1. 第一期梅毒 病原体侵入人体后 3 周左右,在侵入局部发生炎性反应,形成下疳(chancre)。下疳常为单个,直径约 1~2cm,表面可糜烂或形成溃疡,基底洁净,边缘稍隆起,基质硬,故又称硬性下疳。病变多见于男性阴茎的冠状沟、龟头和阴囊等处,女性的外阴、阴唇和子宫颈等处,约 10% 的病例亦可见于生殖器外,如唇、舌、肛周等处。因溃疡表

浅常被患者忽视。镜下为溃疡底部闭塞性动脉内膜炎和血管周围炎。于下疳表面的分泌物中用镀银染色或免疫荧光染色可检见病原体。下疳发生约1周后,局部淋巴结肿大,呈非特异性急性或慢性炎。

及时治疗可阻止病变向第二期梅毒发展。如不经治疗,由于患者产生免疫反应,下疳可于2~6周后多“自愈”,肿大的局部淋巴结也消退。临床上处于无症状的潜伏状态,但体内病菌仍继续繁殖。

2. 第二期梅毒 在感染后第8~10周左右,潜伏于体内的病菌又大量繁殖并进入血液循环,主要引起全身广泛性皮肤粘膜损害,即梅毒疹(syphilid)。通常表现为口腔粘膜、掌心、足心等处的斑疹和丘疹,以及阴茎、外阴、肛周的扁平湿疣(candyloma lata)。后者呈现为暗红色突起的平坦斑块。镜下为闭塞性动脉内膜炎和血管周围炎,病灶内可检见病原体。此期全身淋巴结肿大。

梅毒疹可自行消退,再次进入无症状的静止状态,但梅毒血清反应阳性。若予以治疗,将阻止其向第三期梅毒发展。

3. 第三期梅毒 常发生于感染后4~5年以上。病变可侵犯任何内脏器官或组织,最常发生于心血管(80%~85%),次为中枢神经系统(5%~10%),此外肝、骨骼和睾丸等器官也常发生。病变以树胶样肿和疤痕形成为特征,导致器官变形和功能障碍。

(1)心血管梅毒:主要发生于主动脉,引发梅毒性主动脉炎(syphilitic aortitis)。潜伏期达15~20年之久才发生病理性损害。所以患者年龄多在40~55岁之间,男性多于女性。其特征为病变起始于主动脉升部,遍及主动脉弓及胸主动脉,每于横膈段截然而止。早期为主动脉外膜滋养血管闭塞性内膜炎,由于管腔逐渐闭塞,导致中膜弹力纤维和平滑肌发生缺血和退行性变,并由瘢痕取代。肉眼,主动脉内膜表面呈现弥漫分布的微细而深陷的树皮样皱纹。因弹力纤维的广泛破坏,主动脉可呈梭形或囊状扩张而形成主动脉瘤(aortic aneurysm),患者可因其破裂而猝死。如病变累及主动脉瓣膜环部,可导致:①环部弹力纤维破坏引起瓣膜环部扩张,②瓣膜呈纤维增厚,③瓣叶联合处由于主动脉壁内膜纤维增生和瓣膜收缩而发生瓣叶间的分离。这些因素综合导致主动脉瓣关闭不全,使左室异常肥大和扩张,乃有“牛心”(cor bovinum)之称。患者最终死于心力衰竭。

(2)中枢神经梅毒:病变累及中枢神经及脑脊髓膜。可导致:①脑膜血管梅毒(meningovascular syphilis),多发生在脑底,基本病变为脑膜血管周围和血管外膜淋巴细胞和浆细胞浸润。常引起脑血管血栓形成和栓塞,表现为脑血管意外的典型症状和体征;②麻痹性痴呆(paretic dementia),由脑膜血管的病变持续发展而来,病变特征为巨噬细胞和皮质血管壁有含铁的色素沉积,病变处脑皮质(以额叶为著)萎缩,并呈颗粒状。临床表现为健忘和精神紊乱、四肢瘫痪和大小便失禁等,可见阿-罗瞳孔现象(对光反应消失,调节反应存在);③脊髓痨(tabes dorsalis),病变以脊髓末段受累及最早也最严重,病变处脊髓后束变性、萎缩,脊髓膜增厚,伴有淋巴细胞和浆细胞浸润。临床上出现闪电样痛,下肢感觉异常,腱反射减弱及消失,进行性共济失调等。

(3)其他器官:常见病变为树胶样肿。肝梅毒的树胶样肿使肝呈结节状肿大,继而纤维化、疤痕收缩,呈分叶状,称分叶肝(hepar lobatum)。骨梅毒主要累及颅骨、鼻骨、胸骨和股骨等,树胶样肿可导致骨折。如鼻骨受累,常损害鼻中隔致鼻梁塌陷,鼻孔向前,形成

所谓马鞍鼻(saddle nose)。睾丸树胶样肿临床可误诊为肿瘤,并引起性交传播。

(二) 先天性梅毒

先天性梅毒(congenital syphilis)是受病原体感染的妇女受孕时,病菌经血液通过胎盘感染胎儿所致。受梅毒感染2~5年间的孕妇,其胎儿受染率最大。在胎龄2~3月时,胎儿体内已有螺旋体存在,但病变只见于胎龄4个月以上的胎儿及嗣后出生的婴幼儿。根据被染胎儿发病的早晚分为早发性和晚发性梅毒。

1. 早发性先天性梅毒 是指胎儿或婴幼儿期发病的先天性梅毒,发病在2岁以内。病菌在胎儿体内和胎盘中大量繁殖,可引起晚期流产、死胎或早产。病变特征为皮肤和粘膜的广泛大疱和大片剥脱性皮炎,内脏病变处淋巴细胞和浆细胞浸润,动脉内膜炎,间质弥漫性纤维组织增生和发育不良等。肺呈弥漫性纤维化,间质血管床减少而呈灰白色,故称白色肺炎(pneumonia alba)。肝、脾、胰和心肌等脏器也有类似病变。骨软骨炎为恒见的病变,表现为长骨骨髓线有梅毒性肉芽肿形成,从而破坏软骨骨化过程。鼻骨和硬腭可因树胶样肿的破坏形成马鞍鼻和硬腭穿孔。长骨骨膜炎伴有骨膜的新骨生成,胫骨前侧骨膜增生使胫骨向前呈弧形弯曲,形成所谓马刀胫(saber shin)。眼脉络膜炎和脑膜炎亦甚常见。这些病变中皆易检见病原体。

2. 晚发性先天性梅毒 发生在2岁以上幼儿的梅毒。临床上患儿发育不良,智力低下。可表现为间质性角膜炎、马刀胫和马鞍鼻。由于牙和牙釉质发育障碍,门齿小而尖,切缘呈镰刀状缺陷,称为Hutchinson齿。由间质性角膜炎、Hutchinson齿和神经性耳聋构成本型梅毒的三联征。皮肤粘膜病变类似于成人,但不发生下疳。内脏病变可与后天性梅毒第三期改变相似。

第九节 深部真菌病

由真菌(fungi)感染引起的疾病称为真菌病(mycosis)。真菌是一种真核细胞微生物,有细胞壁和完整的核。真菌种类繁多,目前发现有10余万种,与细菌相比,大多数对人体无害,有的甚至有益。据WHO统计,现已知能引起人类疾病的真菌约有270余种,主要引起机会性感染。近年来由于广谱抗生素、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂及抗肿瘤药物的大量应用,使真菌病的发病率明显增长。尤其AIDS的广泛流行,HIV感染损害机体免疫系统,而致真菌感染成为AIDS的重要和常见的机会性感染。据统计,约有1/3的AIDS患者因并发真菌病而致死。根据病变部位不同真菌病可分为浅部和深部两大类。浅部真菌病(superficial mycosis)主要侵犯含有角质的组织,如皮肤、毛发和指甲等处,引起各种癣病,主要由皮肤癣菌(dermatophytes)引起。深部真菌病(deep mycosis)侵犯皮肤深层和内脏,如肺、脑和消化道等器官,危害性较大。

深部真菌可分为致病真菌和条件致病真菌两类。前者大多存在于自然界,如球孢子菌、副球孢子菌、荚膜组织胞浆菌和芽生菌,主要引起外源性感染,多侵犯免疫功能正常者,也可侵犯免疫功能缺陷的人。后者如念珠菌、曲菌、隐球菌和毛霉菌,通常不致病,多为内源性感染,只有在宿主抵抗力下降时才致病。真菌一般不产生内毒素和外毒素,其致病机制尚不完全明了。其致病作用可能与真菌在体内繁殖引起的机械性损伤以及所产生

的酶类、酸性代谢产物有关。真菌及其代谢产物具有弱抗原性,在人体内可引起超敏反应而导致组织损伤。真菌的致病力一般较弱,与其致病力有关的因素是感染菌数量和毒力、感染途径和机体免疫状态。只有当机体抵抗力降低时,真菌才能侵入组织,大量繁殖引起疾病。诱发深部真菌病的主要因素有:①慢性消耗性疾病和免疫缺陷病,如恶性肿瘤、糖尿病、尿毒症和 AIDS 等,可使机体免疫功能和抵抗力降低;②长期使用广谱抗生素,可使体内敏感细菌被抑制,不敏感或有耐药性的菌株反而增殖成为替代菌,破坏了体内菌群间的拮抗平衡,有利于真菌大量繁殖;有些抗生素还可促进某些真菌的生长,如金霉素可促进念珠菌生长;③肾上腺皮质激素可抑制炎症反应和纤维细胞增生,并可稳定细胞内溶酶体膜,阻止酶的释放,影响嗜中性粒细胞和巨噬细胞溶解杀灭真菌的作用,还能破坏淋巴细胞,使抗体形成减少;④大剂量 X 线照射、抗肿瘤药物和免疫抑制剂都能抑制骨髓,使嗜中性粒细胞和巨噬细胞生成减少;并且这些药物可损伤正常组织和细胞,引起消化道粘膜坏死、出血,为真菌侵入创造条件;⑤治疗用的长时间静脉插管,内脏导管(如留置导尿管等)和大手术,可造成局部组织损伤,有利于真菌侵入,当机体抵抗力减低时在体内繁殖而致病;⑥某些内分泌功能失调,如肾上腺皮质功能低下、甲状腺功能低下等也是促使某些真菌感染的因素。

真菌病的病理变化与感染真菌的种属、菌量、毒力,以及宿主的抵抗力、有无原发性疾病、受累部位、病变时期等因素有关。常见的基本病变特征有:①轻度非特异性炎,病灶中仅有少量淋巴细胞、单核细胞浸润,无明显的组织反应。主要见于隐球菌感染引起的囊腔性病变,或在骨髓造血功能极度抑制时;②化脓性炎,大量嗜中性粒细胞浸润形成小脓肿。主要见于感染的真菌数量较多,宿主的反应较强烈时,如念珠菌病、曲菌病、毛霉菌病等;③坏死性炎,大小不等的坏死灶,常有明显出血,而炎细胞相对较少。多见于机会性感染,如毛霉菌、曲菌感染等;④肉芽肿性炎,常与化脓性病变同时存在;⑤真菌性败血症,真菌侵入血流引起全身播散性感染,累及多数脏器,常是患者致死的主要原因。上述病变可单独存在,也可同时存在。真菌感染在人体引起的病变没有特征性,诊断真菌病的最直接方法是分离培养或证明真菌存在于病变组织或渗出物中。常用于病变组织内真菌的染色方法有六胺银和 PAS 染色。前者将真菌成分染成棕黑色,后者则染成红色。奥辛蓝和粘液卡红染色可用于隐球菌。免疫酶标法对鉴别真菌感染亦有很大的帮助。

一、念珠菌病

念珠菌病(candidiasis)是由念珠菌引起的一种最常见的真菌病。最常见的致病菌为白色念珠菌(*Candida albicans*),常存在于正常人的口腔、皮肤、阴道和消化道内,因此念珠菌病多为内源性感染,属条件致病菌。本病可发生急性、慢性感染,病变多样,可发生在身体各个部位。在机体抵抗力降低的情况下可引起局部或周身播散性病变。

皮肤和粘膜的浅部念珠菌病较常见。深部念珠菌病多为继发性,常继发于慢性消耗性疾病、体弱婴儿、严重营养不良、恶性肿瘤及 AIDS 患者等。在恶性肿瘤中尤以急性白血病并发本病者较多见。病菌主要通过消化道播散至全身各部位,其中医源性因素起重要作用,如广谱抗生素、皮质激素、化疗、放疗和免疫抑制剂的长期应用、插管等。少数为外源性感染,常与职业有关。

发病机制

念珠菌的毒力与其对机体组织的粘附力密切相关。病菌表面有调节粘附的分子,主要有:①类似于人类 CR3 整合素的一种受体,其能与 iC3b、纤维蛋白原、纤维连接蛋白和层粘连蛋白上的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid)基团相连接;②能与上皮细胞的糖类相连接的一种植物凝集素(lectin);③能与上皮细胞的植物凝集素样分子相连接的某些含甘露糖的蛋白质。病菌还可分泌天冬氨酰蛋白酶和腺苷,前者可降解细胞外基质蛋白造成组织损伤,后者可阻滞嗜中性粒细胞的氧基产生和释放。此外,念珠菌只有在条件适合其发育成菌丝型时才可以抗御白细胞的吞噬而引起发病。

病理变化及临床病理联系

主要病变有三种:①化脓性炎;②坏死性炎;③肉芽肿性炎。以上病变可单独存在,也可同时发生。在极度衰竭病人也可出现无反应性病变。病变组织内检见芽生孢子和假菌丝即可诊断为念珠菌病。念珠菌为圆形或卵圆形生芽的酵母样菌,直径约 2~5 μm ,壁薄,假菌丝细长而直,有分隔,有时有少数分支。革兰、PAS 和六胺银染色均呈阳性(彩图 15-8)。

浅部念珠菌病的病变常在皮肤和粘膜表面形成不规则的片状白色膜状物。膜状物由假菌丝等组成,易脱落形成糜烂和表浅溃疡。在口腔者称鹅口疮(thrush),多见于婴幼儿及消耗性疾病患者。在阴道者为念珠菌性阴道炎(candidal vaginitis),尤其妊娠或口服避孕药的妇女更易发生。还可见于其他皮肤皱褶处,如腋窝、乳房下、腹股沟、肛周、会阴部等温暖潮湿部位引起皮肤的湿疹样病变(eczematoid lesions)。

深部念珠菌病多发生于消化道和呼吸道、心、肾、脑、肝、脾等处。消化道念珠菌病主要表现为食管炎和肠炎。支气管和肺念珠菌病常继发于肺结核病和支气管扩张症,临床表现与支气管炎和肺炎相似,并可形成小脓肿,晚期可引起纤维化和肉芽肿形成。念珠菌性心内膜炎(candidal endocarditis)常见于心脏瓣膜病手术置换、药瘾或心导管检查及长期静脉内高营养的患者,损伤的心瓣膜上形成较大、易脆的赘生物,易脱落引起栓塞现象。泌尿道念珠菌病多由尿道插管引起膀胱炎和肾盂肾炎。AIDS 病人常继发口腔和食道同时发生念珠菌病。在极少数严重的免疫系统受损患者,病菌可经皮肤粘膜、肠道和肺等局部病灶侵入血流引起念珠菌性败血症(candidal septicemia),导致全身播散性念珠菌病(disseminated candidiasis)。除上述病变外,还可有脑膜炎、脑内脓肿、肝脓肿、眼内炎、多发性皮下脓肿、关节炎和骨髓炎等。最终可引起休克和 DIC,常为病人的致死原因。

二、曲 菌 病

曲菌病(aspergillosis)由曲菌引起。曲菌是最常见的污染杂菌,种类很多,人类曲菌病中最常见的致病菌为烟曲菌(*Aspergillus fumigatus*)。主要侵及支气管和肺,也可累及皮肤、外耳道、副鼻窦、眼眶、心内膜、肾、消化道、中枢神经系统及其他器官组织,严重者可导致败血症。

曲菌在潮湿霉烂的谷物、稻草或腐烂的枯树叶中繁殖很快。因此谷仓、土壤、空气中有大量的曲菌孢子可引起原发性肺曲菌病。主要通过呼吸道进入人体。皮肤损伤,特别是烧伤患者暴露于空气或接触被曲菌污染的物品、用具等也易使创面感染致病。

发病机制

吸入的曲菌孢子不一定在人体内繁殖引起疾病。多数情况下曲菌是条件致病菌,只有在机体抵抗力降低时致病。曲菌的致病性与其毒力有关。曲菌表面的唾液酸可与细胞外基质蛋白层粘连蛋白和纤维蛋白原结合,导致组织损伤。曲菌还可分泌毒素,主要有:①黄曲霉毒素(aflatoxin),由黄曲菌产生,是一种重要的致癌物;②核糖毒素(ribotoxin),通过降解 mRNA 以抑制宿主细胞蛋白质的合成;③丝裂吉菌素(mitogillin),是 IgE 的诱导剂,导致机体对病菌发生超敏反应。

病理变化及临床病理联系

曲菌可在机体许多部位引起病变,以肺部病变为最常见。常见病变有:①化脓性病变;②坏死性病变;③慢性病变伴有肉芽肿形成。曲菌常侵入血管引起血栓形成,造成组织缺血、坏死。病灶内有大量菌丝。曲菌菌丝粗细均匀,直径约 2~7 μ m,有隔,分支状,常呈 45°的锐角分支。PAS 和六胺银染色更为清晰(彩图 15-9)。

支气管和肺的曲菌病表现为支气管炎或支气管肺炎,是本病的特有类型。多发生于肺结核、支气管扩张症、陈旧性肺梗死、肺脓肿和肺癌等,特别在上述疾病伴有陈旧性空洞病变的基础上。病菌可在空洞内繁殖,大量增殖的菌丝体在空洞壁形成带棕色的菌丝团块,称为曲菌球(fungus ball)。一般多发生在上叶或下叶尖段。病人常引起咳痰和反复咯血。过敏性支气管肺曲菌病,其发生与曲菌抗原引起的超敏反应有关,导致支气管痉挛和分泌亢进。病理和临床表现类似于支气管哮喘。晚期可发展为慢性阻塞性肺疾病。近年来本病有逐渐增多的趋势,主要见于接触大量曲菌孢子的人员。

在极少数严重的免疫系统受抑制以及身体虚弱的患者,可引起播散性曲菌病。原发病变多在肺,曲菌进入血流广泛播散,其中以累及心瓣膜、脑和肾常见。

三、毛霉菌病

毛霉菌病(mucormycosis)是由毛霉菌(*Mucor*)引起的一种严重感染的真菌病。与其他真菌病多呈慢性经过不同,本病多表现为急性化脓性炎症,进展迅速,易发生全身广泛播散,病变多累及血管引起血栓形成和梗死。

毛霉菌广泛存在于自然界中,常在霉烂的水果、蔬菜、干草和肥料内大量繁殖。在空气中飞扬的孢子主要通过呼吸进入鼻窦和肺;有时也可经消化道、破损皮肤或皮肤粘膜交界处、手术或插管等进入机体。一般对正常人不致病,当免疫力降低时可发生感染,因此本病几乎全为继发性。

病理变化及临床病理联系

病变主要为急性化脓性炎症。毛霉菌侵袭性很强,常侵犯血管,对血管的侵袭性比曲菌严重。因此常引起血栓形成、梗死和血道播散。病变组织的严重坏死和化脓可能是病菌直接作用和霉菌栓子阻塞血管所共同造成的后果。慢性病变可有异物性肉芽肿形成。病变组织内可检见大量菌丝。毛霉菌菌丝粗大,壁厚,直径多为 10~15 μ m,不分隔,分支较少而不规则,常呈钝角或直角分支。组织内一般无孢子,在 HE 染片中菌丝易被苏木素着色,PAS 染色效果反而不佳,银染色也较其他真菌染色淡(图 15-23)。

本菌病常见的三个原发部位是鼻窦、肺和胃肠道,其取决于孢子是经呼吸道或经消化

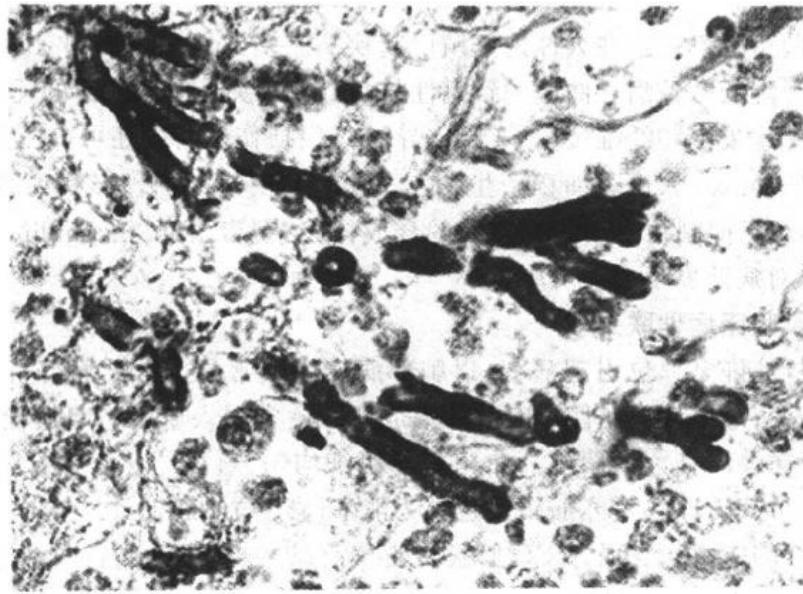


图 15-23 毛霉菌病
毛霉菌菌丝粗大,无隔,分支少而不规则

道感染。头面部毛霉菌病最常见于糖尿病酸中毒时,病菌由鼻粘膜侵入,可依次蔓延到鼻窦、眼眶和脑组织引起鼻脑型毛霉菌病(rhinocerebral mucormycosis),形成鼻-眼-脑综合征。头面部毛霉菌病病情凶险,发展迅速,如累及脑可致患者短期内死亡。当病人出现糖尿病酸中毒、单侧眼眶周围感染和脑膜脑炎三联征时应注意本病发生的可能,此时鼻粘膜刮片培养或粘膜活检有助于诊断。

病菌侵入支气管粘膜,穿过支气管壁,侵犯肺门组织、肺动脉和肺静脉,可引起肺动脉血栓形成和肺梗死。孢子随食物进入胃肠道,侵犯粘膜和血管,可引起食道、胃和小肠坏疽、溃疡形成或穿孔。有时病变可蔓延到肝、横膈或肠系膜等处。极少数严重者,病菌可从原发感染灶侵入血流引起全身播散性毛霉菌病(disseminated mucormycosis)。

四、隐球菌病

隐球菌病(cryptococcosis)是新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)引起的一种亚急性或慢性真菌病。以中枢神经系统隐球菌病最为常见,也可发生于肺、皮肤、骨和其他器官。本病少数为原发性,多数为继发性。多继发于免疫受抑制或慢性消耗性疾病的病人,导管插管、腹膜透析和放射治疗等也易诱发本病。在 AIDS 病人中新生隐球菌感染可达 10%~30%,已成为 AIDS 患者死亡的首要原因,应予以关注。

新生隐球菌是一种腐物寄生性酵母菌。广泛存在于自然界,可从土壤、鸽粪、水果和牛奶中分离出来,也可存在于健康人的皮肤、粘膜和粪便中。病菌主要经呼吸道,也可经皮肤或消化道进入人体引起发病,或使之成为带菌者。

发病机制

感染后是否发病主要与宿主细胞免疫关系密切, T 细胞功能受损是主要易感因素,

且易导致病变急剧恶化及播散。新生隐球菌的毒力与以下其特征有关：①表面的荚膜多糖 (capsular polysaccharide)，能抑制嗜中性粒细胞的趋化性和吞噬作用，可诱使动物免疫无反应性；②对肺泡巨噬细胞杀灭的抵抗力；③产生酚氧化酶 (phenol oxidase)，可保护隐球菌免遭宿主神经系统内肾上腺素氧化系统的杀灭。此外，病菌易感染脑的另一个原因是脑脊液缺乏激活补体替代途径的某些补体成分，可降低嗜中性粒细胞的吞噬和杀灭作用。

病理变化及临床病理联系

隐球菌在组织内引起慢性炎症，病变与病期早晚有关。早期由于病菌产生大量荚膜物质，病变呈胶胨样，病灶内炎反应轻微。晚期病变为肉芽肿性，而后病灶可由纤维组织包围或形成纤维瘢痕，一般不发生钙化。在病灶或巨噬细胞内可检见隐球菌。新生隐球菌为圆形或卵圆形，一般为单芽，厚壁，有宽阔、折光性的胶质样荚膜。大小相差很大，不包括荚膜直径多在 $4\sim 7\mu\text{m}$ 左右，有些可达 $20\mu\text{m}$ 。荚膜厚约 $3\sim 5\mu\text{m}$ 。在组织中用 PAS、粘液卡红 (mucicarmine) 或奥辛蓝 (Alcian blue) 染色清晰可见 (彩图 15-10)；脑脊液标本中可用印度墨汁 (India ink) 染色，菌体呈淡灰色，而荚膜不着色。

新生隐球菌对中枢神经系统有特殊亲和性，90% 隐球菌感染的病例有脑脊髓或脑膜损伤。主要表现为脑膜炎。早期在蛛网膜下腔内有大量稠厚的胶胨样物质，晚期形成肉芽肿性病变，可纤维化引起脑膜粘连而影响脑脊液循环。感染可沿血管周围间隙侵入脑组织，主要在灰质和基底节等部位形成许多小囊腔。镜下，囊腔为扩大的血管周围间隙，腔内充满隐球菌及其所生成的胶样物质，形成肥皂泡样病变 (soap-bubble lesions)。也可见缺血性软化灶形成。晚期可形成肉芽肿，常与临床上精神错乱及癫痫发作有关。临床上表现似脑炎或脑脓肿，发生头晕、头痛、意识淡漠或谵妄等症状。隐球菌性脑膜炎 (cryptococcus meningitis) 起病缓慢，临床症状与结核性脑膜炎相似，容易误诊。脑实质病变范围较大时，常与脑占位性病变混淆。极少数严重免疫抑制患者，病菌可广泛播散至全身，如皮肤、肝、脾、肾上腺和骨等。

许多隐球菌性脑膜炎病人都有肺部感染史，有些患者的肺部同时也有病变。一般认为原发病灶在肺，病菌乃通过血道播散而致。肺隐球菌病的病变常较轻微，临床上多无明显症状。晚期则表现为肉芽肿性结节状病灶，大小不等，直径约 $1\sim 8\text{cm}$ ，可单个或多个，多在胸膜下形成单发性结节，需与结核病或肺癌鉴别。

五、放线菌病

放线菌病 (actinomycosis) 主要是由以色列放线菌 (*Actinomyces israeli*) 引起的一种慢性化脓性炎症。根据生物学分类，放线菌不属于真菌而属于一种厌氧细菌。由于其病变与真菌病相似，以及按过去的习惯，通常仍将放线菌病与真菌病一起叙述。临床上以病变向外周组织扩展并形成多发性窦道、瘘管和排出带有“硫磺颗粒”的脓液为特征。发病以男性居多，年龄平均在 $20\sim 45$ 岁。

放线菌为原核细胞生物，有细胞壁、无核膜和典型核结构，革兰阳性。细胞壁含有典型细菌的胞壁酸 (muramic acid)。菌体与真菌相似呈细丝状，菌丝细长无隔，有分支，一般直径不超过 $1\mu\text{m}$ 。放线菌种类很多，广泛分布于自然界，但只有少数

菌株对人类有致病性，其中最主要的是以色列放线菌。该菌是人口腔正常菌群中的腐物寄生菌，在拔牙、外伤或其他原因引起口腔粘膜损伤时，病菌可由伤口侵入。也可通过吞咽或吸入带菌物质进入胃肠或肺。因此本病主要发生在颈面部或胸腹腔器官。

病理变化及临床病理联系

主要病变为慢性化脓性炎症。病变部位常形成多数小脓肿，大小不一，常可相互融合，并向临近组织蔓延，形成许多窦道和瘘管。脓肿壁和窦道周围有肉芽组织和纤维组织增生。有时可见大量吞噬脂类的巨噬细胞和少数多核巨细胞形成的肉芽肿。病菌在脓肿壁、窦道壁和脓腔内繁殖，形成菌落。有时肉眼可见脓液内有细小的黄色颗粒，直径约1~2mm，称为“硫磺颗粒”。直接压片或在组织切片中见颗粒由分支的菌丝交织而成。在HE染片中，颗粒中央部分染蓝紫色，周围菌丝排列成放射状，菌丝末端常有胶样物质组成的鞘包围而膨大呈棒状，染伊红色（彩图15-11），所以称为放线菌。菌丝体革兰阳性，胶样鞘为阴性，据此可有助于诊断。晚期病变纤维组织增生，瘢痕形成。本病常同时合并其他细菌感染，使病变复杂，迁延不愈。一处病变纤维化，附近可出现新的病灶，再形成脓肿。病变长期反复可引起组织破坏和瘢痕形成。

临床上主要分三种类型：①面颈部放线菌病：最多见，约占50%以上。多发生在颌骨附近。初为牙龈及临近软组织肿胀、质硬、表面呈暗红色，而后液化形成脓肿。病变向周围组织扩展，形成多数脓肿，彼此沟通形成窦道，并常穿破皮肤形成瘘管，排出带有“硫磺颗粒”的脓液。也可累及颌骨引起骨膜炎和骨髓炎，严重者可扩展到颅骨、脑膜及脑；②腹部放线菌病：约占25%。多发生于阑尾和结肠。在粘膜下形成小脓肿，常穿破肠壁引起局限性腹膜炎，一旦侵入腹壁可形成窦道，排出带有“硫磺颗粒”的脓液。有时可通过淋巴管、血道、或直接蔓延到肝引起多发性肝脓肿。进而引起膈下脓肿，最后可破入胸腔引起胸腔内感染。感染也可沿腰肌蔓延到肾周围组织和腰椎；③胸部放线菌病：约占15%。常形成肺脓肿，逐渐扩散可形成肺胸膜瘘或脓胸。进一步可侵犯胸壁和肋骨，引起胸壁瘘管，排出“硫磺颗粒”。有时可蔓延到心包引起化脓性心包炎。

（马鸿达）

主要参考文献

1. Samuelson J. Infectious diseases. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999. 329-402.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 1997. 420-428.
3. Underwood JCE. General and Systematic Pathology. 2nd ed. Beijing: Science Press, 1999. 376-378.
4. Collier L, Balons A, Sussman M. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infectious Virology. 9th ed. London: Oxford University Press, Inc. 1998
5. Zhou D, Shen Y, Chalifoux L, et al. Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin enhances pathogenicity of simian immunodeficiency virus infection and accelerates progression to AIDS in macaques: a role of persistent T cell activation in AIDS pathogenesis. J Immunol, 1999, 162:2204-16.

