

## 第四章 細胞內外的貯積 (Intracellular and Extracellular Accumulation)

### 一、緒論

上一章討論細胞的死亡，那是不可逆性的細胞傷害，這一章所要探討的是可逆性的細胞傷害（細胞變性）。可逆性的細胞傷害指細胞受到的傷害，並不會造成細胞死亡。通常這些受傷害的細胞，可於細胞內或細胞外（間）見有貯積物。但有些情況下，細胞本身或巨噬細胞（macrophage）無法除去這些貯積物，其所引發的後果，遠比不可逆性的細胞傷害還要嚴重。例如，類澱粉質（amyloid）、prion 的原纖維（fibrils）或阿滋海默症（Alzheimer's disease）的老年斑（senile plaque）等，這些產物都可能從體內或細胞內正常的蛋白質而來，這些正常的蛋白質因某種原因發生蛋白質摺疊失誤（protein misfolding）而產生了這些有害且無法去除的蛋白質。

### 二、脂肪變化 / 脂肪貯積 (Fatty change and intracellular lipid accumulation)

有些病理學教科書不使用脂肪變性（fatty degeneration），本書所使用的脂肪變化（fatty change）及脂肪變性（fatty degeneration）是指相同的病變。脂肪變化一般指中性脂肪（triglyceride；三酸甘油酯）過度地聚積於細胞內。複合脂肪（complex lipid）的堆積大多是遺傳病，將於另外章節論述。

脂肪變化最常發生的器官是：肝、腎及心臟。肝臟有顯著的脂肪變化時，整個肝臟變黃且腫大，嚴重的肝的脂肪變化，稱脂肪肝（fatty liver）（圖 4-1、圖 4-2），

此種



圖 4-1. 牛脂肪肝綜合症（fatty liver syndrome），肝細胞的脂肪貯積，使肝腫大及變黃。



圖 4-2. 浣熊 (raccoon) 的脂肪肝 (fatty liver)，該浣熊相當肥胖。

情況下，肝切塊會浮在 10% 福馬林固定液。切片下，可見這些脂肪以大小不同的小球 (globules) 呈現。通常的切片製作，這些脂肪被酒精溶解掉，只留下空泡 (圖 4-3 - 圖 4-5)，但如用  $\text{OsO}_4$  固定時，存在於細胞質內的脂肪則可以被固定與染色。如用冷凍切片，以 oil-red-O 染色法染色時，這些脂肪小球染呈紅色。在電子顯微鏡下，則很容易看到真正的脂肪小球 (fat globules)。

脂肪變化，由於脂肪供給及需求的不平衡、貧血、代謝的不正常、某些營養分的缺乏或外在毒素的影響而發生。動物有糖尿病、饑餓 (starvation)、妊娠毒血症 (pregnancy toxemia) (圖 4-4)、黃麴毒素中毒症 (aflatoxicosis)、膽鹼 (choline) 缺乏、 $\text{CCl}_4$  中毒、牛的肥牛綜合症 (fatty cow syndrome) 或貓的肝臟脂肪病 (hepatic lipidosis)，常可在肝見到脂肪變化 (圖 4-5)。在人，最普通的例子是酒精中毒。

