

病理学进展



病理学进展

1

陈 钦 材

杨 光 华

主编

王瑞年	邓仲端	车东媛	田鸿生
司履生	刘彤华	朱昌仁	沈忠英
孙毓恺	杨光华	杨 侃	李蜀华
李洪祥	邹万忠	何德华	陈远耀
张汝霰	单德裕	郑志仁	苗德林
赵明朗	钱韵兰	徐浩樑	席与萍
赫明昌	魏 民	(按姓氏笔划为序)	

编写

人 民 卫 生 出 版 社

前 言

病理学在自然科学飞跃前进和新科技不断涌现的时代，打破了学科领域的界限，与相关学科相互渗透，促进了对疾病的深入认识。从常规组织形态学发展到超微结构的研究，更结合机能、代谢分析，直达分子水平，把形态和机能结合起来，进一步阐明了疾病的本质，推动了病理学向前发展，为人类疾病的防治增添了新的理论基础。

在修订全国病理学统编教材之际，部分病理学专家、教授动议由陈钦材、杨光华教授主编，组织全国力量出版一本病理学参考书，及时介绍国内外有关病理学的新进展和新动向，既有理论、实践又有技术方法的新资料，提供病理学工作者在教学、临床实践和科学研究等工作中参考，期望能在促进我国病理学发展上起到积极作用。

本书将不定期陆续出版，竭诚希望同道们大力支持，共同丰富本书的内容，踊跃投稿，为我国医学现代化，为病理学更好的面向世界和面向未来，作出新的贡献。

陈钦材 杨光华

目 录

1	电子显微镜在研究肿瘤超微结构及肿瘤诊断上的应用.....	1
2	免疫酶组织化学.....	16
3	淋巴组织及其增生性病变研究进展.....	31
4	何杰金氏病组织病理学研究进展.....	43
5	白血病细胞的诱导分化.....	53
6	免疫过氧化物酶技术在肿瘤病理上的应用.....	64
7	胰腺内分泌细胞肿瘤.....	78
8	吸烟致肺癌的病理研究.....	88
9	胃癌病因研究的进展.....	96
10	原发性肝癌的病理学进展.....	109
11	硒的抑癌作用及机理.....	120
12	恶性肿瘤细胞分泌的某些水解酶及唾液酸与浸润性的关系.....	128
13	人的自然杀伤细胞.....	136
14	原发性免疫缺陷病.....	150
15	肾小球疾病的免疫发病机理及病理形态学分类.....	163
16	淀粉样变性和淀粉样变性病.....	182
17	平滑肌细胞培养及其在动脉粥样硬化研究中的意义.....	192
18	尘肺的病因学诊断.....	202
19	慢性肺原性心脏病病理学研究进展.....	210
20	老化的病因和生物学变化.....	221
21	大骨节病病理.....	235
22	雌激素受体及其形态学方法.....	245
23	显微分光光度计在病理学的应用.....	255
24	微型电子计算机在病理学工作中的应用.....	265

1 电子显微镜在研究肿瘤超微结构及肿瘤诊断上的应用

华西医科大学病理解剖学教研室 杨光华

随着医学科学的发展, 诊断肿瘤的方法不断涌现, 但病理学诊断仍为目前应用最广而且可靠的方法。绝大多数肿瘤通过光镜观察石蜡切片, 辅助组织化学方法得以正确诊断。但有少数肿瘤由于未分化或分化低, 在细胞和组织结构上均缺乏特征性, 必须依靠其它方法才能诊断。现今用得最多的有两种方法: ①免疫细胞化学方法: 包括免疫荧光及免疫过氧化酶技术中的过氧化酶-抗过氧化酶(peroxidase-antiperoxidase, PAP)法等, 而以后者应用最为广泛。可用此法来检测肿瘤细胞的各种产物, 如激素、酶、肿瘤胚胎抗原及其它肿瘤标记, 如角蛋白、肌红蛋白、肌动蛋白、胶质纤维酸性蛋白、神经微丝、vimentin、desmin、第八因子相关抗原等, 从而达到诊断的目的^[1~3]。根据近年研究, 免疫细胞化学方法不仅可用光镜观察, 还可用于电子显微镜观察。②电子显微镜检查: 近年来由于透射电子显微镜(以下简称电镜)技术的进展以及对各类肿瘤超微结构资料的积累和总结, 电镜已成为目前研究和诊断肿瘤的重要工具, 并已广泛应用于外科病理工作中^[4~10]。通过对肿瘤细胞超微结构的研究, 常可判断肿瘤的组织来源、分化程度和功能状态, 这就补充了光镜观察的不足从而达到确诊的目的。本文主要探讨电镜在研究肿瘤超微结构及诊断上的应用, 特别着重细胞和组织超微结构在诊断肿瘤上的意义。

一、电镜诊断肿瘤的应用范围

1. 罕见或新发现的肿瘤。
2. 光镜下难于区分为癌或肉瘤的未分化或低分化肿瘤。
3. 组织来源尚有争议的肉瘤, 如上皮样肉瘤、滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤及软组织腺泡状肉瘤等。在形态学上难于区分的梭形细胞恶性肿瘤如纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性神经鞘瘤、恶性纤维组织细胞瘤及梭形细胞鳞癌等。
4. 难于区分的小圆细胞肿瘤, 如神经母细胞瘤、Ewing 肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、恶性淋巴瘤及未分化小细胞癌等。
5. 鉴别前纵隔肿瘤, 如胸腺瘤、胸腺类癌、淋巴瘤和生殖细胞瘤等。
6. 鉴别间皮瘤及一般腺癌。
7. 鉴别恶性黑色素瘤, 特别是无黑色素性黑色素瘤与一般低分化癌。梭形细胞黑色素瘤与肉瘤。
8. 鉴定和区别各种神经内分泌肿瘤, 如类癌、非嗜铬性副神经节细胞瘤、嗜铬细胞

瘤、胰岛细胞瘤、甲状腺髓样癌、皮肤 Merkel 细胞癌及燕麦细胞癌等。

9. 配合免疫细胞化学区别不同类型的淋巴瘤及白血病。

10. 确定转移瘤的来源。

二、电镜诊断肿瘤的注意事项

1. 在电镜诊断前, 必须用光镜观察常规组织切片, 包括一些特殊染色, 以明确电镜观察时要解决的问题。

2. 必须熟悉各类组织及其发生肿瘤的超微结构特点, 明了哪些是特异性的, 哪些是非特异性的, 并了解各类肿瘤因分化程度的不同所表现的超微结构谱。有些肿瘤并无特异性改变, 必须综合多种改变方能作出诊断。

