

# 胰腺疾病及病理

陈瑞芬 董小黎 郑国芬 编著

576.02

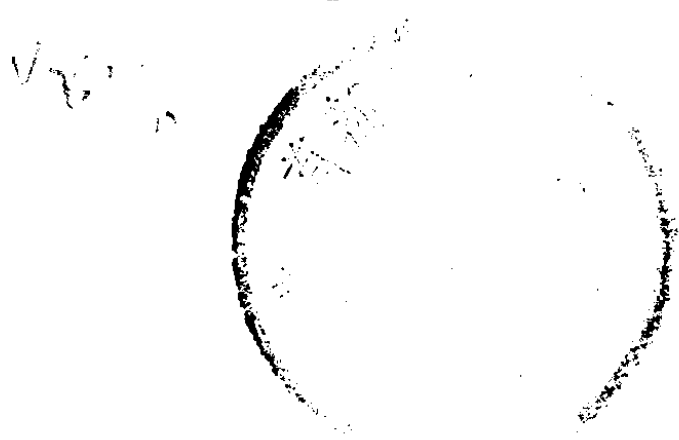
REF

世界图书出版公司

1  
R576.52  
CRF

# 胰腺疾病及病理

陈瑞芬 董小黎 郑国芬 编著



世界图书出版公司

北京·广州·上海·西安



A0286827

## 图书在版编目(CIP)数据

胰腺疾病及病理/陈瑞芬,董小黎,郑国芬编著. —北京:世界图书出版公司北京公司,1997.5

ISBN 7-5062-2119-5

I. 胰… I. ①陈… ②董… ③郑… II. 胰腺病-病理学 IV. R576

2119 中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 09471 号

## 内 容 简 介

本书比较全面、系统地阐述了正常胰腺的胚胎发育、组织、解剖、生理,以及主要胰腺疾病的实验病理学和临床病理学方面的内容;及时、翔实地反映了分子生物学、免疫细胞化学、放射免疫技术等胰腺诊治上的应用和胰腺疾病方面的研究成果。

读者对象:临床医生、病理医师,高等医学院校师生,以及科研人员。

●

## 胰 腺 疾 病 及 病 理

陈瑞芬 董小黎 郑国芬 编著

责任编辑: 纪谊

\*

世界图书出版公司北京公司出版

北京朝阳门内大街 137 号

邮政编码:100010

北京昌平百善印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经销

\*

1997 年 6 月第一版 开本:787×1092 1/32

1997 年 6 月第一次印刷 印张:5

印数:0001—1000 字数:11 万字

ISBN 7-5062-2119-5/R·75

定价:8.20 元

## 序言

本书阐述了正常胰腺的胚胎发育、组织、解剖、生理,以及主要胰腺疾病的实验病理学和临床病理学方面的内容;反映了近年来分子生物学、电子显微镜、免疫细胞化学、放射免疫技术、胰腺导管内窥镜检查在胰腺这一器官上的应用和胰腺疾病方面的研究成果。

本书侧重论述胰腺疾病的病理以及临床病理联系,胰腺炎的分类,胰腺外分泌性和内分泌性肿瘤的分类及胰腺肿瘤的起源,尤其重点阐述了各种胰岛细胞瘤的临床病理联系、组织学类型、免疫组织细胞化学反应及超微结构的特征;同时,结合胰腺各种疾患详细介绍了一些临床病例以及对病例的分析。此外,本书还阐述了胰岛细胞的同种和异体移植部位,人类的胰岛移植和动物实验方法,证明胰岛移植对糖尿病及其合并症的作用。书中还选入了有代表性的模式图和光学显微镜以及电子显微镜的病理组织图片,希望能对临床和病理医师及科研人员有一定参考价值。

本书由首都医科大学病理学教研室陈瑞芬、董小黎、郑国芬共同编写而成,陈瑞芬校阅了全部手稿。在编写过程中,广泛查阅了国内外有关胰腺疾病的文献和专著。本书的出版得到世界图书出版公司北京公司的大力支持,在此表示衷心感谢。由于编写时间仓促,疏漏与不妥之处在所难免,欢迎同道及广大读者批评指正,以便再版时修正。