$\text{CCl}_4$  引致細胞內質網的脂質過氧化作用 (lipoperoxidation)，抑制了蛋白質合成及

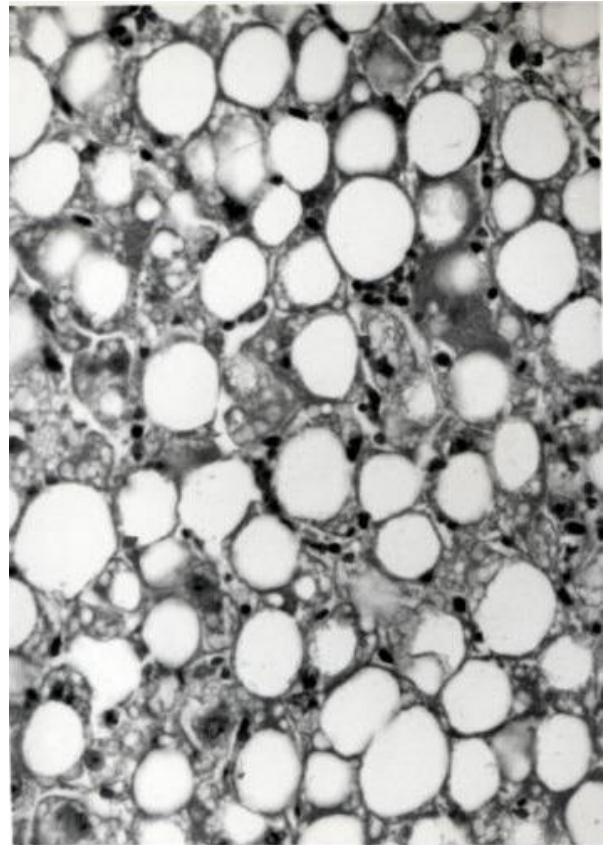


圖 4-3. 牛肝之切片，肝細胞有嚴重的脂肪貯積。

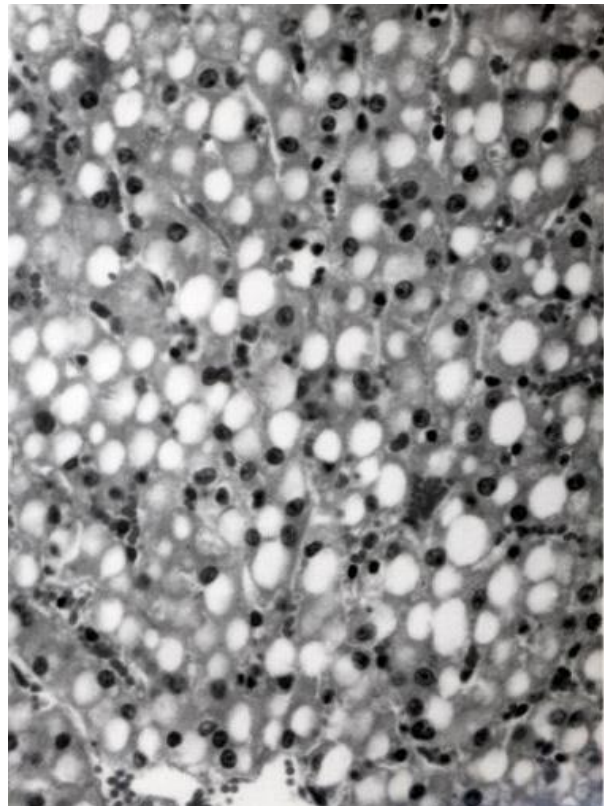


圖 4-4. 綿羊肝之切片，肝細胞因妊娠毒血症 (pregnancy toxemia) 引起的脂肪貯積。

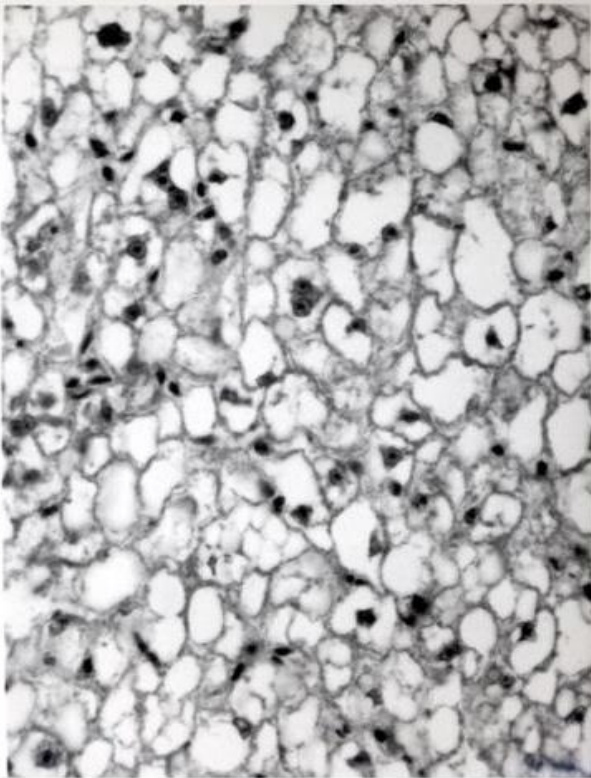


圖 4-5. 貓肝之切片，這隻貓有肝臟脂肪病 (hepatic lipidosis)。

酶的作用，因此減少脂蛋白 (lipoprotein) 的合成，從而導致三酸甘油脂 (triglyceride) 的沉積於微脂粒 (liposome)。微脂粒的累積而成脂肪小球 (fat globules)。

酒精引起肝的脂肪變化，是因酒精影響了脂肪的代謝，酒精可增進脂肪酸的運送到肝，增加脂肪酸的合成，減少脂肪酸的利用，加速脂肪酸變成三酸甘油脂，同時減少脂肪從肝細胞的釋放，因此發生脂肪變化。進行動物的酒精中毒實驗，得知其致害機序與  $\text{CCl}_4$  中毒相似，也是傷害內質網。但最近的發現指出，在慢性酒精中毒時，則粒腺體胞膜的傷害，亦相當地重要。

黃麴毒素 (aflatoxin) 為一種對核仁可產生毒性的毒物，它首先影響到依賴 DNA 核糖核酸聚合酶 (DNA-dependant RNA polymerase) 的合成，因此，造成蛋白質合成的減少，當脂蛋白減少，則引致脂肪變化。

於此須敘述一下脂肪浸潤 (fat infiltration)，脂肪浸潤是指正常的脂肪

細胞出現於某些器官的實質組織 (parenchyma)，而這些器官在正常時並不含有脂肪細胞，如心臟、胰臟及肌肉，且這些脂肪細胞並不致於引起有害的作用。

### 三、複合脂肪及複合碳水化合物 的貯積 (Complex lipid and carbohydrate accumulation)

**溶素體貯積症 (lysosomal storage diseases)：** 這是一群遺傳性的疾病，人或動物帶有某種基因，以致缺乏代謝某些複合脂肪或複合碳水化合物的酶，這些不能被代謝的物質 (複合脂肪或複合碳水化合物) 於是聚集在細胞內。如果聚積的物質，與脂肪有關係者則稱為脂質代謝異常 (lipodystrophy)。這些物質，聚集在網狀內皮系統、巨噬細胞或神經細胞。例如狗的球細胞腦白質障礙 (globoid cell leukodystrophy)，是由於缺乏 galactocerebroside  $\beta$ -galactosidase，引起半乳糖腦苷脂 (galactocerebroside) 聚積在巨噬細胞。牛及豬的神經節苷脂儲積症 (gangliosidosis)，因缺乏己糖胺酶 ( $\beta$ -glycosidase 或 hexosaminidase A)，以至於神經節苷脂 (ganglioside) 聚集在神經細胞。

**膽固醇及脂化膽固醇的貯積：** 此可見聚集在細胞內或細胞外 (圖 4-6 - 圖 4-8)。與此有關而最重要者，就是血管硬化症 (arteriosclerosis) (圖 4-6)。在這種情況之下，血管的平滑肌及巨噬細胞充滿了膽固醇 (圖 4-8)。脂化膽固醇則被排出於細胞外，則形成結晶。例如，老馬的腦室，常見這種結晶化的膽固醇。在雞的黃瘤症 (xanthomatosis)，也常見有這種膽固醇屯積於巨噬細胞內，以及細胞外的脂化膽固醇結晶。

**糖原的貯積：** 糖原 (glycogen)

又稱肝醣，正常的情況下，可見於肝細胞、腎上皮細胞及肌肉細胞。切片以PAS試劑染色時，醣原呈深紅色顆粒，但如以澱粉酶(diastase)先處理，則醣原會被消化掉。此

