

克山病心肌电子显微镜 初步观察总结

哈尔滨医科大学基础医学部中心实验室电镜组

1973年2月

克山病心肌电子显微镜初步观察总结

哈尔滨医科大学基础医学部
中心实验室电镜组

克山病是主害心脏、病因不明的地方病。它流行很广，严重危害广大贫下中农健康。为从根本上防治克山病，遵照毛主席亲自批示“照办”的党中央 70—2 号文件精神，在省、校领导下，自 1969 年秋季以来，我们深入病区，接受贫下中农再教育，并在广大贫下中农、公社领导及防克医务人员大力支持与帮助下，开展了以心肌为主的克山病尸体材料的电子显微镜观察。为进一步探索病变本质、寻求防治新途径提供形态学依据，现将观察的部分材料做初步总结，以供参考。

材 料 和 方 法

1969 年底至 1972 年春，于病区取得克山病死者心肌等样品共 23 例。现仅就初步观察的 13 例做初步总结。

病例摘要：详见下表。

病 例	性 别	年 龄 (岁)	临 床 诊 断	病 理 诊 断	临 床 摘 要
70—5	女	8	急 克	I	心难受，发烧，呕吐，发绀，心率 200 次/分，抽搐，阿—斯氏综合症
71—12	女	26	未就医	I	于分娩后第九天死亡
71—13	男	9	未就医	I	上肢痛，呕吐，吐物为黄色液体
70—2	女	13	癆 克 急 发	I (1)	心难受，心界扩大，心尖区 I 级收缩期杂音，肝肋下 5 指，伴脑栓塞
70—3	女	40	癆 克	I (1)	心慌，呕吐，心界扩大，心房纤颤，胸腔积液，三年前患癆克
70—1	女	4	急 克	I (2)	寒战，呕吐，心律不齐，肝肋下 4 指
70—7	女	30	癆 克 急 发	I (2)	患病年余，经常心难受，心慌，呕吐，经治疗好转，后突然死亡
70—9	女	12	急 克	I (2)	浮肿，发绀，心悸，律不正，奔马调，心界扩大，肝大且硬，阿—斯综合症
70 繁 1	女	4	中毒性 休 克	I (2)	呕吐，肤泻，吐物为黄色液体，发绀，气急，心率 120 次/分，休克
71—11	男	5	未就医	I (3)	咳嗽，呕吐，发病三天死亡
71—15	男	9	未就医	I (3)	上肢部不适，呕吐
70—8	女	27	癆 克 急 发	I	发烧，呕吐，气急，浮肿，心界扩大，肝肋下 5 指，阿—斯综合症
70 繁 2	女	6	癆 克	I	发烧，浮肿，气急，厌食，咳血，发绀，心界扩大，肝肋下 5 指

病理诊断和分类：13 例克山病心肌样品，均经本校克山病研究室检查和确诊，可分成如下三组：

I. 变质组：3 例，心肌改变以变质为主，相当于临床上的急型。

II. 变质—结疤组：8 例，其中：急型，其中：

- (1) 坏死后空架形成, 陈旧性结疤及急性缺氧性变质均少者 2 例;
- (2) 新旧病灶并存, 但新病变大于结疤者 4 例;
- (3) 新旧病灶并存, 但旧病变大于新病变者 2 例。

Ⅲ. 硬化组: 2 例, 即癆型克山病, 无新病灶。

电镜样品的制备和观察: 心肌样品 6 例于死后 2 小时 30 分钟至 6 小时 10 分钟取得; 4 例于死后 15 小时至 52 小时取得; 3 例于死后 4 至 19 天取得。样品 (包括左心室壁、乳头肌及室中隔) 迅速切成 1mm^3 小块直接固定于 1% 鞣酸巴比妥钠缓冲溶液 ($\text{pH } 7.4$, 4°C , 固定 2—3 小时); 或切成火柴杆状细条先用 2—4% 戊二醛磷酸缓冲溶液予固定 ($\text{pH } 7.3$, 4°C , 固定 24 小时), 经 0.24M 蔗糖磷酸缓冲溶液冲洗 (4°C , 冲洗 24 小时, 中间更换冲洗液 2—3 次) 后, 切成 1mm^3 小块, 再用上述鞣酸做后固定。组织块用各级丙酮脱水, 国产环氧树脂 #618 包埋, 80°C 聚合。包埋块用 JUM-5A 型超薄切片机切片, 铅、铀复染, JEM-7 型电子显微镜观察。

观 察 结 果

一、克山病(急、亚、癆三型)心肌细胞微细结构基本病变

(一) **特殊结构:** 在 7 例 (占 13 例的 54%) 心肌细胞中 (急、亚型 5 例, 癆型 2 例) 由间盘、肌膜 (心肌细胞膜) 及横管系统 (肌膜凹陷形成的小管) 组成的心肌细胞膜系统及其附近的肌浆和细胞间隙中, 出现三型特殊结构:

1. 颗粒型:

a. 裸体颗粒, 是圆形或接近圆形的一种致密颗粒, 无包裹包裹, 大小不甚一致, 直径在 $250\text{--}1000\text{\AA}$ 的范围, 个别的达 $2930\text{\AA}$, 平均在 $610\text{\AA}$ 左右。多数质地均匀, 有的中心部电子密度较低, 似呈盘状结构。一般是单个分布, 有时聚积成群, 由 30 个达数百个。这是最常见的一种颗粒 (图 1、2、3)。

b. 靶状颗粒, 系被单层膜包裹的一种比较少见的膜绕颗粒, 往往单个分布。连同包裹一起测量, 其直径在 $620\text{--}1660\text{\AA}$, 平均 $1070\text{\AA}$ 左右。而包裹内的颗粒, 直径在 $330\text{--}650\text{\AA}$, 平均 $460\text{\AA}$ 左右, 形态上与裸体颗粒一致 (图 1、4、5)。

c. 多粒小体, 即被膜性包裹包裹的一群颗粒。小体直径 $1000\text{--}9500\text{\AA}$, 含 $220\text{--}750\text{\AA}$ (平均 $550\text{\AA}$) 的颗粒, 形态上同裸体颗粒。囊内颗粒的数目, 一般是 2—3 个, 有的达 50 多个。颗粒之间有时杂有带状或不定形的物质 (图 1、5)。

d. 多层膜包绕的颗粒群, 是罕见的一种特殊结构。颗粒直径 $250\text{--}370\text{\AA}$, 平均 $320\text{\AA}$ 。它成群聚积, 多达 70 个以上, 被多层同心性膜包绕并分隔成数团。此膜类似线粒体成层性变的结构。颗粒比较一致, 其大小仍在裸体颗粒的范围 (图 6)。

