

病理资料汇编

安徽省病理学会
安徽医学院

一九七九年(合肥)

安徽省病理学会1978年度病理资料汇编

目 录

病理学基本理论探讨

肿瘤病理学的进展	孔锡鲲	1
从分化与间变谈起	俞孝庭	9
关于肉芽肿问题	王维炯	20
流行性出血热	郝国豪	26
化生	俞孝庭	30

消化道肿瘤研究

头颈部圆柱瘤型腺癌	赵国元	38
纤维胃窥镜活检材料中肠上皮化生的诊断学意义	林鸿明	47
安徽地区肠型胃癌的初步分析	董聿明等	51
胃原发性恶性淋巴瘤(附10例报告)	曹光群	59
胃类癌二例报告	徐千里	63
胃类癌一例报告	车文彦等	65
血吸虫病合併大肠腺癌的关系探讨	陈效遵	69
青年人大肠癌(58例临床病理分析)	龚西驹等	74

女性生殖系统疾病的研究

恶性卵黄囊瘤(附47例病理分析)	陈约翰等	80
滋养叶母细胞性肿瘤的转移问题	陈约翰	87
早期宫颈癌的临床病理研究	杨梅怀	91
女性乳房丝虫性肉芽肿(附84例病理学观察)	陈约翰	103

其它疾病的研究

甲状腺隐灶癌(附8例报告)	李涤臣	107
甲状腺恶性滤泡旁细胞瘤(8年内10例临床病理分析)	张世馥等	112
浆膜腔积液中见到微丝蚴13例临床细胞学分析	李光中	118
弹力纤维瘤(附10例报告)	杨梅怀等	124
弹力纤维瘤(附6例报告)	何良滨	127
肺吸虫病皮下肿块的形态探讨	忠容等	130

肺胚层瘤 1 例报告及文献复习.....	汪发贵	133
总动脉干 1 例报告.....	韩忠容等	140
新生儿结节性皮脂硬化症 (1 例报告)	陆肇源	143

技术经验交流

石蜡包埋模型和包埋方法的改进.....	孔志中	146
网状纤维染色点滴.....	张 龙	148
综述及修改爱森兰染色法.....	孔志中	150
尸体解剖室的卫生与消毒.....	史守言	156

讲座与综述

关于唾腺肿瘤的几个问题.....	徐千里	162
唾腺肿瘤的分类与诊断.....	李保锦	166
腮腺肿瘤的病理与临床.....	龚西驹	174
胃炎与胃癌的关系.....	孔锡鲲	193
胃癌的研究概况.....	杨光霖	198
有关早期胃癌病理的若干问题.....	龚西驹	211
性激素与肝脏肿瘤.....	俞孝庭	230
乳腺小叶癌.....	王维炯	232
慢性宫颈炎与早期宫颈癌的临床与病理.....	刘建华等	236
异位甲状腺与颈侧异位甲状腺.....	陆肇源	247
横纹肌肿瘤.....	孔锡鲲	251

译 文

源自唾腺的恶性混合瘤 (源自良性混合瘤的癌)	聂德茂译	254
唾腺的恶性混合瘤 (146 例临床病理研究)	张洪福译	261
胃的腺肌瘤.....	熊惠萍译	265

编后语.....		268
----------	--	-----

肿瘤病理学的进展

安徽医学院病理解剖教研组 孔锡鲲

肿瘤是目前危害人类健康最严重的疾病之一。据统计,全世界每年约有五百万人死于恶性肿瘤。日本约有九分之一的人死于癌症,不少国家的肿瘤死亡率仅次于心血管疾病而占第二位。近几十年来,由于肿瘤已经发展成为常见病和多发病,许多国家都在大力开展肿瘤问题的研究。

一、肿瘤的概念

肿瘤是源发于机体局部的组织细胞所形成的一种新生物。这种新生物的生命活动及其生长方式与机体的生理和结构是不协调的,也就是说,它是服从机体生理的调节或控制的。发展至一定程度,会损害机体某部的生理功能,特别是恶性肿瘤,发展至严重阶段会破坏机体正常的生理和结构,甚至危害机体的健康和生命。

二、肿瘤研究的进展

人们对肿瘤虽有上述的概念,但对肿瘤的本质及其发病原因至今还模糊不清。

我国和外国的古代医生早就认识肿瘤病,并且能识别良性和恶性肿瘤的特征,早在我国殷墟甲骨文上就记载有“瘤”的病名,宋代东轩居士的“卫济宝书”中已用“岩”字(即现今引用的“癌”字)概括恶性肿瘤。而外国的古代医生则采用“蟹”或“虾”(Hippocrates 460—375B.C.首先引用Cancer拉, Carcinosis 希; <Galen 131~200首先引用肉瘤Sarcoma>)一词来概括恶性肿瘤。

肿瘤可以发生在鱼类、鸟类、两栖类、哺乳动物及人类,而以人类为多见。这样看来肿瘤患者都是高度进化的多细胞性的脊椎动物,并且可以说:进化水平愈高,肿瘤的发病率也愈高。高等多细胞性植物也会发生肿瘤,但这种肿瘤无害于植物整体的生命。而人和动物的肿瘤则常损害,甚至危害动物整体的健康和生命。肿瘤是由细胞组成的。肿瘤细胞的生命与机体正常细胞的生命不同,所以用细胞学方法研究肿瘤是必要的。

A 光学显微镜的观察

自从光学显微镜的发明(Leeuwenhoeck, 1632~1723年),和物理学及化学的进展,大大推动了生物科学的发展,这样就产生了细胞生物学(均于1800年),组织胚胎学和组织化学,在这些科学基础上又发展了细胞病理学(约于1865年)。在这些显微科学的基础上,病理学工作者和生物学家分工协作,对人和动物,植物机体的正常组织细

