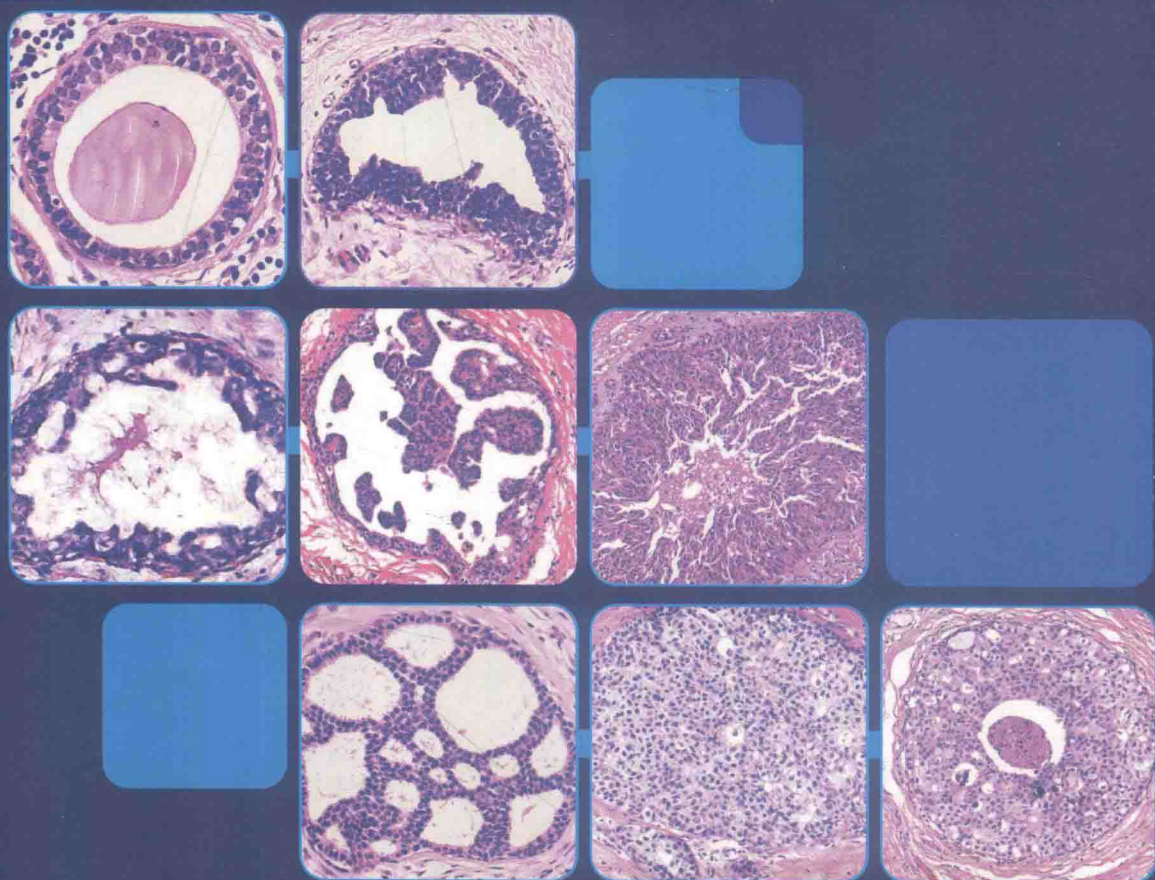


乳腺疾病 动态病理图谱

纪小龙 编著



乳腺疾病 动态病理图谱

纪小龙 编 著



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺疾病动态病理图谱 / 纪小龙编著. —北京: 人民卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26843-1

I. ①乳… II. ①纪… III. ①乳房疾病 - 病理学 - 图谱
IV. ① R655. 802 - 64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 129811 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

乳腺疾病动态病理图谱

编 著: 纪小龙

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 11

字 数: 372 千字

版 次: 2018 年 8 月第 1 版 2018 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26843-1

定 价: 150.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

任何疾病的有效治疗都来源于正确的诊断，目前在医院的所有诊断手段中病理诊断准确率较高。近百年来的临床实践提示，病理医师要想达到高准确率，基本前提是经年累月大量病例的反复认识和不断提炼总结，困难的原因之一是即使同一种疾病在不同病人的病理组织学表现也是不一样的，而病理医师观察的每一个病人的病理切片都是固定下来的形态变化，这就是病理诊断中关键难点所在。

古希腊哲学家赫拉克里特斯（Heraclitus，公元前540-公元前480）有一句名言：“世间万物皆在变动中（nothing endures but change）”。也就是说，世界上唯一不变的就是变。

人体从出生到死亡，本身就是一个不停变化的过程。疾病从开始到结局，同样是一个不停变化的过程。作为研究疾病道理的病理学，本身也就具备动态变化的过程。但是，作为教科书、参考书、教学资料等，老师教学生时，都只是选取每一个疾病的典型病理图像展示给学生，一是为了讲解的清楚易懂，二是为了学生学习起来容易掌握。长此以往，似乎成了定论，每一个疾病，病理学上就只是一种表现，一种形态。这样狭窄的视野，束缚了病理医生认识疾病的范围，在观察病变时只认识一种典型的形态，也只有看到这样的典型形态时，才可以做出正确和有把握的诊断，一旦观察到的不是典型的老师教过的形态，也就不认识了，自然也就做不出诊断。可见，揭示疾病动态变化的形态，对于病理诊断来说是多么的必要和重要。

对于动态病理（dynamic pathology），我们的前辈们不是没有意识到它的价值，只是由于人体不是实验对象，不能在人体上对疾病不做治疗并定时获取标本，观察疾病在体内的动态变化过程。因此人体疾病的形态变化都是从切除标本上观察到的一个时间点的静态改变。不过，我们的前辈们曾经通过实验动物模拟人体疾病，观察过许多病变的动态变化过程，因而对于人体的动态病理变化也可提供一些参考和借鉴，将动物实验的资料借鉴到人体病变的动态病理形态的理解和认识上，对于人体动态病理是一个十分有用的启示和帮助。

由于人体上不可能获得疾病的动态过程的病理组织学标本，所以，每个病人的活检或尸检的病理组织学标本都只是停止在标本固定的那一个瞬间，病变也就只能表示整个疾病动态过程中的那个特定的时间点上状态，这就导致了病理医生在诊断时往往难以一目了然地做出正确诊断，因为，一个时间点上的病理变化只是整个病变过程的一个瞬间，其病理组织学的表现是局部的、瞬间的、不全面的。如果病理医生对于某个病变的全貌和动态过程已经认识了，那么也就可以对瞬间的局部的不全面的病理切片上的组织学表现做出正确的判断。为此，我们收集了800余幅乳腺疾病不同时期的病理图片，按照病变发展过程的前后顺序逐一展示，揭示疾病动态变化的形态，使读者从以往的一个疾病只有一种表现、一种形态的狭小视野中解放出来，通过动态过程的图谱阅读，开阔视野、拓展思路，往往会出现“顿悟”的效果。本书对于病理初学者和已经工作多年者都有参考价值。

