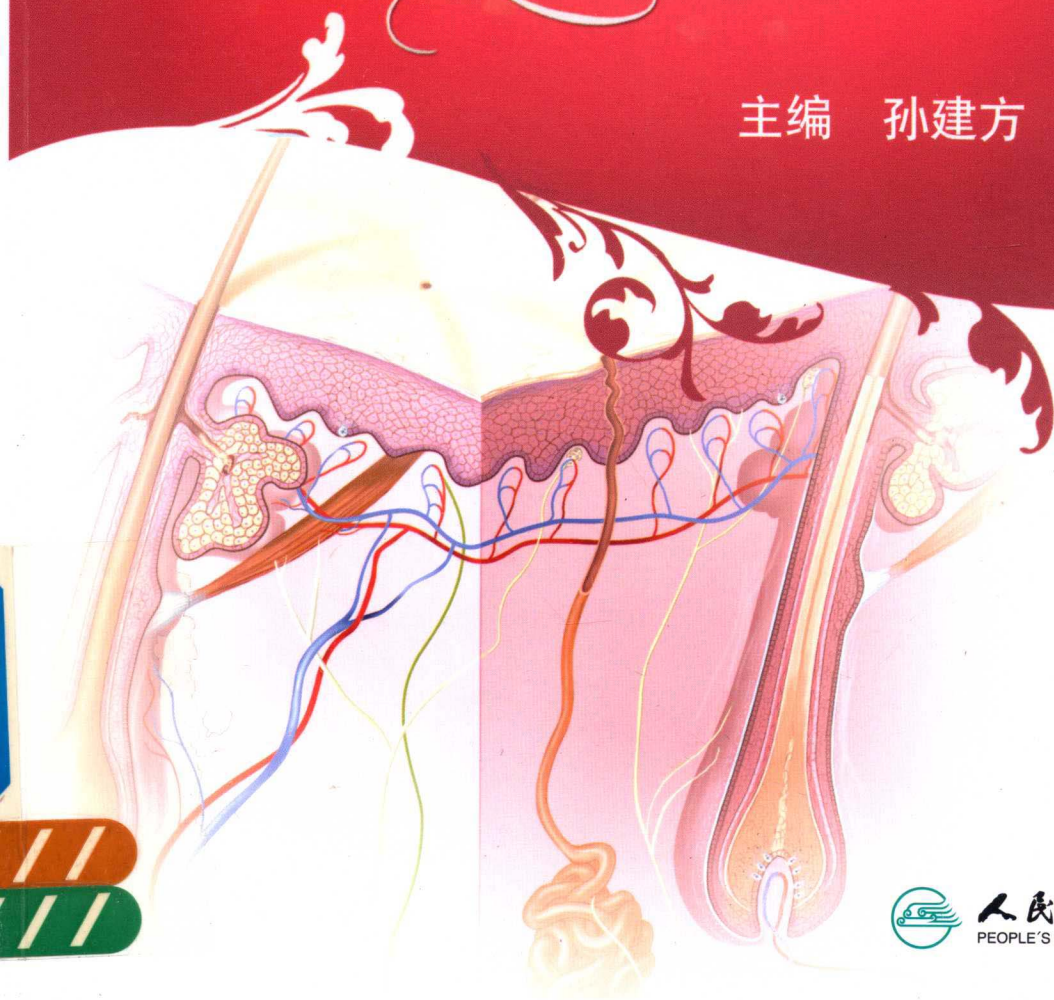


中国医师协会皮肤美容专业医师培训教材

皮肤组织病理学

Dermatopathology

主编 孙建方 高天文



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

皮肤组织病理学

Dermatopathology

主 编 孙建方 高天文

副主编 涂 平 刘跃华 陈明华 陈 浩

编写教材人员名单 (以姓氏笔画为序)

