




临床疾病病理 诊断学

吴春平等◎主编

 吉林科学技术出版社

临床疾病病理诊断学

吴春平等◎主编

 吉林科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

临床疾病病理诊断学 / 吴春平等主编. -- 长春 :
吉林科学技术出版社, 2018. 4
ISBN 978-7-5578-3683-2
I. ①临… II. ①吴… III. ①病理学—诊断学 IV.
①R36
中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第064154号

临床疾病病理诊断学

主 编 吴春平等
出 版 人 李 梁
责任编辑 赵 兵 张 卓
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸 185mm×260mm
字 数 255千字
印 张 13.25
印 数 650册
版 次 2019年3月第2版
印 次 2019年3月第2版第1次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85651759
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-85677817
网 址 www.jlstp.net
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-3683-2
定 价 55.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多, 联系未果, 如作者看到此声明, 请尽快来电或来函与编辑部联系, 以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

前 言

社会经济的发展促进了医学科学技术的发展，临床病理学已经发展成为一门独立的学科，临床病理学由病理技术学和病理诊断学组成，两者相辅相成，进一步完善了临床病理学。全世界医学界公认病理诊断是最可信赖、准确性最高、最具权威性的诊断，是所有诊断手段中的核心。

本书首先介绍了病理学概论、病理检查技术等内容，然后重点论述了病理学在呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统、神经系统等常见疾病的临床病理特点、病理分析及病理诊断。本书内容全面而系统，图文并茂，易读、易懂、实用性强，适用于病理学研究和病理学诊断相关专业的医师、教师和学生。

本书编委均是高学历、高年资、精干的专业医务工作者，鉴于本书涉及诸多专业，编写人员较多，在各章内容的深度与广度上可能不太一致，且编校时间有限，书中难免存在疏漏或错误之处，望广大读者不吝指正，以便再版时修订。

编 者
2018年4月

目 录

第一章 病理学概论	1
第一节 病理学绪论	1
第二节 诊断病理学	3
第二章 病理检查技术	9
第一节 细胞学检查技术基本概念	9
第二节 细胞学标本采集原则和方法	10
第三节 细胞学涂片固定	11
第四节 细胞学常规染色技术	12
第五节 其他细胞学染色技术	16
第六节 浆膜腔积液细胞涂片制作	17
第七节 尿液细胞涂片制作	18
第八节 乳腺分泌物细胞涂片制作	19
第九节 阴道和宫颈细胞涂片制作	19
第十节 液基薄层细胞制作技术	20
第十一节 细针吸取细胞学技术应用和操作	24
第十二节 涂片制作技术	26
第十三节 针吸细胞涂片制作质量控制	27
第三章 其他病理检查技术	29
第一节 组织固定	29
第二节 骨质脱钙	32
第三节 组织脱水	33
第四节 组织透明	35
第四章 炎症和免疫性疾病	37
第一节 急性炎症	37
第二节 慢性炎症	40
第三节 自身免疫性疾病	40
第四节 器官和骨髓的移植排斥反应	44
第五节 免疫缺陷疾病	45
第五章 垂体与甲状腺疾病	48
第一节 垂体腺瘤	48
第二节 垂体癌	52
第三节 其他肿瘤	52
第四节 甲状腺炎	53
第五节 甲状腺肿	55
第六节 甲状腺肿瘤	57

第六章 口、口咽部、涎腺疾病	63
第一节 口和口咽部	63
第二节 涎腺	73
第七章 呼吸系统疾病	84
第一节 肺炎	84
第二节 中、晚期肺癌	92
第三节 结核病	103
第八章 循环系统疾病	112
第一节 心肌炎	112
第二节 心肌病	116
第三节 心脏瓣膜病	123
第九章 消化系统疾病	133
第一节 食管	133
第二节 胃肿瘤及瘤样病变	140
第三节 小肠	146
第四节 大肠	157
第五节 阑尾	168
第十章 泌尿系统疾病	172
第一节 前列腺癌组织学亚型	172
第二节 免疫组化在前列腺癌病理诊断中的作用	179
第三节 肾小管疾病	184
第四节 肾间质疾病和肾小管间质疾病	185
第五节 肾血管疾病	188
第十一章 神经系统疾病	196
第一节 颅内神经鞘瘤	196
第二节 颅内转移瘤	206
参考文献	210

第一章

病理学概论

第一节 病理学绪论

病理学 (pathology) 是研究疾病的病因 (etiology)、发病机制 (pathogenesis)、病理变化 (pathological change)、结局和转归的医学基础学科。病理学学习的目的是通过对上述内容的了解来认识和掌握疾病本质和发生发展的规律,为疾病的诊治和预防提供理论基础。在临床医疗实践中,病理学又是许多疾病的诊断并为其治疗提供依据的最可靠方法,因此病理学也是临床医学的重要学科之一。

一、病理学在医学中的地位

病理学分为人体病理学 (human pathology) 和实验病理学 (experimental pathology) 两部分。前者通过尸体解剖 (autopsy)、活体组织检查,或称外科病理学 (surgical pathology) 和细胞学 (cytology) 检查所获得的材料对疾病做出最后诊断;后者则以疾病的动物模型或在体外培养的细胞为材料进行医学研究。

在医学教育中,病理学是基础医学和临床医学之间的桥梁。因为其学习必须以解剖学、组织胚胎学、生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学、微生物学、寄生虫学和免疫学等为基础,同时其本身又是以后学习临床医学各门课程的基础。病理学也是一门高度实践性的学科,课程的学习一般有理论课、实习课、临床病理讨论 (clinical pathological conference, CPC) 和见习尸体剖验等学习形式。学习病理学要特别注意形态与功能、局部与整体、病理变化与临床病理联系之间的有机联系。

