

世界经典医



学名著译丛

KOSS诊断细胞学 及其组织病理学基础

Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases

■ 原著 [美] LEOPOLD G.KOSS MD,Dr.h.c.,Hon.FRCPathol(UK)

MYRON R. MELAMED MD

■ 主译 王国平

第5版(下)

世界图书出版公司

KOSS 诊断细胞学及其 组织病理学基础

KOSS' DIAGNOSTIC CYTOLOGY AND
ITS HISTOPATHOLOGIC BASES



第 5 版

下 册

原 著 [美]LEOPOLD G. KOSS

[美]MYRON R. MELAMED

主 译 王国平

主 审 武忠弼

世界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

KOSS 诊断细胞学及其组织病理学基础/(美)考斯(Koss, L. G)著;王国平等译.—西安:世界图书出版西安公司,2009.6

书名原文:KOSS' DIAGNOSTIC CYTOLOGY AND ITS HISTOPATHOLOGIC BASES 5/E

ISBN 978-7-5062-9033-3

I.K... II.①考...②王 III.①细胞诊断-诊断学 ②组织学(生物):病理学 IV.R446.8 R361

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 037108 号

Fifth Edition Copyright © 2006 by Leopold G. Koss (same for 1992 and 1979).
1968 and 1961 © J.B. Lippincott.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A.

版权贸易合同登记号 25-2006-009

Lippincott Williams & Wilkins 公司授予世界图书出版西安公司在中华人民共和国境内的中文专有翻译、出版和发行权。未经许可,不得翻印或者引用、改编书中任何文字和图片,违者必究。

KOSS 诊断细胞学及其组织病理学基础(第5版)

原 著 [美]LEOPOLD G. KOSS,[美]MYRON R. MELAMED

主 译 王国平

责任编辑 李 楠

出版发行 **世界图书出版西安公司**

地 址 西安市北大街 85 号

邮 编 710003

电 话 029-87214941 87233647(市场营销部)
029-87235105(总编室)

传 真 029-87279675

经 销 全国各地新华书店

印 刷 万裕文化产业有限公司

开 本 889×1194 1/16

印 张 117.5

字 数 3360 千字

版 次 2009 年 6 月第 1 版

印 次 2009 年 6 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5062-9033-3

定 价 1980.00 元(上、下册)

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

目 录

上 册

第一部分 细胞学总论

第 1 章 诊断细胞学:起源和基本原理	(3)
第 2 章 哺乳动物细胞的基本结构	(20)
第 3 章 细胞如何发挥功能:分子生物学的基本概念 ..	(51)
第 4 章 细胞遗传学原理	(78)
第 5 章 细胞识别和分类	(113)
第 6 章 细胞损伤的形态学反应	(125)
第 7 章 肿瘤的基本概念:良性肿瘤和癌症	(137)

第二部分 诊断细胞学各论

第 8 章 正常女性生殖道	(177)
第 9 章 月经紊乱与激素异常的细胞学评估	(218)
第 10 章 子宫颈和阴道的良性病变	(233)
第 11 章 子宫颈鳞状细胞癌及其早期病变	(276)
第 12 章 子宫颈腺癌及其相关病变	(398)
第 13 章 子宫内膜的增生性病变和癌	(427)
第 14 章 阴道、外阴、会阴、肛门部位的疾病	(475)
第 15 章 卵巢和输卵管肿瘤	(504)
第 16 章 女性生殖系统肿瘤的腹膜腔灌洗	(530)
第 17 章 女性生殖道罕见病变	(544)
第 18 章 治疗手段对女性生殖道上皮的影响	(572)
第 19 章 无癌状态下的下呼吸道常规细胞学和抽吸物细胞学	(588)
第 20 章 肺肿瘤:传统细胞学和抽吸活检	(666)
第 21 章 口腔、喉、气管、鼻咽、鼻窦的上皮病变	(739)
第 22 章 下尿路非肿瘤性病变	(764)
第 23 章 尿液和刷洗液中的泌尿道肿瘤	(805)
第 24 章 胃肠道	(880)

下 册

第 25 章	非癌性积液	(959)
第 26 章	癌性渗出液	(991)
第 27 章	脑脊液和各种体液	(1067)
第 28 章	细针穿刺技术、涂片和读片原则	(1103)
第 29 章	乳腺	(1130)
第 30 章	甲状腺、甲状旁腺和除淋巴结外的颈部包块	(1201)
第 31 章	淋巴结	(1242)
第 32 章	涎腺	(1290)
第 33 章	前列腺与睾丸	(1323)
第 34 章	皮肤	(1349)
第 35 章	软组织病变	(1367)
第 36 章	骨肿瘤	(1410)
第 37 章	纵隔	(1448)
第 38 章	肝脏和脾脏疾病	(1463)
第 39 章	胰腺	(1502)
第 40 章	肾脏、肾上腺及腹膜后病变	(1531)
第 41 章	眼睑、眼眶和眼球	(1586)
第 42 章	中枢神经系统	(1602)
第 43 章	循环中的癌细胞	(1624)

第三部分 诊断细胞学技术

第 44 章	实验室技术	(1653)
第 45 章	免疫组织化学和分子生物学在细胞学诊断中的应用	(1722)
第 46 章	细胞和组织的数字化分析	(1774)
第 47 章	流式细胞术	(1803)

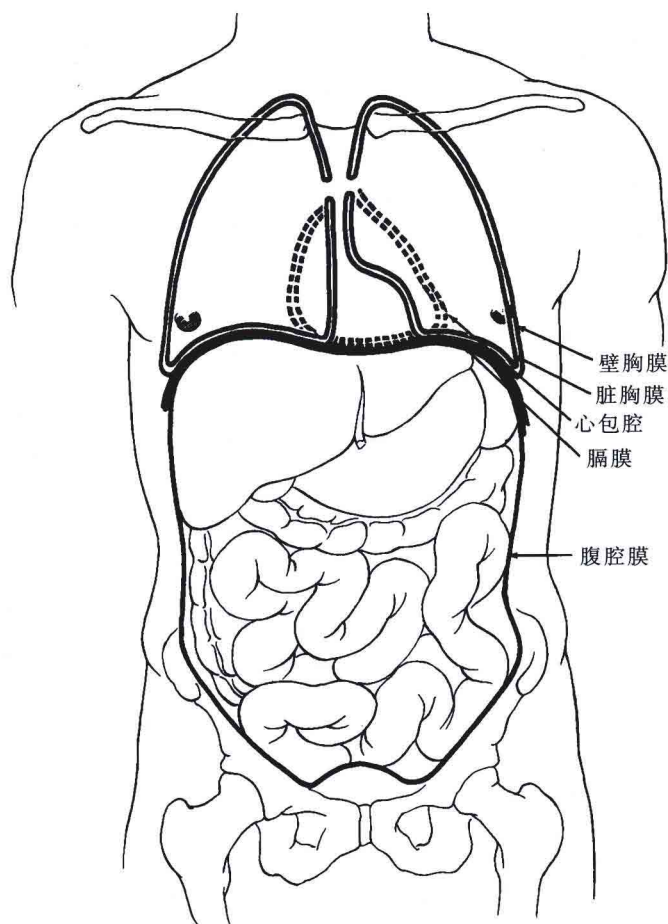


图 25-1 胸膜腔、腹膜腔和心包腔的示意图。腹膜的脏层即是肠道的浆膜层

体腔内存在空气或液体而互相分离。如果是空气持续充盈,则分别形成气胸、气腹和心包积气。

从诊断细胞病理学的观点来看,过多的积液在体腔内聚集具有至关重要的意义。体腔内液体的存在就意味着病理过程,出现血液通常是由外伤或内

脏破裂引起,这将导致胸腔积血、腹腔积血或心包积血。以上这种情况与本书所论述的无关。

腹腔内形成的非血性积液通常称为腹水,虽然对渗出的液体细胞学检查旨在确定是否存在肿瘤细胞,但液体的其他性状也是可以鉴别的,通常可被分为渗出液和漏出液两类(图 25-5)。

