

高等医学院校教材

病理学

(供基础、预防、临床、口腔、护理、医学类专业用)

徐秉栋 张人立 主编

东南大学出版社

前 言

当前我国正处于教学体制改革时期,为了使病理学的教学内容与改革中的教学体制相适应,要求病理学教材必须有较大的调整与更新。为此,南京医科大学、徐州医学院、苏州医学院、南京铁道医学院、南通医学院、镇江医学院及江苏省职工医科大学等七所医学院校,经过充分酝酿,决定以1992年版Robbins主编的《基础病理学》(Basic Pathology)(第五版)为主要参考书,并参考国内目前病理学教材和资料,共同编写了这本有利于扩大学生知识面和培养学生自学能力的病理学教材。

1994年1月在徐州召开的第一次全体编审小组成员会议上,明确了分工,确定了本教材编写的原则:①近年来病理学特别是分子病理学和免疫病理学发展迅速,因此教材注意内容更新要尽可能反映现代病理学的新进展。②病理学是基础医学主要学科之一,要根据总的教学要求,重点阐述本学科的基本知识和基本理论,以形态变化为主,注意理论与实践的结合,适当联系临床,同时加强形态结构与功能的联系。编写内容应从我国及本地区实际出发,在叙述常见病和多发病的同时,应照顾到各章节的系统性。③根据部颁五年制医学本科教学计划,教材必须严格按教学时数的分配进行编写。力求做到少而精,重点突出,以减轻学生学习负担,有利于学生课后阅读,更重要的是要有利于培养学生分析问题和解决问题的能力。④为了降低教材的成本,减轻学生经济负担,本书全部采用黑白线条图。⑤为了便于学生掌握有关英语专业词汇,书后应附有英文“病理学名词”。

本书插图绝大部分由南京医科大学提供,一部分由作者根据国内外参考书自行绘制。

编写一本好的教材,使其内容达到科学性、先进性和实践性完美统一,实非易事。本教材是江苏省七所医学院校病理教师集体创作的成果,虽然编写人员均有多年教学经验,但由于编写人员较多,且分散各地,难以经常切磋,书中有很多不尽人意之处,希读者不吝批评指正,以便今后再版时修正。

本书的出版得到七所院校有关领导和东南大学出版社大力支持和帮助,在此表示我们诚挚的感谢。

徐秉栋 张人立

1995年11月

目 录

绪 论	(1)
第一章 组织和细胞的损伤	
第一节 细胞损伤的原因和机制	(4)
第二节 细胞损伤的常见超微结构改变	(7)
第三节 组织和细胞损伤的主要形态学改变	(11)
第二章 适应、再生和修复	
第一节 适应	(25)
第二节 再生与修复	(29)
第三节 创伤愈合	(33)
第三章 局部血液循环障碍	
第一节 充血	(39)
第二节 血栓形成	(43)
第三节 栓塞	(50)
第四节 梗死	(54)
第五节 出血	(59)
第四章 炎症	
第一节 炎症的原因	(62)
第二节 炎症局部基本病理变化	(62)
第三节 急性炎症	(63)
第四节 炎症介质	(82)
第五节 慢性炎症	(89)
第五章 肿瘤	
第一节 肿瘤的概念	(93)
第二节 肿瘤的基本特征	(94)
第三节 肿瘤的分级与分期	(103)
第四节 肿瘤与机体的相互影响	(103)
第五节 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别	(105)
第六节 肿瘤的命名与分类	(106)
第七节 常见肿瘤举例	(109)
第八节 癌前病变和原位癌	(120)
第九节 肿瘤的病理学检查方法	(121)
第十节 肿瘤的病因学和发病学	(122)
第六章 心血管系统疾病	
第一节 风湿病	(128)

第二节	感染性心内膜炎·····	(132)
第三节	心瓣膜病·····	(135)
第四节	高血压病·····	(137)
第五节	动脉粥样硬化症·····	(143)
第六节	冠状动脉硬化性心脏病·····	(150)
第七节	心肌炎·····	(154)
第八节	心肌病·····	(156)
第七章 呼吸系统疾病		
第一节	慢性支气管炎·····	(160)
第二节	肺炎·····	(163)
第三节	肺气肿·····	(170)
第四节	支气管扩张症·····	(173)
第五节	肺源性心脏病·····	(174)
第六节	矽肺·····	(175)
第七节	呼吸系统常见恶性肿瘤·····	(178)
第八章 消化系统疾病		
第一节	慢性胃炎·····	(183)
第二节	溃疡病·····	(185)
第三节	病毒性肝炎·····	(188)
第四节	肝硬化·····	(195)
第五节	消化系统常见恶性肿瘤·····	(202)
第九章 淋巴造血系统疾病		
第一节	恶性淋巴瘤·····	(218)
第二节	白血病·····	(225)
第三节	恶性组织细胞增生症·····	(228)
第十章 泌尿系统疾病		
第一节	肾小球肾炎·····	(229)
第二节	肾盂肾炎·····	(247)
第三节	泌尿系统常见恶性肿瘤·····	(250)
第十一章 生殖系统疾病		
第一节	子宫癌·····	(254)
第二节	滋养细胞疾病·····	(259)
第三节	卵巢肿瘤·····	(263)
第四节	乳腺癌·····	(265)
第五节	前列腺疾病·····	(271)
第十二章 内分泌系统疾病		
第一节	单纯性甲状腺肿·····	(273)
第二节	甲状腺机能亢进症(弥漫性毒性甲状腺肿)·····	(275)
第三节	甲状腺肿瘤·····	(277)