3. 在同一肿瘤内, 肿瘤细胞不仅分化程度可有不同, 而且还可具有向不同方向分化的能力, 这在电镜下最易看到。如肺癌时, 常可同时见鳞状细胞癌和腺癌的超微结构^[6]; 结肠粘液性类癌时, 除见含粘液颗粒的瘤细胞外, 尚可见含有神经分泌颗粒的瘤细胞, 甚至在同一细胞内可同时存在上述两种颗粒^[11]; 在粘液表皮样癌, 亦有发现同一肿瘤细胞具有粘液颗粒和张力原纤维束者, 说明同时具有鳞状细胞和腺细胞特点^[12]。加之某些肿瘤可起源于杂种细胞, 如肌纤维母细胞 (myofibroblast) 及肌上皮细胞 (myoepithelium), 以及肿瘤中出现化生现象, 如腺癌中出现鳞状细胞化生; 梭形细胞鳞癌中出现纤维母细胞化生^[13]; 腮腺混合瘤中肌上皮细胞向软骨细胞化生等^[14], 更增加了病变的多样性和复杂性, 必须充分估计和作出相应的正确诊断。

4. 电镜在诊断肿瘤和研究肿瘤的组织发生上虽然有很大的帮助, 但在任何情况下都能解决问题。有些未分化或分化低的肿瘤, 即使用电镜也不能确诊。电镜在诊断神经内分泌肿瘤上帮助很大, 但仅从神经分泌颗粒的形态有时尚不能确定属何种神经内分泌肿瘤。有些肉瘤, 如软组织腺泡状肉瘤、Ewing 肉瘤、上皮样肉瘤、滑膜肉瘤等, 虽然在电镜下诊断不难, 但目前尚未解决组织发生问题。此外, 有不少肿瘤的超微结构在诊断的重要性还不完全清楚。这些都说明必须进一步积累资料和经验, 还需配合其它方法, 如免疫细胞化学方法, 才能弥补电镜观察的不足, 更好的解决一些肿瘤的诊断问题。

三、细胞和组织超微结构改变在诊断肿瘤上的意义

(一) 细胞表面

1. 细胞外形 (cell profile) 一般情况下肿瘤间变越明显, 瘤细胞外形越不规则。细胞表面的特殊结构, 如腺癌细胞表面的微绒毛, 可以变少, 并在大小、长短和形状上出现变异 (图1-1)。但在有些分化低而且生长快速的肿瘤, 瘤细胞也可具有规则的外形。例如 Ewing 肉瘤 (起源于骨内或骨外), 其瘤细胞的特点为具有圆形核和光滑规则的外形 (图1-2), 虽然近年来亦有报告 Ewing 肉瘤有核形及细胞外形不规则者^[15]。因此, 肿瘤细胞的外形在判断恶性程度上和肿瘤类型上有一定意义, 但并非绝对。

2. 细胞邻接情况 (cell apposition) 在光镜下瘤细胞紧密排列成团者, 在电镜下有时可见由胶原纤维带把瘤细胞分开, 这在鉴别癌和肉瘤上有一定意义。值得注意的

是,有些肉瘤如 Ewing 肉瘤^[16]、透明细胞肉瘤^[16],细胞膜也可紧密挨连,而无胶原纤维将瘤细胞分开(图1-2,图1-3)。上皮性肿瘤细胞相邻的细胞膜常紧密接触且互相平行。腺瘤细胞相邻细胞膜常显示指状交叉(interdigitation),此情况亦偶见于上皮样肉瘤。

正常时细胞间无粘着者,成为肿瘤后瘤细胞也常由不同宽度的间隙分开。有些大细胞淋巴瘤能与分化不良的癌区别,主要靠细胞间的关系来鉴别。

3. 细胞连接(cell junctions) 根据细胞连接的种类和特点,可以帮助鉴别不同类型的癌。如癌细胞间发现典型的桥粒和与之相连的张力原纤维束,则可诊断为鳞状细胞癌。如癌细胞之间为复合连接(紧密连接、中间连接和桥粒),并伴有腺腔形成者,则应首先考虑为腺癌(图1-1)。此外,间皮癌^[17]、滑膜肉瘤(图1-4)^[18]、某些神经内分泌癌和膀胱移行上皮癌等亦可见复合连接。因此,不能仅见复合连接就诊断腺癌,还需结合取材部位及瘤细胞的其它改变进行判断。

鳞状细胞癌间变明显时,张力原纤维可减少、变短、甚至消失,桥粒也不典型,仅见细胞连接处细胞膜密度增加和增厚,此种发育不好的细胞连接可称为原始细胞连接(primitive cell junction)^[9],此外,细胞连接的数目也可减少、变小。分化低的腺癌复合连接也可不显著而代之以原始细胞连接,腺腔形成也不明显,此时要区别鳞状细胞癌和腺癌则很困难,而只能诊断为低分化或未分化癌。

细胞连接偶可见于某些间叶组织肿瘤细胞之间,但数目少,而且发育不良,多属原始细胞连接。例如纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤及平滑肌肉瘤等,有时亦可见瘤细胞间有少数原始细胞连接。此外,血管肉瘤之肿瘤性内皮细胞间常可见紧密连接或原始细胞连接。因此仅根据有无细胞连接来区别上皮肿瘤和间叶组织肿瘤是不可靠的,还需结合其它改变。虽然如此,如在肿瘤细胞间发现较多的细胞连接,即使不像典型的桥粒,仍应考虑癌的可能性最大。

在淋巴造血组织中除了树突状网状细胞间可见桥粒外,其它细胞间罕见细胞连接,这在鉴别诊断淋巴瘤和白血病上具有重要意义。例如在前纵隔肿瘤中,有时胸腺瘤和淋巴瘤难于区别,但前者瘤细胞间常可见明显的桥粒可与后者区别(图1-5)^[19]。

4. 细胞膜下线状致密(subplasmalemmal linear density, SLD) SLD的特征为紧接细胞膜的内层下见电子致密度增加的区域,长度为0.2~1.8 μm ,宽度为15~30nm,其表面常覆盖有一短段细胞外基膜样物质或胶原。Mirra等(1982)^[20]在一些间叶组织及神经鞘细胞来源的肿瘤可见明显的SLD,如纤维肉瘤、皮肤隆突性纤维肉瘤、良性和恶性纤维组织细胞瘤及脂肪肿瘤(包括梭形细胞脂肪瘤及脂肪肉瘤);骨、软骨、脊索来源的肿瘤;脑膜瘤,以及平滑肌、横纹肌、血管外被细胞及神经鞘细胞肿瘤,无基膜完整包绕瘤细胞者。而各种上皮性肿瘤、淋巴造血系统肿瘤及神经胶质瘤则无SLD。因而提出SLD可作为间叶组织肿瘤的超微结构标志,有助于对间叶组织来源肿瘤的诊断。

5. 基膜(basal lamina) 在分化良好的癌细胞巢周围常有很清楚的基膜。当发生明显间变时则基膜断裂,甚至完全消失。因此,基膜的存在说明癌的恶性程度较低。当瘤细胞单个或呈小团浸润结缔组织时,则罕见基膜。在神经鞘和间叶组织来源的肿瘤有时亦可见基膜(有人称之为外膜),例如神经鞘瘤、神经纤维瘤及恶性神经鞘瘤之瘤细

