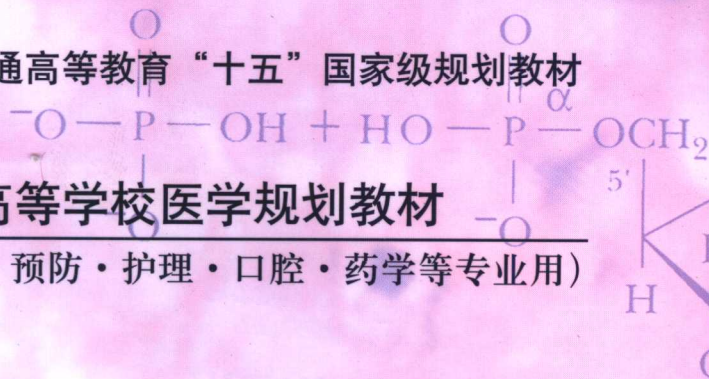




普通高等教育“十五”国家级规划教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·口腔·药学等专业用)



病理学

主编 王恩华

ShengLi
5500

JIAO



高等教育出版社
Higher Education Press

普通高等教育“十五”国家级规划教材
全国高等学校医学规划教材
(供临床、基础、预防、护理、口腔、药学等专业用)

病 理 学

主 审	宋继赜
主 编	王恩华
副主编	崔 进 段惠军 周庚寅 文继舫 黄高昇 邱雪杉
编 者	(按姓氏笔画排序)
	王连唐 (中山大学)
	文继舫 (中南大学)
	朱任之 (兰州医学院)
	买买提·艾力 (新疆医科大学)
	苏 敏 (汕头大学)
	邱雪杉 (中国医科大学)
	周庚寅 (山东大学)
	赵瑞波 (哈尔滨医科大学)
	黄高昇 (第四军医大学)
	崔 进 (昆明医学院)
	王恩华 (中国医科大学)
	冯振卿 (南京医科大学)
	刘友生 (第三军医大学)
	李甘地 (四川大学)
	来茂德 (浙江大学)
	宋京郁 (延边大学)
	段惠军 (河北医科大学)
	贾心善 (中国医科大学)
	黄健文 (福建医科大学)
	章明放 (天津医科大学)



高等教育出版社
Higher Education Press

内容提要

《病理学》是普通高等教育“十五”国家级规划教材和全国高等学校教学研究中心、中国医师协会、高等教育出版社共同推出的“全国高等学校医学规划教材”。

本书由3部分组成: ①基础病理学, 共16章, 主要是教学大纲要求的必修内容, 包括总论和各论; ②选修或第二课堂内容, 共2章, 即诊断病理学概要、病理学常用新技术的原理及应用和15例典型的临床病理讨论(CPC); ③配套学习内容(在书附光盘中)。全书约60万字, 并有400余幅色彩逼真的典型病变彩图和彩色模式图。

本书具有下列特点: ①图文并茂, 文字精练, 概念清楚; ②注重病理—临床知识的联系; ③每章末附有重点内容的英文小结, 有助于开展双语教学; ④书附配套光盘, 内容包括题库、病例库、图像库、英文库和信息库, 可有效地帮助学生复习、巩固和扩展病理学知识; ⑤适当地增加了一些新进展的介绍, 如全身炎症反应综合征、SARS、瘤样病变、不稳定斑块等。

本教材适用于高等学校医学各专业5年制、7年制学生使用, 也可供临床医务工作者和生命科学研究人员作为参考, 同时也适应国家执业医师考试和研究生入学考试的需要。

图书在版编目(CIP)数据

病理学 / 王恩华主编. —北京: 高等教育出版社,
2003.9 (2004重印)

ISBN 7-04-013253-2

I. 病… II. 王… III. 病理学—医学院校—教材
IV. R36

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第058984号

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总 机 010-82028899

购书热线 010-64054588
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所
印 刷 北京中科印刷有限公司

开 本 889×1194 1/16
印 张 26
字 数 770 000

版 次 2003年9月第1版
印 次 2004年5月第3次印刷
定 价 60.00元(含盘)

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题, 请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

CONTENTS

目 录

■ 第一章 绪论 / 1

■ 第二章 细胞和组织的适应与损伤 / 6

- 第一节 细胞的适应和老化 / 6
- 第二节 细胞、组织损伤的原因及机制 / 10
- 第三节 细胞损伤的形态学 / 13

■ 第三章 损伤的修复 / 27

- 第一节 再生性修复 / 27
- 第二节 瘢痕性修复 / 31
- 第三节 创伤愈合 / 33
- 第四节 骨折愈合 / 38

■ 第四章 局部血液及体液循环障碍 / 42

- 第一节 充血 / 42
- 第二节 血栓形成 / 44
- 第三节 栓塞 / 50
- 第四节 梗死 / 53
- 第五节 出血 / 55
- 第六节 水肿 / 56

■ 第五章 炎症 / 61

- 第一节 概述 / 61
- 第二节 急性炎症 / 62
- 第三节 慢性炎症 / 74
- 第四节 炎症的局部表现和全身反应 / 76
- 第五节 炎症的经过和结局 / 78

■ 第六章 肿瘤 / 84

- 第一节 概述 / 84
- 第二节 肿瘤的异型性 / 86
- 第三节 肿瘤的生长和扩散 / 87
- 第四节 肿瘤对机体的影响 / 93
- 第五节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别 / 94
- 第六节 肿瘤的命名和分类 / 95
- 第七节 常见肿瘤举例 / 97
- 第八节 肿瘤的病因学与发病学概要 / 111

■ 第七章 心血管系统疾病 / 123

- 第一节 动脉粥样硬化 / 123
- 第二节 冠状动脉粥样硬化及冠状动脉性心脏病 / 129
- 第三节 高血压病 / 134
- 第四节 动脉瘤 / 138
- 第五节 风湿病 / 139
- 第六节 感染性心内膜炎 / 143
- 第七节 慢性心瓣膜病 / 145
- 第八节 心肌病 / 147
- 第九节 心包炎 / 149
- 第十节 心脏肿瘤 / 151

■ 第八章 呼吸系统疾病 / 156

- 第一节 慢性阻塞性肺疾病 / 156
- 第二节 慢性肺源性心脏病 / 162
- 第三节 肺炎 / 163
- 第四节 肺间质疾病 / 169
- 第五节 呼吸窘迫综合征 / 173
- 第六节 呼吸系统常见肿瘤 / 174

