

第三章 細胞死亡 (Cell Death)

細胞死亡，乃是細胞傷害過了不歸點 (point of no return)，細胞傷害無法加以修補而細胞無法復原的結果。細胞死亡可大分類為：凋亡 (apoptosis) 及壞死 (necrosis)。就名詞定義方面，須先加以釐清。有些新的病理學資訊，細胞死亡分成 2 類：(1) 腫脹性細胞死亡 (cell death by swelling)，稱為脹亡 (oncosis) 及(2) 萎縮性細胞死亡 (cell death by shrinkage)，稱為凋亡 (apoptosis) 或自毀；而把壞死 (necrosis) 當為細胞死亡後形態的變化。所以，有些學者把細胞死亡稱為脹亡性壞死 (oncotic necrosis) 及凋亡性壞死 (apoptotic necrosis)。本書暫採比較傳統的用辭，將細胞死亡分為壞死及凋亡。

一、壞死 (Necrosis)

本書所稱的壞死，乃指細胞的死亡過程經過細胞腫脹的階段，即傳統所稱的細胞死亡。壞死為生物體部份細胞之死亡，而這些細胞的死亡，不屬於所謂的依既定程序的細胞死亡 (programmed cell death)，乃是細胞受到不可逆性的 (irreversible) 傷害的結果而引起的死亡。細胞死亡發生於生物體死亡之後，稱為自溶 (autolysis)，不稱壞死。動物剛死時，其細胞並未馬上全死，故細胞學家或病毒學家仍可取用很多剛死亡屍體的器官來做細胞培養，又很多器官的移植都取自剛死亡的個體。

壞死細胞形態學的變化：在顯微鏡下，壞死細胞的細胞質其嗜酸性增強 (圖 3-1)。這是因為細胞質內的 RNA 減失其嗜鹼性及細胞質內的蛋白質增加其嗜酸性。細胞質變成玻璃質樣均質化。細胞間的連接機構消失，有時細胞質被溶素體酶 (lysosomal enzymes) 消化而變成空泡，有些死亡的細胞最後被鈣化。

細胞核早期的變化，為染色質的凝集

(clumping) 而附著在核膜或核仁。接著，整個細胞核濃縮變小，被稱為核濃縮

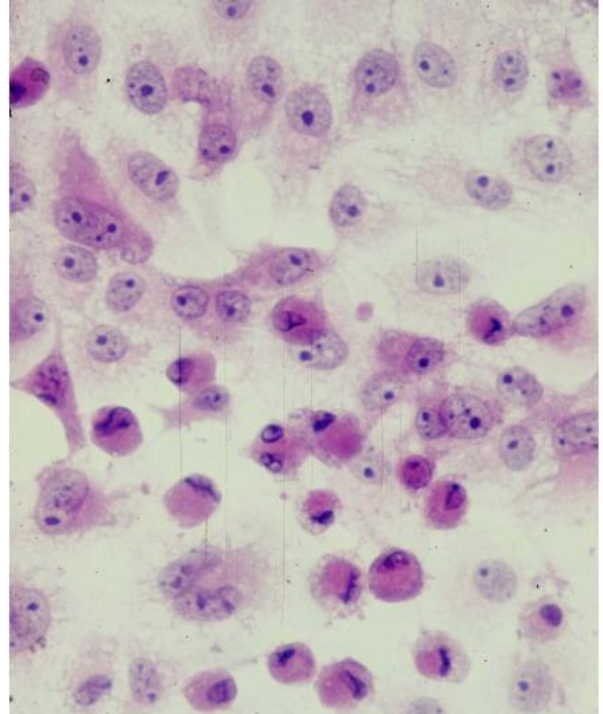


圖 3-1. 病毒引起培養細胞的壞死。死亡細胞的胞質的嗜酸性增強及核濃縮 (pyknosis)。

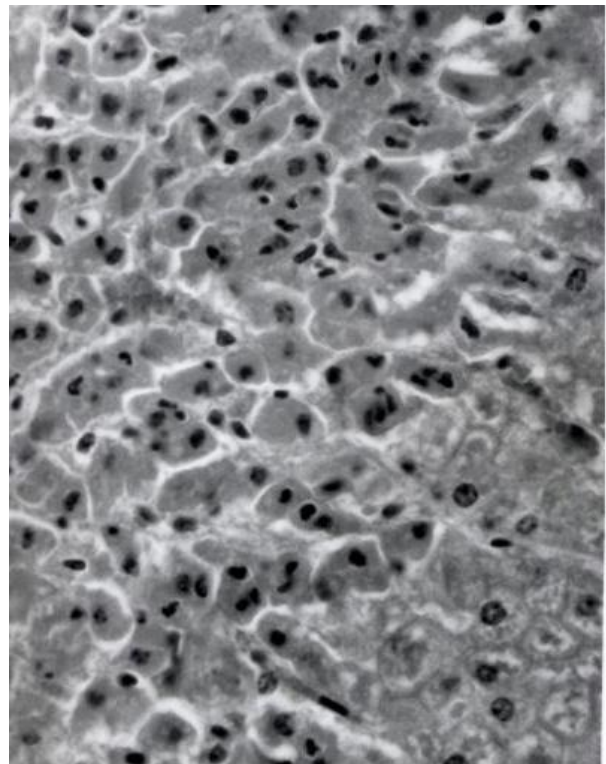


圖 3-2. 早期的壞死細胞的核變小及核濃縮

(pyknosis)。

(pyknosis) (圖 3-2)。此後，濃縮的核破裂成碎片，稱為核破裂 (karyorrhexis) (圖 3-3)。如濃縮的核，被溶解掉，稱為核溶解 (karyolysis) (圖 3-4)。最後是核的消失。有些壞死的細胞，尚能保存著其細胞輪廓(形象)；有些則被破壞成細胞碎片 (cell debris)。

肉眼下，壞死的組織其顏色變蒼白，其彈性消失而呈軟化。通常壞死的區域及正常的組織有很清楚的界限(圖 3-5)。壞死的早期階段，組織很少有肉眼可見的病變。有些器官較容易辨認出其壞死灶，有些器官則較難。且肉眼下，壞死組織的形象大多不具有特異性。

壞死的種類 (types of necrosis) 或發生何種壞死，依據細胞、組織的種類及原因而異。如腦組織，大多數是液化性壞死 (liquefactive necrosis)；但也可有單獨性的神經細胞的凝固壞死 (coagulative necrosis)。

凝固壞死 (coagulative necrosis)：這是最常見的壞死，壞死細胞或組織尚保留著外形 (圖 3-6)。這種壞死由於缺氧而來，常見於腎、心臟、腎上腺及肝。因細胞內的蛋白質酶被變性 (denature)，以致細胞的蛋白質分解 (proteolysis) 無法發生，細胞沒有被溶解而保存其輪廓。動物常見的例子，為貧血引起的肝細胞的壞死，以及腎臟的梗塞 (infarct)。其他，某些病毒如馬疱疹病毒 (equine herpesvirus; EHV) 引起肝細胞壞死，毒素如橡樹中毒 (oak toxicosis) 引起腎小管之壞死，或維他命 E 或硒缺乏引起的肌肉或肝壞死，都屬於此種壞死。在肉眼下，此種壞死較無特異性，只看到蒼白、質地無彈性、較硬及較乾。

乾酪性壞死 (caseous necrosis)：在肉眼下，此種壞死的組織看起來像乾酪 (cheese) (圖 3-7、8、9)，亦即，其質地軟、脆弱、油質性且變白。顯微鏡下，此種壞死其組織構造及細胞的輪廓完全消失，只看到細胞的碎片 (圖 3-10、11)。此種壞死，

象徵著一種非常嚴重的細胞破壞。結核桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 的病變，即是乾酪性的壞死，此與細菌莢膜的酯多醣

