

## 第二章 細胞傷害緒論 (Introduction to Cell Injury)

### 一、緒論

正常細胞須保持一種體內恆定的穩定狀態 (homeostatic steady state)，且可應付或適應來自溫和或微小的緊迫 (stress) 及病原的刺激 (stimuli)。但當細胞的適應能力不夠時，或者刺激太強時，則細胞傷害因而產生。細胞受到傷害，如輕微時，則細胞可復原，稱為可逆性的傷害 (reversible injury)，這種的傷害，可致細胞的貯積 (cellular accumulation)、細胞變性 (degeneration) 或適應 (adaptation)。但如致害因子大，或持久時，則傷害的細胞無法復原，稱為不可逆性的傷害，而造成細胞的死亡，如壞死 (necrosis)。

### 二、引發細胞傷害之原因

**缺氧 (hypoxia)：** 此是相當重要的細胞致害因子。例子如血管阻塞引起血液的供應缺乏、心肺病或紅血球的帶氧不足等，都會造成細胞的傷害 (圖 2-1)。

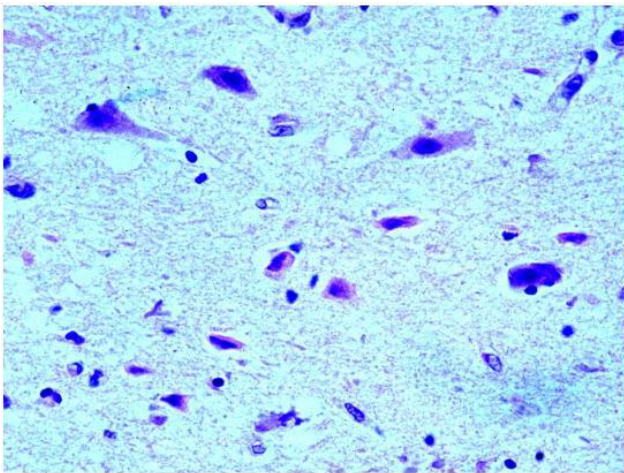


圖 2-1. 牛之腦灰質軟化症 (polioencephalomalacia) 早期神經細胞的萎縮及細胞質的嗜酸性增強，此種細胞稱紅色神經元 (red

neuron) 或粉紅神經元 (pink neuron)。這是典型的缺氧的病變。

**物理因子：** 機械傷害 (如創傷)、高溫的燒傷、低溫凍傷、電擊及放射線等，均可造成細胞的傷害。

**化學物品：** 有無數的化學品，包括毒物如殺蟲劑、除草劑、殺鼠藥等，過量的治療用藥品，以及工業用化學藥品等，均可傷害細胞。連普通的營養食物如使用不當，也會變成細胞傷害因子 (圖 2-2)。

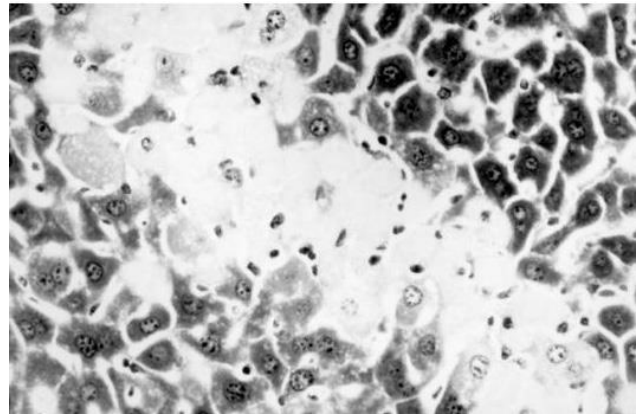


圖 2-2. 二溴化乙烯 (ethylene dibromide) 中毒引起小鼠肝細胞的壞死。

**病原性微生物：** 包括：細菌、病毒、黴菌、原蟲等病原性微生物，可因不同的致害機序而引起細胞的傷害 (圖 2-3、4、5、6)。

**免疫的不良反應：** 免疫反應本來在於保護動物的本身，但如某些藥物可造成過敏 (anaphylaxis) 或自體免疫 (autoimmune) 反應，則會造成細胞傷害。



圖 2-3. 牛黑腿病的肌肉，Chauvoei 氏梭菌 (*Clostridium chauvoei*) 毒素引起肌肉的壞死。

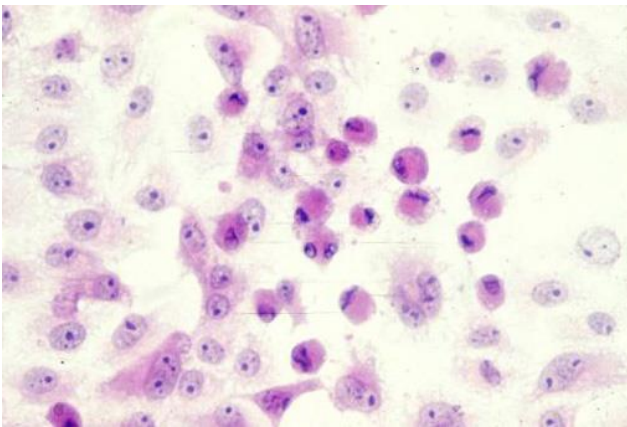


圖 2-4. 豬水疱病 (swine vesicular disease) 病毒引起培養細胞的細胞病變作用 (cytopathic effect; CPE)。

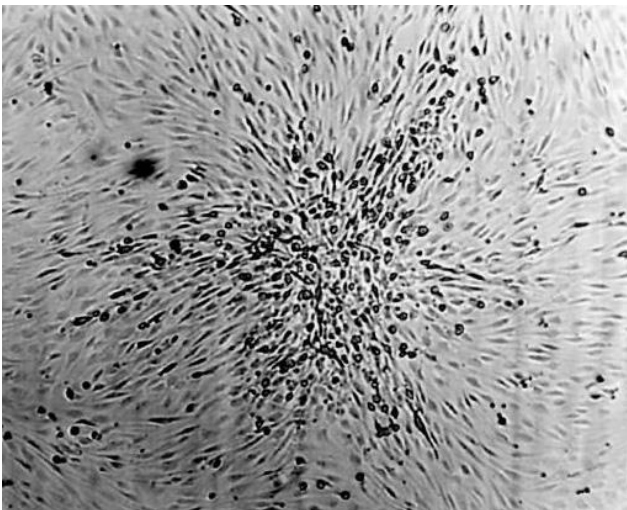


圖 2-5. 貓的肉瘤病毒引起培養細胞的細胞轉化 (transformation)。



圖 2-6. 貓白血病毒引起的淋巴腫瘤。

