

临床新技术著作系列
国家级继续教育参考用书

Ruijin Yiguan Jiaxu Yixue Jiaoyu Congshu

内 分 泌 病 理 学

NEIFENMI
BINGLIXUE

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书

■ 主 编 杨 践

■ 副主编 姚晓虹



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

临床新技术著作系列

国家级继续教育参考用书

主 编 杨 践

副 主 编 姚晓虹

内 分 泌 病 理 学

NEIFENMI BINGLIXUE

瑞金医院继续医学教育丛书



人 民 军 医 出 版 社

People's Military Medical Publisher

图书在版编目(CIP)数据

内分泌病理学/杨 践主编. —北京:人民军医出版社,2002.3
ISBN 7-80157-426-5

I. 内… II. 杨… III. 内分泌学:病理学 IV. R58

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 092139 号

人民军医出版社出版
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)
(邮政编码:100842 电话:68222916)
人民军医出版社激光照排中心排版
北京天宇星印刷厂印刷
春园装订厂装订
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:5.75·彩页 25 面·字数:114 千字
2002 年 3 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:28.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书以图文并重的方式,紧密结合临床工作实际,详细论述了垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胰腺内分泌肿瘤和瘤样病变、肾脏内分泌肿瘤——肾球旁细胞瘤、神经内分泌肿瘤和多发性内分泌肿瘤、内分泌肿瘤的超微结构及分子病理,介绍了内分泌系统病理学的最新研究成果及其在病理诊断中的作用,配有 188 幅精细病理图片并有详尽图解。内容先进、实用,适合从事内分泌系统疾病临床、病理工作者在实际工作中参考。

责任编辑 姚 磊

序

《临床新技术著作系列·瑞金医院继续医学教育丛书》即将结集付梓,特略为数语,以为序。

现代医学数百年来的发展,是与各个历史时期的社会、文化、生产和科技等条件密切相关的,尤其是伴随 20 世纪后叶发生的高新技术革命,包括医学在内的各项科学都大大扩展了工作领域。新的理论、设备、技术和药物不断涌现,大量新的研究途径和治疗方法也不断拓展,并通过科学实践证实、充实和发展了不少假说和学说。当前,随着社会经济的持续发展,人口平均寿命和健康水平有了很大提高,疾病谱和病因谱都有了很大变化;医疗制度的不断完善和健全,新型医患关系的建立等等,均对医疗服务质量和医学发展提供了新的机遇和挑战。如何将临床发现的问题,用科学实验、研究和总结的方法加以探索提高,使医学理论进一步深化;同时将基础研究的新成果尽快应用于临床;并及时更新和拓宽知识结构,是终日被繁重临床工作所困的医师面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一矛盾的有效对策,其以学习新知识、新理论、新技术和新方法为目标,旨在不断提高在职医务人员的专业工作能力和业务水平,以适应医学科学的发展,在当前医疗市场业已形成的激烈竞争的形势下立于不败之地。

在将我院建设成为国家级继续医学教育基地和多次成功举办各类国家级继续教育学习班的实践中,我们深感继续医学教育的重要性与提高教学质量的紧迫感。目前此类教育的形式和途径以短期培训为主,存在学员人数多、学习时间短、课程编排紧、边远地区人员往来有困难和所用教材良莠不齐等情况。有鉴于此,本院组织了一大批既有扎实理论基础,又有丰富临床经验的学者,其中许多是在各自领域内造诣甚深的知名专家和学科带头人,倾其所学,出版了这套丛书,祈能为我国的继续医学教育工作提供一套有价值的参考资料。

在本套丛书的内容编排上,既有白血病、内分泌学、胃肠道肿瘤、骨关节疾病等瑞金医院的传统优势学科,又纳入了基因诊断、营养支持、微创外科和放射诊断学等呈现蓬勃发展之势的新兴学科;既有手术操作和各专科(专病)诊疗规范等临床经验总结,又有分子生物学和免疫学技术等高新科技的实践指导和进展介绍;兼收各自领域的经典理论和国内外最新研究成果,并著作者自身的临床实践经验和前景展望,充分体现了覆盖面广、内容新、介绍全、立意高、可读性强等编写特色,在一定程度上也反映了瑞金医院医、教、研工作的全貌。