第十三章 传染病

第一节 结核病	(280)
第二节 麻风	(292)
第三节 伤寒	(295)
第四节 细菌性痢疾	(300)
第五节 流行性脑脊髓膜炎	(302)
第六节 流行性乙型脑炎	(304)
第七节 脊髓灰质炎	(307)
第八节 流行性出血热	(308)
第九节 性传播疾病	(311)

第十四章 寄生虫病

第一节 阿米巴病	(317)
第二节 血吸虫病	(320)
第三节 丝虫病	(325)
附录 病理学名词中英文对照	(328)

绪 论

病理学(pathology)是研究疾病的发生、发展以及转归结局的科学。通过对疾病的研究从而阐明疾病的本质,为临床医学提供诊断、治疗和预防的理论基础。因此,病理学是医学的一门重要的基础学科。

一、病理学发展简史

人们对疾病的认识经历了漫长的阶段,早在公元前 1660 年和 1550 年的二份埃及莎草纸中就已有关骨折、脱臼、伤风、痢疾、寄生虫病、脓肿、眼病以及肿瘤等描述。我国古代有五行(金、木、水、火、土)相生相克和阴阳对立统一的哲学体系。古希腊有四素(水、土、气、火)哲学。我国的阴阳五行哲学认为,身体的阴阳五行之间的关系发生失调时就产生疾病。古希腊的四素论在疾病的问题上则表现为体液病理学,即认为人体有四种液体,即红液(血)、黄液(胆汁)、粘液和黑液(贮于脾脏)。当血液在质和量上有所改变而形成四液之间的比例平衡失调时,就产生各种各样的疾病。

此后,由于上述论点在治疗疾病的实践中并没有起到指导作用,因而一些医学家对各种疾病进行了周密地观察和思考。西方称为“医学之父”的 Hippocrates 强调对具体疾病作具体观察和分析,他们运用眼观、手触、耳听,检查患病部位的情况,这是临床病理学的开始。Celsus(公元一世纪)对急性炎症的表现概括为红、肿、热、痛基本四征,一直流传至今。在 Hippocrates 时代,虽然由于迷信,缺乏人的尸体解剖,但对动物器官的构造和功能有所了解。在此影响下,在 Alexandria 建立了世界上第一所大学,在学院内进行了尸体解剖,并注意到各器官的特性及互相间的关系。

公元初宗教势力兴起,尸体解剖被认为是亵渎行为而被禁止,长达 1000 多年,到 13 世纪才逐渐恢复尸体解剖。为了澄清死因而进行解剖,这就为建立病理解剖学开辟了道路。曾被誉为病理学的创始人的 Benivieni 在 1507 年的遗著《疾病的隐因》中叙述了 20 例尸检的内脏病变及与临床症状进行的对照。17 世纪 Bonet 将 200 年中医学上发现的和 3000 例尸检记录的病变汇编成巨著,名为《公墓》。1761 年 Morgagni 将一生所经历的约 700 例尸检的器官病变与临床症状作全面联系,著成《疾病的位置与原因》一书。此书为病理学的发展奠定了牢固的基础。19 世纪 Rokitansky 亲自解剖 3 万例尸体,并掌握有 6 万例尸检材料,并于 1843 年发表了《病理解剖学》巨著。Morgagni 和 Rokitansky 的工作标志了病理学发展的新阶段。

1858 年 Virchow 用显微镜观察病变部位的细胞和组织结构,撰写了名著《细胞病理学》,认为人体生命的最重要的有形成分是细胞;细胞是生命活动的基本单位;各部分细胞之间有相互依赖的关系;细胞是疾病的单位。在 Virchow 学说的指导下,病理学获得了长足的进展。

二、近代病理学的进展

20 世纪以来,在细胞病理学的指引下,病理学的范畴不断扩大和深入,1926 年 Henke

等出版了堪称病理全书的《专科或系统病理解剖学和组织学手册》。随着临床各科的发展,也发展了各种专科病理学,如神经病理、眼科病理、肿瘤病理、妇产科病理、皮肤病理、心血管病理、儿科病理等。在开展活体组织检查的基础上,开展了穿刺活检、内窥镜活检和脱落细胞学检查,大大丰富了细胞病理学的内容。

由于基础科学和生物科学的发展,促进了病理学的进展,产生了许多病理学的分支。例如随着电子显微镜的问世、电镜技术的发展和超薄切片的进步,病理学的研究从细胞学水平发展到超微结构水平。观察各种病变细胞的超微结构变化,称为超微病理学。近年来随着分子生物学的飞速发展,病理学家应用分子生物学知识和技术,把对疾病的研究深入到基因、基因调控等分子水平,称为分子病理学。自染色体被认识以来,经过近百年的研究,已知染色体是遗传的主要物质基础,许多疾病与染色体畸变及其基因畸变有密切关系,这就形成了遗传病理学。虽然免疫现象早已为人们所熟悉,并应用于预防和治疗某些疾病,但对其深入探讨并有重大发现是近几十年来的成就。现已明确,在疾病的发展过程中,体液免疫和细胞免疫都是存在的。人们除了用免疫学的方法显示细胞或组织内某些抗原物质的存在外,更重要的是运用多种方法研讨疾病的免疫机制和某些物质在疾病的发生、发展中的作用,这就产生了免疫病理学。

组织化学与细胞化学的发展对病理学的进展也有重大意义。这方面的工作要求除了了解某种物质的化学成分外,并要能准确的显示其位置。近年来,酶组织化学有了很快的发展,已能显示百种以上的酶,这一进展使细胞病理学与组织和细胞的生化改变以及病变的发生机制逐步结合起来,这是细胞病理学的重大进步。此外,病理学的研究充分利用各种先进的科学技术,已采用显微分光光度术、免疫荧光、酶标技术、免疫电镜技术、放射自显影技术、形态计量、流式细胞术等检测手段,对疾病进行深入地探讨。