将疾病的发生发展到结局的整个过程中病理组织学改变的动态过程全部展现出来将是一个庞大的工程，个人的微薄之力是难以完成的。但从理论和逻辑上来说，既是可行的，也是需要的。本书只是一个开始和尝试，能否达到预期的期望，还有待出书后的实践检验。



传统上,病理组织学是建立在光学显微镜观察基础上的形态学,每个视野都有相应的显微镜下的放大倍数。但是随着数字病理的出现和发展,显微镜下的图像在电子荧光屏上的放大倍数已经不局限于显微镜下镜头放大倍数。针对这样的新形式,本书采用病理医生工作中常用的低倍(10 ~ 40倍)、中倍(50 ~ 200倍)、高倍(300 ~ 600倍)3个档次进行互相交流,这样基本可以满足工作的需要。随着数字化的深入和普及,相信以后应该会有更精确方便的放大倍数的统一方式的。

纪小龙

2018年5月

第一章 概 述

一、病理诊断在疾病诊治中的位置.....	1
二、病理诊断中的困难.....	2
三、学会动态观察病理形态变化是解决难题的好方法.....	3
四、动态病理的要点.....	4

第二章 乳腺病理的组织学要点

一、乳腺的胚胎发育.....	10
二、解剖要点.....	11
三、组织学要点.....	11

第三章 乳腺炎症性病变

一、急性乳腺炎.....	20
二、慢性乳腺炎.....	20
三、乳腺炎性病变的认识现状.....	21
四、目前对乳腺慢性炎性病变病因的几种主要观点.....	22
五、慢性乳腺炎性病变的本质理解.....	23
六、IgG4 相关乳腺炎性病变.....	35

第四章 乳腺增生性病变

一、乳腺增生性病变是病理诊断的难题.....	37
二、问题出现的原因分析.....	39
三、导致诊断名称不能统一的病理方面的因素.....	40
四、认识乳腺增生的 5 个步骤.....	40
五、乳腺增生的组织学图像.....	42



第五章 乳腺上皮内瘤变

一、诊断名称的变迁	77
二、乳腺上皮内瘤变的含义	78
三、乳腺上皮内瘤变的类型	82
四、低级别上皮内瘤变	82
五、高级别上皮内瘤变	95

第六章 乳腺良性肿瘤

一、目前普遍认同的乳腺良性肿瘤类型	123
二、以乳腺组织学为基础认识乳腺良性肿瘤	124
三、各类型的组织学表现	126

第七章 乳腺浸润性癌

一、目前乳腺浸润性癌的主要病理类型	145
二、从乳腺组织学基础入手认识乳腺浸润性癌	145
三、各主要乳腺浸润性癌的形态表现	147
四、浸润性乳腺癌病理分类的趋势	169

一、病理诊断在疾病诊治中的位置

1. 病理学是基础医学与临床医学之间的桥梁 人类的历史是一部自始至终贯穿着与疾病作斗争的由浅入深、由低到高的认识史。医学就在这漫长的认识和斗争过程中发展成现在的较完整体系，分为临床医学及基础医学两部分。病理学则成了基础医学及临床医学之间的桥梁，是临床医学的基础学科（图 1-1）。它吸收解剖、组胚、生化、微生物等基础知识来解释各种疾病的发病机制，进而作出肯定的诊断与鉴别诊断。临床各科医师将扎实的病理学知识贯穿于每个病例的诊治中就容易解难释疑。病理学是研究疾病的病源、发病机制及转归的医学基础学科，在医院的临床各科医疗实践中，病理科则成了医院中的基础科室，病理科的水平在一定程度上可以作为评价医院诊疗水平的指标。

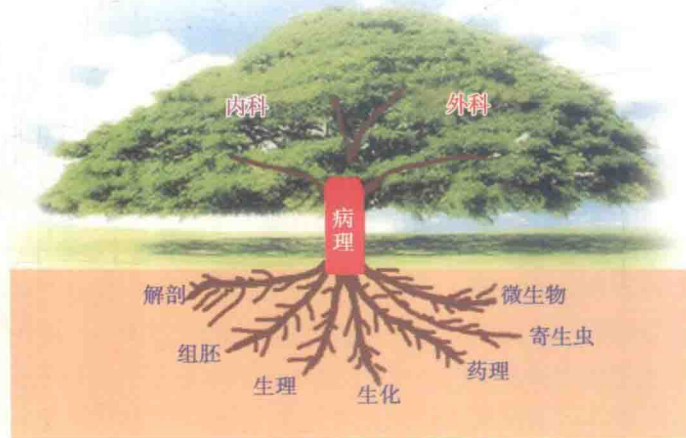


图 1-1 病理学在整个医学体系中的位置

2. 病理学能从细胞水平认识疾病的本质 病理学在现代医学的产生和发展中起着先导和推动作用。从 16 世纪出现的为了弄清楚疾病而进行的尸体解剖的记载，到 18 世纪病理解剖学已成为独立的一门学科。19 世纪德国病理学家魏尔啸的《细胞病理学》专著出版，标志着现代医学的到来，奠定了疾病的细胞病理基础。直到今天，临床各科对疾病的诊治仍是以人体细胞水平的病理变化为理论基础。由于病理观察的对象是细胞水平的变化，因此它比临床很多检查手段所揭示的疾病异常改变要更微小、更客观、更直接一些。因此，有无病理学的介入是判断临床诊治水平高低的重要指标。无论是国内还是国外，即使是最现代化的医院、最先进的影像学检查手段广泛应用的今天，对疾病最可信赖的诊断手段仍是病理组织学诊断。这是因为目前任何一种影像学检查都只是属于定位性质，还不可能达到定性水平，其分辨率最高也只有 0.2cm，即 2mm 直径以下的占位还检查不出来。而病理组织学检查即使是最普通的显微镜，其分辨率也在 $1\mu\text{m}$ 的水平，更主要的是它属于定性诊断，不管是炎症还是肿瘤、是良性还是恶性，都可以得到明确的结果（图 1-2）。这就决定了病理组织学方法对于疾病的最后诊断的权威性，是其他任何方法都无法比拟的。在 X 线、B 超、核素、血管造影、CT、MRI、PET 等实际应用中，已遇到众多病例由于仅信赖这些影像学检查的结果而误诊，在目前广泛应用影像学检查的背景下尤其值得引起重视。

3. 病理诊断工作范围和内容 在医院病理科的常规工作主要有 A、B、C 三项，即尸检（autopsy，A），活检（biopsy，B）、细胞学检查（cytology，C）。充分发挥出病理工作 A、B、C 在医疗实践中的作用，其价值和影响力是很明显的。

