



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十三五”全国高等医学院校本科规划教材

供基础、临床、护理、预防、口腔、中医、药学、医学技术类专业用

病理学

Pathology

(第3版)

主 编 孙保存

副主编 方伟岗 陶仪声 龙汉安 张晓杰 李连宏

编 委 (以姓名汉语拼音排序)

成元华 (贵州医科大学)	陶仪声 (蚌埠医学院)
方伟岗 (北京大学医学部)	王国平 (华中科技大学同济医学院)
冯振卿 (南京医科大学)	王化修 (邵阳学院医学院)
李惠翔 (郑州大学医学院)	王金胜 (长治医学院)
李连宏 (大连医科大学)	吴淑华 (滨州医学院)
李 良 (首都医科大学)	吴淑琴 (齐齐哈尔医学院)
李玉红 (承德医学院)	张建中 (宁夏医科大学)
刘鲁英 (滨州医学院)	张祥宏 (河北医科大学)
龙汉安 (西南医科大学)	张晓杰 (齐齐哈尔医学院)
齐洁敏 (承德医学院)	张 煦 (兰州大学医学院)
申丽娟 (昆明医科大学)	张 忠 (沈阳医学院)
石穆穆 (哈尔滨医科大学)	赵 楠 (天津医科大学)
孙保存 (天津医科大学)	郑 洪 (遵义医科大学)
孙勤暖 (内蒙古医科大学)	周庚寅 (山东大学医学院)
孙 影 (华北理工大学基础医学院)	

编写秘书 赵秀兰 李岩磊

北京大学医学出版社

BINGLIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

病理学 / 孙保存主编. —3 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2019. 1

ISBN 978-7-5659-1930-5

I. ①病… II. ①孙… III. ①病理学—医学院校—教材 IV. ①R36

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 001496 号

病理学 (第 3 版)

主 编: 孙保存

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京强华印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 赵 欣 责任校对: 靳新强 责任印制: 李 啸

开 本: 850 mm × 1168 mm 1/16 印张: 25.75 字数: 735 千字

版 次: 2019 年 1 月第 3 版 2019 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1930-5

定 价: 86.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

修订说明

国务院办公厅颁布《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》、以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系改革、教育部本科临床医学专业认证等一系列重要举措，对新时期高等医学教育人才培养提出了新的要求，也为教材建设指明了方向。

北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材，从2001年开始，历经3轮修订、17年的锤炼，各轮次教材都高比例入选了教育部“十五”“十一五”“十二五”国家级规划教材。为了顺应医教协同和医学教育改革与发展的要求，北京大学医学出版社在教育部、国家卫生健康委员会和中国高等教育学会医学教育专业委员会指导下，经过前期的广泛调研、综合论证，启动了第4轮教材的修订再版。

本轮教材基于学科制课程体系，在院校申报和作者遴选、编写指导思想、临床能力培养、教材体系架构、知识内容更新、数字资源建设等方面做了优化和创新。共启动47种教材，其中包含新增的《基础医学概论》《临床医学概论》《诊断学》《医患沟通艺术》4种。《基础医学概论》和《临床医学概论》虽然主要用于非临床医学类专业学生的学习，但须依托于临床医学的优秀师资才能高质量完成，故一并纳入本轮教材中。《诊断学》与《物理诊断学》《实验诊断学》教材并存，以满足不同院校课程设置差异。第4轮教材修订的主要特点如下：

1. 为更好地服务于全国高等院校的医学教育改革，对参与院校和作者的遴选精益求精。教材建设的骨干院校结合了研究型与教学型院校，并注重不同地区的院校代表性；由各学科的委员会主任委员或理事长和知名专家等担纲主编，由教学经验丰富的专家教授担任编委，为教材内容的权威性、院校普适性奠定了坚实基础。

2. 以“符合人才培养需求、体现教育改革成果、教材形式新颖创新”为指导思想，以深化岗位胜任力培养为导向，坚持“三基、五性、三特定”原则，密切结合国家执业医师资格考试、全国硕士研究生入学考试大纲。

3. 部分教材加入了联系临床的基础科学案例、临床实践应用案例，使教材更贴近基于案例的学习、以问题为导向的学习等启发式和研讨式教学模式，着力提升医学生的临床思维能力和解决临床实际问题的能力；适当加入知识拓展，引导学生自学。

4. 为体现教育信息化对医学教育的促进作用，将纸质教材与二维码技术、网络教学平台相结合，教材与微课、案例、习题、知识拓展、图片、临床影像资料等融为一体，实现了以纸质教材为核心、配套数字教学资源的融媒体教材建设。

在本轮教材修订编写时，各院校对教材建设提出了很好的修订建议，为第4轮教材建设的顶层设计和编写理念提供了详实可信的数据储备。第3轮教材的部分主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前3轮教材的作者为本轮教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们的贡献，我们一并表示衷心的感谢。

尽管本轮教材的编委都是多年工作在教学一线的教师，但囿于现有水平，书中难免有不当之处。欢迎广大师生多提宝贵意见，反馈使用信息，以臻完善教材的内容，提高教材的质量。

“十三五”全国高等医学院校 本科规划教材评审委员会

顾 问 王德炳

主任委员 柯 杨 詹启敏

副主任委员 吕兆丰 王维民

秘 书 长 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

蔡景一 曹德品 崔慧先 邓峰美 丁元林

管又飞 黄爱民 黄元华 姜志胜 井西学

黎孟枫 李春江 李春鸣 李 燕 刘传勇

刘永年 刘志跃 罗自强 雒保军 宋晓亮

宋焱峰 宋印利 唐世英 陶仪声 王 滨

王鹏程 王松灵 温小军 文民刚 肖纯凌

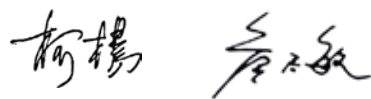
尹思源 于春水 袁聚祥 张晓杰 朱望东

序

国务院办公厅《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》(以下简称《意见》)指出,医教协同推进医学教育改革与发展,加强医学人才培养,是提高医疗卫生服务水平的基础工程,是深化医药卫生体制改革的重要任务,是推进健康中国建设的重要保障。《意见》明确要求加快构建标准化、规范化医学人才培养体系,全面提升人才培养质量。要求夯实5年制临床医学教育的基础地位,推动基础与临床融合、临床与预防融合,提升医学生解决临床实际问题的能力,推进信息技术与医学教育融合。从国家高度就推动医学教育改革作出了部署、明确了方向。

高质量的医学教材是满足医学教育改革、培养优秀医学人才的核心要素,与医学教育改革相辅相成。北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材,立足于岗位胜任力的培养,促进自主学习能力建设,成为临床医学专业本科教学的精品教材,为全国高等医学院校教育教学与人才培养工作发挥了重要作用。

在医教协同的大背景下,北京大学医学出版社启动了第4轮教材的修订再版工作。全国医学院校一大批活跃在教学一线的专家教授,以无私奉献的敬业精神和严谨治学的科学态度,积极参与到本轮教材的修订和建设工作中。相信在全国高等医学院校的大力支持下,有广大专家教授的热情奉献,新一轮教材的出版将为我国高等医学院校人才培养质量的提高和医学教育改革的发展发挥积极的推动作用。



前言

在北京大学医学出版社的组织指导下，由全国 16 所高等医学院校共同编写的《病理学》教材第 1 版于 2009 年出版。嗣后，第 2 版于 2013 年面世。第 2 版教材应用 5 年来，在国内多所医学院校的病理学教学中，受到了广大师生的肯定与好评，并获得了中国大学出版社图书奖第二届优秀教材二等奖。我国医学教育改革不断深入，病理学领域知识快速更新，尤其是新的教学理念不断涌现和教学方法不断应用，这些对病理学教材提出了新的要求。为此，北京大学医学出版社启动了本教材第 3 版的编写工作。

在广泛听取教学第一线的教师和学生意见的基础上，编委会充分总结第 2 版教材使用过程中的优势与不足。秉承前两版教材所坚持的“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）和“三特定”（特定对象、特定要求、特定限制）的原则，本教材的编写着眼于培养卓越医师的目标，在强调知识点的基础上，使教材更加贴近临床，更具实用性。本教材力求重点突出、结构紧凑、内容精炼、图文并茂，使老师易教、学生易学，并侧重于提高学生分析和解决问题的能力。在维持字数体量基本相同的前提下，编者对第 2 版教材的内容进行了梳理，更新了部分理论，充实了前沿知识，反映了学科进展，使教材更加适应当前病理学教学改革的要求。

本教材邀请了全国 25 所医学院校的 29 位专家教授作为编委参加编写工作。编委中既有国内著名的病理学家，也有长期在第一线从事教学、科研和临床诊断工作的中青年专家。他们凭借自己多年的教学经验，结合使用第 2 版教材的体会，本着对学生、对事业高度负责的精神和严谨求实的科学态度，在繁忙的工作中抽出时间参加本版教材的编写。在编写会上，专家们发表了很多真知灼见，对教材的内容重点和文字表达进行了充分酝酿和反复讨论，提出了宝贵的意见和建议，充分保证了编写质量，使编写工作得以顺利完成。主编单位天津医科大学的多名教师和研究生利用业余时间对教材的文字校对、图片拍摄

和排版等工作付出了大量的劳动，在此一并表示衷心的感谢。

尽管主编和编委们为本版教材的编写做出了不懈的努力，但由于时间紧迫，难免存在不足之处，敬请各兄弟院校的广大师生、同道斧正。

A handwritten signature in black ink, appearing to read '张辉' (Zhang Hui), located in the bottom right corner of the page.

二维码资源索引

资源名称	资源类型	页码
细胞自噬	下载资源	18
第1章病例讨论	下载资源	25
再生性修复与纤维性修复的区别	下载资源	33
第2章病例讨论	下载资源	42
鲁道夫 · 路德维希 · 卡尔 · 魏尔啸	下载资源	48
第3章病例讨论	下载资源	60
全身炎症反应综合征	下载资源	80
第4章病例讨论	下载资源	83
分子病理在肿瘤个体化诊疗中的地位和作用	下载资源	130
第5章病例讨论	下载资源	132
第6章病例讨论	下载资源	161
自身免疫与自身混合淋巴细胞反应	下载资源	165
自身抗体的诊断和预后价值	下载资源	165
第7章病例讨论	下载资源	170
肺炎链球菌	下载资源	173
肺癌靶向治疗的检测	下载资源	199
第8章病例讨论	下载资源	201
引起病毒性肝炎的原因	下载资源	211
肝硬化晚期	下载资源	217
胃癌的病理组织学分型	下载资源	223
结直肠癌与微卫星不稳定	下载资源	225
第9章病例讨论	下载资源	230
原始造血细胞形态学特点	下载资源	231
Thomas Hodgkin的重大贡献	下载资源	235
第10章病例讨论	下载资源	255
菌尿的判定	下载资源	273
急性肾小球肾炎与急性肾盂肾炎的区别	下载资源	274

续表

资源名称	资源类型	页码
固缩肾的类型	下载资源	275
第11章病例讨论	下载资源	279
子宫鳞状上皮癌前病变术语演变	下载资源	283
乳腺癌分子分型	下载资源	302
第12章病例讨论	下载资源	303
甲状腺腺瘤与甲状腺癌的区别	下载资源	314
原发性糖尿病的类型和特点	下载资源	319
第13章病例讨论	下载资源	320
少突胶质细胞瘤的诊断及意义	下载资源	335
第14章病例讨论	下载资源	339
常见感染性腹泻的鉴别	下载资源	357
第15章病例讨论	下载资源	370
血吸虫病的诊断及防治策略	下载资源	377
第16章病例讨论	下载资源	384

目 录

绪 论	1	二、骨折愈合	40
一、病理学的内容和任务	1	第五节 影响修复的因素	41
二、病理学在医学中的地位和作用	1	一、全身因素	41
三、病理学的研究对象和观察方法	2	二、局部因素	41
四、病理学的发展史	5	第3章 局部血液循环障碍	43
第1章 细胞、组织的适应和损伤	7	第一节 充血和淤血	43
第一节 适应	7	一、充血	43
一、萎缩	7	二、淤血	44
二、肥大	9	第二节 出血	46
三、增生	10	一、出血的原因和类型	46
四、化生	10	二、病理变化	47
第二节 细胞和组织的损伤	11	三、后果	47
一、细胞、组织损伤的原因	11	第三节 血栓形成	47
二、细胞和组织损伤的机制	12	一、血栓形成的条件和机制	48
三、损伤的形态学改变	13	二、血栓形成的过程及血栓的形态	50
第三节 细胞凋亡	23	三、血栓与死后血凝块的区别	52
第四节 细胞老化	24	四、血栓的结局	53
一、遗传程序学说	24	五、血栓对机体的影响	53
二、错误积累学说	25	第四节 栓塞	54
第2章 损伤的修复	26	一、栓子运行的途径	54
第一节 再生性修复	26	二、栓塞类型和对机体的影响	54
一、再生的类型	26	第五节 梗死	57
二、细胞周期和不同再生潜能的细胞类型	26	一、梗死形成的原因和条件	57
三、各种组织的再生过程	29	二、梗死的一般形态特征和病变及类型	57
第二节 纤维性修复	32	三、梗死对机体的影响和结局	59
一、肉芽组织	32	第六节 水肿	60
二、瘢痕组织	33	第4章 炎症	61
第三节 修复的分子机制	34	第一节 概述	61
一、生长因子及其受体	34	一、炎症的概念	61
二、信号转导系统	35	二、炎症的原因	61
三、细胞周期的调控	36	三、炎症的基本病理变化	62
四、细胞外基质的修复及调控作用	36	四、炎症的局部表现和全身反应	63
第四节 创伤愈合	37	五、炎症的临床类型	63
一、皮肤创伤愈合	38	第二节 急性炎症	64

一、血管反应性改变及液体渗出	64
二、白细胞渗出和吞噬作用	67
三、炎症介质	71
四、急性炎症的形态学类型及其病理变化	76
五、急性炎症的结局	80
第三节 慢性炎症	80
一、一般慢性炎症	81
二、肉芽肿性炎	81
第5章 肿瘤	84
第一节 概述	84
一、肿瘤的概念	84
二、肿瘤的一般形态和结构	85
第二节 肿瘤的异型性	86
一、肿瘤组织结构的异型性	86
二、肿瘤细胞的异型性	87
第三节 肿瘤的生长和扩散	88
一、肿瘤生长的生物学	88
二、肿瘤的扩散	90
三、恶性肿瘤的扩散机制	92
第四节 肿瘤的命名和分类	95
一、肿瘤的命名	95
二、肿瘤的分类	96
第五节 肿瘤的分级与分期	97
第六节 肿瘤对机体的影响	98
一、良性肿瘤	98
二、恶性肿瘤	98
第七节 良性肿瘤和恶性肿瘤的区别	99
第八节 癌前病变、异型增生和原位癌	100
一、癌前病变	100
二、异型增生	101
三、原位癌	101
第九节 常见肿瘤举例	102
一、上皮性肿瘤	102
二、间叶组织肿瘤	106
三、神经外胚叶源性肿瘤	112
四、多种组织构成的肿瘤	114
第十节 肿瘤发生的分子机制	114
一、癌基因活化造成细胞生长信号的自我满足	115
二、肿瘤抑制基因的失活引起对生长抑制的不敏感	117
三、凋亡调节基因和 DNA 修复调节基因	119
四、端粒、端粒酶和肿瘤	120
五、表观遗传学改变	120
六、miRNAs 与肿瘤	120
七、多步骤癌变的分子基础	121
八、肿瘤干细胞	121
第十一节 肿瘤的病因学	122
一、环境致癌因素及致癌机制	122
二、影响肿瘤发生发展的内在因素及其作用机制	126
第十二节 肿瘤的实验室诊断	129
一、病理组织学和细胞学诊断	129
二、免疫组织化学	130
三、超微结构病理学	130
四、分子诊断	130
第6章 心血管系统疾病	133
第一节 动脉粥样硬化	133
一、动脉粥样硬化的危险因素	133
二、动脉粥样硬化的发病机制	134
三、动脉粥样硬化的病理变化	135
四、重要器官的动脉粥样硬化	137
第二节 冠状动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病	138
一、冠状动脉粥样硬化	138
二、冠状动脉粥样硬化性心脏病	138
第三节 高血压	141
一、病因和发病机制	142
二、类型和病理变化	143
第四节 动脉瘤	146
一、病因	146
二、类型	146
三、并发症	147
第五节 风湿病	147
一、病因和发病机制	147
二、基本病变	148
三、各器官病变	149
第六节 感染性心内膜炎	151
一、病因和发病机制	151
二、病理变化及临床病理联系	152

第七节 心瓣膜病	153	第五节 呼吸窘迫综合征	190
一、病因和发病机制	153	一、成人呼吸窘迫综合征	190
二、常见病理类型	153	二、新生儿呼吸窘迫综合征	190
第八节 心肌炎	155	第六节 间质性肺疾病	191
一、病毒性心肌炎	155	一、特发性肺纤维化	191
二、细菌性心肌炎	156	二、肺结节病	192
第九节 心肌病	156	第七节 呼吸系统常见肿瘤	193
一、扩张型心肌病	156	一、鼻咽癌	193
二、肥厚型心肌病	157	二、喉癌	195
三、限制型心肌病	157	三、肺癌	196
四、克山病	158	第八节 胸膜疾病	200
第十节 心包炎	158	一、胸膜炎	200
一、急性心包炎	158	二、胸腔积液	200
二、慢性心包炎	160	三、胸膜间皮瘤	200
第十一节 先天性心脏病	160		
第十二节 心脏肿瘤	161	第 9 章 消化系统疾病.....202	
第 7 章 免疫性疾病.....162		第一节 食管的炎症	202
第一节 移植排斥反应	162	一、食管炎	202
一、移植排斥反应的机制	162	二、Barrett 食管	202
二、移植排斥反应的病理变化	163	第二节 胃炎	203
第二节 自身免疫病	165	一、急性胃炎	203
一、自身免疫病的基本特征	165	二、慢性胃炎	203
二、自身免疫病的发病机制	165	第三节 消化性溃疡	205
三、自身免疫病的类型	166	一、病因和发病机制	205
第三节 免疫缺陷病	169	二、病理变化	206
一、原发性免疫缺陷病	169	三、临床病理联系	207
二、继发性免疫缺陷病	170	四、结局和并发症	207
第 8 章 呼吸系统疾病.....171		第四节 阑尾炎	208
第一节 呼吸道感染性疾病	172	一、病因和发病机制	208
一、急性气管支气管炎	172	二、病理变化和类型	208
二、肺炎	172	三、结局和并发症	209
第二节 慢性阻塞性肺疾病	179	第五节 炎症性肠病	209
一、慢性支气管炎	179	一、克罗恩病	209
二、肺气肿	181	二、溃疡性结肠炎	210
三、支气管哮喘	183	第六节 病毒性肝炎	211
四、支气管扩张症	184	一、病因和发病机制	211
第三节 肺尘埃沉着病	185	二、基本病理变化	212
一、肺硅沉着病	185	三、临床病理类型	213
二、肺石棉沉着病	187	第七节 肝硬化	215
三、煤矿工人肺尘埃沉着病	188	一、门脉性肝硬化	215
第四节 慢性肺源性心脏病	189	二、坏死后性肝硬化	217
		三、胆汁性肝硬化	217
		第八节 胆囊炎和胆石症	218

一、胆囊炎	218	一、肾细胞癌	275
二、胆石症	218	二、肾母细胞瘤	277
第九节 胰腺炎	219	三、尿路上皮肿瘤	278
一、急性胰腺炎	219	第 12 章 生殖系统和乳腺疾病	280
二、慢性胰腺炎	220	第一节 子宫颈疾病	280
第十节 消化系统常见肿瘤	221	一、慢性子宫颈炎	280
一、食管癌	221	二、子宫颈上皮内瘤变和子宫颈癌	280
二、胃癌	222	第二节 子宫体疾病	283
三、大肠癌	225	一、子宫内膜异位症	283
四、胃肠道间质瘤	227	二、子宫内膜增生症	284
五、原发性肝癌	228	三、子宫体肿瘤	285
六、胰腺癌	230	第三节 滋养层细胞疾病	288
第 10 章 淋巴造血系统疾病	231	一、葡萄胎	288
第一节 淋巴结反应性增生	231	二、侵袭性葡萄胎	289
一、非特异性反应性淋巴滤泡增生	231	三、绒毛膜癌	290
二、巨大淋巴结增生	232	四、胎盘部位滋养细胞肿瘤	291
第二节 淋巴结的特殊感染	233	第四节 卵巢肿瘤	291
一、淋巴结结核	233	一、卵巢上皮性肿瘤	291
二、组织细胞坏死性淋巴结炎	233	二、卵巢性索间质肿瘤	293
三、弓形虫病	233	三、卵巢生殖细胞肿瘤	295
四、猫抓病	234	第五节 前列腺疾病	296
五、真菌感染性淋巴结炎	234	一、前列腺增生症	296
第三节 淋巴瘤	234	二、前列腺癌	297
一、霍奇金淋巴瘤	235	第六节 睾丸和阴茎肿瘤	298
二、非霍奇金淋巴瘤	239	一、睾丸肿瘤	298
第四节 髓样肿瘤	249	二、阴茎肿瘤	298
一、分类	249	第七节 乳腺疾病	299
二、急性髓性白血病	250	一、乳腺增生性病变	299
三、慢性髓性白血病	252	二、乳腺纤维腺瘤	300
第五节 组织细胞与树突状 细胞肿瘤	253	三、乳腺癌	300
一、组织细胞肉瘤	253	四、男性乳腺发育	303
二、朗格汉斯细胞组织细胞增生症	254	第 13 章 内分泌系统疾病	304
第 11 章 泌尿系统疾病	256	第一节 垂体疾病	304
第一节 肾小球疾病	257	一、下丘脑及垂体后叶疾病	305
一、概论	257	二、垂体前叶功能亢进与低下	305
二、原发性肾小球肾炎的病理类型	262	三、垂体肿瘤	306
第二节 肾小管 - 肾间质疾病	272	第二节 甲状腺疾病	308
一、肾盂肾炎	272	一、弥漫性非毒性甲状腺肿	308
二、药物性肾小管 - 间质性肾炎	274	二、弥漫性毒性甲状腺肿	309
第三节 泌尿系统肿瘤	275	三、甲状腺功能减退症	310
		四、甲状腺炎	310

五、甲状腺肿瘤	312	四、肺外结核病	350
第三节 肾上腺疾病	315	第二节 伤寒	353
一、肾上腺皮质功能亢进	315	一、病因和发病机制	353
二、肾上腺皮质功能低下	316	二、病理变化及临床病理联系	354
三、肾上腺肿瘤	316	第三节 细菌性痢疾	355
第四节 胰岛疾病	318	一、病因和发病机制	355
一、糖尿病	318	二、病理变化及临床病理联系	356
二、胰腺神经内分泌肿瘤	319	第四节 麻风	357
第 14 章 神经系统疾病	321	一、病因和传染途径	357
第一节 神经系统的基本病变	321	二、病理变化	357
一、神经元及神经纤维的基本病变	321	第五节 钩端螺旋体病	358
二、神经胶质细胞的基本病变	322	一、病因和发病机制	359
第二节 中枢神经系统疾病常见并发症	324	二、病理变化及临床病理联系	359
一、颅内压升高及脑疝形成	324	第六节 肾综合征出血热	360
二、脑水肿	325	一、病因和发病机制	360
三、脑积水	325	二、病理变化及临床病理联系	360
第三节 中枢神经系统感染性疾病	326	第七节 狂犬病	361
一、细菌感染性疾病	326	一、病因和发病机制	361
二、病毒感染性疾病	328	二、病理变化及临床病理联系	361
三、海绵状脑病	329	第八节 性传播疾病	361
第四节 神经系统变性疾病	329	一、淋病	362
一、阿尔茨海默病	330	二、尖锐湿疣	362
二、帕金森病	330	三、梅毒	362
第五节 脱髓鞘疾病	331	四、获得性免疫缺陷综合征	364
一、多发性硬化	331	第九节 深部真菌病	367
二、急性播散性脑脊髓炎	331	一、念珠菌病	367
三、吉兰-巴雷综合征	332	二、隐球菌病	368
第六节 缺氧与脑血管病	332	三、曲霉病	368
一、缺血性脑病	332	四、毛霉病	369
二、阻塞性脑血管病	333	五、放线菌病	369
三、脑出血	333	第 16 章 寄生虫病	371
第七节 神经系统肿瘤	334	第一节 阿米巴病	371
一、中枢神经系统肿瘤	334	一、肠阿米巴病	371
二、周围神经系统肿瘤	338	二、肠外阿米巴病	373
三、转移性肿瘤	339	第二节 血吸虫病	374
第 15 章 传染病	340	一、病因和感染途径	374
第一节 结核病	340	二、发病机制和病理变化	375
一、概述	340	三、主要器官的病变及其后果	376
二、肺结核	344	第三节 华支睾吸虫病	378
三、血源播散性结核病	349	一、病因和感染途径	378
		二、病理变化和后果	378
		三、临床病理联系	379

第四节 肺型并殖吸虫病	379	第六节 棘球蚴病	382
一、病因和感染途径	379	一、细粒棘球蚴病	382
二、发病机制和病理变化	379	二、泡状棘球蚴病	384
三、各器官病变和临床病理联系	380		
第五节 丝虫病	380	中英文专业词汇索引	385
一、病因和感染途径	380		
二、发病机制	380	主要参考文献	395
三、病理变化和临床病理联系	381		

绪论

病理学 (pathology) 是研究疾病的病因 (etiology)、发病机制 (pathogenesis)、病理变化 (pathological change, lesion)、发展演进过程和结局转归的基础医学课程。学习病理学的目的是认识和理解疾病发生发展和演进的规律,掌握疾病的本质和特性,为临床诊断、治疗和预防提供理论基础。在医学实践中,病理学也是诊断疾病和为治疗提供依据的主要方法之一。因此,病理学与影像医学、检验医学一起成为临床医学的三大支柱。

一、病理学的内容和任务

病理学可分为总论 (general pathology) 和各论 (systemic pathology) 两部分:前者阐述疾病发生发展的一般规律,包括疾病过程中细胞及组织的适应和损伤、再生与修复、局部血液循环变化、炎症和肿瘤性疾病的基本病理变化等;后者则分别阐述各系统具体疾病的特殊规律,包括疾病的病因、发病机制、病变特征、结局以及有关的临床表现等。病理学总论与各论之间具有密切的内在联系,只有学好病理学总论的一般规律,方能深入认识具体疾病的特殊规律。两者必须相互借鉴、相互参考、相互印证。病理学的任务是在认识疾病本质的基础上,掌握疾病的规律,为今后的临床课学习奠定基础。

二、病理学在医学中的地位和作用

病理学是基础医学与临床医学之间相互联系的桥梁和纽带,在医学中占有极重要的地位。学习病理学必须以解剖学、组织学与胚胎学、生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学、微生物学、寄生虫学和免疫学等学科的知识为基础,同时也涉及内科学、外科学、妇产科学、儿科学以及其他临床学科的内容,因此,病理学是基础医学各学科与临床医学各学科知识的重要交汇点。同时,病理学又是一门高度实践性的学科,是以人体疾病为研究对象,以疾病本质和规律为研究内容的学科。它既包括广博的理论知识,也包括丰富的实践内容。课程学习有理论课、实习课、临床病理讨论 (clinical pathological conference, CPC) 和见习尸检等多种形式,有利于学生在学习中将理论与实践、形态与功能、局部与整体、病理变化与临床表现之间进行有机联系和分析思考,提高学生解决实际问题的能力,为临床课程的学习奠定坚实的基础。

在临床实践中,病理学检查是诊断疾病最可靠的方法,是临床治疗中最重要的依据,对临床各学科的疾病诊断具有不可替代的作用。对已不幸去世患者的尸体剖验能够对其疾病的诊断和死亡原因做出最具权威性的判断,对提高临床医学的诊断和治疗水平具有重要意义。近年来,虽然医学实验室检查、内镜检查和影像学检查等疾病诊断技术获得了突飞猛进的发展,但对于许多疾病的最终诊断,尤其是肿瘤性疾病的诊断,病理学检查仍然是不可替代的最终诊断手段。

病理学是重要的医学科学研究领域,所有重大疾病的研究均涉及病理学内容。病理学的技术方法一直是科学研究的重要手段。从基因和蛋白质水平探讨疾病病因、发病的分子机制,利

用分子生物学方法诊断疾病是目前国际上医学科研的发展趋势。分子病理学作为一个新兴的学科分支,已成为医学科研的重要领域。

病理学自其诞生之日起就成为医学教育、临床诊断和科学研究不可或缺的重要基础学科,在认识和防治疾病中发挥了极为重要的作用,因此,美国著名医生和医学史家 William Osler 称“病理学乃医学之本”。

三、病理学的研究对象和观察方法

(一) 病理学的研究对象

1. 人体病理学

(1) 尸体剖验 (autopsy): 简称尸检,是指解剖患者的遗体,进行肉眼和显微镜观察,是病理学的基本研究手段之一。尸检的作用是:①确定诊断,查明死因,总结诊治经验和教训;②发现和确诊传染病、地方病及新发病种,为防疫提供依据;③积累病理学教学和研究的素材与标本,提高教学和研究水平。

(2) 活体组织检查 (biopsy): 简称活检,是指用局部切取、钳取、穿刺、搔刮或摘取的方法,从活体取得病变组织,进行病理诊断。活检的作用是:①及时、准确地对疾病进行诊断,作为指导治疗和判断预后的依据;②在手术中做冰冻切片进行快速诊断,协助临床医生选择最佳的手术方案;③在治疗过程中,定期活检评估病情发展和判断疗效;④用新方法检测病变组织中的基因和蛋白质分子变化或进行细胞培养观察药物敏感性以指导化疗和临床分子靶向治疗等。在活检基础上建立的诊断病理学 (diagnostic pathology) 是目前诊断疾病最权威的方法,在临床中广泛使用,尤其是在肿瘤性疾病的诊断中具有特殊的重要意义。

(3) 细胞学检查: 细胞学检查是指用病变处收集的细胞制作涂片、染色后进行病理诊断。细胞标本可从女性生殖道、口腔、食管等处直接采集,也可来自分泌物、体液和排泄物等,还可通过内镜刷取或细针穿刺 (fine needle aspiration) 病变部位取得。本方法除可用于临床诊断外,还因其简便易行,常用于疾病普查。

2. 实验病理学

(1) 动物实验 (animal experiment): 动物实验是指在适宜的动物上复制疾病模型,用于研究疾病的病因学、发病学、病理变化及结局转归。本方法的优点是可根据需要进行设计,以任何方式进行观察,尤其是可在疾病发展的不同阶段进行剖杀和活检,动态地研究疾病的过程和规律。此外,可进行某些在人体上不能进行的实验研究,如新药的疗效和毒副作用的判断、诱癌实验,以弥补人体病理学研究的局限性,有利于对疾病的深入认识和寻找新的治疗手段。近年来,转基因动物已开始应用于病理学研究,为从基因和遗传水平认识疾病开辟了新领域。但是,动物和人体之间存在着物种差异,动物实验模型与人体疾病不能等同看待。动物实验结果需要在认真分析和与人体研究比较的基础上,作为研究人体疾病的参考。

(2) 组织和细胞培养 (tissue and cell culture): 组织和细胞培养指在离体状态下,将人体或实验动物的某种组织或单细胞用适宜培养基进行体外培养,并施加各种干预因素,用以研究组织和细胞病变的发生发展规律以及干预实验的效果。近年来,通过体外培养技术,许多人体和动物的细胞系或细胞株得以建立,为疾病研究提供了体外实验模型,特别是在用各种肿瘤细胞系和细胞株研究肿瘤的起源、癌变机制、分子调控及生物学行为等研究领域发挥了重要的作用,成为在细胞和分子水平认识疾病及开发新药和治疗手段的不可替代的工具。这种方法的优点是:周期短、见效快、节省开支、可避免体内复杂因素的干扰、可控性强。缺点是:孤立的体外环境与复杂的体内环境有很大的差别,单纯的体外培养无法模拟体内细胞与细胞、细胞与细胞外基质以及微环境的相互作用。许多情况下,体外实验的结果难以在人体和动物模型中重现。因此,不能机械地把体外研究结果与体内的疾病过程等同起来。

（二）病理学的研究和观察方法

病理学是一门以形态学观察为主要研究手段的学科，尽管近年来许多新的技术如免疫学、分子生物学、细胞生物学方法不断应用于病理学，使病理学不仅能够从亚细胞结构和分子水平更深入地认识疾病，而且能够从形态与功能相结合的角度阐述疾病，但是，肉眼和光学显微镜观察仍不能被替代。在临床病理诊断中，肉眼和光镜检查仍然是主要技术，其他先进技术手段也需要与肉眼和镜下观察相结合，通过综合分析才能得出正确结论。现将病理学的主要观察方法介绍如下。

1. 大体观察 大体观察也称肉眼观察，主要通过肉眼或辅之以放大镜、尺、秤等工具对病理标本及其病变的性状，包括大小、形态、重量、色泽、质地、界限、表面和切面以及与其相邻组织或器官的关系等进行仔细的、全面的解剖、观察、测量和记录，并切取有意义的标本（取材），以供显微镜下观察。

对于实质器官，检查顺序常自外向内逐一进行，即被膜→实质→腔道和血管→其他附属装置等；空腔器官则往往自内向外逐层进行。

大体观察对认识病变的整体形态变化、了解病变与正常组织的关系，以及多处病变之间的联系等十分重要，对切取有意义的镜下观察材料和做出初步判断均有所帮助。这不仅是病理医师的基本功，也是医学生学习病理学的主要方法之一。

2. 组织学和细胞学观察 利用显微镜对病变组织的切片或细胞涂片进行观察，结合临床表现和实验室检查，通过综合分析，做出病理诊断，称为病理组织学或细胞学检查。这是临床病理学最重要的诊断方法。病理组织学切片所用的苏木素-伊红染色（HE染色）是迄今最常用的染色方法。对于疑难少见病例，通过HE染色不能做出诊断时，需要做特殊染色或借助免疫组化、基因检测等新技术，方能做出诊断。

3. 组织化学和细胞化学观察 一般称为特殊染色检查。其原理是应用某些能与组织或细胞内化学成分发生特异性结合的显色试剂，显示组织细胞或间质中某些化学成分（如蛋白质、酶类、核酸、糖原、黏液、脂肪等物质）的变化。如用PAS染色显示细胞内糖原的变化，用PTAH染色显示横纹肌，用苏丹Ⅲ染色显示脂肪，用银染色显示基底膜等。

4. 免疫组织化学技术 免疫组织化学（immunohistochemistry, IHC）也称免疫细胞化学，是利用抗原-抗体的特异性结合反应来检测和定位组织和细胞中某种具有抗原性的化学物质的方法，是免疫学与细胞化学相结合而形成的具有较高特异性和敏感性，可将形态学改变与功能变化、代谢变化紧密结合的观察方法。随着越来越多的商品化单克隆和多克隆抗体的出现、配套试剂盒的使用，以及方法不断完善，免疫组织化学（免疫组化）染色已经成为医学基础研究和临床病理诊断中应用最为广泛、最有实用价值的技术手段之一。利用免疫组化技术可在组织切片和细胞涂片上进行各种蛋白质或肽类物质表达水平的检测、细胞属性的判定、淋巴造血细胞免疫表型分析、细胞增殖和凋亡的研究、激素受体和耐药蛋白质的测定以及细胞周期和信号转导的研究。尤其是在肿瘤病理诊断和研究中IHC已成为不可或缺的新技术，在肿瘤的分类、恶变机制研究和药物分子靶标的检测等方面发挥着重要作用。

5. 电子显微镜技术 20世纪30年代电子显微镜问世以来，其已广泛应用于医学和生物科学领域。在病理学研究中利用电子显微镜技术，观察者可在细胞膜、细胞器和细胞核的细微结构水平认识疾病过程中细胞的超微结构变化，并由此建立了超微结构病理学（ultrastructural pathology）这一新的学科分支。借助于电子显微镜的超高放大倍数，在临床病理诊断中，人们可根据病变组织和细胞的亚细胞结构变化进行病理诊断，尤其是在肾小球疾病、神经性肌病以及某些疑难肿瘤的分类和鉴别诊断中发挥了重要作用。电子显微镜技术逐步发展，通过与其他技术融合，形成了免疫电镜技术、电镜化学技术、电镜图像分析技术及全息显微术等，从而进一步拓宽了超微结构观察的视野，延伸了超微结构病理学的深度。但电镜技术也存在一定局限

性,如设备昂贵、样品制备复杂、周期长等。此外,由于样本取材少、观察范围局限,观察信息也不够全面。

6. 原位杂交技术 原位杂交 (*in situ* hybridization, ISH) 是将组织化学与分子生物学技术相结合来检测和定位核酸的技术。该技术是根据 DNA 变性、复性和碱基互补配对的原理,用标记了已知序列的核苷酸片段作为探针 (probe),通过核酸杂交方法直接在组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上检测和定位某一特定的靶 DNA 或 RNA 的存在。根据选用的探针和待检靶序列,ISH 分为 DNA-DNA 杂交、DNA-RNA 杂交和 RNA-RNA 杂交。其中荧光原位杂交 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 是以荧光素为探针标记物的原位杂交技术,由于已有大量的商品化荧光标记探针,加之有较高的特异性和敏感性,已广泛用于遗传性疾病和肿瘤的诊断以及基因定位研究等。

7. 比较基因组杂交 比较基因组杂交 (comparative genomic hybridization, CGH) 是近年在荧光原位杂交基础上发展起来的一种分子遗传学新技术。利用该技术,通过一次杂交可对某一肿瘤的整个基因组染色体数量和结构变化进行检测。其原理是用不同的荧光染料分别标记正常细胞和肿瘤细胞的 DNA,等量混合后在正常人细胞的中期染色体铺片上进行竞争杂交,通过图像分析显示整个肿瘤基因组 DNA 的缺失、扩增等数量变化。该技术不仅适用于外周血和新鲜组织,也可对存档的石蜡包埋组织样品进行检测,在肿瘤基因组研究中具有重要作用。其局限性在于:对低水平的 DNA 扩增和小片段的缺失可出现漏检;在相关染色体拷贝数无变化时,不能检出染色体平衡易位。

8. 新一代基因检测技术 随着分子生物学技术的飞速发展,近年来多种分子检测技术已应用于病理学诊断和研究中,如多重 PCR、基因测序,包括一代、二代和全基因组测序技术等。上述技术的应用不仅从基因水平对疾病的发生发展机制进行了深入的阐述,而且可通过对肿瘤基因分子靶点的检测为临床分子靶向治疗和评估预后提供新的方法,成为疾病精准诊断和精准治疗中不可或缺的手段,推动了精准医学的发展。

9. 显微切割术 显微切割术 (microdissection) 是近年发展起来的一项新的单一细胞水平的精细分离取材技术,能够从组织切片或细胞涂片上的任何一个区域内切割下几百个、几十个同类细胞,甚至单个细胞,再将这些单一种类的细胞进行分子生物学研究。其优点在于利用该技术可从构成复杂的组织中获得同类细胞或单个细胞,不包含无关的正常细胞、间质细胞和炎症细胞。此技术尤其适用于肿瘤的分子生物学研究,可使研究结果更加精细,排除无关细胞的干扰。其不足之处在于手工操作技术难度大,耗时长,准确性差,用显微切割仪 (LCM) 则造价较高。

10. 激光扫描共聚焦显微术 激光扫描共聚焦显微镜 (laser scanning confocal microscope, LSCM) 的出现是近代生物医学图像分析仪器重要的进展之一。它将显微镜、激光扫描技术和计算机图像处理技术相结合,获得了普通光学显微镜无法达到的分辨率,同时具有深度识别能力。LSCM 技术可对组织和细胞进行逐层扫描,称为“细胞 CT”,并实现三维重建。LSCM 技术可对活细胞进行长时间追踪观察,对细胞内离子和酸碱度进行定量检测。利用荧光漂白恢复技术可观察细胞骨架、生物膜和大分子组装等。此外,LSCM 技术还可进行细胞通讯和膜流动性等研究。

11. 流式细胞术 流式细胞术 (flow cytometry) 是利用流式细胞仪进行的一种单细胞定量和分选技术,是单克隆抗体和免疫细胞化学、激光和计算机科学等高新技术综合利用的产物。流式细胞仪具有精密、准确、快速和分辨率高的优点,加之单克隆抗体的高度特异性,可对血液、细胞悬液、各种体液和实体肿瘤的单细胞悬液进行分析。流式细胞术能够准确地进行 DNA 倍体分析,快速进行细胞的分选和收集,进行细胞内核酸和蛋白质的定量等,已在病理学研究和肿瘤诊断中得到多方面的应用。

12. 生物芯片技术 生物芯片 (biochip) 是近年发展起来的新的生物医学技术, 包括基因芯片 (gene chip)、蛋白质芯片 (protein chip) 和组织芯片 (tissue array) 三大类。

基因芯片是将大量靶基因或寡核苷酸片段有序地、高密度地排列在玻片或其他载体上, 通过核酸杂交方式检测样本中的基因表达、基因突变等。基因芯片按功能分为表达谱基因芯片、诊断芯片和检测芯片。前者主要用于基因功能的研究, 后两者可用于遗传病、代谢病和某些肿瘤的诊断或病原微生物的检测等。目前高密度表达谱芯片已经能包含人类基因组的全部基因, 通过一次检测可完成整个基因组表达谱的检测。

蛋白质芯片也是在一个载体上高密度点不同种类的蛋白质, 用荧光标记的已知抗体或配体与待测样本中的抗体或配体在同一芯片竞争结合, 通过扫描仪和计算机分析得出结果。目前检测容量已达 1 万多个点。该方法适用于蛋白质表达的大规模、多种类筛查以及受体-配体、多种感染因子和肿瘤标志物的检测。

组织芯片又称组织微阵列, 是将数十个至数百个小的组织片整齐地排布于载玻片, 形成微组织切片的点阵。其优点是体积小, 信息量大, 能高效、快速和低消耗地进行形态学、免疫组化、原位杂交等研究, 通过一次实验可完成数十至数百个样本的检测, 并有较好的内对照和实验条件的可比性。在研究工作中可用于基因表达蛋白质的分析和基因功能分析, 或用于基因探针和抗体的筛选和鉴定, 在教学中可作为组织学和病理学教材及外科病理学图书的缩微图谱等。

13. 数字病理和人工智能诊断 自 21 世纪初, 数字病理已逐步在病理学教学、诊断和研究中被应用。计算机技术的发展已经使病理组织切片实现了数字化。利用数字化切片和互联网结合实现了病理的远程教学和远程会诊。数字病理积累的大数据与计算机人工智能相结合所开辟的人工智能病理诊断已在国内外多个研究机构进行尝试。人工智能诊断代表着未来病理学发展的新趋势。

四、病理学的发展史

在人类社会的发展历程中, 对疾病的探讨和斗争从未停止。在远古时代, 由于文化落后, 人们往往将疾病原因归结于神灵和巫术。随着生产力的发展, 对疾病原因和本质的探索开始归于理性。我国周、秦时期就提出了“夫八尺之士, 皮肉在此, 外可度量切循而得之, 其死, 可解剖而视之”的论述。欧洲文艺复兴时期, 随着自然科学的迅猛发展, 人们开始通过观察、实验、分析和综合的科学方法去了解人体和疾病, 尸体解剖成为研究疾病的重要手段。1761 年, 意大利医学家 Morgagni 在总结 700 余例尸体解剖发现的基础上出版了《论疾病的位置和原因》一书, 认为不同的疾病是由相应器官的形态学改变 (即病变, lesion) 所引起的, 由此创立了器官病理学 (organ pathology)。约 100 年后, 德国著名的病理学家 Rudolf Virchow 借助改良的光学显微镜, 观察了大量疾病样本的组织切片, 提出了“疾病是异常的细胞事件”的论断并创建了细胞病理学。该学说不仅是现代病理学的基础, 而且也是整个现代医学科学的基础之一。Virchow 提出的许多论点至今还在应用, 他对病理学和整个医学科学的发展做出了具有历史意义的巨大贡献。

20 世纪 60 年代, 电子显微镜的问世使病理学从细胞水平深入到亚细胞水平, 建立了超微结构病理学。近 30 年来, 免疫学、细胞生物学、分子生物学、遗传学的快速发展以及免疫组织化学、流式细胞术、图像分析技术和分子生物学、细胞生物学技术的广泛应用使传统的病理学发生了巨大的变化。这些学科的相互渗透及其与病理学的相互融合为病理学注入新的生机和动力, 形成了一批新兴的学科分支, 如免疫病理学 (immunopathology)、分子病理学 (molecular pathology)、遗传病理学 (genetic pathology)、定量病理学 (quantitative pathology)、数字病理与人工智能诊断, 使病理学从器官、组织、细胞和亚细胞结构深入到基因、蛋白质等分子水平, 从单纯的形态学观察深入到形态与功能相结合的综合分析, 从定位和描述性观察深

入到定量观察，从而使病理学观察和研究的结果更具客观性、重复性和可比性。现代病理学的发展和新兴学科分支的建立，不仅拓宽了病理学的研究领域，而且加深了人类对疾病本质的认识，为疾病的防治开辟了光明的前景。随着人类基因组计划的完成和功能基因组计划的开展，病理学将会获得更多的发展机遇，也面临着许多新的挑战，从而促进这门古老学科的发展。

我国现代病理学始建于 20 世纪初。这要归功于一大批病理学的先驱者和几代老一辈病理学家的不懈努力。他们在十分艰苦的条件下，艰苦创业，呕心沥血，为我国的病理学事业的建立和发展做出了巨大贡献。他们创造性地编写了具有我国特色的病理学教科书和参考资料，大力推进我国尸体剖验、外科诊断病理学和细胞学的发展，并结合我国国情对长期危害人民健康的传染病、地方病、心血管疾病和恶性肿瘤进行广泛而深入的研究，取得了丰硕的成果，同时也为新中国培养造就了一大批病理学专业人才。他们艰苦奋斗，不计名利，为我国病理事业献身的精神使今天的病理工作者们难以忘怀。

我国幅员辽阔，人口众多，病种资源丰富，疾病防治任务十分繁重。我国的病理学教学、临床诊断和科学研究对我国医疗卫生事业的发展和医学科学的进步具有极为重要的意义。

(孙保存)

细胞、组织的适应和损伤

细胞的生命活动是在体内外环境的动态平衡（自稳，homeostasis）中进行的。细胞完成其正常功能需要其内外环境的稳定，同时细胞和由其构成的组织、器官以至整个机体也能够针对内外环境的变化做出反应，调整自身的代谢、功能和结构以适应这些变化。如外界因素的刺激导致的内外环境变化超过了细胞和组织的适应能力，则可造成损伤（injury），引起细胞代谢、功能和结构的变化。轻微的细胞损伤是可逆的，消除刺激因子后可恢复正常，称为可逆性细胞损伤（reversible cell injury）。但如果致损伤的刺激过强或持续时间过长，超过细胞所能承受的极限，则导致不可逆的损伤，引起细胞死亡，称为不可逆性细胞损伤（irreversible cell injury）。

第一节 适应

适应（adaptation）指细胞、组织、器官和机体对于持续性的内外刺激做出的非损伤性应答。通过适应性应答，细胞、组织和器官改变其自身的代谢、功能和结构以达到新的平衡，耐受刺激，避免损伤，得以存活。适应在形态上可表现为萎缩、肥大、增生和化生。

一、萎缩

发育正常的实质细胞体积变小称为萎缩（atrophy）。细胞萎缩常导致组织、器官体积缩小和重量减轻。萎缩与发育不全（hypoplasia）和未发育（aplasia）不同，后两者分别指组织或器官未发育至正常大小或处于根本未发育状态。

萎缩可分为生理性和病理性两类。生理性萎缩是生命过程中的正常现象。如青春期后的胸腺萎缩、绝经后妇女的子宫和乳腺萎缩，以及老年人各种组织、器官的萎缩等。

病理性萎缩均由致病因素刺激所致，根据原因可分为以下几类。

（一）营养不良性萎缩

由营养不良所引起的萎缩可影响全身或只发生于局部。长期饥饿、慢性消耗性疾病，如结核病、糖尿病、恶性肿瘤的患者由于蛋白质等营养物质摄入不足或消耗过多可引起全身性营养不良性萎缩，患者首先出现脂肪、肌肉萎缩，最后发生肝、肾、心、脑等重要器官萎缩。脑动脉粥样硬化导致脑慢性缺血可引起脑萎缩，为局部萎缩（图 1-1 A、B）。

（二）失用性萎缩

失用性萎缩是指由于长期工作负荷减少所引起的细胞、组织和器官的萎缩，常发生于骨骼肌。其发生机制为：活动减少，负荷下降，首先引起细胞分解代谢降低，进而对合成代谢产生负反馈调节，使代谢水平下降，引起细胞体积缩小，此外，也可能与器官停止活动后，神经的向心性冲动减少，使神经调节活动下降有关。如骨折后肢体长期固定、卧床休息使肌肉体积缩小、长期在外太空工作的宇航员体重减轻也属此类。

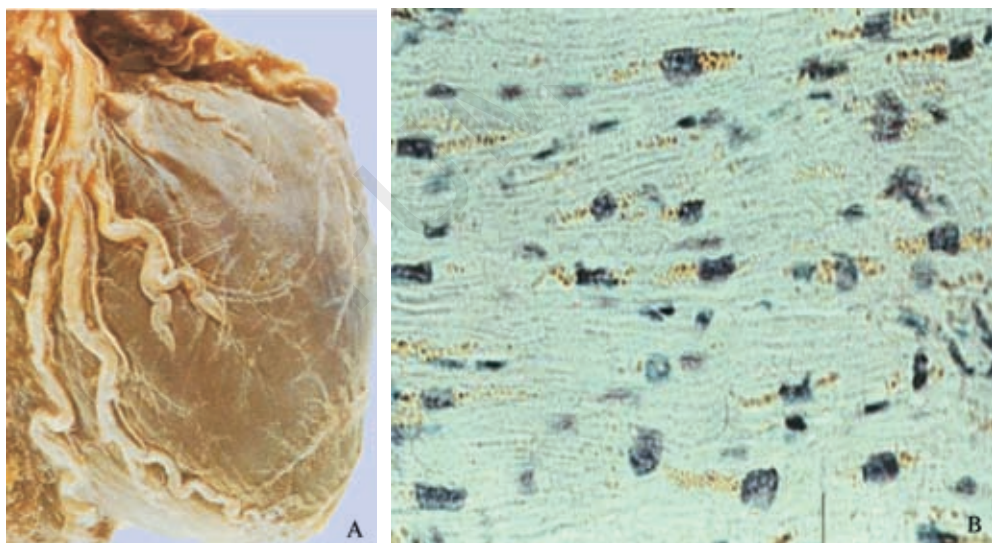


图 1-1 营养不良性萎缩（心脏）

A. 心脏萎缩、缩小，血管迂曲，呈暗褐色；B. 心肌褐色萎缩，心肌内脂褐素沉积

（三）去神经性萎缩

肌肉的正常功能与代谢需要神经的营养与刺激。下运动神经元或轴突破坏可引起所支配的器官、组织的萎缩。如麻风患者的周围神经受到损伤后可导致肢体的肌肉、骨骼发生萎缩，脊髓灰质炎患儿的下肢发生肌肉、骨骼萎缩等。

（四）压迫性萎缩

器官或组织长期受压也可发生萎缩。如尿路阻塞引起的肾盂积水导致肾实质萎缩、脑室积水引起的周围脑组织萎缩（图 1-2A、B）。

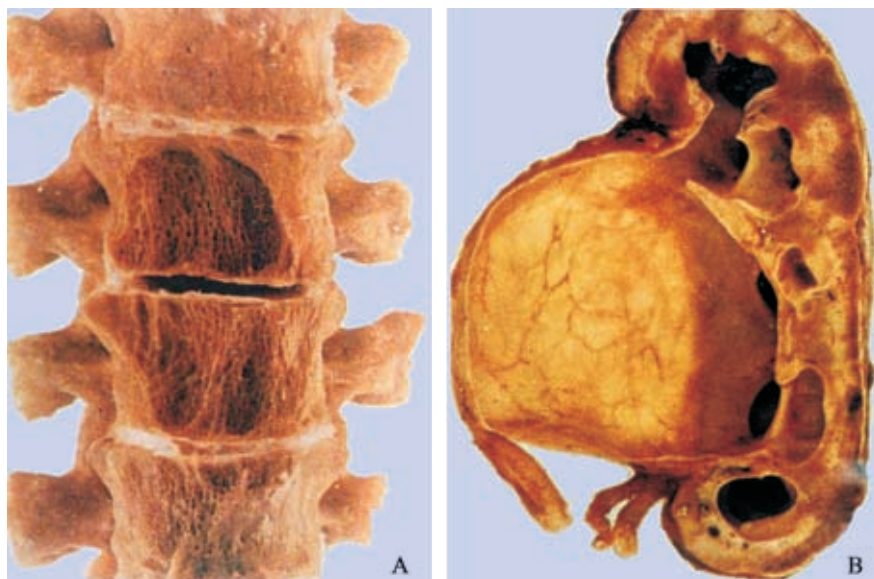


图 1-2 压迫性萎缩

A. 椎骨压迫性萎缩，因胸主动脉瘤所致；B. 肾盂积水，肾盂和肾盏因积水高度扩张，压迫肾实质，使之萎缩

（五）内分泌性萎缩

内分泌器官功能低下可引起相应靶器官的萎缩。如垂体损伤引起的 Simmond 综合征，由于垂体促激素分泌减少，导致患者的甲状腺、肾上腺和性腺均发生萎缩和功能降低。

萎缩的机制尚未完全明确，可能主要涉及蛋白质合成和降解的平衡，其中蛋白质降解作用的增强可能在其中发挥关键作用。近年提出以细胞内溶酶体吞噬细胞器为特点的细胞自噬作用与萎缩的发生有关的假说，但详细调控机制仍有待阐明。

1. 病理变化

肉眼：萎缩的器官体积呈均匀一致缩小，重量减轻，包膜皱缩，表面血管迂曲，有些组织如心肌、肝可呈棕褐色。

镜下：萎缩器官中的实质细胞体积变小，数量减少，胞质内常可见脂褐素（lipofuscin）沉着。电镜下见萎缩的细胞内自噬泡显著增多，自噬泡内还可见不能消化的残余体，即光镜下所见的脂褐素。

在实质细胞萎缩时，常伴有一定程度的间质纤维和脂肪增生，有时体积反而比正常器官要大，称为假性肥大（pseudo hypertrophy）。

2. 结局 轻度的萎缩多为可逆性，去除病因后，组织或器官的大小或重量可恢复正常。严重的萎缩可引起细胞的死亡，导致细胞数量减少，成为不可逆性改变。

二、肥大

细胞体积的增大称为肥大（hypertrophy）。组织、器官的肥大是由于实质细胞体积增大所致，但也可伴有细胞数量的增加。由于工作负荷增加引起的肥大称为代偿性肥大（compensatory hypertrophy），由于激素刺激引起的肥大称为内分泌性肥大（endocrine hypertrophy）。肥大的细胞合成代谢增加，功能常增强。肥大可分为生理性和病理性。

（一）生理性肥大

妊娠期子宫的肥大和哺乳期乳腺的肥大均属于生理性肥大。体力劳动者和运动员的肌肉肥大则属于生理状态下的代偿性肥大。

（二）病理性肥大

病理性肥大通常是由于器官负荷的过度增大所致，如原发性高血压时的心脏肥大就属于病理性的代偿性肥大（图 1-3）。胃幽门狭窄时胃壁平滑肌的肥大、尿道阻塞时膀胱平滑肌的肥大、晚期肾小球肾炎时残存肾单位的肥大等也属此类肥大。

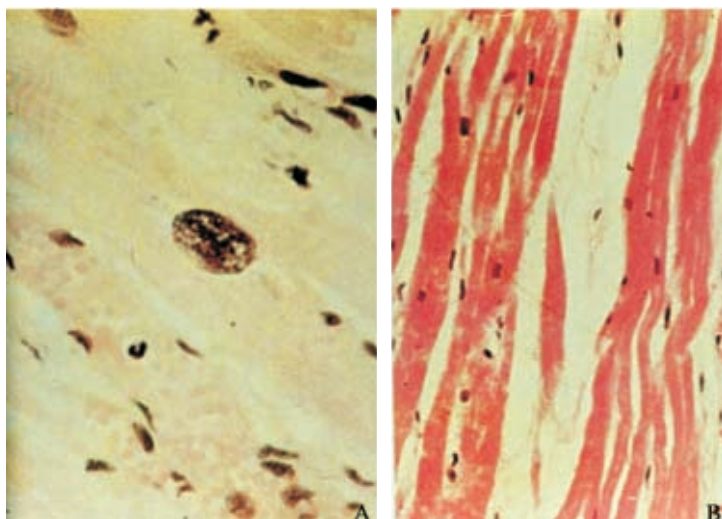


图 1-3 心肌肥大（A）与心肌萎缩（B）

代偿性肥大是有限的，负荷超过一定的极限就会导致器官功能衰竭（失代偿，decompensation），如高血压晚期的左心衰竭。这种情况可能是因为肥大心肌的血供有限，肥大的心肌发生缺血、缺氧，功能反而比正常心肌降低。

三、增生

器官或组织的实质细胞数目增多称为增生（hyperplasia）。增生也可导致组织、器官的体积增大。实质细胞数量的增加是通过有丝分裂来实现的。因此，实质细胞分裂能力较强的器官或组织（肝、前列腺）的体积增大通常是通过增生和肥大共同完成的；而没有分裂能力的组织（心肌、骨骼肌等）则仅表现为肥大。增生可分为生理性增生和病理性增生。

（一）生理性增生

生理性增生可分为激素性增生（hormonal hyperplasia）和代偿性增生（compensatory hyperplasia）。如青春期乳腺上皮和妊娠期子宫平滑肌的增生，属于生理性激素性增生；而部分肝切除后肝细胞的增生，则属于生理性代偿性增生。

（二）病理性增生

病理性增生常见于激素过度刺激引起的增生，如雌激素过多引起的乳腺增生和子宫内膜增生、雄激素代谢产物过多引起的前列腺增生。更为常见的是炎症过程中或组织损伤后的修复性增生，如创伤愈合中的毛细血管和成纤维细胞的增生参与了组织的修复，但增生过度可形成瘢痕疙瘩（keloid）。黏膜慢性炎症引起的增生可形成炎性息肉。

无论是生理性还是病理性增生，去除刺激后，增生均可停止。这种特点与肿瘤性增生有本质的区别，但某些持续性的病理性增生可发展为肿瘤，如部分患者的乳腺增生症可发展为乳腺癌。

四、化生

为适应环境变化，一种分化成熟的细胞被另外一种形态和功能不同的分化成熟细胞所取代的过程称为化生（metaplasia）（图 1-4）。

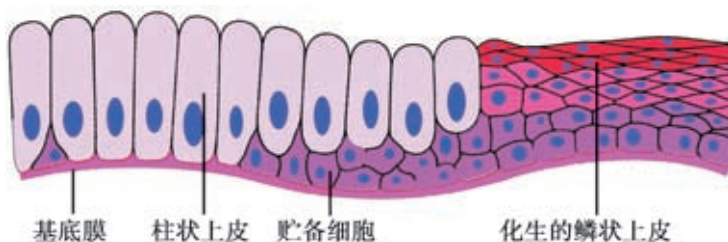


图 1-4 上皮鳞化示意图

近年来研究提出，化生不是一种成熟的细胞直接转化成另一种成熟的细胞的结果，而是存在于正常组织中的干细胞通过增生转变及细胞重新编程（reprogramming）的结果。在原有组织消亡的同时，干细胞向一种新的方向分化转变为另一种成熟的细胞。这种转分化现象通常只发生在同源细胞之间，即两种上皮之间或不同的间叶组织之间。转分化过程受多种细胞因子和细胞微环境的影响，涉及多种组织特异性基因和分化基因，但详细机制尚未完全明了。

（一）上皮细胞化生

鳞状上皮化生（squamous metaplasia，简称鳞化）如慢性支气管炎和吸烟者的气管和支气管黏膜的纤毛柱状上皮可化生为鳞状上皮（图 1-5），涎腺、胰腺导管和胆道结石时柱状上皮

的鳞化,肾盂结石时的移行上皮鳞化等。虽然化生的组织对有害的环境刺激有较强的抵抗力,但丧失了原有正常组织的功能,局部防御能力反而下降。此外鳞化还是不存在鳞状上皮的组织发生鳞状细胞癌的基础。如肺的鳞状细胞癌就是在鳞化的基础上发生的。鳞状上皮有时也可化生为腺上皮。如 Barrett 食管就是由腺上皮替代了原有鳞状上皮,并可在此基础上发生食管腺癌。慢性胃炎时,胃黏膜可化生为肠上皮,这种化生也与胃癌的发生有关。

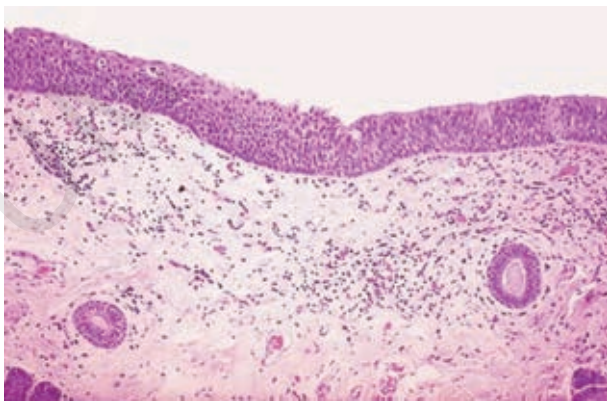


图 1-5 支气管上皮鳞化

(二) 间叶组织的化生

化生亦可发生于两种间叶组织之间,多由纤维结缔组织化生为骨、软骨和脂肪组织。如骨化性肌炎(myositis ossificans)时,由于长期的局部损伤使皮下肌肉间的纤维组织增生并化生为骨组织。

第二节 细胞和组织的损伤

当内外因素的刺激作用超过了组织细胞所能适应的程度时,组织和细胞即可发生损伤。轻度损伤多为可逆性,去除病因后可恢复,重度损伤则导致不可逆性损伤,或经过可逆性阶段最终引起细胞死亡。细胞死亡有两种形式,即坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis)。

一、细胞、组织损伤的原因

引起组织和细胞损伤的原因多种多样,且比较复杂,造成损伤的程度与损伤因子的强弱、持续时间,以及组织、细胞对损伤的耐受性有关。损伤的原因大致可归纳为以下几类。

(一) 缺氧

缺氧(hypoxia)是最常见且最重要的细胞损伤的原因之一。重度缺氧常导致细胞死亡。缺氧可分为全身性和局部性。前者多由空气稀薄(高原缺氧)、呼吸道疾病、血红蛋白的携氧能力下降(CO中毒)或呼吸链酶系被灭活(氰化物中毒)所致。局部缺氧多由缺血引起,是局部血液循环障碍的结果。在某些情况下,局部缺血后血流的恢复反而加剧组织的损伤,称为缺血再灌注损伤。

(二) 物理因素

物理性损伤因子包括高温、低温、机械性损伤、电击、电离辐射和微波、强噪声,常引起细胞广泛而严重的损伤。

(三) 化学因素

化学毒物如四氯化碳、砷化物、有机磷、氯化物及某些重金属等均可引起组织、细胞损伤。损伤程度与毒物的浓度、作用时间和部位以及机体对毒物的吸收、代谢、排泄能力有关。很多药物在发挥治疗作用的同时,其毒副作用也可造成组织损伤。

(四) 生物因素

生物因子,如细菌、真菌、支原体、螺旋体、立克次体、衣原体、病毒和寄生虫,是最常见的致损伤因子。其种类繁多,致损伤机制各不相同。它们可通过产生各种毒素、代谢产物或经机械作用导致组织损伤,也可通过介导免疫反应引起损伤。

（五）免疫反应

免疫缺陷或功能低下可致机体反复感染，变态反应和自身免疫均可引起组织损伤，器官移植中发生的排斥反应也是造成组织损伤的原因。

（六）遗传因素

染色体畸变和基因突变等遗传缺陷可造成细胞结构、功能和代谢异常，引起组织、细胞的损伤性改变，表现为先天性畸形、某些器官功能不全或对环境因素和某些疾病的遗传易感性。

（七）营养失衡

营养不足或营养过度均可造成组织、细胞的损伤。糖、脂肪、维生素及微量元素不足可影响细胞的代谢和功能，导致细胞损伤，如长期的低蛋白饮食可造成脂肪肝和肝硬化，但是营养过度也可造成疾病。摄入过多的糖、脂肪则易导致肥胖、高血压、动脉粥样硬化和糖尿病等。

二、细胞和组织损伤的机制

不同病因引起的损伤机制各不相同，不同类型和不同分化状态的细胞对同一致病因素的敏感性也有所差别。细胞对不同损伤因子的反应取决于损伤因子的类型、作用的持续时间和强度。各种致病因素引起的细胞损伤的主要机制如下。

（一）ATP 的缺乏或耗竭

低氧和中毒性损伤可影响线粒体的氧化磷酸化过程，使 ATP 产生减少，甚至停止，使需要能量维持的细胞合成和分解功能降低，细胞的生命活动出现障碍。

（二）自由基的积聚

自由基（free radical）指最外层电子轨道上含有不配对电子的原子、离子或分子。机体内通过两种基本机制产生自由基：一是通过辐射作用使水离子化，一个电子被取代，从而生成自由基；二是氧或其他物质与氧化还原反应中的自由电子相互作用而产生氧自由基。自由基具有高度的氧化活性和不稳定性，它们可以与细胞膜和线粒体膜中的不饱和脂肪酸发生反应，增强脂质的过氧化作用，脂质过氧化产物再分解成更多的自由基，形成连锁反应，破坏膜结构的完整性。

（三）细胞内游离钙增高

正常情况下，通过细胞膜的 ATP 钙泵和钙离子通道的调节作用，细胞游离钙维持在相当低的水平（ $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ ），而细胞外钙则较高，达 $1.3 \mu\text{mol/L}$ 。大部分细胞内钙贮存在线粒体和内质网的钙库内。缺氧和中毒可使 ATP 减少， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白直接或间接使细胞钙库内的钙释放，使游离钙增多，并活化多种酶类，如磷脂酶（破坏细胞膜）、蛋白酶（破坏细胞膜和骨架）、ATP 酶（降解 ATP）和内切酶（破坏染色体和 DNA），造成细胞损伤。

（四）细胞膜完整性破坏

细胞膜损伤是细胞损伤的重要方式，包括：①补体活化介导的细胞溶解；②病毒感染时穿孔素介导的细胞溶解；③离子通路的特异性阻滞；④细胞膜离子泵功能衰竭；⑤膜内脂质分子数量和结构的改变；⑥膜蛋白交联。

（五）不可逆的线粒体损害

线粒体是细胞能量代谢的中心，也是多种损伤因子的作用靶点。导致线粒体损害的因子包括：①胞质内钙离子浓度增高；②磷脂酶 A_2 和鞘磷脂通路开放导致磷脂降解；③脂肪分解产物如游离脂肪酸和神经酰胺增多；④氧化应激反应等。线粒体损害的早期表现为线粒体内膜形成高导电通道，使线粒体膜通透性增高。如损伤因子持续存在，则严重影响线粒体维持质子运动的功能和氧化磷酸化过程，导致 ATP 生成减少。最终线粒体膜通透性过高则使细胞色素 C 由线粒体内漏出至细胞质，启动凋亡机制。

三、损伤的形态学改变

细胞和组织发生损伤后,可产生一系列的形态和功能改变。依损伤程度不同,分为可逆性损伤和不可逆性损伤两大类。可逆性损伤多为细胞变性;不可逆性损伤则为细胞死亡,包括坏死和凋亡。

(一) 可逆性损伤

可逆性损伤的形态学表现为变性和物质沉积。变性(degeneration)指细胞或间质内出现异常物质或正常物质显著增多,并伴有不同程度的功能障碍。

1. 水样变性 水样变性(hydropic degeneration)指细胞内水分增多,导致细胞肿胀,亦称细胞水肿。正常情况下,由于细胞膜上钠泵的作用使细胞内外水分和钠、钾、钙离子保持动态平衡。当缺氧、毒性物质引起线粒体损伤、功能下降使ATP生成减少时,钠泵功能随之降低,使细胞膜对电解质主动运输功能障碍,超量的钠、钙离子进入细胞内,细胞内钾离子外溢,使细胞大量水分积聚而发生水样变性。心肌细胞、肝细胞和肾小管上皮细胞由于代谢活跃,对氧气和能量依赖性强,因此常发生此类变性。

肉眼:水样变性的器官体积增大,包膜紧张,切面边缘外翻,颜色苍白,丧失光泽,如用沸水煮过。

光镜:细胞体积增大,胞质因水分增多呈透明状,淡染,也可出现大小不等的空泡。严重的水样变性细胞核染色质变淡,整个细胞膨大,变圆如气球状,称为气球样变(图1-6)。

电镜:细胞膜出现空泡,微绒毛变钝扭曲,胞质基质疏松,线粒体肿胀,嵴变少、变短,内质网扩张,核糖体脱失,呈空泡状。

细胞水样变性几乎是所有细胞损伤最早的表现形式,去除病因后可完全恢复。但如病因持续存在,损伤继续加重也将发展为细胞死亡。

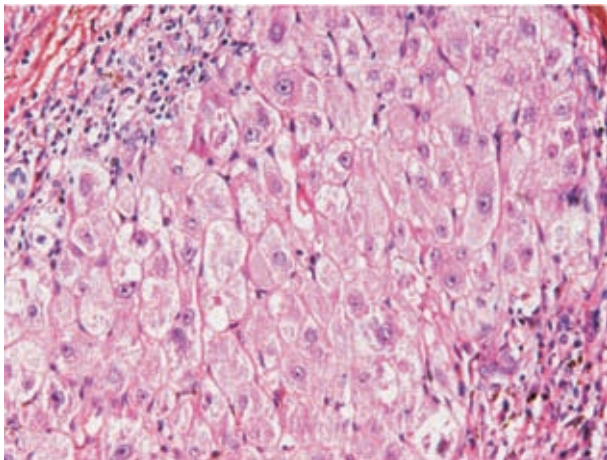


图1-6 肝细胞气球样变

肝细胞体积增大、圆形,胞质淡染

2. 脂肪变性

除脂肪细胞外的实质

细胞内出现脂滴或脂滴明显增多称为脂肪变性(fatty degeneration)或脂肪变(fatty change)。

脂滴主要为中性脂肪,也可有磷脂和胆固醇等。在石蜡切片中,由于脂滴在制片过程中被有机溶剂所溶解,故表现为边界清楚的透明空泡。冰冻切片用苏丹Ⅲ或锇酸染色可分别染为红色和黑色。

电镜:脂滴为电子密度较高、有界膜包绕的圆形小体,称为脂质小体(liposome)。小脂滴可融合为大脂滴,失去界膜包绕而游离于胞质中。肝、心脏和肾是较常发生脂肪变性的器官,尤以肝最为常见(图1-7A、B)。

(1) 肝脂肪变性:肝是脂肪代谢的重要场所,细胞脂肪变性与脂肪代谢紊乱密切相关。脂肪代谢过程中的任何一个环节发生障碍,均可导致肝细胞脂肪变性,包括:①脂蛋白合成障碍:由于长期营养不良造成合成脂蛋白的原料胆碱和甲硫氨酸缺乏或由于化学毒物损害内质网或抑制某些酶活性时,导致肝细胞不能将三酰甘油合成脂蛋白运出肝细胞外而沉积于肝细胞内。②中性脂肪合成过多:饥饿状态下或某些疾病导致糖利用障碍时,脂库中的脂肪大量动用,以脂肪酸的形式入肝,使肝细胞合成脂肪增多,超过肝细胞氧化利用和运载外输的能力,

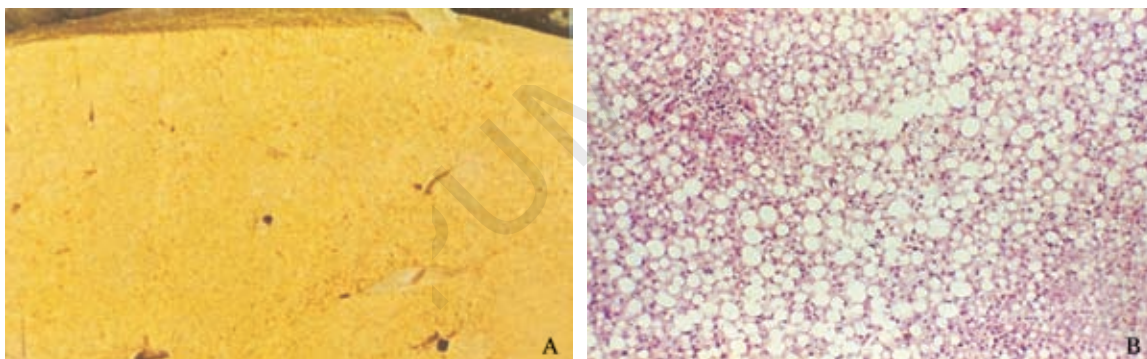


图 1-7 肝脂肪变性

A. 肉眼改变:肝大,包膜紧张,呈淡黄色;B. 镜下重度脂肪变,肝细胞内见大小不等的脂肪空泡,可将细胞核推向一侧,脂肪变的细胞破裂可融合成小脂囊

导致脂肪在肝内蓄积。③脂肪酸氧化障碍:缺氧、感染、中毒、过敏反应和慢性淤血均可损伤肝细胞,影响其氧化利用脂肪酸和合成脂蛋白的能力,造成肝细胞内脂肪过多。

肉眼:肝体积增大,色泽淡黄,质地柔软,边缘变钝,比重减轻,切面有油腻感。

镜下:轻度者核周可见多个小空泡,重度者可融合成大泡,将核挤向细胞一边,酷似脂肪细胞。肝细胞破裂后可融合成大小不一的脂囊(图 1-8 A、B)。不同病因引起的肝脂肪变性在肝小叶内的分布不同。肝淤血时,小叶中央区缺氧较重,脂肪变性首先发生于小叶中央,长期淤血时,小叶中央肝细胞萎缩、消失,小叶周边也因缺氧发生脂肪变。磷中毒时,脂肪变性则首先出现于小叶周边部,进而累及整个肝小叶。

脂肪变性也为可逆性病变,病因清除后可恢复正常,但长期严重的脂肪肝患者,肝细胞可发生坏死,继发纤维化,最终发展为肝硬化。

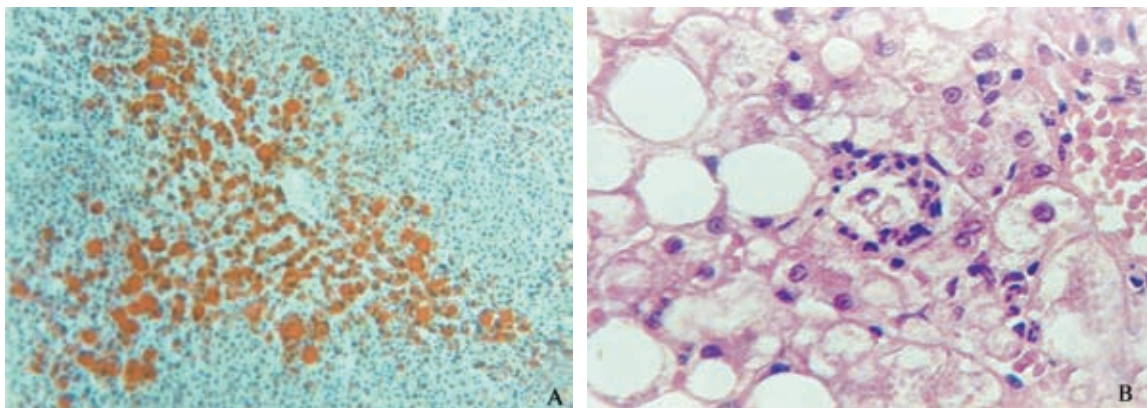


图 1-8 肝脂肪变性

A. 苏丹Ⅲ染色,脂滴染成红色;B. 酒精性肝炎,肝细胞脂肪变

(2) 心肌脂肪变性:心肌脂肪变性多见于贫血、缺氧、中毒及严重感染等,分为局灶性和弥漫性两种。局灶性者多见于左心室心内膜下和乳头肌处。慢性贫血和缺氧时多见。脂肪变性的黄色条纹与未受累的暗红色心肌相间排列,构成状似虎皮的斑纹,称“虎斑心”。这种形态特点可能与血管分布有关。黄色条纹位于血管末梢分布区,因缺血、缺氧严重,病变明显。而近血管区缺氧程度相对较轻,病变不明显,保持正常心肌的色泽。磷、砷中毒或严重感染,如白喉时则易发生弥漫性心肌变性,常累及两侧心室,心肌呈弥漫性淡黄色。镜下:脂滴常位于心肌细胞核附近,较细小,呈串珠样排列。严重的心肌脂肪变性,尤其是弥漫性心肌脂肪变

性,可使心肌收缩力下降,导致心力衰竭。

(3) 肾脂肪变性:重度贫血、严重缺氧、中毒和某些肾疾病可引起肾小球毛细血管基底膜受损,通透性增高,使脂蛋白漏出至原尿中,肾小管,特别是近曲小管上皮吸收大量的脂蛋白而导致脂肪变性。镜下:近曲小管上皮细胞胞质内出现多个脂滴,常位于细胞基底部和核周围,从而使肾体积增大,包膜紧张,切面皮质区增厚,呈淡黄色。

3. 玻璃样变性 玻璃样变性(hyaline degeneration)又称透明变性,是指在细胞内或间质中出现均质、半透明的玻璃样物质,在HE染色切片中呈均质性红染。玻璃样变性是一种形态学的描述,不同的组织发生透明变性的原因和机制是不同的。玻璃样变性常发生在结缔组织和血管壁,有时也发生于细胞内。

(1) 结缔组织玻璃样变性:主要见于纤维瘢痕组织。肉眼:为灰白、半透明、质地致密坚韧、缺乏弹性的组织。镜下:瘢痕组织内纤维细胞和血管明显减少甚至消失,胶原纤维增粗,并融合成为均质化的无结构红染的毛玻璃样物质,丧失纤维性状,呈梁状或片状分布(图2-7)。

(2) 血管壁的玻璃样变性:多见于高血压患者的肾、脾和视网膜的细小动脉,如肾入球动脉、脾中央动脉等。由于细小动脉长期痉挛,使细小动脉内膜因缺血、缺氧而发生损伤,导致通透性增高,血浆蛋白渗入到内膜下,并发生凝固、沉积,在内皮下形成均质、红染、无结构的半透明物质,使细小动脉壁增厚,管腔狭窄(图1-9),称为“细小动脉硬化肾”。

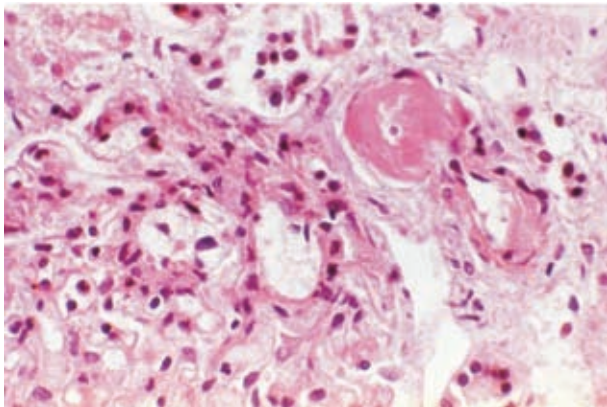


图1-9 细小动脉透明变性

肾小球入球动脉内膜内见红染的半透明物质沉积

(3) 细胞内玻璃样变性:指细胞的胞质内出现过多的蛋白质并发生沉积。镜下:在细胞质内可见到圆形、红染的小体或团块。产生细胞内玻璃样变性的原因各不相同,常见的有以下病理状态:①肾小球肾炎或其他肾疾病引起严重蛋白尿时,肾近曲小管可将尿中的蛋白质吸收至小管上皮细胞内,并沉积下来融合成蛋白小滴,光镜下可在近曲小管上皮胞质中见到均质、红染的圆形透明小滴(透明滴)(图1-10 A)。②慢性炎症时,局部浸润的浆细胞胞质内常可见到圆形、红染的半透明小体,有时可分泌至细胞外,称为拉塞尔小体(Russell's body),为免疫球蛋白在浆细胞内沉积凝聚的结果。③酒精性肝病时,肝细胞内可见到的圆形或不规则形的红染小体,称为马洛里小体(Mallory's body)(图1-10 B)。

4. 黏液变性 组织间质内出现类黏液物质的聚集称为黏液变性(mucoïd degeneration)。肉眼:发生黏液变性的组织明显肿胀,呈灰白半透明的胶冻状。镜下:组织间质疏松,充以淡蓝色的黏液样物质,其中散在数量不等的多角形或呈星芒状细胞(黏液细胞),胞质的突起常彼此相连。

黏液变性常见于急性风湿病或动脉粥样硬化症的血管壁,神经纤维瘤、脂肪肉瘤等间叶性肿瘤的间质。甲状腺功能低下的患者全身真皮和皮下组织中有类黏液样物质和水分沉积,称为黏液水肿(myxedema)。黏液水肿的原因可能是甲状腺激素分泌减少,使皮下间质内的透明质酸发生降解障碍,大量的透明质酸沉积于皮下形成类黏液物质堆积。

去除病因后,结缔组织的黏液变性大多可以恢复,但严重而持久的黏液变性则易引起纤维组织增生,导致组织或器官硬化。

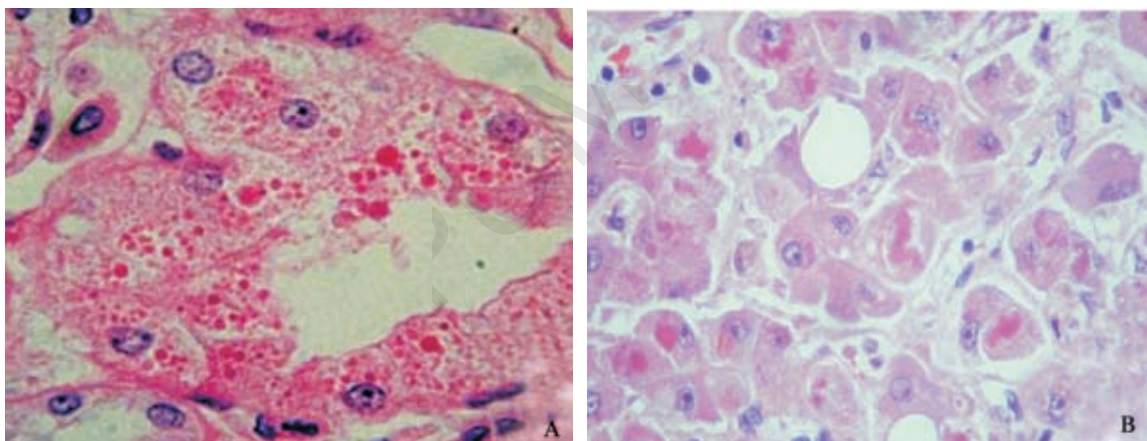


图 1-10 细胞内透明变性

A. 肾小管上皮细胞内半透明滴；B. 肝细胞内马洛里小体

5. 淀粉样变性 组织内有淀粉样物质 (amyloid) 沉着称为淀粉样变性 (amyloid degeneration) 或淀粉样物质沉着症 (amyloidosis)。淀粉样物质的某些性质与淀粉类似，如遇到碘时，淀粉样物质可被染成棕褐色，经硫酸处理后呈蓝色，与淀粉遇到碘时的变化相似。肉眼：淀粉样变性的组织为灰白色，质地硬韧，富于弹性。光镜：HE 染色的切片中，淀粉样物质为淡粉色、均匀一致、云雾状或团块状、无结构的物质 (图 1-11 A、B)。经刚果红染色，淀粉样物质呈桃红色。淀粉样物质常沉积于细胞间、小血管基底膜下，沿网状纤维支架分布。电镜：为非分支的原纤维构成的网。该原纤维宽度为 7.5 ~ 10 nm，长度不一，此外还含有正常血清球蛋白构成的非纤维性五角形物质和硫酸肝素。

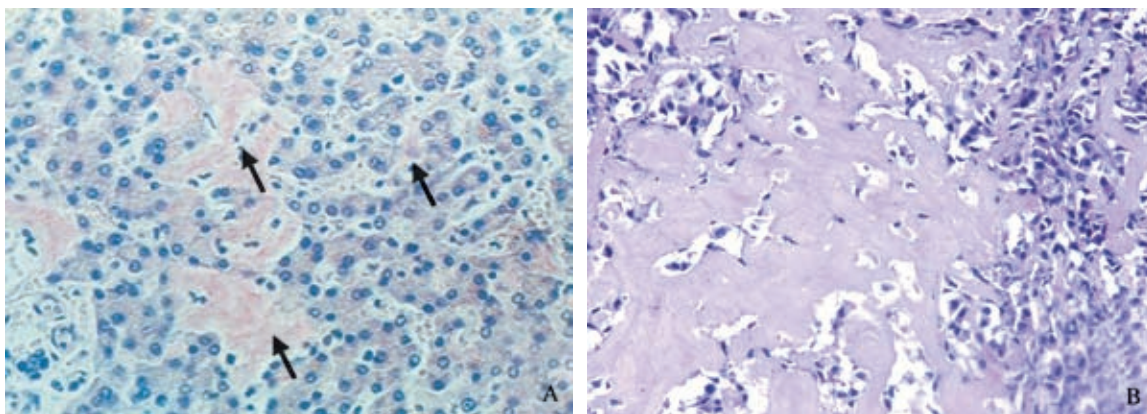


图 1-11 淀粉样变性

A. 肝间质淀粉样变性；B. 甲状腺髓样癌间质的淀粉样物质沉积

淀粉样变性按病因可分为原发性和继发性，按部位可分为局限性和全身性。原发性全身性淀粉样变性的淀粉样物质前体为免疫球蛋白的轻链，常见于多发性骨髓瘤和 B 细胞淋巴瘤。继发性全身性淀粉样变性是一种由肝合成的蛋白质，称淀粉样相关蛋白，常见于结核病、慢性骨髓炎、类风湿关节炎和某些恶性肿瘤，如霍奇金淋巴瘤。继发性局限性淀粉样变性可见于阿尔茨海默病的脑组织、甲状腺髓样癌组织和 2 型糖尿病的胰岛。因此，淀粉样物质是一大类形态学和特殊染色反应相同而化学结构不同的异质物质，其产生和沉积机制也不同。

6. 细胞内糖原沉积 细胞内糖原沉积 (intracellular accumulation of glycogen) 发生于葡萄糖和糖原代谢异常的患者。细胞内糖原的沉积常见于糖尿病患者的近曲小管远端上皮细胞内，

也可见于肝细胞、心肌细胞和胰岛 β 细胞内。遗传性糖代谢缺陷可导致糖原贮积症,该病是由基因异常引起的合成或分解糖原的酶缺陷而导致的糖原过多蓄积于细胞内,引发细胞损伤,甚至死亡。

7. 病理性色素沉着 有色物质(色素, pigment)在细胞内外异常蓄积称为病理性色素沉着。沉着于体内的色素分为内源性和外源性两种。内源性色素是体内生成的,如含铁血黄素、黑色素、脂褐素和胆红素等。外源性色素是指由肺吸入或文身注入体内的色素,色素可存在于细胞内、细胞间质或吞噬细胞内。

(1) 含铁血黄素(hemosiderin): 含铁血黄素是由铁蛋白微粒集结而成的色素颗粒,呈金黄色或棕黄色,颗粒大小不等,具有折光性,可被普鲁士蓝或柏林蓝染成蓝色。含铁血黄素是血红蛋白被巨噬细胞吞噬后,由溶酶体分解、转化而成,属内源性色素。慢性肺淤血时,漏入肺泡腔的红细胞被巨噬细胞吞噬后形成含铁血黄素(图1-12)。这种吞噬大量含铁血黄素的巨噬细胞常出现于左心衰竭患者的肺泡内,并随痰咳出,易在痰中检出,故称为心力衰竭细胞(heart failure cell)(图1-13)。此外,溶血性贫血时,大量红细胞溶解破坏,可出现含铁血黄素在全身的沉积,尤其易出现于肝、脾、淋巴结和骨髓内。

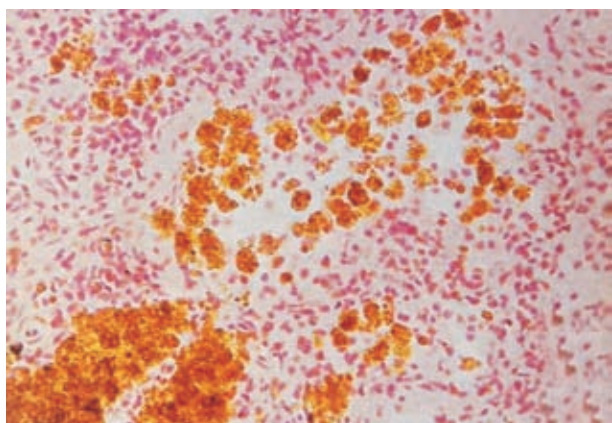


图 1-12 慢性肺淤血

示肺泡腔内吞噬含铁血黄素的细胞

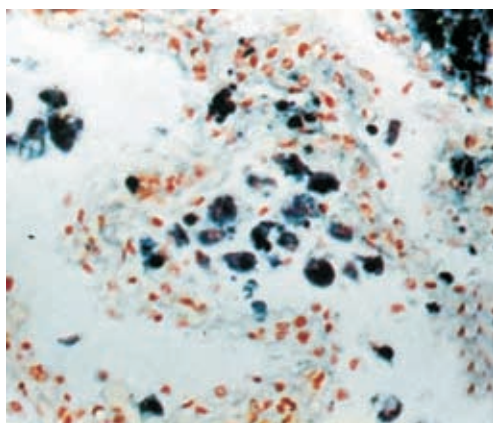


图 1-13 心力衰竭细胞普鲁士蓝染色阳性

(2) 黑色素(melanin): 黑色素是由黑色素细胞合成的一种黑褐色的内源性色素,广泛存在于正常人皮肤、毛发、虹膜、脉络膜、脑的黑质等处。黑色素的合成受垂体、肾上腺和性腺等产生的激素调控。腺垂体分泌的促黑激素(MSH)和促肾上腺皮质激素(ACTH)能促进其合成,而肾上腺皮质激素则抑制MSH的释放。因此,肾上腺皮质功能低下(Addison病)的患者由于肾上腺皮质激素缺乏,失去对MSH的抑制作用以及垂体反馈性分泌ACTH增加,常引起全身性皮肤黑色素增多(图1-14)。局限性黑色素增加常见于色素痣和恶性黑色素瘤。尿黑酸尿症患者黑色素可沉着于皮肤、结缔组织和软骨,称褐黄病。

(3) 脂褐素(lipofuscin): 脂褐素是一种黄褐色的内源性色素,内含50%左右的脂质。目前认为,它的形成是由于胞质中的自噬溶酶体内的细胞器碎片不能被酶消化而形成残余体。脂褐素常见于老年人、营养不良和慢性消耗性患者的肝细胞、心肌细胞和神经元内,故又有老年性色素和消耗性色素之称。脂褐素沉积的器官变深,多呈黄褐色。镜下见黄褐色的细颗粒状色素位于核周围(如肝细胞)或核的两端(如心肌细胞)。

(4) 胆红素(bilirubin): 胆红素是正常胆汁的主要色素,由血红蛋白衍生而来,不含铁。疾病状态下由于胆红素代谢障碍,使其在细胞或组织内增多,可导致组织淤胆,临床上出现黄疸。



图 1-14 Addison 病

A. 患者口唇及龈黏膜黑色素沉积；B. 足趾皮肤黑色素沉积

8. 病理性钙化 正常机体内仅在骨和牙齿中含有固体钙盐。在骨和牙齿以外的组织内存在固体钙盐沉积称为病理性钙化 (pathological calcification)。沉积的钙盐以磷酸钙为主，其次为碳酸钙。肉眼见钙化区为石灰样坚硬颗粒或团块。HE 染色切片中，钙盐呈蓝色小颗粒状物或大的蓝染团块。

按照原因不同可分为营养不良性钙化和转移性钙化。

(1) 营养不良性钙化 (dystrophic calcification)：较常见，指变性、坏死组织或异物中出现钙盐沉积。机体的钙磷代谢并无异常，血钙正常。营养不良性钙化常发生于结核病的坏死灶、脂肪坏死灶、动脉粥样硬化斑块、风湿病的心瓣膜，或玻璃样变性、黏液变性的结缔组织，坏死的寄生虫体、虫卵等处。营养不良性钙化可引起器官功能异常，如心瓣膜钙化可引起心力衰竭，动脉粥样硬化可导致心、脑、肾等重要器官损害。

(2) 转移性钙化 (metastatic calcification)：较少见，指全身性钙磷代谢障碍，血钙、血磷增高所引起的钙盐在某些正常组织内沉积。转移性钙化可见于甲状腺功能亢进或恶性肿瘤异位分泌甲状旁腺激素样物质、维生素 D 过多症以及肿瘤转移至骨引起的骨组织广泛溶解破坏和肾衰竭等。转移性钙化的常见部位为正常器官或组织，尤其是分泌组织，如胃黏膜、肺泡壁和肾小管基底膜。转移性钙化多无明显临床症状，但严重的肺钙化可损伤呼吸功能，肾小管的严重钙化可造成肾损害。

(二) 不可逆性损伤

细胞受到严重的损伤，出现代谢停止、结构破坏和功能丧失等不可逆变化，细胞生命活动完全停止，称为细胞死亡 (cell death)。坏死和凋亡是细胞死亡的两种主要形式。近年提出细胞还存在另外一种新的死亡形式，称为自噬 (autophagy)，是指在内外环境压力的影响下，细胞对其内部受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和侵入其内的病原体进行降解的生物学过程，最终也会导致细胞生命活动停止。

活体内局部组织、细胞的病理性死亡称为坏死 (necrosis)。坏死可因严重的致病因子引发不可逆的损伤直接发生，也可由可逆性损伤 (变性) 发展而来。坏死的组织和细胞不仅代谢停止，功能丧失，而且有细胞内的物质漏出至细胞外，引起周围组织产生炎症反应。坏死的细胞、组织所发生的形态改变主要是由坏死的细胞被自身溶酶体酶消化或由坏死引发的急性炎症中的中性粒细胞产生的蛋白水解酶消化所致。

1. 形态学改变 临床上把丧失存活能力的坏死组织称为失活组织。失活组织肉眼表现为表面丧失光泽，色泽污秽；失去正常的弹性；因无正常血液供应而温度较低；摸不到血管搏动，



切开时无新鲜血液流出；失去正常感觉（温觉、痛觉）及运动功能，对刺激无反应等。

细胞坏死发生 10 小时以上才能出现光镜下的改变，电镜改变在 2 小时后才能看到。但坏死后细胞膜的通透性增高，细胞内的一些酶可漏出到血液中，使血中酶活性升高，如心肌梗死后 2 小时就可在血液中测到肌酸激酶、乳酸脱氢酶和谷草转氨酶的升高。肝细胞坏死时血液谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高，胰腺坏死时血液淀粉酶升高。

(1) 细胞核的变化：细胞坏死最重要的形态变化是细胞核的变化，表现为以下三个步骤：①核固缩（pyknosis），细胞核水分脱失，染色质边集，核变小，嗜碱性增强，但核膜仍存在；②核碎裂（karyorrhexis），核膜破裂，染色质崩解为小碎片散布于细胞质内；③核溶解（karyolysis），坏死细胞内 pH 降低，激活 DNA 酶，水解染色质中的 DNA，使其失去对碱性染料的亲和力，只留下核的轮廓，最后完全溶解消失（图 1-15）。

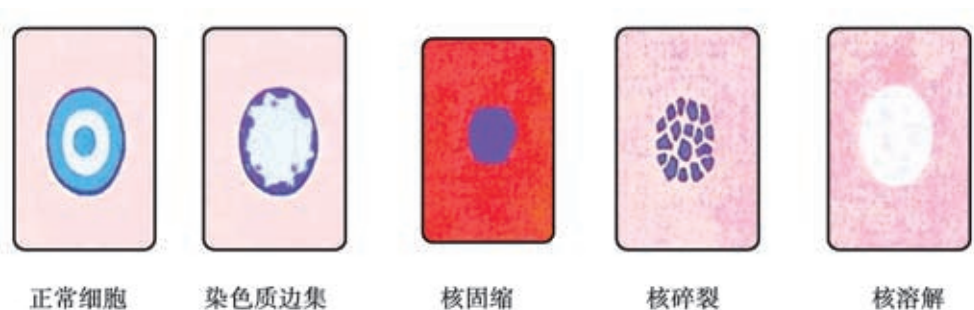


图 1-15 坏死模式图

上述的坏死细胞核变化过程可因损伤因子的强弱和发展的速度而有所不同。当损伤因子作用较弱而病变经过缓慢时，细胞核的变化可按核固缩、核碎裂、核溶解的顺序依次发生。但如果损伤因子强烈，损伤过程发展快，可以从染色质边集直接转变为核碎裂，甚至核溶解。

(2) 细胞质的改变：细胞坏死时，胞质内的核糖体逐渐减少，嗜碱性减弱，胞质与酸性伊红的结合力增强而呈嗜酸性。

(3) 间质的改变：细胞坏死后在多种溶解酶的作用下，细胞外基质崩解，胶原纤维肿胀、断裂、液化，纤维性结构消失，最后，坏死的细胞和崩解的间质融合成一片模糊的颗粒状、无结构的红染物质。

2. 类型

(1) 凝固性坏死：组织和细胞坏死后水分减少，蛋白质发生凝固，呈灰白、干燥的凝固状态，原有组织和细胞的轮廓仍然保留，称为凝固性坏死（coagulative necrosis）。凝固性坏死常见于心、肾、脾等器官的缺血性坏死。肉眼：早期病变中因组织液进入坏死组织而发生肿胀，色泽灰暗，结构模糊，进而坏死灶因蛋白凝固而逐渐变硬，呈灰白或土黄色，坏死区边缘可出现一条炎性出血带，与正常组织形成明显分界。镜下：坏死区细胞出现核固缩、核碎裂、核溶解，胞质红染，但仍可见组织结构轮廓。如新鲜的肾凝固性坏死仍保留肾小球和肾小管轮廓（图 1-16）；心机的凝固性坏死仍可见心肌轮廓，但核溶解消失。

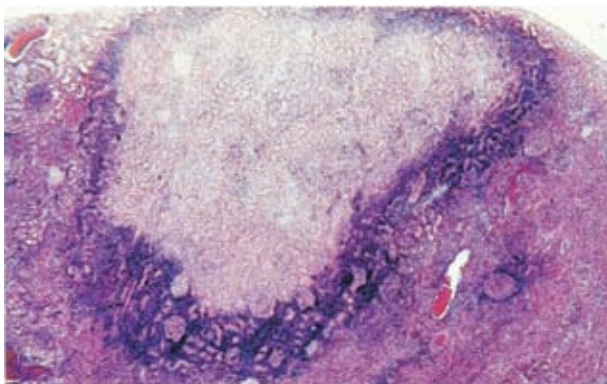


图 1-16 肾梗死（凝固性坏死）

(2) 液化性坏死：有些组织坏死后经酶解作用转变为液体状态，并在局部形成

液化囊肿，称为液化性坏死（liquefactive necrosis）。液化性坏死主要发生在蛋白质含量少、水分和磷脂丰富的器官，如脑、脊髓，或者坏死区内蛋白酶产生多的组织，如胰腺组织坏死和化脓性炎症时浸润的中性粒细胞均可释放大量的蛋白水解酶，使组织发生液化性坏死。脑组织的液化性坏死称为脑软化，局限性化脓性炎症引起的液化性坏死称为脓肿（图 1-17，图 1-18）。

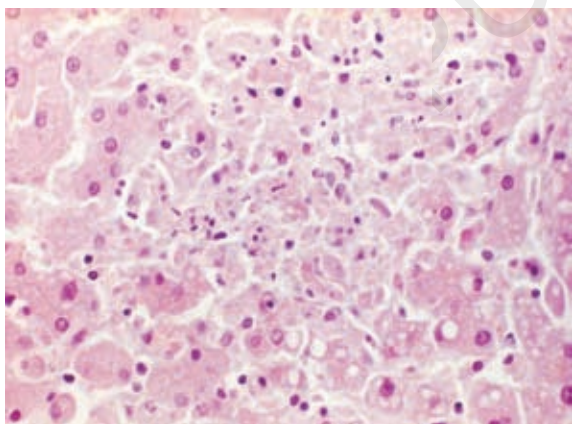


图 1-17 肝灶性坏死
肝细胞核固缩、碎裂、溶解

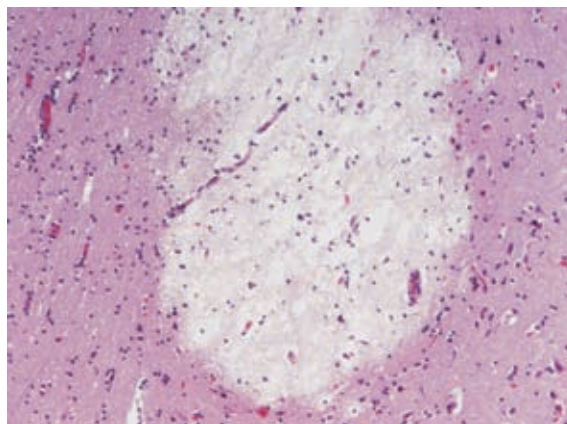


图 1-18 脑软化灶
神经元和胶质细胞坏死、液化，仅残留少量神经纤维呈筛状结构

(3) 特殊类型的坏死

1) 干酪样坏死：为一种特殊类型的凝固性坏死，主要见于结核分枝杆菌感染引起的组织坏死，因坏死组织肉眼上呈淡黄色，质软，细腻，似奶酪，故称干酪样坏死（caseous necrosis）（图 1-19，图 1-20）。

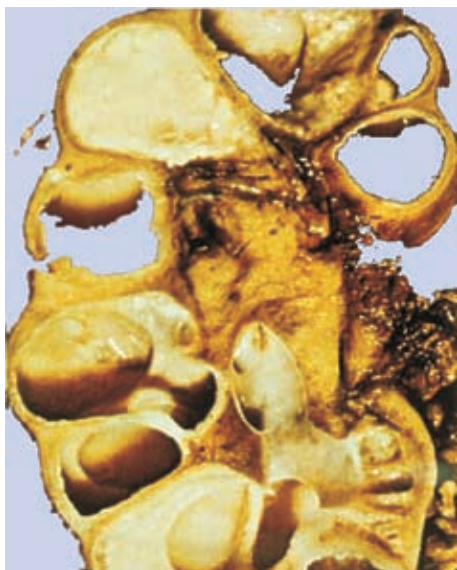


图 1-19 肾结核
肾实质内干酪样坏死，空洞形成



图 1-20 淋巴结结核
多个淋巴结肿大融合，切面见淡黄色干酪样物

镜下：坏死组织分解彻底，不见原有的组织轮廓，而形成红染的细颗粒状无结构物质。因坏死组织内的结核分枝杆菌含有蜡质，这种坏死不易被吸收，常引起巨噬细胞增生，形成肉芽肿，或发生营养不良性钙化（图 1-21）。

2) 脂肪坏死: 脂肪坏死 (fat necrosis) 可分为酶解性和外伤性两种。酶解性脂肪坏死多见于急性胰腺炎, 由于胰腺组织受损, 外溢的胰液中所含的脂肪酶被激活, 使胰腺组织及其周围的脂肪分解为脂肪酸和甘油, 脂肪酸与钙结合后形成钙皂。肉眼: 坏死区内形成质地较硬的白色斑点或斑块。镜下: 坏死的脂肪细胞被酶解后仅留下模糊轮廓, 并伴钙盐沉积。外伤性脂肪坏死常见于乳房、臀部及躯干的皮下。由于外力作用, 脂肪细胞受压破裂, 脂滴外溢, 引起周围发生异物反应和纤维化。镜下见坏死区内有由脂滴融合形成的油囊, 周围见大量吞噬脂肪的巨噬细胞 (泡沫细胞) 和多核巨细胞。