在医疗工作中,活体组织检查是迄今诊断疾病最可靠的方法。细胞学检查在发现早期肿瘤等方面具有重要作用。对不幸去世的患者进行尸体剖验能对其诊断和死因做出最权威的终极回答,也是提高临床诊断和医疗水平的最重要方法。虽然医学实验室检测、内镜检查、影像学诊断等技术突飞猛进,在疾病的发现和定位上起着重要的作用,但很多疾病,仍然有赖于病理学检查才能做出最终诊断。

在科学研究中,病理学是重要的研究领域。心、脑血管疾病及恶性肿瘤等重大疾病的科学研究,无一不涉及病理学内容。应用蛋白质和核酸等分子生物学技术研究疾病发生发展过程的分子病理学已是一个新兴的分支学科。临床病理数据和资料,包括大体标本、石蜡包埋组织和切片的积累,不仅是医学科学研究不可或缺的材料,也是病理学教学和病理专科医师培养的资料来源。

总之,病理学在医学教育、临床诊疗和科学研究上都扮演着极其重要的角色,加拿大籍著名医生和医学教育家 Sir William Osler (1849—1919) 曾写道 “As is our pathology, so is our medicine” (病理学为医学之本)。

二、病理学的研究方法

(一) 人体病理学的诊断和研究方法

1. 尸体剖检 (autopsy) 简称尸检,即对死者的遗体进行病理解剖和后续的病理学观察,是病理学的基本研究方法之一。尸检的作用在于:①确定诊断,查明死因,协助临床总结在诊断和治疗过程中

的经验和教训，以提高诊治水平；②发现和确诊某些新的疾病、传染病、地方病、流行病等，为卫生防疫部门采取防治措施提供依据；③积累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的同时，也为病理学教学收集各种疾病的病理标本。目前我国的尸检率还不高，而且有进一步下降的趋势，十分不利于我国病理学和整个医学科学的发展，亟待立法和大力宣传尸检的意义。

2. 活体组织检查 (biopsy) 简称活检，即用局部切取、钳取、细针穿刺和搔刮等手术方法，从活体内获取病变组织进行病理诊断。其意义在于：①由于组织新鲜，固定后能基本保存病变的原貌，有利于及时、准确地对疾病做出病理学诊断，可作为指导治疗和判断预后的依据；②必要时还可在手术进行中做冷冻切片快速诊断，协助临床医生选择最佳的手术治疗方案；③在疾病治疗过程中，定期活检可动态了解病变的发展和判断疗效；④还可采用如免疫组织化学、电镜观察、基因检测和组织培养等研究方法对疾病进行更深入的研究。因此，活检是目前诊断疾病广为采用的方法，特别是对肿瘤良、恶性的鉴别具有十分重要的意义。外科病理学，或称诊断病理学 (diagnostic pathology) 就是在活检的基础上建立起来的病理学分支。

3. 细胞学检查 通过采集病变处的细胞，涂片染色后进行诊断。细胞的来源可以是运用各种采集器在口腔、食管、鼻咽部以及女性生殖道等病变部位直接采集脱落的细胞；也可以是自然分泌物（如痰、乳腺溢液、前列腺液）、体液（如胸腹腔积液、心包积液和脑脊液）及排泄物（如尿）中的细胞；还可以是通过内镜或用细针穿刺 (fine needle aspiration, FNA) 病变部位（如前列腺、肝、肾、胰、乳腺、甲状腺、淋巴结）等采集的细胞。细胞学检查除用于患者外，还可用于健康的普查。此法设备简单，操作简便，患者痛苦少而易于接受，但最后确定是否为恶性病变尚需进一步做活检证实。此外，细胞学检查还可用于对激素水平的测定（如阴道脱落细胞涂片）及为细胞培养和 DNA 提取等提供标本。

（二）实验病理学研究方法

1. 动物实验 (animal experiment) 运用动物实验的方法，可在适宜动物身上复制出某些人类疾病的动物模型 (animal model)。通过疾病复制过程可以研究疾病的病因学、发病学、病理改变及疾病的转归。其优点在于可根据需要，对之进行任何方式的观察研究。或与人体疾病进行对照研究。此外，还可进行一些不能在人体上做的研究，如致癌剂的致癌作用和癌变过程的研究及某些生物因子的致病作用等。这种方法可弥补人体病理学研究所受到的制约，但应注意的是动物和人体之间毕竟存在一定的物种上的差异，不能把动物实验结果不加分析地直接套用于人体，仅可作为研究人体疾病的参考。

2. 组织和细胞培养 (tissue and cell culture) 将某种组织或单细胞用适宜的培养基在体外培养，可研究在各种因子作用下细胞、组织病变的发生和发展及外来因素的影响。例如在病毒感染和其他致癌因素的作用下，细胞如何发生恶性转化；在恶性转化的基础上发生哪些分子生物学和细胞遗传学改变；在不同因素作用下能否阻断恶性转化的发生或使其逆转；免疫因子、射线和抗癌药物等对癌细胞生长的影响等，都是对肿瘤研究十分重要的课题。近年来通过体外培养建立了不少人体和动物肿瘤的细胞系，对研究肿瘤细胞的分子生物学特性起到了重要作用。这种研究方法的优点是周期短、见效快、节省开支，体外实验条件容易控制，可以避免体内复杂因素的干扰。缺点是孤立的体外环境与复杂的体内整体环境有很大的不同，故不能将体外研究结果与体内过程简单地等同看待。

三、病理学的发展

人类无论是个体还是群体，自其诞生之日起始终与疾病共存，这从考古学家挖掘的具有病变的史前人类的骨骼化石上可找到足够的证据。当然这仅仅是肉眼所见到的形态变化。直到 1761 年意大利的 Morgani (1682—1771) 医生通过 700 多例尸体解剖，并详细记录了病变器官的肉眼变化之后，认为不同的疾病都是由相应器官的病变引起的，由此提出了器官病理学 (organ pathology) 的概念，由此奠定了医学及病理学发展的基础。在一个世纪之后的 19 世纪中叶，随着显微镜的发明和使用，人们可以应用光学显微镜来研究正常和病变细胞的形态变化。于是，德国病理学家 Virchow (1821—1902) 创立了细胞病理学 (cytopathology)，其巨著在 1858 年出版，直到今天其理论和技术仍在对医学科学的发展产生影响。此后，经过近一个半世纪的探索，逐渐形成并完善了今天的病理学学科体系，如用肉眼观察病