**遺傳因子：** 遺傳因子的缺陷 (defect) 可造成很多種的細胞變化，而導致許多先天性的疾病，如遺傳性溶素體貯積病 (hereditary lysosomal storage disease)，即是因缺乏某種酶而不能代謝某種物質，因而使這些物質聚集在細胞內。

**營養份的不平衡：** 營養份的過多或過少均會引起細胞的變化。在動物常見某種營養份的缺乏而引起細胞的傷害。例如維他命 E 或硒 (selenium) 缺乏時，可引起肝細胞或肌細胞的變化 (壞死) (圖 2-7)。

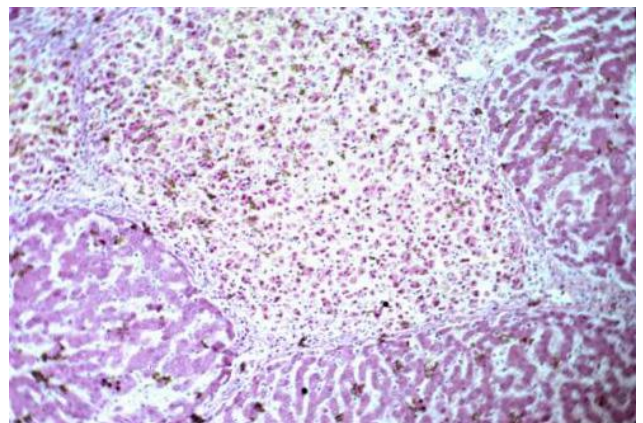


圖 2-7. 維他命 E 或硒缺乏引起豬食因性肝病 (hepatosis dietitica)，肝細胞的壞死。

### 三、細胞傷害之機序

**因缺氧而引起之細胞傷害：** 當細胞缺氧時，粒腺體 (mitochondria) 的氧化磷酸化反應 (oxidative phosphorylation) 能力降低，因此減少三磷酸腺苷酸 (adenosine triphosphate; ATP) 的產量。ATP 減少或消失時，細胞無法維持其正常的鈉泵 (sodium pump) 功能，進而造成鈣離子、鉀離子及水

分，往細胞內移動，細胞因此腫脹，微絨毛 (microvilli) 消失，細胞膜產生囊泡 (bleb) 或內質網 (endoplasmic reticulum) 腫脹。此外，當 ATP 減少時，細胞由有氧醱解作用轉為厭氧醱解作用 (anaerobic glycolysis)，此造成醱原 (glycogen) 的消耗及酸鹼度 (pH) 降低。pH 降低時，細胞核的染色質 (chromatin) 則凝集 (clumping)。又當 ATP 減少時，核糖體 (ribosomes) 會自內質網脫落，蛋白質的合成減少，終致脂肪囤積細胞內。以上的變化，屬於可復原的傷害。但如缺氧持續下去的話，則可導致不能復原的傷害。由於 pH 值繼續下降，很多溶素體酶 (lysosomal enzymes)，如核糖核酸酶 (RNAase)、去氧核糖核酸酶 (DNAase)、蛋白質磷酸酶 (protein phosphatase)、糖苷酶 (glycosidase) 及細胞自溶酶 (cathepsin) 等被放出，引致 RNA 減少、核的傷害及蛋白質的消化。再者，缺氧會引起磷脂 (phospholipids) 損失，毒性氧基 (toxic oxygen radicals) 的產生，細胞骨架 (cytoskeleton) 不正常，產生脂肪的衍生性產物，從而引起細胞膜的傷害，導致鈣離子的內移，終致粒線體的鈣化。

**由自由基引起之細胞傷害：** 自由基 (free radicals) 包括  $O_2^-$ 、 $H_2O_2$  與  $OH\cdot$  等氧衍生性自由基 (oxygen-derived radicals) (圖 2-8)。這些自由基的產生，可源自 (1) 細胞吸收放射線，(2) 細胞內部氧化作用，及 (3) 代謝外來物的產物。自由基的主要作用對象，是細胞膜、脂肪、蛋白質的硫氫基 (sulfhydryl group; SH group) 及 DNA 的核苷酸 (nucleotides)。自由基會作用於細胞膜的磷脂，引發細胞膜的傷害。如與 DNA 作用，則引發基因的突變。但細胞內亦存有抗自由基的物質，包括：抗氧化劑如維他命 E 與麩胺基硫 (glutathione)、超氧歧化酶 (superoxide dismutase) 及麩胺基硫過氧化酶 (glutathione peroxidase)。維他命 E 對抗病及防老有很大的作用，就是因其可抗自由基的關係。