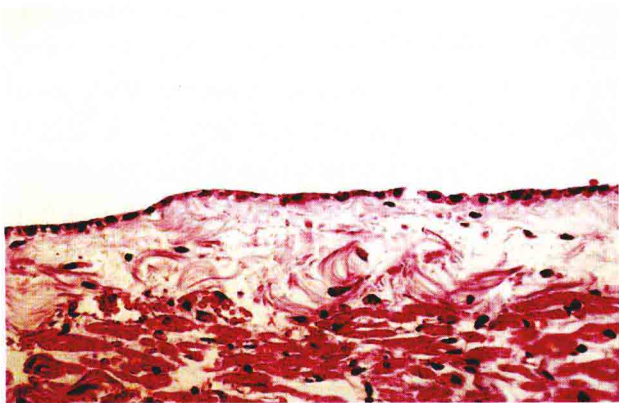


图 25-2 正常心包膜的间皮衬里。在单层扁平上皮下有纤维结缔组织支撑

漏出液

漏出液是清亮、淡黄色液体,以低比重(通常低于 1.010)和低蛋白(通常低于 30 g/L)为特征。漏出液在体腔内的聚集通常是由于低蛋白血症引起的

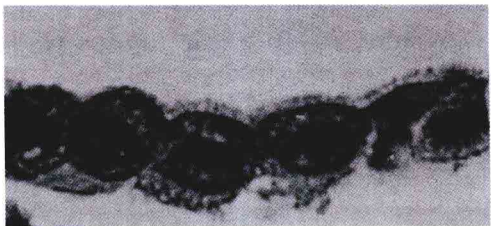


图 25-3 刷状缘和间皮细胞(心包抽取液)(油镜)

第25章

非癌性积液

本章提要

胸膜腔、腹膜腔和心包腔的解剖学和组织学

结构 / 959

积液在体腔内的聚集 / 959

漏出液 / 960

渗出液 / 961

积液的检查方法 / 962

良性积液的细胞成分 / 962

积液的组织培养基作用 / 962

良性细胞的主要类型 / 962

积液定义 / 971

临床数据和技术准备 / 971

长期放置的积液 / 971

炎症反应性积液 / 971

避免失误 / 971

特殊的非恶性疾病相关的积液 / 971

全身性和循环系统疾病 / 971

感染过程 / 972

慢性炎症过程 / 972

积液的特殊微生物的鉴别 / 972

嗜酸性胸腔积液 / 974

肝硬化 / 975

胰腺炎 / 977

肾脏疾病 / 977

胶原病 / 977

朗格汉斯组织细胞增多症 / 981

各种细胞学异常 / 981

心包积液的特征 / 985

非癌性积液的细胞学发现 / 985

胸膜腔、腹膜腔和心包腔的解剖学和组织学结构

体内包含腔隙的器官都被一层薄的膜样组织所包绕着，这个膜通常被称为浆膜。包绕器官的那一层浆膜叫浆膜的脏层，脏层向外延伸到体腔壁形成浆膜的壁层。脏层和壁层互相连接形成一个完整的不与外界相通的封闭腔。

胸膜腔、腹膜腔和心包腔这3个体腔共同起源于间质细胞胚层，胸膜包绕着肺；腹膜包绕着肠道；心包膜包绕着心脏(图25-1)。浆膜内面衬以间皮，间皮由单层扁平细胞构成，被其下的结缔组织、血管和神经等所支撑(图25-2)。在组织固定良好、温和处理的情况下，可以观察到间皮细胞腔隙表面的刷状缘(图25-3)。

在无疾病状况时，间皮的脏层和壁层之间被一层薄层润滑液所分隔，以消除运动时两层之间的摩擦。润滑液的流动由间皮细胞调节。

在透射电镜下观察，可发现间皮细胞由一层连续的单层细胞互相连接而成，中间有缝隙连接，表面有微绒毛向体腔伸展(Policard等, 1955; Odor, 1956; Felix, 1961; Cotran和Karnovsky, 1968; Efrati和Nir, 1976)。在间皮细胞两极有许多胞饮小泡(图25-4)。扫描电镜证实间皮细胞表面衬以等长的短微绒毛。正常间皮细胞的微绒毛太短以致在光镜下无法看到；如果见到长的微绒毛，往往意味正处在疾病过程之中，相关讨论见第26章。

积液在体腔内的聚集

在病理情况下，浆膜的脏层和壁层可能会因为

积液的检查方法

积液通常的检查方法是进行液体里的细胞学分析以及胸膜、腹膜和心包膜的活检,辅以免疫细胞学、生物化学、细菌学或细胞遗传学等手段。Light 在 2002 年详细论述了胸腔穿刺术和胸膜积液的细胞学检查的临床和生化意义。

积液样本采集的技术细节将在第 44 章讨论。细胞学检查通常在离心沉淀的细胞涂片上完成,涂片可通过手工或较新的方法从液体样本中制备。细胞涂片要立即固定并用 Papanicolaou 法染色。有些观察者更愿意采用空气干燥,甲醇固定,然后用较温和的 MGG 法染色。

这里强烈建议将标本残留物处理成一个细胞团,这样可以提供样本结构性的信息,还可以用作特殊染色或免疫染色。Gong 等在 2003 年就注意到样本采用 ThinPrep 方法处理可获取与在细胞团上得到的同样信息,除了细胞核的增殖标记。因此,我们得出结论:没有任何理由丢弃离心后的细胞团,因为这样可以以最低的代价获得后续辅助研究的理想对象。

现在有许多生物化学方法来判断积液的性质。就像乳酸脱氢酶或其他酶在其中的含量,某些抗原如人绒毛膜促性腺激素(HCG)、癌胚抗原(CEA)和 CA-125 等的水平都能被测定。这些鉴别和区分方法的价值还有待讨论,但只能作为辅助诊断方法,永远无法取代细胞学检查方法。

许多免疫细胞化学方法可辅助鉴别和区分积液中的癌细胞(Coleman 和 Ormerod, 1984; Johnston, 1987; Bedrossian, 1994)。这些技术方法将在第 45 章讨论。通过免疫细胞化学或免疫荧光有助于区分积液中淋巴细胞的亚型,这对淋巴瘤的次级分类是必不可少的(更多的论述详见第 26 章和第 31 章)。

对液体中细胞进行遗传学分析可提供鉴别积液性质的重要数据,特别是对某些诊断困难的积液尤其有价值。这里有两种细胞遗传学分析方法,旧的方法是分析培养细胞有丝分裂中期染色体,新的方法是用特殊的 DNA 探针去检测染色体,单个基因或易位染色体可通过荧光原位杂交(FISH)在分裂间期的核内被检测到。

DNA 倍体分析和肿瘤细胞的分子生物学方法如 Southern 印迹(第 3 章)也常常用来鉴别积液的性

质。以上这些方法以及组织活检在液体鉴别诊断中的价值将在本章和第 26 章讨论。

良性积液的细胞成分

积液的组织培养基作用

无论是对脱落细胞、良性细胞还是恶性细胞,积液都成为理想的天然培养基。培养基的温度、营养、氧气和二氧化碳浓度由患者身体提供并且受到优于体外的内环境的良好调节。培养基中生长的细胞在形态学上常常不同于其起源的细胞,这可解释细胞鉴别和诊断上的某些形态学上的问题。特别是在生长活跃的培养组织中,鉴别良、恶性细胞之间的差异就显得较为困难。积液形成了一个天然培养环境而有利于研究其中的细胞以及它们之间的相互关系。很多用于体外研究建立的细胞系都来源于积液而不是实体组织中的细胞,显然,这些积液中细胞活跃的增殖能力明显地提高了细胞在体外培养成活的机会。因此研究积液的成分成为有待进一步探索的宝贵资源。

良性细胞的主要类型

在非癌性积液中看到的主要细胞包括:间皮细胞、巨噬细胞(组织细胞)、血细胞及混杂的其他细胞,这些将在下一节继续讨论。

间皮细胞

组织学特征

体腔的积液可使两个间皮层发生分离,随后扁平的间皮细胞变成立方形。在炎症过程或其他情形下,排列有序的间皮细胞秩序被打乱了,这是由于间皮广泛增生,厚度增加,某些层的间皮细胞结构重建,形成窦以及表面连续性的槽(图 25-6)。

细胞学特征

抽取液和刮取物 通过细针从胸腔或腹腔抽取和刮取的间皮细胞常呈多边形、直径约 20 μm 的片状形态,细胞之间互相分离,中间形成透明的带状间隙或“窗”。细胞形态精巧,边缘锐利,嗜酸性或嗜碱性胞浆围绕卵圆形的核。核通常位于细胞中央,大小相近,界限清晰,表面呈细颗粒状,有 1~2 个位于核中央容易辨认的核仁(图 25-7A, B)。核仁的出现反映这些细胞活跃的代谢状态并维持细胞正