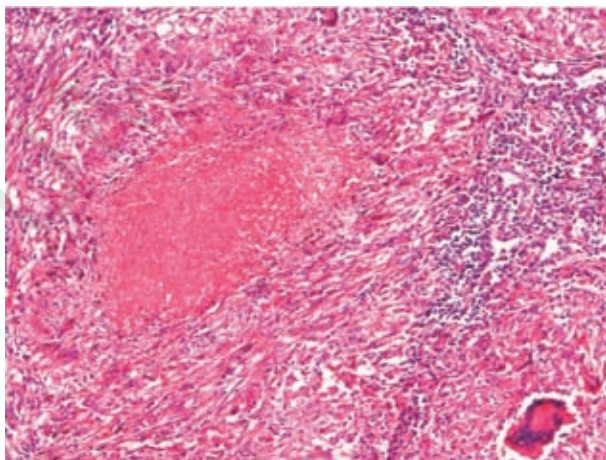


图 1-21 结核结节内的干酪样坏死

病灶中央见红染细颗粒状无结构的坏死组织, 无核碎片残留, 周围见上皮样细胞和多核巨细胞

3) 纤维素样坏死: 纤维素样坏死 (fibrinoid necrosis) 是一种发生在组织间质和小血管壁的胶原纤维的坏死, 旧称纤维样变性 (fibrinoid degeneration)。病变局部组织结构消失, 形成边界不清的小条或小块状深红染色的、有折光性的无结构物质 (图 1-22 A、B), 因其染色特点与纤维素 (纤维蛋白) 相似, 故而得名。纤维素样坏死常见于变态反应性疾病, 如急性风湿病、结节性多动脉炎和新月体性肾小球肾炎等, 但也可见于恶性高血压的小动脉壁和消化道溃疡底部的动脉壁, 因而在不同疾病中发生的纤维素样坏死可能有不同机制。这种坏死物质可能是肿胀断裂的胶原纤维或沉积于结缔组织中的抗原-抗体复合物, 也可能是由血管中渗出的纤维蛋白原转变而成的纤维素。

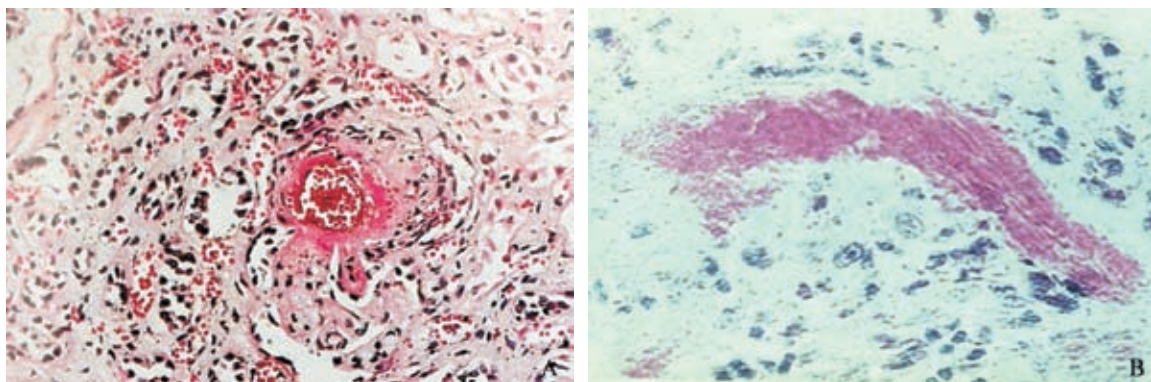


图 1-22 纤维素样坏死

A. 血管壁纤维素样坏死; B. 新发生的纤维素样坏死

4) 坏疽: 大片的组织坏死继发腐败菌的感染而形成黑色、暗绿色等特殊形态改变的坏死称为坏疽 (gangrene)。坏死组织经腐败菌分解产生硫化氢, 并与血红蛋白分解后生成的铁结合后形成硫化铁, 使坏死组织呈黑色, 硫化氢则形成恶臭味。坏疽可分为三种类型。

①干性坏疽 (dry gangrene): 多见于下肢动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎和冻伤患者的肢体末端。因动脉闭塞, 静脉回流正常, 故坏死组织水分少, 加之体表水分易于蒸发, 使病变部位干燥皱缩, 呈黑褐色。由于坏死边缘发生炎症, 使其与周围健康组织间形成明显的分界 (图 1-23)。干性坏疽腐败程度较轻, 发展缓慢, 对机体危害较小。



图 1-23 足趾干性坏疽

坏死的足趾呈黑色，干燥回缩，边界清楚

②湿性坏疽 (wet gangrene): 多发生于与外界相通的内脏器官, 如肺、肠和子宫等, 也可见于严重淤血水肿的肢体。由于坏死组织中水分含量多, 腐败菌易于繁殖, 使局部坏死组织明显肿胀, 呈暗绿色或污黑色 (图 1-24)。病灶中的腐败菌分解蛋白质产生的大量硫化氢、吲哚、粪臭素等造成恶臭。病变发展较快, 炎症弥漫, 使坏死区与健康组织分界不清。腐败的坏死组织和细菌所产生的毒素大量吸收入血, 可引起严重的全身中毒症状; 可引起中毒性休克而导致患者死亡, 对患者的危害较大。坏疽性阑尾炎、肠坏疽、肺坏疽和产后坏疽性子宫内膜炎等均属于湿性坏疽。

③气性坏疽 (gas gangrene): 为湿性坏疽的一种特殊类型, 主要见于深部组织的开放性创伤并合并产气荚膜梭菌等厌氧菌感染。细菌分解坏死组织产生大量气体, 使组织内含有大量气泡, 压之有“捻发”音。气性坏疽多见于战伤或自然灾害现场, 病变发展迅速, 中毒症状严重, 预后极差, 需进行紧急处置 (图 1-25)。



图 1-24 小肠湿性坏疽

肠管大面积坏死, 明显肿胀、增粗, 呈黑褐色

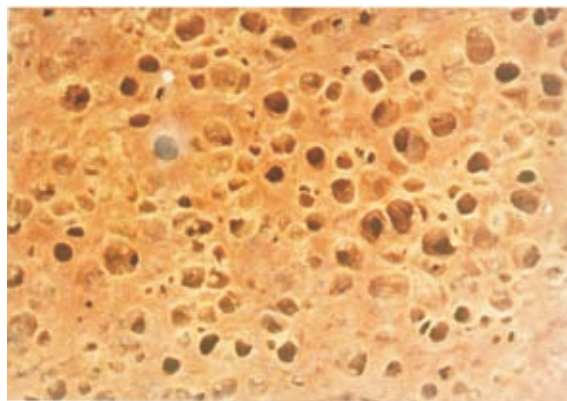


图 1-25 肝气性坏疽

肝切面见多个充气小囊, 呈蜂窝状

3. 坏死的结局

(1) 溶解吸收: 组织坏死后, 由坏死组织本身及其周围的中性粒细胞释放的各种水解酶使坏死组织液化, 经淋巴管或血管吸收。不能吸收的组织碎片由吞噬细胞吞噬、消化而清除。小的坏死灶溶解吸收后通过修复使功能和形态部分恢复。较大的坏死灶溶解后不易完全吸收, 可形成囊腔 (cyst)。

(2) 分离排出: 位于体表和与外界相通的器官的较大坏死灶, 不能完全溶解吸收, 通过炎症反应中渗出的中性粒细胞释放水解酶, 溶解坏死区周围组织, 使之与健康组织分离、脱落。发生于皮肤或黏膜组织的坏死, 分离排出后遗留的表浅缺损称为糜烂 (erosion), 深达皮下或黏膜下或肌层者称为溃疡 (ulcer)。肾、肺等实质器官的坏死组织液化后经自然管道排出所遗留的缺损称为空洞 (cavity)。深部组织的坏死经体表排出后形成开口于皮肤或黏膜的盲性管道称为窦道 (sinus)。空腔器官之间或空腔器官与体表由坏死组织脱落形成的两端相通的管道称为瘘管 (fistula)。

(3) 机化: 坏死组织如不能完全溶解吸收或分离排出, 则由周围组织的新生毛细血管和成纤维细胞组成的肉芽组织长入, 取代坏死组织, 最后形成瘢痕。这种由肉芽组织取代坏死组织或异物、血栓的过程称为机化 (organization), 亦称纤维化 (fibrosis)。

(4) 包裹、钙化：坏死组织范围大或难以溶解吸收或不能完全机化，则由周围的肉芽组织加以围绕，称为包裹 (encapsulation)。其中坏死物质可继发营养不良性钙化，由钙盐沉积于坏死组织中形成稳定的病灶，从而避免对机体产生不利影响。

第三节 细胞凋亡

凋亡 (apoptosis) 是指活体内细胞在基因调控下发生的“主动”死亡过程，是细胞在内外环境因素的诱导下激活细胞内预先存在的死亡程序，通过一系列的生化过程主动中止生命过程，因此从功能角度上也称程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD)。作为细胞的基本生命形式 (生长、死亡) 的一种，细胞凋亡具有重要的生理功能：①调节和维持体内细胞的正常数量，实现自我更新过程；②在胚胎发育指趾形成中发挥极其重要的作用；③清除衰老和突变的细胞，防止肿瘤发生；④作为免疫系统有害和无益克隆的主要删除方式，防止自身免疫病的发生。细胞凋亡与细胞增殖在体内维持着动态平衡，一旦平衡失调，将导致疾病的发生。人体多种疾病均与细胞的增殖与凋亡失衡有关。

1. 细胞凋亡的形态特点 在促凋亡因素的诱导下，组织中单个细胞发生水分脱失皱缩，与周围细胞连接丧失，彼此脱离，胞质致密，核染色质边集，碎裂，胞质出芽、脱落形成凋亡小体 (apoptotic body)，最终被巨噬细胞或相邻的实质细胞吞噬后降解。在此过程中细胞质膜和细胞器膜仍保持完整，无细胞内容物的外溢，因此凋亡细胞周围不出现炎症反应 (图 1-26)。

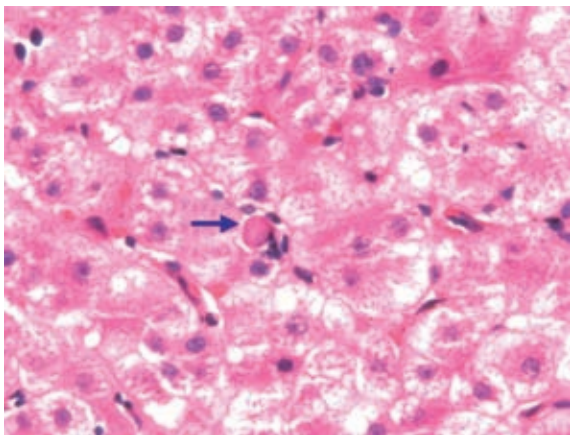


图 1-26 急性病毒性肝炎中的凋亡小体

2. 细胞凋亡的生化特点 ①细胞凋亡过程需要一系列死亡基因的活化和蛋白酶级联反应，需消耗 ATP，是一个耗能过程；②凋亡过程的启动和死亡信号的转导需要钙离子的参与，因此细胞内 Ca^{2+} 水平升高；③以 Caspase 家族成员为代表的蛋白酶级联反应和核酸内切酶活化；④细胞核 DNA 的降解以核小体 (180 ~ 200 bp) 为单位进行，DNA 电泳呈梯状。

3. 细胞凋亡与基因调控和信号转导 细胞凋亡是在凋亡促进基因和凋亡抑制基因的精确调控下完成的。目前已发现几十种基因参与凋亡的调控过程。重要的凋亡促进基因包括 *bax*、*p53*、*Fas*、*TNF* 等。凋亡抑制基因包括 *bcl-2*、*bcl-x*、*survivin* 等，*c-myc* 基因则具有双相调控作用。凋亡过程中的死亡信号转导通路主要有两条：①死亡受体 (外源性) 通路：也称膜受体通路，是指在细胞膜上存在死亡受体，目前已知的有 *Fas* 和 *TNFR* 两种。当细胞外的死亡信号 (死亡受体的配体) 如 *FasL* 和 *TNF* 与其相应受体结合后，即可将死亡信号导入细胞内，激活死亡结构域上结合的 Caspase 家族成员，如 *Caspase8*，再通过一系列蛋白酶级联反应，最终激活死亡执行蛋白 *Caspase3*，进入细胞核后使核酸内切酶活化，自核小体处剪切 DNA，完成凋亡过程。②线粒体 (内源性) 通路：该通路是由于线粒体膜上的凋亡抑制蛋白 *bcl-2* 表达下调或凋亡促进蛋白 *bax* 表达上调，使线粒体转膜电位下降，膜通透性升高导致线粒体内的细胞色素 C 外溢至线粒体外，细胞色素 C 与凋亡激活因子 -1 结合后可活化 *Caspase9*，进而活化 *Caspase3*，最终激活核酸内切酶降解 DNA。最近还发现，除上述两条通路外，可能还存在其他通路，如内质网通路。

4. 细胞凋亡与坏死的区别 细胞凋亡与坏死尽管有本质的不同，但是在某些诱发机制、

形态学表现和生化特征方面也有相似之处，表明两者既有区别也有联系。如轻度缺血、缺氧可诱发细胞凋亡，而重度缺氧则导致细胞坏死，低浓度的自由基可诱发凋亡，高浓度的自由基则引起坏死。两者区别见表 1-1。

表1-1 凋亡与坏死的区别

	凋亡	坏死
诱因	生理性或轻微病理性刺激，如衰老，激素撤除，生长因子缺乏，轻度缺血、缺氧，基因异常等	重度的病理性刺激，如重度缺血、缺氧，化学毒物中毒，感染等
死亡范围	单个细胞死亡	大片细胞群体死亡
机制	基因调控的程序化主动死亡	意外事件导致的非基因调控的被动死亡
生化特征	依赖于 ATP 的耗能过程，有新蛋白质形成，DNA 有序降解，核小体处剪切，形成 180 ~ 200 bp 或其倍数的片段，DNA 电泳呈梯状	不依赖于 ATP 的非耗能过程，无新蛋白质形成，DNA 随机降解，剪切片段大小不一，DNA 电泳呈涂片状
形态特征	细胞固缩，核染色质边集，细胞质膜和细胞器膜完整，细胞膜生芽形成凋亡小体	细胞肿胀，核染色质结絮或边集，细胞质膜和细胞器膜溶解破裂，溶酶体酶释放，细胞自溶
周围反应	不引起周围组织的炎症反应和修复性再生。凋亡小体被巨噬细胞或相邻实质细胞吞噬	引起周围组织的炎症反应或修复性再生

第四节 细胞老化

细胞老化 (cellular aging) 是指细胞随生物年龄增长而发生的退行性变化，表现为细胞功能的降低和组织形态的改变。细胞老化是个体老化的基础。老化细胞在代谢功能方面表现为线粒体氧化磷酸化功能减弱，核酸和蛋白质合成减少，营养摄取能力降低和 DNA 修复功能减弱等。在形态学上表现为细胞核呈不规则状，出现异常分叶，线粒体空泡化，内质网减少，高尔基复合体扭曲，脂褐素沉积等。

细胞老化具有如下特征：①普遍性：老化的机体中所有的细胞组织、脏器均会发生不同程度的老化性改变；②进行性：随着时间推移，老化细胞呈进行性发展，具有不可逆性；③内因性：老化不是由于外因的直接作用，而是由细胞内在因素所致，无法从根本上去除病因；④有害性：由于老化，细胞的代谢、适应代偿和自我更新等功能低下，且缺乏恢复能力，并引起组织器官老化，导致老年病和其他疾病的发生。

细胞老化的详细机制尚不十分明确，主要有遗传程序学说和错误积累学说两种。

一、遗传程序学说

该学说认为细胞老化是由遗传因素所决定的，即细胞的生长、发育、成熟和老化都是由细胞基因库中的基因按既定程序依次表达来实现的。实验证明正常组织细胞在体外培养下的分裂能力是有限的，经过一定次数的传代培养后就会死亡。如正常人的成纤维细胞可分裂 50 ~ 60 次，然后死亡。而早老性常染色体隐性遗传病——Werner 综合征患者的成纤维细胞只能分裂 20 次。上述现象提示，细胞分裂增殖的次数是受基因组中存在的计时器来控制的，这种计时器称为“老化时钟”(aging clock)。

近年来发现的端粒和端粒酶是老化时钟的分子基础。端粒 (telomere) 是位于真核细胞染色体末端的一种特殊结构，由非转录的 DNA 短片段的重复序列和 DNA 结合蛋白组成。端粒的作用是保护基因组的完整性，防止染色体的融合、丢失和降解。人类端粒 DNA 是由富含鸟

嘌呤的简单串联重复序列 TTAGGG 组成的，可长达 10 kb 以上。端粒的长度与细胞的“年龄”有关，因为每次细胞分裂端粒都会“丢失”50 ~ 100 bp，随着细胞分裂次数增加，端粒长度逐渐缩短，端粒缩短是细胞老化的信号，老化的细胞最终可因端粒过短而停止分裂，最终衰老死亡。端粒酶（telomerase）是由 RNA 和蛋白质组成的核糖核蛋白复合物，它以自身 RNA 为模板，合成端粒片段，并将其连接染色体端粒末端以补充和恢复端粒的长度。正常情况下，生殖细胞和干细胞中存在端粒酶活性，而其他已分化的细胞中则无端粒酶活性。在永生化的恶性细胞中可出现端粒酶的再度活化，细胞可无休止地分裂增殖，这可能是恶性肿瘤的发生机制之一。

二、错误积累学说

细胞寿命除受遗传程序（老化时钟）的控制外，还受到细胞损伤和修复之间平衡的影响。因此，细胞和个体的寿命也受后天和环境因素制约。某些代谢产物如氧自由基，可引起核酸、脂质和蛋白质共价修饰，过氧化损伤可随年龄增加而逐渐加重，老化细胞中脂褐素增多正是这些损伤的结果。抗氧化防御机制的下降是导致老化另一种原因，如维生素 E、谷胱甘肽过氧化物酶在体内不断降低可促进老化。此外对 DNA 损伤的识别和修复功能的降低也是导致细胞老化的重要原因。细胞内代谢产物和外环境毒性物质常引起 DNA 损伤。正常情况下，绝大多数损伤可由 DNA 损伤修复系统进行修复。随着年龄增大，其修复功能降低，导致 DNA 修复和复制过程发生错误，不能修复的损伤逐渐累积，使细胞内遗传物质缺失日益增多，引起细胞老化。

综上所述，细胞老化既包括基因程序性因素的作用，也包括细胞内外环境中有害因素积累的影响。当机体细胞的老化能按照遗传规定的速度依序进行时，便可达到应有的自然寿限（自然老化）。如果有有害因素干扰了细胞的代谢功能和遗传时序，则老化进程加快（早老）。因此认为，在遗传时序的决定性背景下，细胞代谢障碍是细胞老化的促发因素。

（孙保存 张丹芳）



第1章病例讨论

当组织和细胞因各种原因导致缺损后，机体对其形成的缺损通过各种细胞和细胞外基质进行修补恢复的过程，称为修复（repair），修复后可完全或部分恢复原来组织的结构和功能。修复通过两种方式进行：①再生性修复：附近原有同种细胞通过再生来达到修复目的。如仅依靠这种方式就可完全恢复原有组织的结构和功能，则称为完全性修复。②纤维性修复：通过新生的富含毛细血管的纤维结缔组织（即肉芽组织）来达到修复目的，并最终形成瘢痕。如完全或部分依靠纤维性修复方式进行修复，则不能完全恢复原有组织的结构和功能，称为不完全性修复或瘢痕性修复。临床实践中，通常有多种组织同时受损，因此再生性修复和纤维性修复常同时存在。在组织损伤和修复过程中，常伴有炎症反应。

第一节 再生性修复

再生（regeneration）是指在生理状态下或组织损伤后，由同种细胞的增生来实现自我更新以恢复组织原有的结构和功能。

一、再生的类型

再生可以分为生理性再生和病理性再生。

（一）生理性再生

在生理情况下，一些细胞和组织不断老化、凋亡，由新生的同种细胞不断补充，以保持原有的结构和功能，维持组织、器官的完整性和稳定性，称为生理性再生。如食管黏膜表面被覆的非角化鳞状上皮老化脱落后，黏膜基底层细胞不断增生、分化成熟，补充衰老的细胞；胃、肠黏膜上皮老化脱落后1～2天可完成修复；表皮细胞28天更新一次；红细胞约120天更新一次等。

（二）病理性再生

在病理状态下，细胞和组织坏死或缺损后，如果损伤程度较轻，损伤的细胞又有较强的再生能力，则损伤周围的同种细胞增殖、分化、成熟的过程，称为病理性再生。病理性再生可独立发生（即完全性修复），也可与纤维性修复伴随发生。如胃黏膜轻度糜烂后，仅通过胃腺底部残留的基底细胞再生即可达到完全修复受损胃黏膜的目的；而当胃溃疡发生后，仅通过邻近的残留细胞再生，不能完全填补缺损，则还需进行纤维性修复，以实现修复的目的。

二、细胞周期和不同再生潜能的细胞类型

（一）细胞周期

细胞周期是指细胞从上一次细胞分裂结束到下一次细胞分裂结束所经历的全过程，包括分裂间期（interphase）和分裂期（mitotic phase，M期），分裂间期又分为三个期，即G1期

(DNA合成前期)、S期(DNA合成期)和G₂期(DNA合成后期)。人体体细胞大多处于细胞周期的静止期(G₀期),当机体受到外界刺激因子的作用时,静止期的细胞进入有丝分裂期,完成细胞的分裂、增殖。不同种类的体细胞单位时间内进入细胞周期的细胞数不同,其细胞周期的时间长短也不同,因此不同的细胞再生能力不同。一般情况下,低等动物比高等动物再生能力强。就人体而言,幼稚组织比分化成熟的组织再生能力强;易受损伤的组织和新陈代谢旺盛的组织有较强的再生能力;除了永久性细胞构成的组织外,人体多数成熟组织的细胞都处于G₀期。目前认为,器官的再生能力是由其增殖潜能决定的,而不是由处于分裂期的细胞数量决定的。

(二) 按再生能力强弱不同,可将人体细胞分为三类

1. 不稳定细胞(labile cell) 不稳定细胞是一类再生能力很强的细胞,此类细胞在生理状况下就不断增生,完成新老交替,以维持组织的结构和功能,由其构成的组织中有部分细胞处于细胞周期的分裂期。病理性损伤时,这些组织往往表现为再生性修复。例如位于皮肤、口腔黏膜等处的表皮细胞,呼吸道和消化道黏膜表面的上皮细胞,男、女性生殖器官管腔被覆的上皮细胞,淋巴、造血细胞和间皮细胞等。通常这些细胞的更新并不是通过分化细胞直接分裂获得的,而是通过干细胞的增殖和分化来实现的,通常干细胞在分裂增殖过程中,子细胞中的一个仍保持干细胞功能,另一个分化为成熟细胞。

2. 稳定细胞(stable cell) 稳定细胞是一类具有较强潜在再生能力的细胞。此类细胞在生理状况下处于G₀期,细胞增殖现象不明显,但细胞一旦受到损伤,损伤的细胞就会从G₀期进入G₁期,完成细胞的分裂增殖,修复损伤组织。此类细胞包括各种腺体及腺样器官的实质细胞,如肝细胞、肾小管上皮细胞、唾液腺及胰腺的实质细胞;此类组织无干细胞,故其再生能力由复制潜能决定,此类细胞受到损伤后也具有较强的再生能力。此外,原始间叶细胞及其分化而来的各种细胞,如血管内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、成骨细胞等也属于稳定细胞,但平滑肌细胞的再生能力较弱。

3. 永久性细胞(permanent cell) 永久性细胞是一类不具有再生能力的细胞,细胞一旦损伤,不能实现再生性修复,只能依靠纤维性修复,最终形成瘢痕组织。此类细胞从出生那一刻即脱离细胞周期,不具备有丝分裂能力,如神经细胞(包括中枢神经元细胞和周围神经的神经节细胞)、骨骼肌细胞和心肌细胞。但是随着神经干细胞等研究的深入,对于永久性细胞的认识也在不断地加深。

(三) 干细胞

随着生物医学研究的发展,干细胞研究已成为新兴的、极具影响力和应用前景的研究领域。干细胞(stem cell)是指个体发育过程中产生的具有无限或较长时间自我更新和多向分化能力的一类细胞。干细胞的复制通常表现为不对称复制,当一个干细胞分裂为两个细胞时,其中一个保留了自我更新的能力,而另一个则成为定向祖细胞,最终分化为成熟细胞;当机体受到损伤时也可表现为对称复制,即一个干细胞分裂为两个子代干细胞或两个定向祖细胞,通过这种方式分裂可对干细胞数量进行调节。干细胞包括胚胎干细胞(embryonic stem cell)和成体干细胞(adult stem cell)。

1. 胚胎干细胞 胚胎干细胞是指在人胚胎发育早期——囊胚(受精后5~7天)中未分化的约140个细胞,这些细胞具有向三个胚层分化的能力,可以分化为成体所有类型的成熟细胞。囊胚外表是一层扁平细胞,称滋养层,可发育成胚胎的支持组织如胎盘等。中心的腔称囊胚腔,腔内一侧的细胞群称内细胞群,这些未分化细胞可进一步分裂、分化、发育成个体。内细胞群在形成内、中、外三个胚层时开始分化。每个胚层将分别分化形成人体的各个组织和器官。由于内细胞群可以发育成完整的个体,因而这些细胞被认为具有全能性。

胚胎干细胞研究的意义:①胚胎干细胞拥有类似胚胎的全能分化性,可以从单个的受精卵

发育成完整的个体,利用其作为材料将有助于阐明人类正常胚胎的发生发育、非正常胚胎的出现等的复杂调控机制。②人胚胎干细胞的分离及体外培养的成功,对生物医学领域的一系列重大研究,包括致畸致癌实验、组织移植、细胞治疗和基因治疗等都将产生重要影响。③胚胎干细胞用来修复甚至替换丧失功能的组织和器官。因为它具有发育分化为所有类型组织细胞的能力,所以任何涉及丧失正常细胞的疾病,如神经变性疾病(帕金森综合征、亨廷顿舞蹈症、阿尔茨海默病等)、糖尿病、心肌梗死都可以从干细胞移植中获益,这些都促进了再生医学的发展。

2. 成体干细胞 成体干细胞是一类广泛存在于人体组织器官中、具有自我更新和一定分化潜能的原始细胞,可分裂并分化形成特定类型的成熟细胞,实现再生,从而维持新陈代谢和进行修复。成体干细胞普遍存在并定位于特定的微环境中,目前面临的问题是如何寻找和分离各种组织特微环境中存在的一系列生长因子或配体,与干细胞相互作用,调节成体干细胞的更新和分化。

机体内多种分化成熟的组织中存在成体干细胞,如造血干细胞、表皮干细胞、间充质干细胞、肌肉干细胞、肝干细胞、神经干细胞等。现已发现,部分组织中的成体干细胞不仅可以向本身组织分化,也可分化成其他类型的成熟细胞或组织,称之为转分化(trans-differentiation)。此时,细胞或组织失去其特有的表型和特征,获得了新的表型和内部功能,而转化为另一种细胞或组织。这些转分化的分子机制一旦被阐明,就有望利用患者自身健康组织的干细胞,诱导分化成可替代病变组织功能的细胞来治疗各种疾病。这样既克服了由于异体细胞移植而引起的免疫排斥,又避免了胚胎干细胞来源不足以及相应的社会伦理问题。人们渴望从自体中分离出成体干细胞,在体外定向诱导分化为靶组织细胞并保持增殖能力,将这些细胞回输至人体内,从而达到长期治疗的目的。因此转分化的发现在干细胞研究中具有革命性意义,它为干细胞生物工程在临床治疗中的广泛应用奠定了基础。

下面介绍几种研究较多的成体干细胞。

(1) 骨髓干细胞:骨髓干细胞包括造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)和间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)。前者是体内各种血细胞的唯一来源,主要存在于骨髓、外周血、脐带血中,可以增殖、分化形成具有各种功能的血细胞。造血干细胞的基本特征是具有自我维持和自我更新能力,即干细胞通过不对称性的有丝分裂,不断产生大量祖细胞并使其保持不分化状态。造血干细胞的另一个特点是具有可塑性,近年来的研究还发现造血干细胞可以在一定的诱因下发生转分化,分化为骨骼肌细胞、心肌细胞、肝细胞和神经细胞等,参与相应组织的修复。造血干细胞最早被临床应用于白血病和淋巴瘤等血液系统疾病的治疗,现在也用于治疗小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤、转移性肾癌等多种肿瘤。

间充质干细胞主要来自于骨髓,也可以来自于骨骼肌、脂肪、骨膜、脐带血和外周血,目前认为是一群具有向成骨细胞、成软骨细胞、成脂肪细胞、骨髓基质等多种方向分化潜能的多能干细胞。间充质干细胞取材方便,在体外易分离培养和扩增,而且在培养扩增中可通过细胞因子、激素等人工干预,诱导间充质干细胞定向分化为不同的组织细胞,进行自体移植,从而可避免免疫排斥反应。

(2) 神经干细胞(neural stem cell, NSC):20世纪90年代,研究者在脑组织中分离出能够不断分裂增殖、具有多分化潜能的细胞群落,提出了神经干细胞的概念。神经干细胞主要集中在脑室外侧的室管膜区、下脑室区、海马区、嗅球、脊髓、小脑和大脑皮质等区域,也可由间充质干细胞转分化而来,具有分化为神经细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞的潜能。神经干细胞的分化受细胞因子和微环境的影响,如睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)可使其向星形胶质细胞分化,而胰岛素样生长因子-1、血小板衍生生长因子等可诱导其向神经表型分化。当神经干细胞被注射到脑内不同区域时,其分化的神经细胞种类也不尽相

同。当人们掌握了干细胞全分化过程后,可期待用“细胞治疗”手段治疗中枢神经系统退行性病变和功能重建,如帕金森病、阿尔茨海默病、脊髓损伤等。

(3) 表皮干细胞 (epidermal stem cell, ESC): 表皮干细胞可增殖分化为表皮中的各种细胞 (图 2-1)。在毛囊外根鞘膨凸部含有丰富的干细胞,而在没有毛发的部位,如手掌、脚掌,表皮干细胞位于与真皮乳头顶相连的基底层。基底层中 1% ~ 10% 的基底细胞为干细胞,这里富含血管和神经,为表皮干细胞的生长提供必要的环境和丰富的营养。临床上可利用体外培养的表皮细胞皮片进行自体移植和异体移植,进行创伤修复。随着对表皮干细胞研究的深入,有望对一些遗传性皮肤病进行基因治疗,增进对皮肤起源肿瘤的了解等。

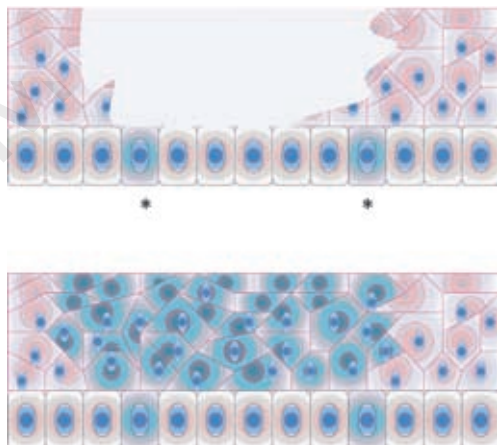


图 2-1 表皮干细胞修复模式图

* 为表皮干细胞,表皮受损时,表皮干细胞可增殖分化为表皮中的各种细胞

(4) 肝干细胞 (hepatic stem cell, HSC): 肝干细胞位于肝胆管末端 Hering 管 (又称为微胆管或终末胆管),即门管区肝细胞与胆管细胞之间的移行部位,以往被称为卵圆细胞,具有分化成胆管上皮细胞和肝细胞的双向潜能。当肝受损或被切除后,成熟肝细胞开始活化增殖,以进行修复;而当肝损伤非常严重或成熟肝细胞增殖受到抑制时,肝干细胞开始活化增殖,并分化为肝细胞。

(5) 骨骼肌和心肌细胞: 骨骼肌细胞属于永久性细胞,但损伤骨骼肌的再生可由干细胞来完成。后者位于细胞肌膜下,也被称为肌卫星细胞。当骨骼肌损伤后干细胞增殖分化形成肌细胞。到目前为止还没有发现心肌组织内有干细胞。

总之,干细胞促进组织修复和在细胞再生中应用,进而完美地修复或替代因疾病、意外事故或遗传因素所造成的组织、器官伤残已不再是设想。干细胞及其衍生物组织器官的临床应用,必将极大地推动生命科学和医学的进步,给人类带来全新的医疗理念和医疗手段。

三、各种组织的再生过程

(一) 上皮组织的再生

1. 被覆上皮的再生 体表或由鳞状上皮被覆的黏膜组织受损后,创伤边缘或基底层的细胞增生,向缺损中心迁移,先形成单层立方上皮覆盖创面,随后单层上皮增生、分化为复层鳞状上皮。泌尿道的移行上皮的再生过程与此相似。

被覆的柱状上皮的黏膜组织受损后,由损伤邻近的基底层细胞增生来修复。如肠黏膜受损后,周边残留的肠黏膜干细胞迅速分裂、增生,早期为立方形,随后分化形成柱状上皮。

2. 腺上皮的再生 腺上皮的再生情况取决于损伤的程度,若损伤仅限于腺上皮,而基底膜完整,可由残留的腺上皮细胞分裂增殖,沿基底膜排列,最终完全恢复原有的结构和功能。但若腺体结构 (包括基底膜) 已被破坏,则难以完全再生,仅形成实质细胞团或纤维性修复,如汗腺或胃肠道腺体。

肝细胞属于稳定细胞,其再生能力较强,肝的再生情况也依据损伤状态的不同而异: ①肝部分切除后,通过剩余肝细胞的分裂、增殖,短期内就可恢复原有大小。②肝细胞坏死时,不论范围大小,只要肝小叶网状支架完整,坏死邻近区残留的肝细胞分裂、增生,并沿着网状支架延伸,就可恢复正常结构和功能 (图 2-2)。③肝细胞大片坏死,肝小叶网状支架

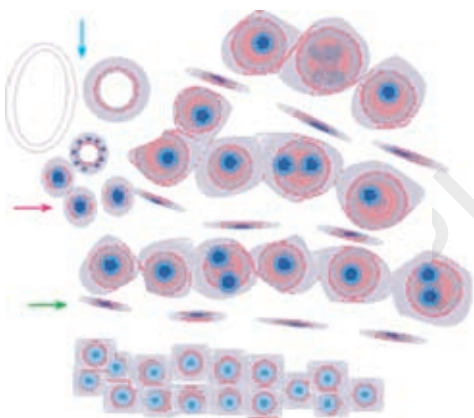


图 2-2 肝细胞修复模式图

→ 门管区；→ 肝干细胞；→ 肝小叶网状支架；再生的干细胞沿支架再生（肝受损不严重时，肝干细胞不参与再生）

塌陷，网状纤维转化为胶原纤维，或纤维组织在肝细胞反复坏死及炎症的刺激下大量增生，增生的纤维组织包绕再生的及残存的肝细胞，使肝小叶不能恢复原来的结构和功能，变成结构紊乱的肝细胞团，称其为假小叶，此种修复包括再生性和纤维性修复。

（二）纤维结缔组织的再生

在损伤刺激下，受损处的成纤维细胞开始分裂、增生。成纤维细胞来自于静止状态的纤维细胞和未分化的原始间叶细胞，细胞体积大、卵圆形，胞体突起丰富、呈星芒状，胞质弱嗜碱性，核大、卵圆形、空泡状，有1~2个核仁。电镜下可见胞质内有大量粗面内质网、游离核糖体和发达的高尔基复合体，具有很强的合成胶原蛋白的功能。成纤维细胞停止分裂后，生成胶原纤维、弹性纤维、网状纤维及基质成分等，细胞变为长梭形，胞质越来越少，核染色加深，细胞逐渐成熟，功能处于静止状态，成为纤维细胞。当损伤仅发生在固有的纤维组织时，成纤维细胞的增生属于再生性修复；当机体的实质细胞发生损伤时，受损的实质细胞无法再生，或不能完全再生，此时损伤处的成纤维细胞或原始间叶细胞也会增生分化，这种成纤维细胞的增生属于纤维性修复。

（三）血管的再生

1. 毛细血管的再生 机体的损伤除了实质细胞损伤外，往往都伴有不同程度的血管损伤，其中毛细血管的再生是小动脉、小静脉再生的前体。毛细血管的再生过程称为血管形成（angiogenesis），是通过出芽方式完成的（图2-3）。首先血管基底膜在蛋白分解酶的作用下发生降解，该处的内皮细胞分裂、增生形成细胞突起，不断地向损伤处移动、延伸，形成实性条索，在血流的冲击下数小时后便可形成管腔，新生毛细血管互相连接成网状。增生的内皮细胞逐渐成熟，分泌Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、纤维连接蛋白等，形成基底膜的基板。邻近的成纤维

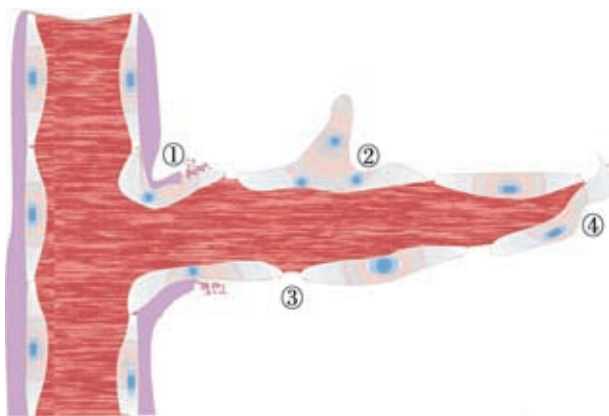


图 2-3 毛细血管再生模式图

① 基底膜降解；② 内皮细胞增生；③ 细胞间通透性增加；④ 内皮细胞趋化

细胞分泌Ⅲ型胶原及基质，构成基底膜的网板，同时自身转化为血管外膜细胞，完成毛细血管的再生。新生毛细血管基底膜不完整，内皮细胞间缝隙较大，因此通透性较高。部分再生毛细血管为适应功能的需要，血管外的原始间叶细胞等可增生分化形成血管壁的平滑肌细胞，逐步改建形成小动脉、小静脉。

2. 大血管的再生 大血管离断后需要手术缝合，吻合口两侧的内皮细胞可再生，互相连接，恢复原有血管内膜的结构和功能。但平滑肌细胞再生能力很弱，往往需要通过纤维结缔组织的增生实现纤维性修复。

（四）神经组织的再生

脑和脊髓内的神经细胞以及外周神经的神经节细胞损伤时，由于其缺乏再生能力，不能再生性修复，只能通过周围的神经胶质细胞及其纤维修补，形成胶质瘢痕。周围神经纤维受损后，若其所属的神经细胞仍存活，则可通过再生性修复恢复原有结构和功能（图2-4）。首先，

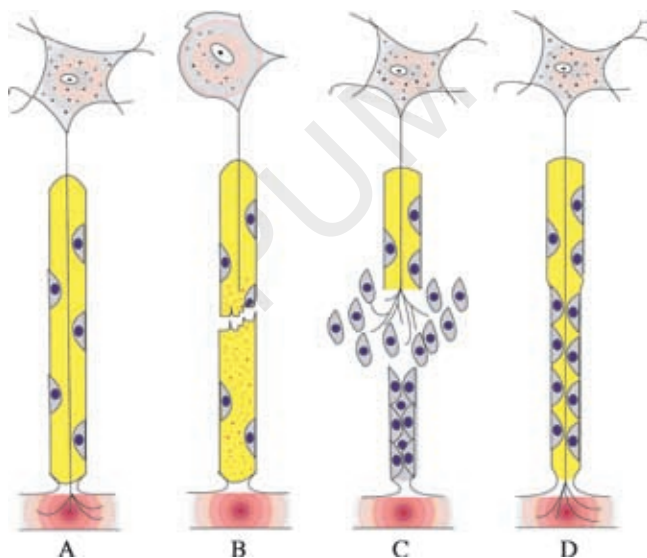


图 2-4 神经组织再生模式图

- A. 正常神经纤维；B. 神经纤维离断，远端和近端的一部分髓鞘及轴突崩解；C. 施万细胞增生，轴突向多个方向生长；D. 一条神经轴突到达末梢，多余轴突退化

受损神经纤维的轴突、髓鞘、末梢感受器崩解，并被施万细胞（Schwann cell）清除。其所相连的神经细胞发生胞体肿大、尼氏体溶解、游离核糖体增多、蛋白质合成增强等改变。大量增生的施万细胞在吞噬、清除崩解产物的同时，沿着神经纤维基底膜排列，形成带状的合体细胞把两断端连接起来。再生的轴突则在断裂处向多个方向延伸，其中的一条穿过合体细胞带向远端延伸，并最终到达末梢。此轴突逐渐变粗，施万细胞产生髓磷脂将其包绕形成髓鞘，其余的轴突逐渐退化。由于轴突每天以 $1 \sim 2 \text{ mm}$ 的速度向远处延伸，生长相对缓慢，因此完成再生性修复过程常需要数月以上。而当离断的神经纤维两端距离太远（ $> 2.5 \text{ cm}$ ），或两端之间有增生的瘢痕或其他组织阻隔，或者肢体离断后失去远端，增生的轴突无法到达远端，则神经纤维与增生的纤维结缔组织混杂在一起，卷曲成团，形成所谓的创伤性神经瘤，常导致顽固性疼痛。

（五）软骨和骨组织的再生

软骨由软骨组织和软骨膜构成。软骨的增生依靠软骨膜的增生，软骨膜内由一些幼稚的成纤维细胞样细胞构成。损伤发生后，软骨膜中的幼稚细胞分化为成软骨细胞，成软骨细胞可产生软骨基质，细胞被软骨基质包埋，转变为静止的软骨细胞。由于软骨再生能力弱，损伤较大时往往依靠纤维结缔组织增生进行修复。

骨组织再生能力强，损伤后骨膜上的骨母细胞或间充质细胞和成纤维细胞转变的骨母细胞增生，骨母细胞产生骨样组织，再加上钙盐沉积，最后形成编织骨并逐步改建、重塑，完成修复过程。

（六）肌组织的再生

肌组织的再生能力弱，往往通过纤维性修复来完成。心肌再生能力极弱，损伤后一般都是纤维性修复。平滑肌再生能力稍强于心肌，损伤较轻时可通过邻近的平滑肌细胞再生而愈合，损伤严重时通常依赖于纤维性修复。骨骼肌损伤依据肌膜是否存在，以及肌纤维是否完全断裂不同，修复有所不同。其受伤时，只有损伤范围较小、肌膜健全时，损伤组织被中性粒细胞和巨噬细胞吞噬而清除，残存的肌细胞分裂、增殖，产生肌浆，恢复骨骼肌的结构和功能。如果肌纤维完全分离，断端肌纤维也增生，但不能把两断端连接起来，必须依靠纤维性修复来完成。这时的肌纤维可通过功能锻炼恢复功能。

第二节 纤维性修复

组织结构破坏,包括实质细胞和间质细胞受损,常伴有坏死和炎症反应。此时,即使受损的实质细胞具备再生能力,其修复也无法单独由实质细胞的再生来完成,多数情况下需要由损伤处的肉芽组织增生,溶解吸收清除损伤局部的坏死组织及其他异物,并填补缺损,之后肉芽组织逐渐改建成熟转变为瘢痕组织,完成修复过程。

一、肉芽组织

肉芽组织(granulation tissue)是增生旺盛的新生幼稚结缔组织,由新生薄壁的毛细血管以及增生的成纤维细胞构成,并伴有炎症细胞浸润。

(一) 肉芽组织的成分及形态特点

肉眼:肉芽组织表面呈鲜红色、细颗粒状,富含血管,柔软湿润,触之易出血,形似鲜嫩肉芽,故而得名(图2-5)。

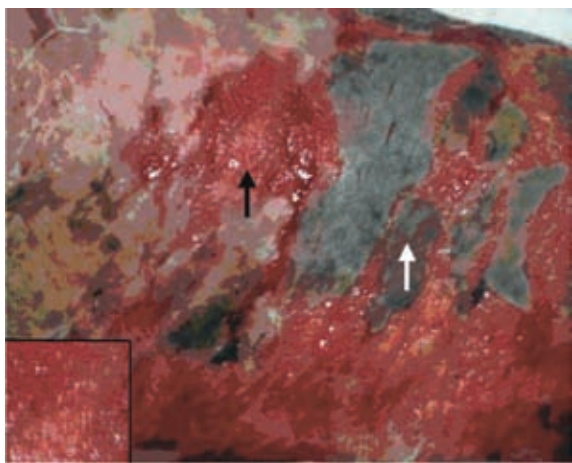


图2-5 肉芽组织肉眼观

黑箭头示烧伤后新鲜肉芽组织增生,鲜红颗粒状;白箭头示烧伤后在新鲜肉芽组织表面予以植皮

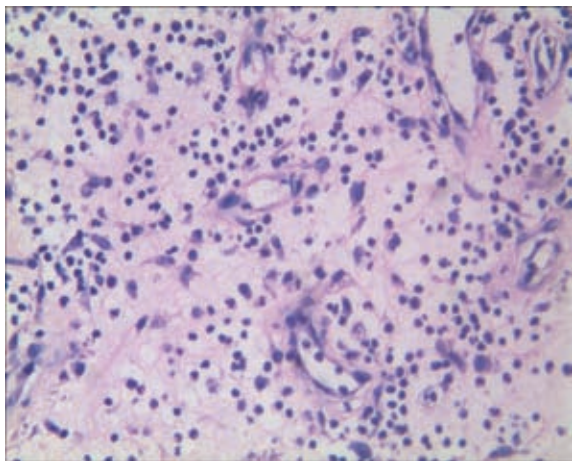


图2-6 肉芽组织镜下观

由新生毛细血管和成纤维细胞构成,其间见炎症细胞浸润

镜下:典型的肉芽组织主要包括:①大量弯曲呈袢状的毛细血管增生形成毛细血管网,毛细血管向创面或损伤的中心部分垂直生长,并突出于创面,在创缘处相互吻合形成弓状突起,因此肉眼观呈鲜红色颗粒状。增生的内皮细胞体积肥大,卵圆形,细胞排列密集,核向管腔内突出。早期的毛细血管为平行排列的实性条索,没有管腔或管腔狭窄,内皮细胞外常缺乏基底膜;之后毛细血管改建成成熟,有完整基底膜形成、大小不等的管腔,管腔内有血液充盈,部分毛细血管逐渐改建成微小血管、细动脉和细静脉。②大量新生的成纤维细胞增生,散在分布在毛细血管间的间质当中。细胞体积较大,椭圆形,胞质较丰富,弱嗜碱性,有1~2个核仁。成纤维细胞逐渐分泌细胞外基质及胶原纤维。有一些成纤维细胞的胞质内可见原纤维细丝。此类细胞除有成纤维细胞的功能外,还具备平滑肌细胞的收缩功能,称之为肌成纤维细胞(myofibroblast),具有促进伤口收缩的作用。③数量不等的炎症细胞浸润。炎症细胞以巨噬细胞为主,并伴有中性粒细胞、浆细胞及淋巴细胞等(图2-6)。

早期肉芽组织的间质存在不同程度的水肿,以渗出液及少量基质为主,后期以胶原纤维为主。早期的肉芽组织中不含神经纤维,故无痛觉。

(二) 肉芽组织的作用及演变

在组织损伤修复过程中,肉芽组织的形

成有以下重要作用：①抗感染，保护创面；②填补创口及其他组织缺损；③机化或包裹坏死组织、炎症渗出物、血栓及其他异物。

肉芽组织在损伤后2~3天开始形成，早期肉芽组织从损伤底部向着创面方向自下而上生长（如体表创口）或从损伤周围向中心（如器官内坏死）生长推进，填补损伤缺损或机化、包裹异物。随着时间的推移（1~2周后），肉芽组织按其生长的先后顺序逐渐成熟。其主要形态特征为：细胞间的水分逐步被吸收，炎症细胞减少并逐渐消失；部分毛细血管管腔闭合、退化，数目减少，少数毛细血管按正常功能需要改建为小动脉和小静脉；成纤维细胞产生大量的胶原纤维，其细胞核逐渐拉长而深染，最终变成静止的纤维细胞。之后，胶原纤维数量越来越多、越来越粗大并伴有玻璃样变，细胞和血管成分越来越少。最终，肉芽组织转变为成熟的纤维结缔组织，成为老化的瘢痕组织。

二、瘢痕组织

瘢痕（scar）组织是指肉芽组织经改建成熟形成的老化阶段的纤维结缔组织。

（一）瘢痕组织的成分及形态特点

肉眼：局部呈收缩状态，色苍白或灰白，半透明，质硬而韧，缺乏弹性。

镜下：由大量平行或交错分布的胶原纤维束组成。纤维束均质红染、玻璃样变，纤维细胞少、核细长而深染，血管少见（图2-7）。

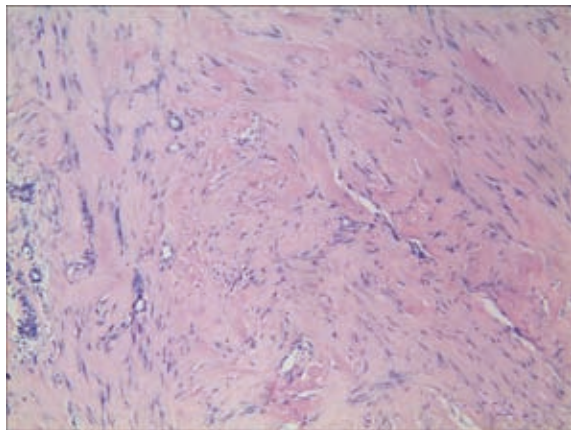


图2-7 瘢痕组织镜下观

（二）瘢痕组织的作用和影响

1. 瘢痕组织对机体有利的作用 ①连接 大量平行或交错分布的胶原纤维束，均质红染，纤维细胞和血管少见
损伤的创口，填补缺损组织，保持组织器官的结构完整性；②保持组织器官的坚固性。瘢痕组织含有大量胶原纤维，其抗拉力比肉芽组织强很多，能牢固地连接断端及填补缺损。但临床上往往在瘢痕本身弹性较差，再加上瘢痕比较薄的情况下，胶原形成不足，或承受的压力过大且持久，常引起瘢痕膨出，如在腹壁形成疝，在动脉壁形成动脉瘤。

2. 瘢痕组织对机体不利的影响 ①瘢痕收缩，尤其是发生在关节附近和重要脏器的瘢痕，常常引起关节挛缩或活动受限。如膝关节的结核，经抗结核治疗后，关节内瘢痕形成引起关节强直。瘢痕收缩的机制可能是水分的丧失和肌成纤维细胞的收缩所致。②瘢痕性粘连，尤其是发生在体腔脏器之间或体腔脏器与体腔壁之间的瘢痕性粘连，常不同程度地影响其功能。此外，如果器官内大片损伤后发生广泛纤维化、玻璃样变，常可引起器官硬化。③瘢痕组织增生过度，又称肥大性瘢痕。如果这种肥大性瘢痕突出于皮肤表面，并超过原有损伤范围向四周不规则地伸展，在局部形成肿块，则称为瘢痕疙瘩（keloid），又名蟹足肿。一般认为其发生与皮肤张力及体质等有关，具体分子机制还不明确，可能与瘢痕中各种生长因子的分泌过多促使肉芽组织过度增生有关。

瘢痕组织中胶原纤维的多少取决于胶原生成和降解的数量。胶原纤维在胶原酶和溶酶体酶的作用下，逐渐被降解、吸收，瘢痕组织逐渐缩小、软化。胶原酶主要来自成纤维细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等，溶酶体酶主要由巨噬细胞等产生。因此，要避免瘢痕过度增生对机体造成危害，关键是从分子水平解决细胞生长调控和细胞外基质分泌等问题，如何调节肉芽组织中胶原纤维的合成和分泌，以及如何加速瘢痕组织中胶原纤维的分解和吸收，有待于进一步的研究。

（陶仪声）



再生性修复与纤维性修复的区别

第三节 修复的分子机制

组织结构的破坏,常累及多种组织,既有实质细胞的损伤,也有间质细胞的损伤,其修复过程往往同时存在再生性修复和纤维性修复。受损细胞和组织修复的完好程度不仅取决于其再生能力,同时也受多种细胞因子及其他因素的调控。目前已知影响修复的分子机制主要涉及以下几个方面:①生长因子;②生长因子受体;③信号转导系统;④细胞周期的调控;⑤细胞外基质的修复及调控。

一、生长因子及其受体

当细胞受到损伤因素的刺激后,可释放多种生长因子(growth factor),刺激同类细胞或同一胚层发育来的细胞增生与分化,促进修复过程。大多数生长因子为多肽类生长因子,它们除了可以刺激细胞增殖之外,还可促进细胞迁移、分化和其他细胞反应,参与损伤组织的重建。这些生长因子有些可作用于多种类型的细胞,有些则只能作用于特定的靶细胞。多数生长因子是由损伤部位炎症反应过程中激活的巨噬细胞和淋巴细胞分泌,也有些是由实质细胞和间质细胞(结缔组织)在炎症的刺激下分泌。生长因子往往依据最初被发现时的作用和来源而命名,现在已发现的性质和功能已远远超出当初命名时的范围。常见的生长因子有以下几种。

1. 血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) PDGF来源于血小板的 α 颗粒,也可由其他一些细胞产生,如活化的巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和某些肿瘤细胞等。PDGF的主要作用包括:①对中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞具有趋化作用;②激活和促进成纤维细胞、内皮细胞等细胞的增殖;③刺激细胞外基质(ECM)的合成。

2. 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) FGF包括FGF-1和FGF-2,来源于巨噬细胞、肥大细胞、内皮细胞等多种细胞。其生物学活性十分广泛,几乎可作用于所有间叶细胞。FGF的主要作用包括:①对成纤维细胞有趋化作用,并可促进其迁移和增殖;②促进毛细血管的新生和细胞外基质蛋白的合成。

3. 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) 最早是从小鼠颌下腺分离的一种6 kDa的多肽,可来源于活化的巨噬细胞、唾液腺上皮细胞等,并广泛存在于各种组织分泌物中。EGF的主要作用包括:①促进上皮细胞和成纤维细胞的有丝分裂;②刺激上皮细胞迁移;③刺激肉芽组织的形成。

4. 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) TGF- α 由激活的巨噬细胞、上皮细胞和其他多种细胞分泌产生,其主要作用包括:TGF- α 的氨基酸序列有33%~44%与EGF同源,可与EGF受体结合,故与EGF有类似作用,可刺激肝细胞和多种上皮细胞的增殖。TGF- β 由血小板、淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞产生,其主要作用包括:①促进白细胞和成纤维细胞趋化作用;②刺激细胞外基质蛋白合成;③抑制急性炎症反应。

5. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 最初从肿瘤组织中分离提纯,生理状态下表达较低,损伤时皮肤基底细胞和成纤维细胞等均可产生VEGF。VEGF的主要作用包括:对肿瘤血管的形成有促进作用,也可促进正常胚胎的发育、创伤愈合及慢性炎症时的血管增生。VEGF还可显著增加血管的通透性,进而促进血浆蛋白在细胞外基质中沉积,为成纤维细胞和血管内皮细胞长入提供临时基质。

6. 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF) HGF来源于成纤维细胞、肝

间质细胞和内皮细胞。HGF 的主要作用包括：①刺激肝细胞和其他上皮细胞的增殖；②增强细胞运动活性。

7. 上皮细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) KGF 来源于成纤维细胞。KGF 的主要作用包括：刺激上皮细胞迁移、增殖和分化。

生长因子与其特异性靶细胞受体结合，通过信号转导系统实现信号传递过程。细胞间的信号传递方式包括三种方式：自分泌 (autocrine)、旁分泌 (paracrine) 和内分泌 (endocrine)。自分泌是指细胞对其自身分泌的信号物质起反应，这种方式的生长调节常见于代偿性上皮增生 (如肝细胞再生) 和肿瘤性增生，后者是通过过量产生细胞因子来刺激自身生长和增殖的；旁分泌是指某一细胞产生的信号分子只作用于邻近的靶细胞，这种方式常见于创伤愈合过程中的纤维性修复，某一类型的细胞 (如巨噬细胞) 产生的因子常作用于邻近的不同类型的细胞 (如成纤维细胞)；内分泌是机体内分泌腺产生的各类激素通过血流作用于远离合成部位的靶细胞的传递方式。

二、信号转导系统

信号转导系统是一个细胞外信号被识别后转变为细胞内信号，进而产生特异性细胞反应的过程。不同的信号转导通路之间相互作用，形成互相调控、级联放大的复杂网络，从而整合信号以调节细胞代谢、功能、增殖分化、凋亡和应激反应等生物学行为。

生长因子和其他信号分子与其特异性的细胞表面受体结合后启动细胞生长。受体蛋白可位于细胞表面，也可位于胞质或细胞核。细胞表面受体主要包括三种：①具有内源性激酶活性的受体，其胞质区段具有酪氨酸激酶活性或色氨酸 / 苏氨酸激酶活性；②无内源性激酶活性的受体，其胞质区段可激活一个或多个胞质蛋白酪氨酸激酶从而使受体磷酸化；③偶联 G 蛋白受体。

信号转导系统被认为是由一系列蛋白激酶构成的网络。对细胞生成调节最重要的包括磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) / 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号系统、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus 激酶 (Janus kinases, JAK) / 信号转导物及转录激活子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 信号系统等。

1. PLC/PKC 信号通路 G 蛋白偶联受体和具有酪氨酸激酶活性的受体可通过信号转导途径激活磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C (PLC)，PLC 可分解磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP_2) 成为重要的第二信使——肌醇三磷酸 (inositol-1,4,5-triphosphate, IP_3) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG)。 IP_3 的受体是 IP_3 控制的 Ca^{2+} 通道，结合 IP_3 后开放，促进细胞钙库内的 Ca^{2+} 迅速释放，细胞中局部 Ca^{2+} 浓度迅速升高；DAG 和钙离子在细胞内可激活蛋白激酶 C (PKC)，该酶属于丝 / 苏氨酸蛋白激酶，可促进在细胞生长和代谢中发挥作用的一系列细胞内组分的磷酸化。

2. PI3K/Akt 信号通路 活化的 PI3K 产生第二信使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 (PIP_3)， PIP_3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 和磷酸肌醇依赖激酶 (phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1) 结合，促使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的 Ser^{308} ，导致 Akt 的活化。活化的 Akt 进一步激活下游靶蛋白，如糖原合成酶激酶 3、Caspase9、NF- κ B 等，调节细胞生长、增殖和分化。

3. MAPK 信号通路 MAPK 属于蛋白丝 / 苏氨酸激酶类，是接收膜受体转换与传递的信号并将其带入细胞核内的一类重要分子，在许多细胞增殖相关信号通路中具有关键作用。在未受刺激的细胞内，MAPK 处于静止状态。细胞受到生长因子或其他因素刺激后，MAPK 被上游通路激活后进入细胞核内，使某些转录因子发生磷酸化，改变细胞内基因表达状态，刺激静

止细胞进入细胞周期。此外，MAPK 还可磷酸化某些结构蛋白以调节细胞结构。

4. JAK/STAT 信号通路 许多细胞因子受体自身缺乏激酶活性，与细胞因子结合后，受体通过蛋白酪氨酸激酶 JAK 的作用使受体自身和胞内底物磷酸化。JAK 的底物是信号转导物及转录激活子 (STAT)，二者构成的 JAK/STAT 信号通路是细胞因子信息内传最重要的信号转导通路。JAK 为非受体型蛋白酪氨酸激酶，与细胞因子受体结合存在。细胞因子通过受体将 JAK 激活，活化后使 STAT 磷酸化。磷酸化的 STAT 分子形成二聚体，迁移入胞核，调控相关基因的表达，改变靶细胞的增殖与分化。

三、细胞周期的调控

细胞要通过有丝分裂周期的进程来调节细胞的生长和传代，其调控机制主要依赖于细胞周期蛋白 (cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 和细胞周期校验点 (checkpoint) 分子。

细胞是否进入细胞周期受细胞周期蛋白的水平变化来调控。细胞周期蛋白是一组参与蛋白质磷酸化通路级联放大效应的蛋白质，CDK 是依赖于 cyclin 的蛋白激酶，只有两者结合形成复合物时才能发挥作用。Cyclin 和 CDK 的不同组合与细胞周期的转换密切相关，其复合物还受细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子调节。细胞周期校验点代表着细胞周期的第二种调节方式，它提供一种监督机制，其作用是当细胞遇到环境压力或 DNA 受到损伤时，校验点系统可通过促进抑制通路或抑制激活通路使细胞周期停滞，以提供较充分的时间来实现修复或清除可能的突变。

四、细胞外基质的修复及调控作用

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是细胞间质的重要组成部分，其主要作用是把细胞连接在一起，借以支撑和维持组织的生理结构和功能。在创伤修复过程中，ECM 可影响细胞的形态、分化、迁移、增殖和生物学功能。

(一) 构成细胞外基质的主要成分

ECM 由 3 类成分组成：①结构蛋白：如胶原蛋白、弹性蛋白等；②黏附性糖蛋白：如纤维连接蛋白、层粘连蛋白和纤维蛋白等；③蛋白聚糖。这些组分按不同比例形成生物体内多种类型的 ECM，每种类型执行其特定功能。

1. 胶原蛋白 (collagen) 胶原蛋白是动物体内最常见的一种蛋白质，是结缔组织的主要蛋白质成分，构成细胞外基质的骨架。不同的胶原蛋白有截然不同的形态和功能，目前已知的胶原蛋白有 18 型。I、II、III 型胶原为间质性或纤维性胶原蛋白，体内含量最为丰富；IV、V、VI 型胶原为非纤维性或无定形胶原蛋白，存在于间质和基底膜内。胶原蛋白在核糖体内合成后，经过一系列酶的修饰，形成三螺旋结构的前胶原分子，在分泌出细胞时或稍后，前胶原分子被切去两端的前肽链后形成胶原原纤维，胶原原纤维再通过共价键结合形成胶原纤维。在创伤愈合过程中，伤口处出现大量的成纤维细胞，其功能正是合成和分泌胶原蛋白。创伤愈合的张力强度与胶原的合成、吸收和改建直接相关。

2. 黏附性糖蛋白 (adhesive glycoprotein) 黏附性糖蛋白既能与其他细胞外基质结合，又能与特异性的细胞表面受体结合，将细胞外基质之间、细胞外基质与细胞之间联系起来，参与细胞的活化、信号转导、增殖和分化等过程。黏附性糖蛋白主要包括纤维连接蛋白和层粘连蛋白。

(1) 纤维连接蛋白 (fibronectin, Fn)：Fn 是一种多功能的糖蛋白，可由成纤维细胞、单核细胞、内皮细胞和其他细胞产生。Fn 的主要功能是能使细胞和各种细胞外基质成分发生相

互作用。Fn 广泛分布于各种体液、细胞外基质和细胞中，因而也决定了其功能的多样性。血小板聚集、正常血凝块的形成、组织损伤的修复、趋化白细胞并促进其吞噬都离不开 Fn 的作用，Fn 还和细胞的形态、增殖和分化等密切相关。

(2) 层粘连蛋白 (laminin, Ln): Ln 是基底膜中含量最丰富的大分子糖蛋白，可由内皮细胞和上皮细胞产生。Ln 既可与细胞表面的特异性受体结合，也可与基质成分 (如 IV 型胶原和硫酸肝素) 结合，介导细胞与结缔组织基质之间的黏附。Ln 可调节细胞的增殖、分化和运动。

3. 蛋白聚糖 (proteoglycan) 蛋白聚糖由糖胺聚糖和核心蛋白组成。体内重要的糖胺聚糖有硫酸肝素 (heparin sulfate)、硫酸软骨素 (chondroitin sulfate)、透明质酸素 (hyaluronan) 和硫酸皮肤素 (dermatan sulfate)。蛋白聚糖是主要的 ECM 成分，它与胶原蛋白以特异的方式相连而赋予基质特殊的结构。蛋白聚糖参与细胞黏附、迁移、增殖和分化功能，在创伤修复中有助于防止感染扩散、促进成纤维细胞增生及胶原合成、趋化炎症细胞和上皮细胞等。

(二) 细胞外基质的作用

ECM 远不止是细胞周围的空间填充物，它具有多种功能，包括：

1. 支持空间结构 ECM 为细胞锚定和细胞迁移提供空间结构支持，同时为细胞极性的维持提供支持。

2. 控制细胞增殖 ECM 通过结合生长因子并调控其分布，结合整合素家族的细胞表面受体来调控细胞增殖，还可通过整合素家族的表面受体影响细胞的分化程度。

3. 维持组织结构更新 正常组织结构的维持需要基底膜或基质支架，所以基底膜或基质的完整性对于组织的再生是非常关键的。因此，尽管不稳定细胞和稳定细胞都具有完全的再生能力，但 ECM 的破坏可导致组织再生性修复的失败及瘢痕形成。

4. 构建组织微环境 基底膜构成了上皮和上皮结缔组织之间的边界，也是肾滤过屏障的基本结构。

(三) 细胞外基质的积聚和改建

肉芽组织中细胞外基质的主要成分是胶原，成纤维细胞是合成胶原的主要细胞。胶原的合成早在损伤后 3 ~ 5 天即开始出现，并根据创口的大小可持续数周，甚至在损伤发生若干年后，胶原还需进行改建。一些生长因子既能刺激胶原和其他细胞外基质成分的合成，又能调节基质金属蛋白酶的合成与激活，而基质金属蛋白酶是降解细胞外基质成分的关键酶。细胞外基质成分的合成和降解最终导致细胞外基质的积聚和改建，实现修复。

胶原蛋白在细胞内合成后，经过翻译后修饰，由赖氨酸羟化酶和 3, 4- 脯氨酸羟化酶将其中大量的赖氨酸和脯氨酸羟化，形成前胶原。前胶原排出细胞外后，由氨基或羧基前肽酶等特异地切除氨基端和羧基端肽链，转化为胶原原纤维。胶原原纤维之间再以共价键的形式结合，方可形成足够稳定的胶原纤维，并能承受很大的张力。在此过程中任一环节出现问题都将影响胶原的合成，导致胶原合成的缺乏、不稳定或过度。

受损组织修复的完好程度，既取决于受损组织细胞本身的再生能力，又受各种化学因子及其他因素的调控。倘若实质器官由于慢性炎症造成损伤，修复时细胞外基质过度产生和沉积，器官则发生纤维化、硬化。

第四节 创伤愈合

创伤愈合 (wound healing) 是指机体遭受外力作用，皮肤等组织出现离断或缺损后的修复过程，是包括各种组织的再生和肉芽组织增生、瘢痕形成的复杂组合，表现为各种过程的协同作用。

一、皮肤创伤愈合

(一) 创伤愈合的基本过程

皮肤组织的创伤修复过程主要与损伤深度有关。最轻度的创伤仅限于皮肤表皮层，可以通过上皮再生愈合；较重者有表皮层和皮下组织层的断裂或缺损，更严重者可造成肌肉、肌腱、筋膜和神经、血管的断裂，甚至伴有骨折，其修复过程既包括上皮再生性修复，也有纤维性修复。尽管损伤的原因各有不同，损伤程度也差异甚大，但创伤愈合的基本过程相似。以下以皮肤手术切口为例，叙述创伤愈合的基本过程。

1. 伤口的早期变化 伤口局部有不同程度的组织坏死和血管断裂出血，数小时内便出现炎症反应，表现为局部血管扩张充血、浆液及白细胞渗出，故局部红肿。初期渗出的白细胞以中性粒细胞为主，3天后转为以巨噬细胞为主。渗出液中的纤维蛋白原迅速转变成纤维蛋白，和伤口中的血液凝固成凝块，有的凝块表面干燥形成痂皮，对伤口起保护作用。

2. 伤口收缩 2~3天后，创缘整层皮肤组织再生，皮肤及皮下组织向中心移动，伤口迅速缩小，直到14天左右停止。伤口收缩的意义在于缩小创面。在各种具体情况下，伤口缩小的程度因伤口部位、伤口大小及形状而不同。伤口收缩是由新生肉芽组织中肌成纤维细胞的牵拉作用引起的。肌成纤维细胞内有发育良好的微丝束，通过肌动蛋白与肌球蛋白相互作用而产生收缩。肌成纤维细胞还能合成胶原（主要是Ⅲ型胶原），但实验证明抑制胶原形成对伤口收缩没有影响，因此伤口收缩与胶原无关。

3. 肉芽组织增生和瘢痕形成 第3天左右，肉芽组织开始从伤口底部及边缘长出并逐渐填平伤口。新生毛细血管大都向创面垂直生长，呈袢状弯曲。肉芽组织无神经，故无感觉。第5~6天起，成纤维细胞产生胶原纤维，其后1周胶原纤维形成最为活跃，以后逐渐缓慢下来。第3周之后，肉芽组织渐渐消失，代之以成熟、增粗的胶原纤维，伤后大约1个月瘢痕完全形成。可能由于局部张力的作用，瘢痕中的胶原纤维最终与皮肤表面平行。

瘢痕为创伤愈合的最终结局，可牢固连接创缘，具有较强的抗拉力强度，其强度主要取决于胶原纤维（尤其是Ⅰ型胶原），也与弹性纤维、网状纤维等有关。伤口局部抗拉的强度在伤后3~4天出现，在第3~5周增加迅速而明显，在3个月左右到达顶峰，但也只能达到正常皮肤强度的70%~80%。

4. 表皮及其他组织再生 皮肤受损时如基底层完好，则数小时内上皮基底细胞即开始增生，在凝块下方从创缘迁移到伤口中心，24小时左右，大部分创面即被薄薄的单层上皮覆盖。一旦这些细胞彼此相遇，则由于接触抑制而停止迁移，并增生、分化形成复层鳞状上皮并伴角化。健康的肉芽组织对表皮再生非常重要，因为它可提供上皮再生所需的营养及生长因子。如果肉芽组织发育不良，长时间不能填平伤口并形成瘢痕，则上皮再生将延缓；如果肉芽组织在异物及感染等刺激下过度生长（exuberant granulation），高出皮肤表面，将阻止表皮再生，此时临床上常需将其切除。当伤口过大时（一般认为直径超过20cm），则再生的表皮难以完全覆盖伤口，往往需要植皮。

皮肤附属器（毛囊、汗腺及皮脂腺）如完全被破坏，则不能完全再生或不能再生，需进行纤维性修复。肌腱断裂后，初期也是纤维性修复，但可通过功能锻炼而不断改建，理想状态下胶原纤维可按原来肌腱纤维方向排列，实现完全再生。

(二) 创伤愈合的类型

根据损伤程度及有无感染，创伤愈合可分为以下两种类型。

1. 一期愈合（healing by first intention） 一期愈合见于组织缺损少、创缘整齐、无感染、经黏合或缝合后创面对合严密的伤口，如无感染的手术切口。此类伤口中血凝块少，炎症反应轻微，表皮再生在24~48小时内便可将伤口覆盖。肉芽组织在第3天就可从伤口边缘长出并

很快填满伤口。5~7天伤口两侧出现胶原纤维连接,此时可以拆线,切口达到临床愈合标准,然而肉芽组织中的毛细血管和成纤维细胞仍继续增生,胶原纤维不断积累,切口可呈鲜红色,甚至可略高出皮肤表面。随着水肿消退,浸润的炎症细胞减少,血管改建数量减少,第2周末瘢痕开始“变白”。这个“变白”的过程需数月的时间。1个月后覆盖切口的表皮结构已基本正常,纤维结缔组织仍富于细胞内,胶原组织不断增多,抗拉强度在第3个月达到顶峰,切口数月后逐渐形成一条白色线状瘢痕。一期愈合时间短,瘢痕形成少,抗拉强度大(图2-8A)。

2. 二期愈合 (healing by second intention) 二期愈合见于组织缺损较大、创缘不整、哆开、无法整齐对合,或伴有感染的伤口。二期愈合与一期愈合相比,有以下特点:①由于坏死组织多,或伴感染,诱发局部组织变性、坏死,炎症反应明显。只有当感染被控制,坏死组织被清除后,再生才能开始。②伤口较大,伤口收缩明显,需伤口底部及边缘长出较多的肉芽组织才能将伤口填平。③愈合所需时间较长,形成的瘢痕较大(图2-8B)。

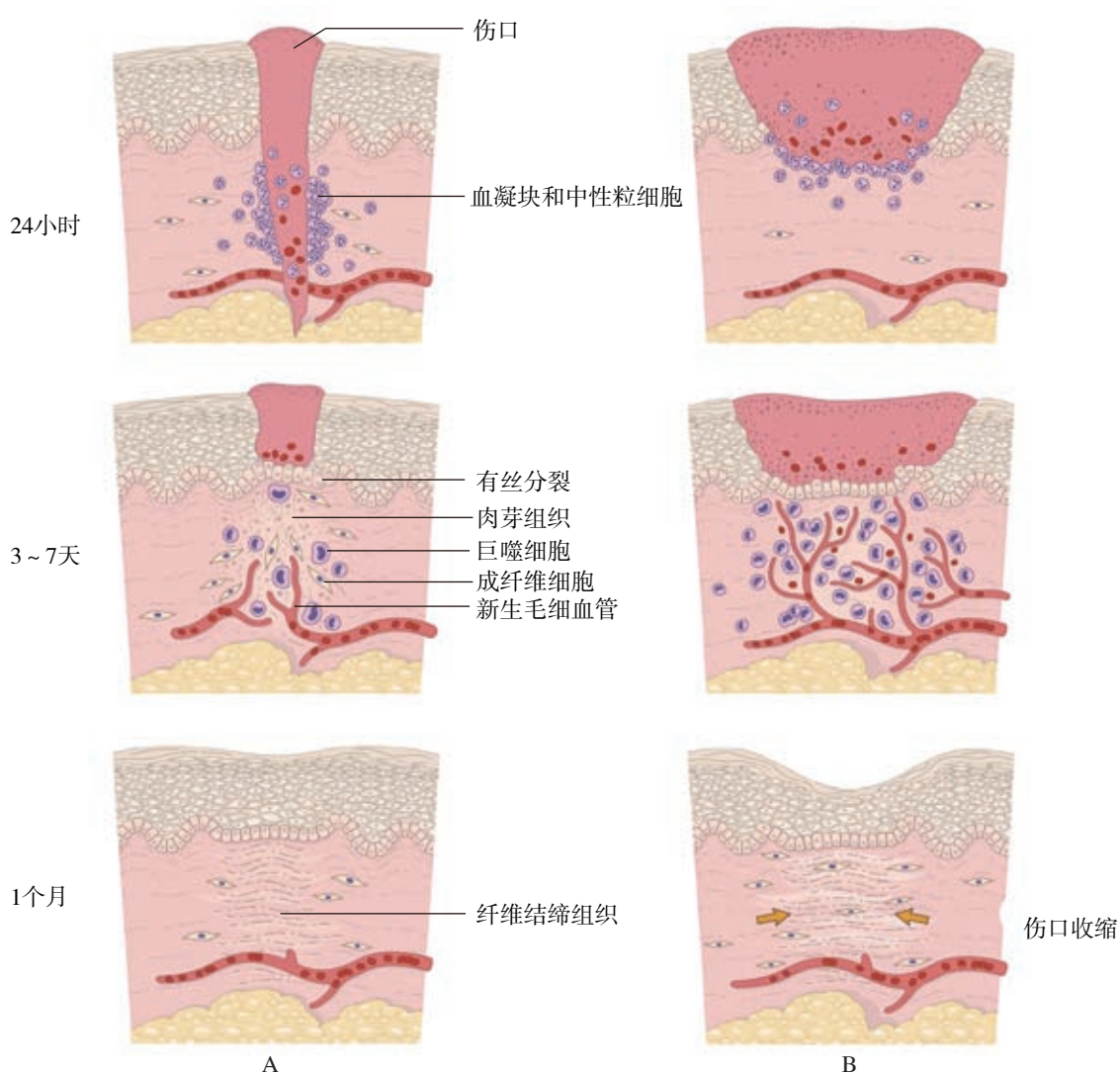


图 2-8 一、二期创伤愈合模式图

A. 一期愈合; B. 二期愈合

二、骨折愈合

骨折 (bone fracture) 通常可分为外伤性骨折和病理性骨折两大类。骨的再生能力很强, 骨折愈合的好坏、所需的时间与骨折的部位、性质、错位的程度、年龄以及引起骨折的原因等因素有关。一般而言, 经过良好复位后的单纯性外伤性骨折, 几个月内便可完全愈合, 恢复正常结构和功能。骨折愈合的基础是骨膜骨祖细胞的再生。

(一) 骨折愈合过程

骨折愈合是一个连续的过程, 包括以下四个阶段 (图 2-9)。

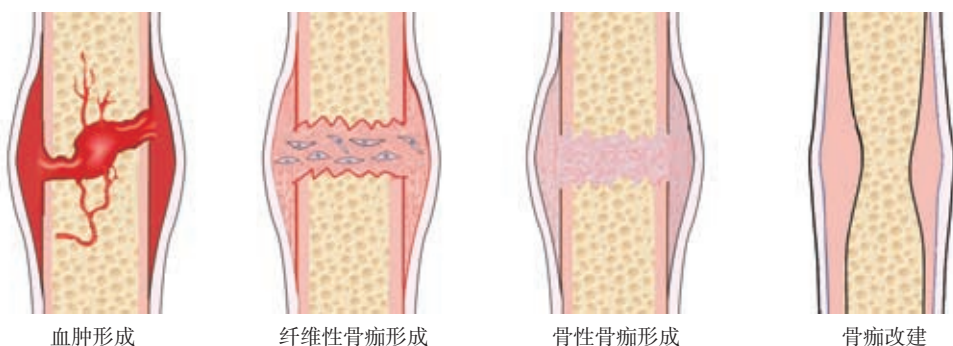


图 2-9 骨折愈合模式图

1. 血肿形成 骨组织和骨髓都有丰富的血管。骨折时, 软组织、骨组织及骨髓中的血管都可发生断裂, 在骨折的断端及其周围发生大量出血, 形成血肿。数小时后血肿发生凝固, 与此同时常出现轻度炎症反应。由于骨折伴有血管断裂, 在骨折早期常可见到骨髓组织及骨皮质坏死。如坏死范围较小, 可被破骨细胞吸收; 如坏死范围较大, 死骨可脱落, 形成游离的死骨片。

2. 纤维性骨痂形成 骨折后 2 ~ 3 天, 在血小板源性生长因子和巨噬细胞分泌的一些因子的刺激下, 形成的肉芽组织长入血肿内, 机化血凝块并填充、连接骨折断端, 继而发生纤维化而形成纤维性骨痂, 或称暂时性骨痂, 肉眼及 X 线检查见局部呈梭形肿胀。肉芽组织内的成纤维细胞主要来自于骨外膜及内膜的骨祖细胞。

3. 骨性骨痂形成 骨折后 2 ~ 3 周, 骨外膜深层的骨祖细胞增生, 分化为骨母细胞和软骨母细胞进入纤维性骨痂内, 形成类骨组织和软骨组织。类骨组织继发钙盐沉着, 转变为编织骨 (woven bone); 软骨组织的形成多见于骨外膜的骨痂区, 骨髓内骨痂区则少见, 经软骨内成骨演变为骨组织, 最终形成骨性骨痂。骨痂的形成, 实现了骨折的初步愈合, 这个过程需要 2 ~ 3 个月。

4. 骨痂改建或再塑 编织骨由于不够致密, 骨小梁排列紊乱, 故仍无法满足正常功能需要。为了适应骨活动时所受应力, 编织骨经过多次改建成为成熟的板层骨, 骨髓腔再通, 逐渐恢复骨的原有形态和结构。骨的重建约需数年。改建是在破骨细胞的骨质吸收及成骨细胞新骨形成的协调作用下完成的。

(二) 影响骨折愈合的因素

除了影响修复的全身及局部因素 (将在本章第五节中详述) 之外, 骨折愈合还有一些特殊的影响因素。

1. 骨折断端及时、正确的复位 完全性骨折由于肌肉的收缩, 常常出现错位或其他组织、异物的嵌塞, 可致愈合延迟或不能愈合。及时、正确的复位可为日后骨折完全愈合创造必要的条件。

2. 骨折断端及时、牢靠的固定 骨折断端即使已经复位, 由于肌肉活动仍可再发生错位, 因此复位后及时、牢靠的固定(如打石膏、小夹板或髓腔钢针固定)尤显重要, 一般需固定至骨性骨痂形成之后。

3. 早日进行全身和局部功能锻炼, 保持局部良好的血液供应 骨折后常需复位、固定及卧床, 这样虽然有利于局部愈合, 但长期卧床血运不良, 会延迟愈合。局部长期固定不动还会引起骨及肌肉的失用性萎缩、关节强直等不利后果。因此, 在不影响局部固定的情况下, 有控制的活动可促进骨折的愈合。能离床者尽早离床活动, 不能离床者则进行局部功能锻炼, 以保持良好血运及肌肉、关节的功能。

骨折愈合障碍者, 有时表现为新骨形成过多, 形成赘生骨痂, 愈合后有明显的骨变形, 影响功能的恢复; 有时表现为纤维性骨痂不能转变成骨性骨痂并出现裂隙, 骨折两端仍能活动, 造成骨不连接和假关节。

第五节 影响修复的因素

损伤的修复是一个复杂的过程, 涉及细胞、组织、细胞外基质的再生及炎症等多个环节。损伤的程度、组织的再生能力、伤口的有无坏死和异物, 以及有无感染等因素决定和影响修复的方式、愈合的时间及瘢痕的大小。影响再生与修复的因素包括全身及局部因素两方面。

一、全身因素

1. 年龄 儿童和青少年的组织再生能力强、愈合快。老年人则相反, 组织再生能力弱、愈合慢, 这与老年人血管硬化、血液供应减少有关。

2. 营养 严重的蛋白质缺乏或代谢障碍, 尤其是含硫氨基酸(如甲硫氨酸、胱氨酸)缺乏时, 成纤维细胞及胶原形成不良, 伤口愈合迟缓。维生素C对愈合非常重要。胶原蛋白 α -多肽链中的两个主要氨基酸(脯氨酸和赖氨酸)必须经羟化酶羟化, 才能形成前胶原分子, 而维生素C具有催化羟化酶的作用。当维生素C缺乏时, 前胶原分子难以形成, 从而影响胶原纤维的形成。维生素C缺乏还容易诱发感染。微量元素锌对创伤愈合也起着重要作用, 锌缺乏的患者, 创伤愈合较慢, 可能与锌是体内一些氧化酶的成分有关。但给非缺锌患者补锌不能加速伤口愈合, 且锌摄入过量会对机体不利。

3. 免疫功能 免疫系统在伤口愈合过程中起重要作用, 可参与伤口炎症反应, 防止伤口感染, 合成一系列细胞因子和生长因子, 促进伤口愈合和组织修复。当机体免疫功能降低时, 伤口易感染, 生长因子合成减少, 不利于伤口愈合。

二、局部因素

1. 感染与异物 感染严重阻碍创伤的修复。许多化脓菌产生一些毒素和酶, 能引起组织坏死, 溶解基质或胶原纤维, 加重局部组织损伤, 妨碍伤口愈合; 当伤口被感染后, 渗出物增多, 局部伤口内张力增加, 常使正在愈合或已缝合的伤口裂开, 或导致感染扩散, 加重损伤。坏死组织及异物的存在也将妨碍愈合, 并易引起和加重感染。因此, 伤口如有感染, 或有较多的坏死组织及异物时, 将导致二期愈合。临床上对于感染的伤口, 应尽早施行引流; 对于创面较大, 已被细菌污染但尚未发生明显感染的伤口, 行清创术以清除坏死组织、异物和细菌, 并可在确定没有感染的情况下, 缝合断裂的组织、修整创缘、缝合伤口, 以使二期愈合的伤口缩短愈合时间, 甚至实现一期愈合。

2. 局部血液循环 良好的局部血液循环是伤口愈合最基本的条件, 一方面保证组织再生

所需的氧和营养，另一方面对坏死物质的吸收及控制局部感染也有重要作用。因此，局部血液供应良好时，伤口愈合较好；局部血液循环不良（如下肢血管有动脉粥样硬化或静脉曲张等病变）时，则该处伤口愈合延缓。伤口缝合太紧易引起伤口张力增加而影响血液循环，医务人员在缝合伤口时必须考虑这点。

3. 神经支配 正常的神经支配对损伤的修复有一定作用。例如麻风病引起的溃疡不易愈合，是因为神经受累导致局部神经性营养不良。自主神经的损伤，使局部血液循环发生紊乱，显著影响再生与修复。

4. 电离辐射 电离辐射能破坏细胞、损伤小血管、抑制组织再生，从而影响创伤的愈合。

(赵楠)



局部血液循环障碍

机体所有细胞和组织的功能活动和新陈代谢均依赖于正常的血液循环系统。机体的血液循环系统由心脏以及与其相通的各级血管组成，它一方面将血液输送到器官和组织，另一方面接受来自器官和组织的血液返回心脏，为机体提供持续的氧气、营养、激素、电解质以及水分等物质，并运走代谢废物和二氧化碳。细胞的存活还要求细胞内外保持体液平衡。因此，充分的血液供应和正常的体液环境是保持机体物质代谢和机体活动的基本条件。体液及血液循环发生障碍，超过生理的调节范围，即可影响器官和组织的代谢、功能以及形态和结构，导致出现萎缩、变性、坏死等病理变化，严重者导致机体死亡。

血液循环障碍可分为全身性和局部性两类。两者既有区别又有联系。整个心血管系统功能失常，可引起全身性血液循环障碍、心功能不全、休克等，同时在局部表现明显，如右心衰竭引起肝淤血、左心衰竭引起肺淤血。局部因素引起某一局部组织或器官的血液循环障碍，但如果是和全身血液循环有关的器官（如心、肺）发生了血液循环障碍，则可影响全身，如冠状动脉局部阻塞造成心肌梗死，可引起心功能不全，继而导致全身血液循环障碍。

本章主要阐述局部血液循环障碍：①局部组织血液含量的异常（充血、缺血）；②血液性状和血管内容物的异常（血栓形成、栓塞以及由此引起的梗死）；③血管壁通透性和完整性的改变（水肿、出血）。在临床上，血液循环障碍是常见的基本病理过程。心脏病患者多因肺水肿死亡。各种损伤、感染或血管病变常导致出血。心肌梗死、肺栓塞、脑出血等已成为现代社会人类死亡的重要原因。

第一节 充血和淤血

充血（hyperemia）和淤血（congestion）都是指局部组织血管内血液含量增多。

一、充血

器官或局部组织因动脉输入血量增加而发生的局部含血量增多称为充血，又称为动脉性充血（arterial hyperemia）或主动性充血（active hyperemia），表现为小动脉和毛细血管扩张，血液输入量增多。

（一）原因和类型

引起小动脉扩张、微循环血液灌注量增多的原因很多，通过神经-体液作用，引起血管舒张神经兴奋性增高或血管收缩神经兴奋性降低、舒血管活性物质释放增加等，造成细动脉扩张，血流加快，使微循环动脉血的灌注量增多。常见的类型有：

1. **生理性充血** 为适应生理需要和代谢增强而发生的充血，称生理性充血，如进食后的胃肠道黏膜、运动时的骨骼肌、妊娠时的子宫充血以及情绪激动时的面部充血等。

2. **病理性充血** 在各种病理状态下发生的充血，称病理性充血。

（1）炎症性充血（inflammatory hyperemia）：见于局部炎症反应的早期，由于致炎因子的

作用,引起的神经轴突反射使血管舒张神经兴奋,以及组胺、缓激肽等血管活性物质释放,使细动脉扩张充血。

(2) 减压后充血:局部器官或组织长期受压,如绷带包扎肢体或大量腹水压迫腹腔内器官后,组织内的血管张力降低,当压力突然解除时,受压组织内的细动脉发生反射性扩张,导致局部充血。由于体内血液重新分配可导致脑缺血和晕厥。

(二) 病理变化

由于微循环内血液灌注量增多,动脉性充血的器官和组织体积轻度增大。体表充血时,由于局部微循环内氧合血红蛋白增多,充血局部呈鲜红色,并因代谢增强使局部温度升高,触之可有搏动感。

镜下:局部细动脉和毛细血管扩张,大量红细胞聚集。

(三) 结局

动脉性充血是短暂的血管反应,原因消除后,局部血量恢复正常,通常对机体无不良影响,并可改善组织器官的功能状态。但在高血压或动脉粥样硬化的基础上,脑动脉充血、破裂,可造成严重后果。

二、淤血

器官或局部组织由于静脉回流受阻使血液淤积于小静脉和毛细血管内称为淤血,又称为静脉性充血(venous hyperemia)或被动性充血(passive hyperemia)。

(一) 病因和发病机制

1. 静脉受压 静脉受压使管腔发生狭窄或闭塞,导致局部淤血,常见于肿瘤压迫局部静脉,妊娠增大的子宫压迫髂总静脉,肠疝嵌顿、肠套叠和肠扭转时压迫肠系膜静脉。

2. 静脉阻塞 静脉阻塞引起静脉回流受阻,常见于静脉血栓形成,且未能建立有效的侧支循环时。

3. 心力衰竭 如二尖瓣狭窄和高血压引起的左心衰竭,导致肺淤血;肺源性心脏病时发生的右心衰竭,导致体循环脏器淤血;全心衰竭时引起全身淤血。

(二) 病理变化

淤血的局部组织和器官发生肿胀,体积增大。体表淤血时,由于血液内氧合血红蛋白减少,还原血红蛋白增多,淤血的局部皮肤呈紫蓝色,称为发绀(cyanosis)。局部毛细血管扩张,散热增加,体表温度下降。

镜下:细静脉和毛细血管扩张充血,亦可伴有组织水肿和出血。出血灶内红细胞碎片被吞噬,血红蛋白被溶酶体分解,析出含铁血黄素,堆积在巨噬细胞胞质内,这种细胞称含铁血黄素细胞。

(三) 结局

临床上淤血比充血更多见,因而意义更为重要。淤血可发生于局部,亦可发生于全身,其对机体的影响取决于淤血的范围、部位、程度、发生速度及侧支循环建立的状况。较长期的淤血由于局部组织缺氧、营养物质供应不足和中间代谢产物堆积,引起毛细血管壁损害,血管通透性增加,加之淤血的细静脉和毛细血管流体静压升高,可使局部组织出现:①水肿和漏出性出血;②实质细胞萎缩、变性以及坏死;③间质纤维组织增生,最终形成淤血性硬化(congestive cirrhosis);④侧支循环的建立:静脉阻塞时其吻合支的血管扩张,形成侧支循环(collateral circulation)及静脉曲张,发生破裂时可引起致命性大出血。如肝硬化时,食管静脉曲张,因食物的摩擦使静脉破裂而大出血。慢性淤血及其后果见图3-1。

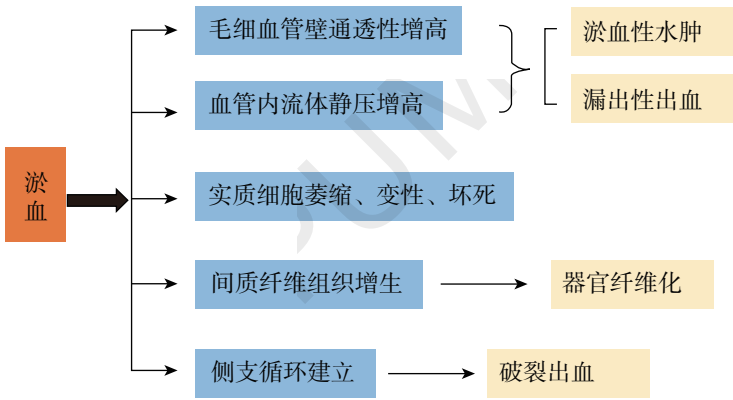


图 3-1 慢性淤血后果示意图

(四) 重要脏器的淤血

1. 肺淤血 肺淤血和水肿主要发生于左心衰竭时。

肉眼：肺体积增大、暗红色，切面见泡沫状液体流出。晚期肺质地变硬，棕褐色，称为肺褐色硬化（brown induration of lung）。

镜下：急性肺淤血表现为肺泡壁毛细血管高度扩张，过多的红细胞积聚，部分肺泡腔内可见水肿液及多少不等的红细胞。慢性肺淤血时，肺泡壁增厚，肺泡腔中除水肿液及红细胞外，还可见一定量巨噬细胞渗出，巨噬细胞吞噬漏出的红细胞，血红蛋白分解形成棕黄色颗粒状的含铁血黄素，这种胞质内含有含铁血黄素颗粒的巨噬细胞常见于左心衰竭的患者，故称为心力衰竭细胞（heart failure cell）（图 3-2）。长期肺淤血时，肺泡壁纤维组织增生，肺泡腔和肺间质中有大量含铁血黄素沉积。临床上患者出现明显的气促、缺氧、发绀、咳粉红色泡沫痰等症状。

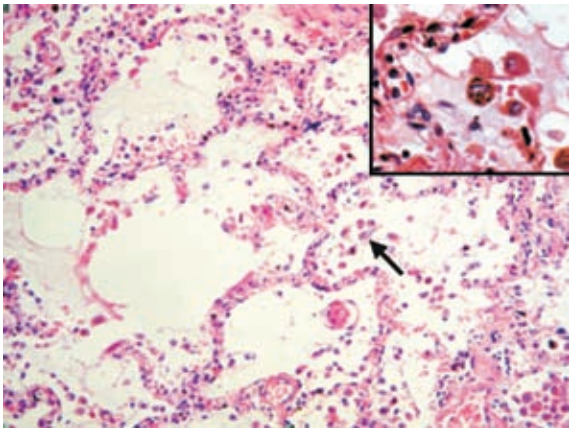


图 3-2 肺淤血和水肿

肺泡壁毛细血管扩张、充血，肺泡腔内见红细胞、水肿液及心力衰竭细胞

2. 肝淤血 肝淤血多见于右心衰竭，是肝静脉回流障碍导致的。

肉眼：急性肝淤血时肝体积增大、暗红色。慢性淤血时常见淤血、脂肪变性相间存在，小叶中央部因高度淤血呈暗红色，小叶周边部肝细胞因脂肪变性呈黄色，使肝切面出现红黄相间似槟榔切面的条纹，称为槟榔肝（nutmeg liver）（图 3-3）。长期严重的肝淤血，小叶中央肝细胞萎缩消失，网状支架塌陷，间质纤维组织明显增生，可形成淤血性肝硬化（congestive liver cirrhosis）。

镜下：肝小叶中央静脉及其附近肝窦高度扩张，充满红细胞。严重时肝细胞因受压可萎缩、坏死或崩解（图 3-4）。慢性肝淤血时，小叶中央部因高度淤血，肝细胞萎缩，小叶周边部肝细胞因脂肪变性，肝细胞胞质内可见脂肪空泡。

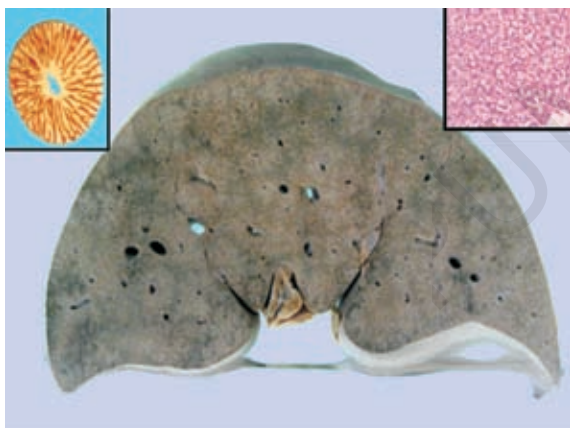


图 3-3 槟榔肝

肉眼可见红黄相间的条纹，状如槟榔（左上）

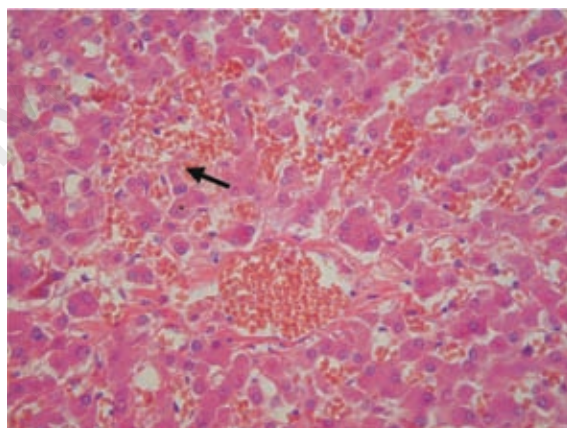


图 3-4 肝淤血

中央静脉及周围肝窦扩张，充满大量红细胞，肝细胞萎缩（箭头所示）

第二节 出 血

血液从心脏或血管内溢出，称出血（hemorrhage）。溢出的血液进入体腔和组织内为内出血，血液流出到体外为外出血。

一、出血的原因和类型

出血可分为生理性出血和病理性出血两类。前者如正常月经的子宫内膜脱落出血，后者多由创伤、血管病变及出血性疾病等引起。按血液溢出的机制可分为破裂性出血和漏出性出血。

（一）破裂性出血

破裂性出血指心脏或血管壁破裂所引起的出血。常见原因有：

1. **血管机械性损伤** 如割伤、刺伤、弹伤等造成较大血管的损伤破裂等。
2. **血管壁或心脏的病变** 如心肌梗死后形成的室壁瘤、主动脉瘤、动脉粥样硬化等病变造成管壁的破裂。
3. **血管壁周围的病变侵蚀** 如肿瘤侵及周围的血管，结核性病变侵蚀肺空洞壁的血管，消化性溃疡侵蚀溃疡底部的血管等。
4. **静脉破裂** 肝硬化时食管下段静脉曲张，破裂出血。
5. **毛细血管破裂** 如局部软组织损伤出血。

（二）漏出性出血

由于微循环的血管壁通透性增高，血液通过扩大的内皮细胞间隙和受损的血管基底膜漏出于血管外，称为漏出性出血。常见原因有：

1. **微血管壁损伤** 此类损伤较多见，常由于缺氧、感染（流行性出血热、立克次体感染）、中毒、变态反应（药物、过敏性紫癜）、维生素 C 缺乏等因素造成血管壁通透性增加。
2. **血小板减少和功能障碍** 如再生障碍性贫血、白血病、骨髓内广泛性肿瘤转移等可使血小板生成减少；血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）、脾功能亢进、细菌毒素的作用等使血小板破坏或消耗过多；药物刺激形成的免疫复合物吸附于血小板表面而被巨噬细胞一起吞噬，也可使血小板减少。
3. **凝血因子的缺乏** 如凝血因子Ⅷ（血友病 A）、Ⅸ（血友病 B），血管性假血友病因子（von Willebrand factor, vWF），纤维蛋白原，凝血酶原，凝血因子Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅺ等的先

天性缺乏,或肝实质疾病时凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成减少,以及DIC时凝血因子消耗过多等,均可造成凝血障碍和出血倾向。

二、病理变化

(一) 内出血

内出血可发生于任何部位。组织内的局限性大量出血称血肿(hematoma),如皮下血肿、脑硬膜下血肿、腹膜后血肿等;若血液积聚于体腔内,称体腔积血,如心包积血、胸腔积血、腹腔积血、关节腔积血等。

新鲜的出血灶呈红色,以后随红细胞降解形成含铁血黄素而呈棕黄色。镜下:出血部位组织的血管外可见红细胞和巨噬细胞、含铁血黄素细胞。组织中亦可见游离的含铁血黄素。较大的血肿吸收不全可发生机化或纤维包裹。

(二) 外出血

外出血时血液常经自然管道排出体外。鼻黏膜出血经鼻腔排出体外称鼻出血(epistaxis);肺和支气管出血经口排出体外称咯血(hemoptysis);消化道出血(胃出血)经口排出体外称呕血(hematemesis),经肛门排出体外称便血(hematochezia);泌尿道出血经尿道排出称血尿(hematuria)。出血量少时仅在光镜下见红细胞的存在(镜下血尿或粪便隐血),出血量多时肉眼便能观察到血性尿液和粪便,如上消化道出血,经胃酸的作用,则排出黑色柏油样粪便。发生于皮肤、黏膜和浆膜的少量点状出血,直径为1~2mm者称瘀点(petechiae),直径为3~5mm者称紫癜(purpura),较大的出血灶、直径为10~20mm者称瘀斑(ecchymoses)。

三、后果

机体具有止血功能,缓慢、小量出血多可自行止血,主要通过局部受损血管发生反射性收缩,或血管受损处血小板黏集,经凝血过程形成血凝块,阻止继续出血。局部组织内的血肿或体腔内的血液,可通过吸收、机化或纤维包裹而逐渐清除。

出血的类型、速度、部位和出血量决定出血对机体的影响程度。迅速的破裂性出血,在短时间内丧失循环血量的20%~25%时,可发生失血性休克。广泛的漏出性出血,如肝硬化门静脉高压时胃肠道黏膜广泛性出血,亦可导致失血性休克。重要器官的少量出血,亦可引起严重的后果,如心脏破裂后引起心包内积血、心脏压塞,可导致急性心功能不全。脑出血尤其是脑干出血,压迫重要的神经中枢可致死亡。局部组织或器官出血,可导致相应的功能障碍,如脑内囊出血引起对侧肢体偏瘫,视网膜出血引起视力减退或失明。慢性出血可引起贫血。

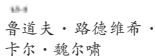
第三节 血栓形成

在活体的心血管内,血液发生凝固或血液中某些有形成分凝集形成固体质块的过程,称为血栓形成(thrombosis),所形成的固体质块称为血栓(thrombus)。与血凝块不同的是,血栓是在血液流动的状态下形成的。

机体的凝血系统和纤维蛋白溶解系统在神经-体液因素调节下始终保持着动态平衡。凝血过程可通过两条途径被激活:内皮下胶原暴露,激活Ⅻ因子,从而进一步激活内源性凝血系统;组织损伤,内皮细胞释放组织因子,激活外源性凝血系统。两条途径均通过一系列步骤产生凝血酶,使纤维蛋白原转变为纤维蛋白(图3-5)。生理状态下,血液中的凝血因子不断地被适量激活,产生凝血酶,形成微量的纤维蛋白,沉积于心血管内膜上,同时又不断地被激活的纤维蛋白溶解系统所溶解。被激活的凝血因子也不断地被单核巨噬细胞系统吞噬。这样,既保证



(2) 抗血小板黏集作用：通过合成前列环素 (prostacyclin GI_2 , PGI_2)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)，抑制血小板黏集， PGI_2 还能拮抗血小板产生的血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)，并可分泌腺苷二磷酸酶 (ADP 酶)，把 ADP 转变为具有抗血小板黏集作用的腺嘌呤



核苷酸。

(3) 抗凝血作用：①血栓调节蛋白 (thrombomodulin) 是一种位于内皮细胞膜表面的凝血酶受体，由内皮细胞合成，与凝血酶结合后激活抗凝血因子蛋白 C (肝合成的一种血浆蛋白)，继而与由内皮细胞合成的蛋白 S 产生协同作用，灭活凝血因子 V a 和 VIII a。②膜相关肝素样分子，由内皮细胞合成，可与抗凝血酶 III 结合，灭活凝血酶、凝血因子 X a、凝血因子 IX 等。③蛋白 S 与蛋白 C 活化因子产生协同作用，灭活凝血因子。

(4) 溶解纤维蛋白：内皮细胞合成组织型纤溶酶原活化因子 (tissue-type plasminogen activator, t-PA)，可促使纤维蛋白溶解，清除沉积于内皮细胞表面的纤维蛋白。