6. Van-Epps HL, Schmaljohn CS, Ennis FA. Human memory cytotoxic T-lymphocyte(CTL) responses to Hantaan virus infection: identification of virus-specific and cross-reactive CD8(+)CTL epitopes on nucleocapsid protein. *J Virol*,1999, 73:5301-8.
7. 陈菊梅 主编. 现代传染病学. 北京:人民军医出版社,1999.
8. 刘清蒙. 基础结核病学. 见刘清蒙,赵静主编. 现代结核病学. 贵州:贵州科技出版社, 1998. 3-194.
9. 吴绍熙主编. 真菌病研究进展. 上海:第二军医大学出版社,1998.

第十六章 寄生虫病

阿米巴病	肺吸虫病
肠阿米巴病	丝虫病
肠外阿米巴病	棘球蚴病
血吸虫病	细粒棘球蚴病
华支睾吸虫病	泡状棘球蚴病

寄生虫病(parasitosis)是寄生虫作为病原引起的疾病。是一类常见病、多发病。据估计全球受寄生虫感染的人数多达45亿,其中感染蛔虫的人数约12.83亿、钩虫7.16亿、鞭虫8.7亿、丝虫2.7亿、血吸虫2亿、疟原虫4亿,其他寄生虫感染也很普遍。寄生虫病主要发生在广大发展中国家,特别在热带和亚热带地区,依然广泛流行,威胁着人们的健康或生命。

在我国,寄生虫病的防、治取得了显著的成绩。但近年来,由于市场的开放,鱼、肉、家畜供应渠道增加,检疫和卫生监督制度不健全;人们食谱的改变,生食、半生食的人数增加;加上有的地区重治疗,轻预防,导致有的寄生虫病发病率有回升的趋势,值得高度注意。

寄生虫病可分为急性和慢性,但大多数呈慢性经过。部分宿主感染寄生虫后可以不表现症状,称为隐性感染或带虫者。有时寄生虫会在常见寄生部位之外的组织、器官中异位寄生,并可同时感染多种寄生虫的多寄生现象。寄生虫对宿主的主要损害:①夺取营养:寄生的虫数愈多,虫体愈大,宿主被夺取的营养就愈多,引起宿主营养不良和贫血;②机械性损伤:寄生虫在宿主体内寄生、移行、生长繁殖和排离过程中都可以造成局部破坏、压迫或阻塞等机械性损害;③毒性作用:寄生虫的分泌、代谢产物对宿主产生化学损害,如溶组织内阿米巴(*entamoeba histolytica*)分泌溶组织酶,破坏组织,可引起阿米巴肝脓肿、肠壁损伤、溃疡或组织增生等;④变应原作用:寄生虫的分泌、排泄物和虫体的分解产物具有抗原性,可对宿主致敏,引起局部或全身性超敏反应,如嗜酸性脓肿或肉芽肿形成,有时可引起宿主过敏性休克,甚至死亡。

常见的人体寄生虫病可分为:①原虫病,如阿米巴病、黑热病和疟疾;②吸虫病,如血吸虫病、肺吸虫病和肝吸虫病;③绦虫病,如棘球蚴病和囊虫病;④线虫病,如丝虫病、蛔虫病和钩虫病等。本章仅介绍阿米巴病、血吸虫病、华支睾吸虫病、肺吸虫病、丝虫病和棘球蚴病(包虫病)等。

第一节 阿米巴病

阿米巴病(amoebiasis)由溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)原虫感染所引起的一种人类寄生虫病。该原虫主要寄生于结肠,亦可经血流运行或直接侵袭到达其他部位,引起相应部位组织的坏死、溃疡、脓肿和症状,也可同时累及多种组织和脏器成为全身性疾病。

阿米巴病分布全球,但多见于热带与亚热带,据统计,全世界每年死于该病人数不少于4万;国内平均感染率为0.95%,多为散发、慢性或不典型病例,南方多于北方,农村多于城市,男性多于女性,儿童多于成人。

一、肠阿米巴病

病因和发病机制

多数阿米巴具有滋养体和包囊两个生活史阶段。滋养体可运动摄食、繁殖和致病;包囊外层囊壁有较强的抵抗力,有利传播。阿米巴有许多属、种,一般只有溶组织内阿米巴能侵袭组织引起疾病。肠阿米巴病(intestinal amoebiasis)是侵袭型溶组织内阿米巴引起肠壁损害的炎症性疾病,由于以腹泻、腹痛为主要临床症状,故临床上又称为阿米巴痢疾(amoebic dysentery)。

成熟的包囊体污染食物或水进入消化道后,包囊体能抗胃酸破坏而到达小肠下段和回盲部,因该处环境缺氧且呈碱性,为阿米巴原虫生长所需,包囊壁开始溶解、破裂,释出四个有活动性的阿米巴小滋养体(小滋养体直径约10~20 μ m,有单个泡状核),其以肠粘液、细菌等为养料,不断增殖。在肠道正常生理功能的情况下,一般不侵入肠壁(属肠腔型)而形成包囊体排出体外,此为无症状的带虫者。当肠道功能紊乱或肠壁有损伤时,小滋养体附着于肠粘膜表面或下行到结肠,并借助其变形运动和分泌溶组织酶的作用,侵入肠粘膜,继续分裂繁殖,转变为大滋养体(组织型),并不断侵蚀周围组织,引起病理变化。部分未侵入组织的滋养体,活力逐渐降低,最后变成包囊体随粪便排出。

溶组织内阿米巴的致病是虫体和宿主相互作用的结果,与虫株毒力、数量、寄生环境的理化及生物因素和宿主的免疫功能状态有关。多数认为可能与下列因素有关:

1. 机械性损伤与吞噬作用 滋养体特别是大滋养体能在组织中进行伪足运动,破坏所到之处的组织,并吞噬和降解已受破坏的细胞。

2. 接触溶解作用 扫描电镜观察发现大滋养体对细胞的破坏作用是通过接触溶解(contact lysis)。大滋养体质膜具有丰富的溶酶体,当它与宿主接触时,质膜溶酶体释放活性物质,如酪蛋白酶、透明质酸酶、明胶酶等,溶解与破坏肠粘膜组织或细胞;另外,致病株阿米巴具有膜结合磷脂酶A,促使滋养体表面植物血凝素样粘附分子与靶细胞膜上相应糖基配体结合,转化为溶血性卵磷脂,此为一种细胞溶解物。

3. 细胞毒素作用 Lushbaugh等(1979)从溶组织内阿米巴的纯培养中分离出不耐热的蛋白质肠毒素(enterotoxin),能损伤肠粘膜并引起腹痛、腹泻。

4. 细菌作用 从实验动物的观察中发现阿米巴原虫混有溶血性链球菌、肺炎球菌、大肠杆菌等所致的病变比无菌的对照组更为严重,可能细菌能作为阿米巴的营养来源;细

菌能促进阿米巴代谢或分泌某些物质,从而增强其致病力。当然,也许两种致病因素同时作用,使肠壁损伤加重。

5. 易感性 流行病学和统计学发现患者男女之比为 5.7~9.1:1。实验证明,睾丸酮可促进阿米巴脓肿的发生。

6. 免疫抑制与逃避 阿米巴抗原中含有激发机体免疫抑制的决定簇,侵袭型滋养体对补体介导的溶解作用有抵抗力,具有独特的逃避宿主免疫攻击的能力,因此能长期存在,发挥其致病作用。

病理变化

病变部位主要在盲肠、升结肠,其次为乙状结肠和直肠,严重病例可累及整个结肠和小肠下段。基本病变为灶性坏死性结肠炎,以形成口小底大的烧瓶状溃疡为病变特点。根据病程可分为急、慢性期。

1. 急性期病变 肉眼观:早期肠粘膜表面形成散在细小灰黄色斑点状坏死或浅表溃疡,周围可见充血、水肿;继之,坏死灶增大,呈圆钮扣状,周围有出血带,此时阿米巴滋养体穿过粘膜肌层进入粘膜下层,并开始大量繁殖,向四周蔓延,组织大片坏死,形成充满黄棕色粘脓状物质,向病灶中央小的穿孔溢出。病变进一步发展,坏死组织范围扩大、崩解、脱落、液化,形成大小不一、圆形或卵圆形、口小底大的烧瓶状溃疡(flask shaped ulcer),溃疡边缘不规则、肿胀,其下方呈潜行性(图 16-1,图 16-2),这种形态的溃疡具有诊断价值。而溃疡间的粘膜正常或仅表现轻度卡他性炎症。有些严重病例,多个溃疡底部形成隧道互相沟通,其表面粘膜可大片液化性坏死、脱落,形成边缘下潜行的巨大溃疡,有的溃疡直径可达 8~12cm,少数溃疡可深达浆膜层,甚至引起肠穿孔或局限性腹膜炎。

镜下:阿米巴引起液化性坏死,呈无结构、淡红色病灶,其附近组织炎症反应轻微,仅有充血、出血及少量淋巴细胞、单核细胞和浆细胞浸润;如果继发细菌感染则可有嗜中性粒细胞浸润。在坏死组织与正常组织交界处常可找到阿米巴大滋养体,在组织切片上(HE 染色),大滋养体一般呈圆形,直径约 20~40 μm ,核小呈紫蓝色,直径约 4~7 μm ,胞质略呈嗜碱性,浆内可见吞噬的红细胞、淋巴细胞、组织或细胞碎片等,在滋养体的周围常有一空隙,可能因周围组织被溶解所致。在病灶邻近的小静脉中,也可见到大滋养体(彩图 16-1)。

溃疡大而深者可引起肠穿孔、局限性腹膜炎;病变处有血管破坏时可引起出血;溃疡小者愈合后不留疤痕,溃疡大而深者,则愈合后有疤痕形成;若溃疡已破坏肌层,纤维组织



图 16-1 结肠急性阿米巴病

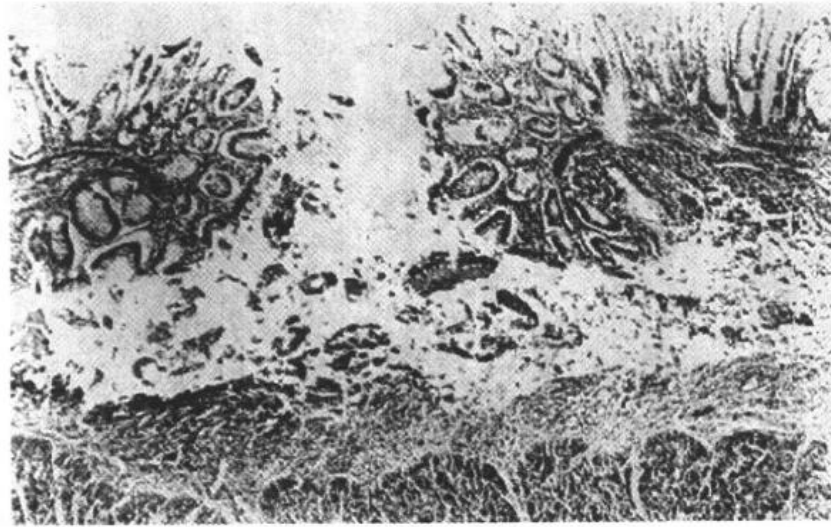


图 16-2 急性阿米巴痢疾的结肠溃疡

显著增生,可引起肠腔狭窄。

因结肠受炎症刺激,蠕动增强,粘液分泌增多,可引起腹痛、腹泻及大便次数增多;当坏死的粘膜脱落及小血管出血,可形成典型的酱褐色、腐败呈腥臭的脓血便,粪检可找到大滋养体。由于直肠和肛门的病变较轻,故里急后重的症状不明显。一般阿米巴病的全身症状大多轻微。若继发感染,可有毒血症症状,少数暴发型病例感染严重时,可有畏寒、高烧,大便次数多而发生脱水。

急性期多数病人可治愈,少数因治疗不够及时、彻底而转入慢性期。

2. 慢性期病变 由于新、旧病变及坏死、溃疡和增生反复交错发生,导致粘膜上皮增生或形成息肉,纤维组织增生、疤痕形成,可使肠壁变厚、变硬或肠腔变得狭窄。有时因局限性上皮组织、肉芽组织增生而形成肿瘤样包块,称阿米巴肿(amoeboma),多见于盲肠,临床上易误诊为结肠癌。

二、肠外阿米巴病

肠外阿米巴病(extraintestinal amoebiasis) 可见于许多组织或器官,但以肝、肺和脑常见。

1. 阿米巴肝脓肿(amoebic liver abscess) 是肠外阿米巴病中最常见的。有资料统计,肠阿米巴病合并阿米巴肝脓肿者为1.8%~10%,而尸检统计约为36.6%。阿米巴肝脓肿的发生系肠阿米巴滋养体通过侵入肠壁小静脉→肠系膜静脉→门静脉→肝而发病。阿米巴肝脓肿右叶多于左叶(4:1),其原因可能是由于肠阿米巴病多位于盲肠及升结肠,而该处的静脉血液多回流到肝右叶之故,况且肝右叶体积远比左叶大,受侵犯的机会也较多。

肉眼观:一般以单个者多,脓肿大小不一,大者似儿头大,几乎占据整个肝右叶。脓肿内容物为阿米巴溶解组织所致的液化性坏死物质和陈旧性血液混合而成的果酱样物质,脓肿壁上附有尚未彻底液化坏死的门管区纤维结缔组织、血管和胆管等,呈破絮状外观



图 16-3 阿米巴肝脓肿
肝右叶见一巨大脓肿,其边缘不整齐,腔内为坏死组织,
脓肿壁呈破絮状。注意这其实并不是真正的脓肿

(图 16-3)。而脓肿周围组织炎症反应不明显。

镜下:脓液为液化性淡红色物质,脓肿壁有不等量尚未彻底液化坏死的组织,有少许炎症细胞浸润,在坏死组织与正常组织交界处可查见阿米巴滋养体。慢性阿米巴脓肿周围可有肉芽组织及纤维组织包绕。

临床上阿米巴肝脓肿常表现为长期发热伴右上腹痛及肝大、压痛,全身消瘦等表现。阿米巴肝脓肿可继续扩大并向周围组织穿破,形成膈下脓肿、脓胸、肺脓肿、腹腔阿米巴性腹膜炎或阿米巴炎症等。慢性阿米巴肝脓肿常继发细菌感染而形成混合性脓肿,病情也相应恶化。

2. 阿米巴肺脓肿(amoebic pulmonary abscess) 少见,大部分由阿米巴肝脓肿穿过横膈直接蔓延而来,脓肿为单发性、大小不一,多位于右肺下叶,有时肺脓肿和肝脓肿互相连通,肺脓肿内容物为咖啡色坏死液化物质,坏死物质通过支气管、气管排出体外可形成肺空洞。临床上患者有类似肺结核症状,咳出褐色脓样痰,并可查见阿米巴滋养体。

3. 阿米巴脑脓肿(amoebic cerebral abscess) 极少见,往往是肝或肺脓肿内的阿米巴滋养体经血流进入脑而引起。

阿米巴病的诊断方法很多,如粪便检查、人工培养、组织检查和免疫学诊断。其中在病变组织中找到滋养体原虫时为最可靠的诊断。

第二节 血吸虫病

血吸虫(blood fluke)又称裂体吸虫(*Schistosoma*)。寄生于人体的血吸虫有 5 种,即日本血吸虫(*S. japonicum*)、曼氏血吸虫(*S. mansoni*)、埃及血吸虫(*S. haematobium*)、间插血吸虫(*S. intercalatum*)及湄公血吸虫(*S. mekongi*),但主要是前 3 种。由血吸虫寄生于人体引起的寄生虫病称为血吸虫病(schistosomiasis)。在我国只有日本血吸虫病流

行,故简称为血吸虫病。

血吸虫分布于亚、非、拉 76 个国家和地区,估计患病人数达 2 亿左右。日本血吸虫分布于西太平洋地区的中国、日本、菲律宾与印度尼西亚;在中国,血吸虫病分布于长江中下游及其以南地区 13 个省、市、自治区。根据湖南省长沙和湖北省江陵出土的西汉古尸体内发现大量血吸虫卵的存在,说明本病在我国至少已有 2100 多年历史。

由于日本血吸虫动物宿主多,成虫寿命长,感染引起的病情严重,感染后的伴随免疫和治愈后的免疫力差,中间宿主钉螺不易控制,故防治难度大。近年来,有的地区血吸虫病发病率回升或发现新疫区。因此,血吸虫病的防治工作任重而道远。

病因及感染途径

日本血吸虫的生活史可分为虫卵、毛蚴、胞蚴、尾蚴、童虫及成虫等阶段。成虫雌雄合抱,以人体或其他哺乳动物如牛、马、猪、狗和猫等为终宿主,寄生在人体的门静脉-肠系膜静脉系统内;而毛蚴至尾蚴的发育繁殖阶段以钉螺为中间宿主。

血吸虫虫卵随同人或畜的粪便排入水中,卵内的毛蚴成熟孵化,破壳而出,钻入钉螺体内,经过胞蚴阶段后发育成尾蚴,然后尾蚴离开钉螺,再次入水(疫水)。当人畜与疫水接触时,尾蚴头腺分泌溶组织酶并借其肌肉收缩的机械运动,钻入皮肤或粘膜内,脱去尾部发育为童虫,童虫经小静脉或淋巴管进入血液循环,经右心而到达肺,再由肺的毛细血管、肺静脉进入大循环,一般只有进入肠系膜静脉的童虫才能继续发育为成虫,其余多在途中夭折。通常在感染尾蚴后 3 周左右即可发育为成虫,雌雄成虫交配后产卵,虫卵随门静脉血流系统顺流到肝,或逆流入肠壁而沉着在组织内,约经过 11 天左右发育为成熟的虫卵,内含毛蚴。肠壁内的虫卵可破坏肠粘膜而进入肠腔内,并随粪便排出体外,再重演生活周期。虫卵在组织内的寿命约为 21 天左右,而成虫在人体内平均寿命为 4.5 年,最长的可活 40 年之久。

病理变化及发病机制

血吸虫发育的不同阶段,尾蚴、童虫、成虫和虫卵均可对宿主引起不同的损害和复杂的免疫病理反应,其中虫卵引起的病变最严重,危害也最大。血吸虫病的轻重程度视患者的感染程度、免疫状态、营养状况和治疗是否妥当或及时等因素不同而异。

1. 尾蚴引起的损害 尾蚴侵入皮肤后,可引起皮肤的炎症反应,称为尾蚴性皮炎(cercarial dermatitis)。尾蚴性皮炎是由 IgG 介导的 I 及 IV 型超敏反应性炎症。一般在尾蚴钻入皮肤后数小时至 2~3 天内发生。皮炎呈红色小丘疹或荨麻疹,奇痒,持续数日后可自然消退。镜下:见真皮充血、出血及水肿,开始有嗜中性和嗜酸性粒细胞浸润,以后主要为单核细胞浸润。

2. 童虫引起的损害 童虫移行到肺时,部分可穿破肺泡壁的毛细血管,游出到肺组织中,引起相应部位的充血、水肿、点状出血、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞浸润、血管炎或血管周围炎,但一般病变较轻,病程较短。患者可出现发热、一过性咳嗽和痰中带血等症状。移行到其他组织或器官时也可引起类似病变。童虫引起的病变除了机械性损伤外,还与其代谢产物或虫体死亡后蛋白分解产物所致组织的超敏反应有关。童虫表面有特殊的抗原表达,在抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应下,嗜酸性粒细胞和巨噬细胞对童虫具有杀伤作用,因此当宿主再次感染尾蚴时有一定的免疫力。

3. 成虫引起的损害 少量活的成虫寄生在静脉内不引起宿主反应,主要是成虫表膜内含有宿主的抗原,被宿主免疫系统识别为“自我”组织而逃避了免疫攻击。大量成虫寄生引起的机械性损伤及其代谢、分泌、排泄物和死亡虫体的分解产物等毒性物质,可引起静脉内膜炎及其周围炎、血栓形成或血栓栓塞、贫血、嗜酸性粒细胞增多、肝脾肿大等多种病变。另外,据观察统计,每条雄虫摄取红细胞数为 3.9 万个/小时,而每条雌虫为 33 万个/小时,也是机体贫血的原因之一。成虫吞食红细胞后,在虫体内珠蛋白酶的作用下,使血红蛋白分解成血红素样色素(血吸虫色素)。肝、脾、肠内增生的单核巨噬细胞吞噬这种色素后沉积在组织或器官内。死亡虫体周围组织坏死,大量嗜酸性粒细胞浸润,也可形成嗜酸性脓肿。

4. 虫卵引起的损害 血吸虫在人体内的寿命长,每对成虫日产卵量约在 150~3000 个。因此,虫卵引起的病变是血吸虫病的主要病变。约 50% 的虫卵沉积在结肠壁,23% 的随血流进入肝脏,不足 10% 的在小肠壁,仅 16% 的虫卵随粪便排出。病变部位主要在乙状结肠、直肠和肝脏,回肠末段、阑尾及升结肠次之。未成熟的虫卵所引起的病变一般较轻微。虫卵发育成熟后,卵内的毛蚴不断分泌出可溶性虫卵抗原(soluble egg antigens, SEA),释放于虫卵周,进入血液,致敏辅助性 T 细胞,产生各种淋巴因子,包括白细胞介素-2(IL-2)、 γ -干扰素、嗜酸性粒细胞刺激素(ESP)、纤维母细胞刺激因子(FSF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)等,引起相关细胞大量增殖及淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、纤维母细胞、巨噬细胞及浆细胞聚集,形成肉芽肿(即虫卵结节),同时,SEA 也刺激 B 细胞系统产生相应抗体,形成抗原抗体复合物,在虫卵周围形成嗜酸性的、红染的放射状火焰样物质。

(1)急性虫卵结节:是由成熟的血吸虫虫卵引起的一种局限性、结节状病灶,肉眼呈灰黄色,直径约 0.5~4mm 大小;镜下结节中心为成熟虫卵,卵壳薄、色淡黄、折光性强,卵内毛蚴呈梨状,虫体前部有头腺,HE 染色呈红色,在成熟虫卵周围可见红染的放射状火焰样物质,即抗原抗体复合物(所谓 Hoeppli 现象),在其周围有大量变性、坏死的嗜酸性粒细胞聚集,状似脓肿,故称之为嗜酸性脓肿(eosinophilic abscess,见图 16-4)。在脓肿内可见菱形或多面形折光强的蛋白质结晶,即 Charcot-Leyden 结晶,系嗜酸性粒细胞中的嗜酸性颗粒互相融合而成。随着病程的发展,肉芽组织长入急性虫卵结节中心,结节周围出现呈放射状排列的上皮样细胞并逐渐增多,嗜酸性粒细胞显著减少,形成晚期急性虫卵结节。晚期急性虫卵结节逐渐演变成慢性虫卵结节。

(2)慢性虫卵结节:急性虫卵结节经过 10 天左右,虫卵内毛蚴死亡、分解及变性、坏死物质和嗜酸性粒细胞被清除、吸收,形成由血吸虫卵壳、上皮样细胞、异物巨细胞、淋巴细胞和纤维母细胞组成的结核样肉芽肿,故称之为假结核结节(pseudotubercle),即慢性虫卵结节(图 16-5)。慢性虫卵结节进一步发展,纤维母细胞增生,胶原纤维形成,出现略呈同心圆排列的纤维性虫卵结节,其中卵壳碎片或死卵可发生钙化而长期保留。部分虫卵结节一开始就为慢性虫卵结节,而不经急性虫卵结节阶段。