■ 第九章 消化系统疾病 / 183

- 第一节 食管疾病 / 183
- 第二节 胃肠疾病 / 185
- 第三节 肝胆疾病 / 195
- 第四节 胰腺疾病 / 206

■ 第十章 淋巴造血系统疾病 / 213

- 第一节 淋巴结反应性病变 / 213
- 第二节 淋巴样肿瘤 / 214
- 第三节 髓样肿瘤 / 224
- 第四节 组织细胞和树突状细胞肿瘤 / 226

■ 第十一章 泌尿系统疾病 / 231

- 第一节 肾脏的结构和功能 / 231
- 第二节 肾小球疾病 / 233
- 第三节 肾小管和肾间质疾病 / 245
- 第四节 泌尿系统肿瘤 / 248

■ 第十二章 生殖系统和乳腺疾病 / 254

- 第一节 子宫颈疾病 / 254
- 第二节 子宫体疾病 / 257
- 第三节 滋养层细胞疾病 / 261
- 第四节 卵巢肿瘤 / 264
- 第五节 前列腺疾病 / 269
- 第六节 睾丸和阴茎肿瘤 / 271
- 第七节 乳腺疾病 / 272

■ 第十三章 内分泌系统疾病 / 279

- 第一节 垂体疾病 / 279
- 第二节 甲状腺疾病 / 282
- 第三节 肾上腺疾病 / 288
- 第四节 胰岛疾病 / 291

■ 第十四章 神经系统疾病 / 296

- 第一节 神经系统的细胞及基本病变 / 296
- 第二节 感染性疾病 / 298
- 第三节 神经系统肿瘤 / 302
- 第四节 脱髓鞘疾病 / 307
- 第五节 变性疾病 / 309
- 第六节 颅内疾病常见并发症 / 312

■ 第十五章 传染病 / 316

- 第一节 结核病 / 316
- 第二节 伤寒 / 324
- 第三节 细菌性痢疾 / 326
- 第四节 钩端螺旋体病 / 328
- 第五节 肾综合征出血热 / 329
- 第六节 性传播性疾病 / 330
- 第七节 深部真菌病 / 336

■ 第十六章 寄生虫病 / 344

- 第一节 阿米巴病 / 344

- 第二节 血吸虫病 / 347

- 第三节 华支睾吸虫病 / 350

- 第四节 肺型并殖吸虫病 / 352

- 第五节 丝虫病 / 353

- 第六节 棘球蚴病 / 355

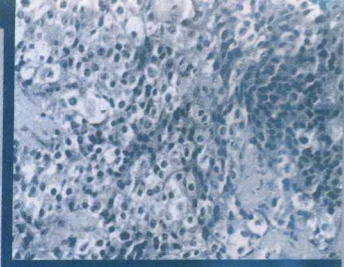
■ 第十七章 诊断病理学概要 / 360

- 第一节 病理诊断与诊断病理学概念 / 360
- 第二节 诊断病理学的任务、重要性和局限性 / 360
- 第三节 诊断病理学的检查种类及其评价 / 362
- 第四节 病理诊断报告书的内容和病理诊断的表述形式 / 364
- 第五节 临床医生如何应用诊断病理学 / 365
- 第六节 临床病理讨论会及外科病理讨论会 / 366

■ 第十八章 病理学常用新技术的原理及应用 / 369

- 第一节 组织与细胞化学技术 / 369
- 第二节 免疫组织与细胞化学技术 / 370
- 第三节 电子显微镜技术 / 373
- 第四节 共聚焦激光扫描显微镜技术 / 374
- 第五节 生物芯片技术 / 375
- 第六节 激光显微切割技术 / 376
- 第七节 原位分子杂交技术 / 377
- 第八节 荧光原位分子杂交染色体分析技术 / 377
- 第九节 比较基因组杂交技术 / 379
- 第十节 流式细胞技术 / 380
- 第十一节 组织培养与细胞培养技术 / 380
- 第十二节 形态测量与图像分析技术 / 381

■ 中英文索引 / 383



一、病理学及其任务

- ☐ 病理学及其任务
- ☐ 病理学在医学中的地位
- ☐ 病理学的教学内容
- ☐ 病理学的研究对象
- ☐ 病理学的研究及观察方法
- ☐ 病理学的发展

病理学(pathology)是用自然科学的方法,研究疾病的病因、发病机制、形态结构、功能和代谢等方面的改变,揭示疾病的发生、发展规律,从而阐明疾病本质的医学科学。病理学既是医学基础学科,同时又是一门实践性很强的具有临床性质的学科,称之为诊断病理学(diagnostic pathology)或外科病理学(surgical pathology)。按照研究对象的不同,还可分为人体病理学和实验病理学。病理学诊断常常是以诊断为目的,以病人或从病人体内获取的器官、组织、细胞或体液为对象,包括尸体剖检(autopsy)、外科病理学和细胞学(cytology)。病理学的主要任务是研究和阐明:①病因学(etiology),即疾病发生的原因,包括内因、外因及其相互关系;②发病学(pathogenesis),即在病因作用下导致疾病发生、发展的具体环节、机制和过程;③病理变化或病变(pathological change或lesion),即在疾病发生、发展过程中,机体的功能代谢和形态结构变化以及这些变化与临床表现(症状和体征)之间的关系——临床病理联系(clinical pathological correlation);④疾病的转归和结局等。病理学为掌握疾病的本质以及疾病的诊断、治疗和预防奠定科学的理论基础。而诊断病理学的主要任务是研究人类各种疾病的病变特点,从而作出疾病的病理学诊断和鉴别诊断,直接为临床防治疾病服务。

二、病理学在医学中的地位

病理学长期以来被形象地喻为“桥梁学科”,病理诊断为“权威诊断”,这充分表明了它在医学中,特别是在临床医学中占有不可替代的重要地位。其理由主要是由病理学的性质和任务所决定的。

(一) 病理学是基础医学与临床医学之间的桥梁

与我们已经学过的解剖学、组织胚胎学、细胞生物学、生理学和生物化学等不同,它们是研究和探讨正常机体生理状态下的形态结构、功能及代谢的变化规律,而病理学是研究疾病状态下的变化规律和特点,是以学过的各学科知识为基础的。病理学将要回答疾病状态下形态结构、功能及代谢的改变,这些改变与临床上出现的症状、体征之间的关系,疾病的诊断、转归和结局等临床医学中的种种问题。因此,在学习医学的过程中,病理学起到了一个承上启下或“桥梁”的作用。