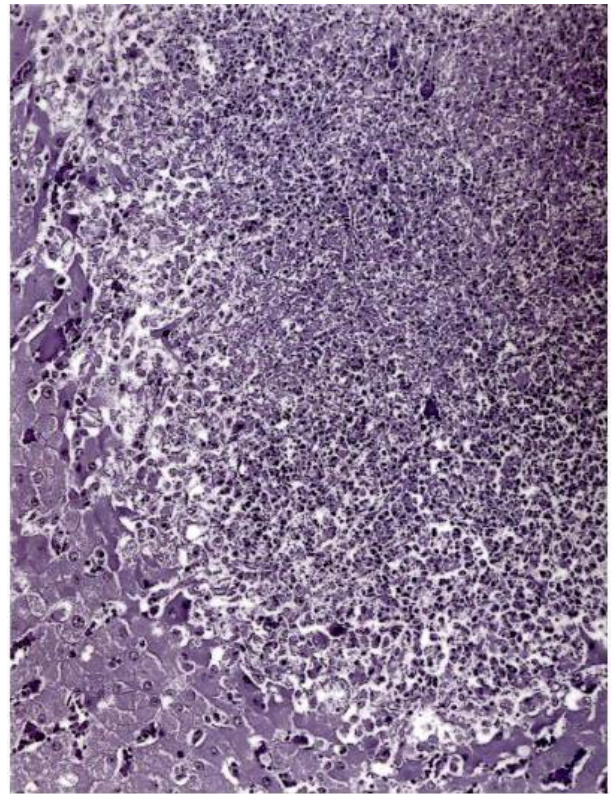


圖 3-3. 壞死的細胞核破裂成碎片，稱核破裂 (karyorrhexis)。

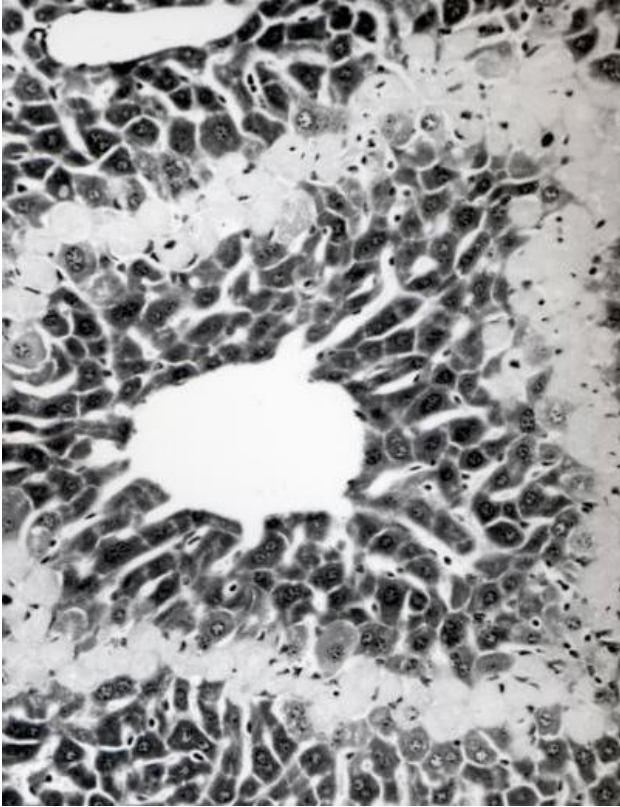


圖 3-4. 末期的壞死細胞核，細胞核溶解除消失，稱核溶解 (karyolysis)。

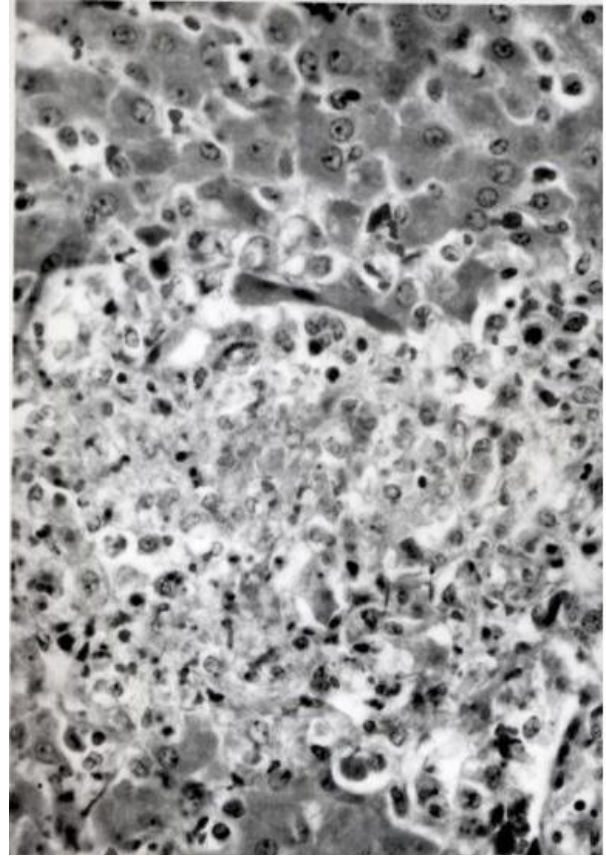


圖 3-6. 凝固壞死 (coagulative necrosis)，壞死細胞的輪廓或組織結構尚可見。

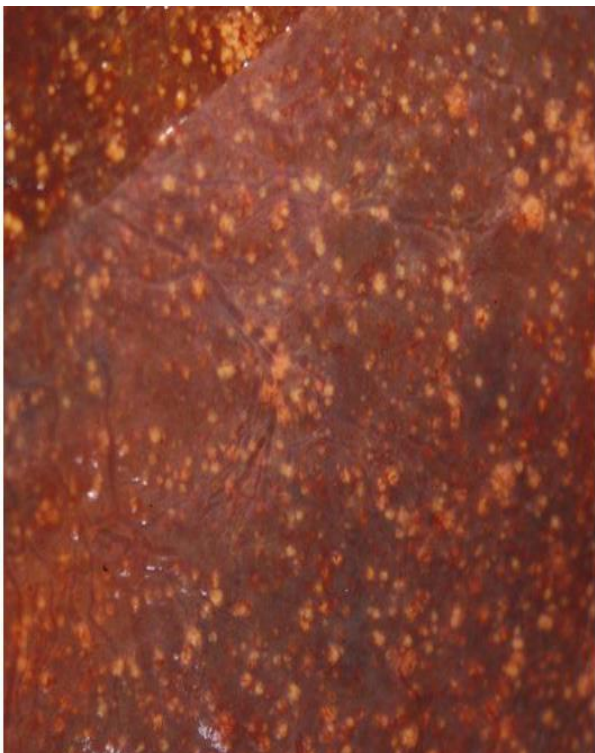


圖 3-5. 肝表面有壞死灶，壞死灶與正常組織的界限明顯。



圖 3-7. 駝鳥的脾有結核病的結節，係屬於乾酪性壞死 (caseous necrosis)。

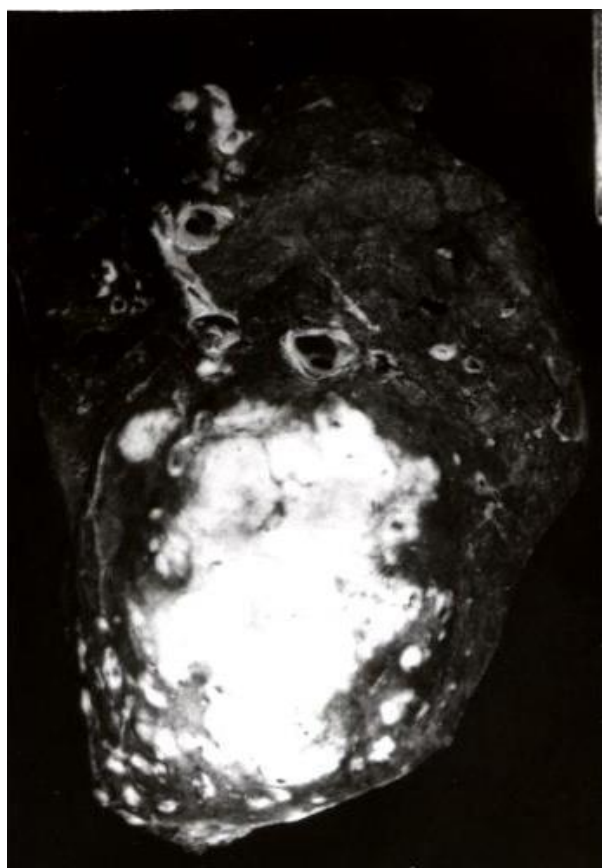


圖 3-9. 駱馬的肺的乾酪性壞死。



圖 3-8. 駱馬的淋巴結的乾酪性壞死。

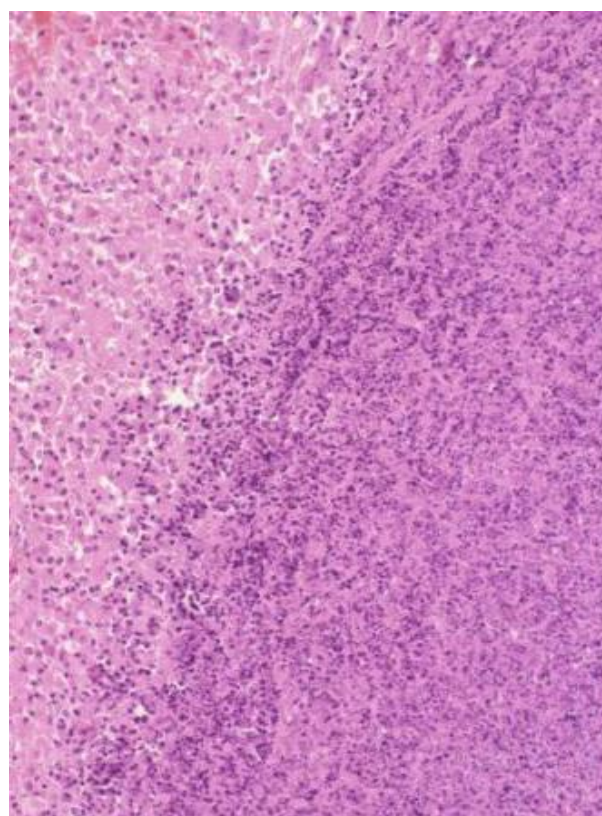


圖 3-10. 顯微鏡下的乾酪性壞死。

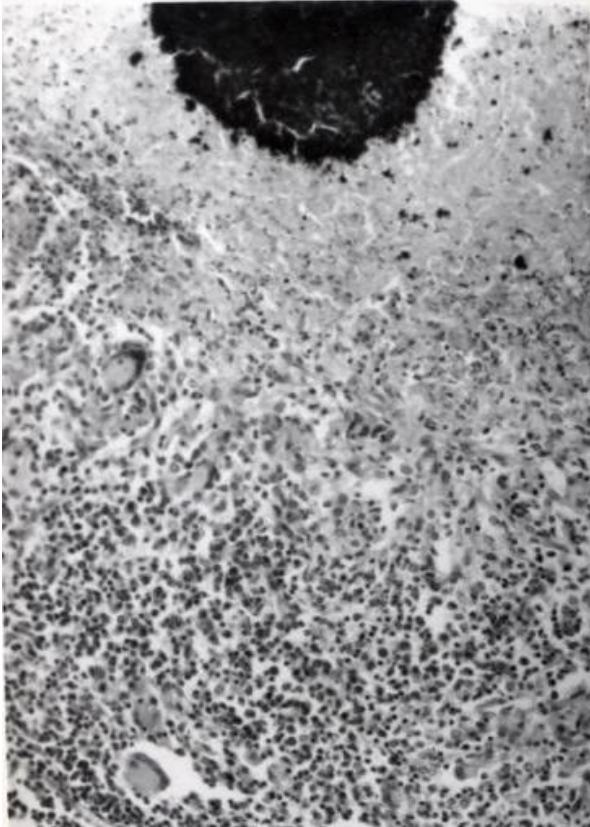


圖 3-11. 牛淋巴的切片，結核病引起的乾酪性壞死。

(lipopolysaccharides) 毒素有關。在羊，*Corynebacterium pseudotuberculosis* 亦可在淋巴腺引起的乾酪性壞死。在小馬，*Rhodococcus equi* 引起的肺臟病變，雖然被稱為膿腫 (abscess)，其實就像是乾酪性壞死。結核桿菌引起的乾酪性壞死可發生於任何器官，包括骨。