**化學物品引起之細胞傷害：** 有些化學物品可直接引起細胞的傷害。但大多數的化學

物品則須經代謝作用，轉變成有害的產物而傷害細胞。最有名的化學物品是  $CCl_4$ ， $CCl_4$  被廣用於乾洗工業，當進入動物體中，首先到肝， $CCl_4$  於肝細胞平滑型內質網 (smooth endoplasmic reticulum; SER) 轉化成  $CCl_3\cdot$  自由基 ( $CCl_3$  free radicals)。  $CCl_3\cdot$  引起脂肪的過氧化作用 (peroxidation) 把 SER 破壞，

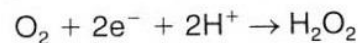
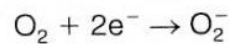


圖 2-8. 氧衍生性自由基 (oxygen-derived radicals) 的形成。

平滑型內質網的扁囊 (cisternae) 變大及核糖體脫落。接著，因脂蛋白質 (lipoprotein) 減少，而致脂肪的屯積。最後因過氧化作用傷害了細胞膜，導致細胞的腫大及鈣離子的流入，而引起細胞的死亡。

**病毒引起之細胞傷害：** 有些病毒可以直接侵入細胞內，在細胞內繁殖，影響細胞的正常代謝而造成細胞傷害。某些病毒可因免疫反應，藉抗體或細胞媒介免疫作用 (cell-mediated immunity) 而破壞細胞。另外，某些病毒甚至可以與細胞的 DNA 融合而改變細胞的遺傳基因碼 (genetic code) 而引致腫瘍。由病毒引起細胞變化，最常見的是細胞死亡，例如細胞培養所發生的細胞病變作用 (cytopathogenic effect; CPE)。病毒尚可引致包涵體的產生 (包涵體可為核內或細胞質內) 及融合細胞 (syncytical cells) 的形成。這些變化可在身體內 (in vivo) 或身體外 (in vitro) 都可見到。

## 四、胞器的變化 (Changes in organelles)

**細胞膜 (plasma membrane):** 正常細

胞必須保持細胞正常的滲透性 (permeability)，尤其在維持鈉泵 (sodium pump) 功能及細胞體積 (cell volume) 上，有其需要性。當細胞受到上述因子之傷害，則細胞膜的各層相剝離或形成空洞 (holes) 而造成皺摺 (folds)、起囊泡 (blebs) 或捲成螺層 (whorls)。細胞膜因含有磷脂 (phospholipids) 對自由基特別地敏感。當細胞膜向外形成皺摺或水炮而脫落，這過程稱為細胞外釋作用 (exocytosis) 或外向性 (exotropy) (圖 2-9)。如細胞膜向內形成皺摺或水泡，則稱為細胞內吞作用 (endocytosis) 或內向性 (esotropy)。細胞外釋作用可以排除細胞內的廢物，是一種細胞的分泌作用，也用來作為病毒自細胞釋出的方法。細胞內吞作用是細胞的一種吸收作用，也是巨噬細胞 (macrophages) 吞噬細菌、外來物以及形成吞噬小體 (phagosomes) 的方法；但也是病毒感染細胞的一種方法。

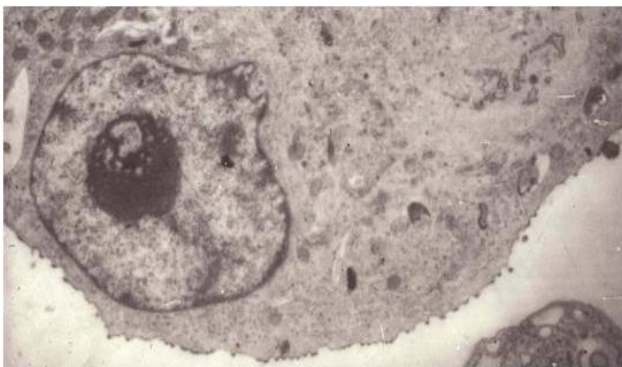


圖 2-9. 貓白血病毒病感染引起細胞膜融合與芽生 (budding)，這是一種細胞外釋作用 (exocytosis)。

細胞之間的聯結構造，如細胞間橋體 (desmosomes)，常是某些病毒喜歡攻擊的構造。有些遺傳病，如家族性皮膚棘層細胞鬆脫症 (familial acantholysis) 及家族性上皮細胞發育異常 (familial epithelial dysplasia)，都是因細胞間橋體的不正常而引起。另外，有一種先天性細胞膜的疾病，稱刷狀緣病 (brush border disease)，可發生腸、腎及肺的上皮細胞，由於刷狀緣或微絨毛 (microvilli) 的缺陷，導致細胞吸收或排除外來物 (如細菌) 的失效。

除了自由基對細胞膜的磷脂造成過氧化

作用外，有很多物質可引發細胞膜的傷害，例如磷脂酶 (phospholipase)、皂素 (saponins)、胞膜穿孔蛋白質 (perforins)、補體 (complements)、細菌的毒素及某些抗生素，都含引發細胞膜穿孔 (perforation) 病變。

