



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

TM
案例版

外 科 学

主 编 李向农 陈明清



科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

外 科 学

主 编 李向农 陈明清

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

外科学:案例版 / 李向农,陈明清主编. —北京:科学出版社,2010.4
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-027171-6

I. 外… II. ①李… ②陈… III. ①外科学-医学院校-教材 IV. R6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 060107 号

策划编辑:胡治国 / 责任编辑:胡治国 / 责任校对:李奕莹
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 4 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2010 年 4 月第一次印刷 印张:45 1/2

印数:1—5 000 字数:149 000

定价:78.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

编委名单

主 编 李向农 陈明清
副主编 万礼仪 白育庭 郝 明 白 波
分科主编 外科基础 李向农 陈明清
普通外科 万礼仪
骨 科 白 波
神经外科 于如同
胸心外科 白育庭
泌尿外科 陈家存
麻 醉 唐显玲 王清秀

编 委 (按姓氏笔画排序)

于如同	徐州医学院	孙向华	昆明医学院
万礼仪	泸州医学院	杨伟民	遵义医学院
马少林	新疆医科大学	杨林珠	昆明医学院
王人颢	徐州医学院	杨 镛	昆明医学院
王云海	新疆医科大学	李正平	成都医学院
王 伟	锦州医学院	李向农	徐州医学院
王志强	昆明医学院	李定彪	昆明医学院
王 建	徐州医学院	李 玺	中国人民解放军第 97 医院
王肃生	广州医学院	李 望	徐州医学院
王恩任	成都医学院	吴景明	广州医学院
王清秀	郧阳医学院	何跃君	徐州医学院
牛万成	中国人民解放军第 97 医院	余庆鹤	昆明医学院
尹小川	昆明医学院	况应敏	昆明医学院
邓勇军	昆明医学院	张立东	新疆医科大学
卢伟杰	广州医学院	张庆广	滨州医学院
田家亮	成都医学院	陈明清	昆明医学院
白育庭	咸宁医学院	陈家存	徐州医学院
白 波	广州医学院	陈强谱	滨州医学院
白靖平	新疆医科大学	罗开元	昆明医学院
刘自力	徐州医学院	罗道蕴	成都医学院
刘俊杰	徐州医学院	周 智	江苏省苏北人民医院
闫广华	成都医学院	郝 明	成都医学院

洪文娟 昆明医学院
洪志鹏 昆明医学院
夏先明 泸州医学院
徐广辉 江苏省苏北人民医院
郭开今 江苏省苏北人民医院
郭利明 成都医学院
郭 萌 徐州医学院
唐显玲 泸州医学院
黄继江 徐州医学院

曹 力 新疆医科大学
曹苏生 东南大学附属徐州医院
常 山 成都医学院
符 伟 徐州医学院
梁 刚 广州医学院
温 泉 徐州医学院
虞正权 徐州医学院
熊国盛 昆明医学院
潘 昕 徐州医学院

前 言

近年来,随着科学技术和医学的迅速进展,外科学及其教学方法都发生了很大的变化。新思想、新理论、新知识、新方法不断涌现,为这种变化提供了不竭的动力,同时要求外科学无论在内容上还是教学方法上都必须与时俱进,顺应时代潮流。编写本书的目的,是希望通过一种新的模式,使医学生对外科学的学习更主动、形象、有效。

本书由外科基础、神经外科、胸心外科、普通外科、泌尿外科和骨科共六篇组成。编写过程中秉持以下三个原则:①突出“三基”(基础理论、基本知识和基本技能),知识点明确,易学易教,同时尽量反映近年外科学的新进展;②遵从教育部制订的教学基本要求,以临床医学专业五年制本科学生为主,也可作为毕业后执业医师考试和硕士研究生入学考试的参考书;③在不改变现有教学体制的情况下,采用临床案例引导教学方法,即在教材中增加临床真实病例,这是本教材有别于其他教材的特点和特色;④采用创新性编写模式,使内容和形式协调、新颖、有特色。

本书执笔者均是具有丰富临床经验的专家,特别是分篇负责人万礼仪、白波、于如同、白育庭、陈家存、唐显玲和王清秀等教授,为本书的编写和审校花费了大量的时间和精力。在本书的编写过程中,承蒙有关医学院校和科学出版社的指导 and 大力支持,在此致以崇高的敬意。

由于时间和水平有限,本书可能会存在不少缺点甚至错误,使用中如有发现,请予指正。

李向农 陈明清

2009年3月

目 录

第一篇 外科基础

第一章 绪论	(1)	第九章 重症监测治疗与复苏	(76)
第二章 外科领域的分子生物学	(5)	第一节 重症监测治疗	(76)
第一节 基因的结构与功能	(5)	第二节 心肺脑复苏	(79)
第二节 分子诊断	(6)	第十章 疼痛治疗	(87)
第三节 生物治疗	(8)	第一节 概述	(87)
第四节 临床应用	(9)	第二节 疼痛对生理的影响	(88)
第三章 无菌术	(12)	第三节 常用的疼痛治疗方法	(89)
第一节 手术人员和病人手术区域的准备	(12)	第四节 癌性疼痛的治疗	(91)
第二节 手术器械、物品、敷料的灭菌法和消毒法	(16)	第十一章 围手术期处理	(93)
第三节 手术进行中的无菌原则	(18)	第一节 术前准备	(93)
第四章 外科病人的体液失衡	(19)	第二节 术后处理	(95)
第一节 体液的正常代谢	(19)	第三节 术后并发症的防治	(97)
第二节 水和电解质代谢失调	(20)	第十二章 外科病人的营养代谢	(100)
第三节 酸碱平衡失调	(26)	第一节 人体的基本营养代谢	(100)
第四节 体液失衡的综合防治	(28)	第二节 饥饿、创伤后的代谢变化	(101)
第五章 输血	(30)	第三节 营养支持的方法	(102)
第一节 血型	(30)	第十三章 外科感染	(106)
第二节 输血的适应证、途径、速度和注意事项	(30)	第一节 浅部化脓性感染	(108)
第三节 大量输血	(31)	第二节 手部急性化脓性感染	(110)
第四节 输血并发症及防治	(31)	第三节 全身性外科感染	(113)
第五节 自体输血	(32)	第四节 有芽孢厌氧菌感染	(114)
第六节 血液成分制品	(32)	第十四章 创伤和战伤	(119)
第七节 血液代用品	(32)	第一节 创伤概论	(119)
第六章 外科休克	(33)	第二节 创伤的修复	(121)
第一节 概论	(33)	第三节 创伤的检查与诊断	(124)
第二节 低血容量性休克	(40)	第四节 创伤的急救和治疗	(125)
第七章 多器官功能障碍综合征	(42)	第五节 战伤救治	(129)
第一节 概论	(42)	第六节 冲击伤	(130)
第二节 急性肾衰竭	(43)	第七节 核武器损伤	(132)
第三节 急性呼吸窘迫综合征	(45)	第八节 化学武器伤	(133)
第四节 应激性溃疡	(46)	第九节 战伤复合伤	(133)
第五节 急性肝功能衰竭	(46)	第十五章 烧伤、冷伤、咬螫伤	(135)
第八章 麻醉	(48)	第一节 热力烧伤	(135)
第一节 绪论	(48)	第二节 电烧伤和化学烧伤	(141)
第二节 麻醉前准备和麻醉前用药	(48)	第三节 冷伤	(143)
第三节 全身麻醉	(50)	第四节 咬螫伤	(144)
第四节 局部麻醉	(60)	第十六章 肿瘤	(146)
第五节 椎管内麻醉	(64)	第一节 概论	(146)
第六节 麻醉监测与管理	(72)	第二节 肿瘤的诊断和分期	(149)
第七节 控制性降压和全身低温	(73)	第三节 肿瘤的治疗和预防	(152)
		第四节 常见体表肿瘤与肿块	(155)
		第十七章 器官移植	(159)
		第一节 肝脏移植	(159)