液化性壞死 (liquefactive necrosis)： 這種壞死常見於含脂肪多的腦，或因化膿性 (pyogenic) 細菌感染所引起的壞死。細胞或組織因細菌感染引來的白血球 (主要為中性球) 含有蛋白質溶解酶 (proteolytic enzymes)，把壞死的細胞溶化掉，就會引起這種壞死 (圖 3-12 - 圖 3-15)。在腦缺氧時所引起腦的軟化，或是細菌引起的膿疱，皆屬於這種壞死。顯微鏡檢下，前者留下的是包囊 (cyst)，其內充滿液體或細胞的碎屑 (debris)，或很多格子細胞 (gitter cells) 吞噬了腦的殘餘物 (圖 3-16、圖 3-17)。於細菌性膿疱看到的是膿汁，亦即很多活的或死的嗜中性白血球

滲入至壞死細胞的碎片中。

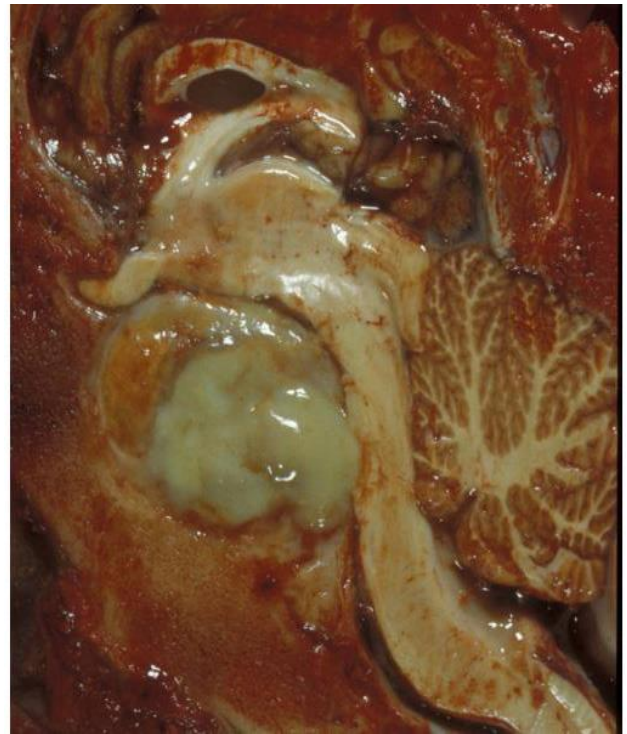


圖 3-12. 牛腦下垂體的膿腫，是一種液化性壞死 (liquefactive necrosis)。

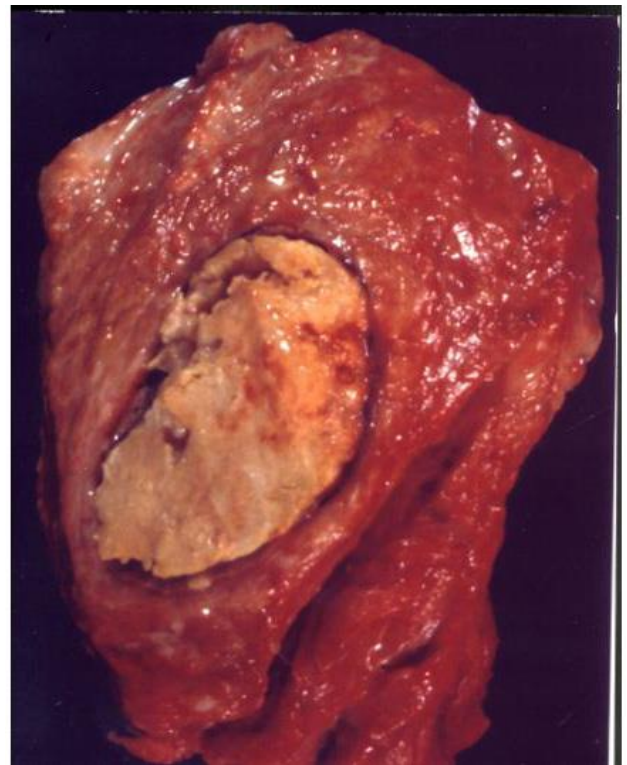


圖 3-13. 牛乳房的膿腫，是屬於液化性壞死。

脂肪壞死 (fat necrosis)： 這是一種特殊性的壞死，因胰臟受到傷害而壞死

時，放出脂肪酶 (lipase)，引發胰臟附近的脂肪壞死，壞死的脂肪細胞產生脂肪酸，脂肪酸與鈣離子結合而形成肥皂。這種壞死，又叫酶性脂肪壞死 (enzymatic fat necrosis)。於顯微鏡下，是沒有結構性的、顆粒狀、紫色 (HE 染色) 的沉澱物。而其周