病理学在我国的发展与先进国家相比还有相当的差距,但各医院病理工作已基本普及;在病理研究方面,如食道癌、鼻咽癌、原发性肝癌、大骨节病、克山病以及动脉粥样硬化等都取得很好的研究成果,其他如早期胃癌、血吸虫病、病毒性肝炎、慢性支气管炎以及冠心病等也取得较大的进展。

三、病理学的研究方法

病理学的研究方法多种多样,病理研究材料主要来自患病人体,其次是实验动物。

(一)尸体剖验

病理剖验是病理学的基本研究方法之一。病理剖验可以直接和全面地观察疾病的病理改变,明确诊断,查明死亡原因,因此可以帮助临床探讨诊断与治疗是否恰当,并开展临床病理讨论会,总结经验,提高临床工作的质量。通过大量病理尸体剖验材料可以研究疾病的发生、发展及转归结局,同时也可以为多种疾病的防治措施提供可靠依据。可以认为尸体剖验是研究疾病的极其重要的方法,与病理学的发展密切相关。一个国家或一个地区尸检率的高低往往可以反映其医疗水平和文明进步的程度,极积宣传和开展尸体剖验是一项重要的工作。

(二)活体组织检查

从患者活体采取病变组织进行病理检查,以明确诊断,确定治疗方案,是目前临床广泛采用的病理学检查方法。这种方法可获得新鲜组织,可用于各种组织化学、细胞化学、超微结

构观察和组织培养等研究。目前采取病变组织的方法有切除、钳取、穿刺及内窥镜取材等。在临床上,活体组织检查对及时准确判断病变性质、确定治疗方案有重要意义。

(三)动物实验

选用适宜的动物可以复制某些人类疾病的模型,有计划有目的地进行观察和研究,可以了解该疾病或某一病理过程的发生发展经过等。这是尸体剖验和活体组织检查不能做到的研究方法。但动物与人类机体之间毕竟存在种种差异,不能将动物实验的结果直接套用于人类,这是应该注意的。

(四)组织培养与细胞培养

将某种人体或动物组织或细胞用适宜的培养基在体外培养,观察组织或细胞病变的发生发展,研究病变过程以及各种影响因素。这种方法周期短,见效快。但由于体内体外有差异,在体内存在整体环境的相互影响,因此其结果仅可作为参考。目前多用于观察细胞形态、免疫功能、分泌功能以及表面膜受体等方面的变化。

四、病理学在医学中的地位

病理学在医学中的地位取决于病理学的任务。病理学的任务是运用各种方法研究疾病的发生、发展以及转归结局,阐明其本质,掌握其规律,以达到预防和治疗疾病的目的。因此,病理学在医学中的地位是十分重要的。

病理学与临床医学之间关系密切,这表现在临床医学应用尸体剖验,总结诊断和治疗经验,提高医疗水平。应用活体组织检查,可以明确病变性质,及时制定治疗方案,患者可以获得最佳的治疗手段。

病理学除侧重从形态角度研究疾病外,还研究疾病的病因学、发病学,以及形态改变与功能变化及临床表现的关系。此外,病理学也与基础医学中的解剖学、组织学、胚胎学、生理学、生物化学、寄生虫学及微生物学等均有密切关系。因此病理学是基础医学与临床医学之间的桥梁。只有掌握了病理学,才能进一步为临床医学的学习打下良好基础。

五、病理学课程的安排和学习

病理学整个课程安排分两个阶段,即病理学总论和病理学各论。总论部分就是阐明细胞和组织损伤、损伤的修复、局部血液循环障碍、炎症及肿瘤等基本病理过程及其发生发展的基本规律,阐明其本质。运用这些知识更深刻认识各种疾病的一般规律及其本质。各论就是阐明各系统常见疾病的原因、发病机理、病变及其发生发展的特殊规律,研究其与临床表现的关系。因此,病理学总论与各论之间有着密切的内在联系,学好总论是学习各论的必要基础,学习各论必须联系运用总论知识,同时加深对总论的理解。两者相互联系,密切相关,学习时不可偏废。

病理学教学由两部分所构成,即理论课和实验课。理论课是知识的积累和总结,学生必须重视课堂讲授和阅读书本;实验课则是通过自己的亲自实践去观察病理标本和组织切片,并对书本知识加以论证。唯有两者密切结合才能学好病理学。此外,学生在学习的实践中运用病理学知识,逐步培养科学思维和临床分析能力,从而为学好临床课程打下良好的基础。

(张人立)

第一章 组织和细胞的损伤

细胞损伤的原因和机制

细胞损伤的常见超微结构改变

溶酶体的改变

线粒体的改变

内质网的改变

细胞骨架的改变

组织和细胞损伤的主要形态学改变

变性和物质沉积

混浊肿胀

水样变性

脂肪变性

透明变性

纤维素样变性

粘液样变性

淀粉样变性

病理性色素沉着

病理性钙化

坏死

坏死的基本病理改变

凝固性坏死

干酪样坏死

液化性坏死

脂肪坏死

坏疽

固缩性坏死

生命在于运动。正常细胞不断地调节自身的结构、机能和代谢，以适应内外环境中不同刺激因子和各种因素的作用。当刺激因子的作用超过了正常的生理范畴，但仍在细胞可承受范围之内时，细胞在结构和机能方面会产生一定的适应性改变，以维持细胞生命活动过程在新的环境下正常进行。然而刺激因子的强度和作用时间若超过了细胞适应的极限，就会造成细胞的损伤。轻度的细胞损伤是可逆性的，但在严重和持续性致病因子作用下，会引起细胞的不可逆性损伤，以致细胞死亡。

