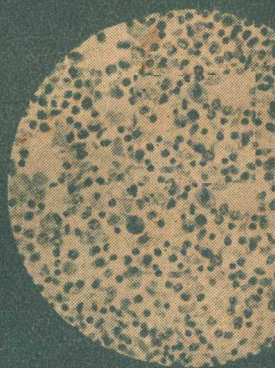


人体肺部病灶内的结核杆菌

〔法〕G. 卡奈蒂 著 陈广田 曾纪霖 译



人体肺部病灶內的結核杆菌

組織細菌学及其与肺結核治疗的关系

[法] G. 卡奈蒂 著

陈广田 曾紀霖 譯

章谷生 校

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书主要介绍人体肺部病灶内結核杆菌的組織細菌学及其与肺結核治疗的关系。全书分五章。第一章評述肺結核組織学。第二章說明在肺結核病灶組織切片內寻找結核杆菌的技术,以及各种肺結核病灶部位的結核杆菌計数。第三章說明病灶內結核杆菌发生論方面的实验資料。第四章根据組織細菌学研究結果討論肺結核病变的性质及各个病变期的免疫力。第五章阐述各种治疗方法的作用机制与发展前途。

本书可供細菌学和病理学工作者以及肺科医师参考。

THE TUBERCLE BACILLUS IN THE PULMONARY LESION OF MAN

*Histobacteriology and its Bearing on the
Therapy of Pulmonary Tuberculosis*

GEORGES CANETTI

Springer Publishing Co. Inc. 1955

人体肺部病灶內的結核杆菌

組織細菌学及其与肺結核治疗的关系

陈广田 曾紀霖 譯 章谷生 校

上海科学技术出版社出版 (上海瑞金二路 450 号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 850×1168 1/32 印张 6 18/32 版面字数 171,000

1963年 4 月第 1 版 1963年 4 月第 1 次印刷 印数 1—5,500

統一书号 14119·1086 定价(十二) 0.92 元

目 录

第一章 肺結核組織学評述	1
結核病灶	2
良性病变	5
劣性病变	7
空洞	9
病灶周围炎	10
继发性病变	12
按照发病机制的分类	13
形态学	15
結核病灶、病灶周围炎及继发性病变的多变性	17
結核病灶的差异	18
病灶周围炎的差异	19
继发性病变的差异	20
第二章 肺結核病变內的結核杆菌	21
組織切片內結核杆菌的检查技术	21
改良的 Masson 三重染色	21
Ziehl 染色法	22
結核杆菌計数	22
計数錯誤的原因	23
渗出前期病变內的結核杆菌	24
肺泡腔內渗出物及早期干酪样坏死部位的結核杆菌	26
纖維蛋白及巨噬細胞性肺泡炎	26
純纖維蛋白性肺泡炎	28
多形核白血細胞性肺泡炎	30
固态干酪样物质內的結核杆菌	34
結核結节內的結核杆菌	37
硬变与鈣化部位的結核杆菌	39

結核結节	123
干酪性病变	124
固态干酪性病变	125
干酪病变的液化	126
空洞	127
結核病变与免疫	130
巨噬細胞期的免疫学	131
結核結节形成期的免疫学	134
干酪样坏死期的免疫学	141
第五章 結核病变与結核病的治疗	147
休息与萎陷治疗的作用方式	148
休息	148
萎陷治疗	151
結核病的化学治疗	155
解剖学与組織学变化	156
新鮮渗出性肺泡炎	156
病灶周围炎	157
特异性細胞反应	157
干酪样坏死	162
空洞	164
治疗失敗或治疗后未彻底改变的空洞	165
治疗成功或空洞性疤痕	166
中間期: 充实性空洞, 淨化空洞, 大疱性空洞	167
細菌学变化	170
开放性空洞內的活菌	171
閉鎖性干酪病灶內的活菌	172
干酪性病灶內可见的結核杆菌經化学治疗后的生活力	177
用以証明干酪性病灶中結核杆菌残存生活力的实验	179
肯定与否定鏡检所看到的結核杆菌仍有残余生活力的 間接事实	180
化学治疗对于干酪性病灶內含有无生活力結核杆菌的现象 所起之作用	181
机制	183