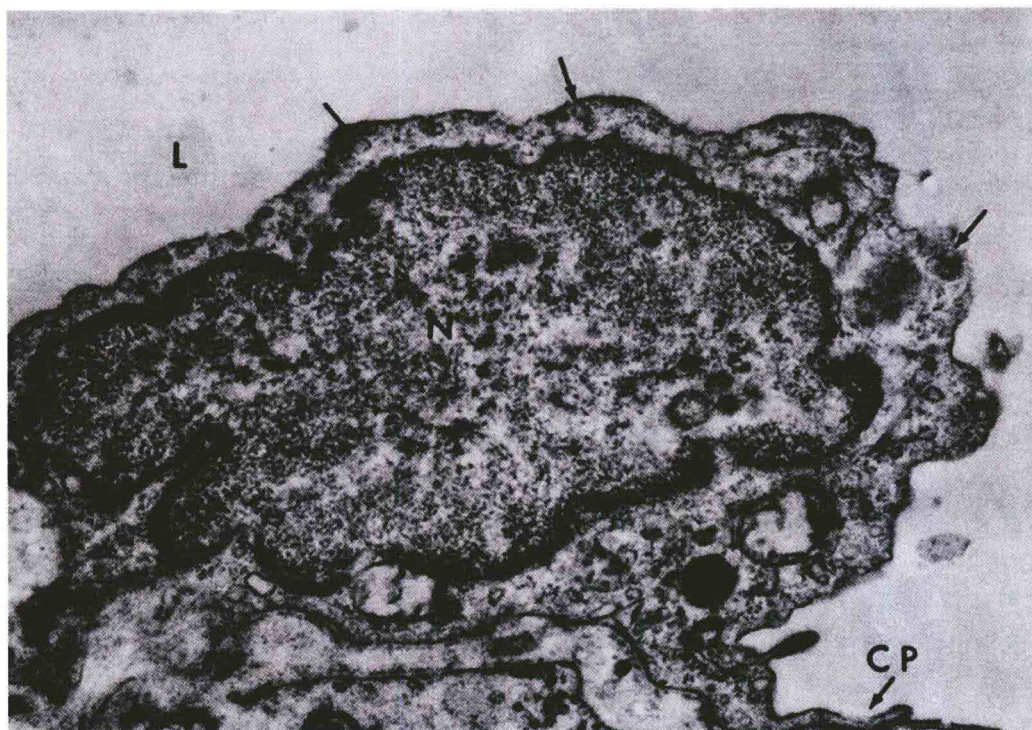


图 25-4 大鼠腹膜间皮细胞的电镜照片。注意细胞浆突(CP)和微绒毛,这些突起形成腹膜罩。N 指相对大的细胞核,箭头所指为大量的胞饮小泡,L 指腹膜腔

血管内渗透压降低或心脏病引起的滤过压升高使得血清穿过完整的血管壁进入体腔所致。

漏出液的细胞成分非常少并仅限于一些间皮细胞和白细胞。如果某些积液细胞成分更复杂,那么这种积液多半就是渗出液。

渗出液

渗出液的产生通常是由于毛细血管壁受到损

伤导致液体渗出聚集于体腔所致,混浊且不透明,颜色多样。如果出现血色或淡红色渗出液将作为重要的诊断标志,因为这可能意味着一个原发或转移的肿瘤,或者结核病的存在。

渗出液以较高的蛋白质含量(通常高于 30 g/L)和高比重(通常高于 1.015)为特征,富含纤维蛋白质,静置易于凝固。渗出液中包含有各种不同但有诊断价值的细胞团,是细胞学检查的主要目标。渗出液形成有以下几种原因:

- 被浆膜包绕的器官感染进程中通常但并不总是导致的炎症状态。
- 原发或转移的肿瘤。
- 多种原因共同作用,将在下文中讨论。

Storey 等从 1976 年开始的检测蛋白质含量及细胞学检查成为鉴别胸膜腔积液最有效的方法:大多数癌症患者积液蛋白质含量达到或超过 30 g/L,蛋白质含量低于 30 g/L 主要发生于充血性心衰患者,主要原因是非癌性的液体慢性漏出。

有相当比例腹腔积液是乳糜性积液,通常是由于从腹部淋巴结收集白色淋巴液后,回心的胸导管破裂或阻塞所致。

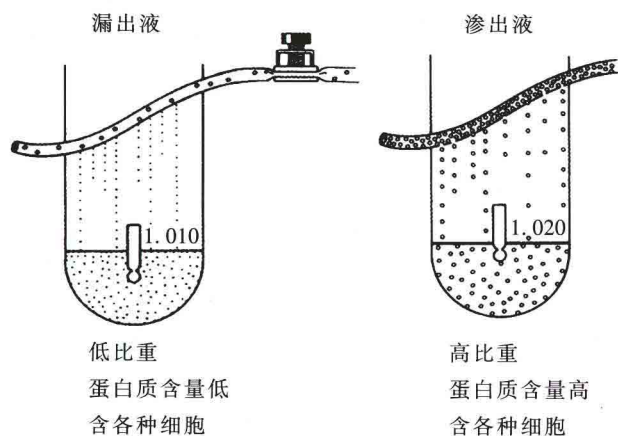


图 25-5 图解示意漏出液和渗出液的不同

MGG 染色后可清楚地观察到细胞膜表面短的刷状缘, 而且在经固定的涂片和电镜标本上也可看到(图 25-3)。在高倍光镜下观察, 可在间皮细胞膜外侧见到一个狭长的透明带围绕着细胞膜, 可能是由于刷状缘的缘故, 这种现象在空气干燥固定的涂片上尤为明显。经常可以在间皮细胞胞浆中看到嗜酸性内容物, 这同我们在尿沉渣中观察到的细胞一样, 详细描述参见第 22 章。间皮细胞之间重叠排列也可见到, 这常发生于肝硬化(详见下文)。

积液自由漂浮的间皮细胞的核相对较大, 其直径可达到整个细胞的一半, 经常位于细胞的中央。核的形态学特征具有较大的诊断价值, 核膜尤其重要。染色质纤细但非常明显, 有许多小的确定的染色中心, 经常可看到 1~2 个微小的核仁。突出的核仁是抽取液中间皮细胞标志性特征, 但却很少在自由漂浮的脱落间皮细胞中见到。在女性患者, 间皮细胞中可观察到 Barr 小体(性染色质小体)(图 25-8B, C)。

间皮细胞团 积液自由生长的间皮细胞也可形成包含细胞数目不等、形状各异的团簇状(图 25-

9), 如环形、线形或花瓣形(图 25-9A)。在单层细胞团中, 透明带将间皮细胞互相分离而易于辨认。只要细胞团内的组成细胞形状规则以及它们的核可看到, 那么这团细胞就可被认为是良性的。这样的细胞团的边缘通常由一排边界光滑呈扇形的细胞组成, 然而如果细胞团呈球形乳头状多层排列或者由于固定不佳造成核着色过度, 那么判定它们来源于间皮就比较困难了(图 25-9B~D)。非常大的球形细胞团尤其会对诊断造成困难, 这种情况多见于慢性渗出, 特别是心包炎(图 25-9C)。Spriggs 和 Jerome 在 1979 年报道了在一个病例中观察到胶原核心。判断这些细胞团的良恶性非常困难, 因为恶性肿瘤尤其是恶性间皮瘤常常形成形状相似的细胞团(第 26 章)。这时我们只有通过有效的细胞涂片上寻找单个细胞上更进一步的证据来解决这种鉴别困难。如果缺乏恶性细胞的确切证据或相应的临床表现, 那么对乳头状细胞团的报告就应该谨慎。