第二节 肝移植急性排斥反应	(161)	第三节 肾脏移植	(162)
---------------------	-------	----------------	-------

第二篇 神经外科

第十八章 颅内压增高	(165)	第二节 常见颅内肿瘤	(191)
第一节 概述	(165)	第二十一章 颅内和椎管内血管性疾病	(204)
第二节 颅内压增高	(168)	第一节 自发性蛛网膜下腔出血	(204)
第三节 脑疝	(171)	第二节 颅内动脉瘤	(205)
第十九章 颅脑损伤	(174)	第三节 颅内和椎管内动静脉畸形	(207)
第一节 头皮损伤	(174)	第四节 脑底异常血管网症	(209)
第二节 颅骨损伤	(175)	第五节 颈动脉海绵窦瘘	(210)
第三节 脑损伤	(176)	第六节 脑卒中的外科治疗	(211)
第二十章 颅内肿瘤	(189)		
第一节 概述	(189)		

第三篇 胸 心 外 科

第二十二章 胸部损伤	(213)	第二节 支气管扩张的外科治疗	(233)
第一节 肋骨骨折	(213)	第三节 肺结核的外科治疗	(235)
第二节 气胸	(214)	第四节 肺棘球蚴病	(239)
第三节 血胸	(216)	第五节 肺和支气管肿瘤	(241)
第四节 创伤性窒息	(217)	第二十六章 食管疾病	(252)
第五节 胸腹联合伤	(218)	第一节 食管癌	(252)
第六节 心脏损伤	(218)	第二节 食管良性肿瘤	(256)
第二十三章 胸壁疾病	(221)	第三节 腐蚀性食管灼伤	(257)
第一节 漏斗胸	(221)	第四节 贲门失弛症	(257)
第二节 非特异性肋软骨炎	(223)	第五节 食管憩室	(258)
第三节 胸壁结核	(224)	第二十七章 原发性纵隔肿瘤	(260)
第四节 胸壁肿瘤	(226)	第二十八章 心脏疾病	(261)
第二十四章 脓胸	(229)	第一节 心内手术基础措施	(261)
第一节 急性脓胸	(229)	第二节 先天性心脏病的外科治疗	(263)
第二节 慢性脓胸	(230)	第三节 后天性心脏病的外科治疗	(273)
第二十五章 肺部疾病	(232)	第二十九章 胸主动脉瘤	(285)
第一节 肺大疱	(232)		

第四篇 普 通 外 科

第三十章 颈部疾病	(288)	第二节 肝破裂	(324)
第一节 甲状腺疾病	(288)	第三节 胰腺损伤	(325)
第二节 原发性甲状旁腺功能亢进	(298)	第四节 胃和十二指肠损伤	(325)
第三节 颈淋巴结结核	(301)	第五节 小肠和结肠破裂	(326)
第三十一章 乳房疾病	(302)	第六节 直肠损伤	(327)
第一节 乳房检查	(302)	第七节 腹膜后血肿	(327)
第二节 多乳房、多乳头畸形	(303)	第三十四章 急性化脓性腹膜炎	(329)
第三节 急性乳腺炎	(304)	第一节 急性弥漫性腹膜炎	(330)
第四节 乳腺囊性增生病	(305)	第二节 腹腔脓肿	(334)
第五节 乳房肿瘤	(306)	第三十五章 胃十二指肠疾病	(337)
第六节 男性乳房肥大症	(312)	第一节 胃十二指肠溃疡的外科治疗	(337)
第三十二章 腹外疝	(313)	第二节 胃癌及其他胃肿瘤	(343)
第一节 腹股沟疝	(314)	第三节 十二指肠憩室	(348)
第二节 股疝	(320)	第四节 十二指肠瘀积症	(349)
第三节 其他腹外疝	(321)	第五节 先天性肥厚性幽门狭窄	(349)
第三十三章 腹部损伤	(323)	第三十六章 小肠疾病	(351)
第一节 脾破裂	(323)	第一节 解剖生理概要	(351)

第二节 肠梗阻	(351)	第三节 胆道感染	(421)
第三节 肠炎性疾病	(359)	第四节 原发性硬化性胆管炎	(425)
第四节 肠系膜血管缺血性疾病	(361)	第五节 胆道蛔虫病	(426)
第五节 短肠综合征	(361)	第六节 胆道疾病及胆道手术常见并发症	(426)
第六节 小肠肿瘤	(361)	第七节 胆道肿瘤	(428)
第三十七章 阑尾疾病	(363)	第八节 腹腔镜在胆道外科的应用	(432)
第一节 急性阑尾炎	(363)	第四十二章 消化道大出血的鉴别诊断和处理	
第二节 特殊类型阑尾炎	(367)	原则	(436)
第三节 慢性阑尾炎	(368)	第一节 上消化道大出血	(436)
第四节 阑尾肿瘤	(370)	第二节 下消化道大出血	(440)
第三十八章 结、直肠与肛管疾病	(371)	第四十三章 急腹症的诊断和鉴别诊断	(442)
第一节 乙状结肠扭转	(372)	第四十四章 胰腺疾病	(449)
第二节 溃疡性结肠炎的外科治疗	(372)	第一节 胰腺炎	(450)
第三节 肠息肉及肠息肉病	(374)	第二节 胰腺囊肿	(459)
第四节 结肠癌	(375)	第三节 胰腺癌和壶腹部癌	(460)
第五节 直肠癌	(377)	第四节 胰腺内分泌肿瘤	(462)
第六节 直肠肛管先天性疾病	(380)	第四十五章 脾疾病	(465)
第七节 肛裂	(381)	第一节 脾切除的适应证及其疗效	(465)
第八节 直肠肛管周围脓肿	(382)	第二节 脾切除术后常见并发症	(466)
第九节 肛瘘	(384)	第四十六章 动脉瘤	(468)
第十节 痔	(386)	第一节 周围动脉瘤	(468)
第三十九章 肝疾病	(390)	第二节 内脏动脉瘤	(470)
第一节 肝脓肿	(392)	第三节 腹主动脉瘤	(472)
第二节 肝棘球蚴病	(394)	第四十七章 周围血管和淋巴管疾病	(475)
第三节 肝肿瘤	(396)	第一节 周围血管损伤	(475)
第四节 肝囊肿	(400)	第二节 动脉疾病	(478)
第四十章 门静脉高压症	(402)	第三节 静脉疾病	(489)
第四十一章 胆道疾病	(409)	第四节 动静脉瘘	(501)
第一节 胆道先天性畸形	(413)	第五节 淋巴水肿	(504)
第二节 胆石病	(416)		

