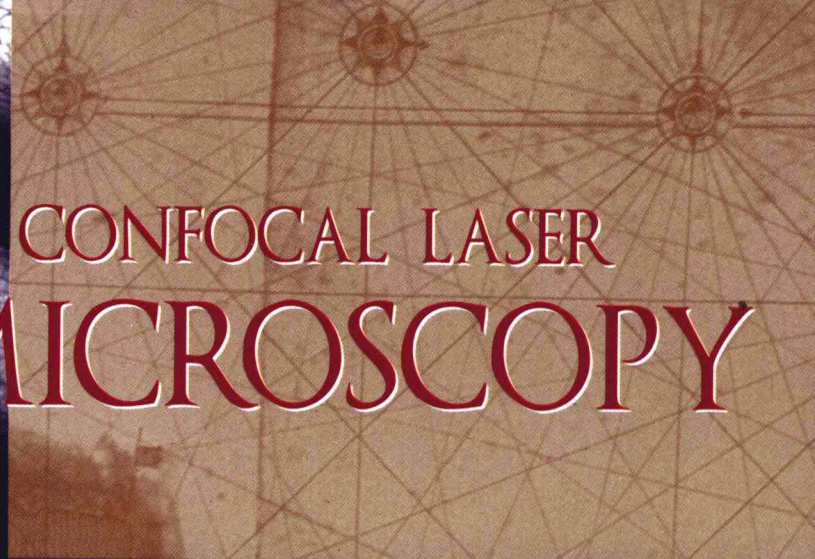
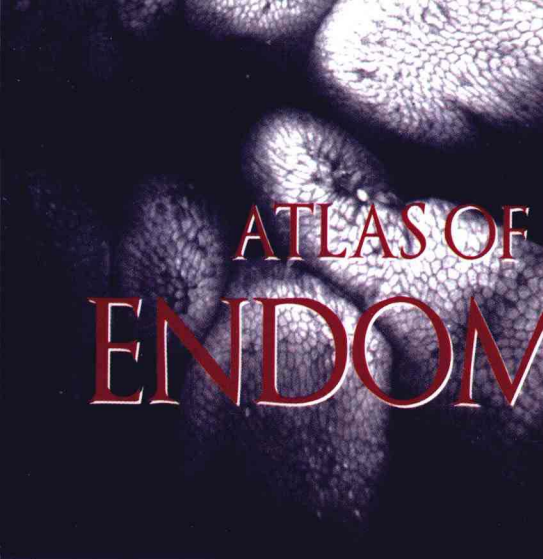