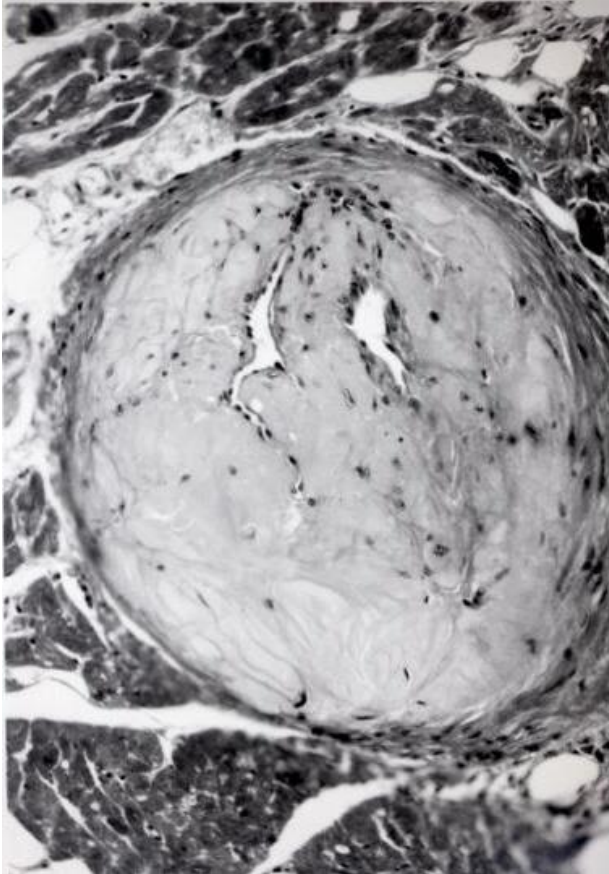


圖 4-6. 狗冠狀動脈的血管硬化(arteriosclerosis)。

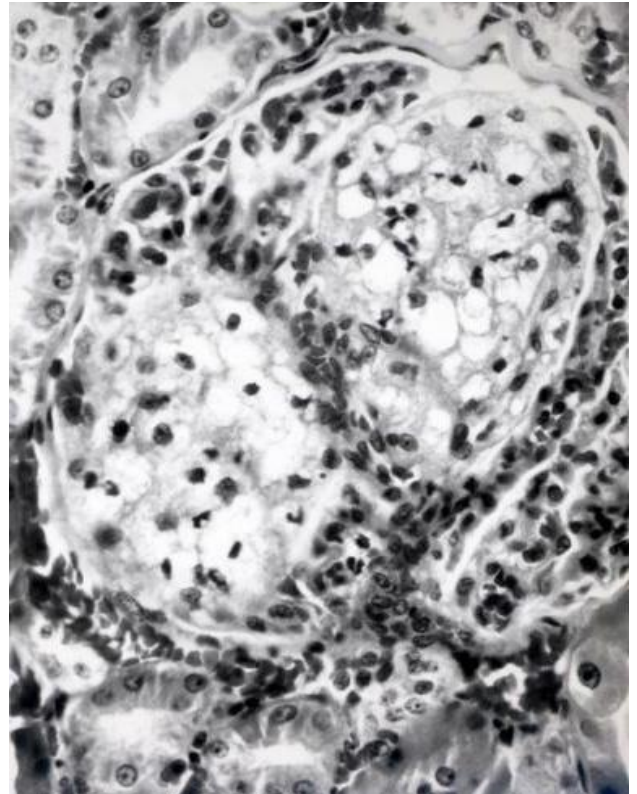


圖 4-7. 貓腎小球的脂質營養不良(lipodystrophy)。



圖 4-8. 馬腦室膽脂瘤(cholesteatoma)之切片，見膽固醇結晶所留下的裂縫(clefts)。

方法，可用於醣原與醣蛋白 (glycoprotein) 的區別。切片如要展示細胞中的醣原，最好用非水性的固定液，如用酒精來固定。當過多的醣原聚集在細胞內稱為醣原病 (glycogenosis)，通常發生於高血糖，如糖尿病的動物。可見醣原過多地聚集在肝細胞及腎上皮細胞內。在顯微鏡下，可見細胞很多小空泡。這種醣原的貯積，也可見於缺氧的情況下，如小馬，因產前窒息 (perinatal asphyxia) 時，都可見肝細胞有這種變化。醣原有時可見於細胞核內，如腫瘤細胞或糖尿病患的肝細胞。另外，常見於腎上腺皮質機能亢進症 (hyperadrenocorticism)，或者接受皮質類固醇 (corticosteroid) 治療的動物而引起的類固醇誘發之肝病 (steroid-induced hepatopathy) (圖 4-9)。山羊肝細胞常在核內有醣原體 (glycogen body)，其病因不明 (圖 4-10)。在小白鼠的心肌也偶見有嗜鹼性變性 (basophilic degeneration)，亦是一種醣原病。

醣原貯積症 (glycogen storage disease) 如馬的多醣貯積肌病 (polysaccharide storage myopathy)，則是一種遺傳性疾病，因缺乏

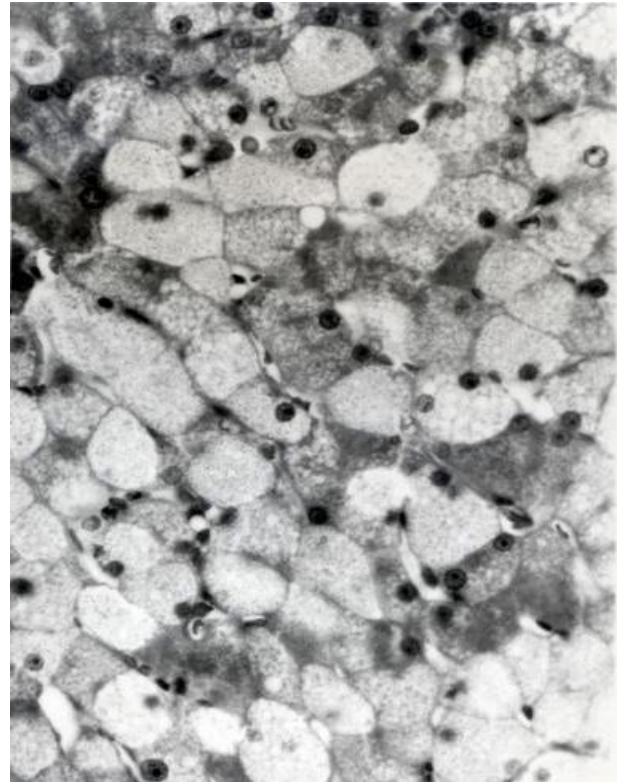


圖 4-9. 狗肝之切片，胞質內充滿了醣原 (glycogen)。

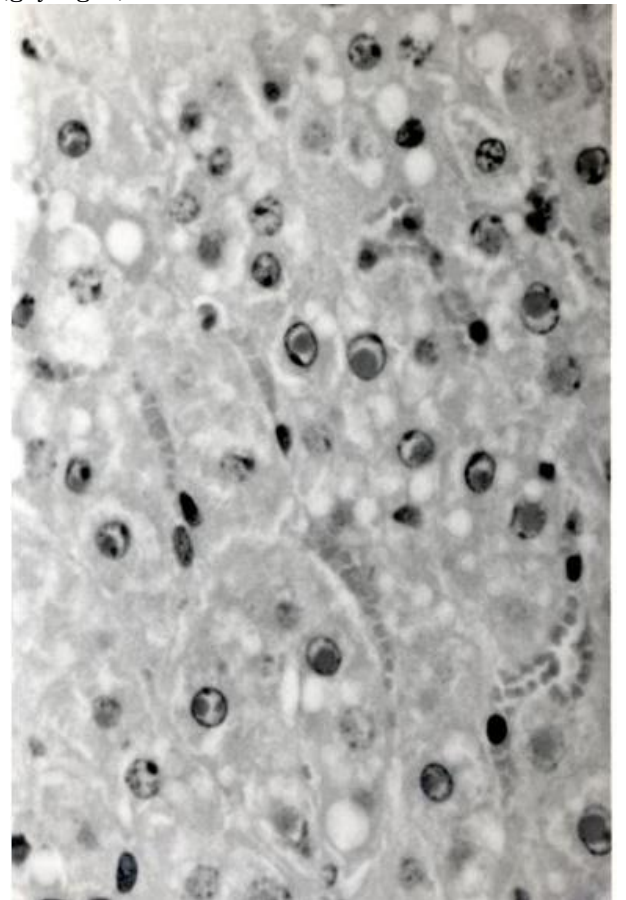


圖 4-10. 山羊肝之切片，肝細胞的細胞核內，有醣原體 (glycogen body)。

某種酶，如 L-醣苷酶 (L-glycosidase)，而無法代謝這些碳水化合物，導致醣原過分地聚集於細胞質內。

#### 四、蛋白質的貯積

**玻璃質樣變性 (hyaline degeneration)：**指細胞內或細胞外存有同質性、無結構 (homogeneous structureless) 的粉紅色 (HE 染色) 的蛋白物質。這類蛋白質並非有一定的化學成分，它包括一群的蛋白質，甚至包括類澱粉質 (amyloid)。類澱粉質於另外章節中敘述。玻璃質樣變性常見於：癥痕 (scar)、腫瘤、硬化血管、腎小球硬化症及腎小管的玻璃質樣圓柱體 (hyaline casts)。