鉴于本套丛书内容颇为庞大,涉及领域广泛,参编人员众多,其中欠缺错误之处也在所难免,尚祈各界同仁不吝指正,以容再版时更正,使之不断改进提高。

李宏为 朱正纲

主编单位简介

上海第二医科大学附属瑞金医院

瑞金医院原名广慈医院,创建于1907年,是一所隶属于上海第二医科大学的三级甲等综合性教学医院。医院现有病床近1600张,工作人员3240名,其中具有高级技术职称的专业人员367人,包括中国工程院院士王振义教授和中国科学院院士陈竺教授等一大批国内外享有很高知名度的医学专家。医院设有32个临床科室,9个医技科室、6个市级研究所(包括内分泌学、血液学、消化外科学、伤骨科学、灼伤学、高血压)、10个实验室(包括卫生部及上海市人类基因组研究重点实验室、卫生部内分泌与代谢病重点实验室、国家人类基因组南方研究中心、上海市人类基因组研究中心、上海市中西医结合防治骨关节病损实验室、上海市中西医结合骨折专病医疗协作中心等)、7个卫生部临床药理基地专业点(消化外科、心血管内科、内分泌科、血液科、烧伤科、伤骨科、高血压科),1个国家教委重点学科(内分泌科),4个上海市教委重点学科(内分泌科、消化外科、灼伤科、骨科),3个上海市医学领先学科(肾脏内科、消化外科、血液科)。瑞金医院拥有一批知名的临床科室,诸如血液科、内分泌科、高血压科、心血管科、肾脏科、消化内科、外科、烧伤科、伤骨科、儿科、放射科等。整体医疗水平不断提高,20世纪50年代成功地抢救严重烧伤病人邱才康,在大面积烧伤治疗方面始终处于世界先进行列;70年代率先在国内开展心脏、肝脏等器官移植手术;进入90年代,在白血病诱导分化治疗及分子生物学研究领域取得了重大进展。此外,在心导管介入治疗、胃肠道癌肿外科综合治疗、急性坏死性胰腺炎、微创手术、骨关节置换、关节镜手术、糖尿病诊断、眼科准分子激光术、多维影像诊断等领域均取得了国内领先或先进水平。

瑞金医院医学院是上海第二医科大学最大的临床教学基地,医学院设临床医学系、医院检验系、高级护理系和高级护理培训中心,每年承担医学系、检验系、高护系等历届近千名医学生的临床理论课与见习、实习教学任务。每年约有280名不同学制学生毕业,并接受30余名各国留学生和大批夜大学、高级医师进修班及来自全国各地医院的进修学员的临床教学任务。1997年以来,继续医学教育已成为瑞金医院临床教学工作的重要组成部分,我们共举办123项国家级、23项上海市级继续医学教育项目,近6400名学员参加,达到了学习交流临床医学新知识、新理论、新技术和新方法的目的。

在科研方面,医院近10年获得各类科研项目200余项、国际科研项目23项,加之自身的配套科研投入(近3年1800万元),累计科研经费1.9亿元。科研项目中包括了国家自然科学基金重大项目、重点项目、面上项目、国家科委863项目、S863项目、973项目、攀登计划、国家“八五”攻关项目、“九五”攻

