

医
师
进
修
丛
书

儿科病理解剖学

上海第二医学院病理解剖教研组 编著

上
海
科
学
技
术
出
版
社

医 师 进 修 丛 书

儿 科 病 理 解 剖 学

上海第二医学院病理解剖教研组 编著

上 海 科 学 技 术 出 版 社

內 容 提 要

本书由上海第二医学院病理解剖教研组集体編著。全书分十三章，从病理解剖学角度，結合临床，分別論述儿科各类及各系統疾病。书中附有插图 300 余幅，其中十分之八系該教研组历年在广慈、仁济及新华等附属医院所作尸检及外科材料。可供病理解剖学专业人員及儿科临床医师参考。

医 师 进 修 丛 书

儿 科 病 理 解 剖 学

上海第二医学院病理解剖教研组 編著

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许可证出 093 号

上海市印刷三厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 787×1092 1/18 印张 32'6/18 插頁 5 排版字数 727,000

1965 年 7 月第 1 版 1965 年 7 月第 1 次印刷

印数 1—4,000

統一书号 14119·1188 定价(科六) 4.70 元

前 言

解放后我国儿科医疗事业蓬勃发展,儿科学学生及临床医师队伍日益扩大,对基础知识参考书籍之需要亦日趋迫切,但目前国内尚无儿科病理解剖学专书,因此,我教研组全体同志在大跃进浪潮中,在教学、业务及科研工作之余,分工合作,层层负责,集体编写,历时两载有余,终获脱稿。在编写过程中,受到我院党领导、科研部及基础部负责同志的不断关怀与鼓励,使本书得以顺利完成。

本书内容共分13章,除畸形及肿瘤概论等章外,均按系统分类。书中插图共300余幅,其中80%系我教研组历年所作附属医院(广慈、仁济、新华等医院)尸检及外科材料。在照片说明中尽量附录简短病史;部分疾病之后,并安插简单病例报告。

各章初稿完成后,承我院儿内科教研组、儿外科教研组、小儿骨科、基础部组织胚胎学教研组、生物学教研组、病理生理学教研组及微生物学教研组等有关老师审阅,他们对本书都提出了许多宝贵的意见,谨在此一并致谢。

书中内容主要系一般病理学所属范围,至如五官、皮肤以及某些较少见或缺乏病理材料的疾病,未搜集在内;祖国医学材料几乎均未加入;再加本书编者均非小儿专科病理工作者,缺乏儿科临床及病理经验,因此,书中内容不免有“闭门造车”之处。其他缺点,当亦不少,至希国内儿科或病理同道及读者予以批评指正,以便再版时修正补充为幸。

邓 裕 兰

上海第二医学院病理解剖学教研组

目 录

前 言

第一章 畸形概論 1

- 概述 1
- 畸形的原因 3
- 畸形的分类 12
- 总结 16

第二章 小儿肿瘤概論 20

- 概述 20
- 儿童期肿瘤发病机制的特征 24
- 儿童期肿瘤的形态学特征 25
- 胚胎性来源的肿瘤 27
- 儿童期軟組織肉瘤 39
- 儿童期癌瘤 39
- 总结 47

第三章 新生儿疾病 50

- 新生儿感染 50
 - 1. 新生儿臍部感染 51
 - 2. 新生儿皮肤之主要感染 53
 - 3. 新生儿破伤风 53
 - 4. 新生儿败血症 54
- 新生儿产伤 55
 - 1. 产瘤 55
 - 2. 顱骨骨膜下血肿 56
 - 3. 顱骨损伤 56
 - 4. 顱内产伤 57
 - 5. 脊柱及脊髓产伤 60
 - 6. 产伤性鎖骨骨折 61
 - 7. 产伤性肱骨及股骨骨折 61
 - 8. 周围神經损伤 61
 - 9. 肌肉軟組織产伤 62
- 未成熟儿(早产儿) 63

新生儿肺炎 67

新生儿肺透明膜形成 70

新生儿肺大块出血 72

新生儿持續性肺膨胀不全 73

新生儿肺气肿及气胸 74

新生儿窒息 75

1. 新生儿先天性窒息 75

2. 新生儿后天性窒息 76

胎粪性肠阻塞 77

胎粪性腹膜炎 78

新生儿自然出血症(新生儿黑粪症) 79

新生儿溶血性贫血症(胎儿有核紅血
球增多症) 81

〔附一〕 死产及新生儿尸检方法 84

〔附二〕 胎儿发育期分类标准 84

第四章 維生素缺乏症 87

- 概述 87
- 維生素A缺乏症 88
- 維生素B₁缺乏症 93
- 維生素B₂缺乏症 95
- 烟草酸缺乏症 96
- 維生素C缺乏症 98
- 維生素D缺乏症 102