**玻璃質樣小滴變性 (hyaline droplet degeneration)：**指細胞質聚集著顆粒狀、玻璃質樣物質 (hyaline)。最常見於腎小管的上皮細胞。於腎小球構造受損時，血中的蛋白質流失到腎小管內，腎小管上皮細胞以胞飲作用 (pinocytosis) 再吸收管內的蛋白質，於鏡檢時，這些被胞飲的蛋白質呈現為嗜伊紅性、玻璃質樣的小球。另於家畜，常見於血管內溶血時，如牛及狗之焦蟲病 (piroplasmosis) 及新生仔畜溶血症 (hemolytic disease of newborn) 也常見此現象 (圖 4-11)。

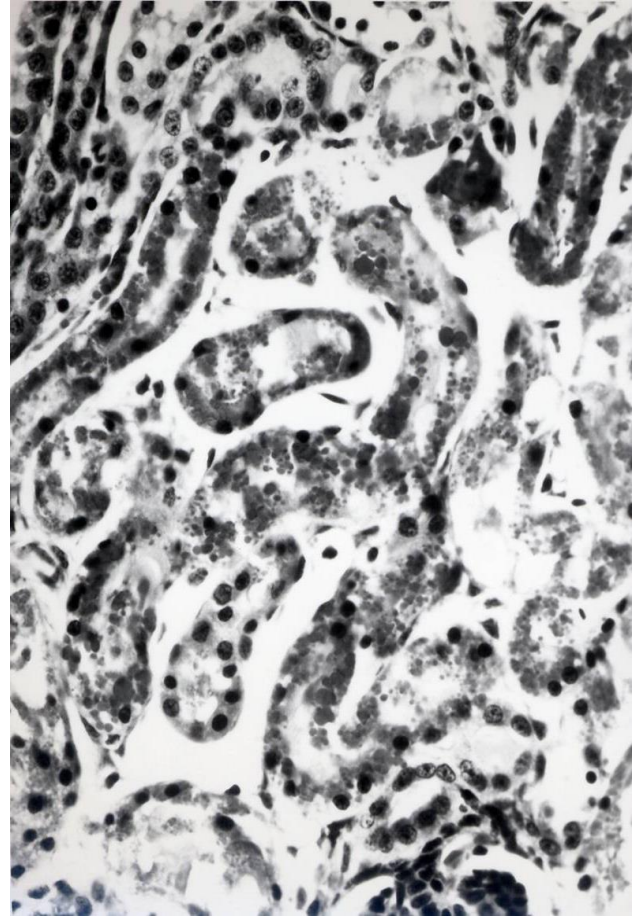


圖 4-11. 貓腎小管上皮細胞含有玻璃質樣小滴 (hyaline droplets)。

**類纖維素變性 / 類纖維索性壞死 (fibrinoid degeneration/fibrinoid necrosis)：**指血管壁沉澱有鮮紅色 (HE 染色)、無結構的物質，此沉澱物為纖維蛋白 (fibrin)、血清蛋白及補體抗原抗體的結合物。此病變多因免疫性疾病所引起。通常發生於動脈，大、中、小動脈均可發生。惡性卡他熱 (malignant catarrhal fever; MCF) (圖 4-12)、藍舌病 (bluetongue) (圖 4-13)、豬

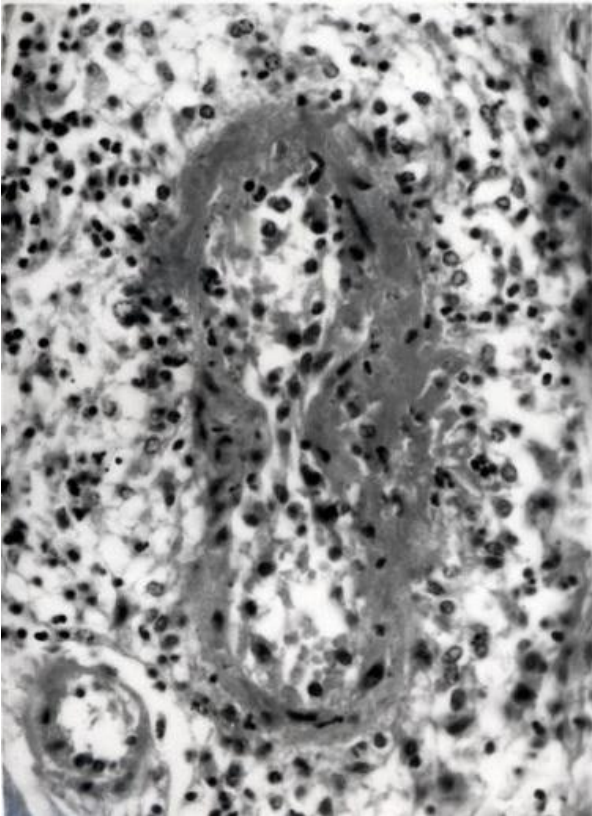


圖 4-12. 牛惡性卡他熱 (malignant catarrhal fever)，血管壁的類纖維素性壞死 (fibrinoid necrosis)。

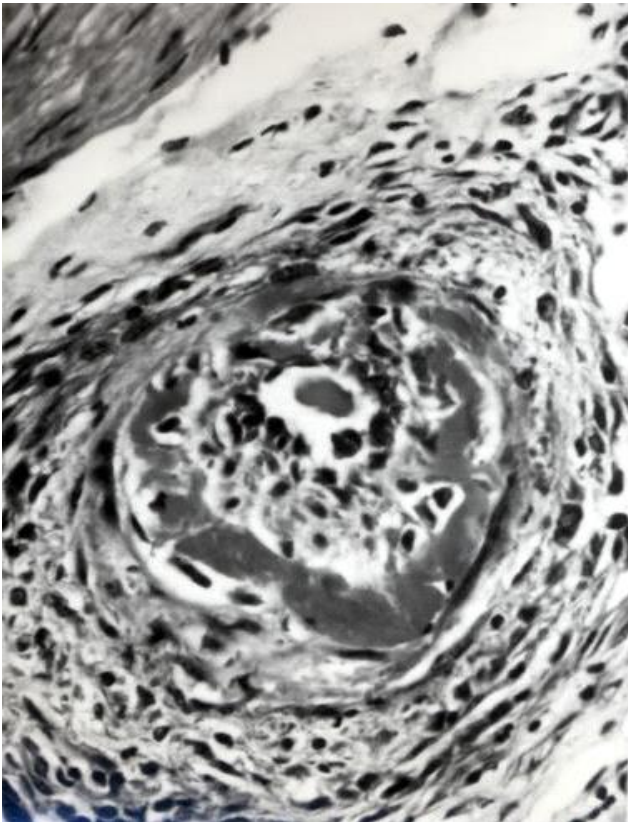


圖 4-13. 藍舌病，血管壁的類纖維素性壞死

(fibrinoid necrosis)。

水腫病及結節性多發性動脈炎 (polyarteritis nodosa)，皆是最好的例子。

## 五、類澱粉症 (Amyloidosis)

類澱粉症涵蓋了一群的疾病 (disorders)，並非單一之疾病。類澱粉症的特徵，為類澱粉 (amyloid) 貯積於組織或器官中 (圖 4-14 - 圖 4-19)。類澱粉是一種臘質性、粉紅色 (HE 染色) 的沉澱物質 (圖 4-15)，其實並非澱粉而是蛋白質，對剛果紅 (Congo red) 有親合性 (圖 4-16)，染色後用偏光檢查，呈現蘋果綠 (apple green) 的螢光。構成類澱粉之蛋白質，其立體構形 (conformation) 非常特別，為  $\beta$  摺疊片原纖維 ( $\beta$ -pleated sheet fibril)，因此，類澱粉一旦沉積 (deposit)，個體無法加以消化或分解，終身存於該細胞或組織內。