变器官的大体变化,被称为大体所见或解剖病理学(anatomical pathology);借助于显微镜所进行的组织学或细胞学研究,被称为组织病理学(histopathology)或细胞病理学(cytopathology);用电子显微镜技术观察病变细胞的超微结构变化被称为超微结构病理学(ultrastructural pathology)。

近三十年来,免疫学、细胞生物学、分子生物学、细胞遗传学的进展以及免疫组织化学、流式细胞术、图像分析技术和分子生物学等理论和技术的应用,极大地推动了传统病理学的发展。特别是学科间的互相渗透,使病理学出现了许多新的分支学科,如免疫病理(immunopathology)、分子病理学(molecular pathology)、遗传病理学(genetic pathology)和计量病理学(quantitative pathology)等,使得对疾病的研究从器官、组织、细胞和亚细胞水平深入到分子水平;并使形态学观察结果从定位、定性走向定量,更具客观性、重复性和可比性。

随着分子病理学理论和技术的日臻完善,诊断分子病理学又成为近年来临床病理的最热门领域。就大多数疾病而言,不管是先天性还是获得性,均具有一定的遗传学基础。通过分子手段检测人染色体上基因的改变,以此确立的遗传性疾病的诊断是最可靠的。在感染性疾病的分子诊断中,不仅可检出正在生长的病原体,也能检出潜伏的病原微生物;既能确定既往感染,也能检出现行感染。肿瘤大部分都有遗传学基础,与遗传性疾病类似,诊断分子病理学对那些以基因改变为病因的肿瘤而言是最准确的,是分子靶向治疗的基础。在组织器官移植领域内,诊断分子病理学至少可用于以下五个方面:组织抗原匹配;免疫抑制患者中出现的威胁生命的感染的快速检测;在骨髓移植中还可以用于自体移植前确保有效地清除肿瘤组织,显示移植体在体内过程的踪迹,监视疾病复发。在刑事案件的法医学鉴定中,DNA指纹技术,现在已经广泛应用于法医学鉴定,其精确度达到了一个细胞、一根毛发和一个精子,就可取得个体特征性的基因图谱。

今天,随着3G网络时代的到来,借助图像数字化以及数字存储传输技术的发展,将病理学切片转化为切片数字化图像(whole slide images,WSI)进行数据存储已成为可能。WSI又称数字切片(digital slides)或虚拟切片(virtual slides),使用者可以不通过显微镜而直接在个人的计算机上进行WSI的阅片、教学、科学研究、远程诊断及疑难病例的会诊,现已被称为数字病理学(digital pathology)。相信3G网络的覆盖及WSI技术的应用将极大地推进病理学学科的进步及病理学事业的发展。

对疾病的观察和研究还从个体向群体和社会发展,并与环境结合,出现了地理病理学、社会病理学等新的分支。这些发展大大加深了对疾病本质的认识,同时也为许多疾病的防治开辟了新的途径和发展空间。随着人类基因组计划的完成和后基因组计划的开展,病理学这门古老的学科必定以全新的面貌展示在世人的面前。

我国是幅员广阔、人口和民族众多的大国,在疾病谱和疾病的种类上都具有自己的特点。开展好人体病理学和实验病理学的研究,对我国医学科学的发展和疾病的防治,具有极为重要的意义,同时也是对世界医学的贡献。处理好人体病理学和实验病理学既分工又合作的关系,使二者加强联系,相得益彰。同时要打破病理学与其他学科的界限,密切关注相邻新兴学科的发展,学习和吸取它们的先进成果来创造性地丰富病理学的研究方法和内容。只有这样才能使我国病理学研究的某些领域达到或赶超世界先进水平,这也是我国当代病理学工作者的责任和任务。

(吴春平)

第二节 诊断病理学

一、什么是诊断病理学

病理学是研究疾病病因、发病机制、形态结构改变以及由此而引起的功能变化的一门基础医学与临床医学之间的桥梁学科。病理学作为一门科学是在18世纪中期开始的。Morgagni(1682—1771)将他一生中所经历的约700例精心解剖的尸检各器官所见与临床表现相联系,于1761年著成了《疾病的位置与原因》一书,此书为病理学的发展奠定了基础。以后许多学者将尸检所见与临床表现相联系,相

继发现了许多疾病的临床和形态特点，大大丰富了病理学的内容。尸检成为检验临床诊断正确性的必不可少的程序。这样的器官病理学到 19 世纪 Rokitsansky (1800—1878) 时代达到了顶峰。Rokitsansky 亲自解剖了约 3 万例尸体，并掌握了约 6 万例尸检的材料，详细描述了全身各器官的各种病变，从而极大地丰富了病理学宝库。1843 年 Virchow 开始用显微镜观察病变部位的细胞和组织的结构，1858 年 Virchow 发表了他著名的“细胞病理学”，从而开创了细胞病理学时代。临床各科的发展推动了病理学向专科病理分支如妇产科病理、神经病理、肿瘤病理、皮肤病理及儿科病理等的发展。1932 年 Knall 和 Rousha 发展了透射电镜，1938 年 Ardenne 首创了扫描电镜。电子显微镜的问世使病理学从细胞水平向亚细胞结构深入，由此产生了超微结构病理学。免疫学的进展促进了免疫病理学和免疫组织化学的发展。细胞遗传学的研究进展进一步充实了有关疾病的遗传病理学。20 世纪 50 年代是生物化学突飞猛进的时期。1953 年 Watson 和 Crick 发现了 DNA 的双螺旋结构及 DNA - RNA - 蛋白质（包括各种酶）的化学顺序。分子生物学技术目前在病理学中的广泛应用促使病理学进一步深入到分子水平，为分子病理学的建立奠定了基础。