关项目、卫生部科研项目、国家教委留学生基金项目、上海市级科研项目等重大项目。医院拥有硕士生点 31 个、博士生点 15 个、博士后流动站专业点 15 个,有硕士生导师 186 名,博士生导师 45 名。医院的科研技术人员在国家杰出人才基金、国家教育跨世纪人才培养基金、上海市启明星计划、启明星后计划、上海市曙光计划、上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人计划中占有大量的份额。医院在国内外发表的学术论文总数 5500 余篇,据中国科技信息研究中心论文学术榜的统计结果,医院及个人学术论文的排名始终在全国的前十名以内,2000 年在 SCI 上医院个人发表论文的被引用次数最高为第二名。近十年中,医院共获国际专利 128 项,占全国各行各业专业总数的三分之一。获国家、卫生部、市级科研成果 174 项、专家奖 7 项,另获国际奖 9 项,如:美国灼伤协会伊文思奖,意大利惠特克国际烧伤奖,美国凯特林癌症奖,瑞士布鲁巴赫癌症研究奖,法国卢瓦茨奖和祺诺台尔杜加奖等。

瑞金医院积极开展对外交流与协作,每年接待来访外宾 1000 余人次。每年派往英国、日本、法国、比利时、澳大利亚、加拿大、美国、意大利、香港等 10 多个国家和地区留学、讲学及合作科研的人员有 120 人次,与美国、法国、日本、香港等国家和地区的一些大学、医学院、医院有密切联系,建立的科研合作包括:法国癌症基金会项目、法国血液血管研究所项目、法国科学研究中心 P. Marche 项目、美国 WAXMAN 癌症研究基金会项目、欧共体项目、日本文部省科学研究项目、日本横滨市立大学医学部项目、加拿大 Humet 项目、英国皇家癌症研究基金会项目、香港中文大学项目等;医院与 30 多个国家和地区有学术交流,曾举办了数十次大型学术活动,这些活动扩大了国际学术交流,也促进了医学新技术的发展。

在改革开放的大好形势下,在全国同行的关心与支持下,瑞金医院始终坚持“团结、严谨、求实、创新”的瑞金精神,“以病人为中心”的办院方针和“质量建院、人才立院、科教兴院”的办院宗旨,连续多年荣获全国卫生系统先进集体、全国创建精神文明行业先进集体、全国百佳医院和上海市文明单位等多个荣誉称号。瑞金医院将为在“十五”期间成为与国际大都市相匹配,具有国际先进水平的设施完善、管理现代、技术一流、服务优良的综合临床医疗、教学、科研中心而进一步努力。

编审委员会名单

学术顾问

(以姓氏笔画为序)

王振义	史济湘	朱大成	李国衡	张圣道	陈竺
陈家伦	林言箴	徐家裕	徐德隆	龚兰生	董德长

主任委员

李宏为

副主任委员

朱正纲 沈卫峰 于金德 陈生弟

委员

(以姓氏笔画为序)

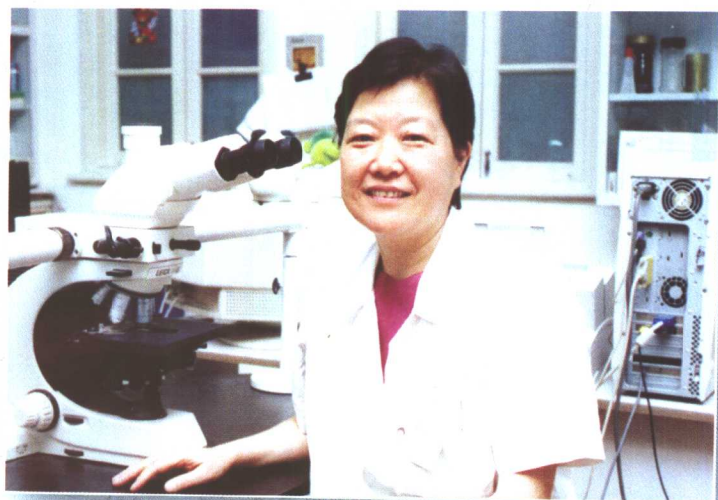
王康孙	王鸿利	邓伟吾	叶纹	江浩	江石湖
朱鼎良	杨伟宗	杨庆铭	吴云林	沈霞	沈志祥
陈楠	陈凤生	陈克敏	陈舜年	陈赛娟	陆志檬
罗敏	罗邦尧	侍庆	周霞秋	倪语星	高颖
曹伟新	黄绍光				