胞的形态结构和病态（包括肿瘤在内）的组织细胞的形态结构进行了广泛的研究，并取得了很大成绩。

利用光学显微镜研究各种生物机体的形态学中，除了对组成生物机体的组织细胞的形态结构获得较详细的认识外，最重要的成就是：

第一，肯定了“细胞”是一切生物有形结构的基本单位 and 功能单位，也就是生命单位。

有人估计，一个成人大约由1800万亿个细胞所组成；一个人的大脑约有100亿个神经细胞。但我们不能忘记，一个人不是按“合二为一”的原则，由千百万亿个细胞所合成的，而是按“一分为二”的原则，由一个受精的卵细胞在胚胎发育过程中连续分化为千百万亿细胞形成的。由此可知，一个人的生命活动是由人体亿万个细胞的生命活动有机地，相结合地表现出来的。亦即一个活体的生命是统一的。

第二，发现了细胞生命遗传物质的载体，染色体（Chromosomes）。

生物学指出，生物品种不同，细胞内的染色体数目一般也不同。但是同一种生物细胞内染色体的数目是相对稳定的。例如，猪细胞的染色体数是38个，黄牛细胞的染色体数是60个；人细胞的染色体数是46个。有雌雄之别的生物细胞各有雌性或雄性的染色体。

生物化学告诉我们，染色体主要是由脱氧核糖核酸（DNA）、核糖核酸（RNA）和蛋白质（主要是组蛋白）所组成。实验证明，在生物细胞内只有脱氧核糖核酸（DNA）和核糖核酸（RNA）才是生物生命遗传的物质基础。

1、生物生命遗传的物质基础，核酸DNA和RNA

不同种类生物的生命性状特征是不同的。决定生物性状的因素是生物的代谢类型。所谓代谢类型是指代谢物在机体内变化的形式和速度，这些都是生物体内一系列酶催化的结果。不同种的生物，因体内酶类不同，故代谢类型不同。同种的生物因具有相同的酶类，故代谢类型相同。后代能保持与亲代相同的遗传特征，是依靠亲代能把合成各种酶的信息遗传给后代，才能达到目的。现代科学家认为，细胞内的DNA和RNA是生物遗传的物质基础。

DNA和RNA，这两种核酸都是高分子化合物，在光学显微镜下是看不见的，但是在电子显微镜下可以看见。DNA分子是很长的细丝线状物。例如噬菌体的DNA的直径约20 Å（1 Å = 1/10,000微米），长度约16.8微米；而大肠杆菌的DNA的直径为20 Å，长度约1毫米。RNA也是细丝状物，例如感冒病毒的RNA的直径约700 Å，长度约0.1~1微米。

生物化学的分析发现，DNA含有的糖分子是脱氧核糖，RNA含有的糖分子是戊糖。这两种核酸的糖分子都各有磷酸酯键相连，各自形成长链。DNA含有四种硷基，它们是：腺嘌呤（Adenine），胞嘧啶（Cytosine），鸟嘌呤（Guanine）和胸嘧啶（Thymine）。RNA也含有四种硷基，它们是：腺嘌呤（A），胞嘧啶（C），鸟嘌呤（G）和尿嘧啶（Uracil），但没有胸嘧啶（T）。

用物理化学分析法发现（1953年），DNA分子是由二条多核苷酸链围绕一个想象的中心轴，呈右手螺旋形盘绕的方式构成。每条多核苷酸链的硷基脱氧核糖基排列在螺旋形结构的外侧，硷基朝向里面。二条核苷酸链通过硷基间的氢键相连接，形成相当稳定的形似螺旋梯子的空间结构。在DNA分子中，嘌呤硷和嘧啶硷之间连结方式有一定

的规律，即腺嘌呤（A）总是与胸嘧啶（T）配对；鸟嘌呤（G）总是与胞嘧啶（C）配对。这种A—T或T—A及C—G或G—C的硷基配对的规律是很重要的，因为在DNA分子中脱氧核糖核苷酸的配对及其排列顺序中就蕴藏着遗传信息，通过A—T，或T—A，C—G或G—C配对的原则，可以把DNA分子中核苷酸排列顺序传递下去。这对于完成DNA的生物学功能——遗传信息的保留和传递具有重要的遗传意义（见图）。

实验证明，DNA链中一段核苷酸的排列顺序是遗传信息的功能单位，决定合成一种特异蛋白质（酶）的一个功能单位，亦即一个遗传基因分子，平均大约包含1000~1500个核苷酸对，是一条长链。据估计人卵细胞中含有这样的功能单位达一百万之多。如果用物理或化学方法改变DNA中核苷酸配对的排列顺序，生物的性状特征的遗传就可以发生变异或突变。

RNA分子与DNA类似，但它们一般是多核苷酸单链，不是双链。RNA的种类很多，功能也各异（DNA亦如此）。目前知道与蛋白质合成直接有关的RNA至少有三种，即核糖体RNA（亦称核蛋白体RNA（亦即Ribosome）简写r—RNA），信息RNA（mRNA）和转运RNA（tRNA）。由于DNA不能直接控制蛋白质的合成。它必须先把遗传信息“转录”给mRNA，由mRNA自细胞核内通过核膜转入细胞浆后与核微粒（rRNA）结合在一起，去合成某种特异性蛋白质（酶）（见图）。有些病毒只含有RNA，在这里RNA是主要的遗传物质。

2、基因是遗传单元

生物学早有指出，生物各种复杂性状（包括生命活动性能）的遗传主要是由各种不同的基因（Genes）所决定的。基因可分为二类，主要的是细胞核的染色体的基因（Chromosomal Genes），在细胞浆内也有胞浆基因（Plasmogenes）。胞浆基因是与来自细胞核内的DNA和RNA结合着的。但也有人认为，细胞器（线粒体、叶绿素、中心体）也能复制DNA和RNA。基因的特异性主要决定于DNA的特异性，在只含有RNA的病毒中，基因的特异性主要由RNA的特异性所决定。现在知道，一个DNA分子或RNA分子是很大的，其中含有许多基因。每个基因就是DNA分子或RNA分子长链中的一个特定的片段，不同的基因分子所含硷基配对的数量（一般约在一千个硷基配对以上）和排列的顺序是不同的。