細胞膜受害的最後的結果是細胞的腫脹 (cell swelling)。

**粒腺體 (mitochondria)：** 粒腺體是細胞的發電廠，供給細胞能源的構造。粒腺體對水及電解質的變化、 $O_2$  張力、溫度及酸鹼度的變化很敏感。粒腺體的變化，可為：濃縮 (condensation)、腫脹 (swelling)、蛋白質凝絮現象 (flocculation of protein)、鈣化、巨大畸形 (gigantism)、萎縮及分解 (溶解) (圖 2-10)。濃縮是最早期的變化，乃因離子及水的消失所致。粒腺體腫脹時，粒線體嵴 (cristae) 及基質 (matrix) 消失 (圖 2-11)，原因係缺氧及 ATP 減少引起。粒腺體的鈣化，常是細胞的傷害已到了不能復原的地步。粒腺體的變小 (shrinkage)、碎裂 (fragmentation) 及溶解 (lysis) 現象，常見於萎縮的 (atrophic) 及發育不全的 (hypoplastic) 器官的細胞。粒腺體的巨大畸形，常見於維他命 E 及核黃素 (riboflavin) 缺乏之情況。

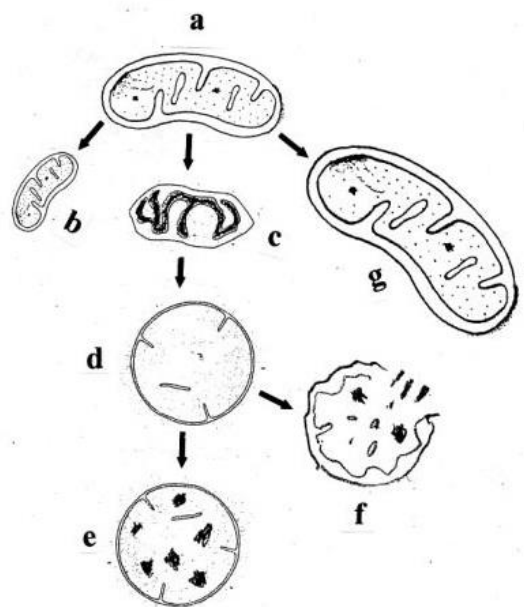


圖 2-10. 粒腺體的變化：a - 正常的粒腺體，b - 萎縮，c - 濃縮，d - 腫脹，e - 鈣化，f - 溶解，g - 肥大。

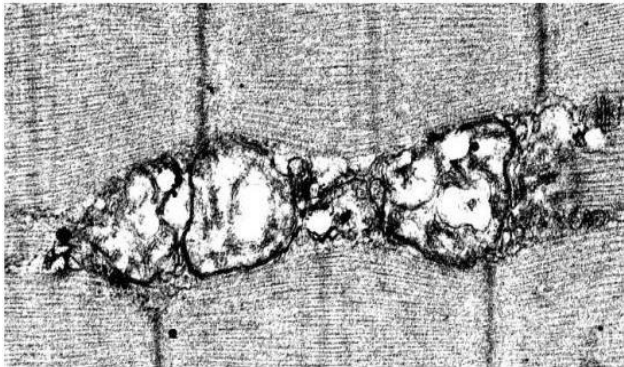


圖 2-11. 電子顯微鏡 (EM) 下的粒腺體腫脹。

研判粒腺體的變化，需考慮到標本的好壞及細胞的種類。因粒腺體很容易發生死後變化，且不容易保存固定。此外，粒腺體於某種細胞的數量及構造，常因細胞的種類而有異。

**內質網 (endoplasmic reticulum; ER) :**  
 平滑型內質網 (smooth endoplasmic reticulum; SER) 的功用是去毒作用。當 SER 受傷時，其反應為：擴張膨脹 (dilatation)、融合 (fusion)、碎裂 (fragmentation)、再複製 (reduplication) 及空泡化 (vesiculation)。例如苯巴比妥 (phenobarbital) 及酒精中毒時，早期反應是 SER 大量的增加，ER 大量增加可引致肝細胞的腫大 (圖 2-12、圖 2-13)。粗糙型內質網 (rough endoplasmic reticulum; RER) 是製造及分泌蛋白質之胞器。蛋白質分子從核糖體 (ribosomes) 分離後，穿進內質網，於此貯藏及分裝，以便排出細胞外。當 RER 受傷時，核糖體會從內質網脫落而發生粗糙型內質網的去顆粒化 (degranulation) 現象，內質網會擴張膨脹而形成小泡 (vesicles)。如 CCl<sub>4</sub> 中毒，可見此種病變。

**高爾基氏複合體 (Golgi complex) :**  
 此胞器的功能是濃縮，與製造酶、荷爾蒙及膽汁有關。高爾基氏複合體具有將碳水化合物聚合到蛋白質之功用，以形成醣蛋白 (glycoprotein)。高爾基氏複合體會變大，例如細胞肥大時；也會呈現重疊而成為 dictyosomes。在細胞的萎縮時，高爾基氏複合

體會變小。高爾基氏複合體的薄板 (laminae) 可分解而成小泡，最後小泡會消失。

**溶素體 (lysosomes; 溶酶體) :**  
 溶素體含有水解酶，司細胞內消化作用。當不活化或初級溶素體 (primary lysosome) 與吞噬體 (phagosome) 結合時，變成二次性溶素體 (secondary lysosome) 或稱吞噬溶素體 (phagolysosome)。溶素體與細胞內變性的成