编辑工作小组

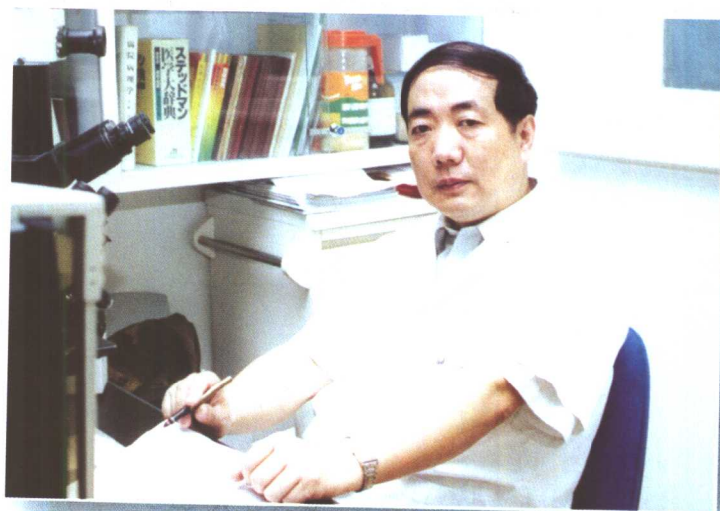
杜晓凤 沈以刚

内分泌病理学

主编 副主编



杨 践 主任医师



姚晓虹 副主任医师

主编、副主编简介

杨 斌 1945 年生,1969 年毕业于上海第二医学院医疗系。留校于附属瑞金医院病理科工作至今。从事临床病理工作 30 余年,全面掌握综合性医院各科疾病的病理诊断。尤其对内分泌病理、骨病理、乳腺病理及胰腺肿瘤颇有研究。现任上海第二医科大学附属瑞金医院病理科主任、主任医师,上海市抗癌协会肿瘤病理专业委员会委员以及《临床与实验病理学杂志》编委会编委。

** ** ** ** ** ** ** **

姚晓虹 1954 年生,1977 年毕业于上海第二医学院医疗系。曾在上海瑞金医院、浙江省人民医院任病理科医师、主治医师。1992 年赴日本留学,从事消化管上皮细胞和肿瘤的细胞动力学研究。曾多次在国际会议和国外杂志上发表论文。1998 年获日本京都府立医科大学病理学医学博士。1999 年 4 月回国,现任上海第二医科大学附属瑞金医院病理科副主任医师。

编 著 者 名 单

主 编 杨 践

副主编 姚晓虹

编著者 (以姓氏笔画为序)

朱延波 杨 践 严 棱

肖家诚 吴华成 姚晓虹

目 录

第 1 章 绪论	(1)
第一节 内分泌概念的发展与更新	(1)
第二节 内分泌疾病诊断	(2)
第 2 章 垂体	(5)
第一节 垂体的非肿瘤性病变	(5)
第二节 垂体肿瘤的病理学	(12)
第 3 章 甲状腺	(16)
第一节 甲状腺先天性异常	(17)
第二节 甲状腺炎	(18)
第三节 甲状腺肿	(20)
第四节 甲状腺肿瘤	(21)
第 4 章 甲状旁腺	(29)
第一节 解剖学、胚胎学、组织学及生理学	(29)
第二节 甲状旁腺肿瘤	(30)
第三节 甲状旁腺增生	(33)
第四节 甲状旁腺功能亢进	(35)
第 5 章 肾上腺	(37)
第一节 正常解剖学、组织学及生理功能	(37)
第二节 肾上腺发育异常	(38)