5. 循环抗原及免疫复合物引起的损害 血吸虫的虫卵、童虫、成虫的代谢产物、分泌物、排泄物和死亡后的分解产物以及虫体表皮更新的脱落物质排入到血液中,成为循环抗原,如:肠相关抗原(gut associated antigens, GAA)、膜相关抗原(membrane associated antigens, MAA)和可溶性虫卵抗原(soluble egg antigens, SEA)。宿主对这些循环抗原产生相

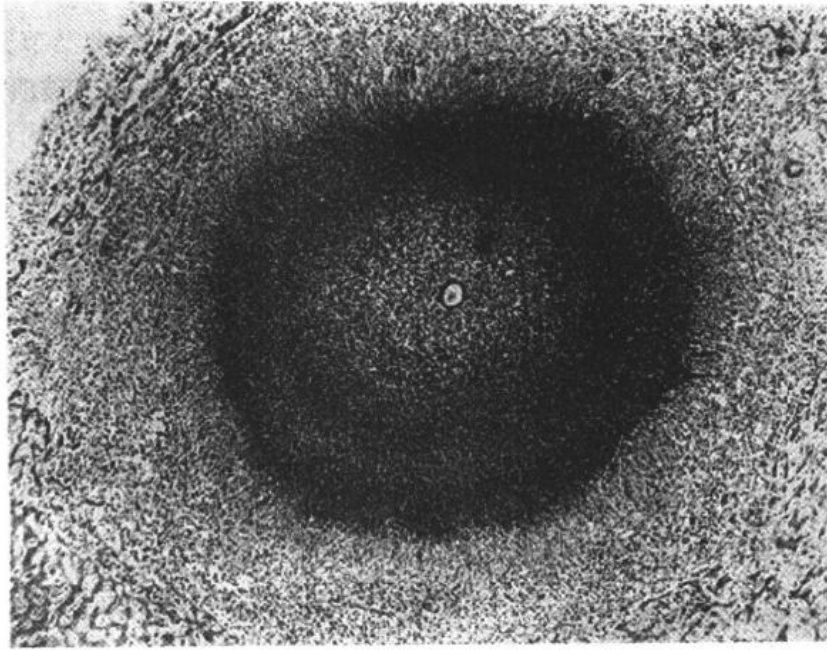


图 16-4 肝血吸虫病之急性虫卵结节:嗜酸性脓肿
结节中央有一成熟虫卵,外周有放射状嗜酸性物质,再外层
为坏死组织和嗜酸性粒细胞浸润

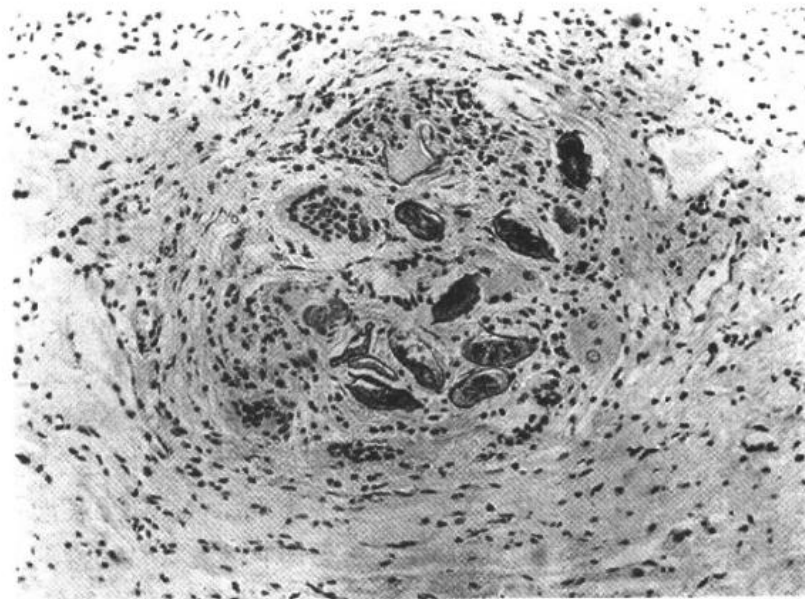


图 16-5 血吸虫病之慢性虫卵结节
结节中央有数个破裂和钙化的虫卵,其周围见上皮样细胞,
异物巨细胞和纤维结缔组织增生,形成假结核结节

应的抗体,抗原抗体结合,形成免疫复合物。当免疫复合物形成过多或不能被有效清除时,则在组织(如血管、关节)内沉积,引起组织损伤的炎症反应,即Ⅲ型超敏反应。免疫复合物沉积在血管内可激活补体,补体中的 C3a 和 C5a 具有促使肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组织胺等活性物质的作用,导致血管通透性增强;免疫复合物沉积在肾小球内,可引起肾损害,常出现蛋白尿、水肿及肾功能减退。

主要脏器的病变及后果

1. 结肠 急性期: 粘膜有充血、水肿, 可见灰黄色或黄白色小结节, 结节直径约 0.05~0.4cm, 稍隆起, 结节多时粘膜似绒絮状或细颗粒状, 继之, 结节破溃, 粘膜形成大小不一、边缘不规则的浅表溃疡。溃疡处虫卵可排入肠腔, 随粪便排出可为污染源。浆膜面也可见同样的急性虫卵结节。临床上表现为血吸虫病痢疾, 即腹痛、腹泻和脓血便。此期粪便查虫卵阳性率较高。

晚期: 由于虫卵反复沉积在肠壁, 新旧病变同时存在, 形成多量的慢性虫卵结节和纤维性结节, 纤维结缔组织增生, 疤痕形成, 粘膜组织也可增生。肉眼观: 粘膜粗糙、高低不平, 部分粘膜萎缩, 皱襞消失, 部分粘膜上皮增生, 形成大小不一的炎性息肉。尚可见大小、深浅不一的溃疡, 此期溃疡一般较难愈合。肠壁变厚、变硬, 少数病例肠腔狭窄或有梗阻(图 16-6)。镜下: 虫卵一般沉积在粘膜下层和固有膜。可见少量的急性虫卵结节和多量的慢性虫卵结节, 部分血吸虫卵有钙化; 肉芽组织和纤维结缔组织增生, 大片疤痕形成; 粘膜上皮萎缩或增生有息肉形成, 有的上皮增生活跃、非典型增生, 有的病例可癌变。据



图 16-6 慢性血吸虫病的结肠
肠壁增厚, 粘膜粗糙不平, 粘膜
呈息肉状增生

统计, 血吸虫病患者结肠癌的发病率远比非血吸虫病患者为高, 而且发病年龄也较轻, 多为粘液腺癌。病变组织内还可见不等量的嗜酸性粒细胞和其它白细胞浸润。由于纤维组织增生及疤痕形成, 虫卵难于排入肠腔, 故晚期粪便虫卵检查阳性率较低, 有时需要做粘膜压片、活检或免疫检查确诊。

2. 肝脏 急性期: 肝大, 表面不光滑, 表面和切面可见多少不等、粟米或小绿豆大小、黄色或灰白色结节。镜下: 急性虫卵结节主要分布在汇管区附近, 肝细胞可因受压萎缩或变性, 小灶性坏死, 可有门静脉内膜炎改变, 门管区内有嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润, 门管区血管和肝窦充血, 肝细胞水变性, Kupffer 细胞增生和吞噬血吸虫色素。

慢性或晚期: 一次或少量轻度感染, 门管区少量虫卵沉着, 纤维组织轻度增生及淋巴细胞浸润, 虫卵钙化, 临床上一般不出现症状。如果长期、反复或重度感染, 晚期镜下可见门管区有大量的慢性虫卵结节形成, 结节周围纤维组织增生或慢性虫卵结节纤维化, 甚至纤维疤痕形成, 虫卵钙化; 有的门静脉分支血管内膜炎及周围炎, 血栓形成; 有的门静脉分支受压萎缩、闭塞

或消失; 纤维化区可有新生的小胆管和血管增生; 肝细胞可有变性(如脂肪变性)、萎缩、再生, 但肝细胞坏死不明显, 无假小叶形成, Kupffer 细胞增生、吞噬棕褐色的血吸虫色素。肉眼观: 肝脏变硬、变小、变轻、变色(血吸虫色素沉着)、变形。肝表面不平, 有浅沟纹, 构成稍隆起分区(分叶状), 严重时可形成粗大结节, 切面上增生的纤维结缔组织沿门静脉分支(树枝状)分布(图 16-7), 故称为干线型或管道型肝硬化(pipe stem cirrhosis)。由于门



图 16-7 血吸虫病性肝硬化
切面示大量结缔组织沿门静脉分支增生,分割肝组织

静脉分支血管内膜受损、内膜炎、管壁变厚、血栓形成和机化;又因血吸虫卵较大,不能进入肝窦而只能沉积在门管区的门静脉内,继之门管区纤维组织增生,导致门静脉阻塞,即窦前阻塞。因此门静脉高压较门脉性肝硬化时更显著,临床上常出现腹水、巨脾、食管静脉曲张、胃肠淤血等。

3. 脾脏 早期:脾肿大不明显,主要由成虫的代谢产物引起的单核巨噬细胞增生所致。晚期:由于门静脉高压引起脾脏长期高度淤血,形成巨脾,重量可达 1 000~4 000g,脾质地坚韧,被膜增厚;切面呈暗红色,脾小梁清楚,脾小体不明显,常见棕黄色的含铁小结,有时可见梗死灶。镜下:脾窦扩张充血,窦内皮细胞及巨噬细胞增生,窦壁纤维组织增生而变厚,脾小体萎缩变小或减少,单核巨噬细胞内可见血吸虫色素沉着。陈旧出血灶可见铁质及钙盐沉着和纤维组织增生,形成含铁小结(siderotic nodule)。脾内偶尔可见虫卵结节。临床上可出现贫血、白细胞和血小板减少等脾功能亢进症状。

4. 异位寄生 日本血吸虫一般寄生在肝门静脉系统中,虫卵沉积在肝、肠组织内。若成虫和虫卵出现在门静脉系统以外的组织和器官时,称为异位寄生(ectopic parasitism)。异位寄生主要见于肺、脑和脊髓次之,此外还可见于皮肤、骨髓、睾丸鞘膜、阴囊、膀胱、子宫颈、甲状腺、心包、肾等处。

(1)肺:少数可由尾蚴、童虫移行时引起病变;但多数在急性期,形成急性虫卵结节,其周围肺泡、肺组织充血、水肿和炎性细胞渗出,X线照片类似支气管肺炎或肺粟粒性结核。关于肺内虫卵的来源,文献报道认为并非成虫寄生在肺内产卵,而主要是通过门-腔静脉之间的交通支而来。特别是严重的门静脉高压时,更易发生门-腔静脉交通支的开放。也有肺部血管内发现成熟雌雄虫合抱就地产卵的报道。临床上急性期常有咳嗽、气促、哮喘、肺部啰音等表现。

(2)脑:脑内病变可为急、慢性虫卵结节,周围脑组织血管充血、水肿及胶质细胞增生,病变部位多在脑顶叶、颞叶和枕叶,也可见于小脑。关于虫卵入脑的途径,可从肺进入体循环后,以栓子方式到达脑部;也可通过门-腔静脉侧支循环入脑;还可通过门静脉与椎静脉丛间的吻合支,循静脉丛入脊髓和脑。临床上急性期表现为急性脑炎,有嗜睡、意识障碍、瘫痪等症状;慢性期主要表现为癫痫发作,尤其以局限性癫痫为最多见,常伴头昏、头

痛等症状。

(3)其他脏器:可引起血吸虫性肾小球肾炎,肾小球内发现有 IgG 及补体 C₃ 的沉着,故属 III 型超敏反应引起的免疫复合物性肾炎。少数病例中,胰腺、胆囊、心、膀胱及子宫等组织或器官内有血吸虫病变存在。

血吸虫病侏儒症

血吸虫病侏儒症(schistosoma dwarfism)表现为年龄在 20 岁以上的成年患者,其身材发育犹如 12~13 岁的小孩,智力正常,面容衰老,俗称“小老人”;除身材矮小之外,生殖器官与第二性征发育迟缓,各内分泌腺如甲状腺、肾上腺皮质、生殖腺和垂体均显示退化与萎缩;长骨与软骨生长受阻,骨小梁纤细,骨骺线闭合延迟,骨质钙化不足。其发病可能系自幼反复感染血吸虫,严重影响肝功能,以致雌激素、醛固酮、ADH 等激素不能被灭活和转化,继发脑垂体功能抑制,垂体前叶萎缩、坏死以及甲状腺、性腺、肾上腺等萎缩,导致骨骼发育延缓,严重影响机体生长、发育所致。

急性血吸虫病

急性血吸虫病(acute schistosomiasis)见于无免疫力的初次感染者,多在接触疫水 5~6 周后出现症状,主要由于成虫产生大量成熟、毒力强的虫卵沉积在肝肠组织内形成急性虫卵结节,并形成一种可溶性抗原抗体复合物损伤血管,产生免疫病理反应,病变以浆液性炎和出血性炎以及虫卵结节形成为主;临床表现为发病急骤、全身中毒反应显著,主要症状为发热、腹痛、腹泻、脓血便、肝脾肿大、咳嗽或痰中带血丝、肺局灶性实质性改变,重症者可有神志迟钝、贫血、消瘦、无力等症状,血中嗜酸性和嗜中性粒细胞增高。急性血吸虫病的病程一般不超过 6 个月,经杀虫药物治疗后,患者很快痊愈。但如不及时有效治疗,则可发展为慢性或晚期血吸虫病。

第三节 华支睾吸虫病

华支睾吸虫病(clonorchiasis sinensis)是由华支睾吸虫成虫寄生于肝内胆管所引起的疾病,俗称肝吸虫病。华支睾吸虫于 1874 年首次在加尔各答一华侨胆管内发现。1975 年湖北江陵西汉古尸及 1994 年荆门战国楚墓古尸内均发现本虫虫卵,说明本病在我国至少已有 2300 多年的历史。本病主要分布于印度、越南、菲律宾等东南亚国家和中国、日本、朝鲜等国。在我国除西北地区外,24 个省区有不同程度的发病,主要流行区为台湾和广东。有文献报道全国人体华支睾吸虫的平均感染率为 0.36%,而广东省为 1.824%。

病因及感染途径

华支睾吸虫的成虫主要寄生于人、犬、猫和猪等的肝胆管内。成虫产卵后,卵随胆汁进入消化管,随粪便排入水,虫卵被第一中间宿主淡水豆螺、沼螺或涵螺吞食,在螺的消化管内孵出毛蚴,经胞蚴、雷蚴的发育而形成尾蚴,尾蚴自螺体逸出后在水中游动,遇到第二中间宿主淡水鱼或虾时,尾蚴用吸盘吸附在鱼体的体表,依靠其分泌蛋白水解酶及透明质酸酶等,并借助尾部的机械运动侵入鱼体内,形成囊蚴;当终宿主人或动物食入未经煮熟的、含活囊蚴的鱼或虾后,囊蚴在消化管内经胃蛋白酶、胰蛋白酶和胆汁的作用,在十二指肠内破囊发育为童虫;童虫经总胆管至肝内胆管寄生并发育为成虫。

病变及致病机制

本病的病理改变主要发生在肝内二级胆管,病变程度视感染轻重和病程长短而异。轻者虫数较少,一般无明显病理改变;重者虫数在千条以上,有文献报道达 21000 条,可致胆管炎、胆囊炎、胆管结石及阻塞、淤胆、肝肿大、肝硬化、胆管上皮增生或非典型增生,有的病例可发生癌变。华支睾吸虫病的致病机制可能与下列因素有关:①虫体机械性损伤胆管内膜或阻塞,引起胆管内膜炎等;②虫体代谢、分泌和死亡崩解物的化学刺激作用;③虫体产生的抗原所引起的免疫反应;④死亡虫体、虫卵和脱落的上皮可成为胆石的核心,加上胆汁中 β -葡萄糖醛酸酶和糖蛋白分泌增高,促进胆石形成;⑤虫体寄生和胆汁淤积,可继发细菌感染,导致胆管炎、胆囊炎及其周围炎;⑥胆管内膜长期慢性机械性、化学性和炎性刺激,可导致胆管上皮增生、腺瘤样增生或非典型增生,有的病例可发生癌变。

主要组织或器官的病变及后果

1. 肝脏 肝轻度肿大,以左叶明显(可能因左叶胆管较平直,童虫易侵入之故),严重时左叶被膜下可见到因成虫阻塞而扩张的胆管分支。切面见肝内大、中胆管呈不同程度扩张和管壁增厚(图 16-8),充满胆汁和数目不等的成虫。华支睾吸虫前端较细,后端钝圆,形似葵花子,虫体长约 10~25mm,宽 3~5mm,柔软而半透明。在有大量虫体寄生的病例,切开并轻压胆管即可见成虫由胆管中鱼贯而出。镜下,胆管扩张,管壁增厚,胆管上皮细胞呈不同程度的增生,严重者上皮呈乳头状、腺瘤样增生或非典型增生(彩图 16-2),少数病例可有癌变。胆管上皮还可发生杯状细胞化生而分泌大量粘液。管壁和门管区内有不等量的淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性及嗜中性粒细胞浸润。病程长的慢性病例常伴有纤维结缔组织增生,甚至引起肝纤维化。但肝细胞受损不明显。

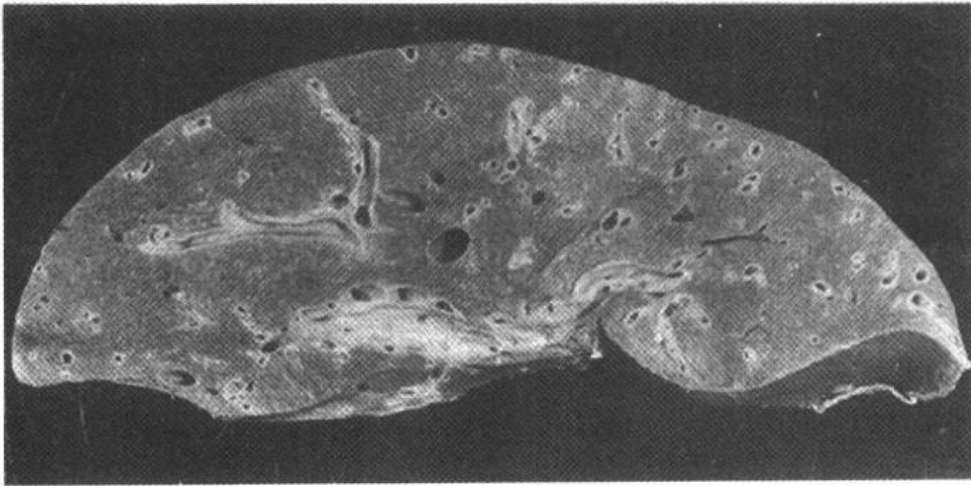


图 16-8 肝华支睾吸虫病
肝脏切面见大、中胆管壁增厚、管腔扩张

2. 胆囊 成虫也可在胆囊内寄生。胆囊壁可充血、水肿,粘膜增生或增粗,壁增厚,囊腔内可查出不等量的成虫,胆汁淤积,可有胆石形成。镜下:可见胆囊粘膜上皮呈不同程度的增生,囊壁充血、水肿,有嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润。

3. 胰腺 成虫也可在胰腺导管内寄生(占 6%~37.5%),可能是成虫随胆汁进入胰管或童虫进入胰管内发育为成虫所致。胰管扩张、壁增厚。镜下:可见胰管上皮增生或鳞

状上皮化生(可达95%),管壁内可有嗜酸性粒细胞和其它炎细胞浸润。胰腺实质一般无明显病变。也有报道诱发胰腺炎的病例。

第四节 肺吸虫病

肺吸虫病(pulmonary paragonimiasis)是由肺吸虫童虫及成虫在人体组织内随意穿行和寄居引起的疾病,以形成互相沟通的窦道和多房性小囊肿为主要病变特点。本虫呈世界性分布,在亚洲、非洲、拉丁美洲30多个国家、地区及我国21个省、市、自治区流行,据流行病学调查,平均感染率为1.4%。

病因及感染途径

肺吸虫的变种、亚种有50多种,在我国致病的主要有卫氏肺吸虫(*Paragonimus westermani*)和斯氏肺吸虫(*Paragonimus skrjabini*)两种。卫氏肺吸虫是引起人体肺型并殖吸虫病(俗称肺吸虫病)为主的并殖吸虫。其成虫虫体肥厚,背侧略隆起,腹面扁平,活体呈红褐色,半透明,虫体长约7.5~12mm,宽4~6mm,厚3.5~5mm,有较强的收缩能力。成虫主要寄生在人、犬、猫、猪等的肺内,也可寄生在肺以外组织或器官。虫卵随痰咳出或随粪便排出,进入水中形成毛蚴,毛蚴侵入第一中间宿主淡水螺内,逐渐发育成尾蚴,尾蚴又进入第二中间宿主淡水石蟹或蝲蛄,在其体内发育成囊蚴,含有囊蚴的石蟹和蝲蛄被终宿主人或动物食入后进入消化管,囊蚴经消化液作用脱囊成为童虫。童虫可穿过肠壁进入腹腔。此时大部分童虫从腹腔先钻入腹背部肌肉,后经横膈到达胸腔,再侵入肺部发育为成虫;少部分童虫停留在腹腔内发育,并穿入肝脏浅层或大网膜发育为成虫。偶尔也穿行肾脏、纵隔、皮下组织、脑、脊髓等处。虫体穿入某组织或器官,就引起该处病变。成虫在终宿主内可存活5~6年以上。

发病机制及基本病变

主要发病机制是:①虫体在人体内穿行和定居对组织或器官的机械性损伤、破坏;②虫体的代谢产物、虫体或虫卵死亡后分解产物作为异种蛋白,可引起人体的免疫病理反应;③虫卵还可以诱发局部形成异物肉芽肿。肺吸虫病的基本病变:

1. 浆膜炎 虫体在腹腔、胸腔穿行或定居时,损伤浆膜,引起纤维素性或浆液纤维素性浆膜炎。浆膜炎渗出物少,一般可被分解、吸收消散;吸收不了时可因机化、纤维化引起腹腔内器官互相粘连、胸膜粘连,甚至胸腔闭锁。

2. 窦道形成 虫体在组织中穿行破坏,引起出血和坏死,形成迂曲的、窟穴状病灶或窦道。其特点:大片组织坏死有窦道形成(图16-9),周围有大量的嗜酸性粒细胞浸润、Charcot-Leyden结晶形成和纤维组织增生,病变中偶可发现虫卵或虫体。

3. 脓肿或囊肿形成 童虫或成虫在器官内定居时,最初引起组织坏死及出血,继而炎性渗出,内含大量嗜中性和嗜酸性粒细胞。接着,病灶周围产生肉芽组织而形成薄膜状脓肿壁,逐渐形成脓肿。镜下可见坏死组织、Charcot-Leyden结晶、虫体和虫卵。以后,渗出的炎性细胞和坏死组织崩解液化,脓肿内容物逐渐变成赤褐色粘稠性液体,囊壁肉芽组织增生而肥厚,肉眼呈境界清楚的结节状虫囊肿,紫色葡萄状,X线显示边界清楚的结节状阴影,有时见液平面。镜下见虫体、虫卵及纤维囊壁(彩图16-3)。此后成虫还可移行

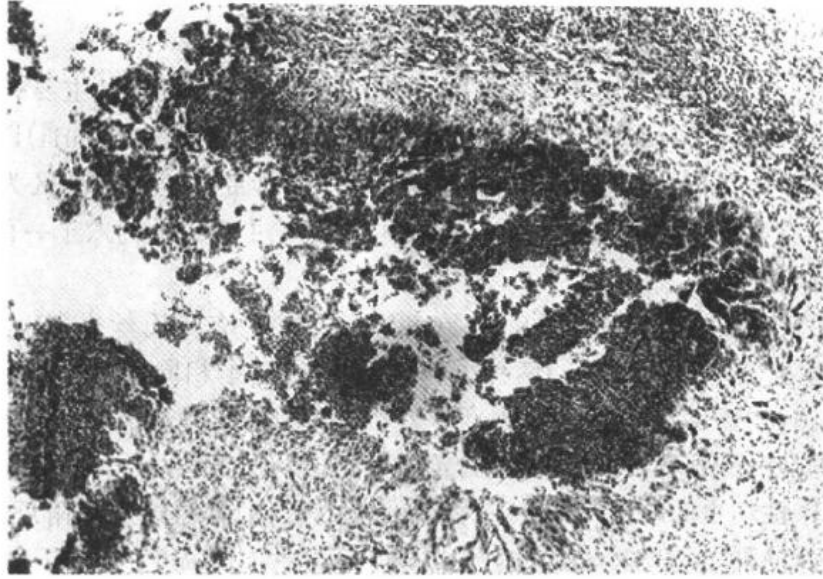


图 16-9 肺吸虫病的窦道
在嗜酸性粒细胞浸润的背景下,有坏死腔穴和窦道形成,虫体已移行它处

到它处形成新的囊肿,这些虫囊肿可互相沟通,X线显示多房性囊样阴影。

4. 纤维疤痕形成 肺吸虫形成的脓肿或囊肿,其内容物可被逐渐溶解吸收,继之由肉芽组织所充填,最后形成纤维疤痕。X线显示硬结性或条索状阴影。

急性肺吸虫病 (acute pulmonary paragonimiasis) 是指患者食入多量囊蚴后数天至 1 个月左右的重感染,由于大量童虫在许多脏器或组织内穿行,引起局部组织出血、坏死,加之机体的免疫反应,可出现全身症状,轻者仅表现为食欲不振、乏力、消瘦、低热等;重者发病急,毒性症状明显,如高热、腹痛、腹泻、白细胞增多,特别是嗜酸性粒细胞增多明显。

各器官或组织的病变

1. 肺 胸膜粘连、增厚,在胸膜和肺内可见新旧不一、散在或群集的虫囊肿,囊肿大小不一,囊内有时可找到虫体和虫卵(彩图 16-3)。当囊肿和支气管沟通时,可形成肺空洞。临床上可有胸痛、咳嗽、咳痰、痰中带血或咳出腐肉样物,痰中可查虫卵、嗜酸性粒细胞和 Charcot-Leyden 结晶。囊肿及其周围肺组织可继发细菌感染,引起相应病变和症状,有时可并发气胸、脓胸等,慢性病例有明显的肺纤维化。

2. 皮下结节 约 10% 的病例虫体穿入皮下组织,形成游走性成群或成串的虫囊肿结节,有的甚至穿破皮肤形成溃疡。主要分布于腹、背、臀、阴囊及大腿等处。

3. 脑 由于脑组织柔软,虫体易于穿行,故可侵入脑的各个部位,但多见于大脑颞叶及枕叶,侵犯小脑者少见,病变与肺部病变相似,虫囊肿周围脑组织可有出血、软化及胶质细胞增生。脑的受累一般以儿童及青年较多见。