2. 内皮细胞的促凝作用

(1) 合成组织因子：内皮细胞损伤时组织因子被释放，外源性凝血过程被激活。

(2) 合成 vWF：vWF 是血小板黏附于内皮下胶原和其他表面的主要辅助因子，内皮损伤时被释放，介导血小板与内皮下胶原黏附。

(3) 分泌纤溶酶原活化因子的抑制因子 (inhibitors of plasminogen activator, PAIs)：抑制纤维蛋白溶解。

正常情况下，抑制血小板黏集和抗凝血作用主要依赖于内皮细胞的完整性，任何原因引起内皮损伤或激活，都会引起局部凝血。

心血管内皮细胞的损伤，是血栓形成的最重要和最常见的原因。即使这一原因单独存在，也可以导致血栓形成，尤其在心脏动脉系统血栓形成中更为重要。内皮细胞的损伤，导致内皮下胶原暴露，血小板和凝血因子 XII 被激活，启动内源性凝血系统。损伤的内皮细胞释放组织因子，激活凝血因子 VII，启动外源性凝血系统。其中血小板的活化是触发凝血过程中的重要环节，主要表现为 3 种连续的反应：①黏附反应 (adhesion)：血小板在 vWF 的介导下将表面的整合素 (integrin) 多糖蛋白受体与内皮损伤处的胶原纤维紧密黏附在一起，或直接通过胶原受体与胶原结合。电镜观察可见血小板内的微丝和微管收缩至变形，出现黏性变态。②释放反应 (release reaction)：黏附后不久，血小板释放含纤维蛋白原、纤维蛋白连接蛋白、V 因子和 vWF、血小板第 4 因子、PDGF 和 TGF 等的 α 颗粒，以及含 ADP、TXA₂、钙离子、5-羟色胺 (5-HT)、血小板因子等的 δ 颗粒 (致密颗粒) 及内容物，其中对血小板不断黏集起重要作用的是 ADP 和 TXA₂；钙离子参与血液凝固的连锁反应过程；纤维蛋白和纤连蛋白也可与血小板黏附。③黏集反应 (aggregation)：血小板不断地黏集，同时又不断地释放 ADP 和血栓素，使更多的血小板彼此黏集成堆，称血小板黏集堆。初始血小板黏集堆是可逆性的，随着内源性和外源性凝血系统的激活，凝血酶形成，使纤维蛋白原转变为纤维蛋白，与血小板紧紧交织在一起，变成不可逆性血小板黏集堆，成为血栓形成的起始点。其中凝血酶是血栓形成的核心成分，因此也成为临床治疗血栓的靶点。心血管内皮细胞的损伤是心脏和动脉系统血栓形成的主要原因。临床上血栓常发生于风湿性和细菌性心内膜炎病变的瓣膜、心肌梗死区的心内膜以及严重动脉粥样硬化斑块溃疡、创伤性或炎症性的血管损伤部位。近年来随着动脉支架在临床治疗冠心病患者中的使用，支架植入造成内皮细胞的完整性破坏，导致富含血小板的血栓形成，已成为支架术后损伤血管早期病理过程及动脉内支架治疗后再狭窄的重要原因之一。

(二) 血流状态的改变

血流状态的改变是指血流速度和血流方向的变化。血液在正常流速和流向时，红细胞、白细胞等在血管的中轴流动构成轴流，血管周边部分是血小板，最外一层是血浆带，构成边流，将血液的有形成分与血管壁分隔开，阻止血小板与内膜接触。某些病理情况下，血流减慢或产生漩涡：①血小板进入边流，增加了血小板与内膜的接触机会和黏附于内膜的可能性；②被激活的凝血因子和凝血酶在局部易达到凝血所需的浓度；③内皮细胞因缺氧而导致功能障碍或损伤，电镜观察显示血流缓慢可造成内皮细胞空泡变性等形态改变。血流缓慢和涡流所引起的血

栓可发生于动脉,也可发生于静脉。静脉发生血栓比动脉发生血栓概率多4倍,下肢静脉血栓比上肢静脉血栓多3倍,大多发生于心力衰竭、久病卧床或静脉曲张患者的静脉内。静脉本身的结构特点是血栓形成的先决条件。静脉内有静脉瓣,瓣膜囊内血流不但缓慢,而且出现漩涡,有利于血小板析出,因而静脉血栓形成常以瓣膜囊为起始点;静脉血流有时可出现短暂的停滞;静脉壁较薄,容易受压;血流通过毛细血管到静脉后,血液的黏度也会有所增加等,这些因素均有利于静脉内血栓形成。心脏和动脉内的血流快,但在二尖瓣狭窄时的左心房、动脉瘤内、血管分支处或动脉粥样硬化脱落形成的溃疡内,局部血流缓慢并出现涡流,则易并发血栓形成。动脉血栓形成最常见于冠状动脉、脑动脉、肾动脉和下肢动脉。

(三) 血液凝固性增加

血液凝固性增加常由于血液中血小板和凝血因子增多,或纤维蛋白溶解系统的活性降低所引起,可见于原发性(遗传性)和继发性(获得性)疾病。在遗传性高凝状态的原因中,V因子的基因突变最为常见,致使凝血酶原水平升高,静脉血栓容易形成。患有复发性深静脉血栓形成的患者中V因子基因的突变出现率高达60%。目前认为遗传性高凝血状态可能还与抗凝血酶Ⅲ、蛋白C或蛋白S的先天性缺乏有关。获得性疾病中的高凝状态可由于凝血因子合成增加及抗凝血酶Ⅲ减少,或促凝物质入血等引起。例如,胰腺、胃肠道、肺和卵巢等脏器发生黏液腺癌广泛转移时,癌细胞释放出促凝因子入血,引起多发性、反复发作的血栓性游走性脉管炎。在严重创伤、大面积烧伤、手术后或产后大失血时血液浓缩,血中纤维蛋白原、凝血酶

原及其他凝血因子(XII、VII)的含量增多,并且血中补充了大量的幼稚血小板,其黏性增加,易于发生黏集形成血栓。此外,妊娠高血压疾病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化、吸烟和肥胖症等也可引起血小板增多以及黏性增加。口服避孕药和妊娠时的高凝状态可能与雌激素水平增高引起的肝凝血因子合成增加和抗凝血酶Ⅲ合成减少有关。系统性红斑狼疮等自身免疫疾病可产生抗磷脂抗体,引起高凝状态。

上述血栓形成的条件往往同时存在、相互作用,但常以某一条件为主,其中心血管内皮细胞损伤是血栓形成的最重要和最常见的原因,但在不同条件下血流缓慢及血液凝固性的增高也可能是重要因素(图3-6)。

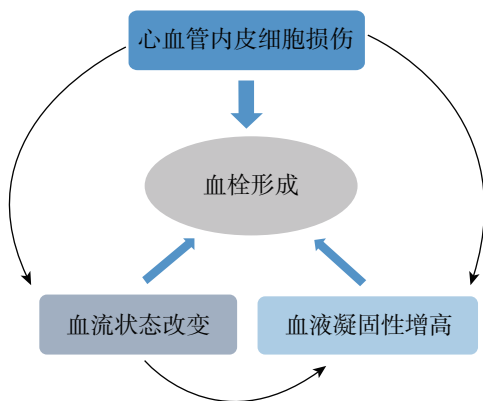


图 3-6 血栓形成的条件及相互关系

二、血栓形成的过程及血栓的形态

(一) 形成过程

血栓形成的过程是血小板黏集和血液凝固的过程。血小板黏附于内膜裸露的胶原是心血管各部位血栓形成的开始,血小板被胶原激活,发生肿胀、变形,释放出颗粒中的内容物,如ADP、TXA₂、5-HT及血小板Ⅳ因子等物质,使血流中的血小板不断地在局部黏附,形成可逆性的血小板黏集堆。随着内源性和外源性凝血途径启动,凝血酶原转变为凝血酶,将纤维蛋白原转变为纤维蛋白,并进一步聚合成纤维蛋白多聚体(纤维素),与受损内膜处基质中的纤连蛋白结合,将黏附的血小板黏集堆牢牢固定于受损的血管内膜表面,构成血栓的起始部。在ADP、凝血酶和TXA₂的协同作用下,血小板黏集堆不断增大。由于其下游涡流的形成,新的血小板黏集堆进一步形成,如此反复,形成不规则梁状或珊瑚状血小板小梁。在小梁表面黏附有受崩解的纤维素趋化作用而黏附的中性粒细胞,小梁间纤维素形成网状结构,网罗大量红细胞(图3-7)。

在血栓形成过程中,血小板黏集堆的形成是血栓形成的第一步,以后血栓形成的过程及血栓的组成、形态、大小都取决于血栓发生的部位和局部血流速度。心血管系统各部位均可形成血栓,如心腔内、心瓣膜上、动静脉及毛细血管内。动脉和心腔内发生的血栓常始于内皮损伤的部位(如动脉粥样斑块)或产生涡流处(血管分支),从血栓附着点开始,动脉血栓延伸方向与血流方向相反;静脉源性的血栓通常发生在血液淤滞或缓慢处,而静脉血栓延伸方向与血流方向一致。

(二) 类型和形态

血栓根据发生的部位及主要成分可分为以下4种类型。

1. 白色血栓 (pale thrombus) 白色血栓又称血小板血栓或析出性血栓,多发生于血流较快的心瓣膜、心腔内以及动脉内或静脉性血栓的起始部,即形成延续性血栓的头部。

肉眼:呈灰白色小结节,表面粗糙质实,与发生部位紧密黏着。光镜:呈无结构淡红色,主要由血小板及少量纤维素构成。电镜:可见血小板轮廓,但颗粒消失。

2. 混合血栓 (mixed thrombus) 混合血栓多见于血流缓慢的静脉,构成延续性血栓的体部。血栓形成头部后,引起其下游血流减慢和血流漩涡,从而再形成新的血小板黏集堆,并逐渐形成珊瑚状小梁,在血小板小梁之间,血液凝固,纤维素形成网状结构,其内网罗大量的红细胞,此过程交替进行,形成肉眼上灰白色的血小板与红褐色的红细胞交替的层状结构,称为层状血栓,即混合血栓(图3-8)。外观粗糙干燥,通常紧紧黏附于受损的血管壁。在心脏和动脉内(如室壁瘤、动脉瘤)的混合血栓,常因血栓底部与心壁或血管壁相连,称为附壁血栓(mural thrombus)。扩张的左心房因形成的混合血栓常呈球形,称为球状血栓(图3-9)。

镜下:血小板小梁呈淡红色无结构的不规则状,小梁边缘有较多的中性粒细胞黏附,小梁间是充满红细胞的纤维素网(图3-8)。

3. 红色血栓 (red thrombus) 红色血栓为阻塞性血栓,主要见于静脉。随着混合血栓逐渐增大阻塞血管腔,下游局部血流停止,血液发生凝固,形成延续性血栓的尾部,并可沿血流方向即朝向心脏的方向延伸。红色血栓形成过程与血管外凝血过程相同。

肉眼:呈暗红色,湿润,有弹性,与血管壁无粘连。红色血栓早期与死后血凝块相似,经过一段时间后,由于水分被吸收,变得干燥、无弹性、质脆易碎,可脱落形成栓塞。静脉内血栓90%发生在下肢静脉,其次为 upper 肢静脉、前列腺周围的静脉丛、卵巢和子宫静脉等。

在静脉内,常依次形成白色血栓(头部)、混合血栓(体部)和红色血栓(尾部),这种具有头、体、尾三部分的完整血栓称延续性血栓(propagating thrombus)(图3-10)。

4. 透明血栓 (hyaline thrombus) 透明血栓又称微血栓(microthrombus)或纤维素性血栓(fibrinous thrombus),主要发生于微循环的血管内,毛细血管内只有在显微镜下才能见到,主要由嗜酸性同质性的纤维素构成(图3-11),最常见于DIC。

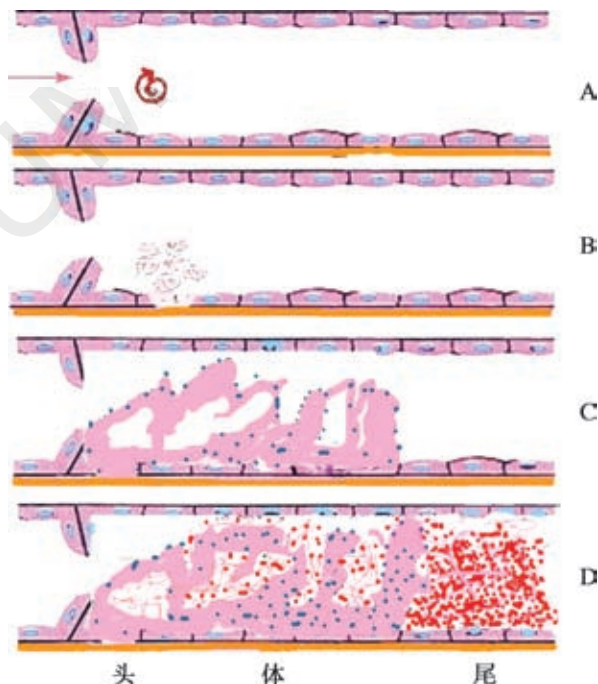


图3-7 静脉内血栓形成示意图

A. 血液流经静脉瓣后形成涡流; B. 内皮细胞损伤,内皮下胶原暴露,血小板黏集,形成血栓的头部; C. 血小板继续黏集,形成珊瑚状小梁; D. 小梁间形成纤维素网,网眼中网罗大量红细胞,形成血栓体部,血管腔阻塞后局部血流停止并凝固,形成血栓尾部

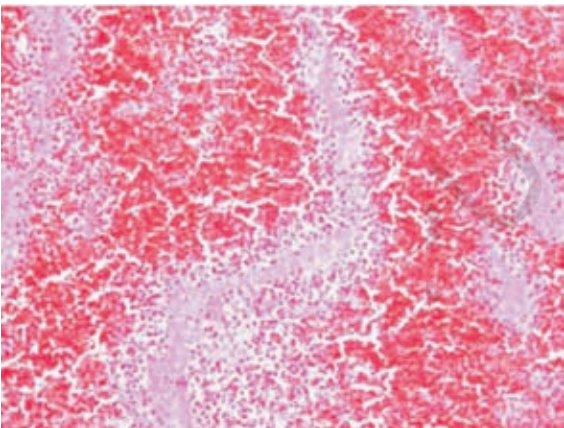


图 3-8 混合血栓
血小板小梁间纤维素网内充满红细胞

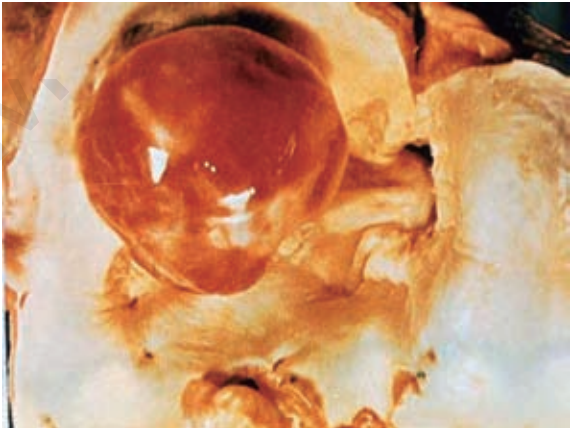


图 3-9 球状血栓



图 3-10 静脉内的延续性血栓

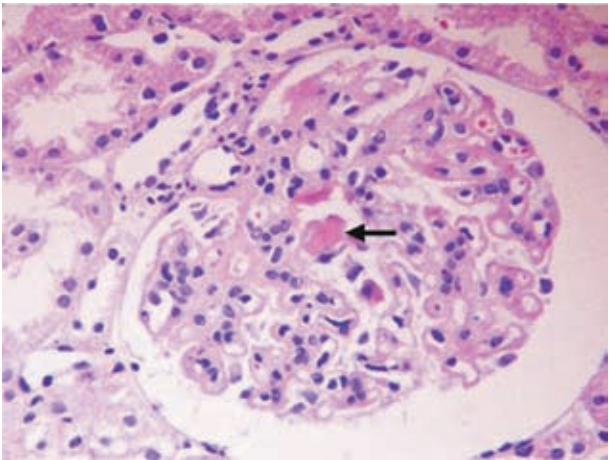


图 3-11 透明血栓
镜下肾小球毛细血管内可见嗜酸性红染的纤维素团块（箭头示）
(山东大学医学院病理学教研室提供)

三、血栓与死后血凝块的区别

尸检中血栓常需与死后血凝块进行鉴别。血栓最主要的特点是血液在流动中缓慢地、有规律地黏集，形成一定的形态特征。死后血液凝固的过程和在试管内的血液凝固相同，在多数情况下，血液成分均匀地分布，血凝块呈均匀一致的暗红色。在某些慢性消耗性疾病，患者死亡过程较长，由于重力作用，红细胞沉积于底部，白细胞和纤维素在上层，则血块的下层为暗红色，上层为浅黄色、略似鸡脂。血栓和死后血凝块的肉眼形态区别可概括如表 3-1。

表3-1 血栓和死后血凝块的肉眼形态区别

血栓	死后血凝块
干燥易碎	湿润而有弹性
与心血管壁粘连	无粘连
色泽混杂，灰红相间，有横行的灰白色波浪形条纹（血栓尾部为暗红色）	暗红色，均匀一致，或血凝块的上层浅黄色，似鸡脂，下层暗红色
血管被胀大，饱满	血管无变化

四、血栓的结局

（一）软化、溶解、吸收

血栓可由纤维蛋白溶解系统的激活而发生软化、溶解而被清除，血栓溶解过程取决于血栓的大小及新旧程度。由于血栓内纤溶酶的激活和白细胞崩解释放的溶蛋白酶，可使新近形成的血栓完全溶解。较大血栓溶解不完全，可被血液冲击成碎片脱落，造成血栓栓塞。陈旧性血栓因含有较多纤维蛋白多聚体，不易溶解吸收，故临床上用纤维蛋白溶解剂 t-PA 治疗时可能仅对新鲜血栓有效。

（二）机化和再通

若纤维蛋白溶解系统的活力不足，血栓长时间不被溶解，则由内皮细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞自血管壁向血栓内长入，逐渐取代血栓。由肉芽组织逐渐取代血栓的过程称为血栓机化。较大的血栓约2周便可完全机化，此时血栓与血管壁紧密黏着不脱落。由于水分被吸收，血栓干燥收缩或部分溶解，血栓内出现裂隙，新生的内皮细胞长入被覆表面，形成新的血管，并相互吻合沟通，在被阻塞的血管内重建血流，这一过程被称为再通（recanalization）（图3-12）。

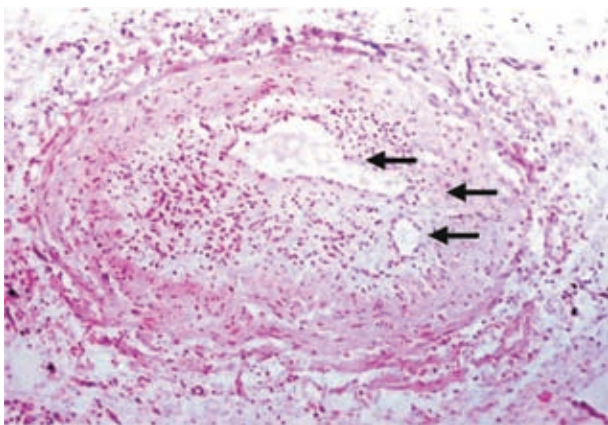


图3-12 血栓机化和再通

动脉内血栓被肉芽组织取代，其中可见重新有血流通过的小血管（箭头示）（天津医科大学病理学教研室提供）

（三）钙化

钙盐沉积于血栓内，称为血栓钙化。依据受累血管不同又称为静脉石（phlebolith）或动脉石（arteriolith）。

（四）脱落

血栓因折断或软化而脱落形成栓子，可引起栓塞。

五、血栓对机体的影响

血栓形成可以堵塞血管裂口，起到止血作用。如慢性消化性溃疡底部和肺结核性空洞壁的血管，在病变侵蚀前形成血栓，可避免血管破裂引起大出血，对机体有利。但多数情况下血栓形成可对机体造成不同程度的影响。

（一）阻塞血管

血栓阻塞血管，其后果取决于血栓发生部位及组织、器官内有无充分的侧支循环。动脉血栓未完全阻塞管腔时，因缺血可引起实质细胞萎缩；若完全阻塞而又无有效的侧支循环，则发生局部器官或组织的缺血性坏死（梗死）。如脑动脉血栓引起脑梗死，心冠状动脉血栓引起心肌梗死，血栓性闭塞性脉管炎引起患肢的坏疽等。静脉血栓形成，易发生在下肢浅表或深部静脉内。肢体浅表静脉血栓，当侧支循环丰富时，通常只在血管阻塞的远端引起淤血水肿。当侧支循环未能有效建立时，则引起局部淤血、水肿、出血，甚至坏死。如肠系膜静脉血栓可引起肠的出血性梗死。

（二）栓塞

整体或部分血栓脱落可成为栓子，随血流运行引起栓塞。下肢静脉的血栓脱落可造成肺栓塞，往往成为患者死亡的重要原因。若栓子内含有细菌，可引起栓塞组织的败血性梗死或脓肿形成。

（三）心瓣膜病

心内膜炎时，心瓣膜上反复发作的血栓形成及机化，可使瓣膜粘连、增厚、变硬，腱索增粗、缩短，引起瓣膜口狭窄或关闭不全，导致心瓣膜病。

（四）出血

当广泛的微循环内透明血栓形成时，大量凝血物质被消耗，可继发性引起全身广泛性出血和休克。

血栓形成对机体的有利方面为止血；不利方面为血管阻塞而导致组织淤血和坏死、栓塞、心瓣膜病形成及全身广泛性出血和休克。

第四节 栓 塞

在循环血液中出现的不溶于血液的异常物质，随血流运行阻塞血管腔的现象称为栓塞（embolism）。阻塞血管的物质称为栓子（embolus）。栓子可以是固体、液体或气体。临床上以脱落的血栓或其节段栓子引起栓塞最常见。脂肪滴、空气、羊水和肿瘤细胞团等都可引起栓塞，但较少见。

一、栓子运行的途径

一般情况下，栓子运行途径与血流方向一致，最终停留在与栓子口径相当的血管并阻断血流（图 3-13）。

1. 静脉系统及右心的栓子 栓塞于肺动脉主干及其分支。某些体积小而又富于弹性的栓子（如脂肪栓子）可通过肺泡壁毛细血管经左心进入体循环系统，阻塞动脉小分支。

2. 左心或体循环系统的栓子 随动脉血流运行，阻塞于各器官口径相当的小动脉内，常见于脑、脾、肾、下肢。

3. 门静脉系统的栓子 栓子常来自于肠系膜静脉，随血流栓塞于肝内门静脉分支。

4. 交叉性栓塞（crossed embolism） 偶见于伴房间隔、室间隔缺损或动静脉瘘的患者，栓子可由压力高的一侧通过缺损或动静脉瘘进入压力低的一侧，即动静脉系统栓子交叉运行，引起另一系统的栓塞。

5. 逆行性栓塞（retrograde embolism） 极罕见。在胸、腹压突然升高（如咳嗽或深呼吸）时，下腔静脉内血栓可逆血流方向运行至肝、肾、髂静脉分支，引起栓塞。

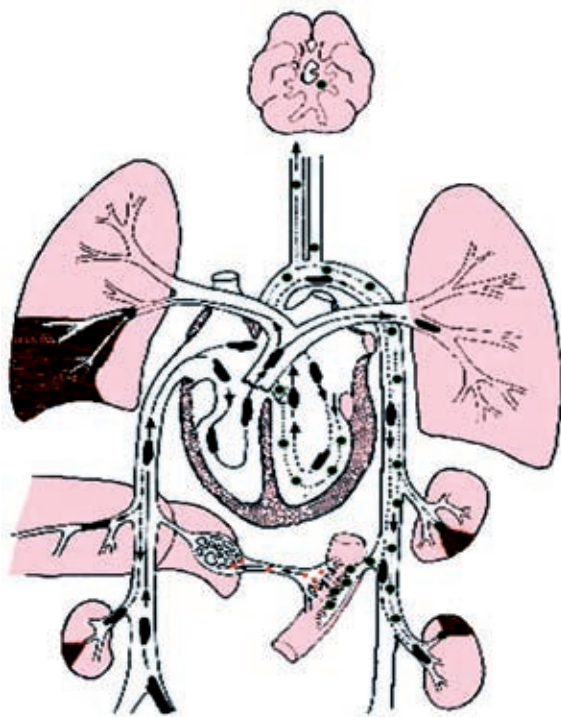


图 3-13 栓子运行途径与栓塞模式

静脉、动脉、门静脉系统栓子分别用黑色、绿色和橙色表示
（滨州医学院吴淑华教授供图）

二、栓塞类型和对机体的影响

栓塞通常有以下几种类型，对机体的影响大致相同，主要取决于栓子的类型、大小、部位及侧支循环建立的情况等。

（一）血栓栓塞

血栓栓塞 (thromboembolism) 是由血栓脱落引起的栓塞, 是栓塞最常见的类型, 占所有栓塞的 99% 以上。根据血栓栓子的来源、栓子的大小和栓塞的部位不同, 血栓栓塞对机体的影响不同。

1. 肺动脉栓塞 (pulmonary embolism) 肺动脉栓塞的诊断和治疗是临床工作的难题。引起肺动脉栓塞的栓子绝大多数来自下肢膝以上深部静脉, 特别是腠静脉、股静脉和髂静脉, 少数来自盆腔静脉或右心附壁血栓。栓塞的速度、栓子的大小和数量, 以及心肺功能状态等影响栓塞的后果。①中、小栓子引起的栓塞: 栓塞肺动脉的小分支。一般情况下, 临床上无明显症状, 因为肺动脉和支气管动脉间有丰富的吻合支, 可起代偿作用。栓子被溶解、吸收或机化后变成纤维状条索。但如果肺组织在栓塞前已有严重淤血, 可引起肺出血性梗死, 这是由于微循环内压升高, 支气管动脉的吻合支不能起到代偿作用, 表面胸膜可有纤维素渗出, 患者出现胸痛、咯血等。②大的血栓引起的栓塞: 栓塞肺动脉主干或大分支, 较长的栓子可栓塞左、右肺动脉干, 形成骑跨性栓塞。常引起严重后果, 患者可突然出现呼吸困难、发绀、休克, 甚至因急性呼吸衰竭而死亡 (猝死)。③大量的小栓子引起的栓塞: 广泛栓塞肺动脉小分支。患者可因肺动脉压力增高、右心衰竭而猝死。

猝死的机制尚未完全清楚。一般认为: ①肺动脉主干或大分支栓塞时, 肺动脉内阻力急剧增加, 致急性右心衰竭。同时肺缺血缺氧, 左心回心血量减少, 冠状动脉灌流不足, 心肌缺血。②肺栓塞刺激迷走神经, 通过神经反射引起肺动脉、冠状动脉、支气管动脉和支气管痉挛, 导致急性右心衰竭和窒息。③血栓栓子内血小板释出 5-HT 和 TXA₂, 亦可引起肺血管痉挛, 加速急性右心衰竭。

2. 体循环动脉栓塞 (systemic embolism) 引起体循环动脉栓塞的栓子绝大多数 (80%) 来自左心 (如亚急性细菌性心内膜炎时的心瓣膜赘生物、二尖瓣狭窄时的左心房附壁血栓、心肌梗死的附壁血栓), 少数来自于动脉粥样硬化溃疡或主动脉瘤表面的血栓, 极少数来自腔静脉, 栓子通过房间隔缺损进入左心, 发生交叉性栓塞。动脉栓子可引起多个器官或组织的栓塞, 但主要部位为下肢和脑, 亦可累及肠、肾和脾。栓塞部位、局部的侧支循环情况和组织对缺血的耐受性等因素决定着栓塞后果。当栓塞的动脉缺乏有效的侧支循环时, 可引起局部组织的梗死, 如股静脉栓塞引起下肢梗死 (坏疽), 而很小的栓子栓塞于大脑中动脉也可能在数天或数小时导致患者死亡。但若栓塞的动脉吻合支丰富 (如上肢动脉) 或有双重血液供应 (如肝), 则很少发生梗死。

（二）脂肪栓塞

循环的血流中出现脂滴阻塞于小血管, 称为脂肪栓塞 (fat embolism), 常发生于长骨骨折、脂肪组织挫伤和脂肪肝挤压伤时, 脂肪细胞破裂释出脂滴, 脂滴由破裂的小静脉进入血液循环, 引起脂肪栓塞。血脂过高或强烈的精神刺激、过度紧张时, 悬乳状态的血脂因不能保持稳定而游离出来, 互相融合成脂滴, 也可引起脂肪栓塞。

脂肪栓塞常见于肺、脑等器官。脂滴栓子从静脉入右心到肺, 直径 $\geq 20 \mu\text{m}$ 的脂滴引起肺动脉分支或毛细血管的栓塞; 直径 $< 20 \mu\text{m}$ 的脂滴栓子可通过肺泡壁毛细血管经肺静脉至左心达体循环的分支, 引起全身多器官栓塞, 最易阻塞脑血管, 引起脑水肿和血管周围点状出血。

少量的脂肪栓塞仅在镜下可见小血管内出现脂滴 (图 3-14)。临床上严重骨折患者中 90% 可出现脂肪栓塞, 但仅有不足 10% 出现临床表现, 如患者常于损伤后 1 ~ 3 天内突发呼吸急促、呼吸困难和心动过速; 从脂滴释出的游离脂肪酸可引起局部血管内皮细胞的损伤, 出现特征性的瘀斑、皮疹; 脑脂肪栓塞引起的神经症状包括兴奋、烦躁不安、谵妄和昏迷等。

脂肪栓塞的后果与进入血液中的脂滴量有关。小量的脂滴可被巨噬细胞吞噬吸收或由血中脂酶分解清除, 无不良后果; 若大量脂滴短期内进入肺循环, 患者可因窒息和急性右心衰

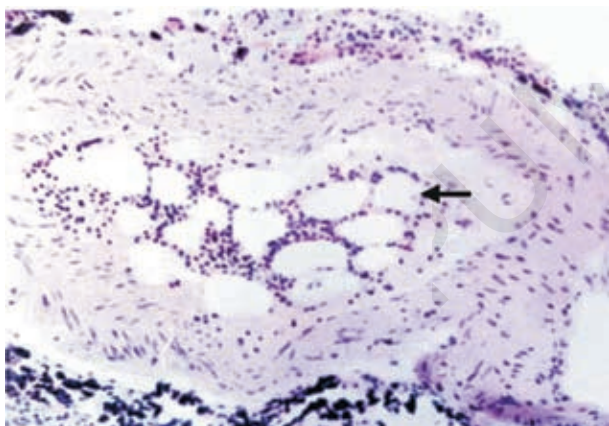


图 3-14 脂肪栓塞

血管内可见脂滴栓子(箭头所示)(天津医科大学病理学教研室供图)

空气栓塞的后果与空气进入速度和数量有关。①少量气体入血后可溶解于血液内，不会发生气体栓塞。②超过 100 ml 空气快速进入血液时，空气随血流到右心，心脏搏动将其与血液搅拌形成可压缩的泡沫状血液，充满心腔，阻塞静脉血回流和向肺动脉输出，造成严重循环障碍。患者可出现呼吸困难、发绀，甚至猝死。③部分气泡随右心射血到达肺动脉分支，引起肺小动脉气体栓塞，造成肺出血、灶性肺不张和肺水肿。④小气泡亦可经过肺动脉小分支和毛细血管到左心，引起体循环的一些器官栓塞。组织学检查肺等部位毛细血管腔内可出现空泡。有实验发现在肺动脉终末分支内有纤维素凝块，可能是气泡激活血小板，血小板Ⅲ因子启动凝血系统，导致纤维素析出，引起 DIC。

2. 减压病 (decompression sickness) 又称沉箱病 (caisson disease) 和潜水员病 (diver's disease)，是气体栓塞的一种。人体从高压环境迅速进入常压或低气压的环境，原来溶于血液、组织液和脂肪组织的气体包括氧气、二氧化碳和氮气迅速游离形成气泡，氧气和二氧化碳可再溶于体液内被吸收，而氮气在体液内溶解迟缓，因此在血液和组织内形成很多微气泡或融合成大气泡，阻塞血流或直接损伤细胞。因气泡所在部位不同，其临床表现不同，位于皮下时，可引起皮下气肿；位于骨、关节、肠道等引起疼痛；严重时，特别是当阻塞冠状动脉时常引起迅速死亡。减压病是潜水运动者第二位常见的死亡原因（第一位是溺水）。高压氧治疗是有效治疗方法之一。

(四) 羊水栓塞

羊水栓塞 (amniotic fluid embolism) 指含有胎儿细胞等成分的羊水进入母体血液循环引起的栓塞，是分娩过程中一种罕见的严重并发症（发病率为 1/50 000）。发病急，死亡率极高（> 85%）。在分娩过程中，由于羊膜破裂、胎盘早期剥离、胎儿阻塞产道，子宫发生强烈收缩，宫内压增高，将羊水压入子宫壁破裂的静脉窦内，经血液循环进入肺动脉分支、小动脉及毛细血管内，引起羊水栓塞。少量羊水可通过肺的毛细血管到达左心，引起体循环器官的小血管栓塞。组织学检查可在肺的小动脉和毛细血管内或母体血液涂片中见到角化鳞状上皮、胎毛、皮脂、胎粪和黏液等羊水成分（图 3-15）。

羊水栓塞常发生于分娩后期，患者突然出现呼吸困难、发绀、休克、昏迷甚至死亡。羊水栓塞引起猝死的机制有：①肺循环的机械性阻塞；②羊水中胎儿代谢产物入血，引起过敏性休克和反射性血管痉挛；③羊水具有凝血致活酶样的作用，引起 DIC。

(五) 其他栓塞

恶性肿瘤细胞进入血管系统常聚集成团，随血流运行导致栓塞，形成转移瘤（图 3-16）。寄生虫虫卵、细菌或真菌团和其他异物如子弹偶尔也可进入血液循环引起栓塞。

竭死亡。

(三) 气体栓塞

大量空气迅速进入血液循环或原溶于血液内的气体迅速游离，形成气泡阻塞心血管，称为气体栓塞 (air embolism)。

1. 空气栓塞 (air embolism) 最常见的原因是静脉损伤破裂，外界空气由静脉缺损处进入血液。如头颈、胸壁、心肺手术或肺创伤损伤静脉、使用正压静脉输液以及人工气胸或气腹误伤静脉等，吸气时空气因静脉腔内呈负压而由损伤口进入静脉。分娩或流产时，子宫强烈收缩，将空气挤入破裂的子宫壁静脉窦内。

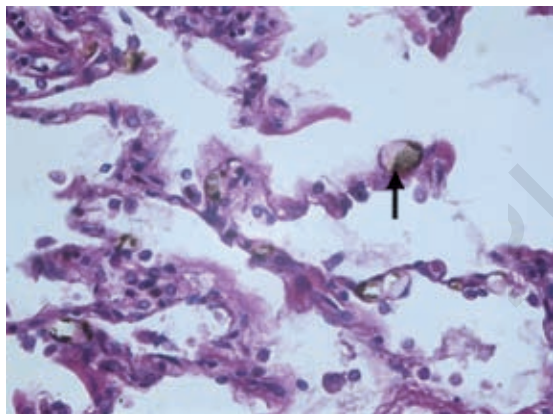


图 3-15 羊水栓塞

肺泡毛细血管腔内可见黄绿色胎粪（箭头所示）

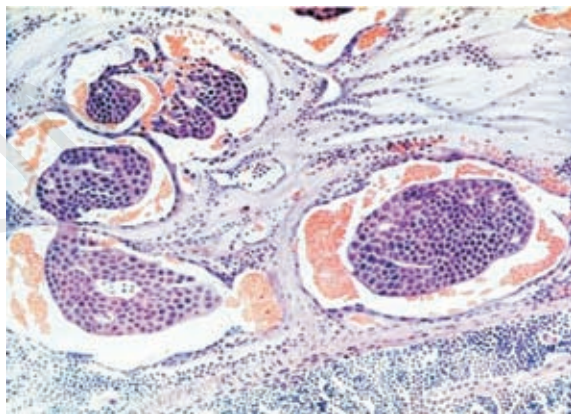


图 3-16 肿瘤细胞栓塞

血管内可见红细胞和肿瘤细胞团
(天津医科大学病理学教研室供图)

第五节 梗死

局部组织或器官因血管阻塞、血流中断导致缺血缺氧而发生坏死，称为梗死（infarction）。梗死一般是由动脉阻塞引起，但静脉阻塞引起局部血流停滞导致组织缺血、缺氧，亦可引起梗死。重要器官如脑、心、肠等的梗死可引起严重后果。

一、梗死形成的原因和条件

（一）血管阻塞

局部组织血管阻塞是绝大多数梗死形成的原因，以动脉管腔内血栓形成和栓塞最常见。如冠状动脉或脑动脉粥样硬化继发血栓形成，可引起心肌梗死或脑梗死；动脉血栓栓塞可引起脾、肾、肺等组织的梗死。

（二）血管受压闭塞

血管外肿瘤或其他机械性因素压迫血管，肠扭转、肠套叠和嵌顿疝时肠系膜静脉和动脉先后受压，卵巢囊肿蒂扭转及睾丸扭转致血管受压等可引起缺血性坏死。

（三）动脉痉挛

在冠状动脉粥样硬化的基础上，血管发生持续性痉挛，可引起心肌梗死。

（四）有效侧支循环未能建立

有效侧支循环是否建立是血管阻塞后是否造成梗死的决定性因素。对于缺乏或不易建立有效侧支循环的器官或组织，如肾、脾及脑等，血管阻塞后易发生梗死；而对于具有双重血液循环的器官或组织，如肝、肺、手臂等，血管阻塞后，通过侧支循环代偿，通常不易发生梗死。

（五）局部组织对缺血的耐受性和全身血液循环状态

组织对缺氧的敏感性及血中氧分压也决定了血管阻塞的结局。脑组织与心肌细胞对缺氧比较敏感，短暂的缺血（神经元 3 ~ 4 分钟或心肌细胞 20 ~ 30 分钟）即可引起梗死。全身血液循环障碍、贫血或心功能不全时，也可促进梗死的发生。

二、梗死的一般形态特征和病变及类型

（一）梗死的一般形态特征

梗死大多为血管闭塞远端区域组织发生的凝固性坏死。其形态特征因不同组织器官而有

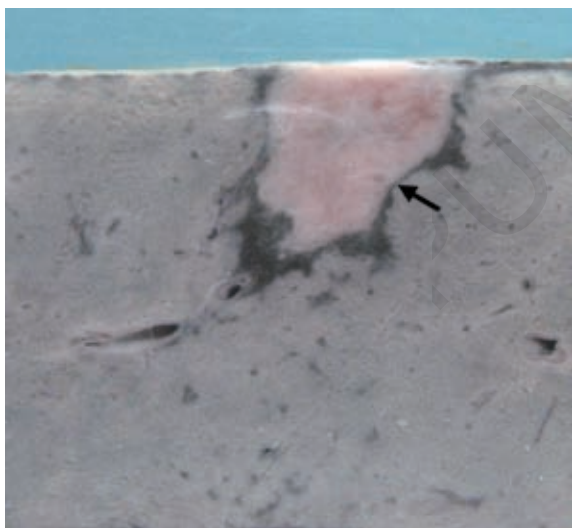


图 3-17 脾贫血性梗死

灰白色梗死灶，呈楔形，周边可见暗红色充血出血带（箭头所示）

所差异，其中血管分布方式和梗死灶内的组织含血量多少决定了梗死灶的形状和颜色。脾、肾、肺等多数器官的血管呈锥形分支，故梗死灶也呈锥形，切面呈扇形或三角形，其尖端位于血管阻塞处，常指向脏器门部，器官表面构成基底（图 3-17）；心冠状动脉分支不规则，故梗死灶呈地图状；肠系膜血管呈扇形分支，支配某一段肠段，故肠梗死灶呈节段性。梗死灶内含血量少时颜色灰白，含血量多时颜色暗红。心、肾、脾和肝等实质器官梗死后呈凝固性坏死，表现为梗死灶较干燥、质硬，表面下陷，浆膜面常有少量纤维素渗出；脑组织呈液化性坏死，新鲜时质软疏松，以后可液化成囊。

（二）梗死类型和病变

根据梗死灶内含血量的多少和是否合并细菌感染，将梗死分为三种类型。

1. 贫血性梗死（anemic infarct） 又称白色梗死，发生于组织结构较致密、侧支循环不充分的实质器官，如脾、肾、心肌和脑组织。由于组织的致密性限制了病灶边缘侧支血管内血液进入坏死组织，肉眼梗死灶缺血呈灰白色。早期，梗死灶与正常组织交界处因炎症反应形成暗红色的充血出血带（图 1-16），数日后因红细胞被巨噬细胞吞噬而转变为含铁血黄素，变成黄褐色，晚期由于坏死组织机化，形成瘢痕，病灶表面下陷，质地坚实，出血带消失。镜下：早期梗死灶内尚可见细胞质红染、核固缩、核碎裂和核溶解等坏死改变，组织结构轮廓尚保存（如肾梗死）；晚期坏死细胞呈红染的均质状，边缘可见肉芽组织和瘢痕组织形成，最终被瘢痕组织代替。

脑梗死一般为贫血性梗死，但不同于其他器官，因组织含脂质和水分较多，蛋白质较少，不易凝固，坏死组织变软、液化，结构消失，形成囊腔。

2. 出血性梗死（hemorrhagic infarct） 又称红色梗死，发生于具有双重血液循环、组织结构疏松的肺或肠等器官，同时伴严重淤血的情况下。因梗死灶内有大量的血液，故称为出血性梗死。

（1）发生的条件：①静脉阻塞，严重淤血：这是出血性梗死形成的重要先决条件。在肺淤血情况下，肺静脉和毛细血管内压增高，肺动脉分支阻塞后不能建立有效的肺动脉和支气管动脉侧支循环，导致肺梗死。卵巢囊肿或肿瘤在蒂部扭转时，静脉回流受阻，影响动脉供血，甚至血流停止，致卵巢囊肿或肿瘤梗死。②组织疏松：肠和肺组织较疏松，例如梗死初期时组织间隙内可容纳多量漏出的血液，当坏死组织吸收水分而膨胀时，也不能把漏出的血液挤出梗死灶外，因而梗死灶为出血性。

（2）常见类型

1) 肺出血性梗死：常位于肺下叶，尤其好发于肋膈缘。肉眼病灶可多发，病灶大小不等，锥形，尖端朝向肺门，底部紧靠胸膜（图 3-18），胸膜面有纤维索性渗出物，质地坚实，暗红色，略向表面隆起，当红细胞崩解，肉芽组织长入并机化后，梗死灶变成灰白色，瘢痕挛缩使局部下陷。镜下：梗死灶呈凝固性坏死，肺泡轮廓保存，肺泡腔、小支气管腔及肺间质充满红细胞，一般于 48 小时后红细胞崩解，梗死灶边缘肺组织可见充血、出血、水肿及炎症细胞，晚期可见修复反应。临床上可出现胸痛、咳嗽、咯血、发热及白细胞总数升高等表现。

2) 肠出血性梗死：多见于肠系膜动脉栓塞、肠套叠、肠扭转、嵌顿疝、肿瘤压迫等情况。肠梗死灶呈节段性，肠壁因淤血、水肿和出血而明显增厚，呈暗红色（图 3-19），质脆易破裂，肠浆膜面可有纤维索性脓性渗出物。临床上，因血管阻塞、平滑肌痉挛可出现剧烈腹痛、呕吐，组织坏死后出现麻痹性肠梗阻、肠穿孔及腹膜炎，后果严重。

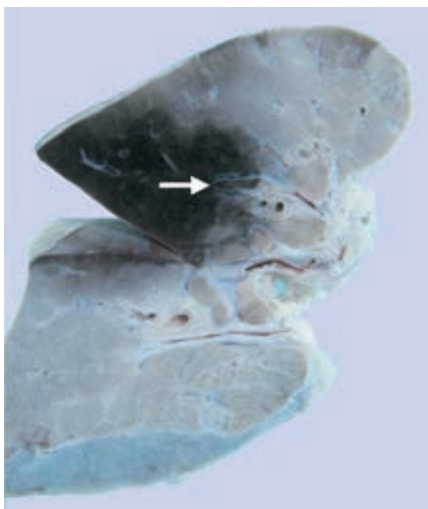


图 3-18 肺出血性梗死

肺切面见暗红色梗死灶，底部紧靠被膜
(箭头示血管内血栓性栓子)



图 3-19 肠套叠

肠系膜血管受压，肠壁出血性梗死，呈暗红色

3. 败血性梗死 (septic infarct) 由含有细菌的栓子阻塞血管引起。如急性感染性心内膜炎时，含细菌的栓子脱落，随血流运行造成动脉阻塞，梗死灶内可见细菌团及大量炎症细胞。化脓性细菌感染时，梗死可继发脓肿形成。

三、梗死对机体的影响和结局

(一) 梗死对机体的影响

梗死对机体的影响取决于发生梗死的器官、梗死灶的大小和部位，以及有无细菌感染等因素。重要器官的梗死导致严重功能障碍，如心肌梗死影响心肌收缩功能，严重者可导致心力衰竭甚至死亡；脑梗死出现其相应部位的功能障碍，梗死灶大者也可导致死亡。肾、脾的梗死一般影响较小，仅引起局部症状，如肾梗死出现腰痛和血尿。肺梗死有胸痛和咯血。肠梗死出现剧烈腹痛、呕血、血便和腹膜炎的症状。四肢、肺、肠梗死等如继发腐败菌感染，可造成坏疽，后果严重，如合并化脓菌感染，可引起脓肿。

(二) 梗死的结局

梗死灶形成后，病灶周围组织发生炎症反应，血管扩张充血，中性粒细胞及巨噬细胞渗出，随后肉芽组织从梗死灶周围长入病灶。在梗死发生 24 ~ 48 小时后，小的梗死灶可被肉芽组织完全取代，并逐渐转变为纤维瘢痕。大的梗死灶不能完全机化时，则由周围肉芽组织加以包裹，日后转变为瘢痕组织包裹，其中的坏死物可发生钙化。脑梗死时，小病灶由胶质瘢痕修复，大的病灶液化成囊腔，由增生的胶质瘢痕包裹。

第六节 水 肿

组织间隙内的体液增多称为水肿 (edema)。任何组织器官都可发生水肿,但以皮下、肺、脑最为常见。体液积聚在体腔称为积液 (hydrops),如心包积液 (hydropericardium)、胸腔积液 (hydrothorax)、腹腔积液 (hydroperitoneum) [又称腹水 (ascites)]、脑积水 (hydrocephalus) 等。按水肿波及的范围可分为全身性水肿 (anasarca) 和局部性水肿 (local edema)。按发病原因可分为肾性水肿、肝性水肿、心源性水肿、营养不良性水肿、淋巴性水肿、炎性水肿等。引起水肿的因素很多,如毛细血管内压增加、血浆胶体渗透压降低、淋巴液回流障碍或毛细血管壁通透性增加等因素,均能导致水肿。病理变化:肉眼,水肿的组织肿胀,苍白色,质软,切开时可见水肿液溢出,有时软如胶冻样 (如喉头水肿)。镜下,可见水肿液积聚于细胞和纤维结缔组织之间或腔隙内。肺水肿多见于左心衰竭,肺泡腔内充有水肿液,使肺肿胀,重量增加,质变实,弹性下降,切面有粉红色液体渗出。脑水肿时,脑组织疏松,血管周围间隙增宽,脑组织肿胀,脑回变宽,脑沟变浅。重要器官水肿可引起严重后果,如喉头水肿可引起气管阻塞,甚至窒息死亡;严重脑水肿可引起颅内压增高,形成脑疝。

(李 良 孙 影)



炎症（inflammation）是一种十分常见而又重要的基本病理过程。发生于体表的外伤感染和各内脏器官的大部分常见病和多发病（如疖、痈、肺炎、胃炎、胆囊炎、阑尾炎、肝炎、肾炎等）都属于炎症性疾病。炎症名称由来已久，原意是指患病部位发热，好似火焰燃烧（flame）。现代病理学与免疫研究表明，炎症既是机体的适应性反应，亦是机体包括免疫系统在内所实施的一种防护性过程，具有减轻机体受损程度、限制损伤因子在体内扩散和对损伤组织进行修复的作用。

第一节 概述

一、炎症的概念

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应，虽然无脊椎动物（包括单细胞动物和其他无血管的多细胞动物）对损伤因子也可发生反应，例如吞噬反应或其他清除有害因子的反应，但这些都不能称为炎症。只有当物种进化到拥有血管的机体，才具有以血管反应为主要特征，同时又保留上述吞噬、清除等反应的复杂而又完善的炎症过程。因此，血管反应是炎症过程的中心环节。血管反应导致血管内的血浆成分和白细胞渗出，渗出的白细胞激活后在损伤部位发挥稀释、中和、局限和杀灭损伤因子的作用，并清除、吸收坏死组织，同时，机体通过实质细胞和间质细胞的再生，修复损伤组织。炎症实质上是以损伤起始、愈复告终的复杂病理过程，损伤和抗损伤贯穿炎症反应的始终。

炎症是多种疾病的基本病理过程，没有炎症的防御性反应，感染将无法控制，创伤将不能愈合，器官和组织的损伤将不断加重。但是在某些情况下，炎症反应对机体也具有不同程度的危害。如药物和毒物所致的严重过敏反应可危及患者的生命；纤维素性心包炎引起的心包纤维性粘连会影响心脏的收缩和舒张功能；喉部急性炎症水肿可引起窒息等。因此，辩证地分析炎症的两面性，对于正确认识炎症的本质和特征，进而指导临床实践具有重要的意义。

二、炎症的原因

凡能造成组织损伤而引起炎症的因素，统称为致炎因子（inflammatory agent）。致炎因子种类很多，一般可归纳为以下几类。

（一）生物性因子

生物性因子是最常见且最重要的炎症原因，包括细菌、病毒、立克次体、真菌、螺旋体和寄生虫等病原体。由生物性因子引起的炎症又称感染（infection）。细菌产生的内毒素和外毒素可直接损伤细胞和组织；病毒在被感染的细胞内复制导致细胞坏死；某些具有抗原性的病原体感染后通过诱发免疫反应而损伤组织，如寄生虫感染和结核病。

（二）物理性因子

物理性因子包括高温、低温、放射线、紫外线、电击及机械性创伤等。

（三）化学性因子

化学性因子包括外源性和内源性化学物质。外源性化学物质如强酸、强碱、强氧化剂和一些重金属，以及芥子气等。内源性化学物质如组织坏死所产生的分解产物、蓄积于体内的代谢产物（如尿素、尿酸）等。

（四）免疫性因子

当机体免疫反应状态异常时，可引起不适当或过度的免疫反应，造成组织和细胞损伤而导致炎症。如不同类型变态反应引起的过敏性炎（鼻炎、荨麻疹）、肾小球肾炎、结核病和伤寒等，以及自身免疫反应异常导致的疾病，如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等。

（五）组织坏死

缺血或缺氧等原因可引起组织坏死，坏死组织是潜在的致炎因子，在新鲜梗死灶的边缘所出现的充血出血带和炎症细胞的浸润都是炎症的表现。

（六）异物

通过各种途径进入机体的异物，如各种金属、木材碎屑、尘埃颗粒及手术缝线等，由于其抗原性的不同，可引起不同程度的炎症反应。

损伤因子作用于机体是否引起炎症以及炎症反应的强弱，不仅与损伤因子的性质、强度及作用时间等有关，还与机体的防御功能状态及对致炎因子的敏感性有密切关系。

三、炎症的基本病理变化

任何炎症性疾病，不论其发病原因、发生部位如何，炎症的局部都有着共同的病理变化，即变质（alteration）、渗出（exudation）和增生（proliferation）3种改变。在炎症过程中，这些病理变化可同时存在，但基本上是按照一定的先后顺序发生的。病变早期多以变质和渗出为主，病变后期多以增生为主。但变质、渗出和增生是相互联系的，且在一定条件下可以互相转化。一般说来，变质是损伤过程，而渗出和增生是抗损伤和修复过程。

（一）变质

炎症局部组织、细胞发生的变性和坏死改变统称为变质。变质既可发生于实质细胞，也可发生于间质。实质细胞常出现的变化为细胞水肿、脂肪变性、凝固性坏死或液化性坏死等，间质结缔组织可发生黏液样变性和纤维素样坏死等。变质可由致炎因子直接作用所致，也可由血液循环障碍和免疫机制介导发生，还可以由炎症反应产物的间接作用引起。因此变质的程度取决于致炎因子和机体的反应状态两个方面。

（二）渗出

炎症局部组织血管内的液体和细胞成分通过血管壁进入组织间质、体腔或抵达体表、黏膜表面的过程称为渗出。所渗出的液体和细胞总称为渗出物或渗出液。需要说明的是，炎症局部组织、细胞的变质是炎症的起始病变，但不占主要地位，而以血管反应为中心的液体和细胞渗出构筑了机体对损伤因子的首道防线，是炎症的重要标志，也是炎症最具特征性的变化。

（三）增生

在致炎因子、组织崩解产物或某些理化因素的刺激下，炎症局部组织细胞的再生与增殖称为增生。一般以血管内皮细胞、巨噬细胞和成纤维细胞等间质细胞增生为主，其中成纤维细胞增生可产生大量胶原纤维，形成炎症性纤维化。某些情况下，炎症灶周围的上皮细胞或实质细胞也可发生增生，如鼻黏膜慢性炎症时上皮细胞和腺体的增生、慢性肝炎中肝细胞的增生等。在炎症早期，增生改变常较轻微，而在炎症后期或慢性炎症时，增生改变则较明显。少数炎症虽然是急性炎症或处在炎症初期，却以增生为主，如伤寒、急性弥漫性增生性肾小球肾炎等。

四、炎症的局部表现和全身反应

（一）炎症的局部表现

炎症的局部表现包括红、肿、热、痛和功能障碍。炎症局部发红和发热是由于局部血管扩张、血流加快以及代谢增强、产热增多所致。炎症局部肿胀与局部充血、渗出，特别是炎性水肿有关。渗出物的压迫、炎症介质的作用以及局部病灶内氢离子、钾离子积聚可刺激神经末梢引起疼痛。功能障碍发生与否及严重程度视炎症的部位、性质和反应强度而不同。例如，上呼吸道感染时，鼻黏膜的肿胀可致鼻塞；急性关节炎时，关节的肿胀和疼痛可限制患者的行走和运动。

（二）炎症的全身反应

炎症的全身急性期反应包括发热、睡眠增加、厌食、肌肉酸痛，以及外周血白细胞数量的改变和红细胞沉降率（血沉）增快，其中发热和外周血白细胞数量变化是临床判断炎症性疾病，特别是感染性炎症性疾病的两项重要指征。

发热是下丘脑的体温调节中枢受外源性和内源性致热原刺激的结果。其中内源性致热原白细胞介素1（interleukin-1, IL-1）、白细胞介素6（IL-6）和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）是介导急性期炎症反应最重要的细胞因子。IL-1和TNF作用于下丘脑的体温调节中枢，通过在局部产生前列腺素E引起发热，因而阿司匹林等非甾体类抗炎药物可退热。一定程度的发热可促进抗体形成、单核巨噬细胞系统增生及吞噬作用加强，从而增强机体的防御功能。但是，过高热（如体温达41℃）会影响机体的正常代谢过程，导致各系统的功能紊乱（特别是神经系统的功能障碍），从而发生严重后果，甚至危及生命。在某些严重感染性疾病时，由于抵抗力低下，机体反应状态极差，体温可以不升高。

在急性炎症，尤其是细菌性感染时，患者外周血白细胞数量增多，总数常为 $(4 \sim 10) \times 10^9/L$ ，若达到 $(25 \sim 200) \times 10^9/L$ ，则称为类白血病反应。同时由于白细胞生成和释放加速，外周血中较不成熟的杆状核中性粒细胞所占比例增加，即临床所谓的核左移现象。外周血白细胞计数增加主要是IL-1和TNF所引起的白细胞从骨髓贮存库释放加速的结果。白细胞数的增多是机体防御功能的一种表现，往往可反映患病机体的抵抗力和感染的严重程度。多数细菌感染引起中性粒细胞增加；寄生虫感染和过敏反应引起嗜酸性粒细胞增加；一些病毒感染选择性地引起淋巴细胞增加，如单核细胞增多症、腮腺炎和风疹等。但某些病毒、立克次体、寄生虫和细菌（如伤寒沙门菌）感染则引起外周血白细胞减少。IL-1和TNF可诱导IL-6的产生，而IL-6能刺激肝合成纤维蛋白原等血浆蛋白，血浆纤维蛋白原水平增高促进红细胞凝聚，使红细胞沉降率加快。严重的全身感染，特别是败血症，可引起全身血管扩张、血浆外渗、有效循环血量减少和心脏功能下降而出现休克。如有凝血系统的激活则可引起弥散性血管内凝血。

五、炎症的临床类型

一般根据炎症持续时间（病程）的长短将其分为4类。

1. 超急性炎症（hyper acute inflammation） 超急性炎症起病急，呈暴发性经过，持续时间仅数小时至数天。炎症反应剧烈，往往以变质和渗出性改变为主，组织和器官在短期内发生严重的损害，甚至导致机体死亡。此类炎症多属变态反应性损害，如青霉素药物过敏反应，若处理不及时，严重者可于发病数分钟内死亡；又如器官移植超急性排斥反应，一般于接通血管后数分钟即可引起移植器官或组织严重坏死，导致移植失败。

2. 急性炎症（acute inflammation） 急性炎症病程较短，往往持续数天，一般不超过1个月。起病较急，局部病变常以变质和渗出为主，炎症灶内浸润的细胞主要是中性粒细胞，如急性阑尾炎、急性扁桃体炎等。发生于体表的急性炎症，红、肿、热、痛和功能障碍等局部临

床表现明显。全身症状主要表现为发热（体温可高达 40°C ）和外周血白细胞计数升高（伤寒和少数病毒、寄生虫等感染除外），其中以中性粒细胞计数升高尤为显著，且核左移明显。

3. 慢性炎症（chronic inflammation） 慢性炎症的病程较长，可达数月至数年以上，可由急性炎症迁延而来，或因受低毒力的致炎因子长期刺激，一开始即呈慢性经过，如结核病或自身免疫性疾病等。慢性炎症时，局部病变多以增生性改变为主，变质和渗出较轻，炎症细胞浸润多以淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞为主，组织的再生修复明显，甚至可以引起组织、器官的改建和畸形。临床上患者的全身症状不明显，但常继发严重的功能障碍，例如类风湿关节炎的关节畸形和肝硬化的肝衰竭。外周血白细胞总数一般不增多，但淋巴细胞常增多。慢性炎症也可加剧，转化为急性炎症，称慢性炎症急性发作，如慢性胆囊炎急性发作。必须指出，有少数急性炎症以细胞增生性改变为主，如链球菌感染后的急性肾小球肾炎，病变以肾小球的血管内皮细胞和系膜细胞增生为主；伤寒时，病变以单核巨噬细胞增生为主。

4. 亚急性炎症（subacute inflammation） 某些炎症的临床经过介于急性炎症与慢性炎症之间，病程为1个月到几个月，称为亚急性炎症。此类炎症大多数由急性炎症转化而来。如急性重型肝炎，是以肝细胞大量坏死为特征的炎症，患者常因肝功能迅速衰竭而死亡，若经过几个月的时间，通过残存肝细胞的再生，病变肝除有大片肝细胞坏死外，还会形成大量肝细胞再生结节，即转化为亚急性重型肝炎。亚急性炎症也可一开始病变就较缓和，呈亚急性经过，如亚急性心内膜炎。

第二节 急性炎症

急性炎症是机体对致炎因子的刺激所发生的早期的、即时的反应，以变质和渗出性病变为主。炎症局部组织内血管的反应性改变（血流动力学改变，即管径和血流的变化）、血管通透性增加（导致液体和蛋白质渗出），以及白细胞游出、聚集和吞噬作用等共同构成急性炎症的主要过程和形态特征。

一、血管反应性改变及液体渗出

损伤局部小血管的反应是炎症过程最早出现的变化，包括血管管径、血流（量和速度）以及血管通透性的改变和液体渗出。

（一）血流动力学改变

血流动力学改变为渗出的基础。急性炎症过程中组织发生损伤后，很快发生血流动力学变化，即血管管径和血流量的改变，但变化的速率取决于损伤的严重程度。血流动力学的变化一般按图4-1的顺序发生。

1. 细动脉短暂痉挛 损伤因子作用于机体后，机体通过神经反射或产生各种炎症介质作用于局部血管，首先产生细动脉短暂痉挛，只持续几秒钟。

2. 血管扩张和血流加速 短暂的细动脉痉挛后，动脉端毛细血管括约肌舒张，毛细血管床开放，血流加速，血量增加，导致局部动脉性充血，此时炎症病灶内组织代谢增强，温度升高，是局部发红和发热的原因。血管扩张的发生机制与神经和体液因素有关，神经因素即轴突反射，体液因素包括组胺、一氧化氮、缓激肽和前列腺素类等炎症介质的作用。血管扩张持续时间取决于致炎因子损伤的时间长短、损伤的类型和程度。

3. 血流速度减慢 血流速度减慢是微血管通透性升高的结果。富含蛋白质的液体向血管外渗出导致血管内血液浓缩，血液黏稠度增加，血流阻力增高，血液回流受阻甚至发生淤滞（stasis）。血流停滞为白细胞黏附创造了条件。

血流动力学变化所经历的时间与刺激的种类和强度有关。极轻度刺激所引起的血流加快仅持续 10 ~ 15 分钟，然后逐渐恢复正常；轻度刺激下血流加快，可持续几小时，接着血流变慢，甚至停滞；较重刺激下可在 15 ~ 30 分钟出现血流停滞，而严重损伤常仅几分钟就出现血流停滞。此外，局部血流动力学改变还与距离损伤因子远近有关。

(二) 血管通透性增加

血管通透性增加是导致炎症局部液体渗出的最重要原因。正常的液体交换和血管通透性的维持主要依赖于血管内皮细胞的完整性，炎症时血管通透性增加主要与血管内皮细胞的改变有关（图 4-2）。

1. 小静脉内皮细胞收缩 这是血管通透性增加最常见的发生机制，组胺、缓激肽、P 物质等炎症介质可诱发内皮细胞收缩。这些炎症介质作用于内皮细胞受体，使内皮细胞迅速收缩，导致内皮细胞间出现 0.5 ~ 1.0 μm 的缝隙。由于这些炎症介质的半衰期较短，仅 15 ~ 30 分钟，故称为速发短暂反应（immediate transient response）。此反应仅累及 20 ~ 60 μm 管径的静脉，而毛细血管和小动脉一般不受累，可能与内皮细胞表面不同的受体密度有关。抗组胺药物可抑制此反应。

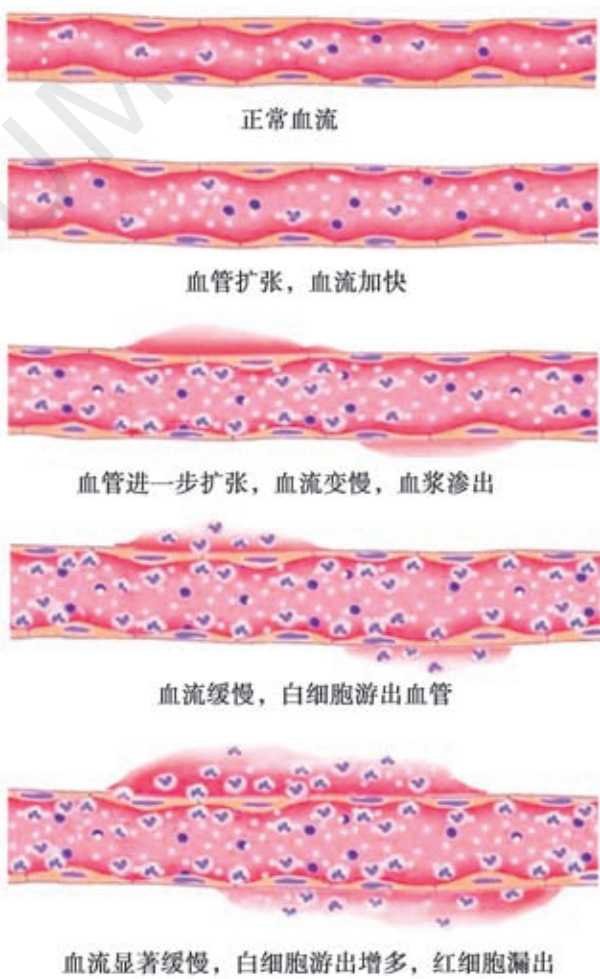


图 4-1 炎症时血流动力学变化模式图



图 4-2 血管通透性增加的主要机制模式图

A. 小静脉内皮细胞收缩；B. 穿胞作用增强；C. 内皮细胞的损伤；D. 新生毛细血管的高通透性

细胞骨架的结构重组（structure reorganization of the cytoskeleton）是内皮细胞收缩的另一个机制，但其发生主要与细胞因子类炎症介质（如 IL-1、TNF、 γ -干扰素）以及内皮细胞缺氧等因素有关。相对而言，这一反应出现较晚，发生于损伤后 4 ~ 6 小时，持续时间一般超过 24 小时，故称为迟发持续反应（delayed prolonged response）。

2. 穿胞作用增强 正常内皮细胞胞质内存在着一些囊泡性细胞器，即散在或成簇分布的不连接小泡或小囊，多位于内皮细胞之间的连接处。当血管内皮细胞受到刺激后，在血管内皮生长因子（VEGF）等的诱导下，这些小囊泡连接成贯穿胞质的通道，且数量显著增多，管径

增大，导致血管壁通透性升高，使富含蛋白质的液体渗出。这种富含蛋白质的液体通过穿胞通道穿越内皮细胞的过程称为穿胞作用（transcytosis），是血管通透性增加的另一个机制。另外，组胺和大多数炎症介质也可以通过此途径增加血管通透性。

3. 内皮细胞的损伤 此类损伤包括直接损伤和白细胞介导的损伤。

（1）内皮细胞的直接损伤：严重的烧伤、化脓菌感染等可直接损伤内皮细胞，使之坏死脱落，导致血管通透性迅速增加，并可持续几小时到几天，直至受损血管内形成血栓或受损血管被修复，称为速发持续反应（immediate sustained response）。小动脉、毛细血管和小静脉等各级微循环血管均可受累。

（2）白细胞介导的内皮细胞损伤：黏附于血管内皮的白细胞激活后释放毒性氧代谢产物和蛋白水解酶，导致内皮细胞损伤和脱落，使血管通透性增加。这种损伤主要发生在小静脉和肺、肾等脏器的毛细血管。

4. 新生毛细血管的高通透性 在炎症修复过程中形成的新生毛细血管，其内皮细胞连接不健全，因而具有高通透性。此外，某些血管生长因子（如 VEGF）也有增加通透性的作用，而新生毛细血管的内皮细胞又含有较多此类因子的受体，新生毛细血管的这些特点是炎症修复阶段出现局部水肿的重要原因。

尽管上述机制互不相同，但对某一刺激做出反应时可发生协同作用。如热损伤的不同阶段，在炎症介质引起的内皮细胞收缩、内皮细胞的直接损伤和白细胞介导的损伤以及新生毛细血管的高通透性等的共同影响下，血管壁通透性持续增加，大量液体外渗。这足以解释严重烧伤患者为什么会发生致命的液体丢失。

（三）液体渗出

血管壁通透性增加导致血管内含大量蛋白质的液体通过血管壁到达血管外，这是急性炎症中液体渗出的主要原因。此外，血液中大量蛋白质渗出，造成血管内胶体渗透压降低，血管外组织液的胶体渗透压升高，以及炎性充血所引起的流体静压升高等，都是导致急性炎症时液体渗出的原因。

炎症时，渗出的富含蛋白质的液体称为渗出液（exudate）。渗出液聚集于血管外组织间隙称为炎性水肿（inflammatory edema），滞留于浆膜腔则称炎性积液（inflammatory fluidity）。临床上所见的胸腔积液、腹水和心包积液可为渗出液，也可心力衰竭、低蛋白血症或其他原因引起的漏出液（transudate）。区别渗出液和漏出液，对于临床某些疾病的诊断与鉴别诊断有一定帮助（表 4-1）。

表4-1 渗出液与漏出液的区别

	渗出液	漏出液
原因	炎症	非炎症
外观	混浊	澄清
蛋白质含量	> 30 g/L	< 30 g/L
比重	> 1.018	< 1.018
有核细胞数	> 1000 × 10 ⁶ /L	< 300 × 10 ⁶ /L
Rivalta 试验	阳性	阴性
凝固性	能自凝	不能自凝

炎性渗出是急性炎症的重要特征，对机体具有积极意义：①局部炎症水肿可稀释毒素，减轻毒素对局部的损伤作用；②带来营养物质和运走代谢产物；③渗出物中所含的抗体和补体有

利于消灭病原体；④渗出物中的纤维素交织成网，不仅可限制病原体的扩散，还有利于白细胞吞噬、消灭病原体，在炎症的后期，纤维素网架可成为修复的支架，并有利于成纤维细胞产生胶原纤维；⑤渗出物中的病原体和毒素随淋巴液回流被带到所属淋巴结，有利于产生细胞和体液免疫。

但过多的渗出液则对机体产生不利影响。组织水肿可加剧局部血液循环障碍，严重的喉头水肿可引起窒息，心包腔大量积液可导致心脏搏动受限，胸腔积液可导致呼吸困难；渗出物中的纤维素若不能被溶解吸收则发生机化，引起肺肉质变、浆膜粘连或浆膜腔闭锁。

二、白细胞渗出和吞噬作用

白细胞经血管壁游出到血管外的过程称为白细胞渗出 (leukocyte extravasation)。渗出的白细胞称为炎症细胞 (inflammatory cell)。炎症细胞进入组织间隙称为炎症细胞浸润 (inflammatory cellular infiltration)，这是炎症反应最重要的组织形态学特征，是炎症防御反应的中心环节。

白细胞的渗出及其在局部发挥的防御作用是极为复杂而连续的主动过程，依次经历边集和滚动、黏附和游出，并在趋化因子的作用下游走到炎症病灶，在局部发挥重要的吞噬和免疫作用 (图 4-3)。

1. 白细胞边集和滚动 正常情况下，白细胞主要在血液的轴流中流动。炎症早期，由于血管扩张、血管通透性增加和血流缓慢，毛细血管后静脉中的血细胞从轴流进入边流，由于盘状红细胞体积较小，运动较白细胞

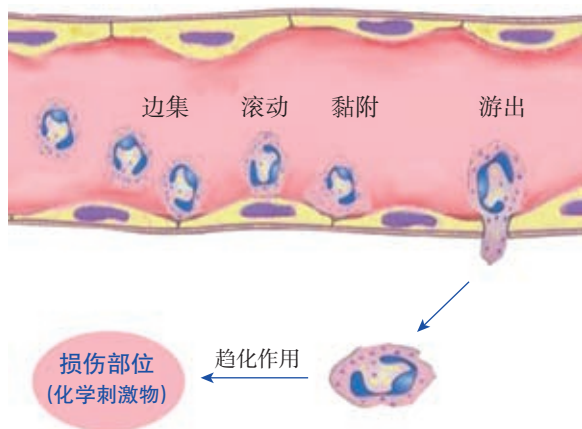


图 4-3 白细胞渗出过程模式图

快，这样体积较大的球形白细胞流到血管的边缘部，称为白细胞边集 (leukocytic margination) (图 4-4)。随后在内皮细胞表面滚动，并不时黏附于内皮细胞，称为白细胞滚动 (leukocytic rolling)。白细胞滚动过程中与内皮细胞的一过性和松散性黏附是由选择素 (selectin) 介导的。选择素是表达在白细胞和内皮细胞表面的钙依赖性单链跨膜糖蛋白，其细胞外 N 末端的 C 型凝集素结构域是一种糖结合蛋白，能识别糖蛋白及糖脂分子上的糖配体。它与配体低亲和性结合，其结合速度很快，而解离速度也很快，所以由它介导的白细胞和内皮细胞的黏附是一过性和松散性的。已知的选择素有 3 种，包括表达于内皮细胞的 E 选择素 (又称 CD62E)、表达于内皮细胞和血小板的 P 选择素 (又称 CD62P)，以及表达于大多数白细胞的 L 选择素 (又称 CD62L)。表达于内皮细胞的 CD62E 和 CD62P 通过它们的凝集素结构域与靶细胞 (粒细胞、单核细胞、预先激活的效应和记忆淋巴细胞) 表面的唾液酸化低聚糖 (如 Lewis X 和 Lewis A) 以共价键相结合。炎症时它们对于召集白细胞到达炎症部位具有重要作用。

2. 白细胞黏附和游出 白细胞在滚动过程中与内皮细胞的黏附并不牢固，可重新被血流冲走。只有当白细胞牢固地黏附在内皮细胞表面，才能以阿米巴样运动方式通过内皮细胞缝隙，最终穿过基底膜到达血管外 (游出) (图 4-5)。这种黏附靠存在于内皮细胞和白细胞的胞质和 (或) 胞膜表面的细胞黏附分子 (免疫球蛋白超家族分子和整合蛋白类分子) 的特异性结合而实现。

免疫球蛋白超家族分子包括细胞间黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 -1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)。它们表达于血管内皮细胞，分别与位于白细胞表面的整合蛋白受体相结合。炎症过程中一些细胞因子如

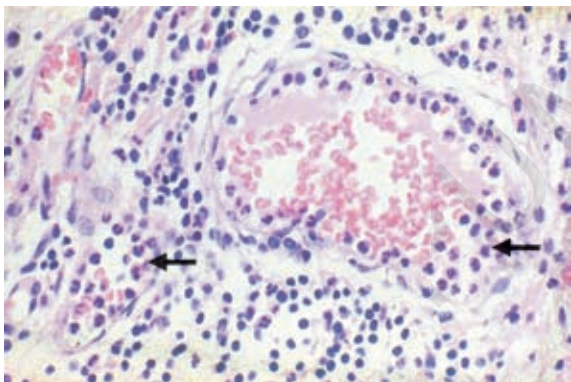


图 4-4 白细胞边集和附壁 (箭头所示)

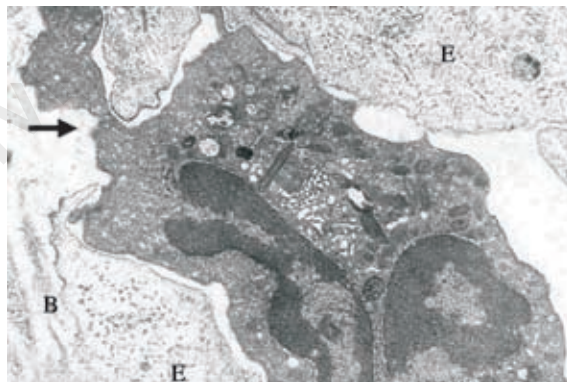


图 4-5 白细胞游出 (箭头所示)

E: 内皮细胞; B: 基底膜

TNF 和 IL-1 均可诱导它们表达。整合蛋白类分子是由 α 、 β 亚单位组成的跨膜异二聚体, 不仅介导内皮细胞和靶细胞黏附, 还介导白细胞与细胞外基质黏附。与 ICAM-1 结合的是 $\beta 2$ 整合蛋白类分子 LFA-1 和 MAC-1 (CD11a/CD18 和 CD11b/CD18); 与 VCAM-1 结合的是 $\beta 1$ 整合蛋白类分子 VLA-4。正常时整合蛋白类分子表达于白细胞的质膜, 不与相应配体结合。炎症时白细胞被趋化因子激活后, LFA-1 分子构型发生改变, 与 ICAM-1 的亲合力大大增加。同时, TNF 和 IL-1 等细胞因子通过增强 ICAM-1 的表达, 使白细胞和内皮细胞发生黏附。

白细胞通过血管壁进入周围组织的过程称为游出 (emigration)。白细胞游出主要发生于损伤部位的小静脉 (肺部毛细血管也可发生)。黏附稳定后, 白细胞表面的 L 选择素迅速脱落, 白细胞与内皮细胞间的黏附作用减弱。黏附的白细胞由圆形变成楔形, 白细胞与血管壁接触的部分胞质突起形成伪足 (pseudopod) 并插入内皮细胞间隙, 然后整个白细胞以阿米巴样运动的方式穿过内皮细胞间连接。这一过程主要由血小板-内皮细胞黏附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1, 又称 CD31) 介导。CD31 是一种细胞间黏附分子, 属于免疫球蛋白超家族成员。然后白细胞短暂停留并分泌胶原酶降解血管基底膜进入周围组织。中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和各种淋巴细胞均以此种阿米巴样运动方式主动游出。一个白细胞常需 2 ~ 12 分钟才能完全通过血管壁。白细胞由炎性静脉游出是采用切割 (dissecting) 细胞间连接的方式完成的, 对内皮细胞不造成任何损伤, 细胞游出后, 紧密连接重新恢复正常。基底膜的损伤是短暂的, 随后通过快速的修复机制恢复原有的完整性。

红细胞外渗的方式属于被动过程, 完全不同于白细胞游出的主动过程, 称为红细胞漏出 (red cell leakage)。少量红细胞受流体静压作用可沿尚未封闭的缝隙进入血管外组织, 当管壁严重损伤时, 大量红细胞可通过损伤部位出现于周围组织, 据此可以判断损伤的严重程度。

急性炎症的不同阶段游出的白细胞种类有所不同, 其主要原因在于激活的黏附分子及激活过程中的诸多影响因素 (如细胞因子、化学介质) 的差异; 而不同类型的炎症因致炎因子及诱导、参与黏附和游出过程的分子不同, 浸润的白细胞的类型也不相同。葡萄球菌和链球菌感染以中性粒细胞浸润为主, 病毒感染以淋巴细胞浸润为主, 寄生虫感染和一些过敏反应则以嗜酸性粒细胞浸润为主。

3. 白细胞在损伤部位聚集 (accumulation) 炎症反应的一个关键性功能是将白细胞输送到损伤部位。白细胞游出后向炎症病灶聚集是受趋化作用影响的, 趋化作用贯穿白细胞聚集的全过程, 在炎症反应中具有特殊的意义。

趋化作用 (chemotaxis) 是指白细胞沿着炎症区域的化学刺激物做定向移动。这些具有吸引白细胞定向移动作用的化学刺激物称为趋化因子 (chemotactic factor)。趋化因子分为外源性和内源性两大类。常见的外源性趋化因子有可溶性细菌产物, 特别是含有 N-甲酰甲硫氨酸末

端的多肽；内源性趋化因子包括补体成分（特别是 C5a）、花生四烯酸经脂质加氧酶途径的代谢产物（主要是白细胞三烯 B₄）和细胞因子（尤其是化学因子家族如 IL-8）等。趋化因子的作用是有特异性的，即不同的趋化因子只对某一种或几种炎症细胞有趋化作用，如金黄色葡萄球菌分离出的多肽只吸引中性粒细胞。此外，不同细胞对趋化因子的反应能力也不同，粒细胞和单核细胞对趋化因子的反应较强，而淋巴细胞对趋化因子的反应则较弱。

趋化作用的机制：由于白细胞表面有趋化因子的受体，趋化因子与白细胞表面的特异性 G 蛋白受体结合后可激活磷脂酶 C，导致 PIP₂ 水解，产生 IP₃ 和 DAG 并释放钙离子。首先是细胞内内质网储存钙释放，然后是细胞外钙离子通过钙通道进入细胞内。由于细胞内钙离子浓度升高，激活 Rac/Rho/cdc42 家族的鸟苷三磷酸（GTP）酶和一系列激酶，促进细胞内细胞骨架成分动态组装和降解。GTP 酶介导细胞运动前缘的肌动蛋白发生聚合，进而向前伸出形成伪足结构，细胞因伪足的收缩牵拉而向前移动。肌动蛋白的重组过程也发生在细胞运动的后缘。细胞移动时伪足前端迅速组装肌动蛋白单体以形成长的聚合体，紧接着发生肌丝交联，而后又迅速降解并离开运动前缘，许多肌动蛋白调节蛋白如丝蛋白、凝溶胶蛋白、抑制蛋白、钙调蛋白等在伪足内与肌动蛋白和肌球蛋白相互作用，导致伪足收缩，细胞向前移位。许多趋化因子在刺激白细胞产生定向移动的同时，对白细胞也有激活作用，包括白细胞黏附作用的增强、某些重要化学介质的产生和释放（脱颗粒作用）等。

4. 白细胞在炎症局部的作用 聚集于炎症病灶的白细胞一方面在防御反应中主要发挥吞噬作用和免疫作用，另一方面白细胞也可对局部组织造成损伤和破坏。

（1）吞噬作用（phagocytosis）：是指白细胞吞入并杀伤、降解病原体及组织碎片的过程，是炎症防御反应中极为重要的环节。吞噬作用是白细胞除了释放溶酶体酶之外的另一种杀伤病原体的途径。

1) 吞噬细胞的种类：人体的吞噬细胞主要有中性粒细胞和巨噬细胞，两者都具有吞噬功能且吞噬过程也基本相同，但由于结构和功能的差异，它们在吞噬过程中发挥的作用也有所不同。

①中性粒细胞：又称小吞噬细胞，常出现于炎症早期、急性炎症和化脓性炎症，构成炎症反应的主要防御环节。细胞质内含有肌动蛋白、肌钙蛋白丝、微管等细胞骨架系统和丰富的中性颗粒（相当于电镜下的溶酶体）。中性颗粒分为嗜天青颗粒（A 颗粒，占 80% ~ 90%）和特殊颗粒（δ 颗粒，占 10% ~ 20%），前者含有酸性水解酶、中性蛋白酶、髓过氧化物酶（myeloperoxidase, MPO）、阳离子蛋白质、溶菌酶和磷脂酶 A₂，后者含有溶菌酶、磷脂酶 A₂、乳铁蛋白及碱性磷酸酶等，能杀伤细菌，溶解细菌表面的糖蛋白。

②巨噬细胞：又称大吞噬细胞，常见于炎症后期、慢性炎症和非化脓性炎症（结核病、伤寒等），以及由病毒、真菌、寄生虫感染引起的炎症，参与特异性免疫反应。炎症病灶中的巨噬细胞多来自血液的单核细胞，亦可由定居于局部组织内的巨噬细胞（组织细胞）增生而来。巨噬细胞胞质丰富，含有许多吞饮小泡和溶酶体，其内富含溶菌酶、酸性磷酸酶和过氧化物酶等。该细胞受到外界刺激能被激活，表现为细胞体积增大，细胞表面皱襞增多，线粒体和溶酶体增多，功能也相应增强。

2) 吞噬过程：包括识别和黏着、吞入、杀伤和降解 3 个阶段（图 4-6）。

①识别和黏着（recognition and attachment）：吞噬细胞首先通过调理素识别并黏着被吞噬物。调理素（opsonin）是存在于血清中的一类能增强吞噬细胞吞噬活性的蛋白质，主要是免疫球蛋白 IgG 的 Fc 片段、补体 C3b 及其非活化型 C3bi、胶原凝集素（collectins，血浆内的一种糖结合蛋白）。吞噬细胞凭借其表面的 Fc 受体（FcR）、C3b 受体（CR₁、CR₂、CR₃）和凝集素受体（C1q），识别被抗体或补体包被的细菌，经抗体或补体与相应受体结合，细菌就被黏附在吞噬细胞的表面。在某些情况下也可发生非调理素化的吞噬过程，如吞噬细胞表面 Mac-1

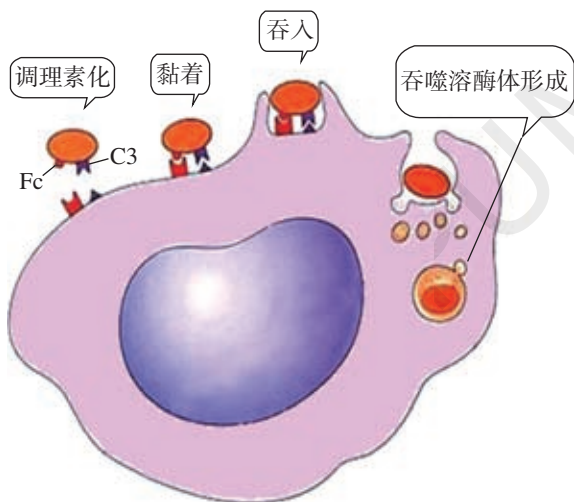


图 4-6 白细胞吞噬过程模式图

或 CR_3 等少数整合蛋白类受体可直接识别细菌的脂多糖而无须借助调理素。

②吞入 (engulfment): Fc 受体和 C3b 受体在细菌黏附于吞噬细胞表面之后即被激活, 启动吞噬过程。吞噬细胞伸出伪足, 随着伪足的延伸和相互融合, 形成由吞噬细胞膜包围吞噬物的泡状小体, 称为吞噬体 (phagosome)。吞噬体逐渐脱离细胞膜进入细胞内部, 并与初级溶酶体融合, 形成吞噬溶酶体 (phagolysosome)。溶酶体内容物通过脱颗粒作用释放, 继而发挥杀伤和降解作用。

③杀伤和降解 (killing and degradation): 进入吞噬溶酶体的细菌主要被具有活性的氧化代谢产物杀伤。吞噬过程使白细胞的耗氧

量激增, 可达正常消耗量的 2 ~ 20 倍 (称为呼吸爆发), 糖原水解和葡萄糖氧化增加, 并激活白细胞氧化酶, 即还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶, NADPH 氧化酶使还原型辅酶 II (即 NADPH) 氧化而产生超氧负离子 (O_2^-)。大多数超氧负离子经自发性歧化作用转变为 H_2O_2 。 H_2O_2 不足以杀灭细菌。在中性粒细胞的嗜天青颗粒中存在着 MPO, 在有氯化物存在的条件下, 该酶可将 H_2O_2 还原生成次氯酸 ($HOCl$)。HOCl 是强氧化剂和杀菌因子, 可通过卤化物或蛋白质和脂质的氧化作用破坏细菌胞膜的正常生理状态, 或使细菌生存所依赖的酶类失活, 或影响 DNA 复制, 阻断细菌的繁殖等不同途径, 最终杀灭细菌。

除上述氧化性杀菌外, 白细胞还具备以下非氧化性杀伤和降解机制: 白细胞颗粒中的杀菌通透性增强蛋白 (bactericidal permeability-increasing protein, BPIP) 是一种与阳离子颗粒密切相关的蛋白质, 能引起磷脂酶活化, 降解磷脂, 从而增加微生物外膜的通透性, 导致细菌死亡; 存在于白细胞特异性颗粒中的溶菌酶及乳铁蛋白能水解各种细菌糖肽膜中胞壁酸的 N 端乙酰葡萄糖胺键; 嗜酸性粒细胞的一种阳离子蛋白质能限制细胞的运动, 并对多种寄生虫产生细胞毒作用; 防御素是一种富含精氨酸颗粒的阳离子肽, 对微生物也有细胞毒作用。

吞噬作用在某些情况下会给机体带来不利影响: 有些细菌如结核分枝杆菌被吞噬后能阻止吞噬体与溶酶体的融合, 因此仍能存活, 并在吞噬细胞内受到保护, 免受体液中特异性抗体、非特异性抗菌物质或抗菌药物的作用; 有时细菌甚至能在吞噬细胞内生长繁殖, 导致细胞死亡, 或随游离的吞噬细胞经淋巴液或血液造成机体内播散。

(2) 免疫作用: 有特异性和非特异性免疫两个方面。参与免疫过程的细胞主要有淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞。淋巴细胞多见于慢性炎症或病毒感染, 主要来源于血液或局部淋巴组织的增生。巨噬细胞经吞噬、吞饮或被动吸收等方式摄取抗原, 对其加工、处理后将抗原信息呈递给 T 或 B 淋巴细胞, T 淋巴细胞受到抗原刺激后转变为致敏淋巴细胞。当其再次与相应抗原接触时, 致敏淋巴细胞可产生并释放一类称为淋巴因子 (lymphokines) 的免疫活性介质, 发挥细胞免疫作用。如淋巴毒素 (LT) 能直接杀伤带有特异性抗原的靶细胞; 趋化因子如 IL-8 能吸引巨噬细胞和中性粒细胞; 吞噬细胞移动抑制因子 (MIF) 可抑制巨噬细胞和中性粒细胞的移动分散, 使其聚集于炎症病灶内; 吞噬细胞激活因子 (MAF) 可增强巨噬细胞的吞噬和杀菌功能; 有丝分裂素可致其他淋巴细胞分化、增殖; 干扰素 (IFN) 可阻滞病毒的复制。B 淋巴细胞在抗原刺激下, 可以增殖转化为浆细胞, 产生抗体, 引起体液免疫反应。

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 是机体重要的免疫细胞, 占外周血循环中淋巴细胞的 10% ~ 15%, 不具有 T 细胞受体, 不依赖抗体, 因此具有自然杀伤活性。其胞质内

含有丰富的嗜天青颗粒,故也称大颗粒淋巴细胞,颗粒的含量与NK细胞的杀伤活性呈正相关,颗粒中含穿孔素(perforin)、NK细胞毒因子(NK cytotoxic factor, NKCF)和TNF等杀伤靶细胞的介质。NK细胞作用于靶细胞后,杀伤作用出现较早,在体外1小时、体内4小时即可见到杀伤效应。NK细胞不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关,而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生。

(3) 组织损伤作用:白细胞在趋化、激活和吞噬过程中,可向细胞外以脱颗粒形式释放酸性和中性水解酶、蛋白溶菌酶、活性氧自由基、弹性蛋白酶、胶原酶及花生四烯酸代谢产物(前列腺素和白细胞三烯)等细胞产物,这些物质可强烈介导内皮细胞和组织损伤。此外,坏死、崩解的白细胞也能释放大量损伤性物质。在有中性粒细胞参与的急性肾小球肾炎、急性免疫性滑膜炎及Arthus反应中的血管炎,大部分损伤可能是由这种中性颗粒的释放作用所导致的。因此,在临床治疗此类疾病时适当控制白细胞的渗出具有一定意义。

5. 白细胞功能缺陷及生成障碍 白细胞在机体的防御过程中起着极为重要的作用,若白细胞功能异常或数量不足均可引起患者严重而反复的感染。

(1) 黏附缺陷:人类白细胞黏附缺陷(leukocyte adhesion deficiency, LAD)为遗传性白细胞黏附糖蛋白CD11/CD18缺陷,可分为LAD-1型和LAD-2型。LAD-1型是由于CD18的 $\beta 2$ 亚单位合成障碍,导致中性粒细胞黏附特性减弱,对趋化因子的反应障碍,引起患者反复细菌感染。LAD-2型是由于墨角藻糖基转移酶突变使唾液酸化Lewis X缺乏,临床上LAD-2型较LAD-1型表现轻,但仍需积极长期的治疗和预防性抗菌措施。

(2) 趋化障碍:惰性白细胞综合征(lazy-leukocyte syndrome, LLS)又称中性粒细胞麻痹(neutrophil paralysis, NP),是因粒细胞对趋化因子不敏感、粒细胞膜缺陷或肌动蛋白微丝收缩功能缺陷所致,主要表现为粒细胞趋化异常,移动速度较为缓慢,因而中性粒细胞不能迅速聚集至细菌或其他异物处,患者以反复难以控制的感染为主要表现。骨髓内成熟粒细胞数量正常,但释放至外周血和组织的粒细胞减少。

(3) 吞噬功能异常:白细胞异常色素减退综合征(Chediak-Higashi syndrome, CHS)是一种罕见的常染色体隐性遗传病。其特征是中性粒细胞数量减少,杀菌作用延迟,细胞膜结构缺陷,胞质内出现特征性的异常溶酶体,即体积巨大、形态多样的嗜天青颗粒。在患者的外周血涂片中很容易发现胞质含有巨大颗粒的中性粒细胞,该颗粒被认为是由异常细胞器融合形成的。吞噬细胞的功能异常,常引起患者严重而顽固的细菌感染。临床上还有黑色素细胞的异常(可引起白化病)、神经细胞的异常(与神经性疾病有关)和血小板的异常(导致血液性疾病)。

(4) 杀菌机制缺陷:慢性肉芽肿性疾病(chronic granulomatous disease, CGD)是以皮肤、肺及淋巴结广泛肉芽肿性病变为特点的遗传性粒细胞杀菌功能缺陷病。大多数患者X染色体p21编码细胞色素b的基因突变,吞噬细胞的NADPH氧化酶缺乏或活力降低,不能有效杀灭金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌等过氧化氢酶阳性菌,使微生物持续存在于吞噬细胞内而形成肉芽肿,并致感染广泛播散。

(5) 骨髓白细胞生成障碍:①抗肿瘤药物和免疫抑制剂都可直接杀伤增殖细胞群,抑制或干扰细胞核酸合成,影响细胞代谢,阻碍细胞分裂;②化学毒物苯及其衍生物、二硝基苯酚、砷等对造血干细胞有毒性作用;③放射线能直接损伤造血干细胞及其微环境,造成骨髓的急、慢性放射性损害;④白血病、骨髓异常增生综合征、再生障碍性贫血、恶性肿瘤骨转移、系统性红斑狼疮及骨髓纤维化等均是造成骨髓造血功能衰竭的常见原因。

三、炎症介质

炎症介质(inflammatory mediator)又称化学介质(chemical mediator),是参与并介导炎症反应的化学活性因子,这些化学活性因子具有引起血管扩张、通透性增高和白细胞渗出的功

能,在炎症的发生发展中起重要作用。

(一) 炎症介质的一般特点

炎症介质种类繁多,作用机制复杂多样,但一般具有以下特点:①炎症介质可分为细胞源性和血浆源性,前者通常存在于细胞内颗粒中,在炎症刺激下分泌或体内合成后发挥作用;后一类介质一般以前体形式存在,经一系列蛋白水解酶裂解后激活。②大多数炎症介质通过与靶细胞表面的特异性受体结合发挥其生物活性,但有些炎症介质本身具有酶活性或能介导氧化代谢产物而造成组织损伤。③炎症介质作用于靶细胞可使细胞产生次级炎症介质,后者的作用可与初级炎症介质相同或相反,使初级炎症介质的作用得以放大或抵消。④一种炎症介质可作用于一种或多种靶细胞,并且可对不同的细胞和组织产生不同的生物学效应。⑤多数炎症介质半衰期很短,一旦被激活或释放,将迅速被降解、灭活或清除,机体就是通过这种调控体系或自稳机制使体内炎症介质处于动态平衡的。⑥大多数炎症介质具有潜在的致损伤能力。

(二) 主要炎症介质及作用

1. 细胞源性的炎症介质

(1) 血管活性胺 (vasoactive amines): 包括组胺和 5-羟色胺,储存在细胞的分泌颗粒中,一旦受刺激即可迅速释放并产生作用,故常是炎症过程中第一批释放的介质。

1) 组胺 (histamine): 主要存在于血管周围结缔组织中的肥大细胞内,也存在于血液中的嗜碱性粒细胞和血小板的颗粒中,当受到刺激时即以脱颗粒方式释放。能引起组胺释放的因素包括:①创伤、寒冷、热等物理因素;②免疫反应,即抗原结合于肥大细胞表面的 IgE;③补体片段,如过敏毒素 (anaphylatoxin),即 C3a 和 C5a;④来自白细胞的组胺释放因子 (histamine releasing factor, HRF);⑤神经多肽 (如 P 物质);⑥细胞因子 (如 IL-1 和 IL-8) 等。组织细胞膜上存在组胺 (H₁、H₂、H₃) 受体,组胺与细胞膜上的组胺受体结合发挥生物学效应。H₁ 受体兴奋主要表现为支气管和血管平滑肌收缩,也可使血管内皮收缩、血管通透性增加。组胺还对嗜酸性粒细胞有趋化作用。

2) 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT): 又称血清素 (serotonin),主要存在于血小板和肠嗜铬细胞中。5-HT 是由体内色氨酸经羟化酶作用先形成 5-羟色氨酸,再经脱羧酶作用而成。胶原纤维、凝血酶、ADP、血小板活化因子和免疫复合物可刺激血小板发生凝集而释放 5-HT。5-HT 作用与组胺相似,主要与血管通透性增加有关。

(2) 花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢产物: AA 是一种不饱和脂肪酸,广泛存在于体内多种器官如前列腺、脑、肾、肺和肠等的细胞膜磷脂内。在致炎因子 (化学、物理因子及 C5a 等) 作用下,细胞的磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 被激活,使 AA 从膜磷脂中释放。AA 本身无炎症介质作用,释放后经环加氧酶途径和脂加氧酶途径分别产生前列腺素和白细胞三烯 (图 4-7),并可通过其他途径生成脂毒素等代谢产物,从而发挥炎症介质作用。PLA₂ 存在于所有细胞的胞质内,巨噬细胞中的含量最多。

1) 前列腺素 (prostaglandin, PG): 前列腺素是 AA 通过环加氧酶 (cyclo-oxygenase, COX) 途径生成的代谢产物,与炎症过程有关的重要前列腺素有 PGD₂、PGE₂、PGF₂、PGI₂ 和血栓素 A₂ (TXA₂)。它们分别由特异性酶合成。例如,血小板含有血栓素合成酶,因此 TXA₂ 主要由血小板产生,能使血小板聚集和血管收缩。又如,血管内皮含有 PGI₂ 合成酶,它能合成 PGI₂ 及其稳定的终产物 PGF₂。PGI₂ 是一种血管扩张剂和有效的血小板凝集抑制剂,并能明显地增强血管通透性和其他介质的趋化作用。PGE₂ 是痛觉过敏物质,通过增强皮肤对疼痛的敏感性而导致炎症过程中的疼痛。PGE₂ 也是强致热剂,致热原通过 PGE₂ 等发挥作用。临床上应用的解热镇痛类药物如阿司匹林、吲哚美辛等就是通过抑制 COX 途径,阻止 PG 的合成而达到治疗目的。PGD₂、PGE₂ 和 PGF₂ 均可引起血管扩张和促进水肿发生。

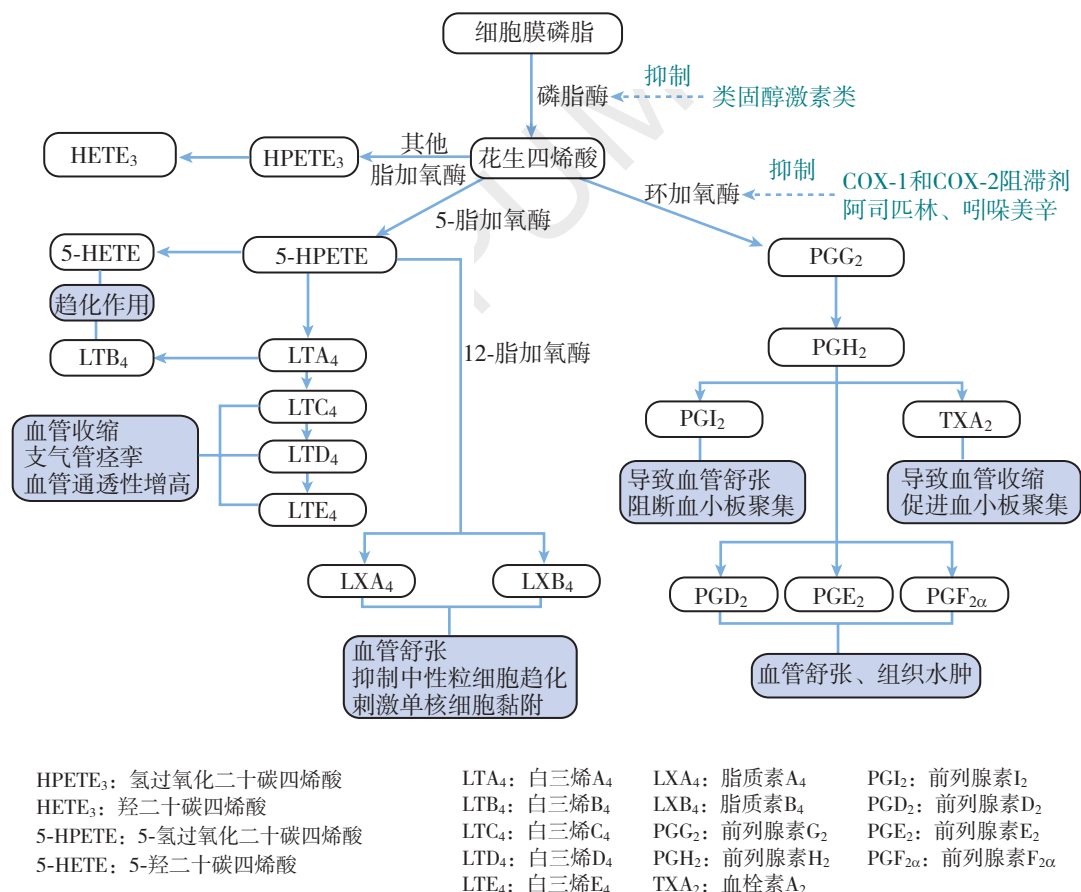


图 4-7 炎症过程中花生四烯酸的代谢

2) 白细胞三烯 (leukotriene, LT): LT 是 AA 通过脂加氧酶 (lipoxygenase, LOX) 途径生成的。LOX 有 3 种, 分别存在于不同类型的细胞中。AA 在不同的 LOX 作用下产生一组过氧化衍生物, 如在中性粒细胞内, AA 在 5-LOX 作用下生成 5-HPETE, 进而还原为 5-HETE, 5-HETE 再生成一系列的 LT, 包括 LTA₄、LTB₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄。LTB₄ 是中性粒细胞的趋化因子和白细胞功能反应 (黏附于内皮细胞、产生氧自由基和释放溶酶体酶) 的激活因子; LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 能引起强烈的血管收缩、支气管痉挛和血管通透性增高。临床使用类固醇激素类药物可抑制 AA 从膜磷脂中释放, 从而减轻炎症反应。

3) 脂质素 (lipoxin, LX): LX 也是 AA 的活性代谢产物, 主要是通过转细胞生物合成机制形成, 具有抑制和促进炎症的双重作用。在中性粒细胞所产生的 LTA₄ 基础上, 血小板在 12-LOX 的作用下可产生 LXA₄ 和 LXB₄。LX 抑制中性粒细胞的化学趋化反应, 但可促进单核细胞的黏附。LXA₄ 有刺激血管扩张作用从而抵消 LTC₄ 引起的血管收缩。因而认为 LX 可能是体内 LT 活动的负调节因子。

(3) 白细胞产物: 主要包括中性粒细胞和单核细胞释放的活性氧代谢产物如超氧负离子 (O₂⁻)、过氧化氢 (H₂O₂)、羟自由基 (OH·) 等氧自由基 (oxygen-derived free radicals) 及其胞质内溶酶体成分如酸性蛋白酶、中性蛋白酶等。

1) 活性氧代谢产物: 在细胞内可与 NO 结合形成活性氮中间产物, 如 OONO 和 NO₂, 具有炎症介质的作用。这些介质少量释放到细胞外就能使 IL-8、某些细胞因子及内皮细胞和白细胞黏附分子的表达增加, 引发炎症的级联反应并产生放大效应。如果这些活性物质大量释放, 将对机体产生损害, 表现在以下方面: ①内皮细胞损伤, 血管通透性增加; ②当黏附的中性粒

细胞激活时,不仅能够产生毒性物质,而且能够增强内皮细胞的黄嘌呤氧化作用,产生更多的过氧化物;③抗蛋白酶(如 α_1 -抗胰蛋白酶)的失活,导致蛋白酶活性增加,破坏细胞外基质;④损伤其他细胞(如实质细胞、红细胞等)。

人体血清、组织液和宿主细胞自身存在抗氧化机制,能够保护机体免受潜在的氧自由基的损害。这些抗氧化剂包括:①血浆铜结合蛋白(血浆铜蓝蛋白);②血浆中游离的转铁蛋白;③在许多组织细胞中可发现被激活的超氧化物歧化酶;④过氧化氢酶,能够和 H_2O_2 结合而解毒;⑤谷胱甘肽过氧化物酶,同样能和 H_2O_2 结合而解毒。

因此,炎症反应过程中氧自由基是否引起损伤取决于氧自由基与抗氧化剂两者的平衡。

2) 溶酶体成分:吞噬细胞的死亡及吞噬过程中的酶类外溢均可导致溶酶体酶的释放。溶酶体酶种类多,作用广泛,如中性蛋白酶(弹性蛋白酶、胶原酶、组织蛋白酶等)可降解各种细胞外成分,包括胶原纤维、纤维蛋白、基底膜、弹性蛋白及软骨等,在化脓性炎的组织破坏中起重要作用。中性蛋白酶还可直接裂解C3和C5,释放过敏毒素和激肽。

同样,人体的血清和组织液中也存在抗蛋白酶系统,如 α_1 -抗胰蛋白酶,主要对中性粒细胞的弹性蛋白酶起抑制作用。如果肺中 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏,则不能抑制中性蛋白酶对肺组织的破坏作用,最终导致全小叶性肺气肿的发生。

(4) 细胞因子(cytokine):是指由免疫细胞(淋巴细胞和单核巨噬细胞)和某些非免疫细胞(内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞)合成分泌的能调节细胞生理功能、参与免疫应答和介导炎症反应等多种生物学效应的小分子多肽或糖蛋白,是不同于免疫球蛋白和补体的又一类免疫分子(图4-8)。细胞因子主要包括集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)、IL、IFN、TNF、TGF- β 、趋化因子家族及其他细胞因子(PDGF、FGF、EGF、VEGF、IGF、NGF、HGF、TGF- α 等)。这些细胞因子在免疫和炎症反应过程中产生,并通过与靶细胞上特异性受体结合而发挥作用。除参与免疫反应外,还可以影响和调节其他炎症细胞的功能,从而在急、慢性炎症中发挥重要作用。根据作用的靶细胞及主要功能,细胞因子可分成下列4类。