ATLAS OF CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY

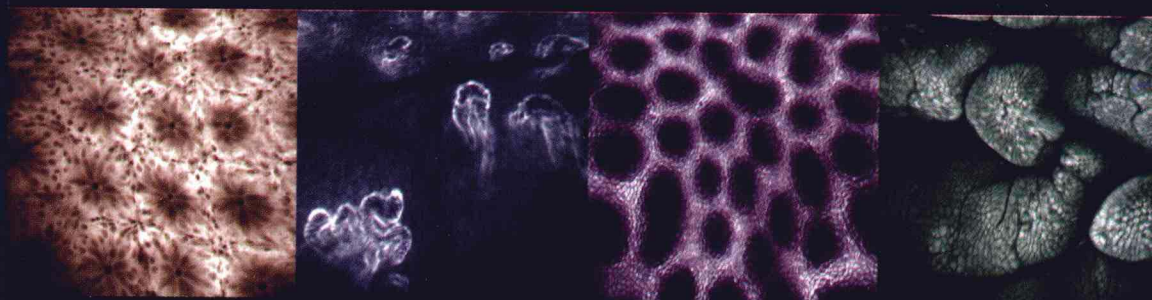
主编 李延青 何克裕

共聚焦激光显微 内镜图谱

◆ 亚太地区第一部关于共聚焦激光显微内镜的图谱类专著 ◆

◆ 国际上第一位从事共聚焦激光显微内镜应用的Ralf Kiesslich教授大力推荐 ◆

◆ 中华消化内镜学会主任委员李兆申教授作序 ◆



 中国医药科技出版社

共聚焦激光显微内镜图谱

Atlas of Confocal Laser Endomicroscopy

主 编 李延青 何克裕

图书在版编目 (CIP) 数据

共聚焦激光显微内镜图谱/李延青, 何克裕主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2009.6

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4188 - 0

I . 共… II . ①李…②何… III . 激光显微镜—内窥镜检—图谱 IV . R445.9 - 64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 068921 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cspyp.cn

规格 787 × 1092mm 1/16

印张 10

字数 205 千字

印数 1—4000

版次 2009 年 6 月第 1 版

印次 2009 年 6 月第 1 次印刷

印刷 北京市松源印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4188 - 0

定价 58.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主 编 李延青 何克裕

编 者 (以姓氏笔画为序)

于 涛	卢雪峰	左秀丽
左 芳	刘 红	何 振
张建娜	李文波	李长青
李 涛	李 真	季 锐
郭玉婷	顾晓萌	高利军
高 靖	褚传莲	解祥军

序 一

共聚焦激光显微内镜的问世明显改变了消化内镜的诊断规则。内镜诊断分为三步：认识、描述和确认。首先，认识细微和扁平的黏膜病变非常重要，高分辨率高清晰度的内镜可以帮助我们识别这些病变。其次，要预测组织学诊断，对这些黏膜改变进行描述也是必需的。在预测组织学改变的时候，应该将总体病变类型、血管结构和表面形态分类描述，目前已经有针对这一目的的分类方法。第三，确定病变必须依靠病理组织学，并作为内镜或手术治疗的依据。从医学史的角度，活检标本的体外组织学诊断是最后确定诊断的“金标准”。

最近，这最后的确定诊断步骤受到了共聚焦激光显微内镜的革命性挑战。共聚焦激光显微内镜结合了白光成像和共聚焦显微镜，可以提供亚细胞水平的分辨率。共聚焦激光显微内镜不仅可以预测组织学，并且能够在内镜检查过程当中进行体内的组织学成像。共聚焦激光显微内镜是一个革命性的技术，它明显扩展了消化内镜诊断的范围。它能够提供黏膜层的体内组织学图像，而黏膜层之前只是作为活检物而已。共聚焦激光显微内镜在将来还可以用来帮助我们更好地研究黏膜的生理学和病理生理学，根据新发现的黏膜改变我们还可以制定出新的诊断规则。

因此，我们要面临的可能是内镜诊断模式的转变。使用共聚焦激光显微内镜，瘤变和炎症改变可以在体内明确。细胞间交互的生理学和病理生理学已经可以在人体观察到。从2004年至今，已经有超过100篇关于共聚焦激光显微内镜的文章发表。在大型的胃肠病学术会议上，共聚焦激光显微内镜也被用来进行现场展示，共聚焦激光显微内镜对很多常见胃肠病的诊断价值也得到了确认。

共聚焦激光显微内镜是一种强大的诊断工具。然而，共聚焦激光显微内镜的诊断高度依赖操作者，并且需要有对组织学和病理学较深入的认识才能够获得这一技能。培养共聚焦激光显微内镜方面的专家还需要规范化的培训过程。随着培训的标准化和胃肠道疾病的在体诊断分类出台，共聚焦激光显微内镜的真正价值将逐渐体现。

中国是共聚焦激光显微内镜研究的主要参与者，并将在这个不断发展的领域继续发挥重要作用。这本《共聚焦激光显微内镜图谱》是一个里程碑，标志着培训和教学开始走向正规。本书总结了共聚焦激光显微内镜在