第五篇 泌 尿 外 科

第四十八章 泌尿外科症状学	(507)	第一节 肾积水	(532)
第四十九章 泌尿、男性生殖系统先天性畸形	(510)	第二节 良性前列腺增生症	(533)
第一节 肾和输尿管的先天性畸形	(510)	第三节 尿潴留	(536)
第二节 膀胱和尿道先天性畸形	(512)	第五十四章 泌尿系统结石	(537)
第三节 男性生殖器官先天性畸形	(513)	第一节 上尿路结石	(537)
第五十章 泌尿系统损伤	(515)	第二节 膀胱结石	(540)
第一节 肾损伤	(515)	第三节 尿道结石	(540)
第二节 输尿管损伤	(517)	第五十五章 泌尿、男性生殖系统肿瘤	(541)
第三节 膀胱损伤	(518)	第一节 肾肿瘤	(541)
第四节 尿道损伤	(519)	第二节 膀胱肿瘤	(545)
第五十一章 泌尿、男性生殖系统感染	(521)	第三节 前列腺癌	(548)
第一节 概述	(521)	第四节 睾丸肿瘤	(550)
第二节 上尿路感染	(522)	第五节 阴茎癌	(551)
第三节 下尿路感染	(524)	第五十六章 泌尿、男性生殖系统的其他疾病	(553)
第四节 男性生殖系统感染	(525)	第一节 肾下垂	(553)
第五十二章 泌尿、男性生殖系统结核	(528)	第二节 精索静脉曲张	(554)
第一节 泌尿系统结核	(528)	第三节 鞘膜积液	(555)
第二节 男性生殖系统结核	(531)	第四节 肾血管性高血压	(556)
第五十三章 泌尿系统梗阻	(532)	第五十七章 肾上腺疾病的外科治疗	(558)

第一节	皮质醇症	(558)
第二节	原发性醛固酮增多症	(560)
第三节	儿茶酚胺症	(561)
第四节	偶发性肾上腺瘤及肾上腺转移癌	(564)

第六篇 骨科

第五十九章	骨折概论	(572)
第一节	骨折的定义、成因、分类及骨折的移位	(572)
第二节	骨折的临床表现及X线检查	(573)
第三节	骨折的并发症	(574)
第四节	骨折愈合过程	(575)
第五节	影响骨折愈合的因素	(576)
第六节	骨折的急救	(577)
第七节	骨折的治疗原则	(577)
第八节	开放性骨折的处理	(578)
第九节	开放性关节损伤的处理	(579)
第十节	骨折延迟愈合、不愈合和畸形愈合的处理	(579)
第六十章	上肢骨、关节损伤	(580)
第一节	锁骨骨折	(580)
第二节	肱骨外科颈骨折	(582)
第三节	肱骨干骨折	(584)
第四节	肱骨髁上骨折	(586)
第五节	前臂双骨折	(589)
第六节	桡骨远端骨折	(592)
第七节	肩锁关节脱位	(595)
第八节	肩关节脱位	(596)
第九节	肘关节脱位	(597)
第十节	桡骨头半脱位	(599)
第六十一章	手外伤及断肢(指)再植	(600)
第一节	手外伤	(600)
第二节	断肢(指)再植	(605)
第三节	显微外科	(608)
第六十二章	下肢骨、关节损伤	(610)
第一节	髌关节脱位	(610)
第二节	股骨颈骨折	(612)
第三节	股骨转子间骨折	(614)
第四节	股骨干骨折	(615)
第五节	髌骨脱位	(617)
第六节	髌骨骨折	(618)
第七节	膝关节韧带损伤	(619)
第八节	膝关节半月板损伤	(620)
第九节	胫骨平台骨折	(622)
第十节	胫腓骨干骨折	(623)
第十一节	踝部骨折	(625)
第十二节	踝部扭伤	(627)
第十三节	足部骨折	(628)

彩图见文后

第五十八章	男性功能障碍、不育和节育	(565)
第一节	男性功能障碍	(565)
第二节	男性不育症	(567)
第三节	男性节育	(571)
第六十三章	脊柱和骨盆骨折	(630)
第一节	脊柱骨折	(630)
第二节	脊髓损伤	(635)
第三节	骨盆骨折	(638)
第六十四章	周围神经损伤	(643)
第一节	上肢神经损伤	(643)
第二节	下肢神经损伤	(648)
第六十五章	运动系统慢性损伤	(649)
第一节	概论	(649)
第二节	慢性软组织损伤	(649)
第三节	软骨的慢性损伤	(652)
第四节	周围神经卡压综合征	(653)
第五节	跟痛症	(654)
第六十六章	腰腿痛和颈肩痛	(655)
第一节	腰腿痛	(655)
第二节	颈肩痛	(661)
第三节	颈椎病	(662)
第六十七章	骨与关节化脓性感染	(667)
第一节	化脓性骨髓炎	(667)
第二节	化脓性关节炎	(672)
第六十八章	骨与关节结核	(675)
第一节	脊柱结核	(675)
第二节	髋关节结核	(680)
第三节	膝关节结核	(682)
第六十九章	非化脓性关节炎	(685)
第一节	骨关节炎	(685)
第二节	强直性脊柱炎	(687)
第三节	类风湿关节炎	(689)
第四节	大骨节病	(691)
第五节	松毛虫性骨关节炎	(692)
第七十章	运动系统畸形	(694)
第一节	先天性畸形	(694)
第二节	姿态性畸形	(701)
第三节	脊髓灰质炎后遗症畸形及矫正	(705)
第七十一章	骨肿瘤	(707)
第一节	良性骨肿瘤	(707)
第二节	骨巨细胞瘤	(708)
第三节	原发性恶性骨肿瘤	(710)
第四节	转移性骨肿瘤	(713)
第五节	骨的瘤样病损	(714)
第六节	关节与腱鞘的瘤样病损和肿瘤	(715)

第一篇 外科基础

第一章 绪论

一、外科学的范畴、分类和分科

外科学的历史和医学史一样漫长。在很长的历史时期内并无“外科”这一名词;即便如此,古代的很多医疗处理或行为应属于外科治疗。例如,原始人利用石头制成锐利的器械,用以取出各种异物、放血和切开脓肿等。古希腊外科医生的许多工作和外伤包扎有关,外科书籍也多涉及骨折、脱臼等。在我国传统医学中,相传伏羲制九针,是针法作为医疗工具的开始。又如早在周代已有“疡科”,主治属于外部的疾病。