编著者

# 目录

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| <b>第1章 胰腺的发育</b> .....           | 郑国芬 (1)  |
| 1.1 胰腺的胚胎发育.....                 | (1)      |
| 1.2 胰腺细胞的分化.....                 | (5)      |
| 1.3 离体胰腺细胞的分化.....               | (6)      |
| 1.4 特异性胰腺基因表达的调节.....            | (7)      |
| 1.5 胰腺特异性基因.....                 | (8)      |
| 1.6 胰腺发育异常.....                  | (9)      |
| 1.7 胰岛的肥大与增生.....                | (12)     |
| 1.8 胰腺的再生.....                   | (12)     |
| <b>第2章 神经和体液调节对胰腺分泌的作用</b> ..... | 郑国芬 (15) |
| 2.1 胰液分泌的神经调节.....               | (15)     |
| 2.2 胰液分泌的体液调节.....               | (16)     |
| 2.3 研究方法.....                    | (18)     |
| 2.4 胰液对进食的反应.....                | (20)     |
| <b>第3章 胰腺炎</b> .....             | 董小黎 (25) |
| 3.1 急性胰腺炎.....                   | (25)     |
| 3.2 慢性胰腺炎.....                   | (29)     |
| <b>第4章 胰腺非内分泌性恶性肿瘤和壶腹癌</b> ..... | 董小黎 (41) |
| 4.1 病因发病.....                    | (41)     |
| 4.2 病理变化及其分型.....                | (43)     |
| 4.3 壶腹癌.....                     | (54)     |

|            |                                  |                 |
|------------|----------------------------------|-----------------|
| 4.4        | 胰腺癌的起源部位 .....                   | (57)            |
| <b>第5章</b> | <b>实验性胰腺导管(小管)肿瘤 .....</b>       | <b>董小黎(61)</b>  |
| 5.1        | 叙利亚金仓鼠——胰腺癌的一个模型 .....           | (62)            |
| 5.2        | 实验性胰腺肿瘤的组织发生 .....               | (65)            |
| 5.3        | 实验性胰腺肿瘤的分类 .....                 | (71)            |
| <b>第6章</b> | <b>胰腺内分泌部——胰岛 .....</b>          | <b>陈瑞芬(77)</b>  |
| 6.1        | 免疫组织化学染色法(PAP法) .....            | (79)            |
| 6.2        | 胰岛组织免疫组织化学染色的固定方法 .....          | (82)            |
| 6.3        | 胰岛细胞免疫组织化学方法分类 .....             | (83)            |
| <b>第7章</b> | <b>胰岛细胞的移植 .....</b>             | <b>陈瑞芬(91)</b>  |
| 7.1        | 胰岛的分离及纯化 .....                   | (91)            |
| 7.2        | 胰岛的移植部位 .....                    | (93)            |
| 7.3        | 胎鼠及新生鼠胰岛特点 .....                 | (94)            |
| 7.4        | 动物实验证明同种胰岛移植对糖尿病合并症<br>的作用 ..... | (95)            |
| 7.5        | 胰岛的异种移植 .....                    | (96)            |
| 7.6        | 移植前处理供体的方法 .....                 | (98)            |
| 7.7        | 人类胰岛的移植 .....                    | (100)           |
| <b>第8章</b> | <b>诱发幼年期糖尿病的动物实验 .....</b>       | <b>陈瑞芬(105)</b> |
| 8.1        | 关于幼年期糖尿病的病因 .....                | (105)           |
| 8.2        | 化学方法诱发动动物幼年期糖尿病模型 .....          | (108)           |
| 8.3        | 病毒诱发幼年期糖尿病模型 .....               | (109)           |
| <b>第9章</b> | <b>胰腺内分泌肿瘤 .....</b>             | <b>陈瑞芬(113)</b> |
| 9.1        | 胰腺胰岛细胞瘤的一般特征 .....               | (115)           |
| 9.2        | 胰岛素瘤 .....                       | (116)           |
| 9.3        | 胃泌素瘤 .....                       | (120)           |

|     |                    |       |
|-----|--------------------|-------|
| 9.4 | 腹泻性肿瘤 .....        | (131) |
| 9.5 | 高血糖素瘤 .....        | (142) |
| 9.6 | 生长抑素瘤 .....        | (145) |
| 9.7 | 多激素分泌的胰岛细胞瘤 .....  | (146) |
| 9.8 | 胰岛内分泌肿瘤细胞的来源 ..... | (147) |

|              |       |
|--------------|-------|
| 主要参考文献 ..... | (151) |
|--------------|-------|