综上所述，近百余年来由于医学生物学各分支如生物学、微生物学、生物化学、免疫学和分子生物学等的迅猛发展以及许多新仪器如透射电镜、扫描电镜、图像分析仪及流式细胞仪等的研制成功，使病理学能发展到目前这样具有许多分支的重要学科，当然病理学的发展也促进了临床医学的发展。

应该强调的是病理学从建立之时起就负有一个重要使命即协助临床医生对疾病做出诊断。古代学者通过肉眼观察器官改变与临床症候相联系。细胞病理学问世后，病理医生能从细胞和组织结构的改变为临床提供病理诊断。1870 年柏林大学的 Carl Ruge 及其同事 Johann Veit 最先将外科活检作为重要的诊断工具。从此以后病理医生可根据手术标本、各种活检、穿刺及脱落细胞学为临床不同疾病提供诊断。尸检更可核实或纠正临床诊断，或发现新的疾病和病变。病理学中这一方面的实践和研究以往称为外科病理学，通俗称为临床病理诊断，这些名称并不全面，因为送病理科作病理诊断的标本不都是来自外科，几乎所有的临床科室都可能送病理标本，所以应称之为诊断病理学 (diagnostic pathology)。诊断病理学不仅包括对各种活体标本（包括细胞学）的诊断，也包括对尸检的诊断。诊断病理学是病理学的一个大分支，是为患者的医疗服务中不可缺少的重要组成部分。

二、诊断病理学的任务

诊断病理学的任务是对有关疾病：①提出明确的病理诊断；②提供可能的病因学证据或线索；③提供有关的预后因素。当病理学还处在细胞病理学时代时，病理医生能根据病理标本的形态改变（大体和显微镜下）提出病理诊断已经完成了任务。目前随着医学生物学各分支的迅速发展，病理医生已能将病理形态结合其他种种辅助手段如电镜、组织化学、免疫组织化学、DNA 倍体及种种分子生物学技术为临床提供更精确的病理诊断。例如过去单凭形态不能区分的小细胞恶性肿瘤，现已能依靠免疫组织化学和电镜区分出淋巴瘤、小细胞未分化癌、胚胎性横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤或 Ewing 瘤。分子生物学技术特别是 PCR 的应用使病理医生能从患者的组织（新鲜或石蜡包埋组织）中提取 DNA，通过 PCR 得到大量扩增的特异性 DNA 片段用于检测 T、B 淋巴细胞增生中 Ig 或 TCR 基因重排，癌基因和抑癌基因的点突变，检测杂合子丢失 (LOH) 和微卫星不稳定性 (MSI)，检测循环血中的瘤细胞等。PCR 也可用于检测微生物包括细菌和病毒。对检测病毒来说 PCR 技术是最敏感和最快的方法。流式细胞术的一个重要功能是 DNA 分析，决定瘤细胞的倍体 (ploidy)，计算出不同细胞周期中细胞的百分率，如一肿瘤中异倍体和 S 期细胞百分率增加表明恶性，对某些肿瘤如膀胱癌来说，这些指标说明预后差，对一些癌前病变来说，DNA 分析可预测该病变的生物学行为。

病理诊断医生虽不直接接触患者，但他面对临床医生。在临床医生诊断治疗患者的过程中，病理诊断医生应是临床医生最好的咨询者和合作者。

三、进行诊断病理学实践和研究所需的设备

无论是大的医学院校附属医院的病理科，还是小的县区级医院病理科，他们的主要任务是进行病理诊断，其设备应包括有设备较齐全的尸检室、手术和活检病理标本检查取材室、常规切片制片室（可包括特殊染色及冷冻切片设备）、细胞室（包括制作各种细胞学和细针穿刺细胞学的涂片和切片等）、医生读片室（或称诊断室）、照相室（备有能摄制各种大体标本和显微镜下照片的照相设备特别是连接计算机的数码相机）、免疫组织化学室、大体标本制作室、大体标本陈列室以及各种材料的存档处（包括文字档案、标本、玻片及蜡块存档处）等。

一个现代化大医院病理科还应备有电镜室（扫描及透射电镜）、塑料包埋切片制作室、荧光显微镜、偏光显微镜及多头显微镜（教学用）、分子生物学技术实验室、细胞培养室、组织库或低温冷藏箱、流式细胞仪、图像分析仪、电脑及病理图文信息系统即局域网上应用的数据库等。今后有条件的单位可安置细胞遗传学工作站（FISH 分析系统）、做虚拟切片（virtual slide）的仪器及远程病理会诊的仪器，这样同一城市不同医院及不同城市医院之间甚至不同国家的医院之间可进行切片会诊交流。

四、病理标本的检查、取材和诊断中的一些要点

（一）大体观察和取材

病理标本的检查，常规应包括大体检查和显微镜下观察：一些诊断病理医生重视显微镜下改变，忽视大体形态，认为镜下形态是诊断的主要依据。殊不知许多标本，特别是手术切除标本的大体形态和取材部位可直接影响诊断正确性，如手术切除的甲状腺只重视大结节，忽视了小的白色硬结，可导致微小乳头状癌的漏诊；大的卵巢肿瘤应作多个大切面观察，应在不同色泽和质地的部位取材检查，因卵巢肿瘤经常有混合型，只取少数瘤组织块，不能代表肿瘤的全部成分。总之标本的大体观察非常重要，要全面仔细观察和描述病变。临床送检的标本不管大小均应详细检查，如果一例标本有多件，则每一件均要取材作切片观察。根治术标本在未固定前应仔细寻找淋巴结，因为淋巴结中癌的转移率，直接影响患者的治疗和预后。肿瘤标本除取不同部位的肿瘤外还应取肿瘤与正常组织交界处、切断端及淋巴结。

