第一篇

细胞病理学总论

需要全本请访问 www.ertongbook.com

●马正中

第一章
概　　论

第一节　什么叫细胞病理学

细胞病理学是病理学的一个分支，也是病理学的一个重要组成部分。这门科学是通过细致地观察细胞的变化来诊断疾病的一门科学。追溯历史，在 100 多年前，即 1838 年，Müller 首先描述了从肿瘤中取下的细胞的光学显微镜下的形态变化。1847 年 Pouchet 介绍了用阴道涂片的方法，观察了月经周期的细胞学改变。1860 年 Beale 首次报告了咽喉癌患者的痰中发现癌细胞。1864 年 Sanders 从膀胱癌患者尿中发现癌细胞。1904 年 Dufour 在脑脊液中发现恶性细胞。1909 年 Marissi 用碱性溶液插管冲洗法，成功地从 37 例胃和食管癌病例中发现 32 例有癌细胞。1914 年 Simon 和 Caussade 报道了细胞学的检查结果，在 25 例肿瘤中 24 例细胞学诊断为阳性。然而，由于当时细胞学染色技术不佳，诊断的差错较大，因此并未受临床上重视和广泛采用。1928 年 Papanicolaou 用阴道涂片诊断宫颈癌，并创建了巴氏染色法，1954 年编著了《脱落细胞学图谱》，为细胞学奠定了基础，使其成为一门真正的学科。

1930 年 Martin 和 Ellis 首先应用粗针（16～18 号）吸取活检，并采用病理组织学和细胞学的方法诊断肿瘤性疾病。但是，由于粗针吸取创伤较大，并发症较多，不很适宜深部器官如肺的针吸，因此，没有得到广泛的采用。近几十年来，由于影像学的发展，肿块的定位更加准确；细针（外径在 0.9mm 以下称为细针）的应用，使针吸的并发症得到有效的控制。因而，细针吸取细胞学（Fine Neddle Aspiration Cytology，FNAC）在世界各国迅速发展。1974 年 J. Zajicek 出版了针吸细胞学的专著 Aspiration Biopsy Cytology 使细胞学从单纯脱落细胞学（Exfoliative Cytology）发展成应用范围更加广泛的一门学科。1961 年 L.G.Koss 编写的《诊断细胞学及其病理基础》一书的问世，使细胞学和病理学紧密地联系在一起，并逐步发展成为病理学的一个重要分支——细胞病理学（Cytopathology）.

我国在 50 年代初期，杨大望教授引进了细胞学技术，首先在我国开展细胞学诊断工作，并于 1958 年编著了《阴道细胞学》一书，推广了这门科学的临床应用。70 年代以后，我国细胞学迅速发展，《实用肿瘤细胞学》、《胃脱落细胞学》、《临床细胞学图

谱》、《尿液脱落细胞病理学》、《临床细胞学》等著作相继出版。在细胞学标本采集、使用工具和技术等方面均有许多创造和革新，在食管细胞学、鼻咽癌细胞学等方面在世界上处于领先地位，这些都极大地推动了我国病理细胞学的发展。

必须明确：细胞病理学与实验室化验检查不同，它是由临床和病理细胞学工作者紧密联系起来的一个诊断系统。细胞病理学工作者必须熟悉临床病史及各种检查资料、取材部位等才能作出确切的诊断。目前，细胞病理学在我国发展尚不充分，主要问题是对细胞学诊断训练有素、经验丰富的病理学家为数太少，广大病理学工作者对细胞学诊断尚缺乏足够的重视。而不少细胞学工作者缺乏扎实的病理组织基础和严格的病理学训练，细胞学和病理学分离，因而妨碍我国细胞病理学的迅速提高。

第二节　细胞病理学的应用范围及其局限性

细胞病理学诊断最突出的特点是简单易行、安全、对设备要求不高、费用低，而且对患者很少造成痛苦或根本无痛苦；诊断迅速、准确性高；能够反复检查。因此在许多国家和地区已将细胞学技术推向临床诊断的前沿。特别是大规模防癌普查和高危人群的随访观察，细胞病理学已成为诊断癌的主要方法之一。在我国，宫颈癌、食管癌和鼻咽癌等危害较大又较常见的肿瘤大范围的普查主要依赖于细胞学，并取得了突出的成果。使中、晚期癌发生率大幅度下降，早期癌和原位癌相对增多，明显地改善了这些肿瘤患者的预后。

近几十年来，细针吸取细胞学（FNAC）的迅速发展，使细胞病理学的应用范围日益扩大。①细胞学诊断方法，不再局限于分泌物及排泄物的检查，而扩大到几乎全身所有的组织和器官；②细胞学方法不再仅是针对上皮来源恶性肿瘤——癌的诊断方法，而扩大到对全身所有肿瘤，包括内脏器官的肿瘤和转移性肿瘤，均可由细胞学作出明确的诊断；③细胞病理学已不再是单纯的肿瘤细胞学，目前已扩大到许多非肿瘤疾病的诊断，特别是一些具有特殊细胞改变的特异性炎症，如病毒感染的细胞学、霉菌和结核病的细胞学诊断等等；④细胞学检查已不再是一种单纯的诊断方法，目前已扩大到为观察癌前病变的演变、癌变过程的研究以及用药物阻断或干预试验的随访观察的主要指标。某些肿瘤治疗过程中的疗效观察，亦可用细胞学技术进行观察，指导临床如何确定合理的治疗方案。

印片细胞学的发展，可部分代替冰冻切片技术，这对缺乏冰冻切片设备的基层医疗单位，提供了术中快速诊断的一个途径。

同任何其他诊断方法一样，细胞病理学并非尽善尽美，有其一定的局限性。因为细胞病理学主要是观察细胞形态变化而诊断疾病，看不到组织结构，亦不能观察肿瘤与周围组织的关系。因此，细胞学诊断有一定的误诊率。如细针吸取细胞学，即使已经进入靶器官，并吸取肿块内的细胞，仍可有 10% 的假阴性。痰细胞学的阳性率大多在 80% 左右，也就是说有 20% 或更多一些病例出现假阴性。其次，少数病例还可能出现假阳性，即非恶性肿瘤病例误诊为恶性肿瘤。这主要因为肿瘤细胞和增生细胞之间存在着过