# 第 1 章

## 胰腺的发育

---

胰腺是一个分泌器官。在成年人,绝大多数胰腺细胞行使外分泌功能。腺泡细胞分泌消化酶或非活性前身(酶原),这些物质和胰腺导管上皮细胞分泌的缓冲液构成胰液。外分泌组织的主要形态学结构为无数的腺泡和导管。分泌胰岛素、高血糖素等激素的内分泌细胞聚集呈团(胰岛),散布在腺泡的基质中。每个胰岛均有丰富的血液供给,从胰岛流出的血液注入门静脉。

### 1.1 胰腺的胚胎发育

胰腺的胚胎发育是由两个原基融合而成。在胚胎发育第 4 周,在前肠靠近肝憩室的部位,由肠管内胚层形成两个原基隆突,一个在背侧,称背胰;另一个在腹侧,称腹胰。在人类,背胰的形成较早且生长迅速,而腹胰的出现较晚。背胰和腹胰分别发育呈小管状分支系统,其分支的末端形成胰腺泡。小管逐渐与小导管汇合,最后开口于十二指肠肠腔。腹胰的导管形成主胰管(Wirsung's duct),与总胆管末端汇合成壶腹(ampulla of Vater 壶腹)共同开口于十二指肠乳头部。背胰的导管形成副胰管(Santorini's duct),为局限于胰头内的短管,一端在胰

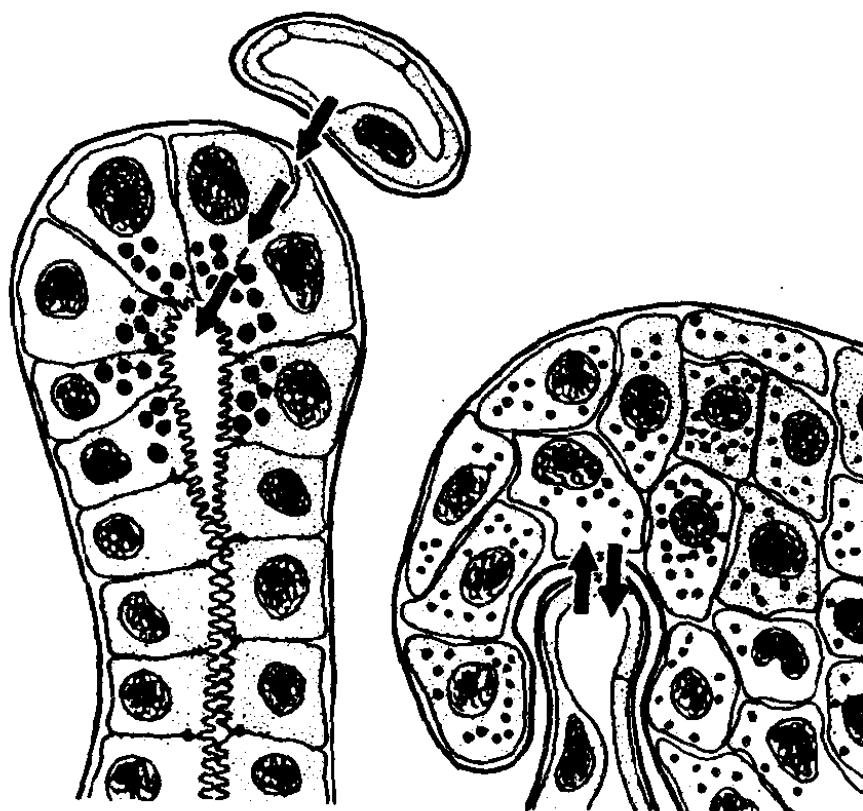
颈部与主胰管相通,另一端开口于十二指肠内,其开口部位在十二指肠乳头上方约 2cm 处。