如果积液形成并不很迅速也会对诊断造成困难, 这个过程的延迟会使积液中细胞的核被苏木素

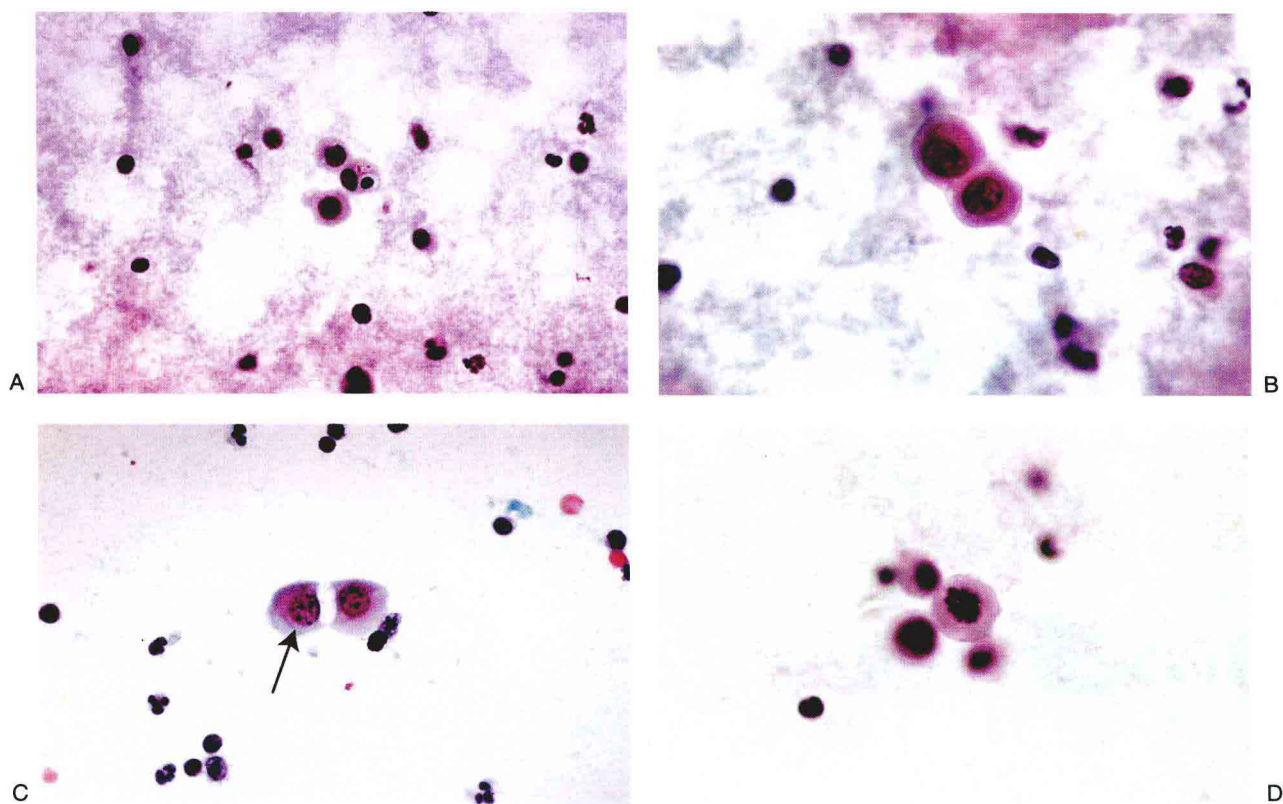


图 25-8 非癌性胸膜积液中的间皮细胞和巨噬细胞。A. 间皮细胞和巨噬细胞大小相近, 巨噬细胞由于其吞噬活动而易于被识别。B、C. 两个双联的间皮细胞显示它们之间的透明带或“窗”, 注意其球形的核和微小的核仁, 箭头所示为 Barr 小体。D. 高倍镜下显示一个正常间皮细胞的有丝分裂象

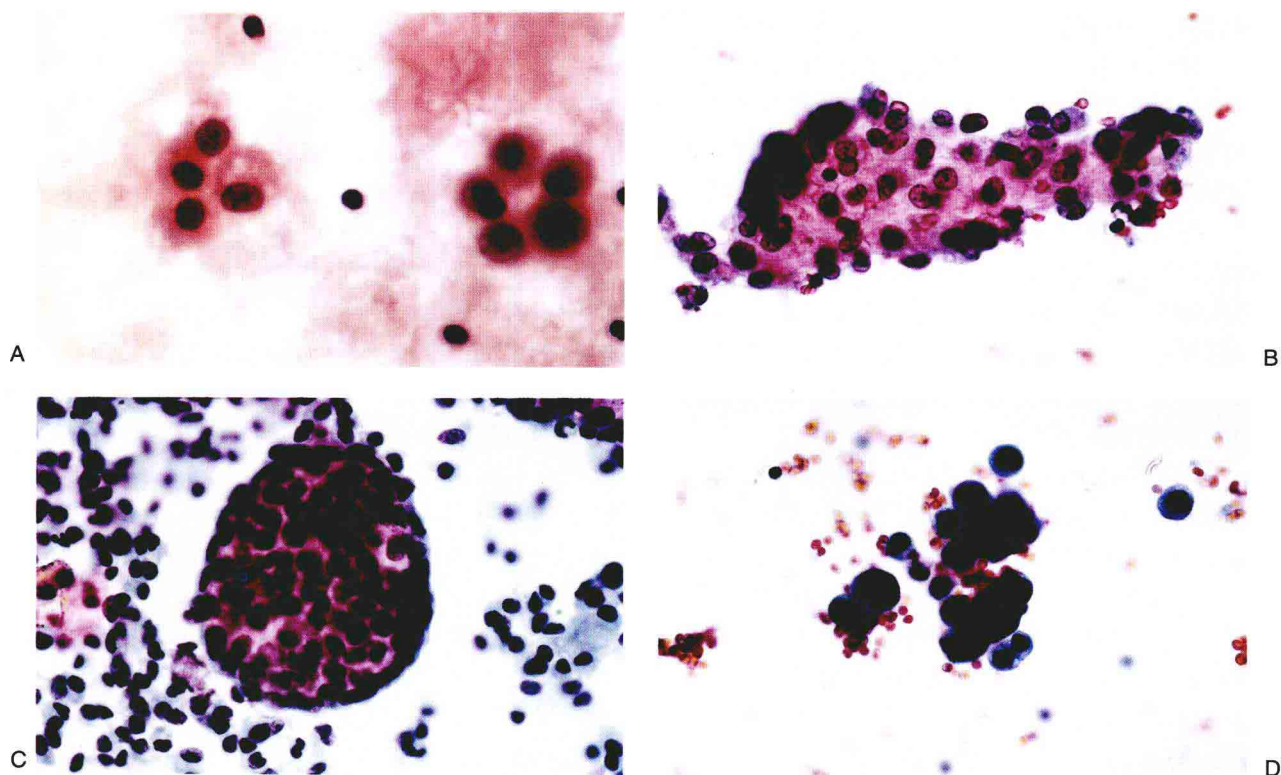


图 25-9 团簇状排列的间皮细胞。A. 间皮细胞形成小片状或小腺管样结构，注意外面部分的胞浆颜色比内面的浅（高倍镜）。B. 显示一大片间皮细胞团，注意在细胞团中央间皮细胞呈单层排列。C. 显示来源于心包积液的一个巨大的乳头状间皮细胞团，中央细胞排列成单层，周围被立方形间皮细胞包绕（形成扇形）。这样的细胞团容易和恶性肿瘤混淆。D. 未固定的心包积液涂片，间皮细胞核过度染色，细胞间有透明带。这样的细胞团也不容易和恶性肿瘤区别

染色过深（图 25-9D）而导致对图像的判读发生困难，这种情况下，核大小的一致性（在恶性细胞缺乏这样的特征）就支持良性病变的可能。

良性细胞的有丝分裂 毫无疑问我们可以在积液中生长的良性间皮细胞中观察到有丝分裂象（图 25-8D）。当然，活跃的有丝分裂象出现就要求我们仔细回顾检材以排除可能的原发或转移的恶性肿瘤。在第 26 章我们会提到在某些病例中不典型的肿瘤细胞就和间皮细胞很相似。

也有在极少数非恶性肿瘤病例中细胞出现异常有丝分裂象报道（Papanicolaou, 1954; Melamed, 1963），这是因为异常有丝分裂象被认为是恶性肿瘤标志性特征，因此极少数病例被给予错误的诊断是难以避免的。

鉴别间皮细胞的特殊染色

常规染色

许多年来人们一直在寻找区分间皮细胞和形态相近的肿瘤细胞的方法。1959 年，Nathan Chandler Foot 采用高碘酸-希夫试剂（PAS）染色间皮细胞，