（二）大体标本的照相

一般医院的病理科都没有很富裕的空间来存放大体标本，因此在大体检查之后，对一些病变典型、特殊或罕见的标本最好尽量照相留档，这样除少数可制成陈列标本外，日常大量已检查并取材的大小标本，在病理报告发出后一段时间（一般为1~2个月）就可弃除。如果检查当时没有详细记录，可对照照片进行补充描述。照相前应将病变充分暴露，剔除多余的脂肪和结缔组织。标本的切面一般来说均较表面有特征性，照相的清晰度和反差等取决于设备及摄影者的技术。目前一些大医院用的连接电脑的数码相机照相设备不仅效果好，亦容易掌握。一张好的彩色像不仅是存档的重要资料，也是总结和书写论文必不可少的材料。储存在电脑中的大体彩色图像还可制成光盘作为教学和会议交流等用。

国外许多医院病理科还备有照大体标本的X线设备，对检查有钙化的病灶以及骨组织很有用。

（三）固定

常用的固定液有10%中性formalin，其他有Zenker、Bouin和carmoy等固定液。固定液的体积应10倍于标本的体积。10%formalin的渗透组织能力为1mm/h，所以一般标本均需固定数小时，大体标本切开后应固定过夜。用作取组织块的大标本，应在新鲜时就切成0.5~1cm厚的大片块，待固定后再修整，组织块厚度不能超过3mm。腔状器官如胃肠道，应将标本剪开后用大头针固定在薄的木板上（黏膜面向上），在大的容器内固定，表面覆以浸有固定液的湿纱布或棉花。需要立埋的标本应用大头针或染料标明需要包埋的面。标本不能冻存，特别是已含固定液的标本，因冷冻后水分在组织内形成针状结晶，破坏组织和细胞的结构，从而影响诊断。

（四）一张好的 HE 切片是保证正确病理诊断的关键

病理切片质量的好坏除取决于病理制片室的设备以及病理技术人员的技术和经验外，部分还取决于病理医生取材是否合乎要求，如大标本未经适当固定就取材，这样的组织块在固定、脱水和浸蜡过程中会扭曲变形，影响包埋和制片；另外，组织块太厚，中心脱水透明及浸蜡不好亦影响切片质量。一张质量上乘的 HE 切片（除疑难病变外），对病理医生来说一般不会发生诊断困难，但质量很差的 HE 切片（切片厚、刀痕多、组织细胞挤压、组织裂开及染色透明差等）总会造成诊断上的困难，特别是淋巴结。大多数淋巴结的疑难病例是由于制片造成的。

目前虽然已有许多辅助手段和工具，如电镜及免疫组织化学等，但要做这些辅助检查之前，首先要对该病例有一个初步的病理诊断意见，才能考虑用什么手段或什么工具来进一步证实或否定该诊断，所以对于一天要处理大量病理标本和诊断的病理医生来说，质量好的 HE 切片是完成工作的保证。

（五）免疫组织化学

除了苏木精-伊红外，以往常用的辅助诊断方法有特殊染色、酶组织化学、图像分析和电镜等，20世纪70年代末和80年代初免疫组织化学已开始在国内少数大医院病理科应用于日常外检，到90年代后期免疫组织化学已在全国普遍开展，由于免疫组织化学较高的敏感性和特异性，所以迄今免疫组织化学已是医院病理科不可缺少的技术。

（六）小活检和细胞学

随着医学的发展，病理医生所收到的标本越来越小，现在医院病理科除手术切除的标本和手术切除活检外，大量的各种内镜活检，粗针穿刺活检和细针吸取细胞学检查（fine needle aspiration cytology, FNAC）的标本。越来越小的标本就要求病理医生仔细检查和病理技术人员高水平的制片技术。遇到有些小的内镜活检首先要核对“块数”，如内镜医生注明“8块”，则送检瓶内应核实是否有“8块”。除检查瓶内标本外，还应检查瓶盖内是否还有标本，有时这一块行将“漏网”的活检可能恰恰是病变的关键。小的标本如内镜活检应用纱布或滤纸或袋装茶叶的纸或其他裹起来固定、脱水和浸蜡。特别小的标本应用伊红染色后再包裹固定、脱水、浸蜡，否则浸蜡后小标本与蜡混在一起不易辨认。这种小活检的切片要求技术人员用快刀切，并在载玻片上捞数个至十数个蜡片。病理医生看片时每一切片上的组织片均应仔细观察，有时常常在某几个组织片中有具诊断意义的病变。

细胞学（亦称诊断细胞学）现在越来越广泛用于诊断。近年来开发的液基薄层涂片技术以及电脑辅助细胞扫描分析系统（thin layer liquid based with computer assisted cytology test, TCCT），以及用液基薄层涂片技术加上DNA自动扫描仪，均可明显提高宫颈癌的检出率，以上技术和仪器亦可用于胸腹腔积液、尿、脑脊液和痰的细胞学检查。除各种脱落细胞学外，细针穿刺吸取细胞学检查（FNAC）已在全世界广泛开展。细针是指针的外径为0.6~0.9mm，由于针细损伤小，吸出的细胞是存活的，所以制成涂片后较脱落细胞学（细胞常退化）更易诊断。目前FNAC几乎已能用于穿刺全身所有部位的肿瘤，它的阳性率高，假阳性极少，所以很受临床和病理医生欢迎。FNAC的成败取决于：①穿刺医生能击中目标；②制成一张薄而均匀的涂片；③病理医生对诊断细胞学的经验。三者中缺一就可影响诊断。

细胞印片，特别是怀疑有肿瘤的淋巴结切面的印片对诊断很有参考价值，因一张好的印片比起冷冻切片和石蜡切片来说可真实反映细胞的形态和结构，并可用于免疫组织化学，因此除了纤维组织较多的组织和肿瘤外，一般细胞丰富的组织和肿瘤，在新鲜标本切开后最好都做印片观察。