第五章 传染病及寄生虫病 107

- 麻疹 107
- 流行性感胃 111
- 流行性腮腺炎 112
- 天花 113
- 流行性乙型脑炎 114
- 脊髓灰质炎 120
- 狂犬病 122

脑膜炎球菌脑膜炎	125
猩紅热	127
百日咳	128
白喉	129
伤寒	131
杆菌性痢疾	142
結核病	151
概述	151
結核病的基本病变	152
抗菌素及化学药物治疗对結核病病变的影响	157
結核病过程中神經系統的形态变化	157
結核病的发病机制	158
肺結核病	158
1. 原发性肺結核病	158
2. 粟粒性肺結核	162
3. 干酪性肺炎	163
4. 继发性肺結核	165
5. 結核性胸膜炎	166
肺外脏器結核病	166
1. 頸淋巴結結核	167
2. 肠結核	167
3. 結核性腹膜炎	168
4. 結核性脑膜炎	170
5. 骨及关节結核	174
6. 腎結核	176
7. 先天性結核病	178
先天性梅毒	179
阿米巴病	182
血吸虫病	190
肺吸虫病	201
瘧疾	204
黑热病	209
第六章 心脏及血管系統疾病	218
先天性心脏病	218
心脏胚胎学	218
胎儿血液循环及出生后的改变	224
先天性心血管畸形概述	226

心房間隔缺损	232
心室間隔缺损	235
动脉导管未閉	241
法洛氏四联症	243
单纯性肺动脉狭窄及閉塞	247
永存动脉干	249
大血管易位(或錯位)	251
主动脉縮窄症	254
风湿性心脏病	260
心內膜胶原彈力纖維增生症	265
心脏糖元貯积症	268
第七章 呼吸系統疾病	273
概述	273
畸形	273
原发性肺动脉硬化	275
支气管炎	277
肺炎	279
- 大叶性肺炎	279
小叶性肺炎	283
間质性肺炎	287
卡氏肺囊虫病(浆細胞性肺炎)	288
肺不张	289
肺气肿	291
肺脓肿	293
肺坏疽	294
支气管扩张症	295
肺梗塞(肺梗死)	296
气喘病(支气管哮喘)	297
胸膜炎	299
第八章 消化系統疾病	303
消化道疾病	303
1. 先天性食管过短	303
2. 先天性食管囊肿(食管重复)	304
3. 先天性食管閉鎖及食管气管瘻	305
4. 食管炎	308
5. 食管潰瘍病	308
6. 食管白喉	308
7. 食管鵝口瘡	308

8. 先天性肥厚性幽门狭窄	309	3. 慢性肾小球性肾炎	390
9. 先天性胃肌层缺损	311	4. 膜性肾小球性肾炎(脂性肾病)	392
10. 胃及十二指肠溃疡	315	肾病	398
11. 先天性肠闭锁及肠狭窄	316	肾盂肾炎	400
12. 先天性肠旋转不良	317	输尿管炎	403
13. 先天性巨结肠	320	尿结石	404
14. 先天性肛门和直肠畸形	323	肾盂积水(尿路梗阻)	405
15. 直肠及结肠息肉	327	肾盂积脓	407
16. 先天性多发性肠息肉病	334	肾痛	407
17. 小儿肠囊样积气症	335	肾急性弥漫性化脓性炎	408
18. 急性出血性小肠炎	338	肾周围脓肿	408
19. 阑尾炎	339	膀胱炎	408
20. 肠套叠	342	尿道炎	410
21. 消化道重复	343	泌尿系统肿瘤	410
22. 肠卵黄管发育异常引起的疾患	345	1. 肾脏肿瘤	410
23. 腹膜后囊肿	348	2. 肾盂肿瘤	413
24. 腹膜炎	350	3. 肾包膜肿瘤	413
25. 肠系膜淋巴结炎	351	4. 输尿管肿瘤	413
胰脏疾病	351	5. 膀胱肿瘤	413
1. 环状胰腺	351	6. 膀胱横纹肌肉瘤	413
2. 胰纤维囊性病	353	泌尿系统畸形	414
肝及胆道疾病	359	1. 肾脏畸形	414
1. 先天性总胆管扩张	359	2. 输尿管畸形	423
2. 先天性胆道闭锁	360	3. 膀胱畸形	425
3. 肝糖元沉积症	363	4. 脐尿管畸形	426
4. 肝脏先天性囊肿	365	男性生殖系统疾病	427
5. 肝脏肿瘤	365	1. 尿道畸形	427
6. 肝炎及肝硬化	366	2. 尿道肿瘤	428
第九章 泌尿及生殖系统疾病	377	3. 睾丸炎症	428
小儿肾脏正常结构及机能特点	377	4. 隐睾症	428
1. 肾脏解剖	377	5. 睾丸肿瘤	429
2. 肾脏组织	377	6. 前列腺疾病	432
3. 肾脏生理	379	女性生殖系统疾病	433
4. 新生儿肾脏解剖特点	380	1. 女阴及阴道炎症	433
5. 新生儿尿液特点	381	2. 女性生殖器畸形	434
肾小球性肾炎	382	3. 阴道肿瘤	435
1. 急性肾小球性肾炎	382	第十章 造血系统及血液疾病	437
2. 亚急性肾小球性肾炎	389	概述	437