观察其特异性，发现大多数间皮细胞胞浆呈 PAS 阳性染色，红色颗粒聚集于胞浆边缘，很像是中性黏多糖的着色。虽然一些癌细胞胞浆也会呈 PAS 阳性染色，但红色呈弥漫状，也无细颗粒。Mavrommatis (1964) 认同 PAS 染色的价值，但 Pfitzer (1966) 却否认 PAS 染色具有诊断意义，在他看来 PAS 染色在关键的形态学诊断时的辅助价值非常有限。

有价值的是黏蛋白染色，如黏液卡红染色。黏液卡红阳性染色从来没有在间皮细胞中见到，但这却是分泌黏蛋白的肿瘤细胞的标志。

抗体

人们尝试用各种方法来鉴别积液中的癌细胞和间皮细胞。一种能特异性识别间皮细胞的单克隆抗体已经被 Singh 发现，用来鉴别睾丸鞘膜的间皮瘤（Japko 等，1982），只是目前这种抗体还没有商业化。Davidson 等 (2001) 发现 desmin 在间皮细胞上的免疫染色强于癌细胞。用于鉴别正常间皮细胞和间皮瘤以及其他肿瘤细胞的抗体列表将在第 26 章和第 45 章讨论。

巨噬细胞(组织细胞)

巨噬细胞来源于骨髓并最终转化为单核细胞,其起源的证据已在第19章讨论。过去认为积液中出现巨噬细胞反映了慢性炎症过程,但现在则认为巨噬细胞是普遍存在的细胞,在恶性肿瘤或其他情况下也可看到。Risberg等(2001)通过免疫细胞化学和流式细胞术用CD14标记单核巨噬细胞,证实这些细胞存在于所用积液中而且达到令人吃惊的比例(近85%)。这个比例似乎在女性患者中更高一些,但却与良恶性疾病无关。巨噬细胞和癌细胞之间的关系将在第26章讨论。

迄今为止扫描电镜和透射电镜研究揭示积液的细胞成分可分为间皮细胞来源、巨噬细胞家族成员和有大的胞浆空泡的特殊细胞3类(Domagala和Woyke, 1975; Murad, 1973; Domagala和Koss, 1977)。用扫描电镜观察发现两类细胞的表面结构明显不同,间皮细胞表面有规则排列的、短的微绒毛或带有泡状物的长短混合的微绒毛,后者是老化后间皮细胞的表现。巨噬细胞有非常特殊的表面特征,就是细胞膜形成的许多皱褶和嵴(图25-10)。虽然间皮细胞内也包含有溶酶体(Cotran和Karnovsky, 1968),但并不具有巨噬细胞那样精巧的溶酶体结构。

依据患者的情况不同,积液中巨噬细胞的数量有很大的差异。在一些感染,比如军团菌感染,积液中的巨噬细胞数量就占绝对优势。

巨噬细胞常以单核或双核形式出现,大小同间

皮细胞相当(直径15~20 μm),单个或松散排列,胞浆中没有透明带或“窗”,而呈泡沫状,其中点缀空泡或吞噬的颗粒,细胞边缘和涂片背景界限不清,同间皮细胞清晰的细胞边界截然不同(图25-8A和图25-11A)。巨噬细胞的胞浆被大的透明空泡显著扩张(图25-11B)。

巨噬细胞的单个核或双核的位置也是各不相同的。大多数巨噬细胞的核位于细胞边缘部分,有时核的染色比同一区域的间皮细胞核的染色要深一些。肾形或锯齿状的核,核中细颗粒状的染色质及有时可见到的小的核仁是巨噬细胞的特征而不常见于间皮细胞。在有空泡的巨噬细胞中,核通常被压缩并挤到细胞边缘(图25-11C)。然而,核的形状或染色特征对于鉴别巨噬细胞和间皮细胞的价值是有限的。

大的巨噬细胞,无论是异物巨细胞还是朗格汉斯巨细胞也可常常看到。这些细胞常见于外科治疗后对异物的反应,肉芽肿性炎或放疗后产生的积液中,这可能是对坏死细胞的反应(图25-11D)。Ordonz等(1998)报道了被称作结节性间皮细胞增生的病变中包含巨噬细胞(第26章)。Choi和Song(2001)也描述了这种罕见病例的胸腔积液中发现的巨噬细胞团。

吞噬功能和溶细胞功能是巨噬细胞的重要特征。这些特性对在光镜下辨别这些细胞有较大的帮助(图25-8A和图25-11A),可以看到巨噬细胞吞噬的色素、有机或无机颗粒及细胞等(见下文)。

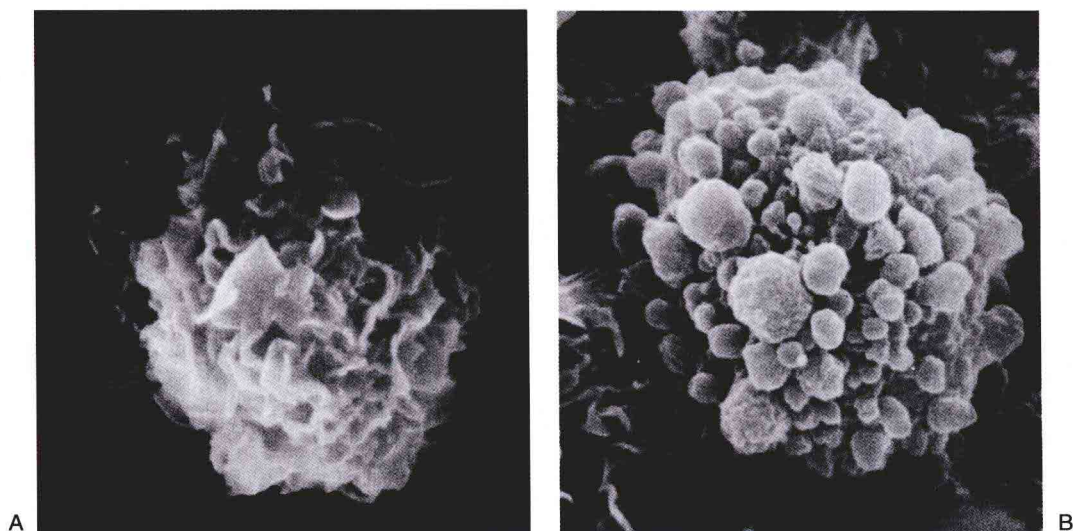


图25-10 胸腔积液的扫描电镜图。两个细胞大小相当(直径10 μm)而且光镜下形态相近。细胞(A)显示其表面形成皱褶和嵴,可认为是巨噬细胞。细胞(B)显示细胞表面短的微绒毛和泡状突起,可认为是间皮细胞(A: $\times 5\,500$; B: $\times 4\,600$)(感谢 W. Domagala 提供)