五、冷冻切片

手术台上做冷冻切片的唯一理由是决定下一步治疗的方案，如乳腺肿块的良恶性，决定是否需作根治术，又如肢体肿瘤的性质，决定是否要截肢等。除了这一原因外，其他均无申请作冷冻切片的理由。对病理医生来说冷冻切片要求快、准确、可靠。但是冷冻切片的质量一般均不如石蜡切片，另外取材有限，因此并不是所有的冷冻切片都能做到快、准确和可靠。所以遇到不能做出明确诊断时应请临床医生再取代表性的组织或请临床医生等石蜡切片的结果，切勿勉强诊断，以免造成误诊或事故。

六、病理材料的存档

如前所述大体标本应尽量照相存档，或储存在电脑数据库内。这样经过一段时间后，大体标本就可处理掉。除已制成示教或陈列的标本外，大体标本不宜长久保留（包括尸检标本），一方面这些标本占据很大的空间；另一方面长期保存的大体标本不仅色泽、外形均会改变，而且这种标本已不适合取材作一般 HE 切片，更不适合用于其他辅助诊断技术。

文字资料（包括各种报告的存档部分）、病理切片及蜡块均应永远保存。这些材料犹如患者的病例一样，随时可用于复查，特别是一些疑难病例，多次的手术标本或活检集中起来复查时可能会得出更明确的诊断。此外，这些材料也是病理医生教学和科研用的第一手资料。有些医院病理科把病理切片和蜡块如同大体标本一样“定期处理”，这是不可取的。有时常常因为患者的病理资料不全而影响诊断，甚至可造成医疗纠纷或失去解决医疗纠纷的依据。

目前最好的储存办法是将文字资料输入计算机。国外以及国内一些大的医院病理科在做尸检和外检的同时以及发出正式报告后，即将病理诊断和患者的有关资料编码输入电脑。这样不仅起到了存档作用，更方便的是随时能从电脑中提出有关病例的病理资料，以资复习和研究。目前国际上通用的编码是参考 SNOMED。

21 世纪以来，病理日常报告及材料的存档已全部信息化（通过电脑传送及储存），有些单位甚至已废除文字档案材料，这样的做法似乎有些极端，每一病例的最后病理报告包括临床病史、标本的大体形态（包括照相）、显微镜下形态特点、病理诊断及分子病理诊断均应有一份纸质的文字资料存档以防电脑信息系统出问题，尚有补救的机会。

七、病理诊断医生与临床医生密切联系

病理诊断是医院对许多患者的医疗服务中的一个重要环节。病理诊断医生虽然不直接面对患者，但他做出的正确病理诊断可使患者获得正确的治疗。相反，错误的病理诊断可延误患者的治疗，甚至导致重大的医疗差错或事故。

临床医生应像请其他科医生会诊那样，向病理医生提供必要的病史、手术所见及实验室检查结果。当然有些典型的病变，不需要临床病史就能做出诊断，但多数情况下病理医生在做出诊断前需要参考病史，因为形态相似的肿瘤，发生在不同部位，可能做出不同的诊断，如儿童头面部的小细胞恶性肿瘤，很可能是胚胎性横纹肌肉瘤，而发生在儿童肾上腺的小细胞恶性肿瘤则神经母细胞瘤的可能性大；又如发生在子宫的平滑肌瘤，核分裂 5/10HPF 仍诊断为平滑肌瘤（细胞性平滑肌瘤 cellular leiomyoma），但同样的平滑肌瘤发生在消化道则已能诊断为平滑肌肉瘤，类似的例子很多，总之适当的临床病史是病理医生做出正确诊断必不可少的。国外许多诊断病理专家对没有病史的病理标本一概不予以诊断。

要求手术中做冷冻切片的病例，临床医生更有责任事先向病理医生介绍病情，甚至请病理医生到手术室去，观察病变性质、部位及切除作冷冻切片的组织的部位，这样使病理科的医生和技术人员能做好物质上和思想上的准备，从而有利于病理医生做出快、准确和可靠的冷冻切片诊断。

临床医生与病理医生要相互理解、相互支持。有些临床医生把病理医生看作技术人员或化验员，这种不平等的对待，造成一些医院病理医生与临床医生之间的隔阂和关系紧张。另外，一些病理医生只看片子，毫不关心患者的情况，也不满足临床医生提出的合理要求。临床和病理医生不能密切合作，受害的只能是患者。我们提倡病理医生和临床医生加强合作，相互理解、相互信任，为了患者的利益，共同努力。

八、质量控制和质量保证

质量控制和质量保证的最终目的是保证病理报告的正确性、完整性和及时性，原则上每一医院病理科都应有质量控制和质量保证（QC/QA）计划，并有一个小组或委员会来执行和检查此 QC/QA 计划。目前国内许多医院还没有做到，不过有些城市已由卫生厅、卫生局指定某一或几个医院执行全市各医院

QC/QA 的检查。

最简单的 QC/QA 措施：①检查每天组织切片和（或）细胞涂片的质量；②每天病理报告应由高年资医师复查后发出；③定期比较冷冻切片和石蜡切片诊断的符合率和正确率；④定期抽样检查病理报告有无诊断差错和文字书写（包括诊断、患者的姓名、年龄和性别等）差错；⑤定期召开科内和科间对疑难和特殊病例的会诊。

九、医院病理科的医疗法律纠纷问题

病理科医疗法律纠纷的主要原因是病理诊断错误即误诊和漏诊。另一种原因是标本或切片编号错误“张冠李戴”和标本丢失，特别是在未做大体检查前丢失标本，这是绝对不可原谅的错误，因为发生这种情况在法庭上是绝对败诉的。

造成病理诊断错误的原因与病理诊断医师的专业水平和素质、切片质量、病理科的设备以及医院的大环境等都有关系，病理诊断医师的专业水平低，对有些病变不认识或工作不够敬业（粗枝大叶，看切片不仔细，漏了重要的病变），病理科设备差（如没有合格的显微镜），则专业水平很高的病理医生也看不出病变；技术人员水平低或没有合格的制片设备，做不出合格的 HE 切片。国内许多到处会诊的“疑难外检”，有很大一部分是“制片疑难外检”，即因病理切片不好，会诊医生不能根据切片所提供的真实信息做出正确的诊断。