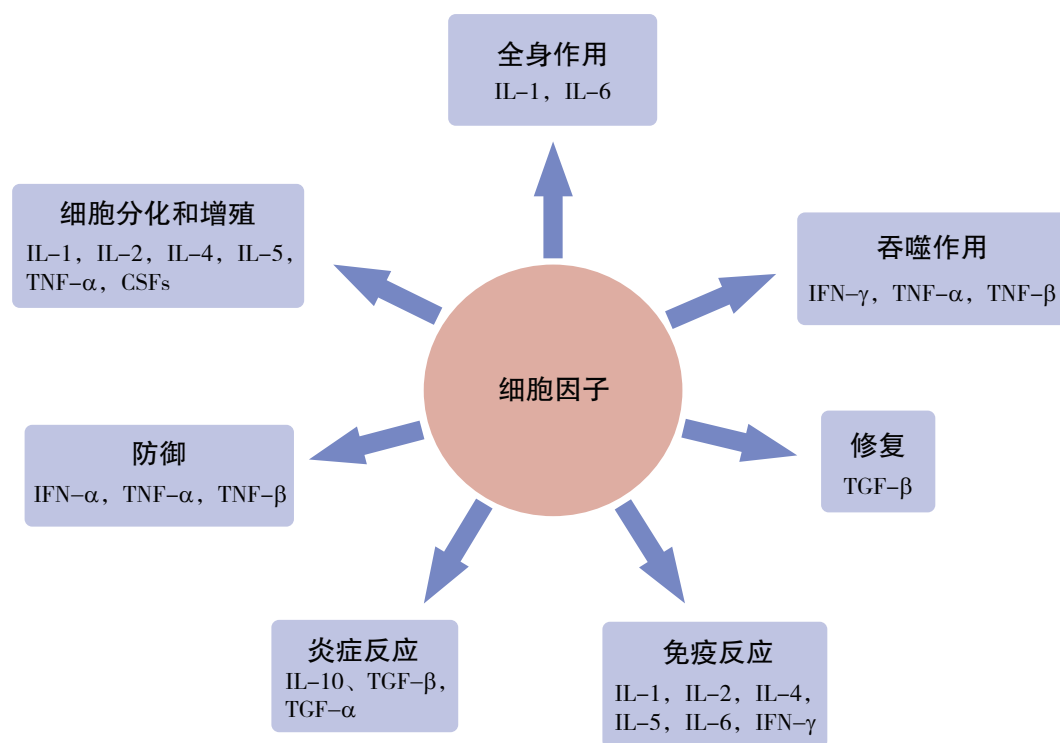


图4-8 细胞因子参与生物学效应示意图

①调节淋巴细胞激活、增殖和分化的细胞因子,如IL-2和IL-4可促进淋巴细胞增殖,IL-10和TGF- β 是免疫反应的负调节因子;②调节自然免疫,如TNF- α 、IL-1 β 、IFN- α 、IFN- β 和IL-6;③激活巨噬细胞的细胞因子,包括IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 、IL-5、IL-10、IL-12;④各种炎症细胞的化学趋化因子,可分为炎症性趋化因子和归巢性趋化因子两类,主要功能是刺激白细胞渗出及调控白细胞在淋巴结和其他组织中的分布。

(5) 血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF): PAF是一种强效生物活性磷脂,来源于血小板、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞、单核细胞和内皮细胞,包括分泌型和细胞膜结合型。PAF通过与靶细胞膜上的PAF受体结合而发挥作用,可引起血小板聚集及中性粒细胞聚集、黏附和释放,并可直接作用于靶细胞或刺激白细胞合成其他炎症介质(如活性氧、白三烯等)。临床上PAF受体阻断剂能阻止PAF与受体结合,因此对与PAF生成过量有关的疾病如哮喘、败血症性休克等具有治疗意义。

(6) NO: NO由L-精氨酸、分子氧、NADPH及其他辅助因子在不同类型一氧化氮合酶(NOS)的作用下形成,其衍生细胞包括内皮细胞、巨噬细胞和脑内的特异性神经细胞等。体内共有3种NOS同工酶,即诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮细胞型一氧化氮合酶(eNOS)和神经细胞型一氧化氮合酶(nNOS)。其中,iNOS多存在于巨噬细胞和肺内皮细胞中,在炎症刺激下催化产生过量NO,参与炎症反应;而eNOS、nNOS多参与生理状态下NO的生成,维持机体正常的生理功能。NO作为炎症介质的主要作用是松弛血管平滑肌,使血管扩张。此外,它还可减少血小板的凝集和黏附,抑制肥大细胞诱发的炎症反应等。

(7) 神经肽(neuropeptide): 神经肽是泛指存在于神经组织并参与神经系统功能作用的内源性活性物质,是一类特殊的信息物质。特点是含量低、活性高、作用广泛而又复杂,在体内调节多种多样的生理功能,如痛觉、睡眠、情绪、学习与记忆乃至神经系统本身的分化和发育。如P物质存在于肺和胃肠道的神经纤维内,其功能包括痛觉信号的传导、血压的调节及免疫细胞和内分泌细胞的激活,但更突出的则是在炎症初始阶段对增加血管壁通透性方面的作用。G蛋白是P物质的特异性受体,缺乏该受体的小鼠在受到足以引起肺毛细血管通透性增加的刺激后,可不发生相应反应。

2. 体液源性的炎症介质

(1) 激肽系统(kinin system): 即激肽原酶-激肽系统,有广泛生物学活性,并且和凝血系统、补体系统、肾素-血管紧张素系统以及其他细胞因子系统和多种血管活性因子等存在密切的联系,共同维护正常的生理功能和参与多种复杂的病理过程。该系统中的最终产物——缓激肽(bradykinin)是在激肽原酶(kininogenase)作用下形成的重要的炎症介质,其主要作用是使细动脉扩张,血管通透性增加,血管以外的平滑肌(如支气管平滑肌)收缩,并可引起疼痛。激肽原酶有血浆型和组织型两种,其分子量、生理学功能、理化性质和免疫学特性都各不相同。血浆型激肽原酶以非活化形式的前激肽原酶(prekininogenase)存在于循环血流中,其激活的中心环节是XII因子(Hageman factor)的活化。XII因子首先被胶原和基底膜激活,产生的XII a片段(前激肽原酶活化物)使前激肽原酶转变成激肽原酶,激肽原(kininogen)在激肽原酶作用下最终裂解为有生物活性的缓激肽。组织型激肽原酶存在于各种分泌液(唾液、胰液、泪液)以及尿和粪便中,它能水解激肽原形成舒血管肽,后者经氨基肽酶转化为缓激肽。缓激肽的作用十分短暂,可很快被血浆和组织内的激肽酶灭活,其作用主要局限在血管通透性增加的早期。此外,激肽原酶也对XII因子有较强的激活作用,从而使原始刺激得以放大。激肽原酶本身还具有趋化活性,且能直接将C5转化为C5a。

(2) 补体系统(complement system): 补体系统由存在于血清和组织液中的一系列具有酶活性的蛋白质构成,是机体重要的免疫效应系统之一,具有使血管通透性增加的作用、化学趋化作用和调理素化作用。补体在血浆中的浓度最高,大部分由肝细胞合成,而炎症组织中的

补体主要来源于巨噬细胞。血浆中的补体以未活化的形式存在，可通过经典途径（抗原 - 抗体复合物）、替代途径（病原微生物表面分子，如内毒素或脂多糖）和凝集素途径激活。补体系统中以 C3 和 C5 的激活最为重要，其裂解片段 C3a、C5a 和 C3b 在炎症过程中发挥重要的介质作用，主要表现在 3 个方面：①过敏毒素作用：C3a 和 C5a 可作用于肥大细胞和嗜碱性粒细胞的细胞膜，使其经脱颗粒释放组胺、LT 及 PG 等活性介质，导致血管扩张和血管通透性增加，引起类似过敏反应的病理变化，故将 C5a 和 C3a 称为过敏毒素（anaphylatoxin），现已发现 C4a 亦有较弱的过敏毒素作用，这类作用可被抗组胺药物封闭。②趋化和黏附作用：C5a、C3a 和 C4a 是中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和单核细胞强有力的趋化因子，还可激活白细胞和增加白细胞表面整合蛋白分子的亲和力，促进其与内皮细胞的黏附。③吞噬作用：C3b 结合于细菌细胞壁时具有调理素作用，可增强中性粒细胞和单核细胞的吞噬活性，因为在这些吞噬细胞表面有 C3b 的受体。C3 和 C5 还能被存在于炎症渗出物中的多种蛋白水解酶激活，包括纤溶酶和溶酶体酶，因而形成中性粒细胞游出的正反馈循环通路，即补体对中性粒细胞有趋化作用，中性粒细胞释放的溶酶体酶又能激活补体。

（3）凝血系统（clotting system）和纤溶系统（fibrinolytic system）：活化的 XII 因子在启动激肽系统的同时，还可启动凝血和纤溶两个系统。凝血系统被激活后可产生具有炎症介质活性的凝血酶、纤维蛋白多肽和 Xa 因子，其中凝血酶可促使白细胞黏附和成纤维细胞增生，并通过与血小板、血管内皮细胞、平滑肌细胞等的蛋白酶激活受体（protease-activated receptor, PAR）结合，参与细胞因子及炎症介质的释放、微血管的渗出以及中性粒细胞的趋化等病理过程；纤维蛋白多肽能增加血管通透性和白细胞的趋化活性；Xa 因子与介导急性炎症的效应细胞蛋白酶受体 -1（effector cell protease receptor-1, ECPR-1）结合，使血管通透性增加并促进白细胞渗出。激活的纤溶系统可降解 C3，产生 C3a，并可使血管扩张和血管通透性增加；纤溶酶溶解纤维蛋白所形成的纤维蛋白降解产物（fibrin degradation product, FDP）具有增加血管通透性的作用；纤溶酶可激活 XII 因子，启动凝血系统。

主要炎症介质及其生物学作用归纳于表 4-2。

表4-2 主要炎症介质及其生物学作用

作用	主要炎症介质
血管扩张	组胺、5-HT、缓激肽、PGE ₂ 、PGE ₁ 、PGD ₂ 、PGI ₂ 、NO
血管通透性增高	组胺、5-HT、缓激肽、C3a、C5a、LTC ₄ 、LTD ₄ 、LTE ₄ 、PAF、P 物质、活性氧代谢产物
趋化作用	C5a、LTB ₄ 、细菌产物、阳离子蛋白、细胞因子（IL-8 和 TNF 等）
发热	IL-1、IL-6、TNF-α、PGE ₂
疼痛	PGE ₂ 、缓激肽
组织损伤	氧自由基、溶酶体酶、NO

四、急性炎症的形态学类型及其病理变化

炎症反应的发展过程复杂且具有多样性，但任何炎症都在一定程度上包括变质、渗出和增生 3 种基本病变。由于致炎因子、炎症发生部位、组织反应程度及机体免疫状态不同，急性炎症的病理形态学表现也有差异。通常根据炎症局部基本病变中以何种病变占优势，而将炎症分为变质性炎、渗出性炎和增生性炎 3 种类型。

（一）变质性炎

变质性炎 (alterative inflammation) 是以组织细胞的变性、坏死为主要病变, 而渗出和增生性改变比较轻微的炎症, 常见于重症感染、中毒及变态反应等, 主要发生于肝、肾、心、脑等实质器官。由于病变器官的实质细胞变性、坏死变化突出, 故这类炎症常导致相应器官出现明显的功能障碍。例如流行性乙型脑炎时, 神经细胞变性、坏死及脑软化灶形成, 引起严重的中枢神经系统功能障碍; 由白喉外毒素引起的中毒性心肌炎, 心肌细胞变性、坏死, 造成严重的心功能障碍; 急性重型病毒性肝炎时, 肝细胞广泛坏死, 导致严重的肝功能障碍等。

（二）渗出性炎

渗出性炎 (exudative inflammation) 最为常见, 且种类较多。病变以渗出性改变为主, 炎症病灶内有大量渗出物。由于致炎因子和机体反应性不同, 渗出物的成分也不同。根据渗出物的主要成分和病变特点, 一般将渗出性炎分为浆液性炎、纤维素性炎、化脓性炎和出血性炎等类型。

1. 浆液性炎 (serous inflammation) 浆液性炎是以浆液渗出为主的炎症。渗出物主要是血清, 其中白蛋白的浓度较高 (3% ~ 5%), 球蛋白的含量较低, 电解质的量则与血液相同, 混有少量中性粒细胞、纤维素及脱落的上皮细胞。物理性因素 (如高温)、化学性因素 (如强酸、强碱)、生物性因素 (如细菌毒素、蛇毒、蜂毒) 均可引起浆液性炎, 亦可见于急性炎症早期。浆液性炎常发生于浆膜 (胸膜、腹膜和心包膜)、黏膜、滑膜、疏松结缔组织和皮肤。如被毒蛇咬伤或蜂蜇伤后, 渗出的浆液聚集于结缔组织间隙形成局部炎性水肿; 结核病、风湿病累及浆膜或滑膜时, 大量浆液渗出可致胸膜腔、腹膜腔、心包腔或关节腔积液; 皮肤二度烧伤出现的水疱也是由浆液性渗出物聚积于表皮内和表皮下所形成的; 黏膜的浆液性炎又称浆液性卡他性炎, 如感冒初期鼻黏膜排出大量浆液性分泌物。卡他 (catarrh) 一词源于希腊语, 是向下滴流的意思, 用来形容渗出液沿黏膜表面向外排出, 故卡他性炎 (catarrhal inflammation) 是指黏膜组织发生的一种较轻的渗出性炎。

浆液性炎预后良好, 病因消除后, 渗出的浆液可由淋巴管和血管吸收, 局部轻微的上皮组织损伤也易于修复, 一般不留痕迹。浆液渗出过多可产生不利影响, 甚至引起严重后果。如喉头浆液性炎造成的喉头水肿, 严重时可引起窒息; 胸膜腔或心包腔大量浆液渗出可影响肺和心脏功能。

2. 纤维素性炎 (fibrinous inflammation) 纤维素性炎是以渗出物中含有大量纤维素 (fibrin) 为特征的炎症。多由细菌毒素 (如白喉棒状杆菌、痢疾志贺菌和肺炎链球菌的毒素) 或各种内源性、外源性毒素 (如尿毒症时的尿素和汞中毒) 引起。此类致炎因子对血管壁的损伤较为严重, 导致大量纤维蛋白原渗出到血管外, 在坏死组织释出的组织因子作用下, 转化为纤维素。常规 HE 切片中纤维素呈红染颗粒状、条索状或交织成网状, 其中混有中性粒细胞和坏死组织碎片。纤维素性炎常发生于肺、黏膜 (咽、喉、气管、肠) 和浆膜 (胸膜、腹膜和心包膜)。肺的纤维素性炎见于大叶性肺炎红色肝样变期和灰色肝样变期, 肺泡腔内有大量纤维素渗出, 使肺实变 (图 4-9)。

发生于黏膜的纤维素性炎 (如白喉、细菌性痢疾), 渗出的纤维素、白细胞和坏死的黏膜组织及病原菌等可形成一层覆盖于黏膜表面的灰白色膜状物 (假膜), 故又称为假膜

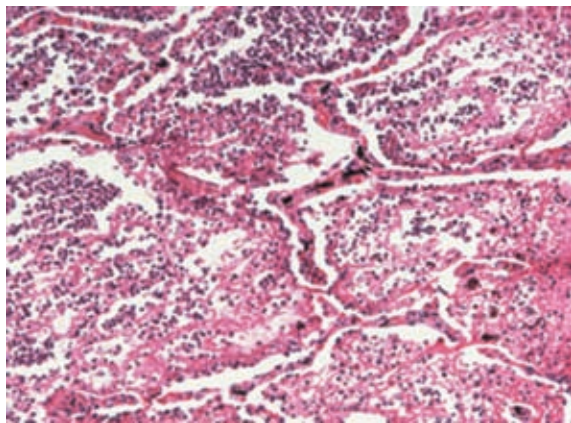


图 4-9 大叶性肺炎

性炎 (pseudomembranous inflammation)。由于局部组织结构的不同, 咽白喉假膜与深部组织结合较牢固, 不易脱落 (固膜性炎); 而气管白喉假膜与黏膜损伤部连接松散, 容易脱落 (浮膜性炎), 可阻塞支气管引起窒息。细菌性痢疾时坏死的黏膜组织、渗出的纤维素、白细胞和病原菌形成假膜 (图 15-22)。

浆膜纤维素性炎常见于胸膜和心包膜, 如结核性纤维素性胸膜炎和风湿性心包炎。心外膜大量渗出的纤维素在心脏搏动的影响下形成绒毛状物, 覆盖于心包膜表面, 称为绒毛心 (图 6-18)。

渗出物中纤维素量少时, 可由中性粒细胞释放的蛋白水解酶溶解液化后被吸收或排出, 如细菌性痢疾和大叶性肺炎的痊愈。若纤维素渗出过多、中性粒细胞渗出过少或组织内与之拮抗的抗胰蛋白酶活性增高, 可致纤维素吸收不良而发生机化, 造成浆膜的纤维性粘连或大叶性肺炎肉质变。

3. 化脓性炎 (purulent inflammation) 化脓性炎是以中性粒细胞大量渗出并伴有不同程度的组织坏死和脓液形成为特征的炎症, 多由化脓性细菌 (如葡萄球菌、链球菌、脑膜炎双球菌、大肠埃希菌等) 感染所致, 少数化脓性炎也可因某些化学物质 (如松节油、巴豆油) 和机体的坏死组织引起, 称无菌性化脓。化脓是炎症灶内中性粒细胞崩解后释放的溶酶体酶将坏死组织溶解液化的过程, 所形成的液状物称为脓液 (pus), 其内含大量渗出的中性粒细胞、脓细胞 (变性、坏死的中性粒细胞)、少量浆液、液化的坏死组织和细菌。化脓性炎由于病因、发生部位和病变特点的不同, 可形成以下 3 种类型。

(1) 脓肿 (abscess): 脓肿即器官或组织内的局限性化脓性炎症, 其主要特征是组织发生液化坏死, 形成充满脓液的腔 (脓腔) (图 4-10)。

脓肿好发于皮肤和内脏 (如肺、肝、肾、脑等), 主要由金黄色葡萄球菌引起, 该细菌产生的血浆凝固酶使渗出的纤维蛋白原转变成纤维素, 阻止病原菌的扩散, 因而病变较局限且与周围组织分界清楚。金黄色葡萄球菌还具有层粘连蛋白受体, 因而可通过血管壁在远处形成迁徙性脓肿。早期脓肿, 细菌产生毒素使局部组织坏死, 继而大量中性粒细胞浸润并崩解释放蛋白水解酶, 使坏死组织液化并形成脓腔 (图 4-11)。

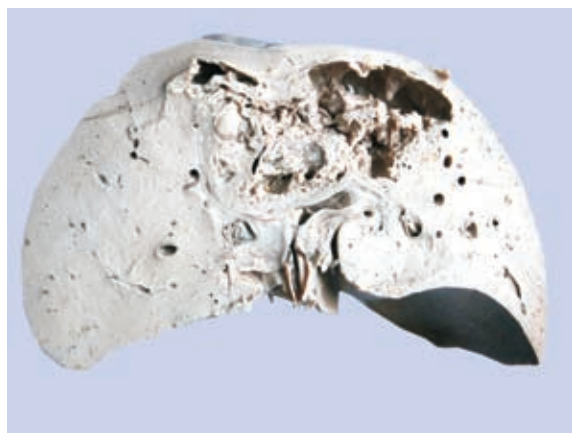


图 4-10 肝脓肿

肝右叶近穹窿处见较大脓肿形成, 腔内残留坏死组织

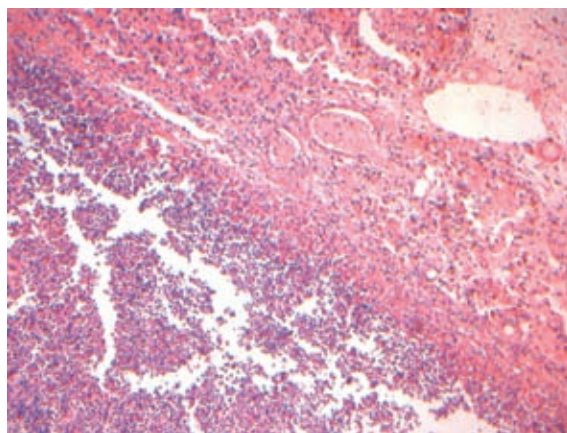


图 4-11 肺脓肿

图左下方为脓腔, 内有大量脓细胞; 图右上方为脓肿周围组织充血、水肿, 大量炎症细胞浸润

经历一段时间后, 脓肿周围可出现肉芽组织增生并包绕脓肿形成所谓的脓肿膜, 具有吸收脓液、限制炎症扩散的作用。如果病原菌被消灭, 则渗出停止, 脓液逐渐被吸收, 由肉芽组织填补而愈合; 如果脓肿经久不愈, 其周围大量纤维组织增生而形成厚壁的慢性脓肿, 常需切开

排脓后方能修复愈合。

脓肿向外扩展时，常可形成溃疡、窦道和瘘管等。皮肤、黏膜或关节滑膜等的化脓性炎，由于局部组织坏死、崩解脱落，可形成局限性较深的溃疡。深部组织脓肿向体表或自然管道穿破，可形成窦道，如肛管直肠周围脓肿向皮肤穿破，形成肛旁脓性窦道；如同时向内穿破直肠壁，使肠腔与体表皮肤相通，则形成脓性瘘管（图4-12）。

疔（furuncle）和痈（carbuncle）：疔是单个毛囊及其所属皮脂腺和周围组织所发生的脓肿，好发于毛囊和皮脂腺丰富的部位（如颈、头、面部及背部等）；痈是多个疔的融合，在皮下脂肪、筋膜组织中形成多个相互沟通的脓肿，多见于后颈部、背部和腰臀部等皮肤厚韧处，常需多处切开引流排脓后才能修复愈合。

（2）蜂窝织炎（phlegmonous inflammation）：蜂窝织炎是指发生于皮下、黏膜下、肌肉和阑尾等疏松结缔组织内的弥漫性化脓性炎，常由溶血性链球菌引起。该菌能分泌透明质酸酶，分解结缔组织中的透明质酸，使基质崩解；还能分泌链激酶，可溶解纤维素，故细菌易于通过组织间隙和淋巴管向周围蔓延扩散，表现为组织高度水肿和大量中性粒细胞弥漫性浸润，与周围组织分界不清（图4-13）。局部组织一般不发生明显的坏死和溶解，故蜂窝织炎轻者可完全吸收消散而不留痕迹，而严重者病变扩散快、范围广且全身中毒症状重。

（3）表面化脓和积脓：表面化脓是指发生于黏膜、浆膜或脑膜表面的化脓性炎，其特点是中性粒细胞主要向表层渗出，深部组织的炎症细胞浸润不明显。黏膜的化脓性炎又称脓性卡他性炎，例如化脓性尿道炎和化脓性支气管炎时，渗出的脓液通过尿道、气管排出。当化脓性炎发生于浆膜或胆囊、输卵管、阑尾黏膜时，脓液不能排出，则在相应部位的腔内蓄积，称为积脓（empyema）。

4. 出血性炎（hemorrhagic inflammation） 出血性炎是以渗出物中含大量红细胞为特征的炎症，常发生于某些传染病，如炭疽、鼠疫、钩端螺旋体病和流行性出血热等。

上述各型炎症可单独发生，亦可合并存在，如浆液性纤维素性炎、浆液性出血性炎、纤维素性化脓性炎等。在炎症的发展过程中，不同类型之间还可互相转化，如浆液性炎可转变成纤维素性炎或化脓性炎。

（三）增生性炎

大多数急性炎症以变质和渗出为主，但也有少数急性炎症是以细胞增生改变为主，而变质和渗出相对轻微，后者称为增生性炎（proliferative inflammation）。病变主要表现为血管内皮细胞、组织细胞和成纤维细胞增生。例如，链球菌感染后的急性肾小球肾炎，病变以肾小球的

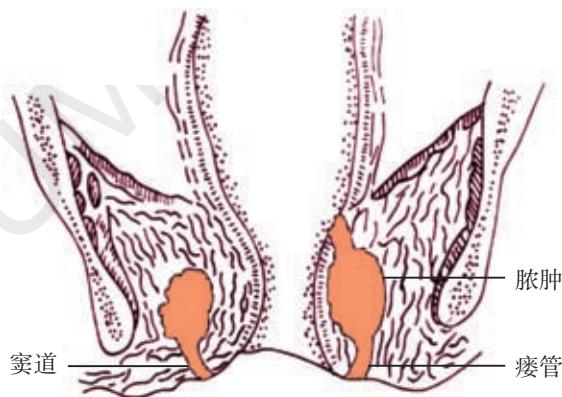


图4-12 肛门直肠周围脓肿形成窦道、瘘管模式图

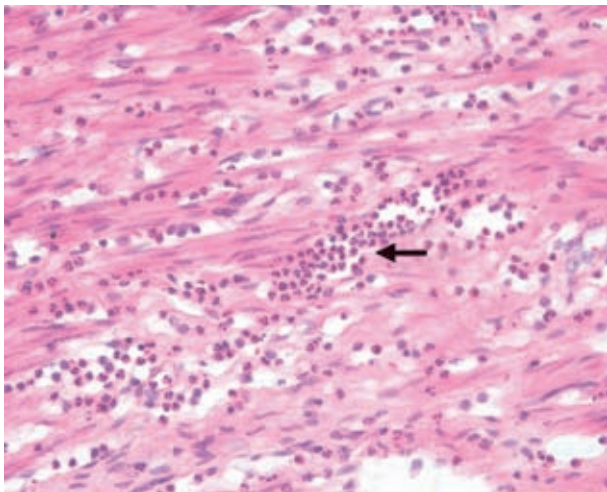


图4-13 急性蜂窝织炎性阑尾炎

血管内皮细胞和系膜细胞增生为主；伤寒病时，病变以单核巨噬细胞增生为主。

五、急性炎症的结局

炎症过程中，既有损伤又有抗损伤。致炎因子引起的损伤与机体抗损伤反应决定着急性炎症的发生、发展和结局。若抗损伤反应占优势，则炎症趋向痊愈；若损伤过程占优势，则炎症逐渐加重并向全身扩散；若损伤因子持续存在，或机体的抵抗力较弱，则急性炎症迁延为慢性炎症。

（一）痊愈

在炎症过程中致炎因子被清除，坏死组织和渗出物被溶解吸收，通过周围健康细胞的再生性修复，完全恢复原来组织的结构和功能，称为完全痊愈。如炎症病灶内坏死范围较广，或渗出的纤维素较多，不容易完全溶解、吸收，则由肉芽组织增生修复形成瘢痕或粘连，不能完全恢复原来组织的结构和功能，称为不完全痊愈。

（二）迁延不愈或转为慢性炎症

如果致炎因子持续或反复作用于机体，机体抵抗力低下或治疗不彻底，使炎症迁延不愈，急性炎症转化为慢性炎症，病情可时轻时重。

（三）蔓延播散

病原微生物毒力强、数量多且机体抵抗力低下时，病原微生物可不断繁殖并沿组织间隙或脉管系统向周围和全身的组织、器官蔓延播散。

1. 局部蔓延 炎症局部的病原微生物可经组织间隙或器官的自然管道向周围组织和器官蔓延、扩散。例如，结核分枝杆菌可沿组织间隙向周围组织蔓延，使病灶扩大；亦可沿支气管播散，在肺的其他部位形成新的结核病灶。

2. 淋巴道扩散 病原微生物经组织间隙侵入淋巴管，随淋巴液进入局部淋巴结，引起局部淋巴结炎。例如，足部化脓性炎可引起腹股沟淋巴结炎，肺结核播散引起肺门淋巴结结核。

3. 血道扩散 炎症病灶内的病原微生物侵入血液循环或其毒素被吸收入血，可引起菌血症、毒血症、败血症和脓毒败血症等，严重者可危及患者生命。

（1）菌血症（bacteremia）：炎症病灶的细菌侵入血流，无全身中毒症状，但从血液中可查到细菌，称为菌血症。一些炎症性疾病，如伤寒、流行性脑脊髓膜炎和大叶性肺炎等的早期都有菌血症。

（2）毒血症（toxemia）：细菌的毒素及其代谢产物被吸收入血，引起寒战、高热等全身中毒症状，称为毒血症，常伴有心、肝、肾等实质细胞的变性或坏死，但血培养找不到细菌。

（3）败血症（septicemia）：侵入血液中的细菌大量生长繁殖并产生毒素，引起全身中毒症状，称为败血症。临床上患者常有寒战、高热、皮肤黏膜多发性出血斑点、脾大及全身淋巴结肿大等，严重者可并发中毒性休克。血培养常可找到病原体。

（4）脓毒败血症（pyemia）：脓毒败血症是由化脓菌引起的败血症，临床上除了有败血症的表现外，化脓菌可随血流到达全身各处，常在肺、肝、肾、脑和皮肤等处形成多发性迁移性小脓肿，称为脓毒血症或脓毒败血症。这些脓肿体积小，分布较均匀，其中央及小血管内常见细菌菌落。该脓肿是由于化脓菌团块栓塞组织器官内的血管引起的，故又称为栓塞性脓肿（embolic abscess）。

第三节 慢性炎症

慢性炎症病程可持续数月甚至数年。其中，多数是由急性炎症迁延而来的；部分是由于致炎因子的刺激较轻并持续存在，一开始即呈慢性经过，如结核分枝杆菌、梅毒螺旋体和真菌等



病原微生物感染或自身免疫性疾病（如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等）；还有些慢性炎症是因长期接触有潜在毒性的物质所致，如硅肺病是由于长期吸入二氧化硅（ SiO_2 ）的结果。反复发作并不断进展是慢性炎症的重要临床特征，其急性发作类似急性炎症。慢性炎症时，病变多以增生性改变为主，变质和渗出较轻。根据形态学特点，慢性炎症分为两大类：一般慢性炎症和肉芽肿性炎。

一、一般慢性炎症

一般慢性炎症又称非特异性慢性炎（non-specific chronic inflammation）。这类炎症在临床十分常见，病因、病变程度可以不同，但病变形态基本相同。其重要的组织学特征是：以淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞为主的慢性炎症细胞浸润（图 4-14）；成纤维细胞、血管内皮细胞和组织细胞增生，同时局部被覆上皮、腺上皮和实质细胞亦有不同程度增生。慢性炎症时可出现肉芽组织增生、不同程度的纤维化和瘢痕形成等修复性改变（图 4-15），在慢性脓肿、窦道、瘘管和慢性黏膜溃疡的吸收愈合上起着重要作用。但也可造成组织、器官的粘连或硬化，并可导致管道性器官狭窄或梗阻，产生较严重后果，例如慢性节段性肠炎可致肠腔狭窄和肠梗阻。

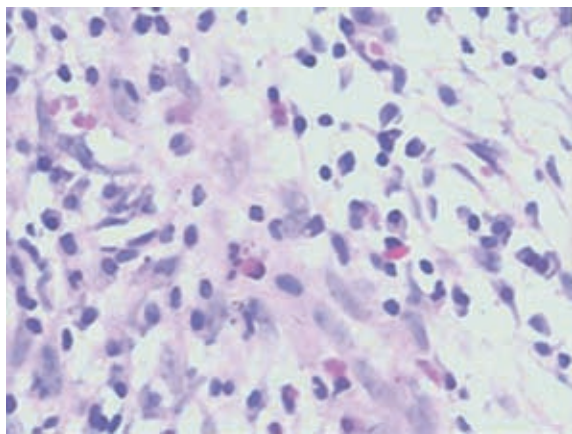


图 4-14 黏膜非特异性慢性炎

黏膜固有层中有淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润



图 4-15 慢性胆囊炎，胆囊结石

胆囊壁增厚，腔内有淡黄色椭圆形结石

一般慢性炎症在某些特定部位可形成特殊的形态表现：①炎性息肉（inflammatory polyp）：是在致炎因子长期作用下，局部黏膜上皮、腺体及肉芽组织增生而形成的突出于黏膜表面的带蒂肿块。其发生于腔道器官，常见于鼻黏膜、子宫颈和胃肠道黏膜。炎性息肉一般体积较小，直径多在 2 cm 以下；镜下可见黏膜上皮、腺体和肉芽组织明显增生，间质水肿伴慢性炎症细胞浸润。②炎性假瘤（inflammatory pseudotumor）：是由组织慢性炎性增生形成的境界清楚的肿瘤样团块，常发生于肺和眼眶。影像学检查时，其形态与肿瘤相似，故有炎性假瘤之称。组织学上炎性假瘤由肉芽组织、纤维组织、炎症细胞和增生的实质细胞构成。肺的炎性假瘤在组织结构上较为复杂，显著的各类慢性炎症细胞浸润、肺泡上皮和纤维组织增生及不同程度的纤维化是其重要的组织学特征。临床上肺部炎性假瘤易与肺的肿瘤性疾病混淆，部分病例只能通过病理检查确诊。

二、肉芽肿性炎

（一）肉芽肿性炎的概念

肉芽肿性炎（granulomatous inflammation）是一种以巨噬细胞及其衍生细胞（包括上皮样

细胞和多核巨细胞)增生,形成境界清楚的结节状病灶(即肉芽肿)为特征的特殊类型慢性炎症。肉芽肿直径一般在0.5~2 mm,本质是迟发超敏反应所致的炎症,免疫应答中起主要作用的细胞是巨噬细胞和上皮样细胞。各种肉芽肿的特殊形态学表现具有重要的病理诊断价值。

(二) 肉芽肿性炎的常见病因

1. 细菌感染 此类感染包括结核病、麻风。
2. 螺旋体感染 梅毒螺旋体引起梅毒。
3. 真菌感染 此类感染包括念珠菌病、毛霉菌病、隐球菌病、放线菌病和组织胞浆菌病。
4. 寄生虫感染 此类感染包括血吸虫病、丝虫病和蛔虫病。
5. 异物 包括内源性和外源性两大类。前者指人体内生异物,如痛风结节中的尿酸盐;而后者包括从外部进入人体的各种金属或非金属性物质,如铍、锆、手术缝线、滑石粉、木刺、铁屑、粉尘、石棉、硅胶和矿物油等。
6. 原因不明 如结节病。

(三) 肉芽肿的类型

1. 感染性肉芽肿(infective granuloma) 感染性肉芽肿是指由细菌、梅毒螺旋体、真菌和寄生虫等病原体感染引起的肉芽肿,能形成具有特殊结构的细胞结节,对病因诊断有一定的意义。例如,结核病是由结核分枝杆菌引起的肉芽肿性炎,其病变特征是形成典型的结核性肉芽肿(tuberculous granuloma),即结核结节(tuberculous nodule)。该结节的中央为干酪样坏死,周围有增生的上皮样细胞和朗汉斯多核巨细胞(Langhans multinucleate giant cell),并有淋巴细胞和成纤维细胞围绕(图4-16)。

2. 异物性肉芽肿(foreign body granuloma) 异物性肉芽肿是指由外科缝线、粉尘、滑石粉、木刺等异物引起的肉芽肿。病变以异物为中心,周围有多量巨噬细胞、异物巨细胞(foreign body giant cell)、成纤维细胞和淋巴细胞等包绕,形成结节状病灶(图4-17)。

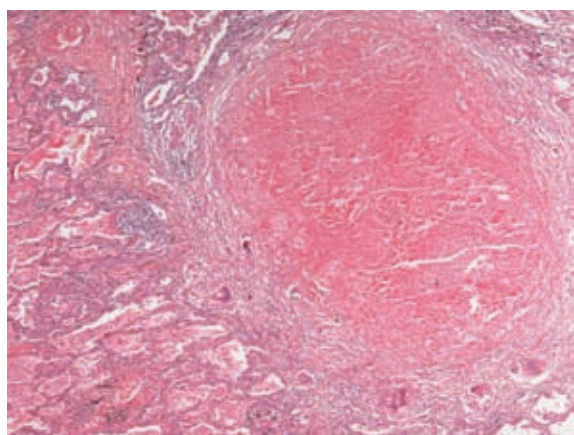


图4-16 结核结节

结节中心为干酪样坏死,其周围见上皮样细胞、朗汉斯多核巨细胞和淋巴细胞(天津医科大学病理学教研室供图)

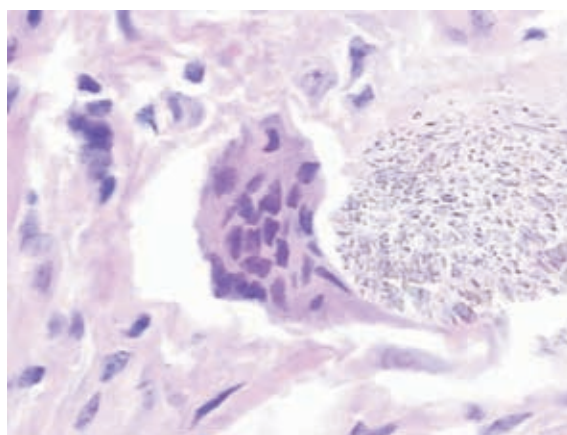


图4-17 痛风结节

结节右侧为针状尿酸盐结晶,呈放射状排列,形成异物性肉芽肿的核心,其周围见异物巨细胞、淋巴细胞和成纤维细胞

3. 结节病肉芽肿(sarcoidosis granuloma) 结节病肉芽肿是结节病时发生的非坏死性上皮样细胞肉芽肿。结节病是一种尚未明确病因的全身性疾病,累及淋巴结、皮肤、上呼吸道、肺、眼、肝、心脏、神经系统、涎腺、肌肉和骨骼等多个系统和器官,其中淋巴结、肺和皮肤为较常受累部位,主要认为是免疫功能障碍所致。该肉芽肿主要由上皮样细胞、多核巨细胞和淋巴细胞构成,无干酪样坏死。

（四）肉芽肿的组织发生

肉芽肿的组织发生在很大程度上取决于病原体的性质、抗原性的强度以及机体免疫反应的形式和强度。某些病原体（包括生物性和非生物性的）诱发局部炎症后，被巨噬细胞吞噬却不能被杀伤降解（如结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌等），或不能被吞噬降解（如缝线、粉尘等异物），此时，机体的防御系统将启动迟发型超敏反应（delayed-type hypersensitivity, DTH）机制，以形成炎性肉芽肿的方式处理该类不能被杀伤和降解的病原体。当病原体被清除后，肉芽肿也可消失。

在趋化因子作用下，巨噬细胞不断移动、聚集在炎症局部。巨噬细胞产生的 IL-12 和 IL-18 可使初始 T 辅助细胞（T helper cell, Th cell）分化成 CD4⁺ Th 细胞。CD4⁺ Th 细胞通过 Th1 和 NK 细胞所产生的 IFN- γ 在 DTH 的表达和巨噬细胞的激活中发挥了重要作用。巨噬细胞的激活和聚集是通过 CD4⁺ Th 细胞 - 细胞因子 - 巨噬细胞轴实现的。巨噬细胞被激活后在形态和功能方面均发生改变，其吞噬和杀菌活性显著增强，而且出现形态的转化。此时的巨噬细胞形态和排列上类似上皮细胞，故有上皮样细胞（epithelioid cell）之称。上皮样细胞可相互融合形成多核巨细胞，进一步增强了其吞噬能力。

（五）肉芽肿的主要细胞成分

1. 上皮样细胞 肉芽肿内的上皮样细胞较其前身细胞大，胞质丰富，细胞界限不清；胞核淡染，圆形或卵圆形，可有 1 ~ 2 个小核仁。电镜下，细胞核内常染色质增多，核仁增大并靠近核膜；胞质富于线粒体、内质网、核糖体、高尔基复合体和溶酶体等。虽然细胞膜的 Fc 和 C3b 受体明显减少，吞噬功能大大降低，但可向细胞外分泌降解酶和细胞因子（TNF、IL-1 等），形成杀菌性环境。

2. 多核巨细胞 肉芽肿内的多核巨细胞由上皮样细胞融合而来，其胞体巨大（40 ~ 50 μm ），胞质丰富、嗜酸，胞核数十至数百个不等。根据其胞核分布特点，可将多核巨细胞分为规则型和杂乱型两大类。前者为朗汉斯巨细胞，其细胞核排列在细胞周边部，依切面不同，可呈花环状或马蹄形，常见于感染性肉芽肿；后者细胞核在胞质内的分布杂乱无序，常见于异物性肉芽肿，故名异物巨细胞。

（张 煦 申丽娟 王化修）



第4章病例讨论

肿瘤 (tumor, neoplasm) 是一类常见病、多发病, 其中恶性肿瘤是目前严重危害人类健康和生命的重大疾病之一。2012 年全球新发恶性肿瘤病例 1410 万, 死亡 820 万。在我国, 近年来随着社会发展、人口老龄化和人们生活习惯的改变, 恶性肿瘤的发病率和死亡率都有所增加。《2017 中国肿瘤登记年报》公布的数据表明, 与 2012 年相比, 我国癌症新发人数继续上升, 从 358 万增加到 368 万。全国平均每天有 1 万人、每分钟有 7 人被诊断为恶性肿瘤。我国男性最常见的五大肿瘤分别是肺癌、胃癌、肝癌、食管癌和结直肠癌; 女性最常见的五大肿瘤分别是乳腺癌、肺癌、结直肠癌、胃癌和甲状腺癌。肺癌仍居肿瘤死亡第一位。肿瘤的病因学、发病学及其防治均是我国肿瘤研究的重点。其中, 肿瘤病理学不仅能对肿瘤做出明确诊断, 也是肿瘤治疗的基础; 肿瘤的分子病理学对于肿瘤的早期诊断和有效防治更是具有重要意义。

本章介绍肿瘤的基本概念、一般形态特点、肿瘤的生长和转移、肿瘤的命名和分类、肿瘤对机体的影响、癌前病变、常见肿瘤举例、肿瘤的病因和发病机制以及肿瘤的实验室诊断等内容。本章重点在于恶性肿瘤的形态和生物学特征以及目前对肿瘤发生分子机制的认识。各系统的主要肿瘤详见本书各论中有关章节。

第一节 概 述

一、肿瘤的概念

肿瘤是机体在各种致癌因素的作用下, 局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控, 导致克隆性异常增生而形成的新生物。这一过程称为肿瘤形成 (neoplasia)。这种新生物通常形成局部肿块 (mass), 因而得名, 又称为实体瘤 (solid tumor)。但也有少数肿瘤并不形成肿块, 如白血病。

肿瘤性增生一般是克隆性 (clonal) 的。克隆性是指一个肿瘤中的肿瘤细胞群是由发生了肿瘤性转化的单个细胞反复分裂增殖而形成的子代细胞所组成的。肿瘤细胞具有异常的形态、代谢和功能, 并在不同程度上失去了进一步分化成熟的能力。尽管肿瘤通常依赖于机体提供营养和血供, 但肿瘤细胞表现为失控性生长和过度生长, 即自主性生长 (autonomous growth)。即使致癌因素已不存在, 肿瘤仍能持续生长, 提示肿瘤细胞的遗传异常可以传给其子代细胞。

肿瘤性增生与反应性增生有着本质的区别, 后者一般是多克隆性 (polyclonal) 的, 即增殖的细胞群是由不同的亲代细胞衍生的子代细胞。反应性增生可见于机体在生理状态下以及炎症、损伤修复等病理状态下细胞、组织的增生。首先, 这类增生有的是机体正常新陈代谢的细胞更新, 有的是针对一定刺激或损伤的防御性、修复性反应, 皆为机体生存所需; 其次, 这类增生的细胞、组织能分化成熟, 并在一定程度上恢复原来正常组织的结构和功能; 再次, 这类增生有一定限度, 增生的因素一旦消除便不再继续。

根据肿瘤的生物学特性及其对机体危害性的不同,一般将肿瘤分为良性(benign)和恶性(malignant)两大类。这种分类在肿瘤的诊断、治疗和判断预后上均具有十分重要的意义。

二、肿瘤的一般形态和结构

(一) 肿瘤的肉眼形态

实体瘤的形态多种多样,肿瘤的数目、大小、形状、颜色和质地等基本特征在一定程度上有助于判断肿瘤的良恶性和类型。

1. 肿瘤的数目和大小 肿瘤通常为1个(单发, single),有时为多个(多发, multiple)。如子宫平滑肌瘤2~3个直至十余个者常见。家族性大肠腺瘤性息肉病、神经纤维瘤病等可有数十个、数百个甚至上千个瘤体。肿瘤大小不一,小者微小,甚至只有在显微镜下才能发现,如原位癌(carcinoma in situ);大者巨大,可达数千克乃至数十千克。一般来说,肿瘤的大小与肿瘤的发展阶段、发生部位和肿瘤的性质(良恶性)等因素有关。生长于体腔(如腹腔)内的肿瘤有时可长得很大;生长于密闭的狭小腔隙(如颅腔、椎管)内的肿瘤则一般较小。发生在功能要害或敏感部位如声带等处的肿瘤,较早即引起显著症状,一般较小。肿瘤极大者通常生长缓慢,多为良性。恶性肿瘤生长迅速,短期内即可带来不良后果,体积一般不是很大。但如果是恶性肿瘤,体积越大,则转移概率一般也越大。对于某些类型的肿瘤,体积大小是判断其良恶性的重要指标之一。

2. 肿瘤的形状 肿瘤的形状多样,有息肉状(polypoid)、乳头状(papillary)、绒毛状(villous)、结节状(nodular)、分叶状(lobular)、囊状(cystic)、蕈伞状(fungating)、溃疡状(ulcerative)、弥漫性肥厚状(diffuse thickening)和浸润性包块状(infiltrating mass)等(图5-1)。影响肿瘤形状的因素有发生部位、组织来源、生长方式和肿瘤的良恶性。

3. 肿瘤的颜色 一般肿瘤的切面多呈灰白色或灰红色,但可因组织起源、含血管量的多寡、有无分泌物、继发改变(包括变性、坏死、出血)及是否含有色素等而呈现不同的颜色。有时可从肿瘤的颜色大致推测其为何种肿瘤,如血管瘤多呈红色或暗红色,脂肪瘤呈黄色,黑色素瘤多呈黑色,绿色瘤呈绿色等。

4. 肿瘤的质地 肿瘤一般都较其周围正常组织坚实,且与肿瘤的种类、肿瘤实质与间质的比例以及有无变性、坏死有关。如骨瘤很硬,脂肪瘤、血管瘤质软;实质多于间质的肿瘤一般较软,如乳腺髓样癌,反之则较硬;瘤组织继发坏死、囊性变时往往变软,继发钙化或骨化者则局部变硬。

(二) 肿瘤的组织结构

所有的肿瘤,无论良恶性,都可以分为实质和间质两部分(图5-2)。

1. 肿瘤的实质(parenchyma) 是肿瘤细胞的总称,是肿瘤的主要成分。肿瘤的生物学特性主要取决于肿瘤的实质。人体几乎所有组织都可以发生肿瘤,因此肿瘤实质的形态也是多种多样的。通常根据肿瘤实质的形态来判断各种肿瘤的组织来源(histogenesis),进行肿瘤的分类、命名和组织学诊断,并根据其分化成熟程度和异型性大小来确定肿瘤的良恶性和恶性程度。

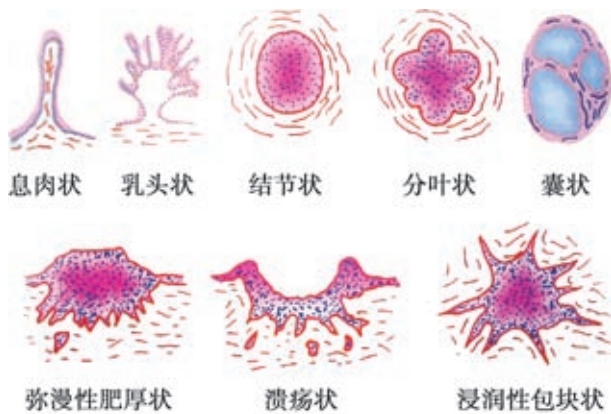


图5-1 肿瘤的形状和生长方式模式图

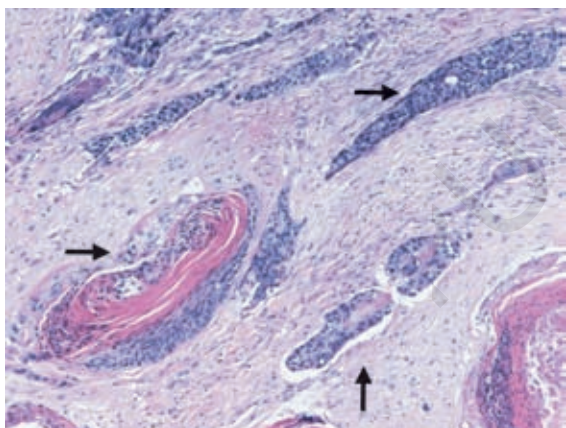


图 5-2 肿瘤的成分由实质和间质构成

鳞癌中实质成分为成团、巢状分布的癌细胞（横箭头所示），间质成分为纤维结缔组织和淋巴细胞（竖箭头所示）
（天津医科大学病理学教研室供图）

肿瘤的实质通常只有一种成分，但少数肿瘤可以有 2 种或更多的实质成分。如畸胎瘤含有 3 个胚层来源的异常增生分化的多种实质成分。

2. 肿瘤的间质（mesenchyma, stroma）

肿瘤组织中除实质以外的成分都属于肿瘤间质，一般由结缔组织和血管组成，是肿瘤中与实质相互依存、不可或缺的组成部分，对肿瘤实质起支持和营养作用，同时也是恶性肿瘤浸润和转移的重要途径和条件。间质成分不具有特异性，在各种肿瘤中基本相同，只是在数量、分布、各种间质成分的比例上有差异。间质中常见数量不等的淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润，对机体有一定的免疫防御意义，并可能与肿瘤的

演进（progression）有关。还有一类重要的细胞成分——肌成纤维细胞（myofibroblast）。近年来认识到肌成纤维细胞可以分泌许多生长因子，如内皮生长因子（EGF）、肿瘤生长因子（TGF）、肝细胞生长因子（HGF）等，促进上皮恶性转化和促进肿瘤生长；肌成纤维细胞还能够增强肿瘤血管形成的能力，进而促进肿瘤的浸润和转移。肿瘤间质可以通过影响肿瘤微环境中细胞内外双向的信号转导网络来促进肿瘤的发生发展。肿瘤间质已经成为部分肿瘤干预治疗的靶点，以及评估肿瘤进展、疗效及预后的新型标记物。

第二节 肿瘤的异型性

肿瘤组织无论在细胞形态还是组织结构上，都与其来源的正常组织有不同程度的差异，这种差异称为异型性（atypia）。肿瘤异型性的大小反映了肿瘤组织的成熟程度（分化程度）。分化（differentiation）在胚胎学中指幼稚细胞发育成为成熟细胞的过程。因此异型性小者，说明肿瘤与其来源的细胞和组织相似，分化程度高（well-differentiated）；异型性大者，表示肿瘤细胞和组织分化程度低（poorly-differentiated），恶性度高。识别异型性的大小是病理形态学上诊断肿瘤、确定其良恶性及判断恶性肿瘤分级程度的主要依据。

有的恶性肿瘤主要由未分化细胞构成，称为间变性肿瘤（anaplastic tumor）。间变（anaplasia）一词在病理学中是指恶性肿瘤细胞缺乏分化，异型性显著。间变的肿瘤细胞具有明显的多形性（pleomorphism），因此有时难以确定其组织起源。间变性肿瘤几乎都是高度恶性的肿瘤。

一、肿瘤组织结构的异型性

肿瘤组织结构的异型性是指肿瘤组织在空间排列方式上（包括瘤细胞的极向、排列结构及其与间质的关系等方面）与其来源的正常组织的差异。由于良性肿瘤的细胞异型性不明显，因此诊断良性肿瘤的主要依据是其组织结构的异型性。例如鳞状上皮乳头状瘤的瘤细胞和正常的鳞状上皮很相似，只是其排列与正常组织不同，呈含有纤维血管轴心的乳头状。恶性肿瘤的组织结构异型性明显，瘤细胞排列更为紊乱，失去正常的结构、层次或极向。如鳞状上皮发生的恶性肿瘤——鳞状细胞癌，癌呈巢状分布，细胞排列失去极向，与正常的鳞状上皮结构相差较远。

二、肿瘤细胞的异型性

良性肿瘤细胞的异型性小，一般与其来源的正常细胞相似。恶性肿瘤细胞常具有明显的异型性，表现为以下方面。

（一）肿瘤细胞的多形性

恶性肿瘤细胞一般比正常细胞大，形态和大小又很不一致，有时出现瘤巨细胞（tumor giant cell）（图 5-3）。也有少数分化很差的肿瘤，其瘤细胞较正常细胞小，大小比较一致，且多为圆形，细胞核深染，病理学上称其为一类小蓝圆细胞肿瘤。

（二）肿瘤细胞核的异常形态

1. 核的多形性 恶性肿瘤细胞核的体积增大，核质比较正常升高（正常为 $1:4 \sim 1:6$ ，恶性肿瘤细胞则接近或大于 $1:1$ ）。核大小、形状和染色不一，并可出现双核、多核、巨核或奇异形核。

2. 核深染 恶性肿瘤细胞核内 DNA 增多，核深染。染色质呈粗颗粒状，分布不均匀，常堆积在核膜下，使核膜显得增厚。核仁增大，数目也常增多（可达 $3 \sim 5$ 个）。

3. 核分裂象 恶性肿瘤由于增殖活跃，常常可见多个核分裂象，特别是出现不对称性、多极性及顿挫性等病理性核分裂象（pathological mitotic figure）时，对于诊断恶性肿瘤具有重要的意义（图 5-4）。但需要注意的是出现核分裂象并不一定代表着肿瘤是恶性或一定是肿瘤性病变。因为许多正常组织增殖旺盛，例如骨髓、淋巴结的生发中心可以有核分裂象。

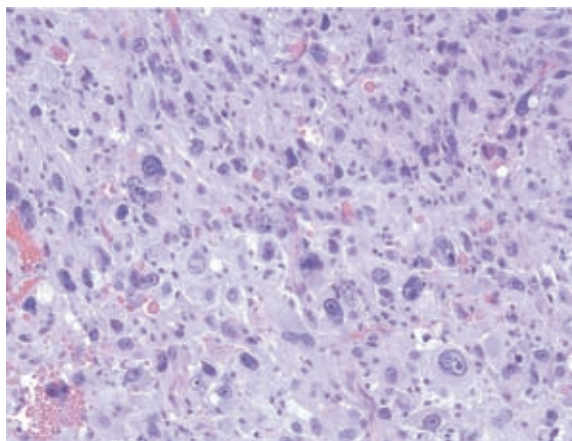


图 5-3 肿瘤细胞的多形性
多形性肉瘤中细胞形态、大小极不一致，出现瘤巨细胞

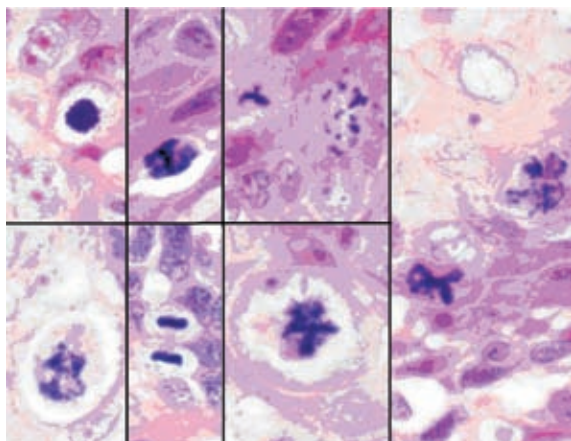


图 5-4 肿瘤细胞核的多形性
示各种核分裂象

（三）肿瘤细胞胞质的改变

由于肿瘤细胞核糖体增多和酸性代谢产物的增加，细胞质染色多呈嗜碱性。生化研究证实恶性肿瘤细胞的物质代谢趋于简化，细胞器简单，这也是形成核质比增大的原因之一。细胞骨架的结构和排列也发生变化，部分解释了肿瘤细胞的多形性。有些肿瘤细胞因产生异常分泌物或代谢产物而具有不同特点，如激素、黏液、糖原、脂质、角蛋白和色素等，有助于进行鉴别诊断。

上述肿瘤细胞的形态，特别是核的多形性常为恶性肿瘤的重要特征，在区别良、恶性肿瘤上具有重要意义，而胞质内的特异性产物常有利于判断肿瘤的细胞来源。

（四）肿瘤细胞超微结构的改变

良性肿瘤细胞的超微结构与其来源细胞基本相似。恶性肿瘤细胞的超微结构异型性明显，但无特异性，主要表现为：①核增大、不规则，核膜内陷，核仁增大，染色质凝集成块，聚

集在核膜下；②细胞器如线粒体、内质网、高尔基复合体、张力微丝和肌丝数目减少，形态异常。

第三节 肿瘤的生长和扩散

具有局部浸润和远处转移能力是恶性肿瘤最重要的生物学特征，并且是恶性肿瘤威胁患者生命的主要原因。因此对肿瘤生长和扩散及其机制的研究一直是肿瘤病理学的重要内容。

一、肿瘤生长的生物学

（一）生长方式（growth pattern）

几乎所有的良性肿瘤都呈膨胀性生长（expansive growth），肿瘤只局限于其发生部位，推挤但不侵犯周围组织，与周围组织分界清楚（circumscribed, well demarcated）（图 5-5）。随着体积的增大，有的可以在肿瘤周围形成完整的结缔组织膜，称为包膜（capsule）。包膜是在肿瘤膨胀压力下，周边正常的实质细胞发生萎缩，由细胞外基质形成的。有包膜的肿瘤触诊时常可推动，手术容易摘除，不易复发。但少数良性肿瘤，如血管瘤通常无包膜，并可浸润周围的组织。

恶性肿瘤多呈浸润性生长（invasive growth）。肿瘤组织像树根扎入土壤一样，不断浸润、破坏周围组织（包括组织间隙、淋巴管和血管），一般无包膜形成，境界不清（图 5-6）。生长较缓慢的恶性肿瘤有时可以形成一个纤维性的假包膜（pseudocapsule），从而在肉眼上与正常组织分界清楚，但在组织学上往往能看到肿瘤细胞呈蟹足样浸润周围组织。触诊时，肿瘤固定，活动度小。局部切除后，常有肿瘤残留，容易复发。因此手术切除时，需要比较广泛地切除周围可能受累的组织。

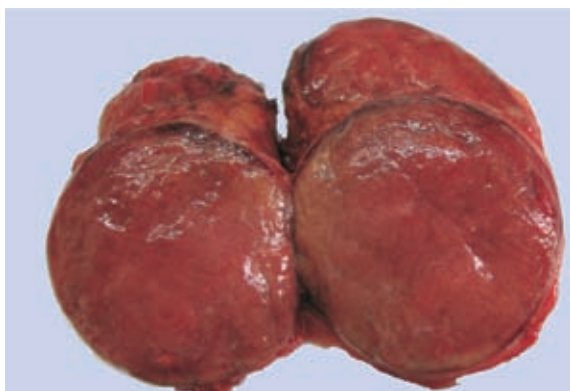


图 5-5 良性肿瘤呈膨胀性生长

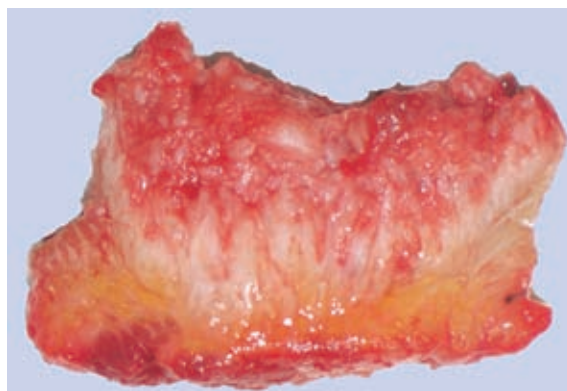


图 5-6 恶性肿瘤呈浸润性生长

皮肤鳞状细胞癌切面，可见灰白色癌组织像树根一样浸润生长，无包膜形成，境界不清

良性和恶性肿瘤都可以呈外生性生长（exophytic growth）。发生在体表、体腔或空腔脏器（如消化道、泌尿道等）的肿瘤，常向表面生长，形成乳头状、息肉状、蕈伞状或菜花状的肿物。良性肿瘤（如皮肤乳头状瘤）基底部无侵袭，恶性肿瘤则伴有基底浸润。外生性恶性肿瘤，由于生长迅速，其中央部血供不足，易发生坏死。坏死组织脱落后形成高低不平、边缘隆起的恶性溃疡。

（二）生长动力学（growth kinetics）

不同肿瘤的生长速度差别很大。良性肿瘤一般生长缓慢，可在体内生长数年甚至数十年。

恶性肿瘤生长较快，特别是分化差者，可在短期内形成明显的肿块，并容易发生坏死、出血等继发性改变。肿瘤的生长速度并非一成不变，许多因素包括激素水平、血供等都可以影响肿瘤的生长速度。如雌激素依赖性的子宫平滑肌瘤在妊娠期间可迅速增大，在绝经期后肿瘤发生萎缩。

肿瘤的生长速度与以下3个因素有关。

1. 肿瘤细胞的倍增时间 (doubling time) 即肿瘤细胞的数量增加1倍所需的时间。由于多数肿瘤中细胞周期调控被打乱，使得肿瘤细胞很容易进入细胞周期，但与正常的细胞相比，却不能更快地结束细胞周期，因此多数恶性肿瘤细胞的倍增时间可能并不比正常细胞快。理论上，估计最初转化的细胞（直径约10 μm）必须经过至少30个倍增时间才能产生 10^9 个细胞（重约1 g），这是目前临床所能检测到的最小的肿瘤。而要形成 10^{12} 个细胞的肿瘤（重约1 kg），则只需再经过10个倍增时间即可。虽然这种估算并不准确，但至少说明一个有关肿瘤生长非常重要的概念：一个实体瘤被临床检测发现之时，肿瘤已经完成其生命周期的大部分。

2. 生长分数 (growth fraction) 即肿瘤细胞群体中处于增殖状态（S期+G₂期）的细胞比例。生长分数越大，肿瘤生长越迅速；反之，则生长缓慢。在细胞恶性转化初期，绝大多数细胞处于复制期，所以生长分数很高。但随着肿瘤的持续生长，不断有瘤细胞发生分化而离开增殖阶段，使得大多数瘤细胞处于G₀期。即使是生长迅速的肿瘤，如小细胞肺癌，生长分数也只有20%左右。目前大多数化疗药物针对处于复制期的细胞，因此生长分数高的肿瘤，如高度恶性的淋巴瘤和小细胞癌对化疗十分敏感；而常见的实体瘤（如结肠癌、乳腺癌）生长分数低，故对化疗不够敏感。临床上治疗这些肿瘤的策略是先放放射或手术治疗将肿瘤缩小或去除，让残存的瘤细胞从G₀期进入复制期后再应用化疗。

3. 瘤细胞的生成与丢失 (generation and loss of tumor cell) 在肿瘤生长过程中，既有新细胞不断产生，同时又有细胞因不断凋亡、坏死而丢失。只有当瘤细胞的生成大于丢失时，肿瘤才能进行性长大。在生长分数相对较高的肿瘤（如急性白血病），瘤细胞的生成远大于丢失，其生长速度就要比那些细胞生成稍大于丢失的肿瘤（如结肠癌）快得多。

（三）肿瘤血管形成 (tumor angiogenesis)

肿瘤在机体内诱导形成新生血管的过程称为肿瘤血管形成。当肿瘤直径达到1~2 mm时（ 10^7 个细胞左右），会发生缺血、缺氧导致的细胞死亡。肿瘤细胞会通过某些机制诱导形成新生血管来满足这种快速生长的需求。肿瘤血管形成一方面对肿瘤提供营养，另一方面又通过生长因子的自分泌作用刺激周围肿瘤细胞的生长。因此血管形成是肿瘤继续生长、浸润和转移的必要条件。

现已发现，肿瘤血管形成受到促血管生成因子 (angiogenesis factor) 和抗血管生成因子 (anti-angiogenesis factor) 的双向调控。这些因子可由肿瘤细胞本身或肿瘤细胞通过诱导肿瘤组织中浸润的炎症细胞及周围的间质细胞产生。促血管生成因子如VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblastic growth factor, bFGF) 和内皮肽 (endothelin, ET) 等，通过相应的受体与靶细胞结合，激活内皮细胞和基质金属蛋白酶；促进血管内皮细胞收缩、趋化、迁移和增殖，形成毛细血管芽，最终血管芽吻合成毛细血管等。同时血管内皮细胞也会调控肿瘤细胞，以自分泌和旁分泌方式分泌VEGF，诱导肿瘤细胞形成新生毛细血管。此外，肿瘤还会吸引骨髓源性内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell) “归巢”至肿瘤组织，形成微血管。但同时肿瘤本身也可以产生抗血管生成因子，如血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1)。而其他的抗血管生成因子如血管抑素 (angiostatin)、内皮抑素 (endostatin) 和肿瘤抑素 (tumstatin) 是肿瘤组织中纤溶分解或胶原分解的产物。

研究表明，在肿瘤早期，绝大多数肿瘤并不诱导血管生成，这种状态可以维持数月或数年，称为血管前期 (prevascular phase)。接着其中一些细胞转变为血管生成型的表型

(angiogenic phenotype), 称为血管生成性转化。其分子机制还不完全清楚, 可能与促血管生成因子产生增多或抗血管生成因子丢失有关。野生型 $p53$ 通过诱导合成抗血管生长因子血小板反应蛋白-1 并下调促血管生成因子如 VEGF 和缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor, HIF-1) 的产生。HIF-1 可以刺激 VEGF 的转录。在许多肿瘤中存在 $p53$ 等位基因的突变性失活, 因此血小板反应蛋白-1 水平明显下降, 而 VEGF 水平升高, 再加上由肿瘤细胞缺氧引起的 HIF-1 产生增多, 导致平衡被打破, 转变为利于血管生成, 进入血管期 (vascular phase), 肿瘤迅速生长。

抑制肿瘤血管形成已成为当今肿瘤治疗的一个新途径。bFGF 和 VEGF 在多种肿瘤中都有表达, 相当一部分肿瘤患者的血清和尿中可以检测到这两者的水平升高。贝伐珠单抗 (bevacizumab), 一种重组的人源化 VEGF-A 单克隆抗体, 已经被应用于多种恶性肿瘤的治疗。它通过竞争性结合 VEGF-A 而阻止其与 VEGFR 的结合, 达到抗血管生成、阻抑肿瘤生长和转移的目的。它是美国 FDA 第一个获批上市的抑制肿瘤血管生成的药物, 先后在结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、肾细胞癌、成人胶质母细胞瘤等肿瘤中证实了其临床疗效。

(四) 肿瘤的克隆性 (tumor clonality)

恶性肿瘤的发生可以是多中心的, 但绝大多数恶性肿瘤来自单一转化细胞的增殖, 即为单克隆起源。通过细胞遗传学的研究可以证实这种克隆性。由于女性的一对 X 染色体分别来自其父母, 位于 X 染色体上的等位基因, 如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD), 在体内是随机灭活的, 因此每个体细胞中的 G6PD 同工酶只能有一种——A 或者 B。对于女性肿瘤如子宫平滑肌瘤的 X 性连锁同工酶标记 G6PD 分析, 发现在一个肿瘤内只含有一种 G6PD 同工酶, 而正常的子宫平滑肌含有两种同工酶 (图 5-7), 这说明了肿瘤起源的单克隆性。再如通过标记性染色体异常如慢性粒细胞白血病的费城 (Ph) 染色体等, 也可以显示这种克隆性。

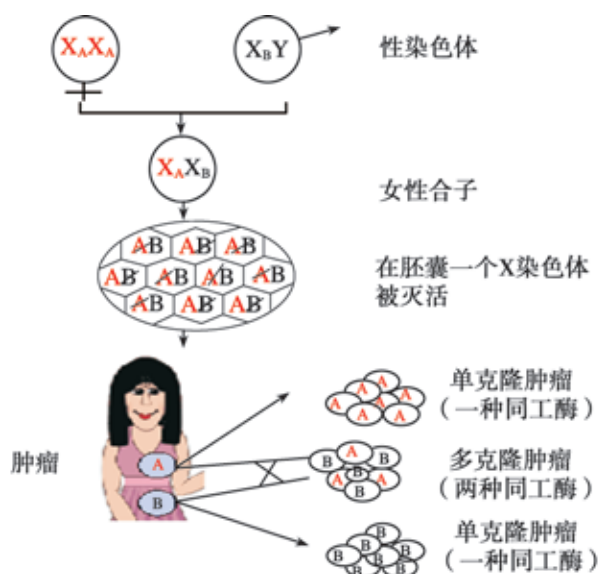


图 5-7 X 性连锁同工酶标记证明肿瘤细胞的单克隆性

二、肿瘤的扩散

恶性肿瘤不仅可以在原发部位浸润生长, 累及邻近器官或组织, 而且可以通过多种途径扩散到身体其他部位, 称为肿瘤的扩散 (spread of tumor)。这是恶性肿瘤最重要的生物学特征, 也是导致患者死亡的主要原因。

(一) 直接蔓延 (direct spread)

直接蔓延是指随着恶性肿瘤不断长大, 其常常连续不断地沿着组织间隙、淋巴管、血管或神经束衣浸润 (invasion), 破坏邻近的器官或组织, 并继续生长。例如晚期宫颈癌可蔓延到直肠和膀胱, 胰头癌可蔓延到肝、十二指肠。

(二) 转移 (metastasis)

恶性肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔, 迁移到他处而继续生长, 形成与原发瘤同样类型的肿瘤, 这个过程称为转移。所形成的肿瘤称为转移瘤 (metastatic tumor) 或继发性瘤 (secondary tumor)。良性肿瘤不转移, 只有恶性肿瘤才可能发生转移。但也有例外, 如皮肤的基底细胞癌多在局部浸润破坏而几乎不发生转移。常见的转移途径有以下几种。

1. 淋巴道转移 (lymphatic metastasis) 淋巴道转移是癌初期播散最常见的方式。癌细胞侵入肿瘤周边的淋巴管后, 随淋巴液的引流方向到达局部淋巴结 (图 5-8)。如发生在主气道的肺癌首先转移至肺门气管旁淋巴结和纵隔淋巴结; 乳腺癌最常发生在乳腺的外上象限, 常先转移至同侧腋窝淋巴结。癌细胞到达局部淋巴结后, 先聚集在边缘窦, 而后逐渐累及整个淋巴结 (图 5-9), 之后可以继续转移至下一站的其他淋巴结, 最后可经胸导管进入血流而继发血道转移。由于静脉-淋巴管吻合支的存在或炎症等因素引起淋巴管阻塞, 有时肿瘤可以越过引流淋巴结发生跳跃式转移 (skip metastasis)。在临床上最常见的癌转移淋巴结是左锁骨上淋巴结, 其原发部位多位于肺和胃肠道。受累的淋巴结肿大、变硬, 多个可融合成团, 切面常呈灰白色。



图 5-8 癌的淋巴道转移模式图

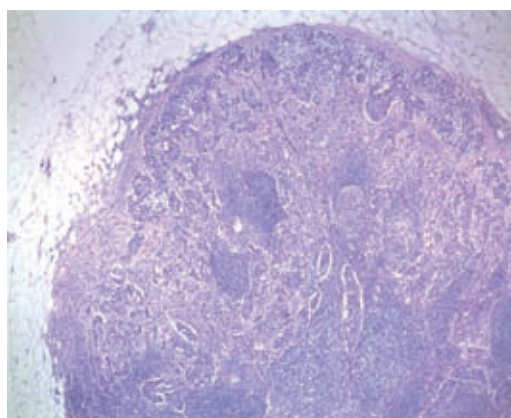


图 5-9 淋巴结转移癌

癌细胞先聚集在边缘窦, 而后逐渐累及整个淋巴结

2. 血道转移 (hematogenous metastasis) 血道转移是肉瘤转移的重要途径, 少数癌如肾细胞癌、肝细胞癌、绒毛膜上皮癌等以及多种癌的晚期也容易发生血道转移。瘤细胞侵入血管后, 可随血流到达远隔器官, 继续生长形成转移瘤。由于静脉壁较薄且管腔压力较低, 故瘤细胞多经静脉或毛细血管入血, 亦可经淋巴道间接入血。进入血管系统的肿瘤细胞常与纤维蛋白及血小板黏附成团, 称为瘤栓 (tumor embolus) (图 5-10)。肿瘤细胞的运行途径与血栓栓塞过程相似: 侵入门静脉系统者, 首先引起肝转移, 例如胃肠道癌的肝转移; 侵入体静脉经右心到肺者, 引起肺转移, 如骨肉瘤的肺转移; 侵入肺静脉者还可经左心随主动脉血流引起全身性转移, 常转移至脑、骨、肾及肾上腺等处。因此, 这些器官的转移常发生在肺内已有转移之后。此外, 侵入胸、腰、骨盆静脉的肿瘤细胞, 可以通过吻合支进入脊椎静脉丛 (Baston 脊椎静脉系统) 而引起脊椎、脑转移。如前列腺癌可经此途径转移到脊椎, 而不伴有肺的转移。

血道转移虽然可见于多个器官, 但最常见的是肺, 其次是肝和骨。因此临床上恶性肿瘤患者必须做肺、肝和骨的影像学检查, 判断其有无血道转移, 以确定临床分期和治疗方案。转移瘤的特点是多发, 散在分布, 结节大小较一致, 边界较清楚, 且多接近于器官的表面。位于器官表面的转移性肿瘤, 中心常发生出血、坏死而下陷, 形成所谓的“癌脐”。

3. 种植性转移 (seeding, implanting metastasis) 体腔内器官的恶性肿瘤侵及器官表面时, 瘤细胞可以脱落并种植在体腔其他器官的表面, 形成多个转移瘤, 这一过程称为种植性转移。腹腔、胸腔最常受累, 心包腔、蛛网膜下隙 (又称蛛网膜下腔) 也可受累。如胃肠道的黏液癌可种植到大网膜、腹膜、腹腔或盆腔器官如卵巢等处。在卵巢表现为双侧卵巢明显增大, 这种特殊类型的卵巢转移性肿瘤称为 Krukenberg 瘤, 多由胃肠道黏液癌特别是胃的印戒细胞癌转移而来。值得注意的是, Krukenberg 瘤并不一定都是种植性转移, 也可通过淋巴道或血道

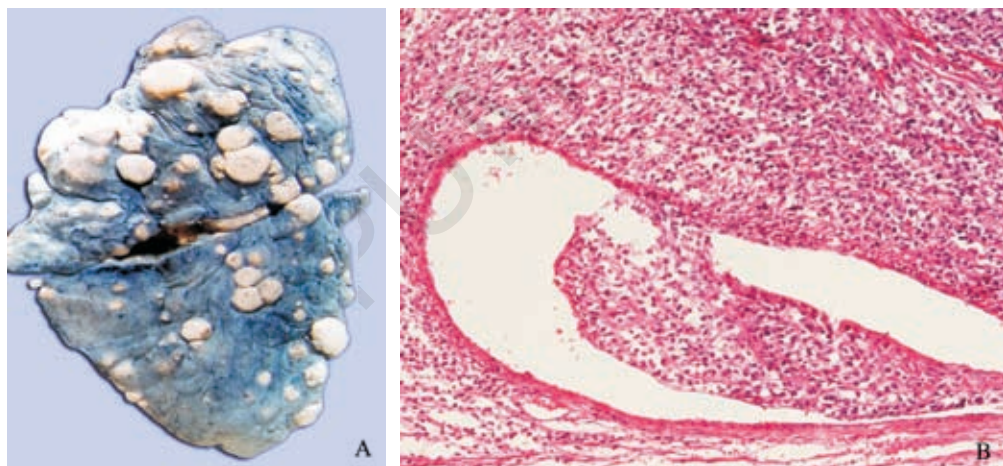


图 5-10 血道转移

A. 肝癌肺转移：在肺表面形成多个灰白色类圆形结节，大小较一致；B. 横纹肌肉瘤血道转移：血管内见瘤栓

转移形成。肺癌也常在胸腔内形成广泛的种植性转移。脑部的恶性肿瘤如小脑的髓母细胞瘤也可经脑脊液种植转移到脑的其他部位或脊髓。浆膜腔的种植性转移常伴有血性积液。这种血性积液与浆膜下淋巴管或毛细血管被癌栓阻塞，或毛细血管受肿瘤刺激而通透性增加以及血管受癌细胞破坏而出血有关。积液的细胞学检查可见脱落的肿瘤细胞。另外值得注意的是，手术操作也可能造成医源性种植，虽然这种可能性很小，但应尽量避免。

三、恶性肿瘤的扩散机制

恶性肿瘤的扩散是一系列步骤组成的、连续的复杂过程，其机制目前仍未完全清楚。恶性肿瘤的异质性和血管形成都对肿瘤的浸润和转移起重要作用。下面以癌为例，简述其基本过程。

（一）肿瘤演进和异质性

恶性肿瘤经过一定时间的生长后侵袭性增加的现象称为肿瘤演进（tumor progression），表现为生长速度加快、浸润能力和远处转移能力加强。肿瘤演进与肿瘤内不断出现具有更大恶性潜能的细胞亚群有关。同一肿瘤由具有不同基因型和生物学表型的瘤细胞亚群所组成，在形态结构、基因表达、染色体核型、生物化学特性、免疫原性、细胞表面标志物、生物学行为包括转移潜能，以及对抗癌药物的敏感性等方面都可以有差异，这种现象称为肿瘤异质性（tumor heterogeneity）。这是由于在肿瘤生长过程中，可能有多种附加的基因突变作用于不同的瘤细胞，使其获得不同的特性。机体的抗肿瘤反应可以杀死那些具有较高抗原性的亚克隆，而抗原性低的亚克隆则可躲过机体的免疫监视。只有那些适应生长、浸润和转移的亚克隆才能在肿瘤的生长过程中“竞争”存活下来。

（二）癌扩散的基本过程

癌扩散是一个主动过程，包含多个步骤，有转化细胞的生长、实体瘤的细胞解离、周围组织侵袭、穿入脉管、在循环中存活并聚集、穿出血管壁、进入周围组织以及继续生长，最后形成转移癌（图 5-11）。

如图 5-12 所示，在肿瘤转移过程中自始至终都贯穿着细胞与细胞（肿瘤细胞之间、肿瘤细胞与宿主细胞之间）、细胞与细胞外基质（ECM）的相互识别、黏附和相互作用。肿瘤的浸润和转移可以分为 ECM 的浸润和血管播散、肿瘤细胞归巢和定植两大方面。ECM 的浸润作为转移级联反应的始动因素，可以分为 4 个主要步骤：①肿瘤细胞间连接的解离；② ECM 的

降解；③肿瘤细胞和 ECM 成分的黏附；④肿瘤细胞的迁移。

1. 肿瘤细胞间连接的解离 肿瘤细胞之间的黏附力减弱而发生相互解离。一方面大多数恶性肿瘤细胞由于唾液酸的存在，表面具有较高的负电荷，相互之间排斥，因而易于从细胞连接中脱离。另一方面正常上皮细胞之间通过细胞黏附分子（cell adhesion molecules, CAMs）如上皮钙黏素（E-cadherin）将其彼此黏着在一起。在腺癌、鳞癌中，上皮钙黏素表达减少，使癌细胞彼此分离而容易脱落。上皮钙黏素通过连环蛋白（catenins）和细胞骨架相连，上皮钙黏素的正常功能依赖于其与连环蛋白的连接。在有些肿瘤中，上皮钙黏素基因是正常的，但由于 α -连环蛋白突变而造成上皮钙黏素的功能减弱。

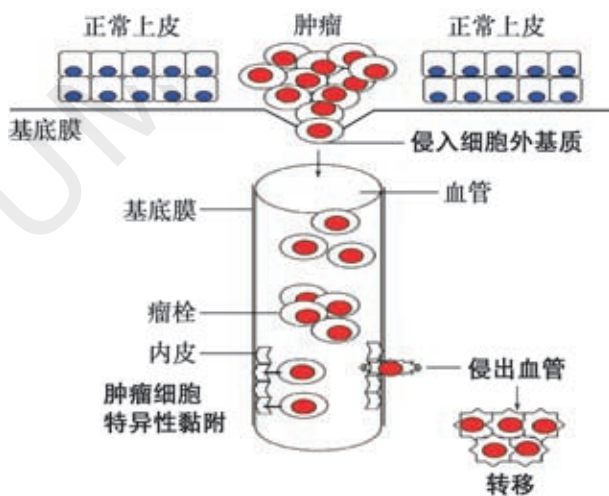
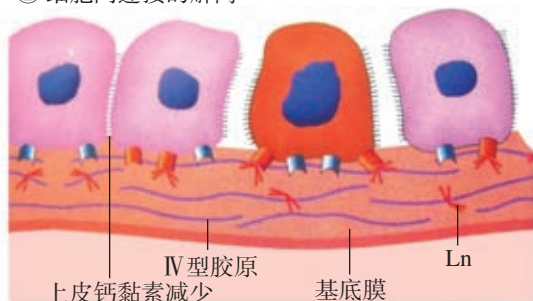
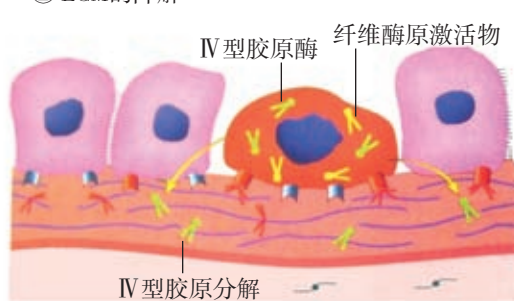


图 5-11 恶性肿瘤浸润和血行播散的机制示意图

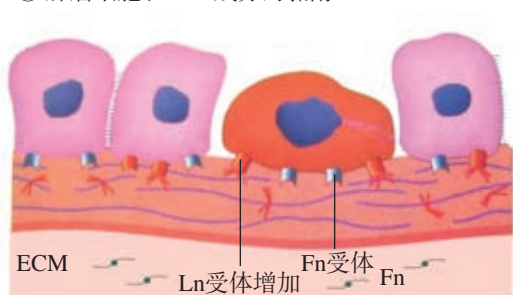
① 细胞间连接的解离



② ECM的降解



③ 肿瘤细胞和ECM成分的黏附



④ 肿瘤细胞的迁移

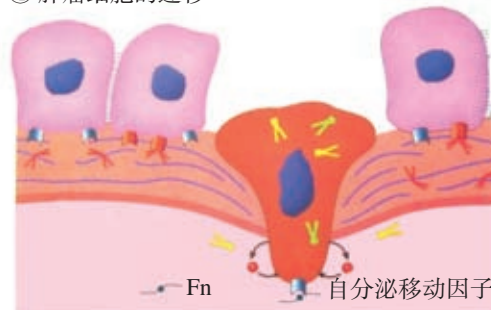


图 5-12 恶性肿瘤细胞局部浸润的机制示意图

2. ECM 的降解 (degradation) ECM 的成分如层粘连蛋白、纤连蛋白、蛋白多糖和 IV 型胶原可被包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、丝氨酸蛋白酶 (主要是尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活物, u-PA) 及半胱氨酸蛋白酶等在内的蛋白水解酶溶解，使基底膜产生局部缺损，肿瘤细胞得以通过。这些酶不仅来自肿瘤细胞的直接分泌，也可由肿瘤细胞诱导基质细胞如成纤维细胞、巨噬细胞等产生，或是基质内原本存在的酶前体受到激活后形成。其中 MMPs 的作用最为引人注目。MMPs 活性与乳腺癌、结肠癌等多种肿瘤细胞浸润的正相关性已被研究证实。近来体内成像实验显示肿瘤细胞能够采用另一种更快速的侵袭模式，称为阿米巴样迁移 (ameboid migration)。在这种侵袭方式中，细胞不是降解破坏 ECM 而是通

过基质中的空隙挤过去。体外实验显示肿瘤细胞能够在这两种迁移方式之间转换。

3. 肿瘤细胞和 ECM 成分的黏附 (attachment) 正常上皮与基底膜的黏着是通过上皮细胞表面的整合素受体 (integrin receptor) 和基底膜上的配体如纤连蛋白、层粘连蛋白的结合实现的。肿瘤细胞有更多的层粘连蛋白受体,使其更易于与基底膜黏附。如肝癌、乳腺癌和胰腺癌细胞表达层粘连蛋白受体数量与其侵袭性呈正相关。此外,肿瘤细胞还可表达多种整合素,能与 ECM 中的纤连蛋白、胶原等多种配体相结合,实现与 ECM 的黏附而促进迁移。

4. 肿瘤细胞的迁移 (migration) 肿瘤细胞借其自身的主动运动通过被降解的基底膜和基质侵入周围组织是侵袭的最后一步。肿瘤细胞产生的自分泌移动因子 (autocrine motility factor),如肝细胞生长因子和胸腺素 (thymosin) $\beta 15$ 等,可介导肿瘤细胞的运动,促进肿瘤的浸润和转移。与此同时,基质成分的产物如胶原、层粘连蛋白等对肿瘤细胞具有趋化作用。间质细胞也能够产生旁分泌因子而促进细胞运动。当肿瘤细胞到达血管壁时,又以类似的方式穿过血管的基底膜进入血管。

近年来越来越多的研究表明,围绕着肿瘤细胞的 ECM 和间质细胞构成的微环境,在肿瘤的发生和(或)演进中发挥着重要作用。

(三) 血行播散

肿瘤细胞需要从原发灶脱离并进入血液或淋巴循环,才能在远处形成转移灶。目前肿瘤患者外周血中循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 已被证实可能是肿瘤转移的起源。但并非所有进入循环的肿瘤细胞都会形成转移灶,它们中的大多数会受到血流机械剪切力、失去黏附而诱导的凋亡、机体的免疫防御机制等多方面的破坏。在实验动物模型中,循环肿瘤细胞能够形成新的转移灶的可能性小于 1/1000。因此外周血中检测到 CTCs 预示着肿瘤转移的可能性增大,其数量变化可能成为监测肿瘤早期转移的指标。而肿瘤细胞从循环系统游出到达靶器官并在其中生存及生长的能力,以及宿主靶器官的微环境是否适宜,可能是决定肿瘤转移效率的主要因素。

肿瘤细胞在血管中与血小板凝集形成癌栓,并可与栓塞处的血管内皮细胞黏附,然后以前述机制穿过血管内皮和基底膜,进入靶器官,形成新的转移灶。在这一过程中,黏附分子 CD44 起着重要的作用。CD44 在正常人体内大量存在,主要在间质和造血源性细胞表达,介导淋巴细胞的活化、分化、归巢、黏附等一系列过程。而癌细胞通常过表达 CD44 变异型分子 (如 V6、V8 等),增强其转移能力。如结肠癌 CD44V6 的高表达提示其具有高转移性。

近来的研究显示原发肿瘤在转移前能够在特定器官诱导形成有利于肿瘤细胞转移的微环境。基于肿瘤转移前微环境 (pre-metastatic niche) 的形成过程及与转移的时空关系,可以将转移划分为 4 个有序进行的阶段。①准备阶段:原发肿瘤产生多种可溶性因子,以外分泌体 (exosome) 或小囊泡的形式到达靶器官并诱导形成一个非成熟的肿瘤转移前微环境。②许可阶段:骨髓来源细胞和免疫抑制性细胞在肿瘤分泌因子的动员下,被募集到靶器官,并与此处的基质细胞共同作用,改变局部微环境,使其成为有利于肿瘤细胞定植的成熟的肿瘤转移前微环境。③起始阶段:CTC 到达靶器官并定植于肿瘤转移前微环境中,其中的一些存活或进入休眠状态,当肿瘤转移前微环境条件成熟后,能够激活肿瘤细胞的定植与生长,形成微转移。④进展阶段:更多的肿瘤细胞转移至此微环境中,最终形成临床可见的转移病灶。

肿瘤的血行转移部位和器官分布具有一定的选择性,如肺癌易转移到肾上腺和脑,乳腺癌易转移到肺、肝、骨,甲状腺癌、肾癌和前列腺癌易转移到骨等。1889 年由 Stephen Paget 提出的种子和土壤学说 (seed and soil theory) 已得到证实。目前发现这种现象的机制与下列因素有关:①靶器官微血管内皮上的配体能与进入血液循环的肿瘤细胞表面黏附分子特异性结合。如乳腺癌发生肺转移与转移性细胞高表达 VCAM 有关。②靶器官能够释放某些吸引肿瘤细胞的化学趋化物质。如趋化因子受体 CXCR4 在乳腺癌高表达,而其趋化因子 CXCL12 存在于许

多器官或组织如淋巴结、骨髓和肺中，这些器官或组织也是乳腺癌常见的转移部位。③某些器官或组织的环境不适合肿瘤的生长，可能是这些器官或组织很少有转移的原因。例如，横纹肌组织很少有肿瘤转移，可能是由于肌肉经常收缩使肿瘤细胞不易停留，或肌肉中乳酸含量过高而不利肿瘤生长；脾的血液循环丰富但转移癌少见，可能与脾是免疫器官有关。

（四）肿瘤转移的分子遗传学

在肿瘤转化中有几种蛋白质如 p53 和 RB 起到关键作用，与肿瘤转化不同，作为转移癌基因或转移抑制基因发挥功能的基因少之又少。转移抑制基因被定义为一些基因编码的蛋白质能够直接或间接地抑制具有促进转移作用的蛋白质，从而降低肿瘤转移而不影响原发瘤。相应地，转移癌基因能够促进转移的发展而不影响原发瘤。目前发现了几个在转移瘤中失活的基因，证实其作为转移抑制基因而发挥作用，包括 *nm23* (non-metastasis 23)、*KAI-1*、*KISS-1*、*MKK4/SEK1* 和 *BrMSI* 等。

nm23 基因位于 17q22，编码核苷二磷酸激酶 (nucleoside diphosphate kinase, NDPK)。NDPK 通过相关信号转导通路影响肿瘤细胞微管的组合而调节细胞微管、微丝等细胞骨架的活动从而抑制癌的转移。*nm23* 表达水平与多种肿瘤如乳腺癌、胃癌、肝细胞癌等的转移呈负相关：其 mRNA 水平在低转移癌细胞中比高转移癌细胞高 10 倍以上；伴有淋巴结转移的肿瘤较没有转移者 *nm23* 表达水平下降。此外 *nm23* 基因的突变、缺失也与多种恶性肿瘤发生转移密切相关。

第四节 肿瘤的名称和分类

肿瘤的名称和分类 (nomenclature and classification of tumor) 是肿瘤病理诊断的核心内容。人体的所有部位、所有器官和组织几乎都可以发生肿瘤，因此肿瘤的种类繁多，命名十分复杂。一般根据肿瘤的组织起源、形态特点、生物学行为和对机体的影响进行分类。

一、肿瘤的命名

（一）肿瘤命名的一般原则

1. 良性肿瘤命名 一般是在肿瘤的组织起源 / 细胞类型的名称后加“瘤” (英文加后缀“-oma”)。例如腺上皮起源的良性肿瘤称为腺瘤 (adenoma)，脂肪组织的良性肿瘤称为脂肪瘤 (lipoma)。

2. 恶性肿瘤命名 ①上皮组织的恶性肿瘤称为癌 (carcinoma)：一般是在起源组织的名称后加“癌”。例如鳞状上皮来源的恶性肿瘤称为鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma，简称鳞癌)，腺上皮来源的称为腺癌 (adenocarcinoma)。②间叶组织的恶性肿瘤称为肉瘤 (sarcoma)：一般是在起源组织的名称后加“肉瘤”。例如纤维结缔组织来源的恶性肿瘤称为纤维肉瘤 (fibrosarcoma)。③如一个肿瘤既有癌的成分，又有肉瘤的成分，则称为癌肉瘤 (carcinosarcoma) 或肉瘤样癌 (sarcomatous carcinoma)。通常所称的癌症 (cancer) 则泛指所有恶性肿瘤。

（二）结合形态命名

部分肿瘤依据其大体形态命名，如皮肤的良性上皮性肿瘤形成细小的指状突起，称为乳头状瘤 (papilloma)；一些腺瘤形成囊状结构，称为囊腺瘤 (cystadenoma)；一些囊壁形成乳头，则称为乳头状囊腺瘤 (papillary cystadenoma)；形成乳头状及囊状结构的腺癌，则称为乳头状囊腺癌 (papillary cystadenocarcinoma)。

部分肿瘤依据细胞形态命名，如透明细胞癌 (clear cell carcinoma)、小细胞癌 (small cell carcinoma) 等。

(三) 肿瘤命名的特殊情况

由于历史原因，有少数肿瘤的命名已经约定俗成，不完全依照上述原则。

有些肿瘤组织类似某种幼稚组织，称为“……母细胞瘤（-blastoma）”，良性者如骨母细胞瘤（osteoblastoma）、软骨母细胞瘤（chondroblastoma），恶性者如视网膜母细胞瘤（retinoblastoma）、神经母细胞瘤（neuroblastoma）和肾母细胞瘤（nephroblastoma，又称 Wilms 瘤）。

有些恶性肿瘤，习惯于冠以“恶性”，如恶性黑色素瘤、恶性外周神经鞘膜瘤等。

有些肿瘤，后缀为“瘤”或“病”，实际上都是恶性肿瘤，如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、精原细胞瘤、卵黄囊瘤等。

有些肿瘤以人名命名，如尤文肉瘤（Ewing sarcoma）、佩吉特病、霍奇金淋巴瘤。

有些肿瘤有多发和遗传因素，称为“……瘤病”，如神经纤维瘤病、脂肪瘤病、血管瘤病。

畸胎瘤是指性腺或胚胎剩件中的全能细胞发生的肿瘤，一般含有两个以上胚层的多种成分，分为良性和恶性两大类。

应当指出，有些以“瘤”为后缀的名称，并不是真性肿瘤，如错构瘤（hamartoma）是局部组织结构紊乱而形成的瘤样包块，并非真性肿瘤。如肺错构瘤由结构紊乱的软骨、血管、支气管样结构和淋巴组织构成。迷离瘤（choristoma）是组织错位到其他部位而形成的包块，如胰腺错位到胃或小肠。

二、肿瘤的分类

肿瘤的分类主要基于肿瘤的组织 / 细胞类型和生物学行为，包括各种肿瘤的临床病理特征及预后情况。在病理学上，每一个器官或系统的肿瘤，都有详尽的分类（表 5-1）。目前，世界卫生组织（WHO）肿瘤分类在全世界广泛应用，一则统一诊断标准和诊断术语，二则是判断患者预后的重要依据。

表5-1 常见肿瘤的分类

组织起源	良性肿瘤	恶性肿瘤
由一种实质细胞类型构成		
上皮组织来源		
鳞状细胞	鳞状细胞乳头状瘤	鳞状细胞癌
皮肤或附属器的基底细胞		基底细胞癌
腺上皮或导管上皮	腺瘤	腺癌
	乳头状瘤	乳头状癌
	囊腺瘤	囊腺癌
肾上皮	肾小管腺瘤	肾细胞癌
呼吸道	支气管腺瘤	支气管腺癌
肝细胞	肝细胞腺瘤	肝细胞性肝癌
尿路上皮	乳头状瘤	尿路上皮癌
胎盘上皮	葡萄胎	绒毛膜上皮癌
睾丸上皮（生殖细胞）		精原细胞瘤
		胚胎性癌

续表

组织起源	良性肿瘤	恶性肿瘤
结缔组织及其衍生组织		
	纤维瘤	纤维肉瘤
	脂肪瘤	脂肪肉瘤
	骨瘤	骨肉瘤
	软骨瘤	软骨肉瘤
肌肉		
平滑肌	平滑肌瘤	平滑肌肉瘤
横纹肌	横纹肌瘤	横纹肌肉瘤
内皮和相关组织		
血管	血管瘤	血管肉瘤
淋巴管	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
间皮		恶性间皮瘤
脑膜	脑膜瘤	侵袭性脑膜瘤
血细胞和相关细胞		
淋巴细胞		淋巴瘤
造血细胞		白血病
神经组织		
神经鞘细胞	神经鞘瘤	恶性神经鞘瘤
胶质细胞	胶质瘤	恶性胶质瘤
神经细胞	节细胞神经瘤	髓母细胞瘤 神经母细胞瘤
其他肿瘤		
黑色素细胞	痣	恶性黑色素瘤
由一种以上实质细胞类型构成		
唾液腺	多形性腺瘤（混合瘤）	恶性混合瘤
肾原基		Wilms 瘤
由多个胚层来源的一种以上的实质细胞构成		
性腺或胚胎剩件中的全能细胞	成熟性畸胎瘤，皮样囊肿	不成熟性畸胎瘤，畸胎瘤

第五节 肿瘤的分级与分期

肿瘤的分级（grading）和分期（staging）一般都用于恶性肿瘤。对恶性肿瘤进行分级是为了描述其恶性程度，在病理学上根据其分化程度的高低、异型性的大小及核分裂象的多少来确定。现在人们普遍应用简明的 3 级分级法，即Ⅰ级为高分化（well-differentiated），属于低度恶性；Ⅱ级为中分化（moderated-differentiated），属于中度恶性；Ⅲ级为低分化（poorly-differentiated），属于高度恶性。这种分级易于掌握，但缺乏定量标准，不能排除主观因素。如何精确分级还有待于进一步研究。

肿瘤的分期代表恶性肿瘤的生长范围和播散程度。肿瘤分期有不同的方案，主要原则是根据原发肿瘤的大小、浸润的深度和范围、有无局部和远处淋巴结转移、有无血源性或其他远处转移等来确定。目前国际上广泛应用的是 TNM 分期系统。T 是指肿瘤原发灶，随着肿瘤的增大或浸润范围的变大而依次用 T1 ~ T4 来表示；N 指局部淋巴结受累，无淋巴结转移者用 N0 表示，随着淋巴结受累的数量和范围变大，依次用 N1 ~ N3 表示；M 指血道转移，无血道转移者用 M0 表示，有血道转移者用 M1 或 M2 表示。

肿瘤分级和分期是临床医师制订治疗方案和评估患者预后的重要参考，特别是肿瘤的分期更为重要。医学上，常使用 5 年生存率（5-year survival rate）、10 年生存率（10-year survival rate）等统计指标来衡量肿瘤的恶性行为和对治疗的反应，这些指标与肿瘤的分级和分期关系密切。一般来说，分级和分期越高，生存率越低，但必须综合各个肿瘤的生物学特性以及患者的全身状况等因素加以考虑。

第六节 肿瘤对机体的影响

肿瘤对机体的影响程度取决于：①肿瘤的体积和部位；②肿瘤的浸润程度；③肿瘤的生物学活性（如激素的合成和分泌）；④肿瘤引起的并发症（如出血、溃疡和继发感染）或急症发作（破裂、穿孔、梗阻和梗死等）；⑤有无转移。早期或微小肿瘤，常无明显临床表现，有时在死者尸体解剖时才被发现，如微小子宫平滑肌瘤和甲状腺微小癌。以下所述是指中晚期肿瘤对机体的影响。

一、良性肿瘤

良性肿瘤一般对机体的影响较小，主要表现为局部压迫和阻塞症状。例如体表良性肿瘤除少数可引起局部症状外，一般对机体无明显影响；但若发生在腔道或重要器官，也可引起较严重的后果。如突入肠腔的平滑肌瘤，可引起严重的肠梗阻或肠套叠；颅内的脑膜瘤，可压迫脑组织、阻塞脑室系统而引起颅内压升高等。良性肿瘤有时可发生继发性改变，对机体影响程度不一。如子宫黏膜下肌瘤常伴有子宫内膜的糜烂或溃疡，可引起出血或感染。内分泌腺的良性肿瘤可分泌过多激素而引起症状。例如，胰岛细胞瘤可以产生过量的胰岛素，造成阵发性低血糖；垂体腺瘤分泌过多的生长激素，在儿童可引起巨人症，在成年人引起肢端肥大症。

二、恶性肿瘤

恶性肿瘤由于生长快，浸润破坏器官的结构，引起功能障碍，并可引起转移，因此对机体的影响严重。

（一）继发性改变

恶性肿瘤除可引起局部压迫和阻塞症状外，还易引起并发症或急症发作。肿瘤可以因浸润、坏死而并发出血、穿孔、病理性骨折及感染。其中出血是引起患者和医生警觉的信号，例如鼻咽癌的涕血、肺癌的咯血、胃癌的粪便隐血、大肠癌的便血、肾癌或膀胱癌的无痛性血尿、宫颈癌的接触性出血以及子宫内膜癌的绝经后出血等。坏死可导致自然管道之间的瘘管形成（如宫颈癌的子宫膀胱瘘）。胃肠道癌的穿孔可导致急性腹膜炎。肿瘤可压迫、浸润局部神经而引起顽固性疼痛。

（二）恶病质

恶性肿瘤的晚期患者，往往发生恶病质（cachexia），导致患者死亡。恶病质是指机体严重消瘦、无力、贫血和全身衰竭的状态。糖、脂肪和蛋白质代谢均紊乱，骨骼肌蛋白质大量降

解。有资料表明, 22% 的恶性肿瘤患者死亡的直接原因是恶病质, 而不是肿瘤本身。肿瘤患者摄入减少, 但基础代谢率升高。这种代谢异常的发生机制很复杂, 尚未完全阐明, 可以肯定的是并非由于肿瘤快速增长消耗大量营养物质所致。目前认为它是肿瘤和宿主之间相互作用的结果。近年来发现许多内源性细胞因子及肿瘤源性代谢因子在恶病质发生中起重要作用, 可降低食欲、抑制蛋白质合成、促进分解代谢等。其中包括巨噬细胞产生的 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 和 $\text{IFN-}\gamma$ 等以及肿瘤产生的某些代谢因子如脂肪动员因子及蛋白质分解诱导因子等。泛素-蛋白酶体途径作为体内主要的三大蛋白质降解途径之一, 在恶病质患者肌肉蛋白质消耗过程中起重要作用。

(三) 副肿瘤综合征和异位内分泌综合征

肿瘤的产物(包括异位激素的产生)或异常免疫反应(包括交叉免疫、自身免疫和免疫复合物沉积等)或其他不明原因, 可引起内分泌、神经肌肉、皮肤、骨关节和软组织、造血系统等发生病变, 出现相应的临床表现。由于这些表现不是由原发肿瘤或转移瘤直接引起, 而是通过上述途径间接引起的, 故称为副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome), 约见于 10% 的恶性肿瘤患者。其中以癌居多, 如肺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌等; 也可见于肉瘤, 如纤维肉瘤等。关于副肿瘤综合征产生的机制目前尚无一致的解释, 可能与瘤细胞内基因异常表达有关。认识此种综合征的意义在于它可能是一些隐匿性肿瘤最早的表现, 也可能造成严重的临床后果, 甚至导致患者死亡, 或者可因与转移瘤相似而误导临床治疗。

副肿瘤综合征中最常见的是异位内分泌综合征(ectopic endocrine syndrome), 是指一些非内分泌器官发生的肿瘤能产生或分泌激素或激素类物质, 如促肾上腺皮质激素(ACH)、甲状旁腺素(PTH)、胰岛素、抗利尿激素(ADH)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、促甲状腺激素(TSH)、生长激素(GH)、降钙素(calcitonin)等十余种激素, 而引起内分泌紊乱的临床症状。库欣综合征(Cushing syndrome)是最常见的异位内分泌综合征, 其中约 50% 见于肺癌患者, 尤其是小细胞肺癌, 其因产生过量的 ACTH 或 ACTH 样多肽而引起库欣综合征。

高钙血症是最常见的副肿瘤综合征, 不是由甲状旁腺功能亢进症引起的, 而是由肿瘤的生长和转移所致。主要发生机制为两大途径: 一为原发于骨的肿瘤如骨髓瘤或转移到骨的肿瘤所诱导的骨质溶解; 二为骨外肿瘤产生的钙激素物质。

某些发生在内脏的癌如胰腺癌或肺癌, 可以通过肿瘤产生激活凝血的物质而引起游走性血栓性脉管炎(Trousseau syndrome), 也属于副肿瘤综合征。

第七节 良性肿瘤和恶性肿瘤的区别

良性肿瘤和恶性肿瘤的生物学特点和对机体的影响明显不同。如果把恶性肿瘤误诊为良性, 就可能延误治疗或使治疗不彻底。相反, 如果把良性肿瘤误诊为恶性, 可能导致治疗过度, 使患者遭受不应有的痛苦和心理负担。因此区别良性和恶性肿瘤, 对于正确的诊断和治疗具有重要意义, 要点详见表 5-2。