(二) 病理诊断在医学诊断中具有权威性

病理诊断是观测器官的大体(肉眼)改变、镜下观察组织结构和细胞病变特征而做出的疾病诊断,因此比临床上根据病史、症状和体征等做出的分析性诊断(常有多个诊断或可能性诊断)以及利用各种影像[如超声波、X射线、计算机断层扫描(CT)、核磁共振(MRI)等]所做出的诊断更具有客观性和准确性。尽管现代分子生物学的诊断方法[如多聚酶链反应(PCR)、原位杂交等]已逐步应用于医学诊断,但到目前为止,病理诊断仍被视为带有宣判性质的、权威性的诊断。由于病理诊断常通过活体组织检查(biopsy)或尸体剖检,来回答临床医生

不能做出的确切诊断和死亡原因等问题,国外将病理医生称之为“doctor's doctor”。然而,病理诊断也不是绝对权威,更不是万能的,也和其他学科一样,有其固有的主、客观的局限性。因此,提高自身技术水平,临床-病理医生相互沟通,对于减少和杜绝漏诊、误诊是十分必要的。参见第十七章“诊断病理学概要”。

(三) 病理学在医学研究中的作用

现代病理学吸收了当今分子生物学的最新研究方法和取得的最新成果,使病理学的观察从器官、细胞水平,深入到亚细胞水平、蛋白表达及基因的改变。这不仅使病理学的研究更深入一步,同时也使病理学的研究方法渗透到基础医学、临床医学、预防医学和药学等方面。如某一基因的改变是否同时伴随蛋白表达及蛋白功能的异常,是否可以发生形态学改变;反之,某种形态上的异常是否出现某个(些)基因的异常或表达的改变。临床医学中一些症状、体征的解释,新病种的发现和预防以及敏感药物的筛选、新药物的研制和毒副作用等都离不开病理学方面的鉴定和解释。因此,病理学在医学科学研究中也占有重要的地位。

三、病理学的教学内容

病理学教科书一般分为总论和各论两大部分。设立总论的目的是病理学家在对各系统的多种不同疾病的研究中,发现某些疾病存在着共同的基本病变、发生和发展规律,将其称之为基本病理过程。例如,脑炎、肺炎、肝炎、肾炎和肠炎等,其基本病理改变是炎症,如不考虑其发生的原因和部位的特殊性,“炎症”则是它们的普遍规律性。总论包括了细胞和组织损伤、损伤的修复、局部血液循环障碍、炎症和肿瘤。而各论是在总论的基础之上,分系统具体阐述各种特定疾病的特殊性。例如,肺炎和肝炎,虽然都是炎症,但除所发生的器官不一样外,其病因、发病机制、病变特点、转归和临床表现以及防治措施都有所不同。总论的普遍规律,有利于对各论具体疾病的理解,而各论具体疾病的特殊性,又加深了对总论普遍规律的认识。本教材的第七章至第十六章分别叙述了器官、系统中有代表性的常见病,可为今后的临床学习奠定下较全面的基础。

应当指出,要学好病理学,必须总论与各论密切结合,理论与观察标本相结合,病理改变与临床表现相结合。掌握疾病的特殊与一般、局部与整体、镜下与大体、结构与功能的辩证关系。

四、病理学的研究对象

(一) 人体病理学研究对象

1. 尸体剖检(autopsy) 简称尸检,是病理学基本研究方法之一。其目的在于:①确定诊断,查明死因,协助临床医生总结在诊断和治疗过程中的经验和教训,有利于提高医疗质量和诊治水平;②接受和完成有关医疗事故鉴定,明确责任;③及时发现和确诊某些传染病、地方病和新发生的疾病,为防疫部门采取防治措施提供依据;④积累国人各种疾病的人体病理材料,作为深入研究和防治这些疾病的基础;⑤收集各种疾病的病理标本,供病理学教学使用。我国的尸检率很低,不利于病理学和医学的发展,亟待相关立法的出台。

2. 活体组织检查(biopsy) 简称活检,即用钳取、穿刺、局部切取或治疗性手术摘除的器官、组织等,从患者病变处获取病变组织进行病理诊断的方法。目的在于:①及时、准确做出诊断,指导治疗,估计预后;②必要时,可在手术进行中作冷冻切片快速诊断,为术者选择术式提供依据。活检虽然取材新鲜,但受到取材的准确性和可行性的限制。

3. 细胞学(cytology)检查 又称脱落细胞学,是指采集病变处脱落或细针吸取的细胞,涂片染色后进行诊断。优点是方法简单,病人痛苦小,可重复,适合大样本人群普查。缺点是没有组织结构,细胞分散且常有变性,可能会出现假阴性的结果,有时也需要活检进一步证实。

国外把 autopsy、biopsy 和 cytology 喻为病理科室和病理医生的“ABC”。

(二) 实验病理学研究对象

1. 动物实验(animal experiment) 利用适宜的动物复制人类某些疾病的模型, 从而探讨疾病的发生、发展及转归的一种方法。优点是任意性很强, 可根据主观设计进行研究, 如转基因动物等。缺点是动物毕竟是动物, 与人存在着较大的种属差异, 不能把动物实验的研究结果无条件地套用于人体。

2. 组织和细胞培养(tissue and cell culture) 从人体或动物体内采取组织或细胞用适宜的培养基在体外培养。优点是体外培养条件单纯, 容易控制, 可以避免体内复杂因素的干扰, 且周期短, 见效快。缺点是单一恒定的体外环境与复杂变化的体内环境存在着很大差别, 故不能将体外研究结果与体内过程等同看待。

五、病理学的研究及观察方法

病理学的研究方法包括了在研究对象中已叙述的尸检、活检、细胞学检查、动物实验及组织和细胞培养等方法, 也包括了病理学常用新技术(参见第十八章)。现将病理学的主要观察方法简介如下。

肉眼和光学显微镜(简称光镜)的形态学观察是病理学的传统观察方法, 也是病理学基本的观察方法。尽管近年病理学的新技术快速发展, 从更加微观的水平研究疾病的本质, 但尚不能代替大体和镜下观察, 只有相互结合、综合进行分析, 才能得出更切合实际的结论。

(一) 大体观察

大体观察也称肉眼观察。主要是用肉眼或辅之以放大镜、尺、秤等工具, 对大体标本及其病变性状(大小、形状、质量、色泽、质地、界限、表面和切面状态、位于器官什么部位及与周围组织和器官的关系等)进行细致地剖检、观察、测量、取材和记录。