渡状态，并不存在根本的差别。分子生物学技术的应用，可以减少一些假阳性，但并没有根本解决问题，还需要进一步研究。

细胞病理学诊断恶性肿瘤准确率高，即区别良、恶性肿瘤比较可靠，而对恶性肿瘤的分型诊断准确性较低，尤其是对一些低分化的肿瘤，分型诊断易发生错误。这主要是因为低分化肿瘤胞浆的特异性功能分化不明显所致。在这方面需要紧密结合病理组织学，采用新的技术和方法，进行更深入的探索和研究。

对非肿瘤性疾病的细胞学诊断，在我国还刚起步，开展很不普遍，研究工作亦很不深入，许多问题的认识还有待深化，需要努力工作，争取在较短的时间内赶上国际水平。

第三节　细胞病理学的质量控制

正确的诊断是决定合理治疗的前提。由于许多深部肿瘤的诊断依赖于细胞学诊断，因此提高细胞病理学诊断的准确性就成为细胞病理学家的根本任务。这包括：提高诊断的敏感性（sensitivity）和特异性（specificity）、降低假阴性、减少可疑率、杜绝假阳性等，这些是细胞学诊断质量控制的一个极为重要的问题，亦是影响细胞学发展的关键。要想高质量地完成细胞学诊断，必须对细胞学检查的每个环节建立起严格的质量控制制度。

1. 标本采集：标本采集是细胞学质量控制的先决条件。如果没有严格的质量控制，采集不到合格的标本，其他一切措施均将付之东流。在我国，对细胞标本的采集重视不够。像宫颈刮片应该采取宫颈口柱状上皮和移行上皮交界处的移行带，因为绝大多数宫颈癌起源于这个部位。在涂片中除鳞状上皮细胞外，必须见到柱状上皮或化生的鳞状上皮细胞。而实际工作中许多标本不符合这一要求。又如痰涂片，必须有一定数量的肯定的肺泡吞噬细胞，才是真正的深部痰。胸腹水涂片应该有明确的间皮细胞。总之，只有合格的涂片作出的诊断才是可靠的。不合格的涂片不能作诊断，应该重复检查。

2. 制片技术：这包括涂片、固定、脱水、透明和染色等各个环节。一张质量上乘的涂片是细胞学诊断是否准确的基础。不少“困难”涂片，实际上是涂片制作质量不好所造成的。所谓质量上乘的涂片应该具备以下几点：①涂片厚薄适当，分布均匀。过厚的涂片细胞互相重叠，影响观察；过薄的涂片，细胞数量少，难以作出肯定的诊断。②涂片中的细胞结构必须清晰。核浆色泽分明。核内结构清楚，包括核膜、染色质、核仁等结构均清晰可见。因为，恶性肿瘤细胞的诊断主要依靠细胞核的变化，如果核结构模糊不清，是很难作出准确判断的。③涂片应该没有或很少有人为的变化。所谓人为变化是指在制片过程中处理不当而出现的一些不应有的变化。如苏木素染色过深或分化不够，可造成的核深染；染色过浅，使核的结构不清。涂片中的污染，特别是肿瘤细胞的污染，均可造成诊断上的困难。特别需要强调的是 HE 染色或巴氏染色，必须湿片固定，使细胞更真实地保持离体前原有的形态。在固定前涂片干燥，即使只是短短的半分钟，也可以出现明显的人为变化。干燥 2～5min 就可出现严重的人为变化：包括核增

需要全本请访问 www.ertongbook.com

大，毛玻璃样改变，核内结构模糊不清或出现核内空泡，核外形不规则，甚至于核大小不一等。从而造成诊断上的极大困难。这在液体标本的涂片和细针吸取涂片中是经常发生的。④红细胞过多的涂片，需要用各种办法溶解红细胞，使细胞更为突出、清晰。

3. 阅片和诊断：细胞病理学诊断只能根据对涂片进行全面地、客观地观察所见，经过科学的思考、分析综合而得出合适的结论。因此，细致地阅片是诊断的先决条件。细胞病理学工作者一定要本着对患者极端负责的精神，认真、细致地观察每一张涂片，绝不能疏漏。因为细胞学，尤其是脱落细胞学，是需要在大量正常的细胞中寻找数量相对较少的异常细胞或癌细胞。而且有时癌细胞往往只局限于涂片的某一区域。因此，观察涂片必须细致、耐心，严格按照操作规程、全面细致地观察，不放过一个可疑的细胞，不遗漏任何一个角落。一旦发现异常细胞，应用点标记细胞，以利于复查、教学和研究。

对发现的不正常细胞，必须反复地观察，并和同种细胞进行对比，确定其特点。这就要求病理细胞学工作者必须对各器官、各系统的各种正常细胞，良性病变细胞，治疗后细胞的形态特点有全面深刻的了解，才能作出准确无误的判断。实际工作中许多可疑诊断，往往是对非恶性肿瘤细胞的变化规律缺乏深刻了解的结果。

细胞学诊断必须是建立在完全可靠、准确无误的基础上。对部分困难病例不应勉强作出诊断。而应重复检查，进行动态观察，通过反复观察、比较，或作特殊染法或特殊检查，如免疫组化、电镜、 PCR 等方法，最后确定诊断。有下列情况应重复检查：①涂片中只有少数异常细胞，难以作出结论性判断的病例；②细胞诊断与临床诊断明显不符合的病例；③标本中细胞坏死或变性严重，难于肯定诊断或分型的病例；④涂片取材不当或制片技术不佳。

4. 复查：据上海医科大学肿瘤医院对 87 例初诊细胞学阴性的痰涂片，经复查有 26 例（30％）又找到了癌细胞。这说明复查是防止漏诊的一个重要环节。复查一般是请上级大夫检查，如在无上级大夫的条件下，多请几个人观察涂片，亦是质控的一个重要措施。必要时应请专家会诊。