生物机体内代谢过程的生化反应是一步一步进行的，而每一步的进行都要依靠酶的催化作用。酶是特异性蛋白质，是由各种氨基酸在DNA和RNA中某一个特定的基因的控制下合成的。基因决定酶酶决定代谢过程，代谢过程决定生物各种性状遗传的表现。

3、基因的变异和突变*

前面已经指出，基因是DNA和RNA分子长链中的一个片段，是起着决定制造某种蛋白质的功能单位，而DNA和RNA分子含有许多基因单元，是染色体的主要组成成分。

基因的分子结构有相对的稳定性，但受到环境的影响或物理性或化学性作用，可以发生变异或突变，尤其在核酸代谢过程中。基因变异或突变就是指DNA或RNA长链中某段核苷酸配对的类型、数量或排列顺序发生改变。作为一个功能单位的基因，可以分割为无数个突变单位和重组单位（在二个邻接的核苷酸之间就可以发生位置的交换）。例如构成烟草花叶病毒的一个RNA分子含有6400个核苷酸，如果其中一个核苷酸发生了变化。就会引起遗传性状的改变。又例如，人的镰刀细胞贫血病（Sickle Cell

anemia)患者与正常健康人的血红蛋白分子都有574个氨基酸,但是其中由于一个核苷酸的更替,就造成一个氨基酸的差别,就是说,正常人的血红蛋白分子中的一个谷氨酸,(遗传密码GAA或GAG),在患者红血球的血红蛋白分子中被一个缬氨酸(遗传密码GUA或GUG)所代替。这是在遗传上因为一个基因的A与U的突变所造成的贫血病。从DNA到RNA转录中来看,这只不过是DNA分子中A—T变为T—A所造成。这里可以看出,DNA分子中一个碱基配对的改变就导致基因突变。

DNA分子的长度是随着生物生命的进化而增长的。前面已经提到过,DNA分子的二条多核苷酸长链的空间结构,形似螺旋形的梯子结构。生物的进化越高,它的DNA的梯子的级数也越多。有人报道,最原始的微生物,如噬菌体的DNA的梯子大约只有1000,000级,细菌的DNA梯子有一千万至一千万级之多。而人的DNA的梯子的长度比细菌的长100倍,梯子级数约有数千亿之巨,拉直有几呎至1米长。由些可以想象,人的性状之复杂及其遗传基因单位数量之多了。遗传基因单元的数量越多,遗传变异或突变的可能性越大。

生物生命的活动性及其性状的遗传,应能发生变异或突变,才能适应环境,才能生存,才能发展。

第三、遗传变异或突变与肿瘤发生的关系

近来人们逐渐注意到肿瘤发生与细胞遗传变异或突变的关系。

遗传变异可分为两大类:一类是基因的突变,另一类是染色体的畸变,即染色体的形态结构和数目发生了改变。但两者常不能严格区分。基因的突变,目前用光学显微镜不能看出,而染色体的畸变是可以看见的。例如:正常人体细胞的染色体的数目是46个,宫颈口的鳞上皮细胞的染色体数目也是一样。但是当宫颈鳞上皮发生不典型增生时,不典型增生的上皮细胞的染色体数目常明显增加,少则47个、多则可达102个,多数上皮细胞核的染色体在60~70个之间,有的变异上皮细胞还有异常形状的染色体出现。在宫颈鳞上皮发生原位癌时,癌细胞核的染色体数目可由46个增加到504个(极少数细胞),大多数癌细胞约有90至102个染色体。癌细胞的大小形状也与正常的宫颈鳞上皮细胞大小不相同。最近有学者报导,乳腺癌细胞的染色体数目也增加了(74个染色体),并有特异型的染色体出现。

由于光学显微镜的改进,对肿瘤组织细胞的观察力大大提高,在不断进步的细胞学、组织胚胎学、组织化学和细胞病理学知识水平上,病理学工作者对肿瘤组织细胞学的分类能力也大大提高了。近来利用光学显微镜观察建立起来的较适用的肿瘤分类学是现在肿瘤诊断学的重要依据。

B、电子显微镜的观察

自从1932年创制出只能放大12倍的第一台电镜之后,经过33年自然科学各个领域的大量科技工作者辛勤钻研,不断探索改进,直到60年代中期才获得了能识别原子真面目的具有数百万倍放大率的优质电子显微镜。展望未来,研究认识生命物质基础的前景是令人鼓舞的。

利用电镜进行生物科学的研究,大约开始于40年代,直到60年代,生物细胞的超微结构的研究才逐渐取得较正确的成果。对人类正常组织细胞和肿瘤细胞的超微结构的研

究才开展不久。最近(1976)我国肝癌电镜研究家有报道说:“原发性肝癌细胞如同其它恶性肿瘤细胞一样,在电镜下未见足以诊断为癌细胞的特征性形态指标”。显然,电镜的历史短,操作技术要求高,总结经验还不一致。但是,毫无疑问,电镜在生物细胞和肿瘤细胞的超微结构的科研中必将取得更重要的成果。

三、肿瘤及其发生原因与机理的问题

肿瘤是高等有机体的多细胞性新生物,其起源有些类似由受精卵演变而来的胚胎,但两者又绝然不同。胚胎只能来源于受精卵,着床于子宫内膜后才会形成一个胎儿。而肿瘤则可能发生于机体的任何局部,来源于机体的任何组织的细胞。胚胎发育成胎儿过程中,借助于胎盘的绒毛从母体提取它所需要的营养物,俟胎儿在母体内长大成熟后,自然会通过分娩,离开母体,成为第二代的“新人”。但是,肿瘤,尤其是恶性肿瘤细胞从机体某部个别或少数的组织细胞演变成之后,则不断增生繁殖,形成肿块。这种肿块不断长大,并且不受机体生理的调节和控制,反而会继续生长,如果不早期发现、及时治疗割除,就可能破坏机体的机能结构,最后可使机体死亡而肿瘤自己也归于毁灭。