应当强调的是, 上述各项指标单独存在时都是相对的或都有例外, 肿瘤的良、恶性必须综合判定。良性肿瘤和恶性肿瘤之间有时并无绝对界限, 有些肿瘤的组织形态和生物学行为介于良性、恶性之间, 称为交界性肿瘤(borderline tumor), 如卵巢交界性浆液性囊腺瘤和交界性黏液性囊腺瘤。它们可有腺上皮层次增加, 并有一定的异型性, 但无间质浸润。此类肿瘤可局部复发, 但常不发生转移, 并在一定条件下可逐渐向恶性发展, 故临床上应加强随访。有些肿瘤的恶性潜能(malignant potential)目前尚难以确定, 还有待于进行长时间的随访观察以了解它们的生物学行为。而恶性肿瘤的恶性程度也各不相同, 有的较早发生转移, 如鼻咽癌; 有的转移较晚, 如子宫体腺癌; 有的几乎不发生转移, 如皮肤的基底细胞癌。

表5-2 良性肿瘤与恶性肿瘤的区别

	良性肿瘤	恶性肿瘤
分化程度	分化好	分化不好
异型性	小	大
核分裂象	无或稀少，没有病理性核分裂象	多见，并可见病理性核分裂象
生长速度	缓慢	较快
生长方式	膨胀性或外生性生长，常有包膜形成，与周围组织一般分界清楚，通常可推动	浸润性或外生性生长，无包膜或有假包膜，与周围组织一般分界不清楚，通常不可推动
继发性改变	很少发生坏死、出血	常发生坏死、出血、溃疡形成等
复发	手术切除后很少复发	手术切除等治疗后较多复发
转移	不转移	常有转移
对机体的影响	较小，主要为局部压迫或阻塞，如发生在重要器官也可引起严重后果	较大，除压迫、阻塞外，还可以破坏原发处和转移处的组织，引起坏死、出血，合并感染，甚至造成恶病质

此外，肿瘤的良、恶性也并非一成不变，有些良性肿瘤如不及时治疗，有时可转变为恶性肿瘤，称为恶变（malignant change），如结直肠腺瘤可恶变为腺癌，神经纤维瘤可恶变为恶性周围神经鞘膜瘤等。而极个别的恶性肿瘤，如恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、肾癌、绒毛膜上皮癌等，有自发性消退的病例报道，可能与机体免疫力增强、肿瘤细胞停止生长、分化成熟和凋亡有关。但这种情况极为罕见，绝大多数恶性肿瘤不能自然逆转为良性。

此外，值得注意的是，肿瘤的良、恶性从本质上讲，是其生物学行为的良、恶性。病理学上通过形态学（包括常规病理组织学、免疫标记物和现有的部分分子标记物等）来判断肿瘤的良、恶性，以此对其生物学行为和预后进行评价，在大多数情况下是可行的，也是必不可少的。但同时必须认识到：①目前病理学上还有许多肿瘤分子水平的改变尚未被认知或对其知之甚少；②肿瘤生物学行为是受多因素影响的，个体差异也是比较明显的，必须将病理与临床结合起来，即充分考虑患者的临床情况、影像学资料和其他的实验室检查结果对肿瘤的生物学行为进行综合评价。

第八节 癌前病变、异型增生和原位癌

具有癌变潜能的良性病变，如长期存在则有可能发展为癌，这类病变称为癌前病变。从癌前病变发展到癌，可以经过很长时间。有时可以观察到先出现异型增生，再进一步发展为局限于上皮内的原位癌。正确认识这 3 类病理状况，是防止肿瘤发生发展、进行肿瘤早期诊断和治疗的重要环节，下面分别阐述之。

一、癌前病变

癌前病变可以是获得性（acquired）的，也可以是遗传性（inherited）的。遗传性肿瘤综合征患者由于具有一些染色体和基因的异常，使其患某些肿瘤的概率增加（参见本章第十一节）。获得性癌前病变则可能与某些慢性损伤、炎症有关。

临床上常见的癌前病变有：

1. 大肠腺瘤 绒毛状腺瘤发生癌变的机会更大。遗传性家族性腺瘤性息肉病（familial adenomatous polyposis, FAP）几乎 100% 会发生癌变。

2. 纤维囊性乳腺病 (mammary fibrocystic disease) 伴导管上皮异型增生。

3. 黏膜白斑 (leukoplasia) 伴上皮异型增生, 常发生在口腔、外阴黏膜等处。

4. 皮肤慢性溃疡 (chronic skin ulcer) 伴上皮异型增生。

5. 慢性萎缩性胃炎与肠上皮化生 与胃癌的发生有一定的关系。慢性幽门螺杆菌性胃炎与胃的黏膜相关组织淋巴瘤和胃癌有关。

需要注意的是, 正常细胞从增生到癌变, 需要经过一个缓慢而渐进的演变过程, 平均为 15 ~ 20 年。并非所有的癌前病变都必然转变为癌, 但如果癌前病变长期未能治愈, 便容易发生癌变。

二、异型增生

异型增生 (dysplasia) 是指细胞增生并出现一定程度的异型性, 但还不足以诊断为癌的形态学表现。主要用于增生的上皮细胞, 包括被覆上皮 (如鳞状上皮和尿路上皮) 和腺上皮 (如乳腺导管上皮和子宫内膜腺体上皮)。根据异型性大小和累及范围, 异型增生分为轻、中、重度 3 级 (图 5-13)。轻度异型增生, 异型性较小, 累及上皮层下部的 1/3; 中度异型增生, 异型性中等, 累及上皮层下部的 2/3; 重度异型增生, 异型性较大, 累及上皮层下部的 2/3 以上但未达到全层。轻、中度异型增生可恢复正常, 而重度者常为不可逆病变。

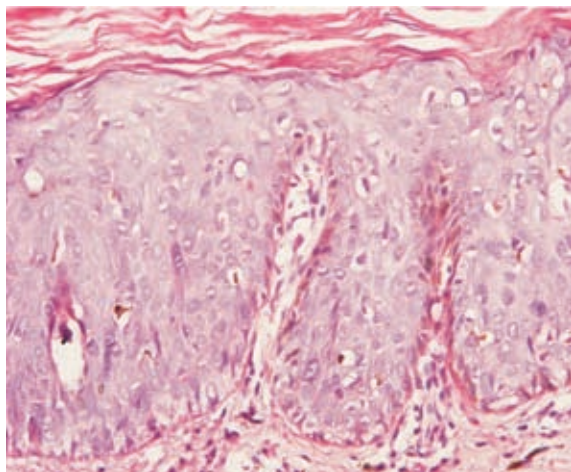


图 5-13 重度异型增生

异型增生的细胞累及上皮层下部的 2/3 以上, 但可以看到部分表层细胞分化成熟 (天津医科大学病理学教研室提供)

另一个名词非典型增生 (atypical hyperplasia) 则更多地用在出现异型性的反应性病变。

三、原位癌

原位癌 (carcinoma in situ) 是指癌局限于上皮全层, 基底膜完整, 无间质浸润。原位癌常见于鳞状上皮或尿路上皮被覆的部位, 如宫颈、食管、皮肤、膀胱等处 (图 5-14A); 也可见于发生鳞状化生的黏膜表面, 如鳞化的支气管黏膜, 以及乳腺的导管和小叶。鳞状上皮原位癌有时可以累及黏膜腺体, 但未突破腺体的基底膜, 仍是原位癌, 称为原位癌累及腺体 (图 5-14B)。原位癌是最早期的癌, 不发生转移。如能及时发现和治疗, 可防止其发展为浸润性癌, 从而提高癌瘤的治愈率。

目前多使用上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia) 这一概念描述上皮从异型增生到原位癌这一连续的过程。将轻度和中度异型增生分别称为上皮内瘤变 I 级和 II 级, 重度异型增生和原位癌统称为上皮内瘤变 III 级, 例如宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I 级、II 级和 III 级。将重度异型增生和原位癌划分在一起, 主要是由于两者常常难以截然区分, 而且其临床处理原则基本一致。近年来更常用的方法是分为低级别上皮内瘤变 (CIN I 级) 和高级别上皮内瘤变 (CIN II 级和 III 级), 以与宫颈细胞学的报告相呼应, 并与临床的治疗处置选择有关。

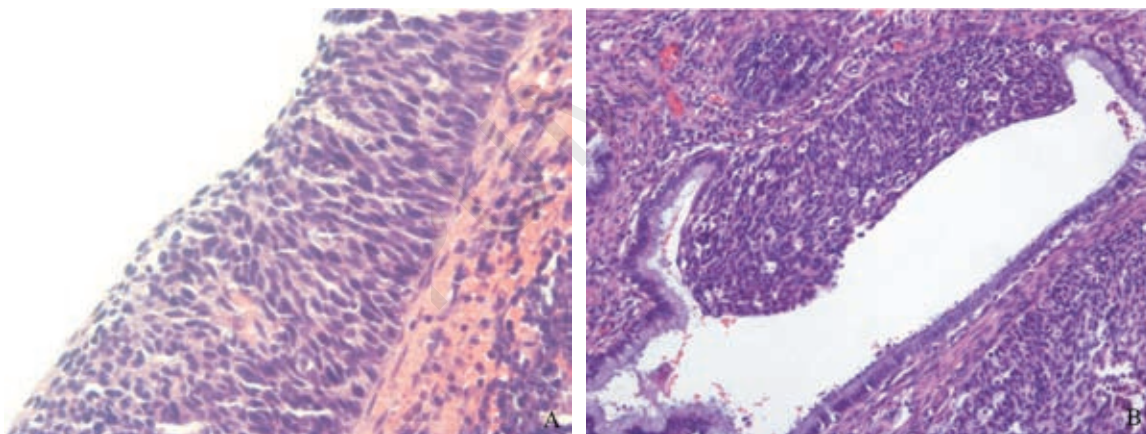


图 5-14 原位癌

- A. 异型增生的细胞已达上皮全层，但基底膜完整；
B. 原位癌累及腺体：可见黏膜腺体部分被原位癌成分占据，但腺体基底膜完整

第九节 常见肿瘤举例

一、上皮性肿瘤

上皮组织包括被覆上皮、腺上皮和导管上皮，由此发生的肿瘤最为常见。人体的恶性肿瘤大部分来源于上皮组织，故癌对人体的危害最大。

（一）良性上皮组织肿瘤

1. 乳头状瘤 (papilloma) 乳头状瘤是由被覆上皮如鳞状上皮或尿路上皮发生的良性肿瘤。肿瘤向表面呈外生性生长，形成许多指状或乳头状突起，并可呈菜花状或绒毛状外观。肿瘤根部常有细蒂与正常组织相连 (图 5-15A)。镜下：每个乳头由具有血管的结缔组织间质构成轴心，表面被覆着增生的上皮 (图 5-15B)。鳞状上皮乳头状瘤常见于鼻腔、喉、外阴等处。其发生与人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 的感染有关。尿路上皮乳头状瘤可见于膀胱、输尿管和肾盂。外耳道、阴茎的乳头状瘤较易发生恶变，需要注意。

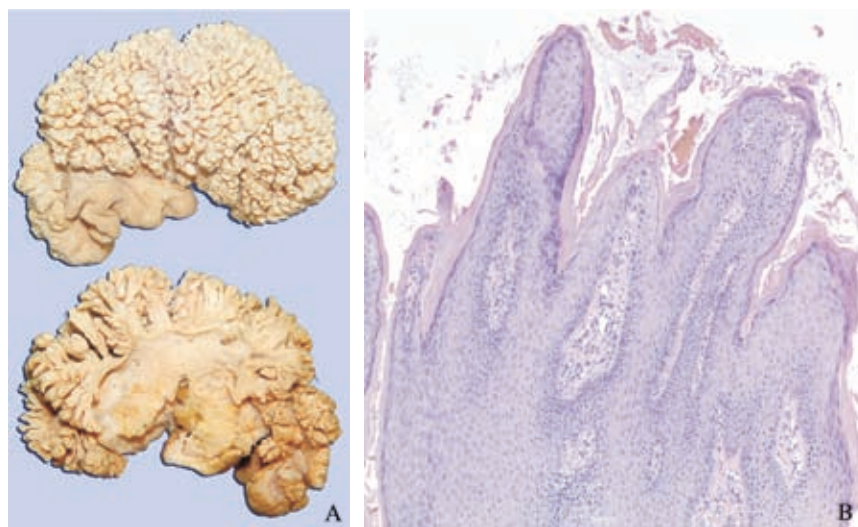


图 5-15 皮肤乳头状瘤

- A. 乳头状突起，根部有蒂；B. 乳头轴心和表面被覆鳞状上皮

2. 腺瘤 (adenoma) 腺瘤是由腺上皮发生的良性肿瘤，多见于甲状腺、卵巢、乳腺、涎腺和肠等处。黏膜腺的腺瘤多呈息肉状，如肠腺瘤；腺器官内的腺瘤多呈结节状，且常有包膜，与周围组织分界清楚。腺瘤的腺体与其起源的腺体形态相似，并也常具有一定的分泌功能。不同之处在于腺体的排列结构和细胞层次不同。

根据腺瘤的组成成分或形态特点，一般将其分为囊腺瘤、纤维腺瘤、多形性腺瘤和息肉状腺瘤等类型。

(1) 囊腺瘤 (cystadenoma): 囊腺瘤由于腺瘤中的腺体分泌物淤积，腺腔逐渐扩大并互相融合，形成肉眼可见的大小不等的囊腔而得名 (图 5-16)。最多见于卵巢，偶见于甲状腺和胰腺。卵巢囊腺瘤主要有两种类型：一种为腺上皮向囊腔内呈乳头状生长，并分泌浆液，囊可为单房或多房，故称为浆液性乳头状囊腺瘤 (serous papillary cystadenoma)，此型较多见；另一种分泌黏液，常为多房，囊壁光滑，很少有乳头形成，称为黏液性囊腺瘤 (mucinous cystadenoma)，此型较少见。

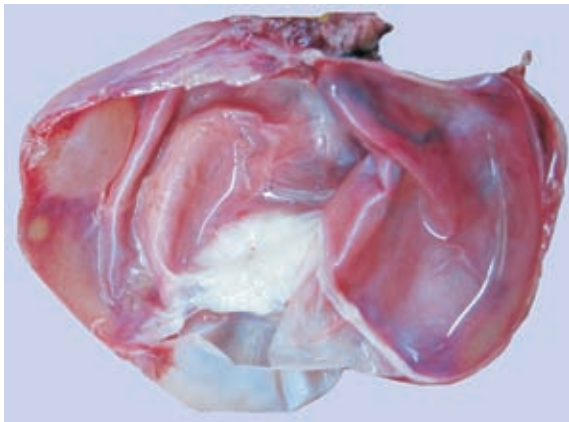


图 5-16 浆液性囊腺瘤

囊壁光滑，囊内含清亮液体，切开后流失

(2) 纤维腺瘤 (fibroadenoma): 纤维腺瘤指腺上皮增生，同时伴有纤维间质的增生。过去认为腺体和间质共同构成肿瘤的实质，近来证明，增生的间质才是肿瘤的实质。它常发生于女性乳腺，是乳腺最常见的良性肿瘤。肿瘤包膜完整，切面呈结节状或分叶状，可有裂隙 (图 5-17A)。镜下：乳腺导管上皮增生，纤维间质增生，可有黏液变 (图 5-17B)。

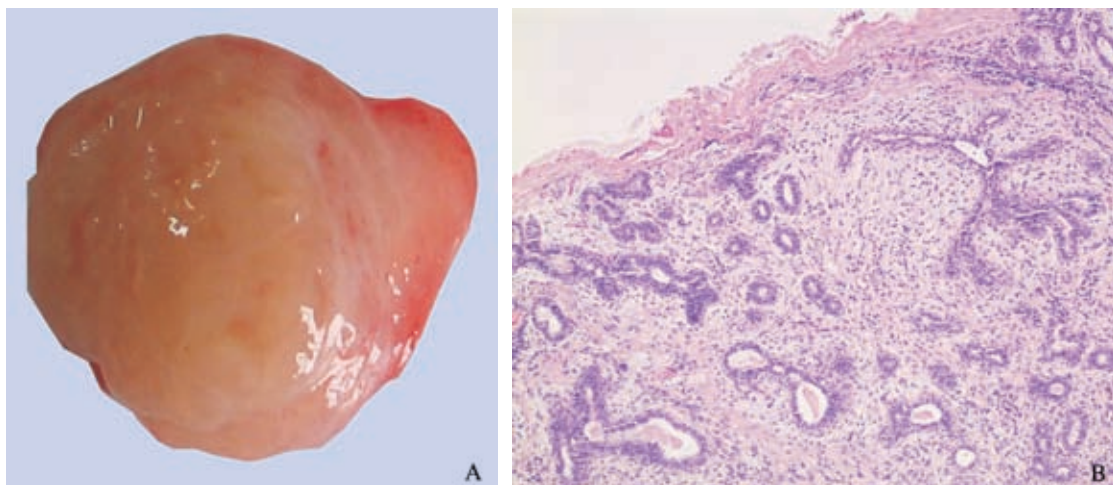


图 5-17 乳腺纤维腺瘤

A. 肉眼观包膜完整，切面呈结节状；B. 乳腺导管上皮增生，纤维间质增生

(3) 多形性腺瘤 (pleomorphic adenoma): 多形性腺瘤由腺组织、黏液样及软骨样组织等多种成分混合而成，常发生于涎腺，特别是腮腺，过去曾称之为混合瘤 (mixed tumor)。目前认为此瘤源于腮腺的闰管上皮细胞和肌上皮细胞。肌上皮细胞可以化生为黏液软骨样间质细胞，从而构成多形性的特点。此瘤生长缓慢，但切除后可复发，少数可以发生恶变。

(4) 息肉状腺瘤 (polypoid adenoma): 息肉状腺瘤又称腺瘤性息肉，多见于直肠和结肠，

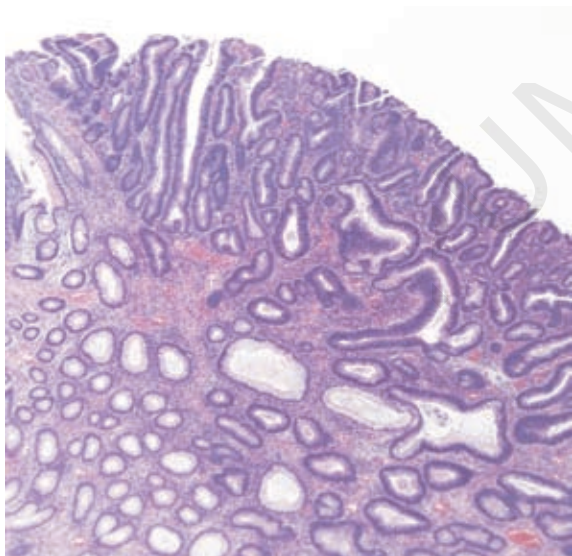


图 5-18 肠道息肉状腺瘤

可见腺瘤呈息肉状向肠腔内突出。腺体增生，核增大，层次增多，排列紊乱

有细蒂或广基的蒂与黏膜相连(图 5-18)。组织结构包括管状腺瘤和绒毛状腺瘤，后者恶变率较大。结肠多发性腺瘤性息肉病常有家族遗传性，且易发生早期癌变。

(二) 恶性上皮组织肿瘤

癌多见于 40 岁以上的人群，是人类最常见的一类恶性肿瘤。癌常以浸润性生长为主，故与周围组织分界不清。发生在皮肤、黏膜及空腔器官者常呈息肉状、蕈伞状或菜花状，表面常有坏死和溃疡形成；发生在实质器官内常为不规则的结节状，呈树枝状或蟹足状向周围组织浸润。切面常为灰白色，质地较硬，较干燥。镜下：癌细胞可呈巢状、腺泡或腺管状或条索状排列，与间质分界一般较清楚。有时癌细胞亦可在间质中弥漫性浸润生长，与间质分界不清。癌在早期一般多经淋巴道转移，晚期发生血道转移。

1. 鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma) 鳞状细胞癌简称鳞癌，身体中有鳞状上皮被覆的部位均可以发生，如皮肤、口腔、唇、食管、喉、宫颈、阴道、阴茎等处。有些非鳞状上皮被覆的部位，可以发生鳞状上皮化生，在此基础上发生鳞状细胞癌，如支气管、胆囊、膀胱和肾盂等处。肉眼：常呈菜花状，也可形成溃疡。镜下：癌细胞呈巢状分布。分化好者，癌巢中央可出现层状角化物，称为角化珠 (keratin pearl) 或癌珠 (图 5-19A)，细胞间可出现细胞间桥 (图 5-19B)；分化较差者无角化珠形成，细胞间桥少或无。

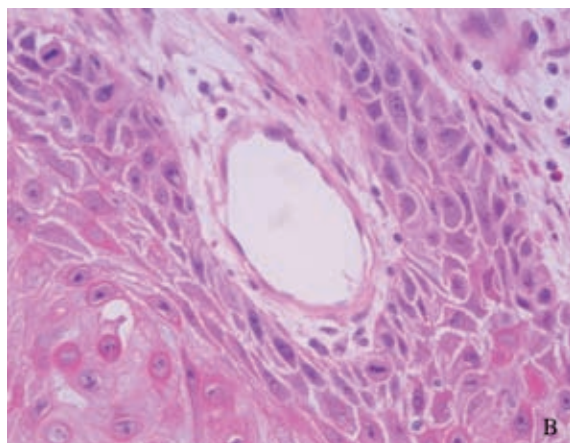
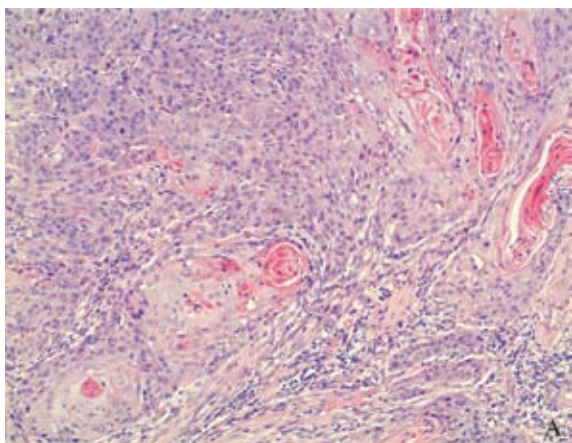


图 5-19 鳞状细胞癌 (高分化)

A. 癌巢中心有角化珠形成；B. 高倍镜显示清楚的细胞间桥

2. 腺癌 (adenocarcinoma) 腺癌是腺上皮发生的恶性肿瘤。腺癌多见于胃肠道、甲状腺、胆囊、胰腺、乳腺、子宫体等处。癌细胞形成大小不等、形状不一、排列不规则的腺样结构。细胞常不规则地排列成多层，核大小不一，核分裂象多见 (图 5-20)。当腺癌伴有大量乳头状结构时称为乳头状腺癌 (papillary adenocarcinoma)；腺腔高度扩张呈囊状者称为囊腺癌 (cystadenocarcinoma)；伴乳头状生长的囊腺癌称为乳头状囊腺癌 (papillary cystadenocarcinoma)。

分泌大量黏液的腺癌称为黏液癌 (mucinous carcinoma)，常见于胃和大肠。肉眼：癌组织

呈灰白半透明胶冻样，较湿润，故又称为胶样癌（colloid carcinoma）。镜下：黏液堆积在腺腔内，并可由于腺体崩解而形成黏液池（黏液成分需超过 50%）（图 5-21）。有时黏液聚积在癌细胞内，将核挤向一端，使癌细胞呈印戒样，称为印戒细胞（signet-ring cell）。当印戒细胞构成癌的主要成分时，称为印戒细胞癌（signet-ring cell carcinoma）（图 5-22）。

3. 基底细胞癌（basal cell carcinoma） 基底细胞癌由表皮原始上皮芽或基底细胞发生，多见于老年人面部，如眼睑、颊及鼻翼等处。癌巢主要由浓染的基底细胞样的癌细胞构成，癌巢周边部细胞呈明显的栅栏状排列。肿瘤生长缓慢，表面常形成溃疡，浸润破坏深层组织，但很少发生转移。基底细胞癌对放射治疗敏感，临床上属于低度恶性。

4. 尿路上皮癌（urothelial carcinoma） 尿路上皮癌过去被称为移行上皮癌（transitional cell carcinoma），发生于膀胱、输尿管或肾盂等处的尿路上皮。临床上常有无痛性血尿。肿瘤常多发，多数有乳头状结构，可形成溃疡或广泛浸润深部组织。镜下：癌细胞似尿路上皮，层次增多，有异型性（图 5-23），分为浸润性和非浸润性。而非浸润性尿路上皮癌根据细胞的异型性和病变层次分为低级别和高级别，详细内容可参见第 11 章 泌尿系统疾病。

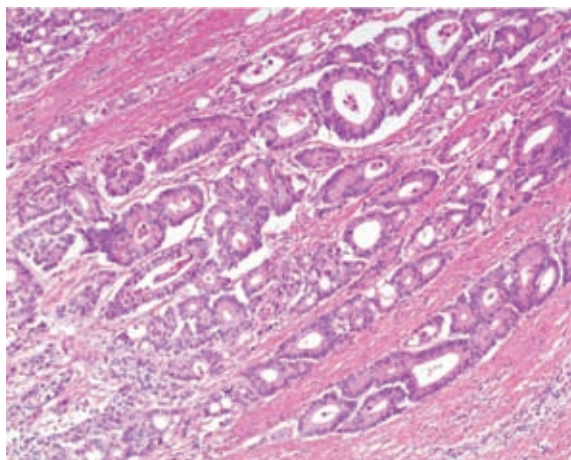


图 5-20 腺癌

癌细胞排列成腺样结构，在肠壁肌层中浸润，细胞异型性较明显

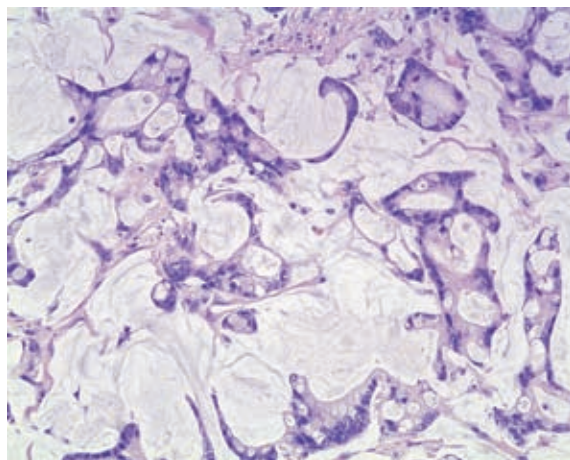


图 5-21 黏液腺癌

癌细胞排列成不完整的腺管，腺体腔内和间质中可见黏液池，有癌细胞漂浮在黏液池中（天津医科大学病理学教研室供图）

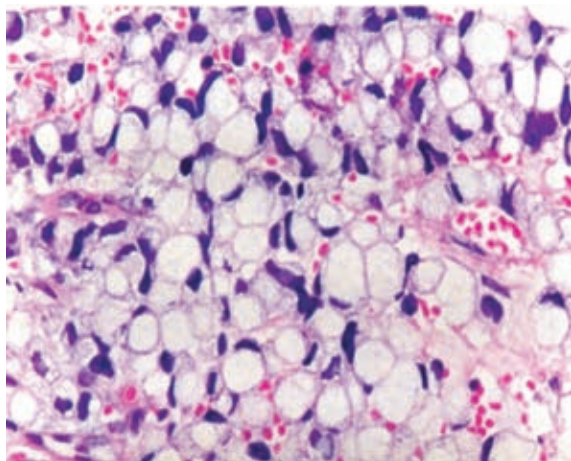


图 5-22 印戒细胞癌

癌细胞内的黏液将核挤向一端，呈印戒样（天津医科大学病理学教研室供图）

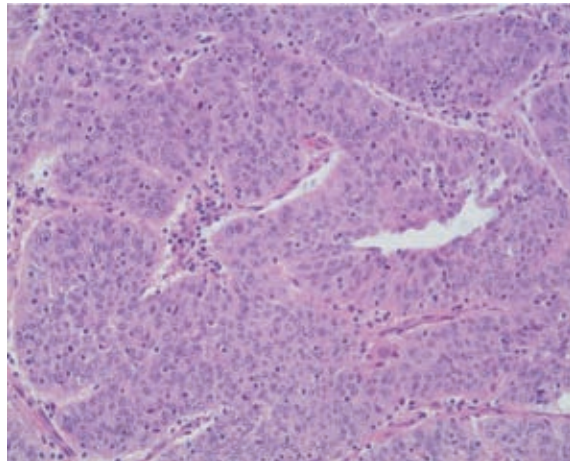


图 5-23 尿路上皮癌

癌细胞排列成乳头状，层次增多，排列紊乱，具有异型性

二、间叶组织肿瘤

间叶组织肿瘤的种类很多，包括脂肪组织、血管和淋巴管、平滑肌、横纹肌、纤维组织、骨组织等的肿瘤。骨肿瘤以外的间叶组织肿瘤又常称为软组织肿瘤。其他恶性肿瘤如淋巴造血系统的肿瘤，则属于独立的肿瘤类别。间叶组织肿瘤中，良性的较多见，而恶性的较少见。

（一）良性间叶组织肿瘤

此类肿瘤分化好，组织结构、细胞形态、颜色和质地均与其来源的正常组织相似。肿瘤多呈膨胀性生长，生长缓慢，常有包膜。其中常见的类型有：

1. 脂肪瘤 (lipoma) 脂肪瘤是最常见的良性间叶组织肿瘤，主要发生在成人，好发于背、肩、颈及四肢近端皮下组织。肉眼：常呈扁圆形或分叶状，有包膜，切面淡黄色，质地柔软，似脂肪组织（图 5-24A）。直径数厘米到数十厘米，常为单发，也可多发（多发时称脂肪瘤病，lipomatosis）。镜下：似正常脂肪组织，但有包膜和纤维间隔（图 5-24B）。一般无明显症状，极少恶变，手术易切除。

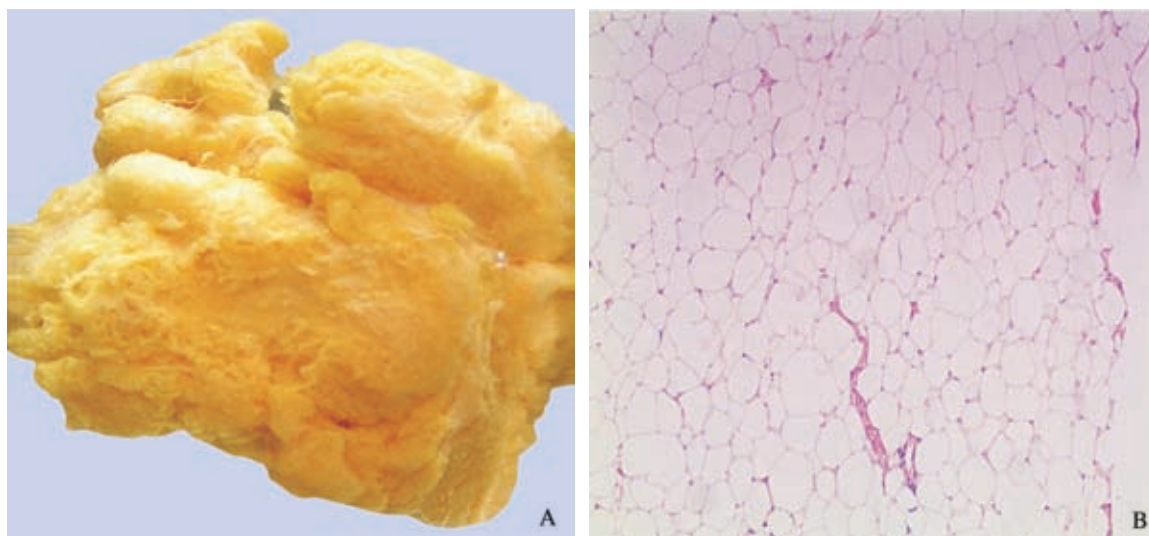


图 5-24 脂肪瘤

A. 肉眼观呈分叶状，淡黄色，有包膜；B. 镜下瘤细胞为分化成熟的脂肪细胞，但有包膜

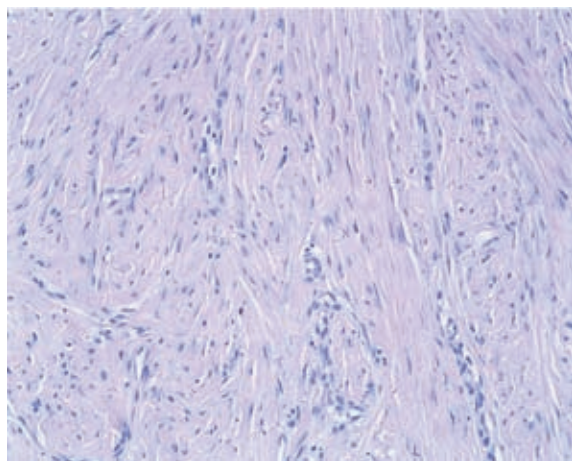


图 5-25 纤维瘤

纤维细胞呈编织状排列，无异型性，可见胶原纤维

2. 纤维瘤 (fibroma) 肉眼：呈结节状，有包膜，切面灰白色，可见编织状的条纹，质地硬韧，常见于四肢、躯干的皮下和卵巢。镜下：瘤细胞由分化良好的纤维细胞呈编织状排列，瘤细胞间有丰富的胶原纤维（图 5-25）。此瘤生长缓慢，手术易切除。

3. 血管瘤 (hemangioma) 常见，多为先天性，故常见于儿童，可发生于任何部位，以皮肤多见，内脏器官以肝最多见。一般分为毛细血管瘤 (capillary hemangioma, 由增生的毛细血管构成) (图 5-26A)、海绵状血管瘤 (cavernous hemangioma, 由扩张的血窦构成) (图 5-26B) 及混合型血管瘤 (即两种改变并存) 3 种。肉眼：无包膜，呈浸

润性生长。发生在皮肤或黏膜者呈突起的鲜红肿块或仅呈暗红色或紫红色斑；发生在内脏者多为结节状。血管瘤一般随身体发育而长大，成年后即停止发展，甚至可以自然消退。

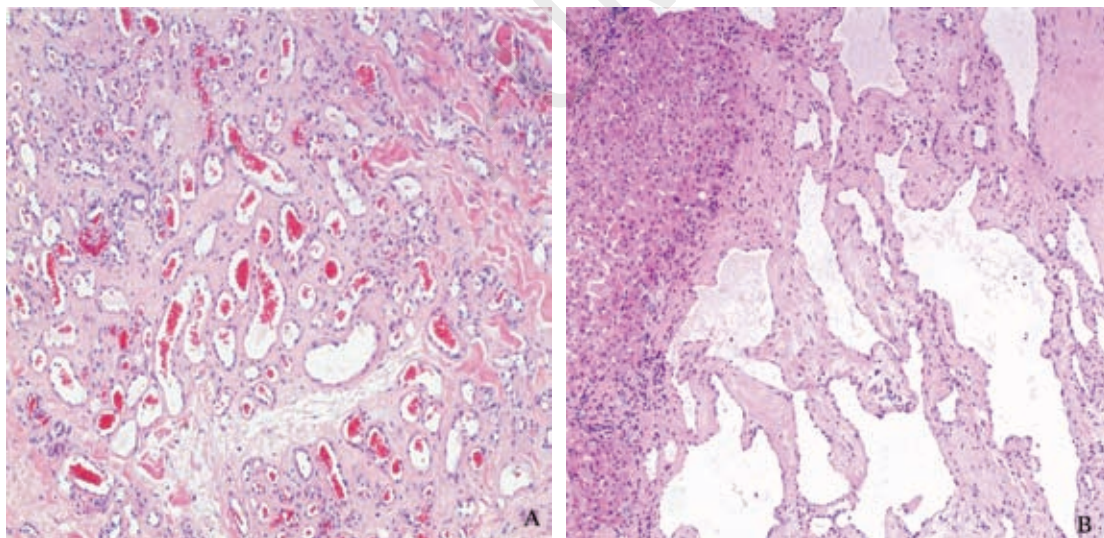


图 5-26 血管瘤

A. 毛细血管瘤：肿瘤由大量增生的毛细血管构成；B. 肝海绵状血管瘤：肿瘤由扩张的血窦构成，左侧可看到肝组织

4. 淋巴管瘤 (lymphangioma) 淋巴管瘤由增生的淋巴管构成，内含乳糜状的淋巴液。淋巴管可呈囊性扩张并相互融合，内含大量淋巴液，称为囊状水瘤 (cystic hydroma)，多见于小儿颈部。

5. 平滑肌瘤 (leiomyoma) 肉眼：呈结节状，无包膜，切面可见漩涡状条纹，质韧（图 5-27A），多见于子宫。镜下：瘤组织由分化良好的平滑肌细胞呈编织状、束状排列。核呈长杆状，两端钝圆，核分裂象少见（图 5-27B）。

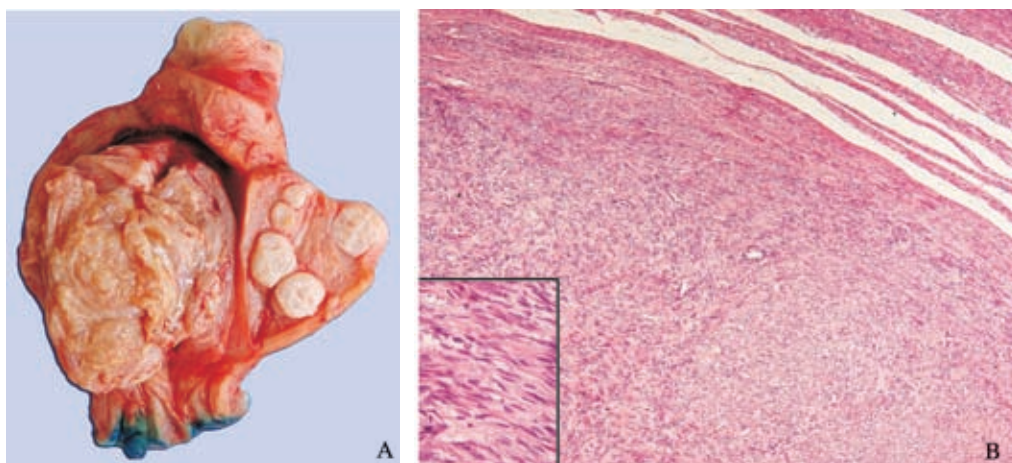


图 5-27 子宫平滑肌瘤

A. 肿瘤可位于子宫肌壁间、黏膜下或浆膜下，呈球形，境界清楚，但无明显包膜；B. 镜下平滑肌细胞呈编织状、束状排列，核呈长杆状（B 图为天津医科大学病理学教研室供图）

6. 骨瘤 (osteoma) 骨瘤好发于头面骨和颌骨，也可累及四肢骨，表现为局部隆起。镜下：瘤组织由成熟的骨质组成，但失去正常骨质的结构和排列方向，可引起局部压迫症状。

7. 软骨瘤 (chondroma) 软骨瘤包括内生性软骨瘤、骨膜软骨瘤和内生性软骨瘤病。内生性软骨瘤较常见, 占有良性骨肿瘤的 10% ~ 25%, 其中约一半发生于手足短骨的骨髓腔内, 四肢长骨次之。X 线片显示骨中心有囊状亮区, 其内有爆米花样的纹理。自骨膜发生并向外突起的骨膜软骨瘤相当少见, X 线片显示蘑菇状隆起。内生性软骨瘤病罕见, 通常出现在先天性肿瘤综合征中, 表现为单个骨的多中心累及或全身广泛病变。软骨瘤切面呈淡蓝色或银白色, 半透明, 可有钙化和囊性变。镜下: 瘤组织由成熟透明软骨组成, 呈不规则分叶状。软骨瘤局部复发不常见, 复发成低级别软骨肉瘤罕见。内生性软骨瘤病 25% ~ 30% 可恶性转变为软骨肉瘤, 一般为低级别。

8. 骨巨细胞瘤 (giant cell tumor) 骨巨细胞瘤是一种具有局部侵袭性的原发性骨肿瘤, 由成片的肿瘤性卵圆形单核间质细胞和其间散在均匀分布的大的破骨细胞样多核巨细胞构成 (图 5-28B), 又称破骨细胞瘤 (osteoclastoma)。肿瘤的 ICD-O 编码为 1, 中间型。目前普遍认为单核间质细胞是肿瘤性成分, 可能来源于原始间充质细胞, 而多核巨细胞是反应性成分。骨巨细胞瘤在东方国家较西方国家多见, 在我国仅次于骨软骨瘤和骨肉瘤而居骨肿瘤发病率的第 3 位, 女性较男性多见, 绝大多数发生于 20 ~ 40 岁, 15 岁以下罕见, 10 岁以下极其罕见。骨巨细胞瘤最常发生在长骨的骺端, 常见于股骨下端、胫骨上端和桡骨下端。肉眼: 瘤组织大多境界清楚, 呈膨胀性生长, 灰红色, 质软而脆, 常伴有出血、坏死和囊性变而呈多彩性, 瘤体周围常有菲薄的骨壳 (图 5-28A)。X 线检查示溶骨性病变, 可出现肥皂泡样阴影, 多位于骺端偏心位。骨巨细胞瘤有局部侵袭的生物学行为, 组织学分级不能预测局部侵袭的程度。骨巨细胞瘤少数可以伴有或去分化为高度恶性的肉瘤如纤维肉瘤或骨肉瘤。

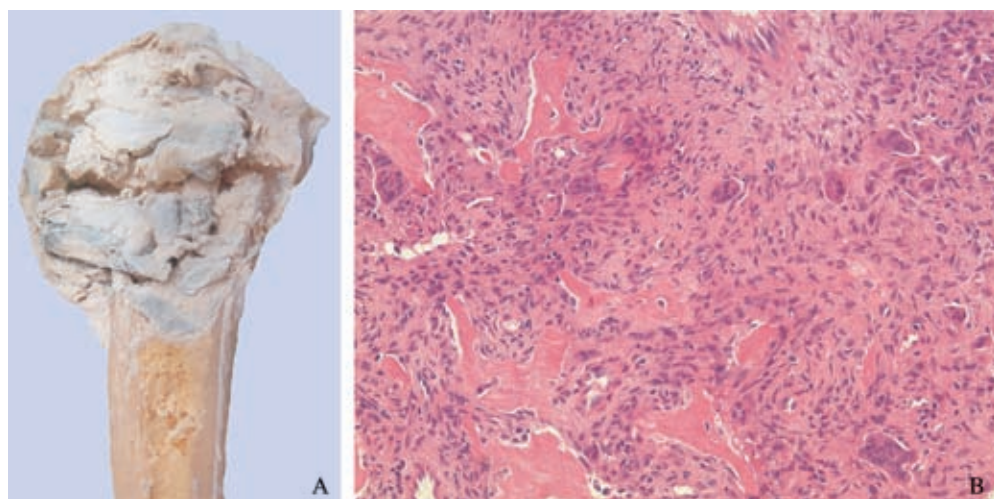


图 5-28 骨巨细胞瘤

A. 肿瘤有出血、坏死、囊性变, 周围可见菲薄的骨壳; B. 肿瘤破坏骨组织, 由单核间质细胞和多核巨细胞构成

(二) 恶性间叶组织肿瘤

恶性间叶组织肿瘤统称肉瘤。肉瘤比癌少见, 仅占有恶性肿瘤的约 1%, 有些类型多发生于青少年。肉眼: 常呈结节状或分叶状, 由于生长较快, 常挤压周围组织形成假包膜。肉瘤体积一般较大, 质软, 切面多呈灰红色或灰白色, 质地细腻, 湿润, 鱼肉状, 故名肉瘤。易发生出血、坏死及囊性变等继发性改变。镜下: 瘤细胞大多弥漫性分布, 不形成细胞巢, 与间质分界不清。由于肉瘤血管很丰富, 易发生血道转移。正确区分癌与肉瘤对肿瘤的病理诊断、临床治疗及预后判断均有重要意义, 详见表 5-3。

表5-3 癌与肉瘤的区别

	癌	肉瘤
组织来源	上皮组织	间叶组织
发病情况	较常见，多见于 40 岁以上成人	较少见，有些类型主要见于年轻人或儿童，还有些类型主要见于中老年人
肉眼特点	色灰白，质较硬，较干燥	色灰红，质软，湿润，鱼肉状
组织学特点	多形成癌巢，实质与间质分界清楚，纤维组织常有增生	多弥漫性分布，实质与间质分界不清，间质内血管丰富，纤维组织少
网状纤维	见于癌巢周围，癌细胞间多无网状纤维	肉瘤细胞间多有网状纤维
免疫组化	表达上皮组织标志物如 CK、EMA	表达间叶组织标志物如波形蛋白（vimentin）
转移	多经淋巴道转移	多经血道转移

常见的肉瘤有以下几种。

1. 脂肪肉瘤（liposarcoma） 脂肪肉瘤是最常见的软组织肉瘤，多见于 40 岁以上的成人，多发生于大腿及腹膜后等深部软组织，极少发生在皮下脂肪层，这点与脂肪瘤不同。肉眼：肿瘤多呈结节状或分叶状，常有假包膜，切面常呈鱼肉状或黏液样。镜下：肿瘤细胞大小、形态多样，可见成熟的脂肪细胞以及分化差的星形、梭形、小圆形或呈明显异型性和多样性的脂肪母细胞，胞质内可见大小不等的脂肪空泡（图 5-29）。组织学亚型包括最多见的以分化成熟的脂肪细胞为主的非典型性脂肪瘤和高分化脂肪肉瘤，这两者的区别在于肿瘤的部位以及能否再次切除；其次常见的是具有明显黏液样间质和特征性芽枝状血管的黏液样脂肪肉瘤；此外还有较少见的多形性、去分化和混合性脂肪肉瘤，恶性度高，易发生复发和转移。

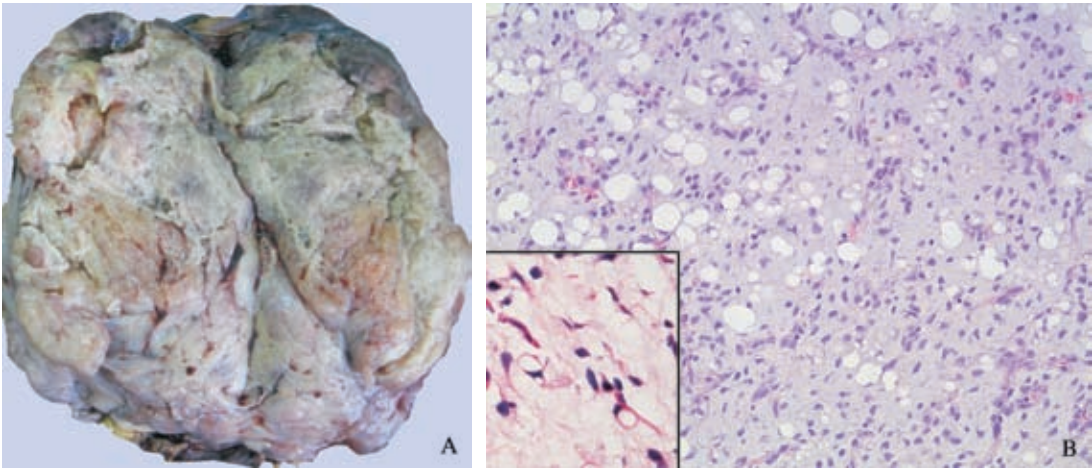


图 5-29 脂肪肉瘤

A. 肉眼可见肿瘤体积大，肉样，有明显的坏死和出血；
B. 镜下可见肿瘤由不同分化阶段的脂肪母细胞组成，胞质内可见大小不等的脂肪空泡

2. 横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma） 横纹肌肉瘤是细胞形态和表型有横纹肌细胞分化的恶性间叶性肿瘤，是儿童中除白血病以外最常见的恶性肿瘤。根据瘤细胞的分化程度、排列方式和细胞遗传学特点可分为 3 种类型：①胚胎性：由不同发育阶段的横纹肌母细胞构成；主要发生于 10 岁以内的婴幼儿和儿童；好发于头颈部，特别是眼眶、鼻腔、中耳、口腔，以及泌尿生殖道黏膜处、胆道、腹膜后等部位。肉眼观肿瘤大多分界不清，色灰白，质软；发

生在黏膜下者可呈大的息肉样，状如一串葡萄，故又名葡萄状肉瘤。②腺泡状：瘤细胞小而圆，排列成腺泡状，有显著嗜酸性的胞质；可发生在任何年龄，以青少年更常见；常发生在四肢（图 5-30）。③多形性：瘤细胞形态多形性明显，有大量的瘤巨细胞。此型非常罕见，几乎只发生在成人，一般只发生在下肢深部软组织。横纹肌肉瘤的免疫组织化学染色显示成肌蛋白（myogenin）、结蛋白（desmin）和肌红蛋白（myoglobin）有不同程度的阳性。电镜下可见到肌节相关的结构如 Z 带等。儿童患者的胚胎性横纹肌肉瘤预后较好，而腺泡状和多形性横纹肌肉瘤为高度恶性肿瘤，治疗效果较差，常转移到肺和其他远处器官，最终导致患者死亡。

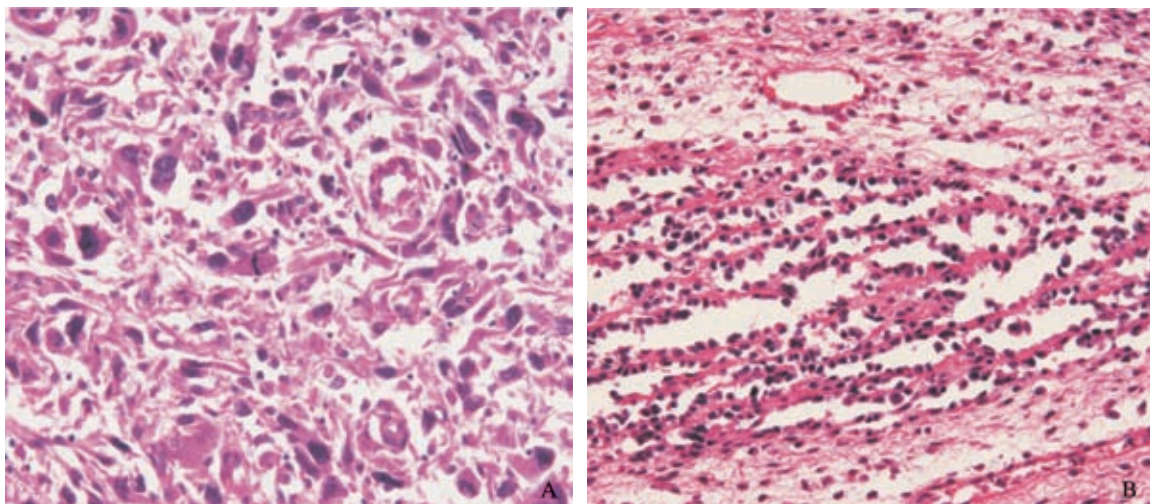


图 5-30 横纹肌肉瘤

瘤细胞形态多样，可见部分瘤细胞胞质拖尾，红染，有不同程度的横纹肌母细胞分化（A 图为多形性横纹肌肉瘤；B 图为腺泡状横纹肌肉瘤）（天津医科大学病理学教研室供图）

3. 平滑肌肉瘤（leiomyosarcoma） 平滑肌肉瘤是向平滑肌方向分化的恶性间叶性肿瘤；较多见于子宫和胃肠道，偶可见于腹膜后、肠系膜、大网膜及四肢皮下软组织；多发生于老年人。肉眼：可同平滑肌瘤一样境界清楚，但往往体积较大，质地较软，常有出血和坏死甚至囊性变。镜下：瘤细胞多呈梭形，两端较钝圆，异型性大小不等。免疫组织化学染色显示平滑肌肌动蛋白（SMA）和结蛋白阳性。根据核分裂象的多少、肿瘤大小、有无坏死及浸润判断其恶性程度。恶性程度高者术后易复发，可转移到肺、肝及其他器官。过去诊断的发生在胃肠道的平滑肌瘤和平滑肌肉瘤实际上大多数是来源于胃肠道的 Cajal 细胞（一种具有起搏功能、与胃肠道蠕动有关的细胞）的肿瘤，被称为胃肠道间质瘤，详见第 9 章 消化系统疾病。

4. 血管肉瘤（hemangiosarcoma） 血管肉瘤是以梭形和多形性恶性血管内皮细胞增生为特征的肿瘤；多发生在成年人；可发生在各种器官和软组织，发生在器官者最多见于肝，是肝最常见的间叶性肿瘤，其发生与大结节性肝硬化和长期接触氯乙烯有一定的关系，发生在软组织者多见于皮肤，尤以头面部为多见。肉眼：可呈结节状或丘疹状，暗红色，常伴出血和坏死。镜下：分化好者瘤细胞形成大小不一、形状不规则、相互吻合的管腔，恶性血管内皮细胞有不同程度的异型性，可见核分裂象（图 5-31）；分化差者瘤细胞常呈团片状增生，血管腔可不明显，瘤细胞异型性明显，核分裂象多见。免疫组织化学染色显示Ⅷ因子和 CD31 阳性。血管肉瘤一般恶性程度较高，常发生远处转移并导致患者死亡。

5. 纤维肉瘤（fibrosarcoma） 纤维肉瘤是由成纤维细胞及其产生的数量不等的胶原构成的恶性肿瘤，不多见，发生于成年人，累及肢体、躯干、头颈部的深部软组织。肉眼：呈结节状，常有假包膜。镜下：分化较好者为梭形细胞，两端细长，呈特征性的“鲱鱼骨”样排列，

有数量不等的胶原形成（图 5-32）；分化较差者多形性明显，生长快，易发生转移，切除后易复发。

过去曾一度认为纤维肉瘤是软组织最常见的肉瘤，后来的研究表明大部分所谓的“纤维肉瘤”是其他的肉瘤或瘤样病变，而真正的纤维肉瘤很少见，仅占成人软组织肉瘤中的 1%。

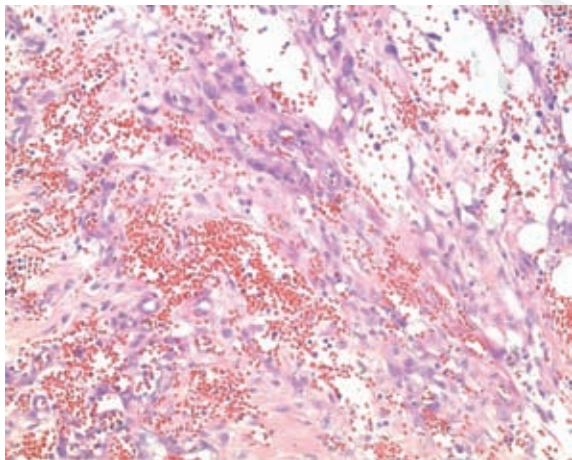


图 5-31 血管肉瘤

瘤细胞异型性明显，形态大小不一，形状不规则且互相吻合的血管腔

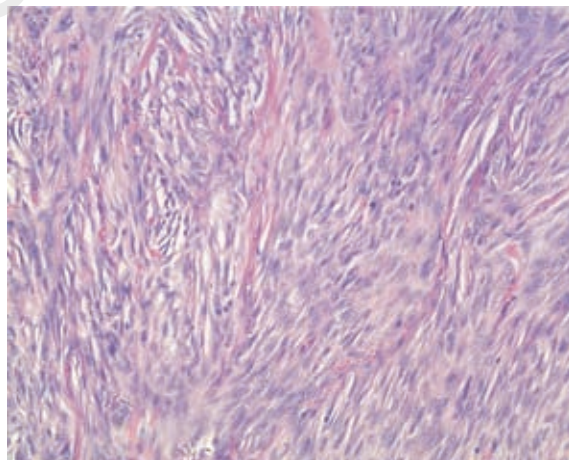


图 5-32 纤维肉瘤

瘤细胞呈梭形，密集排列，核大深染，有异型性

6. 骨肉瘤 (osteosarcoma) 骨肉瘤是恶性的成骨性间叶性肿瘤，起源于骨母细胞，是最常见的骨原发性恶性肿瘤。骨肉瘤常发生于 10 ~ 25 岁的青少年，学龄前儿童少见；发病的第二个高峰年龄是 > 40 岁，常与其他疾病伴发。该病男性稍多见，男女之比是 3 : 2。肿瘤的好发部位是四肢长骨的干骺端，尤其是股骨下端、胫骨上端和肱骨上端，也可发生在扁骨如颅面骨、骨盆和肩胛骨。肉眼：发生在经典部位长骨干骺端的肿瘤大多位于髓腔内，仅有少数起源于皮质，切面根据病变中骨、软骨、间质和血管的含量不同而表现各异，可以是坚实如骨，也可以是囊性、易脆，伴有出血。肿瘤沿着髓腔播散，可向皮质侵犯，侵至骨膜下并掀起骨膜，且可进一步穿破骨膜侵入周围软组织（图 5-33A）。X 线片表现变异很大，可以出现 Codman 三角（即被肿瘤掀起的骨膜与上下两端的骨皮质之间形成的三角形隆起）和日光放射状影（为放射状反应性新生骨小梁与骨表面垂直）。镜下：瘤细胞由明显异型性的梭形、卵圆形或多边形肉瘤细胞构成。识别出由肿瘤细胞直接形成的肿瘤性骨样基质或骨（钙化的骨样基质）是病理诊断骨肉瘤最重要的组织学依据。骨样基质呈嗜酸性、玻璃状，边缘不规则，周边有骨母细胞围绕（图 5-33B）。骨肉瘤组织学变化多样，可出现不成熟的软骨和破骨细胞样巨细胞。骨肉瘤恶性度高，生长迅速，血道转移常见，最多见转移到肺。目前通过手术和新辅助联合化疗，70% 的患者能长期生存，但发生转移或复发的病例生存率小于 20%。

7. 软骨肉瘤 (chondrosarcoma) 软骨肉瘤是可以形成肿瘤性软骨基质的恶性肿瘤，分为原发性和继发性（继软骨瘤之后发生）两大类。原发性软骨肉瘤是第三位最常见的骨原发性恶性病变。该病发病高峰年龄为 50 ~ 70 岁，男性稍多；多位于骨盆，以髌骨最常累及，也可发生在股骨、胫骨等长骨和肩胛骨等处。X 线片显示患骨膨胀，皮质增厚，有小块状钙化的亮区。肉眼：肿瘤呈分叶状，切面呈灰色毛玻璃样，伴斑点状钙化。镜下：软骨基质中散在异型性的软骨细胞，核大、深染，核仁明显，可见核分裂象，可出现较多的双核、多核和巨核瘤细胞。组织学上根据核大小、核染色和细胞密度等指标分为 I ~ III 级，对判断生物学行为和预后很有价值。I 级者 5 年生存率为 83%，而 II 级和 III 级者预后较差，5 年生存率为 53%。

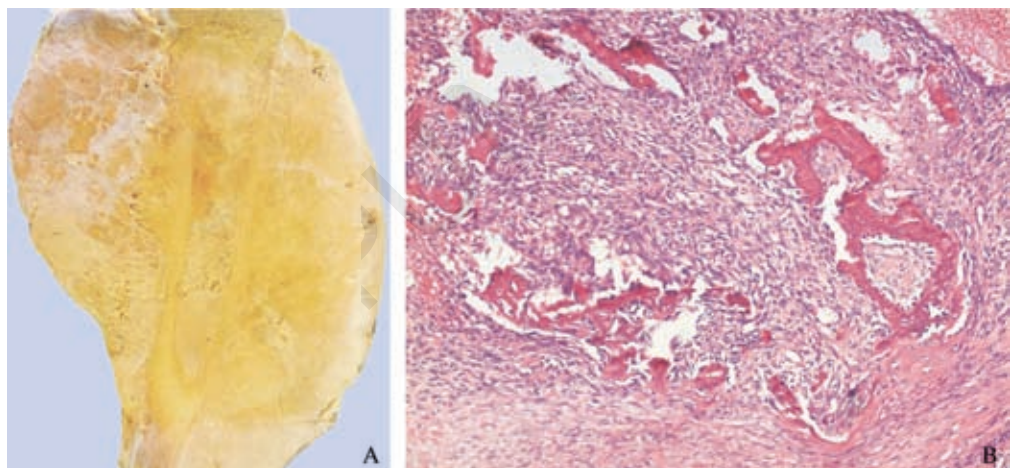


图 5-33 骨肉瘤

A. 肿瘤源自髓腔，破坏骨皮质，浸润周围组织；B. 肿瘤性骨样基质及异型性明显的肉瘤样细胞

三、神经外胚叶源性肿瘤

神经外胚叶起源的肿瘤种类繁多，包括中枢神经系统肿瘤、周围神经系统肿瘤、胺与胺前体摄取和脱羧（amine precursor uptake decarboxylation, APUD）细胞系统来源的肿瘤以及视网膜母细胞瘤、色素痣和恶性黑色素瘤等。现仅将后三者分述如下，其余见各论中有关章节。

（一）视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤（retinoblastoma）是来源于视网膜胚基的恶性肿瘤，绝大多数发生在3岁以内的婴幼儿，6岁以上发病罕见，7%在出生时即已存在。大约40%的患者有家族史，是一种常染色体显性遗传病；60%的患者为散发。肿瘤发病多为单侧，26%～30%为双侧。肉眼：肿瘤呈结节状，灰白色或黄色，切面有明显的出血和坏死，并可见钙化。肿瘤最初在视网膜上生长，以后向周围浸润性生长。镜下：肿瘤由弥漫性生长的小圆细胞构成，胞质不明显。核圆形、深染，核分裂象多见。可见瘤细胞围绕一空腔或无空腔呈放射状排列，形成菊形团结构（图5-34）。视网膜母细胞瘤易侵犯视神经并扩散至脑或通过蛛网膜下腔脑脊液扩散到脑。单侧的视网膜母细胞瘤在规范治疗后的5年生存率大于90%，双侧者稍低。长期生存者有较高的概率罹患第二种恶性肿瘤，以骨肉瘤和横纹肌肉瘤常见。

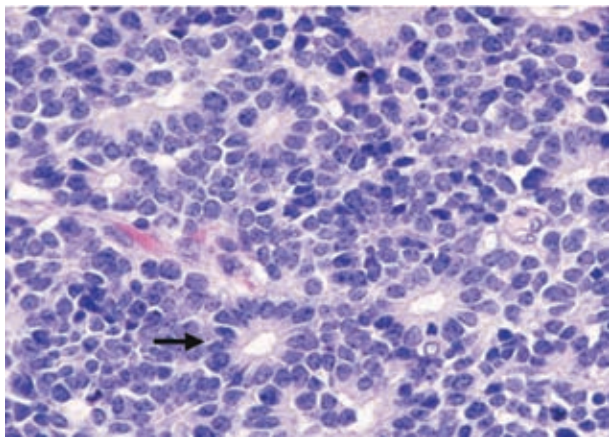


图 5-34 视网膜母细胞瘤

瘤细胞小，核圆形、深染，可见瘤细胞围绕空腔形成的菊形团结构（箭头所示）（天津医科大学病理学教研室供图）

（二）色素痣与恶性黑色素瘤

1. 皮肤色素痣（pigmented nevus） 皮肤色素痣是表皮基底层黑色素细胞（痣细胞）的良性局限性增生性病变。该病通常是后天性的，多发生于2～60岁；最多见于头颈和躯干的皮肤。痣的大小、形状和颜色深浅各异，可有或无毛发。根据其在皮肤组织内发生的部位不同，可分为：①皮内痣（intradermal nevus），最为常见，痣细胞在真皮内呈巢状或条索状排

列 (图 5-35A), 从不恶变; ②交界痣 (junctional nevus), 痣细胞在表皮和真皮的交界处生长, 形成痣细胞巢 (图 5-35B), 有恶变的可能; ③混合痣 (compound nevus), 即交界痣和皮内痣同时存在。如果色素痣的颜色加深、体积增大、生长加快或破溃、伴发炎或出血等, 可能是恶变的征象。

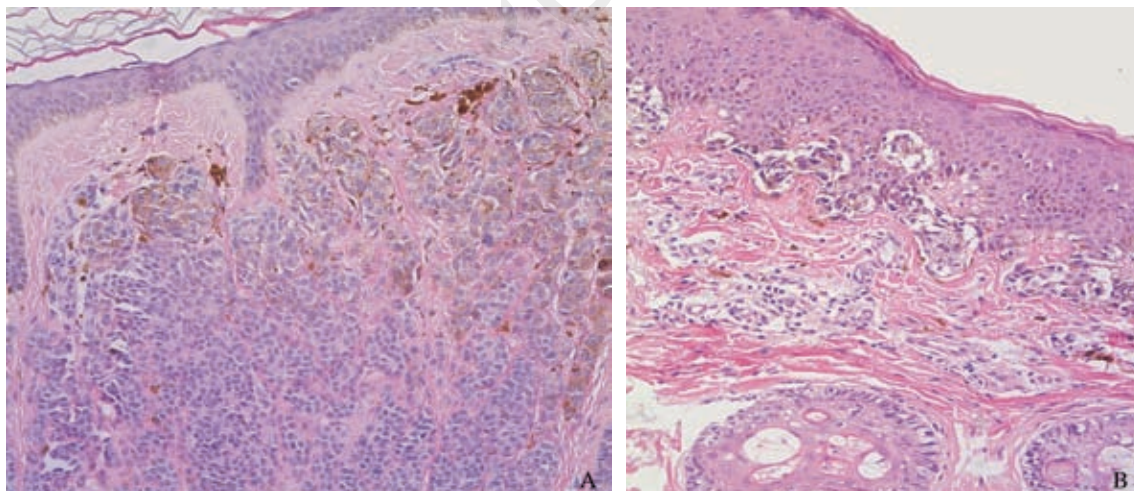


图 5-35 皮肤色素痣

A. 皮内痣: 痣细胞位于真皮内; B. 交界痣: 痣细胞位于表皮和真皮交界处

2. 恶性黑色素瘤 (melanoma) 恶性黑色素瘤简称黑色素瘤或恶黑, 是一种能产生黑色素的高度恶性肿瘤。其发病年龄广, 主要见于中老年人, 大多见于 30 岁以上成年人。在以高加索人为主的国家中发病率高, 在亚裔和非裔为主的国家发病率较低。发生于皮肤者以甲下、手掌、足底、外阴及肛门周围多见, 可以一开始即为恶性, 也可以起源于色素痣, 由交界痣恶变而来。此瘤也可发生在黏膜和内脏器官。肉眼: 肿瘤多呈黑色, 与周围组织分界不清楚。光镜: 其组织结构非常多样, 位于皮肤者有交界活性, 呈巢状、条索状或腺泡状排列; 瘤细胞可呈多边形、梭形或上皮样, 胞质内有黑色素颗粒, 少数也可无黑色素; 核大, 可有折叠、核沟和核内假包涵体, 常有粗大的嗜酸性核仁; 细胞有异型性和核分裂象 (图 5-36)。免疫组织化学染色, S-100 和 HMB45 阳性。需要注意的是这些指标有助于正常状况、肿瘤性黑色素病变与其他类型病变的鉴别, 但对于良、恶性黑色素病变之间的鉴别无意义。电镜: 肿瘤细胞胞质内可见典型的黑色素小体 (melanosome) 或前黑色素小体 (premelanosome)。黑色素瘤的预后与病变浸润的深度 (即厚度)、部位、组织学类型以及淋巴结有无累及等多种因素有关, 5 年生存率平均为 50%。对于进展期浸润性黑色素瘤来说, 放疗、化疗均无明显疗效。近年来生物治疗、免疫治疗和靶向治疗 (如针对 *BRAF* 基因突变者) 取得了不小的进展, 但总体上预

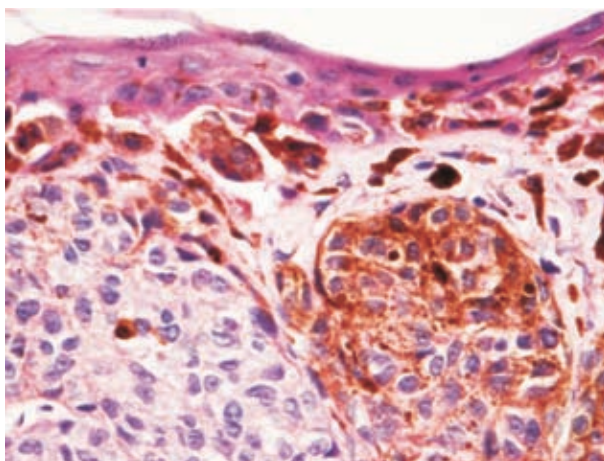


图 5-36 恶性黑色素瘤

瘤细胞胞质内有大量色素, 肿瘤细胞侵犯表皮
(天津医科大学病理学教研室供图)

后较差，因此早期诊断和及时治疗非常重要。

四、多种组织构成的肿瘤

(一) 畸胎瘤

畸胎瘤是来源于性腺或胚胎剩件中的全能细胞，是由2个或3个胚层的多种成分构成的肿瘤。肿瘤根据外观分为囊性和实性；根据其组织分化成熟程度分为成熟性（良性）和未成熟性（恶性）畸胎瘤（图5-37）。肿瘤最常见于卵巢，其次是睾丸，也可发生于纵隔、骶尾部、松果体等处（详见第12章生殖系统和乳腺疾病）。

(二) 癌肉瘤

同一肿瘤中既有上皮性癌又有肉瘤性间质者称为癌肉瘤。癌肉瘤少见，可发生在全身各处，多见于肺、食管、喉等器官。癌的成分以鳞状细胞癌多见，腺癌次之，少数为未分化癌等；肉瘤成分主要是纤维肉瘤，少数可以为骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤等（图5-38）。癌与肉瘤成分的比例可以不同，一般以肉瘤成分居多。免疫组织化学染色肉瘤性成分表达间叶组织标志物。癌肉瘤的组织起源目前有几种假说，有认为癌和肉瘤碰撞在一起的碰撞学说、多能干细胞向癌和肉瘤两种方向分化的多能干细胞学说，以及肉瘤性成分是癌化生的结果的化生学说。在一些低分化癌中，癌细胞可以呈梭形或肉瘤样，免疫组织化学染色仅表达上皮组织标志物，这些肿瘤则称为肉瘤样癌。肉瘤样癌较癌肉瘤多见，两者一般均对放疗、化疗不敏感，多采取手术治疗。

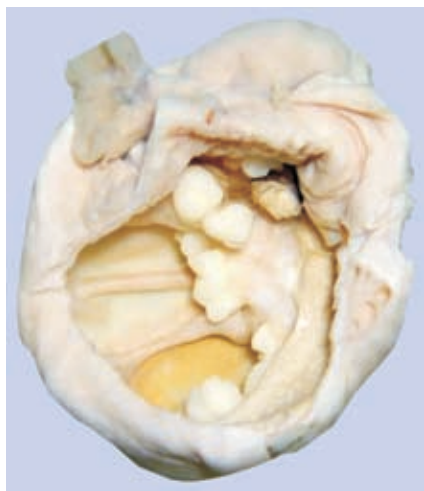


图 5-37 囊性畸胎瘤
囊内可见毛发、油脂和牙齿

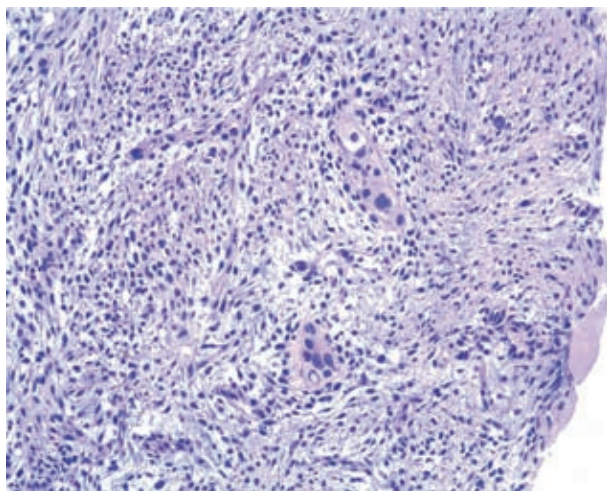


图 5-38 癌肉瘤
肿瘤组织中可见鳞状细胞癌成分和肉瘤成分

第十节 肿瘤发生的分子机制

肿瘤从本质上来说是基因病。恶性肿瘤的生物学标志包括：生长信号的自我满足，对生长抑制信号的不敏感，逃避细胞死亡，无限的复制潜能，持续的血管生成，浸润和转移的能力等。恶性肿瘤获得上述生物学特性具有复杂的分子基础，以下简介在肿瘤发生中起重要作用的分子变化。

一、癌基因活化造成细胞生长信号自我满足

(一) 原癌基因、癌基因

1910 年, Rous 等人从鸡肉瘤滤液中发现了第一个反转录病毒, 即 Rous 肉瘤病毒 (RSV), 之后科学家证实了 RSV 可以诱发鸡肉瘤。由此将致癌病毒中能诱导肿瘤发生和体外引起细胞转化的基因命名为病毒癌基因 (viral oncogene, v-onc), 并用分子杂交的方法证实宿主细胞也存在与该病毒癌基因同源的 DNA 序列, 即细胞癌基因 (cellular oncogene, c-onc)。由于细胞癌基因在正常细胞中以非激活的形式存在, 不表达或有限制地表达, 故又称为原癌基因 (proto-oncogene)。原癌基因可在多种致癌因素的作用下激活成为癌基因 (oncogene), 能导致正常细胞发生癌变。人类第一个被发现的癌基因是人膀胱癌细胞的 *K-RAS* 基因, 目前发现的癌基因有 100 多种。

原癌基因编码的蛋白质大多数是对正常细胞生长、分化和发育十分重要的细胞生长因子、生长因子受体、信号转导蛋白以及核调节蛋白等, 是机体生命活动所必需的。而癌基因编码的蛋白质 (癌蛋白, oncoprotein) 与原癌基因的正常产物有量或结构上的不同, 可通过以下方式影响靶细胞: ①生长因子增加; ②生长因子受体增加; ③产生突变的信号转导蛋白; ④产生与 DNA 结合的转录因子等。癌蛋白通过改变正常靶细胞的生长与代谢, 促使细胞逐步转化为肿瘤, 详见表 5-4。

表5-4 常见的原癌基因及其激活方式和相关的人类肿瘤

分类	原癌基因	激活方式	相关人类肿瘤
生长因子			
PDGF-β 链	<i>SIS</i>	过表达	星形细胞瘤、骨肉瘤
成纤维细胞生长因子	<i>HST-1</i>	过表达	胃癌
	<i>INT-2</i>	扩增	膀胱癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤
TGF-α	<i>TGF-α</i>	过表达	星形细胞瘤、肝细胞癌
HGF	<i>HGF</i>	过表达	甲状腺癌
生长因子受体			
EGF 受体家族	<i>erbB1 (EGFR)</i>	过表达	肺鳞癌、胶质瘤
	<i>erbB2 (HER2)</i>	扩增	乳腺癌、卵巢癌
集落刺激因子 -1 受体	<i>FMS</i>	点突变	白血病
神经营养因子受体	<i>RET</i>	点突变	多发性内分泌肿瘤 2A 和 2B、家族性甲状腺髓样癌
PDGF 受体	<i>PDGFR</i>	过表达	胶质瘤
干细胞因子受体	<i>KIT</i>	点突变	胃肠道间质瘤和其他软组织肿瘤
信号转导蛋白			
GTP 结合蛋白	<i>K-RAS</i>	点突变	结肠癌、肺癌、胰腺癌
	<i>H-RAS</i>	点突变	膀胱和肾肿瘤
	<i>N-RAS</i>	点突变	恶性黑色素瘤、造血系统肿瘤
非受体性酪氨酸激酶	<i>ABL</i>	易位	慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病
RAS 信号转导分子	<i>BRAF</i>	点突变	恶性黑色素瘤
WNT 信号转导分子	<i>β-catenin</i>	点突变或过表达	肝母细胞瘤、肝细胞癌

续表

分类	原癌基因	激活方式	相关人类肿瘤
核调节蛋白			
	转录活化因子		
	<i>C-MYC</i>	易位	伯基特淋巴瘤
	<i>N-MYC</i>	扩增	神经母细胞瘤、小细胞肺癌
	<i>L-MYC</i>	扩增	小细胞肺癌
细胞周期调节蛋白			
	细胞周期蛋白		
	<i>cyclin D</i>	易位	套细胞淋巴瘤
		扩增	乳腺癌和食管癌
	<i>cyclin E</i>	过表达	乳腺癌
	细胞周期蛋白依赖性激酶		
	<i>CDK4</i>	扩增或点突变	胶质母细胞瘤、恶性黑色素瘤、肉瘤

(二) 原癌基因的激活

原癌基因在某些化学、物理或生物因素的刺激下，结构、数量等发生改变而被激活，之后才能使细胞发生恶性转化，激活方式有以下几种。

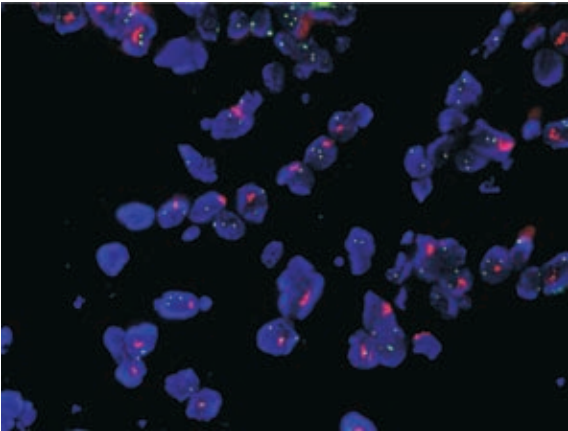


图 5-39 FISH 显示乳腺癌中 *HER2* 基因的扩增
细胞核内的 *HER2* 基因荧光信号（橘红色）和 17 号染色体荧光信号（绿色）比值 > 2

1. 点突变（point mutation） 点突变十分常见，如 *RAS* 原癌基因第 1 外显子的第 12 号密码子从 GGC 突变为 GTC，相应编码的氨基酸从甘氨酸变为缬氨酸，产生的异常蛋白不能将 GTP 水解为 GDP，因此 GTP 一直处于活性状态，持续促进细胞增殖。

2. 基因扩增（gene amplification） 即基因的拷贝数增加，导致表达产物异常增多而加速细胞增殖。在细胞遗传学上表现为染色体出现双微小体和同源染色区。例如乳腺癌中 *erbB2* (*HER2*) 基因的扩增，可以通过 FISH 的方法清楚地显示出来（图 5-39）。这部分病例可以用针对 *erbB2* 的单克隆抗体治疗。25% ~ 30% 的神经母细胞瘤中出现 *N-MYC* 基因扩增，提示预后不良。

3. 染色体易位（chromosomal translocation） 染色体易位是指原癌基因从所在染色体的正常位置上易位至另一染色体的某一位置上，使其调控环境发生改变而从相对静止状态转为激活状态。染色体易位主要发现于淋巴瘤和白血病等淋巴造血系统肿瘤及某些软组织肿瘤，近年来发现少数实体瘤如前列腺癌、肾细胞癌、肺癌等也存在染色体易位。

染色体易位造成原癌基因激活的方式包括两种情况：①原癌基因与活性很高的启动子连接而激活，转录增加，例如人伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma）细胞中的染色体易位 [t (8; 14) (q24; q32)]，使得位于 8 号染色体上的 *C-MYC* 基因易位到 14 号染色体上 IgH（免疫球蛋白重链）基因的调节区，导致转录因子 *C-MYC* 过度表达。②易位使得两段原本无关的 DNA 序列拼接产生具有致癌能力的融合蛋白，例如慢性粒细胞白血病的经典费城染色体 [t (9; 22) (q34; q11)]，*ABL* 基因可从 9 号染色体易位到 22 号染色体的 *BCR* 基因旁，组成一个含 *BCR* 基因调节区和 *ABL* 基因酪氨酸激酶活性区的融合基因或嵌合基因（fusion gene, chimeric

gene)，表达一个结构、功能均改变的 BCR-ABL 融合蛋白，从而具有酪氨酸激酶的持续活性，导致细胞转化（图 5-40）。抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶的药物伊马替尼（商品名为格列卫）已用于慢性粒细胞白血病的治疗。目前检测染色体的形态异常已成为某些肿瘤的分子诊断指标。

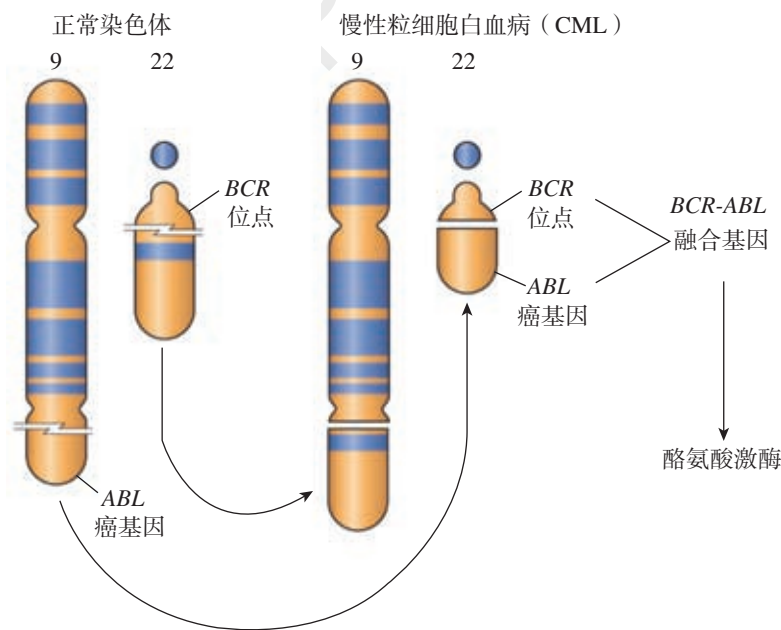


图 5-40 慢性粒细胞白血病的染色体易位

由此可以看出，不同的癌基因有不同的激活方式，一种癌基因可有几种激活方式，一种肿瘤往往有多种癌基因的表达增强。

二、肿瘤抑制基因的失活引起对生长抑制的不敏感

肿瘤抑制基因（tumor suppressor gene，简称抑癌基因）是在细胞生长、增殖调控中起重要的负调节作用的基因，其功能的丧失可使细胞增殖失控而导致肿瘤的发生。目前公认的抑癌基因有十多种。因此和癌基因相比，其数量有限，具有更普遍的作用。抑癌基因的失活主要是通过等位基因的两次突变、缺失（纯合子）和甲基化的方式实现的。表 5-5 列举了一些常见的抑癌基因和相关的人类肿瘤。下面根据抑癌基因的功能特性，对其中重要的一些抑癌基因加以简单讨论。

表 5-5 常见的抑癌基因和相关的人类肿瘤

亚细胞定位	基因	功能	与体细胞突变相关的肿瘤	与遗传型突变相关的肿瘤
细胞表面	TGF-β	生长抑制	结肠癌	未知
	E-cadherin	细胞黏附	胃癌	家族性胃癌
细胞质	APC/β-catenin	抑制信号转导	胃癌、结肠癌、胰腺癌、恶性黑色素瘤	家族性腺瘤性息肉病、结肠癌
	PTEN	细胞骨架蛋白和磷脂酶	子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、乳腺癌等	多发性错构瘤综合征（Cowden syndrome）、Lhermitte-Duclos 病和 Bannayan-Zonana 综合征

续表

亚细胞定位	基因	功能	与体细胞突变相关的肿瘤	与遗传型突变相关的肿瘤
质膜内表面	<i>NF-1</i>	间接抑制 RAS	神经鞘瘤	I 型神经纤维瘤病、恶性神经鞘瘤
细胞核	<i>RB</i>	调节细胞周期	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤
	<i>p53</i>	调节细胞周期和转录，监测 DNA 损伤，诱导凋亡	大多数人类肿瘤	Li-Fraumeni 综合征、多发性癌和肉瘤
	<i>p16</i>	CDK4、6 抑制剂	胰腺癌、食管癌	恶性黑色素瘤
	<i>WT-1</i>	核转录	肾母细胞瘤	肾母细胞瘤
	<i>BRCA-1</i>	DNA 修复		女性家族性乳腺癌和卵巢癌
	<i>BRCA-2</i>	DNA 修复		男性和女性乳腺癌

(一) 细胞周期调节物

1. **RB 基因** *RB* 基因是随着对一种少见的儿童肿瘤——视网膜母细胞瘤的研究而最早发现的抑癌基因。*RB* 基因定位于 13q14，视网膜母细胞瘤中有 *RB* 的纯合型丢失，以后又发现乳腺癌和肺癌等许多肿瘤均表现出 *RB* 基因的缺失或失活。将野生型 *RB* 基因导入体外培养的上述细胞，可使其生长受到抑制，从而证实了 *RB* 基因的抑癌功能。*RB* 蛋白在调节细胞周期中起重要作用，有磷酸化和非磷酸化两种形式，并随着细胞周期发生改变。在 G0/G1 期为脱磷酸化形式，可与转录因子 E2F 结合，阻止其转录活性，阻断细胞进入 S 期；细胞内细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）激活后，可使包括 *RB* 在内的一系列靶蛋白磷酸化，*RB* 转变为无活性状态，从而使 *RB* 与 E2F 解离，E2F 发挥转录活性，细胞立即进入 S 期和增殖状态。*RB* 功能丧失的结果是 E2F 的转录活性处于失控状态，细胞无障碍地进入 S 期而可能发生转化。一些 DNA 肿瘤病毒产生的致癌蛋白如 HPV 的 E7，也可与 *RB* 蛋白结合，使其失活而导致细胞异常增殖。

2. **p53 基因** *p53* 基因定位于 17p13，编码 *p53* 蛋白，是研究最多的抑癌基因。正常细胞中均含有低水平的 *p53* 蛋白，其生物学功能有抑制细胞周期、监测细胞 DNA 损伤和诱导细胞凋亡等。当细胞受到电离辐射后，细胞的主要反应之一就是 *p53* 蛋白的增加。它诱导一个重要的 CDK 抑制剂 *p21* 的转录，而阻止 *RB* 失活的磷酸化，使细胞停滞在 G1 期（G1 arrest）；同时诱导 DNA 修复基因 *GADD45*（growth arrest and DNA damage 45）的转录，以使 DNA 的损伤得以修复。然后，*p53* 活化 *MDM2* 基因，其产物抑制 *p53*，DNA 修复成功的细胞进入 S 期。如果 G1 期停滞不能实现，则 *p53* 激活 BAX 蛋白和 IGF，对抗凋亡抑制蛋白 BCL-2 而诱导细胞发生凋亡，阻止损伤的 DNA 传递给子代细胞。因此正常的 *p53* 蛋白又被称为“分子警察”。而当 *p53* 基因发生缺失或突变等改变时，其表达产物可失去正常的结构和功能，在 DNA 损伤时不能通过 *p53* 的介导发生 G1 期停滞，细胞持续增殖，DNA 异常可传递给子代细胞，在其他因素的共同作用下，最终失去抑制肿瘤发生的作用而导致细胞转化（图 5-41）。

在肿瘤发生过程中，*p53* 基因缺陷的形式有突变、缺失、基因重排和甲基化等多种。突变是最为常见的方式，一般是一个等位基因的错义突变，另一个等位基因最终丢失。超过 80% 的人类肿瘤可检测到 *p53* 基因的突变，尤其在结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌等更为多见。大部分突变集中在第 5 ~ 8 外显子的突变热点区（hot spot）。一些 DNA 肿瘤病毒蛋白如 HPV 的 E6，也可与 *p53* 蛋白结合，使其失活。Li-Fraumeni 综合征患者通过遗传获得一个突变的 *p53* 基因，在 50 多岁时发生 *p53* 基因的第二突变，这些人发生肿瘤的概率高于 *p53* 基因正常的

人群 25 倍, 主要发生肉瘤、乳腺癌、白血病等。

3. *BRCA-1* 基因和 *BRCA-2* 基因

两者分别位于 17q21 和 13q12.3, 调控细胞周期蛋白和 CDK, 其产物存在于细胞核和胞质, 两者相互结合后又与参与 DNA 修复的 Rad51 蛋白结合, 共同参与肿瘤监视和基因损伤的修复。在家族性乳腺癌综合征中, 有 *BRCA-1* 或 *BRCA-2* 的胚系突变, 患者 20 ~ 30 岁即可发生乳腺癌。

(二) 信号转导调节物

1. *APC* (adenomatous polyposis coli) 基因

即腺瘤性结肠息肉基因, 主要与结肠癌的发生有关。*APC* 基因定位于 5q21, 其产物 APC 蛋白位于胞质, 主要作用是与 β 连环蛋白和 E 钙黏蛋白相互作用而影响细胞黏附及细胞间信号传递。*APC* 基因是 β 连环蛋白的

负性调节子, 阻止其进入胞核后参与激活 *C-MYC* 和 T 细胞转录因子。此外, APC 蛋白通过与微管的结合, 在细胞分裂和移动中起作用并参与调节细胞周期和凋亡, 被誉为结肠上皮完整性的“分子门卫”(molecular gatekeeper)。当 *APC* 基因突变时, 可导致 APC 蛋白虽能与 β 连环蛋白结合但却不能降解 β 连环蛋白, 引起细胞-细胞、细胞-细胞间基质之间黏附作用改变, 细胞分裂与细胞死亡之间的平衡失调, 成为结肠癌发生的一个限速分子因素。

2. *PTEN* (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) 基因 即与张力蛋白同源、第 10 号染色体丢失的磷酸酶基因, *PTEN* 基因是 1997 年发现的一个位于 10q23.3 的抑癌基因。其编码的 PTEN 蛋白功能多样。它具有脂质磷酸酶活性, 使其底物 PIP_3 去磷酸化而失活, 抑制细胞周期进展和诱导 G1 期阻滞及细胞凋亡, 是 PI3K/PTEN/Akt 信号转导途径的重要成员。同时 PTEN 蛋白还具有双特异性磷酸酶活性, 通过 FAK (focal adhesion kinase, 局灶黏附激酶)、Shc (Scr homology collagen protein, 接头蛋白) 等底物发挥其调控细胞黏附、迁移、扩散和分化的作用, 这与 PTEN 介导的 FAK 途径和丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 转导途径有关。*PTEN* 失活导致其抑癌功能丧失。*PTEN* 失活方式有突变、缺失、甲基化等, 以突变为主。目前已发现多种肿瘤中有 *PTEN* 的体细胞突变。

3. *NF-1* (neurofibromatosis-1) 基因 即神经纤维瘤病-1 基因, *NF-1* 基因定位于 17q11.2, 编码神经纤维瘤蛋白 (neurofibromin), 它与 RAS 相关的 GTP 酶活化蛋白 GAP 有很高的结构同源性。RAS 具有 GTP 酶活性, 可以水解结合在自身上的 GTP 为 GDP, 恢复其无活性状态。当 *NF-1* 失活时, 导致 RAS 的 GTP 酶活性不能正常发挥, 使得 RAS 处于高活性状态。

三、凋亡调节基因和 DNA 修复调节基因

肿瘤的生长取决于细胞增殖和细胞死亡的比例。因此调节细胞凋亡的基因及其产物在某些肿瘤的发生中也起着重要作用。如 BCL 家族中的 BCL-2/BCL-XL 蛋白可以抑制凋亡, 而 BAX/BAK 蛋白则可以促进细胞凋亡。BCL-2/BCL-XL 和 BAX/BAK 在细胞内的平衡由第三组

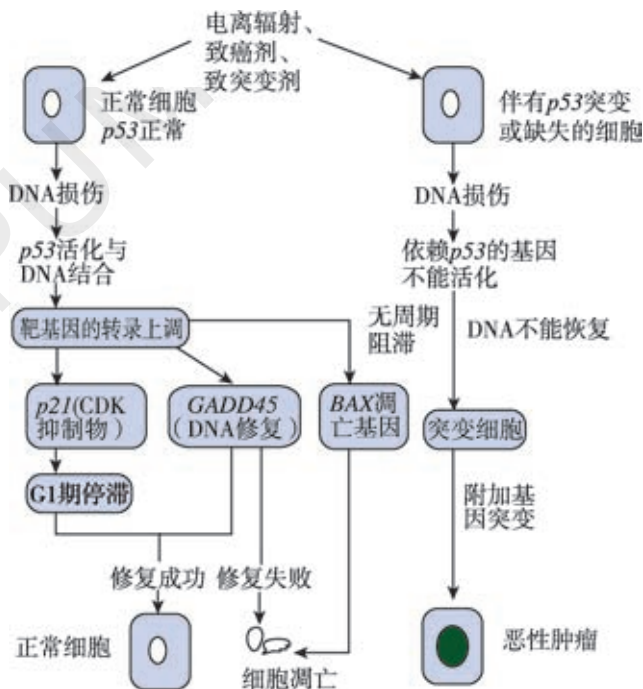


图 5-41 正常 *p53* 和突变 *p53* 基因的主要作用模式图

蛋白 BH3 调节, 在肿瘤形成前, 通过凋亡方式去除基因受损伤或不能修复的细胞, 可以有效防止其转化为恶性细胞; 在肿瘤形成后, 凋亡基因失活或抗凋亡基因功能增强, 则可使肿瘤持续生长。例如 BCL-2 蛋白的过表达, 可能与滤泡性淋巴瘤的发生发展有关。

正常细胞内存在 DNA 修复调节基因, 当多种因素引起轻微的 DNA 损伤时, 可通过 DNA 修复机制对其进行及时的修复。当 DNA 损伤严重, 不能修复时, 则诱导凋亡而去除受损细胞。因此与凋亡调节基因一样, DNA 修复调节基因对维持机体基因组的稳定性非常重要, 包括碱基切除修复 (base excision repair)、核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair)、双链断裂修复 (double strand break repair) 和 DNA 错配修复 (mismatch repair)。显然, DNA 修复机制有异常时, 这些 DNA 损伤被保留下来, 使基因组不稳定, 与肿瘤的发生有一定关系。例如, 着色性干皮病是一种先天性遗传性疾病, 患者对日光和紫外线特别敏感, 皮肤癌的发生率极高, 且发病年龄轻。这是由于患者皮肤细胞中缺乏紫外线特异性核酸内切酶, 对紫外线引起的 DNA 损伤不能修复所致。近年来对 DNA 错配修复基因的研究十分活跃, 目前已发现的人类 DNA 错配修复基因有 *MSH2*、*MLH1*、*MLH6* 和 *PMS2* 基因等, 它们作为一个复合体来更正 DNA 在复制时发生的碱基错配。当以上基因发生任何突变时, 都可以引起基因组的微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)。由于 MSI 而引起的基因改变在肿瘤的发生和进展中也起重要作用。如在家族性非息肉病性大肠癌中就存在 DNA 错配修复基因的改变和 MSI。

四、端粒、端粒酶和肿瘤

端粒是位于染色体末端的 DNA 重复序列, 其长度随着细胞的不断复制而逐渐缩短。正常细胞复制到一定次数后, 端粒缩短到使得染色体相互融合的程度, 导致细胞死亡, 所以端粒被称为细胞的“生命计时器”。生殖细胞具有端粒酶活性, 可使缩短的端粒长度恢复。而大多数体细胞没有端粒酶活性, 只能在复制 60 ~ 70 次后死亡。实验表明, 绝大多数人类恶性肿瘤细胞都含有较高的端粒酶活性, 从而使端粒不再缩短, 与肿瘤细胞的永生性有关。端粒酶的活性常在恶性肿瘤的早期就出现, 提示其可以作为诊断肿瘤的指标之一。并且端粒酶的活性在一定程度上与一些肿瘤的恶性程度和预后有关, 提示其可以作为评估恶性肿瘤生物学行为的指标之一。因此, 抑制端粒酶活性就成了一种治疗肿瘤的新靶点。

五、表观遗传学改变

表观遗传学改变 (epigenetic changes) 是指不伴有基因突变的可逆的基因表达的遗传学改变, 包括翻译后的组蛋白修饰和 DNA 甲基化。DNA 甲基化 (DNA methylation) 是在真核生物体内普遍存在的一种重要的基因内源性修饰作用, 主要是指由 DNA 甲基酶催化, 把 S-腺苷甲硫氨酸的甲基转移到胞嘧啶 5 位碳原子上, 生成 5-甲基胞嘧啶 (5-mC) 的过程。DNA 甲基化后核苷酸顺序未变, 而基因表达受到影响, 与维持染色体的结构、胚胎发育与衰老等有着密切的关系。许多人类肿瘤中都有不同程度的 DNA 异常甲基化。研究表明, DNA 甲基化与肿瘤的发生和演进密切相关, 它可通过基因组总体水平甲基化程度的降低、原癌基因 DNA 分子甲基化水平的降低和抑癌基因某些启动子区域甲基化程度的增高造成基因功能的失活, 从而导致肿瘤形成。例如小细胞肺癌中 *RAS* 基因较其周围正常细胞的甲基化水平明显降低, 提示其因甲基化程度降低而激活。抑癌基因 *p16* 启动子序列发生甲基化使基因转录抑制而失活, 在肺癌等肿瘤的发生中起重要作用。

六、miRNAs 与肿瘤

miRNAs 是由 21 ~ 23 个核苷酸组成的非编码单链 RNA, 其功能是负性调控基因。

miRNAs 通过抑制 mRNA 翻译,或在有些情况下通过 mRNA 剪切在转录后水平下调基因的表达。miRNAs 在细胞生长、分化、存活以及肿瘤的发生发展中都起着重要作用。miRNAs 可以通过下调肿瘤抑制蛋白的表达或促进癌蛋白的表达来参与肿瘤的恶性转化。如果一个 miRNA 能抑制一个原癌基因的翻译,这个 miRNA 在量上或功能上的降低会导致原癌基因产物的过度表达。相反,如果一个 miRNA 的靶点是一个肿瘤抑制基因,那么 miRNA 的活性增强会导致肿瘤抑制蛋白的减少。目前发现,恶性肿瘤中存在不同于正常机体的特征性 miRNAs 表达谱。如 miR-15a 缺失造成抗凋亡蛋白 BCL-2 的过表达,在肿瘤发生中发挥作用。

七、多步骤癌变的分子基础

流行病学、遗传学和化学致癌的动物模型以及分子遗传学的研究均证明,肿瘤的发生是一个长期的多因素、多阶段、多步骤的复杂过程。细胞发生完全的恶性转化,一般需要多个基因的改变,包括数个癌基因的激活和(或)抑癌基因的失活,以及凋亡调节基因、DNA 修复基因的改变。例如对结直肠癌的详细研究证实了多个基因在肿瘤发生发展过程中的协同作用。不同阶段的基因水平的改变,可以通过形态学改变反映出来。但像结肠癌这样已清楚其多步骤癌变步骤的肿瘤还很少(图 5-42)。

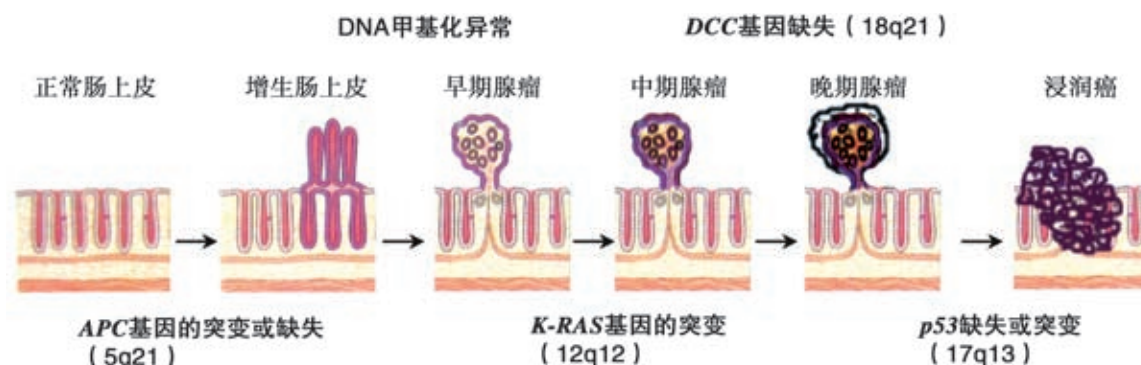


图 5-42 结肠癌的多步骤发生模式图

以上简单介绍了肿瘤发生的分子基础,可以将目前人们认识的肿瘤发生的基本模式归纳如下:致癌因素引起基因损伤,激活原癌基因和(或)灭活抑癌基因,这其中可能有表观遗传学调控和 miRNAs 起作用,可能还涉及凋亡调节基因和(或)DNA 修复基因,使细胞出现多克隆性增殖,在进一步基因损伤的基础上,转化为克隆性增殖,通过多阶段的演进过程,形成具有不同生物学特性的亚克隆(异质化),获得浸润和转移的能力(图 5-43)。

八、肿瘤干细胞

干细胞是能够通过自我更新(self-renewal)使自身永存,并且可以通过分化而形成某一特定组织成熟细胞的一类特殊的祖细胞。具有自我更新能力的干细胞与癌细胞之间有惊人的相似性,由此提出了肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的概念。CSC 被定义为肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞群体的细胞。CSC 在移植到免疫缺陷动物体内后具有成瘤的能力,并且表现出干细胞的一些相关特性。此外,CSC 在肿瘤细胞的异质性中处于塔尖位置,能进一步分化成为其他肿瘤细胞。在增殖过程中,一个 CSC 通过不均一分裂形成一个新的 CSC 和另一个可最终分化为包括肿瘤细胞在内的各种细胞的子细胞,其结果是维持 CSC 数目稳定并产生肿瘤。CSC 最早从白血病细胞中分离,近年来随着对其表面标志物研究的进展,

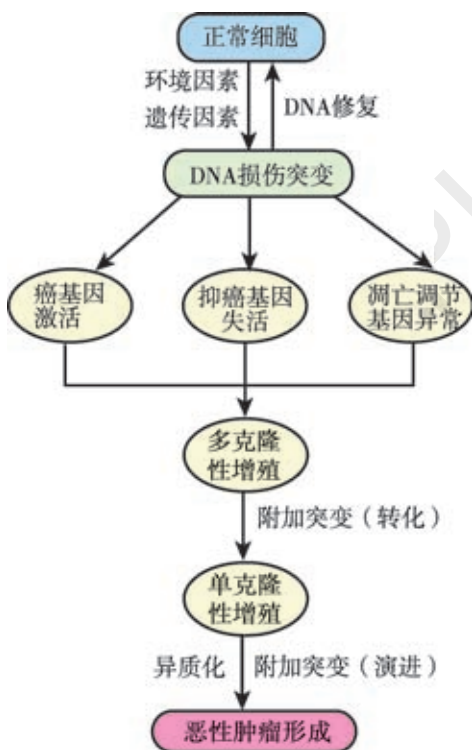


图 5-43 恶性肿瘤形成的基本模式图

已经可以从乳腺癌、大肠癌、前列腺癌、脑肿瘤、胰腺癌等实体瘤中根据各自不同的表面标志物分离出具有干细胞特征的亚群。目前认为，由于CSC具有很强的自我更新/增殖潜能，因此其是维持肿瘤群体生存及扩增的关键细胞群。最近还有研究提出，肿瘤转移实际上是由CSC中具有迁移能力的亚群完成的。虽然CSC在肿瘤细胞总数中所占比例很小，但在传统治疗杀死大部分具有增殖活性的瘤细胞后，CSC可以进入增殖状态，造成肿瘤的复发。因此分离出CSC，发展针对CSC的治疗方法，将为肿瘤的个体化治疗带来新的希望。目前CSC的研究也面临着很多挑战，例如CSC的起源尚没有定论，可能起源于正常干细胞的恶性转化或是前体细胞的转化，并且转化过程的机制尚不完全清楚。尽管CSC研究还存在很多技术上的不成熟，但其作为肿瘤研究的前沿领域仍然对肿瘤发生发展的认识具有重要意义，并为肿瘤治疗开拓了广阔的前景。

第十一节 肿瘤的病因学

通过多年来人们对肿瘤的临床观察、流行病学和实验研究等各方面的进展，目前认为大多数肿瘤的发生是机体内外环境影响或多种因素共同作用的结果。人们将可以导致恶性肿瘤发生的物质统称为致癌物（carcinogen）。外环境中的致癌物包括化学致癌物、辐射能和致癌的微生物（主要是病毒）。内环境的致癌因素包括遗传和免疫因素。

一、环境致癌因素及致癌机制

（一）化学物质

从最早1775年Percival Pott观察到扫烟囱工人中阴囊皮肤癌的发生率较高开始，人们注意到化学物质与癌症之间的关系。1915年，科学家用煤焦油反复涂擦兔耳诱发皮肤癌成功，并证实煤焦油中的致癌物是多环芳烃。目前，已有多种化学物质被确认在体外能转化细胞，在动物体内可致癌，其中部分与人类肿瘤关系密切。