可见在古代,外科学的范畴仅限于体表疾病和外伤,而外科治疗的方法是靠手的技艺。换言之,正如公元一世纪罗马百科全书撰写人 Celsus 所说,外科学“是指那些用手治愈疾病的医学”。因此,那时要求外科医生年轻强壮、双手不抖、视力敏锐,并富有同情心。

随着现代医学的发展,外科学的范畴早已超出体表,已涉及身体的各部位、各系统、各组织。外科学的研究范围也不仅仅限于手术本身,还包括疾病的病因、发病机制、病理、诊断、手术材料和器械,甚至包括社会、心理、人文等研究。虽然直至今天仍然无法给外科学下一个准确的定义,但现代外科学的范畴按病因大致可分为五类,即:①肿瘤;②感染;③损伤;④畸形;⑤其他疾病,如肠梗阻、尿路结石和甲状腺功能亢进等。上述分类依然符合久远以来的疾病的基本形式,但是在治疗理念和方法上已发生了巨大变化。

外科学作为一门科学和技术,自 20 世纪以来发展迅速;其中基础研究的深入、外科技术的进步和现代手术器材的临床应用,不断地推动外科各专业的形成和发展。现在,外科学已有许多专科,如按身体的部位或器官系统分为脑外科、胸心外科、泌尿外科、骨科、手外科等;按疾病的性质分为肿瘤外科、创伤外科、整形外科、内分泌外科等;按病人年龄分为小儿外科、老年外科等;按手术特征分为显微外科、微创外科、移植外科等。其余未被包括在上述各专科范围内的即称为普通外科。近

年,在一些大型医院或医学中心,普通外科又被进一步分为若干亚专科,包括肝胆胰脾外科、胃肠外科、肛肠外科、甲状腺外科、乳腺外科等。

外科学的专科化极大地推动了外科学的发展,但同时也易于产生狭隘思维,反过来阻碍外科学的发展。因此,应该强调专科之间、医学各学科之间的相互联系、彼此交叉和密切合作。事实上,任何外科疾病都会或多或少地涉及其他专科或学科。很难想象会有与其他学科完全无关的所谓“纯粹的外科疾病”,也很难想象无需其他学科知识的所谓“纯粹的外科医生”。例如,在做出急性阑尾炎的诊断时,应考虑到右侧输尿管结石或卵巢囊肿扭转等的可能性;在处理绞窄性肠梗阻时,应考虑到全身的病理生理变化;在面对肿瘤病人时,应有综合治疗的理念,并充分权衡包括手术在内的各种疗法的利弊。

现代外科仍以手术治疗为重要特征,但已不是单纯手的工作。现代外科致力于通过以手术为主的方法,去除病因病灶、纠正结构异常、恢复机能平衡,从而促进或维持人体正常的生理功能。

二、外科学简史

外科学是在漫长的历史中逐渐形成的。远古人用冷水缓解发热,用休息让断骨得到愈合,这是最原始的本能医学。其后在生产活动中发现很多外部的疾病如疮伤、体表损害和皮肤寄生虫等,可以通过去除棘刺、石刺或寄生虫后逐渐痊愈,由此形成了经验的原始外科。在远古时代的骨骼中,常可见到曾行断肢技术的证据。新石器时代的石锯和骨锯能于几分钟内完成断肢技术。青铜器时代已能使用刀、锯、锉和其他许多外科器械。

古代医学主要在埃及、印度、希腊、罗马和中国等国发源、发展的。埃及人在公元前 1600 年已会用铁;他们用刀剃毛、切开脓肿、切除肿瘤。古代印度的外科已很发达,那时已有齐备的各种外科器械,包括刀、锯、剪、钩、镊、缝针、探针、导管等,并能行痔瘻的手术、扁桃体切除术、骨折和膀胱结石的手术治疗等。希腊人吸取了埃及和亚洲

的文化,后来成为欧洲医学的发展基础。这期间由于希波克拉底的杰出成就,使希腊医学达到了黄金时代。《希波克拉底文集》包括 72 书、53 题,内容涉及解剖、创伤、溃疡、痿、骨折、脱臼等。关于医德方面的论著也有数篇,其中最著名的是《希波克拉底誓言》。在古罗马的医学著作中,最具权威的是公元 1 世纪罗马百科全书撰写人 Celsus 所著的《论医学》;其中对炎症做出了最经典的描述:“炎症有四个特点:红、肿、热、痛”。此外,书中对许多外科疾病的治疗进行了细致的描述,并记述了当时一百多种的外科器械。

中国的外科开始很早,早在周代(公元前 1066 至公元前 249 年)已有独立的外科。扁鹊生活于公元前 5 世纪,是我国史上第一位有记载的医生。他精通内、外、妇、儿各科,发明了用切脉诊断生死。另一位古代的杰出医学家华佗(公元 141 ~ 203 年),擅长外科,创造性使用麻沸散作为麻醉剂,为病人进行死骨剔除和剖腹术等。南北朝龚庆宣所著《刘涓子鬼遗方》(公元 483 年)则是中国最早的外科学专著。晋隋唐五代时期(公元 265 ~ 960 年)是我国医学包括外科学的辉煌时期,朝鲜、越南、日本、阿拉伯等国都派留学生到中国学习。此后数千年我国外科学不断完善,逐渐成为一个成熟的学科。

西方在盖伦时代(公元 200 年)或者以前,外科即从内科学中分离出来。然而由于各种原因,外科医生一直地位较低,仅通过学徒方式获得手艺。13 世纪后,外科医生虽属一种行业,但大多是兼职。有的外科医生是教士,有的则由理发员担任。14 世纪后,英国的外科医生和理发员曾分别隶属于两个行会,但至 1540 年又联合为一个行会,并持续了 200 年。1745 年,联合解体,外科医生再次有了自己的独立行会。1800 年,乔治三世特许成立了伦敦皇家外科医师协会;1843 年,维多利亚女皇特许改为英国皇家外科医师协会。

从 15 世纪开始的文艺复兴时代,外科学再次逐渐获得较高的社会地位。先后在意大利、法国、英国、德国出现了许多著名的外科医生,巴累(A Paré)无疑是其中最伟大的外科家。他最初为理发员学徒,19 岁在巴黎当外科住院医师。此后成为军医,并先后做过四位法国国王的外科御医。17 世纪起,随着物理学、化学、生物学、天文学和工业的迅速发展,医学也逐渐转向科学化。