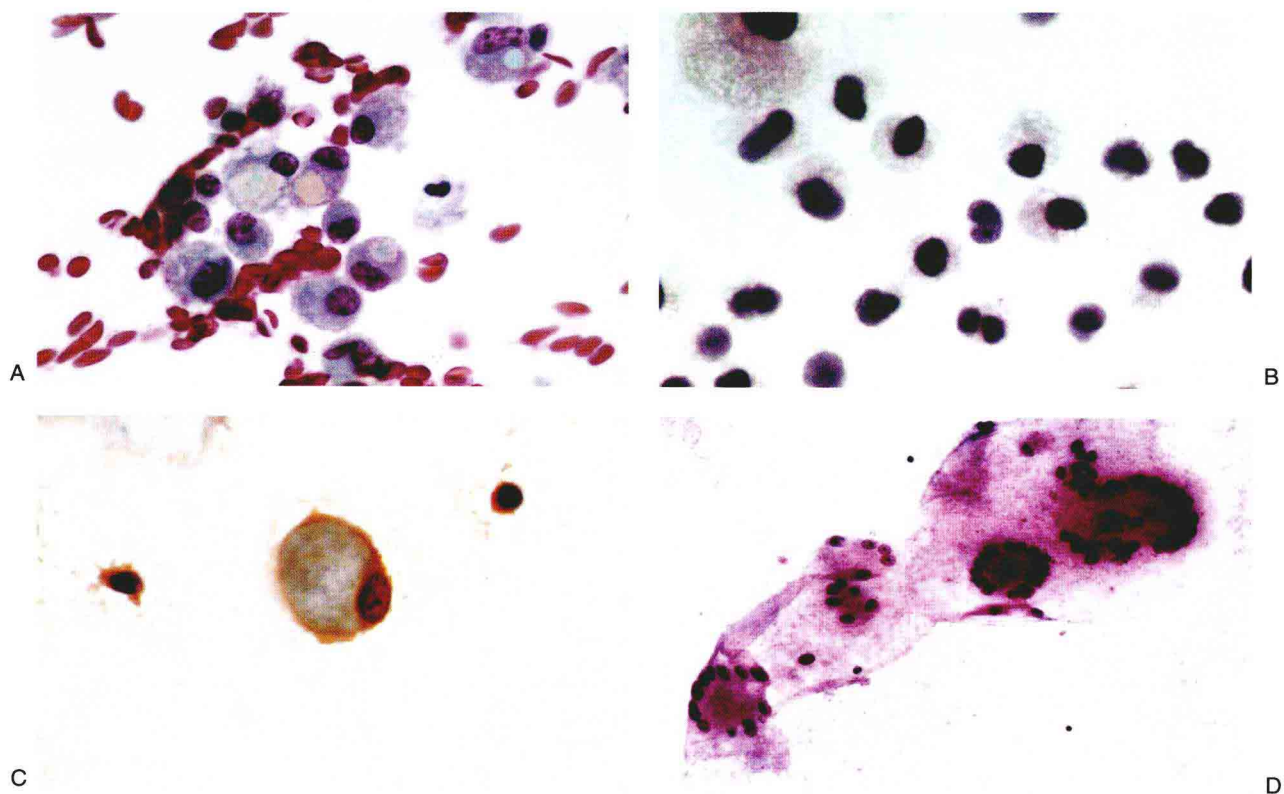


图 25-11 积液中形态各异的巨噬细胞。A. 一个巨噬细胞团, 其中吞噬了未知的物质。注意这些细胞的核位于偏心位置。B. 不含其他细胞巨噬细胞团, 来源于 1 名 83 岁女肺炎患者胸腔积液。C. 高倍镜下显示一有空泡形成的巨噬细胞, 胞浆内有指环状印记和较小的核。D. 外科手术 after 腹水中的巨噬细胞形成的多核巨细胞

酶染色如酸性磷酸酶或酯酶染色都可以证明巨噬细胞强烈的溶酶体活性。除了极少数获得吞噬能力的间皮细胞以外, 正常情况下这些功能不会在间皮细胞中被观察到。在光镜下区分这些病例中的巨噬细胞和间皮细胞是不可能的。从新鲜积液中制备的未固定的涂片上用中性红和坚牢蓝进行体外活体染色, 染料能被巨噬细胞(包括一些白细胞)吸收, 但间皮细胞不能(Foot 和 Holmquist, 1958)。Risberg 等(2001)也报道通过细胞表面标记物 CD14 来鉴别积液中的巨噬细胞。

血细胞

红细胞

积液中出现完整的红细胞经常是外伤出血所致。血性积液里, 纤维蛋白背景中常可见到新鲜或退化的红细胞。镰刀形红细胞性贫血可通过积液中出现镰刀形红细胞而得以鉴别(Dekker 等, 1975)。

吞噬红细胞作用

偶尔我们可在胸水或腹水中看到巨噬细胞吞噬患者自身红细胞的现象, 如在腹膜透析液中(见

下文)。其他情况下也能发现这样的例子(图 25-12A 和图 25-22A)。现在还不清楚红细胞表面是否被修饰而易于被这些细胞所吞噬。噬红细胞现象发生于罕见的疾病——切东综合征, 是巨噬细胞内溶酶体缺乏所致(Valenzuela 等, 1976), 也可见于一些恶性淋巴瘤病例(第 26 章)。Zaharopoulos(2001)观察到一例由 EB 病毒感染引起的自身免疫性溶血性贫血患者胸水中出现噬红细胞现象。

白细胞

淋巴细胞 白细胞在积液中非常常见, 病程较长的慢性疾病的积液中, 淋巴细胞在白细胞中占很大的比例(图 25-12B)。如果淋巴细胞数量极大且没有其他白细胞时, 就要考虑胸导管破裂导致的淋巴液溢出、结核病、慢性淋巴细胞性白血病或分化较好的淋巴瘤等的可能。淋巴细胞计数和对 T、B 类型及其亚型的分析具有诊断价值。这些现象的意义参考第 26 章癌性积液中的相关讨论。

粒细胞 多形核中性粒细胞的出现经常是炎症过程的表现, 其次也见于肿瘤或其他疾病。嗜酸性粒细胞可在嗜酸性胸腔积液中见到(见下), 也见于

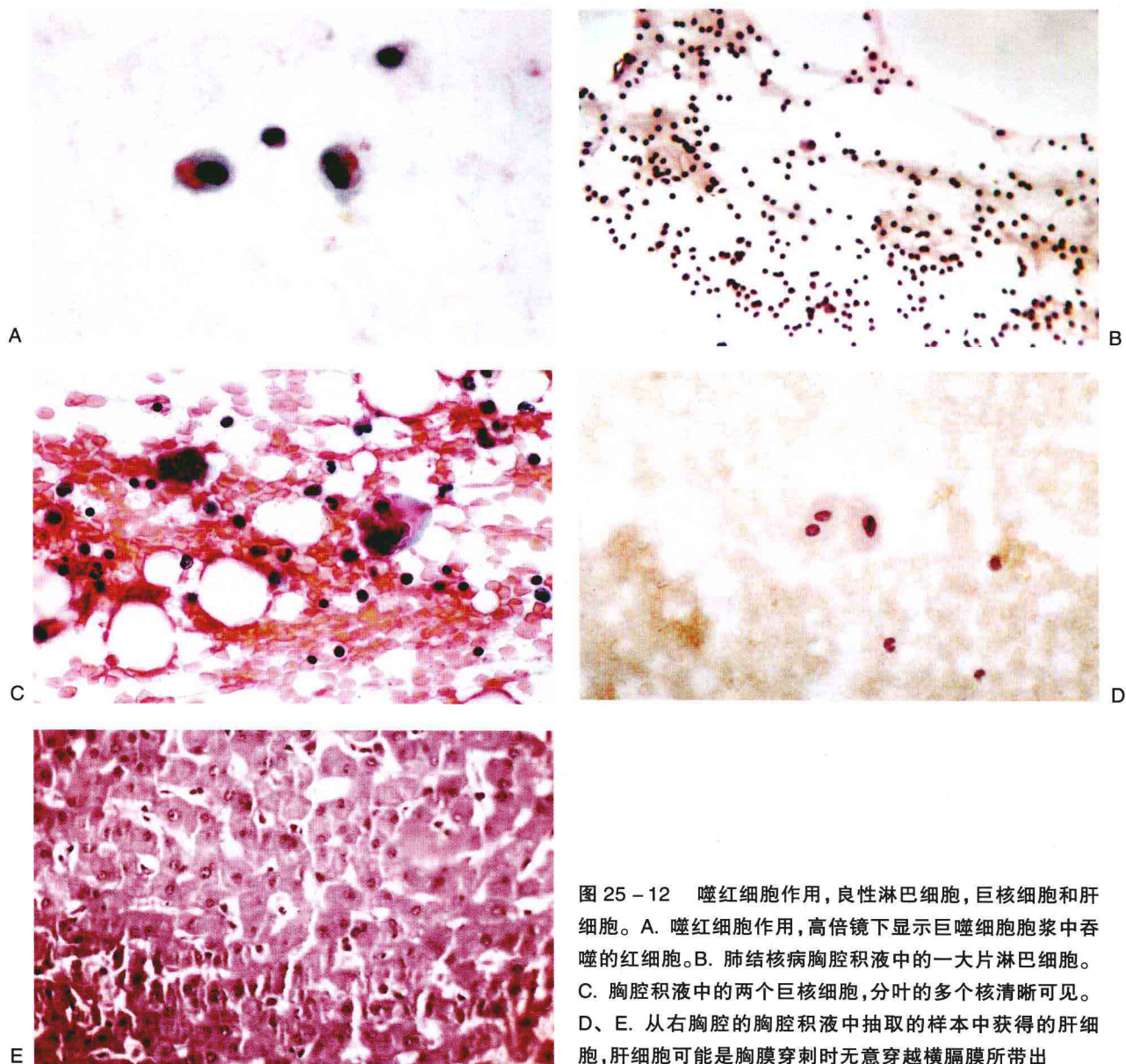


图 25-12 噬红细胞作用, 良性淋巴细胞, 巨核细胞和肝细胞。A. 噬红细胞作用, 高倍镜下显示巨噬细胞胞浆中吞噬的红细胞。B. 肺结核病胸腔积液中的一大片淋巴细胞。C. 胸腔积液中的两个巨核细胞, 分叶的多个核清晰可见。D、E. 从右胸腔的胸腔积液中抽取的样本中获得的肝细胞, 肝细胞可能是胸膜穿刺时无意穿越横膈膜所带出