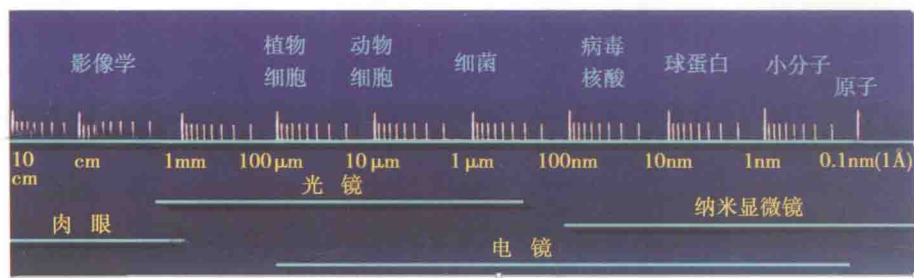


图 1-2 物体大小与检测手段的关系

(1) 尸检：尸检（或称病理解剖）在近代医学 200 余年发展中起到了基石和推动作用，至今它仍在医师的提高培养、新疾病的发现（如艾滋病）、对人类疾病的动态变化认识等方面显示着独有的优势，是对提高医院的医疗质量起着质量控制（质控）的“金”标准，因为在质控的诸多标准中尸检结果客观可信。目前有人认为，现代医学在诊断、治疗和预后等方面已经不必再依赖病理解剖的最后判定了，这种认识是没有根据的。有许多对比研究的结果发现了一个有趣的现象，即通过尸检后确定的临床误诊率在 20 世纪初、20 世纪 30 年代、20 世纪 70 年代三个不同时期均在 20%~30% 左右，再对 19 世纪 60 年代、19 世纪 70 年代、19 世纪 80 年代三个阶段的分析也在同一个误诊率范围内，可见单纯靠先进诊断设备的应用并未使误诊率明显下降。因此，尸检仍是医疗质量检查的“金”标准。

(2) 活检：活检（活体组织检查）是病理科的主要工作，目前在现代化医院中所遵循的原则是：①任何从病人身上采取的组织标本都必须送病理组织学检查；②病理科从接收标本后 48 小时内要发出诊断报告（大本本及特殊标本可适当延长时间）；③活检报告的诊断准确率应在 99% 以上（冰冻切片在 98% 以上）；④任何组织标本只有在病理医生检查后允许的情况下才能作其他用途（如教学、研究）。只有这样，才能使医院活检工作有其适当的位置，以便发挥出在疾病诊断中的重要作用。活检诊断的生命是“准确、及时”四个字，这在术中冰冻切片诊断时更显突出。如果没有准确、及时的术中病理诊断，很难想象外科医生如何在手术台上分辨良、恶性病变。同理，如果没有病理对内镜活检的准确、及时诊断，气管镜、胃镜、肠镜、腹腔镜等检查结果是很不全面的。

(3) 细胞学检查：脱落细胞学检查既方便、经济又可靠、实用。痰、尿、胸腹水以及针吸细胞学检查都能在简单的操作中做出明确的诊断。在我们的日常工作中时常遇到一些病例，花费几千元，耗时几个月未能明确诊断而靠一口痰就得到了确诊。因此，在广大基层医院

普及细胞学检查意义深远。

由此可见，无论从病理诊断在医疗实践中的地位还是从病理科的工作性质和内容上都明确告诉人们，病理科在医院中起着举足轻重的作用。任何疾病的有效治疗都来源于正确诊断，目前在医院的所有诊断手段中首推病理诊断准确率高。这就确立了病理诊断在疾病诊治中所占据的不可替代的关键位置和作用。从魏尔啸至今已经 160 多年过去了，病理学的地位和作用依然不变而且还在逐渐加重。

二、病理诊断中的困难

至今在医院的所有检查方法中病理诊断准确率最高的原因，不是病理医生如何优秀，而是病理医生采用了显微镜这样一个直接观察微观世界的工具。临床各科医生从病人身上获得的任何标本（从眼睛看得见的微小组织颗粒到整个组织器官）送到病理科后，通过病理技术制成切片或涂片，都可以在显微镜下放大至 1000 倍，直接观察组织细胞的异常变化，也就得出了疾病的性质、类型以及相关的诊断和治疗依据。理论上，这是客观可靠、不容置疑的。然而实际上，其中的奥秘和疑惑很多，病理医生做出一个正确诊断很困难。

1. 人体的复杂性 人在世界上食五谷杂粮、经衣食住行、沐风霜雪雨、行七情六欲、历生老病死，这些都是自然现象，属于客观存在，是不以人的意志为转移的。尽管医学在飞速的发展和进步，但对于人体的奥妙和疾病的本质的认识还远远没有达到“自由王国”的水平，医生能治的疾病很有限，可以说大部分疾病，还只能是对症处理，面对大量无法医治的疾病医生也只能望“病”兴叹。

2. 疾病的个体性 疾病的本质还不明确，而且同一疾病在不同个体内的表现也千差万别，要求医生每次都能正确地透过现象看到本质是不客观的。疾病发生在不同的病人体内，其发展变化目前还无法准确预测，连自然现象目前预测尚且困难，如地震、洪水等自然灾害，更不用说发生在如此复杂和高度有机的人体内的疾病了。

3. 医学中的实践性 医学是一门经验科学。任何名医都是从不断总结失误经验中成长起来的,任何疾病的认识也都是对前人失误的总结。刚出校门的年轻医生与从医数十年的有经验医生对待同一疾病的诊治能力是不可能一致的,但有经验的医生都必须从年轻医生一步步走过来,一例例病人积累过来,在这个过程中必然会经历各种失误,因为“失败乃成功之母”。医学的发展、医术水平的提高也是这样。当然在实际过程中,并不是每个失误都会给病人造成实际的痛苦或损失,绝大多数失误都在萌芽阶段被改正。

4. 医生失误的普遍性 古今中外医生在诊治疾病过程发生错误的历史记载、现状统计资料都已经确凿地告诉人们,医疗错误不可避免。在我国清代就有《医林改错》的专著出版,说明错误不是什么新生事物,自古就是存在的。我国学者研究结果显示,我国医院的总体误诊率约 27.8%,与国际水平 30% 基本相当。有研究显示,鼻咽癌、白血病、恶性淋巴瘤、胰腺癌、结肠癌等恶性肿瘤的平均误诊率在 40% 以上;肺结核、胃结核、肠系膜淋巴结结核、中耳结核、咽结核等肺外结核的平均误诊率也在 40% 以上;流行性出血热、伤寒、副伤寒、钩虫病、血吸虫病、钩端螺旋体病等传染病的平均误诊率在 30% 以上;器官异位中如甲状腺异位、子宫内膜异位等平均误诊率在 60% 以上。一份权威机构的统计报告显示,保守估计,美国每年因为医疗事故致死的人数平均在 4.8 万~9.8 万之间,成为美国人的第八大死因。医学是在实践中不断发现、认识和更新的,旧的疾病认识了、攻克了,新的疾病又出现了,同时对以往不认识的疾病出现了新的见解或理论,产生了新的观点与诊治方法,由此可见,昨天被认为是最正确的诊治方案,可能成为今天的错误诊治。例如,20 世纪 80 年代初,在我国销声匿迹几十年的性病重新抬头,多少医院的医生都不认识淋病和梅毒的典型体征,不少人把梅毒诊断为药疹、痤疮等皮肤病。20 世纪 60 年代末、70 年代初学医的大夫们只是在书本上见过性病。艾滋病虽然在 1981 年就被美国报道,但它在世界各国的相继出现,仍旧经历了从误诊到被认识的过程。

5. 病理诊断的局限性 病理是一门依赖经验积累的诊断学科,随着不断的实践和总结经验才能逐步提高。

病理医生面对临床各科送来的标本,通过具体取材和切片的抽样检查,最终在光镜下见到的仅是病变的极小部分,有时不能代表整个病变,病理医师在诊断时和临床医师在阅读病理报告时均应加以注意。对手术切除标本,经组织病理学检查可发现 5% 以上是原来未知的疾病,因而应将每例标本均送病理检查。如阑尾炎切除