谈到肿瘤发生的原因及其发病机理问题,国内外许多学者做了许多调查研究和实验性科研工作,并取得了许多可贵的成绩。关于肿瘤发生的原因问题概括起来可有下列几个方面:

1、外因

(1) 化学性致癌因素:自从1775年英国医生Percival Pott首先发现扫烟囱工人多患阴囊皮肤癌的事实后,经过调查研究指出,烟囱内的煤烟可能是致癌因素。1918年Yamagiwa与Ichikawa利用柏油反复涂兔耳,产生了皮肤癌。这样就肯定了柏油含有致癌物质。之后,从柏油和矿物油中提出许多种致癌性碳氢化合物,如3,4-苯并芘(3,4-Benzpyrene),苯并蒽(Benzanthracene),胆蒽(Cholanthrene)和甲基胆蒽(Methylcholanthrene)等。值得注意的是:后一种物质不仅是强热的致癌物,而且在化学上与胆酸有关。

这些物质的发现,大大推动了实验性癌瘤的科学研究。用这些致癌剂溶液涂到动物皮肤上,会引起皮肤癌。如将此剂注射于皮下,腹膜内或骨内,会引起各种类型的肉瘤;注射到房内可引起乳房腺癌;种入肝、肾、前列腺、肺或其它上皮性器管内,会引癌瘤;种入脑内可引起神经胶质瘤。口服此药,可产生消化道癌。通过任何途径,还可能增加实验动物的淋巴肉瘤、白血病、乳腺癌、肝癌等的发病率。这些结果显然与致癌剂的吸收和组织的感受性有关。但是这些致癌剂的吸收、代谢和排泄过程及其致癌作用的化学机理还有待进一步研究。此外还有偶氮染料(致膀胱癌),二甲氨基偶氮苯即奶油黄(致肝癌),亚硝胺,无机物中的砷、铬、等致癌剂:

(2) 物理性致癌因素: X线(皮肤癌)、 γ 射线(淋巴肉瘤),热辐射(怀炉癌),好热饮(食道癌)等。

(3) 生物性致癌因素: 病毒(白血病、孕腺癌、肉瘤、宫颈癌、鼻咽癌、Burkitt氏淋巴瘤), 寄生虫(中华分枝睾吸虫,血吸虫等)霉菌毒素(如黄曲霉菌毒素)等。

(4) 内分泌因素: 如雌性激素等。

(5) 免疫因素：抗癌免疫力的降低。

上述五个方面的致癌因素都是属于外源性的致癌因素。雌性激素和机体免疫力的改变虽然是由机体内自身生产的，因此有人认为是内源性的，但严格地对转变为癌的机体细胞来说，仍然是外源性的。

2、内因

谈到肿瘤发生的内因时，首先有必要指出，肿瘤最初都是由机体局部正常组织的分化成熟或不成熟的极少数或个别的细胞，在分化、繁殖、增生或再生过程中，演变为瘤细胞或癌细胞，由少数增生到多数，形成肿块，发展而来的。已成肿块的肿瘤的组织结构，与机体正常的生理结构常不相同或不一致。肿瘤细胞的生命活动及其生长繁殖和遗传方式与机体正常细胞的生理活动和遗传方式亦不相同或不一致。例如：皮肤的纤维瘤自成一个结节状物，可缓慢长大，与周围正常纤维组织之间有明确的界限；膀胱的乳头状瘤与正常粘膜之间亦有明确的界限；乳腺的腺瘤也常形成结节状物，逐渐长大，与正常乳腺组织之间也有清楚的界限，而乳腺癌或肉瘤则生长较快，呈浸润性生长，常破坏正常乳腺的组织结构，甚至可发生远处转移。上述情况值得注意的有下列三点：

1、正常细胞演变为肿瘤细胞的过程是在正常细胞生长繁殖旺盛的时期，也就是细胞新陈代谢旺盛的时候，开始的。

2、肿瘤细胞形成后，它们的生长繁殖形式与正常细胞不同或不一致了。它们在生长繁殖自成一个集团（结节或肿块），不受机体正常生理的调节和控制，发展到一定程度，反而会妨碍甚至损害或破坏机体的生理功能和结构，危害机体的健康和生命。

3、上述肿瘤的生物学特性也说明，肿瘤细胞的生命性状的遗传发生了变异或突变。

生物进化论指出，生物的生命活动（包括生长繁殖）以及其他性状的遗传变异和突变是生物生命适应环境，争取生存、由低级向高级发展所具有的基本特征，这些特征性状的遗传的物质基础就是组成核酸大分子中的基因群。

二大类遗传变异或突变

但是事实告诉我们，生物生命遗传变异和突变所产生的结果应分为两大类：一类是对生物生存、进化、发展有益的、必需的或不可缺少的遗传变异或突变；另一类是对生物有害的“遗传变异病”或“遗传突变病”。

二型遗传变异病或突变病

对人的机体有害的遗传变异病或突变病，前面已经提到过，又可分为两型：一型是“基因突变”所致的“遗传突变病”，“镰刀细胞贫血病”就是个例子；另一型是“染色体畸变”所致的“遗传变异病”，子宫颈鳞上皮发生不典型增生或原位癌以及在乳腺癌中所见变异上皮细胞和癌细胞的染色体数量的明显增加并有畸形染色体的出现，说明了这一点。