抗菌药物作用机制的背景	183
化学药物弥散入結核病灶	183
化学药物穿透入細胞	185
化学药物的效力与結核杆菌生理状态的关系	187
化学药物的作用性质	187
化学治疗的机制	188
渗出性病变	188
固态干酪性病变	189
空洞与軟化的干酪性病变	191
細胞化生性病变	196
渗出前期病变	198
最后的探討	201

第一章 肺結核組織学評述

本书主要目的不在于詳細研究肺結核組織学，但是肺結核病变复杂多端，在叙述病变部位結核杆菌的情况以前，先綜述一下結核病变的发生及进程还是有所助益的。最近二十年来，我們对肺結核組織学的概念已經有了重大的变化，因此先綜述一下就更有必要了。

Huebmann 曾于 1928 年从事結核病变組織发生学的研究。大家都知道結核病变有三大类。第一类是炎性病变，其特征是血管扩张、水肿、纖維蛋白渗出，以及多形核白血細胞、单核白血細胞和淋巴細胞等浸潤。Aschoff 把这一类病变称为“渗出性”病变。第二类是細胞化生。来自血液的单核白血細胞及局部的間质細胞变成上皮样細胞，上皮样細胞又可能变成巨細胞。上皮样細胞往往組成圓形的結节，但并不經常如此。Aschoff 把这种細胞反应及其以后的硬变称为“增生性”病变。最后一类是干酪样病变，包括肿胀坏死及匀质化，有时可能軟化。

根据經典的观点，結核病变有时以渗出性，有时則以增生过程开始，继以干酪样坏死。Huebmann 則提出完全不同的见解，他认为最初的“組織損害”期持續時間不定，往往不易加以观察，以后发生的渗出性反应才是可以明确論証的第一期結核病变。第二期病变，干酪样坏死是渗出性反应成分及局部組織成分坏死所致。干酪样坏死以后继以增生性反应，亦即在于酪样物质周围形成結节及发生硬变。Huebmann 认为，每一結核病变都以渗出期开始，在发生干酪样坏死后才形成結节。当然，在疾病恶化时，結节本身可能发生于酪样坏死，但是这种继发性干酪样坏死既不經常发生，一般也不完全，在重要性上也不能与早期干酪样坏死相比。

这种組織发生論曾由法国学者 Delarue 在《粟粒結核》一书中加以深入探討,但是未曾得到所有病理学家的贊同。有人指出,这种組織发生論否定了初期可能发生的增生性反应,而且所謂恒定的初期渗出有时不易见到。这种反对的論点不是沒有根据的。例如某些皮肤損害从不呈现初期渗出。馬的結核病变始終都以上皮样細胞的肿瘤样增生为主,很少有甚或沒有渗出及干酪样坏死。各种器官的結構不同,因此各有其特殊的反应,各个物种的易感性不同,因此病变部位的細胞組合情形也不相同。

此外,实验証据提示,結核病变初期存在的大量結核杆菌与病变的渗出性状有极大关系。但是尽管如此, Huëbschmann 叙述的組織发生情形,在人肺病变部位最常见到,不論是在活动性或潜伏性病变部位,十次中有九次是这种情况。Huëbschmann 的巨大功績是他提出了一种切实有效的人类肺結核发病机制的观点。我們將主要采取这种观点,但是有时也不得不放弃这种观点。本书中討論的細節一般都是与 Lotulle, Aschoff, Huëbschmann, Pagel 及 Delarue 等經典著者一致的,而在某些方面則有所不同。本书著者根据七年来在 Ameuille 教授实验室内所作的 1500 例尸体解剖及大量組織切片检查的結果,并結合患者的临床观察及 X 綫检查的紀錄,提出自己的见解。

結核病灶

最早期或渗出前期的病变是肺泡毛細血管扩张及肺泡細胞中等度肿胀。血管扩张呈散在性,而且沒有紅血細胞或白血細胞渗出。这时,肺泡細胞还没有很明确的外形,但是已經很易辨认,而且若干細胞已见脫落。这个倏即消逝的病变期不易加以观察,仅因若干肺泡細胞內經常有結核杆菌,才确知其与結核有关。任何微生物、刺激性尘粒或机械性創伤都能造成同样的征象。这就是渗出前期(图 1)。