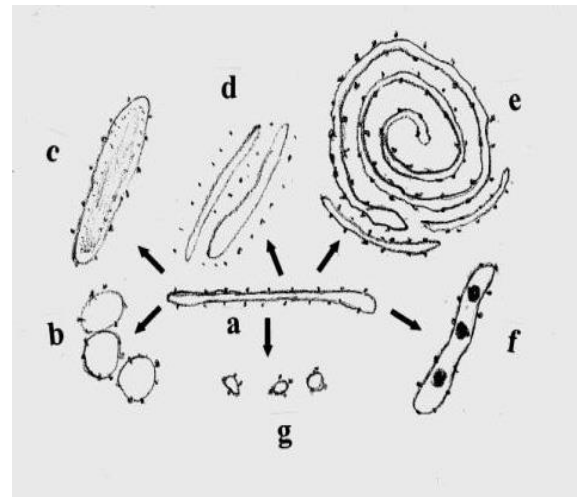


圖 2-12. 內質網的變化：a - 正常的內質網，b - 腫脹，c - 膨脹 (distension)，d - 核糖體脫落，e - 增殖，f - 鈣化，g - 碎裂 (fragmentation)。

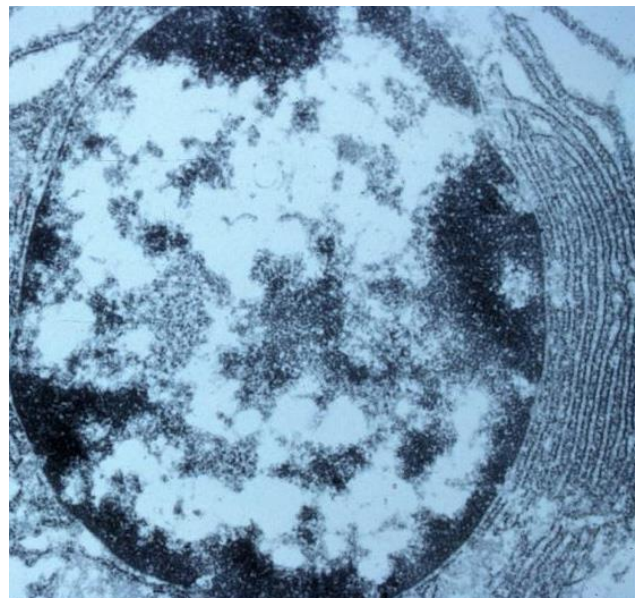


圖 2-13. 電子顯顯鏡圖片，可見很多內質網，這在某些的細胞，如漿細胞 (plasma cells)，是正常的。

分結合，形成自體吞噬溶素體 (autophagolysosomes)，這通常係為了去除細

胞內變性的胞器。溶素體可有多種形狀及不同的大小，依其功用之需要而不同。有些自體吞噬溶素體或吞噬溶素體，經消化其內容物後，以細胞外釋作用 (exocytosis) 排出到細胞外；有些則不能完全加以消化，則變成殘餘體 (residual body)，如溶素體的外圍胞膜受傷害，則其胞內水解酶釋出，可溶解其細胞質，此時的溶素體，稱自殺包 (suicide bag)。有些藥物，如可體松 (cortisone) 及氯化奎寧 (chloroquine)，對於溶素體的胞膜有穩定的作用。反之，維他命 A、 $CCl_4$  及細菌的內毒素則引起其胞膜的溶解。

**過氧化酶體 (peroxisomes)：** 過氧化酶體的舊名叫微小體 (microbody)，其結構相似於溶素體。其內所含有的酶，主要的功能為氧化作用，如過氧化氫酶 (catalase) 及尿酸鹽氧化酶 (urate oxidase)，因而稱之過氧化酶體。當過氧化酶體受到傷害時，則變腫大，有時變性成單管狀並排成結晶形。過氧化酶體對水楊酸鹽 (salicylate) 及石膽酸 (lithocholic acid) 相當敏感。

**超微細管 (microtubules) 及超微細絲 (microfilaments)：** 此二種胞器於細胞之功能相等於人體的骨頭及肌肉，用於細胞行動之用。當細胞受傷害時，可見超微細管的消失，細胞內鈣離子對超微細管的影響很大。麻醉劑如鹵乙烷 (halothane) 可抑制超微細管的形成。維他命 E 缺乏時則超微細管數量增加。

抗有絲分裂劑 (antimitotic agent) 如秋水仙素 (colchicines) 及 vineristine 等可傷害超微細管及引發超微細絲的過量形成 (圖 2-14)。超微細管的缺陷，則可影響到精蟲的移動性 (mobility) 而造成不育。另者，如在呼吸上皮的超微細管缺陷，則引起纖毛不動症候群 (immotile cilia syndrome)。Chediak-Higashi syndrome 則是因超微細管的聚合作用 (polymerization) 而引起。阿滋海默症 (Alzheimer's disease) 的神經纖維纏結 (neurofibrillary tangles) 包含了超微細絲。馬洛里氏小體 (Mallory body) 或稱酒精玻璃質樣變性 (alcohol hyaline)，其成