第一节 细胞损伤的原因和机制

一、细胞损伤的原因

组织和细胞损伤的原因多种多样，从明显的物理性暴力到许多代谢性疾病中引起单个基因缺陷且具有毁灭性后果的因素。细胞损伤原因大致可归纳为以下几方面：

1. 缺氧 缺氧时需氧细胞的氧化呼吸障碍，是细胞损伤和死亡的常见而重要的原因。缺氧常见于：①各种原因造成的动脉供血不足或静脉回流障碍；②由于呼吸循环衰竭使血氧含量不足；③因贫血或中毒使红细胞携氧能力降低等情况。

2. 化学因素和药物 任何化学因子均可造成细胞适应或损伤性改变，甚至高浓度葡萄糖也可引起细胞渗透压改变而使其损伤，甚至死亡。有毒物质能引起细胞的严重损伤，甚至使机体死亡。许多化学药品和药物能引起细胞膜通透性、渗透压平衡、酶或辅助因子等方面的改变，从而对细胞生命过程产生重大影响。

3. 物理因素 包括暴力切割、撕拉、击打、高温、冷冻、大气压力的急剧改变、电击、电离辐射等多种多样的物理性因素均可造成组织和细胞的机械性损伤,以及烧伤、冻伤、电击伤、辐射伤等。

4. 生物性因素 小到病毒大到肠寄生虫,包括立克次体、支原体、细菌、霉菌和多种寄生虫在内的生物性因素,通过不同的作用机制,均可造成组织和细胞的损伤,从而成为人类疾病的重要致病因素。

5. 免疫反应 虽然免疫系统是机体抵抗致病生物因子的重要防御系统,但其本身有时也会造成细胞损伤,如由外源性异种蛋白引起的变态反应,以及内源性自身组织抗原引起的自身免疫反应等。

6. 遗传缺陷 基因的损伤可造成明显的组织和细胞形态、代谢和机能方面的缺陷,如 Down's 综合征等种种先天性畸形和镰状细胞贫血等各种遗传性疾病。此外,遗传性缺陷可引起某些疾病的家族性发病倾向。这种在一定的致病因素作用下,易罹患某种疾病的倾向称为遗传易感性。

7. 营养失调 蛋白质和食物的热量不足在一些贫穷国家是许多疾病的重要病因因素。食物中维生素不足以及微量元素过多、过少均会引起相应的疾病。反之,营养过度也会成为疾病的原因,如摄入动物脂肪过多是肥胖、动脉粥样硬化等的重要发病因素。

8. 衰老 由于老年机体内自由基多年的积累,往往对机体的细胞造成一定的损伤,加上随年龄的老化,细胞的功能和新陈代谢的降低,对损伤的抵抗能力和修复能力也相应降低。

二、细胞损伤的机制

现已证明,细胞的损伤过程涉及一系列极其复杂的分子水平的改变。细胞损伤的原因很多,因此造成细胞死亡的途径可能也不是单一的。细胞内许多大分子、酶和细胞器互相紧密依赖,以致很难分出什么是损伤始发的靶部位,什么是继发性效应。不可复性损伤和细胞死亡过程中的“不可逆点”现大多也未能确定。

某些损伤因子造成细胞损伤的机制和攻击点现已明确,如氰化物为细胞窒息剂,使细胞色素氧化酶失活;某些厌氧性细菌如产气荚膜梭状芽胞杆菌产生磷酸酶,攻击细胞膜磷脂。但许多致病因素的作用却复杂得多。然而,氧在细胞损伤中无疑起着中心作用,缺氧是缺血性损伤的发病机制。此外,部分还原的氧活性代谢产物在许多病理情况下是细胞死亡的重要介导者,如自由基可引起脂质过氧化及其它一些对细胞结构有害的效应等。

(一) 缺血或缺氧性损伤

按缺氧引起的损伤机制和超微结构改变可分为可复性损伤(reversible injury)和不可复性损伤(irreversible injury)。

1. 可复性损伤 缺氧首先影响细胞的需氧呼吸,即线粒体的氧化磷酸化功能,使ATP产生减少或停止。ATP的缺失会对细胞内众多系统产生广泛影响,特别是使对箭毒敏感的细胞膜ATP酶减少,引起细胞膜的钠泵障碍,钠离子积聚在细胞内或钾离子游散出细胞,从而使细胞内渗透压增高,水分进入细胞,造成急性细胞肿胀。

细胞内ATP的减少伴随AMP增加,也促进了磷酸果糖激酶的作用,使得无氧糖酵解增强,通过糖元分解产生ATP,以维持细胞的能量。由于酵解增强,糖元迅速减少,导致

乳酸和来自磷酸水解的无机磷积聚,降低了细胞内的 pH。随之核糖体脱离粗面内质网,并从多体降解为单体。如果缺氧持续下去,则细胞膜通透性不断增加,线粒体功能逐渐减退,细胞表面可出现水泡状改变,在细胞内和细胞外可见到髓鞘样结构(myelin figures)。此时线粒体外观可无明显变化或稍肿胀或致密,内质网扩张,整个细胞明显肿胀。以上这些改变均是可复性的,可随供氧的恢复而恢复正常。如缺血持续存在,则会发生不可复性损伤。

2. 不可复性损伤 细胞不可复性损伤的形态学表现为线粒体包括线粒体嵴严重空泡化,细胞膜系统广泛损伤和溶酶体肿胀。如果缺血区血液再灌注的话,大量钙离子进入细胞内,线粒体基质中出现无定形的富于钙的致密区,在心肌中这是不可复性损伤的早期指征。在缺血后 30~40 分钟,即可出现蛋白质、重要的辅酶、核糖核酸和合成 ATP 的代谢产物由于膜通透性增高而不断流失,加剧细胞内高能磷酸键的净丢失。pH 降低导致溶酶体膜的损伤,激活了酸性水解酶,引起胞浆和核成分的酶性消化。细胞死亡后,细胞器进行性崩解,细胞内的酶漏入细胞外间隙,而细胞外的大分子从细胞间隙进入死亡细胞,最终死亡细胞被大团的磷脂组成的“髓鞘样结构”所取代。它们会被其他细胞吞噬或崩解为脂肪酸。这些脂肪酸的残基可钙化形成钙皂。