2. 囊泡型:

a. 对偶泡, 颇似两近乎三角形的泡状结构的两勾边相互粘着形成的对偶体。平行粘着的两勾边, 变得粗大、僵直而致密, 如同数学上的等号。它的直径 $830\text{--}1820\text{\AA}$, 平均 $1210\text{\AA}$ 。它单个分布, 或为数个的聚簇, 有时被单层膜性包裹包裹 (图 1)。

b. 泡状结构, 是圆形或不规则形的泡状物, 含电子密度不一的物质, 绕以强嗜碱性包裹。它的直径在 $300\text{--}1320\text{\AA}$ 范围, 平均 $600\text{\AA}$ 。大小不甚一致, 常见数个乃至 30 个的集群, 也有被膜性包裹包裹者 (图 1、7)。

c. 微泡及微泡小体: 微泡直径在 $280\text{--}370\text{\AA}$ 范围, 平均 $330\text{\AA}$ 。其壁较厚, 包裹不全。

内含物系低电子密度物质。此种微泡常聚簇被膜包裹而成微泡小体。小体常深入细胞深部，粘附于线粒体外膜，或被带状物将其固定于线粒体表面(图 8)。

3. 不定形及不明性质的物质。

上述结构往往交织并存。

(二) 心肌细胞膜系统病变：比较普遍，占本文病例的 85% (11 例)，其中急、亚型 9 例，癆型 2 例。

1. 间盘，于本病发生分解者极少，而且只见于细胞分解的晚期。但其反应性变化却发生得甚早、甚著，且为普遍。主要是间盘曲度加大，走行紊乱及其双膜间隙的局部性扩张。此种扩张或为囊状或为池状，既见于肌浆内区也见于纤维内区，但以前者为著。在肌浆内区，除 S 区外，联络及非联络区之双膜常有不同程度的张裂，以致双膜分离。扩张的间盘间隙中常含各类特殊结构，扩张程度又常与这些物质的数目成比例(图 1、3—5、7、9)。

2. 肌膜，主要是浆膜的变化。周期性煽状走行的浆膜，有时著明凸突、嗜碱性降低，常有小幅度弯曲，如同锯齿、微波或小突起。若弯曲加大，浆膜则形成巨大乳头或指状突起，以及密集的巨大囊泡，充满膨大了的肌膜间隙，使基底膜分离或分解。此种囊泡，大小不等，多含不定形物质。在扩大的肌膜间隙中，还见裸体颗粒、泡状结构、微泡小体，以及少量针状化学性沉淀物，并常被饮液泡所泡饮(图 10—13)。

3. 横管系统的小管往往扩张，基底膜常脱落、分解，形成均质性充填物。其浆膜有时分枝，形成大量不规则的突起。管腔内也有裸体颗粒、多粒小体及泡状结构等物质(图 12、14)。

4. 细胞间隙时有扩大，含许多游离囊泡、化学性沉淀物的团块、细胞分解产物，以及大量裸体颗粒(图 2)。

间盘、肌膜及横管的变化基本平行，并常与特殊结构相并存。

(三) 线粒体的变化：

1. 化学性沉淀物：占 13 例的 62% (8 例)，多为急、亚型，少见癆型。形态上为针状结晶的 2 例，为电子致密颗粒的 6 例。此种物质均系高电子致密物质，不具特有的微细结构。它主要位于线粒体，其次是纵管系统，很少见于间盘旁及肌膜间隙(图 15—17、19、20)。

针状结晶，一般是沿线粒体脊分布，并常被脊所包绕。脊的此种屏障反应，致使线粒体内形成 1 至数个境界分明的“球形小体”，如线粒体自身分裂或排异的图像。针状结晶有时呈树枝状、丝状及撮状聚簇，占据线粒体大部或全部，以致线粒体结构全被破坏，变成具有线粒轮廓的巨大针状结晶团块，并随着肌膜的破坏而游离于细胞间隙，或被吞噬细胞所吞噬(图 2、5、15、18)。

电子致密颗粒，为大小不一的矩形、圆形和不规则的物质，一般位于线粒体的基质，无脊的包裹反应。通常含 1 至 4 个，最多含 8 个(图 8、28)。

2. 变性坏死：

(1) 肿胀：线粒体体积增大，基质脱失。脊量不等，大多偏少。脊常弯曲或分离，或形成小的囊泡(脊囊性变)(图 11、14、16)。

(2) 脊杆状变性：脊透明的双膜间隙被高电子致密物质所充填，变成强嗜碱性的杆状体。它比通常的脊长而粗大，变得垂直或呈僵硬的弯曲。此种脊，有时彼此靠近，平行排列，甚至相互紧密粘着，形成粗大的脊束。融合的脊，少则两个，多则六个(图 21、28)。

(3) 外膜致密变：线粒体外膜的一段，其双膜间隙消失，彼此粘着，强嗜碱性变。此段膜曲度著明减小，变成僵直态(图 8、28)。

(4) 成层性变：线粒体内出现1至数个同心性成层排列的膜性结构。随着病变的发展，线粒体结构完全消失，变成巨大的成层的膜性结构(图22—24)。

(5) 嗜钺性变：线粒体含单个或多个球形、杆状或不定形的嗜钺小体。后者是由细小的电子致密颗粒凝集而成，常被脊膜所包绕。严重时，整个线粒体变成强嗜钺性球形小体，只残留线粒体的外膜(图23、24)。

(6) 空泡性变：肿胀的线粒体，基质脱失，并著明分解和消失，只残留胀大的外膜。最后外膜也分解消失，仅残留其所在的空间(图7、23、26)。

(7) 分解：线粒体急剧解体，形成许多碎片和不明性质的成分(急性崩解)。有时解体比较缓慢，首先是肿胀，基质嗜钺颗粒增大增多，然后微细结构成分分解，最后形成均质性物质(图15、16、25)。

3. 灶状增生：于肌原纤维间、核旁或肌膜下常见线粒体成群聚积，相互拥挤，以致变形。增生的线粒体，往往肿胀，大小不等，并有分散的或成群的小圆形线粒体。后者脊多而密集，体积较寻常的线粒体小两倍至十几倍。它们也可变性坏死，或含化学性沉淀物(图14、20、32)。