渗出期似乎紧接而来,肺泡內充滿着纖維蛋白絲、肿胀与脫落

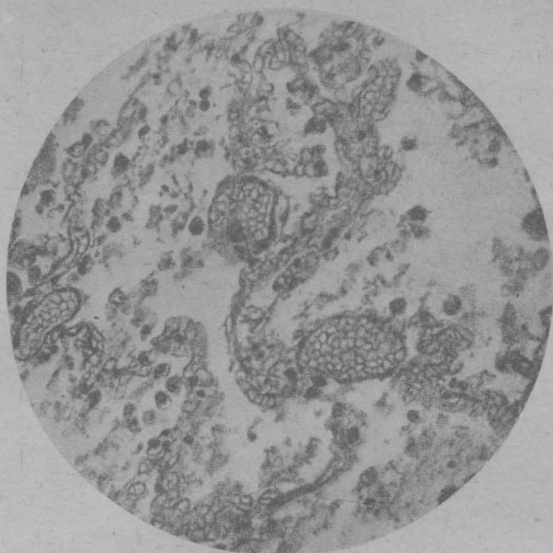


图1 渗出前期

血管显著扩张。少数肿胀的肺泡細胞已脱落，若干細胞内含一条或少数杆菌。

的肺泡細胞以及白血細胞。渗出物的具体組成是不同的。纖維蛋白往往脫离肺泡隔組成大束，盘繞成团，与肺坏疽或其他疾病中所见的細致纖維蛋白网适成对照。白血細胞及肺泡細胞一般比較罕见。时常仅见纖維蛋白，但是肺泡細胞居于优势的情形也不少见，可见渗出物的性质是有差异的。純白血細胞性渗出物却很少见。必須注意，这种征象沒有特殊診斷意义。必須找到結核杆菌才能診斷結核，有时发现呈部分坏死小病灶，也有診斷的意义，因为在結核性渗出病变內一般都有坏死的小病灶(图5, 6)。

干酪样坏死是人体内結核病变中最重要的变化之一。这是一种复杂的、目前尚不甚了解的理化现象。干酪样坏死形态的特征是浊肿及匀质化，而沒有任何細胞的浸潤。在坏死开始时，渗出物內的纖維蛋白失去纖維絲結構，肿胀成均匀的物质，充塞整个肺泡。肺泡細胞及白血細胞輪廓模糊，原生质破坏，細胞核先呈浓集，然

后消失。肺泡隔迅即坏死,肺泡隔內的毛細血管遭到破坏,而隔內对坏死有很大抵抗力的弹性纖維仍保持不变。肺泡壁的崩潰,使若干个肺泡內的坏死物质融合在一处,于是坏死小灶融合成較大的坏死灶。坏死灶的体积取决于初期損害的肺組織范围(若干个肺泡、一小叶,或整叶)。弹性纖維虽能保持足够的時間,甚至在陈旧的鈣化病变部位仍有弹性纖維痕迹,但它們常与肺泡壁同时完全消失。病变部位的血管及支气管随不同病例的病变发展速度呈现一定的初期反应后,終則都遭到同样的坏死。坏死物质这时已成为絕对均匀的致密固体。干酪样坏死終止,其后的变化将决定結核病变的結局(图 2)。



图 2 均匀的固态干酪样物质

肺組織結構已完全消失。若干細胞核还存在,杆菌很少(每 100 个視野內有 6 条)。放大 65 倍。

我們可以把干酪样坏死期看作一种“十字路口”。一方面病变可仍保持固体状态,累及周围,先形成結节,然后发生硬变。所有隱性感染及絕大多数活动性感染病变都是如此。另一方面,干酪样病变可能軟化,这时几乎必定有临床症状的发作。人类的潜伏性病变(至少是可能鉴定的潜伏性結核病变)都經歷或几乎都經歷干酪样坏死阶段,因此結核病变真正严重的现象,不是干酪样物质的形成,这与大多数人的認識相反,而干酪样坏死乃是絕大多数患者都能适应的普通现象。真正的危險乃在于干酪样物质的軟化,

其原因将在以后討論。因此，分別討論形成結节及发生硬变的良性病变与軟化的劣性病变，看来是适当的。

良 性 病 变

結节一般(但不是經常)很早就开始形成，而且与干酪样物质的体积成正比。全部干酪样物质中央都是坏死的，因此結节势必在周围形成，也就是說，势必在周围区出现上皮样細胞及巨細胞。