肿瘤发病机理

肿瘤流行病学的调查研究发现，在癌病高发地区癌病患者最多不过0.1~0.2%。这样地区的环境和生活条件基本上相同，为什么绝大多数人不患癌病，仅有少数人患癌

病呢？

有人认为，癌病患者的变癌细胞对致癌因素的感受性较高，也可能与机体缺乏抗癌免疫力有关。但有的学者指出，机体的免疫力在肿瘤的发病机理中有时起着促癌作用，有时则起着抗癌作用。而细胞对致癌因素感受性的高低则取决于细胞的遗传基因。遗传基因较稳定的细胞对致癌因素的感受性较差，因而不易发生遗传变异，亦即癌变的可能性较小。反之，对致癌因素感受性较高的细胞，则易发生癌变。

放射线可以杀死癌细胞，但是又可以引起癌瘤的发生。放射线致癌的机理可能在于受损较轻的能够再生的细胞的生长基因的硷基配对或排列顺序发生了变异或突变，导致细胞癌变有关。

寄生虫，如血吸虫病（肠），华枝睾吸虫病（肝）和有的慢性炎（淋巴结）可以引起癌瘤或肉瘤的发生。但有人认为，这些恶性肿瘤并非寄生虫及其代谢产物或慢性炎性刺激直接作用所引起，而是慢性炎降低了发炎组织的抵抗力，使之易受某种致癌病毒的感染所致。

病毒分布很广，人和动物，甚至植物都有受病毒感染的许多报导，并且揭露了许多人和动物的良性和恶性肿瘤与病毒感染有关的事实。应当指出，不是任何病毒都能使人和动物的细胞发生癌变，只有能与宿主细胞共生的病毒，使宿主细胞能接受病毒生长繁殖基因的影响或者病毒基因分子直接与宿主细胞的生长繁殖基因相结合，使宿主细胞的生长繁殖发生变异或突变，才能成为癌细胞。

近年来，在某些致癌RNA病毒中，发现一种反向转录酶（与中心法则相反的，不以机体细胞DNA为模板，反而以病毒的RNA为模板），合成带有致癌RNA遗传信息的DNA，这样改变了机体细胞原来的遗传特性，而发生癌变。现在一般都公认乳腺癌、鼻咽癌等的发生与这类病毒的反向转录酶有关。

近年来对化学致癌剂的致癌原理做了不少深入的研究工作，并发现，多数化学致癌剂的化学结构虽不相同，但它们的致癌原理却基本相似，就是在机体内经过酶类等的代谢活化作用，形成最终致癌物，这种最终致癌物是一种亲电子结构的化合物，具有烷化物的反应性，能与靶子细胞的核酸（DNA，RNA）和蛋白质作共价结合，使细胞恶变。

临床上熟悉，一个女子长期过多雌激素分泌，常可导致女性生殖器（子宫）或乳腺发生癌瘤。近来有报道，雌激素在细胞内的作用机制是激活基因。雌激素的靶子细胞具有特殊的结合雌激素的接受区（Specific Receptor）。雌激素首先使细胞内的抑制基因失活，可能是通过溶介一个“组蛋白”（a Histone），使细胞的生长基因活化，“RNA聚合酶”（RNA—Polymerase）活化，这样复制成变异蛋白模板的“信使核糖核酸（mRNA）”，使细胞产生生长所需要的蛋白质，从而可能使细胞发生不受机体控制的不断增生，成为癌瘤。

恶性肿瘤并非“不治之症”

应当指出，肿瘤、即使是恶性肿瘤、甚至有转移的恶性肿瘤，并非“不治之症”。肾上腺神经母细胞瘤，肾癌、绒毛膜癌，恶性黑色素瘤等，虽未经治疗，个别病例可自行消退。切除子宫原发的绒毛膜癌，可使肺部转移灶消退。绒毛膜癌是一种高度恶性的

肿瘤，过去在我国的治愈率是10.8%，经过努力改进，现在的治愈率已提高到70.7%。卵巢癌肺内转移，经过双侧卵巢的切除手术后，可自行消失。但对这些恶性肿瘤自行消退或自愈的原理，目前尚不清楚。

从各种肿瘤的生长方式和它们的生物性状来看，可以设想，所有肿瘤都可以归纳为“细胞遗传变异病”或“遗传突变病”。肿瘤发生的内在原因主要在于细胞遗传物质发生变异或突变，具体表现在光显微镜已能看见的染色体的畸变和目前还不够清楚的生长繁殖基因的突变。应当指出，基因的突变和染色体的畸变可能有隐性遗传，但大多数是受外界致癌因素（病毒、或物理性或化学性致癌因素）所引起的。

总之，肿瘤的本质是属于细胞遗传变异病或遗传突变病。为了防止肿瘤的发生，寻找治疗肿瘤的方策，大力展开和弄清致癌外因作用的机理和细胞生命遗传的物质基础，特别是细胞生长繁殖基因的本质，进一步防止遗传变异病和突变病的发生，保证机体生理的健康发展等的研究是重要的。

从分化与间变谈起

蚌埠医学病理学教研组 俞孝庭

一、问题的由来

分化与间变两术语在病理学中应用极为普遍，然而在病理学专著中很少详细论述，迄今两词的含义，各人体会不一。例如：

1. 间变的传统概念系指恶性肿瘤细胞的形态学特征，而另一些人将其用于癌前期的不典型性。

2. 国内习惯将anaplastic(间变性)癌，一律译为“未分化”(undifferentiated)癌，好象“未分化”即等于“间变”。

3. “间变”是否就是分化的反义词？

4. “化生”与“分化”究竟有什么关系？如此等等。

这些病理学中的基本概念，一直非常紊乱。不仅初学者难以体会，临床医师读病理报告时颇感费解，即使在病理专业人员之间亦缺乏共同语言。遗憾的是，在当代专著和文献中迄未查到令人满意的答案。以下试谈个人的一些初步看法，请教于大家。肯定会有不同的意见，为挑起一场百家争鸣聊作引子。