综上所述,持续缺氧所造成的细胞损伤,从始发到最终死亡细胞的消化是一个连续性过程。在此过程中,有两种现象是细胞损伤不可逆性的特征:第一是线粒体的磷酸化和产生 ATP 功能障碍不能逆转,即使血液重新灌注或细胞重新获氧也不能逆转;第二是细胞的膜功能产生了严重的紊乱。简而言之,缺氧使细胞的氧化磷酸化功能障碍,以致对生命至关重要的 ATP 合成减少;膜系统的损伤是发生致死性细胞损伤的关键;而钙离子是引起细胞死亡后形态学改变的潜在性介质。

(二) 自由基介导的细胞损伤

自由基(free radical)是引起细胞损伤的重要因素,在化学性和放射性损伤、氧及其他气体的毒性所造成的损伤、细胞衰老、吞噬细胞杀灭微生物因子、炎症性损伤以及巨噬细胞攻击肿瘤细胞的过程中,自由基均起了重要作用。自由基的外轨道上仅有单个不成对电子,在这种状态下的化学基团特别活跃且不稳定,进入细胞后很容易与无机或有机化合物,特别是膜或核酸中的关键分子反应。不仅如此,这些物质与自由基起反应后,其本身也变成自由基,扩大了损伤的连锁反应。自由基造成细胞的损伤是多种多样的,比较重要的有膜的脂质过氧化、非过氧化性线粒体损伤、核糖核酸损伤以及蛋白质交联等。

超氧歧化酶(superoxide dismutase, SOD)可加速超氧化物降解成氧和过氧化氢。许多其他的酶如谷胱甘肽过氧化酶等也有抗自由基的作用,从而对细胞起保护作用。此外,一些内源性及外源性的抗氧化剂如维生素 E、巯基等也能阻断自由基的诱发或使之灭活。因此,自由基对细胞损伤性的大小也取决于细胞本身的防御性酶和抗氧化物的存在与数量。

在注意到自由基对人体细胞造成损伤的同时,我们还应看到,在吞噬细胞杀灭被摄入的微生物的过程中,自由基也起着作用。

(三) 化学因子引起的损伤

化学因子可以通过以下两个机制之一引起细胞损伤:

1. 某些化学物具有直接细胞毒作用,可与某些关键的分子成分或细胞器相结合。如氯化汞中毒时,汞与细胞膜和其他蛋白质的巯基基团结合,以致膜的通透性增加,使依赖于

ATP 酶的能量运送受到抑制。许多抗肿瘤的化疗药物和抗生素也是通过直接细胞毒作用引起细胞损伤。

2. 大多数其它化学物无生物学活性, 必须转化为有活性的毒性代谢产物, 然后作用于靶细胞。这种转化通常需要肝细胞光面内质网中的 P-450 混合功能氧化酶。虽然这些代谢产物可直接以共价键结合于膜的蛋白质和磷脂而引起膜和细胞损伤, 但引起细胞损伤最重要的机制涉及有活性的自由基形成, 以及紧随其后的脂质过氧化。四氯化碳、醋氨酚、溴化苯均属于这一范畴。

(四) 细胞衰老

细胞衰老的确切机理至今尚未完全清楚。目前有几种解释细胞衰老的理论。一种是细胞“磨损”理论。这种理论认为细胞衰老是由于细胞常年不断暴露在有害的外源性因素影响下, 以致细胞的存活力逐渐减弱。目前渐渐流行的学说有自由基损伤学说, 即细胞反复暴露于环境中的电离辐射以及抗氧化物(如维生素 E 和谷胱甘肽过氧化酶等)防御机制减弱会使细胞被有害自由基所损伤。脂褐素积聚(脂质过氧化产物)与自由基引起损伤相符合, 但尚无证据说明脂褐素对细胞有毒性作用。还有一种与“磨损”理论有关的学说是转译后改变学说, 即衰老细胞的结构和功能方面的改变使细胞内和细胞外蛋白质合成过程中发生了转译后的改变。如蛋白质的非酶性糖基化, 导致高度糖基化的终末产物形成, 它们具有与邻近蛋白质交联的能力。在糖尿病、老年性白内障等发病机制中, 这些终末产物起一定作用。

另一种理论是以所谓基因组改变为基础, 如体细胞突变学说、程序性老化学说和有限细胞复制学说等。

第二节 细胞损伤的常见超微结构改变

一、溶酶体的改变

溶酶体为细胞浆内的一种膜包绕的细胞器, 直径 $0.2 \sim 0.8 \mu\text{m}$, 其内含有大量水解酶, 不仅可降解细胞摄入的外源性物质, 在某些情况下亦可消化细胞自身的细胞器和胞浆。

1. 外源性吞噬 细胞可通过细胞内摄作用(endocytosis)摄入外源性物质。摄入可溶性小分子物质称为胞饮或吞饮(pinocytosis), 摄入颗粒状物质称为吞噬(phagocytosis)。吞噬作用主要见于体内“专职”的吞噬细胞, 如中性白细胞和巨噬细胞, 但也可见于其他细胞。中性白细胞摄入和消化细菌, 巨噬细胞清除坏死细胞碎片, 这些都是外源性吞噬作用的例子。当细胞摄入外源性物质所形成的吞噬泡和初级溶酶体融合后, 形成外源性吞噬溶酶体(次级溶酶体), 然后溶酶体中的水解酶将所吞噬的外源性物质消化, 其残渣排出体外。