关于上皮样細胞的由来，以前时常有人加以討論，而且今后还将繼續有人加以討論。Metchnikoff 学派认为上皮样細胞来自血液，Baumgarten 认为来自局部的結合細胞。以后的研究工作者曾提出各种不同的論点支持其中一种說法。最近曾有Sabin, Doan 及 Forkner 从事活体染色研究，Lewis 从事組織培养研究，他們认为組織內的巨噬細胞及血液中的巨噬細胞(单核細胞)都可能衍生上皮样細胞。上皮样細胞体积大，細胞浆为嗜酸性，主要的是具有各种不同形状的細胞核(橢圓形、細长形、哑鈴形及棒形)，而且染色质比較少，因此很易辨认。一般組織切片內染色蒼白的細胞核或許是上皮样細胞最明显的特征。

巨細胞是上皮样細胞呈不典型分裂后生成的，有时由两个或更多的上皮样細胞融合而成。可能看到上皮样細胞形成巨細胞的所有中間阶段，由仅有几个細胞核的幼期巨細胞以至含 20, 30 甚或更多細胞核的巨細胞。按 Sabin, Doan 及 Forkner 的意见，这二种不同的巨細胞都是有的，是在不同菌体成分作用下生成的。Wurm 认为巨細胞也可能源于毛細血管芽，及內膜或外膜毛細血管細胞。这种源于血管的迹象有时可以看到，但仅能解释一小部分巨細胞，絕大多数巨細胞是由上皮样細胞衍生的。

上皮样細胞及巨細胞沒有固定的組合。有时可以看到很圓的結节中央存有巨細胞。这种情形在結核性淋巴結內很明确，在肺內却不常见。肺內的細胞寻常都在干酪样物质周围組成同心形带或不規則团，巨細胞最靠近坏死区。

硬变可能与細胞反应同时发生或稍迟于細胞反应。硬变主要发生在周围区及中央区。周围区硬变比較显著，經典著作中描写的都是这个部位的硬变。周围区硬变的起点不同。时常可以在病变边缘见到真正的非特异肉芽組織，內有毛細血管及成纖維細胞。这种組織有硬变潜能是显而易见的。硬变有时似乎按照 Nageotte 描述的机制发生，也就是說，未发生干酪样坏死的纖維蛋白性渗出物的最外层发生胶元性变。最后一种形式是上皮样細胞区中間先出现早期嗜銀网状結構，继而有胶元纖維出现，逐漸加厚，同时不见有成纖維細胞。上皮样細胞似乎确有硬变潜能，这些細胞在经历了很大的变化后仍有硬变潜能，这是令人感到惊奇的，另一說法是推断有硬变潜能的不是成熟的上皮样細胞，而是这些細胞的母細胞，即单核細胞。这种学說还没有証明。

中央区硬变虽然很少有人提及，却是常见的。硬变往往在中央坏死区内若干部位同时开始，甚至在胶元纖維明确出现以前，染色特征已有变化。在用 Masson 三重染剂染色时，切片由深紅色轉呈紫色，最后呈明显的蓝色，这是采用这种方法时的胶元染色。硬变机制不易确定。这种胶元的母质是未发生干酪样坏死的纖維蛋白；还是同样未发生干酪样坏死的肺泡壁前胶元；抑或干酪样物质本身在适当的酶作用下具有惊人的胶元性变特性？这个问题还不能解答。

这两种硬变按着不同形式进行，最后可能結成各种形式的瘢痕。有二种常见的形式：一种是周围区瘢痕特別明显，构成坚固的外环，中央遗留坏死区；另一种是周围区及中央区瘢痕会合，把病变分成不规则的小片。病变完全由胶元組織取代也不罕见，小的病变最常出现这种情形。結节經常在硬变早期消失。上皮样細胞迅速消失。巨細胞繼續存在很長時間，往往变成玻璃样物质。在这些病变中时常可见到玻璃样变。硬变达到这个阶段，似乎可以說是发展到終点了，但是根据 X 綫照片上瘢痕阴影的消退，可以推断胶元完全吸收消失不是不可能的，甚至也不罕见。呼吸运动很可能牵伸着瘢痕組織，使瘢痕組織按着呼吸扩张的施力方向成型，逐漸