可依據類澱粉的蛋白質化學性質，將類澱粉症加以分類，常見而主要的類澱粉有：

- (1) L 鏈類澱粉 (amyloid light chain ; AL)：類澱粉纖維 (amyloid fiber)。
- (2) 類澱粉關聯性蛋白質 (amyloid associated protein ; AA)：類澱粉纖維不屬於免疫球蛋白，由 A 蛋白質 (A protein) 而來，而 A 蛋白質的前身為血清類澱粉關聯性蛋白質 (serum amyloid associated protein ; SAA)。

原發性類澱粉症 (primary amyloidosis) 的類澱粉，由 AL 形成。而繼發性類澱粉症 (secondary amyloidosis) 的類澱粉，則由 AA 形成。原發性類澱粉症與慢性感染病無關，而是免疫細胞所衍生的惡液質 (immunocyte-derived dyscrasia)，起因於一株的漿細胞增生而引起，如單株性免疫球蛋白增多症 (monoclonal gammopathy) 或漿細胞性骨髓

瘤 (plasma cell myeloma) 。繼發性類澱粉症





圖 4-14. 狗腎的類澱粉症 (amyloidosis)，此腎經碘劑處理過。

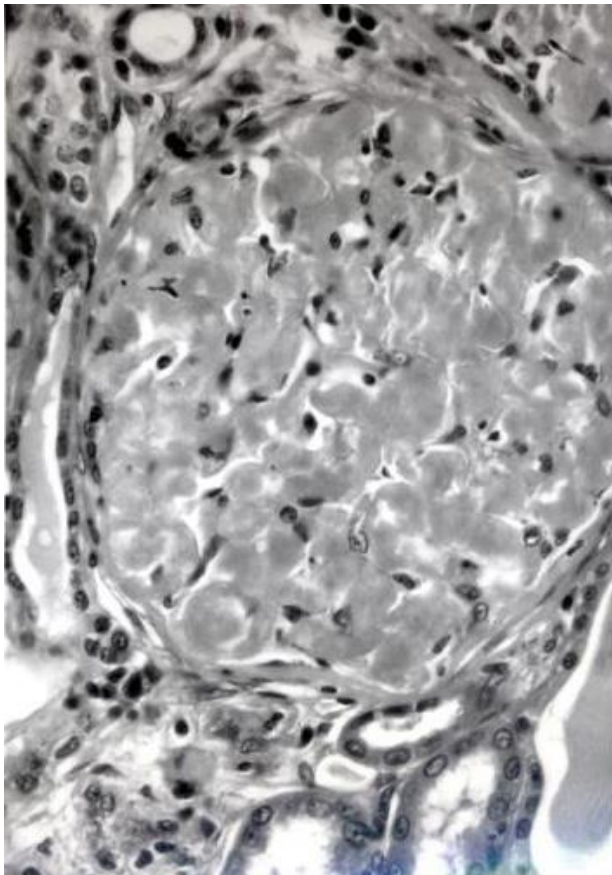


圖 4-15. 狗腎小球的類澱粉沉積 (HE 染色)。

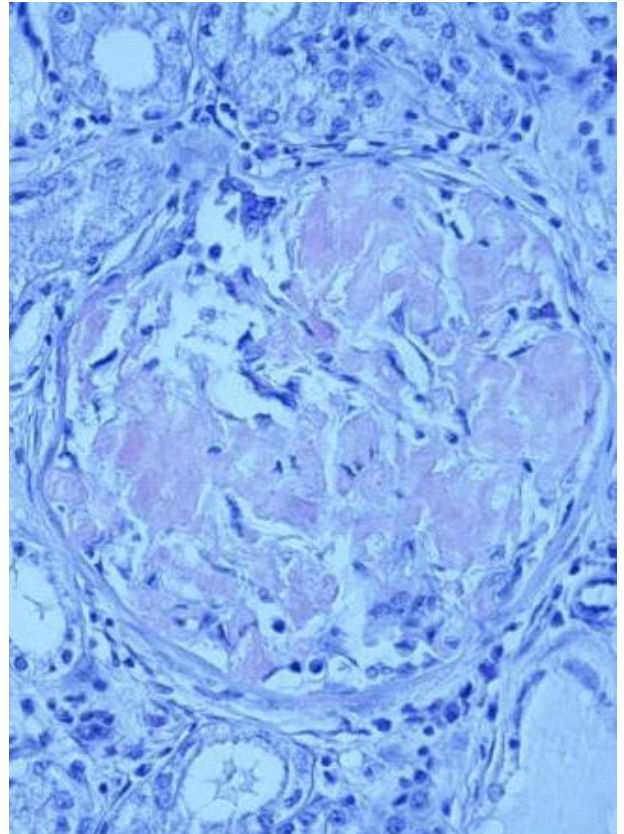


圖 4-16. 狗腎小球的類澱粉沉積 (Congo red 染色)。

(secondary amyloidosis) 係因傳染性病原引發了慢性的疾病、反覆性 (recurrent) 急性疾病或慢性炎症反應等情形等而引起。後者，通常引發腎病綜合症 (nephrotic syndrome) 及肝脾腫大症 (hepatosplenomegaly)。還有另一類型之類澱粉症，與遺傳有關，其類澱粉纖維由前白蛋白 (prealbumin) 組成。以上這三種類澱粉症，屬於全身性類澱粉症 (systemic amyloidosis)，相對地，尚有局部性類澱粉症。

局部性類澱粉症，多見於內分泌腺如甲狀腺的 C 細胞腫瘤 (C-cell tumor) 及貓胰島腺的類澱粉症。與內分泌有關的類澱粉，其成份是多胜肽 (polypeptide)，如抑血鈣素 (calcitonin) 或胰島素 (insulin)。經高錳酸鉀 ( $\text{KMnO}_4$ ) 處理後仍保持對剛果紅 (Congo red) 的親和性，這點與全身性類澱粉症的類澱粉有別。另一種局部性類澱粉症與老化有關，常見於腦及

心臟。人的阿滋海默症 (Alzheimer' s disease) ，在腦中可見到神經

多醣 (mucopolysaccharide) 物質，沉積於變性的結締組織中。於動物，最常見的黏液樣變性是脂肪漿液性萎縮 (serous atrophy of fat)，常看到的器官為心瓣膜 (圖 4-20)、腎的髓質、皮膚及動脈。母猴於發情期所表現的性徵皮膚 (sex skin) 及動物甲狀腺素缺乏時在皮膚發生的黏液水腫 (myxedema)，即為黏液樣變性。但杯狀細胞 (goblet cells) 含有的黏多醣，則是正常而非病態。馬之胎盤，也常見這種病變 (圖 4-21)，其原因尚不明。