一旦发生医疗法律纠纷，应把有关病例的文字档案、切片、蜡块和剩余固定的组织标本等妥善封存，或交上级有关部门保管，切勿将这些资料交给无关的第三者特别是原告及其律师，一旦立案最重要的是绝对不要更改报告或记录，这样可使案件变得不可辩护。国外的法院可将私自修改报告判成有罪。

在法庭上要保持冷静，衣着整洁，要说真话，实事求是，前后一致，回答问题简单明确，尽量少加修饰词。

病理诊断医生不可能不犯错误，也不可能保证一生不被起诉，所以病理诊断医生亦应认真地学习有关法律知识。

十、分子病理学

分子遗传学亦称分子遗传病理学（molecular genetic pathology）。早在 20 世纪 90 年代，国外一些大的医学中心已建立了分子遗传病理学学科，如果说 20 世纪后期免疫组织化学成为推动病理学发展的巨大动力，21 世纪广泛开展的分子遗传学及其技术将成为第 2 个推动病理学发展的巨大动力。21 世纪医学已进入了“个性化医学时代 era of personalized medicine”。分子病理学（molecular patholog）的研究发现许多疾病特别是一些癌分子水平异质性很强，即同样形态的癌，它的基因水平可完全不同，例如两个同样形态的乳腺浸润性导管癌，有的伴有 HER2/neu 基因扩增，另一个则没有 HER2/neu 扩增。这 2 个患者治疗就不能用“一种尺寸适用于所有人的办法”，而要用“量体裁衣”的方法，即要根据肿瘤分子水平的异常进行针对性的治疗，以获得最大的疗效及最低的药物毒性。“个性化医学”特别是“个性化癌的医学”核心是靶向治疗，靶向治疗已在某些癌患者的治疗中广泛开展。诊断病理学工作者，除做出病理形态诊断外，应尽快掌握各种分子生物学技术和分子遗传学病理技术。至少近期内能对多种常见癌做出分子分型诊断，给有关临床医生某一特定癌的形态诊断和分子病理学分型，如形态为肺腺癌，分子水平伴或不伴 EGFR 突变或 EML4 - ALK 移位等。

大量的病理诊断工作和分子病理学工作需要我们的医院病理工作者去开展，更需要医院领导及有关临床医生的支持，医院领导应支持病理科建立分子病理学实验室（包括各种必需的新的仪器、设备），增加有关实验室人员，开展各种新技术如 FISH、CGH、RT - PCR、第二代测序等。医院领导、临床医生以及病理科的工作人员，大家的目的是是一致的——治好患者。

（吴春平）

第二章

病理检查技术

第一节 细胞学检查技术基本概念

细胞学制片技术,包括标本的收集、涂片、固定、染色、脱水、透明、封固等。良好的制片是细胞学诊断的重要条件,高度的责任感和严格的操作流程,以及新技术的应用是提高细胞学制片质量的 important 保证。

一、细胞学检查范畴

细胞病理学可分两大部分:脱落细胞学和针吸细胞学。

1. 脱落细胞学 采集人体中管腔器官表面脱落的细胞,其标本可来自与外界相通的脏器;如胃肠道、呼吸道、泌尿道、女性生殖道等;其次来自于与外界不相通的腔隙、脏器表面,如胸腹腔、颅脑腔、关节腔等积液。

2. 针吸细胞学 通过细针吸取的方法吸取组织中的活细胞,如乳腺、甲状腺、淋巴结、前列腺等穿刺。除了进行一般细胞形态学诊断外,尚可以进行细胞培养,细胞 DNA 检测。

二、细胞学检查程序

标本采集→涂片制作→涂片固定→涂片染色→涂片封固→涂片阅片→报告打印→玻片归档。

三、细胞学检查的特点和意义

1. 准确性 通常以阳性率来表示(诊断率、符合率、准确率)。目前国际统一标准,即用敏感性及特异性来表示。前者显示除去假阴性后的阳性率,后者显示除去假阳性后的诊断准确性。

2. 敏感性 细胞学诊断以子宫颈癌检查效果最佳,敏感性达 90% 以上。痰及尿液脱落细胞阳性率较低 50%~60%,细胞学诊断的特异性较高 98%~99%,即假阳性很低,只占 1%~2%,可疑细胞只占 5%。一个可靠的诊断技术应为敏感度越高越好,即假阳性和假阴性率越低越好。

3. 实用性 操作简便、创伤性小、安全性高,且费用少。有利于疾病的早期发现,早期诊断和早期治疗。细胞学检查技术已不再是一种单纯的诊断方法,对观察癌前期病变的演变,指导临床用药和随访观察的重要指标。

4. 局限性 细胞学诊断有许多优点,但阳性率较低,时有漏诊和误诊。这主要由于取材局限性,制片方法不当有关;此外,缺乏组织结构也是影响诊断准确性的因素。

四、细胞学标本制作质量控制

细胞学制片是涂片技术重要的基本技能,质优的细胞制片直接关系到诊断的准确率和阳性率高低。

细胞学送检标本大概可分为以下三大类:

一类标本是临床医师取材后马上制成涂片固定后送细胞学检查(如妇科的宫颈涂片、纤支镜刷片

涂片)；另一类是临床医师抽取标本后未经固定直接送到细胞室行细胞制片检查(如浆膜腔积液、痰液、尿液等)；第三类主要是妇科液基细胞学标本，临床医师用特殊的刷子取材后，将刷子上的细胞放入细胞保存液中送到细胞室行细胞制片检查。

细胞学涂片制作前质控要求如下：

- (1) 涂片前应准备好各种用具，如干净的载玻片、固定液、吸管、玻璃棒、小镊子。
- (2) 各类标本要新鲜制作，4℃冰箱保存的标本不超过4h。
- (3) 涂片制作要轻巧，以免损伤细胞。
- (4) 涂片制作要均匀，厚薄要适度，掌握细胞量与溶液比例的稀释度。细胞量多的标本制片宜薄，细胞量少的标本制片宜集中。
- (5) 细胞应有效固定在载玻片的位置上，各类涂片制作后原则上应湿固定为佳，特殊情况下涂片亦可半湿干固定。