4. 其他组织或器官 虫体可穿行到腹腔内各个组织或脏器,穿行到腹膜后、肾、肾上腺、腰大肌、脊髓、心包、纵隔、眼、精索和阴囊等处,形成病灶,引起相应的损害和临床症状。

第五节 丝虫病

丝虫病(filariasis)是由丝虫寄生在人体淋巴系统所引起的疾病,主要病变为淋巴管炎、淋巴结炎、淋巴回流障碍、淋巴液滞留、乳糜尿、象皮肿等。丝虫(filaria)以虫体细长如丝而得名,以蚊为传播媒介。本病流行于世界各地,以热带及亚热带地区为多。文献报道,估计全世界有九千万人已感染了丝虫病,其中班氏丝虫病人约八千一百六十万。

病因及感染途径

目前已知寄生在人体的丝虫共8种,在我国流行的只有班氏丝虫(*Wuchereria bancrofti*)和马来丝虫(*Brugia malayi*)两种,且两者生活史基本相同。近年来国内有少数罗阿丝虫病报道,均发生在回国人员中,仍系在国外感染。人是班氏丝虫唯一的宿主。但有人工感染黑脊叶猴、银叶猴、恒河猴及台湾猴获得成功的报道。

当带有感染性幼虫的蚊子叮人吸血时,幼虫侵入人体,并迅速进入附近的淋巴管,移行到淋巴结和大的淋巴管寄生、发育为成虫。马来丝虫主要寄生在上、下肢浅表淋巴系统,以下肢为多;班氏丝虫多寄生在深部淋巴系统,如下肢、阴囊、精索和肾盂等部位。当雌雄虫体交配后,雌虫产生微丝蚴。微丝蚴进入血循环,一般白天滞留在肺及其他器官的毛细血管内,夜间出现于周围血液中,这种现象称夜现周期性(nocturnal periodicity),其机制不明。微丝蚴的寿命一般约为2~3个月,最长者可存活3年以上。丝虫从幼虫进入人体发育为成虫并产生微丝蚴的时间一般约需8~12个月。

发病机制及病理变化

丝虫病的发生与发展取决于多种原因,如机体的反应性、感染的程度和次数、虫体的发育阶段、寄生部位和成活情况等。因此,其发病机制可能与下列因素有关:①虫体的代谢产物、死亡虫体的分解物、幼虫蜕皮时的分泌物等均具有抗原性,都可引起局部和全身性免疫反应;②虫体和毒性物质(如虫体的代谢产物和分泌物等)的机械性和化学性损伤而引起淋巴管炎和淋巴结炎;③成虫阻塞淋巴管,引起淋巴液回流受阻、滞留和外溢等。

丝虫的成虫和微丝蚴均可引起病变,但以前者所致病变危害较重。

1. 微丝蚴所致病变 可引起结核样肉芽肿,伴有较多的嗜酸性粒细胞浸润;当微丝蚴死亡、钙化后,可引起异物巨细胞反应和纤维结缔组织增生。

2. 成虫所致病变 主要引起淋巴管炎、淋巴结炎和淋巴管阻塞,根据病变特点和病程长短,可分为急性和慢性期。

(1)淋巴管炎:病变常发生在较大的淋巴管,如下肢、精索、附睾、腹腔内淋巴管及乳腺等处。急性期可形成:①离心性淋巴管炎(centrifugal lymphangioitis):急性期淋巴管炎呈一条红线样自上而下离心蔓延,淋巴管中充满粉红色的蛋白性液体和嗜酸性粒细胞,淋巴管扩张、内皮细胞肿胀增生,管壁水肿、增厚,嗜酸性粒细胞和单核细胞浸润;②丝虫性丹毒性皮炎(filarial erysipelatosus dermatitis):急性丝虫性淋巴管炎,当皮肤表浅微细淋巴管也被波及时,局部皮肤呈弥漫性红肿,微细淋巴管扩张,周围组织毛细血管亦扩张充血,组织水肿,嗜酸性粒细胞浸润,似丹毒性皮炎;③丝虫性嗜酸性脓肿(filarial eosinophilic abscess)形成:虫体死亡后对组织强烈刺激,引起局限性组织坏死及大量嗜酸性粒细胞浸润,形成所谓嗜酸性脓肿(图16-10)。坏死组织中可见死亡虫体片段及脱出在虫体外的微丝

蚴,病变附近可见 Charcot-leyden 结晶。慢性期:①结核样肉芽肿形成:慢性期在脓肿周围出现上皮样细胞、巨噬细胞、异物巨噬细胞、纤维母细胞和淋巴细胞,形成状似结核结节样的肉芽肿;②纤维组织增生和淋巴管阻塞:虫体及钙化引起纤维组织增生,结核样肉芽肿也逐渐纤维化,形成同心圆样实心纤维索,可使淋巴管腔完全阻塞,引起一系列继发改变。

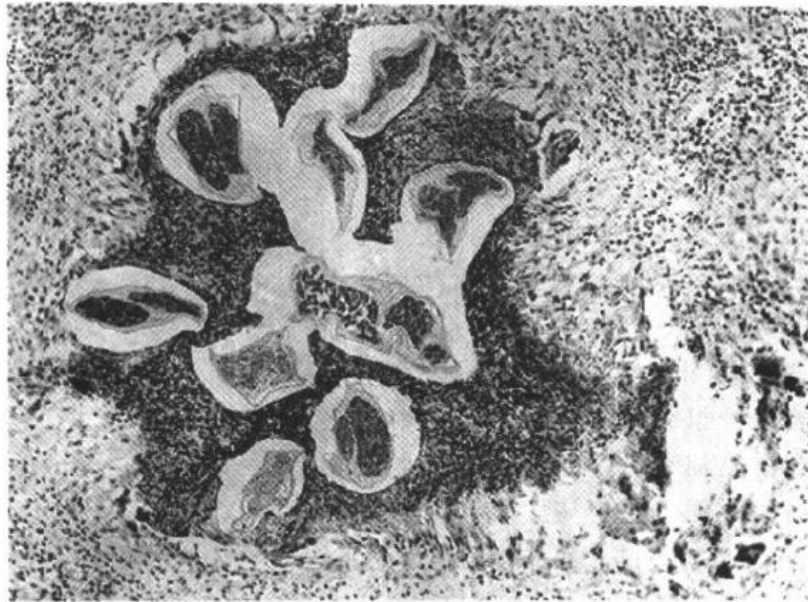


图 16-10 丝虫性淋巴管炎
淋巴管扩张,其腔内可见切断的死虫体,周围有嗜酸性脓肿及肉芽肿反应

(2)淋巴结炎:病变多见于腹股沟、腋窝及腋窝等处淋巴结。一般由成虫寄居于淋巴结引起。淋巴结显著肿大,质实且逐渐变硬。镜下:急性期淋巴结充血、淋巴滤泡扩大,嗜酸性粒细胞浸润,可找到丝虫虫体。病变进一步发展,纤维组织增生,甚至淋巴结纤维化、疤痕形成。

(3)淋巴系统阻塞引起的病变:淋巴管和淋巴结急、慢性炎症,肉芽肿形成、纤维组织增生、或丝虫虫体等均可引起淋巴系统阻塞,从而产生相应的病变。

1)淋巴窦和淋巴管扩张:淋巴窦内长时间过度淋巴液淤积、扩张,形成局部囊状肿块,如腹股沟淋巴结曲张(varicose groin gland);淋巴管内淋巴液大量滞留而引起淋巴管曲张。淋巴管通透性增强,淋巴液漏出或淋巴管破裂,有时曲张的淋巴管达手指粗细,管壁增厚。当阻塞位于精索及睾丸淋巴管时,可出现睾丸鞘膜淋巴积液及精索周围淋巴管曲张;当阻塞位于浅表腹股沟淋巴结或淋巴管,则出现阴囊淋巴肿;当阻塞位于股部淋巴结及其主干时,则出现下肢淋巴水肿;当阻塞发生于肾脏、输尿管及膀胱的淋巴管,阻塞部位以下的淋巴管内压力增高以致破裂,引起淋巴尿。肠腔内吸收的乳糜经乳糜管通过肠淋巴管主干及主动脉前淋巴结到胸导管下端的乳糜池。如果上述乳糜通道的某一部位受阻,则其下的淋巴管曲张,可有白色或粉红色的乳糜溢出。由于上述淋巴系统与主动脉前淋巴结及精索淋巴管有侧支吻合或交通,故在上述部位阻塞时,乳糜液可经此交通道至泌尿系统与精索的淋巴管内,引起乳糜尿(chyluria)或鞘膜乳糜积液;乳糜液也可通过肠系

膜淋巴管进入腹腔,形成乳糜腹水(chylous ascites)。

2)象皮肿(elephantiasis):这是晚期丝虫病时皮肤的突出病变。病变部位多见于下肢、阴囊、女阴等处,其次为手臂和乳房。由于淋巴管阻塞后,淋巴液回流受阻,阻塞部位的下端发生淋巴水肿,即组织间隙内有多量淋巴液贮积,淋巴液含蛋白质,刺激纤维组织增生,而增生的纤维组织又可加重淋巴液的滞留,这样反复作用的结果,造成皮下组织增生,皮肤粗糙增厚,与幼象的皮肤相似,故称象皮肿(elephantiasis)。肉眼观:皮肤及皮下组织明显增厚、粗糙、肥大而下垂,皮皱加深,有时尚可伴有苔藓样变、棘刺及疣状突起等变化。(图16-11)。镜下:表皮角化过度,棘层细胞肥厚,真皮及皮下有致密纤维组织显著增生,淋巴管和小血管周围有少量淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润,部分淋巴管内皮细胞肿胀或增生,有的管壁明显增厚,甚至闭塞。皮肤汗腺和皮脂腺萎缩。

3)罕见病变:微丝蚴偶尔可在脾脏及脑组织内引起肉芽肿。也有文献报道,丝虫寄生于眼内引起虹膜睫状体炎、视神经炎和视网膜出血。



图 16-11 丝虫病晚期的下肢象皮肿
皮肤及皮下组织明显增厚、粗糙,皮皱加深,有如大象皮肤的外观

第六节 棘球蚴病

棘球蚴病(echinococcosis)又称包虫病(hydatidosis),是棘球绦虫的幼虫寄生于人体所引起的疾病。寄生于人体的幼虫有细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*)和泡状(或多房)棘球绦虫(*Echinococcus alveolaris*)两种。在我国以前者多见。发病部位以肝脏为主,肺部次之,其它部位也可侵犯,是一种人兽共患病。此病分布广泛,几乎遍及世界各地,在我国各省均可发生,以畜牧地区更多见。

一、细粒棘球蚴病

病因和发病机制

细粒棘球绦虫是绦虫类最细小的一种,长约2~7mm,宽约0.5~0.6mm。整个虫体除头颈部之外,只有幼节、成节和孕节各一节组成,偶可多1~2节。成虫雌雄同体,寄生在终宿主狗、狼等食肉动物小肠上段。孕节含有感染性虫卵,随终宿主粪便排出,污染水、牧草等,被中间宿主人及其它家畜食入后,在胃或十二指肠孵化脱出六钩蚴,钻入肠壁,经小肠粘膜血管随血流入肝,故以肝棘球蚴病最多见,少数六钩蚴通过肝到肺,极少数到人体其他部位;六钩蚴也可进入肠壁淋巴管,经胸导管入血至全身各部位。六钩蚴经数月发

育为囊状幼虫,称为棘球蚴或包虫囊。棘球蚴内含有很多原头蚴,如果含棘球蚴的器官被畜吞食,其中每个原头蚴均能在小肠壁发育为成虫,以后也可陆续排出孕节和虫卵,造成污染和感染。

棘球蚴对人体的危害是多方面的,其严重程度取决于棘球蚴的体积、数量、寄生时间和部位及有无并发症而异。棘球蚴不断生长、发育,对邻近组织和器官造成机械性压迫、刺激和破坏,导致组织、细胞的变性、萎缩、坏死和功能障碍,严重者可致死;棘球蚴的代谢产物、虫体死亡的分解物和棘球蚴液渗出可引起中毒和过敏反应,有时伴有胃肠功能紊乱;如果大量囊液溢出进入血循环,常可出现严重的过敏性休克,甚至突然死亡;棘球蚴囊肿破裂后,囊内原生蚴散播到其他部位,可形成继发性棘球蚴病。棘球蚴病常见的并发症有:感染、破裂、过敏性休克或继发性棘球蚴病。

病理变化

棘球蚴在人体内可存活 40 年或更长,寄生部位依次为肝(65.5%)、肺(22%)和腹腔(10%),其余分布于胸腔、脾、脑、骨、肾、女性盆腔、肌肉、皮下和心脏等处。

六钩蚴侵入组织后,可引起周围组织嗜酸性粒细胞浸润及巨噬细胞反应,且大多数六钩蚴会死去,仅少数存活发育成棘球蚴囊。棘球蚴囊生长极为缓慢,经数年至数十年,其直径从 1cm 到拳头或儿头大,最大者可达 50cm。囊壁分内、外两层,内层为生发层,厚约 22~25 μ m,由单层或多层的生发细胞构成,具有显著的繁殖能力(彩图 16-4)。生发层一般向内生芽,在囊内壁形成无数小突起,后变成单层小囊,即生发囊。生发囊脱落,变为子囊(子囊内壁可生出 5~30 个原头蚴),子囊结构与母囊相同,且可多达数百个。子囊又可产生生发囊或孙囊。生发层偶可向外生芽形成外生囊。棘球蚴囊壁的外层为角皮层,呈白色半透明状,如粉皮,厚约 3~4mm,具有吸收营养物质和保护生发层作用。镜下为红染平行的板层状结构。棘球蚴囊内含有无色或微黄色液体,液量由数十到数千毫升,多者可达 2 万毫升。悬浮在囊液中的原头蚴、生发囊、子囊和孙囊统称为棘球蚴砂。囊液中所含的蛋白质具有抗原性,囊壁破裂后可引起周围组织的过敏反应,重者可发生过敏性休克。母囊和子囊可发生钙化,囊内液体可被吸收浓缩为泥胶样物,其中乃可见原头蚴。

主要器官病变

1. 肝棘球蚴囊肿 多位于右叶,囊肿多为单个,位于膈面,向腹腔突出。肝棘球蚴囊肿,主要是对局部肝组织破坏和压迫,导致肝细胞萎缩、变性或坏死,其外纤维组织增生,包绕形成纤维性外囊。其主要并发症为囊肿破裂和继发感染。囊肿破裂多因外伤、穿刺或继发感染引起,囊液破入腹腔后可导致过敏性休克甚至死亡,还可产生腹腔内继发性棘球蚴囊肿。继发感染主要由于被包入外囊中的小胆管破入囊肿腔内引起,也可因外伤、穿刺及血道感染引起,感染后引起的病理变化似肝脓肿,但症状较轻。如果子囊破入胆管或肝静脉内,可造成胆管阻塞及肺动脉栓塞。

2. 肺棘球蚴囊肿 囊肿多为单个,常位于右肺和下叶,并多在肺的周边区。由于肺组织内血循丰富、组织疏松,故棘球蚴囊肿生长较快,并压迫周围肺组织,引起肺不张或萎陷和纤维化。若囊肿破入支气管,囊内容物可被咳出而自愈,但囊内容物过多时可阻塞支气管,引起窒息;有的病例破入胸腔,引起棘球蚴性胸膜炎和胸腔积液等。

二、泡状棘球蚴病

由泡状棘球蚴寄生于人体所引起的疾病称为泡状棘球蚴病,亦称泡型包虫病或多房性包虫病。比较少见,在我国青海、新疆、四川、甘肃和内蒙等地有病例报道。是一种人兽共患病,主要寄生在肝脏,引起肝脏损害,肺、脑等其它部位多为继发性血道播散而来。

病因及感染途径

泡状棘球蚴的成虫较短小(1.4~3.4mm),体节多为2~5节,吸盘、钩均较短小,头钩和睾丸数亦较少。泡状蚴不形成大囊泡而形成海绵状囊泡,生长较快,子囊为外生性,原头蚴数也较少。

泡状棘球蚴的成虫主要寄生于狐,其次为狗、猫等。中间宿主主要是鼠类,人感染较少。

病理变化

泡状棘球蚴绝大多数寄生在肝脏,病变一般呈单个巨块型,有时为结节型,或两者均有的混合型。其囊泡常呈灰白色,质较硬,由无数小囊泡集合而成蜂窝状或海绵状,与周围组织分界不清(彩图 16-5)。囊内容物为豆腐渣样蚴体碎屑和小泡,部分可发生变性、坏死或溶解呈胶冻状液体。如继发感染,可似脓肿。泡状囊肿外周无纤维包膜,向外芽生子囊可以像癌组织样向周围组织浸润、破坏,并可侵入血管或淋巴管,播散到肺、脑、脾、肾、心等处。有时肝内呈巨块型,加上肝门淋巴结的播散肿大,肉眼误诊为肝癌。镜下:在肝组织中散在大小不等的泡状蚴子囊泡,一般仅见角皮层,偶可见单细胞性生发层或原头蚴。病变内可见嗜酸性粒细胞浸润,伴有结核样肉芽肿形成及纤维组织增生。囊泡间的肝组织常发生凝固性坏死。病变周围肝细胞萎缩、变性、坏死、淤胆及纤维组织增生,导致肝硬化、黄疸、门静脉高压和肝功能不全、肝昏迷等。

(文继舫)

主要参考文献

1. 赵慰先主编. 人体寄生虫学. 第二版. 北京:人民卫生出版社, 1994, 122-140, 310-414, 521-538, 598-612.
2. 谢醒民、杨树森主编. 临床寄生虫病学. 天津:天津科学技术出版社、天津教育出版社, 1999, 1-285.
3. 陈佩慧主编. 人体寄生虫学. 第四版. 北京:人民卫生出版社, 1997, 3-48.
4. 曾宪芳主编. 寄生虫学和寄生虫学检验. 北京:人民卫生出版社, 1997, 3-160.
5. 赵慰先、高淑芬主编. 实用血吸虫病学. 北京:人民卫生出版社, 1996, 7-67.
6. 董郡主编. 病理学. 第二版, 北京:人民卫生出版社, 1996, 1067-1097.
7. 徐英含、龚西翰主编. 病理学. 北京:人民卫生出版社, 1996, 313-324.

附录一 诊断病理学及其在临床医学中的作用

诊断病理学的创建与发展
诊断病理学的任务及重要性
病理医生与临床医生

病理诊断的种类
临床病理讨论会

诊断病理学(外科病理学)是目前临床上诊断疾病的主要手段之一,附录一为临床医学专业七年制学生(今后的临床医生)简要的介绍病理学诊断的方法、在疾病诊断中的意义和作用等内容。此文原是为病理医生写的,但对临床医学生也大有裨益。

一、诊断病理学的创建与发展

病理学作为一门医学基础学科,一方面研究疾病的病因、发生机理,为人类认识和掌握疾病发生发展的规律,为防治疾病提供了重要的理论基础;同时,病理学从创建之时起就在临床医学的实践中担负了重要的使命,即同临床医生一起对各种疾病做出诊断,因此,病理学也是一门重要的临床学科。古代学者通过肉眼观察人体器官改变与临床征候相联系,细胞病理学问世后,病理医生从细胞和组织结构的改变为临床提供疾病的诊断。19世纪70年代柏林大学的 Carl Ruge 等最先倡导外科活体组织检查作为一种重要的诊断手段。此后,冷冻切片问世,冷冻切片技术的开展进一步促进了外科病理检查在德国的建立。随着此项工作在世界各地的陆续推广,在不断总结经验的基础上,逐步发展形成了外科病理学(surgical pathology)。

传统的外科病理学,主要是活体组织检查(简称活检,biopsy),即用局部切取、钳取、细针穿刺、搔刮和摘取等手术方法,从患者活体获取病变组织进行病理诊断。活检标本经大体观察、取材、固定、石蜡包埋、切片、HE染色(必要时辅以一些特殊染色和组织化学染色),光镜下观察作出病理诊断,为临床的治疗提供依据。近几十年来由于临床医学各科广泛地使用了内窥镜,以及影像学定位技术的发展,各种内窥镜和X光定位下的穿刺取得的小标本日渐增多。目前在综合医院中,除外科系统各专科外,内科系统各专科、皮肤科、放射科等科室也送组织标本到病理科作病理诊断。因此,现在的病理诊断工作范围已大为扩展,涉及到医院各个临床科室,成为各级医院医疗工作中不可缺少的重要组成部分。由于目前病理检查的标本来源已不仅仅来自外科系统,因此也有人将外科病理学称为诊断病理学(diagnostic pathology)。

二、诊断病理学的任务及重要性

1. 确定疾病的诊断 随着临床检验技术与影像医学的发展,有不少疾病在经过临床有关检查后就能初步作出临床诊断,一些以功能或代谢紊乱为主的疾病也无需进行病理检查,但对于大多数有明确器质性病变的疾病而言,病理诊断仍然是最正确、最可靠和最后的诊断。无论目前各种临床检查技术(影像学、分子生物学技术等)如何进步,许多疾病的最后确诊仍须通过病理组织学检查才能获得。如对任何可触及的肿块或经影像学检查出的占位性病变,对内窥镜中见到的各种溃疡、局部僵硬及肿块,都需经活检才能确立诊断,对病变的性质做出正确的判断。如是否有肿瘤,是良性还是恶性,恶性程度和浸润范围,以及有无转移等等(临床病理分期)。

2. 为临床选择治疗方案提供依据 正确的病理诊断对于临床采取及时、有效、合理的针对性治疗具有十分重要的意义。例如颈部淋巴结肿大,活检诊断如果为淋巴结结核,临床采取抗痨治疗;如果病理诊断为恶性淋巴瘤,临床则采取化疗或放疗。又如乳腺癌可根据肿瘤组织的雌激素受体和孕激素受体检测决定是否采用内分泌治疗。

3. 提供有关预后因素的信息 恶性肿瘤的许多病理形态学参数可作为判断预后的指标。如大肠癌,其组织学类型、浸润程度、有无转移等可为临床判断预后提供参考。

4. 了解疾病的发展及判断疗效 同一病人通过多次活检的病理检查可了解疾病的动态变化,了解治疗的效果,使病人得到最为合理的治疗。如白血病病人进行骨髓移植,在移植前、移植后的不同时间均需要作骨髓活检,以了解原有的白血病细胞是否被杀死,移植的骨髓细胞是否成活,以及宿主是否存在排斥反应等。

5. 为科学研究积累资料 诊断病理学一方面为病人服务,另一方面也为医学科学研究积累和提供了许多材料。如科研中常常使用的细胞系(cell line),大部分是从肿瘤组织中分离培养成功的。许多新的疾病的发现和界定,往往也是从病理组织学开始的。病理诊断积累的资料也为大系列的回顾性研究提供了可能。临床研究的可靠性和准确性,也需要病理诊断作为标准。

6. 为提高临床诊断水平服务 通过病理检查,可以提高临床诊断水平,总结经验和教训。因此有病理医生是“医生的医生”(doctor's doctor)的说法。

三、病理医生与临床医生

病理诊断工作最初在国外是由外科医师和妇科医师承担的,后来由专门接受过病理培训的临床医师来从事这项工作。目前,世界各发达国家均在有1~2年临床工作经验的临床医生中选择优秀的人才,经过4~5年的专门培训,并且通过严格的国家考试后才能从事病理诊断工作。美国外科病理学的奠基人之一 Lauren V. Ackerman 早在50多年前就指出:“外科病理医师不仅必须完全了解他自己的领域,而且还必须具有丰富的临床医学背景。他需要理解临床医师的要求并作出相应的反应。他必须能够对所收到的活检或切除标本向临床医师提出意见。对于外科病理医师来说,仅仅说出病变是良性还是恶性是不够的。他必须能够告诉外科医师疾病的范围,恶性肿瘤的分级,切除的是否充分以及其他一些相关的信息。他还应该能够提出是否需要进一步的治疗,并能给出有关疾

病预后的信息。他应该经常与临床医师保持联系,并开展与各科之间的讨论。”对于病理医生的上述要求至今基本没有改变。而且,由于现代诊断病理学不仅仅与外科各专科有关,还与包括内科学、皮肤病学、神经病学、放射学等许多医学分支都有密切的关系,因此要求现代的病理医生应该有更广博的基础医学和临床医学知识,并与临床各专科医师保持更密切的关系。

由于临床各专业的划分越来越细,现代诊断病理学也出现专业的分化,如血液病理学、肾脏病理学、妇产科病理学、神经病理学和皮肤病理学等。这些专科病理学大大促进了相应专科的发展,同时也更有利于病理医生与专科临床医生间的交流。

任何一个完整而准确的病理诊断除了离不开病理医生对疾病的临床及病理形态的了解及正确判断外,也同样取决于临床医生对病理诊断的全面了解及积极参与。在任何一个病例,病理诊断报告的质量和快速程度取决于临床医生提供的完整、正确的临床情况,足够的组织标本和及时而适当的送达。因此,临床医师应注意做好以下几个方面的工作。

1. 活检病理标本的代表性 成功的取材是正确而及时的病理诊断的保证。为使送检病理标本具有代表性,临床医师取材应遵循以下几项原则:①取材要取最可疑的病灶,而且多发性病变要分别取材,即不仅要取最早出现的病灶还要取新近比较明显的病灶;②应在病变与正常组织的交界处取材;③要避开坏死或明显继发感染区;④不要沿病灶做水平切取,而应垂直切取,有一定深度,胃粘膜活检应包括粘膜肌层;⑤活检取材应避免挤压或用无齿镊钳夹;⑥大的标本宜对解剖位置标志;⑦淋巴结活检应切除完整的淋巴结送检。视检查目的不同而选取不同部位的淋巴结;若了解转移情况应取引流区域淋巴结;若怀疑淋巴瘤则应首选颈部淋巴结,并且深部者较表浅者好,除非下肢恶性肿瘤一般不取腹股沟淋巴结。

临床医师对送检的各种病理标本应在取出后,保持完整。即便手术医生为了研究或其他目的需分取标本,也绝对有必要先送病理医生进行全面检查,以免造成误诊或漏诊。例如,在甲状腺滤泡性肿瘤,若看到包膜有侵犯则可能提示恶性,如果仅收到部分标本,就不能对这类病变做出正确的诊断。

2. 病理检查申请单的填写 手术后,临床医师应认真填写病理申请单。病人姓名、性别、年龄、病房、床号、住院号或门诊号、临床病史(现病史及以往病史)、有关的影像学 and 实验室检查结果,手术所见、取材部位和临床诊断等对于病理诊断皆有重要意义,不可漏掉。如果病人以往曾经作过病理检查,也需将以往的病理检查号写明,以便复查。如需较快的知道结果,最好在送检单上注明送检医师的电话或联系方式。申请单一定要与标本一起送达。