实质性器官的检查顺序往往是自外向内逐一进行, 即被膜→实质→腔道及血管→其他附属装置等。而空腔器官的检查顺序常常是自内向外逐一进行。根据习惯反之亦可。

大体观察可见到病变的整体形态和病变所处的阶段, 是病理医师的基本功, 也是医学生学习病理学的主要方法之一。

(二) 组织学和细胞学观察

取病变组织制成切片或细胞学涂片、染色, 用光学显微镜观察, 通过分析、综合病变特点, 可作出疾病的病理诊断。组织切片最常用的苏木素伊红染色(HE染色)法是迄今为止最常用的基本方法。如仍不能作出诊断, 需要辅以特殊染色和新技术。在观察组织切片时, 常先以肉眼观察切片上的组织密度、颜色等是否一致, 然后用低倍镜全面观察, 从而判断出是何器官或组织, 是否有包膜, 病变位于何处, 病变的大致性质以及与周围组织的关系等。因此低倍镜观察所见是十分重要的。进一步观察细胞的形态特点可换为高倍镜。

(三) 组织化学和细胞化学观察

组织化学和细胞化学观察一般称为特殊染色。应用某些能与组织或细胞内化学成分进行特异性结合的显色试剂, 显示组织、细胞内某些化学成分(如蛋白质、酶类、核酸、糖原、脂肪等)的变化。如用PAS染色法显示细胞内糖原的变化, 用苏丹Ⅲ染色法显示脂肪或细胞内脂肪滴等。

此外, 免疫组织化学技术、电子显微镜技术、核酸杂交技术、PCR技术、纤维切割技术、共聚焦显微技术、流式细胞技术、FISH技术及生物芯片和组织芯片技术等参见第十八章“病理学常用新技术的原理及应用”。

六、病理学的发展

自1761年意大利医学家Morgagni在700多例尸体剖检基础上创立了器官病理学(organ pathology)以来, 1854年德国病理学家Rudolf Virchow在改良的光学显微镜的帮助下又首创了细胞病理学(cellular pathology), 这一理论的提出对整个医学科学的发展作出了具有历史意义的划时代的贡献。20世纪60年

代的电子显微镜技术的建立,使病理形态学研究深入到亚细胞水平,建立了超微结构病理学(ultrastructural pathology)。近30余年来,由于科学的进步,新的研究技术方法的不断问世,以及一些新兴学科和边缘学科的快速发展和互相渗透,对传统的病理学发展产生了深刻的影响,并带来了新的发展动力,使病理学出现了一些新的分支,如免疫病理学(immunopathology)、分子病理学(molecular pathology)、遗传病理学(genetic pathology)和定量病理学(quantitative pathology),标志着病理学研究进入了一个形态结构(器官、组织、细胞、亚细胞)与功能和代谢(蛋白质、基因等)相结合的崭新历史时期。病理学新的分支和新技术的出现,极大地丰富了传统病理学的观察内容,不仅使形态学观察从定位、定性走向定量,而且与功能、代谢改变的基础——蛋白质、基因的改变有机地联系在一起。然而,我们要清楚地认识到,这些新的分支和新技术的出现,是在传统病理学基础之上发展起来的,是从不同的角度,更加细微地观察了疾病现象。它们的出现并不能完全取代传统病理学,二者只有密切结合,才能更加客观地解释疾病的本质,并在医学的实践中创造出更加先进的新技术。

我国的现代病理学始建于20世纪初,归功于一批病理学的先驱者和老一辈病理学家。他们呕心沥血、艰苦创业,为我国病理学的建立和发展作出了巨大贡献。是他们创造性地编写出含有我国资料的病理学教科书和参考书,并注意吸收国外的先进技术及理论,结合他们在教学、科研及尸检和活检诊断工作中积累的宝贵经验,反复修订、再版,培养出一批又一批病理学专业队伍和医学专业人才,功在千秋。今天,我们新一代的病理学工作者和医学生们,要以老一辈病理工作者为榜样,在他们奠定的良好基础上,奋发学习,努力创新,与时俱进,不辜负前辈们的重托,赶上病理学的国际先进水平,争取在更多的方面占据国际领先地位,为医学事业的发展和人类的健康作出应有的贡献。

易混概念

■ 尸检与活检

前者指机体死亡后,以明确死亡原因为主要目的,对尸体进行系统的剖检,并按尸检程序广泛多处取材,最后作出诊断,一般不受时间上的限制。而后者是利用各种方法在活体病变处获取小块病变组织,以快速诊断和指导治疗为目的。

■ 组织(细胞)化学与免疫组织(细胞)化学

前者是利用能与细胞内外固有的化学成分进行特异性结合的显色试剂,显示细胞内外某些化学成分的变化。而后者是利用能与细胞内外的某些抗原(蛋白质)特异结合的抗体发生反应,并连接上可以显色的物质,从而检测抗原是否存在及其量的变化。

Summary

Pathology is the scientific study on disease including etiology, pathogenesis, pathological changes, clinical pathological correlation and prognosis. This textbook consists of two parts, general and systematic pathology. The general pathology is our current understanding of the causation, mechanisms and characteristics of the major categories of disease. These processes are covered in chapter 2 to 6 of this textbook and many specific diseases mentioned by way of illustration. The principles of general pathology must be understood before an attempt is made to study systematic pathology. It is the foundation of knowledge that has to be laid down before one can begin to study the systematic pathology of specific diseases. The systematic pathology is our current knowledge of specific diseases as they affect individual organs or systems. Each specific disease can usually be attributed to the operation of one or more categories of causation and mechanism featuring in general pathology. Systematic pathology is covered in chapter 7 to 16.

复习思考题

1. 何为病理学?
2. 病理学的主要研究方法有哪些?
3. 何为活检? 与细胞学有何不同?