份是前角蛋白 (prekeratin)，亦是超微細絲的一種。

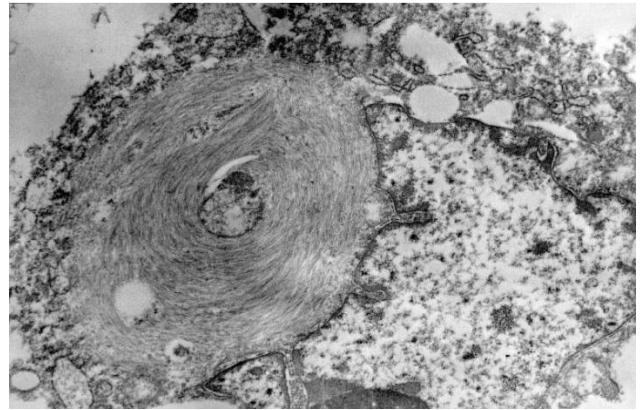


圖 2-14. 桿狀細胞 (rhabdoid cell) 電子顯微鏡圖片，可見超微細絲 (microfilaments)。

**核糖體 (ribosomes)：** 核糖體的主要功用是製造蛋白質。其病理變化，包括：從粗糙型內質網脫落、消失及聚合核糖體 (polyribosome) 的分散 (disaggregation)。核糖體的破裂 (disruption)，常因營養缺乏或中毒如黃麴毒素 (aflatoxin) 及 ethionine 而造成。另者，很多病毒也會導致核糖體失去功能或引起核糖體的溶解。當核糖體消失太多時，則顯微鏡下看到細胞質的嗜鹼性消失。如神經細胞的色質溶解 (chromatolysis)，是因神經

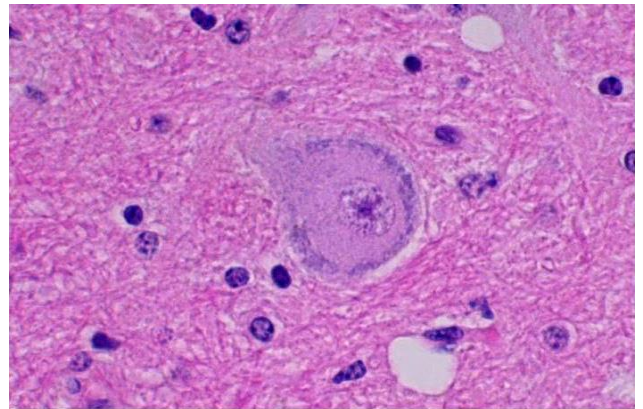


圖 2-15. 神經細胞的中央色質溶解 (central chromatolysis)，這是因核糖體消失的緣故。

細胞失去尼斯爾氏體 (Nissl body)，尼斯爾氏體是由核糖體及內質網所形成 (圖 2-15)。

**核的變化：** 細胞的肥大時，核內可見微纖維 (fibrils)、小管 (tubules) 及其他蛋白質 (protein) 的屯積。很多病毒的感染，可見核內的包涵體 (圖 2-16)。核膜變化，可見有：複層重疊 (duplication) 及波狀起伏 (undulation) (圖 2-17)。這兩種核膜變化，常見於腫瘤細胞，如在腫瘤細胞常可見到核膜向內形成皺摺 (folds)，外形看起來相似於核內包涵體 (nucleoplasmic inclusions)。除了病毒外，鉛中毒也可見到由蛋白質及鉛合成的核內包涵體。核內包涵體也有可能是醣原 (glycogen)、脂質 (lipid)、原生質膜 (membrane) 或胞器。

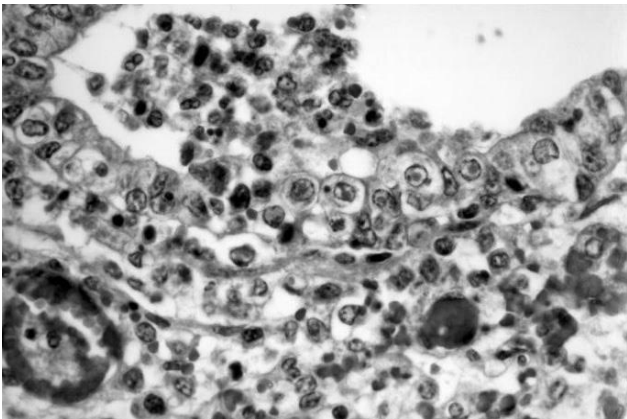


圖 2-16. 細胞核內包涵體 (inclusion body)，這是疱疹病毒 (herpesvirus) 引起的。

於致死性的細胞傷害時，細胞核碎裂，此時核膜斷裂，則核質與細胞質 (cytosol) 混合，核染色質 (chromatin) 則溶解或消失。異核染色質 (heterochromatin) 變成凝集的顆粒。

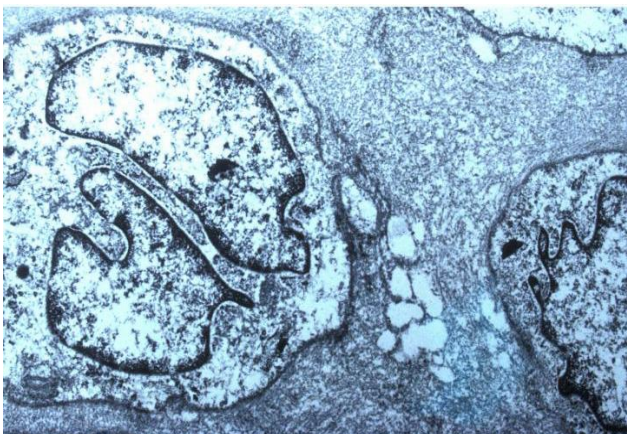


圖 2-17. 電子顯微鏡圖片，可見核內的凹陷 (indentation) 及核膜的波狀起伏 (undulation)，這見於某些正常細胞或腫瘤細胞。

於通常情況之下，細胞核大而蒼白時，表示該細胞核呈現活躍性基因轉錄狀態 (active transcriptional state)。當細胞核大而非常嗜鹼性時，表示細胞核含有豐富的 DNA；核小而非常嗜鹼性，則表示該核呈現不活躍 (inactive) 狀態。