19 世纪是医学包括外科学的重要发展时期。这一时期先后解决了手术疼痛、伤口感染和止血输血等问题,奠定了现代外科的基础。

手术疼痛直到 19 世纪 40 年代才得以解决。1842 年,美国佐治亚州乡村医生 Long 用乙醚麻醉切除颈部小的脂肪瘤,但并未报道。1846 年 10 月

16 日 Morton 在麻省总医院成功为一咽喉肿瘤病人施行乙醚全身麻醉,手术的主刀是 Warren。1847 年 11 月 4 日,英国爱丁堡的 JY Simpson 和他的一名助手当众用氯仿作自身试验,获得成功。1884 年 9 月 11 日维也纳医生 Koller 为一位白内障病人进行了可卡因黏膜局部麻醉。1890 年德国 31 岁的 Schleich 首倡可卡因局部浸润麻醉。1898 年基尔的 Bier 用可卡因作椎管内麻醉,但副作用大。1905 年德国化学家 Einhorn 制作出普鲁卡因,它同后来的一些合成麻醉剂最终使 Bier 的椎管内麻醉获得了突破。此后,气管内插管吸入麻醉、静脉麻醉以及多种药物、多种技术设备复合应用的麻醉技术相继进入临床应用。

术后感染在 19 世纪前半叶曾夺去无数人的生命。外科医生用“住院病”来描述常见的术后感染,包括丹毒、脓血症、败血症、坏疽。1847 年匈牙利 28 岁的产科医生 Semmelweis 提出检查产妇前用漂白粉水消毒双手和医疗器械。1867 年英国的 Lister 采用苯酚洗手、喷洒手术室、清洗手术器械,并使用苯酚浸泡过的丝线和绷带,这使他所施行的截肢死亡率由 46% 降至 15%。1877 年德国柏林大学外科医院院长 Gergmann 创用蒸汽灭菌法,他的助手 Schimmelbusch 设计的敷料灭菌筒至今仍在使用。这样使抗菌法演进至无菌法。1888 年德国柏林皮肤病学家、内科医生 Furbringer 提出了手臂消毒法。1890 年美国巴尔的摩大学医院 32 岁的外科教授 Halsted 创用灭菌橡皮手套。这源于他的女友、在同一医院工作的手术护士 Hampton;她用苯酚消毒手,结果双手起满湿疹。于是 Halsted 为她设计出一双极薄的橡皮手套,经煮沸灭菌后戴上,不但保护双手、无碍工作,而且还有效地防止了细菌感染。随后这种“爱情手套”迅速得到广泛应用,使无菌术臻于完善。

手术出血也曾严重影响手术安全。1872 年英国的 Wells 介绍止血钳。1873 年德国基尔大学外科医院院长 Esmarch 主张在施行四肢手术时使用止血带,即所谓的“人工止血法”。他们的工作为术中止血奠定了基础。1901 年美国 Landsteiner 发现人类血型,并因此获得了诺贝尔奖。1913 年波士顿的 Kimpton 和 Brown 将血液经过内涂石蜡的导管输入病人静脉内,试图克服血液凝固问题。1915 年德国 Lewisohn 向所输血中加入枸橼酸钠,最终解决了血液凝固问题。此后由于血库的建立,为出血性休克提供了有效地治疗方法。

进入 20 世纪,科学技术迅猛发展,并推动了医学包括外科学的进一步发展。在促使外科进步的因素中,麻醉学、临床病理学、X 线诊断、内镜检查、活检和快速冷冻切片病理检查等,起到了重要作用。像肾脏、肝胆、胃肠等手术在上世纪属相当

危险,此时已成常规手术。其他如脑、肺、食管及腹部所有器官的手术无不大有进步,尤其是开启了脏器移植和微创外科(表1-1)。

表1-1 20世纪外科学重大贡献年表

1925	Mandl 切除甲状腺
1938	Gross 第一次成功地关闭 PDA
1944	Crafoord 第一次关闭主动脉狭窄 Blalock 为法洛四联症病人做 B-T 引流术
1945	Whipple 施行门腔分流术
1951	Dubost 第一次切除腹主动脉瘤 Gibbon 在体外循环下关闭房间隔缺损
1954	Murray 第一次进行成功的肾脏移植(患者长期存活)
1958	Elmqvist 和 Senning 第一次做心脏起搏器植入手术
1960	Starr 第一次做人工二尖瓣置换手术
1962	Sabiston 第一次用大隐静脉做冠状动脉搭桥术
1963	Starzl 做第一例成功的肝移植
1964	Hardy 做第一例肺移植
1966	Najarian 做第一例胰腺移植
1967	Barrard 做第一例心脏移植
1982	Reitz 做第一例心肺移植
1987	Mouret 做第一例腹腔镜下胆囊切除术

我国自新中国成立以来,外科学也取得了优异的成绩。1958年上海瑞金医院成功抢救了一位大面积烧伤病人,此后又有许多Ⅲ度烧伤面积超过90%的治愈报道。1963年,上海第六人民医院成功地接活已完全断离6小时的右前臂,并推动了显微外科在骨科、整形外科、神经外科、心血管外科等各专科的广泛应用。全国各地陆续接活的断指、断掌、断肢已达数千例。我国外科工作者还为数万名旧社会遗留下来的晚期血吸虫患者进行了巨脾切除术。

20世纪70年代末,我国已开始器官移植工作,且发展十分迅速。目前,国际上所有类型的器官移植我国都能施行,并在例数和疗效上都已进入国际先进行列。90年代以后,腹腔镜手术在我国相继开展;由于其切口小、术后恢复快等特点,迅速应用于腹部外科和泌尿外科。近十年来,外科微创化浪潮已遍及外科各领域,将成为21世纪外科发展的主要方向之一。

进入21世纪后,外科学与其他学科的关系越来越紧密,外科学的发展也越来越依赖于其他学科的发展。例如电子工程和计算机技术的进步使磁共振成像(MRI)、数字减影血管造影(DSA)、单光子发射计算机断层显像(SPECT)、正电子发射断层显像(PET)等检查和影像的三维重建技术得到了更广泛的应用,为外科疾病的精细诊断和治疗奠定了基础。生物工程技术正为临床提供更多的医用辅助材料、人工组织或器官,使外科手术的

范围和质量都有较大改观。机器人外科手术和远程微创外科手术也已取得成功,是手术者眼和手的极大延伸,或将影响未来外科手术的形态。人类基因组蛋白组计划、干细胞技术、纳米技术等高新技术对外科学的影响尚难以预料,但很可能是外科学发展的又一次机遇。

三、如何学习外科学

1. 注重医德修养 医学是为人的健康服务的,是一种高尚的职业。但是,外科的主要治疗手段是手术,在治疗的同时必然带来一定的损伤。这一特点要求外科医生首先要有高度的责任心和同情心,要有全心全意为人民服务的思想。换言之,外科医生一定要站在病人的立场考虑问题,一切为了患者,绝不可做损害病人利益的事情。一个好的外科医生应同时兼备好的医德和技术。