与肺脏結構合为一体，因此能促进胶元的吸收消失。这些特别的病变发展到最后，留下的是几条厚实和坚硬的纖維束。

鈣化及骨化是在病灶硬变不全下中央仍有坏死区时发生的。这些变化几乎經常見于初次，原发隱性結核感染在继发性隱性感染也常见，而罕见于活动性病变。本书著者不相信文献中根据X綫检查提示局部的活动性病变发生骨化的病例报告。放射学家往往把比較浓厚的阴影报告为鈣化，但是活动性結核遗迹完全鈣化是罕见的。可能看到鈣盐主要是磷酸鈣分散沉积，使干酪样物质具有生面团样或白堊样的质地。这与感染淋巴結的硬石头般硬度完全不同的。許多被誤认为完全鈣化的X綫阴影可能是致密的硬变区及小量鈣沉积区。病变遗迹的阴暗度在病灶周围炎症完全吸收消失后增加。但是有一种例外必須注意，儿童患者的病变以很完全鈣化的形式愈合。这不仅因为時間比較长，也因为儿童期結核比較快。Rich 曾指出，儿童血浆中磷酸盐比較多也可能有促进鈣化的作用。

劣性病变

劣性病变是指干酪样物质的軟化。肺脏犹如充滿空气的海綿，其中任何积液都有向外排出的理想条件，只要与一枝开放的气管保持沟通，便能达到目的。液化物质的排空似乎有益，不幸的是可能給健康肺区带来极端危险的感染，而且排出后形成空洞，姑且不問空洞內細菌的为害如何，空洞本身就是肺內最难治疗的病变。因此，軟化是严重的，我們很易联想到 Galen，他是把肺結核看作肺潰瘍的。

干酪样物质的軟化仍是一个謎。可以描写軟化的形态，而不易确定軟化的原因。任何大小的病变都可能軟化。病变愈大，发生軟化的可能也愈大。例如干酪样肺炎只要時間允許，都不免軟化。干酪样物质往往在早期便开始軟化，曾有人指出，在軟化的干酪样物质內仍可能有纖維蛋白(Pagel)。这就使人要問，是否有一

种未知因素使某一病变在开始时，也就是說在还不能与其他将呈“正常”进程的病变区别时，便已具有液化的必然趋势。另一方面，也常可以看到X綫照片上长期存在的病变发生软化，这就証明陈旧的干酪样病变也有潜在危险。

形态学上有二种软化形式。第一种软化是大量新細胞，一般都是多形核白血細胞滲入。这些細胞可能留在病变边缘已软化及保持固体状态的干酪样物质交界处，也可能穿入病变内，使干酪样物质变成真正的脓；在这二种情况下都不免要企图把软化归因于多形核白血細胞的蛋白溶解酶。第二种同样常见的软化形式却不能发现有任何細胞滲入的迹象。在分裂成大片的坏死物质内，显微镜下不能看到有任何新的細胞自外滲入。适与一般信念相反，干酪样物质仿佛含有大量水分。Pagel 曾指出，这种干酪样物质内突然出现水分的现象与胶体的相变类似。然而，这种现象也可能是从周围炎区慢慢吸收血浆所致。按肺的情况來說，这二种假說似乎都是可取的；按沒有周围炎区而发生软化的淋巴結等其他器官情况來說，第二种假說似乎就不很可能成立。

因此在某些病例中，软化的原动力似乎来自于干酪样物质本身，如果不是一种复杂的物理化学状态变化所致，便是由周围炎区吸入血浆所致。根据同样的論点，第一种软化部位的多形核白血細胞似乎可能不是软化的决定因素，而仅是一种并发症，是已软化的坏死物质化脓。很明显，软化是有重大意义的，迫切需要繼續从事許多研究。这个問題将在以后的章节中进一步討論。

以后的病变程序是简单的。在某些病例中，液化进行得不彻底，液化物质不能排出。坏死物质团因体积过大，或不能通入附近的支气管，或通入后立即把支气管堵塞。液化后可能发生凝固。这种现象在某些病例中是可逆的，不致形成空間。能排空的病例很可能比較常见。液化物质通入一枝或数枝所謂引流的支气管，这是首先从事这种研究工作的 Ameuille 創用的名詞。結果是形成空洞，开始时是不整齐的，但是在进一步引流以后，并且在胸腔的机械作用下，不久便变得比較整齐了。