5. 复习与总结：质量控制较有效的方法就是定期对过去的细胞学涂片进行复习，应同病理组织相对照，确定细胞来自肿瘤的部位、层次。一旦发现细胞学和组织学出现不一致，就应深入分析其发生的原因。复习亦是继续教育、提高细胞学诊断水平的最有效的途径之一。

6. 随访：凡是有条件的单位，对细胞学诊断阳性或出现异常细胞病例，均应进行定期的随访观察。如此，既做到对患者认真负责，达到早期诊断、及时治疗的目的，同时亦是在实践中提高自己判断能力、取得经验的有效方法。细胞学的发展，在很大程度上取决于复习和随访工作做得是否经常，是否认真。

第四节　细胞病理学诊断工作中的几个环节

1. 加强细胞病理学与临床的联系：细胞病理学不同于一般的化验检查，每一例正

确的细胞学诊断，都是在临床和细胞病理学工作者紧密合作下完成的。因此，首先要求临床医师应逐项填写申请单，以作为细胞学诊断时的参考。例如宫颈和阴道涂片，必须了解患者的年龄、月经周期、激素的使用等资料，否则很难作出正确的细胞学诊断。又如某些小细胞肿瘤，必须了解患者的年龄、取材部位及有关的临床资料，才能明确是小细胞癌还是胚胎性横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、尤文瘤及非霍奇金淋巴瘤。一个具有印戒形细胞的肿瘤，可以来自胃肠道，亦可来自皮肤或乳腺，甚至于来自间叶组织或造血组织的肿瘤。缺乏相应的临床资料，很难作出诊断。总之，紧密联系临床，适当了解临床资料，是细胞病理学工作者作出正确诊断之前必不可少的条件。有的细胞病理学工作者对没有病史的细胞涂片一概不作诊断，原因即在于此。当然，细胞学诊断主要是根据全面地、客观地观察涂片，经过科学的思考、分析、综合，而得出的结论。临床资料仅供参考，绝不能根据临床提示，先入为主，从涂片中寻找“诊断依据”。这样本末倒置，必定会发生诊断错误，造成不可弥补的后果。如果细胞学诊断同临床诊断差距过大，更应密切同临床联系，共同探讨分歧的缘由，得出合适的结论。这点和病理组织学诊断完全相同。

2. 必须密切与病理学相结合：细胞病理学与病理学的结合是提高细胞病理学的基础。因此，从事细胞病理学的医师必须首先经过严格的病理学训练，具有扎实的病理学基础理论和基本知识，然后再进行细胞学的训练和实践。一个优秀的细胞病理学工作者，必定同时是一个优秀的病理学工作者。我国细胞学的先驱杨大望教授曾经讲过：“病理学是树干和树根，细胞学是枝叶，只有干粗根深，才能枝叶茂盛。”这句话非常深刻、形象地叙述了病理学和细胞病理学的关系。遗憾的是，在我国对细胞学诊断训练有素、经验丰富的病理学工作者为数太少，极大地限制了我国细胞病理学的快速发展。

为了细胞学和病理学结合得更紧密，细胞学最好由病理医师负责。凡是细胞学检查后有病理组织的病例，细胞病理学医师必须亲自细致地观察组织切片，分析和总结细胞学诊断正确、不完全正确甚至于错误的原因，从中得出应有的经验和教训。

3. 重视新技术的应用：一张常规染色涂片是细胞病理学工作者作出细胞学诊断的基础。对一个细胞学医师来说必须认真观察掌握常规染色涂片，识别各种不同细胞的变化规律，深刻理解和掌握细胞的增生、不典型增生、癌变和癌细胞的标准。正确区别细胞的人为变化和病变。如果发现异常细胞，必须注意异常细胞的数量、类型、大小、核浆比例、核的形态、核仁和染色质的特性。同时亦要注意细胞的分布规律、细胞群的结构、群内细胞与细胞的关系等方面，然后作出诊断。需要强调的是，肿瘤的细胞学诊断虽然主要是依靠常规染色，但绝不可忽视其他手段，如免疫组化、电镜、原位杂交以及其他生物学技术。因为许多肿瘤细胞分化差，细胞的特性不明显，常规染色往往很难判断。尤其是癌细胞的分型诊断，常规染色较为困难。如各种淋巴瘤的分型，主要是依靠免疫组化，某些小细胞肿瘤和梭形细胞肿瘤，亦需要免疫组化才能明确诊断；胸膜间皮瘤和转移性腺癌鉴别，有时需要电镜观察才能肯定。因此，广泛应用各种分子生物学技术，才能使细胞病理学诊断水平不断提高。在这方面，我国远远落后于先进国家，需要更加努力，迎头赶上。

4. 开展细胞病理学工作者的培训和交流：知识就是力量，科学技术是第一生产力。

对掌握知识和科学技术的人，进行继续教育和培训是科学技术发展的基石。在我国，对细胞病理学工作者的培训基地还很缺乏，对继续教育的必要性认识尚不充分。因此，不少细胞病理学工作者虽然有较多的实践经验，但对新的技术和理论缺乏足够的知识，阻碍了细胞病理学的迅速发展。因此，广泛地开展细胞病理学工作者的培训，交流经验，是提高细胞病理学诊断的一个非常重要的环节。

●郭振泉

第二章
人体细胞的基本结构

细胞是生物形态结构和生命活动的基本单位，是生物界中可以独立生存的最小生命体。原始的单细胞没有完整的核，称为原核细胞（prokaryote）。在进化上，仍然保持原核细胞特征的生物，称原核细胞生物，例如细菌和某些藻类等。原核细胞发展到出现核结构即称为真核细胞（eukaryote）。具有真核细胞特征的生物，称真核细胞生物，例如哺乳动物等。真核细胞除具有核之外，细胞质内尚有一些相对恒定的、具有一定生理功能的超微结构——细胞器（organella）。