主要参考文献

- 1 宋继谒主编. 病理学. 北京: 科学出版社, 1999
- 2 杨光华主编. 病理学. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- 3 Underwood J C E. General and Systematic Pathology. 3rd ed. London: Churchill livingstone, 2000

(中国医科大学 王恩华)

2

第二章 细胞和组织的适应与损伤

细胞的适应和老化

- ☐ 萎缩
- ☐ 肥大
- ☐ 增生
- ☐ 化生
- ☐ 老化

细胞、组织损伤的原因及机制

- ☐ 细胞损伤的原因
- ☐ 细胞损伤的机制

细胞损伤的形态学

- ☐ 变性与物质沉积
- ☐ 细胞死亡

正常细胞的功能和结构受到基因的严密调控,保持相对稳定,称为体内平衡(homeostasis)。若细胞受到过度生理应激或某些病理刺激,则可发生功能和形态上的适应(adaptation),在此过程中细胞调节了功能又达到了新的但已改变了的稳定状态,从而保存了细胞的生活能力。例如体育锻炼后鼓起的肌肉就是细胞适应的结果,增大的肌肉细胞达到新的平衡,使其在高水平活性中得以存活。这种适应性反应称为肥大(hypertrophy)。相反,细胞体积缩小和功能降低称为萎缩(atrophy)。此外,还有其他适应性反应:增生及化生。

如果细胞对刺激的适应性反应受限或不可能时,则发生细胞损伤(cell injury)。细胞损伤在某些情况下是可逆的(reversible),但如果刺激持续或一开始即非常剧烈时,细胞达到不可逆转之点,就产生了不可逆性损伤(irreversible injury)。例如,若心脏某一部分血流中断10~15 min然后恢复,心肌细胞形态和功能均可恢复正常;若血流中断1 h后仍不能恢复,则产生不可逆性损伤,许多心肌细胞发生死亡。因此,适应、可逆性损伤、不可逆性损伤直至细胞死亡是细胞正常功能和结构的进行性损害状态。

目前认为,细胞死亡(cell death)有坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis)两种基本类型,是细胞损伤的最终结果,可涉及所有细胞类型,缺血、感染、毒素和免疫反应均可引起。其中细胞凋亡在正常胚胎发育、淋巴组织发生和激素诱导的退化(involution)以及肿瘤的放射、化学药物治疗中,也是非常重要的。从形态学角度讲,坏死和凋亡是急性细胞损伤,此外尚有亚细胞改变(subcellular alteration)、代谢物质如蛋白质、脂质及糖类等,在细胞内聚集(intracellular accumulation)以及细胞老化(aging)等也是本章的研究范畴。

第一节 细胞的适应和老化

当环境改变时,机体的细胞、组织或器官通过自身的代谢、功能和结构的相应改变,以避免环境改变所引起的损伤,这个过程称为适应(adaptation)。适应是一切生物对内外环境变化所作的一种反应,其目的在于使自身能在新的环境中得以生存。适应可表现为多种方式,从形态学而言可表现为细胞大小、数量和类型的变化。本节仅讲授组织或器官的体积缩小(萎缩)、体积增大(肥大)、细胞数目增多(增生)或转化为另一种类型的组织(化生)的适应性反应。

一、萎 缩

发育正常的细胞、组织或器官的体积缩小称为萎缩(atrophy)。萎缩和发育不全(hypoplasia)及未发育(aplasia)不同,后者是分别指组织或器官未发育至正常大小,或处于根本未发育的状态。

萎缩一般是由于细胞功能活动降低、血液及营养物质供应不足以及神经和/或内分泌(endocrine)刺激减弱等引起。根据病因,可将萎缩分为生理性萎缩及病理性萎缩两大类。

(一) 生理性萎缩

许多组织和器官当机体发育到一定阶段时乃逐渐萎缩, 这种现象称为退化, 如在幼儿阶段动脉导管和脐带血管的退化以及青春期后胸腺的逐步退化。分娩后的子宫以及授乳期后乳腺组织恢复原来大小则称复旧 (restitution)。此外, 老年人几乎所有器官和组织均不同程度地出现萎缩, 即老年性萎缩, 尤以脑、心、肝、皮肤和骨骼等为明显。

(二) 病理性萎缩

按其发生的原因不同分为:

1. 全身营养不良性萎缩 (malnutrition atrophy) 主要见于长期饥饿、慢性消耗性疾病及恶性肿瘤患者。如食管癌引起食管梗阻, 晚期病人出现恶病质 (cachexia)。全身营养不良性萎缩时, 首先出现脂肪、肌肉萎缩, 最后心脏、脑、肝脏和肾脏等重要器官也发生萎缩。
2. 神经性萎缩 (denervation atrophy) 骨骼肌的正常功能需要神经的营养和刺激。如脊髓前角灰质炎病人, 由于脊髓前角运动神经元受损, 与之有关的肌肉失去了神经的调节作用而发生萎缩。同时, 皮下脂肪、肌腱及骨骼也萎缩, 整个肢体变细。
3. 废用性萎缩 (disuse atrophy) 见于肢体长期不活动, 功能减退而引起的萎缩。如肢体骨折石膏固定后, 由于肢体长期不活动, 局部血液供应减少、代谢降低, 肢体变细, 肌肉萎缩。
4. 压迫性萎缩 (pressure atrophy) 由于局部组织长期受压而导致的萎缩。如尿路结石时, 由于尿液排泄不畅, 大量尿液蓄积在肾盂, 引起肾积水, 肾实质发生压迫性萎缩 (图 2-1)。
5. 内分泌性萎缩 (endocrine atrophy) 内分泌器官功能低下可引起相应靶器官的萎缩。如垂体功能低下 (Simmonds 病) 引起的肾上腺、甲状腺、性腺等器官的萎缩。
6. 缺血性萎缩 (ischemic atrophy) 动脉血液供应减少引起供血区的组织发生萎缩。如冠状动脉粥样硬化引起心肌萎缩, 脑动脉粥样硬化引起脑萎缩 (图 2-2)。



图 2-1 肾盂积水

肾盂扩张肾皮质变薄

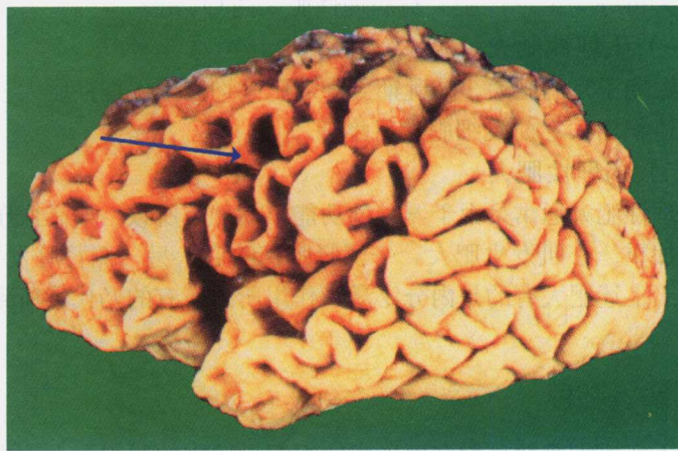


图 2-2 脑供血不足

箭头所示脑回变窄, 脑沟加宽

病理变化 萎缩的器官体积变小, 质量减少, 颜色变深或呈褐色, 如心和肝的褐色萎缩 (brown atrophy)。光镜下实质细胞体积缩小或数目减少, 间质出现纤维组织增生或脂肪组织增生 (图 2-3)。萎缩的胞浆内可见脂褐素沉着, 电子显微镜 (简称电镜) 下可见较多自噬泡及残存小体, 一般常见于心肌细胞、肝细胞和肾上腺皮质网状带的细胞浆内。