各种类型的感染。粒细胞在结核病和霍奇金病中不常见。

浆细胞 浆细胞在慢性感染性疾病、多发性骨髓瘤和霍奇金病中常见(第 26 章)。

巨核细胞

Calle(1968) 首次在一个患髓样化的女患者腹腔积液中看到巨核细胞, 髓外造血时也常可看到这种细胞(Vilaseca 等, 1981; Pedio 等, 1985; Silverman, 1985)。Barziotas 和 Naylor(1986)在一过量服用抗凝血药患者的胸腔积液中观察到其中含有巨核细胞(图 25-12C)。

异常巨核细胞的出现意味着严重的造血系统

疾病(第 26 章)。

其他造血细胞

Busmanis 等(1998)报道了胸腔积液中可看到发育各个时期的造血细胞, 如白血病患者化疗后接受粒细胞集落刺激因子后出现。

积液中可见的其他良性细胞

阿绍夫细胞

同阿绍夫肌细胞类似, 它染色质中有一中心带, 其中有放射状的侧向突起(毛虫状核), 在一些少见的长病程病例的积液中可见到, 但其产生原因还不知道(图 25-7C)。Molina 和 Schnadig(2001)发

现 14 例心包刮取液中 6 例有这种细胞,他们认为这是变化了的间皮细胞,同样的细胞也发现于口腔和结膜组织(第 21 章和 41 章)。

肝细胞

如果肝脏意外地穿透胸膜腔,在右胸腔抽取液中可看到单个和片状肝细胞,(图 25-12D, E)。这种细胞非常容易辨认,因为肝细胞体积较大、胞浆丰富、毛玻璃状且有空泡,有大的单个核或双核。同样的细胞团也容易鉴别。在新鲜积液中可看到微弱的、绿色的胞浆内胆汁沉淀。在陈旧性样本中,胆汁形成非结晶的块状物。

呼吸道来源的细胞

如果肺组织受到损伤,胸腔积液中也可出现容易辨认的、有纤毛的支气管上皮细胞和吞噬灰尘的巨噬细胞,这是支气管胸膜瘘或是有呼吸道成分的纵隔畸胎瘤造成的。

鳞状细胞

来源于皮肤表层的正常鳞状细胞很少出现在积液中,通常如果我们在积液中看到鳞状细胞,不管其形态如何都被认为是鳞状细胞癌(第 26 章)。Cobb 等(1985)报道了 1 例前纵隔良性畸胎瘤(皮样囊肿)破裂导致胸腔积液中出现良性鳞状细胞、无核的鳞片以及头发。

脂肪细胞和横纹肌细胞

这些细胞来源于皮下脂肪或肌肉组织,也经常可以看到,是穿刺时偶然带出所致。

色素

含铁血黄素

这种化学性色素沉积物呈细颗粒状、棕黄色,通常在慢性出血性胸膜炎或心包炎形成的胸腔积液中巨噬细胞的胞浆中看到。大的含铁血黄素颗粒的沉积会使得巨噬细胞的核变得模糊而且极像黑色素颗粒聚集于细胞中,这可能会被误诊为恶性黑色素瘤。含铁血黄素可被铁染色染成绿色,这可以和其他色素相鉴别。

黑色素

黑色素颗粒可在巨噬细胞胞浆中形成弥漫的棕色细颗粒状物,这在转移的恶性黑色素瘤病例中

可见到。Allen 等(1997)发现了 1 例结肠黑皮病患者胸腔积液中的巨噬细胞胞浆内的黑色素颗粒,这是一种黑色素在结肠上皮细胞内聚集的良性病变。黑色素可通过一些单克隆抗体如 HMB45 和 MART-1 等鉴别(Beaty 等,1997)(第 26 章)。

胆色素

胆色素颗粒以其天然的绿色而容易在巨噬细胞的胞浆中被辨识,这是由于产生胆汁的肝细胞癌转移所致。Argyres 等(1998)也报道在一例胆囊破裂患者腹水中发现胆色素。

结晶和其他无机物

夏科-雷登结晶

这种纺锤形结晶来源于嗜酸性粒细胞或嗜酸性胸腔积液(图 25-13A)。Krishnan 等(1983)在一年轻的良性畸胎瘤患者胸腔积液中大量发现嗜酸性细胞,其中含有夏科-雷登结晶。Naylor 和 Novak(1985)在 8 例患者嗜酸性胸腔积液中大量发现夏科-雷登结晶,其中 2 例为“特发性”,其余 6 例继发于其他疾病(嗜酸性胸腔积液详细描述见下)。

血红蛋白和类胆红素结晶

这两种结晶见于各种原因引起的较长时间的出血性积液中。胸腔积液或脑脊液中的多形核白细胞吞噬血红蛋白形成血红蛋白结晶(Zaharopoulos 和 Wong, 1997),这种结晶形态大小变化较大。类胆红素结晶较大,是血红蛋白和胆汁形成的结晶,它们也有各种形态,大多数呈自由漂浮的结晶和细丝充填的球状物。

免疫球蛋白结晶

Martin 等(1987)在 1 名冷球蛋白血症患者腹水巨噬细胞中发现了梭形结晶状内含物,细胞外出现相似结晶,作者猜测(后来经电镜观察证实)这可能是浆细胞破坏后免疫球蛋白形成结晶所致。