第三节	肾上腺皮质萎缩	(40)
第四节	肾上腺皮质增生	(40)
第五节	肾上腺皮质肿瘤	(42)
第六节	肾上腺髓质肿瘤	(45)
第七节	肾上腺髓质增生	(48)
第6章	胰腺内分泌肿瘤和瘤样病变	(50)
第一节	概况	(50)
第二节	分化型内分泌肿瘤	(53)
第三节	分化型内分泌肿瘤的临床病理表现	(55)
第四节	胰腺内分泌的瘤样病变	(61)
第7章	肾脏内分泌肿瘤——肾球旁细胞瘤	(63)
第一节	概述	(63)
第二节	病理表现	(63)
第8章	神经内分泌肿瘤和多发性内分泌肿瘤	(65)
第一节	神经内分泌肿瘤	(65)
第二节	多发性内分泌瘤	(66)
第9章	内分泌肿瘤的超微结构及分子病理概况	(71)
第一节	甲状腺及其肿瘤的超微结构和分子病理	(71)
第二节	胰腺及其肿瘤的超微结构和分子病理	(73)
第三节	肾上腺及其肿瘤的超微结构和分子病理	(73)
第四节	垂体及其肿瘤的超微结构和分子病理	(75)
彩 图		

绪 论

第一节 内分泌概念的发展与更新

内分泌(endocrine)一词其明确的内涵是与外分泌(exocrine)相对而言的,用来表示激素的作用方式为释放入血,运送至全身发挥效应,而不像外分泌释放至体外或体腔中。

经典的内分泌系统是由屈指可数的几个内分泌(垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、胰岛)组成,所分泌的激素也只有 10 余种。目前对内分泌系统的认识已大为深入,其外延也大大扩展。

内分泌系统包括以下 3 种类型。①内分泌器官:指以内分泌腺为主,或全部由内分泌腺所组成的器官。如甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和脑垂体前叶等。②内分泌组织:指器官内既有内分泌腺,又有外分泌腺和其他组织,如胰腺中的胰岛组织,肾脏中的球旁细胞,性腺卵巢中的粒层细胞和卵泡膜细胞,睾丸的支持细胞和间质细胞。③内分泌细胞:指分散在各系统或器官中能分泌激素的细胞,在机体生理活动中的调节中具有重要作用。例如消化道、呼吸道中的嗜银细胞、亲银细胞。

机体的内分泌细胞种类繁多,目前内分泌系统已不限于传统的几个内分泌腺,它也包括心血管、肺、肝、肾、胃肠道、皮肤、脂肪组织及免疫细胞等,几乎全身无处没有内分泌细胞、组织。这些大量散在分布的单个或小群神经内分泌细胞,总称为弥散神经内分泌系统(dispersed or diffuse neuroendocrine system, DNES)。这类细胞都有摄取胺前体和脱羧能力,合成和分泌肽素和胺类激素,起局部体液调节作用。这些细胞也被称为 APUD 细胞(amine precursor uptake and decarboxylation cell)、外周内分泌细胞和旁分泌细胞。

胃、肠、胰是神经内分泌细胞数量和种类最多的部位,同样也是神经内分泌肿瘤好发部位。临床上,有些神经内分泌肿瘤可出现与激素分泌过高相关的综合征群,称为功能性

肿瘤,如胃泌素瘤,生长抑素瘤,异位 ACTH 瘤和类癌综合征。但是,有些肿瘤临床上没有激素异常的表现,称为无功能肿瘤。如无功能性胰岛细胞瘤。这是因为肿瘤细胞在激素合成、加工、贮存和分泌等环节上存在某些缺陷。

机体在复杂的生命过程中依靠调节系统使各部分分工不同的细胞协调地活动,以保证生命活动的正常进行。调节系统执行调节功能的过程,实质上就是细胞-细胞间信息传递或“通讯”的过程。现在知道除一些情况下使用电信号外,细胞-细胞间“通讯”主要依靠一些微量化学物质或化学信使。经典的激素即是此种化学信使中极为重要的一类。现已发现,细胞因子、生长因子、神经递质、神经肽等都是重要的化学信使。实际上,广义的激素相当于化学信使的总称,经典激素只是其中的一类。