细胞学制作中的质控要求，详见制片流程中相关部分。

(吴春平)

第二节 细胞学标本采集原则和方法

一、标本采集原则

- (1) 采集标本必须保持新鲜，以免细胞自溶，影响细胞着色和正确诊断。
- (2) 采集方法应简便，以减轻患者痛苦，且不至于引起严重的“并发症”或促使肿瘤扩散。
- (3) 正确选择取材部位，尽可能由病区直接采取细胞并获取丰富有效的细胞成分。
- (4) 绝对避免错号和污染(器具和玻片干净、固定液及染液过滤、每份标本一瓶)。
- (5) 针吸穿刺操作时有两人配合完成采集标本较好，并了解病情和影像学资料，选择恰当的体位及穿刺点。

二、标本采集前准备

- (1) 所有细胞学送检标本容器清洁并要求即采集即送检。
- (2) 送检标本必须填写细胞送检申请单，每份标本一瓶并写明患者姓名、性别和年龄。
- (3) 临床送检血性胸水、腹腔积液、心包液为防止标本凝固，应在容器中加入抗凝剂。可用商品化的肝素抗凝试管或用100g/L浓度的乙二胺四乙酸钠(EDTA-Na)，亦可用3.8%的柠檬酸钠，与标本量之比为1:10。

三、标本采集方法

1. 标本采集方式

- (1) 直观采集外阴、阴道、宫颈、穹窿、鼻腔、鼻咽、眼结膜、皮肤、口腔、肛管等部位，可用刮片、吸管吸取、擦拭或刷洗的方法。
- (2) 宫颈细胞采集从早期棉棒阴道后穹窿分泌物法、木制宫颈刮片法到现代的专用扫帚状刷取样法。
- (3) 用纤维光束内镜带有的微型网刷直接在食管、胃、十二指肠、气管、肺内支气管等部位的病灶处刷取细胞涂片。
- (4) 体表可触及的原发病变和体内脏器标本收集可采用针刺抽吸收集方式，用穿刺针准确刺穿皮肤进入病区域后，通过提插针方式，使针尖斜面部对病变组织进行多次切割；并同时借助针管内的持续负压将切割获得的标本吸入针芯及针管内。

2. 分泌液收集法 细胞学检查收集的分泌液包括自然分泌液：尿液、痰液、前列腺液、乳头分泌

液等。

(1) 尿液：男性用自然排尿，女性采取中段尿。尿量不应少于 50ml，标本要新鲜，尿液排出后 1~2h 内制成涂片。如不能立即制片，可在标本内加 1/10 尿量的浓甲醛液或等量的 95% 的乙醇。但尿内加入上述的固定液可使细胞变形或影响制片，因此，尽可能新鲜尿液离心沉淀制成涂片。

(2) 痰液：指导患者漱口、深咳痰液，约 3 口量的痰液。挑选来自肺、支气管内的带铁锈色的血丝痰，或透明黏液痰及灰白色颗粒状痰等有效成分进行薄层均匀的涂片，每例患者制片 2~3 张。

(3) 前列腺液：采用前列腺按摩取分泌物直接涂片。

3. 灌冲洗收集法 此法常用于采集胃脱落细胞，例如用于胃肠、腹腔、卵巢肿瘤术后向空腔器官灌冲。冲洗一定数量的生理盐水，使肿瘤细胞脱落，然后将冲洗液抽取离心沉淀后取细胞层直接涂片。

4. 浆膜积液收集法 此法常用于胸腔、腹腔、心包腔等器官内积液的抽取，抽取胸腹腔积液送检，通常由临床医师操作完成。送检胸腹腔积液的容器瓶必须事前加入抗凝剂（3.8% 的柠檬酸钠），送检浆膜腔积液的量为 20~200ml 较合适。因特殊原因不能马上制片的标本，应放入 4℃ 的冰箱内保存，时间不应超过 16h。

(吴春平)

第三节 细胞学涂片固定

一、固定目的

细胞离体后如果不及时固定，就会释放出溶酶体酶将细胞溶解，导致组织自溶，丧失原有结构。因此，细胞采集后应选用合适的固定液进行固定，使细胞内的蛋白质凝固、沉淀成不溶性，并使细胞尽可能保持原有的形态结构和所含的各种物质成分。细胞涂片的固定在细胞学制片中极为关键。细胞固定的好坏会直接影响后续的涂片和染色，进而影响细胞学诊断的准确性。

通过乙醇能迅速凝固细胞内的蛋白质、脂肪和糖类，使其保持与活细胞状态相仿的成分和结构，使细胞各部分尤其是细胞核染色后能清楚地显示细胞的内部结构。进行经典的巴氏染色，用乙醇和乙醚或甲醇固定细胞涂片是极为重要的。假如乙醇浓度不够细胞核固定不佳，易造成人为的假阴性报告。

二、固定液种类

乙醇是细胞涂片常用的固定液，可使细胞内的蛋白质、核蛋白和糖类等迅速凝固，产生不溶于水的沉淀。乙醇很少单独使用，通常与冰醋酸、乙醚等混合使用。在巴氏染色中，乙醇类固定液更是首选的固定液。

常用的固定液如下：

(1) 95% 的乙醇 - 冰醋酸固定液

95% 的乙醇 100ml

冰醋酸 1ml

常用的细胞涂片固定液，冰醋酸渗透力强，可加快细胞的固定。

(2) 乙醇 - 乙醚固定液

无水乙醇 49.5ml

乙醚 49.5ml

冰醋酸 1ml

常用的细胞涂片固定液，固定快速，尤其是作巴氏染色，为首选的固定液。乙醚容易挥发，气味较大，应密封保存。

(3) Carnoy 固定液

无水乙醇 60ml