胞周围即有清楚的基膜^[21]；此外，在平滑肌肉瘤^[22]、血管外被细胞瘤^[23]、脂肪肉瘤等瘤细胞外周亦可有基膜，这也是诊断条件之一。因此，仅依靠有无基膜来区别癌和肉瘤也是不可靠的，还需结合其它改变。但基膜在一些间叶组织肿瘤的鉴别诊断上还是有意义的，例如要区别纤维母细胞肿瘤和神经鞘瘤，有无基膜十分重要。后者有明显的基膜而前者无。

在某些肿瘤，基膜也可复层化。最常见者为涎腺肿瘤，并具有一定诊断意义(图1-6)。如囊性腺样癌，光镜下癌细胞围绕嗜伊红均匀物质所形成的假腺腔，在电镜下即为基膜复层化的改变^[24]。

6. 细胞突起 (cell projections) 细胞突起有不同形式，包括微绒毛、纤毛和胞质突。

(1) 微绒毛 (microvilli)：真正的微绒毛为细胞顶端较为规则的手指样突起，常见于腺瘤或腺癌细胞顶面，并突入腺腔，在瘤细胞之间可见复合连接(图1-1)。当间变明显时，微绒毛的数量可减少和不规则。在间皮瘤，微绒毛发育特别良好，可见特征性的细长、弯曲和分支的微绒毛，具有诊断意义(图1-7)^[17]。当此瘤间变明显时，微绒毛可变短和减少，以致与腺癌区别困难或不能区别。

必须注意，在一些肿瘤细胞的外周胞质可伸出不规则而且细的突起，称为微绒毛样突起，容易造成一种似腺癌的假象。如鳞状细胞癌间变明显时，桥粒丧失，细胞离散，表面可呈多数微绒毛样突起。同样的微绒毛样突起亦可见于黑色素瘤和淋巴造血组织肿瘤，包括大细胞淋巴瘤和毛细胞白血病(hairy cell leukemia)。

注意观察微绒毛的特点有时可帮助判断转移性腺癌的组织来源。例如有提出起源于消化道及其胚胎衍生物(如胆道和胰管系统)的腺癌，微绒毛中心可含微丝，并伸入细胞顶端胞质内形成终网(图1-8)。但需要进一步研究其发生率和诊断的可靠性。

(2) 纤毛 (cilia)：在起源于纤毛上皮的肿瘤，如鼻腔及鼻窦的乳头状瘤、支气管肺癌及输卵管癌等，一般罕见纤毛。而在一些正常时无纤毛的细胞发生肿瘤时，可有纤毛形成。肿瘤细胞形成的纤毛可位于细胞表面或单根存在于细胞内。因此，在多数情况下纤毛在肿瘤诊断上意义不大。但在中枢神经系统肿瘤的鉴别诊断上是有帮助的。如在室管膜瘤细胞形成的腔中，可见纤毛和微绒毛伸入腔内，可借以与胶质瘤区别^[25]。此外，在区别某些肿瘤的良、恶性上亦有一定意义。如卵巢的良性和交界性浆液性囊腺瘤中，纤毛较为常见，而在卵巢浆液性囊腺癌中却罕见^[26]。

(3) 胞质突 (cytoplasmic processes)：胞质突为胞质的伸延，含有与细胞体相同的胞质成分。注意观察胞质突的数量、大小和长短在诊断肿瘤上有一定意义。神经来源细胞的胞质突常发育良好，当这些细胞发生肿瘤时亦具有此种特点。例如中枢神经系统肿瘤中，星形细胞瘤就具有发育良好的胞质突，其内可含有线粒体、核蛋白体及胶质微丝；在室管膜瘤中所见毛细血管周围的无核区，实际上就是由含有微丝的胞质突组成；脑膜瘤细胞具有弯曲、分支、波浪状、细长的胞质突，胞质突之间常可见桥粒连接。当胞质突排列疏松时，形成像金属丝制成的花边样结构，具有诊断意义(图1-9)，特别在颅外脑膜瘤，易误诊为癌或其它肿瘤，如能看见此种胞质突则有助诊断^[27]。鉴别小圆细胞肿瘤时，神经母细胞瘤为必须考虑的肿瘤之一，其特点为具有树枝状胞质突，其中含有不同数量纵行排列的微管及150~200nm直径的膜包致密核心颗粒(神经分泌颗

粒)⁽²³⁾。

外周神经肿瘤亦具有发育良好的胞质突。如良性神经鞘瘤之特点为瘤细胞具有互相穿插和包绕的长的胞质突, 其外有一层或数层基膜将其与间质分开。胞质突内含少量线粒体和粗面内质网、成群的核蛋白体、纵行排列的微丝和不同数量的微管(图1-10)。在恶性神经鞘瘤分化较好时, 亦具有上述特点的胞质突, 可为电镜下诊断此瘤的依据。但当瘤细胞分化低而且细胞十分丰富时, 胞质突减少, 基膜消失, 微管亦减少或消失, 有时会造成诊断的困难⁽²¹⁾。

7. 胞饮小泡 (pinocytotic vesicles) 胞饮小泡为小的烧瓶状内陷的细胞膜, 以摄取细胞外的液体和颗粒。在神经周细胞 (perineural cell)、内皮细胞、血管外被细胞、平滑肌细胞和血管球细胞, 胞饮小泡特别明显, 再配合其它超微结构标志, 也有助于诊断这些细胞来源的肿瘤 (图1-11)。例如在组成神经纤维瘤的神经周细胞, 除见细长而直的胞质突及断续的基膜外, 常可见成堆的胞饮小泡, 以此可与纤维母细胞性肿瘤区别⁽²¹⁾。

(二) 核

1. 形状 一般地说高度恶性肿瘤核的形状不规则和各种怪异形态。由于核形状不规则和核膜内陷, 常有假包涵体形成, 即核内有核膜包绕的小体, 其中含有胞质成分 (图1-9)。但也有少数生长快和恶性程度高的肿瘤, 如神经母细胞瘤和 Ewing 肉瘤 (图1-2), 核形状也可规则。

在淋巴造血组织肿瘤中, 对核形状的观察在肿瘤分类上有重要意义。特别是恶性淋巴瘤, 根据核的形状及该类细胞所占的比例, 可分为 B 细胞淋巴瘤之裂核细胞型及无裂核细胞型等, T 细胞淋巴瘤之曲核细胞型及脑回状核细胞型等 (图1-12)⁽²⁰⁾。有时局部核膜异常增生突起, 形成核袋 (nuclear pockets) 或核泡 (nuclear blebs)。核袋有两种: 一种含有胞质; 另一种含有核质。核袋或核泡多见于白血病和淋巴瘤。在淋巴瘤中以大细胞性淋巴瘤最为常见 (图1-13)。其它肿瘤有时也有这种改变, 但较少见。