标本中偶可见到类癌,切除的皮肤“黑痣”中可发现恶性黑素瘤或基底细胞癌等。病理诊断必须密切结合临床所见和其他特殊检查,如妊娠期的宫颈微囊型腺体增生酷似腺癌,鳞状上皮基底细胞增生活跃可与原位癌相似。同时因为肿瘤的病理形态多种多样,同一肿瘤可具有不同的形态变化,据此以区分亚型,而不同的病变亦可能在光镜下所见略同。分化良好的恶性肿瘤有时在光镜下与富于细胞的良性肿瘤甚至生长活跃的瘤样病变几乎难以区别。临床医师必须清楚:组织病理学诊断也有一定的局限性,有时可产生诊断不足或诊断过度,偶尔也可能发生判断失误,若病理学诊断与临床不符,应及时与病理诊断医师联系,以便复查。对于病情复杂的病例,可举办由临床医师、影像诊断医师和病理医师共同参加的临床病理讨论会 MDT,共同商讨后妥善处理。

一般来说,病理医生诊断中遇到的困难点有以下 11 个方面:

- (1) 标本处理过程和技术上的不当,如固定不良、自溶、切片太厚、脱水不好等。
- (2) 临床提供的内容不够,如无病史、无 X 线片(对骨肿瘤来说)、无手术所见等。
- (3) 取材太少,不足以诊断。
- (4) 十分少见的病变而没有把握做诊断。
- (5) 病变只显示一部分,未能全面得到其完整的材料。
- (6) 病变被已治疗或并发的病变所改变或掩盖。
- (7) 交界性病变。
- (8) 同一种病理改变可以是几种疾病的相似表现。
- (9) 有很奇特的形态改变,虽然不影响主要诊断,但是否与主要诊断有关而值得分析。
- (10) 人为假象如挤压、固定、污染、电切、皱褶等。
- (11) 任何病变在人体中都是一个动态变化的过程,标本中所看到的一定是病变动态过程中的一个静止的瞬间。

这最后的一点,正是我们需要深入探讨的内容。

三、学会动态观察病理形态变化是解决难题的好方法

美国医学研究所在 10 多年前对于医疗错误的统计分析提交了一个报告,题目是“人非圣贤孰能无过——建设一个更安全的医疗体系(To Err is Human: Building a Safer Health System)”。说明了建立可靠、安全的医疗体系的必要性。

1. 病理诊断是解决难题的传统方法 病理诊断之所以具有权威性,是因为它是定性诊断(CT、B 超、MRI、核素等影像学方法都只是定位诊断),主要是把握



两个关口：一是肿瘤性与非肿瘤性，二是良性与恶性。只有在此两性上发生误判才是失误。至于肿瘤中某一具体类型上的分歧则不属于失误的范畴。

从横向关系上，无非又是两点关键：一是诊断不足，二是诊断过度。所谓诊断不足是指把恶性当作良性，所谓诊断过度则把良性当作恶性。在日常工作中要想减少失误，病理医生应采取的原则是：

(1) 第一次发某种诊断报告一定要找发过此种诊断报告的医生参谋一下。对于从未发过的某种诊断报告，即使对照书本或者图片认为很像，但实际上往往会错。应请教有过此种诊断经验的医生阅片、讨论一下，不然会出笑话的。

(2) 大量阅片。笔者的体会是认真经手和阅读一万例以上，才能发初步的病理报告。经手三万例以上，才能复查下级医生的报告。经手五万例以上，才能解决疑难诊断。因此在通过看书积累知识的基础上，病理医生还需要实践积累。

(3) 建立随诊记录是最有效的确诊手段。笔者分析过日常病理诊断的准确率后发现，常规活检中疑难病例约占5%~10%，通过组化、免疫组化、电镜等手段，可使疑难病例中50%~70%得到明确，剩下的一些例子则无能为力了，最后只能请科主任签发，而这种签发是带有推测性并在权威声音下诊断的，并不是证据充分的。此时如果将此种病例记下来，随诊下去，则大多数都可获得最后诊断。这一方法可称为病理医生的“杀手锏”“看家本领”，其法甚灵，其妙无穷。

(4) 留意“三才”的训练。病理医生的成长，应该“学、才、识”兼备，即：收集、表达和分析三方面的能力。另外注重文学才能、逻辑分析推理能力、科学训练缜密的思维，以达到：客观的事实叙说、科学的严密分析、文学的生动激情。

2. 动态地观察病理形态变化是解决难题的出路之一 病理学在现代医学的产生和发展中起到了有力的推动作用。从16世纪出现为弄清疾病而进行尸体解剖的记载，到18世纪病理解剖学已成为一门独立的学科。19世纪德国病理学家魏尔啸的《细胞病理学》专著出版，标志着现代医学的到来，奠定了疾病的细胞病理基础。近200年来，病理诊断学的医生一代代传承着专业知识、孜孜不倦地不断探索历程。到如今你会发现，年轻一代的病理医生并没有能够明显超越老一辈的病理医生，他们每天所遇到的病理难题不但没有减少，似乎还在增加。仔细分析就不难发现，传统的解决病理诊断难题的做法一代代继承和坚持下来却收效有限，是否还有更多的解决难题的路子可行呢？实践证明，动态理解病理变化并

认识这种动态的形态规律，对于识别千变万化的病理形态变化是十分有用的。

四、动态病理的要点

1. 揭示病变动态过程 古希腊哲学家赫拉克里特斯 (Heraclitus, 公元前540-公元前480年) 的一句名言是：“世间万物皆在变动中 (nothing endures but change)”。也就是说，世界上唯一不变的就是变。

人体从出生到死亡，本身就是一个不停变化的过程。疾病从开始到结局，同样是一个不停变化的过程。作为研究疾病道理的病理学，本身也具备动态变化的过程。但是老师教学生时，都只是选取教科书、参考书和教学资料中每一个疾病的典型病理图像展示给学生，一是为了讲解的清楚易懂，而是为了学生学习起来容易掌握。但这样容易导致低年资病理医生只能诊断典型病变，只有在看到这样的典型形态时，才可以做出正确和有把握的诊断；一旦观察到的不是老师教过的典型形态，就不认识了，自然也就做不出诊断。可见，揭示疾病动态变化的形态，对于病理诊断来说是多么的必要和重要。

对于动态病理 (dynamic pathology)，我们的前辈们不是没有意识到它的这一特别价值，只是由于人体不能作为实验对象，不能在人体上对疾病不做治疗并定时获取标本，以观察疾病在体内的动态变化过程，因此人体疾病的形态变化都是从切除标本上观察到的静态的一个时间点的形态改变。不过，我们的前辈们曾经用动物模拟人体疾病，观察过许多病变的动态变化过程，因而对于人体的动态病理变化也可提供一些参考和借鉴，将动物实验的资料借鉴到人体病变的动态变化的病理形态的理解和认识上，对于人体动态病理是一个十分有用的启示和帮助。