**核仁的變化：** 核仁 (nucleolus) 的變化包括：腫大、分離 (segregation)、碎裂 (disintegration) 及濃縮 (shrinkage)。核仁腫大，常見於腫 (肥) 大的細胞或腫瘤細胞 (圖 2-18)。反之，當動物飢餓時，則核仁變小，此於肝、腎細胞最易見到。核仁的分離現象，乃是核仁內的顆粒 (granules) 及微纖維 (fibrils) 成分，重新排列為幾個帶狀區 (zones)。且核仁的分離，常導致細胞核的碎裂。最常引致核仁變化的原因，有黃麴毒素、放線菌素 (actinomycin) 及病毒等。腺病毒 (adenovirus) 及乳多泡病毒 (papovavirus) 通常於核仁內增殖。

## 五、細胞腫脹 (Cell swelling)

**細胞腫脹：** 細胞腫脹為細胞傷害的基本模式，常見到的器官為肝、腎及心臟等，因這些器官的代謝速率高。發燒 (fever)、毒血症 (toxemia) 及惡病質 (cachexia) 的病體最常引發細胞腫脹 (圖 2-19、20)。

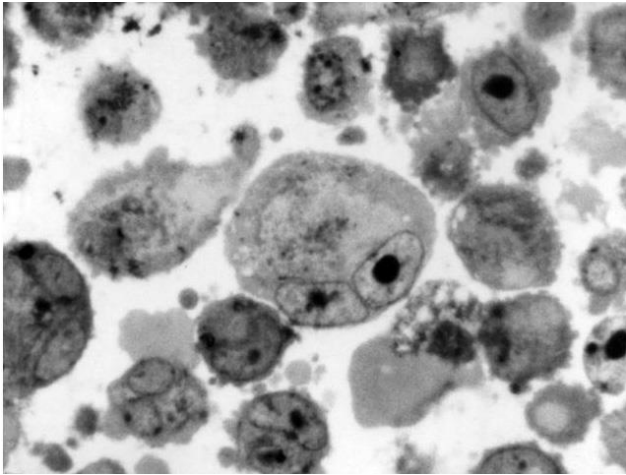


圖 2-18. 電子顯微鏡圖片，核仁增大。

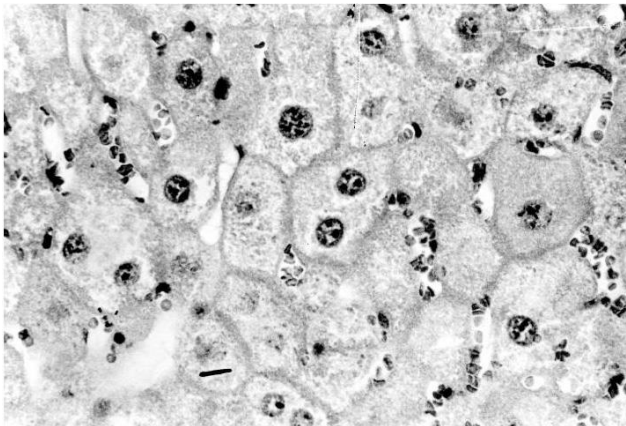


圖 2-19. 肝細胞的腫大，因 chrompromagen 引起。

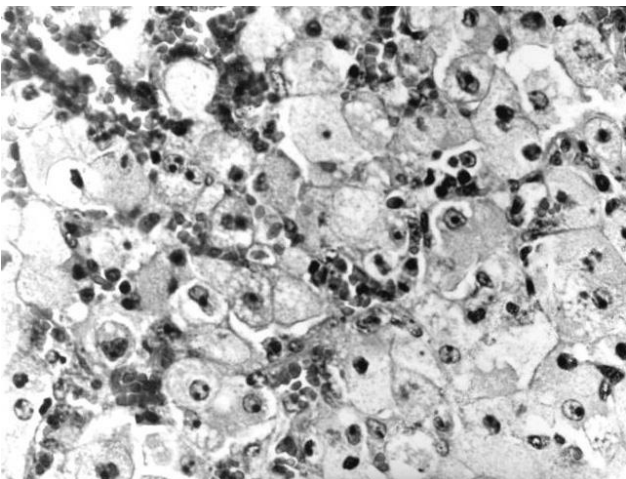


圖 2-20. 豬肝細胞的腫大，這是黃麴毒素引起。

細胞腫脹時，細胞膜的纖毛 (cilia)、微絨毛 (microvilli) 及細胞間結合複合物 (junctional complex) 被破壞及形成細胞膜的囊泡 (blebs)。細胞的胞器的變化，為內質網與高爾基氏複合體的擴張 (dilatation)

及兩者的扁囊 (cisternae) 內充滿微細的沉澱物，接著這些細胞的管腔性網絡 (cytocavitary network) 斷裂，形成微細水泡。腫脹更嚴重時，則蛋白質沉澱於細胞質及胞器內，此時用顯微鏡看時，細胞質呈混濁狀 (cloudy)，所以被稱為混濁腫脹 (cloudy swelling)。如果蛋白質的沉澱不多而含水的微細水泡 (vesicles) 很多，則稱為水腫變性 (hydropic degeneration)。於電子顯微鏡下，腫脹的粒腺體、內質網或高爾基氏複合體等胞器，被水積滿而腫脹。此外，紅血球變圓而成為球狀血球症 (spherocytosis)，也是一種細胞腫脹。神經細胞的色質溶解 (chromatolysis)，乃是神經細胞腫脹及粗糙型內質網溶解的結果。