2. 染色质 光镜所见之深染核为多倍体的表现, 电镜下为增多的异染色质团块, 并常聚集在核膜下, 即光镜下所见之核膜增厚。淡染核中异染色质很少, 而多为代谢旺盛的常染色质。故可以认为深染核在诊断肿瘤上有重要性, 而淡染核和核仁大, 常说明瘤细胞合成蛋白的功能旺盛, 与瘤细胞的增生活跃和迅速生长有关。

观察染色质在诊断恶性淋巴瘤的分类上有一定意义。如小细胞淋巴瘤之染色质常密集成团块, 附着于核膜和散在于核质中。而在大细胞淋巴瘤则染色质细、弥漫分布 (图1-13)。在浆细胞肿瘤时, 观察染色质的改变亦有意义。瘤细胞核分化较差, 异染色质少有集聚成团并附着于核膜上, 形成所谓的车轮状核, 而多在核中均匀分布, 但胞质分化较好, 可见发育良好的粗面内质网, 如此形成核与胞质分化的不一致性, 有诊断意义 (图1-14)⁽³⁰⁾。

3. 核仁 核仁与细胞蛋白合成有密切关系, 因此代谢及生长活跃的肿瘤细胞多有核仁增大、数目增加及核仁靠近核膜, 后者有利于核仁产物进入胞质。有时见核膜内陷接触核仁或穿过核仁, 实际上也是一种形式的核仁靠近核膜之表现。

(三) 胞质

诊断肿瘤时，胞质内的超微结构变化最为重要。现将对肿瘤诊断有意义的超微结构分述如下：

1. 胞质内腔隙 (cytoplasmic spaces) 在能形成腺体的肿瘤细胞内有时可见胞质内小腔，腔周围有膜，膜上有微绒毛突入腔内 (图 1-15)。但与瘤细胞之间形成的腺腔不同，不见复合连接。这种结构最常见于乳腺癌，特别浸润性导管癌和小叶癌最为多见。但也可见于其它腺癌及间皮瘤等，对诊断尚未形成腺腔的低分化腺癌有重要意义。

胞质内出现腔隙还可由于粗面内质网之扁囊扩大，可见囊壁外附着有核蛋白体，囊内可有蛋白性物质 (图 1-16)。近年来报告一种罕见的来源于 B 细胞的戒指细胞淋巴瘤 (signet-ring cell lymphoma)，由于胞质内含有免疫球蛋白的小空泡融合成大空泡，将核推向一边而呈戒指状 (图 1-17)^[31]，须注意不要误诊为转移至淋巴结的粘液细胞癌。

2. 线粒体 (mitochondria) 恶性肿瘤细胞的线粒体相对较少 (能量靠无氧糖酵解)，并较易发生变性、肿胀和破坏。在同一肿瘤，甚至同一瘤细胞内可同时见大小不等、形状各异和嵴多少不一的线粒体。

线粒体的数量在不同的肿瘤可差异很大。在很多低分化肿瘤线粒体可很少，而嗜酸性细胞瘤 (oncocytoma) 的线粒体可多至填满整个胞质。此类肿瘤可见于甲状腺、涎腺、支气管、垂体、甲状旁腺和肾。此外，类癌 (carcinoid) 亦可见此种改变^[32]。这种增多的线粒体的嵴形态正常或平行紧密排列呈层，有如柴垛，常无基质颗粒 (图 1-18)^[33]。有认为这是因为线粒体在生化上有缺陷，而呈代偿性增生之故。在光镜下所见的瘤细胞胞质内出现嗜酸性颗粒，在电镜下不一定是线粒体增加，也可能是溶酶体增加和粗面内质网增多、扩张，内含颗粒性蛋白物质所致。

肿瘤细胞能分泌类固醇者，其线粒体嵴常呈管泡状。常见于肾上腺皮质束状带之腺瘤或癌 (图 1-19)^[34]，亦可见于睾丸或卵巢之 Leydig 细胞瘤和黄体瘤等，结合其它改变有一定诊断意义。

3. 内质网 (endoplasmic reticulum)

(1) 粗面内质网 (rough endoplasmic reticulum, RER)：RER 的功能是产生分泌性或输出蛋白，而细胞生长本身需要的蛋白靠游离在胞质内的多聚核蛋白体合成。发育良好的 RER 是细胞分化和功能活跃的表现。而在一些不成熟或未分化的细胞，RER 均发育不良，但具有丰富的游离多聚核蛋白体，说明细胞主要合成供本身生长的蛋白。这一原则也可用于肿瘤，凡瘤细胞内 RER 发育不良而有大量游离的多聚核蛋白体者，常说明瘤细胞分化很差，生长迅速，恶性程度高。这种改变常伴有核仁肥大和靠近核膜。

瘤细胞内 RER 的多少和排列还与细胞的类型有关。凡正常时蛋白分泌旺盛的细胞，在其形成肿瘤后每有丰富的 RER。如浆细胞瘤 (图 1-14)、胰腺及腮腺的腺泡细胞癌 (图 1-20)，可见丰富的具有诊断特征的长而弯曲，排列成层的 RER；肝细胞癌可见短而成层的 RER；纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、肌纤维母细胞瘤、成骨肉瘤等，可见大量分枝并常扩张的 RER，内含颗粒性蛋白物质 (图 1-16)。脂肪肉瘤有时亦可见扩张的 RER，内有网状电子致密物质积聚，可能为脂质合成紊乱的表现。

无黑色素性黑色素瘤发生转移时,与低分化癌甚难鉴别,因在电镜下也难于查见前黑色素小体(premelanosomes)。Mackay等(1980)^[85]发现转移性黑色素瘤中,有10%左右可在RER扁囊中出现平行排列的微管(intracisternal microtubules),结合其它改变,对诊断黑色素瘤有帮助。这种扁囊内微管还可见于粘液性软骨肉瘤(图1-21)^[86]。

(2) 滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum, SER):在产生类固醇的肿瘤细胞内,除可见有管泡状嵴的线粒体、溶酶体和脂质外,常可见大量SER。有时尚可见SER形成旋涡状膜性结构。卵巢性索间质肿瘤,如粒层-泡膜细胞瘤、支持细胞-间质细胞瘤、门细胞瘤、妊娠黄体瘤及脂质细胞瘤等瘤细胞内常可见丰富的SER。此外,在睾丸之Leydig细胞瘤、肾上腺皮质腺瘤或腺癌,也常可见同样改变。分化良好的肝细胞癌除见糖原外也可见丰富的SER。