上述为三型克山病最常见的病变。

(四) 肌原纤维的变化：

1. 舒缩交织态：肌原纤维大都呈收缩态，但于若干区域部分肌小节却呈舒张态。

2. Z线变异：大量嗜钺性水泥状物质沿Z线长轴沉着，致使Z线的一段或全长变粗、变形、不规则化(图27)。此种物质有时于Z线旁侧，以垂直于Z线的方向，呈放射状沉着，如同Z线的水泥状物质呈煽状的外溢。

3. 分解：

(1) 脱焊分解：Z线的一段或全长，其嗜钺性水泥状物质减少乃至消失，I带呈淡色纤细的网状结构，有时含许多小囊泡。随着此种网状结构的分解，肌小节则游离，其肌丝排列紊乱、分解。

(2) 带状分解：以间盘为中心，从间盘网及其附近的肌丝开始分解，形成与间盘平行的带状分解区。此种分解有时向两细胞深部扩延，形成以间盘为中心的大片分解区。带状病变常见于间盘自身病变较重的区域(图1)。

肌原纤维分解时，首先失去周期性结构，之后肌丝分解，逐渐变成不定形或均质性物质。分解区的边界，有时锐利、突然，与周围常无连续的过渡。

(五) 核的变化：

1. 核形畸异：部分细胞核，形状极不规则，形成许多分枝或伪足状突起，呈包裹或吞噬的形像。有的核，表面极不规则，形成许多深锯齿状凹陷，使核呈分叶状(图23、24)。

2. 核膜异常：其双膜间隙有时出现局部性膨大，或含游离的小囊泡。核膜的外层的肌浆面，可见成排的囊泡附着。

3. 染质颗粒增多或凝集：染质颗粒均匀分布者较少，大都紧贴核膜凝集(周边凝集)或同时于核浆中呈条索状、片块状凝集。少数核，染质颗粒增多，均匀密布，从核膜孔溢出，沿核膜、邻近的肌浆及Z线蔓延。有时浓集染质颗粒的核，其两端染质颗粒丧失，形成空白区(图10、28、29)。

4. 核仁呈蜂窝状或海绵状结构，有的体积较大。

在各例样品中未见核分解现象。

(六) 肌浆网的纵管系统, 均呈不同程度的扩张。在分解区, 出现大量密集的滑面及粗面的囊泡和弯曲走行的小管。管壁上有结晶型化学性沉淀物, 腔内含不定形物质和小的囊泡(图 20)。

(七) 溶酶体: 有多泡小体、自体吞噬泡及颗粒型溶酶体三种, 但以后者最为多见。颗粒型溶酶体都有完整包膜, 含粗大或细小的颗粒, 有时杂以脂滴和小囊泡。膜破裂和内容物流出者是极少数。它位于核旁、肌原纤维之间以及分解区, 一般是单个分布, 有时 2—8 个聚集成群, 最多达 12 个(图 19)。

(八) 其他病变:

糖元和脂滴一般是普遍减少或消失。但于少数病例, 其病变的局部脂滴较多, 或有大量糖元颗粒沉着。

毛细血管内皮细胞变化不等。有的病变轻微, 似呈静止态。有的线粒体肿胀, 内质网扩张, 含较多脂滴, 形成较多的指状突起和饮液泡。管腔中的红血球的边缘, 出现大量低电子密度的病灶。管腔内未见任何阻塞现象(图 30)。

二、两区主要病变比较: 根据肌原纤维分解与否, 可将病变分成两区。以 11 例急、亚型克山病心肌非分解区, 与其中兼有分解区的 5 例做比较, 发现两区病变的主要异同点如下:

(一) 分解区(即坏死灶)类型及病变特点:

1. 单纯型分解区: 肌原纤维分解, 线粒体消失, 几无补偿性反应, 病变较简单(图 31)。
2. 线粒体型分解: 在肌原纤维分解的背景上, 线粒体呈错综复杂的变化: (1) 小圆形线粒体灶状增生, 并成为病区的主要成分; (2) 大中小型线粒体交织并存, 具有明显的多样性; (3) 偶见复杂的成层性变和多层膜包绕的颗粒群。各型线粒体大都呈不同的变性病态, 或含针状结晶及电子致密颗粒, 或有包裹性反应(图 2、5、6、15、19、22、32)。
3. 泡状型分解: 以纵管系统扩张和泡状变为主, 并有分散的巨大针状结晶团块和个别的自体吞噬泡(图 20)。
4. 颗粒型分解: 主要是线粒体等肌浆成分的崩解和消失, 并出现大量不明性质的颗粒。

(二) 非分解区病变特点:

1. 肌原纤维呈舒缩交织态, 或有脱焊。
2. 纵管系统扩张, 但无泡状变。
3. 线粒体病变:
 - (1) 以正常的镶嵌状排列为主, 间有灶状增生, 形态比较单一。
 - (2) 变性: 包括肿胀、空泡性变、脊杆状变性、外膜致密变, 可见微泡小体对线粒体的侵犯。
 - (3) 化学性沉淀物和小圆形线粒体很少或无。

(三) 两区共有的主要病变:

1. 特殊结构和细胞膜系统变化, 两区皆有, 差别在于分解区的变化, 不仅广泛、严重, 而且著明(图 1、3)。
2. 颗粒型溶酶体于两区仅有量上的差别。其于非分解区的检出率为 75%, 分解区的检出率为 11%。
3. 核于两区的变化基本一致, 主要是量上的差别, 其于非分解区的检出率为 24.2%, 而分解区则为 1.6%。
4. 生化指标, 如糖元颗粒、脂滴等一般是普遍减少。

三、急、亚、痼三型病变比较:

急、亚型,以及亚型各组之间,在心肌细胞微细结构变化上,并无显著差别。其与痼型的显著差别,是在均具特殊结构和细胞膜系统病变基础上,以肌原纤维和线粒体的急性变性、分解为特征;而痼型的病变,则以线粒体的慢性衰竭(成层性变、嗜铁性变)和Z线变异为主,并兼有线粒体的急性变性(肿胀、空泡性变)但化学物质沉着极少。

讨 论

一、特殊结构:其中以颗粒型最为多见,包括裸体颗粒、靶状颗粒、多粒小体,以及多层膜包裹的颗粒群等四种。这些颗粒,无论在大小、分布和形态上,均与心肌的特殊颗粒不同。特殊颗粒①的直径较大(3000—4000Å),形态单一,均有包裹,单个分布,不见被包裹包裹的集群。它们只见于心房肌细胞的肌浆柱、高尔基体、肌原纤维间和肌膜下的肌浆,而不见于心室肌和细胞膜系统。因此,此种被认为起源于高尔基体的特殊颗粒,与我们所见者并非同质物。