在激素概念演化的同时,对其分泌方式的认识也在不断地深化。广义的激素既可以传统的内分泌方式起作用,也可以旁分泌(paracrine)、并列分泌(juxtacrine)、自分泌(autocrine)、腔分泌(solinocrine)、胞分泌(intracrine)、神经分泌(neurocrine)和神经内分泌(neuroendocrine)等方式发挥作用。一种激素可以几种方式发挥作用。如生长抑素由下丘脑神经元分泌至垂体门静脉系以神经内分泌方式抑制垂体前叶细胞功能,在胰岛组织中以全部分泌方式影响其他类型胰岛细胞的分泌,也可分泌至肠道,以腔分泌方式发挥效应。

在经典内分泌学里,内分泌细胞与激素之间是一一对应的关系,即一种内分泌细胞只产生一种激素,一种激素也只有一种内分泌细胞产生。故也经常用激素来称呼内分泌细胞,如 ACTH 细胞即指垂体中产生的 ACTH 的细胞。新的研究成果已更新了上述观点。目前已知,一种内分泌细胞可产生几种激素,而同一种激素可由不同部位的内分泌细胞产生。如胰岛 B 细胞既可产生胰岛素也可产生与之拮抗的淀粉素(amylin),又如 LH 和 FSH 是同一种垂体细胞产生的。

一种激素由多种内分泌细胞产生的例子也很多,如不仅下丘脑神经元可产生生长抑素,甲状腺 C 细胞、胰岛 D 细胞、肠上部上皮细胞及中枢和周围神经系统的许多神经元也能产生。又如,垂体前叶、脑细胞和许多免疫细胞都能产生 ACTH。这种现象有一定的临床意义:过去认为一种激素只由一个内分泌腺产生,如其他部位的肿瘤也产生这种激素并引起疾病,则称为异位激素综合征。现在“异位”内分泌的部位在正常时也可能产生少量激素,所谓异位激素综合征只是病变部位产生的激素较正常显著增多而已,故“异位”一词是不很确切的。由于此综合征常由肿瘤引起,故目前多将其称为伴瘤内分泌综合征(paraneoplastic endocrine syndrome)。

内分泌目前已发展到分子、基因等方面的研究,对内分泌的认识已从单一的内分泌腺发展到内分泌各腺间的关系。

第二节 内分泌疾病诊断

近百年来内分泌学已从腺体内分泌学向组织内分泌学发展,现已发展到分子内分泌学。20 世纪 60 年代,由于科学迅猛发展,放射免疫分析法、免疫组织化学的应用,已发现

脑、胃肠、胰岛、心、肾等组织以及某些恶性肿瘤的合成、分泌激素和生物活性肽,这些激素及生物活性肽可表现相应的临床症状。近20年来在分子生物学发展的基础上,重组DNA和克隆的技术也应用于内分泌的研究,内分泌疾病的实验诊断近年发展很快,目前多数内分泌疾病都有了灵敏可靠的实验指标,如 FT_3 、 FT_4 、敏感TSH(S-TSH)等指标可灵敏地反映甲状腺功能状态。甲状腺抗体检查也有所发展。

分子生物学技术亦已用于内分泌疾病的诊断中。单基因突变引起的内分泌疾病有多种分子生物学手段可协助诊断。有的基因突变性疾病也有一些较简便的分子生物学诊断方法,如基因缺失性疾病可直接用PCR诊断。