4. 溶酶体(lysosomes) 溶酶体有初级及次级溶酶体之分。前者大小、形态和电子密度比较一致;后者形态多样,电子密度不同,包括吞噬溶酶体(phagolysosomes)、胞溶酶体(cytolysosomes)、残质体及脂褐素等。任何变性的瘤细胞都可有中等量的溶酶体,无诊断意义。需注意有时初级溶酶体可以很多,而被误认为分泌颗粒,特别是神经内分泌肿瘤之致密核心颗粒。例如在甲状腺滤泡癌,初级溶酶体颗粒有时可很多,而被误认为来自滤泡旁C细胞的髓样癌。再者,在甲状腺癌和前列腺癌,因胞质内可有丰富的多形性次级溶酶体,可作为鉴别转移癌的来源时参考。此外,在真正的组织细胞淋巴瘤、恶性组织细胞增生症、粒细胞性单核细胞性白血病也可见明显的溶酶体颗粒,并可作为诊断这些肿瘤的特征性改变之一。

有少数肿瘤,如颗粒细胞瘤(以前称颗粒细胞性肌母细胞瘤)、颗粒细胞性造釉细胞瘤、婴儿颗粒细胞瘤(或先天性龈瘤)及颗粒细胞性造釉细胞纤维瘤的共同特点,为光镜下见成团具有嗜酸性颗粒胞质的肥胖细胞。电镜见胞质颗粒为大量胞溶酶体、残质体和脂褐素,具有诊断意义(图1-22)。

5. 分泌颗粒(secretory granules) 分泌颗粒的种类较多,可有大小、形状和密度的不同,在诊断和鉴别诊断上有意义者如以下几种:

(1) 粘液颗粒(mucinous granules):粘液颗粒在诊断腺癌上有重大意义。即便在分化不良的腺癌,如仔细搜寻,也可查见少数粘液颗粒。粘液颗粒一般为0.5~1.5 μ m直径,外有单位膜包绕,内部结构多样,有以下几种不同结构:①大而空淡颗粒,内含网状、絮状或细颗粒物质。此种颗粒最为多见(图1-8);②均质电子致密颗粒,此种颗粒易误认为酶原颗粒;③在相对电子透光的背景上有很多致密区的颗粒;④在浅淡或相对致密的基质上有一中位或偏位的核心,称牛眼颗粒(图1-8),后者常见于胃粘液细胞。粘液颗粒常分布在细胞的外周,靠近细胞膜,特别是靠近腺泡腔^[87]。在腺癌中可见上述一种或几种颗粒。

(2) 酶原颗粒(zymogen granules):酶原颗粒一般较大,1~2 μ m直径,外有膜包绕,其中有电子致密物质构成的核心。此种颗粒见于某些外分泌腺的腺泡细胞,如胃主细胞、胰腺泡细胞、涎腺浆液腺泡细胞及上呼吸道的一些小腺体。在肿瘤中常见含大量酶原颗粒者有涎腺之腺泡细胞癌^[87]和胰腺腺泡细胞癌(图1-20)^[88]。酶原颗粒偶尔亦可为淡染颗粒,可能为发育未成熟的颗粒。

(3) 神经分泌颗粒 (neurosecretory granules): 神经分泌颗粒含有胺或多肽激素, 形态特点为有一致密核心 (dense core), 外有一限膜, 膜与致密核心之间常有一宽窄不等的间隙。颗粒一般为圆形 (图 1-23), 亦可呈多形性, 如梨形、蛋形或哑铃状 (图 1-24)。大小为 80~600nm。由于细胞种类不同, 颗粒的大小、形状、致密核心与限膜之间的间隙宽窄也有不同。此种颗粒常见于 APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 系统及其发生的肿瘤。故有称此种颗粒为 APUD 颗粒, APUD 系统发生的肿瘤称为 Apudoma 或神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumor)。这一内分泌系统过去均认为起源于神经嵴, 近年研究发现消化道、呼吸道和胰腺之神经内分泌细胞可起源于内胚层⁽³⁹⁾。目前认为属神经内分泌的肿瘤有类癌、胰岛细胞瘤、垂体腺瘤、甲状腺髓样癌、副神经节细胞瘤、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、肺燕麦细胞癌、皮肤 Merkel 细胞癌^(40,41)等。自从应用电镜诊断肿瘤以来, 发现这类肿瘤不像过去统计的那样少, 而且可以出现在很多器官和组织, 例如所谓燕麦细胞癌 (又称未分化小细胞癌) 不仅可发生于肺, 还可发生在喉、涎腺、子宫颈、前列腺、肾盂、膀胱、食管、结肠、胰腺等处。

类癌为较常见的神经内分泌肿瘤, 多发生于消化道。由于起源部位的不同, 一般把类癌分成三组: ①前肠类癌: 包括起源于胃、十二指肠上段、胰腺、肝、胸腺及支气管的类癌。主要产物为 5-HTP (5-hydroxytryptophan), 也可产生组织胺, 可伴有胃溃疡、Cushing 综合征或多发性内分泌腺瘤病。神经分泌颗粒 (嗜银+, 亲银-) 直径为 180~220nm, 平均 185nm, 圆形, 大小较一致 (图 1-23)。②中肠类癌: 包括十二指肠下段、空肠、回肠、阑尾及右半结肠的类癌。主要产物为 5-HT (5-hydroxytryptamine), 常伴有典型的类癌综合征。神经分泌颗粒 (嗜银-, 亲银+) 直径为 75~500nm, 平均 230nm, 呈多形性 (图 1-24)。③后肠类癌: 包括左半结肠及直肠的类癌, 目前尚不知产生何物, 不伴内分泌紊乱。神经分泌颗粒 (嗜银-, 亲银-) 直径为 165~235nm, 平均为 190nm, 呈圆形。除上述器官外, 类癌还可发生于食管、卵巢、睾丸、子宫颈、乳腺、肾及中耳等处⁽⁹⁾。

电镜下发现神经内分泌颗粒是诊断神经内分泌肿瘤的主要依据。其中有特异形态可资判断肿瘤类型者有: 嗜铬细胞瘤含正肾上腺素的颗粒。此种颗粒之致密核心呈偏心位, 在核心和限膜之间有较大空隙 (图 1-25); 起源于胰腺 β 细胞的胰岛素瘤之颗粒, 其特点为电子密度低而空亮, 中有一晶体核心。多形性神经分泌颗粒在诊断上也有一定意义。此种颗粒除常见于起源中肠的类癌外, 尚可见于睾丸和卵巢的类癌。因此, 如在转移癌中发现多形性神经分泌颗粒, 则可推测其可能的原发部位。其它肿瘤则难于根据神经分泌颗粒的形态来判断肿瘤起源于何种细胞及其化学性质。必须借助免疫荧光或免疫过氧化酶的方法来协助确定。由于神经分泌颗粒在诊断上十分重要, 应注意不要把溶酶体误认为神经分泌颗粒。区别点是前者在大小和所含内容上具有多形性; 而后者一般在大小和形态上变异较小。