颗粒型特殊结构与酒精性心脏病心肌出现的病毒样颗粒②近似。后者的特点有三:(1)三型病毒样颗粒并存,包括靶型、多粒型(含2—3颗粒)和髓样膜包裹的病毒样颗粒群等;(2)颗粒直径为300Å,均有膜包绕;(3)位于病变区的肌膜下方和肌原纤维之间。故将其归之于如Polio和Coxsackie一类的较小的病毒。但是颗粒型特殊结构与此尚有不同:(1)四型颗粒并存,并以裸体颗粒为主;(2)多粒小体所含颗粒可多达50余个;(3)颗粒直径在220—750Å范围,平均440Å;(4)位于心肌细胞膜系统及其附近;(5)与囊泡型特殊结构往往交织并存。故与此种病毒样颗粒并非同系物。

各型特殊结构,与已知的正常心肌颗粒(如脂褐素、糖元及核蛋白体等)、特殊颗粒和梭形小体③不同,并于已知的各种心肌病中从未记述过。基于它对细胞膜系统具有特殊的亲和性,可能它是一种特殊的蛋白性物质。由于它往往位于细胞膜系统的双膜间隙,或越过膜侵入细胞的浅部,说明该物质的外源性。它们的多种形态和交织并存的特点,是否反映同一物质的不同发展阶段,或与其诱发产物相交织,还是多种物质的偶然并存,尚难肯定。对于这些物质的性质及其相互关系,以及在发病学上的意义值得进一步研究。

二、心肌细胞膜系统的变化:这是三型克山病比较普遍的病变。病变的主要特点是:(1)间盘扩张的同时,常有肌膜间隙和横管管腔的扩大,并有大量囊泡的聚积,反映了膜系统变化的一致性;(2)间盘局部性扩张,与特殊结构之间存在着明显的依赖关系:凡扩张区域,几乎都有特殊结构,而扩张程度又似与特殊结构数量成比例;(3)肌膜间隙及横管管腔也有特殊结构。这是与磷中毒、营养缺乏、Coxsackie病毒B₄、弃膜性心脏病④、缺氧⑤,以及电解质紊乱等诱发间盘的单纯张裂显然不同的一种特殊病变。实验证明⑥,能够诱发胞饮作用的均系带电荷的物质,如无机盐、病毒、蛋白质(酶类)、氨基酸以及某些激素等均属此类。本文的特殊结构,可能是一种特殊的蛋白性物质。故心肌细胞膜系统的变化,可能与此种物质的破坏与诱发胞饮作用相关。

细胞膜系统结构的破坏,尤其间盘广泛扩张所致电突触或联络(nexus)的损害,可中断细胞间电流的流通或动作电位的传播。这可解释克山病传导阻滞的部分原因。病人转痼,传

导阻滞往往不消,似乎说明受害的电突触的可复性较小。

三、线粒体的变化:可大致分为一般性变化、特殊变性及化学性沉淀物损害等三类。

(一) **一般性变化:**包括线粒体肿胀、空泡变性、成层性变、嗜碱性变及灶状增生等。前两种变化,既见于三型克山病心肌,也见于缺氧等多种心肌病,是最常见的一般性变化。

成层性变最多见于癆型,而嗜碱性变则只见于癆型,两者往往并存,为癆型克山病心肌病变的显著特征之一。成层性变是由脂蛋白膜所组成,见于蛋白质或胆脂素合成障碍的场合^⑦。嗜碱性变则于磷中毒、饥饿、慢性心力衰竭和濒死时的长期缺氧时^⑧最为多见。至于其在本病之成因,尚难肯定。但可以认为,这种病变的出现,是线粒体衰竭的形态学指征。

线粒体的灶状增生,最常见于病变区及其附近。因此它是一种补偿性反应,以适应心肌功能的需要。

(二) **特殊变性:**多见于急、亚型,少见于癆型。

1. 特殊结构对线粒体的损害:除微泡小体对线粒体外膜的侵犯外,还见多层膜包绕的颗粒群。在后者,从包绕颗粒的膜性结构看,与线粒体成层性变的形态一致,很可能是线粒体对特殊结构损害的一种反应。这可说明,特殊结构可以越过细胞膜系统,经过肌浆,选择性地损害线粒体。

2. 脊的严重杆状变性及外膜的致密变:脊的一般性的杆状变性,或称不典型脊,可见于酒精性心脏病、变性的骨骼肌,以及多形性成胶质母细胞瘤的线粒体。但是,脊的严重杆状变性、相互粘连形成粗大的脊束,并伴发线粒体外膜的致密变等情况,甚为罕见。此种变化可能是线粒体严重变性的指征。线粒体脊与外膜,是线粒体代谢的活性区,故此种变化可能意味着线粒体代谢的严重失调。

(三) **化学性沉淀物:**此种物质最多见于急、亚型病例(占54%),选择性地沉着于线粒体,其次是纵管系统,其它部位极少或无。在分布上,以分解区最多。沉着物可被脊所包裹,游离的沉着物也可被吞噬细胞所吞噬。因此,此种沉着物不是死后自溶产物,也非转移性钙化,而是本病常见的一种病变。

但是心肌化学性沉淀物,见于多种病理状态。传染^⑨、中毒^⑩、缺氧^⑪、酶及内分泌激素的作用^{⑫⑬},以及电解质紊乱等,均能引起心肌细胞线粒体出现此种沉淀物。沉淀物的形态可分成四型:(1)针状结晶^⑭;(2)矩形及不定形的电子致密颗粒^{⑮⑯};(3)空心环状及含核蕊的环状结构;(4)成层性板状等。一般认为是两价阳离子的沉淀物,故有两价颗粒之称。本文所见者与上述的前两型基本一致。其中针状结晶的排列具有脊的轮廓,乃磷酸钙于心肌线粒体沉着的一般特征^⑯。其次,该物质的电子密度较高,保存较好,这与镁的沉淀物反差较低、锰的磷酸盐沉淀物保存不佳以致难以辨认的情况不同。第三,沉淀物有使线粒体肿胀并破坏其结构的作用,而锶的沉淀物则有抑制线粒体肿胀及稳定其结构和生化活性的作用。故此种沉淀物从形态上看很可能是磷酸钙。

钙盐沉着于线粒体内ATP酶活性的部位^⑯,有破坏氧化磷酸化及高能磷酸化合物合成的作用,并引起线粒体结构与功能不可逆性损害。故线粒体内的钙盐沉着物可能是氧化磷酸化障碍和细胞不可逆性损害的形态学指征^{⑰⑱}。