圖 4-19. 老年小鼠腎上腺的類澱粉症。

**脂肪漿液性萎縮 (serous atrophy of fat)：** 動物經長期時間處於不良的營養狀態時，如久病，尤其是腸胃病，無法吸收營養；或者天旱飢饉時，所貯蓄的脂肪被用竭時。肉眼下本來黃白色固體脂肪變成光

滑

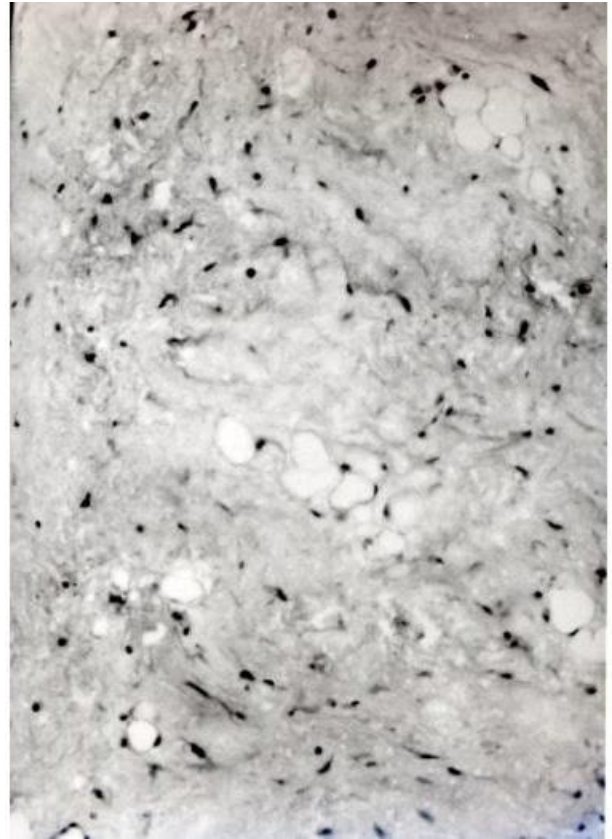


圖 4-20. 狗心瓣膜的黏液樣變性 (mucoïd degeneration)。

、明膠樣 (gelatin)。於顯微鏡下，可見脂肪細胞變小，間質組織增生，且有黏多醣沉積。如用 HE 染色，可染成藍色。最易見到的地方是心基部、腎盂及骨髓的脂肪。

## 七、痛風

痛風 (gout) 指嘌呤 (purine) 代謝不正常時引起的尿酸 (uric acid) 及尿酸鹽 (urate) 沉積於組織中而引起的疾病。常見於鳥類、爬蟲類及人類。鳥類易於沉積的器官，包括：關節周圍 (periarticular) 的結締組織、心外膜 (圖 4-22、圖 4-23) 及腎臟，嚴重的情形下，可沉積於脾及肝 (圖 4-24)。此種沉積物為針狀形，如用酒精固定，則可較好地保存此沉積物。在爬蟲類，則常見於腎臟。沉積物貯積多時，可引發組織的反應，即慢性肉芽腫性炎症反應。

## 八、草酸鹽症 (Oxalosis)

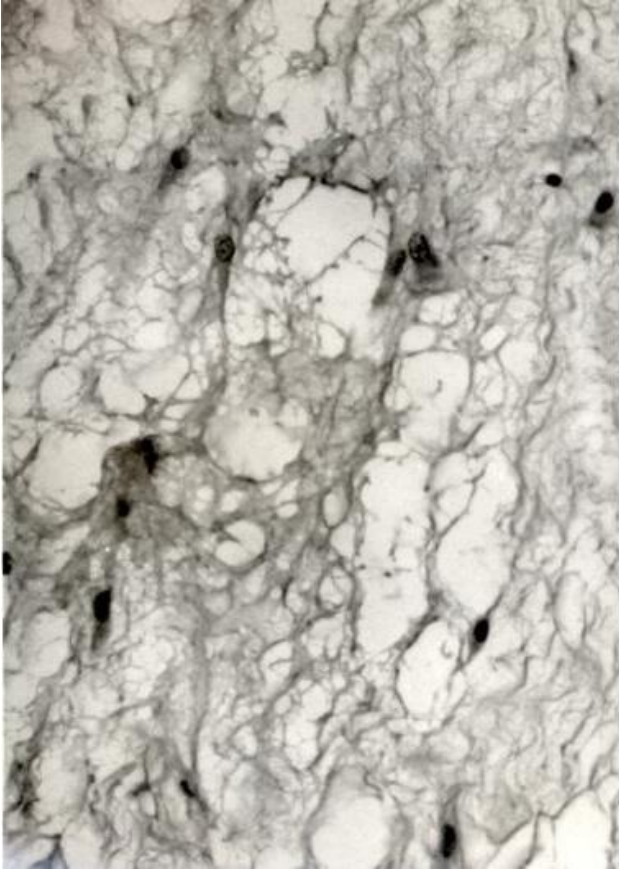


圖 4-21. 馬胎盤的黏液樣變性。



圖 4-22. 鷄心外膜尿酸鹽的沉積 (痛風症)。

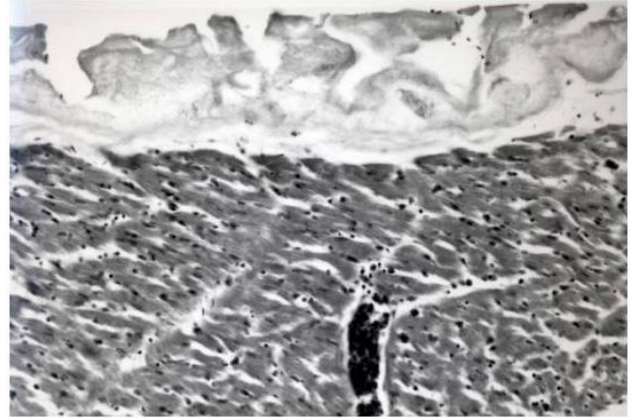


圖 4-23. 鷄心的切片，心外膜尿酸鹽之沉澱。

動物吃喝到乙二醇 (ethylene glycol) 或採食含高量的草酸鹽 (oxalate) 的植物時，可於腎小管內沉積很多草酸鹽的結晶。受害動物因酸血症 (acidosis) 或腎病 (nephrosis) 所致的無尿症而死亡。在寒帶的地方，汽車的散熱器 (radiator) 必須加進乙二醇作為防凍劑 (antifreezer)，於是秋冬之際，常見到很多狗、貓有這種的中毒。防凍劑的中毒為最常見小動物中毒個案。HE 染色下，草酸