胰岛也由增生的细胞团分化而来,但无导管相连。腹胰比背胰小,在胚胎第 7 周时,完成背胰、腹胰的合并,腹胰构成胰头,背胰构成胰腺的其他部分。

早期的胰胚芽被间叶组织围绕,并在间叶组织内生长。在早期胎儿,分支的小管被结缔组织分隔,而胰腺成熟时,结缔组织的量则相对地减少,在足月时,胰脏几乎完全是腺体组织,仅留很少的结缔组织。

**【胰腺外分泌组织】** 胰腺泡最早出现于胚胎第 3 个月的早期,呈帽状的细胞群沿导管顶部和周围生长后,相续出现泡心细胞和连接腺泡以及主要导管的闰管细胞。腺泡在生后继续生长。

胰腺原基同其他部位的原肠组织相似,为单层细胞,由连接复合体相连。细胞顶面朝向腺泡腔;细胞的基底面有基底层围绕,并同环绕原肠的基底层连接。上皮性原基被间质细胞覆盖,形成“帽”。基底层构成上皮组织和周围间质细胞的屏障。外分泌细胞在发育过程和成熟时,保持这种结构,因此外分泌细胞在功能上是有极性的:输入的物质从基底面达到细胞,而分泌发生于细胞的顶端。这种类似的排列结构,见于呼吸道和消化道中的任何器官以及其他间质-上皮系统。保持和形成这种极性小叶单层上皮可能需要一种特殊形式的细胞分裂像,即在细胞运动完成前,新的连接复合体业已形成。因此每个子细胞拥有约半个母细胞的顶面,并且以连接复合体保持同邻近细胞的连接(图 1-1)。



A B  
图 1-1 不同胰腺上皮细胞的功能性排列

A: 显示外分泌部的结构。外分泌组织为一个小管状分支系统,腺泡构成其盲端。小管同小导管系统连接并通入肠腔。管壁由单层上皮细胞被覆,细胞间有连接复合体。细胞的顶面形成管腔,分泌物排入腔内。细胞的基底有间质细胞(图内未显示)和血管系统。细胞呈极性排列,从而来自血流的营养成分从基底部进入腺泡细胞,并且细胞分泌物排入管腔(箭头显示)。

B: 显示胰岛内的内分泌细胞。这些细胞不呈单层排列,没有连接复合体相连,而是呈团状,没有极性。通常胰岛同细动脉毗邻(箭头),致使营养成分进入细胞内(可能是通过细胞表面的任何部位)。因此输入及输出发生于相同区域。

腺泡的形成,表现为内胚层细胞变长,主要呈现柱状结构。细胞分裂、增生,致使细胞密集并呈假复层状,形成小的隆突,最后许多小隆突融合为憩室。之后,可能是由于细胞微丝

的收缩,致使憩室的根部变小,形成典型腺泡小叶和原始导管,上述过程多次反复,从而形成更多的小叶。

**【胰腺内分泌组织】** 第一代原始郎罕氏岛(胰岛)比腺泡出现稍早,在胚胎第5~6个月龄时生长达最大限度后蜕变消失。第二代即最后的胰岛细胞见于胚胎第4个月龄早期,呈多角形成团分布并发展为以后的胰岛。

内分泌细胞来自与外分泌组织相同的上皮细胞团。早期内分泌和外分泌的前身细胞在发育上具有可塑性,即细胞可分化为内分泌或外分泌细胞。

通过变异的细胞分裂方式可使子细胞脱离其毗邻的上皮细胞而形成胰岛,这可通过一般细胞分裂时的轴的倒置而完成。此时,中期细胞分裂板同管腔是平行的,致使2个子细胞之一不再通过连接复合体同其毗邻的细胞相连(图1-2)。这个过程的重叠导致内分泌细胞的聚集并脱离腺泡——小管状结构,但仍然被基底膜所包绕。当“胰岛”体积增大时,基底膜可在隆突的起始部融合而形成独立的细胞团。