钙盐沉着的机制尚未确立。根据本病细胞膜系统病变广泛,以及线粒体的广泛变性,推测此种沉着与线粒体功能障碍和膜系统的性质异常有关。沉淀物形态的差异与其沉着方式有关。若一次少量的沉着,常为颗粒状沉淀物;若一定量离子短时多次的沉着,则使沉淀物缓缓增大,则为结晶型。故本病时钙盐的沉着可能具有反复多次的特征。

四、病变性质及其可逆性:

除特殊结构、膜系统病变,以及泡状型和颗粒型分解外,线粒体的多种变化、单纯型和线粒体型分解灶,以及肌原纤维的带状和脱焊分解等,与心肌在体缺氧性病变具有一般相似性。根据此种变化既见于急型也见于亚型,而且与出血性休克引起的以带状病变为特征的心肌变化^⑩不同,因此不像是心源性休克的直接结果。在形态上它与长达24小时的心室纤颤导致周身缺氧死亡的心肌变化^⑪,以及慢性酒精性心脏病的病变^⑫相近似,而且又无形态证据说明缺氧性病变与心肌微循环系统障碍有关,这是否暗示此种变化是在心肌代谢障碍基础上产生的缺氧所致。

此种病变,往往伴有特殊结构,以及细胞膜系统的广泛变化。颗粒型及囊泡型特殊结构还可越过膜系统侵犯线粒体。故此种缺氧性病变的发生,可能是膜系统病变和特殊结构损害引起的代谢障碍的结果。

综观病变的全貌,可见克山病与所能查到的各类心肌病不同,它是具有独自特征的一种心肌病。其原因是否与特殊结构有关值得进一步研究。

在微细结构变化上,线粒体及细胞膜系统尤其是间盘变化最早最著,又是各种病变的焦点。因此它们的变化可能是收缩成分的功能与结构异常的基础。大量维生素丙对急型克山病颇有疗效,其治疗作用,大概是由于它对受害的线粒体及间盘起到供氧、解毒和激活酶类的作用实现的。这种设想支持克山病是以线粒体和细胞膜系统受害为主的心肌病的概念。

微细结构变化于心肌细胞内,可为单发性或多发性,从局部开始,逐渐扩延;核的病变较轻,与病灶的发生无直接关系;病变发生后,两区均有线粒体的补偿性灶状增生。故及时的适当治疗,病变是可复的。

五、对心肌微细结构变化的估价:

一般认为,标志心肌离体自溶(20—30°C)的主要变化有三:(1)肌小节的长度显著增长,失去收缩力;(2)核染质普遍呈块状或周边性凝集;(3)线粒体肿胀,基质密度降低。比较我们的各例样品,发现自溶变化轻微:肌原纤维大都呈收缩态或间有舒缩交织态;核染质均匀密布与块状和周边性凝集现象往往并存。唯线粒体肿胀及基质脱失现象比较普遍。但是此种变化的线粒体几乎都伴有一系列的其它病变,并与周围环境的改变相依存,说明线粒体的变化并非单纯自溶的结果。

本文材料均于冬季取自于冷藏的尸体。两小时至15小时以上的样品,尽管取样时间不同,但微细结构保存较好,主要病变基本一致。如果慎重判断线粒体的变化,并考虑到病变的一般性和特殊性及其相互关系,分析死亡15小时后取得的人体材料的微细结构变化,是完全可能的。此种材料能够满足电镜观察的一般要求。

(本文于1972年5月写成,10月油印成册,1973年2月修改铅印。两例样品由曾宪惠、谷伯起同志提供,全文由王孝铭、于维汗老师审阅指正,谨此致谢)

摘 要

急、亚、癆三型克山病心肌，均有特殊结构和细胞膜系统(包括间盘、肌膜及横管)的广泛病变。特殊结构有三型，其与已知的心肌颗粒(糖元、脂褐素及核蛋白体等)，以及心房肌特殊颗粒和心室肌的梭形小体不同，而与酒精性心脏病心肌出现的类似 Polio 和 Cocksackie 一类病毒的病毒样颗粒相近似。但与此种病毒样颗粒尚有若干明显的差别，故特殊结构恐非此种病毒样颗粒的同系物。它可能是一种特殊的蛋白性物质，对细胞膜系统及线粒体具有特别的亲和性。但它在克山病发病学上的意义仍有待于进一步研究。

除特殊结构、细胞膜系统病变，以及泡状型和颗粒型分解灶外，线粒体的多种变化、单纯型和线粒体型分解灶，以及肌原纤维的带状分解和脱焊分解等形态，与心肌在体缺血性病变具有一般相似性。它不同于出血性休克所致的心肌带状病变，而与酒精性心脏病和长时心室纤颤死亡的心肌变化相近似。故缺氧性变化，可能与特殊结构的破坏及细胞膜系统的广泛病变所致心肌细胞代谢障碍有关。

在微细结构变化上，线粒体及细胞膜系统的病变最早最著，且为各种病变的焦点。故它们的变化成为收缩成分的功能与结构异常的基础。大量维生素丙对急性克山病颇具疗效，其治疗作用大概是由于对受害的线粒体及间盘这两个重要功能单位起到供氧、解毒和激活酶类的作用实现的。这种设想支持克山病是以线粒体和细胞膜系统受害为主的心肌病的概念。