2. 病理学的内涵是动态演进 病理学教科书中可以找到“病理学”的定义有10多个，各自叙述的内容大致相同，其中一个比较简明的定义是这样的：“病理学是研究人体疾病发生的原因、发生机制、发展规律以及疾病过程中机体的形态结构、功能代谢变化和病变转归的一门基础医学课程。”英文教科书中的一个定义是：“Pathology is defined as a branch of medical science that studies the causes, nature, processes and consequences of disease.”精简一下，其中有4个主要环节：病因、机制、过程和结局。也就是说，病理是研究疾病发生的原因、发病机制、病变过程以及最后的转归。

再细读病理教科书后发现，对于病理学研究的4个重点内容中有3个都有比较多的论述，这3个分别是病因、机制和转归，而对于其中的疾病过程 (processes of

disease) 则很少有论述。

关于疾病的过程,教科书上的论述是:疾病从发生至结束的整个过程称疾病的经过。疾病的经过可以是短期的或是长期的。短期者起病急剧,历时数天或数周的称为急性病。病程长者起病缓慢,常持续数月乃至数年,此种称为慢性疾病。疾病的转归分为:完全康复,不完全康复而迁延不愈,死亡。

3. 病理切片上的瞬间与全过程 一张病理切片本质上是病变被固定在全过程中某一个瞬间的形态表现。这就如同从一年四季的自然景色变化中拍摄下的一张某个时间的静止照片,你所看到的只是静止的一幕,然后从这静止的照片上的自然景物、花草树木等判断出此一幕是何季所拍摄,再进一步认出是何种花草、何种树木。同理,从组织切片静止的表现可以推测其病变的全过程以及判断此张切片是全过程哪个阶段的表现。如果仅从一张病理切片做出判断,其实是“断章取义(意)”的做法,即仅是整个病程中的一个瞬间的一张切片(一个角度)的表现而已。肿瘤性病变往往自始至终基本保持相同形态结构的主要内容,而炎症性病变和反应性病变才有不同阶段的不同形态学改变,以及活动期和静止期的明显不同。

4. 以传染病的病理理解动态病理 在叙述疾病过程时,以传染病的过程为例:

由生物性致病因素引起的传染病,其病程经过的阶段表现更为明显,通常可分为潜伏期、前驱期、临床明显期和转归期四个发展阶段。

(1) 潜伏期:是指从致病因素作用于机体开始,到机体出现最初的临床症状为止的一段时期。在此期内机体动员所有的力量与侵入机体的致病因素作斗争。如果机体的防御力量能克服致病因素的损害,则机体可不发病。反之,若致病因素在机体内相对增强,则疾病继续发展而进入下一期。

(2) 前驱期:从疾病出现最初症状开始,到疾病的主要症状出现为止这段时期称为前驱期。在这一阶段中,机体的活动及反应性均有所改变,出现一些非特异性的临床症状,如食欲减退、体温升高等。

(3) 临床明显期:此期为疾病的特异性症状表现出来的阶段。不同疾病这一阶段持续的时间是不一样的。如普通感冒 3~5 天,甲型病毒性肝炎 2~6 周。在这一时期中,体内抗损伤功能得到进一步发挥,同时机体因致病因素作用而造成的损伤,不但未得到修复,甚至更加严重。因此研究此期机体内功能、代谢和形态结构的改变,对疾病的正确诊断和合理治疗有着十分重要的意义。

(4) 转归期:是指疾病的结束阶段。疾病的转归可分为完全康复、不完全康复和死亡 3 种情况。

由此可见,病理学对于传染病的疾病过程基本是已经了解并掌握其规律了,可以在临床上归纳为 4 期加以描述。

5. 以炎症性病变为例理解动态病理 对于病理学上与传染病对应的炎症性病变,病变的过程也是有章可循的。人们熟知的大叶性肺炎病理过程有 4 个阶段:

(1) 充血水肿期(图 1-3):主要见于发病后 1~2 天。肉眼观,肺叶肿胀、充血,呈暗红色,挤压切面可见淡红色浆液溢出。镜下,肺泡壁毛细血管扩张充血,肺泡腔内可见浆液性渗出物,其中见少量红细胞、中性粒细胞、肺泡巨噬细胞。渗出物中可检出肺炎链球菌,此期细菌可在富含蛋白质的渗出物中迅速繁殖。

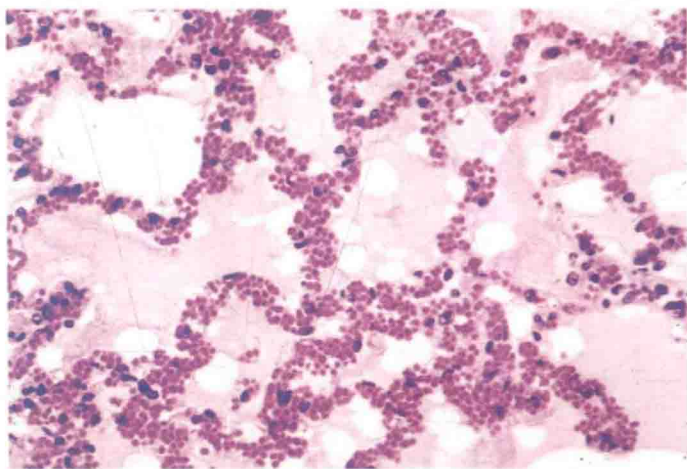


图 1-3 肺组织充血水肿期

(2) 红色肝变期(图 1-4):一般发病后 3~4 天进入此期。肉眼观:受累肺叶进一步肿大,质地变实,切面灰红色,较粗糙。胸膜表面可有纤维素性渗出物。镜下:肺泡壁毛细血管仍扩张充血,肺泡腔内充满大量红细胞、一定量纤维素、少量中性粒细胞和巨噬细胞的渗出物,纤维素可穿过肺泡间孔与相邻肺泡中的纤维素网相连,有利于肺泡巨噬细胞吞噬细菌,防止细菌进一步扩散。

(3) 灰色肝变期(图 1-5):见于发病后第 5~6 天。肉眼观:肺叶肿胀,质实如肝,切面干燥粗糙,由于此期肺泡壁毛细血管受压而充血消退,肺泡腔内的红细胞大部分溶解消失,而纤维素渗出显著增多,故实变区呈灰白色。镜下:肺泡腔渗出物以纤维素为主,纤维素网中见大量中性粒细胞,红细胞较少。肺泡壁毛细血管受压而呈贫血状态。渗出物中肺炎链球菌多已被消灭,故不易检出。