白血病·····	437	脑积水·····	510
貧血·····	451	小脑回畸形·····	513
出血性素质·····	453	結节性硬化症·····	515
血管壁障碍性·····	453	脑脓肿·····	517
血液凝固障碍性·····	453	肝豆状核变性(Wilson 氏病)·····	520
淋巴組織病理·····	456	核黃疸·····	523
1. 脾肿大·····	457	顱內肿瘤·····	525
2. 淋巴結炎·····	460	1. 星形細胞瘤·····	526
3. 网状內皮增生症·····	460	2. 髓母細胞瘤·····	528
4. 淋巴組織肿瘤·····	462	3. 室管膜瘤·····	529
第十一章 骨及关节系統疾病·····	474	4. 脉絡丛乳头状瘤·····	531
骨关节的形态学与胚胎发生·····	474	5. 松果体瘤·····	532
成骨不全·····	477	6. 顱咽管瘤·····	533
軟骨发育不全·····	479	7. 視网膜母細胞瘤·····	534
骨纖維結構不良·····	483	[附一] 脑肿瘤的电子显微鏡观察·····	538
血源性骨髓炎·····	486	[附二] 脑肿瘤的組織化学·····	540
化脓性关节炎·····	488	第十三章 內分泌系統疾病·····	545
类风湿性关节炎·····	490	概述·····	545
先天性多发性关节攣縮(先天性肌发育不全)·····	494	脑下垂体疾病·····	545
先天性髖脫位·····	497	1. 脑下垂体的正常解剖学及生理学·····	545
先天性馬蹄內翻足·····	497	2. 脑下垂体的肿瘤·····	546
先天性胫骨假关节·····	498	甲状腺疾病·····	548
骨肿瘤·····	499	1. 甲状腺的正常解剖学及生理学·····	548
1. 骨瘤·····	499	2. 甲状腺功能不足——克汀病·····	548
2. 骨軟骨瘤·····	499	3. 甲状腺功能亢进·····	550
3. 骨样骨瘤·····	501	4. 地方性甲状腺肿·····	551
4. 軟骨瘤·····	502	5. 甲状腺舌骨囊腫·····	552
5. 巨細胞瘤·····	502	6. 甲状腺肿瘤·····	553
6. 骨肉瘤·····	504	肾上腺疾病·····	555
7. Ewing 氏瘤·····	505	1. 肾上腺的正常解剖学及生理学·····	555
第十二章 神經系統疾病·····	509	2. 肾上腺皮质功能亢进·····	557
脊柱裂或顱裂·····	509	3. 肾上腺皮质功能不足·····	566
		4. 肾上腺髓质肿瘤·····	570

畸形概論

概 述

畸形通常系指由于个体发育过程障碍而引起的全身或某部器官組織形态构造上的异常。个体发育在胚胎期(即生命最初的8个星期)最为迅速;体形及器官的形成主要在这个阶段。大多数畸形决定于胚胎期的发育,在出生时即已存在,因此畸形大多属先天性,称为先天性畸形,以别于出生后因疾病、外伤或不良姿势等原因而造成的获得性畸形。然而亦有一些畸形,虽种因于胚胎期,在出生时却并不明显,直至儿童期甚至青春发育期才表现出来,例如先天性成骨不全,可称为延迟性或晚发性先天畸形。

許多畸形可由外表直接观察到,如兔唇、多指等,但另一些深处于內脏器官,外表不能见到,如先天性心脏病、美克耳氏憩室等。畸形虽大多能用肉眼见到,但有些往往仅为显微镜下的組織异位,例如迷走的肾上腺組織。

畸形的概念通常只限于形态构造上的异常,然而在有机体的生命过程中,形态、机能与代謝有密切的关系,彼此不能分割或孤立地来看待。許多先天性的机能或代謝缺陷从病源、发病机制及对机体的影响等方面来看与构造上的畸形并无本质上的不同。事实上,发育本身就是一个生理过程,取决于基本的化学或代謝机制,故构造上的畸形归根結底即由于胚胎期器官形成过程中生理代謝障碍所引起。許多先天性代謝缺陷或机能异常,必然伴有相应的形态表现,纵然后者往往非肉眼所能察见,即使用通常的切片染色方法亦难于找出其細微的形态变化。这方面的許多問題尚有待于用现代的形态学研究方法如組織化学、免疫化学、螢光显微镜或电子显微镜等作进一步的研究来闡明。因此,畸形应当不限于形态上的发育异常,而应当将发育过程中先天性代謝缺陷亦包括在广义的畸形概念中。

发育障碍的后果,取决于其发生的早晚,亦决定于缺陷的部位、性质及严重程度。发生早而最严重的障碍往往导致胚胎的死亡,死亡的胚胎可以被吸收或排出(流产)。这可能是流产的主要原因之一(Gaisford)。其次亦可引起早产或死胎。先天性畸形发生率所以在早产儿及死胎中較在足月活嬰中者为高,是可以理解而且可以預期的。畸形若不影响胎儿在子宮內繼續生存发育,則胎儿可活到足月分娩。某些畸形在分娩过程中造成难产,例如双联胎、巨大的脑积水、巨大的骶尾部畸胎瘤等,胎儿可因而死亡。許多畸形比較严重,不能适应出生后独立生存的条件,常在新生儿期內迅

速死亡，例如先天性无脑畸形、双侧肾不发育、某些先天性心脏病等。故畸形在早产儿及新生儿死亡原因中占有重要的地位。不少先天性畸形若能及时作出诊断，用外科手术修复，则不仅可以挽救婴儿之生命，而且亦可不妨碍其以后的生长发育与功能活动，例如气管食管瘘、无肛症、胆道狭窄或闭锁等。另一部分先天性畸形则与生命无妨，只是伴有体形上及功能上的一定缺陷，例如先天性髋关节脱臼、兔唇、多指(趾)或并指(趾)等。