二、何谓分化

“分化”原为胚胎学术语，指原始幼稚细胞在生长发育中，向不同方向演发而渐趋成熟的过程。通过分化，胚胎期多能性细胞在代谢、机能和形态结构上向特殊化分工，终于形成多种多样的成熟组织，各司其专门化的职能。

分化离不开生长，生长必伴随分化。两者形影相联，难分难解。然而，两者之间却还存在着一种大致上的“拮抗”关系。细胞分化越幼稚，其生长繁殖能力越旺盛；反之，分化越成熟，其生长潜能就越弱，完全成熟时(如红细胞、表皮角化细胞、神经细胞等)几乎丧失分裂繁殖能力。

肿瘤乃是以细胞过度生长和异常分化为特征的一大类病变。分化在病理学中主要指新生的瘤细胞发育成熟的过程。瘤细胞分化越良好，表示其与相应的正常组织越近似。分化越差劣(不良)，意味着不仅分化程度低，而且偏离常态远，反映在形态学上与相应的发源组织差异越大，其生长潜能越强，肿瘤的恶性程度就越高。

因此，瘤细胞的分化程度，也就是成熟程度，可大致反映肿瘤的良好恶性程度，两者大致成负相关。这是病理形态学上诊断肿瘤良恶性并估计其程度的重要依据。

三、“间变”是否就是分化的反义词

“间变”(anaplasia)在希腊文中原意为“倒退生长”，似乎指已成熟的组织“推退分化”，返回到其原始幼稚状态，重新获得胚胎期旺盛的生长繁殖能力。

在病理学中，“间变”经典的概念系指恶性肿瘤的形态学特征，表示瘤细胞分化不

良, 与其发源的正常组织有很大差异, 表现为显著的异型性 (atypism)。分化与间变好象直接呈负相关 (分化高, 间变轻; 反之, 分化低则间变厉害), 两者互为反义词。许多人有这种朴素的概念。

然而, 仔细推敲, 恶性肿瘤中的间变岂仅原始幼稚而已, 它还蕴育着质的异常。后者应为其更本质的属性。因此, 间变不能单纯以胚胎期幼稚性 (或“未分化”) 来比拟, 把“间变”直接说成分化的反义词是欠确切的。

我们认为: “间变”似可理解为幼稚细胞在分化和成熟过程中, 越出常规, 误入歧途, 发生了质的变化, 与常态迥异。间变是一种异常的分化, 决非单纯的分化未成熟。追根究源, 这是由于细胞核内遗传物质DNA分子的生命密码, 发生偏差, 引起细胞代谢过程的深刻变化, 累积加重, 乃出现形态结构上的一系列异型性, 伴不同程度的幼稚性和生长活跃性。

四、“间变”是否亦适用于癌前期

“间变”作为专用术语, 在病理学中传统习惯上指恶性肿瘤的特征。这是公认的、明确的。然而, 近年来也有人 (从脱落细胞学方面开始) 借用它指癌前期病变中, 细胞在形态学上已有一定程度的不典型性, 但尚未达到明显恶性的程度。似乎系指向恶性肿瘤转变的中间过渡阶段的变化, 将“间变”与“不典型增生”等同。这样就造成“间变”一词的二重含义; 既指恶性, 又表示尚未达到恶性, 具有“双重人格”, 自相矛盾。于是, 引起概念上的很大紊乱。

我们认为: “间变”应限于它的传统含义 (即指恶性肿瘤的形态学特征), 而废除其用于癌前期病变, 以利于大家有共同的语言, 避免混淆。顾绥岳教授主张干脆避免使用“间变”这一含糊非解的术语。

在癌前期病变中, 可沿用“不典型增生”一词。

“异型性”一词乃指细胞在形态学上有违反常态的变化, 通用于癌前期和已有明显恶性变的阶段, 可作为不限定 (non-committal)、两可性、描述性用语。但“不典型增生” (atypical hyperplasia) 则习惯上限用于指癌前期的形态特征。

五、“未分化”与“间变”能否划等号

“间变”的瘤细胞达不到正常的分化程度, 从这一意义上说, 确实有分化不成熟的含义。然而, “间变”岂仅单纯原始、幼稚而已, 更重要的是质的异常。反之, “未分化”的幼稚组织生长虽活跃, 但并无异型性、多形性、紊乱性等特征。两者有本质的差别, 决不可混淆等同。

在英语中 “undifferentiated癌” 与 “anaplastic癌” 两词几乎通用, 均指分化甚差, 组织来源难以辨认的高度恶性的癌。日语中亦常用“未分化癌”之名。国内习惯上将两者一律译为“未分化癌”, 很少有人用“间变性癌”一词。

仔细琢磨, 这种用法和译法显然不够确切。我们认为“未分化”应指分化尚未成熟, 处于原始幼稚阶段, 应为胚胎期组织的正常属性。“未分化” (更确切些、应为“低分化”, 详下) 应是每个机体、每种组织在早期发育阶段所必经的历程。在形态学和生物学特性上并无偏离或越轨, 仍然受正常生长规律所制约。若给以时间和条件, 应能沿正常方向继续分化, 渐臻成熟, 应属正常生命现象。胚胎期组织只有这种“未分化” (幼稚性) 的特征, 决无“间变”的迹象。在出生后, 尤其婴幼儿期, 体内不少组织尚未

成熟。有些延续到青春期或成年期，有些组织终身保留部分幼稚细胞，如造血组织，腺上皮的储备细胞等。

若将“未分化”与“间变”划等号，岂不意味着每个机体（或每种生物）在发育过程的早期，均曾有过恶性肿瘤的特征，后来才转为正常。岂不还表示每个人体内，无不含有某些“间变”的恶性肿瘤组织。这显然是不现实的。