结局 萎缩是有条件的可逆性过程。只要消除了引起萎缩的原因, 萎缩的器官、组织和细胞便可逐渐恢复原状; 若原因不能消除, 萎缩的细胞通过凋亡逐渐消失, 导致器官体积变小。

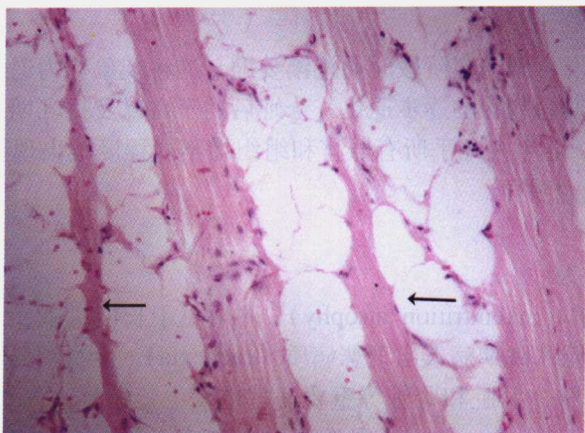


图 2-3 横纹肌萎缩

肌纤维间有较多脂肪浸润，肌纤维变细（↑）

二、肥 大

细胞、组织或器官体积的增大称为肥大（hypertrophy）。组织、器官的肥大通常是由细胞体积变大引起的，而细胞体积变大的基础主要是其细胞器增多。肥大细胞的线粒体总体积增大，细胞的合成功能升高，同时粗面内质网及游离核蛋白体增多。当酶合成增加时，光面内质网也相应增多。功能活跃的细胞（特别是吞噬中的细胞）溶酶体也增多、增大。在横纹肌功能负荷加重时，除细胞器及游离核蛋白体增多外，肌丝也相应增多。此外，细胞核的 DNA 含量增加，导致核的增大和多倍体化，核形不规则。

肥大可分为生理性肥大与病理性肥大两种。

（一）生理性肥大

妊娠期子宫的肥大、哺乳期乳腺的肥大均属于生理性肥大。在内分泌激素的作用下，不但肥大器官的细胞体积增大，而且细胞数目增加。

（二）病理性肥大

病理性肥大通常是由于器官的功能负荷加重所致。如高血压时，由于长时间外周循环阻力增大，心脏负荷加重，心肌发生肥大。一侧肾脏摘除后，另一侧肾脏发生代偿性肥大。

鉴于上述肥大有的是内分泌激素作用所致，有的乃代偿所致，故又可将肥大分为内分泌性和代偿性两类。

三、增 生

由于实质细胞数量增多而形成的组织、器官的体积增大称为增生（hyperplasia）。增生是各种原因引起的细胞分裂增加的结果。虽然增生与肥大是两个不同的病理过程，但由于发生机制互有交叉，因此常合并发生。如雌激素导致的子宫增大，既有子宫平滑肌和上皮细胞增大，又有细胞数量的增加。但是心肌细胞等不能分裂的细胞则只能发生肥大，而不会发生增生。增生可分为生理性增生与病理性增生两类。

（一）生理性增生

生理性增生可分为激素性增生和代偿性增生。青春期女性乳腺的发育、妊娠期子宫和乳腺的增生均属生理性增生，也是内分泌性增生。肝脏部分切除后，肝细胞增生以恢复正常肝脏的体积，是代偿性增生的典型。正常肝脏只有 0.5%~1% 的肝细胞进行 DNA 复制，当肝脏部分切除后的 1~2 天内，约 10% 的肝细胞进行 DNA 复制，以恢复肝脏的正常体积。

（二）病理性增生

病理性增生常见于过多的激素刺激引起增生。如雌激素过高引起的子宫内膜增生、乳腺增生，雄激素过高引起的前列腺增生，均属病理性增生。另外，缺碘引起的甲状腺增生，也是病理性增生。

增生同样发生在炎症和修复的过程中，纤维母细胞、血管和实质细胞的增生是炎症愈合、创伤修复的重要环节。创伤修复过程中，过度的纤维组织增生可形成瘢痕疙瘩（keloid）。慢性炎症时，成纤维细胞、血管和实质细胞的过度增生可形成息肉等病变。

长期慢性刺激或炎症可使上皮细胞发生不典型增生（dysplasia），是一种非肿瘤性、紊乱的、不正常的生长方式。有些情况下，不典型增生可进而形成肿瘤。具体内容参见第六章肿瘤及第十二章生殖系统和乳腺疾病。

四、化 生

为了适应环境变化，一种已分化组织转变为另一种分化组织的过程为化生（metaplasia）。但这种转变过程并非由已分化的细胞直接转变为另一种细胞，而是由具有分裂能力的未分化细胞向另一方向分化而成，一般只能转变为性质相似的细胞。

（一）上皮组织化生

1. 鳞状上皮化生（squamous metaplasia）气管和支气管黏膜的纤毛柱状上皮，在长期吸烟或慢性炎症损害时，可转化为鳞状上皮（图 2-4）。这是一种适应性反应，通常仍为可复性的。但若其持续存在，则有可能成为支气管鳞状细胞癌的基础。此外，慢性胆囊炎、胆石症时的胆囊黏膜上皮及慢性宫颈炎时的宫颈黏膜腺上皮亦可出现鳞状上皮化生。鳞状上皮化生可增强局部的抵抗力，但同时也失去了原有上皮的功能。

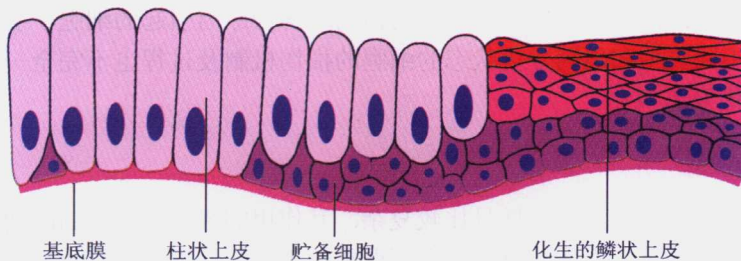


图 2-4 柱状上皮化生为鳞状上皮示意图

2. 肠上皮化生（intestinal metaplasia）这种化生常见于胃体和/或胃窦部。根据化生的形态及所产生的黏液可分为小肠或大肠型肠上皮化生。肠上皮化生常见于慢性萎缩性胃炎、胃溃疡及胃黏膜糜烂后黏膜再生时。大肠型上皮化生可成为肠型胃癌的发生基础。