消化系疾病诊断中的应用，把高质量的共聚焦激光显微内镜图片与常规病理图片相对照，具有很高的教学价值。此外，本书还展示和讨论了共聚焦激光显微内镜研究的前沿领域。共聚焦激光显微内镜的应用前景是广阔的，我们只是刚刚开始发掘新的用途，而这些用途是令人振奋的。此外，共聚焦激光显微内镜将成为未来内镜医师的利器。阅读本书将为你开阔共聚焦激光显微内镜的知识提供一个很好的开端。

德国 Mainz 大学内镜中心主任

Ralf Kiesslich

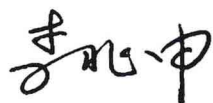
序 二

内镜诊断技术的发展经历了几个重要的阶段,1957年第一台纤维胃、十二指肠镜在美国问世,结束了早期硬式内镜操作困难、病人痛苦大的困境;1983年电子内镜应用于临床,消化内镜诊疗技术突飞猛进,随着内镜先端CCD的不断改进,电子内镜画像清晰度显著增加;到了20世纪80年代,内镜和超声组合在一起的电子线型胃镜超声研发成功,除可用于观察消化道管腔的病变外,还可以借助超声探查消化道管壁及临近脏器的改变;1999年1月世界上第一个可吞咽无线胶囊内镜问世,使小肠内镜检查的盲区成为历史,同时为今后应用胶囊内镜检查食管、胃和结肠病变奠定基础。2006年放大1000倍的共聚焦激光显微内镜投放市场,使人们渴望在内镜下用肉眼直视细胞的梦想成真。

应用共聚焦激光显微内镜检查,可以在内镜检查的同时无需活检即可获取组织病理学资料。这种放大1000倍的图像可清晰辨认组织结构、细胞及亚细胞结构,做即时的高分辨率的组织学诊断,使内镜医生根据组织学诊断及时采取治疗措施,避免重复的内镜检查 and 多次活检的并发症。共聚焦激光显微内镜应用于临床仅有很短的时间,但已经显示其非凡的诊断价值。

我国在共聚焦显微内镜检查领域与国际同步,山东大学齐鲁医院李延青教授在国内率先应用此技术,并积累了大量的宝贵经验。为帮助内镜医师了解和掌握这项技术,李延青教授和新加坡国立大学医学中心何克裕教授总结了他们的临床经验编写了亚太地区第一部《共聚焦激光显微内镜图谱》一书,系统介绍了共聚焦激光显微内镜检查的相关病理知识、基本操作技术和各种疾病的诊断与鉴别诊断图像识别要点等。本书的问世必将对提高我国共聚焦激光显微内镜诊断技术起重大推动作用,故欣然为之作序,并推荐给广大读者。

中华消化内镜学会主任委员
第二军医大学长海医院内科教授



前 言

近年来,消化内镜新技术有了迅猛发展,包括色素内镜、放大内镜、窄带光照内镜、免疫荧光内镜等,以期能够早期发现胃肠道肿瘤及癌前状态,改善病人的预后。其中共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy)是一项最新的内镜技术,是将激光共聚焦显微镜整合于传统电子内镜头端,可同时进行电子内镜和共聚焦显微镜检查,在进行消化内镜检查的同时对黏膜活细胞进行表面下成像,其原理被誉为“光学活检”。这一新技术为体内组织学研究提供了快速、可靠的诊断工具,使内镜的临床应用更为广阔。

我国在共聚焦激光显微内镜领域的应用与国际同步,2006年已开始投入临床,经过两年多的应用,已经积累了大量的经验。本书编辑内容均取自两年多来编者自己的病例图片,参加编写的作者为本科医生和病理科医师,通过本图谱的编写,提高了摄取优质共聚焦激光显微内镜图片和识别细微结构的能力,开拓思路,提高诊断和科研水平。