3. 病理标本的及时固定与送检 为防止病理组织发生自溶与腐败,影响观察及诊断,病理标本应及时固定和送达。如能及时送达,可将新鲜标本放在不加任何液体的玻璃、塑料、金属容器中或塑料袋中,避免用纱布包裹(易造成标本干枯);不能及时送达则应尽快固定。活检小组织应立即投入固定液中。固定液常规使用4%中性甲醛,固定液体积要充分(应达到固定组织的5倍以上),若组织漂浮在液体上则应在组织上覆盖厚厚的纱布。标本固定时间随温度不同而有所不同,一般几个小时或过夜。病理标本应置于广口容器中,以免组织固定后变硬无法取出;同一病人的不同标本应分别置于不同的容器

内。送检的标本一定要明确的标记清楚病人的姓名、性别、年龄、病房和床号、住院或门诊号,并对照申请单再次核对,以避免弄错。免疫荧光、染色体分析和分子生物学检查等需要新鲜组织,标本送检前应当放入4℃的消毒的器皿中尽快送达。电镜检查则要求组织取材小(1mm³)并及时固定在特殊的固定液中(如2.5%戊二醛)。

4. 熟悉各种病理诊断方法的适用范围及局限性 临床医生应了解手术活检、穿刺活检、冰冻诊断和细胞学诊断的用途和局限性,以及不同病理诊断方法对标本和取材的特殊要求。例如,对于一个淋巴结肿大的病人若怀疑为淋巴瘤,最好的做法是进行淋巴结切取活检而不是细针穿刺活检;若怀疑转移癌时则细胞穿刺常可以获得足够的标本。冷冻诊断或快速石蜡诊断适用于需要术中决定手术方式,以及术中需要了解恶性肿瘤手术切除范围是否足够的病人。一般来说,冷冻或快速诊断应术前预约。病理学诊断也有其局限性,这一点临床医生应当了解并向病人和家属作解释。由于取材少或者不具有代表性,有时病理报告中会有“疑为”、“多系”等不肯定的词句,有时会建议再作活检,如鼻咽癌的诊断有时会作2~3次活检才取到有代表性的组织。

四、病理诊断的种类

(一) 细胞学诊断

细胞学诊断亦称细胞学(cytology)检查,是诊断病理学的重要组成部分。主要是通过人体病变部位脱落、刮取及穿刺抽取的细胞形态和性质的观察,对某些疾病进行诊断。细胞学检查目前主要应用于肿瘤的诊断,也可用于某些疾病的检查及诊断,如对各种内脏器官的炎性疾病的诊断及激素水平的判断等。

脱落细胞学的标本来自女性生殖道、肺支气管、食道、胃肠道、泌尿道等脱落细胞,通过表面涂片或刮片,或收集自然分泌物(如痰液、尿液)涂片,或采用加压冲洗及各种内窥镜刷涂片、印片等方法收集细胞学标本;也可通过收集浆膜腔液(胸水、腹水等),脑脊液离心后涂片获得。

细针吸取(fine needle aspiration, FNA)技术逐渐在全世界广泛开展,已应用全身几乎所有部位肿块的穿刺活检,尤其适用于乳腺、甲状腺、涎腺、肺、肝、胰腺、前列腺、淋巴结及全身体表肿瘤的诊断。通常采用细针(外径0.6~0.9mm)进行细胞吸取,有时是在影像(B超或X线)引导下操作。

细胞学检查具有损伤小,操作简单,经济、快速、安全等优点,常有较高的阳性率(如宫颈癌、食道癌阳性率高达90%以上,肺癌阳性率约70%~80%),这项技术尤其适用于大规模的社区普查,对人体许多肿瘤(如宫颈癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、肺癌等)都具有初筛的作用。然而,细胞学诊断也具有明显的局限性,如假阴性及假阳性,而且主要适用于良恶性疾病的初步诊断,进一步做组织学分类有困难;对于某些细胞学形态差别不明显,主要依赖于组织结构区分的良恶性疾病(如小细胞性淋巴瘤与淋巴结反应增生,内分泌良恶性肿瘤等)的诊断也有一定的困难。因此,对于细胞学阳性的病人,在治疗之前一定要作组织学活检来证实细胞学诊断,并进行分型。

(二) 组织学诊断

组织学诊断(histological diagnosis) 是病理诊断中最重要的部分,对多数病例都是最

后的诊断。组织学诊断依赖于对活检组织或手术标本的肉眼及光镜观察,通过对病变组织及细胞形态的分析、识别而对各种疾病进行诊断。病理检查的标本常规经甲醛固定、石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色即可进行组织学观察,大多数病例仅通过 HE 染色切片检查便可得到确诊,但疑难病例则要通过免疫组织化学、特殊染色、电镜或分子生物学等技术辅助完成,其原理及方法可参见附录二。

组织学诊断结果最终体现在病理诊断报告中。病理诊断报告是重要的医疗文件,应及时、准确、简练,不仅需要尽可能完整而简要地描述一个病例全部有关的大体和镜下特征及标本的所有检查结果,而且要向临床医师解释它们的重要性。病理报告一般由 5 个部分组成,即病人基本信息(如姓名、年龄、临床诊断等)、标本大体检查所见、镜下描述、病理诊断(报告中最重要部分,包括器官、组织名称及形态学诊断)及附注。根据表达方式的不同病理诊断可有以下几种形式:①明确肯定病变部位及疾病的诊断,如:胃小弯溃疡型管状腺癌,侵及浆膜层;幽门淋巴结 4 枚,其中 1 枚有管状腺癌转移;②不能完全肯定或有所保留的诊断。一般是由于病变不够典型,性质难定;或虽能确定为恶性,但其组织来源难定。此类报告中,会出现“考虑为……”、“倾向于……”、“可能为……”等字样。如:(喉部)鳞状上皮中-重度不典型增生,局部癌变可能。又如:(腹膜后)小圆细胞恶性肿瘤,倾向于神经源性。③描述性诊断,如:(右小腿)送检组织部分坏死,边缘见鳞状上皮增生伴大量慢性炎细胞浸润。④阴性病理诊断,如:送检小块组织,严重挤压变形,不能诊断。

对某些少见的或是新近发现的肿瘤性疾病,病理医生应在病理报告的附注中适当提出有关预后及生物学行为的评价,也可对治疗提出原则性的建议,或对进一步检查提出有建设性的意见,帮助临床医生理解。例如:(右颈部)淋巴结间变性大细胞淋巴瘤(高度侵袭性)。又如:(背部)隆突性皮肤纤维肉瘤,低度恶性;建议进一步扩大切除和/或局部放疗。再如:骨髓:多发性骨髓瘤,建议查血清免疫球蛋白。

(三) 手术中病理诊断

手术中病理诊断(intraoperation pathology diagnosis)包括冷冻切片(frozen section)、快速石蜡切片和手术中细胞学诊断,其中以冷冻切片应用最多。手术中病理诊断主要适用于决定手术方案,包括以下几个方面:①确定病变的性质,炎性病变还是肿瘤;是良性肿瘤还是恶性肿瘤。这对临床医生在手术中决定手术方案至关重要,是否需要根治手术,截肢还是局部切除;②了解恶性肿瘤的浸润及扩散情况,如边缘是否累及,周围组织是否有病变,肿瘤周围及远处淋巴结是否有转移,以决定手术范围;③确定所取标本是否含有足够做出诊断的组织。

手术中冷冻切片或快速石蜡切片诊断有一定的局限性,如取材有限,组织学图像不如常规石蜡切片好,要求诊断的时间短,因此,诊断准确率不如常规病理诊断,有部分病例病理医师无法做出诊断,只能等待常规病理切片诊断。关于冷冻切片的准确性,国内外已做过许多调查,准确率为 90%~98%。未能确诊率在 1%左右,假阴性的误诊明显多于假阳性。

临床医生应当了解并掌握好冰冻切片或快速石蜡切片的适应证,不同组织准确率有所不同。不应仅仅用来满足手术医生的好奇心,或作为术前检查不充分或技术缺陷的一种补偿,或更快地与病人或其家属交流的一种手段。

(四) 尸体剖验

尸体剖验(简称尸检, autopsy)在临床医学或病理学的发展过程中起到过重要的作用,目前,仍是医院病理科和医学院、病理教研室常规工作的一部分。尸检可分为医学法律尸检(medicolegal autopsy)和临床尸检(clinical autopsy),前者是应法律机构请求,由法医或与病理医生进行检查,以澄清与医疗纠纷,事故或谋杀等有关的死亡病例的尸因;后者是应临床医生请求,并征得死者亲属同意或应亲属要求而进行的尸检,目的在于查明死因,验证检查生前诊断的准确性,治疗是否正确无误,总结经验、教训,提高医疗水平。国外一些发达国家较为重视病理尸检工作,虽然近十几年世界多数国家尸检率有所下降,但仍然保持在40%~60%之间。我国的尸检工作在解放后有过较大的发展,在50和60年代曾出现过尸检率的高峰期,有的医院达到60%~70%,但自70年代以来,尤其是近年来尸检率普遍下降,目前国内大部分教学医院的尸检率维持在10%以下,一些医院甚至全年没有一例成人尸检。这种低尸检率的状态将严重影响我国临床医学的发展,也不利于医学生、研究生和病理专业人员的培养提高。因此,作为今后临床医生的医学生,应当在今后的临床工作中积极地争取尸检。

病理尸检的作用首先在于提高临床诊断水平及治疗质量。国内外许多资料表明,即使在诊断方法和设备日益先进的今天,临床诊断不清或误诊率仍占相当数量。据国外尸检结果统计,从30年代至今临床误诊率并没有明显下降,一直保持在30%左右,尸检可以使1/5以上的病例在死后得到确诊。即使病人生前曾通过活检或手术标本检查得到了病理诊断,尸检仍能提供更全面,更准确的病理诊断。同时,尸检还对病人的疾病演变过程,发病机制,临床病理联系,治疗的作用等提供详尽的信息。迄今为止,通过尸检结果总结诊断,治疗中的经验教训仍是提高医疗水平最重要的一个手段。从某种意义上讲,一个医院的医疗水平的高低常常与尸检率的高低相平行。病理尸检是培养临床和病理专业人员不可或缺的手段。通过尸检的良好训练,病理专业人员能够更加系统地提高病理理论水平和实际诊断能力。此外,尸检还为临床医学的教育及医学研究提供了重要的标本和资料。不仅保证了医学教育的质量,还促进了病理学及医学流行病学、人体解剖学、组织胚胎学等学科的发展。

病理尸检通常是对尸检进行全身系统性的检查,对身体从体表到体内各器官组织进行全面的肉眼检查及剖检,取材做组织学检查。也可以是局部的剖检,即对尸体某一部,如颅脑、胸腔或腹腔等进行检查。

五、临床病理讨论会

临床病理讨论会(clinical pathological conference, CPC)一般指临床和病理共同对尸检的死亡病例的诊断及治疗进行回顾性的讨论,分析而举行的会议,若对活检或手术后病例进行的讨论会议称为外科病理讨论会(surgical pathological conference, SPC)。CPC和SPC一直被认为是提高临床诊断治疗水平,促进临床医学发展的一个重要途径。从某种意义上讲,CPC和SPC是尸检或外检病理诊断的延伸,临床医生与病理医生一起从更深的层次上探讨某些疑难或临床过程错综复杂的病例的诊断及治疗,这是病理理论与临床实际相结合,进一步提高医疗技术水平的好形式。通过病理医生及临床医生(有时包括放

射科医生)的共同分析讨论,SPC还常使一些疑难病例得到进一步确诊,并为病人下一步的治疗提供更准确的理论依据。此外,CPC或SPC还是病理及临床教学活动中的重要部分,通过这些活动不仅能帮助同学加深病理知识及临床知识的记忆,还是培养学生理论联系实际、加强独立思考、分析问题及口头表达能力的良好举措。

CPC所选择的病例一般是临床诊断或死因不明确的病例,手术后死亡的病例及复杂疑难和罕见的病例;SPC选择的病例主要为疑难和罕见的病例。通过CPC或SPC主要明确疾病的诊断及鉴别诊断,讨论分析临床漏诊、误诊的原因、疾病的发生发展过程及死亡原因和机制、治疗措施等。

CPC或SPC可以是病人所在临床科室与病理科联合组织的小型学术活动,也可以是几个相关临床科室与病理科,甚至是全院性或几家医院联合举行的大型学术活动,由相应的临床科主任(主任医师)和病理科主任(主任医师)主持,相关科室的各级医生、护士、医学生都可参加。CPC或SPC常常需要事先做好讨论发言准备,并准备好有关参考文献及资料(包括病人的重要的大体标本及重点的病理切片,临床各种资料等)。

临床病理讨论会一般程序是:①经治医生报告病史,治疗经过及临床诊断;②与会者就临床资料提出问题,进行讨论、分析,提出自己的诊断及鉴别诊断;③病理医生报告尸检或外检所见及病理诊断。为了让与会各级医师能客观地进行分析判断,活跃学术风气,增加讨论的收效,病理结果在会前常常是“保密”的。直到此时才公开。报告病理结果时应结合大体标本及病理切片概述大体和镜下的主要病变,按主要疾病及其并发症,次要疾病等顺序报告病理诊断,最后报告死亡原因。④与会者根据上述临床及病理资料进行广泛讨论。讨论的重点是临床与病理的联系,即着重论述临床症状体征与化验结果等的病理基础。治疗经过及有无失误,预后(SPC)或死因。如为少见或特殊的疾病,还应简述其病因、发病机理。⑤总结。根据与会讨论意见全面总结出该病例的最后病理诊断、死亡原因及经验教训。

(周晓军)

主要参考文献

1. 刘彤华. 诊断病理学的任务和准则. 见: 刘彤华主编. 诊断病理学. 北京: 人民卫生出版社, 1994, 1-6.
2. 李建华, 石书玉. 临床医生的病理诊断基本知识. 见: 宋继焘主编. 病理学. 北京: 科学出版社, 1999, 409-438.
3. 周晓军. 肿瘤的病理学诊断. 见: 黎介寿主译. 肿瘤学. 上海: 上海科技出版社, 1998, 77-97.
4. 回充中主译. 阿克曼外科病理学. 第8版, 沈阳: 辽宁教育出版社, 1999.
5. 李甘地, 步宏, 刘开凤, 等. 6668例尸体解剖资料分析. 中华病理学杂志, 1989, 18: 250-252.
6. 朱明华, 戴益民. 尸检剖验在临床医学中和病理学发展中的作用及国内外现状. 诊断病理学杂志, 1999, 6: 4-6.
7. 李志尚. 病理尸检——技术与诊断. 第五版, 北京: 人民卫生出版社, 2000.
8. Underwood JCE. Diagnostic pathology in clinical practice. In: Underwood JCE ed., General and Systematic Pathology. 2nd ed., (英文影印版), 北京: 科学出版社, 1999.

附录二：病理学实验研究方法简介

电子显微镜技术	激光扫描共聚焦显微术
免疫组织化学	流式细胞术
核酸原位杂交	比较基因组杂交
原位多聚酶链式反应技术	生物芯片技术
显微切割术	

病理学的实验研究的方法多种多样,除了传统的组织病理技术外,近年来随着生物学和医学科学的发展,以及各种高、新技术的发明和应用,一些先进的实验技术和检测手段已经、正在或将要用于病理研究和对疾病的病理诊断中,如免疫组织化学、核酸原位杂交、激光扫描共聚焦显微术、比较基因组杂交和生物芯片技术等。这些先进技术方法的使用进一步拓宽了病理工作者的视野,深化了对疾病本质的认识,提高了疾病诊断的准确性。由于七年制的学生将要参加科研工作,为帮助同学们了解病理学的实验研究方法,便于在以后的科研工作中有针对性地选择和使用,下面将对电镜技术、免疫组织化学、核酸原位杂交、原位 PCR 技术、显微切割术、激光扫描共聚焦显微术、流式细胞术、比较基因组杂交和生物芯片技术等进行简要介绍。

一、电子显微镜技术

1931 年德国的 Knoll 和 Ruska 研制成功了世界上第一台电子显微镜,由电子束和电子透镜组合成的电子光学系统可以将微小物体放大成像,极大地提高了分辨率。普通光学显微镜的分辨极限是 $0.2\mu\text{m}$,而目前最好的电镜的分辨率可达 0.14 nm ,有效放大倍数为 100 万倍。透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)是最早、最广泛应用于医学领域的一种电镜,以后又相继诞生了扫描电镜、超高压电镜等。电子显微镜和光学显微镜的基本原理是相同的,不同的是光镜的照明源是可见光,而电镜是用电子束照明。电镜的透镜不是玻璃而是轴对称的电场或磁场。电镜的使用大大地开阔了我们的视野,看清了细胞膜和细胞浆内的各种细胞器和细胞核的细微结构及其病理变化,并由此产生了亚细胞结构病理学(substructural pathology),又称超微结构病理学(ultrastructural pathology)。

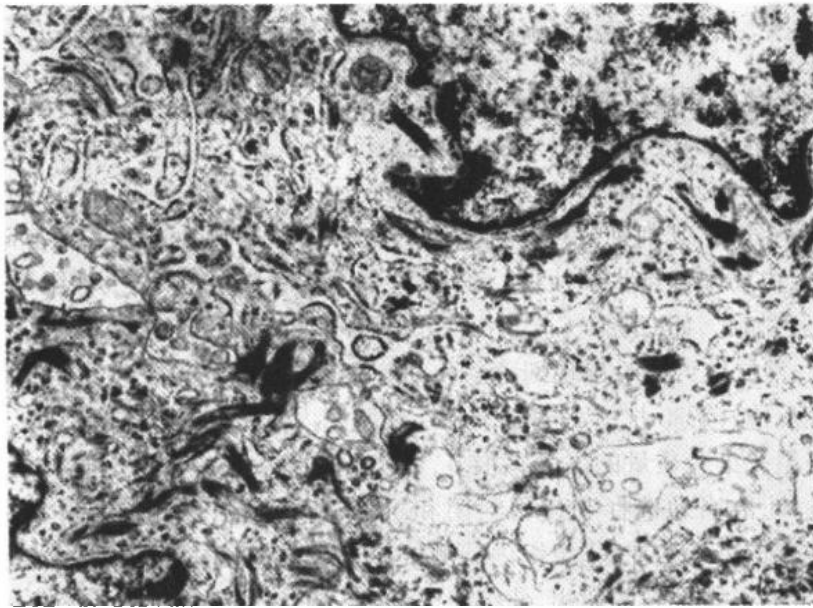
电镜样本的制备

由于电镜的分辨率高,因此电镜样本的处理和超薄切片的制作技术比光镜制片更为精细和复杂,但基本过程是相似的,仍包括组织取材、固定、脱水、浸透、包埋、切片和染色

等。电镜样本的制备与常规病理制片不同之处有以下几点：①要求组织新鲜，选择无坏死、无出血有代表性的区域进行小块多点取材。组织厚度可为1~2mm，再修成1mm³的小块，每个样本至少应取4到5小块；②双重组织固定，常用的化学固定剂有锇酸、醛类固定剂和高锰酸钾等，所谓双重固定，如先用戊二醛固定，再用锇酸固定，固定液的pH值应小于7.5；③组织包埋用环氧树脂；④1μm厚的半薄切片经甲苯胺蓝或HE染色进行组织定位；⑤用玻璃刀切制超薄切片，切片厚度为60~80nm；⑥重金属盐染色，如醋酸铀或枸橼酸铅等。

电镜技术的应用

电镜技术的应用领域很宽，在生命科学领域可用于胚胎及组织发生学方面的研究和观察；在临床上可用于多种疾病亚细胞结构病变的观察和诊断，特别是肾小球疾病及肌病的诊断，以及一些疑难肿瘤的组织来源和细胞属性判定（图附2-1），如一些去分化、低分化或多向分化肿瘤的诊断和鉴别诊断；最早关于细胞凋亡的形态学描述也是源于电镜的观察。随着电镜技术的不断发展，以及与其他方法的综合使用，还出现了免疫电镜、电镜细胞化学技术、电镜图像分析及全息显微术等。电镜技术也有其局限性，如电镜设备昂贵、样本制备较复杂、实验费用较高；另外，由于样本取材少，观察范围有限，有时还可能会遗漏信息；当用于辅助肿瘤外检诊断时，只能判定组织或细胞的来源，不能确定肿瘤的良好性质。



图附 2-1 肺鳞状细胞癌电镜照片
肿瘤细胞浆内有较多张力原纤维，细胞间有较多桥粒。×16,850

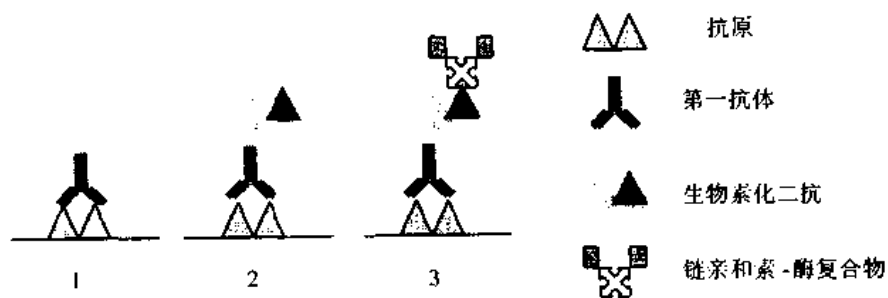
二、免疫组织化学

免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 是利用抗原抗体的特异性结合反应来检测和定位组织或细胞中的某种化学物质的一门技术，它是免疫学和传统的组织化学相结合而形成的。免疫组织化学染色技术不仅有较高的敏感性和特异性，其特点是将形态学

改变与功能、代谢变化结合起来,直接在组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上定位一些蛋白质或多肽类物质的存在,并可精确到亚细胞结构水平,结合电子计算机图像分析系统或激光共聚焦显微术等可对被检物质进行定量分析。

免疫组织化学染色方法

IHC 染色方法有很多,按标记物的性质可分为荧光法(荧光素标记)、酶法(辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)、免疫金银及铁标记技术等;按染色步骤可分为直接法(又称一步法)和间接法(二步、三步或多步法);按结合方式可分为抗原-抗体结合,如 PAP 法和标记的葡聚糖聚合物(labeled dextran polymer, LDP)法,以及亲和连接,如 ABC 法、标记的链亲和素-生物素(labeled streptavidin-biotin, LSAB)法等,其中 LSAB 法是最常使用的方法(图附 2-2)。



图附 2-2

1. 加第一抗体;2. 加生物素化第二抗体;3. 加链亲和素-酶复合物

免疫组化染色的质量控制和结果解释

IHC 中常见的抗原表达模式(彩图附 2-1)有以下几种:①细胞浆内弥漫性分布,多数胞浆型抗体的反应如此,如细胞角蛋白(cytokeratin, CK)和波形蛋白(vimentin)等;②细胞核周的胞浆内分布,其判别要点是细胞核的轮廓被勾画得很清楚,如 CD3ε 多克隆抗体的染色;③胞浆内局限性点状阳性,如 CD15 抗体的染色;④细胞膜线性阳性,大多数淋巴细胞标记的染色如此,如 CD20、CD45RO;⑤细胞核阳性,如 Ki-67 及雌、孕激素受体蛋白 ER、PR 等。一种抗体可同时出现细胞浆和细胞膜的阳性表达,如 EMA 可呈膜性和胞浆内弥漫性阳性反应;CD30 抗体可同时呈膜性和胞浆内点状阳性反应等。

影响免疫组化染色质量的因素有很多,在实验中应注意组织的取材和固定,选择质量好的商品化抗体,恰当地选择和使用封闭和抗原修复手段,严格的技术操作和对照等。IHC 的假阴性反应可发生在:①组织内待测抗原已被分解破坏,或抗原含量过低;②抗原被遮盖,多由于醛类固定剂的使用,使组织中的大分子蛋白借醛键形成交联而遮盖待检抗原;③抗体质量不佳或稀释度不当;④技术操作失误等。假阳性反应可发生在:①抗体与非待检抗原发生交叉反应,在使用多克隆抗体时易出现;②组织对抗体的非特异性吸附,特别是在有大片组织坏死或组织中有较多富于蛋白的液体时容易发生;③内源性过氧化物酶(endogenous peroxidase)的作用,在脾脏、骨髓及一些炎性病变组织的染色中易出现;内源性碱性磷酸酶的作用,特别是肠黏膜上皮和肾近曲小管的刷状缘有高浓度的碱性磷酸酶,若处理不彻底,易出现假阳性结果。④判断失误,将肿瘤组织中残留的正常组织的免疫组织化学阳性信号误认为是肿瘤的染色反应;⑤当肿瘤浸润破坏正常组织时,使被破坏

的正常细胞胞浆内的可溶性蛋白释放,后者被肿瘤细胞非特异吸附或吞噬,使瘤细胞出现该种抗原的阳性反应;⑥外源性和内源性色素的干扰。

免疫组织化学染色技术的应用

随着大量商品化的单克隆和多克隆抗体出现、配套试剂盒的使用及方法学的不断完善,使免疫组织化学染色已经成为医学基础研究和病理外检中应用最为广泛的技术手段之一。IHC 可用于各种蛋白质或肽类物质表达水平的检测、细胞属性的判定、淋巴细胞的免疫表型分析、细胞增殖和凋亡的研究、激素受体和耐药基因蛋白表达检测,以及细胞周期和信号转导的研究等。免疫组织化学染色技术也是以后发展起来的非放射性原位杂交、原位 PCR 和原位末端标记 DNA 片段等技术的基础。

三、核酸原位杂交

原位杂交(in situ hybridization, ISH)是核酸分子杂交的一部分,是将组织化学与分子生物学技术相结合来检测和定位核酸的技术。它是用标记了的已知序列的核苷酸片段作为探针(probe),通过杂交直接在组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上检测和定位某一特定的靶 DNA 或 RNA 的存在。其生物化学基础是 DNA 变性、复性和碱基互补配对结合。根据所选用的探针和待检靶序列的不同,有 DNA-DNA 杂交、DNA-RNA 杂交和 RNA-RNA 杂交。

探针的选择和标记

用于原位杂交的探针有双链 cDNA 探针、单链 cDNA 探针、单链 cRNA 探针和合成的寡核苷酸探针等。一般而言,探针的长度以 50~300 个碱基为宜,用于染色体原位杂交的探针可为 1.2~1.5 kb。探针标记物有放射性同位素如³H、³⁵S、³²P 等,这类探针的敏感性高,但有半衰期及放射性污染,成本也高且耗时,故其使用受限;非放射性探针标记物有荧光素、地高辛和生物素等,尽管其敏感性不如放射性标记探针,但因其性能稳定、操作简便、成本低和耗时短等长处,正越来越广泛地得到应用。对双链 cDNA 探针的标记可用缺口平移或随机引物法;单链 cRNA 探针可通过转录进行标记;合成的寡核苷酸探针可用 5'末端标记法,即加尾标记法。