- | | | | |
|-----|--------------------|-----|--------------------|
| 马东来 | 北京协和医院皮肤科 | 陈明华 | 复旦大学附属华山医院皮肤科 |
| 王 琳 | 四川大学华西医院皮肤科 | 陈柳青 | 武汉市第一人民医院皮肤科 |
| 王 雷 | 第四军医大学西京医院皮肤科 | 陈喜雪 | 北京大学第一医院皮肤科 |
| 王宏伟 | 上海市皮肤病性病医院皮肤科 | 罗 燕 | 复旦大学附属华山医院皮肤科 |
| 刘跃华 | 北京协和医院皮肤科 | 姜祎群 | 中国医学科学院皮肤病研究所皮肤病理科 |
| 孙建方 | 中国医学科学院皮肤病研究所皮肤病理科 | 耿松梅 | 西安交通大学附属第二医院皮肤科 |
| 杨希川 | 第三军医大学西南医院皮肤科 | 晋红中 | 北京协和医院皮肤科 |
| 杨蓉娅 | 北京军区总医院皮肤科 | 徐秀莲 | 中国医学科学院皮肤病研究所皮肤病理科 |
| 何 威 | 第三军医大学新桥医院皮肤科 | 高天文 | 第四军医大学西京医院皮肤科 |
| 宋宁静 | 上海市皮肤病性病医院皮肤科 | 涂 平 | 北京大学第一医院皮肤科 |
| 宋琳毅 | 苏州大学附属第一医院皮肤科 | 黄 琼 | 复旦大学附属华山医院皮肤科 |
| 陈 佳 | 上海市皮肤病性病医院皮肤科 | 渠 涛 | 北京协和医院皮肤科 |
| 陈 浩 | 中国医学科学院皮肤病研究所皮肤病理科 | 曾学思 | 中国医学科学院皮肤病研究所皮肤病理科 |
| 陈连军 | 复旦大学附属华山医院皮肤科 | | |

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

皮肤组织病理学 / 孙建方等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013.3

ISBN 978-7-117-16800-7

I. ①皮… II. ①孙… III. ①皮肤病—病理学—培训—教材 IV. ①R751.02

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 004668 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

皮肤组织病理学

主 编: 孙建方 高天文

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 21

字 数: 511 千字

版 次: 2013 年 3 月第 1 版 2013 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16800-7/R·16801

定 价: 178.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

皮肤组织病理学是皮肤科临床医师应具备的基本知识,对于皮肤科临床医师来讲,学习皮肤组织病理学有以下几个方面的意义。

1. 明确疾病的诊断和鉴别诊断,在数以千计皮肤病中,有些皮肤病临床有特点,有些病理有特点,有的临床病理均有特点,也有的临床病理均没有特点,因此对待这四类情况,就需要临床和病理两种能力,如有临床特点的主要由临床作出诊断,有病理特点的可以从病理角度诊断,但临床上很多皮肤病其临床及病理的特点均不明显,需要将临床及病理结果密切结合,认真分析,才能做出正确诊断,因此,学习皮肤病理学可以使你具有从病理角度判断疾病的能力,获得一种认识疾病的方法,这种能力和方法加上你原有的皮肤病临床知识,可以在临床上应对多种情况,容易作出正确的诊断,这是学习皮肤病理学最重要的作用。

2. 了解疾病的病因和发病机制,对于某些感染性皮肤病、变应性血管炎、大疱性皮肤病及代谢性疾病等,如能在皮肤切片中见到病原体,发现免疫球蛋白沉积,识别异常代谢物,均能提示可能的病因及发病机制。例如病变内发现真菌菌丝或孢子,可以诊断为皮肤真菌感染;发现血管壁有免疫球蛋白沉积或补体沉积,要考虑为变应性血管炎;发现表皮细胞间或表皮下出现免疫球蛋白或补体沉积,要诊断自身免疫性大疱病;组织内出现异常物质沉积,要考虑为代谢性皮肤病,因此,学习皮肤病理学可以探讨可能的病因学及发病机制。

3. 了解疾病的发展及转归,通过皮肤组织学连续动态的观察,可以了解良性色素性皮肤病肿瘤是否出现恶变,日光性角化发生侵袭,经治疗原有皮肤病是否好转等。因此有助于临床对某些皮肤病的转归进行判断。

为了学好皮肤组织病理学,一是要树立辩证唯物主义的观点,要用动态、全面联系的观点来观察分析每张切片,因为皮肤组织病理学可以说是典型的“以点带面”的学科,它首先是选择一处皮损进行活检,再将这一组织切成大致 $4\mu\text{m}$ 厚薄的切片,让你看完这 $4\mu\text{m}$ 厚的切片,做出判断。如果临床的取材不具代表性(例如疾病的早期、晚期或疾病的非特异性皮损)或病理切片未见到的病理改变(如仅取病变周围组织或切片质量差),这时你做出的病理诊断很可能不正确,也可能是个误诊。因此一定要树立辩证的思想,全面、客观、动态的看待皮肤组织病理变化,才能得出更接近疾病“本质”的诊断。

很多皮肤病的组织学改变特异性不高或基本没有特异性,这时一定要将病理改变与临床表现密切的结合,因此,要求皮肤病理学者同时也具备一定的皮肤科临床知识,临床皮肤科医师具备相应的皮肤病理学知识,两者相互印证,相互补充,才有可能作出正确的诊断。有时仅有临床和病理结果仍不够,还需要加上相关的实验室检查结果,进行综合性的判断,才能得出“正确”的诊断。