共聚焦激光显微内镜获取的图像不同于一般常规病理检查图像,因为通常我们看到的病理切面是组织的纵切面,而共聚焦激光显微内镜的图像是组织的横切面,因此,为了帮助读者了解消化道病变共聚焦内镜图像,在本书的第一章重点介绍了消化道黏膜组织学横切面特征,第二章和第三章简要介绍了共聚焦激光显微内镜的发展历史和基本知识,第四章到第七章详细介绍了消化道不同部位病变的共聚焦激光显微内镜图像特征,并有相应的病理图片;最后一章介绍了共聚焦激光显微内镜的未来发展方向。

本书承蒙国际上第一位从事共聚焦激光显微内镜应用的德国 Mainz 大学 Johannes Gutenberg 医院 Ralf Kiesslich 教授和中华医学会消化内镜分会主任委员、第二军医大学长海医院李兆申教授作序,在此表示衷心感谢。同时编者十分感谢山东省泰山学者建设工程专项资助在编辑、制作图片中的支持,也十分感谢中国医药科技出版社让我们以此书同广大同道交流共聚焦激光显微内镜这一崭新技术,感谢所有人员对本书的大力支持。

由于共聚焦激光显微内镜临床应用时间较短,目前研究资料较少,很多疾病的共聚焦激光显微内镜诊断标准正在探索中,至本书付梓时其中部分标准仍未经系统整理分析,希望再版时可以补足。由于时间仓促,加之我们自身水平和经验有限,难免认识肤浅,甚至错误,欢迎广大读者赐教、指正。

李延青 何克裕

目 录

第一章 消化道黏膜组织学	1
第一节 消化道的一般结构	2
第二节 食管黏膜	3
第三节 胃黏膜	6
第四节 小肠黏膜	9
第五节 大肠黏膜	11
第二章 共聚焦激光显微内镜发展史	15
第三章 共聚焦激光显微内镜的基本知识	21
第一节 共聚焦激光显微内镜的构造	22
第二节 共聚焦激光显微内镜的作用原理	24
第三节 对比剂的选择	26
第四节 共聚焦激光显微内镜检查技术	29
第四章 食管疾病共聚焦激光显微内镜表现	35
第一节 正常食管黏膜	36
第二节 胃食管反流病	41
第三节 食管腺癌	53
第四节 食管鳞癌	57
第五章 胃疾病共聚焦激光显微内镜表现	63
第一节 正常胃黏膜	64
第二节 慢性胃炎	67

第三节	胃溃疡·····	93
第四节	胃息肉·····	95
第五节	胃癌·····	103
第六章	十二指肠疾病共聚焦激光显微内镜表现·····	109
第一节	正常十二指肠球部黏膜·····	110
第二节	十二指肠球部溃疡·····	114
第三节	十二指肠球部息肉·····	117
第七章	大肠疾病共聚焦激光显微内镜表现·····	123
第一节	正常大肠黏膜·····	124
第二节	溃疡性结肠炎·····	126
第三节	结肠息肉·····	134
第四节	结直肠癌·····	141
第八章	共聚焦激光显微内镜的发展方向·····	147



消化道黏膜组织学

第一章

自消化内镜面世以来，内镜下组织活检在消化道疾病诊断中占据了十分重要的地位，而作为一种新型的内镜技术，共聚焦激光显微内镜（confocal laser endomicroscopy, CLE）可于镜下直接观察到活体组织黏膜的显微结构，得到类似于组织标本横切面的病理图像，被誉为“光学活检”，其观察深度一般限于消化道黏膜层。因此，在掌握共聚焦激光显微内镜技术以前，了解消化道正常组织结构，特别是黏膜层结构具有重要意义。

第一节 消化道的一般结构

自食管至结肠，消化道管壁一般可分为四层，自内而外分别为黏膜层（mucosa）、黏膜下层（submucosa）、肌层（tunica muscularis）及外膜（tunica adventitia）。