人体细胞基本由细胞膜、细胞质和细胞核 3 部分组成（照片 2－1）。细胞膜除保护、选择性通透作用外，尚具有各种特异受体。细胞质内含有各种细胞器（图 2－1），例如线粒体、内质网、高尔基复合体和溶酶体等。它们分别执行着呼吸、合成、分泌和消化等功能。细胞核控制着细胞的生命活动。核内主要成分为脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA），它与一些蛋白质结合，以核蛋白（DNP）的形式存在。无限多样化的生物界中，从最简单的单细胞生物到高度进化的人体细胞，无论在结构和功能上都具有极其微妙的相似性。

本章将对正常细胞基本结构作较详细的描述。

第一节　观察细胞常用的显微镜技术

一、光学显微镜

常规的光学显微镜（light microscopy）主要用于观察经固定和染色后的细胞。然而相差显微镜（phase contrast microscopy）则是观察活细胞的最佳手段（照片 2－2）。

二、透射电子显微镜

透射电子显微镜（transmision electron microscopy, TEM）技术是利用某种具有光特性的电子束投射在样品上而被散射，经物镜将样品形成第一次像；然后，再经中间镜和投影镜进行第二次放大成像于荧光屏上（图 2－2）。样品需经特殊包埋、超薄切片（20～50nm）和染色。TEM 技术是惟一使得观察细胞的细微结构成为可能的技术，但由于其观察的样品体积极小，所以使其应用价值受到一定局限。

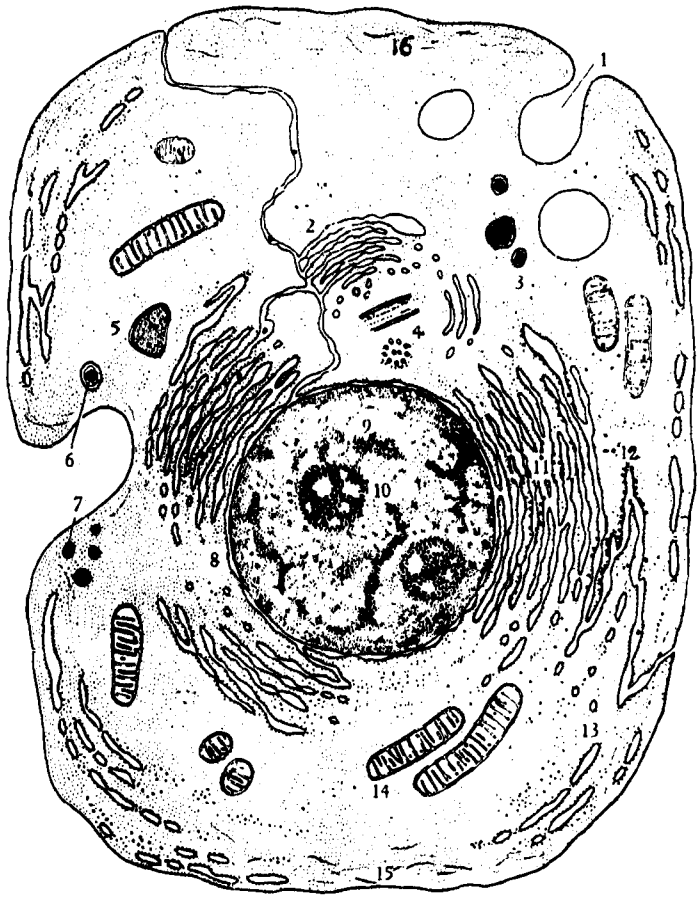


图 2－1　电子显微镜下的细胞模式

1.胞饮泡　2.高尔基复合体　3.分泌小泡　4.中心粒　5.溶酶体　6.微体　7.脂肪滴　8.核被膜　9.染色质　10.核仁　11.内质网　12.核糖体　13.细胞质基质　14.线粒体　15.细胞膜(质膜)　16.微管微丝

三、扫描电子显微镜

扫描电子显微镜 scanning electron microscopy，SEM）的原理与光学显微镜和TEM不同。在光镜和TEM下，全部图像一次显示，是“静态”的；而SEM则是在真空的镜体中将聚集得很细的电子束射入样品表面，然后将发生的二次电子电流的图像信号作为时相信号，把一点一点的画面“动态”地形成二维的图像（图 2－2）。

样品经固定、脱水、干燥和喷镀（常用金或白金等）形成样品表面的金属薄膜（3～30nm）后，放置SEM中，当电子束射在细胞表面的金属膜上，同时产生的反射电子即形成记录在摄影胶片或荧光扫描屏上的图像（照片 2－3）。

四、其他技术

此外还有几种特殊的技术应用于细胞的研究，例如干扰显微镜、荧光显微镜和紫外光显微镜等。

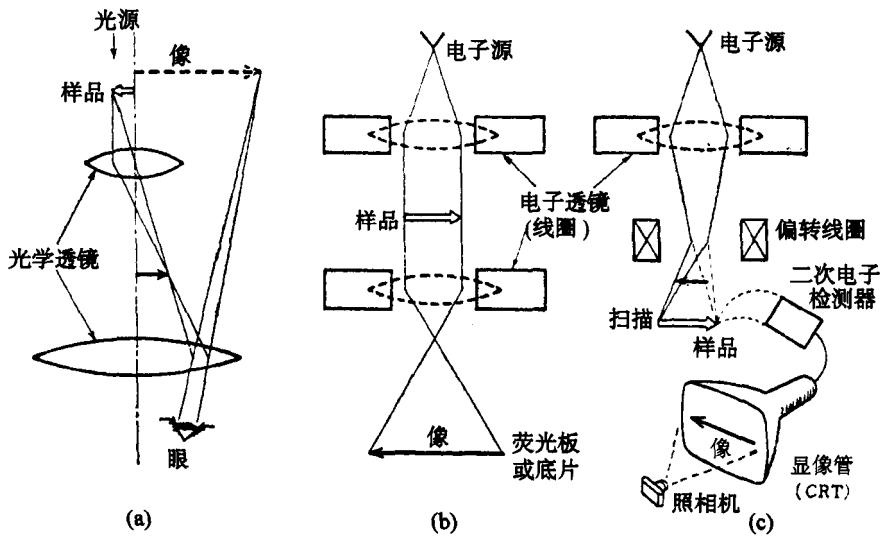


图 2－2　各种显微镜的原理比较

(a) 光学显微镜（LM）　(b) 透射电子显微镜（TEM）

(c) 扫描电子显微镜（SEM）(仿自田中敬一等，1984)