还有一些畸形可以成为肿瘤发生的基础，例如先天性结肠息肉症，几乎迟早将发生结肠癌，着色性干皮病则在曝露于日光部分的皮肤极易并发皮肤癌。幼儿期的某些肿瘤，例如胚胎性母细胞瘤(视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤等)、畸胎瘤及错构瘤(血管瘤、多发性骨软骨瘤病、先天性脂肪瘤病、多发性神经纤维瘤病等)，本身即具有畸形与肿瘤的双重特性或为介于畸形与肿瘤之间的一类病变。

先天性畸形在儿科病理学及临床儿科学中居重要地位，不仅因为它在胎儿及新生儿死亡原因中占相当比例(约10%，Arey及Dent二氏，1953)，并在儿童期残废中亦占很大的百分数(占儿童矫形外科病例中之30%，Warkany氏，1957)，且在儿童期不少急性与慢性疾病可发生于先天性畸形的基础上；换言之，先天性畸形可成为抵抗力低下的所在而诱发其他疾病。例如亚急性细菌性心内膜炎往往为先天性心脏病的并发症；有些反复发作的肾盂肾炎与先天性肾或输尿管畸形有关；长期的消化不良，可发现为胰腺纤维囊肿病的主要表现；儿童期急性腹痛必须考虑到美克耳氏憩室发生病变之可能。临床上若只注意其表面现象，而忽略了基本的畸形，则很难获得满意的疗效。

先天性畸形发病率的统计，各方面标准不一，故相差甚远。总的来说，它是儿科病理中很常见的一大类疾病。近数十年来，先天性畸形在儿童的患病率及死亡率中所占比例在相对地增加，一方面由于感染及营养缺乏等疾病正在迅速地减少，另一方面由于诊断方法的进步、小儿外科的迅速发展及尸检的推广，畸形的发现亦有显著增加。畸形的绝对发生率近年来亦有增高，可能与放射线的影响有关。先天性畸形的发病率及重要性不能单凭死亡率来估价，因为先天性畸形大多并不引起死亡。临床上检查越仔细，先天性畸形的发现率亦越高。再则，在疾病的一般分类统计中，先天性畸形常被归列在其它项目下，例如新生儿死亡、智力不足、耳聋症、矫形外科病征、内分泌障碍、肿瘤等。畸形还常常依其所引起的并发症而归类。而且先天性畸形与胎儿疾病、先天性代谢缺陷以及某些胚胎性肿瘤之间均并无截然的界限；因此，先天性畸形的统计，往往很不可靠。一般说来，在大多数产科方面的统计中，先天性畸形占出生婴儿总数中之0.5~3%；但若活到1岁，即有7%(所有出生儿童中)可发现畸形(Warkany氏)。如从尸检材料分析，包括组织学上的畸形，则出生婴儿中几乎半数有不同程度的畸形。Monroe氏发现 Cincinnati市儿童医院婴儿病房中36.5%的病例有先天性畸形。

各系統畸形在先天性畸形中所占的比例，亦有很大的差异。Davis 及 Potter 二氏从产科方面統計，发现出生前后死亡病例中，以中枢神經系統畸形占首位(40%)，其次为先天性心脏病(16%)，再其次为消化系統及泌尿生殖系統的畸形(各占9%)。从年龄較大儿童的临床材料来看，則中枢神經系統的畸形必定相对地不会如此之多。心血管、消化、泌尿、骨骼等系統的畸形，必居更重要的地位。

因此，先天性畸形不再只有病理学、胚胎学、遗传学等学术上探討的兴趣；了解其发生原因、形成机制、常见类型的形态特征、机能障碍、并发症及后果等在儿科临床工作中，亦具有重大的实际意义。由于近年来医学許多部門的迅速发展，尤其是小儿外科学、X綫診斷学等，許多过去认为絕望的先天性畸形，已可被修复或矫正。儿内科医师在先天性畸形类疾病中的作用，亦决不亚于其外科同道；善于观察的儿科学家往往可从病史、体检或特殊方法的检查中发现而診斷先天性畸形。若有必要可介紹到儿外科进行修补，并且在手术前后的处理、对并发症的預防及治疗中起重大的积极作用。

畸形的原因

古代人們对畸形的发生，抱着形形色色的唯心主义神秘观点。随着近代自然科学的发展，Harrey 氏(1651)首先从个体发生的观点提出畸形乃胚胎发育障碍之結果的概念。Hellar 氏(1768)搜集了許多畸形的病例，进行綜合观察；Meckel 氏(1812)对畸形进行了系統的病理解剖学研究。十九世紀遗传学的发展，在一定程度上推动了对畸形的認識。随着生物学逐渐向实验性方面的发展，兴起了用人工方法产生畸形的尝试，实验胚胎学遂有了萌芽。早期的实验多从两栖类动物的胚胎着手；所用的方法，主要为单纯机械性、温度性、化学性等刺激。其后漸轉向应用哺乳类(尤其是大白鼠、小白鼠、豚鼠、家兔等)为研究对象。通过許多学者从不同角度的研究，发现各种外界环境因素的变化可影响胚胎发育过程的正常进行，因而产生畸形。近年来胚胎发育异常的研究，尤其是通过細胞遗传学对染色体的研究，受到越来越多的注意，一門新的独立的科学——胚胎病理学或畸形学(teratology)——正在逐漸形成和加速发展中。

从先天性畸形的本质上来看，无非就是胚胎发育过程遭受内外界各种有害因子(包括遗传因子及环境因子)作用的結果，亦可以說是胚胎期疾病的后遺状态。它与出生后因疾病或外伤所致的获得性畸形并无根本的不同，只是获得的时期較早而已。任何环境因子对出生后的机体組織有致病作用者，对胚胎組織均可能具有致畸形的作用。事实上疾病与畸形亦无本质上的区别。