胆固醇结晶

典型的脂肪结晶边缘呈锯齿状,见于慢性持续性的积液。Naylor(1990)报道了在风湿性关节炎病例中观察到这种结晶。

草酸盐结晶

Reyes 等(1979)报道过在 1 例曲霉病患者腹水

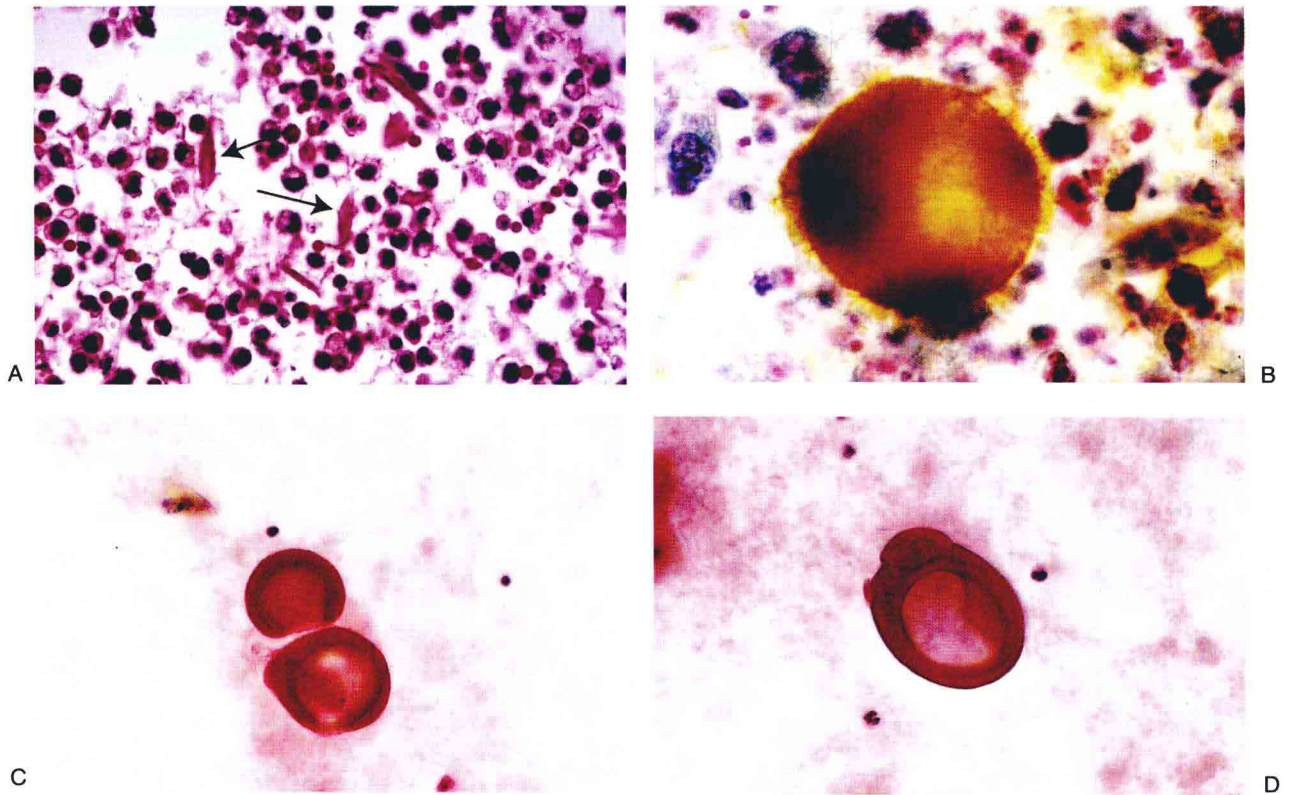


图 25-13 积液中的结晶和其他无机物。A. 嗜酸性胸腔积液中的纺锤形夏科-雷登结晶(箭头所指)。B. 血红蛋白结晶(油镜观察)。C、D. 1 例乳腺癌患者腹水中的 Liesegang 环, 注意外围有环状条带围绕同一中心(照片 B 由 Zacharopoulos 博士惠赠)

中发现了这种结晶。第 19 章已有详细描述, 草酸盐结晶对曲霉病有诊断意义。

片状内容物

Zaharopoulos 和他的同事(1998)报道了积液中存在的膜片状内容物, 其起源和意义还不清楚, 也许同 Gaucher 细胞有关。

Liesegang 环

Liesegang 环是近似球形的嗜酸性结构, 外围有典型的条带状环围绕着一个无定型的核(图 25-13C, D)。这种结构很像是过饱和溶液形成的沉淀(Hedges, 1932; Raso 等, 1998)。这种环状物在各种囊液中常有发现, 大多数来源于肾脏和乳腺(Sneige 等, 1988; Katz 和 Ehya, 1990; Raso 等, 1998; Pavot 等, 2001)。在肾脏标本中, Liesegang 环很像一个巨大蠕虫, 如膨结线虫(Tuur 等, 1987)。笔者在腹水中也观察到这种结构。

Curschmann 螺旋

Curschmann 螺旋可在痰中被发现, 这是一种蛋白管型, 来源于细支气管(第 19 章)。相似的结构也可在积液中看到。Wahl(1986)在 9 例腹膜腔灌洗液、2 例胸腔积液和 1 例腹膜透析液中发现了这种结构。Wahl 推测这些螺旋形结构起源于结缔组织。Bernard 博士(1989)在 3 例胸腔和 2 例腹腔积液中的观察证实了 Wahl 的发现。这些病例中有 2 例是黏液性腺癌, 1 例是腹膜假黏液瘤, 另外 2 例是炎症。这些积液中的螺旋形结构同呼吸道中发现的很相似(第 19 章), 只是尺寸略小(图 25-14)。Naylor(1990)认为 Curschmann 螺旋是一些黏液性腺癌细胞的分泌物, 或者来源于炎症过程中的结缔组织黏蛋白。

“胶原球”

“胶原球”是小的玻璃样结构, 围绕在间皮细胞周围, 在盆腔冲洗液中比其他积液中更常见(Wojcik 和 Naylor, 1992)。这种结构的详细描述见第 16 章。

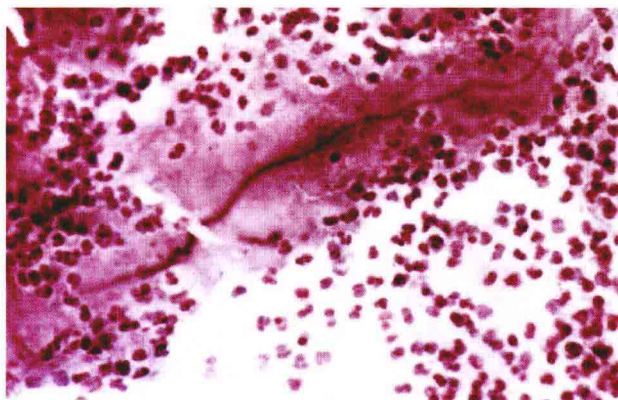


图 25-14 胸腔积液中的 Curschmann 螺旋 (图片来自 Naylor B. Curschmann's spirals in peritoneal effusions. Acta Cytol 34; 474-478, 1990)

积液定义

临床数据和技术准备

临床病史对体液样本的检查评估是至关重要的,如果临床资料不支持,那么对癌症的诊断就需要有确定的、无可辩驳的证据支持。对于一个患恶性肿瘤转移至体腔的患者来说,细胞学上的误诊就意味着剥夺了这个可治疗疾病的有效治疗机会。大多数误诊是由检查技术造成的,如厚的、染色过度的涂片,样本过滤不充分,细胞团证据不明显等。需要指出的是石蜡离心样本打包成细胞团标本时会产生人为假象,如细胞簇状排列,这有可能导致误诊。一般来说,固定良好、精心制备而不是过度处理的标本有助于医生作出准确、恰当的诊断,并减少误诊的机会。

长期放置的积液

不管何种原因,积液长时间放置后都会造成保存不佳的间皮细胞和巨噬细胞的聚集,这些细胞将不能被准确辨认而且数量会非常多。第一步特别重要,那就是产生大的、膨胀的间皮细胞,核大且深染(图 25-9D),这是老化和死亡的间皮细胞,细胞体积增大是由于细胞膜的选择性渗透功能的丧失。有时这种诊断上的困难可通过第二种方式解决,这将使液体中的细胞呈现较好的形态特征。

炎症反应性积液

严重的炎症反应性积液中伴随有癌细胞是罕见的,这通常意味着炎症过程的存在,极端的情况

是恶性肿瘤生长过程穿孔进入腔隙液中形成这种罕见状况。另外一方面,炎症过程如结核会持续相当长的时间,积液中异常的间皮细胞很常见(见下文),因此有明显的证据显示炎症的过程,谨慎地描述间皮细胞是可取的。

避免失误

诊断指南能够帮助我们避免错误的发生,特别是对癌症的误诊。情况归纳如下:

- 必须获得准确的病史资料。
- 必须进行蛋白质定量。如果蛋白质含量低于 30 g/L,癌细胞存在的可能性就大大低于蛋白质含量高于 30 g/L 时。

对癌症的细胞学确诊不应包括以下情况:

- 细胞的形态学达不到最佳状态。
- 细胞及其核的大小一致,都在正常值的上限范围内(细胞直径 25 μm ,核直径 10 μm),核浆比也在正常范围内。
- 没有核的结构异常。
- 有急性或慢性炎症的证据。

特殊的非恶性疾病相关的积液

全身性和循环系统疾病

低蛋白血症

低蛋白血症会导致液体在所有 3 个体腔内聚集形成全身性水肿,原因是多方面的,包括营养缺乏和各种肾脏疾病。溢出的液体偶尔进行细胞学检查,这是标准的漏出液,因为蛋白质和细胞的含量均低,诊断上不会引起任何困难。

充血性心力衰竭

引起慢性胸腔积液的最重要的原因可能是充血性心力衰竭而不是癌症。而且充血性心衰也常引起心包积液和腹水形成。虽然经常是右胸膜腔受累,但在笔者看来,积液在左右胸膜腔分布是均等的。溢出的液体是典型的漏出液,蛋白质含量低,细胞数量也少,诊断上也不会产生很大困难。

心衰伴感染如风湿性心脏病或继发性肺炎时,积液中就包含有较多的多型核白细胞、形态不佳呈片状或簇状的巨噬细胞和间皮细胞。读者可就上面讨论的情况参考这种类型的其他诊断指南。