黏膜层

黏膜层为消化道管壁四层中最复杂的部分。自内而外分为上皮（epithelium）、固有层（lamina propria）和黏膜肌层（muscularis mucosa）。在消化道的不同部位，上皮具有不同的结构，从而与其不同功能相适应。上皮与固有层及黏膜下层内的腺体相连。固有层由疏松结缔组织构成，含有成纤维细胞和多种免疫细胞，包括淋巴细胞、浆细胞、嗜酸粒细胞等，同时还有大量毛细血管、毛细淋巴管、神经纤维及散在的平滑肌纤维等。黏膜肌层一般由内环外纵的双层平滑肌构成（食管仅有纵行平滑肌），为黏膜层的最深部。

黏膜下层

黏膜下层的结缔组织较为致密，包括小血管、神经纤维、黏膜下神经丛、淋巴管等。食管、胃、小肠等部位的皱襞即包括黏膜层及黏膜下层。

与胃肠道其他部位不同，食管的黏膜下神经丛位置较深，接近固有肌层而非黏膜肌层。因此，通常的食管内镜活检标本中很难发现神经节细胞。而结肠的黏膜下层还含有较多的脂肪细胞。

肌层

大部分消化道的肌层由内环外纵的平滑肌构成（食管上段为骨骼肌）。其中内环肌较为密集，而外纵肌较为稀疏。双层平滑肌之间为肌间神经丛。

外膜

外膜分纤维膜（fibrosa）及浆膜（serosa）两种。纤维膜仅由薄层结缔组织构成，主要分布于食管及末段结肠。浆膜由薄层结缔组织和间皮组成，分布于胃、大部小肠

及结肠。

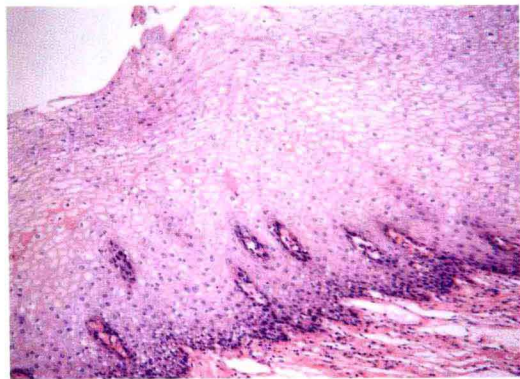
第二节 食管黏膜

成人食管黏膜层厚度约为 $500\sim 800\mu\text{m}$ 。其中，上皮层厚度约为 $260\sim 440\mu\text{m}$ 。食管上皮与贲门上皮连接处界限明显。

食管上皮为不完全角化的复层鳞状上皮。由深至浅可分为基底层、棘层、颗粒层和角质层。食管上皮细胞不断更新，角质层细胞不断脱落，由基底层细胞不断补充。由于细胞不断向上层迁移，故上皮层由深至浅细胞形态有所不同。通常来讲，基底层为上皮最深一层的细胞，细胞较小，呈立方状，但细胞核较大，呈球形，位于细胞底部，细胞胞质为强嗜碱性。棘层细胞呈多边形， $3\sim 8$ 层不等，由深至浅胞质染色逐渐浅淡。随着细胞向上迁移，胞体增大，细胞外形逐渐变得扁平，细胞核逐渐变为椭圆形并向细胞表面移动，胞质嗜碱性有所减弱，是为颗粒层。角质层为食管上皮的最表层，细胞扁平，但仍能见到细胞核的存在，证明鳞状上皮为不完全角化（图 1.2.1～图 1.2.2）。