隧道扫描显微镜（scanning－tunneling microscopy），是研究细胞大分子如 DNA 的一种新的重要工具。

第二节　细胞的基本结构

本章着重介绍细胞经固定和染色后在普通光学显微镜和透射电子显微镜下观察到的形态结构及其主要功能。

细胞主要由细胞膜、细胞质和细胞核 3 部分组成。

一、细胞膜及其特化物

细胞膜（cell membrane）是一半透膜，可以吸收细胞生活所需的营养物质，排出细胞的代谢产物，并可以抵抗各种机械、化学和生物因素的损害。

(一)细胞膜的结构

细胞膜（或称质膜）是围绕细胞质周围的一层薄膜，借此把细胞内的原生质和外界环境分隔开。由于动物细胞膜很薄，所以在普通光镜下并不明显，仅在细胞外周呈现出由细胞质浓集的界限。

在 TEM 下观察细胞膜显示一厚度约为 7.5nm 的 3 层结构。其中包括两层 2nm 左右宽的暗带和中间一层约 3.5nm 宽的亮带。根据 Danielli 及 Davson 提出的“三板层”学说，认为膜由蛋白质和脂类组成。亮带即为两层相对排列的磷脂分子构形的膜中间板层，而暗带即覆盖在双层脂类分子的内外侧表面的蛋白质分子构形的内外板层。这种细胞膜结构模型一般简称为“单位膜”（照片 2－5）。

1972 年 Singer 和 Nicolson 根据各种新技术对细胞膜各种组分作了深入的研究，提

需要全本请访问 www.ertongbook.com

出了膜的流体镶嵌模型（fluid mosale model），认为构成细胞主要骨架的脂类双分子层为可活动的液态物质，它的可动性与脂类分子尾部脂肪酸的饱和程度及周围温度有关。脂肪酸链的不饱和度愈大或周围温度愈高则其可动性愈大。脂类双分子层的运动主要是与膜表面相平行的横向移动。另外，构成细胞膜的蛋白质分子不是平行排列在脂类双层分子的内外两侧的表面，而是以球状结构附着于脂类双层分子表面，或嵌入甚至贯穿双分子层（图 2－3）。这些蛋白质分子是多种多样的，起着多种重要的作用。有的以酶的形式存在，或参与各种代谢活动，或发挥泵的作用。有的蛋白质构成受体，行使信息传递等功能。

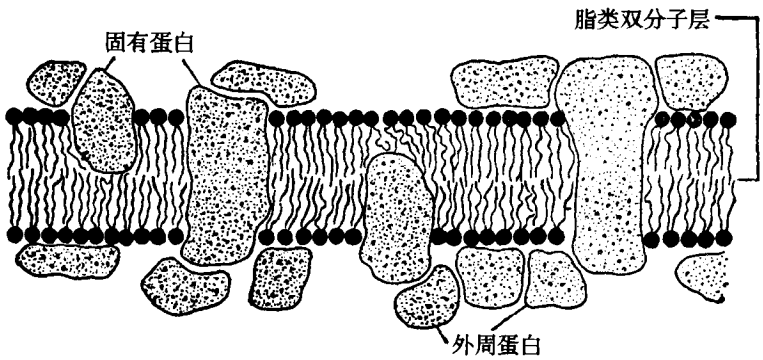


图 2－3　细胞膜结构的流体镶嵌模型

人体细胞中除成熟的红细胞外，绝大多数的细胞在生活周期中均在不断合成膜的成分，以便供自身的生长发育所需。粗糙型内质网是膜蛋白质合成的主要部位，而磷脂类则主要由肝细胞的内质网（粗糙型及平滑型内质网）合成后经血液外送。崩解的膜成分主要在溶酶体内分解代谢。

在 TEM 下观察，许多细胞膜并不是光滑平坦的。它们表面常有许多细长的突起，尤其是一些分泌和呼吸代谢功能活跃的细胞，例如小肠黏膜上皮细胞，在靠近肠腔的表面有无数绒毛状突起，称为微绒毛（照片 2－4）。其中柱为细胞质突出的部分，外表面围以细胞膜，使细胞的有效吸收面积由此扩大 20～30 倍。

细胞表面除了有固定的突起外，有些细胞还能伸出暂时性的突起——伪足，借此将外界的一些颗粒物包进细胞内，这种现象称之为细胞的吞噬作用，例如人体内的白细胞用这种方法捕捉侵入体内的细菌等。

（二）细胞膜的附属结构

某些特殊部位的细胞表面分布着一些大小和数目不等、会作运动的附属结构，有的数量少，伸展程度较长，称为鞭毛（flagella），例如精子的尾部系一根鞭毛，有助于游动。有的伸展较短而且数量多，称为纤毛（cilla），例如气管上皮细胞上的纤毛，它们帮助排出沾污在细胞表面的分泌物（如痰）。在光镜下它们均易被识别。纤毛和鞭毛的基本结构相类似，它们虽也是细胞质向表面突出而形成的细长突起，但与微绒毛迥然不同。例如在气管上皮中每个纤毛细胞表面有 200～300 根纤毛。纤毛外围以一层细胞膜（称纤毛膜），其中柱是由基质和埋藏于其中的一些平行的轴丝所构成（照片 2－7）。这些轴丝从纤毛底部直达顶部，不分支，是一些直径约 22～24nm 的微管，其横断面在高

分辨率电镜下观察，可见到周围排列着9组成对的微管（照片 2－6），每对微管在切面上呈“8”字形。纤毛中央有二根分开的微管（图 2－4）。鞭毛和纤毛除有摆动外还有收缩和传导的功能。