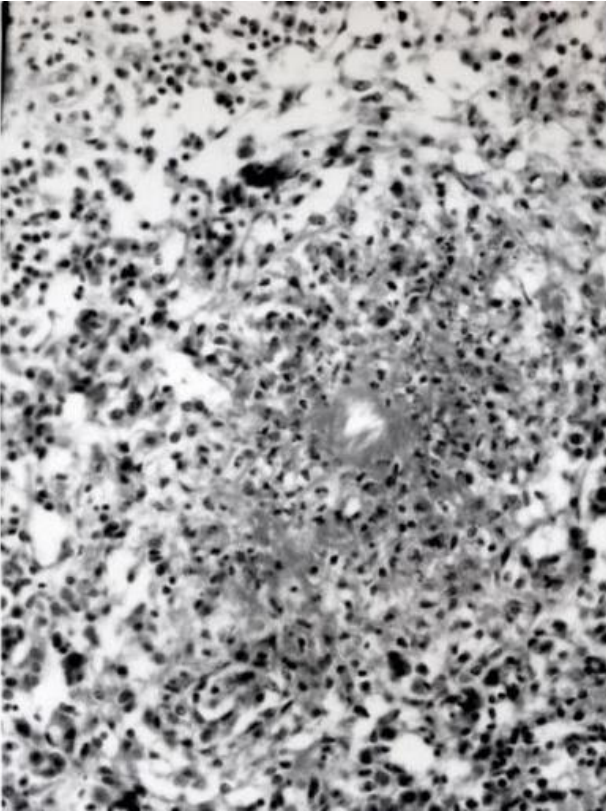


圖 4-24. 雞脾之切片，針狀尿酸鹽結晶沉積。

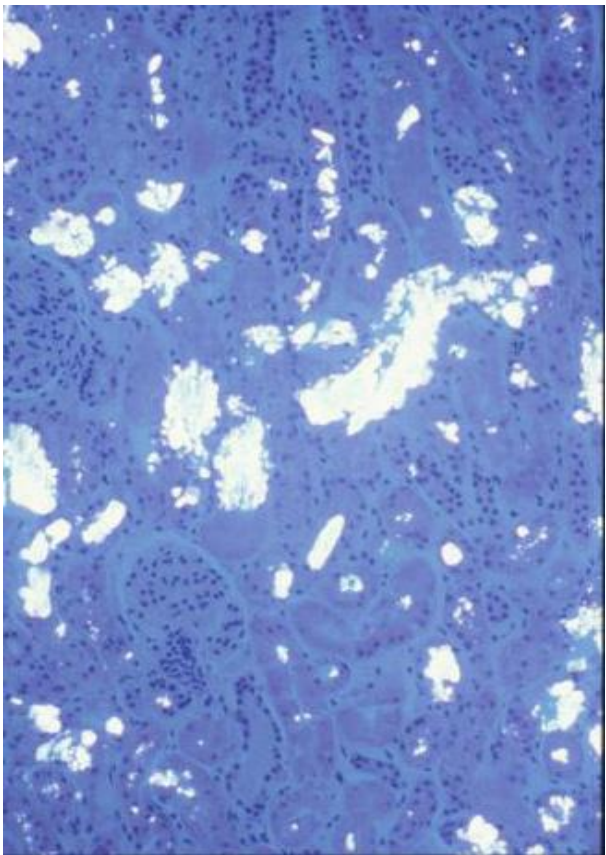


圖 4-25. 偏光顯微鏡照片，腎小管有亮晶晶的草酸鹽結晶。

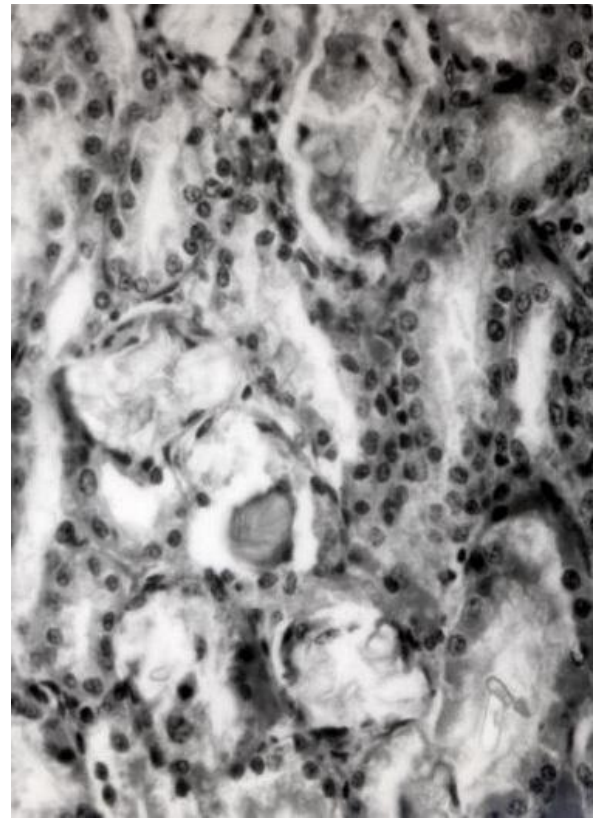


圖 4-26. 腎切片 (HE 染色)，草酸鹽結晶。

鹽的結晶為綠色雙折射 (birefringent) 結晶，利用偏光顯微鏡可看到亮晶晶的產物 (圖 4-25、圖 4-26)。沉積物除了沉積於腎小管外，在其他器官，尤其腦的血管，亦可看見。少數的草酸鹽結晶，可見於流產的小牛，以及有腎病 (nephrosis) 的動物。

## 九、細胞的包涵體 (Cellular inclusions)

於細胞質內或細胞核內，常見有外來物，稱包涵體 (inclusion) (圖 4-27 - 圖-29)。最常見者，係病毒所引起的包涵體。病毒的包涵體，可出現於細胞質內或細胞核內。用電子顯微鏡術可鑑別其係何種病毒，有些病毒可排成結晶形。除了病毒外，某些細胞內兼性菌 (intracellular facultative bacteria)，如布氏桿菌、棒狀桿菌屬 (*Corynebacterium* spp.)、玫瑰紅球菌屬 (*Rhodococcus* spp.) 及李氏桿菌屬 (*Listeria*