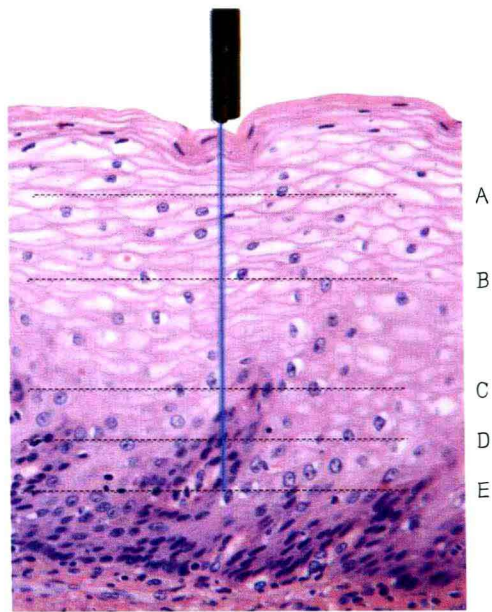
食管黏膜固有层为疏松结缔组织，包含毛细血管、毛细淋巴管、弹性纤维等，有时也可见炎性细胞。固有层与上皮连接处形成许多乳头，为固有层向上皮突出所致，使得二者接触面积增大。乳头的高度一般不超过上皮高度的 $10\%\sim 20\%$ 。

食管的黏膜肌层相对胃、小肠来讲较为发达，由纵行平滑肌构成。

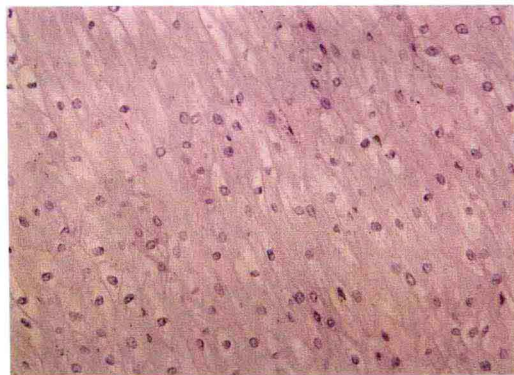


示食管鳞状上皮各层的形态变化。基底层细胞较小，细胞核较大，为球形，位于细胞底部，细胞胞质为强嗜碱性。随着细胞的向上迁移，胞体增大，细胞外形逐渐变得扁平，细胞核逐渐变为椭圆形并向细胞表面移动，胞质嗜碱性有所减弱。最表面的角质层仍见细胞核的存在，为不完全角化。