本文报导了 13 例急、亚、癆三型克山病心肌细胞微细结构变化，其中急性 3 例，亚急性 8 例，癆型 2 例。对于此种变化的意义做了初步讨论。

参 考 文 献

1. Jamieson, J. D. et al: Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell Biol.*, 23 (1): 151—172, 1964.
2. Hibbs R. G. et al: Virus-like particles in the heart of a patient with cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 69(3): 327—337, 1965.
3. Page, E.: The occurrence of inclusions within membrane-limited structures that run longitudinally in the cells of mammalian heart muscle. *J. Ultrastruct. Res.*, 17(1—2): 63—71, 1967.
4. Burch, G. E. et al: Morphologic and pathologic aspects of intercalated disc of the heart. *Am. Heart J.* 78(3): 358—368, 1969.
5. 实验生物学文摘, 1, 41—42, 1966.
6. 生物科学动态, 1, 26—30, 1963.
7. Hruban, Z. et al: Focal cytoplasmic degradation. *Am. J. Path.*, 42(6): 657—683, 1963.
8. Kish, B. et al: Electron microscopic changes in the human heart in cardiac failure. *Exp. Med. Surg.*, 17: 85—100, 1959.
9. Rabin, E. R. et al: Coxsackie virus B₃ myocarditis in mice. An electron microscopic, immunofluorescent and virus-assay study. *Am. J. Path.*, 44(5): 775—797, 1964.
10. Reynolds, E. S.: Liver parenchymal cell injury III. The nature of calcium-associated electron-opaque masses in rat liver mitochondria following poisoning with carbon tetrachloride. *J. Cell Biol.*, 25(3): 53—75, 1965.
11. Herdson, P. B. et al: A comparative study of the fine structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery. *Am. J. Path.*, 46: 367—386, 1965.
12. Ruffold, R. R.: The pathogenesis of necrosis I. Correlated light and electron microscopic observations of the myocardial necrosis induced by the intravenous injections of papain. *Am. J. Path.*, 45(5): 741—756, 1964.
13. Susin, M. et al: Fine structural changes in rat myocardium induced by thyroxine and by Mg⁺⁺ deficiency. *Arch. Path.*, 83(1): 86—98, 1967.
14. Legato, M. J. et al: Ultrastructural alterations produced in mammalian myocardium by variation in perfusate ionic composition. *J. Cell Biol.*, 37(1): 1—12, 1968.
15. Burch, G. E. et al: Diphtheritic myocarditis. A histochemical and electron microscopic study. *Am. J. Cardiology*, 21(2): 261—268, 1963.
16. Brierley, G. P. et al: Studies on ion transport IV. An electron microscope study of the accumulation of Ca⁺⁺ and inorganic phosphate by heart mitochondria. *Bio-*

chim. Biophys. Acta. 82: 183—186, 1964.

17. D'Agostino, A. N.: An electron microscopic study of cardiac necrosis produced by 9 a-fluorocortisol and sodium phosphate. Am. J. Path., 45(4): 633—644, 1964.

18. Shen, A. C. Ph D. et al: Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. Am. J. Path., 67 (3): 441—452, 1972.

19. Martine, A. M. et al: The ultrastructure of zonal lesions of the myocardium in hemorrhagic shock. Am. J. Path., 44 (1): 127—140, 1964.

20. Ghidoni, J. J. et al: Massive subendocardial damage accompanying prolonged ventricular fibrillation. Am. J. Path., 56 (1): 15—30, 1969.

21. Hibbs, R. G. et al: Alcoholic cardiomyopathy. An electron microscopic study. Am. Heart J., 69 (6): 766—779, 1965.

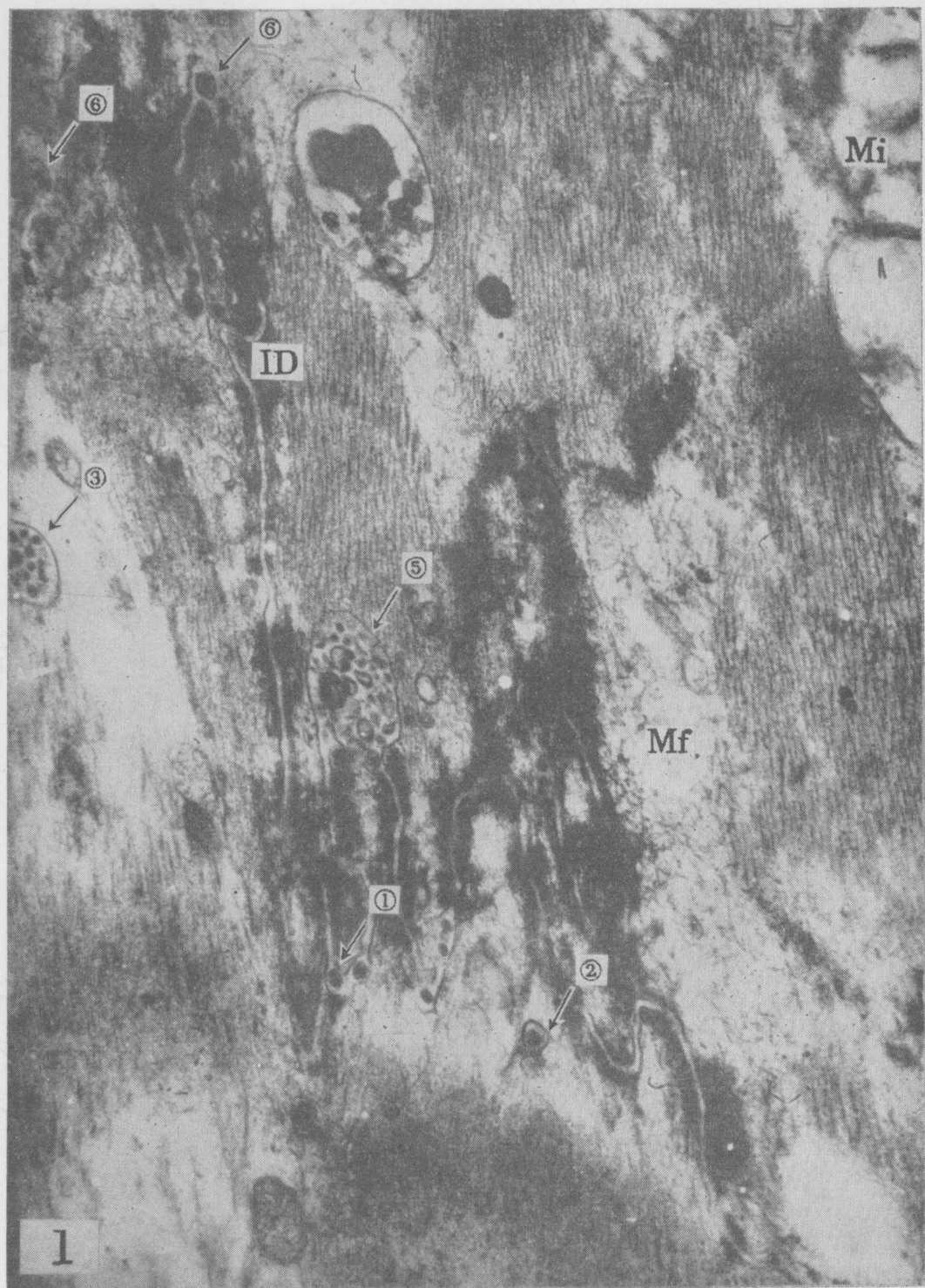


图 1: 70—5, 急型, 间盘(ID)呈局部性扩张, 含裸体颗粒①、对偶泡⑥及泡状结构⑤。间盘旁尚有对偶泡⑥、多粒小体③及靶状颗粒②。线粒体肿胀(Mi), 肌原纤维沿间盘呈带状分解(Mf)。45000 倍。