圖 3-14. 豬腦脊椎骨的膿腫。

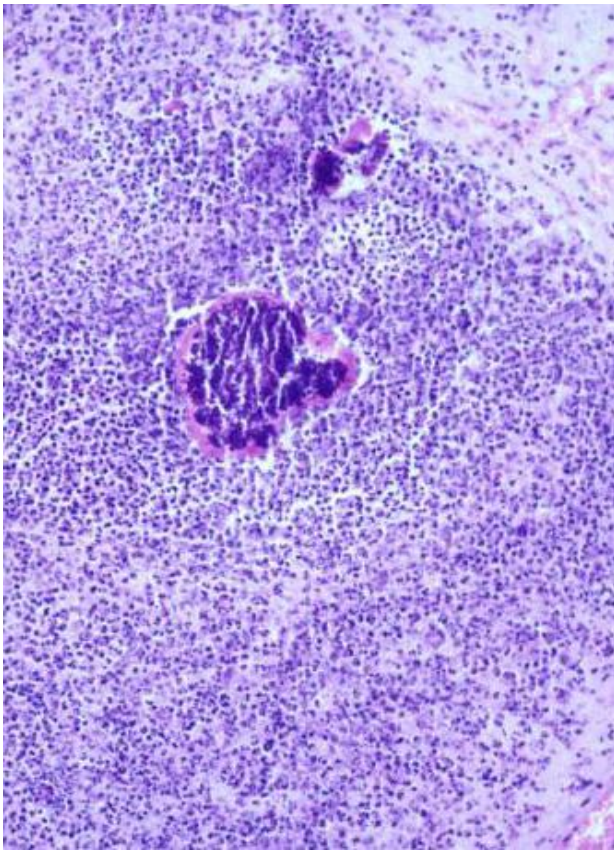


圖 3-15. 顯微鏡下的膿腫形態，膿 (pus) 包含有嗜中

性白血球，細胞碎片及細菌。

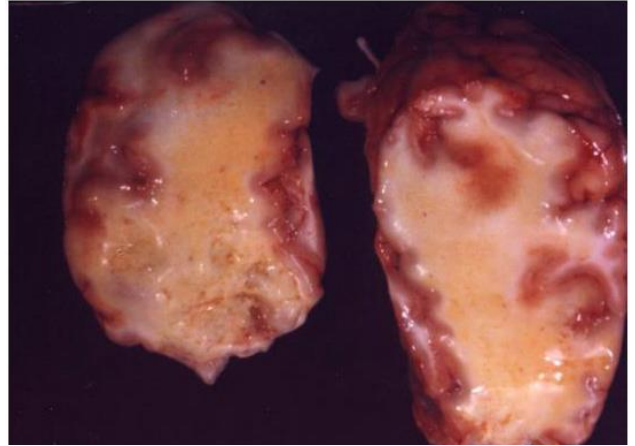


圖 3-16. 腦軟化 (encephalomalacia)，是一種液化性壞死。

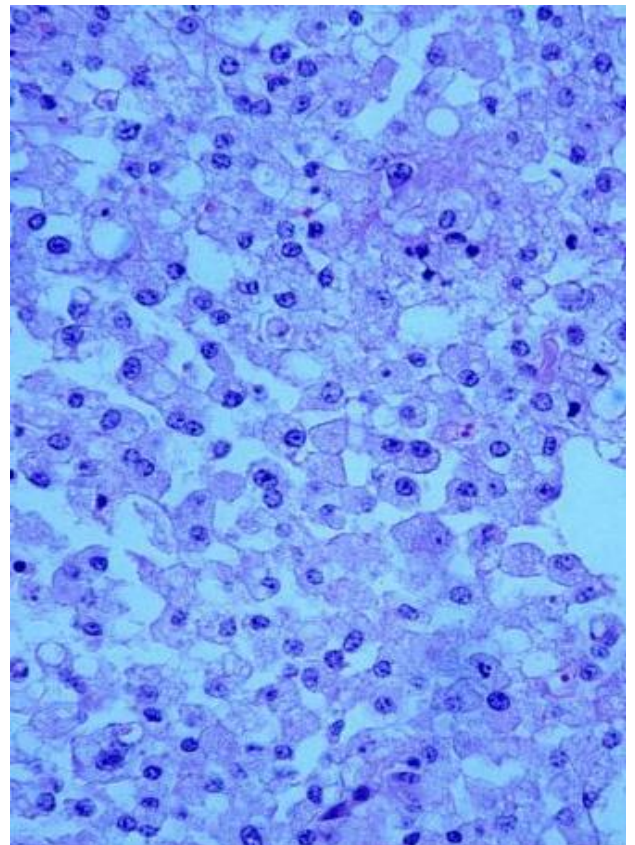


圖 3-17. 腦軟化的顯微病變，有很多格子細胞 (gitter cells) 聚集在腦壞死的地方。

圍常有很多嗜中性白血球的浸潤 (圖 3-18)。肉眼下為白色石灰狀 (chalky) 斑點。這種壞死常與急性胰臟的壞死有關。另外皮下脂肪也可因創傷而引起脂肪壞死，稱為創傷性或壓迫性壞死 (traumatic or pressure necrosis)。老牛常見第四胃旁或

結腸周圍發生脂肪壞死（圖 3-19）。

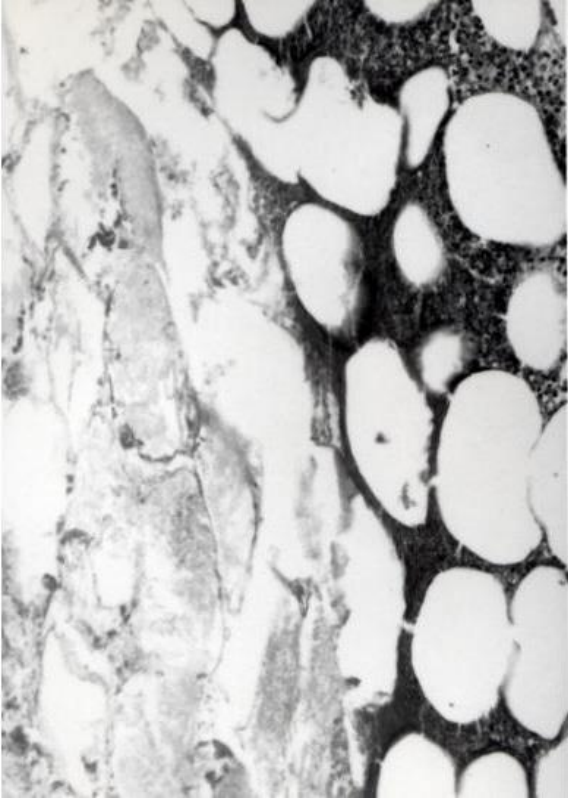


圖 3-18. 顯微鏡下的脂肪壞死，因胰臟細胞的死亡，放出脂肪酶（lipase）而引起脂肪壞死及肥皂性變化。

圖 3-19. 牛結腸周圍的脂肪壞死。

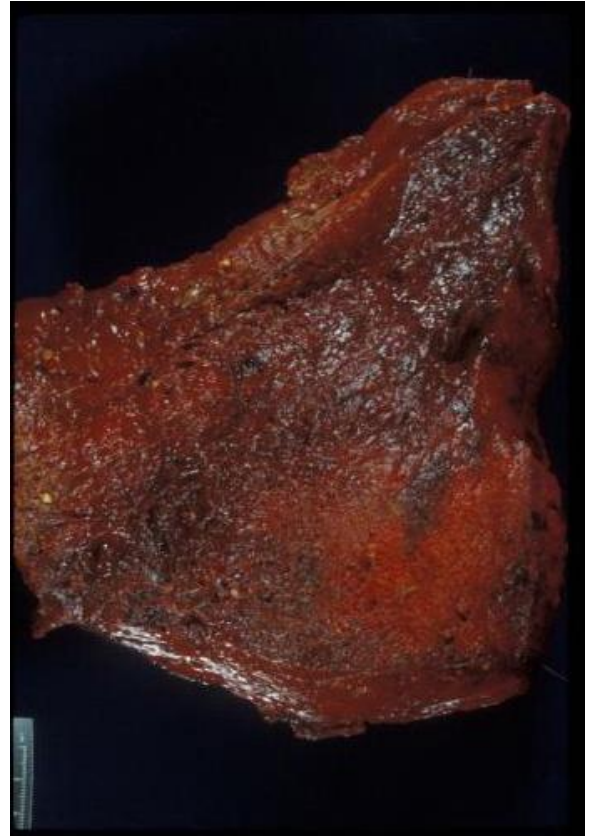


圖 3-20. 牛黑腿病（blackleg），屬壞疽性壞死（gangrenous necrosis）。





圖 3-21. 牛黑腿病的顯微變化，肌肉壞死且肌細胞間有氣泡。

壞疽性壞死 (gangrenous necrosis) : 意指壞死加上腐化，亦即壞死的組織受到腐化細菌 (saprophytic bacteria) 感染所引起的腐化作用。在顯微鏡下，此壞死是凝固壞死和液化性壞死的混合。但乾性壞疽 (dry gangrene) 則不符合該定義，乾性壞疽通常發生在四肢及耳朵末端，是由於血管阻塞而來，因無血液的供應，細菌較不易繁殖，所以無腐化作用，而以凝固壞死為主。濕性壞疽 (moist gangrene) 通常發生於內臟，如腸或肺，當此二器官發生壞死時，腐化細菌容易繁殖而引起腐化作用。濕性壞疽之後果較不良。例如腸絞結發生之溼性壞疽，如不及早割除，則引起毒血症。氣性壞疽 (gas gangrene) 則是產氣細菌的感染而發生的壞死，此種壞死含有氣泡，常發生於肌肉及腸子，如黑腿病 (圖 3-20、21) 大多是由梭菌屬 (*Clostridium* spp.) 所引起。