我们建议，异型性非常显著的高度恶性的肿瘤，应称“差分化”（分化不良）性或“间变性”，最好不用“未分化恶性肿瘤”之名。“未分化癌或肉瘤”之名更欠妥。

附带一提，白血病时作外周血片或骨髓片检查，以原细胞、（早、中、晚）幼细胞和成熟细胞，计数分类。然而，白血病细胞岂仅低分化幼稚而已。它们是造血组织的恶性肿瘤细胞，已有质的变化，只能说粗略地相当于白细胞分化成熟过程中的某些阶段。在组化和超微结构上与幼稚细胞有一定的差异。

六、间变有哪些形态学特征

间变在形态学上的特征，可归纳为以下三方面的综合。其中“异型性”是基本的，虽在程度上不一定严重，每辅以某种程度的幼稚性和活跃性。

1、异型性包括：

（1）紊乱性：指瘤细胞在组织学上排列结构杂乱无章，很不规则，相互关系错乱，极性丧失。例如在鳞癌中，癌细胞不按正常层次整齐排列，而形成随意、不规则的癌巢。瘤细胞及其核的轴失去正常极性。在腺癌，瘤细胞常形成各种形态奇离的腺样结构，甚至根本不形成腺腔。排列和极性均不一致。严重者难以鉴定其组织来源。

（2）多形性（pleomorphism）：主要指肿瘤细胞在细胞学上形态多样化。突出地表现为核的大小不一，形状不规则，核浆比往往增大。核内染色质分布不匀，常呈粗大颗粒状，有靠近核膜分布的倾向。核膜常较增厚。反映在染色特性上，通常偏深染，但深浅不一，偶尔亦可非常淡染。核仁常粗大，有时不止一个。瘤细胞的体积和形状亦不一致。胞浆染色常稍偏嗜硷性。

造成这些现象的基础乃染色体（间期时解螺旋，呈染色质状态）数目不等（非整倍体，可出现多倍体）和亚显微的结构异常。归根结底为DNA—RNA分子结构的错乱。

病理性有丝分裂相亦应属异型性的一种表现。

一句话，异型性可概括为形态上一系列“不规则、不一致、不均匀”性的总和。

2、幼稚性或不成熟性（immaturity）：

瘤细胞原始幼稚，形态较单一。体积通常较小，核浆比大，核染色常偏淡。染色质细致均匀。胞浆常偏嗜硷性。间质往往疏松，常呈粘液样，在一定程度上拟似胚胎期组织。

这些幼稚性的特征是指对成熟组织而言，若与非恶性（无间变）的相应幼稚组织相比，必须在某种程度上尚含有上述异型性的一些特征。

3、活跃性：肿瘤细胞生长活跃主要反映在：

（1）细胞性丰富：指瘤细胞相互紧挨，排列致密，光镜下单位面积内肿瘤细胞数量多。

（2）有丝分裂相较多：大多有丝分裂相在光镜下基本正常，有时可出现异常的、病理性或不典型有丝分裂相，后者同时亦属异型性的一种表现。

(3) 瘤巨细胞：有时可出现，表示核已分裂而胞体无相应的分裂。这也同时意味着有异型性。

以上三者常密切相关，往往混杂交织。只有仔细观察琢磨，才能分辨以何者为主。某一单项不能概括间变的本质全貌。

七、分化与间变的相互关系

“间变”是恶性肿瘤的形态学特征，往往或多或少地含有幼稚性（“未分化”）的因素。“未分化”则为幼稚组织的正常属性，受正常生长规律所制约，并不含有“间变”的成分，但两者均有生长活跃性。

试以下列示意图表明分化（及“未分化”）与间变的关系。

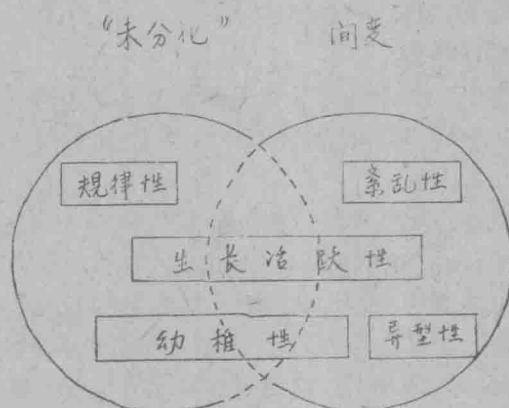


图1 “未分化”与间变相互关系示意图

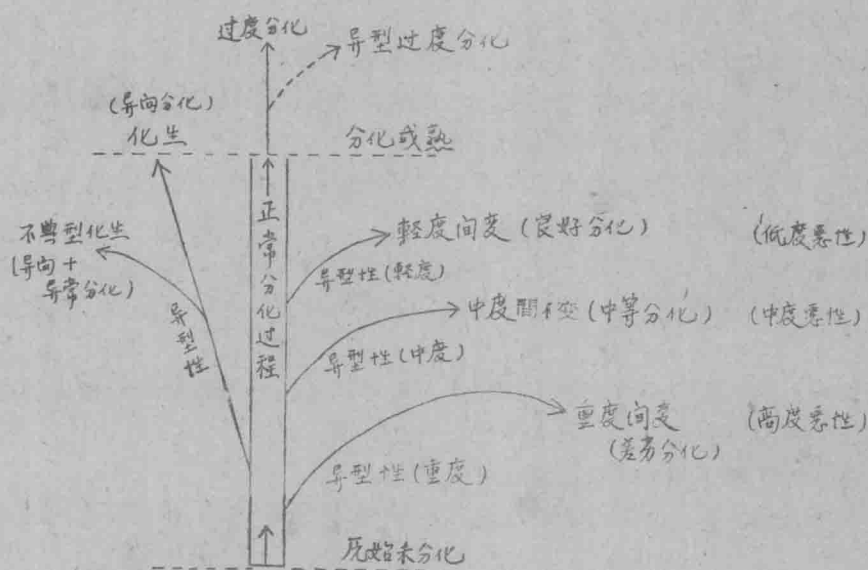


图2 不同程度的分化、间变及其与化生的相互关系示意图

八、恶性肿瘤以高、中、低分化表示分级是否合适

当代,恶性肿瘤按恶性程度的分级法渐趋于采用三级分级法,这种统一性和规范化很有必要,有利于各地资料的相互交流,也可使临床和病理工作者之间有共同语言,避免混淆。英语中大多用“良好分化”(well-differentiated)“中等分化”及“差劣分化”(poorly-differentiated)三级,分别反映低、中、高度恶性。国内却习惯于相应地称“高分化”、“中等分化”及“低分化”。这种称法虽简明,然而仔细推敲,显然欠妥。