内分泌疾病的影像学检查也有了很大的发展,B型超声、CT、OCT、SPECT、PET、MRI等检查大大提高了内分泌疾病临床诊断(特别是定位诊断)的水平。同位素显像技术也有很大发展, $[\beta\text{-}^{131}\text{I}]\text{-碘甲基-19-去甲胆固醇(NP-59)}$ 已用于肾上腺显像并有取代 $[\text{}^{131}\text{I}]\text{-碘甲基-19-去甲胆固醇}$ 的趋势, $^{76}\text{Se-6-硒甲基}$ 也用于肾上腺显像中, $[\text{}^{131}\text{I}]\text{-间位碘苄胍}(\text{}^{131}\text{I-MIBG})$ 扫描对嗜铬细胞瘤的定位诊断有意义, $^{123}\text{I-MIBG}$ 扫描分辨率更高,近年有人用“碳-羟基麻黄素”作正电子发射断层扫描(PET),成功地使一些难诊性嗜铬细胞瘤获得定位。 ^{123}I 标记的生长抑素类似物也已用于类癌综合症的诊断。

随着我国卫生事业的发展,人们生活水平的提高,卫生知识的普及及体格检查的普遍进行,内分泌疾病的发病率有所上升。

由于上述原因,目前病理科的内分泌疾病的标本日益增多。

内分泌系统疾病大多数包括发育异常、循环障碍、炎症性疾病、增生性病变(弥漫性或局限性,后者多数表现为增生结节)和肿瘤等,其中增生性病变和肿瘤在本系统疾病中占主要地位。炎症性病变数少见。然而在内分泌腺器官发生特异性自身免疫性疾病时,则可引起该器官的组织破坏和炎症。

内分泌腺的正常功能除受神经系统调节控制外,还有赖于不同内分泌腺之间的平衡,正负反馈作用等复杂的相互关系的协调,因激素分泌过多或过少引起功能亢进或不足,并影响靶器官,进而发生相应的病变。

内分泌肿瘤常具有共同点:①肿瘤分功能性与无功能性两类。同一内分泌腺中无功能性肿瘤体积常大于功能性肿瘤。无功能性肿瘤因其无相应的临床征群,而发现较晚,故体积较大。②良、恶性肿瘤的鉴别不以组织形态为主要依据,有时需根据其生物学行为(如浸润、转移、复发等)及参考体积、重量等(例如肾上腺皮质肿瘤、体积大于10cm,重量大于100g应考虑恶性)。③富于血窦。④一种内分泌腺肿瘤常由于产生激素而引起其他内分泌腺的功能紊乱,后者受激素刺激而发生肿瘤,形成多发性内分泌肿瘤。

关于内分泌肿瘤的病理诊断必须注意以下几点:

1. 电镜和免疫组化相结合 内分泌肿瘤大多数有激素分泌功能,并常引起血中相应激素浓度的变化和临床症状,所以在病理诊断中应尽可能反映肿瘤的激素功能,即应作相应激素的免疫组化检测,这对临床诊治很有帮助。

2. 注意增生结节、腺瘤和癌鉴别的特殊要点 ①增生结节与腺瘤的鉴别:因两者临床处理有所不同,因此鉴别很重要。在病理上有时很困难,例如肾上腺皮质单个增生结节

与腺瘤,除腺瘤有包膜外,还应观察同侧肾上腺皮质有无萎缩。②腺瘤与癌的鉴别:也相当困难,单根据组织学结构和细胞形态两者往往难以区分,瘤细胞的多形性和核的异型性常不能作为判断恶性的标准。而要根据其侵袭行为和转移。如侵犯包膜、侵犯血管及侵犯神经组织等。

(杨 践)

参 考 文 献

- 1 陈家伦. 内分泌学概论. 见:陈敏章主编. 中华内科学(下册). 北京:人民卫生出版社,1999:2947—2950
- 2 张季平,邓伟吾,周玉淑,等. 临床内科学. 天津:天津科学技术出版社,1999:2653—2658
- 3 史景泉,陈意生,高奉浔. 现代外科病理学. 北京:人民军医出版社,1998: 739
- 4 陈忠年,沈铭昌,郭慕依. 实用外科病理学. 上海:上海医科大学出版社,1997:675