人类的胰岛细胞按其染色和形态学特征,至少可分成5类,其中较重要的是A、B、D细胞。A细胞约占胰岛细胞的20%,分泌胰高血糖素;B细胞占胰岛细胞的一半以上,分泌胰岛素;D细胞占胰岛细胞的1%~8%,分泌生长抑素;第四类PP细胞数量很少,分泌胰多肽;第5类D<sub>2</sub>细胞数量更少,分泌舒血管肠多肽。除此之外,胰岛内尚有少量分泌5-羟色胺的EC细胞,分泌胰泌素的S细胞和分泌蛙皮素的P细胞,胚胎的胰岛尚有分泌胃泌素的G细胞。

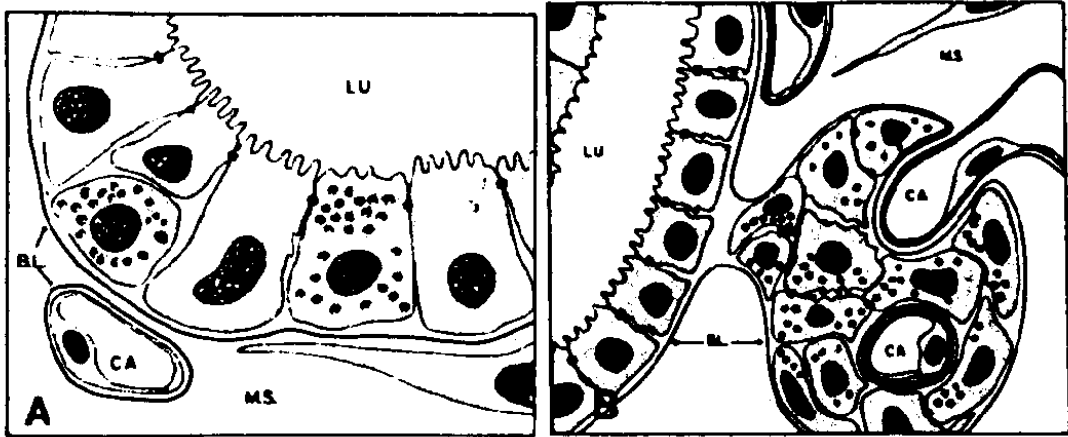


图 1-2 胰腺内分泌部胰腺发育的假说

A: 胰岛的形成是由于当外分泌细胞分裂时,分裂轴极倒置所致。如果分裂轴与顶基底细胞轴平行,则其中一个子细胞不再通过连接复合体与毗邻细胞相连接。通常有少数含分泌颗粒的分化的 A 细胞仍面向管腔。因此,预先从上皮性基质中脱离不是内分泌细胞分化所必须的。

B: 内分泌细胞反复脱离单层上皮细胞,导致内分泌细胞在单层腺泡上及细胞间的聚集。这些细胞仍然绕以基底膜。基底膜的融合使内分泌细胞(初级胰岛)成为分离的细胞团。此时,毛细血管穿入胰岛内。

LU=腔;CA=毛细血管;MS=间质细胞;BL=基底膜

## 1.2 胰腺细胞的分化

人们可以通过胰腺细胞的形态、细胞的周围环境、细胞的染色特性以及特有的细胞器,如分泌颗粒或特有的蛋白的蓄积来识别特殊的细胞类型。电子显微镜下所显示的典型的颗粒构型,经常可以用来识别胰腺细胞的特殊类型。譬如,腺泡细胞内的大型“酶原”颗粒可用于识别这些细胞。同样,固定后

的 A、B 和 D 细胞内的小型分泌颗粒足以辨别 A 细胞、B 细胞和 D 细胞。观察结果同高血糖素、胰岛素和生长抑素含量的定量测定是有相互关系的。分析胰腺发育的结果表明,在胰腺憩室形成之前已存在有微量胰腺激素或腺泡特异性酶(如淀粉酶)。伴随第一个胰小叶的形成,人们可以测出低水平淀粉酶和其他外分泌特异性蛋白,以及胰岛素和相对较高水平的高血糖素。这一观察同胰腺小叶上皮细胞内含有已分化的 A 细胞特异性高血糖素分泌颗粒是一致的。实际上,在此时期,胰腺上皮原基内 A 细胞占总细胞含量的 5%,而没有其他细胞分化的迹象。数天后,胰岛素含量升高,之后不久,各种外分泌蛋白的特异性活性,如淀粉酶、糜蛋白酶和核糖核酸酶等均明显升高。这些资料同胰岛内找到含有胰岛素特异性分泌颗粒的 B 细胞以及随后出现含酶原颗粒的典型腺泡细胞是相符合的。腺泡细胞内特异性蛋白的蓄积是不协调的,即不完全同步的。在早期发育阶段,每个蛋白均有各自的蓄积型。分娩后,特异性基因表达出现一系列新的变化,致使在胚胎阶段已具有活性的基因组的表达发生变化,出现许多新的基因。