我们认为分化“高、中、低”,只能反映分化阶段或成熟程度上的差别,并不能说明分化过程中偏离正道,发生质变的恶性本质,正象上述“未分化”不能代表“间变”者然。

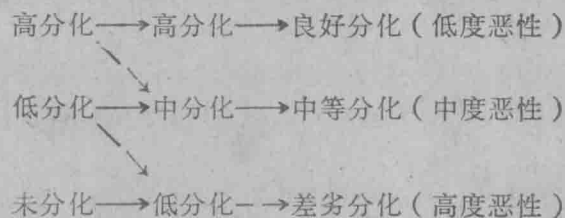
再说英语中“well-differentiated”及“poorly-differentiated”原义亦非高低之意。前者果然亦有人用“highly-differentiated”,然而迄未见过“lowly-differentiated”之词。

因此,我们建议以采用“良好分化”和“差分化”来代替“高分化”和“低分化”。当然,良好分化用在恶性肿瘤亦是相对的。严格说,只有正常成熟组织才称得上真正分化良好。即使良性肿瘤亦很难说分化完全良好。不然,良性肿瘤就与正常组织无所区别了。良性肿瘤势必有所程度的质变,虽则可能极其微细,可能只是在亚细胞或分子水平上的质变。

“差”字不仅反映在分化阶段上的差距,而且含有质的差别。远较“低”字为切题。

九、三级分级法中分化程度能否统一表达

文献中三级分级法虽已渐趋通用,然而对分化程度的表达,称法上还不统一。多数人采用“良(高)、中、差(低)”三档,然而也有人习用“高、低、未”三档来表示。我们建议一律采用“良、中、差”分化为宜,一则求得统一,再则“未分化”中的“未”字很不妥。凡有细胞分裂,必伴随而来“分化”。虽有分化程度和方向的差异,但不可能静止不变,停留在刚分裂后的状态。因此,严格说,完全“未分化”是不可设想的。一般所谓“未分化癌”乃指“分化极差的癌”,应并入“差分化”一档中。在“良分化”和“差分化”之间,应保留“中等”分化一档。



十、恶性肿瘤中异型性与幼稚性孰占优势

恶性肿瘤必有某种程度的间变,后者乃异型性、幼稚性、活跃性三者按不同比例的综合。在各种类型的肿瘤和不同的病例中,三者所占比重差别很大。

以异型性占优势的肿瘤,突出者可举:

1、多形性横纹肌肉瘤

- 2、多形性脂肪肉瘤
- 3、大多数骨肉瘤
- 4、多形性胶质母细胞瘤
- 5、恶性黑色素瘤
- 6、肺、胰、甲状腺、鼻咽等处的多形细胞（巨细胞）癌
- 7、部分肝细胞性肝癌

应当指出,多形性并非恶性肿瘤所特有。有些良性病变有时亦可表现相当程度的多形性,如不典型纤维黄色瘤、假肉瘤性筋膜炎、有些甲状旁腺腺瘤、有些嗜铬细胞瘤、增殖性肌炎以及子宫内膜A-S反应等。在我们日常病理工作中不能单凭多形性,就轻易诊断为恶性肿瘤。

以幼稚性占相对优势的肿瘤,突出的例子有:

- 1、胚胎性母细胞瘤,如神经母细胞瘤、肾母细胞瘤、肝母细胞瘤、髓母细胞瘤等。
- 2、恶性(“未成熟”)畸胎瘤
- 3、胚胎性癌
- 4、恶性卵黄囊瘤
- 5、恶性滋养叶母细胞瘤(“绒癌”及“恶性葡萄胎”)
- 6、胚胎性横纹肌肉瘤
- 7、粘液瘤
- 8、脊索瘤

同样值得注意,幼稚性亦未必为恶性肿瘤所特有,它亦可见于一些良性肿瘤(如软骨母细胞瘤、婴幼儿期的血管瘤)、肿瘤样病变或交界性病变(如梭形细胞色素痣)。

十一、恶性肿瘤“自愈”的机理如何

文献中累有报道,恶性肿瘤偶尔可未经积极治疗而“自动”痊愈。少数确凿无疑,多数却经不起严格的考验。其机理有种种可能性:主要有:

- 1、自动分化成熟,转变为良性而静止下来
- 2、免疫排斥反应
- 3、消化道带蒂的恶性肿瘤,可因蠕动的不断牵拉而自发地脱落排出,体内不再有残留。
- 4、范围较小,无浸润或非常表浅的恶性肿瘤,如子宫内膜腺癌有时可被诊刮全部刮尽,子宫颈微型癌可被活检取材所咬尽、以至在随后的手术切除标本中,不再能查见癌的证据。

5、恶性肿瘤细胞的逆转,在体外培养中有报道,但在人类临床期癌症,这种可能性尚有待于巨大的努力,来争取最终实现。

自动分化成熟的例子在神经母细胞瘤中最突出,可自动转化为节细胞性神经瘤。在转化过程中,要经历节细胞性神经母细胞瘤的阶段。视网膜母细胞瘤亦有逐渐成熟,自动静止的报道。这种情况下,机体免疫反应也许亦起一定的作用;然而“自动”成熟往往发生在越年幼者越多。可以推测,这些自动分化成熟的“恶性肿瘤”,很可能只有“未成熟性”,并无真正的“间变”。在光镜下,不易与不断生长的同类肿瘤相鉴别。也许