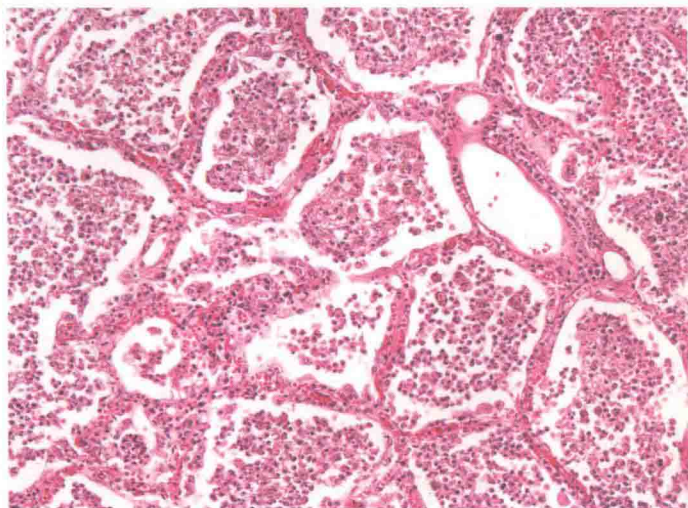


图 1-4 肺组织红色肝变期

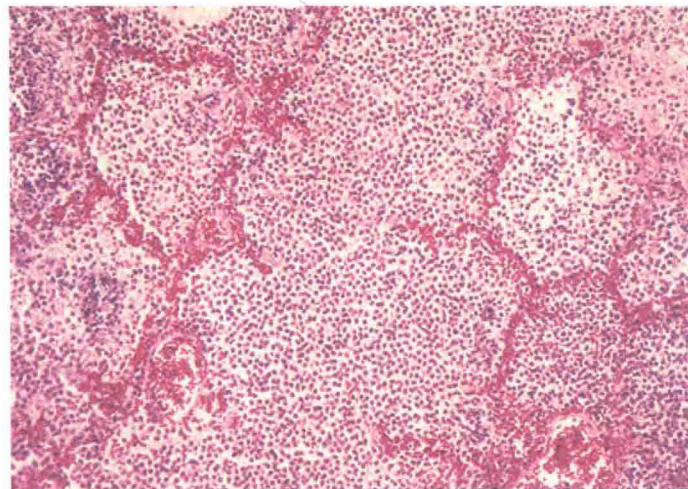


图 1-5 肺组织灰色肝变期

(4) 溶解消散期 (图 1-6): 发病后 1 周左右, 随着机体免疫功能的逐渐增强, 病原菌被巨噬细胞吞噬、溶解, 中性粒细胞变性、坏死, 并释放出大量蛋白溶解酶, 使渗出的纤维素逐渐溶解, 肺泡腔内巨噬细胞增多。溶解物部分经气道咳出, 或经淋巴管吸收, 部分被巨噬细胞吞噬。肉眼观, 实变的肺组织质地变软, 病灶消失, 渐近黄褐色, 挤压切面可见少量脓样混浊的液体溢出。病灶肺组织逐渐净化, 肺泡重新充气, 由于炎症未破坏肺泡壁结构, 无组织坏死, 故最终肺组织可完全恢复正常的结构和功能。

有了这样的动态病理变化规律, 对于病理医生识别疾病、做出正确诊断是十分有益的。

6. 代谢性疾病的动态变化 不仅肿瘤的发生发展是一个动态过程, 代谢性疾病的发生发展同样也是一个动态的发展过程, 比如动脉粥样硬化病理上由轻到重的动态阶段称为动脉粥样硬化病理分期 (图 1-7):

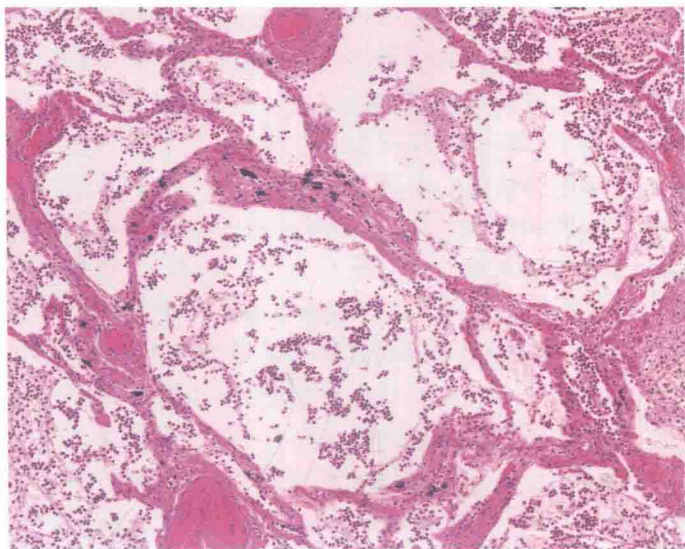


图 1-6 肺组织溶解消散期

- (1) 初始病变期: 脂质单核细胞黏附于血管内皮细胞。
- (2) 脂质条纹期: 脂质单核细胞聚集形成脂质条纹。
- (1) (2) 多于 5~10 岁的儿童开始。
- (3) 粥样斑块前期: 出现细胞外脂质池。
- (4) 粥样斑块期: 脂质池融合成脂核, 出现平滑肌细胞。始见于 20 岁。
- (5) 纤维板块期, 可分为 3 型: ①型: 有明显脂核、纤维帽; ②型: 有明显钙盐沉着; ③型: 由胶原和平滑肌细胞组成。
- (6) 复杂病变期, 可分为 3 型: ①型: 斑块破裂或溃疡; ②型: 壁内血肿——粥样硬化斑块中出血所致; ③型: 血栓形成, 导致管腔完全或不完全堵塞。

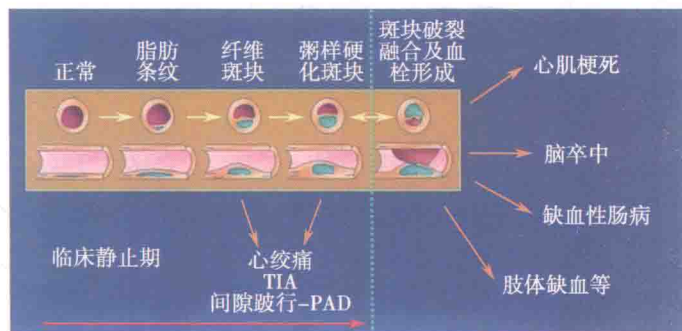


图 1-7 动脉粥样硬化动态过程

7. 肿瘤的动态病理 在病理医生日常诊断工作中, 肿瘤的病理诊断要比炎症性病变更常见、更重要, 同时也更困难。

肿瘤是由人体细胞异常增生形成的病变, 从肿瘤的发生发展过程来看, 同样也有一个病变的动态变化过程。由于人体肿瘤难以获得从开始到结局的全过程变化的组织形态, 只能以实验动物模拟人体肿瘤的发生发展过程,

取得不同时间段的组织学标本，由前至后连接起来，获得肿瘤动态变化中的组织学改变，从而提供给病理医生对人体肿瘤诊断动态变化的识别，这是目前通行的学习途径。

对人体肿瘤发生发展（progression）的认识比较深入的是宫颈癌的研究，一是小鼠宫颈致癌实验观察方便，二是人体宫颈病变观察和取材也比较容易。在致癌因子的作用下正常宫颈上皮细胞逐步发展成宫颈癌的动态过程都可以连续获得组织细胞标本，因而得到动态变化的形态学认识：正常上皮细胞－增生－不典型增生－原位癌－浸润癌。