（二）间叶组织化生

结缔组织化生也比较多见。多半由纤维结缔组织化生为骨、软骨或脂肪组织。如骨化性肌炎（myositis ossificans）时，由于外伤引起肢体近段皮下及肌肉内纤维组织增生，并发生骨化生。这是由于新生的结缔组织细胞转化为骨母细胞的结果。老年人的喉及支气管软骨可化生为骨。

一些良性或恶性肿瘤的间质结缔组织有时可出现骨或软骨化生。有人认为，机体的一切真核细胞均具有相同的遗传信息，故由一种组织转化为另一种组织是可以理解的。

五、老 化

当机体发育成熟后，伴随年龄的增长，全身器官的细胞功能逐渐减退且结构发生一系列退行性改变

并趋向死亡,这一过程称为老化(aging)。老化是一个取决于遗传因素和社会环境因素的复杂的生理过程。伴随生存时间的延长,来自体内外环境的非致死性损伤对细胞的累积效应,以及细胞自身的时钟基因(clock gene)对衰老的调控作用。

老化是与萎缩不同的更广泛的问题,但也包括了许多水平上的萎缩问题。

老化的机制虽有广泛研究,但仍然很不清楚。一种观点认为,老化是分化的最终阶段。其他有关老化的理论中,认为细胞损伤及DNA修复时的体细胞突变是常见理论之一。该理论认为,体细胞突变导致了信息大分子错误的逐渐蓄积以致最终不能工作。而上述错误可能是由于自由基损伤所致,有许多事实支持这一假说,例如抗氧化剂能延长生物的生命。然而最近研究发现,老年人的成纤维细胞存在基因表达的进行性改变,如对细胞增殖所必需的基因*c-fos*的抑制。还有研究表明,细胞老化时其端粒酶活性降低,端粒缩短。换言之,老化可能不是上述错误所致,而是程序性的,是细胞生物钟本身所决定的。当然,其他外源性因素如环境、营养等也可促进老化。

细胞老化时,其功能与形态均有改变。就功能而言,老化细胞代谢功能下降,表现为磷酸化反应降低,酶及蛋白质合成下降,营养摄入下降,DNA损伤增加但修复下降,脂质及代谢产物蓄积。形态上,除老化机体器官如大脑、肝脏、肾脏及脾脏等重量减轻,表现为不同水平的萎缩外,尚可见细胞胞核不规则,线粒体改变,内质网减少,高尔基体变形及脂褐素沉积增加。

临床上,机体老化主要有以下三方面表现:一是全身器官功能下降;二是出现老化疾病,如糖尿病、骨关节炎、动脉粥样硬化、淀粉样沉积、Alzheimer病及癌症等;三是免疫功能下降,易于感染。

第二节 细胞、组织损伤的原因及机制

人体处于自然界的外环境中,人的每个细胞则处于人体内相对稳定的内环境中,内、外环境都在不断地变化。其中有许多因素都能造成细胞和组织的损伤,各种原因引起的细胞、组织损伤的机制不尽相同。同一致病因素对不同类型和不同分化状态的细胞的损伤机制及过程也不完全一样。本节主要阐述引起细胞损伤的常见原因及其机制。

一、细胞损伤的原因

引起细胞和组织损伤的原因多种多样且比较复杂,其作用的强弱、持续的时间以及损伤的原因决定着损伤的程度,有的引起可复性损伤,有的则引起严重的不可复性损伤,导致细胞和组织的死亡。损伤的原因可归纳为以下几类。

(一) 缺氧

缺氧(hypoxia)是常见且重要的细胞损伤和死亡的原因。细胞缺氧时可影响线粒体内的氧化磷酸化过程,使ATP的产生减少甚至停止,从而引起一系列的改变。缺氧可为全身性亦可为局部性,前者乃因空气稀薄(如高山缺氧)、呼吸系统疾病、血红蛋白的载氧能力下降(如CO中毒)或灭活呼吸链的酶系(如氰化物)所致。局部缺氧的原因则往往是缺血,常由局部血液循环障碍引起(如动脉粥样硬化、血栓形成等)。

(二) 物理性损伤

物理性损伤包括高温、低温、机械性、电流和射线等因素。其中,高温可使蛋白变性,造成烧伤,严重时可使有机物碳化;低温可使局部组织的血管收缩、受损,血流停滞,导致细胞缺血,甚至死亡;机械性损伤主要是直接破坏细胞、组织的完整性和连续性,组织断裂或细胞破裂;电击可直接烧伤组织,同时刺激组织,引起局部神经组织的功能紊乱;电离辐射直接或间接引起生物大分子DNA损伤,导致细胞损伤和功能障碍;持续低气压可致缺氧并造成组织细胞的损伤。在气压急剧降低时,原来溶解的气体会迅速逸出,栓塞小血管而造成组织、器官的损伤。

（三）化学性损伤

能够与细胞和组织发生反应且致其损伤的物质称为毒物 (toxic agent)。如四氯化碳 (CCl_4)、砷化物、有机磷农药、氰化物和汞化物等。它们对组织、细胞损伤的程度, 往往与毒物的浓度、作用持续时间以及机体对毒物的吸收、代谢和排泄有关。这些毒物对机体组织产生毒性作用的机制多种多样, 可通过抑制细胞的酶活性、抑制神经的传导过程、破坏蛋白质合成、破坏遗传物质及损伤血红蛋白携氧能力等不同的途径而发挥毒性作用, 也可通过影响免疫系统, 产生过敏反应发挥其毒性作用, 还有一些毒物通过其与机体接触部位 (皮肤、口腔黏膜和肺等) 直接损伤组织。另外, 也有些毒物是经过体内的代谢而产生毒素来损伤组织的。如 CCl_4 到达肝脏后, 在肝细胞的光面内质网酶的作用下, 可转化为毒性很强的自由基—— CCl_3^+ 和 Cl^- 来氧化脂膜, 破坏生物膜结构, 导致肝脏损伤。

（四）生物性损伤

引起细胞损伤最常见的原因是生物因子。其种类繁多, 如真菌、螺旋体、立克次体、细菌、支原体、衣原体、病毒和寄生虫等。上述生物性因素可通过产生的各种毒素、代谢产物或机械作用损伤组织, 也可通过变态反应引起组织损伤。