虽然皮肤组织病理学是皮肤科临床医师应具备的基本知识,但在国内,皮肤病理学的普及范围不够,很多皮肤科临床医师没有系统学习过皮肤病理学,影响了皮肤病临床的整体水平,对此,中国医师协会皮肤病分会组织了皮肤病理亚专业的专家撰写了这本皮肤病理培训教材,主要用于皮肤病理培训基地的教学培训,同时本教材也适用于皮肤科临床医师、研究生以及普通病理科医师的培训学习。

目前皮肤病理的教科书大致可以分为三类:

1. 传统的皮肤病理书 通常按传统皮肤病进行分类,采用纵向的叙述疾病的方式进行介绍,例如 Lever 皮肤病理学,其优点是这种皮肤病理的叙述方法与皮肤病临床教科书相匹配,易于理解。

2. 根据皮肤病理的组织学特点进行分类介绍 是一种相关病理表现的横向叙述的方法,例如 Akerman 的炎性皮肤病的组织学诊断模式,这种方法的优点在于让学习者对某一病理特点有全面的了解,启发学习者的主动思维意识。

3. 将传统的纵向叙述方法与现代的横向思维方法有机的结合 例如 Mckee 皮肤病理学与临床的关联,既让读者了解传统的优点,也学习横向思维的方法。

因此,为了更好地学习皮肤病理学,需要了解三种书的基本构架,每本书的编写均有自身的优点,学习者根据自己的兴趣,选一本代表性的书来读。

本书分四篇,第一篇为总论及基本原则,主要介绍皮肤的发生及结构、皮肤病理取材及常用诊断技术、皮肤病理学常用术语,第二篇分十二章介绍炎症性皮肤病,第三篇介绍感染性疾病,第四篇介绍皮肤肿瘤和囊肿。对于炎症疾病部分,主要参照 Akerman 教授炎性皮肤病的组织学诊断模式来进行介绍,同种疾病,不同的模式将在不同的章节来进行阐述;对于皮肤肿瘤部分,则是按照肿瘤的不同组织发生来介绍的。

本书主要由中国医师协会皮肤病理亚专业组织国内 5 个培训基地的专家和相关人员完成的,感谢各位编委为此所作出的贡献,感谢陈浩博士在本书编写实施过程中所做的大量具体繁杂的工作。书中内容难免存在争议与错漏,敬请各位读者提出,便于今后进一步改正、提高。

孙建方

2012 年 8 月

第一篇 总论及基本原则

第一章 皮肤的发生和结构	3
一、皮肤胚胎学	3
(一) 表皮的发生	3
(二) 皮肤附属器的发生	3
(三) 表皮内其他细胞的发生	4
(四) 真皮和皮下组织的发生	4
(五) 皮肤纹理的形成	5
二、皮肤组织学	5
(一) 表皮	5
(二) 细胞间连接	6
(三) 表皮内其他细胞	6
(四) 基底膜带	7
(五) 真皮和皮下组织	7
(六) 皮肤附属器	8
(七) 皮肤的神经、血管、淋巴管和肌肉	9
(八) 皮肤组织结构的异质性特点	10
第二章 皮肤病理取材及常用诊断技术	11
一、皮肤病理取材	11
(一) 组织活检	11
(二) 活检适应证	11
(三) 皮损的选择	11
(四) 取材方法	12
(五) 病理报告申请单的填写	12
(六) 切片制作	12
二、常用特殊染色	12
三、免疫组化染色	13

(一) 概念	13
(二) 常用染色方法	13
(三) 常见问题	13
(四) 免疫组化在皮肤病理诊断中的应用	14
(五) 免疫组化染色阳性信号的形态特征	14
(六) 免疫组化中的处理原则	15
(七) 免疫组化的局限性	16
四、皮肤组织病理学常用免疫组化抗体	16
(一) 上皮类	16
(二) 软组织类	16
(三) 淋巴造血系统类	17
(四) 神经内分泌类	18
(五) 黑素细胞类	18
(六) 中枢神经类	18
五、免疫荧光技术	18
(一) 概念	18
(二) 常用免疫荧光技术	18
(三) 直接免疫荧光检查活检取材注意事项	19
(四) 免疫荧光结果的判定	19
第三章 皮肤病理学常用术语	20