医德或敬业的精神体现在外科工作中的各个环节。外科医生应当保持良好的仪表和精神面貌,在询问病史时,态度应温和、诚实、镇静、耐心;在体格检查时,动作应轻柔、有爱伤观念。在作诊断时,尤其是门诊患者,一定要注重病史和体格检查,不可过度依赖昂贵的高新设备检查。例如,一个右下腹部隐痛的病人,如果病史中有脓血便,体检时发现右腹部包块,则强烈提示回盲部癌;此时辅助以大便常规检查和B超检查即可建立初步诊断。手术是外科治疗的关键步骤,一定要反复权衡,选择对病人最有利的方案。术中应操作仔细、动作轻柔、步骤规范,同时注意保护正常组织,最大限度地减少手术对病人的损伤。此外,还应充分重视术前、术后的处理,以保证手术的安全和成功;坚决摒弃为手术而手术、或为练手术而手术的错误行为。患者出院时,应详细告知出院后的注意事项,并留给日后随访的联系方式。应该记住,医生应该永远尊重和保护患者的隐私。最后,外科医疗活动是一个团队的工作,外科医生尤其需要敬业与合作精神;在诊治中如遇到任何疑问或困难,都应向有经验的医生请教,或按制度提出讨论和会诊,使病人获得最合理有效的治疗。

2. 注重临床实践 外科学是一门实践性很强的学科。它起源于生产、生活,并在医学实践中不断发展和完善。所谓理论知识,实质上是数千年来千千万万外科工作者临床和实验经验的总结,其中有些甚至是经历了很多惨痛教训才得来的。作为医学生,首先应该努力学习这些宝贵的理论知识,这是成为合格外科医生的基础。理论知识的学习应该包括课堂学习和自学两个方面,尤其应该更加重视自学,因为医学包括外科学是需要终身学习的。



然而,要真正把书本上的理论知识变成自己的知识和经验,就需要一个过渡和桥梁,这就是临床实践。在古代,医学知识的传授多是师徒式的口手相授,即学生从一开始就接触临床。至20世纪初,世界各国的医学教学模式基本相同,医学生在大学学习五至六年甚至更长时间,其中包括两年的临床实习。在大型的医院和医疗中心,刚工作的外科医生也要经过至少3年的外科住院医师训练。临床实习制度和住院医师训练制度都是为了尽快提高临床实际工作能力,应珍惜和充分利用这些宝贵的实践机会。以下几点需要注意:第一,摒弃“单纯手术”的观念。诚然,手术是外科治疗的重要手段,但手术不是外科学的全部。还应重视巡视病房、观察病情变化,经常对病情和预后进行分析,学习如何确定正确的手术方案以及术后并发症的防治等。不要单纯依靠仪器检查来决定诊断和手术方式。不要轻视拆线换药、台上拉钩等所谓的“小事”。不会手术的医生不是好的外科医生,仅会手术的医生也不是好的外科医生。第二,摒弃“重病轻人”的观念。既要医病,也要医人。医学模式已由传统的“生物医学模式”转变为“生物、心理、社会医学模式”。要有整体观念和全局观念,不能只看见具体的病而忽视病人的心理、家庭和相关社会因素。外科医生要学会与病人沟通,帮助病人消除不利的心理和社会因素的影响,这将有助于病人康复。第三,在条件许可时,还应参加一些临床研究或与临床相关的基础实验研究。这将有利于培养和提高研究能力,对外科医生未来的进一步发展大有裨益。

3. 注重总结提高 要学习好外科学、成为合格的外科医生,很重要的一条就是勤于思考、善于在实践中总结提高。大量的临床实践机会、尤其是手术机会,对临床经验的积累无疑是重要和必

须的。然而,这并不等于鼓励单纯地追求手术次数,认为手术次数越多越好,这是片面的。

首先,应该有扎实的基本知识、基本技能和基础理论。这对理解外科疾病、理解手术方法、做好术前术后的处理都是十分重要的。例如,要做好腹股沟疝的修补术,就必须熟悉腹股沟的局部解剖;要理解乳腺癌的手术选择,就必须了解乳腺的淋巴引流途径。否则,可能参加了很多手术仍然是“知其然而不知其所以然”。其次,努力做到术前认真复习有关的解剖学和手术学,熟悉手术操作步骤,做到心中有数、有一个“有准备的头脑”。术中要集中思想、认真观察、仔细操作;即使做助手也应如此,不可人在台上、心在台外。术后还应仔细回顾总结手术中的得失经验。唯有如此,才能提高观摩或参加手术的效果、提高学习质量。最后,还应善于向他人学习,从别人的经验中汲取知识和教训;善于阅读外科相关书籍和杂志,在获取知识的同时,学会查阅文献并了解医学论文的写作方法。

外科学早已不是单纯的切除外科,而是一门注重解剖、功能、美学、心理和社会人文的精细的科学。今天,外科学正面临着新一轮快速发展的新时期。我国外科学的许多方面已经站在了世界的前列。就外科学教材来说,除了传统的教材,现在又有了案例式教材,将有利于教学的多样化。就教学方法来说,已经发展到多媒体教学、网络化教学、远程教学、双语教学等。相信广大医学生一定能抓紧时间,努力学习,积极实践,更好更多地掌握外科学知识并增强动手能力。同时注重医德培养,使自己成为德才兼备、富于爱心的新一代外科工作者。

(李向农)

第二章 外科领域的分子生物学

1953年,美国 Watson 和英国 Crick 两位科学家共同发现了脱氧核糖核酸(DNA)双螺旋模型的分子结构,并创立 DNA 双螺旋模板学说,全人类迎来了崭新的分子生物学时代。分子生物学理论和技术以空前的高速度蓬勃发展并逐步深入到诸如肿瘤、移植、血管、神经、感染、创伤、营养等外科疾病领域的病因、发病机制、诊断、治疗和预防等各个方面,分子生物学将对外科学的进步产生划时代的影响。因此,外科医生必须掌握与外科学实践有关的分子生物学基本知识。

第一节 基因的结构与功能

基因(gene)是编码一条多肽链或一个核糖核酸(RNA)分子所必须的全部 DNA 序列,但在逆转录病毒则为 RNA 序列。广义上,基因即是核酸(DNA 和 RNA),是生命遗传的基本物质。

基因组(genome)是细胞或生物体所有染色体上全部基因和基因间的 DNA 总和。

基因表达(expression)是基因产生功能分子的过程,即遗传信息从 DNA 传给 RNA,再通过翻译(translation)产生蛋白质的过程。

(一) DNA 和 RNA

细胞内的核酸有两种,即 DNA 和 RNA,它们均为储存遗传信息的大分子物质。真核细胞的 DNA 分子约 95% 位于染色体,其余 5% 位于线粒体,为双链线性(染色体 DNA)或环状(线粒体 DNA)分子,由两条核苷酸链组成,每条链的组成单位为脱氧核糖核苷酸,每个脱氧核糖核苷酸由四种碱基即腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)中的一种碱基、一个脱氧核糖和一个共价结合的磷酸基组成,两条链反向平行、碱基互补,并按 A—T、G—C 严格配对,通过互补碱基间形成的氢键结合成双螺旋。真核细胞的 RNA 分子主要位于细胞质中,约占 75%,另有 10% 在细胞核内,15% 在细胞器中,为单链线性分子,其组成与 DNA 相似,区别在于 RNA 以核糖取代脱氧核糖,以尿嘧啶(U)取代胸腺嘧啶(T)。