神经分泌颗粒的数量和形态还与细胞的功能状况有关。当神经内分泌肿瘤伴明显的内分泌症状时, 瘤细胞内含颗粒较少, 而且不成熟, 表现为颗粒之核心电子致密度不够大, 如为胰岛素瘤, 则颗粒中的晶体核心尚未形成; 相反, 神经内分泌肿瘤不伴或伴轻度内分泌症状时, 可见很多发育良好的典型神经分泌颗粒。前者可能因为产生的激素未储存

在颗粒内,或激素持续释放,或因肿瘤细胞不能控制所产生的激素之故。

神经内分泌肿瘤的胞质内除含神经分泌颗粒外,常有中等量 RER 和高尔基器,偶可见腺腔,伴有桥粒和紧密连接;有时也可见细胞内腔隙,在这方面有些像腺癌。近年有报告杯状细胞类癌 (goblet cell carcinoid),瘤细胞除含神经分泌颗粒外,尚含粘液颗粒。此类肿瘤常见于阑尾^[42],也可发生于其它器官。此点支持神经内分泌肿瘤除可起源于神经嵴外,尚可起源于内胚层。

6. 糖原 在电镜下糖原的形态取决于制备组织的方法。固定好的糖原颗粒有两种形式:① α 颗粒:呈菊形团样集聚;② β 颗粒:为单粒,形状不规则,直径为 15~30nm。固定不好者,糖原集聚处呈电子透光区域。肿瘤细胞含大量糖原时,光镜下见为透明细胞,例如肺的良性透明细胞瘤,肾透明细胞癌(图 1-26),肝细胞癌,卵巢、宫内膜、宫颈及阴道的透明细胞癌,甲状旁腺透明细胞腺瘤及透明细胞肉瘤(图 1-3)等,对诊断有一定意义。在鉴别一些小圆细胞肿瘤时,观察胞质内有无糖原对诊断也有一定帮助。例如 Ewing 肉瘤(包括骨内和骨外)的瘤细胞胞质内常含糖原^[15],而神经母细胞瘤则多无糖原。此外,在鉴别骨内 Ewing 肉瘤和网状细胞肉瘤时,除前者有细胞连接外,常在核周见大量糖原,也是鉴别点之一。但须注意, Ewing 肉瘤经治疗后也可完全不含糖原,故在鉴别诊断时,还得结合其它超微结构改变。

7. 脂质 电镜下脂滴常呈圆形、无膜包绕,电子密度取决于所含不饱和脂肪酸的多少,脂滴内含不饱和脂肪酸越多,电子密度越大。大多数脂肪肉瘤细胞质内含有大小不一的脂滴,并易融合。当小的脂滴融合成一大脂滴时,可将核挤向外周。有时在脂肪肉瘤细胞中可见 RER 扁囊扩张,内盛网状电子致密物质,可能为脂质合成紊乱的一种表现^[8]。在恶性纤维组织细胞瘤之组织细胞样瘤细胞内除见溶酶体外脂滴亦常见,但一般较小而且大小一致。在肾透明细胞癌细胞内除含大量糖原外,富含脂滴也为其特征(图 1-26),特别在其肉瘤样亚型,可能为诊断的重要依据^[43]。在恶性淋巴瘤中, Burkitt 和 non-Burkitt 未分化淋巴瘤细胞质中含有脂滴亦为特征之一,特别在 Burkitt 淋巴瘤更为明显。必须注意,在细胞缺氧的情况下,胞质内常有脂质集聚。因此在变性细胞和邻近坏死区的细胞质中出现脂滴,不能作为诊断的依据。

8. 微丝(filaments) 微丝有特异性和非特异性两种,前者对鉴别细胞的种类起决定作用,而后者可见于多种不同的细胞,诊断意义不大。

(1) 特异性微丝——肌微丝(myofilaments)

1) 横纹肌微丝:电镜下查见此种肌微丝是诊断横纹肌肉瘤的唯一依据。其由直径为 15nm 的粗丝(肌凝蛋白)和直径为 6~7nm 的细丝(肌动蛋白)构成,形成不同的带和线,如 I 带、A 带、H 带、Z 线和 M 线。在横纹肌肉瘤时根据分化程度的不同肌微丝的排列组合也可有不同:①有典型的肌节形成,可见发育完全的带和线。这些肌节单位可以排列很规则,像成熟的横纹肌,也可排列紊乱;②肌微丝有肌节样排列仅有 Z 线或肌微丝排列紊乱有散在 Z 线(图 1-27);③粗、细肌丝排列成肌原纤维而无带和线;④出现中心致密区,其中仅略可见肌原纤维,而其外周可见清楚肌原纤维;⑤在纵切的肌原纤维,有时可见核蛋白体沿粗丝排列成行^[9,8,9,44]。

在葡萄状横纹肌肉瘤,可清楚看见肌微丝的改变,粗丝和细丝可形成肌原纤维,因此在光镜下常可见横纹。而在腺泡性横纹肌肉瘤和胚胎性横纹肌肉瘤,很多小圆细胞不

形成或仅形成少量肌原纤维,如不仔细观察很难发现。因此最好先在低倍镜下观察,找细胞较大或有较多细胞质或含有无细胞器区域的细胞仔细观察。多形性横纹肌肉瘤罕见,偶尔可见有丰富肌原纤维的大细胞^[8]。含有肌原纤维的细胞常有基膜和胞饮小泡,T小管和肌浆网系统也有一定的发育。在横纹肌肉瘤时偶有肌管样结构,表现为很多细胞由一单层膜包围,细胞质部分或完全融合,在外周细胞偶见肌微丝。肿瘤性横纹肌母细胞偶尔可为畸胎瘤以外的其它肿瘤成分之一,如子宫中胚叶混合瘤、肾Wilm瘤、恶性神经鞘瘤、髓上皮瘤、髓母细胞瘤及乳腺恶性叶状囊肉瘤等。

2) 平滑肌微丝:主要由6~7nm直径的肌动蛋白细丝构成,也可有少量粗丝和中间丝。细丝与细胞长轴平行,其上可见梭形局灶致密区或称密体(dense body)。注意观察密体十分重要,其可将平滑肌微丝与细胞质内一般微丝区别开来(图1-11)。在诊断平滑肌肿瘤时除见特异性肌微丝外尚可见其它特点:①核外形呈很多凹陷,线粒体较少,很少有内质网,高尔基器位于核的一边;②沿细胞膜可见丰富的胞饮小泡;③细胞膜有密斑或附着斑,为肌微丝附着处;④细胞外有基膜(或称外膜)。上述改变,特别是具有密体的肌微丝,在平滑肌瘤和高分化平滑肌肉瘤较为显著(图1-28)。分化低的平滑肌肉瘤肌微丝可很少并排列紊乱,胞饮小泡亦很少,密斑不明显,无基膜或仅有断续的基膜^[6,9,22]。胃肠道平滑肌肉瘤,特别是上皮样型平滑肌肉瘤,可不含肌微丝,瘤细胞转变为更为原始的间叶细胞,而失去平滑肌的特征^[45]。