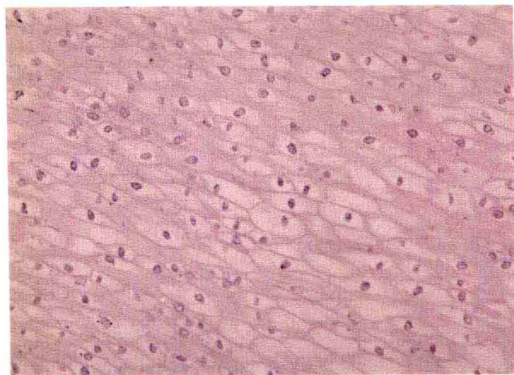
图 1.2.1 食管上皮（纵切）HE $\times 100$



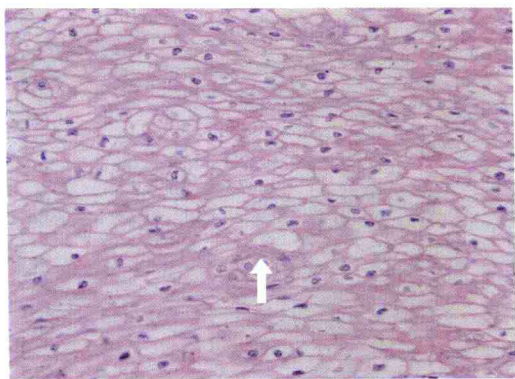
A、B、C、D、E 显示以下各图的切面层次。



A：示鳞状上皮表层横切面，接近角质层，胞体较大且较为扁平，核浓缩。



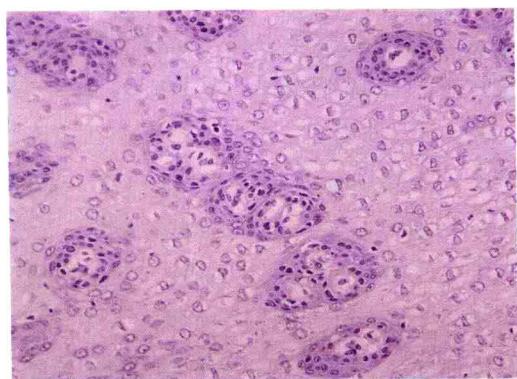
B：示食管鳞状上皮，乳头尚未出现，细胞呈扁平或梭形。



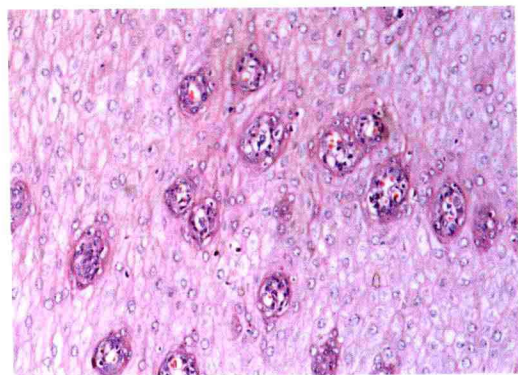
C: 示食管鳞状上皮, 可见部分细胞呈多边形 (箭头), 为棘细胞层, 是乳头即将出现的标示。



D: 示食管鳞状上皮及黏膜固有层突向上皮形成的乳头 (箭头)。刚刚出现乳头, 乳头周围为基底层细胞, 再外层为数层棘细胞。



E1: 示食管鳞状上皮及乳头。乳头已经出现且层次较深, 其周围为基底层细胞。与浅层相比, 细胞较小而细胞核较大, 胞质呈强嗜碱性。



E2: 示食管鳞状上皮及乳头, 可以见到固有层内的血管。

图 1.2.2 食管上皮切面示意图

第三节 胃 黏 膜

同消化道其他器官一样,胃壁可分为四层。胃黏膜表面有很多小沟,交织成网状,将胃黏膜分隔成2~6mm的小区,称作胃小区。胃黏膜的表面还遍布不规则的小孔,称胃小凹,平均宽度约70 μ m,深约200 μ m,每一个胃小凹的底部有3~5条胃腺共同开口。

胃黏膜层由上皮、固有层、黏膜肌层构成。黏膜的厚度不一,为0.3~1.5mm,与黏膜固有层中的胃腺长度相关,贲门部的胃腺最短、黏膜最薄,幽门部的胃腺最长,黏膜也最厚(图1.3.1)。

胃黏膜表面覆盖着单层的柱状分泌性上皮细胞,称为表面黏液细胞,柱状上皮向深部延伸则形成了胃小凹。表面黏液细胞胞核呈椭圆形,位于基部,顶部胞质充满大量的糖原颗粒,在HE染色切片上着色浅淡以至透明,细胞间有紧密连接(图1.3.2)。