原位杂交的主要程序

原位杂交的实验材料可以是常规石蜡包埋组织切片、冰冻组织切片、细胞涂片和培养细胞爬片等。主要程序包括杂交前准备、预处理、杂交、杂交后处理-清洗和杂交体的检测等。操作中应注意的问题有:①对 DNA-RNA 杂交和 RNA-RNA 杂交,需进行灭活 RNA 酶处理(包括用 0.5%的二乙基焦碳酸盐(diethylpyrocarbonate, DEPC)水配制有关试剂和 160~180℃烘烤实验用器皿等);当使用双链 cDNA 探针和/或待测靶序列是 DNA 时,需进行变性处理使 DNA 解链;②杂交温度应低于杂交体的解链温度(T_m)25℃左右;③对照实验:原位杂交远较免疫组化染色复杂,影响因素颇多,故对照实验是必不可少的,有组织对照、探针对照、杂交反应体系对照和检测系统的对照等,可根据具体情况选用。

荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)

可以用直接法或间接法进行 FISH,前者是以荧光素直接标记已知 DNA 探针,后者是以非荧光标记物标记已知 DNA 探针,再桥连一个荧光标记的抗体,FISH 检测的靶序

列也是 DNA,即是一种 DNA-DNA 杂交。FISH 的实验材料可以是间期细胞、分裂中期的染色体,也可以是冰冻或石蜡切片等。用于 FISH 的探针有不同的类型,如重复序列探针、位点特异性探针和全染色体探针等,目前已有大量商品化的荧光标记探针,使 FISH 技术得到越来越多地应用(彩图附 2-2)。

原位杂交技术的应用

原位杂交可应用于:①细胞特异性 mRNA 转录的定位可用于基因图谱、基因表达和基因组进化的研究;②感染组织中病毒 DNA/RNA 的检测和定位,如 EB 病毒 mRNA(彩图附 2-3)、人类乳头状瘤病毒和巨细胞病毒 DNA 的检测;③癌基因、抑癌基因及各种功能基因在转录水平的表达及其变化的检测;④基因在染色体上的定位;⑤检测染色体的变化,如染色体数量异常和染色体易位等;⑥分裂间期细胞遗传学的研究,如遗传病的产前诊断和某些遗传病基因携带者的确定,某些肿瘤的 diagnosis 和生物学剂量测定等。原位杂交和免疫组化染色技术相比较,IHC 使用的是抗体,其检测对象是抗原,机制是抗原-抗体的特异性结合,是蛋白质表达水平的检测;ISH 使用的是探针,遵循碱基互补配对的原则与待检靶序列结合,是 DNA 或 mRNA 水平的检测。二者均有较高的敏感性和特异性,但 ISH 更容易受到外界因素的影响。

四、原位多聚酶链式反应技术

原位多聚酶链式反应技术是多聚酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)技术的一部分,后者是在体外经酶促反应将某一特定 DNA 序列进行高效、快速扩增,它可将单一拷贝或低拷贝的待测核酸以指数的形式扩增而达到常规方法可检测的水平,但不能进行组织学定位。原位 PCR(in situ PCR)技术是将 PCR 的高效扩增与原位杂交的细胞及组织学定位相结合,在冷冻或石蜡包埋组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上来检测和定位核酸的技术。

原位 PCR 技术方法

原位 PCR 技术有直接法原位 PCR、间接法原位 PCR、原位反转录 PCR(in situ reverse transcription-PCR,RT-PCR)和原位再生式序列复制反应(self-sustained sequence replication reaction,3SR)等方法,其中应用相对较广泛的是间接原位 PCR 方法。其主要程序有组织固定、预处理(如蛋白酶 K 和 RNA 酶消化)、原位扩增及扩增产物的原位杂交和检测等。由于使用原位杂交技术对扩增产物作检测,使该方法的特异性较直接法高。

原位 PCR 技术的应用及存在的问题

原位 PCR 技术能用于低拷贝的内源性基因的检测和定位,在完整的细胞样本上能检测出单一拷贝的 DNA 序列,可用于基因突变、基因重排和染色体易位等的研究和观察;还可用于外源性基因的检测和定位,如对各种感染性疾病病原的基因检测,如 EB 病毒、人乳头状瘤病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒和人免疫缺陷病毒基因组及结核、麻风杆菌基因的检测等;在临床上还可用于对接受了基因治疗患者体内导入基因的检测等。

从理论上讲,原位 PCR 是一个较完美的技术,兼有较高的敏感性和基因的细胞内定位功能,但目前该技术方法还欠完善,主要表现在以下几个方面:①特异性不高,特别是假阳性的问题。可能产生假阳性的原因有引物与模板的错配、在扩增中因细胞内受损伤

DNA 的修复而形成的非特异性序列和特异性扩增序列的弥散等。为了提高其检测结果的特异性,必须设计严格的实验对照,包括已知阳性和阴性对照、引物对照、PCR 反应体系对照和用 DNA 酶和 RNA 酶处理后样本的阴性对照等;②技术操作复杂,影响因素太多;③需要特殊的设备,即原位 PCR 仪,多为进口,价格昂贵,加之技术方法上存在的问题等,短时间内还难于在国内推广使用,但有一定的潜在应用前景。

五、显微切割术

显微切割术(microdissection)是90年代初发展起来的一门新技术,它能够从组织切片或细胞涂片上的任一区域内切割下几百个、几十个同类细胞,甚至单个细胞,再进行有关的分子生物学方面的研究,如 PCR, PCR-SSCP 及比较基因组杂交等。

用于显微切割的组织切片可以是冰冻或石蜡包埋组织切片或细胞涂片。切片的厚度可为 4~10 μm ,冰冻切片需经甲醛或乙醇固定。另外,用于显微切割的组织切片还必须染色,以便于进行目标细胞群或单一细胞的定位。染色可以用普通方法,如 1%~2%的甲基绿、0.1%的核固红、3.6%的瑞氏染液或 2%的苏木素等,也可用免疫组织化学染色,如要切割霍奇金淋巴瘤组织切片上的 R-S 细胞时,可用 CD15 或 CD30 单克隆抗体染色进行靶细胞示踪。显微切割的方法有手工操作法和激光显微切割法。激光捕获显微切割(laser capture microdissection, LCM)技术的基本原理是:将组织切片放在倒置显微镜的载物台上,并在切片表面覆盖一层乙烯乙酸乙烯酯(ethylene vinyl acetate, EVA)薄膜。激光束从切片的上方垂直照射下来,使其光路与显微镜聚光器的光路共轴,光斑正好落在显微镜视野中心,即要切割的区域。该区的 EVA 膜受激光照射后,瞬间温度升高并与其下方的细胞相粘连,但不损伤细胞;当将 EVA 膜揭起来时,与之相连的细胞也随之被完好地从切片上切割下来(彩图附 2-4);将带有细胞的 EVA 膜放入试管内经蛋白酶消化使细胞与膜分开,同时也将细胞裂解,获得待提物质,如 DNA、RNA 或蛋白质等。

显微切割术的特点是从构成复杂的组织中获得某一特定的同类细胞或单个细胞,尤其适用于肿瘤分子生物学研究,如肿瘤的克隆性分析、肿瘤发生和演进过程中各阶段细胞基因改变的比较研究和肿瘤细胞内某些酶活性的定量检测等。对显微切割下来的结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤的肿瘤细胞的免疫球蛋白受体基因重排研究证实其有非胚系重排,即有 B 淋巴细胞的克隆性增生。该技术的不足之处是使用手工操作的技术难度较大;用 LCM 虽然操作简便,耗时少,取材准确,但需特殊的设备,激光器造价高。

六、激光扫描共聚焦显微术

激光扫描共聚焦显微镜(laser scanning confocal microscope, LSCM)是近代生物医学图像分析仪器最重要的发展之一,它是将光学显微镜、激光扫描技术和计算机图像处理技术相结合而成的高技术设备。其主要部件有激光器、扫描头、显微镜和计算机等。共聚焦成像利用照明点与探测点共轭这一特性,可有效抑制同一焦平面上非测量点的杂散荧光及来自样品的非焦平面荧光,从而获得普通光学显微镜无法达到的分辨率,同时具有深度识别能力(最大深度一般为 200~400 μm)及纵向分辨率,因而能看到较厚生物样本中的细节。

LSCM 的主要功能

LSCM 的主要功能有:①细胞、组织光学切片;该功能也被形象地称为“细胞 CT”或“显微 CT”;②三维图像重建;③对活细胞的长时间观察;④细胞内酸碱度及细胞离子的定量测定;⑤荧光漂白恢复技术(fluorescence redistribution after photobleaching, FRAP):它利用高强度脉冲式激光照射细胞的某一区域,造成该区域荧光分子的漂白,而该区域周围的非漂白荧光分子将以一定速率向受照区扩散, LSCM 可直接对其扩散速率进行监测。FRAP 可用于细胞间通讯、细胞骨架的构成、生物膜结构和大分子组装等的研究;⑥细胞间通讯的研究;⑦细胞膜流动性测定和光活化技术等功能。

LSCM 对样本的要求及其局限性

用于 LSCM 的样本最好是培养细胞样本,如培养细胞涂片或爬片,也可以是冷冻组织切片,石蜡包埋组织切片不适用于该技术。LSCM 主要使用直接或间接免疫荧光染色和荧光原位杂交技术。这些荧光标记探针或抗体质量会直接影响到实验的结果。LSCM 价格高昂,而荧光标记探针或抗体的成本也较高,在选择该方法时应注意充分利用 LSCM 的长处,应避免仅仅把它当做一台高级荧光显微镜来使用的情况。

七、流式细胞术

流式细胞术(flow cytometry, FCM)是利用流式细胞仪进行的一种单细胞定量分析和分选的技术。流式细胞术是单克隆抗体及免疫细胞化学技术、激光和电子计算机科学等高度发展及综合利用的高技术产物。

流式细胞仪的基本结构和工作原理

流式细胞仪由三部分构成:①传感系统,包括样本递送系统、样品池、监测系统、电子传感器和激光源等;②计算机系统;③电路、光路和水路系统,有电源、光学传导和滤片、鞘液循环和回收部分等。流式细胞仪的工作原理是使悬浮在液体中分散的经荧光标记的细胞或微粒一个个地依次通过样品池,细胞的流速可达 9 米/秒,同时由荧光探测器捕获荧光信号并转换成分别代表前向散射角、侧向散射角和不同荧光强度的电脉冲信号,经计算机处理形成相应的点图、直方图和假三维结构图像进行分析。

样本制备的基本原则

用于 FCM 的样本是单细胞悬液,可以是血液、悬浮细胞培养液,各种体液,如胸水、腹水、脑脊液、新鲜实体瘤的单细胞悬液,以及石蜡包埋组织的单细胞悬液等。样本制备基本原则是:①使各种体液和悬浮细胞样本新鲜,尽快完成样本制备和检测;②针对不同的细胞样本进行适当的洗涤、酶消化或 EDTA 处理,以清除杂质,使粘附的细胞彼此分离而成单细胞状态;③对新鲜实体瘤组织可选用或联用酶消化法、机械打散法和化学分散法来获得足够数量的单细胞悬液。常用的酶有胃蛋白酶、胰蛋白酶和胶原酶三种;④对石蜡包埋组织应先切成若干 40~50 μm 厚的蜡片,经二甲苯脱蜡到水后,再选用前述方法制备单细胞悬液;⑤单细胞悬液的细胞数应不少于 10^6 。

流式细胞术的应用

流式细胞仪具有精密、准确、快速和高分辨能力等特性,具体表现在以下几个方面:①其测定细胞内 DNA 的变异系数最小,一般在 2% 以下;②能准确地进行 DNA 倍体分

析;③借助于荧光染料进行细胞内蛋白质和核酸的定量研究;④快速进行细胞分选和细胞收集。流式细胞术在医学基础研究和临床检测中有多方面的应用,如外周血细胞的免疫表型测定和定量分析、某一特定细胞群的筛选和细胞收集、细胞多药耐药基因的检测、癌基因和抑癌基因的检测、细胞凋亡的定量研究(彩图附 2-5)、细胞毒功能检测以及细胞内某些蛋白质和核酸的定量分析等。应注意的问题是单细胞悬液样本的质量直接影响 FCM 检测结果,一般而言,新鲜细胞或组织样本优于已固定组织样本。

八、比较基因组杂交

比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)是近年(1992)来发展起来的一种分子细胞遗传学技术,它通过单一的一次杂交可对某一肿瘤整个基因组的染色体拷贝数量的变化进行检查。基本原理是:用不同的荧光染料通过缺口平移法分别标记肿瘤组织和正常细胞或组织的 DNA 制成探针,并与正常人的间期染色体进行共杂交,以在染色体上显示的肿瘤与正常对照的荧光强度的不同来反映整个肿瘤基因组 DNA 表达状况的变化(彩图附 2-6),再借助于图像分析技术可对染色体拷贝数量的变化进行定量研究。

CGH 的应用

CGH 的优点是:①实验所需样本 DNA 量较少,作单一的一次杂交即可检查肿瘤整个基因组的染色体拷贝数量的变化;②该方法不仅适用于外周血、培养细胞和新鲜组织样本的研究,还可用于对存档组织,如甲醛固定石蜡包埋组织样本的研究;也可用于因 DNA 量过少而经 PCR 扩增的样本的研究。尽管 CGH 是研究 DNA 拷贝数量的变化的有力工具,但也有其局限性:一是用 CGH 技术所能检测到的最小的 DNA 扩增或丢失是在 3~5Mb,故对于低水平的 DNA 扩增和小片段的丢失就会漏检。二是在相关染色体的拷贝数量无变化时,CGH 技术不能检测出平行染色体的易位。

九、生物芯片技术

生物芯片技术(biochip technique)是近年来才发展起来的生物学高技术系列,包括基因芯片、蛋白质芯片和组织芯片等。

(一) 基因芯片(gene chip)

基因芯片又称 DNA 芯片(DNA chip),是指固着在固相载体上的高密度的 DNA 微点阵。具体地说就是将大量靶基因或寡核苷酸片段有序地、高密度地(点与点间距一般小于 500 μm)排列在如硅片、玻璃片、聚丙烯或尼龙膜等载体上,这就是基因芯片。一套完整的基因芯片分析系统包括芯片阵列仪、激光扫描仪、计算机及生物信息软件处理系统等。基因芯片技术是由美国斯坦福大学医学中心生化系 Brown 教授领导的研究小组在 1995 年首先报道的。

基因芯片的分类和工作原理

按基因芯片的功能可将其分为三类:即表达谱基因芯片、诊断芯片和检测芯片,前者主要用于基因功能的研究;后两者可用于遗传病、代谢病和某些肿瘤的诊断或病原微生物的检测等。表达谱基因芯片检测的基本原理(彩图附 2-7)是:用不同的荧光染料通过逆转录反应将不同组织的 mRNA 分别标记制成探针,将探针混合后与芯片上的 DNA 片段

进行杂交、洗涤,用特有的荧光波长扫描芯片,得到这些基因在不同组织或细胞中的表达谱图片,再通过计算机分析出这些基因在不同组织中表达差异的重要信息。

基因芯片的应用

基因芯片技术可用于生命科学研究的各个领域,在基础研究方面有基因表达谱分析、基因分型、基因突变的检测、新基因的寻找、遗传作图和重测序等;在临床上可用于抗生素和抗肿瘤药物的筛选和疾病的诊断等方面。利用基因芯片人们可以大规模、高通量地对成千上万个基因同时进行研究,从而解决了传统的核酸印迹杂交技术操作复杂、自动化程度低、操作序列数量少和检测效率低等问题。通过设计不同的探针阵列和使用特定的分析方法使该技术具有广阔的应用前景。应用基因芯片技术要求实验材料是从新鲜组织或培养细胞中提取的 mRNA,对外周血或培养细胞样本的研究相对容易,对实体瘤的研究受到限制。

(一) 蛋白质芯片

蛋白质芯片(protein chip)又称蛋白质微阵列(protein microarray),它是继基因芯片之后发展起来的对基因功能产物表达水平检测的技术。蛋白质芯片也是在一个载体上点布高密度不同种类的蛋白质,再用荧光标记的已知抗体或配体与待测样本中的抗体或配体一起同芯片上蛋白质竞争结合,在扫描仪上读出荧光强弱,再经计算机分析计算出待测样本结果。最近,德国科学家 Lueking 等率先利用机械手将基因工程生产的 92 种不同种类的人体蛋白质点印在聚二氟亚乙烯滤片上,用相应的单克隆抗体测试。以后,随着蛋白质芯片制作技术的不断完善,检测容量已达一万三千多个点,并实现了整个过程全自动化检测,具有高效率、低成本的特点,尤其适合于蛋白表达的大规模、多种类筛查,并能用于受体-配体、多种感染因素的筛查和肿瘤的诊断。

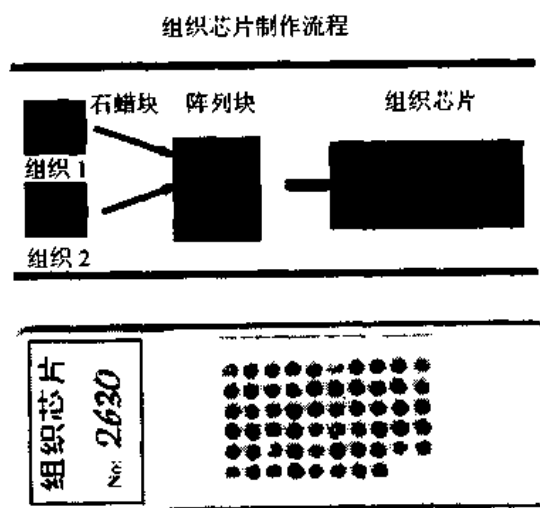
(二) 组织芯片

组织芯片(tissue chip)又称组织微阵列(tissue microarray)是由 Kononen 等在 1998 年首次提出这一概念的。组织芯片是将数十个至数百个小的组织片整齐地排列在某一载体上(通常是载玻片)而成的微缩组织切片。组织芯片的制作流程主要包括组织筛选和定位、阵列蜡块的制作和切片等步骤(图附 2-3)。

组织芯片的特点是体积小、信息含量大,并可根据不同的需求进行组合并制成各种组织芯片,能高效、快速和低消耗地进行各种原位组织学的研究和观察,如形态学、免疫组织化学、原位杂交和原位 PCR 等,并有较好的内对照及实验条件的可比性。在

科研工作中可单独或与基因芯片配套用于基因及其蛋白表达产物的分析和基因功能的研究;在国外被用于基因探针的筛选和抗体等生物制剂的鉴定;组织芯片还可作为组织学和病理学实习教材、外科病理微缩图谱。

(刘卫平)



图附 2-3 组织芯片流程图及组织芯片

主要参考文献

1. 王伯纭、李玉松、黄高升、张远强主编. 病理学技术. 北京:人民卫生出版社,2000.
2. 许良中主编. 实用肿瘤病理方法学. 上海:上海医科大学出版社,1997.
3. Siu LLP, Wong KF, Chan JKC, et al. Comparative genomic hybridization analysis of natural killer cell lymphoma/leukemia. *Am J Pathol*, 1999,155:1419-1425.
4. 李楠主编. 激光扫描共聚焦显微术. 北京:人民军医出版社,1997.
5. 张建中. DNA 芯片技术及其在病理学研究中的应用前景. *临床与实验病理学杂志*,2000,16:324-325.
6. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, et al. Tissue microarrays for high-throughout molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*, 1998,4:844-7.

英中文索引

- 5-hydroxytryptamine, 5HT
 α 1-antitrypsin deficiency
abscess
accelerated hypertension
acidophilic cell carcinoma
acidophilic adenoma
acidophilic body/Councilman body
acidophilic change
acoustic neurinoma
acquired immunodeficiency syndrome, AIDS
acquired syphilis
acromegaly
actin
Actinomyces israeli
actinomycosis
acute bacillary dysentery
acute bacterial endocarditis, ABE
acute tracheobronchitis
acute catarrhal tracheobronchitis
acute catarrhal gastritis
acute diffuse proliferative glomerulonephritis
acute drug-induced interstitial nephritis
acute erosive gastritis
acute hemorrhagic gastritis
acute hepatitis
acute infective gastritis
acute inflammation
acute irritated gastritis
acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, ALL
acute myelogenous leukemia, AML
acute nephritic syndrome
acute pulmonary miliary tuberculosis
acute pulmonary paragonimiasis
acute pyelonephritis
acute schistosomiasis
- 5-羟色胺 94
 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症 256
脓肿 28, 101
急进型高血压 171
嗜酸性细胞癌 387
嗜酸性细胞腺瘤 122
嗜酸性小体 32, 250
嗜酸性变 250
听神经瘤 415
艾滋病, 获得性免疫缺陷综合征 272, 298
后天性梅毒 460
肢端肥大症 122, 377
肌动蛋白 90
以色列放线菌 467
放线菌病 467
急性细菌性病疾 452
急性细菌性心内膜炎 179
急性气管支气管炎 197
急性卡他性气管支气管炎 198
急性卡他性胃炎 230
急性弥漫性增生性肾小球肾炎 316
急性药物性间质性肾炎 332
急性糜烂性胃炎 230
急性出血性胃炎 230
急性肝炎 252
急性感染性胃炎 230
急性炎症 84
急性刺激性胃炎 230
急性淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 277
急性髓性白血病 283
急性肾炎综合征 315
急性粟粒性肺结核病 442
急性肺吸虫病 483
急性肾盂肾炎 330
急性血吸虫病 480

acute suppurative tracheobronchitis	急性化脓性气管支气管炎 198
acute systemic miliary tuberculosis	急性全身粟粒性结核病 442
acute ulcerative tracheobronchitis	急性溃疡性气管支气管炎 198
adaptation	适应 9
Addison's disease	Addison 病 388
adenocanthoma	腺棘皮瘤 348
adenocarcinoma	腺癌 125,129
adenoma	腺瘤 125,127
adenomyosis	子宫腺肌病 346
adenosquamous carcinoma	腺鳞癌 348
adherence	粘附 429
adhesin	粘附素 230,429
adhesion	粘附反应 64
adhesion	粘着 64,88
adhesion molecule	粘附分子 88,119
adrenocortical adenoma	肾上腺皮质腺瘤 389
adrenocortical carcinoma	肾上腺皮质腺癌 389
adrenocortical insufficiency	肾上腺皮质功能低下 388
adult respiratory distress syndrome, ARDS	成人呼吸窘迫综合征 80,216
aflatoxin B1	黄曲霉毒素 B1 148,465
aggregation	粘集反应 64
aging	老化 13
air embolism	空气栓塞 72
alcoholic liver disease	酒精性肝病 254
allograft transplantation	同种异体移植 303
alveococcosis	泡状棘球蚴病 488
alveolar emphysema	肺泡性肺气肿 207
Alzheimer disease	老年性痴呆病 417
amine precursor uptake and decarboxylation cell	APUD 细胞 375
amniotic fluid embolism	羊水栓塞 73
amoebiasis	阿米巴病 471
amoebic cerebral abscess	阿米巴脑脓肿 474
amoebic dysentery	阿米巴痢疾 471
amoebic liver abscess	阿米巴肝脓肿 473
amoebic pulmonary abscess	阿米巴肺脓肿 474
amoeboma	阿米巴肿 473
amplification	扩增 141
amyloid change	淀粉样变 24
analgesic abuse nephritis	镇痛药性肾炎 333
anaplasia	间变 110
anaplastic tumor	间变性肿瘤 110
anasarca	全身性水肿 77

anatomical pathology 3
 anemia 123
 anemic infarct 74
 aneuploidy 111
 aneurysm 165,173
 angioblast 49
 angiocentric invasion 283
 angiogenesis 49
 angiogenesis factor 114
 angiomatosis 125
 angiopoietin 49
 angiostatin 44,115
 animal experiment 4
 animal model 4
 ankylosing spondylitis 291
 antidiuretic hormone, ADH 376
 anti-glomerular basement membrane nephritis 311
 antinuclear antibody 292
 aortic dissection 174
 aortic insufficiency 182
 aortic stenosis 182
 aplasia 9
 apolipoprotein, apo 157,418
 apoptosis 31,250
 apoptotic bodies 32
 appendicitis 237
 arachidonic acide, AA 94
 arterial hyperemia 58
 arteriolar nephrosclerosis 170
 arteriolith 69
 arteriosclerosis 156
 arteriosclerosis 156
 arteriovenous malformation, AVM 410
 arthritis-dermatitis syndrome 458
 asbestosis 214
 Aschoff body 176
 Aschoff cell 176
 ascites 77,260
 aspergillosis 264,464
Aspergillus fumigatus 464
 aspiration pneumonia 202
 astrocyte 399