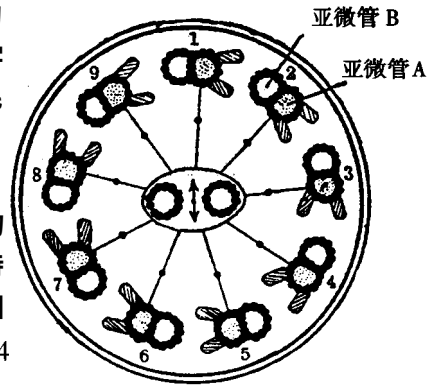


图 2－4　纤毛横断面

（三）细胞连接

细胞与细胞之间的连接关系，是多细胞生物所特有的。细胞连接不仅起着机械性连接、支持和封固作用，还进行细胞通信。本节着重介绍细胞间在一些部位特化形成的连接装置。主要有 4 种（图 2－5），分述如下。

1. 桥粒（desmosomes）：以往因受光镜分辨率所限，被误认为细胞间桥。在电镜下，桥粒多数为成对的钮扣样结构。亦可为单侧的，即半桥粒（half-desmosomes）。桥粒两对侧的结构间有宽约 25nm 的细胞间隙，其中充满电子致密物质。桥粒的两旁侧面的细胞质呈板样结构，附近细胞质内有成束的细丝向此处汇拢（照片 2－9）。桥粒广泛分布于各型上皮细胞之间。多见于皮肤、口腔和食管等处的复层鳞状上皮细胞之间，为坚韧的细胞间连接装置。

2. 紧密连接（tight junction）：此类连接为相邻两细胞的单位膜外板层融合在一起所构成，经电镜冰冻蚀刻法证明，此处相邻细胞膜的外板层并不完全融合，而只在某些点上紧密结合，侧面观形成一些连接点（照片 2－8）。紧密连接见于黏膜上皮细胞间，室管膜细胞之间及毛细胆管周围等处。一般认为它是阻挡大分子物质经由上皮细胞间隙穿过上皮层的一道屏障。

3. 裂隙连接（gap junction）：此处为一种平板状连接，经冰冻蚀刻及电子致密物质（如过氧化物酶等）示踪等方法证实，在这一膜的特化区，相邻细胞间的膜紧靠在一起，两层细胞膜内均嵌合着一些蛋白质颗粒，呈六角形亚单位的结构。它们跨越膜的全层，顶端露于膜之外表，其中央有一小管。相邻的两层质膜中的亚单位顶端相对应，并直接接触，中央小管也由此相通（图 2－5，照片 2－10），细胞内 Ca^{++} 浓度控制着通道的开、闭。裂隙连接在细胞间通信活动中起重要作用。

4. 中间连接（intermediate junction）：此处相邻的细胞膜并不融合，而约有 20nm 的间隙，充满电子致密度的无定形基质。在中间连接的两侧细胞质中，布满致密的细丝网络，构成某些上皮的终网（图 2－5）。中间连接广泛存在于上皮细胞间。

连接装置往往联合存在，由一种或一种以上的连接装置构成连接复合体，而且多位于上皮表面近管腔部分，例如小肠单层柱状上细胞表面的连接复合体，即构成光镜下的闭锁堤。

二、细胞质

细胞中位于细胞膜内，核以外的原生质部分称为细胞质（cytoplasm）或细胞浆。细胞质占细胞体积的大部分，它包括细胞基质（cytoplasmic matrix）、细胞器（organeles）和内涵物（inclusion）等。内涵物为一些有形成分，有的是细胞的代谢产物，有的是储

存的营养物质。细胞器有许多种，其中具有界膜的细胞器，如内质网、高尔基复合体、溶酶体、微体等，与细胞核膜一起，统称为内膜系统(internal membrane system)。不具界膜的细胞器有核糖体、中心粒、微管、微丝和中间纤维等。它们各具有特殊功能和一定的形态结构。同时各种细胞器之间以及它们与基质之间彼此相互依存，紧密协调地进行细胞代谢。

在光镜下观察，细胞基质是一种透明均质性的物质，其中可见一些形状各异、大小不一的物体。紧靠细胞膜内面的基质黏度较高，称外质；靠里面的基质较低称内质。基质主要成分为蛋白质。此外尚有脂类、碳水化合物、无机盐等。

本节将重点介绍细胞质内各种主要细胞器和几种主要内含物的形态结构及主要功能。

(一)核糖体

核糖体(ribosomes)又称核蛋白体，在电镜下，核糖体为一直径 15～30nm 的致密小颗粒，存在细胞质中，它是合成蛋白质的小工厂。由核糖体的蛋白质和核糖体的 RNA (ribosomal ribonucleic acid，rRNA) 组成。当细胞质中有大量核糖体存在时细胞质呈碱性，在 HE 染色的标本中呈现蓝色反应。

应用生物化学技术结合电镜负染方法的研究，证明核糖体是由大小两个亚单位所构成。核糖体在细胞内并不以单个独立执行功能，而是由多个核糖体串联在一起，高效率地进行肽链的合成，这种具有特殊功能的结构，称为多聚核糖体（照片 2－12)。

(二)内质网

尽管内质网（endoplasmic reticulum）作为客观事物早已存在，但人们对它的认识，是在电子显微镜技术发展后才建立的。内质网是由单位膜所形成的一些形状、大小不同的小管、小囊或小池（cisternae）所构成，膜厚 5～6nm。