空 洞

空洞周围仍包有一层未軟化的干酪样物质。这层未軟化物质将决定空洞壁的结构，因此引起的反应有重大意义。固态的干酪样物质周围常呈上皮样細胞及巨細胞反应，但是軟化的干酪样物质周围不是如此。可能见到的是普通的炎性組織，內有許多毛細血管，各种白血細胞，以及成纖維細胞。然而胶元纖維迅速出現，不断加厚，不久后便合成环，形成了完整的空洞壁。空洞壁在胶元纖維向周围沉积时不断加厚。这时，空洞壁已有明确的结构。可能看到一层薄的干酪样物质內环，这是活动性病变区，也可能看到一层厚的有时已呈玻璃样变的胶元外环。这两层之間可能沒有任何其他结构，但是往往可能有炎症遺迹。在这种炎症遺迹中，有时可能在干酪样物质的直接下方看到許多很显著的毛細血管或大片血泊，这可能是空洞出血所致。弥漫纖維性硬变外围是已萎陷的肺泡。空洞的结构便是这样，一般說来，结构变化都是緩慢的。

要作完整的探討，现在便應該考虑空洞的扩大及愈合問題。但是本章目的仅在概述空洞的組織学类型，以便进一步研究空洞內的結核杆菌。空洞的扩大問題将在組織細菌学一节中加以进一步闡述。空洞的愈合問題，将在治疗章中加以詳細討論。

無論发生在何处，波及組織多少，严重程度如何，結核病变都引起兩組演变：一組是病灶周围炎(Schmincke)，另一組是继发性病变(Bezançon 与 Delarue)。

病灶周围炎是圍繞特异病灶发生的非特异炎症。这种非特异炎症的組成成分不同，損及組織的体积也不同，但是对临床观察及X綫检查有更大意义，是病灶具有活动性的最可靠証据。

这里所指狹义的继发性病变完全是病灶部位演生的，是病灶造成机械性阻塞的后果，或許同时也是反射作用的结果。因此，病原不同而生理状态相仿的病灶便可能导致类似的继发性病变。继发性病变可能很簡單，也可能很复杂，視病灶引起功能障碍的多少

而定,因此可以說是病灶的一种自然反响(*répercussion*)。

任何部位的結核都有病灶周围炎及继发性病变,但都不如肺內病变的严重。肺組織結構疏松,血管很多,因此很易发炎。肺內的继发性病变有重大意义,因为任何肺部病灶势必損及通气道网、动脉网、靜脉网及淋巴管网等結構,引起巨大的远距离反响。此外,反射性刺激也可能参与导致继发性病变。病灶周围炎与机械因素所致的继发性病变不是經常容易区别的,然而,必須加以区别。病灶周围炎从属于結核感染,而继发性病变却从属于发生感染的器官,因此必須分別加以探討。

病灶周围炎

病灶周围炎有三种主要形式: 水肿、出血、以及細胞化生。这些炎症的形态学非常簡單,在水肿部位,除肺泡毛細血管中等度扩张外,还可以在肺泡內看到均匀的嗜酸性、嗜碱性或混合性浆液。出血性炎症处肺泡內有血液,沒有水肿液。肺泡壁破裂时可能形成大片血泊。不是向外漏出血浆,而是向外渗出全血,因此可以认为毛細血管壁遭到了很大的破坏,这似乎也是血液大量射出的原因。

富含細胞成分的炎症一般常不被看作病灶周围炎,它們却是这种病变的基本成分。多年以前, Buhl 使用脫屑性肺炎这个名詞描写这种炎症。肺泡內充滿着均匀的气球样大型細胞。这些細胞呈卵圓形或圓形,內有細致的泡沫状胞浆,以及細小的深染色細胞核。这些成分是肺泡細胞演生的。炎症部位不见白血細胞、纖維蛋白、或水肿液。炎症形态是恒定的。这种脫屑性肺炎不仅见于結核,也见于其他許多种肺部感染,是肺泡細胞的一种普通反应。根据发生的部位,与已发生病变的关系,以及炎症部位不含結核杆菌的事实,都可以确定是真正的病灶周围炎。这三种病灶周围炎往往同时发生在同一病例中,但是相距比較远,因为各病灶周围炎区的結構是一致的(图 18, 19, 20)。