胚胎組織由于其固有的生理特征，对有害因子的反应与胎儿期及出生后时期有所不同。胚胎期——人类生命最初8个星期的阶段——組織发育最迅速，各器官的

形成主要发生于这一阶段。胚胎期几乎唯一的功能乃是組織的分化与器官的形成。故有害因子在胚胎期的作用或胚胎組織对有害因子的反应，主要表现为发育的抑制或扰乱，即畸形的形成。当然个体遗传体质的差异、作用的时期、有害因子的性质及剂量等，均有不同程度的影响。畸形遂有从极严重致死性的损害直到极輕微对机体并无妨碍的組織发育上的誤差。到妊娠第2月之末胚胎的顱臀长度約30毫米时，个体及各器官的雛形，均已基本上定型，胚胎遂轉变为胎儿。胎儿期組織对各种有害因子的反应与出生后頗相似，許多感染、营养缺乏等疾病，均可有相当典型的表现。例如先天性梅毒、先天性結核等的病变，基本上与出生后感染者相仿。妊娠期极度营养缺乏的母亲所生嬰兒之肝脏，可以遭受与成年人营养缺乏症时相似的损害。

畸形的发生原因，除可由临床观察、追溯母亲妊娠期病史及家族史等了解一部分外，主要的資料系通过动物实验的研究所得。人类的遗传因子及环境因子均极复杂，而且从母亲妊娠早期——畸形形成的紧要阶段——到分娩后发现嬰兒有畸形之間相隔着一段頗长的时期，至少約7~8个月。因此，病史的回忆往往不可能很正确。动物实验則有許多有利条件：(1)人們可自由选择已知遗传体质的动物种別；(2)动物的世代短、繁殖快，每胎生育的子代数目亦多，便于观察及統計；(3)还可人工地规定交配日期，在受孕后一定的天数內用一定的环境变化誘发畸形；(4)更可在实验进程中妊娠不同阶段，取出胎儿观察畸形的演变过程。最后一項特別有意义，因为研究早期发育过程中的情况，可了解畸形最初形成的机制及其对以后进一步发育过程中的继发性影响(Willis氏)。因此，动物实验的資料在人类畸形学中无疑具有重大的意义。但是各种动物亦有各別的种族特异性，生理、代謝及免疫反应等特征不同，胚胎发育时期(妊娠期)及速度等亦均有差异，因此，能使一种动物胚胎发生畸形的因素，不一定在另一种动物中亦有相同的意义。故实验的結果，决不能直接应用于人类。尤其是低等脊椎动物——魚类、两栖类及鳥类——的胚胎在体外发育，环境因素的改变，对其发育的影响必定与哺乳类胚胎在子宮內发育的情况有很大的不同。哺乳类的胚胎則与人类的相似，一方面受到較好的保护，免于遭受低等动物胚胎暴露于外界环境中許多机械性、温度性、化学性变化的影响；另一方面却可能受到母体健康及胎盘功能等因素的作用。

胎盘在胚胎及胎儿病理学中具有特殊的意义。一方面它可能起一种屏障作用，使母体内的感染、中毒等因子，免于侵及胎儿，但同时亦为胎儿可能遭受有害因子侵袭的重要途径。胎儿还可能遭受电离射綫直接透过母体腹壁而来的作用，亦可由羊水水中的变化而发生影响。胎盘对胎儿來說同时兼为循环、呼吸、消化、排泄的器官。因此，只要胎盘功能正常，胎儿即使本身有很大的缺陷，例如无脑畸形、双側腎不发育、肠道或胆道的完全閉塞等，仍可能生存到足月。畸形对胎儿的危害性往往到出生后开始独立生活时，才表现出来。胎盘若有严重的病变(如葡萄胎、胎盘早期剝离)，則立即可危及胎儿的生命。胎盘的輕度損害不足以引起胚胎死亡者是否为畸形发生

的一項重要因素，則尚有待于进一步研究与証实。

1. 遗传因素在畸形发生中的作用 任何事物的发生，均有内在与外界两方面的因素。病理过程的发生，包括畸形在内，当然亦不能例外。内在因素即遗传体质对外界因素的易感性，在某些疾病遗传因素起重要的作用，在大多疾病则主要决定于环境因素。一般說，在胚胎期中遗传体质所起的作用，較生命过程中以后的任何阶段相对地显得更为重要。

近年来通过細胞遗传学、实验遗传学、放射遗传学等研究已累积了许多动物方面的資料，闡明了不少遗传性与畸形发生的关系等知識。直到最近由于人类遗传学的研究极为复杂与困难，进展很少。首先，人类传代的时间很长，学者毕生的研究，亦难随访 2~3 个世代；家族史的追問往往凭回忆或听說，亦不可靠；人类近亲交配的研究根本不现实；一个家庭内的子女人数每很有限，在統計学上的意义不大；同一家庭内兄弟姊妹即使患同一疾病或畸形亦不能輕易下結論即全为遗传所致，因为彼等从胚胎期开始所遭遇的各种环境因素，均很相似。某些先天性心脏病在同一家庭内发病率似乎較高，亦不能証明必然由于遗传的关系；相反已有充分証据，可以說母体内的环境因素，起着重要的作用，即使在同卵双胎发生相同的畸形，亦不能完全排除系遭受相同环境因素所致的可能性；而况文献中亦不乏同卵双胎之一有畸形，而另一却正常，或两者发生不同畸形的記載。