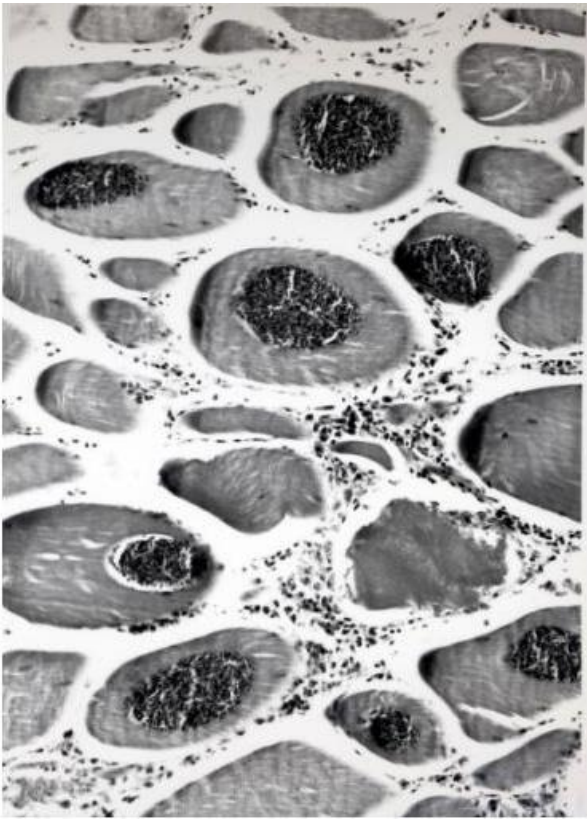


圖 4-27. 細胞質包涵體，雞肌肉纖維包含有肉孢子蟲囊 (sarcocysts)。

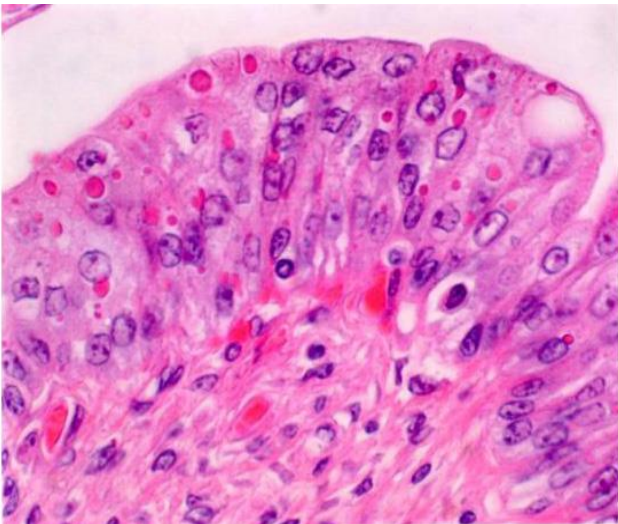


圖 4-28. 狗膀胱上皮細胞含有犬瘟熱 (canine distemper) 病毒的包涵體 (inclusion body)。

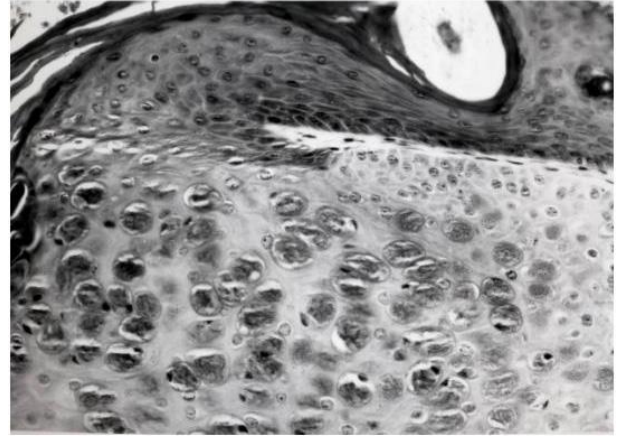


圖 4-29. 馬皮膚表皮細胞含有傳染性軟疣 (molluscum contagiosum) 病毒的包涵體。

spp.) 等，常可見於巨噬細胞的細胞質內。有些黴菌，如組織漿菌屬 (*Histoplasma* spp.) 及大多數的原蟲，如球蟲或弓蟲，也都寄生於細胞質內。

溶素體貯積病 (lysosomal storage disease) 的積存物，是最有名的非微生物性包涵體，將於遺傳病時敘述之。其他包涵體，如鉛包涵體可見於腎、肝及骨細胞內。老狗的肝及腎上皮細胞，則常見結晶形核內包涵體。

## 參考文獻

- 1 Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* **346**: 1221-1231, 2002
- 2 Austic RE, Cole RK: Impaired renal clearance of uric acid in chickens having hyperuricemia and articular gout. *Am J Physiol* **223**: 525-530, 1972
- 3 Cheville NF: Cell death and degeneration. *In: Cell Pathology*, first ed., pp. 15-80. The Iowa State University Press, Ames, 1976
- 4 Collins RA, Reid IM: A correlated biochemical and stereological study

- of periparturient fatty liver in the dairy cow. *Res Vet Sci* **28**: 373-376, 1980
- 5 Fenwick BW, Muir S, East N: Hepatic and renal tubular cell nuclear glycogenosis in goats. *J Comp Pathol* **96**: 399-405, 1986
  - 6 Fowler S, Shio H, Haley NJ: Characterization of lipid-laden aortic cells from cholesterol-fed rabbits. IV. Investigation of macrophage-like properties of aortic cell populations. *Lab Invest* **41**: 372-378, 1979
  - 7 Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med* **302**: 1283-1292, 1980
  - 8 Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts). *N Engl J Med* **302**: 1333-1343, 1980
  - 9 Gordon ER, Lough J: Ultrastructural and biochemical aspects during the regression of an ethanol-induced fatty liver. *Lab Invest* **26**: 154-162, 1972
  - 10 Harmeyer J, Schlumbohm C: Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia. *Res Vet Sci*, 2006
  - 11 Jakob W: Spontaneous amyloidosis of mammals. *Vet Pathol* **8**: 292-306, 1971
  - 12 King N, Alroy J: Intracellular and extracellular deposition; degeneration. *In: Veterinary Pathology*, eds. Jones T, Hunt R, .King N, 6th ed., pp. 25-56. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997
  - 13 Kosek JC, Angell W: Fine structure of basophilic myocardial degeneration. *Arch Pathol* **89**: 491-499, 1970
  - 14 Morrow DA, Hillman D, Dade AW, Kitchen Y: Clinical investigation of a dairy herd with the fat cow syndrome. *J Am Vet Med Assoc* **174**: 161-167, 1979
  - 15 Pan IC, Chen HC, Morter RL: Treatment of edema disease of swine. *Can J Comp Med* **34**: 148-154, 1970
  - 16 Reid HW, Buxton D, Pow I, Finlayson J: Malignant catarrhal fever: experimental transmission of the 'sheep-associated' form of the disease from cattle and deer to cattle, deer, rabbits and hamsters. *Res Vet Sci* **41**: 76-81, 1986
  - 17 Rook JS: Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* **16**: 293-317, vi-vii, 2000
  - 18 Rubin E, Lieber CS: The effects of ethanol on the liver. *Int Rev Exp Pathol* **11**: 177-232, 1972
  - 19 Sutherland RJ, Cordes DO, Carthew GC: Ovine white liver disease--an hepatic dysfunction associated with vitamin B12 deficiency. *N Z Vet J* **27**: 227-232, 1979
  - 20 Thrall MA, Grauer GF, Mero KN: Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol

- intoxication. J Am Vet Med Assoc  
**184**: 37-41, 1984
- 21 Van Saun RJ: Pregnancy toxemia in a flock of sheep. J Am Vet Med Assoc  
**217**: 1536-1539, 2000
- 22 Warren CD, Alroy J: Morphological, biochemical and molecular biology approaches for the diagnosis of lysosomal storage diseases. J Vet Diagn Invest **12**: 483-496, 2000
- 23 Yano BL, Hayden DW, Johnson KH: Feline insular amyloid. Ultrastructural evidence for intracellular formation by nonendocrine cells. Lab Invest **45**: 149-156, 1981
- 24 李崇道：細胞變性，獸醫病理學。49-70 頁。1988。國立編譯館/黎明文化事業公司。