(二) 基因表达

真核细胞的 DNA 主要存在于细胞核中,而蛋白质的合成则是在细胞质中进行。DNA 分子的脱

氧核苷酸的排列顺序决定信使 RNA(messenger RNA, mRNA)中核糖核苷酸的排列顺序, mRNA 中核糖核苷酸的排列顺序又决定氨基酸的排列顺序,氨基酸(多肽)的排列顺序最终决定蛋白质的结构和功能的特异性,从而使生物体表现出各种遗传性状,这种细胞遗传信息的传递方式称为中心法则(central dogma)。这一法则代表了大多数生物遗传信息储存和表达的规律。

1. DNA 复制(replication) 指以 DNA 单链为模板,按照碱基互补配对原则合成新 DNA 链的过程。在 DNA 复制过程中,即亲代 DNA 双螺旋结构在解链酶的作用下解开为两条单链,每一条单链均作为模板,按碱基互补配对原则,在 DNA 聚合酶的作用下合成一条新的互补链,从而产生两条与原来 DNA 结构相同的子代 DNA 分子,每一子代 DNA 分子含有亲代 DNA 的一条“旧”链和一条新生链,所以这种复制方式称为半保留复制。原核生物和真核生物其 DNA 复制均是半保留复制。

2. 转录(transcription) 指以 DNA 的一条链为模板,按照碱基互补配对原则,在 RNA 聚合酶作用下,合成 RNA 的过程。而以 RNA 为模板,在逆转录酶作用下合成互补 DNA(cDNA),再以 cDNA 为模板合成双链 DNA 的过程则称为逆转录(reverse transcription)。

3. 翻译(translation) 指以 mRNA 为模板合成蛋白质(多肽)的过程。

人类基因的功能是多种多样的。一定数量的基因最终合成特异的多肽,具有不同的功能,包括结构蛋白(膜组分、骨架蛋白等)、转运蛋白、激素、受体、酶、调节性蛋白及信号分子等。其余大多数基因编码蛋白质合成所必须的 rRNA、tRNA,还有各种各样参与 RNA 剪接和其他功能的核内 RNA(SnRNA)和胞质 RNA。

(三) 基因表达的调控

通常情况下,机体组织细胞基因组中可表达的特定结构基因仅占 2%~15%,并非所有的结构基因都在所有细胞中表达,必须根据机体的不同发育阶段,不同的组织细胞及不同的功能状态,选择性、程序性地在特定细胞中表达特定数量的特定基因,这就是基因表达的调控。该调控是一个多层次、涉及基因组、转录、转录后、翻译及翻译后等各种水平的复杂过程。

(四) 基因突变和修复

基因突变 (gene mutation) 指 DNA 分子的改变, 它涉及基因的一个或多个序列的改变, 包括一对或多对碱基对的替换、增加或缺失。DNA 分子中单个碱基改变者称为点突变 (point mutation); 一对或几对碱基对的改变而使决定某一氨基酸的密码子变为决定另一种氨基酸的密码子的基因突变叫错义突变 (missense mutation), 它所编码的蛋白质功能将部分或完全失活; 单个碱基置换导致出现终止密码子, 多肽链将提前终止合成, 所产生的蛋白质 (或酶) 大都失去活性或丧失正常功能, 称为无义突变 (nonsense mutation); DNA 链上插入或丢失 1 个或几个碱基, 导致在插入或丢失碱基部位以后的编码发生相应改变, 引起肽链延长或缩短, 称为移码突变 (frame shift mutation)。

DNA 修复 (DNA repairing) 是细胞对 DNA 受损伤后的一种反应, 目前 DNA 损伤修复系统主要有: ①损伤碱基的直接修复; ②切除修复, 包括碱基切除修复、核苷酸切除修复和 DNA 交链的切除修复; ③错配修复; ④重组修复, 又称复制后修复; ⑤跨损伤 DNA 合成, 是一种利用损伤核苷酸为模板, 通过 DNA 聚合酶使碱基掺入到复制终止处进行 DNA 合成, 从而延长 DNA 链的修复; ⑥DNA 双链缺口修复, 是将未修饰形式的组蛋白替换修饰磷酸化的组蛋白, 可进行最佳的 DNA 修复。

(五) 癌基因与抑癌基因

1. 癌基因 (oncogene, onc) 是存在于病毒或细胞基因组中的一类在一定条件下能使正常细胞转化为恶性细胞的核苷酸序列。根据其来源的不同可分为病毒癌基因 (virooncogene, v-onc) 和原癌基因 (proto-oncogene) 两大类, 前者为病毒中存在、能诱导正常细胞转化为肿瘤的致癌基因, 因此又分为 RNA 病毒癌基因和 DNA 病毒癌基因; 后者为存在于正常细胞中的癌基因同源序列、起调节细胞生长和分化的作用, 是正常生命活动所必需, 但其一旦被活化即成为具有转化活性的细胞癌基因。自 1976 年成功分离出第一个癌基因 *src* 后, 至今已分离的癌基因有 100 多种, 根据基因的结构及其产物的功能, 可将原癌基因分为五大类: ①生长因子类 (如 *sis*, *inter-2*); ②生长因子受体类 (如 *neu*, *ros-1*); ③细胞内信号传导蛋白类 (如 *H-ras*, *K-ras*); ④蛋白激酶类 (如 *mos*, *raf*); ⑤细胞核内转录调节蛋白类 (如 *myc*, *fos*, *jun*)。

一定条件下原癌基因被激活成癌基因, 可致细胞组织的异常增殖, 其激活方式主要有: ①启动子插入 (promotor insertion); ②基因点突变 (point mutation); ③基因扩增 (amplification); ④染色体易

位 (chromosome translocation); ⑤甲基化程度降低。

2. 抑癌基因 (repression oncogene) 也称抗癌基因 (antioncogene)、隐性癌基因 (recessive oncogenes)。是存在于细胞基因组内的一类能够抑制肿瘤发生的核苷酸序列, 对细胞增殖起负调节作用, 并引导多余的细胞进入凋亡途径。自从 1986 年人类第一个抑癌基因 *rb* 被分离并克隆和鉴定后, 有许多抑癌基因逐步被克隆鉴定, 迄今为止发现的抑癌基因和候选抑癌基因近 20 个, 常见抑癌基因有: ① *p53* 基因: 是一种与人类肿瘤相关性最高的基因; ② *rb* (retinoblastoma) 基因; ③ *p16* 基因; ④ *APC* (adenomatous polyposis coli) 基因; ⑤ *nm23* 基因; ⑥ *MCC* (mutated colorectal cancer) 基因; ⑦ *DCC* (deleted in colorectal carcinoma) 基因; ⑧ *NF1* (neurofibromatosis type 1) 基因; ⑨ *WT1* (Wilms tumor type 1) 基因。