潰瘍及糜爛 (ulcer and erosion) : 壞死發生於皮膚表面，或管腔性器官的管腔表面，稱為潰瘍 (ulcer) 或糜爛 (erosion)。於表面發生淺層的壞死，稱糜爛 (圖 3-22 - 圖 3-24)；如是深的壞死，

稱潰瘍 (圖 3-25 - 圖 3-30)。這兩種壞死，除了發生於皮膚外，也見於消化系統、呼吸系統、生殖器官及泌尿管道。就腸子而言，如壞死深達包含整層的黏膜即稱潰瘍，如只發生在黏膜的表層則稱為糜爛。

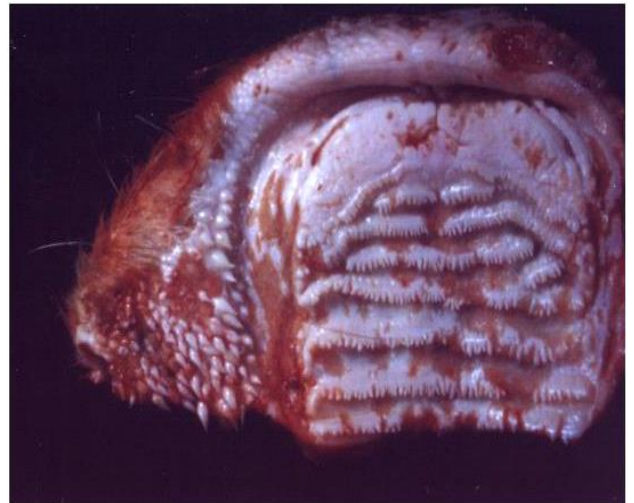


圖 3-22. 牛病毒性下痢 (BVD)，口腔黏膜有糜爛 (erosion)。



圖 3-23. 豬水疱病 (SVD) 引起的糜爛。

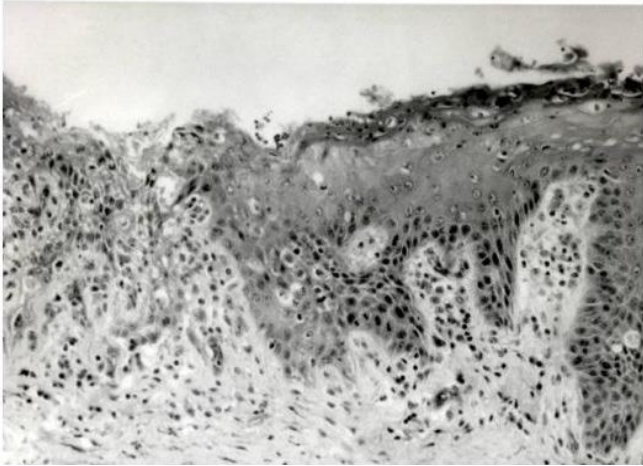


圖 3-24. 牛 BVD 病毒引起口腔糜爛的顯微變化。

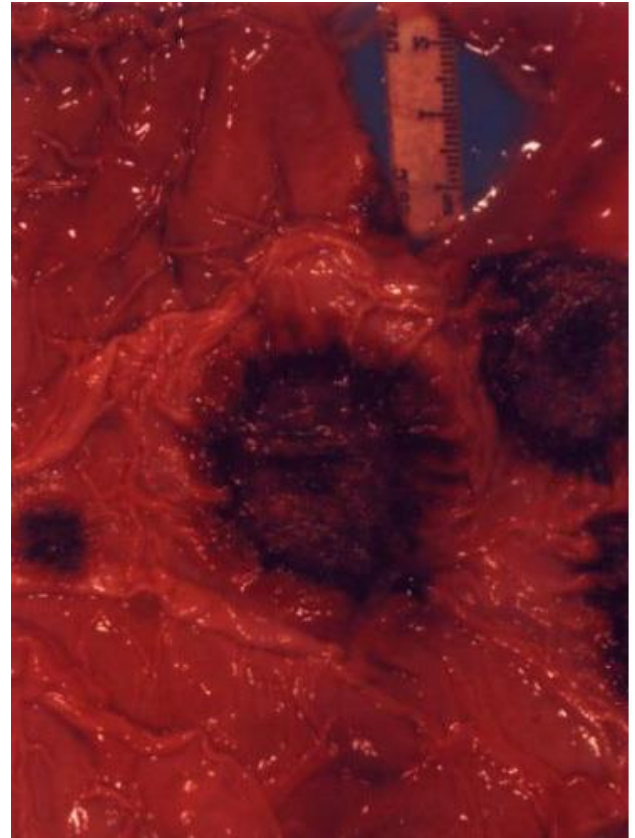


圖 3-26. 牛第四胃因黴菌引起的潰瘍 (ulcer)。



圖 3-25. 豬胃的出血性潰瘍，發生在胃的食道部。



圖 3-27. BVD 的牛小腸的潰瘍，大多發生在 Peyer' s patches。

梗塞 (infarct)： 由於血管阻塞而於實質器官形成錐狀形的壞死區塊 (圖 3-31 - 圖 3-33)，常見的器官是腎、脾和腸。器官有雙重血管供給的，如肝及肺，則較難發生梗塞。如梗塞的地方充滿了血液，因色深紅稱為紅色梗塞 (red infarct)。如含血少而顯蒼白則稱白色梗塞 (white infarct)。這個病變會於循環障礙時會再詳述。



圖 3-28. 豬乳房皮膚的潰瘍。

認知動物體、器官及組織死後的變化，非常地重要。初學病理者做屍體解剖時，常把死後變化當為生前的病理變化（圖 3-34、35）。動物體死後，因細胞的酶散出而自我消化，產生自溶（autolysis）。死後變化的快慢因外界的溫度及動物死亡時的器官狀況不同