第二篇 炎症性皮肤病

第一章 表皮成熟和角化异常性疾病	39
一、鱼鳞病	39
二、掌跖角皮症	41
三、汗孔角化症	42
四、表皮松解性角化过度	44
五、棘突松解性角化不良	44
第二章 海绵水肿、银屑病样增生性疾病	47
一、海绵水肿性疾病	47
(一) 淋巴细胞性海绵水肿	47
(二) 嗜酸性海绵水肿	50
二、银屑病样增生性疾病	53

第三章 色素异常性疾病	56
一、色素增加性疾病	56
二、色素减少性疾病	57
第四章 水疱大疱性疾病	58
一、角质层和角层下疱病	58
二、基底层上水疱病	61
三、浸润细胞较少的表皮下水疱病	65
四、中性粒细胞为主浸润的表皮下水疱病	66
五、嗜酸或淋巴细胞为主浸润的表皮下水疱病	67
第五章 界面皮炎和苔藓样皮炎性疾病	70
一、空泡性界面皮炎	70
二、苔藓样界面皮炎	76
第六章 血管炎和血管病	84
一、中性粒细胞性血管炎	84
二、淋巴细胞性血管炎	87
三、肉芽肿性血管炎	88
四、血管病	89
第七章 肉芽肿性疾病	91
一、结核样肉芽肿	91
二、结节病样肉芽肿	93
三、坏死性肉芽肿	95
四、异物肉芽肿	99
第八章 胶原、弹力纤维异常性疾病	102
一、胶原纤维异常性疾病	102
二、弹性纤维异常性疾病	106
三、穿通性疾病	108
第九章 代谢性疾病和皮肤沉积物性疾病	111
一、卟啉症	111
二、淀粉样变	113
(一) 原发性皮肤淀粉样变性	113
(二) 原发性系统性淀粉样变	116

三、黏蛋白沉积症	117
四、其他	121
第十章 皮肤附属器性疾病	124
一、毛囊及毛囊周围炎	124
二、毛发脱落性疾病	126
第十一章 脂膜炎	129
一、间隔性脂膜炎	129
二、小叶性脂膜炎	130
第十二章 药疹	134

第三篇 感染性疾病

第一章 总论	139
一、某些炎症特点可为感染性皮肤病提供诊断线索	139
二、病原体阳性支持诊断,但阴性并不能完全排除诊断	139
三、个别特征性病理改变作为诊断线索	140
第二章 病毒感染性疾病	141
第三章 细菌感染性疾病	146
第四章 真菌感染性疾病	162
一、浅部真菌病	163
二、深部真菌感染性疾病	166
第五章 螺旋体和寄生虫性疾病	174

第四篇 皮肤肿瘤和囊肿

第一章 表皮肿瘤	183
一、表皮痣	183
二、棘皮瘤	184
三、癌前病变	185
四、恶性肿瘤	188
五、其他	192

第二章 黑素细胞肿瘤	194
一、基底层黑素细胞增生性疾病.....	194
二、黑素细胞痣.....	195
三、恶性黑素瘤.....	203
第三章 皮肤附属器肿瘤	207
一、向毛囊分化肿瘤.....	207
(一) 来源于毛胚芽的肿瘤.....	207
(二) 来源于毛囊漏斗部肿瘤.....	211
(三) 来源于外毛根鞘的肿瘤.....	213
(四) 来源于毛周间质的肿瘤.....	214
二、向皮脂腺分化的肿瘤.....	215
三、向大汗腺分化肿瘤.....	218
四、向小汗腺分化肿瘤.....	225
五、其他.....	236
第四章 纤维性肿瘤和瘤样增生	238
一、成纤维细胞性和肌成纤维细胞性肿瘤.....	238
(一) 良性肿瘤.....	238
(二) 中间性纤维肿瘤.....	240
(三) 恶性肿瘤.....	241
二、所谓的纤维组织细胞肿瘤.....	242
(一) 良性肿瘤.....	242
(二) 交界型和恶性纤维组织细胞肿瘤.....	243
第五章 脉管性肿瘤	246
(一) 反应性血管增生和扩张.....	246
(二) 良性脉管肿瘤.....	250
(三) 中间性脉管肿瘤.....	254
(四) 恶性脉管肿瘤.....	256
(五) 其他肿瘤.....	258
第六章 其他软组织肿瘤	259
一、周围神经肿瘤.....	259
二、平滑肌肿瘤.....	264
三、脂肪组织肿瘤.....	267
四、其他.....	269

第七章 皮肤转移性肿瘤	271
第八章 皮肤淋巴瘤	275
(一) 原发性皮肤T细胞淋巴瘤	276
(二) 皮肤B细胞淋巴瘤	294
(三) 皮肤假性淋巴瘤	299
第九章 组织细胞和肥大细胞增生性疾病	302
一、组织细胞增生性疾病	302
(一) 朗格汉斯组织细胞增生症	303
(二) 非朗格汉斯组织细胞增生症	305
二、肥大细胞增生性疾病	314
第十章 皮肤囊肿	318
(一) 附属器囊肿	318
(二) 其他囊肿	321