### 1.3 离体胰腺细胞的分化

如果将胰腺原基放入纯营养培养基中(不加血清)孵育,离体的原基可正常发育。发育所需时间和过程以及特异性蛋白含量的变化同活体内所观察到的完全相似。然而,在离体培养条件下,细胞的分裂明显地受到抑制。因此,发育过程并不取决于细胞外可溶性因子,亦同细胞分裂无严格的关系。然而,胰腺上皮前身细胞的分裂,对以后的分化过程是需要的。

经过机械性搅拌和酶的处理,可使早期原基的胰腺上皮与其间叶组织“帽”分离。单层上皮细胞除很少分裂外,在其他方面是健康的。这些细胞的大多数分化为内分泌细胞(多数为 A 细胞),少数细胞演变为外分泌细胞。当在培养基中加入外源性间叶组织或从外源性间叶组织中衍生的纯化蛋白成分(间质因子)时,细胞分裂活跃并且大多数分化成含酶原颗粒的外分泌细胞。这些细胞产生高水平的外分泌酶,如淀粉酶。因此,间质因子控制外分泌细胞的分化,可以起到控制某些前身细胞分裂的作用。间质因子可通过作用于前身细胞的表面而影响细胞的发育。因为间质因子同 Sepharose 结合,使其体积太大,不能被细胞摄取,但仍能影响上皮前身细胞的分化。间质因子至少由两种功能成分组成:①耐热成分——被环-磷酸腺苷(cAMP)衍化物取代后自由进入细胞内;②高分子量蛋白成分——不能被 cAMP、cGMP 或其衍化物取代。这种多功能性调节为间质细胞在其他多种系统中的特殊作用。几乎所有的器官系统均具有上皮-间质的相互作用。

#### 1.4 特异性胰腺基因表达的调节

在胰腺细胞的分化中,存在着 3 个时相的调节过程。胰腺细胞的形态形成的初期,细胞特异性蛋白(即 B 细胞内有胰岛素,腺泡细胞内有淀粉酶、糜蛋白酶等)的合成是处于低水平(原始分化期)。在细胞分化阶段这些分子以高水平在典型的分化细胞内蓄积,其合成率明显增加(第二分化期)。然而,晚期胚胎分化的细胞,在量及质两方面均同成年的细胞有别。分娩后,另一系列细胞发生特异性变化,尤其是腺泡细胞,以

提供成年胰腺细胞大量的酶和酶原(第3分化期)。这个过程似乎是在内部发生的:在没有外在大分子的情况下可以进行;然而,每个分化阶段,其机理不同。

对腺泡细胞特异性分子(淀粉酶)和B细胞特异性分子(胰岛素)合成进行分析表明,细胞分化期分子的急剧蓄积是合成率增加的结果。此外,在每个分化期,淀粉酶合成率是同细胞内mRNA含量有确切的关系。因此,可以设想,每个不同分化阶段的机理,同细胞在mRNA水平上的调节有关,即在合成水平或降解水平上,或在以上两个水平上的调节有着密切的关系。

## 1.5 胰腺特异性基因

近来,人们对胰腺发育的探讨,主要集中在分化时期特异性基因表达方面的变化。应用DNA重组技术,使细菌克隆化,已分离出互补的DNA和人类与大鼠胰岛素mRNA,并且确定其基因序列。大鼠基因组中的两个胰岛素基因亦进行克隆并测定基因序列,其中一个基因的序列与mRNA相同,但另外一个含有一个大约500核苷酸的插入序列,同蛋白酶序列相连。此外,两者在基因的非编码区域均有一个插入的序列。这些插入的序列必须去掉才可形成功能性mRNA。