平滑肌微丝还可见于下列细胞及其发生的肿瘤:①肌上皮细胞(myoepithelium):在乳腺、涎腺和汗腺之上皮性肿瘤中,每可见肌上皮细胞。并可由肌上皮细胞发生肿瘤,称为肌上皮瘤(myoepithelioma)。②血管球细胞(glomus cell):血管球细胞内及血管球瘤均可见明显的平滑肌微丝(图1-11)。③血管外被细胞(hemangiopericytes):在血管外被细胞中及血管外被细胞瘤偶尔可见平滑肌微丝。④肌纤维母细胞(myofibroblast):在此种细胞的外周细胞质内可见与细胞长轴平行的平滑肌微丝,同时可见平滑肌细胞一些其它特点,如核膜呈多数凹陷、密斑、胞饮小泡、基膜等,但无平滑肌细胞明显。此外,此种细胞还具有纤维母细胞的一些特点,如丰富的RER和高尔基器。肌微丝还可伸出细胞附着于邻近的胶原纤维上,形成微肌腱(microtendon)。研究发现此种细胞不仅常见于损伤后的修复反应中,也常见于一些瘤样纤维组织增生症(fibromatosis),并可为其主要成分。如结节性筋膜炎、增生性筋膜炎、增生性肌炎及假恶性骨化性肌炎等。近来还报告由此种细胞发生肿瘤者,称肌纤维母细胞瘤(myofibroblastoma)。在一些肉瘤中也可见此种细胞,如纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、上皮样肉瘤、恶性软组织巨细胞瘤及骨旁成骨肉瘤等。其究竟为肿瘤成分或间质反应尚待研究。有人提出在肉瘤中出现较多肌纤维母细胞时,常表示恶性程度较低和预后良好^[46,47]。

(2) 非特异性微丝——中间丝(intermediate-filaments):此种微丝直径为8~12nm,平均10nm,介于粗丝和细丝之间,故亦称中间丝。其包括多种形态相似但化学和免疫性质不同的微丝。因此仅从形态学的角度看来无何特异性。它可见于不同类型的肿瘤,如鳞状细胞癌中的张力微丝,星形胶质细胞瘤中的胶质微丝及神经母细胞瘤中的神经微丝皆属中间丝。在鳞状细胞癌细胞中,张力微丝常紧密排列成电子致密的短而弯曲的张力原纤维束,并附着于桥粒,具有诊断意义。中间丝还可见于间叶组织肿瘤,如

软骨肉瘤、上皮样肉瘤(图1-29)、恶性纤维组织细胞瘤、血管肉瘤及脑膜瘤等,以及一些上皮肿瘤,并可作为砂粒体形成的支架。不同类型的中间丝的蛋白成分可有不同,如鳞状细胞的中间丝含角质蛋白(keratin),平滑肌的中间丝含skeletin或desmin,而横纹肌中间丝含desmin、vimentin和synemin,非肌性间叶细胞中间丝含vimentin,星形胶质细胞中间丝含胶质纤维酸性蛋白。因此当电镜诊断有困难时,可用免疫细胞化学方法确定其化学成分而有助诊断^[3,9]。

9. 微管(microtubules) 在神经母细胞瘤的树枝状胞质突中可见很多微管,即便神经分泌颗粒难于发现时也有一定的诊断意义^[28]。在良性神经鞘瘤的胞质突中也可见平行排列的微管,当成为肉瘤时则微管减少或缺如^[21]。星形胶质细胞瘤除见胶质微丝外亦可见微管。在一些无黑色素的黑色素瘤及粘液性软骨肉瘤中可见RER扁囊内微管,结合其它一些改变也有诊断意义(图1-21)^[35,36]。

10. 黑色素 典型的恶性黑色素瘤不难诊断,因细胞质内可见较多的黑色素颗粒。但低黑色素性及无黑色素性黑色素瘤在光镜下由于黑色素太少或无,诊断常很困难,加之Fontana-Masson染色和DOPA反应不是绝对可靠,故黑色素瘤可漏诊或误诊为其它肿瘤,特别易误诊为低分化癌。在这种情况下,电镜观察常有助诊断。

在电镜下诊断黑色素瘤必须查见黑色素小体(melanosome)方能确诊。要准确识别黑色素小体必须了解黑色素小体形成过程中各期形态改变^[48]。黑色素小体为黑色素细胞中合成黑色素的细胞器,含有酪氨酸酶,可把无色的酪氨酸氧化成含色素的多体,称为黑色素。黑色素小体的形成可分为以下四期:①Ⅰ期:酪氨酸在RER合成,运至高尔基器包装成小泡,大小为100~250nm直径,内部透明或含模糊的颗粒状物。进一步发展在小泡近膜处出现逐渐加多的断续细丝,形成Ⅰ期黑色素小体。②Ⅱ期:小泡变长变大,形成100~800nm直径卵圆形有膜包之颗粒,其内的细丝与小体的长径呈垂直或平行排列,而且具有横纹状结构改变,称为Ⅱ期黑色素小体或前黑色素小体(premelanosome)(图1-30)。③Ⅲ期:开始有黑色素沉着,称为Ⅲ期黑色素小体或部分黑色素化的黑色素小体。④Ⅳ期:黑色素大量形成,完全成为看不清内部结构的色素颗粒,称为Ⅳ期黑色素小体或成熟的黑色素小体。由于Ⅳ期黑色素小体内部结构不清,全被黑色素掩盖,与溶酶体不好区别,而Ⅰ期黑色素小体又欠特征性结构,因此在诊断黑色素瘤时最可靠的是找到Ⅱ、Ⅲ期黑色素小体,特别是Ⅱ期黑色素小体更有诊断价值,应仔细搜寻。在一般黑色素瘤中可见不同程期的黑色素小体,特别以Ⅱ、Ⅲ期为多;在无黑色素性黑色素瘤则以Ⅰ期为多,也可查见Ⅲ期黑色素小体,后者具有诊断意义。

黑色素小体可为单个散在,称为孤立黑色素小体(solitary melanosome),也可成群由一膜包绕,称为复合黑色素小体(compound melanosome)。前者多见于黑色素细胞,后者多见于吞噬黑色素细胞,实际上是一种吞噬溶酶体。在黑色素瘤中可见肿瘤性黑色素细胞和非肿瘤性吞噬黑色素细胞。在电镜下区别两者有诊断价值。例如要判定淋巴结内有无黑色素瘤转移就应很好区分这两种细胞。因在黑色素瘤局部引流的淋巴结内可出现吞噬黑色素的细胞,其特点为所含者多为复合黑色素小体,而肿瘤性黑色素细胞应看见不同程期的孤立的黑色素小体。