图 2: 70—5, 急型, 细胞间隙充满裸体颗粒 (箭头), 其中有含裸体颗粒、高电子致密物质以及大量微泡的囊泡。分解的肌原纤维 (Mf) 中有多粒小体③、脂滴 (L) 和变性的线粒体 (Mi)。后者中有成层性变和沿脊沉着的针状结晶。此种沉着物被脊包裹, 形成数个境界分明的“球形小体” (白箭头)。45000 倍。

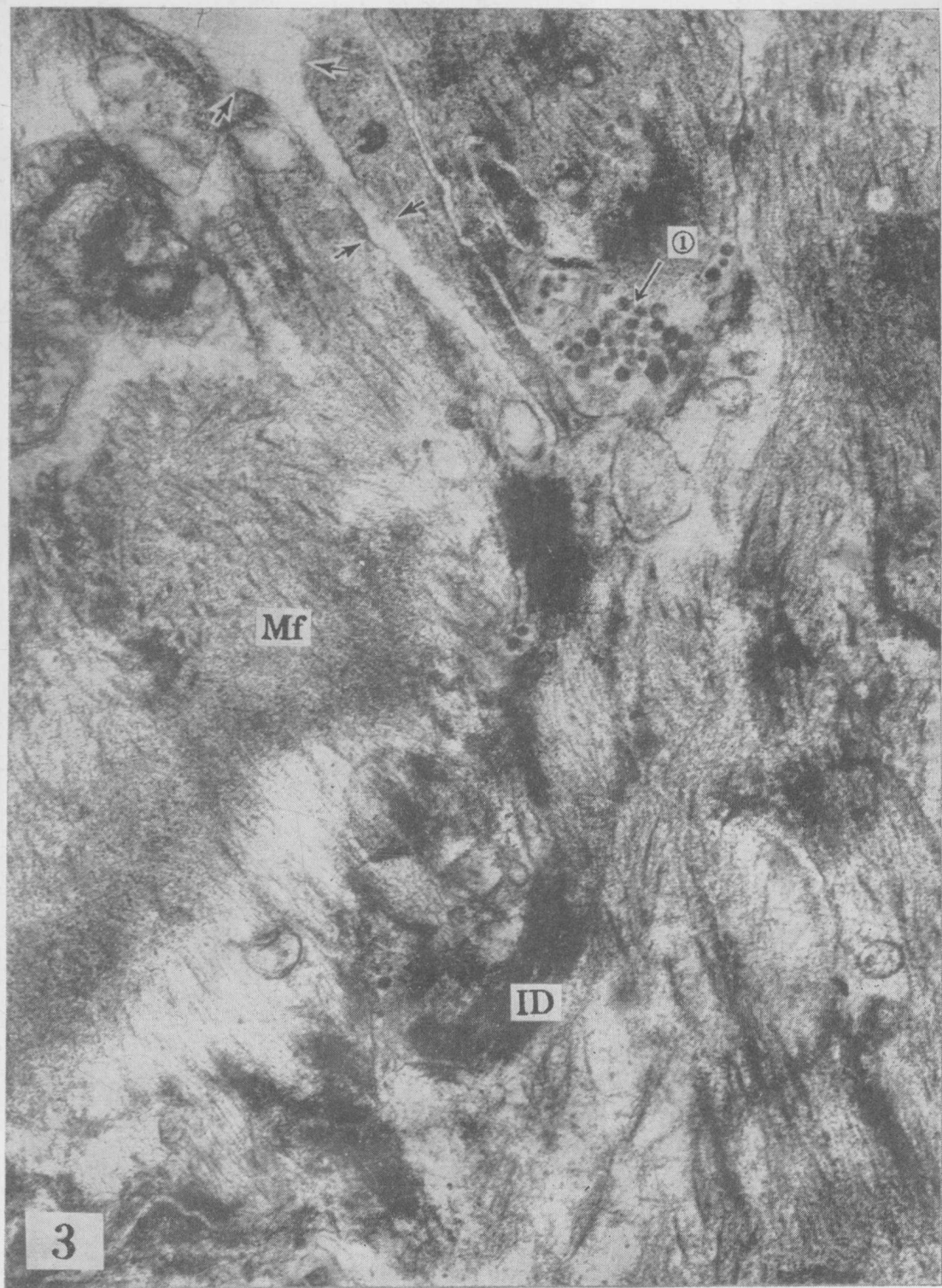


图 3: 70—5, 急型, 间盘的纤维内区, 其双膜间隙呈局部性扩张, 含成群的裸体颗粒①。颗粒大小不等, 有的中心部电子密度低, 似呈盘状结构。在肌浆内区, 间盘的联络及非联络区双膜分离, 呈囊状扩张(箭头), 唯 S 区结构保存。间盘两侧的肌原纤维(Mf)分解。58500 倍。