对胰液或酶原颗粒进行凝胶电泳分析可检测出这些分子。与mRNAs互补的DNA序列被克隆化,并且其结构业已部分确定。淀粉酶基因的DNA基因片段亦被克隆化,而且对其结构进行分析。这个基因有许多插入的序列,其基因的早期转录的体积远比淀粉酶特异性mRNA大。

对胰腺特异性基因及其表达过程的深入研究,将对细胞分化过程和分化细胞功能的调节有更为明确的分析并将对不同病理状态有进一步了解。

## 1.6 胰腺发育异常

**【异位胰腺组织】** 是较为常见的一种组织的异位,其发生率占尸解病例的 2%。常见于胃、十二指肠和空肠,亦见于小肠的任何部位,包括美克尔憩室以及胆囊、胆囊管、总胆管、肠系膜、大网膜和脾,少见于食管及肺。形成单个或多个大小不等的无包膜,直径约 1cm 的结节,少数可达 4~5cm,切面黄白色。异位的胰腺组织常位于胃肠道的粘膜下组织内,亦可伸展至肌层甚至浆膜。通常,偶然见于外科手术标本及尸检材料中,一般不引起任何临床症状。有时可误认为是肿瘤组织或引起肠梗阻,并有肿瘤起源于异位胰腺组织的病例报道。约有 2% 的胰岛素瘤来自异位的胰腺组织。异位胰腺组织表面粘膜可有脐形凹陷或溃疡形成。溃疡出血可造成消化道出血。镜下异位胰腺组织由胰腺腺泡、导管、胰岛、间质,甚至十二指肠的布伦纳氏腺(Brunner's gland)和平滑肌的不同组合形成。

**【环形胰腺】** 常为偶然发现,不引起任何症状。胰腺呈环形,包绕十二指肠第二段,有时可导致肠腔狭窄及肠内容物通过障碍——肠梗阻。此时,常伴有胆管及胰导管的走行及开口异常。

**【副脾】** 75% 的副脾位于脾门区或近脾门区。20% 位于胰尾部。副脾小,呈圆形,组织结构和功能与正常脾相同,并且对各种刺激的反应亦相同。

**【胰腺先天性囊肿】** 婴儿胰腺囊肿一般无临床症状,不易被发现,且多属先天性囊肿。这种病变常伴随其他脏器的先天性囊肿或畸形同时出现(如肾囊肿、肺囊肿和肝囊肿)。

胰腺先天性囊肿在婴幼儿发生率较低,甚至比肺囊肿、肝囊肿发生的还少。胰腺先天性囊肿常由胰腺腺泡或小的胰腺管扩大而成。囊内衬以扁平或立方上皮。

胰腺先天性囊肿为胰腺的真性囊肿。其他真性囊肿还有包囊虫性囊肿、胰腺潴留性囊肿及纤维性囊肿病。

胰腺假性囊肿较真性囊肿多见,约占 8%,为胰腺的炎症或外伤等病变后形成囊肿,系继发性囊肿。假性囊肿的腔内无上皮衬覆,因胰腺实质发生变性、坏死和出血等病变后,坏死物经胰管排出而形成囊肿。

### **附:纤维性囊肿病**

纤维性囊肿病是影响机体所有粘液分泌细胞的全身性代谢障碍性疾病。属于一种少见的遗传性疾病,为常染色体隐性遗传。可发生于新生儿、儿童、青春期及年轻的成人中。此病属纯合子型,发病率为 1/2000,而杂合子型不发生此病。

纤维性囊肿病累及气管、支气管、唾液腺、肠粘膜、胰腺和肺等部位的粘液分泌细胞。其中最严重的变化发生在胰腺和肺。病变表现为全身粘液分泌细胞的分泌功能亢进及分泌液粘稠度的增加,以及由此而产生的一系列因粘液分泌增多且排泄不畅而引起的继发性病变。

胎儿在宫内即可患纤维性囊肿病,使胰腺的分泌物排泄障碍。由于缺乏胰腺的消化作用致使胎粪异常硬,呈灰白或油灰色。这种胎粪堆积在回肠末端,难以通过回盲瓣,可产生新