在有些鳞状细胞癌和基底细胞癌细胞中亦可见黑色素小体,这是因为癌瘤中含有黑色素细胞之故。但一般不会误诊,因癌细胞内含有丰富的张力原纤维束和明显的桥粒,

而黑色素瘤则无。此外,含有黑色素小体的肿瘤尚有黑色素性髓母细胞瘤、脑膜黑色素细胞瘤、黑色素性神经鞘瘤、婴儿恶性黑色素性神经外胚层肿瘤以及软组织透明细胞肉瘤(图1-3)等^[9,10]。

11. 晶体(crystals) 如胰岛的 β 细胞瘤之分泌颗粒中见晶体核心;软组织腺泡状肉瘤细胞中亦常见长菱形晶体(图1-31)^[49];卵巢及睾丸中的Leydig细胞瘤中可含一种六边形晶体,称为Reinke晶体^[50]。这些在诊断时,也有协助诊断的作用。

12. 其它

(1) Weibel-palade小体:此小体为内皮细胞的超微结构标志。长 $3\mu\text{m}$,宽 $0.1\mu\text{m}$ 的杆状小体,周有膜包,内含不同数量纵行排列的直径约 15nm 的微管。内皮细胞肿瘤中偶见这种小体对确诊血管肉瘤有一定帮助^[51]。

(2) Langerhans颗粒:又称Birbeck小体,见于Langerhans细胞,现在认为是一种特殊的组织细胞。在电镜下呈杆状或一端膨大呈网球拍状。杆状结构和球拍状结构之柄中有一具有横纹之线(图1-32)。Langerhans颗粒最常见于嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma)中的组织细胞,也可见于Letter-Siwe病和Hand-Schüller-Christian病,故结合临床和光镜所见,在细胞内查见此种颗粒对诊断分化性组织细胞增生症(histiocytosis X)有一定价值^[52]。

(3) 核蛋白体-板层复合体(ribosome-lamellar complex):为一圆柱状结构,由平行排列或同心圆排列的双层膜形成的板层与核蛋白体交替组成(图1-33)。以白血病最为多见,特别是毛细胞白血病中约半数可见此小体。还可见于多发性骨髓瘤及Sezery综合征等;也偶见于非造血系统肿瘤,如肾上腺皮质腺瘤及副神经节细胞瘤等。适当结合其它改变在诊断上亦有一定意义^[9,10,53]。

(四) 间质

电镜在确定肿瘤间质的组成和量上很有帮助。有些肿瘤光镜下见瘤细胞紧密排列,但在电镜下可见瘤细胞间有少量胶原纤维。神经鞘瘤的胞核排列成栅栏状,细胞核之间嗜伊红染色组织在电镜下见主要由胞质突或胞质突和胶原纤维组成。在神经鞘瘤的间质中还可可见一种长间距的胶原纤维(long spacing collagen),又称Luse小体(图1-34),结合其它改变也有一定诊断意义^[9]。在一些内分泌肿瘤如甲状腺髓样癌的间质可发生淀粉样变,量少时光镜下不能查见,但在电镜下却可查见。

近年来注意到癌瘤浸润和转移时,间质内可出现肌纤维母细胞反应,反应的强弱在某种程度上与肿瘤生长快慢有关。如生长快的未分化小细胞癌引起的反应弱,而生长较慢的癌如乳腺导管癌则显著。在结节硬化型何杰金氏病也可见很多肌纤维母细胞。总的说来,间质内此种细胞反应明显者预后较好,说明其可能也是机体的一种防卫反应。由于间质内此类细胞的增生、收缩和胶原纤维形成包绕肿瘤细胞,可能延缓肿瘤细胞的浸润过程,并限制瘤细胞进入血管和神经周围间隙,以免发生播散。有关这方面的研究目前仍在进行^[46,47,54]。

小 结

电镜已成为目前研究肿瘤和诊断肿瘤的重要工具,它在研究肿瘤的组织发生、癌变过程、分化程度、分化方向、功能状态以及鉴别诊断等方面均起了巨大的作用。但肿瘤

的超微结构变化是十分复杂的。由于积累的资料尚少,加之不少肿瘤的超微结构变化尚不知其性质和化学组成,故目前还不能确定它们在诊断肿瘤上的意义。为了更好发挥电镜的作用,除了大量收集各类肿瘤的超微结构资料及在实践工作中不断取得经验外,还需结合其它一些研究方法,如细胞化学、免疫细胞化学、放射自显影及X线分析技术等以确定一些亚细胞结构的性质和化学组成,方能取得更大的进展,使电镜能更好的为肿瘤研究和诊断服务。

参 考 文 献

1. Mackay B, et al: The role of the pathologist in the evaluation of poorly differentiated tumors. *Seminars in Oncology*, 9:396, 1982
2. Mukai K, et al: Application of immunoperoxidase techniques in surgical pathology. In Fenoglio CM, et al(eds): *Progress in surgical pathology*, vol. 1, pp. 15, Masson, New York, 1980
3. Gabbiani G, et al: Cytocontractile and cytoskeletal elements in pathological processes: Pathogenetic role and diagnostic value. *Arch Pathol Lab Med* 107: 622, 1983
4. Mackay B, et al: The contributions of electron microscopy to the diagnosis of tumors. *Pathobiology Annual* 8:359, 1978
5. Mackay B, et al: Diagnostic electron microscopy in oncology. *Pathology Annual* 15:241, 1980
6. Ghadially FN: *Diagnostic electron microscopy of tumors*, Butterworths, Boston, 1980
7. Morales AR: Electron microscopy of human tumors. In Fenoglio CM, et al (eds): *Progress in surgical pathology*, Vol. 1, p. 51, Masson, New York, 1980
8. Mackay B: Tumor diagnosis. In Mackay B(ed): *Introduction to diagnostic electron microscopy*, P 221, Appleton-Century-Crofts, New York, 1981
9. Erlandson RA: Diagnostic transmission electron microscopy of human tumors. The interpretation of submicroscopic structures in human neoplastic cells. Masson, New York, 1981
10. Henderson DW, et al: *Ultrastructural appearances of tumors: A diagnostic atlas*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982
11. Hernandez FJ, et al: Mucus-secreting colonic carcinoid tumors: Light- and electron microscopic study of three cases. *Dis Colon Rectum*, 17:387, 1974
12. Perrone TL, et al: Ultrastructure of a bronchial mucoepidermoid carcinoma. *Hum Pathol* 14:1011, 1983
13. Battifora H: Spindle cell carcinoma: Ultrastructural evidence of squamous origin and collagen production by the tumor cells. *Cancer* 37:2275, 1976
14. Dardick J, et al: Pleomorphic adenoma II: Ultrastructural organization of "stromal" regions. *Hum Pathol* 14:798, 1983
15. Liombart-Bosch A, et al: Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: Typical and atypical forms. *Cancer* 41:1362, 1978
16. Boudreaux D, et al: Clear cell sarcoma with melanogenesis. *Cancer* 1:1387, 1978