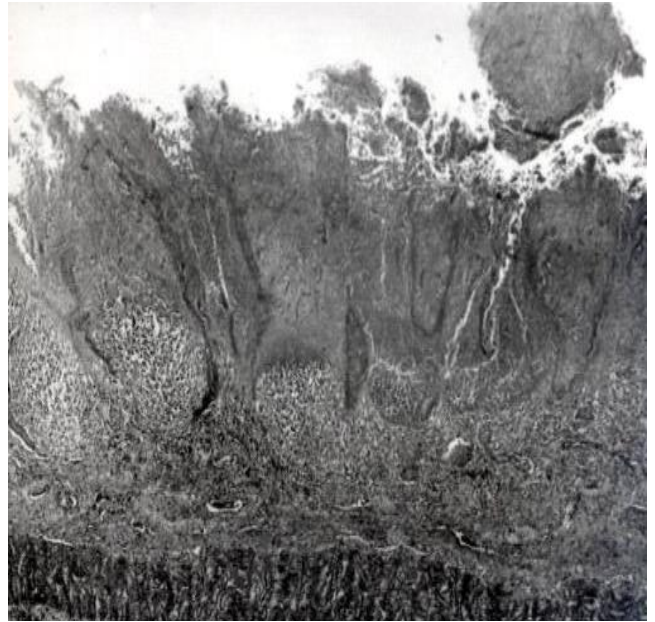


圖 3-30. 牛小腸潰瘍顯微病變。



圖 3-29. 豬胃潰瘍的顯微病變。

二、死後變化/自溶

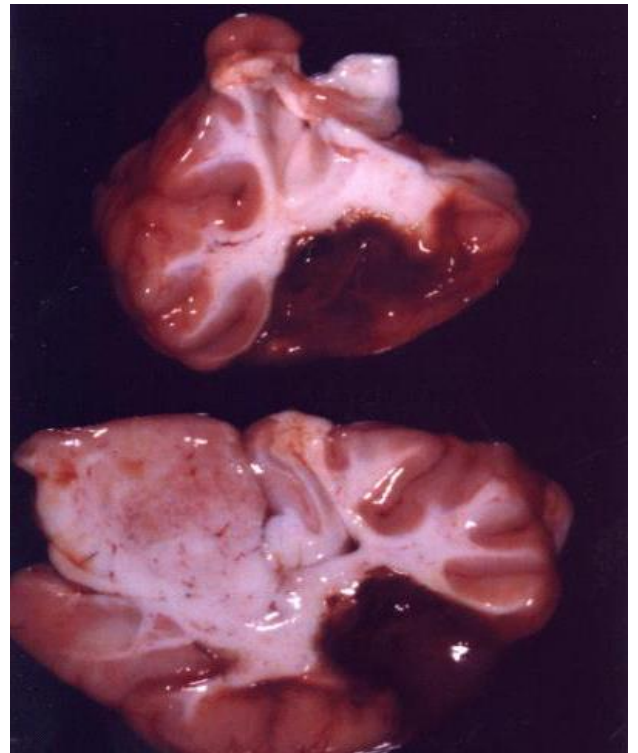


圖 3-31. 腦的梗塞（infarct）。

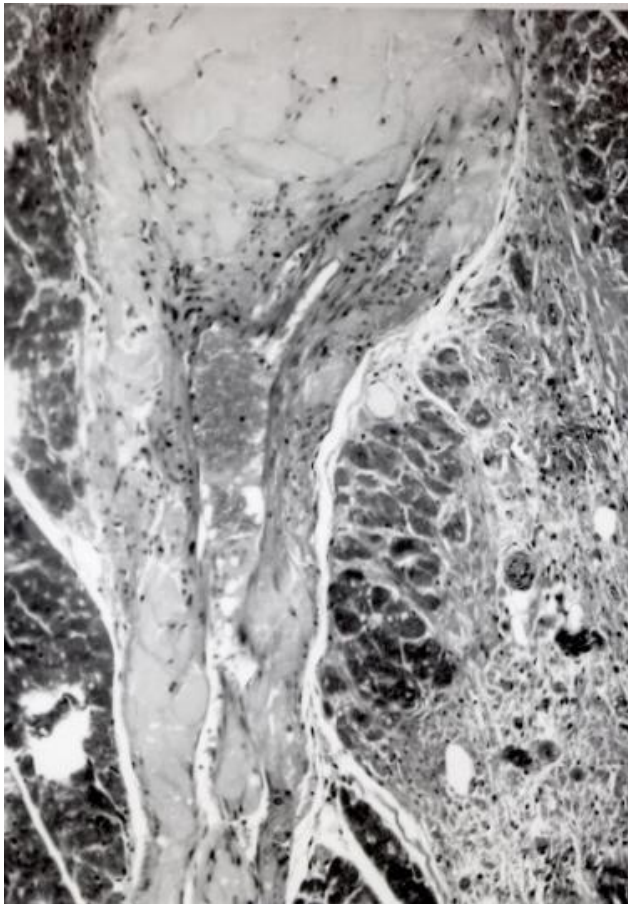


圖 3-32. 狗心臟的梗塞，因冠狀動脈發生硬化而來。

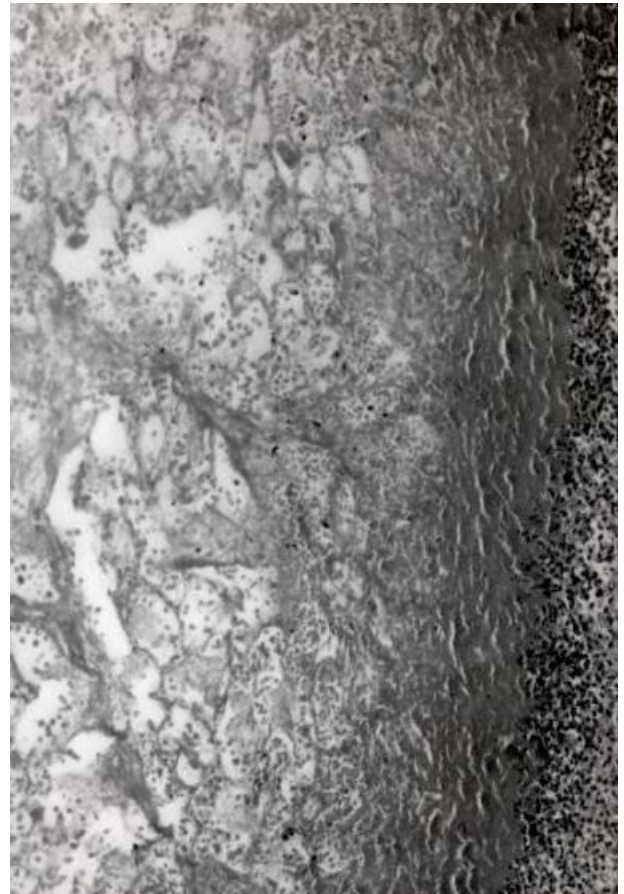


圖 3-33. 小牛肺臟的梗塞的顯微病變。

表 3-1 常見的死後變化

死後變化	蘊涵意義
屍僵 (rigor mortis)	死後 4-6 小時發生
屍冷 (algor mortis)	可用來偵測死亡的時間
屍斑 (livor mortis)	此包括墜積性鬱血 (hypostatic congestion)、假性黑色素症 (pseudomelanosis)、膽汁浸透 (bile imbibition)
死後血凝塊	與血栓 (thrombus) 不同
自溶 (autolysis)	不見有炎症反應
腐化 (putrefaction)	常見器官的移位及破裂
氣腫 (emphysema)	因產氣細菌而來
血溶性滲透 (hemolytic imbibition)	常見心內膜及大血管內膜

而異。外界溫度高，則死後變化發生很快。動物營養狀況很好時，如電擊、車禍、急性中毒或急性傳染病而死亡時，死後變化的速度很快。但經久病而發生惡病質 (cachectic)