第一章

皮肤的发生和结构

掌握皮肤胚胎学和正常的皮肤组织形态是皮肤病理诊断的基础,对理解疾病发生的机制及相关免疫标记有重要意义。本章将分别对皮肤胚胎发育学及正常组织结构及细胞形态、功能进行介绍。

一、皮肤胚胎学

皮肤来源于外胚层及中胚层。表皮、大汗腺、皮脂腺、毛囊、小汗腺及甲来源于外胚层;黑素细胞、神经及特殊感受器来源于神经外胚层;成纤维细胞、血管、淋巴管、肌肉、脂肪、朗格汉斯细胞、巨噬细胞、肥大细胞则来源于中胚层。

胚胎性生发层可分为表皮基底细胞、原始上皮性胚芽和小汗腺胚芽,分别形成表皮、毛囊-皮脂腺-大汗腺结构及小汗腺。

(一) 表皮的发生

胚胎发育3周时,表皮仅由一层扁平上皮细胞构成。第4周发育成两层细胞,形成一可透性屏障。3个月后,细胞内张力丝聚集形成桥粒与周边细胞紧密相连。5个月后,上层细胞开始出现透明角质颗粒。在胚胎6个月以后,表皮细胞逐渐角化,外层细胞脱落,逐渐建立起完全的屏障功能,形成接近出生后的皮肤结构。

(二) 皮肤附属器的发生

毛囊(hair follicle):毛囊的发育在胚胎第3个月始于头部并向尾部推行,至第4个月遍及躯干。由于新的毛基不断发生,切片中可以看到不同结构的毛囊。至胎儿第8个月时,胎毛开始脱落,转化为较粗的毛发,类似于出生后的毛发。

毛囊形成初始阶段表皮生发基质细胞向下突起呈新月形,突入真皮形成为“毛芽”(hair bud),在毛芽下方聚集一团间充质细胞,以后形成真皮乳头,诱导毛芽向真皮深部生长。毛囊末端膨大形成毛球部,底部凹陷容纳乳头。毛母质细胞位于毛球部,向表皮方向增殖分化形成毛囊的三层不同结构,中央部位毛母质角化形成毛干,侧缘形成毛囊内根鞘,周边毛母质细胞形成毛囊外根鞘。向下延伸的毛囊有三个突起,从上向下,依次为大汗腺开口处、皮脂腺开口和峡部立毛肌附着处。胚胎发育4个月后,真皮部间充质细胞发育形成立毛肌。

皮脂腺(sebaceous gland): 主要由毛囊外根鞘侧面隆突处发育而来, 该部位目前被认为是表皮多能干细胞所在地。但在某些特殊部位, 如眼睑、唇、乳晕、乳头和小阴唇, 皮脂腺则与毛囊无关, 而由表皮原始上皮性胚芽分化而成, 独立开口于皮肤表面。胚胎 15 周至胚胎发育后期, 皮脂腺开始变大, 产生皮脂, 覆盖体表, 对胎儿具有保护作用。在胚胎 7 个月时, 完整的毛囊皮脂腺结构单位形成。胎儿出生后, 皮脂腺有迅速变小, 在青春期雄激素作用下又再度增大并具有功能。

大汗腺(apocrine gland): 大汗腺出现始于胚胎第 4 个月末, 来源于毛囊漏斗隆突部, 向下延伸为汗腺导管, 至皮下组织弯曲为大汗腺。5 个月以后, 很多部位大汗腺开始退化, 仅在腋下、乳晕、脐周、肛周生殖器、外耳道、眼睑等部位保留。7 个月以后, 大汗腺可以分泌性液体, 出生后大汗腺处于静止期, 直至青春期重新开始活跃。

小汗腺(accrine gland): 胚胎 3 个月时开始出现在手足表皮突, 第 5 个月始见于腋窝及躯干其他部位。初始阶段为表皮基底嗜碱性粒细胞聚集形成一小瘤状, 向下延伸至真皮, 向上穿过表皮。穿过表皮的汗腺导管又称汗腺末端, 外层与基底细胞相连, 内层与表皮中间区细胞连续。汗腺末端细胞含有透明小泡, 并发生角化。小汗腺向下到达真皮部, 在底端成螺旋状, 腺体由明细胞和暗细胞构成。胚胎 6 个月, 汗腺导管获得肌上皮, 开始分泌汗液。