2. 自体吞噬 当细胞内部分细胞器和(或)胞浆衰老、退变、损伤以及改建时, 粗面内质网的无核糖体区将之包绕, 形成自噬泡, 接着溶酶体或高尔基体成分与之融合, 形成自体吞噬溶酶体, 然后溶酶体酶将之消化。

溶酶体内的水解酶能消化大多数蛋白质和碳水化合物, 但不能消化某些脂质, 残留的含未消化碎屑的溶酶体可被直接排出细胞, 或形成残体(residual body), 长期存留细胞内或被排出细胞外。后面提到的脂褐素代表的就是细胞内脂质过氧化形成的残留物质。某些

不消化物质，如从空气中吸入的碳颗粒或文身植入的色素可在吞噬细胞内存留数十年（图1-1）。

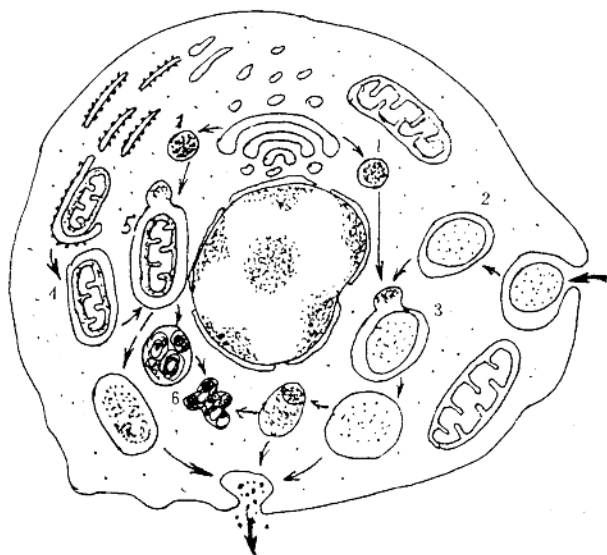


图1-1 溶酶体的功能

1. 溶酶体 2. 吞噬泡 3. 吞噬溶酶体 4. 自噬泡 5. 自体吞噬溶酶体 6. 残体

由于溶酶体含多种水解酶，因而在自溶过程中起重要作用。当溶酶体膜受损及通透性增高时，逸出的水解酶可引起广泛的细胞自溶，而且当释放的溶酶体酶进入细胞间质，也对间质起酶解破坏作用。这在类风湿性关节炎的炎症过程中和肿瘤细胞侵入血管的过程中有重要意义。

溶酶体在细胞内还起着垃圾箱的作用，当细胞不能适当处理进入细胞内的异常物质时，这些物质被隔离在溶酶体中。当溶酶体中降解各种大分子的酶活性不足或缺乏时，可引起异常的外源性或内源性物质在溶酶中贮积起来，使溶酶体增多和增大，这种情况见于一些遗传性的溶酶体贮积病。此外，虽然溶酶体酶的活力正常，但进入溶酶体的物质过量，超过了溶酶体的处理能力，这些物质也可在细胞内贮积下来。如在严重蛋白尿时，肾近曲小管细胞内可见到蛋白质贮积，呈圆形、小滴状（细胞内透明变性）。

二、线粒体的改变

线粒体是对损伤极为敏感的细胞器，在细胞的急性损伤中起着重要作用。在病理情况下，线粒体可发生数量、大小、形状和结构等方面的改变。各种损伤因子如缺氧、致病微生物的毒素和毒性产物、化学毒物、放射线以及渗透压的改变均可引起其肿胀。如混浊肿胀时，光镜下见到的细胞浆内的细颗粒即为肿胀之线粒体。此种情况下，线粒体增大、变圆、中空、嵴短且减少，甚至消失。一般而言，在损伤不太重、损伤因子的作用时间不过长的情况下，引起肿胀的原因消除后，肿胀的线粒体可得以恢复。

急性损伤如中毒性细胞肿胀或缺氧时，还可引起线粒体嵴的破坏。细胞严重损伤时，线

粒体成分可崩解,形成无定形电子致密物(图1-2),且因线粒体膜受损可形成髓鞘样层状结构。

细胞肥大和萎缩时,线粒体分别增多或减少,慢性非特异性损伤时线粒体也可增生,这是细胞适应性反应或功能增强的表现。如慢性心瓣膜病时,心肌细胞线粒体增多;在酒精性肝病和某些营养缺乏性疾病时,肝细胞内可出现巨大且形状异常的线粒体(巨线粒体)。在一些遗传性代谢性疾病,如线粒体性肌病时,线粒体不仅数量增多,且体积增大,还出现异常的嵴和结晶形的包涵物等。

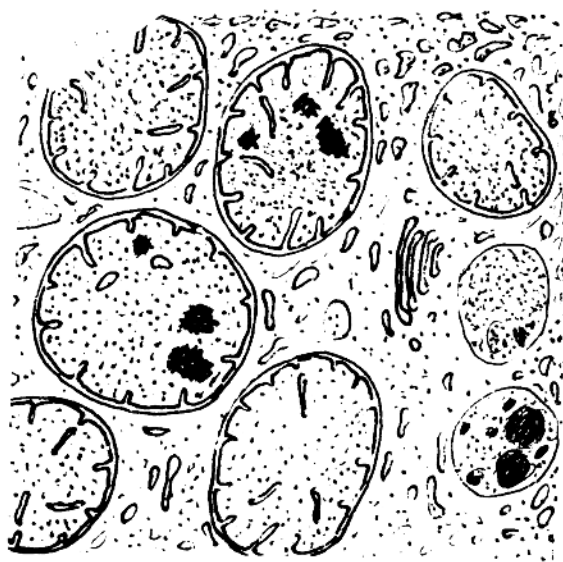


图1-2 线粒体肿胀

三、内质网的改变

在各种原因引起的细胞变性和坏死过程中,粗面内质网有不同程度的扩张和核糖体脱落。当细胞再生或病毒感染时,粗面内质网增多。蛋白合成和分泌活跃的细胞(如浆细胞、肝细胞等)粗面内质网亦多。反之,萎缩细胞的粗面内质网则减少。