1. 多步骤化学致癌 通过动物模型的研究表明，化学致癌作用是一个多步骤过程，主要分为激发和促进两个阶段。

激发（initiation，或称为启动）：是指致癌物引起癌症发生过程中的始发变化。激发作用引起DNA的永久损伤（突变），具有发生快、不可逆的特点。

促进（promotion）：是指某些本身无致癌性的物质，可以增加致癌物质的致癌性，从而促进肿瘤的发生，这些物质称为促癌物（promoter）。单独应用促癌物，不会引起肿瘤。促癌物不引起细胞DNA改变，但引起细胞的增生，使其易于产生附加突变。其作用是可逆的。

（1）致癌物作用机制：天然的和合成的化学致癌物多种多样，包括少数不需要在体内进行代谢转化即可致癌的直接致癌物和大多数需要在体内（主要是肝）进行代谢活化后才能致

癌的间接致癌物。化学致癌物多数是致突变剂，具有亲电子基团，能与靶细胞内的大分子如DNA的亲核基团（富含电子）共价结合，导致其结构改变（如DNA突变）。

对于间接致癌物来说，其致癌能力不仅取决于它的亲电子固有活性，而且取决于其在体内代谢活化的调节。大多数已知致癌物的代谢依赖于细胞色素P450的单氧化酶。由于编码这些酶的基因具有多态性，这些酶的活性存在个体差异，因此致癌作用的易感性在某种程度上由编码这些酶的基因的多态性所调节。如P450基因的产物CYP1A1使多环芳烃如苯并芘产生代谢变化。约10%的白种人有较高的可诱导型CYP1A1，带有此种可诱导型CYP1A1的吸烟者发生肺癌的危险性是非诱导型吸烟者的7倍。

(2) 促癌物作用机制：常见的促癌物有佛波醇酯（TPA）、巴豆油、激素、苯酚和某些药物等，主要是通过诱导细胞增殖而促进肿瘤的发生。如TPA是一种强促癌剂，是蛋白激酶C强有力的活化剂，对细胞增殖信号转导途径中的几种底物具有磷酸化的作用。致癌物作用下发生DNA突变的细胞产生克隆性增生，并易于产生附加突变，最终转变为恶性肿瘤。人类癌发生的过程也显示细胞的持续增生会引起基因突变，导致细胞发生恶性转化。如子宫内膜的异型增生与子宫内膜癌有关。

与外源性促癌物相比，内源性促癌物更难控制。如雌激素可作为动物肝肿瘤的促癌物，也与绝经后子宫内膜癌的发生有关。

2. 主要致癌物

(1) 直接致癌物：直接致癌物主要是烷化剂和酰化剂。有些烷化剂应用于临床，如环磷酰胺既是抗癌药物又是很强的免疫抑制剂，用于抗肿瘤治疗和免疫治疗。由于它们可能诱发恶性肿瘤如粒细胞白血病，应谨慎使用。

(2) 间接致癌物

1) 多环芳烃：多环芳烃存在于石油、煤焦油中。致癌性特别强的有3,4-苯并芘、1,2,5,6-双苯并蒽。3,4-苯并芘是煤焦油的主要致癌成分，可由有机物燃烧后产生，存在于工厂排出的煤烟和烟草点燃的烟雾中，可能是肺癌和膀胱癌发生的主要原因。另外烟熏和烧烤的鱼、肉等制品中也含有多环芳烃，这可能与某些地区胃癌的发病率较高有关。

2) 氨基偶氮染料和芳香胺类：氨基偶氮染料如过去食品工业中使用的奶油黄和猩红，可引起实验大鼠的肝细胞癌。芳香胺类如乙萘胺、联苯胺等，与印染厂工人和橡胶厂工人的膀胱癌发生率较高有关。

3) 亚硝胺类：亚硝胺类致癌谱广，可在许多实验动物诱发各种器官的肿瘤，可引起人胃肠道癌，尤其是胃癌。亚硝胺是在人体胃内酸性环境中由亚硝酸盐与食物的二级胺合成的。亚硝酸盐可来源于肉类和鱼类的保鲜剂和着色剂，也可由硝酸盐被细菌转化而产生。我国河南省林县的食管癌发病率很高，与当地居民食物中亚硝胺含量高有关。

4) 真菌毒素：黄曲霉菌广泛存在于霉变的食物中，霉变的花生、玉米及谷类中含量最多。黄曲霉毒素（aflatoxin）有多种，其中黄曲霉毒素B1致癌性最强。它在肝代谢为环氧化物，可使肿瘤抑制基因p53发生点突变而失去活性，诱发肝细胞癌。乙型肝炎病毒（HBV）的感染导致肝细胞损伤和再生。HBV与黄曲霉毒素B1可在肝细胞癌的发生中起协同作用。

(二) 物理因素

已证实的物理性致癌因素主要是电离辐射（ionizing radiation）。此外，紫外线、热辐射和异物也可能与促癌有关。

电离辐射如电磁（X射线、γ射线）和粒子辐射都具有致癌性。最有说服力的事件是，原子弹爆炸后日本广岛和长崎的幸存者中，在经过5~10年的潜伏期后多人发生了白血病，此外，乳腺癌、甲状腺癌的发生率也有所增加。放射工作者如长期接触射线而又缺乏有效的防护措施，经过10~15年潜伏期，可以发生皮肤癌和白血病。辐射导致细胞恶变的机制还不完全

清楚,可能与染色体发生断裂、易位和点突变,导致癌基因激活或抑癌基因失活有关。另外由于射线照射有免疫抑制作用,因此免疫监视功能降低也可能参与射线致癌作用。

长期(数十年)暴晒于强烈阳光下或受紫外线过度照射者,易发生皮肤的鳞癌、基底细胞癌和恶性黑色素瘤。白种人或照射后色素不增加的有色人种最易发生。其机制是细胞内 DNA 吸收光子后,使其中相邻的两个嘧啶连接形成嘧啶二聚体,二聚体又形成环丁烷,从而破坏 DNA 双螺旋的磷酸二酯骨架而导致 DNA 损伤。如前所述,正常人可以通过一系列 DNA 修复机制修复 DNA 损伤,而着色性干皮病患者无法修复紫外线所致的 DNA 损伤,皮肤癌的发生率很高。

此外,热辐射(如烧伤后的致癌)等也与肿瘤的发生有关。异物的致肿瘤作用还不清楚,目前认为至少是由物理-化学致癌物的共同作用引起的。例如,石棉引起胸膜间皮瘤和肺癌;镍、铬及其他金属挥发而被吸入时,可引起肺癌。

(三) 病毒

能够导致动物肿瘤的病毒称为肿瘤病毒。许多证据表明,人类某些肿瘤与病毒关系密切。

1. DNA 肿瘤病毒 DNA 肿瘤病毒感染人体后,有两种结局:一是溶解性感染,病毒 DNA 未整合到细胞的基因组中,病毒进行正常复制,产生大量病毒颗粒,最终导致细胞死亡;二是肿瘤诱导,病毒 DNA 整合到细胞的基因组中,引起细胞转化。与人类肿瘤发生关系密切的 DNA 肿瘤病毒主要有以下几种。

(1) 人乳头瘤病毒:现已发现 120 多种类型的 HPV,其中 HPV-6、HPV-11 与生殖道和喉等部位的乳头状瘤有关;HPV-16、HPV-18 与宫颈癌、生殖器鳞癌、口腔癌和喉癌有关。研究表明,乳头状瘤中病毒 DNA 尚未整合到宿主细胞基因组中;而在癌症中,病毒 DNA 通常整合到宿主的基因组中。整合方式是单克隆性的,即整合位点在同一种肿瘤的所有癌细胞中完全相同。DNA 被阻断的位点是在 HPV 基因组的 E1/E2 开放阅读框架内。当 E2 区被阻断时,引起 HPV-16、HPV-18 的 E6 和 E7 蛋白过度表达。E7 蛋白与 RB 蛋白通过磷酸化相结合,取代了与 RB 蛋白相连接的 E2F 转录因子;E6 蛋白连接并促进 p53 基因产物的降解,因此造成 RB 和 p53 这两种重要的肿瘤抑制蛋白失活(图 5-44)。

体外实验表明 HPV-16、HPV-18 可以转化人的角化细胞,使其永生化的角化细胞恶性转化。这说明 HPV 的致癌作用是始动因子,需要体细胞的突变才能引起恶变。

(2) Epstein-Barr 病毒(EBV):EBV 是一种疱疹病毒,与之有关的人类肿瘤有鼻咽癌、非洲型伯基特淋巴瘤、免疫抑制患者发生的淋巴瘤、结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)和某些霍奇金淋巴瘤等。EBV 感染人口咽部上皮细胞和 B 细胞。EBV 可使 B 细胞发生多克隆增殖,相关的机制有潜伏膜蛋白-1(LMP-1)通过上调 BCL-2 的表达,激活了正常情况下由 T 细胞介导的促进生长的通路;EB 病毒核抗原-2 基因能够激活促生长的细胞周期调节基因。在 B 细胞多克隆增殖的基础上,EBV 编码蛋白之一——核壳蛋白-1 可以激活免疫球蛋白基因重排的潜能,增加 t(8;14)发生的概率,而使得 8 号染色体的 C-MYC 基因活化。再发生其他突变,如 N-RAS 突变,则可发展为单克隆增殖,形成淋巴瘤。因此,EBV 本身并不直接致癌,

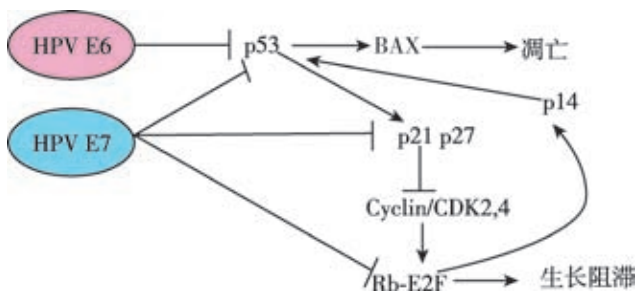


图 5-44 HPV E6 和 E7 蛋白在细胞周期中的调节作用

E6 和 E7 蛋白促进 p53 蛋白的降解,导致凋亡受阻和细胞周期抑制物 p21 和 p27 蛋白的活性下降。E7 还通过抑制 p21 和 p27,使两者对细胞周期蛋白/细胞周期蛋白依赖性激酶复合物的抑制作用减弱。此外, E7 还可与 Rb 蛋白结合,解除对细胞周期的阻滞

可能是癌变过程的一个始动环节。鼻咽癌在我国南部和东南亚多见,肿瘤中100%有EBV的DNA。病毒整合到宿主细胞的DNA中,整合方式是单克隆性的,因此EBV感染是在肿瘤发生之前。EBV在鼻咽癌发病中的作用及与地理或种族因素的关系还需要进一步研究。

(3) 乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis virus C, HCV):流行病学研究和动物实验证据表明,HBV感染与肝细胞性肝癌的发生关系密切。在全世界范围内,约80%的肝细胞性肝癌与病毒感染有关。HBV在我国人口的感染比例高,肝细胞性肝癌的发病率也高。但是HBV在人肝癌中的致病机制还不清楚。HBV本身不编码任何癌蛋白,并不整合在任何已知的原癌基因或抑癌基因附近。目前认为HBV致癌的作用是间接的及多因素的,可能与慢性肝损伤使肝细胞不断再生,细胞发生基因突变的危险性增加;以及HBV编码的HBx蛋白能够激活几种转录因子和信号通路有关。HCV虽不是DNA病毒,但可能通过促进信号通路的活化而与肝细胞性肝癌密切相关。

2. RNA 肿瘤病毒 由于病毒中心含有一条单链RNA和反转录酶,RNA肿瘤病毒属于反转录病毒(retrovirus)。RNA肿瘤病毒感染细胞后,可以引起3种结局:①第一种是非细胞杀伤性感染,病毒未整合到细胞的基因组中,进行正常复制,产生大量病毒颗粒,通过细胞膜的出芽方式释放出来。与DNA病毒最终导致细胞溶解死亡不同,其宿主细胞很少死亡。②第二种是潜伏感染,即病毒在细胞内停留,但不引起细胞任何损伤,以后可以通过病毒DNA再活化进入非细胞杀伤性感染周期或引起细胞转化。③第三种是肿瘤诱导,即细胞恶性转化。

根据引起细胞转化的潜能,将RNA肿瘤病毒分为急性转化病毒和慢性转化病毒。急性转化病毒含有病毒癌基因,如V-SRC、V-ABL、V-MYC等。病毒感染细胞后,以病毒RNA为模板在反转录酶的催化作用下合成DNA,然后整合到宿主DNA中并表达,导致细胞转化。慢性转化病毒本身不含有癌基因,但有活性很强的启动子或增强子。反转录后插入到宿主DNA的原癌基因附近,引起原癌基因的激活和过表达,导致细胞转化。

动物实验研究已发现了RNA肿瘤病毒能引起鸟类、小鼠及猫等的白血病、淋巴瘤及肉瘤。但在人类,只有人T细胞白血病病毒I型(human T-cell leukemia virus-1, HTLV-1)与一种罕见的成人T细胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL)的发生有关。HTLV-1的感染主要发生在日本和加勒比海地区,我国福建沿海地区也有小范围的感染。许多研究表明,HTLV-1感染者中仅有很少一部分(1%~3%)最终发展为ATL,且需经过20~40年的潜伏期。HTLV-1不含有已知的癌基因,也不在特定的原癌基因附近整合。其转化活性与病毒非结构基因TAX有密切关系。TAX不是癌基因,但其编码产物TAX蛋白具有反式激活宿主细胞的相关基因的作用,表现为能促进包括生长因子、细胞因子、生长因子受体等多种细胞基因的转录,能抑制包括p53、p16、BAX等多种负性调节基因的转录以及通过结合至CDKs/CDKIs,使细胞周期失去控制,最终导致细胞恶性增殖和转化。

(四) 细菌

目前已经确认幽门螺杆菌(Hp)除了引起消化性溃疡和慢性胃炎之外,还与胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌的发生密切相关。Hp已被公认为胃癌的致病菌。用Hp感染蒙古沙土鼠成功诱发胃癌,在动物实验中直接证实Hp与胃癌的发生有关;众多大规模的人群干预研究显示Hp感染可增加胃癌发病率,根除Hp后胃癌的发生有减少的趋势。Hp致病机制复杂,主要作用在癌变的起始阶段。Hp毒力基因尤其是CagA造成细胞DNA损伤,可产生内源性突变物;能导致p16基因的缺失增加并促使BCL-2基因表达活跃、凋亡过程受阻而对胃癌的发生起促进作用;还可使胃酸分泌减少,分解硝酸盐细菌使胃内的亚硝基化合物形成增加,增加癌变危险性。

(五) 其他因素

除了上述因素之外,还有许多其他因素与肿瘤的发生有关。来自生活方式和个体暴露(如

饮食)的危险因素日益受到重视。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指出,烟草使用、酒精使用以及体重超重或肥胖是癌症的首要原因。吸烟,尤其是香烟,已经表明与90%的肺癌死亡有关,并与口、咽、喉、食管、胰腺和膀胱的癌症密切相关。在美国,吸烟被认为是导致过早死亡的最重要的环境因素。2018年全球共有176万人死于肺癌。目前,中国肺癌死亡人数居恶性肿瘤死亡人数之首。滥用酒精增加了患口咽癌(不包括唇)、喉癌、食管癌以及经酒精性肝硬化而患肝癌的危险性。宫颈癌的危险性与初次性交的年龄和性伴侣的数量有关。

二、影响肿瘤发生发展的内在因素及其作用机制

除了受外界致癌因素作用之外,机体的内在因素也在肿瘤的发生发展中起着重要作用。其作用机制复杂,许多问题目前仍未阐明,还有待进一步研究。包括以下几个方面。

(一) 遗传因素

遗传因素对肿瘤发生的作用在自发肿瘤倾向的纯系小鼠实验中已得到证实。例如C3H小鼠好发乳腺癌和肝癌,而C57小鼠则极少患乳腺癌,说明小鼠的基因型是决定肿瘤发生的因素。对于人类肿瘤,从遗传学角度来看,可以认为肿瘤是一种基因病。但实际上在大多数肿瘤的发生中,与遗传直接相关者仅占不到10%,且遗传因素的作用主要表现为对致癌因素的易感性或倾向性,而环境因素对肿瘤的发生更为重要。在一些少见的遗传性肿瘤综合征中,遗传因素在肿瘤发生中起重要作用(表5-6),包括:

1. 常染色体显性(autosomal dominant)遗传性肿瘤综合征 这种先天性肿瘤易感性与抑癌基因如*RB*、*APC*和*NF-1*等发生突变或缺失有关。如家族性腺瘤性息肉病是由于*APC*基因突变失活引起的,呈显性遗传。患者结直肠内可形成数十、数百甚至上千个息肉状腺瘤,如不手术治疗,几乎100%病例到50岁左右发展为结直肠癌。

视网膜母细胞瘤分为家族性和散发性两种。家族性患儿年龄小,双侧发病较多;散发性患儿发病概率比家族性小很多,且发病较晚,多为单侧。Knudson(1974年)提出二次打击假说(two hit hypothesis)来解释这种现象。其含义是只有当两条同源染色体上的*RB*等位基因都失活后才能发生肿瘤。家族性患儿的所有体细胞均带有一个遗传所致的有缺陷的等位基因,在此基础上,只要另一个正常的等位基因再发生失活即可形成肿瘤。而散发性患儿则需要体细胞的两个正常的等位基因都发生失活才能形成肿瘤,所以概率要小得多。后来的研究证实了这一假说。

2. 常染色体隐性(autosomal recessive)遗传性肿瘤综合征 这种先天性肿瘤易感性出现在DNA修复基因。相应的肿瘤主要发生在皮肤和(或)血细胞,尤其当这些部位暴露于某些因子(如电离辐射、药物)时。

3. 家族性癌(family cancers) 家族性癌是指一些常见肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、胃肠癌及胰腺癌等,有家族聚集倾向,即在多个家族成员中发生。其特征是:①发病年龄较早;②肿瘤可发生在2个或多个亲属中;③肿瘤可为多发性或对称性;④没有特异性的表型标记,例如家族性结肠癌不同于家族性腺瘤性息肉病,与良性息肉状腺瘤无关;⑤可能与多因素遗传有关;⑥某些家族性癌可与某些遗传的基因突变有关,如*BRCA-1*和*BRCA-2*基因与家族性乳腺癌和卵巢癌有关。

(二) 宿主对肿瘤的反应——肿瘤免疫

发生了肿瘤转化的细胞可以引起机体的免疫反应。免疫因素在肿瘤发生中的作用主要体现在以下几个方面。

1. 肿瘤抗原

(1) 肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen):是肿瘤细胞独有的抗原,成年人正常细胞内无表达(其基因在正常细胞内被抑制),如MAGE-1、2、3(melanoma associated

表5-6 常见的遗传性肿瘤综合征及家族性癌

综合征	受累基因	相关肿瘤
常染色体显性遗传性肿瘤综合征		
家族性视网膜母细胞瘤	<i>RB</i>	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤
家族性腺瘤性息肉病	<i>APC</i>	结直肠癌
Li-Fraumeni 综合征	<i>p53</i>	多种肿瘤
神经纤维瘤病 I 型	<i>NF-1</i>	神经纤维瘤、视神经胶质瘤、虹膜错构瘤、恶性神经鞘瘤
神经纤维瘤病 II 型	<i>NF-2</i>	神经鞘瘤、脑膜瘤、脊髓室管膜瘤
家族性肾母细胞瘤	<i>WT-1</i>	肾母细胞瘤、肝母细胞瘤
多发性内分泌肿瘤综合征 I、II 型	<i>MEN</i> 、 <i>RET</i>	胰岛细胞瘤、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤等
脑视网膜血管瘤病（von Hippel-Lindau disease）	<i>VHL</i>	肾细胞癌、小脑血管母细胞瘤
常染色体隐性遗传性肿瘤综合征		
着色性干皮病（xeroderma pigmentosum）	<i>XPA</i> 、 <i>XPB</i> 等	皮肤癌
毛细血管扩张性共济失调症（ataxia telangiectasia）	<i>ATM</i>	淋巴瘤、白血病
布鲁姆综合征（Bloom syndrome）	<i>BLM</i>	白血病、实体肿瘤
范科尼贫血（Fanconi anemia）	<i>FACC</i> 、 <i>FACA</i>	白血病
家族性癌		
家族性乳腺癌	<i>BRCA-1</i>	乳腺癌、卵巢癌
	<i>BRCA-2</i>	乳腺癌
家族性非息肉病性结直肠癌	<i>MSH-2</i> 、 <i>MLH-1</i> 、 <i>MSH-6</i>	结直肠癌

antigen，恶性黑色素瘤相关抗原）等。虽然其最早发现于恶性黑色素瘤，但已有的研究表明 *MAGE* 基因在多种肿瘤，如食管癌、肝癌、多发性骨髓瘤等均有表达。细胞毒性 T 细胞可以通过其表面的 T 细胞受体，识别只存在于肿瘤细胞并与人类主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）分子一起组成复合物的肿瘤特异性抗原，从而杀伤肿瘤细胞。由于这些抗原在多种肿瘤中同时表达，使得同一疫苗治疗不同类型肿瘤患者成为可能。因此 *MAGE* 基因疫苗被人们认为是一种有价值、有发展前景的肿瘤免疫治疗方法。

（2）肿瘤相关性抗原（tumor associated antigen）：既出现在肿瘤细胞，也出现在正常细胞，包括两类，即肿瘤胚胎抗原和肿瘤分化抗原。

1) 肿瘤胚胎抗原（oncofetal antigen）：是指在胚胎组织中正常表达，但在正常成熟组织中不表达或微量表达，由于遗传因素抑制作用丧失，而在某些类型的癌组织中表达的抗原。例如：①甲胎蛋白（ α -fetal protein，AFP），出现在人第 2 ~ 6 个月胎儿的血清中，出生后血清中仅有微量，在肝细胞性肝癌和卵黄囊肿瘤患者中明显升高。②癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA），此种糖蛋白源于免疫球蛋白超家族，在人胚胎期肠组织中表达，在胃肠道肿瘤中重新表达。③人绒毛膜促性腺激素（HCG），此种糖蛋白属于维持妊娠的激素，在绒毛膜

癌时明显升高,此外在浸润性胃肠道癌、呼吸道肿瘤以及乳腺癌中也有表达。

2) 肿瘤分化抗原:是与某个方向的分化有关的抗原,在肿瘤中可重新出现。例如:①酪氨酸酶见于正常黑色素细胞和黑色素瘤,被特异性细胞毒性 T 细胞识别,一方面可以使肿瘤细胞崩解,另一方面也可使正常黑色素细胞崩解而导致皮肤去色素。②正常的前列腺腺上皮和前列腺癌都有前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)和前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的表达。起初人们认为这两者只表达于前列腺及其肿瘤,以后的研究发现 PSA 在乳腺组织中也有少量表达;PSMA 除在脑、唾液腺、小肠中有少量表达之外,在多种非前列腺癌的肿瘤如肾透明细胞癌、膀胱尿路上皮癌等中亦有一定的表达。

肿瘤相关抗原有助于相关肿瘤的诊断和病情监测,也可用于制备活性 T 细胞或抗体,进行肿瘤治疗。

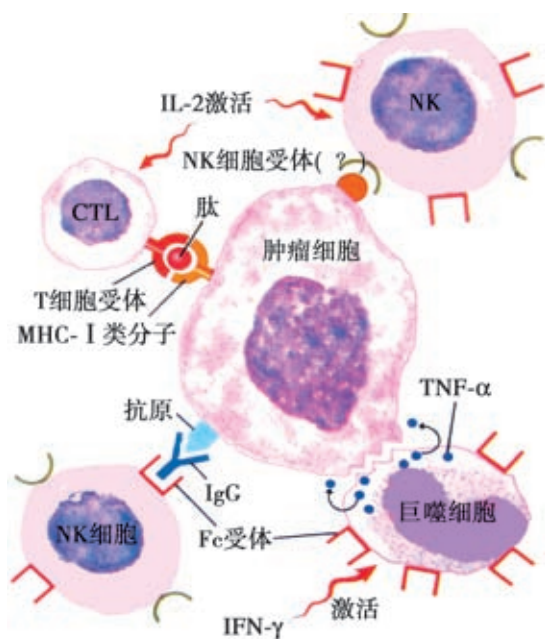


图 5-45 抗肿瘤免疫的细胞效应机制

(1) 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL): CTL 被 IL-2 激活后可以通过其 T 细胞受体识别肿瘤细胞上的人类 MHC- I 类分子而释放溶解酶杀伤肿瘤细胞。这种作用在对抗与病毒感染有关的肿瘤(如 EBV 引起的伯基特淋巴瘤和 HPV 导致的宫颈癌)时特别明显。在精原细胞瘤等一些肿瘤周围常可见到肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)。在治疗上可以分离 TIL, 体外增殖后再回输给患者。

(2) NK 细胞:因其不需要预先致敏就能杀伤肿瘤细胞,因此是抗肿瘤免疫的第一线。由 IL-2 激活后, NK 细胞可以溶解多种人体肿瘤细胞,其中有些并不引起 T 细胞的免疫反应。NK 细胞可能是通过 NK 细胞受体和抗体介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)来识别靶细胞的。

(3) 巨噬细胞:巨噬细胞在抗肿瘤免疫中与 T 细胞协同作用。T 细胞产生的 IFN- γ 可以激活巨噬细胞,而巨噬细胞产生的 TNF- α 和活性氧代谢产物在溶解肿瘤细胞中起主要作用。此外,巨噬细胞的 Fc 受体也可与肿瘤细胞表面的 IgG 结合,通过 ADCC 杀伤肿瘤细胞。

体液免疫反应主要是激活补体和介导 NK 细胞参加 ADCC。

3. 肿瘤免疫监视 人体免疫系统能识别并消灭机体内发生转化的细胞,这种机制称为免

(3) 通用型肿瘤抗原(universal tumor antigen):几乎表达于所有的肿瘤细胞,而在正常组织不表达,并可直接导致肿瘤的恶性表型。其在体外可被特异性 MHC 限制的 T 细胞识别并诱导抗肿瘤应答。更重要的是,通用型肿瘤抗原的下调或缺失会对肿瘤细胞的生长造成严重的负性影响。由于它表达于不同的肿瘤细胞,其表位可以作为重要而广泛的应用性靶标,在抗肿瘤免疫治疗中发挥重要的作用。目前,已鉴定的通用型肿瘤抗原主要有端粒酶反转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)、凋亡抑制蛋白——存活素(survivin)、p53 作用蛋白——mdm2 (murine double minute 2) 等。

2. 抗肿瘤效应机制 细胞免疫和体液免疫都参与抗肿瘤免疫,其中细胞免疫起主导作用。参与细胞免疫的效应细胞主要有细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞(图 5-45)。

疫监视。在先天性免疫缺陷或接受免疫抑制剂治疗的患者中，恶性肿瘤的发病率明显增加，说明了免疫监视在抗肿瘤中的重要性。例如 X 性连锁无 γ 球蛋白血症的患者中有 5% 发生恶性肿瘤，概率较普通人高出 200 倍；器官移植的受者和获得性免疫缺陷综合征患者发生淋巴瘤的概率也大大增加。相反，有少数肿瘤，如神经母细胞瘤、恶性黑色素瘤等，可能由于机体免疫功能增强而发生自然消退。但大多数肿瘤发生于免疫功能正常的人群。肿瘤细胞如何逃脱免疫系统的监视并破坏机体的免疫功能还不完全清楚，可能与以下因素有关：①肿瘤细胞的肿瘤抗原及抗原呈递基因表达异常：在肿瘤生长过程中，具有较强抗原性的亚克隆被免疫系统消除，而无抗原性的或抗原性弱的亚克隆则生长为肿瘤。肿瘤还可以通过表观遗传修饰下调抗原呈递相关基因的表达，直接影响抗原肽的加工、转运和呈递。②T 细胞无效：由于肿瘤细胞的 MHC 抗原表达丧失或减少，CTL 不能识别肿瘤抗原。③共刺激因子的表达异常：肿瘤细胞诱导活化 T 细胞，除需 MHC- 抗原肽复合物之外，还需要共刺激因子来提供第二信号。许多恶性肿瘤均低表达 B7-1、B7-2 分子，削弱了活化 T 细胞的第二信号。另一方面肿瘤又高表达 PD-L1 等负刺激分子，诱导肿瘤的免疫逃逸。目前已有抗 PD-L1 的药物获得 FDA 批准，能够增加效应 T 细胞的数量，抑制癌细胞的生长。④免疫抑制：多种致癌因素，如辐射、化学因子等可以抑制宿主的免疫反应，而肿瘤产物也可以抑制免疫反应。如许多肿瘤分泌的肿瘤转化生长因子 β 就是一种潜在的免疫抑制剂，能抑制 T 细胞的激活。⑤抗原隐藏：肿瘤表面的抗原可被隐藏，或与糖萼分子结合而导致宿主免疫系统不能识别。⑥ CTL 的凋亡：某些黑色素瘤和肝细胞性肝癌表达 Fas 配体，可以与表达 Fas 的 T 细胞结合而使其发生凋亡。

综上所述，肿瘤的病因是相当复杂的，尤其是其发生的分子机制，还有许多亟待解决的问题。目前对肿瘤发生的认识有以下几个要点：①从遗传学角度来说肿瘤是一种基因病；②大部分肿瘤是遗传因素和环境因素协同作用的结果，环境因素可能起主要作用；③肿瘤的发生不只是单个基因异常的结果，而是一个长期的、多阶段的、多种基因异常积累的过程；④机体的免疫监视系统在防止肿瘤发生上起重要作用，肿瘤的发生是免疫监视功能丧失的结果。

第十二节 肿瘤的实验室诊断

随着分子生物学的迅速发展，人们对肿瘤的研究已经进入到功能基因组和蛋白质组时代。这也带动肿瘤的病理学诊断突破了单纯形态学的局限，将表型和基因型相结合，利用多种新的技术和手段，使病理诊断建立在常规病理学、超微病理学、免疫组织化学和分子病理学的基础上，能更好地为临床诊断、预后判断和治疗服务。

一、病理组织学和细胞学诊断

对于大多数肿瘤病例，通过病理组织学检查都可以得到确诊。将肿瘤看做一个从良性到恶性的谱系，位于两端的明确良性或恶性的病例都容易诊断，困难的是位于谱系中间的良恶难辨的肿瘤，需要谨慎诊断。这时，充分的临床资料十分重要，一定要加强病理医生和临床医生之间的沟通。例如皮肤或黏膜的辐射后改变与癌相似，骨折愈合处的活检标本很像骨肉瘤。同时，标本的取材和制片质量对于做出正确的诊断也很重要。标本的来源有 4 类。

1. 手术切除或活检 (excision or biopsy) 切除标本取材时要注意避开肿瘤有坏死的部分；取材要充分，并具有代表性；目前细针穿刺活检 (fine needle biopsy) 和核芯针穿刺活检 (core needle biopsy) 发展很快，应用广泛。现代影像技术如 B 超、CT 或 MRI 的引导不仅应用于淋巴结、乳腺、甲状腺和前列腺等浅表部位肿瘤的诊断，也成功应用于肺等深部组织肿瘤的诊断。此方法简便、快速、可靠，对患者损伤较小。

2. 细针抽吸 (fine needle aspiration) 即抽吸细胞及液体再进行细胞学涂片染色检查, 应用也很广泛。

3. 细胞学涂片 (cytologic smear) 即利用癌细胞黏附力弱、容易脱落的特点, 根据脱落细胞明显的异型性进行诊断, 可应用于宫颈癌、支气管肺癌、膀胱癌等的诊断以及腹腔、胸腔、关节腔积液和脑脊液肿瘤细胞的检查。细胞学检查是检查宫颈癌最有价值的方法。

4. 快速冷冻切片诊断 (quick-frozen section diagnosis) 是肿瘤组织学诊断的一项重要内容, 对于手术确定肿瘤的性质或切除的边缘是否干净从而决定手术范围和方式非常有用, 可以在数分钟内做出组织学判断。

二、免疫组织化学

随着人们对肿瘤认识的不断深入, 有越来越多的肿瘤细胞产物或表面标志物被应用于肿瘤的诊断。对于一些肿瘤类型如淋巴造血系统的肿瘤, 免疫组织化学的检测已成为肿瘤诊断必不可少的工具。此外, 其在未分化恶性肿瘤的分类、转移癌原发部位的确定和对预后的判断等方面都起着十分重要的作用。需要注意的是, 许多标志物不是绝对特异的, 通常需要使用一组标志物进行综合判断, 同时需要有良好的阳性和阴性对照。

三、超微结构病理学

尽管肿瘤细胞无特异的超微结构, 并且随着免疫组织化学的快速发展, 超微结构病理学的应用在减少, 但其在分化差的恶性肿瘤的鉴别诊断中仍具有重要意义。例如可用于以下肿瘤的鉴别。

1. 癌和肉瘤的鉴别 癌细胞间可见到细胞连接结构, 其中最常见的是桥粒, 腺癌中还可见到中间连接、紧密连接和连接复合体; 而肉瘤细胞间看不到这些细胞连接。

2. 黑色素瘤的诊断 有些黑色素瘤在光镜下黑色素并不可见, 但电镜下如见到黑色素小体则支持黑色素瘤的诊断。

3. 横纹肌肉瘤的诊断 分化差的横纹肌肉瘤光镜下无特异结构, 电镜下可见到肌丝和肌节结构。

四、分子诊断

目前对肿瘤的治疗已经进入个体化时代, 分子病理检测是当前肿瘤个体治疗途径中的关键环节, 其检测结果直接影响患者临床治疗方案的选择。肿瘤分子诊断的重点是应用分子生物学技术, 如聚合酶链反应 (PCR)、原位杂交、FISH 等对癌基因、抑癌基因及相关基因进行检测, 分别在 DNA、RNA 和蛋白质 3 个水平进行判断, 主要应用在以下几个方面。

(一) 恶性肿瘤的诊断

分子诊断在部分恶性肿瘤的鉴别诊断上有重要意义。如判断淋巴组织增生与淋巴瘤及其克隆起源方面, 应用 PCR 分析免疫球蛋白或 T 细胞受体 (TCR) 基因重排进行鉴别。许多造血淋巴系统肿瘤特有的染色体易位可以通过 FISH 或细胞遗传学技术检测。染色体易位的分子检测在诊断一些肉瘤如滑膜肉瘤、尤因肉瘤等时也很有价值。

(二) 肿瘤预后的判断

某些肿瘤具有的遗传学改变与预后密切相关。如通过反转录 PCR (RT-PCR) 检测 *SYT-SSX* 融合基因不仅可确诊滑膜肉瘤, 而且可将滑膜肉瘤分成 *SYT-SSX1* 和 *SYT-SSX2* 融合基因两种类型, 其中 *SYT-SSX1* 融合基因者预后较差。再如神经母细胞瘤患者的 *N-MYC* 基因的扩增和染色体 1p 的缺失提示预后不良。具有 1p/19q 杂合性缺失的少突胶质细胞瘤具有更好的预后,



并对化疗敏感。

（三）指导肿瘤的分子靶向治疗

出现仅十余年的肿瘤分子靶向治疗（molecular targeted therapy）和传统的化疗相比，具有高选择性、低毒性和高治疗指数的优点，可以说是现代肿瘤治疗的里程碑，也是今后发展的方向。它是指利用特异性分子（单克隆抗体、小分子物质）封闭或抑制与肿瘤发生发展相关的一些特异性蛋白质，即分子靶点，如生长因子受体、信号转导分子、细胞周期蛋白、细胞凋亡调节因子、血管内皮生长因子等，从而抑制肿瘤细胞的生长、转移或诱导其凋亡。针对特定分子靶点研制的、具有靶点特异性的抗肿瘤药物就是分子靶向药物。应用分子病理学对肿瘤进行分子分型是靶向治疗的基础，下面以目前广泛应用的几个靶点举例说明。

1. C-KIT 或血小板衍生生长因子受体 -a (platelet derived growth factor receptor- α , PDGFR α) 与胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) GIST 是一组独立起源于胃肠间质干细胞的肿瘤，主要是由于 C-KIT 癌基因或者 PDGFR α 基因突变导致 KIT 酪氨酸激酶持续活化，细胞增殖分化失控形成的。长期以来，手术一直是 GIST 的首要治疗手段，但是术后容易出现复发和转移。复发转移性 GIST 对化疗、放疗均不敏感，治疗十分棘手。伊马替尼 (imatinib) 是肿瘤治疗史上第一个属于分子靶向治疗领域的信号转导抑制药物，也是迄今为止经过 5 年以上随访证实了安全性和有效性的酪氨酸激酶抑制剂。它能够选择性地抑制 C-KIT 和 PDGFR α 突变导致的酪氨酸激酶的异常活化，有效地抑制肿瘤细胞生长，达到治疗 GIST 的目的。进一步的研究还发现患者对此药的反应与 C-KIT 和 PDGFR α 突变的位点和类型有关。伊马替尼最早是由于能选择性抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶使其失活，用于治疗具有 Ph1 染色体 (BCR-ABL 融合基因) 的慢性粒细胞白血病患者。对 GIST 的治疗，能将晚期患者中位生存期由 19 个月延长至 57 个月，临床获益率高达 84%，从而开创了 GIST 乃至整个恶性肿瘤治疗的新纪元。通过 PCR 检测 GIST 中 C-KIT 或 PDGFR α 是否存在突变以及明确突变的位点和类型，对于筛选患者及预测疗效有重要的意义。

2. 人表皮生长因子受体 -2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 与乳腺癌 HER2 也属于表皮生长因子受体家族，其结构与 EGFR 相似，也具有跨膜酪氨酸激酶活性，激活后可影响一系列下游信号转导通路。在许多正常细胞中，HER2 的表达水平较低，而在许多肿瘤组织（如乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胃癌等）中则表现为过表达，并与肿瘤的恶性程度、转移、预后呈正相关。因此 HER2 可作为肿瘤分子靶向治疗的一个理想靶点。如乳腺癌中有 20% ~ 30% 的病例有 HER2 的过表达，此类患者癌细胞增殖快，对常规化疗反应差，预后不好。曲妥珠单抗 (trastuzumab) 是重组 DNA 人源化的单克隆抗体，作用靶点是 HER2 过表达的乳腺癌细胞的 HER2 胞外域 P185 糖蛋白，从而封闭 HER2 而产生抗肿瘤作用，使 1/4 的顽固性乳腺癌患者的生命得到挽救和延长。通过免疫组织化学和 FISH 等技术筛选乳腺癌中 HER2 过表达的病例是应用曲妥珠单抗的基础。

3. 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 与非小细胞肺癌 表皮生长因子受体介导多条通路，在肿瘤的发生发展中起重要作用，成为肿瘤治疗中的重要靶点。其表达在正常细胞内受到严格调控，在恶性肿瘤细胞中，EGFR 酪氨酸激酶可被激活而过度表达，影响下游多条途径，促进细胞增殖、血管生长及扩散转移，抑制细胞凋亡。吉非替尼 (gefitinib) 为口服的小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，在 EGFR 基因酪氨酸激酶区域存在突变的非小细胞肺癌病例对此药反应好。不同种族人群 EGFR 基因突变不同，而亚洲患者突变比例高。临床研究显示对亚洲、女性、不吸烟肺癌患者的疾病控制率可达 60% 以上。检测非小细胞肺癌中 EGFR 的突变情况已经成为诊疗常规，其能帮助判断患者的疗效和预后。

4. CD20 与 B 细胞淋巴瘤 利妥昔单抗 (rituximab) 是重组 DNA 人源化的单克隆抗体，其主要作用靶点为 CD20 受体。该受体存在于正常或非霍奇金淋巴瘤 B 细胞亚型中。CD20 受

体有阻止细胞凋亡的作用，而利妥昔单抗进入体内后与 CD20 特异性结合，能诱导 B 细胞凋亡，提高肿瘤对化疗的敏感性。利妥昔单抗是第一个被美国食品和药品管理局（FDA）批准用于人类肿瘤的单克隆抗体，主要用于 B 细胞淋巴瘤，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（总有效率可达 76%），以及复发、耐药的患者。通过免疫组织化学检测 B 细胞淋巴瘤 CD20 的表达水平以指导用药。

肿瘤的分子靶向治疗是一种有广阔发展前景的治疗策略。借助芯片技术和生物信息学技术，在基因结构和表达水平上对肿瘤进行分子分型，将为治疗肿瘤和研制新药提供各种新的靶点。其中，分子病理学势必会发挥越来越重要的作用。

同时也应该看到，肿瘤的基因改变非常复杂，以肺腺癌为例，近 10 年来已发现肺腺癌的基因改变有 *EGFR* 突变、*K-RAS* 突变、*B-RAF* 突变、*EML4-ALK* 易位、*MEK* 突变、*FGFR4* 突变、*PI3KCA* 突变及 *HER2* 突变等，另有约 45% 的基因改变尚在探索中。目前克唑替尼（crizotinib，一种新的酪氨酸激酶受体抑制剂）已经用于 ALK 阳性的晚期肺腺癌患者并取得了较好的疗效。个体化诊疗时代对分子病理学提出了更多的挑战，同时也带来发展的契机。

（方伟岗 贺慧颖）



心血管系统疾病

心血管系统由心脏、动、静脉及毛细血管所组成，它是维持血液循环、物质交换及传递体液信息的结构基础。心血管系统的器官或组织形态结构发生变化会导致相应的功能改变，引起全身或局部血液循环障碍和一些严重的并发症。随着人们生活水平的提高，人均寿命不断延长，在我国和欧美一些发达国家，心血管疾病的发病率和死亡率高居榜首。心血管系统疾病种类繁多，本章主要介绍最常见的心脏和动脉疾病。

第一节 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）是心血管系统中最常见的疾病。其特征以内膜灶性纤维性增厚及粥样斑块形成为主，主要累及大动脉和中等动脉，使动脉壁增厚、变硬及弹性减退。在我国，动脉粥样硬化的发病率有明显上升趋势，多见于中、老年人。

动脉硬化（arteriosclerosis）的涵盖范围更为广泛，泛指以动脉壁增厚、变硬和弹性减退为特征的动脉硬化性疾病，主要包括3种类型：动脉粥样硬化、动脉中膜钙化（Mönckeberg medial calcific sclerosis）、细动脉硬化（arteriolosclerosis）。

一、动脉粥样硬化的危险因素

动脉粥样硬化的病因至今仍不十分清楚，目前认为是多种因素共同作用的结果。其中有一些危险因素（risk factors）被认为与动脉粥样硬化的发病密切相关。

（一）血脂异常

高脂血症（hyperlipidemia）是动脉粥样硬化的主要危险因素。一般成年人空腹血清总胆固醇超过 5.72 mmol/L、三酰甘油超过 1.70 mmol/L，即可诊断为高脂血症，而总胆固醇在 5.2 ~ 5.7 mmol/L 者称为边缘性升高。动脉粥样硬化病变中的脂质主要来源于游离胆固醇、三酰甘油、磷脂和载脂蛋白 B。

血浆中的脂质与蛋白质和磷脂相结合，以脂蛋白（lipoprotein）的形式在血液循环中进行转运，因此高脂血症实际上可认为是高脂蛋白血症。根据密度不同，脂蛋白可以分为5种：乳糜微粒（chylomicra, CM）、极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein, VLDL）、中密度脂蛋白（intermediate density lipoprotein, IDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）和高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）。与动脉粥样硬化发病关系密切的主要是 LDL，尤其是 LDL 亚型中的小颗粒致密低密度脂蛋白（small dense low density lipoprotein, sLDL），被认为是判断冠心病的最佳指标。LDL 发生氧化后形成的氧化型 LDL（oxidized LDL, ox-LDL）是导致内皮细胞和平滑肌细胞损伤的主要因子。VLDL 和 CM 也与动脉粥样硬化的发生有密切关系。而 HDL 是胆固醇的逆向转运载体，能将其运输到肝进行降解和排泄，同时 HDL 具有抗氧化作用，可以防止 LDL 氧化，并可通过竞争机制抑制 LDL 与血管内皮细胞受体结合而减少其摄取。因此，HDL 具有较强的抗动脉粥样硬化和冠心病发病的作用。

此外,不同脂蛋白在动脉粥样硬化发病中的作用还与其载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)有关。

(二) 高血压

高血压和动脉粥样硬化虽然是两种独立的疾病,但是高血压患者比同年龄、同性别的对照人群动脉粥样硬化发病早、病变重。其原因可能与以下因素有关:①高血压时血流对血管壁的机械性压力和冲击作用较强;②高血压可以直接引起内皮损伤和(或)功能障碍;③高血压亦能直接影响动脉壁结缔组织代谢功能;④与高血压发病有关的肾素、儿茶酚胺和血管紧张素等也可改变动脉壁代谢。这些因素作用的结果都可使血管内皮细胞受损,造成脂蛋白渗入内膜增多、血小板和单核细胞黏附、中膜平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)迁入内膜等变化,促进动脉粥样硬化病变发生发展。

(三) 吸烟

大量流行病学及临床资料显示,吸烟是动脉粥样硬化发病的一个主要的独立危险因素。研究表明,烟草中的多种化学物质可使血中 LDL 易于发生氧化(oxidization),并导致内皮细胞损伤和血内一氧化碳浓度升高。长期大量吸烟可增强血小板聚集功能、升高血中儿茶酚胺浓度及降低 HDL 水平。此外,烟草内含有一种糖蛋白,可启动某些致突变物质的产生并引起血管壁 SMC 增生,这些都促进了动脉粥样硬化病变的发生。

(四) 糖尿病和高胰岛素血症

糖尿病患者血中三酰甘油、VLDL 水平明显升高,而 HDL 水平降低,而且高血糖可导致 LDL 糖基化和高三酰甘油血症,后者易于产生 sLDL 并被氧化。这些修饰的 LDL 可促进血液单核细胞迁入内膜并形成泡沫细胞。另外,大量调查资料证明,高胰岛素血症(hyperinsulinemia)与动脉粥样硬化的发生密切相关,胰岛素水平越高, HDL 含量越低,冠心病的发病率和死亡率越高。

(五) 其他

1. 遗传因素 家族史是动脉粥样硬化较强的独立危险因素。一些基因异常可能对脂质的摄取、代谢和排泄产生影响,基因异常与饮食因素相互作用可能是导致高脂血症最常见的原因。

2. 年龄 动脉粥样硬化检出率和病变严重程度随年龄增加而增高。

3. 性别 女性绝经前 HDL 水平高于男性, LDL 水平低于男性,患冠心病概率低于同龄组男性。绝经后,两性间发病率差异消失,这是由于雌激素能影响脂质代谢,降低血浆胆固醇水平的缘故。

4. 体重 超重者(体重指数>26)发生动脉粥样硬化的危险性较大。

5. 感染 有实验报道某些微生物感染可能与动脉粥样硬化的发生有关。

二、动脉粥样硬化的发病机制

关于动脉粥样硬化的发病机制尚未完全阐明,损伤应答学说是目前公认的具有较强说服力的发病学说,但任何单一的学说都不能全面解释动脉粥样硬化的发病机制。其发病过程中的主要作用因素如下。

(一) 脂质因素

高脂血症是动脉粥样硬化的主要危险因素。高脂血症可以直接引起内皮细胞的损伤和功能障碍,并造成内皮细胞的通透性增加。而且内皮细胞和单核巨噬细胞可使 LDL 氧化修饰而成为 ox-LDL,而 ox-LDL 有更强的促动脉粥样硬化的作用。

(二) 内皮细胞损伤

内皮细胞通透性增加可使血液中脂质易于沉积在内膜;内皮细胞受损后可促进单核细胞、血小板黏附,并产生多种生长因子,促进斑块中平滑肌细胞的增生及分泌基质等。随着病变不

断进展,内皮细胞进一步损伤、凋亡、坏死与脱落,将促进血小板黏附和脂质进入内膜。最近的研究表明,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)作为一群血管内皮细胞的前体细胞,参与血管内皮损伤后的修复,推动血管的新生和损伤血管的再内皮化过程,对维持血管稳定的生物学功能具有重要作用。而致动脉粥样硬化的上述危险因素均可降低内皮祖细胞的功能及数量,从而促进动脉粥样硬化的形成和发展。

(三) 单核巨噬细胞的作用

在 ox-LDL、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、PDGF 等细胞因子作用下,血中的单核细胞通过内皮黏附分子黏附于损伤内皮表面并迁入内皮下间隙,转化成巨噬细胞,经其表面受体的介导,摄取进入内膜并已发生修饰的脂蛋白,转变成巨噬细胞源性泡沫细胞,形成动脉粥样硬化的早期病变(脂纹、脂斑)。在病变进展期,巨噬细胞通过产生多种生物活性物质参与动脉粥样硬化斑块的形成。

(四) 平滑肌细胞迁移并增殖

动脉中膜的 SMC 迁入内膜后增生并发生表型转变,从收缩型细胞转变为合成型细胞,通过表面的 LDL 受体介导而吞噬脂质,形成 SMC 源性泡沫细胞。另外,这些增生的内膜 SMC 能合成胶原蛋白、弹性蛋白和糖蛋白等,使病变的内膜增厚、变硬,促进硬化斑块的形成(图 6-1)。

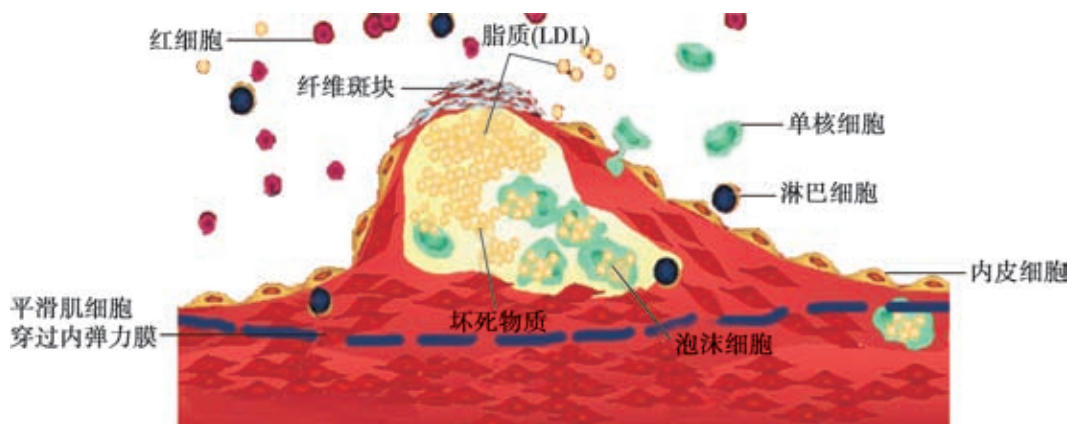


图 6-1 动脉粥样硬化发病机制示意图

此外,发生修饰的脂质(如 ox-LDL)具有细胞毒作用,可使泡沫细胞坏死、崩解,致使局部出现脂质池和分解脂质产物(如游离胆固醇)等。这些物质参与形成粥样物,并最终形成粥样斑块,诱发局部炎症反应,压迫中膜造成萎缩,同时促使外膜毛细血管增生、T 淋巴细胞浸润及纤维化。LDL 穿过内皮细胞渗入内皮下间隙,单核细胞迁入内膜;ox-LDL 与巨噬细胞表面的清道夫受体结合而被摄取,形成巨噬细胞源性泡沫细胞;动脉中膜的 SMC 经内弹力膜窗孔迁入内膜,吞噬脂质形成平滑肌源性泡沫细胞;泡沫细胞坏死崩解,形成粥样坏死物即粥样斑块。

三、动脉粥样硬化的病理变化

动脉粥样硬化主要发生于大、中动脉,最好发于腹主动脉,其次依次为冠状动脉、降主动脉、颈动脉和脑底动脉 Willis 环。动脉的分叉、分支开口、血管弯曲凸面为斑块好发部位。动脉粥样硬化典型病变的发生发展主要经过以下 4 个阶段。

(一) 脂纹

脂纹(fatty streak)是动脉粥样硬化的早期病变,最早可出现于儿童期,但并非所有的脂

纹都会发展为纤维斑块，这是一种可逆性病变。肉眼：病灶位于动脉内膜面，可见黄色帽针头大小的斑点或宽1~2mm、长短不一的黄色条纹，平坦或略微隆起，常位于血管分支开口处。镜下：脂纹处内皮细胞下有充满脂质的泡沫细胞大量聚集，泡沫细胞体积较大，胞质呈空泡状。此外，可见较多的基质、数量不等的合成型SMC、少量淋巴细胞、中性粒细胞等。

（二）纤维斑块

纤维斑块（fibrous plaque）由脂纹进一步发展而来。肉眼：纤维斑块为隆起于内膜表面的灰黄色斑块，随着斑块表层胶原纤维的增多及玻璃样变性而呈瓷白色，如蜡滴状。斑块直径为3~15mm，可发生融合（图6-2）。镜下：典型的病变主要有3个部分：①纤维帽（fibrous cap），由密集的胶原纤维、散在性SMC和巨噬细胞以及少量弹性纤维和蛋白聚糖组成；②脂质区（lipid zone），由泡沫细胞、细胞外脂质和坏死碎片组成，该区较小或不明显；③基底部（basal zone），由增生的SMC、结缔组织和炎症细胞组成。

（三）粥样斑块

粥样斑块（atheromatous plaque）亦称粥样瘤（atheroma）。肉眼：可见动脉内膜面出现明显隆起的灰黄色斑块。镜下：可见纤维帽玻璃样变，斑块深部为大量无定形的坏死物质，富含细胞外脂质，并可见胆固醇结晶（HE片中为针形或梭形空隙）及钙化，坏死物底部及周边可见肉芽组织、少量泡沫细胞和淋巴细胞，病灶处中膜平滑肌受压萎缩。外膜可见毛细血管新生、结缔组织增生及淋巴细胞、浆细胞浸润（图6-3）。



图6-2 主动脉粥样硬化

黄白色稍隆起的为纤维斑块，灰黄色不规则隆起的为粥样斑块

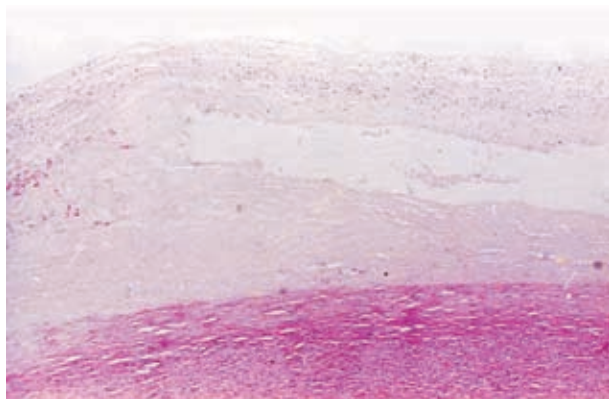


图6-3 主动脉粥样硬化

表层为纤维帽，深层为一些坏死组织，并可见胆固醇结晶裂隙

（四）复合病变

1. 斑块内出血 由于斑块边缘处新生的毛细血管发生破裂出血，也可因斑块纤维帽破裂而血液流入斑块，形成斑块内血肿。其结果造成斑块迅速增大，可使管径较小的动脉完全闭塞，导致急性供血中断，致使该动脉供血器官发生梗死。如冠状动脉粥样硬化伴斑块内出血可致相应供血区域发生心肌梗死。

2. 斑块破裂 斑块破裂为最危险的复合病变，常见于腹主动脉下端、髂动脉和股动脉。破裂部位常位于斑块周边部，因该处纤维帽最薄，抗张力差。斑块破裂后粥样物自裂口处排入血流，遗留粥样性溃疡，局部可形成血栓，排入血流的坏死物和脂质可形成胆固醇栓子，引起

栓塞。

3. 血栓形成 内膜损伤后, 动脉壁胶原纤维暴露, 引起血小板黏附、聚集形成血栓, 从而加重病变动脉的狭窄, 甚至阻塞管腔导致梗死形成, 如心和脑的梗死。如血栓脱落, 可导致栓塞。

4. 钙化 钙化多发生在陈旧的病灶内。钙盐沉着在纤维帽及坏死灶内。钙化导致动脉壁变硬、变脆, 易于破裂。钙化灶可进而发生骨化。

5. 动脉瘤形成 严重粥样斑块由于其底部中膜平滑肌萎缩变薄, 弹性减弱, 以至逐渐不能承受血流压力而扩张, 形成动脉瘤。动脉瘤破裂可导致致命性大出血。此外, 血流可从粥样溃疡处侵入主动脉中膜, 或中膜内血管破裂出血, 均可造成中膜撕裂, 形成夹层动脉瘤。

四、重要器官的动脉粥样硬化

(一) 主动脉粥样硬化

病变多见于主动脉后壁和其分支开口处, 以腹主动脉最重, 胸主动脉次之, 升主动脉最轻。发生腹主动脉瘤时可于腹部触及搏动性肿块, 听到血流杂音, 并可因其破裂发生致命性大出血。

(二) 冠状动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病

详见本章第二节。

(三) 颈动脉及脑动脉粥样硬化

病变最常见于颈内动脉起始部、基底动脉、大脑中动脉和 Willis 环。动脉呈不同程度的狭窄, 并可因继发改变加重而致管腔闭塞。长期供血不足导致脑组织发生萎缩, 脑回变窄, 脑沟变宽、变深, 实质变薄, 脑重量减轻。严重者可发生精神改变, 记忆力和智力减退, 甚至痴呆。若发生急性供血中断, 可导致脑梗死。脑动脉粥样硬化病变可形成小动脉瘤, 常见于 Willis 环, 破裂可引起致命性脑出血。

(四) 肾动脉粥样硬化

80% 的病变发生在肾动脉开口处及主干近侧端, 亦可累及弓形动脉和叶间动脉, 多为偏心性斑块, 常引起顽固性肾血管性高血压; 亦可因斑块内出血或血栓形成而导致血管完全阻塞, 造成受累动脉供血区组织梗死, 梗死机化后形成较大瘢痕, 使肾体积缩小, 称为动脉粥样硬化性固缩肾 (图 6-4)。

(五) 四肢动脉粥样硬化

下肢动脉粥样硬化较上肢多见。四肢动脉吻合支较丰富, 较小的动脉管腔发生狭窄甚至闭塞时, 一般没有严重后果。较大动脉发生动脉粥样硬化导致管腔狭窄时, 可因供血不足, 行走时引起疼痛, 休息后好转, 即所谓间歇性跛行 (claudication)。当动脉管腔完全阻塞, 侧支循环又不能建立时, 可引起局部的缺血性梗死, 甚至发展为干性坏疽。

(六) 肠系膜动脉粥样硬化

肠系膜动脉因粥样硬化斑块而狭窄甚至闭塞时, 可引起肠梗死, 患者有剧烈腹痛、腹胀和发热, 还可有便血、麻痹性肠梗阻, 严重者可发生肠坏死、急性腹膜炎及休克。

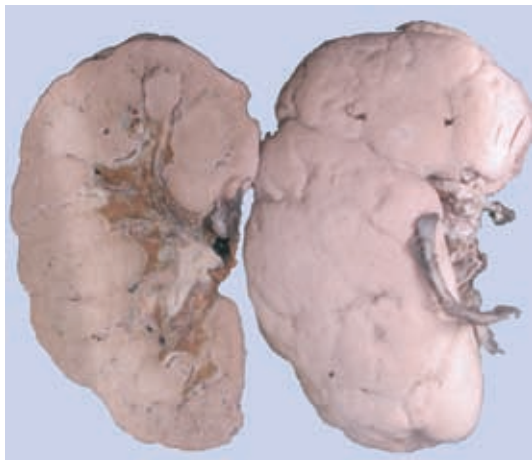


图 6-4 动脉粥样硬化性固缩肾

肾体积缩小, 有较大瘢痕形成

第二节 冠状动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病

一、冠状动脉粥样硬化

冠状动脉粥样硬化是最常见的狭窄性冠状动脉疾病。冠状动脉靠近心室，承受收缩压最大，而且冠状动脉血管树受心脏外形的影响，有多次方向改变，承受较大的血流剪切力，易于造成内膜损伤，有利于动脉粥样硬化的发生。冠状动脉粥样硬化好发部位以左冠状动脉前降支最多，其余依次为右主干、左主干或左旋支、后降支。病变常呈节段性，多发生于血管的心壁侧，分支口处较重，斑块多呈新月形，管腔呈偏心性、不同程度的狭窄（图 6-5）。按管腔狭窄程度可分为 4 级：Ⅰ级， $\leq 25\%$ ；Ⅱ级， $26\% \sim 50\%$ ；Ⅲ级， $51\% \sim 75\%$ ；Ⅳ级， $\geq 76\%$ 。

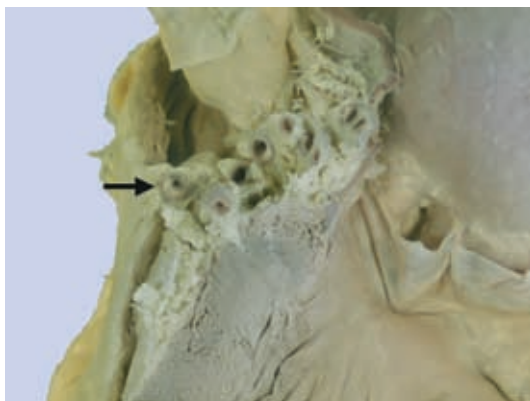


图 6-5 冠状动脉粥样硬化

箭头示冠状动脉管壁增厚，管腔狭窄

近年来，通过心脏血管造影技术发现冠状动脉痉挛也可以引起心绞痛和心肌梗死，而冠状动脉粥样硬化常伴有冠状动脉痉挛，痉挛可使原有的管腔狭窄程度加剧，甚至导致供血中断，引起心肌缺血及相应的心脏病变，并可成为心源性猝死的原因。

二、冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病（coronary artery heart disease, CHD），是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌功能障碍和（或）器质性病变，又称缺血性心肌病。CHD 是多种冠状动脉病的结果，但大多数由冠状动脉粥样硬化所引起。因此，习惯上把 CHD 视为冠状动脉粥样硬化性心脏病的同义词。心肌的短暂性缺血可引起心绞痛，持续性缺血可引起心肌梗死，甚至猝死。根据 WHO 统计，冠心病是世界上最常见的死亡原因，又称为“第一杀手”。冠心病检出率在 20 ~ 50 岁年龄组有性别差异，男性多于女性；绝经后女性与男性之间无明显区别。

冠状动脉供血不足和（或）心肌耗氧量剧增时，都会诱发 CHD。供血不足主要由冠状动脉粥样硬化斑块、继发的复合病变和冠状动脉痉挛导致的管腔狭窄所引起。而各种原因导致心肌负荷增加（如血压骤升、劳累过度、情绪激动、心动过速及心肌肥大等），可使冠状动脉供血相对不足，引发心肌耗氧量剧增。

CHD 临床上可表现为心绞痛、心肌梗死、心肌纤维化和冠状动脉性猝死。

（一）心绞痛

心绞痛（angina pectoris, AP）是冠状动脉供血不足和（或）心肌耗氧量骤增致使心肌急性、暂时性缺血、缺氧所引起的临床综合征，表现为胸骨后部压榨性或紧缩性疼痛感，常放射至左肩和左臂。每次发作 3 ~ 5 分钟，可数日一次，也可一日数次。症状可因休息或用硝酸酯类药物而缓解消失，亦可因体力活动、暴饮暴食、情绪激动而发作。

心绞痛的发生是由于缺血、缺氧而造成的代谢产物堆积, 这些物质刺激心脏局部交感神经末梢, 信号经下颈段及第1~5胸交感神经节和相应脊髓段传至大脑, 并在相应脊髓段的脊神经所分布的皮肤区域产生不适感, 即胸骨后及两臂的前内侧与小指, 尤其是在左侧, 其性质往往不是疼痛而是憋闷或紧缩感。

临床上心绞痛可分为:

1. 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris) 又称轻型心绞痛, 平时不发作, 仅在重体力劳动时发作。主要原因是冠状动脉粥样硬化引起动脉狭窄 ($> 75\%$), 同时心肌耗氧量增加, 冠状动脉血流量不能满足代谢需要, 一般无心肌坏死。症状持续几分钟, 经休息或舌下含服硝酸甘油后迅速消失。

2. 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris) 此类患者多有一支或多支冠状动脉较大支干的高度狭窄。镜下常见到因弥漫性心肌纤维坏死引起的弥漫性间质性心肌纤维化。主要表现为: 在稳定型心绞痛的基础上疼痛加重, 持续时间更长或更频繁; 初发的、在静息或轻微劳作时出现的心绞痛; 由贫血、感染、甲状腺功能亢进或心律失常等诱因引起的不稳定型心绞痛。休息或舌下含服硝酸甘油只能暂时或不完全缓解症状。

3. 变异型心绞痛 (variant angina pectoris) 又称 Prinzmetal 心绞痛, 多无明显诱因, 于休息时发作, 仅少数在工作负荷中发作。心电图显示有关导联 ST 段抬高 (其他 AP 发作时, ST 段下降), 主要是冠状动脉痉挛引起的, 其机制尚不清楚。变异型心绞痛常并发急性心肌梗死和严重的心律失常, 包括室性心动过速、心室颤动及猝死。吸烟是变异型心绞痛的主要危险因素。

(二) 心肌梗死

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是指急性、持续性缺血、缺氧 (冠状动脉功能不全) 所引起的较大范围的心肌坏死。临床上多有剧烈而持久的胸骨后疼痛, 休息及硝酸酯类药物不能完全缓解, 伴白细胞增高、发热、红细胞沉降率加快、血清心肌酶活性增高及心电图进行性变化, 可并发心律失常、休克或心力衰竭。

1. 原因 心肌梗死大多数由冠状动脉粥样硬化引起, 在此基础上并发血栓形成、斑块内出血或持续性痉挛, 使冠状动脉血流进一步减少或中断; 过度劳累使心脏负荷加重, 最终导致心肌持续性缺血。

2. 好发部位及类型 根据梗死灶占心室壁的厚度将心肌梗死分为两型: ①区域性心肌梗死 (regional myocardial infarction), 亦称透壁性心肌梗死 (transmural myocardial infarction), 累及心室壁全层, 梗死部位与闭塞的冠状动脉分支供血区一致, 梗死面积多在 $2.5 \sim 10 \text{ cm}^2$, 为典型的心肌梗死类型 (图 6-6)。如梗死未累及全层而深达室壁 $2/3$ 以上则称厚壁梗死。最常见的梗死部位是冠状动脉左前降支供血区, 即左室前壁、心尖部、室间隔前 $2/3$ 及前内乳头肌, 约占全部心肌梗死的 50% 。其次是右冠状动脉供血区, 即左室后壁、室间隔后 $1/3$ 及右心室, 并可累及窦房结, 占 $25\% \sim 30\%$ 。再次是左旋支供血区, 即左室侧壁、膈面及左房, 可累及房室结, 占 $15\% \sim 20\%$ 。②心内膜下心肌梗死 (subendocardial myocardial infarction), 特点是梗死主要累及心室壁内 $1/3$ 层的心肌, 并波及肉柱和乳头肌, 常为多发性、小灶状坏死 ($0.5 \sim 1.5 \text{ cm}^2$)。坏死区域不限于某一支冠状动脉的供血

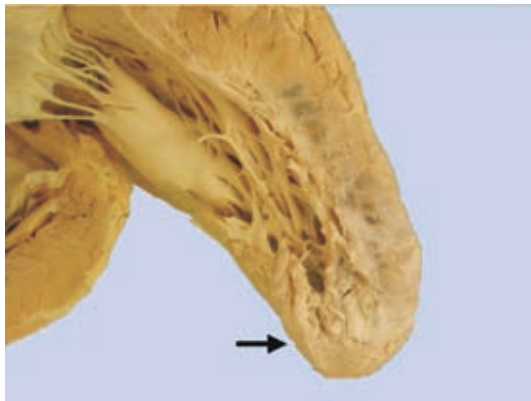


图 6-6 心肌梗死

箭头示梗死部位心壁变薄, 心肌组织由纤维瘢痕所取代

区，而是不规则地分布于心室四周。在严重病例中，梗死灶扩大融合累及整个左心室内膜下心肌，称为环状梗死（circumferential infarction）。患者通常有冠状动脉三大分支的严重动脉粥样硬化性狭窄，但绝大多数既无血栓形成也无粥样性阻塞。在严重、弥漫的冠状动脉狭窄的基础上，当附加某种诱因（如休克、心动过速或不适当的体力活动等）而加重冠状动脉供血不足时，可造成各冠状动脉分支末梢区域（心内膜下心肌）缺氧，而动脉原有的病变使动脉管腔严重狭窄，不能通过建立有效侧支循环改善供血，因而导致广泛、多灶性的心内膜下心肌梗死。

3. 病理变化 一般梗死后6小时才能看到肉眼变化；镜下观，梗死灶边缘的心肌纤维呈波浪状和肌质不匀，坏死灶心肌呈苍白色。8~9小时后呈土黄色；镜下观，心肌纤维呈早期凝固性坏死，如核碎裂、核消失，肌质均匀红染或呈不规则颗粒状，间质水肿、漏出性出血及少量中性粒细胞浸润。24~72小时后，梗死灶呈伴有污点的苍白色，有时充血明显；镜下观，整个心肌纤维凝固性坏死，核消失，横纹消失，肌浆变成不规则颗粒状，肌纤维变成条索状，梗死区炎症反应明显，中性粒细胞浸润达高峰。3~7天时，梗死灶变软，呈淡黄色或黄褐色，梗死灶外周出现充血出血带；镜下观，心肌纤维空泡变性，胞质内出现颗粒及不规则横带（收缩带），在梗死灶周边带出现肉芽组织增生，梗死区开始机化，间质水肿，常见出血。10天时，梗死灶凹陷，呈黄色或红褐色，软化明显并可见血管化的边缘，周围充血带更明显；镜下观，吞噬细胞吞噬作用明显，在梗死灶边缘可见显著的肉芽组织。几周至几个月后，胶原蛋白进行性沉积在梗死灶内，肉芽组织增生并机化形成地图形白色瘢痕（图6-7）。

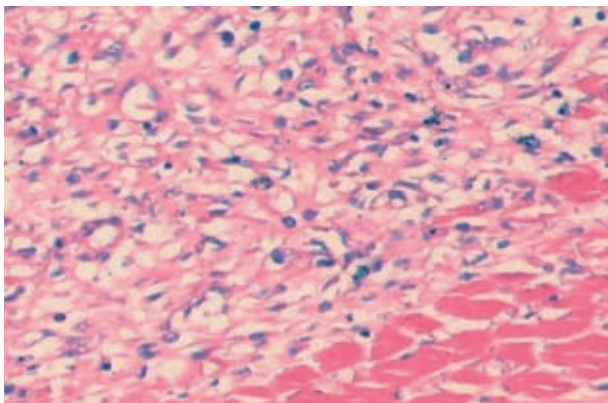


图6-7 心肌梗死

梗死心肌细胞胞体肿胀，胞质空泡状，核溶解消失，部分梗死灶已开始机化

4. 血生化指标 心肌细胞内糖原消失出现较早，一般20分钟即可出现。主要是由于心肌细胞缺血、缺氧，糖原酵解所致。此后，由于心肌受损，肌红蛋白、肌凝蛋白及肌钙蛋白逸出，它们在血清中的

含量增加。心肌细胞坏死后，肌酸磷酸激酶（creatine phosphokinase, CPK）、谷氨酸-草酰乙酸转氨酶（glutamic oxaloacetic transaminase, GOT）及乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）透过细胞膜释放入血，引起相应酶在血液中的浓度升高。其中CPK和LDH浓度变化对心肌梗死的诊断是敏感而可靠的指标。另外，CPK的MB同工酶（CPK-MB）大量增加对诊断心肌梗死有特异性参考意义。

5. 并发症

（1）心脏破裂：较少见，占致死病例的3%~13%，常发生在MI后1~2周内，好发于左心室前壁下1/3处。主要是梗死灶周围中性粒细胞和单核细胞释放蛋白水解酶以及坏死的心肌自身溶酶体酶所致的酶性溶解作用，导致心壁破裂，心室内血液进入心包，造成心脏压塞而引起猝死。另外，若破裂发生在室间隔，则左心室血液流入右心室，可引起右心功能不全。若断裂发生在左心室乳头肌，可以引起急性二尖瓣关闭不全，导致急性左心衰竭。

（2）室壁瘤：占梗死病例的10%~38%，可发生在梗死急性期，但更常见于愈合期。梗死心肌或瘢痕组织弹性下降，在心室内压力作用下，局限性地向外膨隆而形成室壁瘤，多发生在左心室前壁近心尖处，可继发附壁血栓、心律失常及心功能不全。

（3）附壁血栓形成：多见于左心室，由于梗死区内膜粗糙，室壁瘤处及心室颤动时出现涡流等原因，而诱发血栓形成。较小的血栓可发生机化，但多数血栓易脱落而引起血栓栓塞。

- (4) 急性心包炎：在约 15% 的心肌梗死患者中，心肌梗死累及心包，发生无菌性浆液性或浆液纤维素性心包炎，常发生在心肌梗死后 2 ~ 4 天。
- (5) 心律失常：75% ~ 95% 的心肌梗死患者会发生心律失常。心肌梗死累及传导系统，引起传导紊乱，有些可导致心搏骤停、猝死。
- (6) 心功能不全：梗死区心肌收缩力丧失，引起左心、右心或全心衰竭，是患者死亡的最常见原因，约占心肌梗死的 60%。
- (7) 心源性休克：梗死面积 > 40% 时，心肌收缩力极度减弱，心排血量显著减少，可引起心源性休克，导致患者死亡，占心肌梗死的 10% ~ 20%。

(三) 心肌纤维化

心肌纤维化 (myocardial fibrosis) 是由中至重度的冠状动脉粥样硬化性狭窄引起心肌纤维持续性和 (或) 反复加重的缺血、缺氧所产生的结果，逐渐发展为心力衰竭，即慢性缺血性心脏病 (chronic ischemic heart disease)。镜下：心脏体积增大，质量增加，所有心腔均扩张；心壁厚度可能正常，伴有多灶性白色纤维条索或条块，甚至透壁性瘢痕；心内膜增厚并失去正常光泽，有时可见机化的附壁血栓。镜下：广泛性、多灶性心肌纤维化，伴邻近心肌纤维萎缩和 (或) 肥大，常有部分心肌纤维出现肌浆空泡化，尤以内膜下区明显，可见陈旧性心肌梗死病灶或瘢痕灶。临床上可表现为心律失常或心力衰竭。

(四) 心源性猝死

心源性猝死 (sudden cardiac death) 可发生于多种心脏病，但以冠状动脉粥样硬化性心脏病最为多见。其多见于 30 ~ 49 岁人群，男性多于女性，可在某些诱因下发作，如饮酒、吸烟、劳累、运动、争吵和斗殴等，也可在无人察觉的情况下死于夜间。

心源性猝死的主要机制是发生急骤、严重的室性心律失常 (心室颤动、室性心动过速)。引起致死性心律失常的原因包括：①缺血性心肌病，如心绞痛和 (或) 陈旧性心肌梗死；②血栓形成或斑块内出血而引起的急性心肌缺血；③冠状动脉痉挛；④夹层主动脉瘤破裂、肺动脉栓塞、冠状动脉畸形、梅毒性主动脉炎所致的冠状动脉口狭窄或闭塞，感染性心膜炎血栓脱落而引起的栓塞。

第三节 高 血 压

高血压 (hypertension) 为人类最常见的疾病之一，正常人血压有一定的波动范围，收缩压和舒张压都随着年龄的增加而升高，但是舒张压升高不明显。因此，舒张压是判断高血压的重要指标。广义而言，持续不正常的血压升高称为高血压。

不同国家、地区对于高血压的界定不尽相同，我国目前对高血压的界定主要依据世界卫生组织及国际高血压协会 (WHO/ISH) 的建议，高血压定义及血压水平分类列于表 6-1。

表6-1 高血压水平 (WHO/ISH)

	理想血压值	正常血压值	正常高值	高血压1级 (轻度)	高血压2级 (中度)	高血压3级 (重度)
收缩压 (mmHg)	< 120	< 130	130 ~ 139	140 ~ 159	160 ~ 179	≥ 180
舒张压 (mmHg)	< 80	< 85	85 ~ 89	90 ~ 99	100 ~ 109	≥ 110

注：1 mmHg = 0.1333 kPa

高血压可分为两类，小部分高血压是其他疾病 (如慢性肾小球肾炎、肾动脉狭窄、肾上

腺和垂体腺瘤等)表现出的一种症状,称为症状性高血压(symptomatic hypertension)或继发性高血压(secondary hypertension),此类高血压占5%~10%;绝大部分高血压是原因尚未完全明了的一种独立性疾病,称为原发性高血压(essential hypertension),又称为高血压病,占90%~95%,是本节重点叙述的内容。

原发性高血压是以全身细小动脉硬化为基本病变的全身性疾病,多见于40岁以后的中老年人。目前,我国高血压病发病率呈上升趋势,估计现有高血压病患者约5000万人,每年新发病例约120万人。发病率的性别差异不大。

一、病因和发病机制

高血压病的病因和发病机制尚未完全明了。目前多认为,本病主要是受多基因遗传影响,在多种环境因素的作用下,正常血压调节机制失衡而导致的疾病。

原发性高血压病因尚未完全清楚,目前比较明确的致病因素有如下几种。

(一) 遗传因素

高血压患者有明显的家族聚集性,约75%的高血压患者有遗传倾向。双亲均有高血压者与无高血压家族史者比,高血压患病率高2~3倍;单亲有高血压者患病率高1.5倍。高血压病是多基因遗传病。高血压患者及有高血压家族史而血压正常者的血清中有一种激素样物质,可抑制细胞膜的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性,导致细胞内钠离子、钙离子浓度升高,细小动脉壁平滑肌收缩加强,肾上腺素受体密度增加,血管反应性加强,促使血压升高。近年来研究发现,血管紧张素基因有15种缺陷,血压正常的人偶见缺陷,而高血压病患者该基因上的3个特定部位均有相同变异。有这种遗传缺陷的高血压病患者,其血管紧张素水平高于对照组。

(二) 膳食因素

日均摄盐量高的人群,高血压患病率高于日均摄盐量少的人群。WHO建议每人每日摄盐量应控制在5g以下,可起到预防高血压的作用。钾摄入量与血压呈负相关,且具有独立的作用,钾摄入减少,可使 Na^+/K^+ 比例升高,促进高血压发生。膳食钙对血压的作用还存在争议,多数认为膳食低钙是高血压的危险因素,钙摄入不足易导致高血压,高钙饮食则可降低高血压发生率。而我国饮食结构普遍高钠、低钾、低钙,不利于血压的控制。

(三) 职业和社会心理应激因素

精神长期处于紧张状态,以及受到严重的社会应激因素影响,都会造成高血压病发病率比对照组升高。一般认为,社会心理应激因素可改变体内激素水平,从而影响所有代谢过程,导致血压升高。

(四) 神经内分泌因素

一般认为,细动脉的交感神经纤维兴奋性增强是本病发生过程中重要的神经因素。当缩血管纤维和扩血管纤维功能失衡,前者强于后者时,会造成血管收缩,血压升高。同时,近年来关于中枢神经递质、神经肽以及各种调节肽与高血压关系的研究也成为热点。

(五) 其他因素

超重或肥胖、吸烟、年龄增长和缺乏体力活动等,也是血压升高的重要危险因素。肥胖儿童高血压的发病率是正常儿童的2~3倍。高血压患者中,约1/3有不同程度的肥胖。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)的患者60%~80%有高血压。

原发性高血压的发病机制并未完全清楚,目前认为原发性高血压是由彼此互相影响的多种因素共同作用的结果,这些因素包括遗传、环境、神经内分泌、体液等(图6-8)。

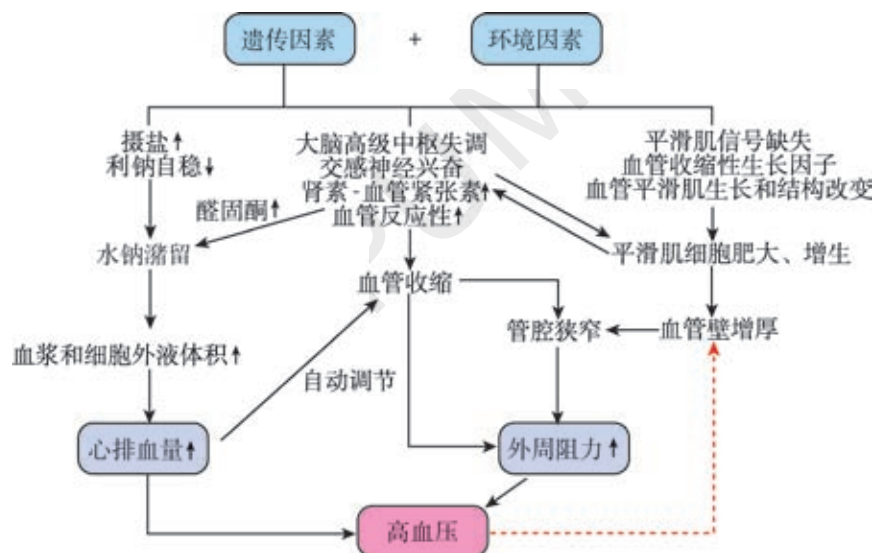


图 6-8 原发性高血压的病因和发病机制示意图

二、类型和病理变化

高血压病分为良性高血压病和恶性高血压病两种类型。

(一) 良性高血压病（缓进型高血压病）

良性高血压病 (benign hypertension) 也称缓进型高血压病 (chronic hypertension)，一般起病隐匿，病程长，进展缓慢，多见于中老年人。晚期可因并发心、脑血管病变而死亡，死于肾衰竭者少见。根据病程可将本病分为 3 期。

1. 功能紊乱期 功能紊乱期为疾病早期阶段，基本病变是全身细小动脉间歇性痉挛，可伴高级中枢神经功能失调，但没有血管及其他脏器的器质性病变。患者血压时而升高时而正常，可有头痛、头晕等，头痛多发生于清晨，枕部明显，活动后减轻。长期反复细小动脉痉挛和血压升高，受累的血管和脏器逐渐发生器质性病变，发展到下一期。

2. 动脉系统病变期

(1) 细动脉硬化：细动脉硬化表现为细动脉玻璃样变，是缓进型高血压最主要的特征性病变，发生于全身各器官的细动脉（包括中膜仅有 1～2 层 SMC 的细动脉及直径 < 1 mm 的最小动脉），如腹腔器官小动脉、视网膜动脉、脾小体中央动脉等，其中肾小球入球动脉受累最严重。由于细动脉反复痉挛，血管内压力持续升高，导致内皮细胞和基底细胞受损，间隙扩大，内膜通透性升高，血浆蛋白渗入内皮下间隙；同时内皮细胞及中膜 SMC 分泌 ECM 增多，继而 SMC 凋亡，导致管壁发生玻璃样变。镜下：细动脉管壁呈均质红染，管壁增厚，管腔变小甚至闭塞（图 6-9）。心电图显示左心室轻度肥大。

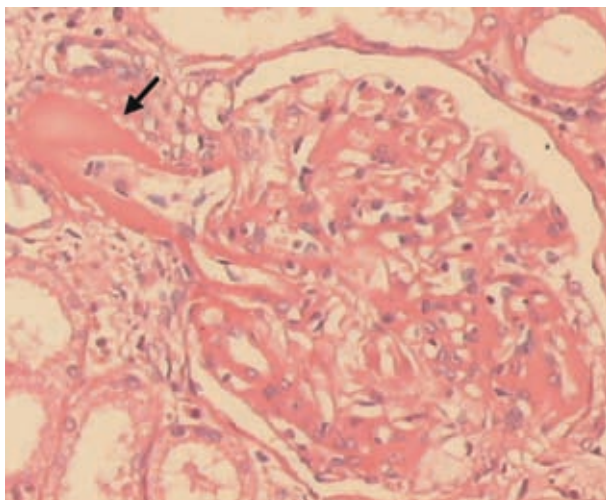


图 6-9 高血压病细动脉硬化

箭头示肾小球入球小动脉玻璃样变，管壁增厚、呈红染均质状，管腔狭窄

(2) 小动脉硬化：主要累及肌型小

动脉如肾弓形动脉、小叶间动脉及脑的小动脉等。由于肌型小动脉长期处于高压状态，其内膜亦有血浆蛋白渗入，内膜胶原纤维及弹性纤维增生，内弹力膜分裂；中膜 SMC 增生、肥大，胶原纤维和弹性纤维增生，最终导致血管壁增厚、管腔狭窄。

(3) 大动脉硬化：包括弹力肌型及弹力型动脉，这些大动脉可伴动脉粥样硬化性病变。

此期患者血压进一步升高，并持续在较高水平，失去波动性。尿中可有少许蛋白质。

3. 内脏病变期

(1) 心脏病变：长期慢性高血压可引起心脏病变，称为高血压性心脏病 (hypertensive heart disease)，主要表现为左心室肥大。这是对血压持续升高、心脏工作负荷增加而发生的代偿性肥大。心脏重量增加，可达 400 g 以上 (正常为 250 ~ 350 g)。左心室壁增厚，可达 1.5 ~ 2.5 cm (正常为 < 1.2 cm)，乳头肌和肉柱增粗变圆，但心腔不扩张，甚至略缩小，称为向心性肥大 (concentric hypertrophy) (图 6-10)。镜下：心肌细胞增粗、变长，核大而深染 (可形成多倍体)。由于不断增大的心肌细胞与间质毛细血管供血不相适应，肥大心肌细胞逐渐出现供血不足，心肌收缩力减弱，逐渐出现心腔扩张，称为离心性肥大 (eccentric hypertrophy)。此时心脏仍很大，左心室扩张，室壁相对变薄，肉柱、乳头肌变扁平。严重者可发生心力衰竭。

临床上，早期由于左心室向心性肥大能完全代偿其功能，使心排量维持在正常水平，不引起明显的症状。此时诊断主要依据胸部 X 线、心脏超声和心电图等。晚期，左心室离心性肥大，心功能失代偿，可出现左心衰竭的表现，伴发冠状动脉硬化者，更易出现心肌缺血的表现如心绞痛等。高血压性心脏病者出现心力衰竭则提示预后不良。

(2) 肾病变：表现为原发性颗粒性固缩肾 (primary granular atrophy of the kidney) 或细动脉性肾硬化 (arteriolar nephrosclerosis)，主要是因为入球小动脉和肌型小动脉硬化，致使受累肾单位因缺血而萎缩纤维化。肉眼：①肾体积缩小，质地变硬，质量减轻，单侧肾质量一般小于 100 g (正常成年人单肾质量约 150 g)；②表面呈均匀弥漫的细小颗粒状 (图 6-11)；③切面皮质变薄 (≤ 2 mm，正常厚度为 3 ~ 5 mm)，皮髓质分界模糊；④肾盂周围脂肪组织增多。镜下：肾入球小动脉玻璃样变及肌型小动脉 (弓形动脉、叶间动脉) 硬化，病变严重区域的肾小球因缺血发生萎缩、纤维化和玻璃样变，所属肾小管因缺血及功能失用而萎缩、消失，间质结缔组织增生及淋巴细胞浸润。该处由于肾实质萎缩和结缔组织收缩而形成凹陷的固缩病灶，周围相对健存的肾小球发生代偿性肥大，所属肾小管亦代偿性扩张，使局部肾组织向表面隆起，形成肉眼可见的细小颗粒状。



图 6-10 高血压性心脏病

箭头示左心室壁明显增厚



图 6-11 原发性颗粒性固缩肾

左侧为正常肾，右侧为病变肾，肾变小、变硬，表面细颗粒状 (滨州医学院吴淑华教授供图)

临床上,可长时间不出现肾功能障碍。随着病变的肾单位增多,肾功能逐渐下降,可有多尿、夜尿、低密度尿,出现蛋白尿和管型尿,血中非蛋白氮、肌酐、尿素氮升高,甚至出现尿毒症症状。但由于高血压心、脑血管病变的出现较肾病变早且严重,因此多数患者常在出现尿毒症症状前已死于心、脑血管并发症。

(3) 脑病变:高血压时,由于脑的细小动脉痉挛和硬化,患者可出现一系列脑部变化。①脑水肿:由于脑内细小动脉痉挛、硬化、缺血,引起毛细血管通透性增加,发生脑水肿,可出现头痛、头晕、眼花等。②高血压脑病(hypertensive encephalopathy):由于脑细小血管病变及痉挛致血压骤升,毛细血管通透性增加,引起急性脑水肿和颅内压增高,导致以中枢神经系统功能障碍为主要表现的症候群,称为高血压脑病。其临床表现为血压显著升高,剧烈头痛,呕吐,抽搐,甚至昏迷。③脑软化(encephalomalacia):由于脑的细小动脉硬化、痉挛,导致其供血区域脑组织缺血性梗死,出现较多小软化灶,称微梗死灶(microinfarct),亦称脑腔隙性梗死(cerebral lacunar infarct)。最终坏死组织被吸收,由周围胶质细胞产生胶质,形成胶质瘢痕,常发生于壳核、丘脑、脑桥和小脑。由于脑软化灶较小,一般不引起严重后果。④脑出血(cerebral hemorrhage):俗称中风(stroke),是高血压最严重且常导致死亡的并发症。多为大出血,最多发生在基底节、内囊,其次为大脑白质、脑桥和小脑,约15%发生于脑干。出血区域脑组织完全被破坏,形成囊腔,其内充满坏死组织和凝血块。有时出血范围甚大,可破裂入侧脑室(图6-12)。引起脑出血的原因为:①脑血管壁病变致使其弹性下降,当失去壁外组织支撑时,如微小软化灶,可形成微小动脉瘤(microaneurysm),如再遇到血压突然升高,可致小动脉瘤破裂出血;②脑血管的细小动脉硬化,血管管壁变脆,血压升高时可破裂出血;③脑出血多见于基底节区域(尤以豆状核最常见),因为供应该区域的豆纹动脉从大脑中动脉呈直角分出,直接承受压力较高的血流冲击,易使已有病变的豆纹动脉破裂出血。

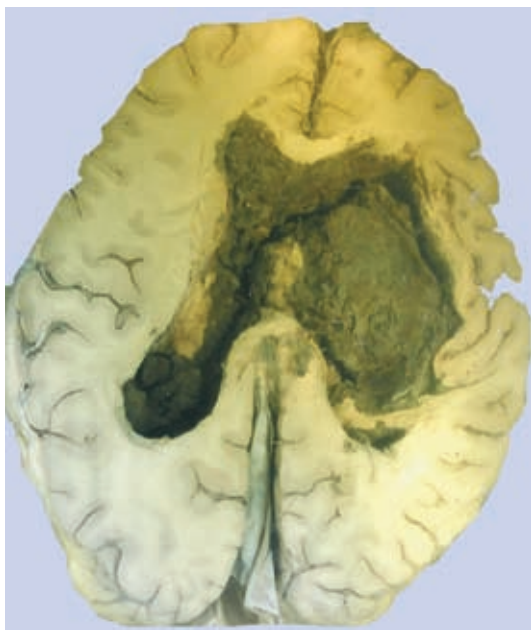


图6-12 高血压脑出血

内囊、基底节区脑组织出血并破入侧脑室

临床表现常因出血部位的不同、出血量多少而异。患者常表现为呼吸加深、脉搏加快、肢体弛缓、腱反射消失、二便失禁,甚至突然昏迷等。严重者瞳孔及角膜反射消失,出现潮式呼吸(陈-施呼吸, Cheyne-Stokes respiration)。内囊出血者可引起对侧肢体偏瘫及感觉丧失。出血破入脑室时,患者发生昏迷,常导致死亡。脑桥出血可引起同侧面神经麻痹及对侧上、下肢瘫痪。左侧脑出血常引起失语。脑出血尚可引起颅内压增高,并引起脑疝。小的血肿可被吸收,胶质瘢痕修复,中等量的出血灶可被胶质瘢痕包裹,形成血肿或液化为囊腔。

(4) 视网膜病变:视网膜中央动脉亦常发生动脉硬化。高血压眼底改变包括血管和视网膜病变,按 Keith-Wagener 分类法分为4级:①Ⅰ级为视网膜小动脉轻度狭窄和硬化,动脉变细;②Ⅱ级为小动脉中度硬化和狭窄,动静脉交叉压迫现象,动脉反光,呈银丝状;③Ⅲ级为视网膜水肿、渗出和出血;④Ⅳ级为视神经盘水肿。因视神经盘水肿、视网膜渗出和出血,患者视物模糊。

(二) 恶性高血压病（急进型高血压病）

恶性高血压病（malignant hypertension）也称急进型高血压病（accelerated hypertension），较少见，多为原发性，也可由缓进型高血压病恶化而来。该病多见于青壮年，起病急，血压升高明显，尤以舒张压升高显著，常高于 130 mmHg，病变发展迅速，主要累及肾和脑，较早即出现肾衰竭。

恶性高血压病的特征性病变表现为坏死性细动脉炎（necrotizing arteriolitis）和增生性动脉内膜炎，主要累及肾。肾的坏死性小动脉炎主要累及入球小动脉，动脉内膜和中膜发生纤维素样坏死，免疫组织化学染色显示，其中除含纤维蛋白外，尚有免疫球蛋白和补体成分。血管壁及周围可见核碎片及单核细胞、中性粒细胞等浸润。病变常累及肾小球，致肾小球血管丛发生节段性坏死。坏死性细动脉炎常并发微血栓形成或破裂，而引起微梗死和（或）出血。肉眼：肾表面平滑，可见多数出血点，切面可见多数斑点状微梗死灶。镜下：增生性动脉内膜炎主要发生于小动脉（如肾小球叶间动脉和弓形动脉等），主要表现为内膜显著增厚，平滑肌细胞增生肥大，胶原等物质增多，并呈同心层状增厚，如洋葱皮样。以上病变亦可累及脑血管，导致脑发生缺血性坏死和出血等，严重损害脑功能。

临床上血压常显著升高，超过 230/130 mmHg 时，可发生高血压脑病；常出现视网膜出血及视神经盘水肿；常有持续性蛋白尿、血尿及管型尿。患者多在 1 年内迅速发展为尿毒症而死亡，也可因脑出血或心力衰竭而死亡。

第四节 动脉瘤

动脉瘤（aneurysm）是指动脉管壁的局限性、持久性异常扩张。动脉瘤最常见于弹性动脉及其主要分支，肌型动脉次之。动脉瘤可累及任何部位的血管，但以主动脉和脑血管最常受累且后果严重。

一、病因

1. 先天性缺陷 如好发于脑血管的囊性或浆果状动脉瘤（saccular or berry aneurysm），就是由于动脉壁中层的先天性局限性缺陷引起的。

2. 能引起血管壁局部结构或功能减弱者 如动脉粥样硬化（最常引起腹主动脉瘤），梅毒性主动脉炎（最常引起升主动脉和主动脉弓部动脉瘤），主动脉中层囊性退变、坏死（引起主动脉夹层动脉瘤）和局部感染（细菌或真菌感染）。

3. 创伤 可引起创伤性动脉瘤。

二、类型

根据动脉瘤壁的结构可分为 3 类（图 6-13）。

1. 真性动脉瘤（true aneurysm） 其壁包含血管壁的内、中、外膜 3 层组织结构，大多数动脉瘤属于此类。

2. 假性动脉瘤（false aneurysm, pseudoaneurysm） 大多由外伤引起，局部血管壁破裂，形成较大的血肿，血肿外可仅有外膜层甚至仅为血管周围组织包绕，构成其壁。早期，血肿内面直接与血管腔相通。晚期，血肿机化，其内层面可有内皮细胞覆盖。

3. 夹层动脉瘤（dissecting aneurysm） 多见于中老年人（马方综合征患者除外），男性多于女性，又称动脉夹层（或分离）（arterial dissection）。多从血管树的血流剪切力最强及血压变动最明显处出发，血管壁内膜破裂后血液经裂口流入管壁中层，或因中膜囊性退变坏死

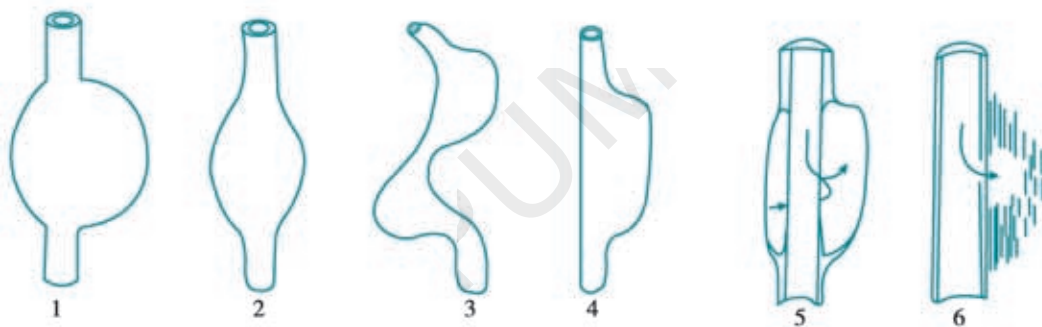


图 6-13 动脉瘤结构类型示意图

1. 囊性动脉瘤；2. 梭形动脉瘤；3. 蜿蜒状动脉瘤；4. 舟状动脉瘤；5. 夹层动脉瘤；6. 假性动脉瘤

及滋养血管破裂出血，使中膜分离形成假血管腔及局部血肿。

三、并发症

动脉瘤最严重的并发症为破裂出血。脑的动脉瘤破裂是引起突发性蛛网膜下隙出血的常见原因，可因颅内压增高、脑疝或引起继发性脑内血管痉挛致大面积脑软化而致死。梅毒性主动脉瘤破裂可引起致死性大出血及心脏压塞。粥样硬化性腹主动脉瘤破裂可致腹膜后大出血而致死。此外，附壁血栓及血栓脱落引起的栓塞亦可导致相应的后果。

第五节 风湿病

风湿病 (rheumatism) 是一种与 A 群乙型溶血性链球菌感染有关的变态反应性疾病。病变累及全身结缔组织及血管，常形成特征性的风湿性肉芽肿病变。本病为结缔组织病的一种，最常累及心脏和关节，其次是皮下、浆膜、血管和脑，其中以心脏病变最严重。急性期称为风湿热 (rheumatic fever)，临床上，除有心脏和关节症状外，常伴发热、皮疹、皮下结节、小舞蹈病等症状和体征；血液检查可见抗链球菌溶血素“O”抗体 (简称抗“O”抗体) 滴度增高、红细胞沉降率加快等。

本病可发生于任何年龄，但多发生于 5 ~ 15 岁儿童，发病高峰为 6 ~ 9 岁，男女发病率大致相等。本病常反复发作，急性期过后，常遗留慢性心脏损害。风湿病患病率地区差异大，寒冷潮湿地区多发，热带地区少发。风湿病以秋、冬、春季多发。根据我国近年来的统计，风湿病的发病率约为 20/10 万，现有风湿病患者约 250 万人。

一、病因和发病机制

风湿热的病因尚未完全明了，但其和 A 群乙型溶血性链球菌感染有关。冬春季气候寒冷潮湿，易发生急性咽炎、喉炎，所以也是风湿病的高发季节。链球菌的溶血素“O”可在咽部感染后 10 ~ 15 天诱导机体产生抗“O”抗体，与风湿病的发病时间相一致。因此，临床检测血中抗“O”抗体 (滴度 1 : 500 以上为阳性) 作为风湿病的血清学诊断指标。

风湿病的发病机制尚不十分清楚。目前多数人支持抗原 - 抗体交叉反应学说，因为已证实大多数风湿病患者体内有对心内膜、平滑肌等起反应的自身抗体。链球菌感染 (咽峡炎) 时，细菌在局部释放出菌体蛋白 (M 抗原)、糖蛋白 (C 抗原)、溶血素“O”等大分子进入血液，刺激体液免疫细胞 (B 淋巴细胞、浆细胞) 产生抗 M、抗 C、抗“O”等多种抗体。已证明 M 抗体与心血管平滑肌产生交叉反应，C 抗体与心血管、皮下结缔组织产生交叉反应 (Ⅲ型变态

反应), 抗原-抗体复合物启动补体产生活性物质, 引发变态反应性损害。

除链球菌感染以外, 某些病毒、细菌感染也可能改变心血管及全身结缔组织的分子结构, 使之具有抗原性而引发自身免疫反应, 这些也可能与风湿病的发病有关。

二、基本病变

风湿病主要是结缔组织变态反应性炎症, 病变可累及全身结缔组织。各受累部位的病变发展过程不尽相同, 但典型病变一般经历以下3个阶段。

(一) 变质渗出期

病变部位的结缔组织发生黏液样变和纤维素样坏死, 可见胶原纤维肿胀, 结缔组织基质内蛋白多糖增多, 继而肿胀的胶原纤维断裂、崩解成无结构的颗粒状物质, 与基质内的蛋白多糖等成分混合在一起, 形成片状或网状的红染物质, 酷似纤维素, 因此称之为纤维素样坏死(纤维素样变性)。病灶中还有少量淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞和单核细胞浸润。本期持续约1个月。

(二) 增生期(肉芽肿期)

此期特点是形成具有特征性的病变, 即风湿小体或阿绍夫小体(Aschoff body), 又称风湿小结或风湿性肉芽肿。此种小体对诊断风湿病有意义。

风湿小体的形成是在纤维素样坏死物质周围围绕数量不等的风湿细胞, 它们是由邻近的巨噬细胞增生、聚集, 吞噬纤维素样坏死物质后转变而来的。风湿细胞也称阿绍夫细胞(Aschoff cell), 有的文献称其为Anitschkow细胞。风湿细胞体积较大, 圆形、卵圆形, 胞界清而不整齐, 胞质丰富、均质, 略嗜双色; 核大, 圆形或卵圆形, 核膜清晰, 核染色质集中于中央并呈细丝状向核膜扩散, 因而横切面呈枭眼状, 长形核的纵切面呈毛虫状。风湿细胞大多为单核, 也可见少数双核或多个核的阿绍夫巨细胞。纤维素样坏死、成团的风湿细胞及伴有的淋巴细胞、浆细胞等共同组成特征性病变, 即风湿小体或阿绍夫小体(图6-14)。风湿小体主要分布于心肌间质、心内膜下和皮下结缔组织, 心外膜、关节和血管等处少见。心肌间质处风湿小体多位于小血管旁。此期病变持续2~3个月。

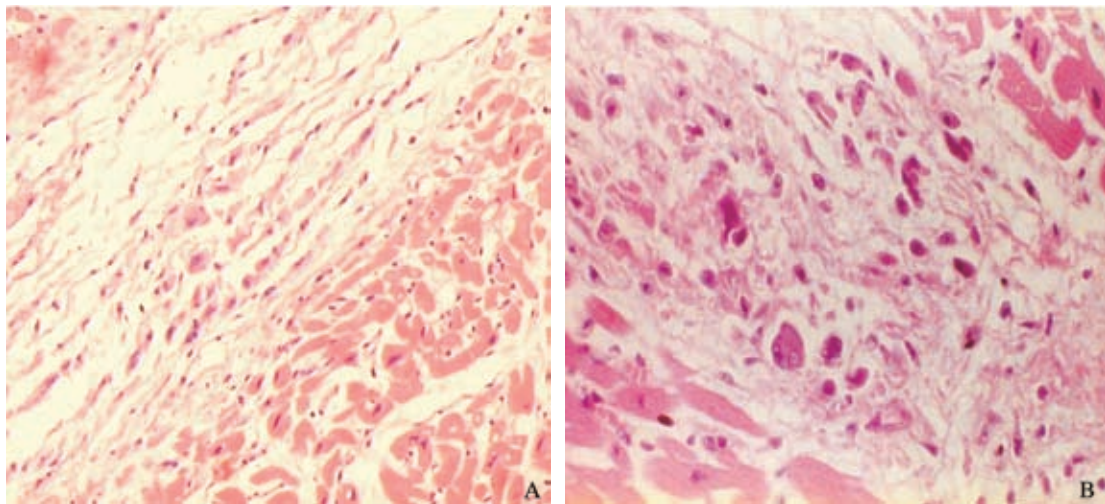


图 6-14 风湿性心肌炎阿绍夫小体

A. 弥漫性间质性心肌炎, 心肌间见阿绍夫小体; B. 阿绍夫小体由风湿细胞、成纤维细胞和淋巴细胞等构成

（三）纤维化期（愈合期）

纤维素样坏死物质逐渐被吸收，成纤维细胞逐渐出现，产生胶原纤维，使风湿小体纤维化，形成梭形小瘢痕。此期经过2～3个月。

上述整个病程为4～6个月。由于病变常有反复急性发作，因此新旧病变并存。病变反复发展，纤维化和瘢痕形成，导致器官功能障碍。

三、各器官病变

（一）风湿性心脏病

风湿性心脏炎包括风湿性心内膜炎（rheumatic endocarditis）、风湿性心肌炎（rheumatic myocarditis）和风湿性心包炎（rheumatic pericarditis），若病变累及心脏全层则称为风湿性全心炎（rheumatic pancarditis）。儿童风湿病患者中，65%～80%有心脏炎的临床表现。风湿性心脏炎常为全心炎，但可以其中一种或两种为主。反复发作，可能分别引起心瓣膜病、心肌（间质）纤维化及心包粘连或缩窄性心包炎，此时称为慢性风湿性心脏病，简称风心病。