甲(nail): 胚胎发育早期, 指端背侧一片光滑有光泽的四角形区域, 借助浅沟的形成和周边结构区分开来。在胚胎第 9 周, 甲母质近端向下倾斜伸入真皮, 远端形成白色甲半月, 近端在甲母质与表皮间形成甲。13 周形成甲床。在 20 周失去颗粒区, 角质完全覆盖甲床, 形成类似于成人的甲结构。

(三) 表皮内其他细胞的发生

黑素细胞(melanocyte): 胚胎第 8 周, 来自神经嵴的原始黑素细胞到达表皮基底层。随后这些细胞开始合成黑色素小体并转运至角质形成细胞。胚胎 4~5 个月, 具有功能的黑素细胞位于毛囊部位毛母质细胞周围。黑素细胞移行至表皮及其存活异常可导致斑驳病发生。

朗格汉斯细胞(Langerhans cell): 胚胎第 6 周, 来源于卵黄囊或肝脏血液干细胞的朗格汉斯细胞出现在表皮, 这一时期的细胞缺乏树突, 且其免疫表型和胚胎后期或出生后的细胞不同。胚胎 12 周的表皮内可检测到具有成熟表型的朗格汉斯细胞, 其来源于骨髓间充质前体细胞。在胚胎期表皮中朗格汉斯细胞无 S-100 蛋白, 出生后 1~2 天内即出现 S-100 的表达。

Merkel 细胞(Merkel cell): 被认为来源于原始外胚层细胞, 如胚胎期表皮的生发细胞, 因此 Merkel 细胞可表达多种低分子量角蛋白, 如 CAM5.2, CK5 等。Merkel 细胞散在分布于毛囊附近的表皮基底细胞间。早在胚胎第 12 周, 跖部皮肤就发现 Merkel 细胞的存在, 在胚胎 16 周, Merkel 出现于指端和甲床的上皮, 然后扩展至光滑皮肤。

(四) 真皮和皮下组织的发生

胚胎发育早期, 由表皮基底层合成基底膜出现于真表皮交界。约在发育中期, 基底膜形成多层结构, 包括透明板、致密板及所有基底膜的分子结构。

胚胎期真皮最初包含大量混合于酸性黏多糖中的星状间充质细胞。在胚胎第 12 周, 成纤维细胞产生微细的胶原束。16 周产生成熟的胶原束, 在此阶段真皮的网状层及乳头层可以区分, 因为乳头层胶原束较之网状层更为纤细。随后, 纤维成分增多而细胞成分减少, 具

有了典型的结缔组织特征。胚胎 24 周,成纤维细胞产生的弹力纤维出现,32 周达到新生儿真皮中弹力纤维的状态。

真皮树突细胞散布于真皮,很难与成纤维细胞区别,后者表达 XIIIa 因子和巨噬细胞标志。

胚胎发育的第二阶段,起源于骨髓干细胞的肥大细胞出现于真皮,同一时间来自骨髓的巨噬细胞到达真皮。

胚胎早期,真皮血管淋巴管网络起源于间充质细胞,在胚胎第 3 周,间充质细胞聚集形成血岛,之后中央裂隙形成,周围细胞逐渐分化为血管内皮细胞,内皮细胞彼此连接形成管腔,中央造血干细胞形成原始血细胞游离于腔内。位于真皮网状层的动脉和静脉从直至胚胎后期才会明显。胚胎发育第 5 个月,大的血管腔形成,并出现幼稚的血管平滑肌。

皮下组织起源于中胚层,胎儿第 5 个月末,皮下组织内脂肪细胞开始发生,表现为三种细胞形态:梭形不含脂质的前体细胞、含有 2 个或多个小脂滴的幼稚细胞和含有中央大脂滴核偏向一侧的印戒状细胞。胚胎期 6 个月末,真皮下方,围绕新生血管间充质细胞开始分化为含有脂质的原始脂肪细胞。皮下脂肪组织也在这一阶段开始形成。

在胚胎第 5 周,来源于神经嵴的皮肤神经出现于真皮组织中。在胎儿 4 个月以后,神经末梢达到表皮下并逐渐发育分化,精细的神经网络逐渐形成,如负责支配血管自主运动神经,支配毛囊立毛肌、大小汗腺、躯体感觉神经、特殊感觉神经末梢 Pacini 小体、Meissner 小体及 Krause 小体。