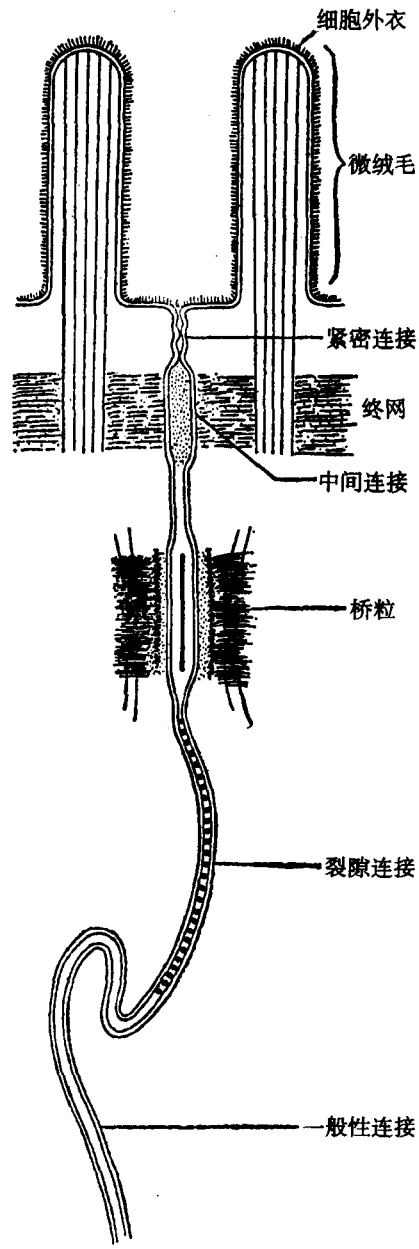


图 2－5 微绒毛及细胞连接的几种形式（仿自第二军医大学电镜室等，1981）

内质网按其囊膜表面是否附有核糖体分为两类：

1. 粗糙型内质网（rough endoplasmic reticulum，RER)：内质网表面附有大量核糖体者，称粗糙型内质网（照片 2－14)。光镜下粗糙型内质网发达的细胞，例如合成抗

体的浆细胞和分泌多种酶的胰外分泌细胞的细胞质中可呈现嗜碱性区域。有的细胞学家称它为动质（ergastoplasm）。

粗糙型内质网发达的程度，与细胞的分化和功能状况密切相关。凡分化较完善、分泌专门蛋白质的细胞，如上述的浆细胞和胰外分泌细胞等，粗糙型内质网很发达。而未成熟、未分化的细胞，如干细胞和各种母细胞等，其粗糙型内质网就不发达。

粗糙型内质网主要合成输出蛋白（或称分泌蛋白），包括多种肽类激素、酶和抗体等。还能合成少量细胞自身所需的结构蛋白等。

粗糙型内质网对合成物质起到运输和分隔的作用。

2. 平滑型内质网（smooth endoplasma reticulum）：内质网表面不附有核糖体者，称为平滑型内质网（照片 2－13）。如果细胞质内粗糙型内质网和核糖体很少，则细胞质为嗜酸性，HE 染色呈红色。若平滑型内质网为中等量，细胞质嗜酸性不太显著，若含量大，则嗜酸性强。如果平滑型内质网不是弥散分布，而是集中在局部区域，细胞质内即可出现“嗜酸小体”（eosinophilic bodies）。

平滑型内质网一般为分支小管或小泡的网状结构，与粗糙型内质网不同，它们很少扩大成池。广泛存在于合成类固醇的细胞中，如肾上腺皮质和其他分泌激素的细胞等。平滑型内质网具有多方面的功能，它与糖原代谢、甾类激素合成、肌肉收缩、胆汁生成、解毒作用、脂类运输以及水和电解质代谢等有关。

（三）高尔基复合体

高尔基复合体（Golgi complex）又称高尔基体和高尔基器。早在 19 世纪末，意大利人高尔基（Golgi）在光镜下观察银盐浸染的神经细胞时，发现这一呈网状结构的细胞器，称内网器（internal reticular apparatus）。以后几乎在脊椎动物的各种细胞中都见到这种网状结构，遂命名为高尔基器（Golgi apparatus）。

在光镜下，高尔基复合体只有用含银或锇的染液才能看到，而 HE 染色不能使其着色，只见到核周围有一浅染区。因此，在电镜问世之前，对高尔基复合体的真实性及其功能始终存在争论。

电镜技术证实高尔基复合体是一种固有的细胞器。它在细胞分泌等过程中发挥重要作用。高尔基复合体主要由 3～8 个排列整齐的扁囊（succule）组成，每个扁囊由双层平行光滑的膜所构成。扁囊平行排列，略弯曲呈弓形，其凸面为形成面（或称未成熟面），凹面为分泌面（又称成熟面）。在分泌面常常有数量不等、体积较大的液泡，它们是由扁囊的端部扩大断离而成的。而在形成面常可观察到许多直径 40～80nm 的小泡，散布于扁囊周围（照片 2－15）。一般认为小泡由高尔基复合体附近的粗糙型内质网芽生而来，载有粗糙型内质网所合成的蛋白质成分，运输到高尔基复合体的扁囊中，并借此使高尔基复合体的扁囊膜结构不断得到补充。

高尔基复合体的主要功能是离析与浓缩细胞质内的物质。细胞合成与吸收的物质经高尔基复合体分离与浓集后，向细胞的一定方向“运输”，如分泌等。另有人认为，高尔基复合体不仅具有将“加工”的物质包装在膜内再向外运输的功能，而且有合成与分解的化学功能，如合成多糖的功能。

（四）线粒体

线粒体（mitochondia）是细胞质中一种重要的细胞器，存在绝大多数的细胞内。用暗视野和相差显微镜在活细胞中都可以观察到它们，一般 HE 染色的标本在光镜下看不到线粒体，只有经铁苏木精染色后才能观察到。用活体染料（如占纳绿 Janus green B）染培养细胞时，可见到线粒体在细胞内不断地运动和变形。

线粒体虽然在各种类型的细胞内数量与形态都不尽相同，但其结构、化学成分和主要功能是基本相同或相似的。

根据电镜观察、生物化学和分子生物学等各方面的研究，使人们对线粒体结构已有较多的了解。

线粒体的形状呈多样化，如圆形、椭圆形、圆柱形、哑铃形甚至呈线形，但绝大多数类型细胞的线粒体呈椭圆形或圆柱形，在特殊情况下，在某些细胞内可见到畸形线粒体，如分枝状和多孔状的线粒体等。

线粒体长径一般为 0.5～3μm，短径为 0.1～0.5μm，个别情况下可见到特大的巨形线粒体。一般说来线粒体的形态结构、大小和数量与细胞的生理功能有关。

电镜下，线粒体由内、外双层膜围成的囊状结构（图 2－6）。它的内膜和外膜各厚约 6nm，内外膜之间有一间隙，宽 6～8nm。内膜将线粒体分隔为内外两室，外室介于内、外膜之间，内室则围于内膜之中，内充满基质（matrix），一般内室的电子致密度较外室高（照片 2－11、2－17）。基质为无定形均质性介质，其内除含蛋白质（包括各种酶类）及某类脂成分外，尚含有DNA、RNA 及核糖体等。