在细胞损伤时,光面内质网可从小管状变为小泡状或扩大为大泡状。长期服用巴比妥类药物、抗糖尿病药物以及吸毒、嗜酒等均可引起肝细胞光面内质网明显增多(图1-3)。例如巴比妥类药物在肝通过氧化去甲基而解毒,此过程涉及光面内质网中的P-450中心性混合功能氧化酶系统。在巴比妥刺激下,肝细胞合成更多的光面内质网和氧化酶,因而具有较强的解毒能力。又如乙型病毒性肝炎时,表面抗原(HBsAg)阳性者其肝细胞光面内质网也明显增生,管腔内形成HBsAg(图1-4)。这时由于大量的光面内质网增生,光镜下肝细胞胞浆呈毛玻璃状,并可用地衣红使之着色。

四、细胞骨架的改变

细胞骨架由微管(直径 $20\sim 25\mu\text{m}$)、肌动蛋白细丝($6\sim 8\mu\text{m}$)、肌凝蛋白粗丝

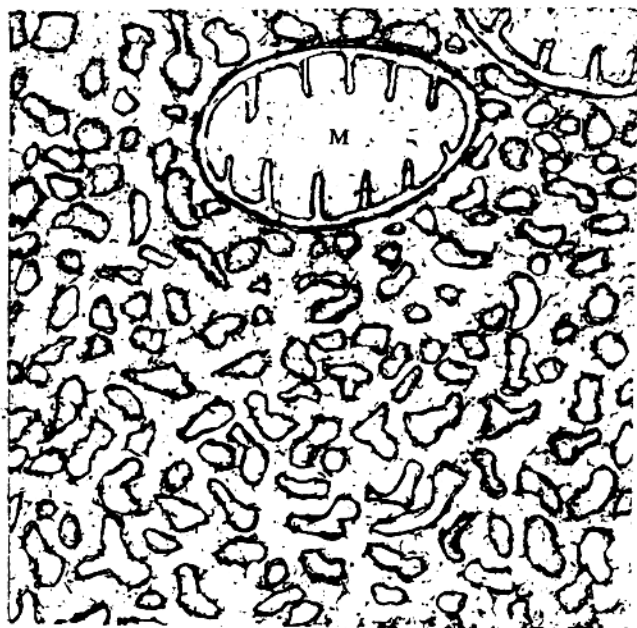


图 1-3 长期服巴比妥者肝细胞中光面内质网显著增加

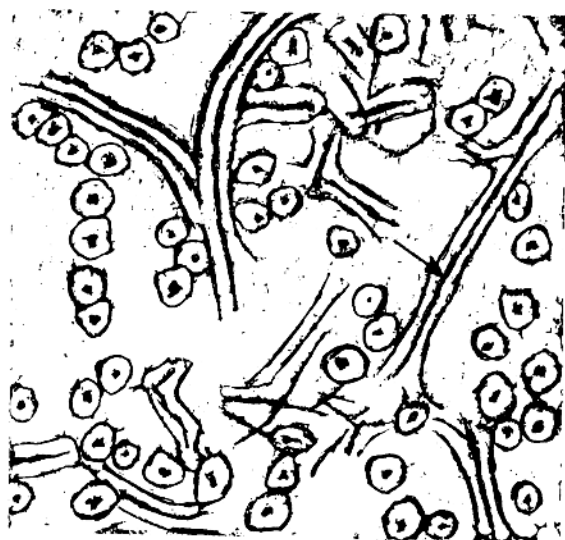


图 1-4 光面内质网小管中 HBsAg 包含物 (箭头示)

(15 μ m) 和各种中间丝 (10 μ m) 组成。此外, 细胞内还有一些其他的非聚合和非丝状的蛋白质存在。病理情况下, 可发生一系列的细胞骨架改变。细胞骨架的异常可表现为: ①细胞功能如细胞运动和细胞内细胞器运动方面的缺陷; ②细胞内原纤维性物质的积聚。功能

性的肌丝和微管对白细胞游出和吞噬的各阶段至关重要。细胞骨架的功能缺陷可影响白细胞向致病因子移动的能力(化学趋化性)和吞噬致病因子的能力。例如 Chédiak-Higashi 综合征,该症白细胞微管的聚合作用有缺陷,白细胞的溶酶体与吞噬空泡融合延缓并减弱,因而削弱了对细菌的吞噬能力。某些药物如细胞松弛素 B 等对白细胞的微丝功能有抑制作用,从而影响了白细胞的吞噬能力。又如,精子的微管功能缺陷可减弱精子的运动能力而造成不育。呼吸道粘膜上皮的微管功能缺陷可使纤毛活动能力降低,影响对吸入细菌的清除,可导致支气管扩张症(纤毛不动综合征)。

在某些细胞损伤的情况下,可见到细胞内中间丝的积聚。如酒精性肝硬化时,肝细胞内出现的 Mallory 小体(肝细胞内透明变性)主要由前角蛋白中间丝积聚而形成(图 1-5)。在早老性痴呆(Alzheimer 病)患者的脑组织中,可见到神经原纤维缠结,其中含有与微管有关蛋白质和神经微丝。