虽然如此，近数年来由于細胞遗传学方法上的最新成就，使人类遗传学进入到一个嶄新的发展阶段。通过体外培养、秋水仙素及低渗盐水处理等法，人們已能直接观察人类体細胞核内的染色体的細微結構。人类染色体之正常数目从 1956 年以来已經証明不再是 30 多年来所“公认”的 48 个，而为 46 个，即 22 对体染色体及二个性染色体，在男性为 xy ，女性为 xx 。通过許多学者的研究，现在已經制訂出人类体細胞有絲分裂期染色体分类命名、統一編号的正常染色体組型 (Karyotype)。不仅如此，还証明染色体可由于不分离、相互易位、部分缺失、倒轉、嵌合等机制使染色体組型发生各种变化，引起某些畸形、智力低下、代謝缺陷等，尤其是对于軟白痴及某些性別畸形研究的最多。軟白痴大多系第 21 对染色体三体性 (Trisomy 21)，染色体比正常多一个，总数为 47 个。Turner 氏綜合征 (女性表型、成年后性器官及第二性征不发育、卵巢只有痕迹、不能排卵) 由于卵或精子在第一或第二次成熟分裂过程中二个性染色体不分离，使部分成熟的卵或精子中性染色体缺失，故受精后造成 $x0$ 之后代，染色体总数为 45 个。Klinefelter 綜合征則为男性表型，辜丸及第二性征不发育，常常智力亦稍低下，属 xxy 之染色体組型。其他許多畸形中染色体組型大多并无明显的异常，但这方面的研究病例数尚很少，不能过早地下結論，即使染色体在数目与形态上沒有特殊，亦不能說明这些畸形与遗传机制无关，也許将来在核酸分子結構上有一天会被闡明。

人类的畸形已知与遗传有关的有：

(一) 通过显性基因遗传的較少,有多发性外生骨疣、先天性成骨不全、軟骨发育不全、神經纖維瘤病、大肠息肉病、部分多指(趾)及并指(趾)等。

(二) 通过隱性基因遗传的畸形与先天性代謝障碍有某些兔唇、腭裂、部分多指(趾)、并指(趾)、半乳糖尿症、Tay-Sachs 氏病等。这种遗传系由帶相同的隱性基因而外表正常的父母結合,而在子代显现,往往在近亲婚姻最容易发生。

(三) 伴性基因的遗传最突出的例子有血友病、色盲等。

但是大多数与遗传有关的畸形不能归咎于这些單純的遗传机制。有些基因可为半显半隱性,即子代可发生亲代之一的畸形或先天性代謝缺陷,但在程度上較輕。有些畸形决定于多数遗传基因的复杂搭配,还有許多則部分取决于遗传基因,部分受环境因素之影响。临床上許多疾病系在遗传体质易感性的基础上遭受环境因素的作用而表现出来,例如糖尿病、过敏性疾病、癲癇等,均为内在与外界两方面許多复杂因素相互制約作用的结果。相似的机制在胚胎期发育缺陷(畸形)的形成中必然亦具有重要意义。

遗传基因的突变在畸形发生中占重要地位。遗传与突变乃生物界的普遍现象。突变一方面是生物界进化发展的基本要素,另一方面亦可能造成机体許多病态与畸形。过去认为突变是无緣无故偶然发生的,事实上必然有其原因。实验証明在果蝇及两栖类生殖細胞暴露于X綫或 γ 射綫可增加突变率,温度变化及某些化学物质亦可促进突变。近年来已証明放射綫对体外培养中的人类染色体可造成損害,誘发突变。Levitt 氏(1955)援引一些日本学者的报导,将长崎市暴露于原子弹爆炸影响的幸存者所生的后代发生畸形較多,归咎于放射綫所引起的遗传基因的突变。但是,必須指出,突变基因絕大多数属隱性,突变所引起的遗传性特征的改变,只有在2~3代后,当二个隱性基因相遇时,才表现出来。在第一子代发生的畸形通常不能用突变来解释。

近亲婚姻可增加相同的隱性病态基因結合的机会,在后代表现出各种畸形、先天性代謝缺陷、智力低下以及对許多疾病的先天易感性。

2. 环境因素 环境因素与遗传因素不能分割开来对待,两者常常共同作用。有些环境因素只有在一定的遗传易感性的基础上才有其致畸形作用。茲就已知与畸形有关的环境因素分別討論如下。

(一) 机械性因素: 哺乳类动物在子宮內发育,很少有遭受外伤压迫等影响而发生畸形的可能。过去认为胎儿受羊膜粘連或羊膜索带之压迫为許多畸形形成之原因,这种看法已为现代大多学者所否定。羊膜粘連等最多只能在胎儿皮肤上形成一些非特征性的表浅畦沟。所謂“子宮內截肢”,实系肢体的胚基缺如或不发育所致。羊膜粘連即使与某些畸形同时存在,亦不能武断其有因果关系。