病理解剖学 3
 贫血 123
 贫血性梗死 74
 非整倍体 111
 动脉瘤 165,173
 血管母细胞 49
 血管中心性浸润 283
 血管新生 49
 血管生成因子 114
 血管瘤病 125
 血管生成素 49
 血管抑素 44,115
 动物实验 4
 动物模型 4
 强直性脊柱炎 291
 抗利尿激素 376
 抗肾小球基底膜肾炎 311
 抗核抗体 292
 主动脉夹层 174
 主动脉关闭不全 182
 主动脉狭窄 182
 未发育 9
 载脂蛋白 157,418
 凋亡 31,250
 凋亡小体 32
 阑尾炎 237
 花生四烯酸 94
 动脉性充血 58
 细动脉性肾硬化 170
 动脉石 69
 细动脉硬化 156
 动脉硬化 156
 动静脉畸形 410
 关节炎-皮炎综合征 458
 石棉肺 214
 风湿小体 176
 风湿细胞 176
 腹水 77,260
 曲菌病 264,464
 烟曲菌 464
 吸入性肺炎 202
 星形胶质细胞 399

astrocytoma
 asymptomatic hematuria or proteinuria
 atherosclerosis, AS
 atrial septal defect
 atrophy
 attachment
 atypia
 atypical adenoma
 autocrine
 autocrine motility factor
 autoimmune adrenalitis
 autoimmune atrophic gastritis with pernicious anemia
 autoimmune disease
 autoimmune encephalomyelitis
 autoimmune hemolytic anemia
 autoimmune hepatitis
 autoimmune orchitis
 autoimmune thrombocytopenia
 autolysis
 autophagic vacuoles
 autoplasmic transplantation
 autopsy
 autoregulation
 azotemia
 bacillary dysentery
 bacterial endocarditis
 bacterial myocarditis
 bactericidal permeability increasing protein, BPI
 ballooning change
 Barrett esophagus
 basal cell carcinoma
 basic fibroblastic growth factor, b-FGF
 basophile cell adenoma
 basophilic
 B-cell lymphoma/leukemia, bcl
 B-cell neoplasm
 bacteremia
 benign hypertension
 bilirubin
 biochip technique
 biopsy
 blood fluke
 星形胶质细胞瘤 411
 无症状性血尿或蛋白尿 315
 动脉粥样硬化 156
 房间隔缺损 191
 萎缩 9
 附着 91,119
 异型性 110
 非典型腺瘤 386
 自分泌 39,141,375
 自分泌移动因子 119
 自身免疫性肾上腺炎 389
 自身免疫性萎缩性胃炎伴恶性贫血 292
 自身免疫病 290
 自身免疫性脑脊髓炎 292
 自身免疫性溶血性贫血 291,292
 自身免疫性肝炎 255,292
 自身免疫性睾丸炎 292
 自身免疫性血小板减少症 292
 自溶 18
 自噬泡 9
 自体移植 303
 尸体剖验 494
 自动调节 167
 氮质血症 315
 细菌性痢疾 451
 细菌性心内膜炎 180
 细菌性心肌炎 188
 杀菌通透性增加蛋白 92
 气球样变 21,249
 Barrett 食管 242
 基底细胞癌 128
 碱性纤维母细胞生长因子 114
 嗜碱性细胞腺瘤 378
 嗜碱性的 111
 B 细胞淋巴瘤/白血病 280
 B 细胞肿瘤 272
 菌血症 105
 良性高血压 169
 胆红素 62
 生物芯片技术 503
 活体组织检查 4,489
 血吸虫 474

blood hypercoagulability	血液高凝状态 66
bone fracture	骨折 55
bone morphogenic protein	骨形态发生蛋白 39
borderline leprosy	界限类麻风 448
borderline tumor	交界性肿瘤 124
bradykinin	缓激肽 86,98
brain edema	脑水肿 423
brain hemorrhage	脑出血 409
brain herniation	脑疝形成 405
bronchial asthma	支气管哮喘 209
bronchiectasis	支气管扩张症 210
bronchioalveolar carcinoma	细支气管肺泡癌 225
bronchiolitis	细支气管炎 198
bronchiolitis obliterans	闭塞性细支气管炎 198
bronchogenic carcinoma	支气管源性癌 223
bronchopneumonia	支气管肺炎 201
brown atrophy	褐色萎缩 9
<i>Brugia malayi</i>	马来丝虫 484
bullae lung	肺大泡 209
Burkitt's lymphoma	Burkitt 淋巴瘤 281
cachexia	恶病质 9,123
caisson disease	沉箱病 72
calcification	钙化 69,397
cancer	癌症 108,125
<i>Candida albicans</i>	白色念珠菌 463
candidal endocarditis	念珠菌性心内膜炎 464
candidal septicemia	念珠菌性败血症 464
candidal vaginitis	念珠菌性阴道炎 464
candidiasis	念珠菌病 463
candyoma lata	扁平湿疣 461
capsular polysaccharide	荚膜多糖 467
carbuncle	痈 101
carcinoma	癌 125
carcinoma in situ	原位癌 341,367
carcinoma of pancreas	胰腺癌 267
carcinoma of the breast	乳腺癌 368
carcinoma of the cervix	子宫颈癌 343
carcinoma of the esophagus	食管癌 240
carcinoma of the gallbladder	胆囊癌 265
carcinoma of the larynx	喉癌 222
carcinoma of the penis	阴茎癌 365
carcinoma of the prostate	前列腺癌 363

carcinoma simplex	单纯癌 129
carcinosarcoma	癌肉瘤 125,136
cardiomyopathy	心肌病 183
caseous necrosis	干酪样坏死 29,435
caseous pneumonia	干酪样肺炎 440
catarrh	卡他 100
cauliflower	菜花状 108
cavity	空洞 30
CDK inhibitors	周期素依赖激酶抑制物 42,139,337
cellular aging	细胞老化 13
cell death	细胞死亡 27
cell adhesion molecules, CAMs	细胞粘附分子 45,119
cell culture	细胞培养 5
cell cycle	细胞周期 34
cell division cycle gene	细胞分裂周期基因 38
cell line	细胞株 490
cell surface receptor	细胞表面受体 40
cellular swelling	细胞水肿 21
cellular oncogene, c-onc	细胞癌基因 138
cellular pathology	细胞病理学 1
central chromatolysis	中央性尼氏小体溶解 398
centriacinar emphysema	腺泡中央型肺气肿 207
centrifugal lymphangioitis	离心性淋巴管炎 484
cercarial dermatitis	尾蚴性皮炎 475
cervical adenocarcinoma	子宫颈腺癌 345
cervical epithelial dysplasia	子宫颈上皮非典型增生 341
cervical erosion	子宫颈糜烂 129
cervical intraepithelial neoplasia, CIN	子宫颈上皮内瘤变 341
chalone	抑素 43
chancre	下疳 460
chancreoid	软性下疳 457
Charcot-Leyden crystal	夏科-莱登氏晶体 210,476,482
chimeric protein	嵌合蛋白 141
chloroma	绿色瘤 284
cholangiocarcinoma	胆管癌 263,265
cholangitis	胆管炎 265
cholecystitis	胆囊炎 265
cholelithiasis	胆石症 264
chondroitin sulfate	硫酸软骨素 46
chondroma	软骨瘤 132
chondrosarcoma	软骨肉瘤 135
chorea minor	小舞蹈症 179

choriocarcinoma
 chromophobe cell adenoma
 chromosomal rearrangements
 chronic atrophic gastritis
 chronic bacillary dysentery
 chronic bronchitis
 chronic cervicitis
 chronic cor pulmonale
 chronic fibro-cavitative pulmonary tuberculosis
 chronic gastritis
 chronic glomerulonephritis
 chronic hepatitis
 chronic hypertension
 chronic inflammation
 chronic lymphocytic leukemia/lymphoma, CLL
 chronic lymphocytic thyroiditis
 chronic myelogenous leukemia, CML
 chronic nephritic syndrome
 chronic obstructive pulmonary disease, COPD
 chronic obstructive pyelonephritis
 chronic pulmonary hypertension
 chronic pulmonary miliary tuberculosis
 chronic pyelonephritis
 chronic sclerosing glomerulonephritis
 chronic skin ulcer
 chronic superficial gastritis
 chronic systemic miliary tuberculosis
 chronic ulcerative colitis
 chronic valvular vitium of the heart
 chronic woody thyroiditis
 chylous ascites
 chyluria
 cirrhosis of the liver
 cirrhotic pulmonary tuberculosis
 classical Hodgkin's lymphoma
 clear cell sarcoma
 clinical pathological conference, CPC
 clonorchiasis sinensis
 clotting system
 coagulative necrosis
 coarctation of aorta
 collagen
 绒毛膜上皮癌 353
 嫌色性细胞腺瘤 378
 染色体重排 141
 慢性萎缩性胃炎 130,231
 慢性细菌性痢疾 452
 慢性支气管炎 129,205
 慢性子宫颈炎 340
 慢性肺源性心脏病 219
 慢性纤维空洞型肺结核 439
 慢性胃炎 229,230
 慢性肾小球肾炎 325
 慢性肝炎 252
 缓进型高血压 169
 慢性炎症 84
 慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤 278
 慢性淋巴性甲状腺炎 383
 慢性髓性白血病 285
 慢性肾炎综合征 315
 慢性阻塞性肺疾病 205
 慢性阻塞性肾盂肾炎 331
 慢性肺动脉高压症 218
 慢性粟粒性肺结核病 443
 慢性肾盂肾炎 331
 慢性硬化性肾小球肾炎 325
 皮肤慢性溃疡 130
 慢性浅表性胃炎 231
 慢性全身粟粒性结核病 442
 慢性溃疡性结肠炎 130
 慢性心瓣膜病 181
 慢性木样甲状腺炎 383
 乳糜腹水 486
 乳糜尿 485
 肝硬化 130
 硬化型肺结核 440
 经典霍奇金淋巴瘤 274
 透明细胞肉瘤 125
 临床病理讨论会 3,494
 华支睾吸虫病 480
 凝血系统 98
 凝固性坏死 28
 主动脉瓣缩窄 193
 胶原蛋白 44

collagen disease	胶原病 174
colloid adenoma	胶样腺瘤 385
colloid carcinoma	胶样癌 129,371
colorectal carcinoma	结、直肠癌 245
comedocarcinoma	粉刺癌 369
comparative genomic hybridization,CGH	比较基因组杂交 503
compensatory emphysema	代偿性肺气肿 209
complement system	补体系统 97
complete hydatidiform mole	完全性葡萄胎 351
concentric hypertrophy	向心性肥大 172
condyloma acuminatum	尖锐湿疣 458
confluent bronchopneumoia	融合性支气管肺炎 202
congenital heart disease	先天性心脏病 191
congenital syphilis	先天性梅毒 462
congestion	淤血 58,59
congestive hemorrhage	淤血性出血 60
congestive liver cirrhosis	淤血性肝硬化 61
congestive sclerosis	淤血性硬化 60
connective tissue disease	结缔组织病 174
consistency	质地 108
constitutional symptoms	体质性症状 123
constrictive pericarditis	缩窄性心包炎 178,191
consumption coagulopathy	耗竭性凝血障碍病 69
contact inhibition	接触抑制 44
contact lysis	接触溶解 471
continuously dividing cell	持续分裂细胞 35
cor bovinum	牛心 461
cor villosum	绒毛心 178
cord factor	索状因子 342
corrosive gastritis	腐蚀性胃炎 230
corticotroph cell adenoma	促肾上腺皮质激素细胞腺瘤 378
costimulatory molecule	协同刺激分子 291
crenentic glomerulonephritis	新月体性肾小球肾炎 318
cretinism	克汀病(或呆小症) 381
Creutzfeldt-Jacob disease,CJD	克雅病 405
Crohn's disease	Crohn病 238
crossed embolism	交叉性栓塞 70
cryptococcosis	隐球菌病 466
cryptococcus meningitis	隐球菌性脑膜炎 467
<i>Cryptococcus neoformans</i>	新型隐球菌 300,466
Cushing's syndrome	Cushing综合征 387
cyanosis	发绀 60

cyclin	周期素 42,139
cyclin-dependent kinase, CDK	周期素依赖激酶 42,139
cystic	囊状 108
cystitis	膀胱炎 329
cytochemistry	细胞化学 5
cytokine	细胞因子 38,96
cytology	细胞学 3,492
cytomegalovirus	巨细胞病毒 300
cytotoxic T-lymphocyte, CTL	细胞毒性T细胞 203
decompensation	失代偿 11
decompression sickness	减压病 72
deep mycosis	深部真菌病 462
degeneration	变性 21
delayed prolonged response	迟发延续反应 87
demyelination	脱髓鞘 399,420
dendritic cell neoplasm	树突状细胞肿瘤 287
dense-deposit disease	致密沉积物病 323
dermatan sulfate	硫酸皮肤素 46
dermatophytes	皮肤癣菌 462
devitalized tissue	失活组织 28
diabetes insipidus	尿崩症 376
diabetes mellitus	糖尿病 391
diagnostic pathology	诊断病理学 4,489
differentiation	分化 110
diffuse colloid goiter	弥漫性胶样甲状腺肿 380
diffuse hyperplastic goiter	弥漫性增生性甲状腺肿 380
diffuse large B-cell lymphoma	弥漫性大B细胞淋巴瘤 280
diffuse nontoxic goiter	弥漫性非毒性甲状腺肿 379
diffuse toxic goiter	弥漫性毒性甲状腺肿 381
dilated cardiomyopathy	扩张性心肌病 183
direct spread	直接蔓延 116
dissecting aneurysm	夹层动脉瘤 174
disseminated candidiasis	播散性念珠菌病 464
disseminated intravascular coagulation, DIC	弥漫性血管内凝血 62
disseminated mucormycosis	播散性毛霉菌病 466
diver's disease	潜水员病 72
DNA chip	DNA芯片 503
double minute	双微小体 141
doubling time	倍增时间 113
drug-induced hepatitis	药物性肝炎 255
Dukes staging	Dukes分期 247
dysentery bacterium	痢疾杆菌 451

dysgerminoma	无性细胞瘤 360
dysplasia, atypical hyperplasia	非典型性增生 130
dystrophic calcification	营养不良性钙化 26
E-cadherin	上皮钙粘素 45
eccentric hypertrophy	离心性肥大 172
ecchymoses	瘀斑 62
echinococcosis	棘球蚴病 486
<i>Echinococcus alveolaris</i>	泡状(或多房)棘球绦虫 486
<i>Echinococcus granulosus</i>	细粒棘绦虫 486
ectopic endocrine syndrome	异位内分泌综合征 123
ectopic endocrine tumor	异位内分泌肿瘤 123
ectopic parasitism	异位寄生 479
eczematoid lesions	湿疹样病变 464
edema	水肿 77
elastin	弹力蛋白 44
elephantiasis	象皮肿 79, 486
embolism	栓塞 70
embolus	栓子 70
embryonal carcinoma	胚胎性癌 360
embryonal thyroid adenoma	胚胎型甲状腺腺瘤 385
embryonic tumor of kidney	肾胚胎瘤 136
empyema	积脓 101
encapsulation	包裹 31
endemic goiter	地方性甲状腺肿 379
endocapillary proliferative glomerulonephritis	毛细血管内增生性肾小球肾炎 316
endocellular crine	胞内分泌 375
endocrine	内分泌 40, 375
endocrine system	内分泌系统 375
endocytosis	胞吞作用 428
endometrioid adenocarcinoma	子宫内膜腺癌 348
endometrial hyperplasia	子宫内膜增生症 346
endometrioid carcinoma	子宫内膜样癌 348
endometriosis	子宫内膜异位症 346
endostatin	内皮抑素 44, 50, 115
endothelial progenitor cell, EPC	内皮细胞前期细胞 49
endotoxin	内毒素 430
end-stage kidney	终末期肾 325
engulfment	吞入 91
entameba histolytica	溶组织内阿米巴 470, 471
enterotoxin	肠毒素 471
eosinophilic granuloma of bone	骨的嗜酸性肉芽肿 288
eosinophilic abscess	嗜酸性脓肿 476

eosinophilic leukocyte
 ependymal cell
 ependymal granulations
 ependymoma
 epidemic encephalitis B
 epidemic hemorrhagic fever, EHF
 epidemic meningococcal meningitis
 epidermal growth factor, EGF
 episthiotonus
 epithelial sodium channel protein
 epithelioid cell
 Epstein-Barr virus, EBV
 erosion of the cervix
 erosion of the cervix
 erythema annulare
 esophageal dysmotility
 essential hypertension
 etiology
 Ewing's sarcoma
 exophytic growth
 exotoxin
 expansive growth
 extracapillary proliferative glomerulonephritis
 extracellular matrix, ECM
 extraintestinal amoebiasis
 extramedullary hemopoiesis
 extranodal NK/T-cell lymphoma
 extrapulmonary tuberculosis
 exudate
 exudation
 false aneurysm
 familial adenomatous polyposis
 fat embolism
 fat necrosis
 fatty change
 fatty liver
 fetal thyroid adenoma
 fever
 fibrin
 fibrinoid degeneration
 fibrinoid necrosis
 fibrinolytic system
 嗜酸性粒细胞 91
 室管膜细胞 400
 颗粒性室管膜炎 400
 室管膜(细胞)瘤 412
 流行性乙型脑炎 403
 流行性出血热 455
 流行性脑脊髓膜炎 401
 表皮生长因子 39
 角弓反张 402
 上皮钠通道蛋白 166
 上皮样细胞 103,434
 EB病毒 220,280,282
 子宫颈息肉 103
 子宫颈糜烂 129
 环形红斑 178
 食管蠕动障碍 297
 特发性高血压 166
 病因学 3
 尤文肉瘤 125
 外生性生长 115
 外毒素 430
 膨胀性生长 115
 毛细血管外增生性肾小球肾炎 318
 细胞外基质 44
 肠外阿米巴病 473
 髓外造血 269
 结外NK/T细胞淋巴瘤 274,282
 肺外结核病 443
 渗出液 87
 渗出 84
 假性动脉瘤 173
 家族性腺瘤性息肉病 248
 脂肪栓塞 71
 脂肪坏死 29
 脂肪变 21,250
 脂肪肝 23,254
 胎儿型甲状腺腺瘤 385
 发热 123
 纤维素(纤维蛋白) 66,87
 纤维素样变性 30
 纤维素样坏死 30
 纤维蛋白溶解系统 98

fibrinopeptide	纤维蛋白多肽 98
fibrinous inflammation	纤维素性炎 100
fibrinous thrombus	纤维素性血栓 68
fibroadenoma	纤维腺瘤 125,128
fibroblast growth factor,FGF	纤维母细胞生长因子 39
fibrocystic change of the breast	乳腺纤维囊性变 366
fibroma	纤维瘤 125,130
fibronectin, Fn	纤维连接蛋白 36,44,64,119,309
fibrosarcoma	纤维肉瘤 125,132
fibrous thyroiditis	纤维性甲状腺炎 383
fibrosis	纤维化 51
filaria	丝虫 484
filarial eosinophilic abscess	丝虫性嗜酸性脓肿 484
filarial erysipelatosus dermatitis	丝虫性丹毒性皮炎 484
filariasis	丝虫病 484
fimbriae	纤毛 429
fine needle aspiration,FNA	细针穿刺 4,492
fistula	瘘管 102
flask shaped ulcer	烧瓶状溃疡 472
flow cytometry,FCM	流式细胞术 6,502
fluorescence in situ hybridization,FISH	荧光原位杂交 499
foamy cell	泡沫细胞 400
focal pneumonitis	局灶性肺炎 198
focal pulmonary tuberculosis	局灶型肺结核 438
focal segmental glomerulonephritis	局灶性节段性肾小球硬化 322
lobulated	分叶状 108
follicle stimulating hormone,FSH	促卵泡素 376
follicular lymphoma	滤泡性淋巴瘤 279
foreign body giant cell	异物巨细胞 104
foreign body granuloma	异物性肉芽肿 104
free radical	自由基 20
frozen section	冷冻切片 493
fungating	蕈状 108
fungi	真菌 462
fungus ball	曲菌球 465
furuncle	疖 101
galactorrhea-amenorrhea syndrome	溢乳闭经综合症 377
gangrene	坏疽 29
gas embolism	气体栓塞 72
gastric carcinoma	胃癌 242
gastric ulcer	胃溃疡 130
gastrinoma	胃泌素瘤 234

- gastritis 胃炎 229
- Gaucher disease 戈谢病 5
- gemistocytic astrocyte 肥胖型星形胶质细胞 399
- genechip 基因芯片 7,503
- general pathology 普通病理学 3
- genetic predisposition 遗传易感性 15
- genetic pathology 遗传病理学 2
- genetic predisposition 遗传素质 166
- Ghon complex Ghon 综合征 347
- ghost cell 鬼影细胞 397
- tumor giant cell 瘤巨细胞 111
- gigantism 巨人症 122,377
- gitter cell 格子细胞 400
- glioblastoma multiforme 多形性胶质母细胞瘤 411
- glioma 胶质瘤 410
- globus leprosus 麻风球 448
- glomerulonephritis 肾小球肾炎 310
- glycogen synthase kinase 3 糖原合成酶激酶 3 41
- glycogenesis 糖原沉积症 256
- glycoprotein receptor 糖蛋白受体 64
- glycosaminoglycan 氨基多糖 46
- gonadotroph cell adenoma 促性腺激素细胞腺瘤 378
- gonococcus 淋球菌 457
- gonorrhea 淋病 457
- Goodpasture's syndrome 肺出血肾炎综合征 292,318
- grading 分级 121
- graft versus host disease, GVHD 移植物抗宿主病 303
- graft versus host reaction, GVHR 移植物抗宿主反应 304
- granulation tissue 肉芽组织 47
- granulocytic sarcoma 粒细胞肉瘤 284
- granuloma 肉芽肿 103
- granuloma inguinale 腹股沟肉芽肿 457
- granulomatous inflammation 肉芽肿性炎 103
- granulosa cell tumor 颗粒细胞瘤 357
- Graves' disease 格雷夫斯病(毒性弥漫性甲状腺肿) 292, 381
- growth arrest and DNA damage 45, GADD45 DNA 修复基因 145
- growth factor 生长因子 38,138
- growth factor receptors 生长因子受体 138
- growth fraction 生长分数 113
- growth hormone 生长激素 376
- growth hormone cell adenoma 生长激素细胞腺瘤 378

growth pattern	生长方式 115
gumma	树胶样肿 460
gut associated antigens ,GAA	肠相关抗原 476
gynecomastia	男性乳腺发育 260,373
Hantaan virus	汉坦病毒 455
hashimoto's thyroiditis	桥本甲状腺炎 292
healing by first intention	一期愈合 55
healing by second intention	二期愈合 55
heart failure cells	心衰细胞 25
heat-shock protein	热休克蛋白 432
helicobacter pylori	幽门螺杆菌 151,230
hemangioma	血管瘤 130
hemangiosarcoma	血管肉瘤 134
hematoma	血肿 62
hematoxylin-eosin, HE	苏木素-伊红 5,493
hemodynamic variant	血流动力学变量 167
hemorrhage	出血 61,236
hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS	肾综合征出血热 455
hemorrhagic infarct	出血性梗死 74
hemorrhagic inflammation	出血性炎 102
hemosiderin	含铁血黄素 25,60
hepar lobatum	分叶肝 461
heparin sulfate	硫酸肝素 46
hepatic failure	肝功能不全 260
hepatitis virus B, HBV	乙型肝炎病毒 151
hepatolenticular degeneration	肝豆状核变性 256
hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC	遗传性非息肉病性结、直肠癌 247
heterogeneity	异质化 115
heterolysis	异溶 27
heterotransplantation	异种移植 303
Heyman nephritis	Heyman 肾炎 311
histamine	组胺 86
histiocytic necrotizing lymphadenitis	组织细胞性坏死性淋巴结炎 271
histochemistry	组织化学 5
histiocytosis	组织细胞增生症 286
Hodgkin's disease, HD	霍奇金病 125,272
Hodgkin lymphoma	霍奇金淋巴瘤 272
homogeneously staining regions	同源染色区 141
hormone	激素 375
host versus graft reaction, HVGR	宿主抗移植植物反应 303
human herpes virus, HHV	人类疱疹病毒 271
human immunodeficiency virus, HIV	人类免疫缺陷病毒 298

human leucocyte antigen, HLA	人类主要组织相容性抗原 303
human papilloma virus, HPV	人类乳头状瘤病毒 129, 150, 340, 365
human T-cell leukemia/lymphoma virus I, HTLV-I	人类T细胞白血病/淋巴瘤病毒 I 149
hyaline change	玻璃样变 24
hyaline thrombus	透明血栓 68
hyaluronan	透明质酸素 45
hybrid gene	杂合基因 141
hydatidiform mole	葡萄胎 351
hydatidosis	包虫病 486
hydrocephalus	脑室积水 10, 77, 424
hydropericardium	心包积水 77
hydroperitoneum	腹腔积水 77
hydropic degeneration	水变性 21
hydrops	积水, 积液 77
hydrothorax	胸腔积液 77, 227
hypertensive encephalopathy	高血压脑病 170
hyperchromatic	核染色质深的 111
hypercortisolism	皮质醇增多症 387
hyperemia	充血 58
hyperlipemia	高脂血症 157, 315
hyperpituitarism	垂体功能亢进 376
hyperplasia	增生 11
hyperplasia of the prostate	前列腺增生 361
hyperprolactinemia	高催乳素血症 377
hypertension	高血压 157, 166
hypertensive crisis	高血压危象 170
hypertensive heart disease	高血压性心脏病 172
hyperthyroidism	甲状腺功能亢进 381
hypertrophic gastritis	肥厚性胃炎 233
hypertrophic cardiomyopathy	肥厚性心肌病 184
hypertrophy	肥大 10
hypopituitarism	垂体功能低下 377
hypoplasia	发育不全 9
hypostatic pneumonia	坠积性肺炎 202
hypothyroidism	甲状腺功能低下 381
hypoxia	低氧, 缺氧 14, 17
iatrogenic disease	医源性疾病 15
idiopathic adrenal atrophy	特发性肾上腺萎缩 389
idiopathic gastritis	特发性胃炎 230
IgA nephropathy	IgA 肾病 325
IgM nephropathy	IgM 肾病 325
image analysis, IA	图像分析技术 6

immediate transient response
 immediate-sustained response
 immortalization
 immune surveillance
 immune tolerance
 immunodeficiency disease
 immunohistochemistry, IHC
 immunopathologi
 in situ hybridization
 in situ PCR
 indeterminate leprosy
 infarction
 infection
 infectious disease
 infective endocarditis
 infiltrating growth
 infiltrative pulmonary tuberculosis
 inflammation
 inflammatory bowel disease
 inflammatory hyperemia
 inflammatory mediator
 inflammatory polyp
 inflammatory pseudotumor
 inhibitors of plasminogen activator, PAIs
 initiation
 insertional mutagenesis
 insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM
 insulinoma
 integration
 integrin
 intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1
 interleukin-1
 interstitial emphysema
 intestinal amoebiasis
 intestinal metaplasia
 intestinal tuberculosis
 intracerebral hemorrhage
 intraductal carcinoma in situ
 intraepithelial neoplasia
 intraoperation pathology diagnosis
 invasive ductal carcinoma
 invasive lobular carcinoma
 速发短暂反应 86
 速发持续反应 86
 永生化 150
 免疫监视 155
 免疫耐受 290
 免疫缺陷病 297
 免疫组织化学 6,497
 免疫病理学 1
 原位杂交 499
 原位多聚酶链式反应 500
 未定类麻风 448
 梗死 73
 感染 83,123
 传染病 426
 感染性心内膜炎 179
 浸润性生长 116
 浸润型肺结核 439
 炎症 81
 炎症性肠病 238
 炎性充血 85
 炎症介质 94
 炎性息肉 103
 炎性假瘤 103
 纤维蛋白溶酶原活化因子的抑制因子 64
 激发作用 147
 插入突变 149
 胰岛素依赖性糖尿病 292,391
 胰岛素瘤 393
 整合 149
 整合素 45,64,119
 细胞间粘附分子-1 89
 白细胞介素-1 209
 间质性肺气肿 208
 肠阿米巴病 471
 肠上皮化生 13,231
 肠结核病 443
 脑内出血 409
 导管内原位癌 369
 上皮内瘤变 130
 手术中病理诊断 493
 浸润性导管癌 370
 浸润性小叶癌 371