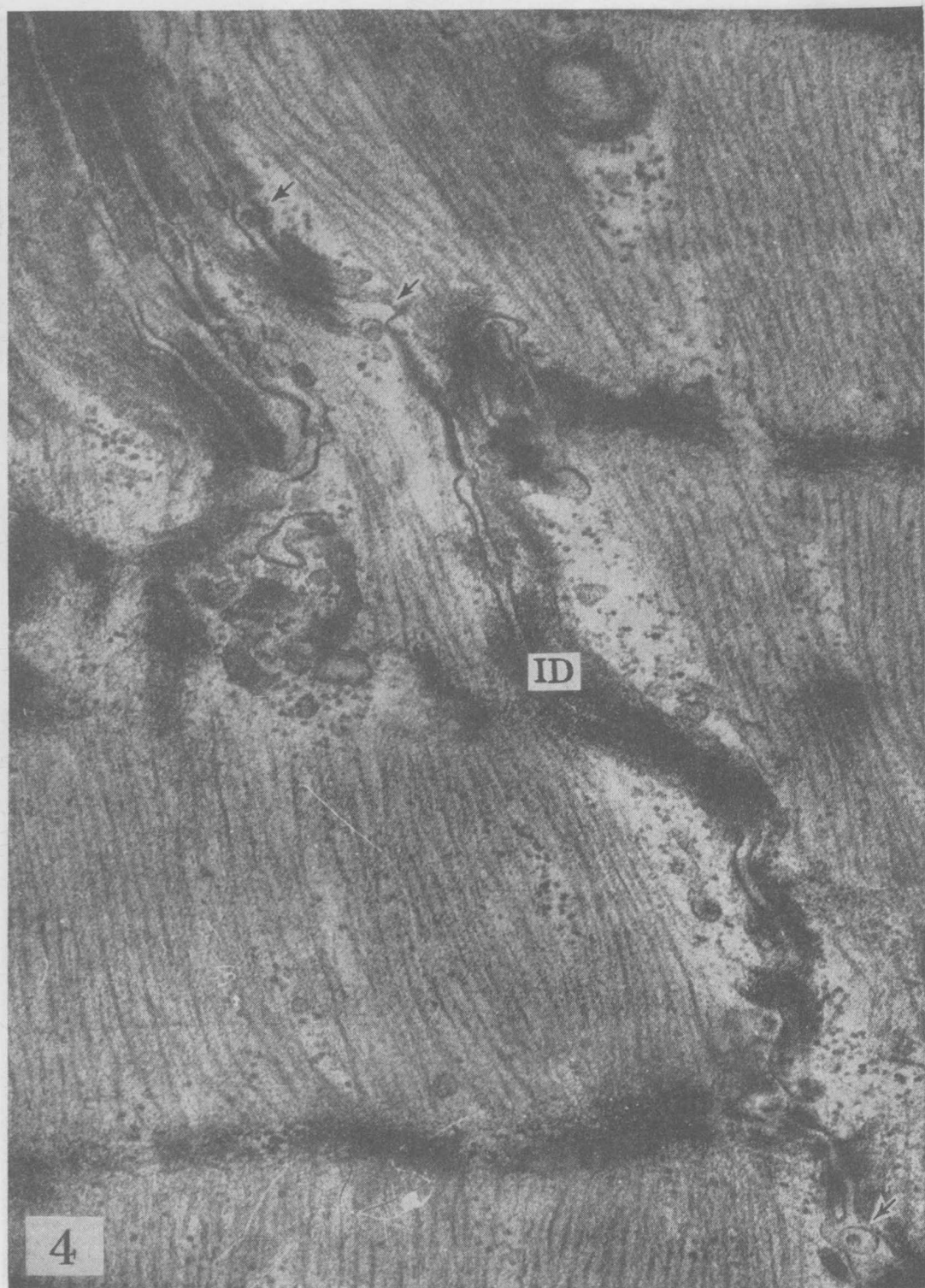


图 4: 70 繁 2, 瘕型, 间盘(ID)两区的双膜间隙均有局部扩张, 含裸体颗粒和靶状颗粒 (箭头)。间盘旁有许多小囊泡和糖元颗粒。36000 倍。

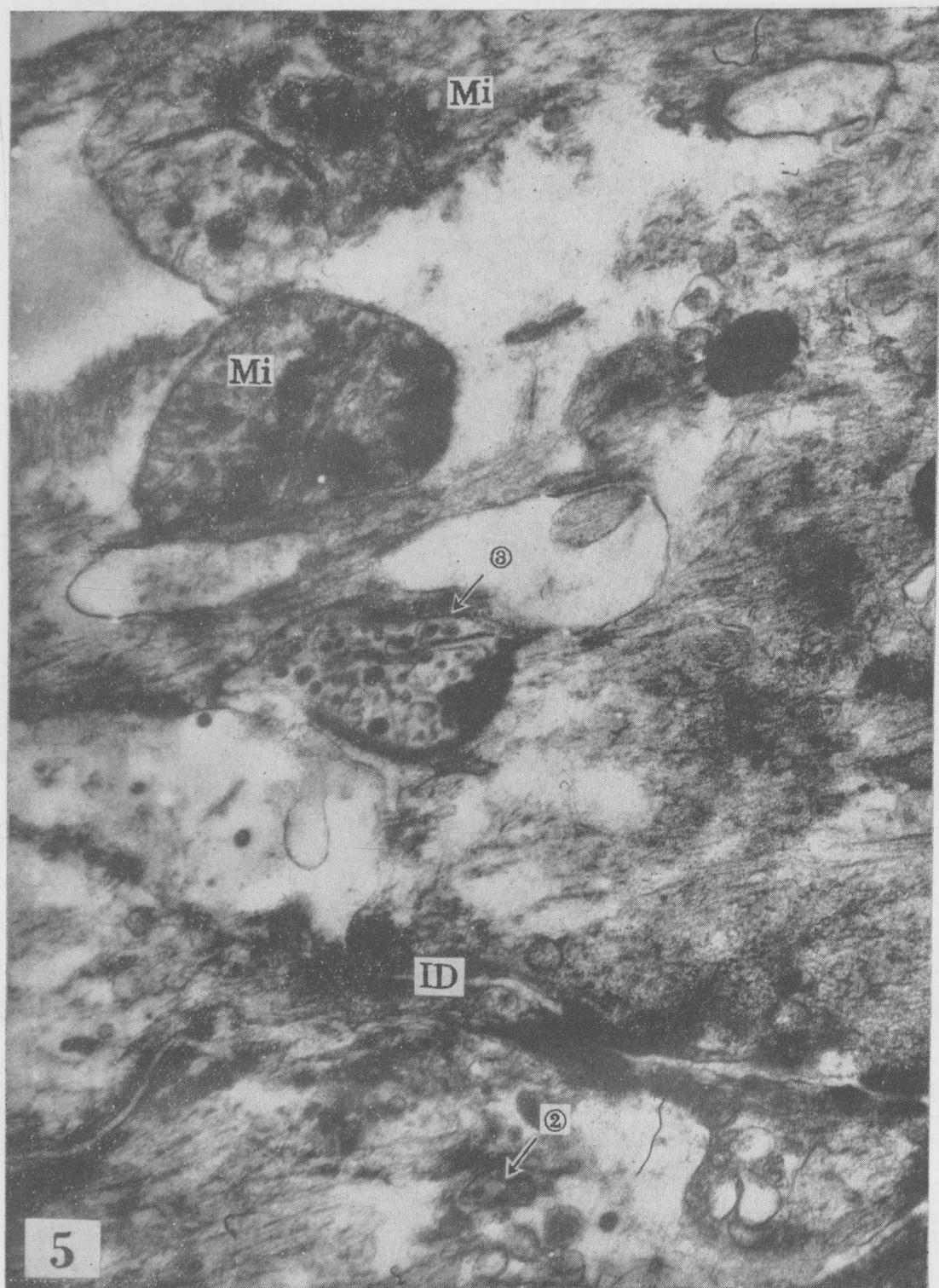


图 5: 70—5, 急型, 间盘(ID)呈池状扩张, 含分散的裸体颗粒。间盘及其扩张区的附近可见靶状颗粒②、囊泡及巨大多粒小体③。肌原纤维分解。线粒体(Mi)肿胀、脊杆状变性, 含大量针状及颗粒状电子致密物质。45000 倍。