1. 风湿性心内膜炎 病变主要累及心瓣膜，引起瓣膜炎，也可累及瓣膜邻近的心内膜和腱索，引起瓣膜变形和功能障碍。病变主要累及二尖瓣，其次是二尖瓣和主动脉瓣同时受累，三尖瓣和肺动脉瓣极少受累。

肉眼：病变早期受累的瓣膜肿胀、增厚，失去光泽，继而病变瓣膜不断受到血流冲击和瓣膜不停地关闭和开放等摩擦作用使瓣膜表面，尤其是闭锁缘处内膜损伤，形成粗糙面，导致血小板在该处沉积、凝集，形成串珠状单行排列的、大小如粟粒（1～2 mm）、灰白色、半透明的、与瓣膜粘连牢固不易脱落的疣状赘生物（verruous vegetation）（图6-15A），故又称疣状心内膜炎。**镜下：**瓣膜胶原纤维肿胀，黏液样变性及纤维素样坏死；疣状赘生物是由血小板和纤维素构成的白色血栓，其基底部有少许的炎症细胞浸润（图6-15B），有时可见肿大的成纤维细胞和多少不等的风湿细胞，典型的风湿小体少见。



图 6-15 风湿性心内膜炎

A. 箭头示增厚瓣膜上有疣状赘生物；B. 镜下见风湿性心内膜炎瓣膜表面有血栓形成

病变后期，心内膜下风湿病变纤维化，赘生物亦发生机化，形成灰白色瘢痕。心内膜可粗糙、增厚、皱缩，尤以左心房后壁更为明显，称为 McCallum 斑（McCallum patch）。反复病变可致瓣膜增厚、变硬、卷曲、缩短，瓣叶之间发生纤维性粘连，腱索增粗和缩短，最终导致慢性瓣膜病。

急性期可因发热、贫血及二尖瓣相对关闭不全，在心尖区出现轻度收缩期杂音。由于病变反复发作后会使瓣膜变形引起瓣膜病，可出现瓣膜关闭不全和（或）狭窄及心力衰竭的相

应表现。

2. 风湿性心肌炎 此型发生于成人者常表现为灶性间质性心肌炎，儿童的心肌炎常为弥漫性间质性心肌炎。病变主要累及心肌间质结缔组织，特别是小血管周围的结缔组织（图6-14B）。心肌小动脉旁间质结缔组织发生黏液样变性和纤维素样坏死，继而形成风湿小体。风湿小体灶性或弥漫性分布，呈梭形，大小不一，但以左心室后壁、间隔、左心房及左心耳等处较多。病变后期，风湿小体纤维化，形成梭形小瘢痕。

风湿性心肌炎常可影响心肌收缩力，临床上表现为心率加快，第一心音低钝，心电图常见PR间期延长，这可能是由于病变波及房室结或迷走神经兴奋所致。

3. 风湿性心包炎 风湿病时，心包通常受累。风湿性心包炎的病变特点是浆液和（或）纤维素渗出，有时可见风湿小体。心外膜大量浆液渗出时，心包腔内可见大量液体潴留，形成心包积液；大量纤维蛋白渗出时，覆盖于心外膜表面的纤维素可因心脏不停搏动和摩擦而形成绒毛状物质覆盖在心脏表面，称为绒毛心。恢复期，浆液逐渐被吸收，纤维素也大部分被溶解吸收，少数患者心脏表面纤维素未被溶解吸收而发生机化粘连，引起缩窄性心包炎，致使心脏功能发生障碍。

临床上，渗出大量浆液时，表现为心包积液，听诊时心音遥远，叩诊左、右心界扩大，X线检查心脏呈烧瓶状；当心外膜渗出大量纤维素时，患者有心前区疼痛，可闻及心包摩擦音。

（二）风湿性关节炎

风湿病急性发作时约75%的患者可出现风湿性关节炎（rheumatic arthritis），以游走性多关节炎为其临床特征。病变常侵犯大关节，如膝、踝、肩、腕、肘等关节，也可累及小关节，各关节先后受累，反复发作。局部出现红、肿、热、痛和功能障碍。镜下：主要表现为关节滑膜的浆液性炎症，有时可见少数不典型的风湿小体形成。风湿性关节炎预后良好，一般不留后遗症。

（三）风湿性动脉炎

风湿性动脉炎（rheumatic arteritis）可发生于大、小动脉，如冠状动脉、肾动脉、肠系膜动脉、脑动脉及肺动脉等，并以小动脉受累较多见。急性期血管壁发生结缔组织黏液样变性及纤维素样坏死和炎症细胞浸润，可有风湿小体形成。后期，血管壁结缔组织增厚，管腔狭窄，甚至闭塞。

（四）皮肤的风湿性病变

皮肤的风湿性病变可表现为皮肤环形红斑（渗出性病变）和皮下结节（增生性病变）。

1. 环形红斑（erythema annulare） 皮肤的风湿性病变中最多见的和具有诊断意义的病变是环形红斑，但此病变临床上少见（<5%），多见于儿童，为风湿病活动的表现之一。病变见于躯干和四肢，直径约3cm，为环形或半环形淡红色斑。镜下：表现为渗出性病变，真皮浅层血管扩张充血，血管周围组织水肿，炎症细胞浸润。病变常在1~2天内消失。

2. 皮下结节（subcutaneous nodule） 病变多见于腕、肘、踝等大关节处的伸侧面皮下结缔组织，结节直径为0.5~2cm，圆形或椭圆形，质地较硬，境界清楚，可活动，压之不痛。镜下：表现为增生性病变，结节中央为纤维素样坏死，周围有增生的成纤维细胞和风湿细胞呈栅栏状排列，伴淋巴细胞浸润。皮下结节的出现常与风湿性心脏病的发生有关。风湿活动停止后，结节纤维化，形成小瘢痕。

（五）脑的风湿性病变

脑的风湿性病变主要累及大脑皮质、基底节、丘脑和小脑皮质，多见于5~12岁儿童，女孩多见。病理表现为非特异性轻度脑膜炎或风湿性动脉炎，病变局部充血，血管周围淋巴细胞浸润，神经细胞变性、胶质细胞增生等。当锥体外系受累较重时，患儿出现面肌及肢体不自主运动，临床上称为小舞蹈病。

第六节 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是指由病原微生物直接侵犯心内膜或心脏瓣膜而引起的炎症性疾病。病原微生物主要是细菌,所以又称细菌性心内膜炎。通常根据病因和病程,本病可分为急性感染性心内膜炎和亚急性感染性心内膜炎两种。前者由毒力强的病原体所致,有严重的全身中毒症状,未经治疗可在数天或数周内死亡;后者感染的病原体毒力较弱,病程较长,病情较轻,中毒症状较轻。随着新型高效抗生素的应用和医疗条件的改善,急性感染性心内膜炎的预后已获得显著改善。感染性心内膜炎可见于任何年龄,以成年男性多见。尽管临床上抗生素的应用十分普遍,但感染性心内膜炎的发病率未见明显降低,可能与侵入器械检查和心血管手术增多、吸毒者使用未消毒注射器以及病原体的耐药性有关。

一、病因和发病机制

(一) 病因

近年来,致感染性心内膜炎的病原微生物已有明显变化,草绿色链球菌感染现已减少(<50%),葡萄球菌、革兰氏阴性杆菌、厌氧球菌、真菌感染呈增加趋势,这与心血管手术和介入性治疗、广谱抗生素以及免疫抑制剂的应用有关。

亚急性感染性心内膜炎仍以草绿色链球菌感染最多见,肠球菌和表皮葡萄球菌次之。急性感染性心内膜炎以金黄色葡萄球菌感染最多见,少数为肺炎链球菌、A群链球菌、流感嗜血杆菌和淋病奈瑟菌等。此外自体瓣膜心内膜炎5%~10%由非肠道革兰氏阴性杆菌如流感嗜血杆菌、放线杆菌属、人类心杆菌属以及金氏杆菌属等感染引起,极少数由真菌、立克次体和衣原体感染引起。人工瓣膜心内膜炎的主要致病菌是凝固酶阳性的表皮葡萄球菌,其次是金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性杆菌类的白喉棒状杆菌和真菌等。静脉吸毒者所致的感染性心内膜炎的主要致病菌是凝固酶阳性的金黄色葡萄球菌。

(二) 发病机制

感染性心内膜炎可发生在无基础心脏病的患者,但大多数发生于有器质性心脏病的患者,如风湿性心瓣膜病、先天性心脏病、老年退行性心脏病以及人工瓣膜置换术患者等。根据我国统计资料分析,感染性心内膜炎患者80%有风湿性心脏病,8%~15%有先天性心脏病,无器质性心脏病患者仅占2%~10%。

在正常情况下,自不同途径进入血液循环的致病微生物可被机体的防御机制所消除。当有心血管器质性病变存在时,心脏内血流状态改变,由正常的层流变成涡流或喷射状,并从高压心腔室分流至低压腔室,形成明显的压力阶差,使受血流冲击处的内膜损伤、内层胶原暴露,血小板、纤维蛋白、白细胞和红细胞积聚,从而为病原微生物的侵入创造了条件。反复发生的菌血症可使机体血液循环中产生抗体如凝集素,有利于病原体在损伤部位黏附,并与上述的各种成分一起形成赘生物。赘生物成为细菌的庇护所,血小板-纤维素沉积物可使其中的细菌免受宿主免疫机制的攻击。感染的赘生物通过血小板-纤维素聚集而逐渐扩大,使瓣膜破坏加重;当赘生物碎裂脱落时,可导致栓塞,细菌被释放入血流中产生菌血症和转移性播散病灶。反复的菌血症不断启动机体免疫系统,可引起变态反应性炎症,如关节炎、血管炎、杵状指(趾)、肾小球肾炎等。急性感染性心内膜炎作为败血症、脓毒败血症的严重并发症,细菌直接侵犯心内膜引起急性化脓性心内膜炎。

二、病理变化及临床病理联系

（一）急性感染性心内膜炎

急性感染性心内膜炎（acute infective endocarditis）病变多发生于原来无病变的正常心内膜，多单独侵犯二尖瓣或主动脉瓣，三尖瓣和肺动脉瓣很少受累。病变多发生在二尖瓣的心房面和主动脉瓣的心室面，这与血流冲击瓣膜发生机械性损伤有关。有的病例可发生在已有病变的瓣膜上。肉眼：瓣膜闭锁缘处常形成较大的赘生物。赘生物呈灰黄色或灰绿色，质地松软，易脱落形成带有细菌的栓子，引起某些器官的梗死和多发性小脓肿（败血性梗死）。严重者，可发生瓣膜破裂或穿孔和（或）腱索断裂，可导致急性心瓣膜关闭不全而猝死。镜下：瓣膜溃疡底部组织坏死，有大量中性粒细胞浸润，赘生物为血栓，其中混有坏死组织和大量细菌菌落及肉芽组织。值得注意的是，近年来，由于静脉吸毒人数的上升，由此引起的感染性心内膜炎病例也呈增加趋势。静脉吸毒诱发的急性感染性心内膜炎多见于男性，之前多无心脏基础病变，以累及右心内膜特别是三尖瓣为主。三尖瓣赘生物易脱落而引发肺栓塞。

本病起病急，发展快，虽经治疗，仍有 50% 以上的病例于数日或数周内死亡。部分病例由于瓣膜破坏严重，治愈后形成大量瘢痕，引起瓣膜关闭和（或）瓣膜口开放障碍，导致慢性心瓣膜病。

（二）亚急性感染性心内膜炎

1. 心脏病变 病变主要累及二尖瓣和主动脉瓣，常在原有病变的瓣膜或缺损的间隔上形成赘生物。赘生物单个或多个，体积较大或大小不一，似菜花状息肉（图 6-16）。严重时，瓣

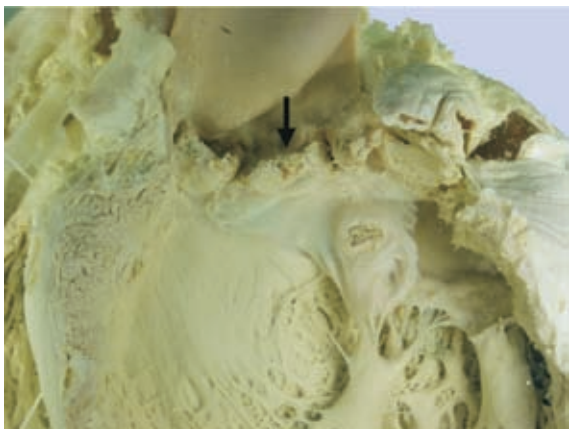


图 6-16 亚急性感染性心内膜炎

主动脉瓣处呈鸡冠样的赘生物

膜可发生溃疡、穿孔和腱索断裂。赘生物呈污秽灰黄色或灰绿色，干燥质脆，易破碎和脱落成为栓子，引起栓塞。镜下：赘生物由血小板、纤维素、坏死组织、炎症细胞、细菌菌落构成，细菌菌落包裹在赘生物内部。溃疡底部可见少许肉芽组织及淋巴细胞、单核细胞浸润。瓣膜的损害造成瓣膜口狭窄和（或）关闭不全，导致心力衰竭。临床上可听到相应杂音，但杂音强弱多变，这与赘生物的变化有关。

2. 血管病变 由于赘生物碎裂脱落形成栓子，引起动脉栓塞。栓塞最多见于脑，其次是肾、脾和心脏，引起相应部位梗死，临床上出现相应症状。由于栓子常来自赘生物的

浅层，不含菌或含极少细菌，加之细菌毒力弱，因此一般不引起败血症。由于毒素和（或）免疫复合物的作用，微小血管壁受损，引起血管炎，发生漏出性出血。临床表现为皮肤（颈、胸部）、黏膜（如口腔、睑结膜）及眼底出血点（Roth 点）。部分患者由于皮下小动脉炎，在指（趾）末节腹面、足底，或大、小鱼际处出现红紫色、微隆起、有压痛的小结节，称欧氏小结（Osler nodule）。

3. 肾病变 由于病原菌长期释放抗原入血，可导致免疫复合物形成，大多数可引起局灶性肾小球肾炎，少数病例可发生弥漫性肾小球肾炎。

4. 败血症 由于赘生物中的细菌和毒素不断侵入血流，患者会长期发热。皮肤、黏膜和眼底部有出血，这是由于血管壁损伤，通透性增加所致。脾大、白细胞增多则表现为单核巨噬细胞增生，脾窦扩张充血。因脾功能亢进和草绿色链球菌的轻度溶血作用，患者可出现贫血。

血培养阳性是诊断本病的重要依据。

在原有心脏病的基础上出现上述症状，应考虑发生亚急性感染性心内膜炎，及时合理地给予抗生素及对症治疗，可以挽救患者生命。但瓣膜赘生物的机化和瘢痕形成，极易造成严重的瓣膜变形，导致慢性心瓣膜病。

第七节 心瓣膜病

心瓣膜病 (valvular vitium of heart) 是指心瓣膜受各种致病因素作用损伤后或先天性发育异常造成的器质性病变，表现为瓣膜口狭窄和（或）关闭不全，为常见的慢性心脏病之一，常导致心功能不全，引起全身血液循环障碍。

一、病因和发病机制

慢性心瓣膜病的发生主要与风湿性心内膜炎和感染性心内膜炎有关，其次是主动脉粥样硬化和主动脉梅毒累及主动脉瓣，少数病例发生于瓣膜的钙化或先天发育异常。瓣膜狭窄和瓣膜关闭不全可单独存在，但大多数为两者并存。病变可累及一个瓣膜，但也可累及两个或以上瓣膜或先后受累，称为联合瓣膜病。心瓣膜病在代偿阶段，可不出现明显的血液循环障碍症状；随着瓣膜病变逐渐加重进入失代偿期，患者出现肺循环和（或）体循环障碍的症状和体征。

二、常见病理类型

（一）二尖瓣狭窄

二尖瓣狭窄 (mitral stenosis) 是指二尖瓣瓣膜增厚，瓣膜口缩小，瓣膜不能充分开放，导致血流通过障碍。大多数由风湿性心内膜炎反复发作引起，少数病例由感染性心内膜炎引起，偶见于先天性发育异常。

正常成人二尖瓣瓣口开放时面积约为 5 cm^2 ，可通过两个手指。瓣膜口狭窄时，可缩小到 $1 \sim 2\text{ cm}^2$ ，甚至 0.5 cm^2 ，或仅能通过医用探针。二尖瓣狭窄的程度可分为3种类型：①隔膜型，病变最轻，以小瓣为严重，瓣膜轻度增厚，仍有弹性，瓣叶轻度粘连，瓣膜口轻度狭窄；②增厚型，病变较重，瓣膜增厚显著，弹性明显减弱，瓣叶间显著粘连，瓣膜口狭窄明显；③漏斗型，病变最严重，瓣膜极度增厚、变硬，瓣叶间有严重的纤维性粘连，失去活动性，瓣膜口缩小且固定呈鱼口状（图6-17）。

1. 血流动力学和心脏变化 早期，左心房处于代偿期时，由于二尖瓣狭窄，舒张期左心房血液进入左心室受阻，致使舒张末期仍有部分血液滞留于左心房内，加上肺静脉输入的血液，使左心房血量比正常增多。此时，心肌纤维拉长以加强收缩力，心腔扩大以容纳更多血液，导致左心房代偿性扩张。因左心房血液负荷加重，心肌代谢增强，心肌纤维增粗，导致左心房代偿性肥大。后期，左心房进入失代偿期，左心房收缩力减弱而呈高度扩张（肌源



图6-17 二尖瓣狭窄合并关闭不全

心房肥厚扩张，二尖瓣增厚，瓣叶粘连，致瓣膜口狭窄，关闭不全

性扩张)。此时,左心房内血液淤积,左心房压力增高,使肺静脉血液回流受阻,从而导致肺静脉压升高,随即引起肺淤血、肺水肿或漏出性出血。

由于肺静脉压升高,可通过神经反射引起肺内小动脉收缩,使肺动脉压升高。长期肺动脉压升高致使右心室代偿性肥大。以后,右心室发生肌源性劳损,出现肌源性扩张。继而出现右心室部分血液反流入右心房,加重了右心房负担。当右心室高度扩张时,可导致三尖瓣相对关闭不全,加重右心功能不全,引起体循环淤血。

2. 临床病理联系 二尖瓣狭窄,听诊时在心尖区可闻及舒张期隆隆样杂音。这主要是由于舒张期左心房的血液通过狭窄的二尖瓣瓣口造成涡流所致。X线显示左心房增大,左心室无变化或轻度缩小,呈“梨形心”。由于左心房高度扩张,可引起心房颤动。左心房血液出现涡流,易继发附壁血栓,常发生于左心房后壁及左心耳。血栓脱落可引起栓塞。慢性肺淤血可致肺间质性水肿和含铁血黄素沉积,患者出现带血的泡沫痰、呼吸困难、发绀及面颊潮红(二尖瓣面容)。右心衰竭时,体循环淤血,出现颈静脉怒张、肝淤血肿大致淤血性肝硬化、下肢水肿及浆膜腔积液等临床表现。

(二) 二尖瓣关闭不全

二尖瓣关闭不全(mitral insufficiency)是指二尖瓣瓣膜增厚、变硬、弹性减弱或消失,瓣膜卷曲、缩短,腱索增粗、缩短,有时瓣膜穿孔、破裂或钙化,引起二尖瓣环扩张致二尖瓣关闭不全。二尖瓣关闭不全大多数是风湿性心内膜炎的后果,其次是由亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、急性感染性心内膜炎引起的。二尖瓣关闭不全也是常见的慢性心瓣膜病,常与二尖瓣狭窄同时出现。

1. 血流动力学变化 二尖瓣关闭不全时,收缩期左心室部分血液通过未关闭的瓣膜口反流到左心房,加上肺静脉输入的血液使左心房血容量较正常增多,压力升高,久之左心房代偿性扩张肥大。左心室舒张期,左心房内大量血液涌入左心室,左心室血容量增多,压力升高,负荷增加,导致左心室代偿性扩张肥大。以后,左心室、左心房均可发生代偿失调(左心衰竭),从而依次发生肺淤血、肺动脉高压、右心室代偿肥大,随后发生失代偿、右心衰竭及体循环淤血。

2. 临床病理联系 由于二尖瓣关闭不全,在左心室收缩期,左心室的部分血液通过未关闭的瓣膜口反流到左心房,此时,听诊时在心尖区可闻及收缩期吹风样杂音。X线检查显示左心室肥大,心脏呈球形。其他血液循环变化与二尖瓣狭窄相同。

(三) 主动脉瓣关闭不全

主动脉瓣关闭不全(aortic valve insufficiency)主要由主动脉瓣疾病引起,可以是风湿性主动脉瓣炎,也可以是感染性心内膜炎及主动脉粥样硬化和梅毒性主动脉炎累及主动脉瓣,病变致使瓣膜增厚、变硬、缩短、弹性减弱或消失,引起瓣膜环扩张,致使主动脉瓣关闭不全。此外,也可由关节强直性脊柱炎、类风湿关节炎及马方综合征(Marfan syndrome)所致。

1. 血流动力学变化 由于主动脉瓣关闭不全,舒张期主动脉内血液反流入左心室,加上来自左心房的血液,使左心室血容量增加,左心室压力升高,负荷加重而代偿性肥大。以后,发生肌源性扩张,导致二尖瓣相对关闭不全,加重左心房的负荷。依次出现左心衰竭、肺淤血、肺动脉高压、右心肥大、右心衰竭和体循环淤血。

2. 临床病理联系 主动脉瓣关闭不全,听诊时,在主动脉瓣区可闻及舒张期叹气样杂音。由于左心室血容量增多,心排血量也增多,收缩压升高,但舒张期由于部分血液迅速反流入左心室,致使舒张压急剧下降,脉压增大,患者可出现水冲脉、血管枪击音及毛细血管搏动现象。由于舒张压降低,冠状动脉供血不足,有时可出现心绞痛。

(四) 主动脉瓣狭窄

主动脉瓣狭窄(aortic valve stenosis)主要是慢性风湿性主动脉瓣膜炎的后果,常与风湿

性二尖瓣病变合并发生，少数由先天性发育异常或主动脉粥样硬化引起瓣膜钙化所致。

1. 血流动力学变化 由于主动脉瓣狭窄，左心室收缩期血液排出受阻，左心室为维持正常的心排血量而发生左心室向心性肥大，左心室壁增厚，但心腔不扩张。后期，左心室失代偿而出现肌源性扩张。因左心室高度扩张，故使房室瓣环扩张而出现二尖瓣相对关闭不全，部分血液反流入左心房。依次出现左心衰竭、肺淤血、肺动脉高压及右心衰竭和体循环淤血。

2. 临床病理联系 主动脉瓣狭窄时，左心室血液排出受阻，主动脉瓣瓣口极度狭窄时心排血量降低，冠状动脉供血不足，引起心肌缺血，出现心绞痛，严重时可引起猝死。也可因脑缺血而发生头晕和晕厥。由于心排血量降低，血压下降，脉压减小。主动脉瓣狭窄时，主要病变在于左心室肥大，在主动脉瓣区听诊可闻及收缩期吹风样杂音。X线片显示心脏呈靴形。

（五）联合瓣膜病

慢性心瓣膜病同时侵犯两个或两个以上瓣膜称联合瓣膜病（combinative valvular disease），最常见的是二尖瓣狭窄伴主动脉瓣关闭不全。多瓣膜联合病变可累及二尖瓣、三尖瓣、主动脉瓣及肺动脉瓣。

不同的联合瓣膜病可能产生不同的血流动力学特征及某些特殊的特征变化。如二尖瓣狭窄与主动脉瓣关闭不全同时存在，由于舒张末期主动脉内血液反流入左心室，可使二尖瓣的舒张期杂音和第一心音亢进的特征不明显；同时，由于二尖瓣瓣口狭窄，左心室充盈不足，由主动脉反流所致的左心室舒张期负荷减轻，左心室收缩期射血量较多，单纯主动脉瓣关闭不全减轻，从而使主动脉反流杂音及周围血管征减轻，可使主动脉反流体征不明显，从而容易被忽视。

联合瓣膜病与单瓣膜病相比，症状出现早，心脏负荷较重，心脏通常较大。

第八节 心肌炎

心肌炎（myocarditis）是指各种因素引起的心肌炎症性疾病，会导致心肌炎症细胞浸润和非缺血性心肌细胞坏死或变性。炎症可累及心肌细胞、间质及血管、心瓣膜、心包，甚至整个心脏。致心肌炎的主要病原体有病毒、细菌、螺旋体、真菌和寄生虫等，以病毒性和细菌性心肌炎最常见。

一、病毒性心肌炎

病毒性心肌炎（viral myocarditis）颇为常见，是由嗜心肌病毒感染引起的以心肌间质原发性非特异性炎症为主要病变的心肌炎，常累及心包，引起心包心肌炎。

（一）病因和发病机制

引起心肌炎的常见病毒是柯萨奇病毒（Coxsackie virus）B组2～5型和A组9型，其次是埃可病毒（ECHO virus）和腺病毒，还有风疹病毒、流行性感冒病毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）、流行性腮腺炎病毒等30余种。妊娠期最初3个月感染柯萨奇病毒和风疹病毒可引起胎儿先天性心脏畸形。病毒性心肌炎的确切发病机制尚不十分清楚，可能与病毒感和自身免疫反应有关。病毒复制可直接损伤心肌细胞，也可通过T细胞介导的免疫反应，在攻击杀伤病毒的同时造成心肌坏死，引起心肌炎。

（二）病理变化

病毒性心肌炎的初期可见心肌细胞变性、坏死及间质内中性粒细胞浸润。其后，代之以淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞浸润以及肉芽组织形成。在成人，多累及心房后壁、室间隔及心尖区，有时可累及传导系统。镜下：以心肌损害为主的心肌炎表现为心肌细胞水肿，基质溶解和

坏死；以间质损害为主的心肌炎表现为心肌内炎症细胞浸润。晚期有明显的间质纤维化，伴代偿性心肌肥大及心腔扩张。

临床表现轻重不一，常出现不同程度的心律失常。一般预后较好，但在病变严重者及婴幼儿可引起心力衰竭等并发症。

二、细菌性心肌炎

细菌性心肌炎（bacterial myocarditis）是由细菌引起的心肌炎症，常由葡萄球菌、链球菌、肺炎链球菌和脑膜炎奈瑟菌引起，并多为上述细菌性脓毒血症的继发性含菌栓子栓塞的结果。心肌炎可以是细菌直接感染，或细菌产生的毒素对心肌的损伤作用，或细菌产物所引起的变态反应所引起。

病理改变变为心肌及间质内多发性小脓肿。肉眼：心脏表面及切面可见多发黄色小脓肿，周围有充血带。镜下：脓肿周围心肌有不同程度的变性、坏死，间质内中性粒细胞和单核细胞浸润，也可表现为心肌的蜂窝织性炎。

第九节 心肌病

1995年，世界卫生组织和国际心脏病学会工作组（WHO/ISFC）以病理生理或病因学/发病学为基础，更新了心肌病的定义和分类。心肌病（cardiomyopathy）是指合并有心脏功能障碍的心肌疾病，其类型包括扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、致心律失常性右室心肌病、未分类型心肌病、特发性心肌病。

2006年，美国心脏学会提出了新的心肌病定义和分类建议。心肌病是一组不同质的疾病，累及心肌，导致机械和（或）电功能异常，常常表现为不恰当的心室肥厚或扩张，病因多种多样，但遗传性很常见。心肌病可仅累及心脏，也可能是全身系统性疾病的一部分。心肌病常导致心源性死亡或发生进行性心力衰竭。心肌病可分为原发性和继发性心肌病，原发性心肌病又包括遗传性、混合性和获得性心肌病。克山病曾在我国暴发、流行，有其特点，被列入此节中。

一、扩张型心肌病

扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy）以进行性心肌肥大、心腔高度扩张和明显的心排量降低为特征，也称充血性心肌病（congestive cardiomyopathy），最多见，发病年龄在20～50岁，男性多于女性。

（一）病因和发病机制

扩张型心肌病可以是特发性、家族/遗传性、病毒和（或）免疫性、酒精中毒性，或并发于已知的心血管疾病中，但其心功能损害不能以异常负荷状态或缺血损害程度来解释。近年来研究证实，大多数扩张型心肌病的发生与持续性病毒感染和自身免疫反应有关。扩张型心肌病和病毒性心肌炎患者的心肌中肠病毒RNA的检出率为55%，此两种患者的血清中已发现抗心肌抗体。抗心肌抗体的产生可能与病毒感染后诱导机体自身免疫应答有关。

（二）病理变化

肉眼：心脏体积增大，质量增加，常为正常人的1～2倍，质量可达500～800g（诊断标准：男性>350g，女性>300g）。4个心腔明显扩张，心室壁略厚或正常，甚至可能略薄，心尖部变薄、呈钝圆形，因心腔扩张，可致二尖瓣和三尖瓣相对关闭不全。心内膜增厚，可见附壁血栓，通常位于左心室心尖部、右心室和心房。

镜下：部分心肌细胞肥大、伸长及肌浆变性，核大浓染，可见畸形核，亦可见萎缩的心肌细胞。心内膜下及心肌间质纤维化是此型心肌病的常见病变，可见小瘢痕，病变以左心室为重，肉柱间隐窝可见附壁血栓。有的病例可见到淋巴细胞性间质性心肌炎，其特点是多发性淋巴细胞浸润伴有心肌细胞的变性和坏死。

（三）临床病理联系

患者劳累后出现气急、乏力、胸闷、心律失常，主要是因充血性心力衰竭所致，终末期患者心脏射血分数小于25%（正常为50%～65%）。50%的患者患病2年内死亡，少于25%的患者存活超过5年。主要死亡原因是严重的心力衰竭和心律失常。部分患者可发生猝死。

二、肥厚型心肌病

肥厚型心肌病（hypertrophic cardiomyopathy）以心肌肥大、室间隔不对称性肥厚、心室腔变小、心腔充盈受阻、心肌细胞异常肥大其特征，以左心室流出道是否有梗阻可分为梗阻性和非梗阻性肥厚型心肌病。右心室流出道或两心室流出道均受阻者少见。本病常导致猝死，并可发生感染性心内膜炎。

（一）病因和发病机制

本病常有家族性，约50%的患者有染色体异常，主要有 β -肌球蛋白重链、肌钙蛋白T、 α -原肌球蛋白和肌球蛋白-结合蛋白C等7种基因点突变。近年来的研究提示，C-MYC基因表达增加可能促进了心肌肥厚。

（二）病理变化

肉眼：两侧心室明显肥大，心脏体积增大，质量增加，为正常的1～2倍（成年患者平均达500g以上）。大多数病例室间隔增厚比左心室游离壁增厚明显，室间隔增厚可以是均匀性肥厚，也可以是不均匀性、不对称性肥厚，明显突向左心室，心腔狭窄。二尖瓣和主动脉瓣下方的心内膜纤维化增厚，可以造成收缩期左心室流出道梗阻。

镜下：心肌细胞普遍显著肥大，肥大的心肌细胞直径可达40 μ m（正常为15 μ m），核大浓染，核周有亮区包围，组织化学染色证明为糖原累积，有一定诊断意义。心肌细胞排列紊乱，尤以室间隔深部及左心室游离壁明显。心肌间质见数量不等的纤维化和（或）大小不等的瘢痕，但以内膜纤维化，尤其位于主动脉瓣下区的内膜纤维化较为突出。

（三）临床病理联系

由于心肌肥大，左心室壁增厚明显，心室腔狭窄，心腔充盈受阻，致使心排血量下降、肺动脉高压，可致呼吸困难，还可伴有心房颤动，附壁血栓脱落可引起栓塞。本病常为青年男性猝死的原因。

三、限制型心肌病

限制型心肌病（restrictive cardiomyopathy）以心室充盈受限为特征，心室收缩通常不受影响。主要病变为心内膜和心内膜下心肌进行性纤维化，导致心室壁顺应性降低，心腔狭窄。

（一）病理变化

肉眼：心室心内膜纤维化，尤以心尖部明显。心内膜增厚2～3mm，呈灰白色，内膜纤维性增厚或累及腱索和肉柱，致使二尖瓣或三尖瓣关闭不全。

镜下：心内膜纤维化、玻璃样变，可见钙化及附壁血栓。心内膜下心肌常见萎缩、变性。

（二）临床病理联系

临床上表现为静脉压升高，颈静脉怒张，水肿，腹水，肝淤血、肿大，进行性心功能不全等。

四、克山病

克山病(Keshan's disease)以心肌变性、坏死和瘢痕形成为主要特征,其发病有明显的地方性,也称地方性心肌病。1935年在黑龙江省克山县首先发现该病,当时对该病的本质认识不清,遂以此地名来命名。本病主要流行于我国东北、西北、华北及西南一带交通不便的山区或丘陵地带,常出现急性和慢性心功能不全表现。

(一) 病因和发病机制

此病的病因和发病机制尚无定论,目前认为此病的发生可能与粮食、土壤中缺乏微量元素硒有关。在发病区粮食中含硒量明显低于非发病区,患者的头发和血液中含硒量明显低于非发病区人群。服用亚硒酸钠可控制一部分克山病的发作。但缺硒不能解释克山病发病与季节性有关的现象,所以克山病的发生在低硒之外可能还需有其他因素的参与。有人应用原位杂交技术在本病患者心肌内检测出柯萨奇病毒 mRNA,但其病因学意义尚待进一步深入研究。一些学者把病毒感染作为一个参与发病的附加因子,而非致病因素。

(二) 病理变化

本病主要病变位于心肌,骨骼肌亦有轻度的变性或小灶状坏死。

肉眼:心脏不同程度增大,质量增加可达正常的2~3倍或以上,病变较长的慢性病例心脏质量增加最为明显,心脏外观呈球形。两侧心腔明显扩张,左心室较右心室明显,为肌源性扩张,心室壁变薄,乳头肌和肉柱变扁,在左心室肉柱间及左、右心耳处有附壁血栓形成。切面见正常红褐色心肌内散布着数量不等的变性、坏死及瘢痕病灶。早期,坏死灶呈灰黄色,界限不清。瘢痕病灶灰白色、半透明、界限不清,呈星状或树枝状,相互连接,也有的呈较大的片状或带状。心肌病变新旧杂交,色泽斑驳。

镜下:主要表现为心肌细胞变性和坏死。心肌细胞变性以其出现不同程度的水肿为主,表现为胞质内出现蛋白质颗粒(线粒体肿胀)和空泡变性。心肌坏死表现为凝固性坏死和液化性肌溶解。坏死灶最终被修复而形成瘢痕。

第十节 心包炎

心包炎(pericarditis)通常继发于心脏其他部位及胸部疾病,或继发于全身性疾病,此外,外伤及心脏手术亦可导致心包炎发生。原发性心包炎很少见,多是由病毒感染所引起。病变早期多以渗出性炎症为主,晚期可发生脏壁两层粘连、增厚,而逐渐变为慢性心包疾病。心包炎通常不作为独立疾病,大多为伴发疾病。

一、急性心包炎

急性心包炎(acute pericarditis)大多为渗出性炎症,常形成心包积液。急性心包炎按渗出物成分不同可分为浆液性心包炎、纤维素性及浆液纤维素性心包炎、化脓性心包炎、出血性心包炎和干酪性心包炎。引起心包炎的常见原因有感染性因素和非感染性因素。

(一) 浆液性心包炎

浆液性心包炎(serous pericarditis)以浆液渗出为主要特征,主要由非感染性疾病所引起,如风湿病、系统性红斑狼疮、硬皮病、肿瘤、尿毒症等。心包周围组织的感染也会引起心包的浆液性炎症,例如细菌性胸膜炎会诱发浆液性心包炎,但随着感染的扩散,心包的浆液性渗出也会变成化脓性渗出。

1. 病理变化 心外膜充血,血管通透性增高。心包腔内有一定量的浆液(多为50~200 ml)渗出,其中可见少量中性粒细胞、淋巴细胞和组织细胞。

2. 临床表现 患者胸闷不适。体检可见心界扩大，听诊心音遥远。

(二) 纤维素性和浆液纤维素性心包炎

纤维素性和浆液纤维素性心包炎 (fibrinous and serofibrinous pericarditis) 是心包炎中最常见的类型。常见的原因有心肌梗死、Dressler 综合征 (心肌梗死后综合征，在心肌梗死后数周发生，类似于自身免疫病)、尿毒症、胸部辐射、风湿病、系统性红斑狼疮和创伤。常规的心脏外科手术也会引起心包纤维素性渗出。

1. 病理改变 肉眼：心包脏、壁两层表面附着一层粗糙的黄白色纤维素渗出物，呈绒毛状，故称绒毛心 (图 6-18)。镜下：渗出物由浆液、纤维素、少量炎症细胞和变性、坏死的组织构成。和其他炎症渗出物一样，纤维素可以被吸收，也可以发生机化。

2. 临床表现 最突出的表现是听诊可闻及胸膜摩擦音，还可有心前区疼痛的表现。

(三) 化脓性心包炎

化脓性心包炎 (purulent or suppurative pericarditis) 主要是由细菌侵袭心包所引起的。病原体可通过多种途径侵犯心包，主要包括直接蔓延、血道播散、淋巴道播散，或者心脏手术直接感染。接受免疫抑制治疗的患者较易发生此类心包炎。

1. 病理改变 肉眼：可见整个心外膜表面被一层厚的脓性渗出物覆盖，常导致心包积液，病变可累及心肌。镜下：心外膜可见渗出的、红染片状或网状纤维素，并有大量的中性粒细胞浸润，渗出物中可见大量坏死的中性粒细胞及无结构红染物质。炎症可累及心包周围组织，称为纵隔心包炎。

2. 临床表现 患者的症状和纤维素性心包炎类似，但是症状更为明显，且伴有发热、寒战等感染症状。这类心包炎较易发生机化，导致缩窄性心包炎。

(四) 出血性心包炎

出血性心包炎 (hemorrhagic pericarditis) 渗出物多为血性积液，并可伴有纤维素和浆液性渗出。该病常由于结核病灶或者恶性肿瘤直接侵犯心包所致；也可见于发生细菌感染、尿毒症或者出血性疾病的患者中；另外，心脏外科手术也可继发出血性心包炎，严重时会造成心脏压塞。

临床表现和纤维素性或化脓性心包炎类似。

(五) 干酪性心包炎

干酪性心包炎 (caseous pericarditis) 主要因结核分枝杆菌感染心包所引起，也可见于真菌感染，最常见的是支气管淋巴结内的结核病灶累及心包。

1. 病理改变 肉眼：多呈浆液性、出血性心包积液。心包脏、壁两层由于纤维蛋白沉积而变浑浊、充血，擦去纤维蛋白可见大小不等的结核结节。镜下：心包脏、壁两层均可见到结核结节，心肌大多早期被累及。

2. 临床表现 干酪性心包炎最易发展为缩窄性心包炎，造成心包功能缺失、纤维钙化。预后较差。



图 6-18 绒毛心

心包脏、壁两层表面附着一层粗糙的黄白色纤维素渗出物，呈绒毛状

二、慢性心包炎

急性心包炎预后通常较好，有时会造成心包局部增厚或者扩张变薄，有时可见于尸检的病例，但是不影响心包功能。但如果机化严重，迁延不愈，会造成慢性心包炎（chronic pericarditis），临床病程通常超过3个月。主要有以下2种类型。

（一）粘连性纵隔心包炎

这一类型的心包炎常继发于化脓性或者干酪性心包炎、心脏外科手术或者纵隔受到放射性损伤之后。心包腔闭塞，心外膜和周围组织粘连，造成心脏负担加重，引起心肌肥大、扩张，严重的病例和特发性心肌病的表现类似。

临床可见胸壁、纵隔活动受限，伴奇脉等。

（二）缩窄性心包炎

部分患者有明确的化脓性、出血性或干酪性心包炎的病史，但大多数病例原因不明。可分为2个亚型：①心包粘连（pericardial adhesion）：肉眼可见心包腔内纤维素性渗出物部分被吸收和心包两层发生不同程度的粘连，但无钙化现象（图6-19）；②钙化性心包炎（pericarditis calcification）：慢性缩窄性心包炎中，约半数病例发生钙化，心脏被致密、坚实、僵硬的纤维组织构成的心包所包裹。增生的纤维组织包裹并压迫心脏及大血管

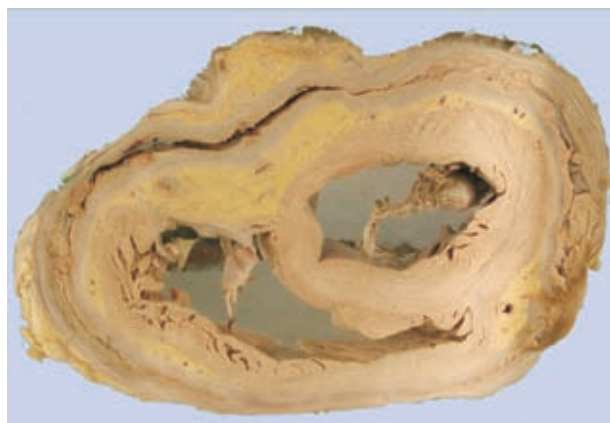


图6-19 缩窄性心包炎

脏、壁层心包粘连，心包腔变小，此类心包炎中，心脏被增厚的、纤维钙化的心包所包裹，限制了心脏舒张，严重影响心排血量，但通常不发生心肌肥大和扩张。主要的治疗手段是心包切除术

根部，形成盔甲，故称“盔甲心”。因瘢痕组织多发生玻璃样变，可见心外膜下心肌纤维受压萎缩、变性、脂肪浸润和钙化。

第十一节 先天性心脏病

先天性心脏病（congenital heart disease）是指胚胎时期心脏和大血管发育异常所导致的先天性心脏畸形。其病因和发病机制尚未完全明了，一般认为主要是由于胚胎早期（即胚胎心脏发育的最重要时期）母体受到了某些有害因素的影响，而出现先天性畸形；除此之外，有些类型的先天性心脏病可能与遗传因素有一定的关系。

先天性心血管畸形由于发生的部位和程度不同而分为各种类型，临床表现也各不相同，但大体上可以分为非发绀型心脏病和发绀型心脏病。轻度的心脏畸形，可以没有任何症状和心脏杂音，有的只是在专科医师诊查时方被发现。

非发绀型心脏病主要包括：动脉导管未闭、室间隔缺损、房间隔缺损、心内膜垫缺损、肺动脉狭窄、大动脉缩窄等。在这些疾病当中，除房间隔缺损外，其他大多数在出生后早期就会被发现。此类先天性心脏病严重时可出现明显的呼吸困难、发育迟缓。但是轻型患者只要不过度劳累，即便不治疗也能长期生存。发绀型心脏病主要包括法洛四联症（tetralogy of Fallot）和大血管移位。此型心脏病患儿生后不久就出现颜面及四肢末端发绀，哭闹时发绀更为明显。手足指（趾）端呈鼓槌样，发育迟缓，少数患儿步行后因呼吸困难及脑缺血而导致蹲踞，甚至出现晕厥。

此外，二腔心、三腔心、永存动脉干、双主动脉弓、二尖瓣及三尖瓣发育不全、左冠状动

脉起源于肺动脉则比较少见。

第十二节 心脏肿瘤

心脏肿瘤颇为少见，其中原发性肿瘤更为罕见。原发性心脏肿瘤大多为良性，占80%～90%，其中又以心房黏液瘤居多数，多发于中年人，大多数位于心房，左、右心房发病概率比为4：1。肿瘤呈息肉状或绒毛状，切面多呈胶冻状，镜下主要为星芒状细胞散在分布于大量黏液样基质中。儿童可发生横纹肌瘤。心脏恶性肿瘤很少见，以血管肉瘤、横纹肌肉瘤较多见。

大多数心脏转移肿瘤的原发灶位于胸腔或其邻近部位，肿瘤首先转移到纵隔淋巴结，然后逆行侵犯心脏淋巴管。容易通过血行播散至心脏的恶性肿瘤为恶性黑色素瘤、肾癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、绒毛膜癌、食管癌、儿童横纹肌肉瘤以及纵隔肿瘤等。

(王国平)



第6章病例讨论

免疫反应是多细胞生物在进化过程中所获得的识别“自我”、排斥“异己”的一种重要的自稳机制。在正常情况下，免疫系统通过细胞和体液免疫机制抵抗外界入侵的病原生物，维持自身生理平衡，并可消除突变细胞，起到保护机体的作用。但免疫反应异常，无论是反应过高还是过低，均能引起组织损害，导致疾病。本章主要讨论移植排斥反应、自身免疫病及免疫缺陷病。

第一节 移植排斥反应

机体的细胞、组织或器官因某些病变或疾病的损伤而导致不可复性的结构及功能损害时，采用相应健康细胞、组织或器官植入机体的过程称为细胞、组织或器官移植，统称移植(transplantation)。常见的有自体移植、同种异体移植、同基因型移植及异种移植等。

自体移植不发生排斥反应，如手指缺失后移植自体足趾、自体皮肤等。同种异体之间的细胞、组织、器官移植已成为一种常用的临床治疗手段，但同种异体移植后因主要组织相容性复合物(MHC)的不相容，常常发生移植排斥反应(transplant rejection)。人体同种器官移植排斥是宿主免疫系统针对移植物的人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)产生的、由细胞或抗体介导的变态反应，其发生程度与供、受体 HLA 的差异程度呈正相关。不同个体而 HLA 完全相同者，即同基因型移植，仅见于单卵多胎者之间，这种供、受关系最为理想。本节着重介绍移植排斥反应的机制和病理变化。

一、移植排斥反应的机制

移植排斥反应是一个十分复杂的免疫学现象，涉及细胞和抗体介导的多种免疫损伤机制，皆针对移植物中的 HLA，供者与受者 HLA 的差异程度决定了移植排斥反应的程度。

(一) 单向移植排斥反应

免疫功能正常的个体接受同种异体移植后，若不经任何免疫抑制处理，可立即发生宿主免疫系统对移植物的排斥反应，即宿主抗移植物反应(host versus graft reaction, HVGR)，细胞免疫和体液免疫都参与了这一过程。

1. T 细胞介导的排斥反应 T 细胞介导免疫排斥反应的证据有：新生期切除胸腺或先天性胸腺缺乏的小鼠对同种移植物无排斥能力；T 细胞的过继性转输，可以传递排异能力；使用抑制 T 细胞的药物和抗 T 细胞抗体可延长移植物存活时间。

移植物中供体的淋巴细胞(过路细胞)、树突状细胞等具有丰富的 HLA- I、II 类抗原，是主要的致敏原，可被宿主 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞识别，既可使 CD8⁺ T 细胞分化成为成熟的 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞，溶解破坏移植物，也可使 CD4⁺ T 细胞活化，启动经典的迟发型超敏反应，共同导致移植物被破坏。此外，伴随迟发型超敏反应的微血管损害、组织缺血及巨

噬细胞介导的破坏作用,也在移植物损伤中发挥重要作用。

2. 抗体介导的排斥反应 体液免疫也可介导排斥反应,表现在以下方面:①超急性排斥反应,发生在移植前循环血液中已存在抗供者 HLA 抗体的受者,由于循环血液中的抗 HLA 抗体固定于移植物血管内皮引起 II 型变态反应所致。该抗体因过去曾多次妊娠、接受输血、人工透析,或感染过某些表面抗原与供者 HLA 有交叉反应的细菌或病毒等情况而产生。血型不相容的供、受者之间的移植也可引起超急性排斥反应。器官移植后,循环抗体与移植物的血管内皮结合,固定并激活补体,引起内皮损伤、血栓形成及组织坏死,可使移植物迅速被破坏和排斥。②在未致敏的个体,T 细胞介导的排斥反应可同时伴有抗供者 HLA 抗体的形成,尤其在移植后接受免疫抑制剂治疗的患者中,此抗体的存在对激发晚期急性排斥反应颇为重要。在慢性排斥反应中,体液免疫也起着重要作用。抗体可通过抗体依赖性补体介导的细胞毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒(ADCC)效应及抗原-抗体复合物的形成,引起移植物损伤。

(二) 双向移植排斥反应

单向移植排斥理论反映了自然状态下的移植排斥规律,但在临床器官移植的条件下,即受者由于终身使用免疫抑制药物,移植排斥反应的方式和特点可能与自然状态不同。在一系列临床发现的基础上,形成了双向移植排斥理论,其主要观点是:

1. 具有血管的移植器官一旦接通血流后,即可发生细胞迁移,移植物中的过路细胞可移出移植物进入受体体内并分布于全身各组织;而受者的白细胞也可进入移植物内。在强有力的免疫抑制的情况下,宿主往往不能完全清除过路细胞。因此,在实体器官移植和骨髓移植中,都可同时发生宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应(graft versus host reaction, GVHR)。只是在不同的移植类型中两者的强度不同,但皆形成两者共存现象。

2. 在持续的免疫抑制剂的作用下,这种相互免疫应答可因诱导各种免疫调节机制而逐渐减弱,最终达到一种无反应状态,形成供、受体白细胞共存的微嵌合现象(microchimerism)。

3. 微嵌合现象长期存在可导致受者对供者器官的移植耐受。具有过路细胞越多的器官,越易形成移植耐受。

4. 不成熟树突状细胞在微嵌合现象形成的移植耐受中发挥关键作用。树突状细胞存在于非淋巴组织如肝、肾、皮肤和血液等。不成熟的树突状细胞表达低水平的 MHC 分子,不表达 B7 分子,具有极强的摄取、处理和一定的呈递抗原的能力,但由于缺乏 B7 协同刺激分子,所以不能活化 T 细胞,反而引起 T 细胞凋亡,导致移植耐受。

微嵌合现象的发现及双向移植排斥理论,现认为是器官移植排斥反应产生的主要机制。但研究者对微嵌合现象与移植耐受的关系尚存在不同意见。

二、移植排斥反应的病理变化

移植排斥反应既有受者对移植物的排斥,也存在移植物对受者的排斥。因此,移植排斥可分为宿主抗移植物反应和移植物抗宿主反应。

(一) 宿主抗移植物反应

1. 超急性排斥反应 一般于移植后数分钟至 24 小时内出现,有时在血管吻合后立即出现,见于心、肾等移植。以肾移植为例,大体表现为肾迅速由粉红色转变为暗红色,伴出血或梗死,出现花斑状外观。镜下表现为广泛的急性小动脉炎伴血栓形成及缺血性坏死。本型反应的发生与受者血液循环中已有供者特异性 HLA 抗体存在,或受者、供者 ABO 血型不合有关。本质上属 III 型变态反应。

2. 急性排斥反应 可发生在移植后数天至 1 个月内,以细胞免疫为主,主要表现为间质内单个核细胞浸润;也可以体液免疫为主,以血管炎为特征;或两者同时参与。

(1) 细胞型排斥反应：主要由细胞免疫介导。以肾移植为例，患者骤然发生移植肾衰竭。镜下表现为肾间质明显水肿，伴大量 $CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞为主的淋巴、单核细胞浸润，实质细胞变性、坏死（图 7-1）。免疫抑制剂治疗效果较好。

(2) 血管型排斥反应：主要由抗体介导，抗体和补体沉积引起血管损伤、血栓形成及相应部位的梗死。肾移植时，表现为肾的细小动脉坏死性炎症，病变呈弥漫性或局灶性分布。患者的移植肾出现功能减退，大剂量免疫抑制剂的疗效不佳。此型更常出现的是亚急性血管炎，表现为血管内膜增厚、管腔狭窄或闭塞。

3. 慢性排斥反应 慢性排斥反应在移植后数月至数年内发生，可由急性排斥反应持续发展而来，常表现为慢性进行性的移植器官损害。以肾移植慢性排斥反应为例，其突出的病变表现为血管内膜纤维化，常累及小叶间弓形动脉，引起管腔严重狭窄、肾缺血；肾小球毛细血管袢因而萎缩、纤维化、玻璃样变，肾小管萎缩，肾间质除纤维化，还有单核细胞、淋巴细胞及浆细胞浸润（图 7-2）。慢性排斥反应用药物治疗效果不佳，已成为移植长期存在的一个主要障碍。

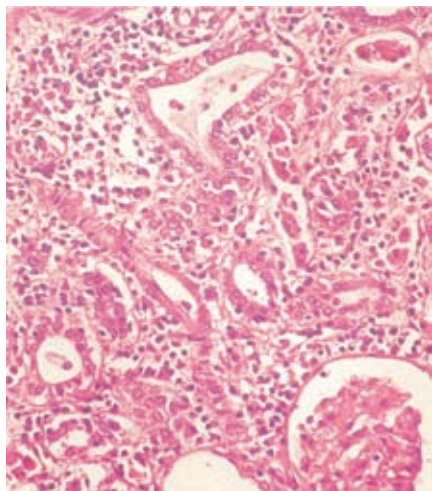


图 7-1 肾移植急性排斥反应
肾间质水肿，大量单个核细胞浸润

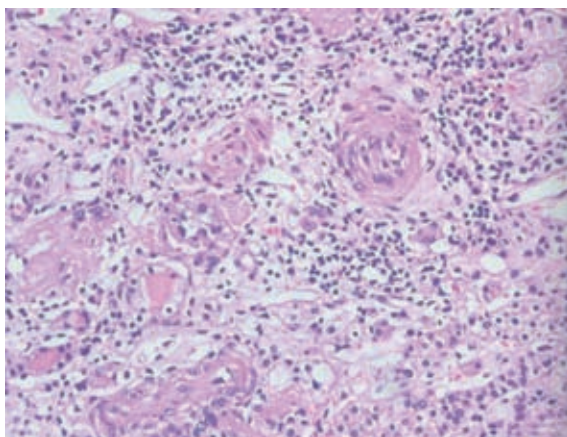


图 7-2 肾移植慢性排斥反应
肾小动脉管壁纤维化，管腔闭塞，有中等量淋巴、单核细胞浸润（张子敬，周建华. 病理学. 2 版. 北京：北京大学医学出版社，2014：280，图 13-4）

（二）移植物抗宿主反应

移植物抗宿主反应（graft versus host reaction, GVHR）或称为移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD），多见于骨髓移植患者。骨髓移植面临的两个主要问题是 GVHR 和 HVGR。

免疫活性细胞或其前体细胞的骨髓移植入免疫功能缺陷的受者体内时可发生 GVHR。骨髓移植后，来自供者骨髓的免疫活性细胞可识别受者组织 HLA 并产生免疫应答：① $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞和淋巴因子形成，导致细胞介导的免疫反应；② 抗受者 HLA 抗体形成，导致体液免疫反应。两者共同引起受者组织损伤。

GVHR 可分为急性和慢性两种：① 急性 GVHR：多在移植后 3 个月内发生，可引起皮肤、肠上皮和肝损伤，表现为局部或全身的斑丘状红疹、血性腹泻（因肠道溃疡）及黄疸（因胆小管坏死）等。② 慢性 GVHR：可以是急性 GVHR 的延续或在移植 3 个月后发生，皮肤病变类似硬皮病。

GVHR 为致死性并发症，移植前的 HLA 配型虽可降低 GVHR 的强度，但难以根除。清除

供者骨髓 T 细胞虽可降低 GVHR 的发生率, 却使移植失败和白血病复发的概率增加。因此, T 细胞不仅可介导 GVHR, 也是移植物存活及清除白血病细胞所必需的。

第二节 自身免疫病

自身免疫病 (autoimmune disease) 是指机体对自身组织或组织中的某些成分产生免疫反应, 导致组织损伤和 (或) 多器官功能障碍的一类疾病。自身免疫病可出现自身抗体, 但自身抗体的出现不一定引起组织损伤, 却对一些自身免疫病有诊断价值。另外, 无自身免疫病的正常人, 尤其是老年人, 血中也可检出抗甲状腺球蛋白、双链 DNA 等自身抗体。此外, 受损或抗原性发生变化的组织 (如心肌梗死), 可激发自身抗体 (抗心肌自身抗体) 的产生, 但此抗体并无致病作用, 是一种继发性自身免疫反应。



自身免疫与自身混合淋巴细胞反应

一、自身免疫病的基本特征

自身免疫病有如下基本特征: ①患者血液中能检出高滴度的自身抗体和 (或) 自身致敏淋巴细胞; ②受累靶器官既可检出自身抗原, 也有损伤及功能障碍的表现; ③病程长, 反复发作或持续进行, 病情的严重程度与自身免疫反应强度平行; ④女性多见, 发病率随年龄增加而增高, 常有家族倾向性; ⑤多数病因不明, 少数与感染、药物或外伤等因素有关; ⑥免疫抑制剂治疗有效; ⑦可在实验动物中复制出类似人类自身免疫病的模型。

二、自身免疫病的发病机制

免疫耐受 (immune tolerance) 的丧失是自身免疫病发生的主要原因, 遗传因素、微生物感染等也可能是促发因素。

1. 免疫耐受的丧失 机体对自身抗原通常是耐受的。下列情况可导致失耐受: ①抗原性质变异: 原来被机体耐受的自身抗原, 由于物理、化学药物、微生物等因素的影响发生变性、降解, 暴露了新的抗原决定簇; 或是原来被机体耐受的抗原, 其载体部分通过修饰而回避 Th 细胞的耐受, 导致免疫应答。②交叉免疫反应: 由共同抗原刺激机体产生的共同抗体, 可与有关组织发生交叉免疫反应, 引起免疫损伤。③Ts 细胞和 Th 细胞功能失衡: Ts 细胞和 Th 细胞对自身反应性 B 细胞的调控作用十分重要, 当 Ts 细胞功能过低或 Th 细胞功能过强时, 则可能有大量自身抗体形成。④隐蔽抗原释放: 有些器官组织的抗原成分从胚胎期开始就与免疫系统隔离, 成为隐蔽抗原, 机体对这些组织、细胞的抗原成分无免疫耐受性。一旦由于外伤、感染或其他原因使隐蔽抗原释放, 则可发生自身免疫反应。如一侧眼球外伤后, 可导致双侧眼球发生交感性眼炎。



自身抗体的诊断和预后价值

2. 遗传因素 遗传因素与自身免疫病的易感性密切相关, 表现为: ①系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎等许多自身免疫病具有家族史。②有些自身免疫病与 HLA 表达的类型有关。如系统性红斑狼疮与 DR₂、DR₃, 类风湿关节炎与 DR₁、DR₄, 自身免疫性甲状腺炎与 DR₃ 有关。③在转基因大鼠中可诱发自身免疫病。如人类强直性脊柱炎与 HLA-B₂₇ 关系密切, 将 HLA-B₂₇ 转至大鼠, 可导致转基因大鼠发生强直性脊柱炎。

3. 微生物因素 微生物因素包括细菌、支原体和病毒在内的各种微生物, 可通过下列方式诱发自身免疫病: ①微生物可能是通过改变自身抗原载体的决定簇而回避了 Th 细胞的耐受作用; ②某些病毒 (如 EBV) 作为 B 细胞的佐剂促进自身抗体的形成; ③导致 Ts 细胞功能丧失。

此外, 自身免疫病多见于女性, 提示雌激素可能对某些自身免疫病有促发作用。

自身免疫病的组织损伤多由Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型变态反应引起。

三、自身免疫病的类型

自身免疫病可分为两大类（表 7-1）：①器官或细胞特异性自身免疫病，病变限于特定器官或某一类细胞；②系统性自身免疫病，病变累及多器官、多组织。

表 7-1 自身免疫病的类型

器官或细胞特异性自身免疫病	系统性自身免疫病
慢性淋巴细胞性甲状腺炎	类风湿关节炎
自身免疫性溶血性贫血	系统性红斑狼疮
恶性贫血伴自身免疫性萎缩性胃炎	口眼干燥综合征
自身免疫性脑脊髓炎	莱特尔综合征（Reiter syndrome）
自身免疫性睾丸炎	炎性肌病
肺出血 - 肾炎综合征	系统性硬化
自身免疫性血小板减少症	结节性多动脉炎
1 型（胰岛素依赖型）糖尿病	
重症肌无力	
格雷夫斯病（Graves disease）（弥漫性毒性甲状腺肿）	
原发性胆汁性肝硬化	
自身免疫性肝炎	
溃疡性结肠炎	
膜性肾小球肾炎	

（一）系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种常见的全身性自身免疫病，几乎累及全身各脏器，但主要累及皮肤、肾、浆膜、关节和心脏等。免疫学检查可检出以抗核抗体（antinuclear antibody，ANA）为主的多种自身抗体。末梢血中可查到狼疮细胞，阳性率达 80%。此病好发于年轻女性，男女之比接近 1：10，常有家族史。临床表现复杂多样，病情迁延反复，预后差。患者多死于尿毒症、心力衰竭或出血。

1. 病因和发病机制 免疫耐受的破坏及大量自身抗体的产生是系统性红斑狼疮发生的根本原因。抗核抗体是其中最主要的自身抗体，可分为 4 类：抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗 RNA- 非组蛋白抗体、抗核仁抗原抗体。临床上常用间接免疫荧光法检测患者血清中抗核抗体的类型，其中抗 dsDNA 抗体具有相对特异性，阳性率为 40%～70%。同时，许多患者血清中还可检出抗自身红细胞、淋巴细胞和血小板的抗体。

本病发病机制不明，可能与以下 3 个方面有关。

（1）遗传因素：①单卵双胞胎同时或先后患病的概率高达 25%～30%；②SLE 家族成员中的发病风险明显增加；③北美白人的 SLE 与 HLA-DR₂、DR₃ 有关，这可能与位于 HLA-D 区的免疫反应基因对抗原（包括自身抗原）所激发的免疫反应有调节作用有关；④一些患者表现为补体成分遗传缺陷，补体成分缺乏可使循环免疫复合物的清除减少，使其在组织中沉积增加，导致组织损伤。

（2）免疫因素：SLE 患者体内存在多种自身抗体，提示 B 细胞功能亢进是 SLE 的发病基

础,但机制尚未完全清楚。研究提示,CD4⁺ Th 细胞可能与此有关。可以肯定的是,引起免疫功能紊乱的原因是多方面的。

(3) 其他:非遗传因素在自身免疫反应中也具有一定的作用,包括某些药物(如肼屈嗪和普鲁卡因胺等)、雌激素和紫外线照射等也可诱发病或加重病情。

2. 组织损伤机制 SLE 的组织损伤与自身抗体的存在有关,多数内脏病变由免疫复合物所介导的Ⅲ型变态反应所致,其中主要为 DNA-抗 DNA 复合物所致的血管和肾小球病变;其次为抗红细胞、粒细胞、血小板自身抗体,经Ⅱ型变态反应导致相应血细胞的损伤溶解。抗核抗体并无细胞毒性,但能攻击变性或胞膜受损的细胞,一旦与细胞核接触,即可使细胞核肿胀,呈均质一片,并被挤出胞体,形成狼疮小体(lupus erythematosus body, LE 小体),又称苏木素小体。LE 小体呈圆形或椭圆形,HE 切片上呈紫红色或紫色,主要见于肾小球或肾间质,对于 SLE 有诊断意义。LE 小体对中性粒细胞和巨噬细胞具有趋化作用,在补体存在的情况下可促进细胞吞噬,吞噬了 LE 小体的细胞称为狼疮细胞(LE 细胞)。

3. 病理变化 SLE 的病变多样,除狼疮细胞外,其他病变无特征性。SLE 的基本病变是急性坏死性细小动脉炎,几乎累及全身各器官。活动期病变以纤维素样坏死为主,慢性期表现为血管壁纤维性增厚和管腔狭窄,血管周围淋巴细胞浸润伴水肿及基质增加。

(1) 肾病变:约 60% 的 SLE 患者出现以狼疮性肾炎为主要表现的肾病变(图 7-3,图 7-4)。根据 WHO 狼疮性肾炎的形态学分类共分为 5 型:①光镜、免疫荧光及电镜下正常,少见;②系膜增生性肾小球肾炎;③局灶性增生性肾小球肾炎;④弥漫性增生性肾小球肾炎;⑤膜性肾小球肾炎。晚期可发展为慢性硬化性肾小球肾炎。其中弥漫性增生性肾小球肾炎中内皮下大量免疫复合物的沉积是 SLE 急性期的特征性病变。狼疮小体的出现有诊断意义。肾衰竭是本病患者的主要死因。

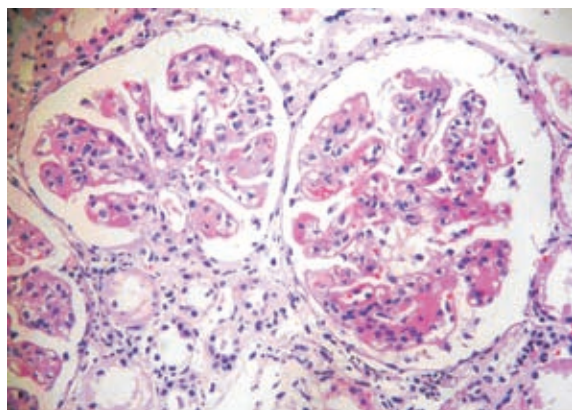


图 7-3 狼疮性肾炎

肾小球系膜细胞、系膜基质增生,呈分叶状改变,毛细血管壁增厚(山东大学医学院周庚寅教授供图)

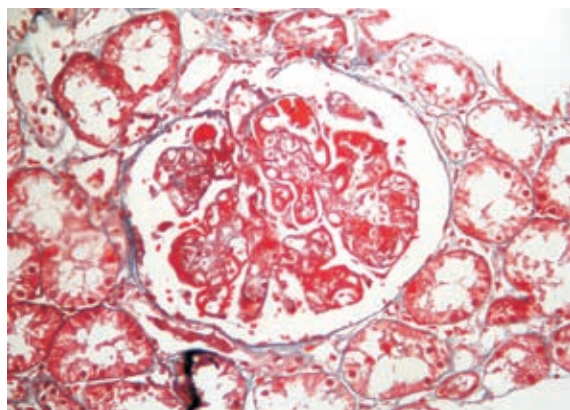


图 7-4 狼疮性肾炎

肾小球血管壁下见广泛的免疫复合物沉积,形成白金耳样结构(Masson 染色)(山东大学医学院周庚寅教授供图)

(2) 皮肤和关节病变:80% 的病例有皮肤损伤,面部典型的蝶形红斑是本病的特点,躯干和四肢亦可受累,日晒可加重损伤。镜下:受累皮肤表皮基底层液化,表皮与真皮交界处区域水肿,基底膜、小动脉壁及真皮胶原可见纤维素样坏死,血管周围可见淋巴细胞浸润和纤维化。免疫荧光证实表皮与真皮交界处有 IgG、IgM 及补体 C3 沉积,形成颗粒状或团块状的荧光带即狼疮带,具有诊断意义。90% 以上的病例有关节受累,较典型的病变是滑膜炎,严重者可伴有关节畸形。

(3) 心脏病变:约半数病例心脏受累。非细菌性疣赘性心内膜炎是 SLE 最突出的病变之一,赘生物常累及二尖瓣或三尖瓣,单个或多个,直径为 1 ~ 4 mm,分布及形态不规则,可

累及瓣膜的心房面和心室面,亦可累及心腔的内膜或腱索。镜下:赘生物由纤维素、坏死组织碎屑和炎症细胞组成,其基底部的基质纤维素样坏死,随之发生机化。这种疣状赘生物应与其他类型赘生物相鉴别,感染性心内膜炎的赘生物一般较大,直径为0.5~2 cm,多为单个;而风湿性心内膜炎的赘生物较小,直径为1~2 mm,串珠状排列,存在于瓣膜的闭合缘上。心包炎急性期多表现为浆液纤维素性炎,继而浆膜纤维组织增生、增厚和粘连。心肌炎病变主要为心肌间质的非特异性单个核细胞浸润。

(4) 脾和淋巴结病变:脾略增大,滤泡增生常见。红髓中可见大量浆细胞,内含IgG及IgM。最突出的变化是小动脉周围纤维化,形成洋葱皮样结构。全身淋巴结可有不同程度的肿大,窦内皮增生,其中可见较多浆细胞,小血管变化与脾所见相同。

(5) 其他组织器官的病变:肝门静脉可出现急性血管炎伴淋巴细胞浸润,造成非特异性门静脉炎。骨髓可检出具有诊断意义的LE小体。血液检查可见全血细胞减少。肺组织可出现间质纤维化等。

(二) 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以多发性、对称性的关节非化脓性、增生性滑膜炎为主要表现的慢性全身性自身免疫病,也可累及关节外其他组织。因炎症加剧与缓解反复交替进行,引起关节软骨和关节囊的破坏,最终导致关节强直畸形。本病发病高峰年龄为20~40岁,多见于女性,有遗传倾向。绝大多数患者血清中可检出类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和免疫复合物。RF本质是抗自体IgG Fc段的自身抗体,以IgM为主,也有IgG、IgA和IgE。

1. 病因和发病机制 本病的病因和发病机制不明,可能与免疫因素、感染因素及遗传因素有关。

病变滑膜组织中浸润的淋巴细胞大部分是活化的CD4⁺ Th细胞。CD4⁺ Th细胞可分泌多种细胞因子,从而激活其他免疫细胞和巨噬细胞,后者可分泌炎症介质和组织降解因子,其中IL-1和TGF- β 可引起滑膜细胞和成纤维细胞增殖,刺激滑膜细胞和软骨细胞分泌蛋白水解酶和基质降解酶,导致滑膜和关节软骨破坏。

80%以上的患者血清中可检出RF,且血清中RF滴度与患者关节炎的严重程度一致,因此RF可作为临床诊断及判断预后的重要指标。血清中RF在本病发病中的意义尚不明确。滑膜液中的IgG型RF可形成免疫复合物,固定并激活补体,引起中性粒细胞和单核细胞渗出,通过Ⅲ型变态反应引起组织损伤。

65%~93%的类风湿关节炎患者血清中有EB病毒核心抗体,而其他关节炎患者则仅为10%~29%;体外培养的患者B细胞经EB病毒转化后可产生RF。

本病可有家族史,提示遗传因素对本病的发生也有重要意义。

2. 病理变化 主要病变为关节病变和皮下类风湿小结。

(1) 关节病变:多始发于手足小关节,进而累及全身多处大关节,常为多发性、对称性。受累关节常表现为慢性滑膜炎。①滑膜增厚,表面可呈绒毛状,镜下见滑膜细胞增生肥大;②滑膜结缔组织中可见大量CD4⁺ Th细胞、浆细胞和巨噬细胞等炎症细胞浸润,可有淋巴滤泡形成(图7-5);③大量新生的血管,其内皮细胞可表达高水平的黏附分子;④滑膜及关节表面覆盖大量的纤维素及中性粒细胞,纤维素可被机化;⑤破骨细胞功能活跃,骨破坏,滑膜组织向骨内长入。炎症细胞、机化的纤维素、增生的血管和滑膜覆盖于关节软骨表面,形成关节面血管翳(pannus)。血管翳最后完全覆盖关节软骨,充满关节腔,发生纤维化和钙化,最终引起永久性关节强直。

(2) 皮下类风湿小结:约25%的患者在前臂的伸侧或其他受力部位出现皮下类风湿小结(rheumatoid nodule),具有一定的特征性。镜下:小结中央为大片的纤维素样坏死,周围有呈

栅栏状排列的上皮样细胞，外周为增生的成纤维细胞及浸润的淋巴细胞和浆细胞（肉芽组织）等，最终发生纤维化。

（3）其他组织病变：心、肺、浆膜、肾、肌肉和眼等均可受累，主要病变为组织内的淋巴细胞和浆细胞浸润，患者可出现纤维素性胸膜炎、纤维素性心包炎、纤维素性肺炎和进行性肺间质纤维化，病情严重者可合并坏死性血管炎。

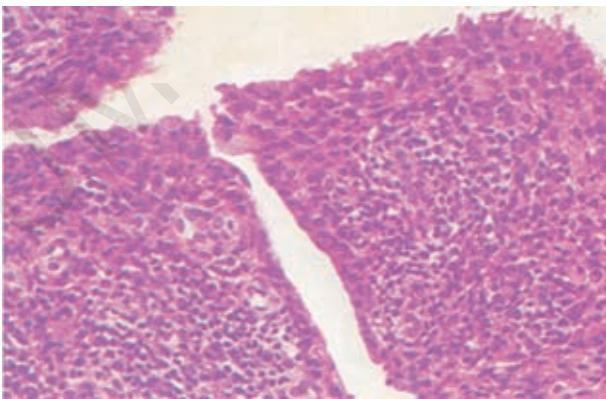


图 7-5 类风湿关节炎
滑膜细胞增生肥大，结缔组织内大量单个核细胞浸润

第三节 免疫缺陷病

免疫缺陷病（immunodeficiency disease）是一组由免疫系统发育不全或遭受损害所引起的免疫功能缺陷疾病，可分为原发性免疫缺陷病和继发性免疫缺陷病两大类。

免疫缺陷病的临床表现因其性质不同而异。体液免疫缺陷的患者产生抗体的能力低下，因而发生连绵不断的细菌感染，尤其是化脓菌感染。淋巴组织无生发中心，也无浆细胞存在。血清免疫球蛋白总量明显降低，有助于这类疾病的诊断。细胞免疫缺陷在临床上可表现为严重的病毒、真菌、胞内寄生菌（如结核分枝杆菌）及某些原虫的感染。患者的淋巴结、脾及扁桃体等淋巴样组织发育不良或萎缩，胸腺依赖区和周围血中淋巴细胞明显减少，功能下降，迟发性变态反应微弱或缺如。

免疫缺陷病患者除表现为难以控制的机会性感染外，自身免疫病及恶性肿瘤的发病率也明显增高。

一、原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病，又称先天性免疫缺陷病，较少见，常发生于婴幼儿，与遗传有关，表现为反复感染，并严重威胁生命。按其免疫缺陷性质的不同，原发性免疫缺陷病可分为体液免疫缺陷为主、细胞免疫缺陷为主及两者兼有的联合免疫缺陷三大类。此外，还有吞噬细胞功能缺陷和补体缺陷等非特异性免疫缺陷（表 7-2）。

表 7-2 原发性免疫缺陷病的常见类型

体液免疫缺陷为主的免疫缺陷病	联合免疫缺陷病
原发性丙种球蛋白缺乏症	重症联合免疫缺陷
孤立性 IgA 缺乏症	Wiscott-Aldrich 综合征
普通易变免疫缺陷病	毛细血管扩张性共济失调症
细胞免疫缺陷为主的免疫缺陷病	腺苷脱氨酶缺乏症
迪格奥尔格（DiGeorge）综合征	吞噬细胞功能缺陷
Nezelof 综合征	补体缺陷
黏膜皮肤念珠菌病	

二、继发性免疫缺陷病

继发性免疫缺陷病较原发性免疫缺陷病更为常见，许多疾病可伴发继发性免疫缺陷病，包括感染（HIV 感染、风疹、麻疹、流行性感、麻风病、结核病、巨细胞病毒感染等）、恶性肿瘤（霍奇金淋巴瘤、白血病和骨髓瘤等）、自身免疫病（类风湿关节炎和 SLE 等）、免疫球蛋白丢失（肾病综合征等）、免疫球蛋白合成不足（营养缺乏）、淋巴细胞丧失（抗肿瘤化/放疗和全身性感染等）、使用免疫抑制剂和衰老等。继发性免疫缺陷病可以是持久性的，亦可以是暂时性的。

继发性免疫缺陷病无特征性病变，其重要性在于常伴发机会性感染而引起严重后果，因此，及时地诊断和治疗十分重要。继发性免疫缺陷病的典型代表是传染性强、发病率日增、分布广泛（世界各地）、发病缓慢（潜伏期为 2 ~ 10 年）、死亡率极高、对人类生存威胁巨大的获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），即艾滋病（参见第 15 章 传染病）。

（冯振卿）



呼吸系统疾病

呼吸系统由鼻、咽、喉、气管、肺、胸膜等构成，可分为导气部（conducting portion）和呼吸部（respiratory portion）两部分。导气部指从鼻腔到肺内的终末细支气管，是气体吸入和呼出的通道。呼吸部由呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡组成，管壁上均有肺泡开口，是血液与空气进行氧气和二氧化碳交换的场所。临床上通常将鼻、咽、喉称为上呼吸道，而将气管、各级支气管称为下呼吸道。

肺是机体与外界进行气体交换的器官，也是重要的代谢器官。肺分为实质和间质，实质为肺内支气管的各级分支直至肺泡，间质即肺内结缔组织、血管、淋巴管和神经等。支气管从肺门入肺后不断分支形成叶支气管、段支气管、小支气管（内径为2~3 mm）、细支气管（内径为1 mm）、终末细支气管（内径为0.5 mm）和呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊、肺泡。每个细支气管及其分支和肺泡构成一个肺小叶（pulmonary lobule）。肺小叶内的Ⅰ级呼吸性细支气管及其远端的肺组织称为肺腺泡（acinus），是肺的基本功能单位。每个肺小叶有15~25个肺腺泡。

组织学上，呼吸系统的导气部分管壁多以骨或软骨作为支架，黏膜表面除鼻、咽和喉的部分区域被覆鳞状上皮外，主要被覆假复层纤毛柱状上皮。肺泡是呼吸部的终端部分，形如半球样囊泡状，开口于呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡囊。肺泡壁很薄，由表面的单层上皮和深层的结缔组织构成，肺泡上皮细胞根据形态和功能差异可分为Ⅰ型和Ⅱ型肺泡上皮细胞，其中绝大多数为Ⅰ型肺泡上皮细胞。Ⅱ型肺泡上皮细胞有很强的再生能力，能分泌表面活性物质，具有维持肺泡张力、防止肺泡塌陷的作用。相邻肺泡之间的结构是肺泡隔（alveolar septum），由密集的毛细血管和少量薄层结缔组织构成。肺泡和毛细血管之间的气体交换需经过肺泡表面活性物质、Ⅰ型肺泡上皮细胞及其基膜、薄层结缔组织、毛细血管基膜和内皮细胞等结构，这几层结构组成气-血屏障或称为呼吸膜。相邻肺泡间还有直径为10~15 μm的肺泡孔（alveolar pore, Kohn pore）相沟通。肺泡孔是肺泡间气体扩散的通道，但在肺部感染时也为炎性渗出物或病原微生物的蔓延提供了条件。

呼吸系统直接与外环境相通，具有一系列防御功能，防止有害因子入侵，如：①气道对吸入空气的加热和湿润作用；②呼吸道假复层纤毛柱状上皮黏液-纤毛排送系统的机械性防御作用：可借助假复层纤毛柱状上皮的纤毛运动排出黏液及吸入的尘埃、病原菌或异物；③呼吸道的局部免疫作用：呼吸道黏液成分中含有溶菌酶、干扰素、补体系统、分泌型IgA等免疫活性物质，具有增强局部免疫力的作用；④肺泡巨噬细胞的杀灭清除作用：肺泡巨噬细胞能分泌多种生物活性物质，如过氧化氢酶、IFN-γ、TNF-α、溶菌酶等，可加强对病原生物的杀灭作用，并能摄入抗原物质将抗原信息呈递给呼吸道的淋巴细胞，激发细胞免疫和体液免疫反应，增强局部防御能力。

肺是具有双重血液循环的器官，其动脉系统既有从右心发出的肺动脉，又有从体循环来的支气管动脉，血液循环非常丰富。

呼吸系统疾病以感染性疾病居多，慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤、职业性肺疾病、慢性肺

源性心脏病等也比较常见。

第一节 呼吸道感染性疾病

呼吸道感染性疾病临床非常常见，本节主要涉及急性感染性疾病，包括急性气管支气管炎和肺炎。

一、急性气管支气管炎

急性气管支气管炎 (acute tracheobronchitis) 是气管和支气管黏膜的急性渗出性炎症病变，常见于免疫功能不健全或免疫功能低下的婴幼儿和老年人，寒冷季节多见，常继发于上呼吸道感染。

(一) 病因

引起急性气管支气管炎的病因主要是感染因素，可为病毒、细菌的直接感染，也可由上呼吸道感染的病毒或细菌蔓延而引起本病。引起急性气管支气管炎的常见病毒有腺病毒、流感病毒、冠状病毒、鼻病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒等，常见细菌有流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌等。在病毒感染的基础上往往继发细菌感染，极少数情况下可有真菌感染。除感染因素外，一些物理、化学因素的刺激如寒冷空气、尘埃、烟雾，以及氨气、二氧化硫、氯气、氮气等的吸入也可引起急性气管支气管炎。慢性支气管炎患者常急性发作，出现急性气管支气管炎表现。

(二) 病理变化

肉眼观察可见气管和支气管黏膜充血、肿胀，黏膜表面黏附白色或黄白色黏液或脓性分泌物，严重者黏膜表面可见糜烂或溃疡形成。从组织学上根据病变程度可分为3种类型：①轻者黏膜及黏膜下层充血、水肿，可见少许中性粒细胞浸润，黏膜表面黏液分泌增多，表现为急性卡他性气管支气管炎 (acute catarrhal tracheobronchitis)；②随着病情发展，在上述卡他性炎症的基础上，炎性渗出物由黏液性转化为脓性，黏膜及黏膜下层可见大量中性粒细胞浸润，黏膜表面上皮变性、坏死，严重者可脱落，并可有出血，表现为急性化脓性气管支气管炎 (acute suppurative tracheobronchitis)；③严重病例，特别是在病毒合并化脓性细菌感染时，气管和支气管黏膜在化脓性病变的基础上发生表浅坏死、糜烂，继而黏膜下组织坏死脱落形成溃疡，表现为急性溃疡性气管支气管炎 (acute ulcerative tracheobronchitis)。急性溃疡性气管支气管炎也可因真菌感染或吸入有害气体引起。如果损伤不重，炎症消退后支气管黏膜溃疡局部缺损可通过周围组织增生修复。

(三) 临床病理联系

本病起病常较急，以不同程度的发热、咳嗽、咳痰为主要症状，先为干咳或咳少量黏液痰，继而痰量增多，卡他性炎症时为黏液痰，化脓性炎症时转为黏液脓性或脓性痰，病变部位有溃疡出血时痰中可带血。如果分泌物阻塞支气管，可引起通气障碍，出现缺氧表现。

二、肺炎

肺炎 (pneumonia) 是指肺实质的炎症性疾病，主要为急性渗出性炎症，是呼吸系统的常见病、多发病。肺炎可由不同的致病因子引起。致病因子不同，肺部炎症的部位和性质也有明显差异。细菌引起的肺炎往往表现为肺泡的炎性渗出和肺组织实变 (consolidation)；而由病毒、支原体等引起的肺炎病变往往局限于肺间隔及间质部分。肺炎的分类一般根据病因、炎症发生的部位和累及范围或病变性质进行。根据病因不同，肺炎被分为感染性肺炎（如细菌性

肺炎、病毒性肺炎、支原体性肺炎、真菌性肺炎和寄生虫性肺炎等)、理化性肺炎(如放射性肺炎、类脂性肺炎和吸入性肺炎)和变态反应性肺炎(如过敏性肺炎)。根据肺部炎症发生的部位和累及范围不同,肺炎被分为大叶性肺炎、小叶性肺炎和间质性肺炎。按病变的性质肺炎又可分为浆液性、纤维素性、化脓性、出血性、干酪性及肉芽肿性等。临床上通常综合上述分类,选用最能反映肺炎特征和本质的性质进行诊断。

(一) 细菌性肺炎

细菌性肺炎是由各种致病菌,特别是化脓性细菌感染所引起的肺炎。根据病变累及范围可分为大叶性肺炎和小叶性肺炎。

1. 大叶性肺炎 (lobar pneumonia) 大叶性肺炎是病变累及肺大叶的大部分或全部的急性纤维素性炎症,常由肺炎链球菌引起,临床多见于20~50岁青壮年。患者起病急骤,主要症状从寒战、高热开始,继而出现咳嗽、胸痛、呼吸困难和咳铁锈色痰,并有肺实变体征和外周血白细胞增高等。发病前常有疲劳或受凉等诱因。经5~10天,体温下降,症状和体征消退。

(1) 病因和发病机制:多种细菌可引起大叶性肺炎,但90%以上是由肺炎链球菌引起的,其中1、2、3和7型多见,以3型毒力最强。肺炎链球菌是革兰氏阳性球菌,有荚膜,其致病力是荚膜对组织的侵袭作用。此外,肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、溶血性链球菌也可引起大叶性肺炎,但均少见。肺炎链球菌存在于正常人的鼻咽部,带菌的正常人常是本病的传播源。当受寒、醉酒、疲劳和麻醉时,呼吸道的防御功能减弱,机体抵抗力降低,易致细菌侵入肺泡而发病。进入肺泡内的病原菌迅速生长繁殖并引发变态反应,导致肺泡间隔毛细血管扩张、通透性增强,浆液和纤维蛋白原大量渗出,细菌在富含蛋白质的渗出物中迅速生长繁殖,并通过肺泡间孔或呼吸性细支气管向邻近肺组织蔓延,波及一个肺段或整个肺大叶,肺大叶之间的蔓延则是带菌渗出液经叶支气管播散所致。

(2) 病理变化:大叶性肺炎病变常累及单侧肺,多见于左肺或右肺下叶,也可同时或先后发生于两个以上的肺叶。病变的主要特点是急性纤维素性炎,未经抗生素治疗的典型病变的自然发展过程大致可分为以下4期。

1) 充血水肿 (congestion) 期:此期经过大约24小时,是发病的第一阶段。肉眼:早期可无明显变化,随病变发展,肺叶肿胀,重量增加,呈暗红色,挤压切面有淡红色浆液溢出。镜下:肺泡间隔内毛细血管弥漫性扩张、充血,肺泡腔内有大量的浆液性渗出液,其中可见少量的红细胞、中性粒细胞和巨噬细胞(图8-1)。渗出液中常可检出肺炎链球菌。

2) 红色肝样变 (red hepatization) 期:此期一般在发病的第2~3天。肉眼:病变肺叶肿胀实变,呈红色肝样外观。病变区相应胸膜受累,表面可见纤维素性或纤维素性出血性渗出物。镜下:肺泡间隔内毛细血管仍处于扩张、充血状态,而肺泡腔内充满大量红细胞、一定量的纤维素及其间夹杂的少量中性粒细胞和巨噬细胞(图8-2)。其中纤维素丝连接成网并穿过肺泡间孔与相邻肺泡内的纤维素网相连接。

3) 灰色肝样变 (grey hepatization) 期:此期一般在发病后的第4~6天。肉眼:病变肺叶充血消退,但仍呈肿胀实变,外观由红色逐渐转变为灰白色,质实如肝,颗粒感(图8-3A)。镜下:肺泡腔内以纤维素为主,纤维素网中有大量中性粒细胞、极少量红细胞,相邻肺泡纤维素丝经肺泡间孔互相连接的现象更为多见。肺泡壁毛细血管受压,呈贫血状态(图8-3B)。

4) 溶解消散 (resolution) 期:此期一般在发病后1周左右。肺泡腔内中性粒细胞变性、坏死,并释放出大量蛋白溶解酶将渗出物中的纤维素逐渐溶解,溶解物由淋巴管吸收或经气道咳出。病变肺组织质地较软,肺内实变病灶消失。肺内炎症病灶完全溶解消散后,肺泡重新充气。一般情况下,由于肺泡壁结构无破坏,故肺组织结构和功能可完全恢复正常,胸膜渗



肺炎链球菌

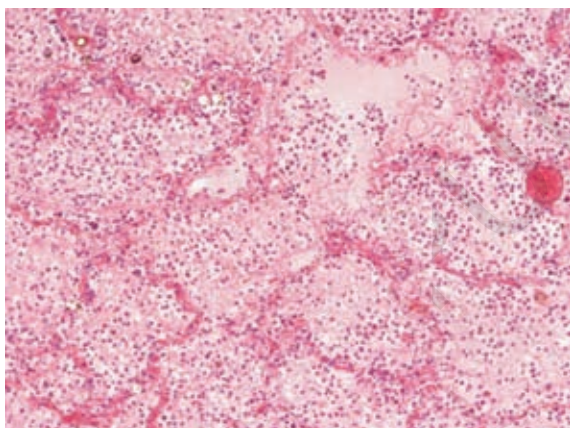


图 8-1 大叶性肺炎充血水肿期

肺泡壁毛细血管扩张、充血，肺泡腔内充满粉染的水肿液和少数红细胞、中性粒细胞

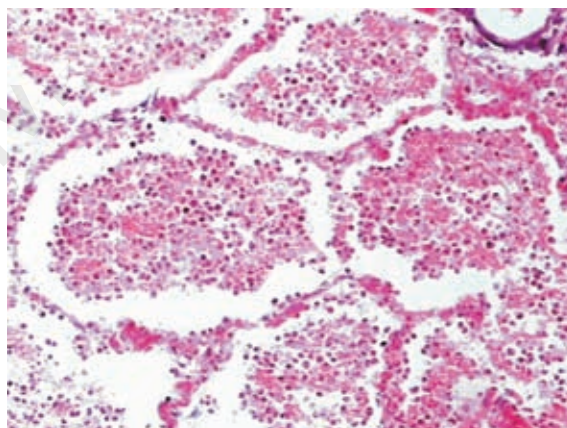


图 8-2 大叶性肺炎红色肝样变期

肺泡腔内充满大量红细胞、少量中性粒细胞，纤维素较多

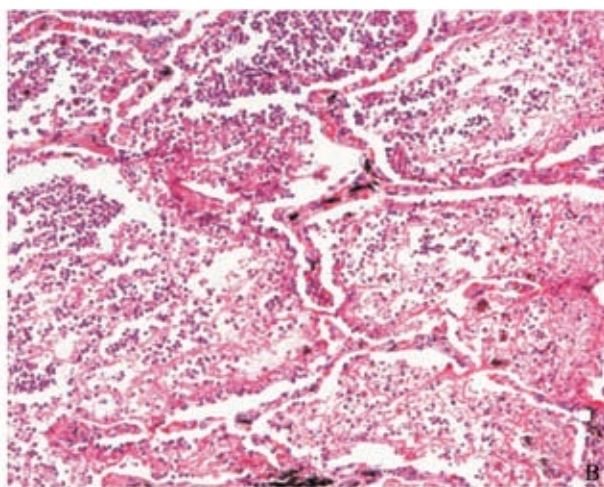


图 8-3 大叶性肺炎灰色肝样变期

A. 病变肺叶灰白色、质实如肝；B. 肺泡腔内大量纤维素渗出，并穿过肺泡间孔

出物亦被吸收或机化。

大叶性肺炎的上述各期病理变化是一个连续的过程，彼此间无绝对的界限，同一肺叶的不同部位亦可呈现不同阶段的病变。如今由于抗生素药物的早期应用，影响本病的自然进程，使其病程明显缩短，临床上已很难看到大叶性肺炎的典型 4 期病变过程。病变常局限，表现为节段性肺炎。

(3) 临床病理联系：起病初期患者因毒血症而出现寒战、高热及外周血白细胞计数升高等。因肺泡腔有浆液性渗出物，听诊可闻及湿啰音。胸部 X 线检查显示呈片状分布的模糊阴影。进而因肺泡腔充满细胞性渗出物而出现肺实变体征，叩诊呈浊音，触诊语音震颤增强，听诊可闻及支气管呼吸音，X 线检查见大片致密阴影。实变早期，动脉血氧分压由于肺泡通气和换气功能障碍而降低，患者可出现发绀等缺氧症状及呼吸困难。肺泡腔内的红细胞被巨噬细胞吞噬、崩解后，形成含铁血黄素随痰咳出，故痰呈铁锈色。肺实变晚期，肺泡虽仍不能充气，但病变肺组织内因肺泡间隔毛细血管受压，血流量显著减少，使静脉血氧含量不足，故缺氧状况得以改善，咳出的铁锈色痰逐渐转为黏液脓性痰。如病变波及胸膜，则引起纤维素性胸膜炎，发生胸痛，并可随呼吸和咳嗽而加重，听诊可闻及胸膜摩擦音。随着病原菌被消灭，渗出

物溶解、液化和清除,患者体温下降,临床症状和体征逐渐减轻、消失,胸部X线检查可见散在不均匀的片状阴影。如不出现并发症,自然病程约1周。

(4) 并发症:大叶性肺炎的并发症现已少见,如治疗不及时、细菌毒力强、机体抵抗力低下,则可出现并发症。

1) 感染性休克:见于重症病例,主要表现为严重的全身中毒症状和末梢循环衰竭,故又称中毒性或休克性肺炎,死亡率较高。

2) 败血症或脓毒败血症:发生在严重感染时。细菌随血流播散,可出现败血症或脓毒败血症。

3) 肺脓肿、脓胸及脓气胸:当病原菌毒力强或机体抵抗力低下,特别是金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌混合感染时,病变区域肺泡结构破坏,可形成肺脓肿;病变累及胸膜,可形成脓胸或脓气胸。

4) 肺肉质变:由于肺泡腔内渗出的中性粒细胞数量少或功能缺陷,释放蛋白溶解酶不足,致使渗出的纤维素不能被完全溶解吸收,被肉芽组织取代而发生机化,使病变肺组织呈褐色肉样纤维组织,称肺肉质变(pulmonary carnification)(图8-4)。

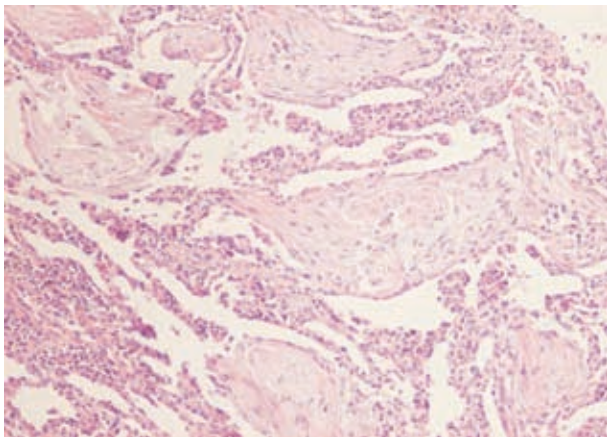


图8-4 大叶性肺炎伴肺肉质变

病变肺实变,肺泡腔和肺间质内大量纤维组织增生

5) 胸膜肥厚和粘连:大叶性肺炎时,病变可累及局部胸膜,导致纤维素性胸膜炎,若胸膜及胸膜腔内的纤维素不能被完全溶解吸收而发生机化,则致胸膜肥厚或粘连。

2. 小叶性肺炎(lobular pneumonia) 小叶性肺炎是细支气管及其周围肺组织的灶状急性化脓性炎症,主要由化脓性细菌引起。病变起始于细支气管,并向其周围所属末梢肺组织蔓延,又称支气管肺炎(bronchopneumonia)。主要发生于小儿、体弱老人及久病卧床者。小叶性肺炎多为继发性肺炎,只有少数婴幼儿病例可为原发性肺炎。临床表现为发热、咳嗽、咳痰等。小叶性肺炎的病死率比较高。结局与年龄、机体状况、原有疾病、肺炎的严重程度、临床能否正确诊断及合理治疗密切相关。

(1) 病因和发病机制:小叶性肺炎多由细菌引起,常为多种细菌混合感染。凡能引起支气管炎的病原菌几乎均能引起本病。常见的致病菌有葡萄球菌、肺炎链球菌(致病力较弱的4、6、10型常见)、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌及大肠埃希菌等。

病原菌多数经过呼吸道侵入肺组织,少数可由血道进入肺组织。小叶性肺炎的发生往往有明显的诱因,如急性传染病、营养不良、受寒等使机体抵抗力下降,呼吸系统防御功能受损,致病菌乘虚而入,侵入细支气管、终末细支气管及末梢肺组织引起小叶性肺炎;恶性肿瘤晚期、心力衰竭和大手术后长期卧床的患者,由于肺部血液循环障碍,肺部淤血、水肿,使侵入的细菌易于繁殖,导致小叶性肺炎发生(称为坠积性肺炎);全身麻醉、昏迷、醉酒、溺水等情况下误将分泌物、呕吐物等吸入肺内,引起小叶性肺炎发生(称为吸入性肺炎)。

(2) 病理变化

肉眼:病变以下叶和背侧多见,常为双肺受累。病变肺表面和切面散在分布多发性实变病灶,色灰黄,病灶大小不一,直径多为0.5~1cm(相当于肺小叶范围),形状不规则,病灶中央常可见受累细支气管的横断面(图8-5)。严重病例,病灶可互相融合成片,甚或累及整个大叶,形成融合性支气管肺炎(confluent bronchopneumonia),一般不累及胸膜。

镜下：病变以细支气管为中心呈灶状分布。病变早期，受累细支气管黏膜充血、水肿，黏膜表面附着黏液性渗出物，周围肺组织无明显改变或肺泡间隔仅有轻度充血。随病情进展，病灶中细支气管管腔及其周围的肺泡腔内出现大量中性粒细胞、脓细胞，少量红细胞及脱落的肺泡上皮细胞，表现为细支气管炎及细支气管周围炎（图 8-6）。病灶周围肺组织部分肺泡过度扩张，呈不同程度代偿性肺气肿。病变严重时，病灶中中性粒细胞渗出增多，支气管和肺泡壁遭破坏，呈化脓性炎症改变。除累及范围、炎症性质与大叶性肺炎不同外，还有一点是病变没有分期特点，肺内不同病灶往往呈现不同病变特点，混杂存在，有些病灶表现为充血水肿，有些病灶表现为细支气管炎和细支气管周围炎，还有些病灶表现为化脓性炎症。

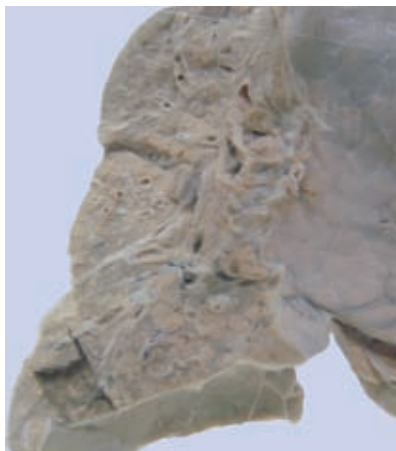


图 8-5 小叶性肺炎

实变病灶融合，呈片状散在分布

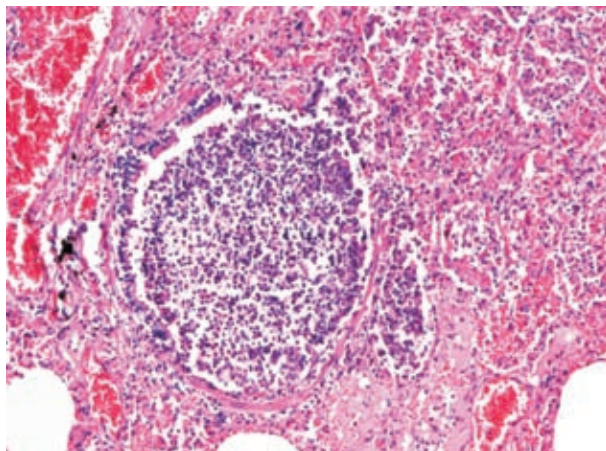


图 8-6 小叶性肺炎

细支气管管腔及其周围的肺泡腔内大量中性粒细胞浸润，其余肺组织代偿性肺气肿（天津医科大学病理学教研室供图）

（3）临床病理联系：发热、咳嗽和咳痰是小叶性肺炎常见的临床症状。支气管黏膜受炎症及渗出物的刺激引起咳嗽，痰液往往为黏液脓性或脓性。因病变常呈小灶性分布，除融合性支气管肺炎外，肺实变体征不明显，X 线检查则可见肺内散在不规则小片状或斑点状模糊阴影。由于病变部位细支气管和肺泡腔内含有渗出物，听诊可闻及湿啰音。因小叶性肺炎多为其他疾病的并发症，其临床症状常被原发疾病所掩盖。

（4）结局和并发症：经及时有效的治疗，本病大多数可以痊愈。婴幼儿、年老体弱者，特别是并发其他严重疾病者，预后较差。

小叶性肺炎的并发症远较大叶性肺炎多，且危险性大，较常见的有呼吸衰竭、心力衰竭、脓毒血症、肺脓肿和脓胸等。支气管壁破坏较重且病程长者，可导致支气管扩张症。大叶性肺炎和小叶性肺炎的鉴别见表 8-1。

3. 军团菌肺炎 军团菌肺炎（*legionella pneumonia*）是由嗜肺军团菌（*Legionella pneumophila*）引起的以肺组织急性纤维素性化脓性炎为病变特点的急性传染病。本病因 1976 年在美国费城退伍军人集会参加人员中暴发流行而得名。患者常起病急，病情较严重，临床上除高热伴呼吸道症状外，尚可有消化系统和神经系统症状；严重者可出现肺脓肿、胸膜炎、心肌炎、呼吸衰竭、肾衰竭、心功能不全等，病死率较高。本病呈世界性分布，我国亦有散发病例。

（1）病因和发病机制：军团菌为需氧的多形革兰氏阴性菌，广泛存在于自然环境中，其传染源是人、水源和空调系统，通过空气传播。现已证实人群中不存在带菌状态，未发现人与人之间的传播，故一旦从可疑患者体内分离出该菌即可确定诊断。该菌常规染色不能发现，须由改良 Dieterle 饱和银染色法或直接免疫荧光法才能检出。

表8-1 大叶性肺炎和小叶性肺炎的鉴别

鉴别点	大叶性肺炎	小叶性肺炎
病原菌	90% 为肺炎链球菌	多种细菌混合
病变特点	肺泡的纤维素性炎为主	以细支气管为中心的化脓性炎
病变范围	起始于肺泡→肺段或整个肺叶	起始于细支气管→以肺小叶为单位的灶性分布
肉眼	单侧肺，左肺、右肺下叶	双肺下叶和背侧，黄白色病灶，斑片状分布
镜下	典型的 4 期表现	①化脓性细支气管炎；②细支气管周围炎，肺泡腔内的渗出物多样；③病变周围肺组织代偿性肺气肿
并发症	少见，肺肉质变、肺脓肿及脓胸、败血症、感染性休克	多且严重，呼吸衰竭、心力衰竭、脓毒血症、肺脓肿、脓胸
好发人群	青壮年	小儿和年老体弱者，常以某些疾病的并发症出现
预后	较好	较差

军团菌常从呼吸道侵入人体，也可由创面进入，主要侵犯肺泡和细支气管。当其侵入体内后即与中性粒细胞和巨噬细胞黏附，并被吞噬。进入胞质内的军团菌不仅不能被杀灭，反而增生繁殖，导致细胞破裂，产生和释放酶类及细胞毒因子，损伤肺组织。此外，军团菌尚可产生和释放多种毒素，引起肺的持续性损伤，并进入血流引起肺外器官和组织的病变。

(2) 病理变化：本病病变特点为急性纤维素性化脓性炎，多表现为小叶性肺炎或融合性小叶性肺炎。

肉眼：早期病变常局限于单个肺叶，晚期可波及多个肺叶，约 65% 的患者可出现双肺多叶病变。病变肺体积增大，质较硬，表面粗糙，可有纤维素附着。切面病灶呈片状或团块状，边缘模糊，呈暗灰色、实性。严重病例可见肺脓肿形成。

镜下：大多数病例（95%）表现为肺组织的急性纤维素性化脓性炎。早期病变以大量纤维素和中性粒细胞渗出为主，常伴有肺组织和细支气管的坏死，崩解的组织及细胞碎片中常可见较多的单核细胞和巨噬细胞。病变晚期主要表现为渗出物及坏死组织的机化和间质纤维化。

约 1/3 病例累及胸膜，可见大量纤维素和中性粒细胞渗出为主的炎症细胞浸润，严重病例可有胸膜坏死。

(3) 临床病理联系：临床表现多样，轻者仅有流感样症状，重者则表现为以肺部感染为主的全身多器官损害。起病急，高热，支气管壁因受炎症刺激而引起剧烈咳嗽。由于病变常呈融合性小叶性肺炎表现，因而出现肺实变体征，X 线检查可见单侧或双侧下肺野斑片状实变灶。部分患者可出现腹泻、呕吐等消化系统症状及嗜睡、痴呆、幻觉、语言障碍等精神神经症状。严重者可并发心肌炎、急性肾衰竭、肌炎及休克。