- invasive mole
 inversion
 ischemia
 ischemic encephalopathy
 islet-cell tumor
 isolated myocarditis
 Ito cells
 juvenile polyposis syndrome
 Kaposi's sarcoma
 karyolysis
 karyorrhexis
 keratin pearl
 Kernig sign
 Keshan disease
 kinin system
 kininogen
 Kuru disease
 labile cell
 lactotroph cell adenoma
 lacunae
 lacunar cells
 laminin, Ln
 Langerhans cell histiocytosis
 Langhans giant cell
 large cell carcinoma
 laser scanning confocal microscope, LSCM
 laser capture microdissection, LCM
 legionella pneumonia
 leiomyoma
 leiomyoma of the uterus
 leiomyosarcoma
 leonine face
 lepra cell
 lepra granuloma
 lepromatous leprosy
 leprosy
 leptomeninge
 leptomeningitis
 leptomeningeal carcinomatosis
Leptospira
 leptospirosis
 lesion
 侵蚀性葡萄胎 353
 倒转 141
 缺血 14,17
 缺血性脑病 407
 胰岛细胞瘤 393
 孤立性心肌炎 188
 储脂细胞 60,252
 幼年性息肉病 248
 Kaposi 肉瘤 301
 核溶解 27
 核碎裂 27
 角化珠, 癌珠 128
 屈髻伸膝症 402
 克山病 185
 激肽系统 98
 激肽原 98
 枯颅病 405
 不稳定细胞 35
 催乳素细胞腺瘤 378
 腔隙状坏死 409
 陷窝细胞 273,275
 层粘连蛋白 36,45,119,308
 Langerhans 细胞组织细胞增生症 287
 Langhans 巨细胞 103,434
 大细胞癌 226
 激光共聚焦扫描显微术 6,501
 激光捕获显微切割 501
 军团菌性肺炎 203
 平滑肌瘤 132
 子宫平滑肌瘤 349
 平滑肌肉瘤 133,350
 狮容 448
 麻风细胞 448
 麻风肉芽肿 448
 瘤型麻风 448
 麻风 447
 软脑膜 401
 软脑膜炎 401
 软脑膜癌病 416
 钩端螺旋体 453
 钩端螺旋体病 453
 病变 1

leukemia	白血病 274,275,283
leukemoid reaction	类白血病反应 286
leukodystrophy	白质营养不良 420
leukopenia	白细胞减少 123
leukoplakia	白斑 129
linitis plastica	革囊胃 244
lipid	脂质 342
lipofuscin	脂褐素 9,25
lipoid nephrosis	脂性肾病 230
lipoma	脂肪瘤 130
lipomatosis	脂肪瘤病 125
lipoprotein	脂蛋白 157
liposarcoma	脂肪肉瘤 133
lipotropin 或 lipotrophic hormone, LPH	促脂解激素 376
lipoxins	脂毒素 95
liquefaction necrosis	液化性坏死 28
liver cirrhosis	肝硬化 256
lober pneumonia	大叶性肺炎 199
lobular carcinoma in situ	小叶原位癌 370
lobular pneumonia	小叶性肺炎 201
local edema	局部性水肿 77
low density lipoprotein, LDL	血浆低密度脂蛋白 157
lung cancer	肺癌 223
lymph node	淋巴结 270
lymphangioma	淋巴管瘤 130
lymphogranuloma venereum	性病性淋巴肉芽肿 457
lymphoid neoplasms	淋巴样肿瘤 271
lymphoid tissue	淋巴样组织 269
lymphokine	淋巴因子 96
lymphoma	淋巴瘤 272
macrophage	巨噬细胞 91
major histocompatibility complex, MHC	主要组织相容性复合体 154
malignant change	恶变 124
Malignant histiocytosis, MH	恶性组织细胞增生症 286
malignant hypertension	恶性高血压 171
malignant lymphoma	恶性淋巴瘤 272
malignant melanoma	恶性黑色素瘤 125
malignant meningioma	恶性脑膜瘤 125
malignant schwannoma	恶性神经鞘瘤 125
malignant teratoma	恶性畸胎瘤 125,136,359
mammotropin 或 prolactin, PRL	催乳素 376
margination	边集 88

- matricellular protein
 medial calcification
 medullary carcinoma
 medulloblastoma
 melanoma
 membranoproliferative glomerulonephritis
 membranous glomerulonephritis
 membranous nephropathy
 meningioma
 meningitis
 meningovascular syphilis
 mesangial proliferative glomerulonephritis
 mesangiocapillary glomerulonephritis
 mesenchyma, stroma
 metaplasia
 metastasis
 metastatic abscess
 metastatic calcification
 microaneurysm
 microarray
 microchimerism
 microdissection
 microglia
 microinfarct
 microphage
 microthrombus
 migration inhibitory factor, MIF
 migratory phlebitis
 minimal change disease
 minimal change glomerulonephritis
 minimal change glomerulopathy
 mitral insufficiency
 mitral stenosis
 mixed thrombus
 mixed tumor
 molecular biological technique
 molecular pathology
 monokine
 mucinous cystadenoma
 mucinous tumor
 mucocele
 mucoid change
- 基质细胞蛋白 45
 动脉中层钙化 156
 髓样癌 371,387
 髓母细胞瘤 118,125,413
 黑色素瘤 135
 膜性增生性肾小球肾炎 323
 膜性肾小球肾炎 292,320
 膜性肾病 320
 脑膜瘤 413
 脑膜炎 401
 脑膜血管梅毒 461
 系膜增生性肾小球肾炎 324
 系膜毛细血管性肾小球肾炎 323
 间质 109
 化生 11,366
 转移 117
 迁移性脓肿 101
 转移性钙化 26
 微小动脉瘤 170,173,393
 微阵列 504
 微嵌合 304
 显微切割 501
 小胶质细胞 400
 微梗死灶 170
 小吞噬细胞 91
 微血栓 68
 巨噬细胞移动抑制因子 433
 游走性脉管炎 66
 微小病变性肾病 320
 轻微病变性肾小球肾炎 320
 微小病变性肾小球病 320
 二尖瓣关闭不全 182
 二尖瓣狭窄 181
 混合血栓 68
 混合瘤 136
 分子生物学技术 7
 分子病理学 2
 单核因子 96
 粘液性囊腺瘤 128
 粘液性肿瘤 356
 阑尾粘液囊肿 238
 粘液样变 25

mucoid carcinoma	粘液癌 129
<i>Mucor</i>	毛霉菌 465
mucoormycosis	毛霉菌病 465
multinucleate giant cell	多核巨细胞 104
multiple sclerosis	多发性硬化 420
multiple tumors	多发瘤 108
mural thrombus	附壁血栓 68
mutagens	致突变剂 146
mutation	突变 139
myasthenia gravis	重症肌无力 292
<i>Mycobacterium leprae</i>	麻风杆菌 447
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	结核分枝杆菌 341
mycoplasmal pneumonia	支原体肺炎 204
mycosis	真菌病 462
myelin figure	髓鞘样结构 17
myeloid neoplasms	髓样肿瘤 283
myeloid tissue	髓样组织 269
myeloperoxidase, MPO	髓过氧化物酶 91
myeloproliferative diseases, MPD	骨髓增生性疾病 285
myocarditis	心肌炎 187
myofibroblast	肌纤维母细胞 48,110
myosin	肌球蛋白 90,172
myxedema	粘液性水肿 25,382
natural killer cell, NK	自然杀伤细胞 93,154,282
necrosis	坏死 27
necrotizing arteriolitis	坏死性细动脉炎 171
neoplasia	肿瘤形成 108
neoplasm	新生物,肿瘤 108
neovascularization	血管新生 49
nephroblastoma	肾母细胞瘤 125,136,335
nephrotic syndrome	肾病综合征 315
neurilemoma	神经鞘瘤 415
neuroblastoma	神经母细胞瘤 124,125
neurofibroma	神经纤维瘤 415
neurofibromatosis, Von Recklinghausen's disease	神经纤维瘤病 108,125,415
neuron	神经元 397
neuronal transsynaptic degeneration	神经元跨突触变性 397
neuronophagia	噬神经元现象 400
neuropeptides	神经肽 97
night sweat	夜汗 123
Nissl body	尼氏小体 397
nitric oxide	一氧化氮 97,218

nocturnal periodicity
 nodular
 nodular goiter
 nodular lymphocyte predominance
 nodular sclerosis
 non-Hodgkin's lymphoma, NHL
 nonbacterial verrucous endocarditis
 nondividing cell
 non-IgA mesangial proliferative glomerulonephritis
 non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM
 non-specific lymphadenitis
 nuclear regulatory proteins
 nutmeg liver
 oat cell carcinoma
 obliterative endoarteritis
 occult carcinoma
 oligodendrocyte
 oligodendroglioma
 oncogene, onc
 oncology
 oncoprotein
 open pulmonary tuberculosis
 open-healing
 opsonin
 opsonization
 organ pathology
 organization
 osteoma
 osteonectin
 osteopontin
 osteosarcoma
 oxytocin, OT
 pachymeningitis
 pale thrombus
 panacinar emphysema
 pancreatitis
 pancytopenia
 pannus
 papillary
 papillary cystadenocarcinoma
 papillary cystadenoma
 papovavirus
 夜现周期性 484
 结节状 108
 结节性甲状腺肿 380
 结节性淋巴细胞为主型 273
 结节硬化型 274
 非霍奇金淋巴瘤 272,275
 非细菌性疣赘性心内膜炎 294
 非分裂细胞 35
 非IgA系膜增生性肾小球肾炎 324
 非胰岛素依赖性糖尿病 391
 非特异性淋巴结炎 270
 核调节蛋白 138
 槟榔肝 60
 燕麦细胞癌 125
 闭塞性动脉内膜炎 460
 隐匿癌 108,122
 少突胶质细胞 399
 少突胶质细胞瘤 412
 癌基因 138
 肿瘤学 108
 癌蛋白 141
 开放性肺结核 440
 开放性愈合 440
 调理素 91
 调理素化 91
 器官病理学 1
 机化 31
 骨瘤 132
 骨连接蛋白 45
 骨桥蛋白 45
 骨肉瘤 125,134
 催产素 376
 硬脑膜炎 401
 白色血栓 67
 全腺泡型肺气肿 207
 胰腺炎 266
 全血细胞减少 293
 血管翳 295
 乳头状 108,334
 乳头状囊腺癌 125,386
 乳头状囊腺瘤 125
 乳多空病毒 300,403

paracricital emphysema
 paracrine
 paradoxical embolism
Paragonimus skrjabini
Paragonimus westermani
 paraneoplastic syndrome
 paraseptal emphysema
 parasitosis
 parenchyma
 parietic dementia
 Parkinson disease (paralysis agitans)
 patent ductus arteriosus
 pathogenesis
 pathologic calcification
 pathologic pigmentation
 pathology
 pathophysiology
 pelvic inflammatory disease
 peptic ulcer
 peracute inflammation
 perforation
 periacinar emphysema
 peribronchiolitis
 pericarditis
 permanent cell
 petechiae
 Peutz-Jeghers Syndrome
 phagocytosis
 phagolysosome
 phagosome
 pheochromocytoma
 phenol oxidase
 philadelphia chromosome, Ph 1
 phlebolith
 phlegmonous inflammation
 piecemeal necrosis
 pigmented nevus
 pilli
 pipe stem cirrhosis
 pitting edema
 pituitary adenoma
 pituitary dwarfism
 瘢痕旁肺气肿 209
 旁分泌 40,149,375
 反常性栓塞 70
 斯氏肺吸虫 482
 卫氏肺吸虫 482
 副肿瘤综合征 123
 隔旁肺气肿 208
 寄生虫病 470
 实质 109
 麻痹性痴呆 461
 Parkinson 病(震颤性麻痹) 419
 动脉导管开放 193
 发病机制 3
 病理性钙化 26
 病理性色素沉着 25
 病理学 1
 病理生理学 3
 盆腔炎性疾病 458
 消化性溃疡 233
 超急性炎症 83
 穿孔 236
 腺泡周围型肺气肿 208
 细支气管周围炎 198
 心包炎 189
 永久性细胞 35
 瘀点 62
 P-J 综合征 248
 吞噬作用 90
 吞噬溶酶体 92
 吞噬体 91
 嗜铬细胞瘤 390
 酚氧化酶 467
 费城染色体(Ph 1) 285
 静脉石 69
 蜂窝织炎 101
 碎片状坏死 250
 皮肤色素痣 135
 菌毛 429
 管道型肝硬化 478
 凹陷性水肿 80
 垂体腺瘤 377
 垂体性侏儒症 377

pituitary gigantism
 placental site trophoblastic tumor, PSTT
 partial hydatidiform mole
 plasminogen
 platelet derived growth factor, PDGF
 platelet-activating factor, PAF
 pleomorphic adenoma
 pneumoconiosis
Pneumocystis carinii
 pneumonia alba
 point mutation
 polyarteritis nodosa
 polymerase chain reaction, PCR
 polymyositis
 polyploidy
 polypous
 polypous adenoma
 portal hypertension
 poststreptococcal glomerulonephritis
 precancerous lesions
 precocious puberty
 precursor
 primary granulo-contracted kidney
 primary biliary cirrhosis
 primary carcinoma of the liver
 primary complex
 primary hyperaldosteronism
 primary hypertension
 primary pulmonary tuberculosis
 primitive neuroectodermal tumor, PNET
 prion protein disease
 prion protein, PrP
 probe
 progeny virion
 programmed cell death, PCD
 progression
 progressive multifocal leukomalacia, PML
 proliferative fibrocystic change of the breast
 promoter
 promotion
 prostatic specific antigen, PSA
 prostatic intraepithelial neoplasia, PIN
 垂体性巨人症 377
 胎盘部位滋养细胞肿瘤 354
 部分性葡萄胎 352
 纤维蛋白溶酶原 69,115
 血小板源性生长因子 39
 血小板激活因子 88
 多形性腺瘤 128
 肺尘埃沉着症 211
 卡氏肺孢菌 300
 白色肺炎 462
 点突变 140
 结节性多动脉炎 292
 多聚酶链式反应 7,500
 多发性肌炎 292,296
 多倍体 111
 息肉状 108
 息肉状腺瘤 128
 门脉高压 260
 链球菌感染后肾小球肾炎 316
 癌前病变 129
 性早熟症 376
 前体细胞 94,277
 原发性颗粒性固缩肾 170
 原发性胆汁性肝硬化 260,292
 原发性肝癌 261
 原发综合征 437
 原发性醛固酮增多症 388
 原发性高血压 166
 原发性肺结核病 436
 原始性神经外胚层肿瘤 413
 朊蛋白病 405
 朊蛋白 405
 探针 500
 子代病毒颗粒 428
 程序性细胞死亡 31,145
 演进 115
 进行性多灶性白质软化 403
 乳腺增生性纤维囊性变 130
 促癌物 147
 促进作用 147
 前列腺特异性抗原 365
 前列腺上皮内瘤变 364

protein chip/microarray	蛋白质芯片 504
protein kinase	蛋白激酶 41
proteoglycan	蛋白聚糖 45
proto-oncogene	原癌基因 38,138
provirus	前病毒 299
psammoma bodies	砂粒体 356,386
pseudomembrane	假膜 452
pseudomembranous inflammation	假膜性炎 100,452
pseudomyxoma	假粘液瘤 238
pseudolobule	假小叶 259
pseudomyxoma peritonei	腹膜假粘液瘤 356
pseudopod	伪足 89
psychosomatic disease	心身疾病 15
pulmonary carnification	肺肉质变 201
pulmonary cystic fibrosis	肺囊性纤维化 210
pulmonary embolism	肺动脉栓塞 71
pulmonary emphysema	肺气肿 206
pulmonary paragonimiasis	肺吸虫病 482
pulmonary tuberculosis	肺结核病 436
purpura	紫癜 62
pus	脓液 100
pyelonephritis	肾盂肾炎 329
pyemia	脓毒血症 106
pyknosis	核固缩 27
pyloric stenosis	幽门狭窄 236
pyopericardium	心包积液 190
quantitative pathology	定量病理学 2
quiescent cell	静止细胞 35
rapidly progressive glomerulonephritis	快速进行性肾小球肾炎 318
rapidly progressive nephritic syndrome	快速进行性肾炎综合征 315
Raynaud's phenomenon	雷诺现象 297
reactive gliosis	反应性胶质化 399
reactive hyperplasia	反应性增生 270
recanalization	再通 69
recipient	受体 303
recognition	识别 91
red cell diapedesis	红细胞漏出 89
red infarct	红色梗死 74
red neuron	红色神经元 397
red thrombus	红色血栓 68
Reed-Stenberg cells	R-S细胞 272
reflux nephropathy	返流性肾病 331

regeneration	再生 34
regional enteritis	局限性肠炎 238
renal adenocarcinoma	肾腺癌 333
renal cell carcinoma	肾细胞癌 333
repair	修复 34
respiratory burst	呼吸爆发 432
restrictive cardiomyopathy	限制性心肌病 185
retinoblastoma	视网膜母细胞瘤 135
retrograde embolism	逆行性栓塞 70
retrovirus	逆转录病毒 138
rhabdomyosarcoma	横纹肌肉瘤 125,133
rheumatic arteritis	风湿性动脉炎 179
rheumatic arthritis	风湿性关节炎 178
rheumatic carditis	风湿性心脏炎 176
rheumatic endocarditis	风湿性心内膜炎 177
rheumatic fever	风湿热 174
rheumatic heart disease	风湿性心脏病 176
rheumatic myocarditis	风湿性心肌炎 177
rheumatic pericarditis	风湿性心包炎 178
rheumatism	风湿病 174
rheumatoid arthritis	类风湿性关节炎 292,294
rheumatoid factor	类风湿因子 294
rheumatoid nodule	类风湿小结 295
rhinocerebral mucormycosis	鼻脑型毛霉菌病 466
ribotoxin	核糖毒素 465
saber shin	马刀胫 462
saddle embolism	骑跨性栓塞 71
saddle nose	马鞍鼻 462
<i>Salmonella typhi</i>	伤寒沙门菌 449
salt sensitivity	盐敏感 166
sarcoidosis	结节病 103,215
sarcoma	肉瘤 125
satellitosis	卫星现象 399,412
sclerosing adenosis	硬化性腺病 368
<i>Schistosoma</i>	裂体吸虫 474
<i>schistosoma dwarfism</i>	血吸虫病侏儒症 480
schistosomiasis	血吸虫病 474
schwann cell	施万细胞 398
schwannoma	神经鞘瘤 415
scirrhous carcinoma	硬癌 109,129,370
sclerodactly	手指硬皮病 297
scleroderma	硬皮病 292,296

secondary aldosteronism
 secondary glomerular diseases
 secondary hypertension
 secondary pulmonary tuberculosis
 seeding in body cavity and surface
 segmental pneumonia
 selectin
 self tolerance
 seminoma
 senescence
 senile emphysema
 septic infarct
 septicemia
 sequestered antigen
 serine/threonine
 serotonin
 serous cystadenocarcinoma
 serous inflammation
 serous papillary cystadenoma
 Sertoli-Leydig cell tumor
 severe hepatitis
 sexually transmitted diseases, STD
 Sheehan syndrome
Shigella boydii
Shigella dysenteriae
Shigella flexneri
Shigella sonnei
 siderotic nodule
 signal transducer and activator of transcription, STAT
 signal transduction system
 signal-transducing proteins
 signet-ring cell carcinoma
 silicosis
 Simond syndrome
 simple adenoma
 simple goiter
 simple neuronal atrophy
 simplex hyperplasia
 single tumor
 sinus
 Sjögren's syndrome
 skip metastasis
 继发性醛固酮症 79,388
 继发性肾小球病变 310
 继发性高血压 166
 继发性肺结核病 438
 种植性转移 118
 节段性肺炎 201
 选择素 45
 自身耐受 291
 精原细胞瘤 365
 衰老 13
 老年性肺气肿 209
 败血性梗死 76,179
 败血症 106
 隐蔽抗原 291
 色氨酸/苏氨酸 40
 血清素 94,197
 浆液性囊腺癌 128
 浆液性炎 99
 浆液性乳头状囊腺瘤 128
 支持-间质细胞瘤 357,358
 重型病毒性肝炎 253
 性传播性疾病 457
 Sheehan 综合征 377
 鲍氏志贺菌 451
 痢疾志贺菌 451
 福氏志贺菌 451
 宋内志贺菌 451
 含铁小结 479
 信号转导子和转录激活子 41
 信号转导系统 41
 信号转导蛋白 138
 印戒细胞癌 129
 肺硅沉着症 211
 Simond 综合征 10,377
 单纯型腺瘤 385
 单纯性甲状腺肿 379
 单纯性神经元萎缩 397
 单纯性增生 347
 单发瘤 108
 窦道 102
 口眼干燥综合征 292,295
 跳跃式转移 117

- small dense low density lipoprotein, sLDL
small lymphocytic lymphoma, SLL
soap-bubble lesions
softening of brain
solid carcinoma
soluble egg antigens, SEA
spongiform encephalopathy
spotty necrosis
spread of tumor
squamous cell carcinoma
squamous cell papilloma
squamous cell carcinoma of the cervix
stable cell
staging
stasis
steatosis
stellate cell
stress
stroma cell tumor of the gastrointestinal tract
stromelysin
subacute bacterial endocarditis, SBE
subacute inflammation
subacute thyroiditis
subarachnoid hemorrhage
subendothelial extracellular matrix
substance P
superficial mycosis
suppurative inflammation/purulent inflammation
surgical pathological conference, SPC
surgical pathology
sympathetic ophthalmitis
symptomatic hypertension
syphilis
syphilitic aortitis
syphiloma
systemic lupus erythematosus, SLE
systemic pathology
T and NK-cell neoplasms
T-cell neoplasm
tabes dorsalis
telangiectasia
telomerase
- 小颗粒致密低密度脂蛋白 157
小淋巴细胞性淋巴瘤 278
肥皂泡样病变 467
脑软化 170
实性癌 129
可溶性虫卵抗原 476
海绵状脑病 405
点状坏死 250
肿瘤的扩散 116
鳞状细胞癌 125,128,344
乳头状瘤 127
子宫颈鳞状细胞癌 344
稳定细胞 35
分期 121
血流停滞 85
脂肪变 250
星状细胞 399
应激 167
胃肠道间质细胞肿瘤 134
间质溶素 52
亚急性细菌性心内膜炎 180
亚急性炎症 84
亚急性甲状腺炎 382
蛛网膜下腔出血 409
内皮下细胞外基质 63
P物质 86,97
浅部真菌病 462
化脓性炎 100
外科病理讨论会 494
外科病理学 3,489
交感性眼炎 291
症状性高血压 166
梅毒 459
梅毒性主动脉炎 461
梅毒瘤 460
系统性红斑狼疮 291,292
系统病理学 3
T和NK细胞肿瘤 274,282
T细胞肿瘤 274,282
脊髓痨 461
毛细血管扩张症 297
端粒酶 14,145

telomeres	端粒 13,145
tenascin	细胞粘素 45
teratoma	畸胎瘤 125,136,359
tetraloty of Fallot	Falot 四联症 193
thrombocytopenia	血小板减少 123
thromboembolism	血栓栓塞 70
thrombomodulin	凝血酶调节蛋白 63
thrombosis	血栓形成 63
thrombospondin	血小板反应蛋白 44,115
thrombospondin 1	血小板反应蛋白 1 44,50
thromboxane A2	血栓素 A2 64
thrombus	血栓 63
thrush	鹅口疮 464
thyroid adenoma	甲状腺腺瘤 384
thyroid carcinoma	甲状腺腺癌 384,386
thyrotroph cell adenoma	促甲状腺细胞腺瘤 378
thyrotropin 或 thyroid stimulating hormone, TSH	促甲状腺素 376
tissue microarray	组织微阵列 504
tissue culture	组织培养 5
tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP	金属蛋白酶组织抑制剂 52
tissue type plasminogen activator, t-PA	组织型纤维蛋白溶酶原活化因子 64
tissuechip	组织芯片 7,504
toxemia	毒血症 105
toxic bacillary dysentery	中毒性细菌性痢疾 452
toxin-induced hepatitis	中毒性肝炎 255
<i>Toxoplasma</i>	弓形虫 300
transcellular biosynthetic mechanism	转细胞生物合成机制 95
transcription factor	转录因子 42
transepithelial channel	穿胞通道 86
transcytosis	穿胞作用 86
transduction	转导 138,149
transformation	转化 137
transforming growth factor, TGF	转化生长因子 39
transient ischemic attacks, TIAs	一过性脑缺血症 409
transitional cell carcinoma	移行细胞癌 129
transitional cell carcinoma of the bladder	膀胱移行细胞癌 337
translocation	易位 141
transmigration	游出 89
transplant rejection	移植排斥反应 303
transplantation	移植 302
transposition of the great arteries	大动脉移位 194
transthyretin	甲状腺素运载蛋白 115

Treponema pallidum
 Troisier sign
 tubercle
 tubercle bacillus
 tuberculin reaction
 tuberculoid leprosy
 tuberculoma
 tuberculosis
 tuberculosis of lymph node
 tuberculosis of the bone
 tuberculosis of the genital system
 tuberculosis of the joint
 tuberculosis of the kidney
 tuberculosis of the spine
 tuberculous granuloma
 tuberculous meningitis
 tuberculous peritonitis
 tuberculous pleuritis
 tubulointerstitial nephritis
 tumor
 tumor immunity
 tumor necrotic factor, TNF
 tumor suppressor gene
 two hits hypothesis
 typhoid cell
 typhoid fever
 typhoid granuloma
 typhoid nodule
 tyrosine kinase
 ubiquitin-proteasome pathway
 ulcer
 ulcerated
 ulcerative colitis
 ultrastructural pathology
 uremia
 luteinizing hormone, LH
 valvular insufficiency
 valvular stenosis
 valvulitis
 varicose groin gland
 vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1
 vascular endothelial growth factor, VEGF
 梅毒螺旋体, 苍白密螺旋体 459
 逆行转移 117
 结核结节 434
 结核杆菌 431
 结核菌素试验 434
 结核样型麻风 448
 结核瘤 440
 结核病 431
 淋巴结结核病 271, 447
 骨结核病 446
 生殖系统结核病 446
 关节结核病 447
 肾结核病 445
 脊椎结核 446
 结核性肉芽肿 434
 结核性脑膜炎 445
 结核性腹膜炎 443
 结核性胸膜炎 440
 肾小管-间质性肾炎 328
 肿瘤 107, 108
 肿瘤免疫 153
 肿瘤坏死因子 123
 肿瘤抑制基因 141
 二次突变假说 152
 伤寒细胞 450
 伤寒 449
 伤寒肉芽肿 450
 伤寒小结 450
 酪氨酸激酶 40, 41
 核小体表面蛋白-蛋白小体通路 42
 溃疡 30, 101
 溃疡状 108
 溃疡性结肠炎 240, 292
 超微结构病理学 1, 496
 尿毒症 230, 315
 促黄体素 376
 瓣膜关闭不全 181
 瓣膜狭窄 181
 瓣膜炎 177
 腹股沟淋巴结曲张 485
 血管粘附分子-1 81
 血管内皮细胞生长因子 114

vascular endothelial growth factor, VEGF	血管内皮生长因子 39
vasculogenesis	血管形成 49
vasculostatin	脉管抑素 115
vegetation	赘生物 67,177
veneral diseases	性病 457
venous hyperemia	静脉性充血 59
ventricular septal defect	室间隔缺损 192
verruccous carcinoma	疣状癌 366
vesicoureteral reflux	膀胱输尿管返流 329
villiform	绒毛状 108
viral hepatitis	病毒性肝炎 248
viral myocarditis	病毒性心肌炎 187
viral oncogene, v-onc	病毒癌基因 138
viral pneumonia	病毒性肺炎 203
Virchow-Robin space, V-R 间隙	血管周围间隙 397
virulence	毒力 428
Waterhouse-Friderichsen syndrome	沃-弗综合征 403,458
wax D	蜡质 D 432
weight loss	体重下降 123
white infarct	白色梗死 74
Widal reaction	肥达反应 449
Wilms' tumor	Wilms 瘤 335
wound healing	创伤愈合 52
woven bone	编织骨 56
<i>Wuchereria bancrofti</i>	班氏丝虫 484
xeroderma pigmentosum	着色性干皮病 149