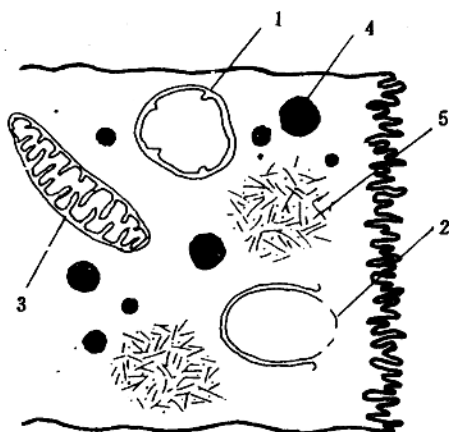


图 1-5 酒精性肝病时肝细胞中 Mallory 小体示意图

1. 肿胀的线粒体 2. 线粒体破裂 3. 长而多褶的再生线粒体 4. 脂质积聚 5. Mallory 小体

第三节 组织和细胞损伤的主要形态学改变

组织和细胞损伤时,其物质代谢发生障碍,在形态上有多种表现形式。

一、变性和物质沉积

变性(degeneration)系指细胞或细胞间质内出现一些异常物质或正常物质的数量显著增多。发生变性的组织和细胞功能一般降低。通常变性为可复性病变,而严重者可发展为坏死。

(一) 混浊肿胀

混浊肿胀(cloudy swelling)简称浊肿。混浊肿胀好发于肝细胞、肾小管上皮细胞和心肌细胞等,通常为细胞轻度损伤的表现。原因消除后可恢复正常,但如进一步发展,可发生水样变性甚至坏死。引起浊肿的常见原因为感染、中毒和缺氧等。在这些情况下,线粒体能量代谢过程障碍,造成细胞供能不足、细胞膜钠泵受损、通透性增高,导致细胞水

分增多，形成浊肿，故有人称这种变性为细胞水肿。

发生浊肿的器官体积增大，包膜紧张，色苍白无光泽，切面隆起，边缘外翻。光镜下发生这种变性的细胞肿大，胞浆内出现许多细小的伊红染颗粒，故又称颗粒变性 (granular degeneration) (图 1-6)。电镜检查证明胞浆内的颗粒乃肿胀的线粒体和扩张的内质网。

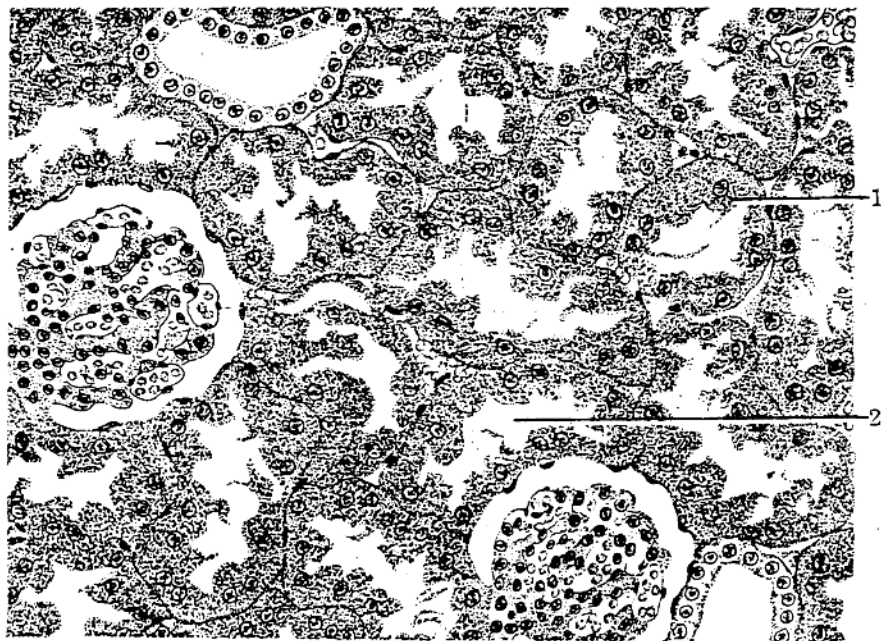


图 1-6 肾曲管上皮细胞混浊肿胀

1. 肾曲管上皮细胞肿胀，胞浆内有许多细小颗粒 2. 肾曲管管腔狭窄，呈星状

(二) 水样变性

水样变性 (hydropic degeneration) 系指细胞内水分明显增多，细胞肿胀，胞浆疏松或透明，常呈空泡状 (图 1-7)。水样变性的病因、发生机理和好发部位与浊肿相似，一般认为是浊肿进一步发展所致。病毒性肝炎和四氯化碳中毒时，部分肝细胞膨大如气球，胞浆疏松，这种改变称气球样变，也属于水样变性。水样变性可视为较严重的细胞水肿。

(三) 脂肪变性

正常情况下，除脂肪细胞外，其他细胞内一般不见或仅见少量脂滴。如这些细胞胞浆内出现脂滴或脂滴明显增多称为脂肪变性 (fatty degeneration)，简称脂变。脂滴的主要成分为中性脂肪，也可有少量磷脂或胆固醇等。在常规石蜡切片的制片过程中，脂滴内的中性脂肪被酒精、二甲苯等脂溶剂溶解，仅残留境界清楚的空泡，有时不易与水样变性时的空泡等相区别。此时需用冰冻切片做苏丹Ⅲ或钼酸等特殊染色加以鉴别。苏丹Ⅲ将脂肪染成桔红色，钼酸将其染成黑色。电镜下可见脂滴位于内质网中，其电子密度较高，一般有界膜包绕，称为脂质小体 (liposome)。

脂肪变性多发于代谢旺盛耗氧多的器官，如肝、肾、心等。由于肝在脂肪代谢中处于中心地位，故肝脂变最为常见。

1. 肝脂肪变性 发生脂变的肝脏体积增大，边缘钝，色淡黄，质软，切面有油腻感。镜