（五）免疫性损伤

免疫反应具有抵御病原微生物的功能, 从而使机体免患疾病。但在一定条件下, 可造成机体和组织的损伤。免疫功能低下或缺陷时, 机体易发生反复感染。超敏反应可引起组织、细胞的损伤, 如支气管哮喘、风湿病、弥漫性肾小球肾炎等疾病都与超敏反应有关; 红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病引起的组织损伤均与免疫反应异常有关。此外, 器官移植中的排斥反应造成组织细胞损伤也是免疫反应引起的。

（六）遗传因素

遗传因素虽然不直接引起组织损伤, 但遗传缺陷能造成细胞结构、功能和代谢等异常或某种物质缺乏, 使组织对造成损伤原因的易感性升高, 引起相应疾病 (如 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏可引起肺气肿)。

（七）营养失调

营养不足或营养过度均可造成细胞、组织的损伤。糖、蛋白质、脂肪、维生素及微量元素等的不足会影响细胞的代谢、功能, 造成细胞的损伤。如动物长期饲喂缺乏胆碱、蛋氨酸的食物, 会造成脂肪肝及肝硬变。同样, 营养过度也能引起疾病。摄入过多的热量, 如糖、脂肪, 易引起肥胖, 易导致高血压病、动脉粥样硬化症, 造成多种器官组织细胞的受损。

二、细胞损伤的机制

细胞和组织的损伤机制是非常复杂的。不同原因引起的细胞损伤机制不尽相同, 不同类型和不同分化状态的细胞对同一损伤因素的感受程度也不一样。概括起来, 上述各种损伤因素可通过以下6个方面引起细胞和组织损伤, 现简要分述如下。

（一）机械性破坏

机械性破坏乃机械力直接损害所致。如外科手术或事故所致的组织切割可直接破坏细胞、组织的完整性和连续性; 冰冻产生冰晶 (ice crystal) 可机械性使细胞内膜性结构和细胞膜穿孔。此外, 细胞亦可因其胞膜内外渗透性不平衡而破裂。

（二）膜完整性损害

细胞膜损伤是细胞损伤的重要方式, 有6种可能机制导致细胞膜损伤, 包括补体活化时其所介导的细胞溶解、病毒感染时穿孔素 (perforin) 介导的细胞溶解, 离子通道的特异性阻滞、膜离子泵衰竭、膜脂质改变以及膜蛋白质交联。

膜内离子通道允许特异性离子有控制的出入。有时, 为了治疗的目的需要阻滞这些通道。例如在治

疗高血压病和缺血性心脏病时需使用钙离子通道阻断剂（如verapamil），若使用不当或剂量过大，则会发生毒性作用。

膜泵（membrane pumps）负责维持细胞内高钾和低钠浓度，且依赖于足够的ATP供给。任何导致ATP耗尽，如影响线粒体氧化磷酸化或代谢中消耗ATP的因素，都会使膜离子泵衰竭从而导致细胞肿胀或水肿变性。例如，某些化学物质如毒毛花苷即可直接抑制细胞膜的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶。

自由基则可通过氧化反应改变膜磷脂，也可使膜蛋白发生交联。

（三）代谢通路阻断

细胞损伤可能是特异性干扰细胞内代谢的结果，这种影响通常是一种或多种通路的相应或全部阻断。

1. 组织呼吸 由于阻断氧利用，使细胞丧失了基本能量来源，可导致多种细胞死亡。需氧高代谢细胞如心肌细胞则易受损害。氰化物通过结合细胞色素氧化酶阻断了氧利用。

2. 蛋白质合成 在生命活动中，由于细胞一直需要更换酶类和结构蛋白质，因此，在翻译水平阻断蛋白质合成会损害细胞功能及其存活。蓖麻毒素就是通过这一方式在核糖体水平起作用的。此外，有很多抗生素如链霉素、氯霉素等也是通过干扰蛋白质合成发挥作用的。

（四）DNA 损伤

除非DNA损伤累及活跃转录基因组的一个区域，否则其损伤不会立即明显可见。持续分裂的易变细胞群如肠上皮和造血细胞，当受到足以改变其DNA的剂量照射后很快受到影响。其他细胞群在可见DNA损伤前，可能需要生长或代谢刺激。由于非致死性DNA损伤可能被子代细胞继承，故可能形成一个具有不正常生长特征的转化细胞克隆从而形成肿瘤。

（五）基本代谢物的缺乏

任何基本代谢物如维生素、氧、葡萄糖或激素的缺乏不可避免地导致细胞损伤。

1. 缺氧 完全但暂时性缺氧或持续但减少的氧化导致可逆性损伤，然而较长的完全性缺氧则是致命的。因血液供应障碍导致的缺氧所致的病理过程称为缺血（ischemia）。因血液供应缺乏所致的特殊坏死过程称为梗死（infarction）。一种组织细胞与另一种组织细胞死亡所必需的缺氧时间不同，对脑组织而言仅需几分钟。在某些情况下，细胞死亡在血流重新恢复后方可发生，这一现象称为再灌注损伤（reperfusion injury）。其机制可能是由于产生的活性氧自由基损害了细胞膜钙离子泵。在此情况下，损伤的细胞很可能经历细胞凋亡而不是坏死。

2. 葡萄糖缺乏 葡萄糖是另一种重要的代谢物和能量来源。有些细胞例如脑神经元不仅依赖葡萄糖且需要量大。在糖尿病时，由于胰岛素相对或绝对缺乏，使葡萄糖不能充分利用。

3. 激素缺乏 一种营养激素浓度降低会导致其靶细胞衰退，使含有此靶细胞的器官通过细胞凋亡过程而萎缩。

（六）自由基作用

自由基（free radicals）是含未配对电子的原子或原子团。正因如此，其易形成化学键。一般讲，它们仅以低浓度存在，但化学上不稳定，非常活跃，易于参加或发动链反应。

机体内通过两种基本机制产生自由基：一是通过辐射作用使水离子化，一个电子被取代，从而产生自由基；二是氧或其他物质与氧化还原反应中的自由电子相互作用从而产生过氧化自由基（ O_2^- ）。自由基形成后其后果有三：一是触发形成其他自由基的链反应，其最终共同事件是损害作为细胞膜基本成分的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids）；二是自由基被内源性或外源性抗氧化剂如巯基化合物半胱氨酸清除；三是过氧化物自由基可被含铜的酶即过氧化物歧化酶灭活，最终形成水。临床病理上，在某些毒物如四氯化碳中毒、氧中毒，炎症时组织损伤以及细胞内细菌杀伤的过程中，均有自由基参与。