的動物體，則死後變化速度較慢。在同一動物體各器官的死後變化速度各異；酶含量高的器官，如胰、肝及腎，很快地發生死後變化。

在鏡下，死後變化的細胞形如凝固性壞死，但死後變化的組織，其變化較一致性且沒有炎症細胞的反應（圖 3-34、36）。

肉眼下，重要的死後變化包括：

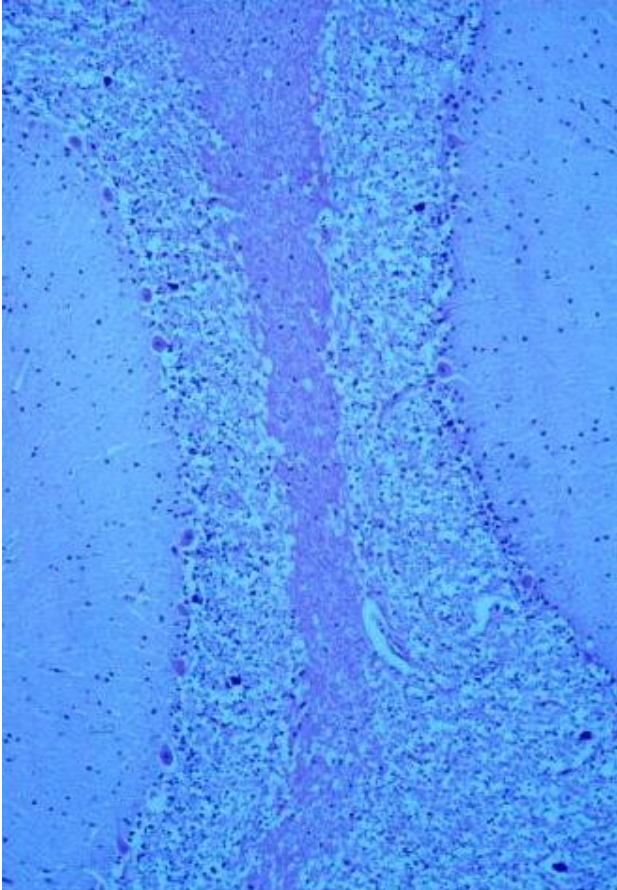


圖 3-34. 顯微鏡下的小腦死後變化，有很多 granular cells 消失，不要錯認為死前變化。

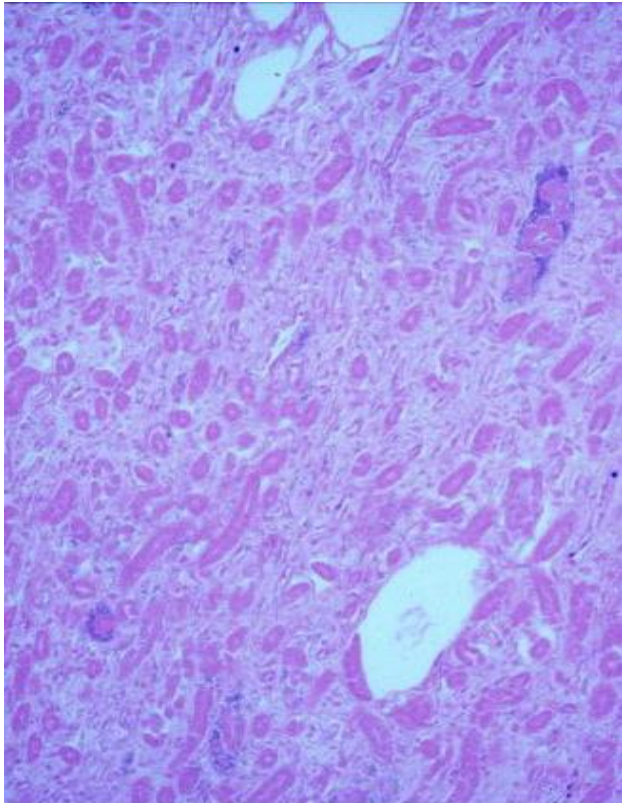


圖 3-35. 左肺顏色較深是因死後墜積性鬱血 (hypostatic congestion)。

屍僵 (rigor mortis)： 動物死後肌肉變僵硬，一般死後 1-6 小時開始，但依其營養狀況而異。死後 1-2 天，屍僵消失。法醫常用屍僵的存在或消失來猜測死亡時的時間。在動物醫學方面，動物種類繁多，大小各異，代謝率亦異，因此較難用於測定動物死亡的時間。但一般而言，身體狀況好的動物死時，其死僵發生較早；因久病後死亡的動物其屍僵發生較慢。

屍冷 (algor mortis)： 屍冷的快慢，按皮下脂肪及皮毛之厚薄及外界溫度的高低而異。

屍斑 (livor mortis)： 動物死後，血液因地心引力的關係，往身體或器官的下部沉降，又稱墜積性鬱血 (hypostatic congestion)。於屍解時，常可見在下邊的肺變成紅色，但在上邊的肺則比較蒼白或粉紅色（圖 3-35）。在下邊的肺被溶解血液染成深紅，就是屍斑。如在體內有可產生硫化氫 (hydrogen sulfide) 的細菌，則細菌產生的硫化氫，可把這些器官染成黑色，稱為假性黑色素症 (pseudomelanosis)。另外，膽汁之外洩把附近的器官染成綠色，這也是一種屍斑，由於死後浸透 (postmortem



imbibition) 而來。

腐化(putrefaction)： 動物死後，體內的腐生菌(saprophytic bacteria)繁殖，產生了大量氣體(圖 3-36)，不但腸、胃充滿了氣體，而肝亦充滿了氣泡，稱為泡沫肝(foamy liver)，嚴重時，可造成器官的破裂或腸子的脫出(prolapse)。

自溶 (autolysis)： 最後階段(advanced)的死後變化，有些器官會軟化，甚至液化。腦、肝及腎容易發生自溶，因這些器官含有多量的自溶性酶。

三、凋亡 (Apoptosis)

凋亡是另一種的細胞死亡(圖 3-37 - 41)。其細胞死亡的機序與壞死不同。凋亡(apoptosis)之字，源自希臘語，“apo-”是分離的意思，而“ptosis”是落下的意思，所以“apoptosis”直譯是脫落之意，即如樹葉從樹

圖 3-36. 顯微鏡下的死後變化，該腎切片染色不佳，腐化現象的出現及氣泡的產生，但沒有炎症反應。

枝脫落。

早期病理學者把凋亡認為是一種按照預定步驟的細胞死亡 (programmed cell death)，其作用恰與壞死(necrosis)相反，而且用於維持生物體細胞群或器官的恆定性(homeostasis)。就如小腸的表面上皮(surface epithelium)經常地凋亡脫落，而由腺窩(crypt)處的上皮，經常地分裂而填充替代已脫落的細胞。因此於正常的恆定性下，腸子的組織得以保持完整，其功用得以維持正常。所以，凋亡於維持正常的生理作用方面，扮演著重要的角色。

另外，於胚胎發育分化過程中，凋亡也扮演重要的角色。胚胎的再塑成型(remodeling)是利用凋亡以去除一些不再需要的細胞，甚至於器官，如蝌蚪把整個尾巴去除掉，方變成了青蛙，這即是靠凋亡所產生的一種魔術性變化。但九十年代，發現了很多的化學物、毒物或病毒，亦可引發凋亡，這種外在因子引起的凋亡，不是生物體按照其預定步驟的細胞死亡，使得本來認為壞死是意外死亡 (accidental cell death)，而凋亡是



圖 3-37. 凋亡細胞的電顯變化，核質離心性的附著於核膜。

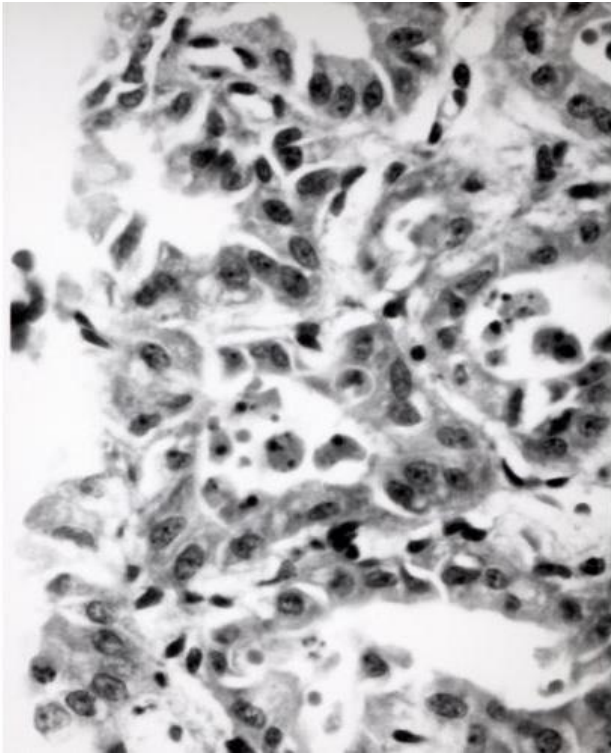


圖 3-38. 懷孕子宮退化所產生的細胞凋亡 (apoptosis)。

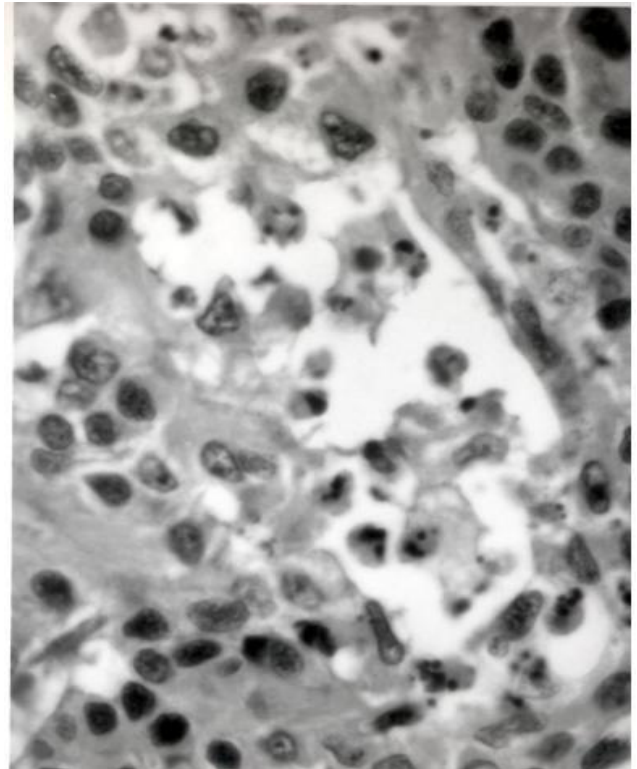


圖 3-39. 腫瘤細胞的凋亡。

按照預定步驟的細胞死亡 (programmed cell death) 或細胞性自殺 (cellular suicide) 的觀念，就完全不復存在。但從生物化學及形態學來說，按照預定步驟的細胞死亡跟凋亡就很相似，也可以說按照預定步驟的細胞死亡