皮肤的肌肉除颈部横纹肌以外,大部分是平滑肌。除汗腺的肌上皮来自外胚层,其他平滑肌均由中胚层的间充质细胞分化而来。胚胎期第 5 月左右即可见幼稚的平滑肌。

(五) 皮肤纹理的形成

皮纹在胚胎期的第 4、5 个月形成,在儿童期明显。皮嵴及皮沟并列构成皮肤纹理,这些皮肤表面纹理会终身稳定不变,可应用于生物学身份的鉴定。此外,皮纹的研究有助于遗传性疾病的早期发现。

皮肤中还存在着一种 Blaschko 线,正常皮肤表面不可见,但是临床中一些疾病的皮损会沿 Blaschko 线分布。Blaschko 线与皮节和皮纹线的分布均不同,与解剖学上血管和神经的走行及其支配区域也无任何关系。Blaschko 线被认为显示了胚胎期细胞迁移的规律,可能与遗传学上的嵌合体密切相关,反映了基因的嵌合型。按 Blaschko 线分布的皮肤疾病既包括遗传性、先天性疾病,也包括一些获得性疾病,前者如 Ito 色素减少症、表皮痣、皮脂腺痣等;后者如线状苔藓、线状扁平苔藓等。

二、皮肤组织学

(一) 表皮(epiderm)

构成表皮的主要细胞是角质形成细胞。此外,尚有黑素细胞、朗格汉斯细胞、Merkel 细胞、Toker 细胞等。表皮从组织形态上分为基底层、棘层、颗粒层和角质层,各层细胞均有不同的形态特征及分子学标记。

基底层(basal layer):位于表皮最下层,亦称生发层,为一层立方或圆柱状细胞,胞浆

嗜碱性,核大呈卵圆形,核仁明显,可见核分裂象。此外基底层内可见透明细胞,如黑素细胞。

棘层(prickle cell layer):位于基底层上方,一般为4~10层多角形细胞,具有丰富的嗜酸性胞质和卵圆形空泡状核,细胞间桥明显呈棘状,故称棘细胞。离基底层越远,棘细胞分化越好,趋向扁平。棘层内的空泡细胞多为朗格汉斯细胞。

颗粒层(granular cell layer):在棘层之上,一般为2~4层梭形细胞,特征是含有角质透明颗粒。透明角质颗粒最早出现于核周胞质内,随颗粒层向上迁移,迅速变大、增多,并向边缘移动,最后与胞膜融合,参与皮肤屏障形成。

角质层(corneous layer):表皮最外层,由扁平、嗜酸性角化的无核细胞组成,胞内细胞器结构消失,胞浆内充满由张力细丝和均质状物结合形成的角蛋白。下方角质层细胞间尚可见桥粒,而上方细胞间桥粒消失,易于脱落。

表皮角质形成细胞从基底细胞分化成角层细胞需要经过2周的时间,角质层脱落又需14日,共约28日。角化具体机制尚未完全明确,但角化过程取决于角质形成细胞老化和控制角化过程的基因活化之间的复杂而精细的调控。

(二) 细胞间连接

桥粒(desmosome):是角质形成细胞间连接的主要结构,由相邻细胞的细胞膜发生卵圆形致密增厚而共同构成。桥粒由两类蛋白质构成:一类是跨膜蛋白,主要由桥粒芯糖蛋白(desmoglein)和桥粒芯胶蛋白(desmocollin)构成,它们形成桥粒的透明细胞间隙和细胞间接层;另一类为胞浆内桥粒斑(desmosomal plaque)蛋白,主要成分为桥粒斑蛋白(desmoplakin)和桥粒斑珠蛋白(plakoglobulin),是附着板的组成部分。附着板附着张力细丝,使细胞间连接更为牢固。病理状态下桥粒结构的破坏引起角质形成细胞的松解,形成表皮内水疱或大疱。此外,桥粒蛋白基因突变可引起一系列外胚叶发育不良、皮肤脆性增加、毛囊角化病等遗传病的发生。

半桥粒(hemidesmosome):是基底层与其下方基底膜带的主要连接结构,由角质形成细胞向真皮侧的多个胞膜突起与基底膜带相互嵌合而成,状似半个桥粒样结构,但与桥粒具有显著不同的分子结构。半桥粒的成分包括:①跨膜蛋白,介导细胞和基质间的黏附,包括整合素 $\alpha 6\beta 4$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 和大疱性类天疱疮180kD抗原。②斑块蛋白:参与中间丝的锚定作用,包括大疱性类天疱疮230kD抗原和网格蛋白。③半桥粒的其他成分,包括IFAP300和P200。免疫性大疱病的发生与半桥粒及基底膜结构异常密切相关。