（1）子宫颈癌前病变（子宫颈上皮内瘤变，CIN）：宫颈鳞状上皮细胞非典型增生（atypical hyperplasia, dysplasia）主要来源于柱状细胞下的储备细胞。宫颈移行带的储备细胞最为活跃。该处反复接受不同的刺激，如糜烂、炎症、感染、激素、理化因素等，导致宫颈上皮内出现分化较低的细胞。尤以基底层显著，称为非典型增生。这种非典型增生可继续发展，逐步加重，最后成为原位癌。这一系列发生于表皮内的连续过程，统称为宫颈上皮内肿瘤形成（cervical intraepithelial neoplasia, CIN），组织学上根据未分化的“恶性”细胞数量及其上皮的范围，将其分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级。CINⅠ、Ⅱ、Ⅲ级分别相当于轻、中、重度非典型增生，重度非典型增生包括原位癌。从广义上讲，非典型增生又称为癌前病变。

原位癌一词的定义为“只有全层上皮均为未分化细胞所取代且无浸润的疾病”（1961年，子宫颈病变国际组织学命名委员会制定并推荐）。由于严格的形态学标准，未波及全层的非典型病变被一些人认为是原位癌的前驱病变，而另一些人则认为是无害的上皮病变，从而被不适当地诊断和进行不同的治疗。此外，对非典型增生的命名又似乎太宽，以致包含了几乎所有良性和恶性病变。根据上述定义，两者无关，形成了两种疾病系统——非典型增生和原位癌。这一概念对过去一段时间内临床医生制定治疗准则产生重大影响：如原位癌，将采用子宫切除术治疗；如非典型增生，就做锥形切除或单纯随访，或被认为根本没有问题。实际上，研究表明，两者乃是同一疾病的连续不同程度的组织学改变；二者具有相同的病因学、生物学特性和自然病程，均为恶性肿瘤的前驱病变，具有在将来的某一时间演变为癌的潜能。因而Richart 1973年提出了子宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN）的概念。

CIN是一种局限于上皮内，具有不同组织学改变的非浸润性癌前病变。同一宫颈常同时出现不同程度的CIN，即从轻度发育不良到重度细胞异型性伴上皮全

层次消失的组织学变化。但以最严重者为准则，由此把CIN分为三级：

CIN-Ⅰ级：受累上皮层的最下方2~3层直到下1/3层为未分化的基底细胞或贮备细胞型的不典型性细胞所取代，细胞特点为形状与大小不等，多形性的核和粗大染色质，异常核分裂象，细胞排列紊乱，挖空细胞常见。

CIN-Ⅱ级：不典型细胞取代上皮层深部，厚度为上皮层的1/2~2/3。挖空细胞可见。

现公认CIN-Ⅱ较CIN-Ⅰ是更严重的病变。

CIN-Ⅲ级：上皮的全层由不典型性细胞所构成。细胞具有大而非典型的核，核染色质过多，胞质少，异常核分裂象多见，这种病变过去称之为原位癌。有时上皮全层的2/3以上细胞为不典型性细胞所取代，而仅少数几层表层上皮仍成熟，即重度非典型增生。

（2）非典型增生理论：非典型增生一词的提出早于CIN的提出。世界卫生组织（WHO）1973年再次提出：轻度、中度、重度非典型增生及原位癌。

（3）鳞状上皮内病变的提出：1988年Koss提出“鳞状上皮内病变（squamous intraepithelial lesion）”取代了以前的分类术语如“原位癌（carcinoma in situ）”“上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia）”及细胞学术语“非典型增生”或“核异质”等（图1-8）。LSIL是指低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion），HSIL是指高级别鳞状上皮内病变（high-grade squamous intraepithelial lesion）。



图1-8 宫颈鳞状上皮癌变的动态过程及名称对应关系

在此之前，Koss与Durfee进行了详细的细胞学研究，首先采用“不典型挖空细胞”以描述宫颈表层细胞的变化，并提示与非典型增生、原位癌及癌有关。后来TBS系统对Koss的“不典型挖空细胞”予以肯定，并提出：非典型挖空细胞、非典型角化不良细胞和非典型增生的中层或表层细胞是细胞学诊断低级别鳞状上皮内病变的三个最基本指标。

Koss提出的细胞学报告语言与各类组织学语言的相



应对照(1988):

鳞状上皮衍生的病变

低级别(低度)病变——细胞学

同义词: CIN- I, 轻度非典型增生, “扁平湿疣”
——组织学

高级别(高度)病变——细胞学

同义词: CIN II、III, 角化型非典型增生, 原位鳞癌
“不典型湿疣”——组织学

宫颈管上皮及鳞状化生上皮所衍生的病变

低级别(低度)病变——细胞学

同义词: CIN- I, 不典型化生——组织学

高级别(高度)病变——细胞学

同义词: CIN- II, 中度非典型增生, “不典型湿疣”
非角化性原位癌

CIN- III, 原位癌(小细胞型)——组织学

无论是细胞学还是活检组织学从各自的取材过程和效果看,都具有抽样检查的特点,即抽样标本的质量决定各自的敏感度,细胞学的敏感度问题是被质疑者经常强调的问题,被以理想化的标准来衡量是否值得使用。其实这个问题同样也存在于活检组织学诊断中,对于合格的组织学取材,其准确性是毋庸置疑的,但取材不准确也在影响着组织学的敏感度。尤其对于癌前病变来讲,宜粗不宜细是合乎逻辑的理性做法。一个原位癌诊断的结论是下得很审慎的结论,但实际情况并非如此。严格和狭义的做法是将所送检的标本作连续切片并将所有观察结果联系在一起,综合得出结论,才是严密的诊断结果,仅凭一个或几个切面的观察得出结论,显然仍是片面结论。

细胞学理智地将高级别病变所含有的内容包含在一个连续的病变实体中,从而避免了足以引起混乱的解释或可能造成误解的情况出现。这样的做法与临床处理的要求也相适应。让细胞学以非典型增生为用语或以上皮内瘤变为用语并不重要,而重要的是要与实际情况相符合。因此细胞学将宫颈的癌前驱病变分为低级别与高级别是正确的和符合实际的。从应用报告的结论看,这种分类具有扩展用途的前景,已有人将其应用至活检组织学诊断中,这样的做法使细胞学用语与组织学接轨有了共同点。

由此可见,人体疾病原本都应该是一个动态的演进过程,从开始到结局。目前的病理诊断只是对“定时”获取的组织和细胞标本,经过固定、切片、染色后,在显微镜下“静态”地观察组织和细胞的形态变化,根据前人的经验所指定的诊断标准,病理医生做出相应的诊断。根据这样的静态病理形态做出的诊断,定然会“一

叶障目”或困难重重。因此,将原本是动态演进的病变动态地用图谱的形式表达出来,无疑是十分有益于病理医生每天的病理诊断工作的。

8. 肿瘤的良恶性是一个动态的发展过程

(1) 肿瘤的良恶性是没有明确“界限”的: 人体的某一种细胞发生异常增生并达到一定的数目时,会形成瘤块,称为“肿瘤”。肿瘤通常分为良性和恶性两类。良性肿瘤通常不复发,不转移,预后良好。恶性肿瘤一般生长迅速,浸润广泛,经常复发,容易转移,危及生命。