在妊娠后期,胎儿因不正常姿势的机械性影响,很可能与馬蹄足、先天性斜頸、先天性脊柱側凸等的形成有关(Browne);但这些仅是胎儿在子宮內获得的体位变形,

并非原发的发育障碍性畸形。

(二) 温度改变：两栖类等动物发育中的胚胎受不正常温度或剧烈改变的温度影响，可发生畸形。但哺乳类胚胎所处的子宫内环境温度，非常恒定。故低等动物的实验结果，并不适用于人类。Hsu 氏(1948)曾在妊娠大白鼠人工地升高温度 $2\sim 3^{\circ}\text{C}$ ，结果除少数胚胎死亡及2例眼睛较小外，114例胚胎均生存下去，发育正常，未观察到畸形。母亲妊娠早期患风疹所引起的畸形，想必并非高温所致，因为孕妇患其他发热更高的疾病，很少产生畸形；而极轻微甚至不发热的风疹却亦有引起畸形的可能。

(三) 缺氧及循环障碍：鸟类缺氧或二氧化碳过多，可引起胚胎发育畸形。在哺乳类动物（大白鼠及小白鼠）妊娠早期封闭于缺氧或二氧化碳过多的密室中一定时期，亦可引起胚胎的死亡或畸形（包括眼、脑、心脏等畸形）。人类胚胎的心脏从第4周起即开始跳动，血液亦开始循环，胚胎的正常发育不仅取决于其本身的循环，而且还有赖于胎盘的功能状态及母体的血液循环，其中任何一项的紊乱，均可导致胚胎发育障碍及畸形。先天性心脏病患者伴有其他畸形之可能性较一般为大，循环障碍可能即为其原因之一。胎盘方面的因素，曾报导与胎儿畸形发生有关者，有宫外孕、前置胎盘、胎盘梗死、脐带植入于胎盘之边缘等。母体循环障碍，如二尖瓣狭窄亦可能影响胎儿而发生畸形，一卵性双胞胎中可能一个正常，而另一个有畸形，但两者的遗传体质相同，所处的子宫内环境亦几完全相同，唯一可能的差别，即两者通过胎盘的血液供应不相等。Murphy 氏发现在140例生产畸形胎儿的母亲中 $2/3$ 在妊娠期内有贫血的征候。胚胎循环障碍在畸形发生中的作用可能较一般所认为的更为重要(Willis 氏)。

(四) 化学性因素及药物：许多化学物质在低等动物的实验中均证明可引起胚胎的畸形。哺乳类动物母体内许多化学物质亦可经胎盘而到达胎儿。化学品及药物在畸形发生上可能具有重大的意义，但这方面的研究资料尚颇缺少。台盼蓝注射于早期妊娠的大白鼠，可在子代产生脑积水、脊椎破裂及心血管畸形等。水杨酸中毒在大白鼠亦可使畸形的发病率增高(Warkany)。氮芥注射于第12至15天妊娠的大白鼠，可阻碍胚胎的发育，或引起腭裂及四肢各种畸形。在人类的观察尚很少。Sylvester 及 Hughes 二氏(1954)发现在一侧肾不发育的病例中，母亲曾在妊娠早期服用大量奎宁。最近 Apgar 氏(1961)引述当氨基喋呤用作诱导人工流产而剂量不足时，每在胎儿引起各种畸形。Willis 氏指出一些常用的药物，如磺胺药、镇静剂、消毒剂、食品染料、有机溶媒、金属化合物等对哺乳动物早期发育中可能造成的影响，迄今还很少被探讨过。这是今后非常值得研究的一项课题。

(五) 营养缺乏：过去一般均认为母体虽然营养缺乏，却可“自我牺牲”，尽先满足发育中的胚胎的需要，而使其免受缺乏症之影响。这个概念在维生素D或钙质果然如此，但不能一概而论。Nelson 氏(1957)强调指出：就大多营养物质而言，胚胎对营

养缺乏远较母体为敏感。尤其是在叶酸及維生素E稍缺乏时，母体外表可以完全正常，但胎儿却已受到严重的影响，即发生畸形或甚至死亡。近年来无数实验资料均已证明維生素A、B族、D、E、K等缺乏均可引起大白鼠、家兔、猪等的许多畸形。而且发现营养缺乏与胚胎发育所处的阶段有密切关系。近年来还有人应用各种代谢拮抗剂来加重維生素的缺乏，因而引起胚胎的死亡或严重的畸形。

发现最早(Hale, 1933)而且被研究得最多的是維生素A缺乏。妊娠期大白鼠缺乏維生素A，可引起子代眼部、泌尿道、心血管等许多畸形；在家兔则可几乎无例外地产生先天性脑积水。核黄素及叶酸等缺乏对畸形的关系，亦有許多报导。这些水溶性維生素因在机体內儲藏量极微，故在妊娠时，短期缺乏，即可发生致畸形的影响；它們不同于脂溶性的維生素A，后者必須在妊娠前一个相当阶段开始飼以缺乏的食料始有作用。在大白鼠实验飼以核黄素缺乏的食料，再加入抗代谢物质——乳黄素(galactoflavine)——可迅速造成严重的核黄素缺乏症。加入不同剂量的乳黄素，用在妊娠不同的阶段，持續不等的时期可产生严重程度不一的各种畸形，直到胚胎的死亡。Nelson等氏(1952)用純粹缺乏叶酸的飼料加入抗代谢物质(1%琥珀磺胺噻唑及0.5% α -甲基叶酸)飼养大白鼠。若在整个妊娠期用此飼料，全部胚胎均死亡。在妊娠第9天开始用此飼料，亦无胚胎活到足月分娩。从妊娠第11天开始，則95%胚胎可存活，而其中95%发生多数性畸形，尤其表现为严重的水肿、貧血及骨骼、腎、肺等畸形。第12天开始用此項飼料，則畸形的发生率减为65%。第13天开始則更减到30%。从第15至21天(即大白鼠妊娠的最后1周)給以此缺乏叶酸的飼料，則对幼鼠之发育，并无明显的不良影响。由此可见維生素缺乏症与胚胎发育所处的阶段，有很大的关系，而且只要在发育的紧要关头，很短期的缺乏，即可影响胚胎之发育。即使在随后的母体飲食中加进足量所缺的維生素，亦不能弥补已經扰乱的胚胎发育过程。