(三) 表皮内其他细胞

黑素细胞(melanocyte):位于表皮基底层细胞间,毛囊和黏膜也有黑素细胞,与基底层细胞的比例约10%,但不同部位比例会不同。细胞胞浆透明,Masson-Fontana银染色及多巴染色显示细胞有较多的树枝状突起,伸向邻近的角质形成细胞。

朗格汉斯细胞(Langerhans cell):分布于表皮基底层以上的部位,约占表皮细胞的3%~5%,其密度因部位、年龄和性别而异。HE不着色,多巴染色阴性,氯化金染色显示树枝状突起,ATP酶染色阳性。最重要的特点是电镜下胞浆中有特征性的Birbeck颗粒,细胞表达CD1a和S100。

Merkel细胞(Merkel cell):多见于掌跖、指趾、生殖器部位表皮下层及毛囊外根鞘中,

HE染色不易识别,银染可看到神经纤维终止于Merkel细胞底部半月板上。Merkel细胞与角质形成细胞有桥粒相连,但与基底细胞之间不形成半桥粒。电镜下胞浆中含许多神经内分泌颗粒,特征为棘突状有被膜的致密核心颗粒,胞核呈分叶状,有时可见杆状包涵体。Merkel细胞表达NSE、Cam5.2和CK20。

Toker细胞(Toker cell):常规切片往往不可见。细胞胞质PAS染色阴性,表达CK7、AE1、CAM5.2、EMA和cerbB2,偶尔表达雌激素受体ER。也可表达癌胚抗原CEA,但很微弱,因此不易与Paget细胞区分,在原发皮肤的乳房Paget病中,认为一部分肿瘤细胞来源于Toker细胞。

(四) 基底膜带

将表皮与真皮连接在一起的是基底膜(basement membrane zone, BMZ), HE染色不易观察, PAS染色和IV型胶原免疫组化染色易于辨认。电镜下BMZ由外至内可分为四个结构区域:胞膜层、透明板、致密板和致密板下原纤维带。如果BMZ结构异常,可导致真皮与表皮分离,形成水疱或大疱,导致一系列遗传性大疱病及免疫性大疱病的发生。

1. 胞膜层 为基底层细胞位于真皮侧的细胞膜,可见半桥粒。胞膜内侧的附着斑蛋白(BPAG1与网格蛋白)与胞浆内张力细丝相连接,并通过多种跨膜蛋白如整合素($\alpha6\beta4$ 、 $\alpha3\beta1$ 和 $\alpha2\beta1$)和大疱性类天疱疮抗原(BPAG2)等伸入或穿过透明板,发挥黏附作用。

2. 透明层 主要成分是BP180的细胞外区和板层素1、5和6,它们组成了细胞外基质和锚丝。板层素5的突变或异常可导致交界型大疱型表皮松解症的发生,也可能参与瘢痕性类天疱疮的发生。

3. 致密层 主要由IV型胶原、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖和巢蛋白构成。IV型胶原是稳定BMZ重要结构。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖决定基底膜的选择通透性。

4. 致密下层 与真皮无明显界限,含有I、III、V、VII型胶原、原纤维蛋白和连接蛋白。VII型胶原是构成锚原纤维的主要成分,维持表皮细胞与结缔组织之间的固着,其突变可导致各种显性和隐性遗传性营养不良型大疱型表皮松解症。而针对VII型胶原产生的抗体则可引起EBA、大疱型SLE和某些线状IgA皮病的发生。

(五) 真皮和皮下组织

真皮由纤维、基质和细胞成分组成。胶原纤维和弹力纤维互相交织在一起,之间有少量基质和细胞成分,后者包括肥大细胞、成纤维细胞、成肌纤维细胞和巨噬细胞。

真皮从上至下分为乳头层和网状层,但二层之间并无明确界限。乳头层为凸向表皮底部的乳头状隆起,与表皮突呈犬牙交错样相接,内含丰富的毛细血管和毛细淋巴管,还有游离神经末梢和囊状神经小体。网状层较厚,位于乳头层下方,有较大的血管、淋巴管、神经、皮肤附属器。

1. 胶原纤维(collagen fibers) 在真皮中胶原纤维含量最丰富,胶原纤维粗细不一,直径2~15 μm 。电镜下,由胶原微纤维组成,后者具有特征性明暗交替的横纹,横纹周期68nm。HE染色呈浅红色。真皮乳头层、附属器和血管附近的胶原纤维较纤细,且无一定走向。在真皮中下部,胶原纤维聚成走向几乎与皮面平行的粗大纤维束,相互交织成网。真皮内胶原纤维大部分为I型胶原(85%~90%)位于网状层,少数III型胶原(8%~11%)位于