抑癌基因的主要功能是编码转录因子, 参与细胞增殖、分化的调节; 参与 DNA 损伤的修复、复制, 保证 DNA 遗传的稳定性; 与细胞内骨架蛋白相连接, 维持细胞形态, 阻止因细胞骨架的无序性而导致的细胞异常生长, 同时也参与细胞内外的信号传递; 抑癌基因的产物为细胞黏附分子, 与细胞间的黏连有关; 编码 GTP 酶的活化或磷酸酶, 通过失活癌基因蛋白而发挥抑癌效应。

第二节 分子诊断

传统疾病诊断方法有临床学诊断、血清学诊断和生化学诊断, 因其是以无特异性的疾病表型改变为依据, 从而造成诊断不明和病情的延误。从分子水平上完成 DNA、RNA 或蛋白质检测, 从而对疾病做出诊断的方法称为分子诊断。这是一种在分子生物学理论和技术发展基础上建立起来的一门全新的诊断技术, 这一技术的形成和发展使外科疾病的诊断水平提升到分子层面, 其价值和意义在于疾病一旦发生, 甚至尚未出现症状、体征及生化改变之前, 就能做出确切的诊断。目前常用的方法有基因诊断和肿瘤标志物检测两种。

(一) 基因诊断

基因诊断是利用分子生物学和分子遗传学的理论和技术, 从 DNA 或 RNA 水平检测、分析基因的存在和结构、变异和表达状态, 从而对人体状态与疾病做出诊断的方法。检测的基因有内源性 (即机体自身的基因) 和外源性 (如病毒、细菌等) 两种, 前者用于诊断基因有无病变, 后者用于诊断有无病原体感染。

基因诊断具有特异度、灵敏度和稳定性高以

及诊断范围广、临床应用前景好等特点而被应用于遗传性疾病、肿瘤、感染性疾病、人类 DNA 遗传差异个体识别、遗传易感性疾病、器官移植的组织配型的分子诊断以及发病类型和阶段的确定等。采用基因诊断技术可以在各种疾病的早期预见疾病的潜在、发生和发展趋势,从而达到在疾病发生之前对其做出准确有效的诊治。目前,基因诊断的主要技术有核酸分子杂交、聚合酶链反应和生物芯片技术。

1. 核酸分子杂交技术

(1) 原理:具有一定互补序列和核苷酸单链在液相或固相中按碱基互补配对原则缔合成异质双链的过程,称为核酸分子杂交。杂交的双方是待测核酸序列和探针序列。应用该技术可对特定 DNA 或 RNA 进行定性或定量检测。

(2) 基因探针及其标记:基因探针是一段与待测 DNA 或 RNA 互补的核苷酸序列,可以是 DNA 或 RNA,长度不一,可为完整基因,也可为其一部分。根据探针的来源和性质分为基因组 DNA 探针、cDNA 探针、RNA 探针和人工合成的寡核苷酸探针。作为探针至少必须满足两个条件,一是应为单链(或通过变性形成单链),二是应带有可被示踪和检测的标记。有了合适的探针,就有可能检测出目的基因,观察有无突变,也可根据探针的结合量进行定量检测。选择探针最基本的原则是要有高度特异性,其次也需考虑到制备探针的难易性和检测手段的灵敏性等其他因素。

(3) 常用核酸分子杂交技术:①Southern 印迹杂交;②Northern 印迹杂交;③斑点杂交(dot blotting);④原位杂交(in situ hybridization);⑤夹心杂交(三明治杂交);⑥液相杂交。

2. 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)

(1) 原理:PCR 是模板 DNA、引物和四种脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)在 DNA 聚合酶作用下发生酶促聚合反应,扩增出所需目的 DNA。包括三个基本步骤:双链 DNA 模板加热变性成单链(变性);在低温下引物与单链 DNA 互补配对(退火);在适宜温度下 TaqDNA 聚合酶催化引物沿着模板 DNA 延伸。

(2) PCR 引物:PCR 技术的特异性取决于引物和模板 DNA 结合的特异性,引物设计决定 PCR 反应的成败。由于致病基因是在正常基因序列中发生点突变、片段插入和(或)缺失,基因两翼的 DNA 序列和正常基因仍然相同,因此根据基因两翼的 DNA 序列可设计出各 20 个碱基对左右的一对引物。

(3) 常用 PCR 技术:利用 PCR 技术,在适当条件下扩增目的基因,然后分析 PCR 产物,便可判

断其是否为致病基因及其变异性质。PCR 技术具有快速、灵敏、特异性高等特点,常见的方法有:①常规 PCR;②复合 PCR;③反转录 PCR(RT-PCR);④原位 PCR;⑤反向 PCR;⑥膜结合 PCR;⑦彩色 PCR;⑧定量 PCR;⑨固着 PCR;⑩免疫 PCR。

3. 生物芯片技术 是分子生物学与微电子技术相结合对核酸、蛋白、化合物、细胞及其他生物组分进行分析检测的技术。基因芯片(gene chip)又称 DNA 芯片(DNA chip)、寡核苷酸微芯片(oligonucleotide microchip),是一种最重要的生物芯片(biochip),其特点是快速、高效、敏感、经济、平行化、自动化等。基因芯片技术是指将预先制备好的寡核苷酸或 cDNA 探针有序地固化于支持物表面(密度可高达 10^6 位点/ cm^2),探针与荧光标记的待测样品 DNA、RNA 或 cDNA 在芯片上按碱基配对原理进行杂交,然后用激光共聚焦荧光检测系统对芯片进行扫描,并配合计算机系统对每一探针上的荧光信号做出比较和检测,从而迅速得出所需的信息。由于它携带信息量大、体积小、分析过程自动化、分析过程快及所需样品和试剂量少,因而具有广泛的应用前景。在临床疾病诊断方面主要用于核酸序列分析、基因表达分析、探寻新基因与基因的界定、突变与多态性检测、后基因组研究(对已测序的基因组功能的研究)、遗传病相关基因的定位、感染性疾病的诊断、基因文库图谱绘制以及药物筛选、药敏检测等。

(二) 肿瘤标志物检测

肿瘤标志物是指肿瘤细胞和组织由于相关基因或异常结构的相关基因的表达所产生的蛋白质和生物活性物质,在正常组织中不产生或产量甚微,而在肿瘤病人组织、体液和排泄物中可检测到。此外,在病人机体中,由于肿瘤组织浸润正常组织,引起机体免疫功能和代谢异常,产生一些生物活性物质和因子,虽然这些物质和因子特异性低,但与肿瘤发生和发展有关,也可用于肿瘤辅助诊断。

1. 肿瘤标志物的测定方法

(1) 生物化学技术:用于测定由肿瘤细胞产生并分泌到体液中的肿瘤标志物,因其含量与肿瘤活动度有关,所以适用于绝大多数肿瘤病人的监测、疗效和预后观察。

(2) 免疫组化技术:可从形态学上详细了解细胞分化、增殖和功能变化的情况,有助于确定肿瘤组织类型、预后和临床特征的分析。

(3) 单克隆抗体技术:临床上已用于甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、前列腺特异性抗原(PSA)、CA19-9、CA125、CA50 等肿瘤相关抗原的检测。