(二) 病毒性肺炎

病毒性肺炎（viral pneumonia）为病毒引起的以肺间质炎性病变为特点的肺炎，常由上呼吸道感染向下蔓延所致。临床症状轻重不等，除有发热和全身中毒症状外，还表现为频繁咳嗽、气急和发绀等。有时病毒性肺炎可合并细菌感染，使病变特征和临床表现复杂化。

1. 病因和发病机制 引起肺炎常见的病毒主要有流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、麻疹病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、鼻病毒等。除流感病毒、副流感病毒外，其余病毒所致肺炎多见于儿童。常经飞沫进入呼吸道传染，一般为散发，偶可暴发流行。

2. 病理变化 病毒性肺炎的基本病变为间质性肺炎。

肉眼：病变常不明显，病变肺组织因充血、水肿而体积轻度增大。

镜下：炎症由支气管、细支气管开始，沿肺间质发展，支气管、细支气管壁及其周围肺

组织和小叶间隔等肺间质血管扩张、充血、水肿，淋巴细胞、巨噬细胞浸润，肺泡间隔明显增宽，肺泡腔内一般无渗出物或仅有少量浆液。病变较严重时，波及肺泡腔，肺泡腔内则出现多少不等的浆液、少量纤维素、红细胞及巨噬细胞，支气管、细支气管上皮出现变性坏死。除上述病变外，病毒性肺炎还常出现如下特征性病变：①透明膜（hyaline membrane）形成：由流感病毒、麻疹病毒和腺病毒引起的肺炎，其肺泡腔内渗出变化明显，浆液性渗出物浓缩贴附于肺泡内表面形成薄层均匀红染的膜状物，即透明膜；②多核巨细胞形成：麻疹性肺炎时，细支气管上皮和肺泡上皮增生、肥大，并形成多核巨细胞，又称巨细胞肺炎；③病毒包涵体（viral inclusion body）：病毒包涵体呈圆形或椭圆形，约红细胞大小，嗜酸性或嗜碱性，其周围常有一圈清晰的透明晕。腺病毒、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒感染时，病毒包涵体出现于上皮细胞的核内；呼吸道合胞病毒感染时，出现于细胞质；麻疹病毒感染时则胞核和胞质内均可找到。检出病毒包涵体是病理组织学诊断病毒性肺炎的重要依据。

3. 临床病理联系 由于病毒血症，临床表现有发热、头痛、倦怠等全身症状。炎症刺激支气管壁，患者出现频繁咳嗽，但一般无痰。由于肺间质炎症渗出，肺泡间隔变宽，影响气体交换，患者出现明显缺氧、呼吸困难和发绀等症状。如无并发症则预后较好。

4. 并发症 细菌感染是病毒性肺炎主要的并发症。继发细菌性感染时，病变加重，支气管和肺组织可出现明显的坏死、出血，或伴有化脓性病变，病变可呈小叶性、节段性和大叶性分布，从而掩盖了病毒性肺炎的病变特征。

（三）严重急性呼吸综合征

严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome, SARS）是 SARS 相关冠状病毒引起的以呼吸道传播为主的急性传染病。本病为全身性疾病，肺部病变突出，以弥漫性肺泡损伤为基本特征，同时伴有免疫系统（脾、淋巴结）和心、肝、肾、肾上腺等实质器官的充血、出血、实质细胞变性和坏死等改变。根据主要临床症状，曾称为非典型性肺炎（atypical pneumonia）。

本病传染性极强，死亡率较高。SARS 病毒以近距离空气飞沫传播为主，直接接触患者粪便、尿液和血液等也会受感染。发病机制尚不十分清楚。

SARS 的主要病变部位为肺，以弥漫性肺泡损伤的病变为基本特征。脾、淋巴结、心、肝、肾、肾上腺等器官组织也有不同程度病变。

肉眼：双肺明显膨胀，呈弥漫性实变病灶，病灶不规则，呈斑片状，重量明显增加，表面暗红色，切面可见灰白实变区，并有粉红色泡沫液体溢出，可见散在肺出血灶及出血性梗死灶。

镜下：可见弥漫性肺泡损伤，早期病变表现为肺水肿，肺泡腔内可见纤维素和空泡状嗜伊红水肿液，继而肺泡腔内可见大量巨噬细胞和脱落的肺泡上皮细胞。肺泡腔广泛透明膜形成，部分肺泡上皮细胞胞质内可见典型的病毒包涵体。病变进一步发展，肺泡间隔明显增宽，大量成纤维细胞/肌成纤维细胞、胶原纤维增生，肺泡内渗出物机化（肾小球样小体形成），致使肺间质纤维化。肺小血管呈血管炎改变，部分管壁可见纤维素样坏死和血管内纤维素性微血栓。

除肺部病变外，脾和淋巴结充血、出血，淋巴细胞变性、坏死，骨髓细胞增生受抑制，尤以粒系和巨核细胞系细胞明显减少。心、肝、肾、肾上腺等器官出现小血管炎性病变，同时实质细胞出现不同程度的变性、坏死。

SARS 起病急，以发热为首发症状，体温一般高于 38℃，偶有畏寒，可伴头痛、肌肉和关节酸痛；干咳，少痰，严重者出现呼吸窘迫；外周血白细胞计数一般不升高或降低，常有淋巴细胞计数减少；X 线检查，肺部常有不同程度的块状、斑块状浸润性阴影。本病若能及时发现并有效治疗，大多可治愈；不足 5% 的严重病例可因呼吸衰竭而死亡。其并发症及后遗症有待进一步观察确定。

（四）支原体肺炎

支原体肺炎（mycoplasmal pneumonia）是由肺炎支原体引起的一种急性间质性肺炎（interstitial pneumonia）。儿童和青少年发病率较高，秋冬季发病较多。患者起病较急，多有发热、头痛、咽喉痛，以及顽固而剧烈的咳嗽、气促和胸痛，咳少量黏痰。胸部X线检查显示节段性分布的斑片状均匀阴影。白细胞计数轻度升高，淋巴细胞和单核细胞增多。患者痰液、鼻分泌物及咽拭子培养出肺炎支原体即可确诊。大多数支原体肺炎预后良好，自然病程约2周。

寄生于人体的支原体仅有肺炎支原体对人体致病。肺炎支原体通过上呼吸道侵犯呼吸系统引起炎症病变。肺炎支原体常存在于带菌者的鼻咽部，主要经飞沫传播，常为散发性，偶尔流行。

病理变化：肺炎支原体感染可波及整个呼吸道和肺，肺部病变常累及单侧一叶肺组织，以下叶多见，偶可波及双肺。病变主要发生于肺间质，常呈节段性分布。

肉眼：病变肺呈暗红色，无明显实变，切面可有少量红色泡沫状液体溢出，气管或支气管可有黏液性渗出物，胸膜一般不被累及。

镜下：可见病变区小支气管和细支气管壁及其周围间质充血、水肿及淋巴细胞、巨噬细胞浸润。肺泡间隔明显增宽，血管扩张、充血，间质水肿伴大量淋巴细胞、巨噬细胞和少量浆细胞浸润。肺泡腔内无渗出物或仅有少量混有巨噬细胞的浆液性渗出液。严重病例，支气管上皮和肺组织可明显坏死、出血，肺泡表面有透明膜形成。

（五）肺孢子菌肺炎

肺孢子菌肺炎（pneumocystis pneumonia）是由肺孢子菌感染引起的间质性肺炎。肺孢子菌过去一直被认为是原虫，称为肺囊虫，但目前研究认为它是一种真菌。此病是艾滋病最常见、最严重的机会性感染，约占机会性感染死亡者的一半，病死率高达70%~100%，也见于营养不良婴幼儿或免疫功能抑制者。肺孢子菌广泛分布于自然界，主要是经空气传播，健康人多为无症状的隐性感染，当长期使用免疫抑制剂、器官移植、肿瘤、艾滋病等引起宿主免疫力下降时，潜伏的肺孢子菌在患者肺内大量繁殖，导致本病的发生。

本病的特征性病变是肺泡腔内充满大量泡沫状、嗜酸性渗出物，后者由大量免疫球蛋白及菌体构成，肺泡间隔及肺泡腔内可见大量巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润，部分区域可见肉芽肿性病变。银染可显示出泡沫样渗出物或巨噬细胞胞质中的肺孢子菌菌壁。约50%的患者可以通过肺灌洗液的病原体检查得到确诊。临床上患者主要表现为低热、干咳、呼吸困难等症状，且症状、体征分离。

第二节 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一组慢性气道阻塞性疾病的统称，其共同特点为肺实质和小气道受损，导致慢性气道阻塞、呼气阻力增加和肺功能不全，主要包括慢性支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张症和肺气肿等疾病。COPD是呼吸系统的常见病和多发病，患病率和病死率均比较高。

一、慢性支气管炎

慢性支气管炎（chronic bronchitis）是指支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症。临床表现以咳嗽、咳痰或伴喘息及反复发作的过程为特征。如果患者每年咳嗽、咳痰3个月以上，持续2年或更长时间，在除外慢性咳嗽的其他已知原因后即可诊断慢性支气管炎。本病是一种常见病，中老年人群中发病率达15%~20%。病情若缓慢发展，常并发肺气肿，甚至慢

性肺源性心脏病。

（一）病因和发病机制

慢性支气管炎病因比较复杂，往往是多种因素长期综合作用所致。慢性支气管炎的病因总体上可分为外因和内因两个方面。

1. 吸烟 研究表明吸烟是慢性支气管炎的重要致病因素，吸烟者患病率较不吸烟者高2~10倍，吸烟时间越长、吸烟量越大，患病率越高。香烟烟雾中的多种有害物质均能损伤呼吸道黏膜，刺激黏液分泌，降低局部抵抗力，烟雾又可刺激小气道产生痉挛，从而增加气道的阻力。

2. 空气污染与过敏因素 工业烟雾、粉尘等造成的大气污染、农村居民烧柴取暖做饭的烟雾污染均与慢性支气管炎有明显的因果关系。过敏性因素与慢性支气管炎也有一定关系，喘息型慢性支气管炎患者往往有过敏史。

3. 感染因素 呼吸道反复的病毒和细菌感染是慢性支气管炎病变发展和加重的重要因素。慢性支气管炎的发作与感冒密切相关，多发生于冬春季。凡能引起上呼吸道感染的病毒都能引起本病的发生和复发。鼻病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒是致病的主要病毒，而上呼吸道常驻菌中，肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌等则可能是导致慢性支气管炎急性发作的主要病原菌。

4. 机体内在因素 机体抵抗力降低、呼吸系统防御功能受损及内分泌功能失调等也与本病的发生发展密切相关。

（二）病理变化

早期，病变常局限于较大的支气管，随病情进展逐渐累及较小的支气管和细支气管。主要的病理改变为：

1. 支气管黏膜上皮细胞的损伤 病变早期主要为支气管黏膜上皮纤毛粘连、倒伏甚至脱落。病变加重出现黏膜上皮细胞的变性、坏死。病变时间较长时较大的支气管黏膜上皮可出现鳞状上皮化生，影响黏液-纤毛排送系统功能。

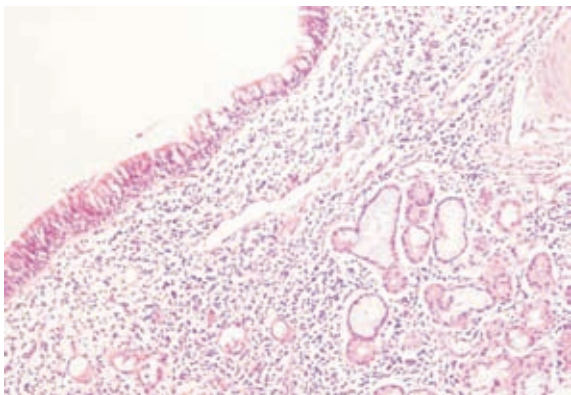


图8-7 慢性支气管炎

支气管壁淋巴细胞、浆细胞浸润，黏膜下腺体增生肥大，浆液性腺泡黏液腺化生

2. 黏液分泌的改变 病变早期，病变支气管黏膜下腺体增生肥大和浆液性腺泡黏液腺化生，支气管黏膜上皮杯状细胞增多，导致黏液分泌增多（图8-7）。病变后期，支气管黏膜变薄，腺体萎缩，致使黏液分泌减少。

3. 支气管壁的慢性炎性病变 支气管管壁充血、水肿，淋巴细胞、浆细胞浸润；病变反复发作可使管壁平滑肌断裂、萎缩（喘息型者，平滑肌束增生、肥大），软骨可变性、萎缩或骨化。同时炎症沿支气管树分支纵深发展，累及的细支气管不断增多，管壁纤维组织增生，管腔狭窄甚至闭锁；严重

时，炎症向管壁周围组织及肺泡扩展，形成细支气管炎和细支气管周围炎，细支气管炎和细支气管周围炎是引起慢性阻塞性肺气肿的病变基础。

（三）临床病理联系

慢性支气管炎的主要临床表现为咳嗽、咳痰，支气管黏膜受炎症反复刺激及黏液分泌增多而出现咳嗽、咳痰的症状。痰液一般为白色黏液泡沫状，在急性发作期，咳嗽加剧，可出现黏液脓性或脓性痰。支气管的痉挛或狭窄及黏液分泌物阻塞管腔常致喘息。双肺听诊可闻及哮鸣

音。病变晚期可因支气管黏膜和腺体萎缩（慢性萎缩性气管炎），分泌物减少而痰量减少或无痰，出现干咳。小气道的狭窄和阻塞可致阻塞性通气障碍，此时呼气阻力的增加大于吸气，久之，使末梢肺组织过度充气，肺残气量明显增多而并发肺气肿。

（四）并发症

慢性支气管炎最常见的并发症是肺气肿和慢性肺源性心脏病。

二、肺气肿

肺气肿（pulmonary emphysema）是指末梢肺组织（呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡）过度充气呈持久性扩张的一种病理状态。肺气肿区域常伴有管壁或肺泡间隔破坏，但无明显纤维化，病变肺组织弹性减弱，肺容积增大，肺功能降低。本病常见于中老年人，其发病率在45岁以上人群中随年龄增加而增长，男性多于女性。

（一）病因和发病机制

肺气肿的病因和发病机制与肺气肿的类型有关。多数肺气肿继发于慢性支气管炎等阻塞性肺疾病。细支气管阻塞性通气障碍、肺泡壁或呼吸性细支气管壁弹性降低是肺气肿发生的重要因素。

1. 细支气管阻塞性通气障碍 慢性支气管炎时，因慢性炎症使小支气管和细支气管壁结构遭受破坏及以纤维化为主的增生性改变导致管壁增厚、管腔狭窄；同时黏液性渗出物的增多和黏液栓的形成进一步加剧小气道的通气障碍，使肺排气不畅，残气量过多。

2. 肺泡壁或呼吸性细支气管壁弹性降低 正常时细支气管和肺泡壁上的弹性纤维具有支撑作用，并通过回缩力排出末梢肺组织内的残余气体。长期的慢性炎症破坏了大量的弹性纤维，细支气管和肺泡的回缩力减弱；而阻塞性肺通气障碍使细支气管和肺泡长期处于高张力状态，弹性降低，残气量进一步增多，从而导致肺气肿发生。

肺组织 α_1 -抗胰蛋白酶（ α_1 -antitrypsin, α_1 -AT）对包括弹性蛋白酶在内的多种蛋白水解酶有抑制作用，是维持肺组织弹性的重要因素。小气道发生炎症时，中性粒细胞和巨噬细胞释放的氧自由基等能氧化 α_1 -AT，使之失活，导致弹性蛋白酶数量增多、活性增强，加剧了细支气管和肺泡壁弹性蛋白、IV型胶原和糖蛋白的降解，破坏了肺组织的结构，使肺泡回缩力减弱，残气量增多，导致肺气肿发生。研究表明遗传性 α_1 -AT缺乏者因血清中 α_1 -AT水平极低，肺气肿的发病率较一般人高15倍。

3. 吸烟 长期吸烟者除通过细支气管阻塞性通气障碍途径导致肺气肿外，也可导致肺组织内巨噬细胞和中性粒细胞渗出，并释放弹性蛋白酶等破坏肺内弹性组织而导致肺气肿。

由于上述诸因素的综合作用，使细支气管和肺泡腔残气量不断增多，压力升高，导致细支气管扩张，肺泡最终破裂融合成含气的大囊泡，形成肺气肿。

（二）类型

通常根据肺气肿病变部位、范围和性质的不同，将肺气肿分为下列类型。

1. 肺泡性肺气肿（alveolar emphysema） 病变发生在肺腺泡（acinus）内，因其常合并有小气道阻塞性通气障碍，故也称阻塞性肺气肿（obstructive emphysema），根据其发生部位和范围，又可分为小叶中央型肺气肿、小叶周围型肺气肿和全小叶型肺气肿。

（1）小叶中央型肺气肿（centrilobular emphysema）：又称为腺泡中央型肺气肿（centriacinar emphysema），位于小叶中央的呼吸性细支气管呈囊状扩张，而肺泡管和肺泡囊扩张不明显。上肺叶常见，与吸烟密切相关。

（2）全小叶型肺气肿（panlobular emphysema）：又称为全腺泡型肺气肿（panacinar emphysema），病变累及小叶大部，从呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊至肺泡，常见于肺下叶，其发生可能与遗传性 α_1 -AT缺乏有关。

(3) 小叶周围型肺气肿 (perilobular emphysema): 又称为腺泡周围型肺气肿 (periacinar emphysema), 小叶周边部肺泡管和肺泡囊扩张, 近侧端呼吸性细支气管基本正常, 常发生于胸膜下肺组织, 可发展为肺大疱。由于此型肺气肿多系小叶间隔受牵拉或炎症病变所致, 也称隔旁肺气肿 (paraseptal emphysema)。

2. 间质性肺气肿 (interstitial emphysema) 由于肋骨骨折、胸壁穿透伤或剧烈咳嗽等致肺内压急剧升高, 导致细支气管或肺泡间隔破裂, 空气进入肺间质形成间质性肺气肿。气体在胸膜下、肺小叶间隔形成串珠状气泡, 也可沿细支气管壁和血管周围的组织间隙扩散至肺门、纵隔, 甚至在上胸部和颈部皮下形成皮下气肿。

3. 其他类型肺气肿 ①瘢痕旁肺气肿 (paracicatricial emphysema): 常见于肺组织瘢痕灶周围, 是由肺泡破裂融合形成的局限性肺气肿, 因其发生位置不恒定且大小形态不一, 故也称为不规则型肺气肿。若气肿囊腔直径超过 2 cm, 破坏肺小叶间隔, 则称肺大疱 (bullae of lung), 位于胸膜下的肺大疱破裂可引起气胸。②代偿性肺气肿 (compensatory emphysema): 是指肺萎缩及肺叶切除后残余肺组织或肺炎性实变病灶周围肺组织肺泡代偿性过度充气、膨胀, 通常不伴肺泡壁的破坏, 故属非真性肺气肿。③老年性肺气肿 (senile emphysema): 是因老年人的肺组织常发生退行性变, 肺弹性回缩力减弱使肺残气量增多而引起的肺膨胀, 因不伴肺泡间隔的破坏, 也并非真性肺气肿, 而是过度充气 (over inflation)。

(三) 病理变化

肉眼: 气肿肺显著膨胀, 失去弹性, 剖胸时气肿部分不能回缩, 指压后压痕不易消退。外观颜色苍白或灰白。小叶周围型肺气肿可有肺大疱出现。切面肺组织呈蜂窝状, 触之捻发音增强。因肺气肿类型不同, 所见囊腔的大小、分布部位及范围均有所不同 (图 8-8)。

镜下: 肺泡扩张, 肺泡间隔变窄、断裂, 相邻肺泡融合成较大的囊腔 (图 8-9)。肺泡间隔内毛细血管床数量减少, 间质内肺小动脉内膜纤维性增厚。小支气管和细支气管可见慢性炎症改变。小叶中央型肺气肿的气囊壁上可见柱状或低柱状的呼吸上皮及平滑肌束的残迹。全小叶型肺气肿的囊泡壁上偶见残存的平滑肌束片段, 而较大的囊泡腔内有时还可见间质和肺小动脉构成的悬梁。



图 8-8 肺气肿

肺切面呈蜂窝状, 为扩大融合的肺泡

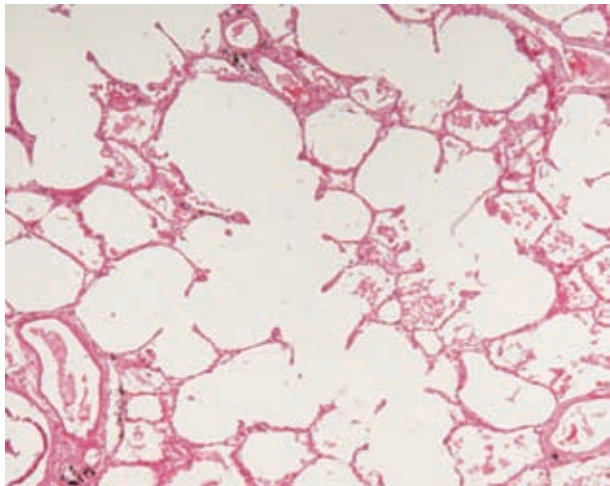


图 8-9 肺气肿

肺泡间隔断裂, 相邻肺泡融合成较大的囊腔

(四) 临床病理联系

本病程进展缓慢, 患者早期无明显症状和体征, 常在咳嗽、咳痰等慢性支气管炎症状基础上, 出现逐渐加重的呼气性呼吸困难, 有气促、胸闷、发绀等缺氧症状。如果肺大疱破裂,

可出现突然加剧的呼吸困难等气胸的临床表现。严重者因长期处于过度吸气状态使肋骨上抬，肋间隙增宽，胸廓前后径加大，形成肺气肿患者特有的体征——“桶状胸”。叩诊呈过清音，触诊语音震颤减弱，听诊呼吸音弱，呼气延长。因肺容积增大，X线检查见肺野扩大，横膈下降，透明度增强。

（五）并发症

1. 慢性肺源性心脏病 长期严重肺气肿，由于肺泡间隔毛细血管床受压及数量减少，使肺循环阻力增加，肺动脉压升高，最终导致慢性肺源性心脏病及右心衰竭。

2. 自发性气胸和皮下气肿 位于肺胸膜下的肺大疱破裂可引起自发性气胸，位于肺门、纵隔的气肿，可在上胸部和颈部皮下形成皮下气肿。

三、支气管哮喘

支气管哮喘（bronchial asthma）简称哮喘，是一种由呼吸道过敏引起的以支气管可逆性发作性痉挛为特征的支气管慢性炎性疾病。临床表现为反复发作的伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难、咳嗽、胸闷等症状，常在夜间和（或）清晨发作加剧，多数患者可自行缓解或经治疗缓解。本病多见于儿童或老年人群，约40%的患者有家族史。

（一）病因和发病机制

引起支气管哮喘的原因比较复杂，从病因学的角度可将其分为两种基本类型：外因性哮喘（extrinsic asthma）和内因性哮喘（intrinsic asthma）。

1. 外因性哮喘 最为常见，是由外源性过敏原引起的I型变态反应。常见的过敏原有花粉、尘埃、尘螨、动物毛屑、真菌、某些食品和药品等。这些物质主要经呼吸道吸入，也可由消化道或其他途径进入人体。过敏原进入机体后，可激活T淋巴细胞分化为 Th_1 和 Th_2 两个亚群，释放多种白细胞介素。 Th_2 释放IL-4可促进B细胞增殖、分化，形成浆细胞，产生IgE，细胞膜上吸附了IgE的致敏肥大细胞与抗原反应，引发哮喘；IL-5可选择性地促进嗜酸性粒细胞分化、激活并滞留于炎症灶内，在气道上皮损伤、平滑肌细胞收缩、成纤维细胞增生和细胞外基质的形成等方面发挥重要作用。

一般认为在接触过敏原后15分钟左右哮喘发作称为速发型反应，一般与肥大细胞和T细胞有关，而4~24小时发病则称为迟发型反应，其发生与嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞有关。

2. 内因性哮喘 可由肺部感染（常为病毒感染）、服用阿司匹林、寒冷、运动或压力因素诱发，其导致支气管收缩的原因尚不清楚，可能与气道壁的炎性增生、气道的高反应性和神经因素有关。

综上所述，可见支气管哮喘发病机制比较复杂，变态反应、气道炎症、气道的高反应性和神经因素等的相互作用是哮喘发生的基础。

（二）病理变化

肉眼：疾病早期没有明显变化。随疾病发展，肺组织因过度充气而膨胀，支气管和细支气管内有黏稠痰液或黏液栓，常伴有局部肺不张，导致灶性萎陷。

镜下：主要为支气管壁的炎症病变，表现为支气管壁增厚，黏膜水肿，管壁各层均可见大量的炎症细胞如嗜酸性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润，以嗜酸性粒细胞为主。支气管黏膜纤毛细胞变性、坏死，杯状细胞增多，黏液腺增生，有时可见鳞状上皮化生。在支气管壁及黏液栓中常可见夏科-莱登结晶（Charcot-Lyden crystals，嗜酸性粒细胞的崩解产物）。除炎症病变外，气道重塑也是支气管哮喘的一个主要病变，表现为在炎症增厚的基础上，支气管黏膜上皮基底膜显著增厚及玻璃样变，管壁平滑肌增生肥大，导致气道增厚狭窄。病变发展可导致肺气肿甚至慢性肺源性心脏病。

（三）临床病理联系

支气管哮喘发作时，因细支气管痉挛和黏液栓阻塞，引起呼气性呼吸困难、胸闷并伴有哮鸣音。症状可自行缓解或经治疗后缓解。长期反复的哮喘发作可致胸廓变形及弥漫性肺气肿，有时可合并自发性气胸。对支气管哮喘患者应积极寻找并去除致敏原，防止受凉，及时处理呼吸道感染病灶。

四、支气管扩张症

支气管扩张症（bronchiectasis）是指由于管壁肌组织和弹性组织破坏引起的肺内直径大于2 mm 的中等大小的支气管异常持久性扩张状态。扩张支气管常因分泌物潴留继发化脓性炎症。临床表现为慢性咳嗽、大量脓痰及反复咯血等症状。患者童年多有麻疹、百日咳或支气管肺炎等病史，随着医学的进步和人们生活水平的提高，本病发病率已明显下降。

（一）病因和发病机制

引起支气管扩张的重要病因因素是支气管壁的肌组织和弹力支撑组织炎性破坏和支气管腔的阻塞。也有小部分病例与支气管先天性发育不全及遗传因素有关，还有部分病例病因不明。

1. 支气管及肺的持续性感染对支气管壁的破坏 支气管扩张症多继发于慢性支气管炎、麻疹和百日咳后的支气管肺炎及肺结核病等。因反复感染，特别是化脓性炎症常破坏管壁平滑肌、弹性纤维和软骨等支撑结构；同时受支气管壁外周肺组织慢性炎症所形成的纤维瘢痕组织的牵拉使呼气时管壁不能完全回缩，咳嗽时支气管腔内压增加，导致支气管腔逐渐发展为永久性扩张。

2. 支气管腔阻塞 肿瘤、异物或支气管外肿大淋巴结压迫造成支气管腔阻塞，其远端分泌物排出受阻，引起阻塞性支气管炎，支气管壁破坏而导致支气管扩张。

3. 支气管先天性发育不全及遗传因素 支气管先天性发育障碍时，因支气管壁的平滑肌、弹性纤维和软骨薄弱或缺失，管壁弹性降低易致支气管扩张，如巨大气管支气管扩张症。常染色体隐性遗传性胰腺囊性纤维化病常合并肺囊性纤维化（pulmonary cystic fibrosis），患者因末梢肺组织发育不良，细小支气管常呈柱状及囊性扩张，且腔内有黏液栓塞，故常引起肺部感染和间质纤维化，最终导致支气管扩张。

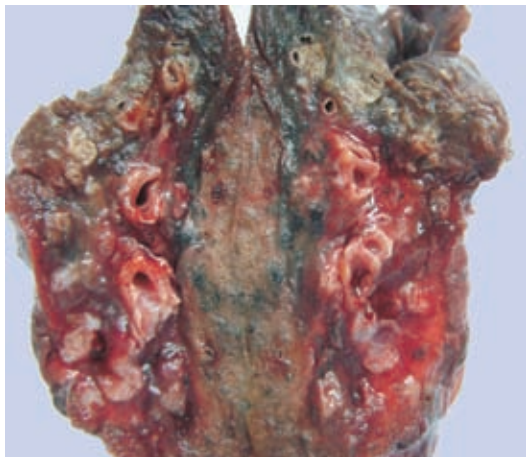


图 8-10 支气管扩张症

支气管显著扩张，呈囊状、柱状，支气管壁增厚

（二）病理变化

肉眼：与肺气肿的末梢肺组织过度充气呈持久性扩张明显不同，支气管扩张累及段支气管以下及直径大于2 mm 的中、小支气管，有时可累及肺内各段支气管，支气管呈圆柱状、串珠状或囊状扩张，扩张支气管管壁增厚，腔内常含有黏液脓性或黄绿色脓性渗出物，偶可有血性渗出物。有时扩张支气管连续延伸至胸膜下，使肺呈蜂窝状（图 8-10）。病变可局限于一个肺段或一个肺叶，也可一侧肺甚或双侧肺均被累及。一般以左肺下叶最多见。扩张的支气管周围肺组织常有不同程度的萎陷、纤维化或肺气肿。

镜下：扩张支气管壁呈慢性炎症表现并伴有不同程度的组织结构破坏。支气管壁明显增厚，支气管黏膜上皮脱落、增生伴鳞状上皮化生，可有糜烂及小溃疡（图 8-11）。黏膜下血管扩张、充血，管壁可见淋巴细胞、浆细胞及中性粒细胞浸润，管壁腺体、平滑肌、弹性纤维和软骨遭受不同程度的破坏，继而萎缩或消失，可见肉芽组织形成。扩张的支气管周围肺组织可见

淋巴细胞浸润、纤维组织增生。

（三）临床病理联系

支气管扩张症的典型临床表现为频发的咳嗽、咳大量脓痰和咯血。因慢性炎症的反复刺激，扩张支气管分泌物增多，伴化脓性感染而引起咳嗽及咳出大量脓痰，咳痰与体位改变有关。若继发腐败菌感染，痰液可有恶臭。若支气管壁血管遭破坏，则可咯血。大量的咯血可致失血过多或血凝块阻塞气道，严重者可危及生命。炎症累及胸膜者可出现胸痛。病变严重者常因支气管引流不畅或痰不易咳出而感到胸闷、憋气、呼吸困难。慢性重症患者常伴严重的肺功能障碍，出现气急、发绀和杵状指（趾）等。扩张的支气管多难以恢复，治疗主要是控制感染、清除痰液和处理咯血。部分患者需用外科手术治疗，切除病变的肺叶。预防和彻底治疗麻疹、百日咳等疾病，去除引起支气管不全阻塞的各种因素对本病预防具有重要意义。

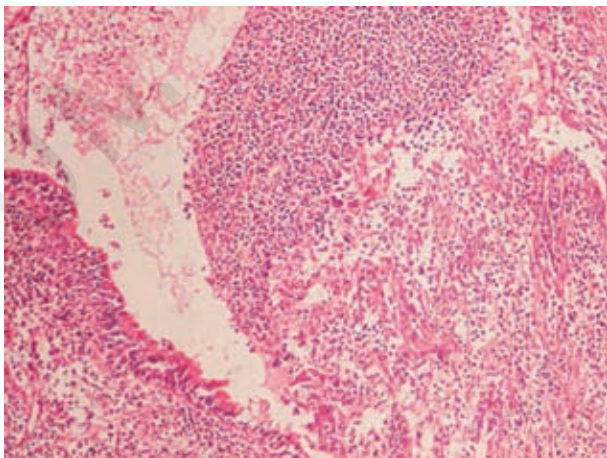


图 8-11 支气管扩张症

支气管壁慢性炎症，黏膜上皮脱落

（四）并发症

少数患者可并发肺脓肿、脓胸及脓气胸。晚期肺组织广泛纤维化可并发肺动脉高压和慢性肺源性心脏病。

第三节 肺尘埃沉着病

肺尘埃沉着病（pneumoconiosis）简称尘肺，是长期吸入有害粉尘，致使粉尘在肺内沉着所引起的肺部病变。尘肺肺部病变的特点因粉尘的类型、吸入量、粉尘的大小和是否存在肺部其他疾病而有所不同。有些粉尘如煤尘不引起纤维组织反应，而其他粉尘如硅和石棉则引起肺纤维化改变。一般按沉着粉尘的化学性质将尘肺分为无机尘肺和有机尘肺两大类。国内常见的无机尘肺主要有煤矿工人肺尘埃沉着病、硅肺和石棉肺，均为职业性肺疾病。有机尘肺是吸入各种具有抗原性的有机尘埃，如含真菌孢子的植物粉尘、细菌产物和动物蛋白等，所诱发的肺组织变态反应性炎症，如农民肺、麦芽肺、皮毛尘肺等。

一、肺硅沉着病

肺硅沉着病（silicosis）简称硅肺（曾称矽肺），是长期吸入含大量游离二氧化硅（ SiO_2 ）的粉尘而引起的以硅结节形成和肺广泛纤维化为主要病变的常见职业病。游离二氧化硅存在于绝大多数岩石中，尤其是石英。长期从事开矿、采石、坑道作业及在石英粉厂、玻璃厂、耐火材料厂、陶瓷厂生产作业的工人经常吸入二氧化硅粉尘，若防御措施不当易患本病。本病病程进展缓慢，即使脱离硅尘接触后，肺部病变仍继续发展。患者多在接触硅尘 10 ~ 15 年后发病，晚期重症病例呼吸功能严重受损，常并发肺源性心脏病或肺结核病。硅肺是尘肺中最常见、危害最严重的一种。

（一）病因和发病机制

游离二氧化硅粉尘的吸入是硅肺发病的主要原因。吸入的二氧化硅粉尘能否致病与吸入数量、粉尘颗粒大小、接触时间长短等因素密切相关。硅尘颗粒的大小是决定其致病能力的关键因素，一般认为 1 ~ 5 μm 硅尘颗粒能够引起硅肺发生，其中以 1 ~ 2 μm 者致病性最强。

$> 5 \mu\text{m}$ 者经过上呼吸道时易附着于黏膜表面, 大多被黏液-纤毛排送系统清除出体外。由于呼吸系统具有清除吸入尘埃的能力, 少量硅尘被吸入后, 可由巨噬细胞吞噬并带走。当吸入硅尘数量超出正常肺的清除能力或肺清除能力受呼吸道疾病的影响降低时, 均能使硅尘沉积于肺内, 导致硅肺的发生。

硅尘颗粒引起硅肺的发病机制尚不十分清楚。一般认为硅尘对巨噬细胞的毒性效应是导致硅肺发生的重要环节。当硅尘被巨噬细胞吞入后, 二氧化硅与水聚合形成硅酸, 可破坏巨噬细胞的溶酶体膜, 被激活的巨噬细胞形成的氧自由基也可以直接损伤细胞膜, 从而导致巨噬细胞崩解死亡, 释放出硅尘, 游离的硅尘又可被其他巨噬细胞再吞噬, 如此反复。另外, 被激活的巨噬细胞可释放多种细胞因子和炎症介质, 如 TNF、巨噬细胞生长因子 (MDGF)、IL、纤维连接蛋白等, 引起肺组织的炎症反应, 促进成纤维细胞增生和胶原形成, 最终导致肺纤维化。反复吸入并沉积在肺内的硅尘, 以及因巨噬细胞破裂再释放的硅尘均使肺部病变不断进展加重, 即便患者脱离硅尘作业环境后, 肺部病变仍会继续发展。

免疫因素在硅肺的发病中也可能发挥作用, 现有证据表明玻璃样变的硅结节内含较多的免疫球蛋白, 患者血清中也出现 IgG、IgM 及抗核抗体等的异常, 但作用机制尚不十分明确。

(二) 病理变化

硅肺的基本病变是硅结节 (silicotic nodule) 的形成和肺组织弥漫性纤维化。

1. 硅结节形成

肉眼: 硅结节为境界清楚的圆形或椭圆形结节, 直径为 $2 \sim 5 \text{ mm}$, 色灰白, 质硬, 触之有砂粒感。病变严重时, 硅结节可以融合形成大的结节状病灶, 病灶中心常因缺血、缺氧发生坏死和液化, 形成硅肺性空洞 (silicotic cavity)。

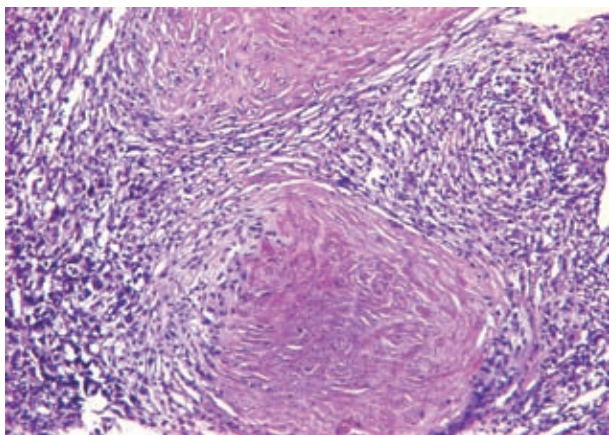


图 8-12 硅肺

硅结节由玻璃样变的胶原纤维构成 (郑州大学李惠翔教授供图)

组织增生, 为致密的玻璃样变胶原纤维。晚期纤维化肺组织可达全肺的 $2/3$ 以上。胸膜也可因纤维组织增生而增厚, 厚度可达 $1 \sim 2 \text{ cm}$ 。

(三) 硅肺的分期和病变特点

根据肺内硅结节的数量、大小、分布范围及肺纤维化程度, 将硅肺分为 3 期。

1. I 期硅肺 硅结节主要局限在肺门淋巴结。肺门淋巴结肿大, 有硅结节形成和纤维化改变, 肺组织内硅结节数量较少, 主要分布于两肺中、下叶近肺门处, 结节体积小, 直径一般为 $1 \sim 3 \text{ mm}$ 。X 线检查肺门阴影增大, 密度增强, 肺野内可见少量类圆形或不规则形小阴影。肺的重量、体积和硬度无明显改变。胸膜可有硅结节形成, 但增厚不明显。

2. II 期硅肺 硅结节数量增多、体积增大, 伴有较明显的肺纤维化。结节性病变散布于

镜下: 病变早期大量吞噬硅尘的巨噬细胞聚集成境界清楚的结节状病灶, 称为细胞性结节; 随病程进展, 吞噬硅尘的巨噬细胞坏死, 结节内成纤维细胞增生、纤维化, 形成纤维性结节。纤维性结节中心胶原纤维玻璃样变, 呈同心圆或漩涡状排列, 最终形成玻璃样结节 (图 8-12)。结节中央常可见到管壁增厚、管腔狭窄的小血管。偏光显微镜可观察到硅结节和病变肺组织内的硅尘颗粒。肺门淋巴结内也可见硅结节形成, 致淋巴结肿大变硬。

2. 肺组织弥漫性纤维化 病变肺组织尚可见不同程度的间质弥漫性纤维化, 在血管、支气管周围及肺泡间隔中纤维组织增生, 为致密的玻璃样变胶原纤维。

双肺，但仍以中、下肺叶近肺门部较密集，总的病变范围不超过全肺的 1/3。X 线检查肺野内见较多直径小于 1 cm 的阴影，分布范围较广。肺的重量和硬度增加、体积增大，胸膜也增厚。

3. Ⅲ期硅肺（重症硅肺） 硅结节密度增大并与肺纤维化融合成团块，大团块病灶的中央可见硅肺性空洞。病灶周围肺组织常有肺气肿或肺不张。X 线检查肺内可出现直径超过 2 cm 的大阴影。肺门淋巴结肿大，密度高，可见蛋壳样钙化。肺重量、硬度和体积明显增加，胸膜也明显增厚。新鲜肺标本可竖立，在沉浮实验中，全肺入水可下沉。切开时阻力大，有砂粒感。

（四）并发症

1. 肺结核病 硅肺患者易并发结核病，称硅肺结核病（silicotuberculosis）。硅肺病变越严重，肺结核并发率越高，Ⅲ期硅肺患者并发率可达 60% ~ 70%。发病原因可能是病变肺组织对结核分枝杆菌的防御能力降低。硅肺病灶与结核病灶可单独存在，亦可混合存在。硅肺结核病患者病变的发展速度和累及范围均比单纯肺结核病者更快、更广，病变更重，也更易形成空洞，导致大咯血而死亡。

2. 慢性肺源性心脏病 有 60% ~ 75% 的晚期硅肺患者并发慢性肺心病。肺组织弥漫性纤维化使肺毛细血管床减少，肺小动脉炎致管腔狭窄甚至闭塞及缺氧引起的肺小动脉痉挛等均可导致肺循环阻力增大，肺动脉压升高，右心室肥厚，最终发展为慢性肺源性心脏病。患者可因右心衰竭而死亡。

3. 肺部感染 患者抵抗力低下，呼吸道防御功能减弱，易继发严重的细菌和病毒感染，导致呼吸衰竭而死亡。

4. 肺气肿和自发性气胸 晚期硅肺患者常合并不同程度的阻塞性肺气肿，在胸膜下可出现肺大疱，若有剧烈咳嗽等原因可引起破裂，形成自发性气胸。

二、肺石棉沉着病

肺石棉沉着病也称石棉肺（asbestosis），是长期吸入石棉粉尘引起的以弥漫性肺间质纤维化和胸膜纤维化为主要病变的职业性尘肺。石棉是一种天然的矿物结晶，是含有铁、镁、铝、钙和镍等多种元素的硅酸盐复合物，患者多为长期从事石棉矿开采、选矿、运输、石棉加工及成品制作的工人，因长期吸入石棉粉尘而发病。本病较硅肺发展更慢，往往在不知不觉中发病，一旦出现症状常常已接触石棉 10 年以上。患者主要表现为咳嗽、咳痰、气短和胸痛等。晚期出现肺功能障碍时可并发慢性肺源性心脏病，出现右心室肥大。痰内可查见石棉小体。

（一）病因和发病机制

石棉的致病力与被吸入的石棉纤维数量、大小、形状和溶解度有关。石棉纤维有螺旋形和直形两种，螺旋形石棉纤维常被呼吸道黏膜排出，直形纤维硬而易碎，在呼吸道的穿透力强，故致病性较强，其中尤以长度 > 8 mm、厚度 < 0.5 mm 者对肺组织造成的损伤最严重。

早期吸入的石棉纤维停留在呼吸性细支气管的分支处，随后穿入肺泡；也有少量纤维吸入后直接抵达肺泡腔，穿过肺泡壁，被间质和肺泡内的巨噬细胞所吞噬。被激活的巨噬细胞释放炎症介质和致纤维化因子引起广泛的肺间质炎症和胸膜纤维化。纤维化形成的确切机制尚未完全阐明。石棉纤维直接刺激成纤维细胞，促使脯氨酸羟化为羟脯氨酸，从而加速胶原纤维合成，此外，石棉对肺组织中巨噬细胞、肺泡上皮细胞的毒性作用也可引起肺和胸膜的纤维化。

（二）病理变化

病变特点为肺间质弥漫性纤维化、石棉小体形成及脏胸膜肥厚和壁胸膜形成胸膜斑。

肉眼：病变肺体积缩小、灰白色、质硬。早期病变主要局限于两肺下部和胸膜下肺组织，由于细支气管周围、肺泡壁及小叶间隔内纤维组织增生，使两肺下叶呈明显纤维网状结构。晚期肺间质弥漫性纤维化，常伴有明显的肺气肿和支气管扩张，使肺组织切面呈蜂窝状改变。脏胸膜增厚，早期常为下部增生明显，晚期纤维性增厚的范围广泛，壁胸膜往往也出现纤维性斑

块和广泛的纤维化，胸膜腔闭塞，全肺被灰白的纤维组织所包裹。壁胸膜凸起的局限性纤维瘢痕斑块称为胸膜斑（pleural plaque），与周围胸膜分界清楚，灰白色，半透明，质硬，状似软骨，常位于双侧中、下胸壁，呈对称性分布。

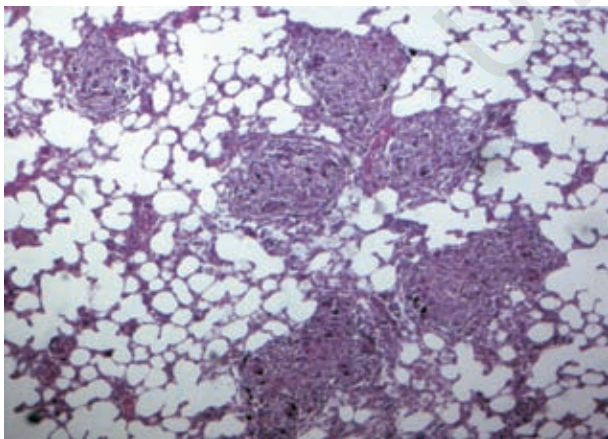


图 8-13 石棉肺

纤维组织中可见多个石棉小体（华北理工大学王献华教授供图）

镜下：病变早期为石棉纤维引起的脱屑性肺炎，肺泡腔内可见大量脱落的肺泡上皮细胞和巨噬细胞，部分巨噬细胞胞质内可见吞噬的石棉纤维。肺间质内可见大量淋巴细胞和巨噬细胞浸润。细支气管及其周围纤维组织增生并逐渐向肺泡间隔发展，导致肺泡破坏，最终致肺组织弥漫性纤维化。细支气管和小血管亦被包裹于纤维组织之中，小动脉呈闭塞性动脉内膜炎改变。在增生的纤维组织内可见多数石棉小体（图 8-13），系表面有铁蛋白沉积的石棉纤维（普鲁士蓝染色呈阳性反应），黄褐色，多呈棒状或蝌蚪形，分节状，长短不一，长者可超过 100 μm ，短者仅数

微米。石棉小体旁可见异物巨细胞。石棉小体的检出是病理诊断石棉肺的重要依据。

（三）并发症

1. 恶性肿瘤 现已证实石棉具有明显的致癌作用。石棉肺患者可并发恶性肿瘤，如恶性胸膜间皮瘤、肺癌、食管癌、胃癌和喉癌，尤以并发恶性胸膜间皮瘤者多见，有资料表明，50% ~ 80% 的恶性胸膜间皮瘤患者有石棉接触史。石棉肺并发肺癌者高达 12% ~ 17%，比一般人群高出数倍至数十倍。发病率与接触石棉的量有明显关系。动物实验表明细长形的石棉纤维较短粗，更易致癌，提示肿瘤发生与石棉纤维的物理性状有关。

2. 肺结核病与慢性肺源性心脏病 石棉肺合并肺结核病的发病率约 10%，远较硅肺低，且病情较硅肺轻，进展缓慢。石棉肺患者晚期肺组织弥漫性纤维化使肺小动脉管腔狭窄甚至闭塞，肺循环阻力增大，肺动脉高压，最终发展为慢性肺源性心脏病。

三、煤矿工人肺尘埃沉着病

煤矿工人肺尘埃沉着病（coal worker's pneumoconiosis, CWP），即煤工尘肺，是煤矿工人在生产过程中长期吸入煤尘引起的尘肺。在煤炭开采过程中，由于煤矿岩层含游离二氧化硅，其含量有时可高达 40% 以上，矿工作业工种调动频繁，故采矿工人所接触的粉尘多为煤矸混合性粉尘。煤尘中游离二氧化硅含量低于 5% 时称为单纯性煤尘。有人认为，煤矿工人多因工种不固定，煤尘中所含二氧化硅的致病作用比煤尘更为重要（严重），所谓煤工尘肺，实际上不过是一种轻型煤矸肺。事实上长期吸入单纯性煤尘也可以引起肺组织病变。煤工尘肺发病工龄多在 20 ~ 30 年或以上，病情进展缓慢，危害较轻。吸入的煤尘被肺泡巨噬细胞吞噬，形成尘细胞在细支气管周围聚集，根据吸入煤尘的量和机体的反应不同，而出现不同的肺部病变。

1. 单纯性 CWP 临床上没有明显的呼吸功能受影响的症状，但病理学上可见吞噬煤尘的巨噬细胞在淋巴结聚集，使受累淋巴结增大，镜下可见淋巴结内大量吞噬煤尘的巨噬细胞，并可有纤维化表现。同时，吞噬煤尘的巨噬细胞也可在肺内聚集成团，团块直径为 2 ~ 5 mm，肺上叶胸膜下多见。病变区域无明显瘢痕形成。

2. 复杂性 CWP（结节性 CWP） 病变与单纯性 CWP 相似，但病变呈结节状，伴有不同程度的瘢痕形成。病变周围肺组织出现肺气肿表现。尸检时肺部可触摸到病变结节。

3. 进展性巨块型纤维化 (progressive massive fibrosis) 患者出现严重的限制性和阻塞性混合呼吸障碍表现, 病程呈明显进展性, 可在煤尘急性暴露很长时间后才发病。本型的病理学特点为肺部出现大的煤尘沉着结节, 直径常大于 10 mm, 并伴有明显瘢痕形成, 病变中央坏死, 周围肺组织出现肺气肿病变。

第四节 慢性肺源性心脏病

慢性肺源性心脏病 (chronic cor pulmonale) 简称肺心病, 是因慢性支气管肺疾病、肺血管疾病及胸廓运动障碍性疾病引起肺循环阻力增加、肺动脉压升高, 从而导致右心室壁肥厚、心腔扩大甚至发生右心衰竭的心脏病。本病在我国北方地区比较常见, 多在寒冷季节发病。患者年龄多在 40 岁以上, 随年龄增长, 患病率增高, 吸烟者比不吸烟者患病率高。

(一) 病因和发病机制

1. 支气管、肺疾病 最常引起肺心病的是慢性阻塞性肺疾病, 其中又以慢性支气管炎并发阻塞性肺气肿最常见, 占 80% ~ 90%, 其次为支气管哮喘、支气管扩张症、肺尘埃沉着病、慢性纤维空洞型肺结核和弥漫性肺间质纤维化等。患此类疾病时肺毛细血管床减少, 小血管纤维化、闭塞, 使肺循环阻力增加。由于阻塞性通气障碍及肺气 - 血屏障破坏使气体交换面积减少等均可导致肺泡气氧分压降低, 二氧化碳分压升高。而缺氧不仅能引起肺小动脉痉挛, 还可导致肺血管构型改建, 即发生无肌型细动脉肌化、肺细小动脉壁平滑肌细胞肥大、中膜增生肥厚等变化, 更进一步增大了肺循环阻力而使肺动脉压升高, 最终导致右心室肥厚、扩张。

2. 胸廓运动障碍性疾病 较少见。严重的脊柱弯曲、脊柱结核、类风湿关节炎、胸膜广泛粘连及其他严重的胸廓畸形均可使胸廓活动受限而引起限制性通气障碍; 也可因肺部受压造成肺血管受压、扭曲、肺萎陷等导致肺循环阻力增加, 肺动脉压升高, 从而引起肺心病。

3. 肺血管疾病 甚少见。慢性血栓栓塞性肺动脉高压、累及肺动脉的过敏性肉芽肿病、原因不明的原发性肺动脉高压症等均可造成肺动脉狭窄、阻塞, 肺血管阻力增加, 肺动脉高压, 右心负荷加重, 导致肺心病的发生。

(二) 病理变化

肺心病的病理变化除引起肺心病的原发性疾病如原发性支气管肺疾病、胸廓运动障碍疾病和肺血管疾病外, 主要表现为肺动脉的病变和心脏病变。

1. 肺动脉病变 除原有肺疾病 (如慢性支气管炎、肺气肿、尘肺等) 所表现的多种肺部病变外, 肺心病时肺内的主要病变是肺小动脉的变化, 表现为无肌型细动脉肌化及肌型小动脉中膜增生、肥厚, 内膜下出现纵行平滑肌束, 使血管壁增厚、管腔狭窄。此外, 还可见肺小动脉弹性纤维及胶原纤维增生、腔内血栓形成和机化以及肺泡间隔毛细血管数量减少。

2. 心脏病变 肉眼: 以右心室的病变为主, 心室壁肥厚, 心室腔扩张, 扩大的右心室占据心尖部, 外观钝圆。心脏重量增加, 可达 850 g。肺动脉圆锥显著膨隆, 肥厚的右室内乳头肌和肉柱显著增粗, 室上嵴增厚。通常以肺动脉瓣下 2 cm 处右心室前壁肌层厚度超过 5 mm (正常为 3 ~ 4 mm) 作为诊断肺心病的病理形态标准。镜下: 可见右心室壁心肌细胞肥大, 核增大、深染; 也可见缺氧引起的心肌纤维萎缩、肌浆溶解、横纹消失、心肌间质水肿和胶原纤维增生等变化。

(三) 临床病理联系

肺心病发展过程缓慢, 患者除原有肺、胸疾病的各种临床症状和体征外, 逐渐出现呼吸功能不全和右心衰竭的征象, 主要临床表现为呼吸困难、气急、发绀、心悸、全身淤血、肝脾大、下肢水肿等; 并发急性呼吸道感染可诱发右心衰竭。病情严重者, 由于缺氧、二氧化碳潴留和呼吸性酸中毒等, 可导致脑水肿而并发肺性脑病, 出现头痛、烦躁不安、精神错乱、抽

搐、嗜睡甚至昏迷等神经精神症状。肺性脑病是肺心病死亡的首要原因。积极防治引发该病的肺部疾患是预防肺心病发生的主要措施。

第五节 呼吸窘迫综合征

一、成人呼吸窘迫综合征

成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS) 是指全身遭受严重创伤、感染及肺内严重疾患时出现的一种以进行性呼吸窘迫和低氧血症为特征的急性呼吸衰竭综合征, 其肺部的主要病理变化为肺水肿、透明膜形成等。现认为这是一种急性肺损伤的严重阶段, 并常和全身多器官功能衰竭同时出现。因本病多发生在创伤和休克之后, 故也称休克肺或创伤后湿肺; ARDS 亦可由弥漫性肺泡毛细血管损伤引起, 故又称弥漫性肺泡损伤。本病起病急, 呼吸窘迫症状不仅重而且难以控制, 预后极差, 病死率高达 50% ~ 60%。

(一) 病因和发病机制

本病多继发于严重的全身感染、创伤、休克和肺的直接损伤, 如败血症、大面积烧伤、各种休克、溺水、药物中毒、大量输血或输液、体外循环、透析以及弥漫性肺感染、肺挫伤、吸入性肺炎、吸入有毒气体等, 它们均能引起肺毛细血管和肺泡上皮的严重损伤。毛细血管的损伤使管壁通透性升高, 导致肺泡内和间质水肿及大量纤维素渗出。肺泡上皮, 特别是Ⅱ型肺泡上皮损伤后, 使肺泡表面活性物质缺失, 导致肺泡表面透明膜形成及肺萎陷。上述改变均能引起肺内氧弥散障碍, 通气血流比值失调, 从而发生低氧血症, 引起呼吸窘迫。

ARDS 的确切发病机制尚未阐明, 现认为肺毛细血管内皮和肺泡上皮的损伤是由白细胞及某些介质 (如白细胞介素、细胞因子、氧自由基、补体及花生四烯酸的代谢产物等) 引起的。如由严重感染引发的 ARDS 病例, 血中细菌毒素除造成直接损伤外, 还可激活巨噬细胞和中性粒细胞并增强肺毛细血管内皮细胞黏附分子的表达。大量黏附于肺毛细血管内皮细胞上的活化巨噬细胞, 以及中性粒细胞释放的氧自由基、蛋白水解酶 (如胶原酶、弹性蛋白酶)、血管活性物质 (如前列腺素、白细胞三烯、血栓素 A_2) 和血小板活化因子 (PAF) 等均可导致肺毛细血管广泛而严重的损伤。此外, 其中部分介质尚有血管收缩和血小板凝集作用, 进一步减少肺泡血流灌注, 加剧气 - 血交换障碍。

(二) 病理变化

肉眼: 双肺肿胀, 重量增加, 颜色暗红色, 可有散在出血点或出血斑。切面膨隆, 含血量多, 可有实变区或萎陷灶。

镜下: ①肺水肿: 表现为肺间质毛细血管扩张、充血, 肺泡腔内有大量浆液 (图 8-14); ②透明膜形成: 在呼吸性细支气管、肺泡管及肺泡的内表面可见薄层红染的膜状物被覆, 此膜状物即透明膜 (图 8-15), 成分为血浆蛋白及坏死的肺泡上皮碎屑; ③其他病变: 间质内可有灶状出血、坏死和肺萎陷, 微血管内常见透明血栓和白细胞栓塞。随病程进展, 发病数日后可见肺间质内成纤维细胞及Ⅱ型肺泡上皮细胞大量增生, 透明膜机化, 胶原沉着, 导致肺泡和肺间质弥漫性纤维化。患者常在上述病变的基础上并发支气管肺炎。

二、新生儿呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是指新生儿出生后出现短暂的自然呼吸 (数分钟至数小时) 后, 发生进行性呼吸困难、发绀等急性呼吸窘迫症状和呼吸衰竭, 多见于早产儿、过低体重儿或过期产儿。NRDS 以肺内形成透明膜为主要病

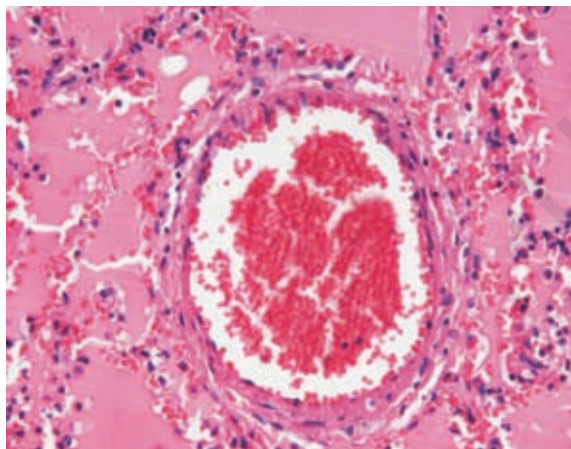


图 8-14 肺水肿

肺间质毛细血管扩张、充血，肺泡腔内有大量浆液

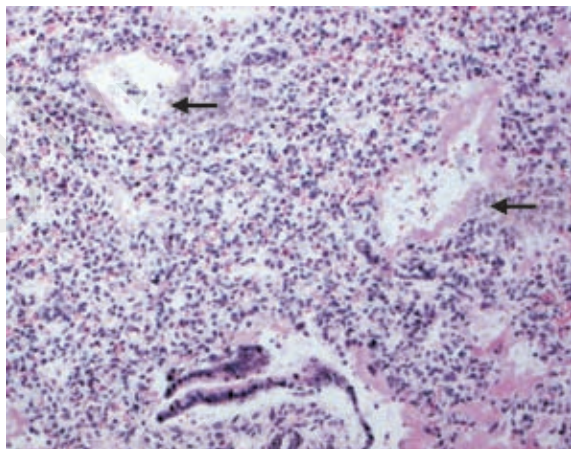


图 8-15 透明膜形成

肺泡腔的内表面可见薄层红染的膜状物被覆，即透明膜
(华北理工大学王献华教授供图)

变特点，故又称新生儿肺透明膜病 (hyaline membrane disease of newborn)。该病有家族遗传倾向，预后差，病死率高。

(一) 病因和发病机制

NRDS 的发生主要与肺发育不全、缺乏肺表面活性物质有关。胎龄 22 周至出生时，Ⅱ型肺泡上皮细胞合成肺表面活性物质的能力渐臻完善，分泌量也达最高水平，以保证在胎儿期肺发育的主要阶段肺泡能充分发育和肺容积能增大。若在此期间胎儿缺氧或血液中有毒物质损伤Ⅱ型肺泡上皮，使其胞质内板层小体减少或缺如，则严重影响肺表面活性物质的合成和分泌 (包括数量减少、活性降低和成分异常)，引起肺泡表面张力增加，使肺泡萎陷，引起肺通气和换气功能障碍，导致缺氧、二氧化碳潴留、呼吸性酸中毒，使肺小血管痉挛，肺毛细血管内皮受损，通透性增高，导致血浆纤维蛋白渗出至肺泡腔。同时，内皮细胞释放的 $\text{TNF-}\alpha$ 也能促进血浆蛋白渗出。渗出到肺泡腔内的血浆纤维蛋白凝聚为透明膜并贴附于呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡壁内层，使气体弥散障碍，加重缺氧和酸中毒，进而抑制肺表面活性物质合成，形成恶性循环。

(二) 病理变化

肉眼：双肺外观大小正常，质地较韧，暗红色，含气量少，入水下沉。

镜下：呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡壁内表面贴附一层均质红染的透明膜。所有肺叶均有不同程度的肺不张和肺水肿。严重病例肺间质及肺泡腔内可见较明显的出血。部分病例可见吸入的羊水成分 (鳞状上皮细胞和角化物质等)。

第六节 间质性肺疾病

一、特发性肺纤维化

特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 是一组原因不明的以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱而最终导致肺纤维化为特征的下呼吸道疾病，半数以上因呼吸衰竭而死亡。根据 2002 年美国胸科学会和欧洲呼吸学会制订的分类标准，IIP 分为特发性肺纤维化 / 普通型间质性肺炎 (IPF/UIP)、急性间质性肺炎 (AIP)、脱屑型间质性肺炎 (DIP)、呼吸性

细支气管炎伴间质性肺病 (RBILD)、非特异性间质性肺炎 (NSIP)、淋巴细胞性间质性肺炎 (LIP)、隐源性机化性肺炎 (COP) 7 个亚型, 其中特发性肺纤维化是 IIP 最常见的类型, 占 65% 左右。

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 系指病理上表现为普通型间质性肺炎的原因不明的慢性间质性肺炎, 以弥漫性肺间质纤维化为主要特征。本病多发生于 50 岁以上的成年人, 发病率随年龄的增加而增加, 约 2/3 的患者年龄大于 60 岁, 男性多于女性, 以工业发达地区发病率和死亡率最高。本病起病隐匿, 以干咳、气短为主要临床表现, 止咳药常无效, 呼吸困难呈进行性加重。患者有杵状指 (趾), 80% 以上的患者可闻及吸气性爆裂音。肺活量下降, 肺功能降低, 为限制性通气功能障碍。X 线胸片可见双肺底部网状或网状结节影, 肺容积减小。临床多呈慢性经过, 渐进性加重, 预后不良, 平均存活时间为 3.2 ~ 5 年, 常因呼吸衰竭和心力衰竭而死亡。该病病因不明, 多数学者认为属于自身免疫性疾病, 并有遗传因素参与。

病理变化: 主要是病变进展不一, 间质纤维化和蜂窝样变。

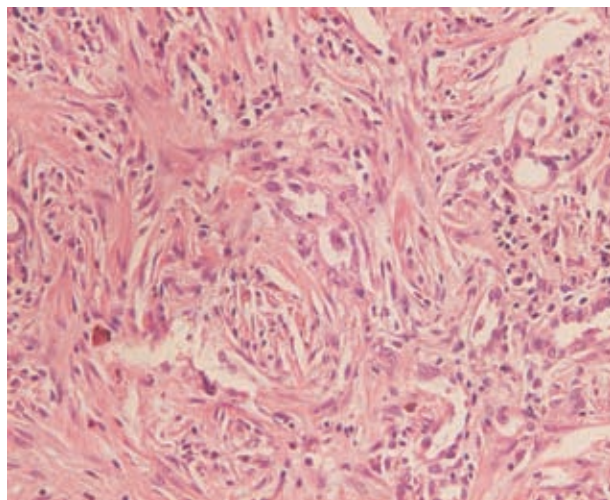


图 8-16 特发性肺纤维化

晚期肺间质弥漫性纤维化, 肺泡萎缩, 结构破坏

肉眼: 双肺体积缩小, 重量增加, 质地较硬, 脏胸膜有局灶瘢痕, 可见肺气肿和肺大疱。切面双肺弥漫性实变, 形成多房囊性结构, 状似蜂窝, 故称蜂窝肺 (honeycomb lung)。

镜下: 为斑片状分布的时相不均一的肺间质病变。新旧病变夹杂分布, 轻重不一。早期表现为肺泡间隔增宽、充血, 少量慢性炎症细胞浸润伴 II 型肺泡上皮细胞增生; 随着病变进展, 肺泡间隔成纤维细胞增生, 胶原纤维形成, 炎症细胞相对减少, 肺泡间隔毛细血管床减少甚至消失; 晚期肺泡结构完全破坏, 肺间质弥漫性纤维化 (图 8-16)。蜂窝肺由大小不等的囊性纤维气腔组成, 被覆细支气管上皮细胞。蜂窝肺和纤维化区可见呼吸性细支气管和肺泡管及重建的囊壁, 内有大量增生的平滑肌束, 即“肌硬化”。

二、肺结节病

结节病 (sarcoidosis) 为一种多系统、多器官受累的慢性肉芽肿性疾病, 90% 累及肺, 其基本病变为非干酪性上皮样肉芽肿。该病好发于 40 岁以下人群, 女性发病率略高于男性, 我国男女发病率之比为 5 : 7。不同人种发病率不同, 黑色人种最高, 黄色人种较低。临床以肺、双侧肺门淋巴结受累最常见, 其次也可累及浅表淋巴结、皮肤、肝、眼、扁桃体、脾、骨、关节、心脏等组织器官。65% 的患者可以自愈, 结节消失。大多预后良好。

(一) 病因和发病机制

目前病因和发病机制仍不明确。现一般认为结节病是一种遗传易感人群暴露于特定环境病原下而造成的系统性疾病。某些病毒 (抗人类 T 细胞淋巴瘤病毒、腺病毒)、细菌 (非结核分枝杆菌、痤疮丙酸杆菌) 及立克次体感染, 吸入粉尘和粒子, 均可能是致病因素。

细胞免疫功能与体液免疫功能紊乱可能在结节病发病中起重要作用。在某些致病因素刺激下, 肺泡巨噬细胞和 T 辅助细胞 (CD4⁺) 被激活, 激活的巨噬细胞释放 IL-1 和 TNF- α 等细胞

因子和炎性介质, IL-1 激发淋巴细胞释放 IL-2, 使 T 辅助细胞 (CD4⁺) 增殖并使 B 细胞活化, 分泌免疫球蛋白使自身抗体的功能亢进。激活的淋巴细胞释放单核细胞趋化因子、白细胞移动抑制因子等, 促使单核细胞聚集于肺泡。随着病变的发展, 肺泡内炎症细胞减少, 巨噬细胞衍生的上皮样细胞增多, 并形成肉芽肿。后期巨噬细胞释放纤维粘连素 (Fn) 和成纤维细胞生长因子, 使成纤维细胞增多, 产生大量胶原, 导致肺广泛纤维化。

(二) 病理变化

肺结节病的特征性病理变化是散在孤立的、大小较一致的非干酪性上皮样肉芽肿。

肉眼: 肺结节病肉芽肿病灶为分布均匀、粟粒大小的灰白色结节, 以肺门、支气管旁、大血管旁及胸膜下多见, 上叶多于下叶。

镜下: 本病病变初期为单核细胞、巨噬细胞浸润的非特异性肺泡炎, 随后病变发展为特征性的非干酪性上皮样肉芽肿。此肉芽肿有如下特点: ①肉芽肿大小较一致, 与周围组织分界清楚, 互不融合。②肉芽肿结节中央无干酪样坏死, 主要由上皮样细胞构成, 可见多核巨细胞或朗汉斯巨细胞, 巨细胞胞质内可见包涵体, 如星状小体 (asteroid body) 或苏曼小体 (Schaumann body)。星状小体是胞质内一个透明区中含有强嗜酸性的放射状小体; 苏曼小体是球形同心层状结构。③肉芽肿周围有淋巴细胞浸润和纤维组织包绕。随着病变进展, 肉芽肿病变纤维化, 最后结节完全被玻璃样变的胶原纤维取代。病变晚期肺间质可发生不同程度的纤维化, 并累及胸膜。本病在病理形态上与结核病最主要的区别是肉芽肿结节中央无干酪样坏死。

第七节 呼吸系统常见肿瘤

一、鼻咽癌

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma) 是发生于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤。本病是一种具有明显的种族和地理差异的恶性肿瘤, 可见于世界各地, 但以中国人发病率最高, 我国广东、广西、福建等地, 特别是广东珠江三角洲和西江流域发病率最高, 男性患者多于女性, 发病年龄多为 40 ~ 50 岁。临床症状为鼻出血、鼻塞、耳鸣、听力减退、复视、偏头痛和颈部淋巴结肿大等。

(一) 病因

1. EB 病毒 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 与鼻咽癌的关系密切, 对鼻咽癌的发生起重要作用。其主要证据为所有瘤细胞均表达 EB 病毒 DNA 和 RNA。90% 以上的患者血清中有 EB 病毒核抗原 (EBNA)、膜抗原和壳抗原等多种成分的相应抗体, 尤其是 EB 病毒壳抗原的 IgA 抗体 (VCA-IgA) 阳性率可高达 97%, 具有一定的诊断意义。EB 病毒克隆性附加体形式表明 EB 病毒是克隆性增生之前进入肿瘤细胞内的。但 EB 病毒是引发鼻咽癌的直接因素还是间接或辅助因素尚不能确定。

2. 环境因素 高发区居民腌制食品中的高浓度亚硝酸盐以及职业性烟雾、吸烟、甲醛、芳烃类、微量元素镍等与鼻咽癌的发病也有一定关系。

3. 遗传因素 流行病学调查已表明鼻咽癌具有种族和地理差异。高发区人群移民至低发区, 其后裔的发病率仍远远高于当地人群, 提示遗传易感性与鼻咽癌发病有一定关系。

(二) 病理变化

鼻咽癌最常发生于鼻咽顶部, 其次是鼻咽侧壁和咽隐窝, 前壁最少见; 也可同时发生于两个部位, 如顶部和侧壁。

1. 肉眼 鼻咽癌早期肉眼病变不明显，常表现为病变黏膜粗糙，或形成隆起于黏膜面的小结节，病变进展形成结节型、菜花型、黏膜下浸润型和溃疡型4种肉眼形态的肿物，以结节型最多见，其次为菜花型。黏膜下浸润型的特点是鼻咽黏膜光滑或仅轻度隆起，而癌组织已在黏膜下广泛浸润并发生颈部淋巴结转移，因此无痛性颈部淋巴结肿大是其最常见的特征。

2. 组织学类型 鼻咽癌绝大多数起源于鼻咽黏膜表层柱状上皮的储备细胞，少数来源于鳞状上皮的基底细胞。柱状上皮的储备细胞是一种原始的具有多向分化潜能的细胞，既可分化为柱状上皮，又可分化为鳞状上皮，以致鼻咽癌的组织结构复杂。按WHO提出的分类，鼻咽癌可分为非角化性癌、角化性鳞状细胞癌、基底样鳞状细胞癌3个亚型。

(1) 非角化性癌：可将其分为未分化型和分化型两类，为鼻咽癌中最常见的类型，与EB病毒感染密切相关。①未分化型：常见。癌细胞呈实性片状或不规则巢状分布，癌巢和不同数量淋巴细胞混杂在一起，即所谓淋巴上皮样癌，部分癌细胞弥漫性排列，似淋巴瘤样结构（图8-17）。典型的癌细胞胞质丰富，细胞边界不清，呈合体细胞样，细胞核大，呈空泡状，圆形或卵圆形，有1~2个大核仁，根据癌细胞形态，又称为泡状核细胞癌（图8-18）。免疫组化染色广谱细胞角蛋白（CK pan）、高分子量角蛋白（CK34 β E12、CK5/6）强阳性表达，EMA灶性表达，CK7和CK20不表达。此型与大细胞淋巴瘤的区分有一定困难，可做CK pan、LCA、CD15、CD10等免疫组化染色鉴别。未分化型非角化性癌对放射治疗敏感。②分化型：癌细胞呈铺路石状排列，与膀胱移行细胞癌相似。

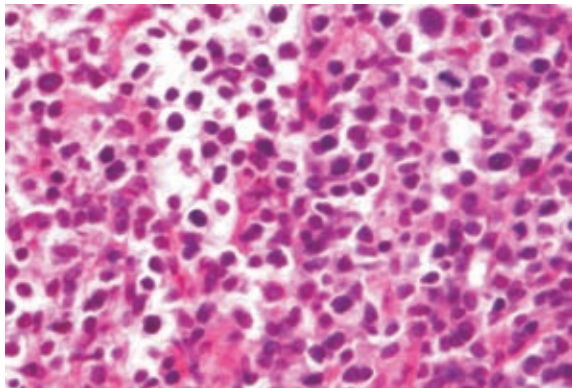


图 8-17 鼻咽癌未分化型

癌细胞核深染，分布较弥漫

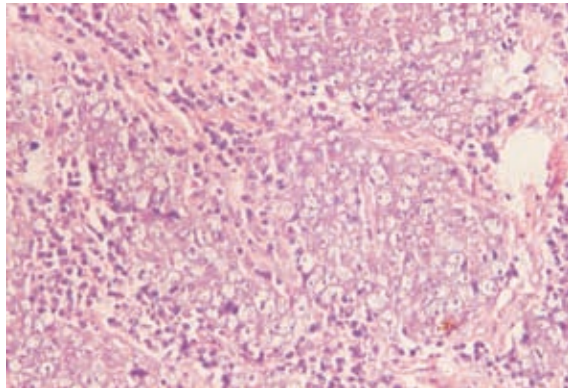


图 8-18 鼻咽癌未分化型

癌细胞大，核呈空泡状，核仁清楚，癌巢间有淋巴细胞浸润

(2) 角化性鳞状细胞癌：是一种浸润性癌，有明显的鳞状细胞分化，呈典型的不规则巢状，伴有丰富的结缔组织间质和淋巴细胞浸润。以高分化最常见，其癌巢内细胞分层明显，可见清晰的棘细胞和细胞内角化，棘细胞间有时可见细胞间桥，癌巢中央可有角化珠形成（图8-19）。角化性鳞状细胞癌可能是非角化性鼻咽癌放疗数年后出现的新的与放疗有关的癌。

(3) 基底样鳞状细胞癌：同时具有基底细胞样和鳞状细胞成分的侵袭性、高级别的鳞状细胞癌亚型，极少见。

（三）扩散途径

1. 直接蔓延 肿瘤呈浸润性生长，向上可侵蚀颅底骨质，造成颅内播散，侵犯第Ⅱ~Ⅵ对脑神经；向下侵犯梨状隐窝、会厌及舌根；向外侧可破坏耳咽管至中耳；向前可侵犯鼻腔和眼眶；向后则可破坏上段颈椎。

2. 淋巴道转移 鼻咽黏膜固有膜内有丰富的淋巴丛，故早期即发生淋巴道转移。由于原发病灶小，鼻咽症状不明显，一半以上的患者以颈部淋巴结无痛性肿大为首发症状。癌细胞

首先转移至咽后壁淋巴结，再到颈深上淋巴结。颈淋巴结转移一般发生在同侧，其次为双侧受累，极少为对侧。

3. 血道转移 较常见，常可转移至肝、肺、骨、肾、肾上腺和胰等器官。

（四）临床病理联系

鼻咽癌早期症状不明显，易被忽略，半数以上的患者以无痛性颈部淋巴结肿大就诊。近50%患者出现鼻塞、流涕，特别是血性鼻涕，阻塞咽鼓管出现耳鸣、耳聋也较常见。脑神经受累时可出现头痛、复视、斜视、面部麻痹、吞咽困难等症状。本病恶性程度高，对放疗敏感，尤其是非角化性癌，放疗后病情可明显好转，但易局部复发。

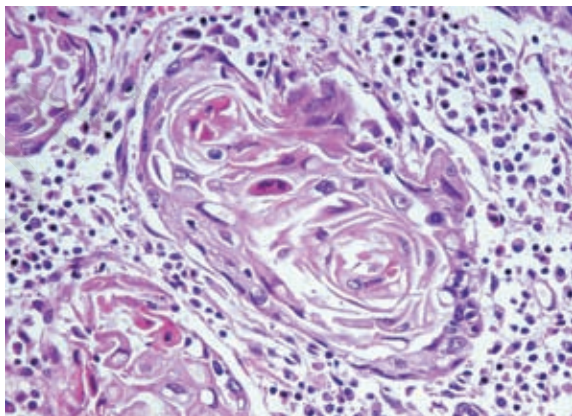


图 8-19 高分化鳞状细胞癌
癌巢中央可见角化珠形成

二、喉癌

喉癌 (carcinoma of larynx) 是来源于喉黏膜上皮的恶性肿瘤。患者年龄多在40岁以上，60~70岁发病率最高，大约96%为男性。长期大量吸烟、酗酒、环境污染、人乳头瘤病毒感染以及胃食管反流性疾病是与本病发生有关的危险因素。临床表现与发生部位有关，声音嘶哑是声带癌最常见的早期症状，声门上区癌常表现为吞咽困难，声门下区癌常表现为呼吸困难、喘鸣。

（一）病理变化

喉癌以声带癌最为常见，占全部喉癌的60%~65%，其次为声门上型，占全部喉癌的30%~35%，声门下型最少，小于5%。

肿瘤呈扁平斑块或息肉样，表面可有溃疡。

喉癌的组织学类型以鳞状细胞癌最常见，占95%~98%，腺癌少见，约为2%。按鳞状细胞癌发展程度可分为以下3型。

1. 原位癌 癌仅限于上皮内，上皮全层均癌变但不突破基底膜。该型甚少见。

2. 早期浸润癌 一般由原位癌发展而来，部分癌组织突破上皮基底膜向下浸润，在固有膜内形成癌巢。

3. 浸润癌 最常见，癌组织已浸润喉壁。组织学上将其分为高分化型、中分化型和低分化型鳞状细胞癌3型，其中以高分化型多见，癌细胞间可见细胞间桥，有细胞角化和角化珠形成。低分化型细胞异型性大，常以梭形细胞为主，且弥散分布，不形成巢状，似肉瘤结构。中分化型介于两者之间。疣状癌 (verrucous carcinoma) 是一种非转移性的高分化型鳞状细胞癌的一个亚型，少见，仅占喉癌的1%~2%，癌组织主要向喉腔呈外生疣状突起，境界清楚。镜下呈乳头状结构，癌细胞分化良好，通过推挤式侵袭局部间质。疣状癌生长缓慢，不转移，预后良好。

（二）扩散途径

喉癌常向黏膜下浸润蔓延，侵犯邻近软组织，向前可破坏甲状软骨、颈前软组织、甲状腺，向后扩散可累及食管，向下蔓延至气管。

喉癌转移一般发生较晚，常经淋巴道转移至颈淋巴结，多见于颈总动脉分叉处淋巴结。血道转移较少见，但可发生于喉癌晚期，最常见的转移部位是肺，其次为骨、肝、肾等处。

三、肺癌

肺癌 (carcinoma of lung) 是当今世界上最常见的恶性肿瘤之一。统计资料表明, 肺癌占所有新发现恶性肿瘤的 12.6%, 全世界每年因肺癌而死亡的人数超过 110 万。肺癌的发病率有明显的地域差别, 发达国家肺癌发病率明显高于发展中国家。近几十年来, 我国居民肺癌的发病率呈明显增高的趋势, 已居各种恶性肿瘤首位。肺癌多见于 40 岁以上人群, 男性多见, 男女发病比例为 2.7 : 1。

(一) 病因

肺癌的病因尚不十分清楚, 目前一般认为主要与以下因素有关。

1. 吸烟 吸烟是肺癌发生的主要因素。国内外大量研究及流行病学资料表明, 吸烟者肺癌的发病率比不吸烟者高 20 ~ 25 倍, 85% 的男性肺癌患者和 47% 的女性肺癌患者是由吸烟引起的。发病率与吸烟持续时间的长短和吸烟的量呈正相关。戒烟 5 年以上, 肺癌发生的危险率显著下降, 戒烟 20 年以上其肺癌发生的危险率与不吸烟者接近。香烟燃烧的烟雾中含有大量的致癌物, 如 3, 4- 苯并芘、尼古丁、焦油及砷、镍等。通过降低焦油含量或加用过滤嘴使烟草中致癌成分发生改变, 则肺癌的组织学类型也能发生变化, 这进一步证实了吸烟与肺癌发生密切相关。应当指出的是, 被动吸烟也会增加肺癌发生的危险性。

2. 空气污染 机动车排出的废气、工业废气、家庭排烟等均可造成空气污染, 污染的空气中 3, 4- 苯并芘、二乙基亚硝酸胺及砷等致癌物的含量均较高。有资料表明, 肺癌的发病率与空气中 3, 4- 苯并芘的浓度呈正相关。此外, 家居装饰材料散发的氡及氡子体等物质也是肺癌发生的危险因素。

3. 职业因素 特殊职业暴露因素与肺癌的发生有关。最重要的肺癌职业性致癌物包括石棉、二氧化硅晶体、氡、重金属等。长期接触放射性物质 (铀) 或从事放射性矿石开采及吸入含石棉、镍、砷等化学致癌粉尘的工人, 肺癌发生率也较高。

4. 其他因素 遗传因素与肺癌的关系尚不十分清楚, 但基因水平上的改变是导致正常细胞癌变的分子基础, 研究表明多种癌基因发生突变或抑癌基因失活与肺癌的发生发展密切相关, 如在小细胞肺癌中 *C-MYC* 的活化, 肺腺癌中 *EGFR*、*K-RAS* 的突变, 以及两种类型肺癌中都存在的抑癌基因 *p53* 失活等。另外, 实验研究表明, 通过饮食途径摄入黄曲霉毒素 G1 和杂色曲霉素等均可诱发实验动物肺腺癌的发生, 这也是值得关注的问题。

(二) 病理变化

1. 肉眼类型 根据肿瘤的发生部位, 可将肺癌分为中央型、周围型和弥漫型 3 种类型。

(1) 中央型 (肺门型): 此型最常见。癌发生于主支气管或叶支气管等大支气管, 在肺门部形成肿块。早期, 病变气管壁可弥漫性增厚或形成息肉状、乳头状肿物突向管腔, 使气管腔狭窄或闭塞。随病情进展, 肿瘤破坏支气管壁向周围肺组织浸润, 经淋巴管转移至支气管和肺门淋巴结, 在肺门部形成环绕癌变支气管的巨大肿块 (图 8-20A)。

(2) 周围型: 癌发生于肺段以下支气管, 在近胸膜的肺周边部形成孤立的结节状或球形癌结节, 直径为 2 ~ 8 cm, 无包膜, 与支气管的关系不明显 (图 8-20B), 此型发生淋巴结转移常较中央型晚, 但可侵犯胸膜。近年来此型肺癌有明显增高的趋势。

(3) 弥漫型: 少见。癌组织沿肺泡管及肺泡弥漫性浸润生长, 形成多数粟粒大小结节布满肺大叶的一部分或全肺叶, 也可形成大小不等的多发性结节散布于多个肺叶内, 需与肺转移癌和肺炎鉴别。

2. 组织学类型 肺癌组织学表现复杂多样, 分类方法长期以来未能取得一致。按 WHO 提出的肺癌分类, 将肺癌分为鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌、类癌和唾液腺癌 8 个基本类型, 能较好地反映不同组织学类型肺癌的临床特点及预后, 并能指

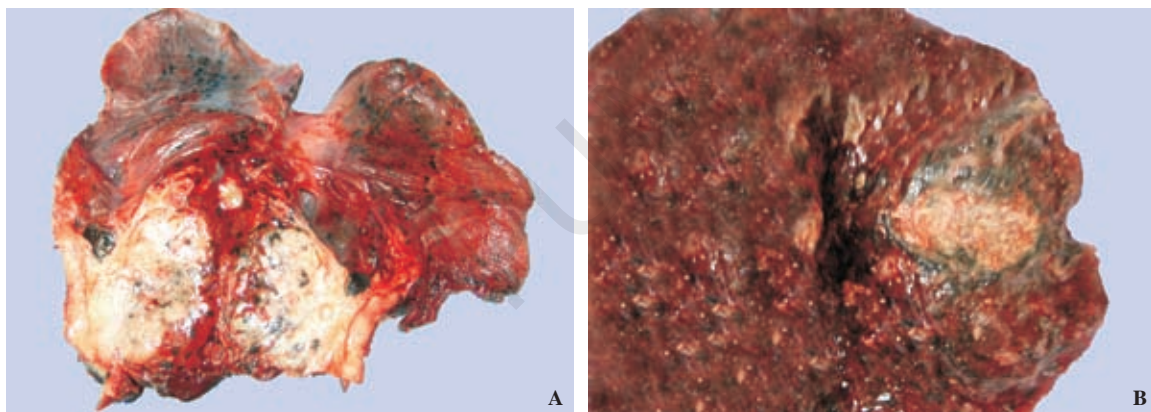


图 8-20 中央型肺癌 (A) 和周围型肺癌 (B)

A. 肺门处可见灰白色肿块 (滨州医学院吴淑华教授供图); B. 肿块位于肺周边, 中央坏死

导治疗方法的选择, 因而有较高的临床应用价值。实际上, 部分肺癌并非仅表现为单一的组织学形态, 而是有多种组织学表现混合存在, 此类病例常以其主要组织学表现归类。

(1) 鳞状细胞癌 (鳞癌): 鳞癌为肺癌中常见的类型, 其中 80% ~ 85% 为中央型肺癌。患者绝大多数为中老年人且 90% 以上有吸烟史。该型多发生于段以上大支气管, 纤维支气管镜检查易发现。根据分化程度, 又可分为高分化、中分化和低分化鳞癌。高分化者, 癌巢中有角化珠形成, 常可见到细胞间桥; 中分化时有细胞角化, 但无角化珠形成, 可有细胞间桥; 低分化鳞癌癌巢分界不甚明显, 细胞异型性大, 无细胞内角化及角化珠。电镜: 可见鳞状细胞特征性的张力微丝束和细胞间桥粒连接, 数量不等, 分化越好, 数量也越多。免疫组化染色大多数鳞状细胞癌表达 CK 5/6、P63 等。

(2) 腺癌: 肺腺癌也为常见的组织学类型, 近年来统计资料表明其发病率有明显的上升趋势。女性患者多见, 占一半以上, 且多为非吸烟者。肺腺癌临床治疗效果及预后比鳞癌差, 手术切除后 5 年存活率小于 10%。肺腺癌是周围型肺癌最常见的类型, 约占 65%, 肿块通常位于胸膜下, 境界不甚清晰, 15% 累及胸膜。但近年来随着分子靶向治疗的广泛应用, 小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗具有 *EGFR* 基因突变的肺腺癌获得了良好的疗效。光镜: 癌细胞呈腺样排列或有黏液产生, 呈附壁样、腺泡样、乳头状和伴有黏液的实性腺癌, 80% 是混合亚型腺癌, 单一组织学类型少见。癌组织分化程度不等, 高分化腺癌癌细胞呈腺腔结构, 有乳头形成及黏液分泌; 中分化腺癌腺腔结构排列紧密或为实体状癌巢 (图 8-21); 低分化腺癌常无腺样结构, 呈实体状或筛状, 分泌现象少见, 细胞异型性明显。电镜: 癌细胞内有微腔形成, 表面有微绒毛; 胞质内见分泌颗粒或黏液颗粒, 细胞间见连接复合体。免疫组化染色 CK pan、EMA、CEA、TTF-1、CK7 呈阳性。

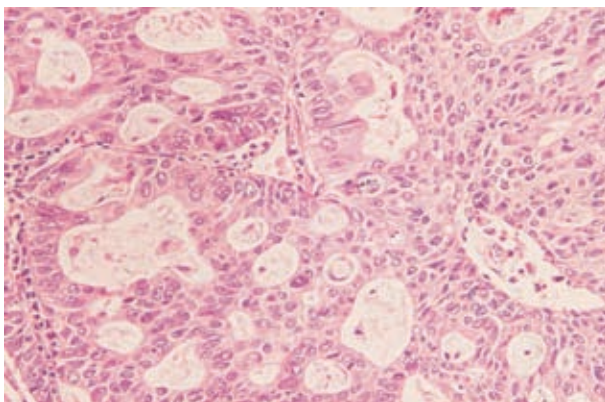


图 8-21 肺腺癌

癌细胞排列呈腺样结构

2011 年国际肺癌研究学会 (IASLC)、美国胸科学会 (ATS)、欧洲呼吸学会 (ERS) 联合推出了关于肺腺癌的国际多学科分类新标准。腺癌分为如下类型: ①原位腺癌 (adenocarcinoma *in situ*, AIS): 肿瘤呈局限性, 直径 ≤ 3 cm, 瘤细胞沿肺泡壁呈附壁样生长, 无间质、血管或胸膜浸润。②微浸润性腺癌

(minimally invasive adenocarcinoma, MIA): 为局限性腺癌, 直径 ≤ 3 cm, 肿瘤细胞生长方式为沿肺泡壁呈贴壁样生长, 浸润灶 ≤ 0.5 cm。AIS 和 MIA 通常表现为非黏液型或极罕见的黏液型。根据小活检和(或)细胞学标本不可能确切诊断 AIS、MIA。③浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma): 按肿瘤细胞生长方式分为腺泡型、乳头型、实体型和附壁样等亚型。

(3) 腺鳞癌: 腺鳞癌很少见, 发病率占肺癌的 0.4% ~ 4%。肺癌组织内含有腺癌和鳞状细胞癌两种成分, 其中每种成分至少占全部肿瘤的 10%。临床表现和特征与腺癌相似, 多为周围型, 易早期转移, 预后差。目前认为此型肺癌发生于具有多种分化潜能的支气管储备细胞。

(4) 小细胞癌: 小细胞癌占肺癌的 15% ~ 20%。小细胞肺癌过去被称为燕麦细胞癌、小细胞间变性癌、未分化小细胞癌, 现已废用。患者多为中老年人, 80% 以上为男性, 且与吸烟密切相关。本型是肺癌中恶性度最高的一种, 生长迅速, 转移早, 5 年存活率为 1% ~ 2%。手术切除效果差, 但对化疗和放疗敏感。小细胞肺癌多为中央型, 常发生于大支气管, 沿支气管黏膜下或支气管周围向肺实质浸润生长。

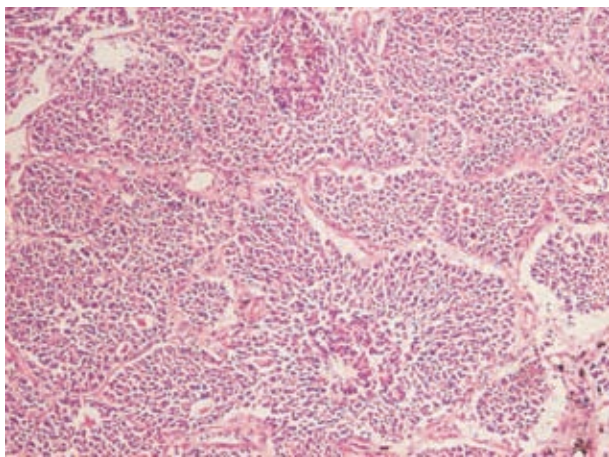


图 8-22 小细胞肺癌

癌组织呈巢状排列, 癌细胞小, 短梭形

光镜: 与其他神经内分泌肿瘤相同, 癌组织呈小梁状、巢状、栅栏状、菊形团状排列。癌细胞小, 核常呈圆形、卵圆形或梭形; 胞质少, 似裸核, 细胞分界不清; 核染色质细颗粒状, 核仁缺乏, 核分裂象常见。癌细胞呈短梭形或燕麦形, 故又称燕麦细胞癌(图 8-22)。小细胞肺癌具有神经内分泌功能。电镜: 66% ~ 90% 的

病例癌细胞胞质可见神经内分泌颗粒, 临床上可出现副肿瘤综合征。免疫组化染色显示癌细胞对神经内分泌标志物如 CD56、CgA 和 Syn 呈阳性反应, TTF1 和角蛋白亦可显示阳性。

(5) 大细胞癌: 大细胞癌是一种未分化的非小细胞肺癌, 缺乏小细胞癌、鳞癌或腺癌的细胞分化和结构特点。大细胞癌曾被称为大细胞未分化癌或大细胞间变性癌, 约占所有肺癌的 9%, 好发于老年人, 且多数为男性。大细胞癌通常为周围型肿块, 体积常较大。镜下: 癌组织常呈实性团块、片状、巢状或弥漫性分布。癌细胞核大, 空泡状, 核仁明显, 核分裂象多见, 胞质丰富, 通常均质淡染, 也可呈颗粒状或胞质透明。光镜下癌组织无腺癌或鳞癌分化的组织学形态特点, 但超微结构证实其为腺样或鳞状分化, 其中前者更多见。大细胞癌可呈神经内分泌分化, 故又可分为大细胞神经内分泌癌、复合性大细胞神经内分泌癌亚型。大细胞癌恶性程度高, 生长迅速, 转移早而广泛, 生存期大多在 1 年之内。

(6) 肉瘤样癌: 肉瘤样癌是一组分化差、含有肉瘤或肉瘤样(梭形细胞和巨细胞)分化的非小细胞癌。此型少见, 恶性度高, 侵袭性强, 比肺鳞癌、肺腺癌预后差。肿瘤可位于肺中央或周围, 癌组织分化差, 根据其细胞形态特点和构成成分可分为多形性癌、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤和肺母细胞瘤 5 个亚型。免疫组化染色肿瘤细胞常联合表达 CK、CEA、EMA、波形蛋白、S-100, TTF-1 在巨细胞癌表达阳性, CgA 在肺母细胞瘤可阳性表达。

(7) 类癌: 类癌显示神经内分泌分化的特征性生长方式, 包括器官样、小梁状、岛状、栅栏状、菊形团状排列。类癌分为典型类癌和不典型类癌两个类型, 主要鉴别特征是核分裂活性以及出现或缺乏坏死, 典型类癌核分裂象少于 2/10 HPF (高倍镜视野), 并缺乏坏死; 不典

型类癌核分裂象为(2~10)/10 HPF 伴或不伴坏死灶。不典型类癌过去曾被称为分化好的神经内分泌癌,恶性类癌的称呼现已不再使用。类癌多沿支气管壁生长,呈分界清楚的棕黄色结节。镜下:肿瘤细胞由一致的多角形细胞组成,胞质嗜酸性,核染色质细颗粒状。瘤细胞排列成器官样、小梁状,周围是富于血管的间质。类癌起源于气道的神经内分泌细胞。免疫组化染色显示神经内分泌标志物如 CgA、Syn、CD57 和 CD56 呈强阳性,大多数类癌角蛋白和 CD99 阳性。典型类癌 5 年生存率为 90% 以上,优于不典型类癌(65% 左右),即使伴有淋巴结转移也有较好的预后。

(8) 唾液腺癌:唾液腺癌是一类与唾液腺组织学相一致的恶性上皮性肿瘤,包括黏液表皮样癌、腺样囊性癌和上皮-肌上皮癌。唾液腺癌与吸烟及其他危险因素无关,发病率极低,在所有肺肿瘤中所占比例小于 1%,多发生于支气管,术后易复发。

关于早期肺癌和隐性肺癌国际上尚未统一标准。近年来国内外学者对早期肺癌和隐性肺癌进行了大量研究。一般认为发生于段支气管以上的大支气管的早期肺癌为中央型早期肺癌,其癌组织仅局限于管壁内生长,包括腔内型和管壁浸润型,后者不突破外膜,未侵及肺实质,且无局部淋巴结转移。发生于小支气管者称周围型早期肺癌,在肺组织内呈结节状,直径小于 2 cm,无局部淋巴结转移。隐性肺癌指影像学检查阴性而痰细胞学检查癌细胞阳性,手术切除标本经病理学检查证实为支气管黏膜原位癌或早期浸润癌而无淋巴结转移者。

(三) 扩散途径

1. 直接蔓延 中央型肺癌常直接侵犯纵隔、心包及周围血管,或沿支气管向同侧甚至对侧肺组织蔓延。周围型肺癌可直接侵犯胸膜并侵入胸壁。

2. 转移 肺癌淋巴道转移常发生较早,癌组织首先转移到支气管旁、肺门淋巴结,进而转移到纵隔、锁骨上、腋窝及颈部淋巴结。周围型肺癌癌细胞可进入胸膜下淋巴丛,形成胸膜下转移灶并引起胸腔血性积液。血道转移常见于脑、肾上腺、骨等器官和组织,也可转移至肝、胰腺、甲状腺等处。小细胞癌易发生血道转移。

(四) 临床病理联系

肺癌是发病最为隐匿的肿瘤,常因早期症状不明显而失去及时诊治的机会。患者因咳嗽、痰中带血、胸痛,特别是咯血而就医,此时多已是中晚期。肺癌的症状和体征与肿瘤发生部位、大小及扩散转移范围有关,一般中央型肺癌出现症状早,癌组织压迫支气管可引起肺组织局限性萎缩或肺气肿;合并感染则引起肺炎或脓肿形成;癌组织侵犯胸膜可引起胸痛及血性胸腔积液;癌侵蚀食管可引起支气管-食管瘘;侵犯纵隔可压迫上腔静脉,出现面部水肿及颈、胸部静脉曲张等上腔静脉综合征表现。位于肺尖部的肿瘤常侵犯颈交感神经,引起病侧眼睑下垂、瞳孔缩小和胸壁皮肤无汗等交感神经麻痹症状,即霍纳综合征;侵犯臂丛神经可出现上肢疼痛和肌肉萎缩等。肺神经内分泌肿瘤因有异位内分泌作用而引起副肿瘤综合征,尤其是小细胞癌分泌大量 5-羟色胺而引起类癌综合征,表现为支气管痉挛、心动过速、水样腹泻和皮肤潮红等。此外,患者还可以出现肺性骨关节肥大、男性乳腺肥大、肌无力综合征和库欣综合征等。

肺癌患者预后不良,早发现、及时确诊、及时治疗对于提高生存率至关重要。对于 40 岁以上人群,尤其是长期吸烟者,如出现刺激性干咳、痰中带血和胸痛等症状应高度警惕,及时进行影像学检查(X线、CT、MRI)、痰脱落细胞学检查、肺纤维支气管镜检查或肺 CT 引导下穿刺及病理组织学检查,对肺癌早期诊断具有重要价值。



肺癌靶向治疗的检测

第八节 胸膜疾病

一、胸膜炎

胸膜炎是多种致病因素刺激胸膜所致的胸膜炎症，较常见的原因是肺的炎性疾病波及胸膜。临床最常见的症状是胸痛，随呼吸和咳嗽加重，此外还可出现胸闷、气急，甚至呼吸困难等症状，感染性胸膜炎或胸腔积液继发感染时，可伴发热。临床上胸膜炎有多种类型，以结核性胸膜炎最为常见。

胸膜炎按病因可分为感染性胸膜炎（如细菌性、真菌性）和非感染性胸膜炎（如类风湿性、淀粉样变性等）；按胸膜腔内有无液体积聚可分为渗出性胸膜炎和干性胸膜炎。胸膜炎大多表现为渗出性炎症，根据渗出物的性质可分为浆液性胸膜炎、纤维素性胸膜炎及化脓性胸膜炎。

（一）浆液性胸膜炎

浆液性胸膜炎又称湿性胸膜炎，主要表现为胸膜腔有大量淡黄色浆液渗出，常见于肺炎及肺结核病初期，也可是全身性疾病（类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等）的局部表现。胸腔内渗出液过多时胸痛可消失，但可发生呼吸困难。

（二）纤维素性胸膜炎

纤维素性胸膜炎又称干性胸膜炎，渗出物主要为纤维素，大多由于肺部感染波及胸膜所致，多见于细菌性肺炎、肺结核，其次尿毒症、风湿病和肺梗死也可并发。渗出的纤维素附着于脏胸膜，粗糙而无光泽，因呼吸运动受牵拉，临床听诊可闻及胸膜摩擦音，并出现胸痛，咳嗽时疼痛加剧。少量渗出可以吸收，若渗出物多，纤维素不能被完全溶解吸收，则发生机化，导致胸膜纤维性肥厚和粘连，使呼吸运动受限。

（三）化脓性胸膜炎

化脓性胸膜炎常继发于肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等化脓性细菌引起的肺炎、肺脓肿，也可由食管、腹部感染等蔓延至胸膜及血源播散所致。脓性渗出液积聚于胸腔形成脓胸。

二、胸腔积液

胸膜腔是位于脏胸膜和壁胸膜之间的一个完全封闭的潜在腔隙，正常人胸膜腔内有3~15 ml液体，起润滑作用。胸膜腔内液体部分经毛细血管的静脉端再吸收，部分经淋巴管回收至血液，滤过与吸收处于平衡状态。当某种因素打破动态平衡致使胸膜腔内液体形成过快或吸收过缓时，即产生胸腔积液（pleural effusion）。常见胸膜炎症（肺结核、肺炎）、恶性肿瘤（肺癌、乳腺癌、淋巴瘤）转移引起的渗出液，以及心力衰竭、肾病、肝硬化、低蛋白血症等引起的漏出液。癌性胸腔积液多为血性，肺结核和肺梗死也可引起血性胸腔积液。胸腔积液的脱落细胞学检查可以判定胸腔积液性质，胸膜炎症时，可见各种炎症细胞及增生与退变的间皮细胞，中性粒细胞增多提示急性炎症，淋巴细胞为主则多为结核性胸腔积液；恶性胸腔积液中约有60%可查到恶性肿瘤细胞。临床上以呼吸困难为最常见的症状，可伴有胸痛和咳嗽。此病应针对不同的病因进一步治疗。

三、胸膜间皮瘤

胸膜间皮瘤（pleural mesothelioma）是原发于胸膜间皮细胞的一种恶性肿瘤，沿胸膜表面弥漫性浸润生长，故也称弥漫性恶性胸膜间皮瘤，简称恶性间皮瘤或仅称间皮瘤，主要见于老

年人，偶可见于儿童，男性患者多于女性患者。临床表现最常见为呼吸困难、胸痛，伴大量胸腔积液，胸腔积液常为血性。现已证明其发病与吸入石棉粉尘密切相关。间皮细胞具有分化为上皮和纤维组织的双向分化能力，故由间皮细胞发生的间皮瘤也具有双向分化特征。

肉眼：特征性地表现为胸膜弥漫性增厚呈多发性结节状，结节分界不清，灰白色，大小不等，孤立性结节肿块相当罕见。早期，壁胸膜可见多发小结节，随病变进展结节互相融合导致脏胸膜和壁胸膜融合。肿瘤常累及一侧胸膜的大部分，沿叶间隙扩散至胸膜下肺组织，也可扩散到对侧胸膜、心包腔、胸壁、膈肌。

镜下：①上皮样间皮瘤：组织学构象复杂，呈上皮样细胞形态，大部分非常温和，偶见间变类型。瘤细胞排列呈管状、乳头状和片状。CK5/6、钙视网膜蛋白（calretinin）、Wilms 肿瘤基因-1（WT-1）阳性。②肉瘤样间皮瘤：由排列成束状的梭形细胞构成（图 8-23 A），免疫组化染色除广谱 CK 阳性（图 8-23 B）外，波形蛋白（图 8-23 C）、肌动蛋白、结蛋白可呈阳性表达。③促结缔组织增生性间皮瘤：致密胶原组织被不典型细胞分隔，呈席纹状排列，至少占肿瘤的 50%。④双向型间皮瘤：有上皮样和肉瘤样两种结构。

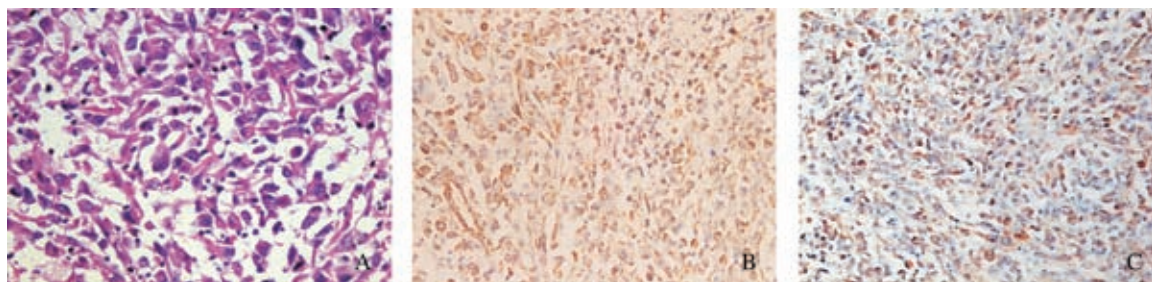


图 8-23 胸膜间皮瘤

A. 瘤细胞排列成束状，细胞呈梭形；B. CK 在细胞质阳性表达；C. 波形蛋白在细胞质阳性表达

恶性胸膜间皮瘤的预后与发病年龄、组织学分型、肿瘤分期、患者体质、临床症状（胸痛）有关。

（张祥宏 李玉红 齐洁敏）



第8章病例讨论