黏膜固有层内紧密排列着大量的管状腺体。根据所在部位和结构的不同,胃腺分为贲门腺、胃底腺和幽门腺三种。

贲门腺(图1.3.3A)分布于食管与胃交接处以下1~4cm的贲门区范围内,此处胃小凹较浅。贲门腺为弯曲的管状腺,主要由大量黏液细胞和少量内分泌细胞构成。

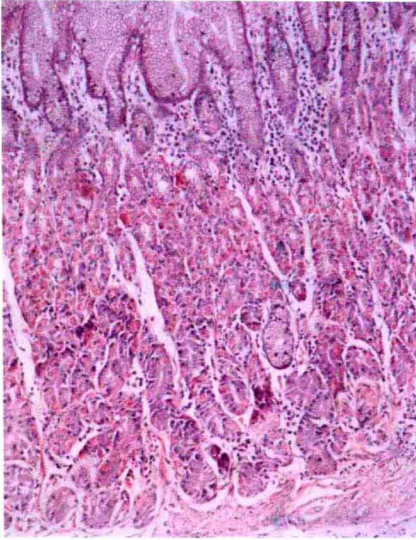
胃底腺(图1.3.3B~图1.3.3C)分布于胃底与胃体部黏膜,是数量最大的一种胃腺。其呈单管状或分支管状,可分为颈部、体部、底部三部分。颈部与胃小凹相连,主要由颈黏液细胞和未分化细胞构成;体部直长,主要由壁细胞和主细胞构成;底部稍弯曲而膨大,可有分支,主要由主细胞和少量壁细胞构成。内分泌细胞则散布于整个胃底腺。主细胞,又称胃酶细胞,主要分布于腺体的下1/3或1/2段。细胞呈锥状或柱状,核圆形,位于细胞基部,胞质基部呈强嗜碱性,顶部充满酶原颗粒,但在普通固定染色的标本上,颗粒多溶解,使该部位呈泡沫状。壁细胞,又称泌酸细胞,以体部分布最密,底部稀少。该细胞体积大,多呈锥状,锥尖向腺腔,核小而圆,胞质为强嗜酸性,故在HE染色切片上呈鲜明的红色。颈黏液细胞数量很少,位于腺颈部,呈楔形夹在其他细胞之间。

幽门腺(图1.3.3D)分布于近幽门4~5cm的范围内,此处胃小凹最深,约占黏膜层的一半。幽门腺为弯曲的多分支管状黏液腺,在HE染色切片上,大部分细胞的胞质浅淡,核扁,位于基底。

固有层中除有大量胃腺外,还有少量结缔组织,以胃小凹之间和胃腺颈部之间较明显。结缔组织由胶原纤维与网状纤维构成网架,内有成纤维细胞、浆细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞及较多淋巴细胞,以及由黏膜肌层伸入的分散的平滑肌细胞。固有层

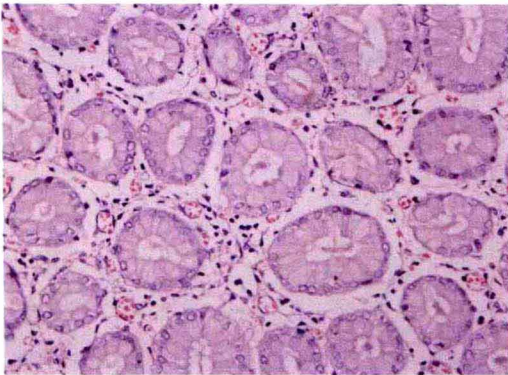
内还含有丰富的毛细血管网。

胃的黏膜肌很薄，多由内环、外纵两层平滑肌构成。

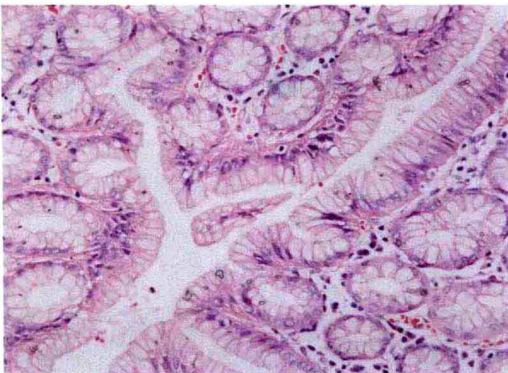


胃体黏膜纵切面显示上皮、固有层和黏膜肌三层结构，上皮为表面黏液细胞组成，向深部延伸形成胃小凹，固有层有大量管状的胃底腺，腺体间结缔组织较少，黏膜肌层为薄层平滑肌构成。

图 1.3.1 胃体黏膜（纵切）HE × 100



A：胃小凹的横切面，可见大小形态基本一致的圆形胃小凹，由单层的柱状上皮组成，细胞排列整齐，细胞核位于基部，细胞顶部胞质染色浅淡。胃小凹之间为固有层疏松结缔组织，含有炎性细胞、成纤维细胞和丰富的毛细血管。



B：部分胃小凹为不规则分支状，其余为大小形态基本一致的圆形胃小凹。胃小凹上皮为表面黏液细胞构成。