維生素B族中其他成分如泛酸、生物素、B₁₂等亦均曾用以产生实验性畸形。維生素E缺乏，亦能引起骨骼、面部、脑、眼等畸形。維生素C及D缺乏，則尚无引起畸形的实验报导。

至于营养因素缺乏在人类畸形发生中的意义，虽只有少数临床观察的报导，但很难想象动物实验的这些結果，会在人类中一点也不发生相似的作用(Willis氏, 1958)。有人推测：第二次世界大战后的几年內欧洲畸形发生率之增高与营养不良有关。

(六) 感染：胎儿获得感染往往发生于妊娠之后期，引起的炎症反应通常与出生后所发生者相仿。妊娠早期母体感染对胚胎发育的影响，首先由Gregg氏(1941)——澳大利亚的一位眼科医师——报告在临床上观察到78例患先天性白內障的嬰兒中有67例母亲在妊娠早期曾患风疹。这些嬰兒中44例同时还有先天性心脏病。因而他提出母亲患风疹与胎儿发生畸形之間可能有因果关系的假說。其后这个观察被許多学者所証实与补充。Swan氏(1949)曾作詳細的复习，发现眼部除白內障外，尚可

发生小眼、牛眼等畸形。心脏畸形中最常见者为动脉导管开放及房間隔缺損。此外尚有头畸形、智力不足等的記載。

Gregg 氏的这个发现，看来虽然简单，常被誉为本世紀畸形学上最重大貢獻之一。它第一次証实了人类的畸形可以为环境因素作用的结果，因而大大地促进了畸形学的研究。

风疹誘发畸形的作用，现今在世界各处已証明无疑；至于其誘发畸形的发生率究竟多高，尚无一致的意见。Swan 氏(1949)认为母体在妊娠最初 4 月內感染风疹，其所产婴儿发生畸形的机会会有 25%，但在妊娠第 1 月感染，相应的数字就达 50%。必須指出在妊娠后半阶段发生风疹，并无致畸形的作用。引起畸形与否和风疹的严重程度无关。有时很輕微的风疹，甚至临床上不表现症状者，亦可引起胎儿的畸形。因此，现代許多学者已提出建議：女孩子在結婚以前最好人为地感染一次风疹，获得免疫性，作为預防后代畸形的公共卫生措施之一。

风疹誘发畸形的机制尚不了解。Willis 氏认为不能归咎于风疹时之发热或維生素缺乏，因为发生畸形的机会及严重程度与风疹感染的严重程度不成比例。該氏推測胚胎可能直接遭受风疹病毒經胎盘而来的感染，使正在发育中的胚胎最易感的組織遭受損伤之故。这当然还有待于証实。

至于其他病毒感染能否引起胎儿畸形，尚无肯定的証据。文献中亦曾有畸形发生于母亲妊娠时感染麻疹、流行性腮腺炎、病毒性肝炎、流行性感冒、脊髓灰白质炎等之先后报导。臧旭氏(1954)有鉴于 1953 年 8~11 月一段时间內尸检中新生儿先天性心脏病特別多，推測是否与北京市 1952 年 12 月~1953 年 2 月流行性感冒大流行有关。这些感染与畸形发生之間的关系，虽尚不能証实，亦不能輕易排除其可能性。但它們的作用至少不如风疹之明显，細菌感染是否亦有相仿作用的可能性，則更缺乏証据，据推断可能关系不大。最近 Feldman 氏曾报导一种原虫感染——毒浆菌病——在早期妊娠时可誘发畸形。

(七) 激素紊乱：胚胎或胎儿的激素紊乱，可由于母亲內分泌功能障碍或胎儿本身內分泌器官的內在异常。母亲激素能影响胎儿組織的例子很多。例如求偶素（雌激素）可使新生儿乳腺增生和子宮內膜增生，甚至引起新生儿假月經者；患地方性甲状腺肿的母亲可使其胎儿发生甲状腺肿或克汀病。但这些现象均非胚胎的畸形。从实验材料証明早期发育中的胚胎确实受着母体激素的影响，且可能导致畸形。胰島素在鸡胚注射可造成脊椎披裂及其他骨骼畸形。性激素主要誘发性器官畸形。小白鼠妊娠早期給以大剂量肾上腺皮质酮或 ACTH 可引起流产或严重的畸形，小剂量可誘发腭裂及兔唇。人类材料的观察尚不多。Warren 及 LeCompte 二氏(1952)从 50 例母亲患糖尿病的婴儿尸检中，发现 9 例有先天性畸形，其中 6 例为先天性心脏病。

胚胎本身內分泌器官的障碍可引起其所作用器官的发育障碍或畸形。例如部分