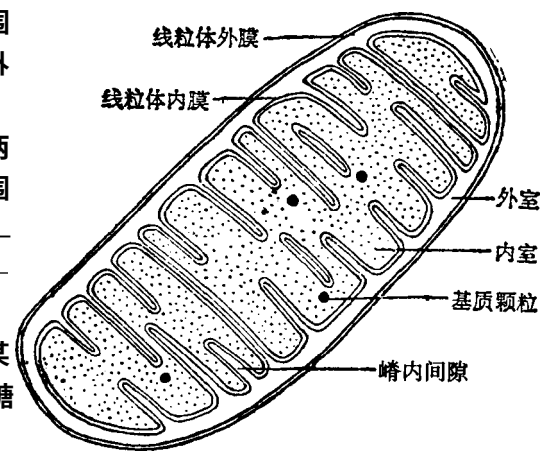


图 2－6　线粒体的切面

线粒体内膜向内伸展，折叠形成许多嵴（cristae），使线粒体内膜的表面积大大地扩增，对保证其进行高效的生化反应具有重要作用。嵴的多少与细胞氧化代谢率成正比。

用特殊的染色技术，在电镜下观察到线粒体的内膜及其嵴的内表面上，都有排列规则的小颗粒，其直径 8～10nm，每一个颗粒借助一长约 5nm、直径 1～3nm 的圆柱状柄，附着在膜上。Green 把这种颗粒称为“基本颗粒”，根据生物化学研究，证明它们含有三磷酸腺苷酶（ATP 酶）。

线粒体的功能不仅是细胞的能量代谢中心，而且也参与细胞内蛋白质的合成。

（五）溶酶体

溶酶体（lysosomes）是 1955 年才被 de Duve 等首次由电镜技术证实的一种细胞器。它们是一种由厚约 6nm 的单层界膜围成的小颗粒（照片 2－18），大小很不一致，常见者直径为 20.5nm～0.8μm。溶酶体内含有多种水解酶类，可视为细胞内的消化系统，

消化分解各种内生性和外源性物质，也可排到细胞外发挥作用。

溶酶体的主要功能是消化细胞所吞噬进去的或自身退变的物质。

各功能阶段的溶酶体各有其不同的形态结构（图 2－7）。初级溶酶体的结构简单，内容物基本为均一的酶溶液。次级溶酶体是初级溶酶体与吞噬小体或自食泡的复合体，其形态复杂而不规则，大小也不一样，内部有各种颗粒和泡状结构。初级溶酶体与吞噬小体结合称为异生性溶酶体，初级溶酶体与自食泡结合称为自生性溶酶体，是具有酶功能阶段的溶酶体。残余小体与次级溶酶体很难找到明显界限。在残余小体中经常出现板层样结构和电子致密度很高的颗粒，它们是未被完全消化物的残余。这些残余小体可被排出细胞外，有些细胞则长期将残余小体积贮在细胞质内，与细胞的老化和病变有关。

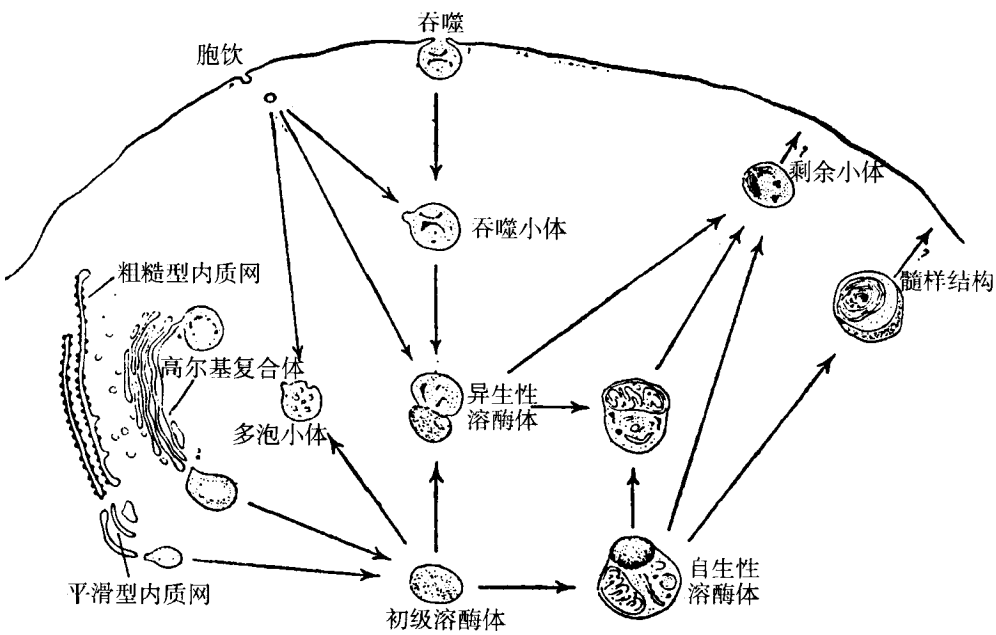


图 2－7　溶酶体的形成和转化

（仿自第一军医大学电镜室等，1981）

溶酶体的酶是由粗糙型内质网合成，然后转到平滑型内质网的小泡中，再转移到高尔基复合体的形成面，经过高尔基复合体的“加工”和“包装”，由分泌面形成与释放出初级溶酶体。溶酶体的膜可能由高尔基复合体的膜转化而成，所含的酶在内质网上合成。

（六）微体

Rhodin（1954）用电镜观察小鼠肾近曲小管上皮时，首先发现了微体（microbodies），以后在肝细胞中也见到此类似的小体。

微体呈球形或卵圆形，其直径为 0.1～1μm。在微体的基质内含有颗粒状物质。有的微体含有一核心，称核样体（nucleoid），核样体可为致密无定形物，也可为结晶（照片 2－16）。

微体内含过氧化氢酶和多种氧化酶。在各类细胞中酶的分布各不相同，过氧化氢酶

需要全本请访问 www.ertongbook.com