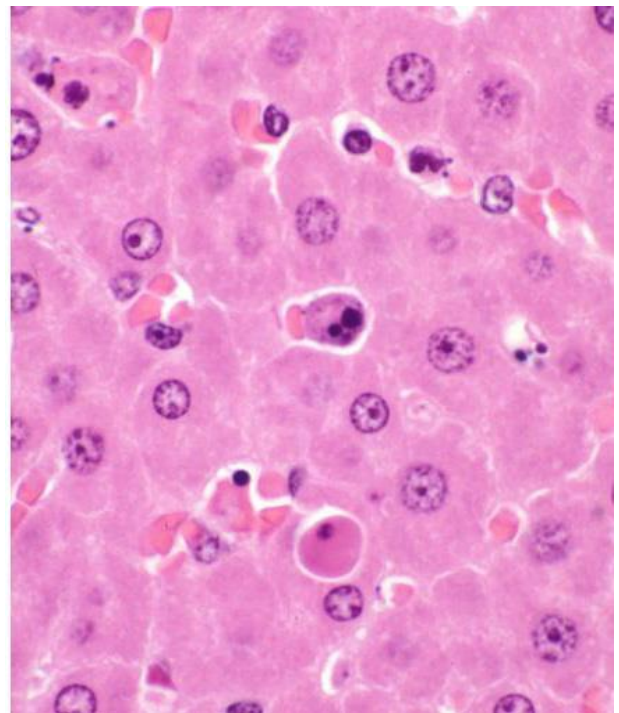


圖 3-40. 大鼠肝細胞的凋亡，此大鼠人工餵飼 cycloheximide。

表 3-2 壞死與凋亡的分別

	凋亡 (apoptosis)	壞死 (necrosis)
分佈	大多單一細胞	大多一群細胞
形態學變化之動力學	數小時	數小時到數天
DNA 的分裂	早期大塊，晚期小塊	大小不一

組織反應	沒有炎症反應，很快被巨噬細胞吞噬，不致引起組織的崩塌 (collapse)	急性炎症反應，引起疤痕 (scarring)
發生的情況	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常的生理代謝如維持細胞群的平衡，細胞的轉換與萎縮 2. 腫瘤 3. 細胞免疫引起的死亡 4. 輕度性缺氧 5. 低劑量的毒物 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病理的情況 2. 嚴重的缺氧 3. 高劑量的毒物 4. 補體有關的細胞死亡
早期傷害的細胞器	細胞核	細胞膜

是包含於凋亡之內。

近幾年來，研究凋亡的報告相當多。分子生物學者想找出控制凋亡的基因或分子，期待能以人為方式，把這個基因啟動 (switch on) 或讓其致活，如此則可能利用其作為控制或減少腫瘤的形成。

除了原因學上，壞死及凋亡有所區別外，其形態學上，亦有顯著的差異。凋亡的細胞其最早受到傷害的胞器是細胞核，而細胞則濃縮變小，所以有人早先稱之為萎縮壞死 (shrinkage necrosis)。但壞死的細胞則變大，其細胞膜是受傷的主要的標的 (primary target)，因此細胞外水液往細胞內移而使細胞腫脹膨大，有人稱此為脹亡 (oncosis)。

於電子顯微鏡下，最早期的凋亡的變化，可看到染色質的凝聚成數塊而附著於核膜 (圖

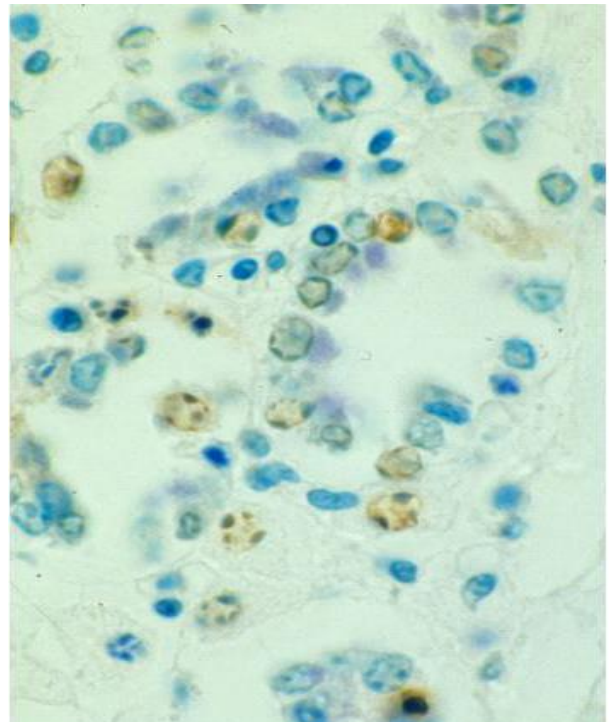


圖 3-41. 原位雜交 (in-situ hybridization) 染色的凋亡細胞，棕色者為凋亡細胞。

3-37) 及細胞質濃縮 (condensation)；接著，細胞核及整個細胞捲摺 (convolution) 起來，細胞核破裂成碎片；最後，整個細胞分裂分成碎塊體，稱為凋亡小體 (apoptotic body)，這些細胞碎塊體可含有核質，或不含有核質。但每碎塊體的胞質內胞器保持完整無缺，發生凋亡的細胞並未釋出細胞內的酶到細胞外，因此凋亡不會引發炎症反應，這與壞死迥然不同。且凋亡常是發生於單一細胞，因此不但不影響組織正常的功用，也不致引發修補反應。凋亡小體很快的會被巨噬細胞 (macrophage) 或附近的細胞吞食 (phagocytosis)。如是腸子的表面上皮組

織，則排放到腸腔內。凋亡小體被吞食及溶化的時間相當短，只需幾個小時的時間，所以有時不易見到，但顯微鏡下檢查凋亡小體，仍是診斷凋亡的好方法。

凋亡的細胞 (apoptotic cell) 最早的變化是細胞核發生染色質的緊縮密實化 (compaction of chromatin)，在這個時間內，利用瓊脂凝膠電泳分析法 (agarose gel electrophoresis) 可測出細胞核內的 DNA 有規則地從核小體 (nucleosome) 間被切斷，於凝膠電泳分析時，形成階梯的類型 (pattern)。相反地，壞死性細胞 (necrotic cell) 的 DNA 凝膠電泳分析類型 (gel electrophoresis pattern) 則呈瀰漫性，不是階梯類型。這個 DNA 的分切類型特性，也成為診斷凋亡的一種方法。研究胸腺細胞 (thymocytes) 的凋亡，發現內核酶切割酶 (endonuclease) 可能參與切斷 DNA。且內核酶切割酶與鈣離子有正關係，但與鋅離子有負關係。換言之，當鈣離子的濃度增加時，則可活化內核酶切割酶的作用，但鋅離子則有抑制的作用。凋亡有另一特殊點，發生凋亡時，需要蛋白質的合成，因此於某種情形下，某些可抑制蛋白質合成的化學物，亦可防止凋亡。

Cytochrome C 促進

凋亡的研究，為目前生物醫學很熱門的一個領域，已發現很多基因或分子可促進或阻止凋亡的發生，其已知的部份基因或分子列於表 3-3。

另外，有些學者認為於發生凋亡的過程中，如還沒致活 caspase，這些細胞的傷害是可復原的。

發生凋亡的情況相當多，主要如下：

(1) 正常的發育：於胚胎的正常發育

表 3-3 調節凋亡的基因或分子以及其影響

基因或分子	影響 (促進或阻止)
Bcl-2	阻止
Bcl-x1	阻止
Bcl-w	阻止
Bcl-x2	促進
Bax	促進
Bak	促進
Bok	促進
Bad	促進
Bik	促進
Bid	促進
Blk	促進
Caspases 1-13	促進
p ⁵³	促進
Nitric oxide	阻止