**細胞腫脹的機制 (mechanism)：** 任何因子可導致細胞內離子及水分失去平衡時，皆可造成細胞腫脹。任何因子可導致細胞膜無法維持細胞內外的滲透壓時，則水在細胞內聚積。正常細胞的鈉泵 (sodium pump) 將鈉離子往細胞外排出及同時將鉀離子往內移入。鈉泵功能之維持，須要細胞利用 ATP 所產生能源，方能維持細胞膜的正常功能，所以當任何因子可致使 ATP 產生減少時，即可致鈉泵失去其作用，而導致鈉離子停留在細胞內，因此過多的水分會聚集在細胞內而引起腫脹。嚴重的細胞腫脹時，除了水及電解質外，血漿的蛋白質也可進入細胞內。反之，細胞內的酶被釋放到血液，所以測定血清中特定的酶量，可知某種細胞的傷害。

細胞腫脹在某一程度內時，細胞可以復原 (reversible)；但超過某限度時，即達「不歸點」 (point of no return)，則無法復原 (irreversible)。當細胞膜之滲透性增加時，鈣離子向細胞內移動，此時的細胞傷害，已到了不歸點，此種細胞的傷害已到了無可復原的階段。

## 參考文獻

- 1 Allen RD: The microtubule as an intracellular engine. *Sci Am* 256: 42-49, 1987



- 2 Alroy J, Warren CD, Raghavan SS, Kolodny EH: Animal models for lysosomal storage diseases: their past and future contribution. *Hum Pathol* **20**: 823-826, 1989
- 3 Brunelle JK, Chandel NS: Oxygen deprivation induced cell death: an update. *Apoptosis* **7**: 475-482, 2002
- 4 Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, Leaf A: Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* **314**: 1670-1676, 1986
- 5 Cooper BJ: Disease at the cellular level. In: *Mechanisms of Disease*, eds. Slauson DO, Cooper BJ, 3rd ed., pp. 17-75. Mosby, St. Louis, 2002
- 6 Copeland M: The cellular response to cytochalasin B: a critical overview. *Cytologia (Tokyo)* **39**: 709-727, 1974
- 7 Cotran RS, Kumar V, Collins T: Cellular pathology 1: cell injury and cell death. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed., pp. 1-30. Saunders, Philadelphia, 1999
- 8 Dawkins MJ: Carbon tetrachloride poisoning in the liver of the new-born rat. *J Pathol Bacteriol* **85**: 189-196, 1963
- 9 Franke H: Substructural alterations of liver parenchymal cells induced by xenobiotics. *Exp Pathol* **39**: 139-155, 1990
- 10 Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* **47**: 412-426, 1982
- 11 Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA: Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* **28**: 1456-1462, 2000
- 12 Hirsch JG, Fedorko ME, Cohn ZA: Vesicle fusion and formation at the surface of pinocytotic vacuoles in macrophages. *J Cell Biol* **38**: 629-632, 1968
- 13 Janssen YM, Van Houten B, Borm PJ, Mossman BT: Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* **69**: 261-274, 1993
- 14 Johnson HA, Amendola F: Mitochondrial proliferation in compensatory growth of the kidney. *Am J Pathol* **54**: 35-45, 1969
- 15 Jones AL, Fawcett DW: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital (with a review on the functions of this organelle in liver). *J Histochem Cytochem* **14**: 215-232, 1966
- 16 Klionsky DJ, Emr SD: Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* **290**: 1717-1721, 2000
- 17 Marx JL: Oxygen free radicals linked to many diseases. *Science* **235**: 529-531, 1987
- 18 McCord JM: The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* **108**: 652-659, 2000
- 19 Omary MB, Coulombe PA, McLean WH: Intermediate filament proteins and heir associated diseases. *N Engl J Med* **351**: 2087-2100, 2004
- 20 Palade GE, Bruns RR: Structural modulations of plasmalemmal vesicles. *J Cell Biol* **37**: 633-649, 1968
- 21 Rothman JE, Orci L: Budding vesicles in living cells. *Sci Am* **274**: 70-75, 1996

- 22 Scarpelli D, Trump BF: Cell injury, pp. 9-48. The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1974
- 23 Sobel HJ, Schwarz R, Marquet E: Nonviral nuclear inclusions. I. Cytoplasmic invaginations. Arch Pathol **87**: 179-192, 1969
- 24 Thompson SW, 2nd, Sparano BM, Diener RM: Vacuoles in the hepatocytes of cortisone-treated dogs. Pathologic and histochemical studies. Am J Pathol **63**: 135-148, 1971
- 25 Trump BF, McDowell EM, Arstila AU: Cellular reaction to injury. In: Principles of Pathobiology, eds. Hill RB, Lavia MF, 3rd ed., pp. 20-111. Oxford University Press, New York, 1980
- 26 Trump BF, Penttila A, Berezesky IK: Studies on cell surface conformation following injury. II. Scanning and transmission electron microscopy of cell surface changes following anoxic injury in Ehrlich ascites tumor cells. Virchows Arch B Cell Pathol **29**: 297-307, 1979