其实,还有一大类介于良性和恶性之间的肿瘤,称为“交界性肿瘤”。就像人不能完全用好人和坏人来区分一样,肿瘤也存在“不恶不良”的交界性肿瘤。交界性肿瘤是客观存在的。良性肿瘤和恶性肿瘤之间界线并不明显,良性向恶性演变是呈渐进性的。肿瘤的发生、发展均经历了由良性病变进展到交界性病变、然后到浸润癌连续病理过程(图1-9)。因此,客观上存在着一些介于良恶性之间的中间型肿瘤、临界性肿瘤(即交界性肿瘤)。如: 宫颈上皮不典型增生、原位癌、早期浸润癌、宫颈浸润癌等。此外,主观上难以区别良恶性的肿瘤也可称为交界性肿瘤。

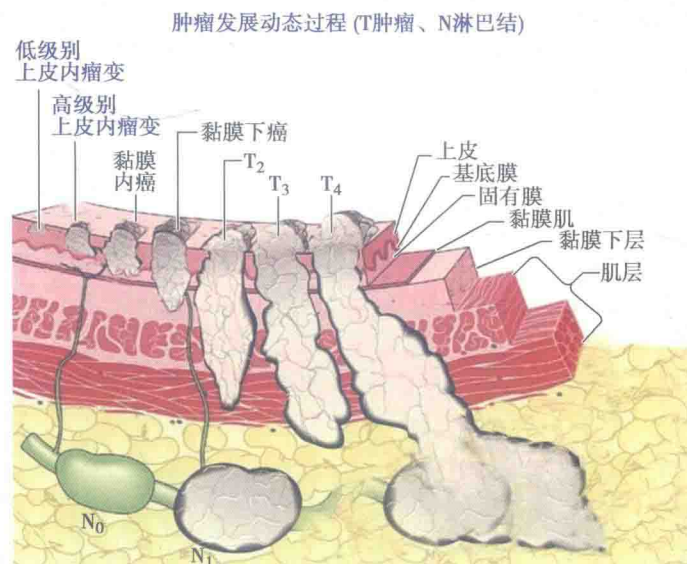


图 1-9 肿瘤动态发展过程

(2) 病理医生需要从动态的角度认清良恶性动态发展: 医生要认识和承认这种现象,要允许交界性肿瘤的存在。如果不认识它,只知道良性和恶性肿瘤,那么就会将交界性肿瘤人为地归到良性或恶性肿瘤中去,出现“低诊”或“高诊”的错误。“低诊”就是把交界性肿瘤归为良性肿瘤范畴,手术后就认为万事大吉了,不管不问,结果几年后肿瘤复发、转移,一切都晚了。“高诊”就是把交界性肿瘤归为恶性肿瘤范畴,一听是恶性肿瘤,



就大刀阔斧地切除器官，造成患者终身残疾，后悔不及。对待交界性肿瘤的正确方法是定期复查，及时发现、及时治疗。

（3）人体常见的交界性肿瘤举例

子宫：交界性平滑肌肿瘤、宫颈不典型增生、子宫内膜不典型增生。

卵巢：交界性浆液性肿瘤、交界性黏液性肿瘤、交界性透明细胞肿瘤、交界性 Brenner 瘤、交界性子宫内膜样肿瘤。

软组织：纤维瘤病、炎性肌纤维母细胞瘤、巨细胞纤维母细胞瘤、丛状纤维组织细胞性肿瘤、血管瘤样纤维组

织细胞瘤、上皮样血管内皮瘤、梭形细胞血管内皮瘤。

肺：黏液瘤、细支气管肺泡腺瘤。

乳腺：分叶状肿瘤、导管不典型增生。

胰腺：黏液性囊性肿瘤、导管内乳头状黏液腺瘤、实性假乳头瘤。

脑：血管外皮细胞瘤、不典型脑膜瘤。

其他：腮腺混合瘤、前列腺不典型腺瘤样增生、淋巴组织不典型增生、肝脏不典型增生灶、胃不典型增生灶、胆囊腺瘤不典型增生、大肠腺瘤不典型增生。

可见，动态地认识人体每一种疾病的病变过程及其形态学改变，才是准确诊断的基础。

第二章

乳腺病理的组织学要点

早期的人类历史里，乳房被神圣般崇拜。因为人类都是靠吸食母体乳汁长大的。从古代医师到 19 世纪的医学界对乳房的兴趣着重于两方面：一是哺乳，二是乳房疾病。人类直到 19 世纪末才对乳腺疾病有了充分认识。约翰霍普金斯大学的哈尔斯蒂特（William Halsted）医师发展出来的乳房切除根治疗法（radical mastectomy），成为美国乳腺癌手术的标准程序，包括切除病患的乳房、淋巴结、胸大肌，相连的韧带与肌腱也一并切除。追踪研究显示，采用哈氏乳腺癌根治疗法的病患，存活率显然高于其他乳腺癌手术。其后乳腺的病理才逐步发展起来。

如今，乳腺癌已经成为女性癌症的第一位（发病率和死亡率）。对于乳腺癌来说，发现得越早，存活率越高。也就是说，定期有效的检查，发现早期乳腺癌，才是解决乳腺癌致死的唯一可行之路，而任何确定早期癌的检查方法中只有病理形态是可靠的依据。面对着大量的乳腺标本（穿刺或活检），病理医生必须准确无误地将炎症性、良性、恶性等完全不同性质的病变告诉医生和病人。

乳腺病理是病理诊断中最常见的内容之一，不论医院大小、医生年资高低，日常工作中必须掌握乳腺病理诊断的基本内容，放心发出乳腺诊断报告（下班后可以安心回家），否则就难以顺利工作下去。

当基本掌握了乳腺病理要点，90% 的乳腺病理诊断有把握发出报告后，仍然会遇到疑难的乳腺病理情况，尤其是基层医院的病理医生，通常病理科（室）仅一名病理医生，没有上级医师把关或找同行一起阅片。近几年虽然远程医疗在不断的普及开展，但基层病理科往往还没有装备相关的设备。因此，掌握乳腺病理还需从基本功训练开始，也就是从乳腺组织学入门。

欲知异常必先知正常，对于乳腺病理诊断来说同

样需要强调的也就是在认识乳腺各种疾病的病理变化之前，必须先掌握乳腺正常组织学、把握疾病要点。乳腺病理诊断的入门钥匙就是乳腺的组织学。

一、乳腺的胚胎发育

乳腺组织来源于胚胎时的表皮，先是表皮向真皮下陷，上皮脚向下延伸（图 2-1），逐步发育成为多管泡状腺并不断成熟，这一过程称为乳腺的胚胎发生。



图 2-1 输乳管形成早期分支的纵切面

乳腺的本质是汗腺的变异，来源于胚胎腹面外胚层的原始表皮。在胚胎从第 6 周至胚龄第 9 月的发育过程中，其胸区乳腺始基的原始表皮增生成芽，向表皮下间叶内延伸，逐步演变为分叶的分支管道系统。

虽然，乳腺的来源与发育似乎是一个不大复杂的系统，但乳腺癌的类型却相当复杂。目前认为癌是一种干细胞疾病，乳腺癌的起源乃是表皮细胞，这就为正确理解乳腺癌形态复杂性 with 正常乳腺胚胎发生的相对单纯性之间的内在联系提供了研究和认识的新途径，有必要了