

线粒体的超微形态和超微病理

组织胚胎学教研室 徐以明

线粒体是细胞中最重要的细胞器之一，也最早发现。因为它大多在光镜分辨率的范围之中，从而很早就已经受到普遍的注意，作了多方面的研究。自从二十世纪三十年代发明了电镜之后，线粒体被归于膜相结构的细胞器中。随着新技术的应用，经综合研究已经测得其组成，线粒体的复杂结构已有了全面了解。

线粒体膜上分布着许多酶，对于细胞各种复杂的生化反应起催化作用，同时是细胞的供能站。它是细胞氧化磷酸化反应，产生ATP的场所。三羧酸循环酶系统，递氢系统（呼吸链）的酶均分布在线粒体中。此外还有更广泛的生物学作用，如在合成血红素中起重要作用。某些情况下，它有摄取 Ca^{++} 的生化机制，可以参加肌细胞质中的 Ca^{++} 的调节，触发肌收缩⁽¹⁾。

关于线粒体的功能在此不多叙述，本文主要就正常的和不典型的情况下，以及病变中线粒体所表现出的形态学特征分述如下。

一、线粒体的一般特征和光镜形态

线粒体在1894年首先由Altman氏发现，1898年Benda首先把它命名为“线粒体”。在光镜标本中用Janus绿B活体染色或者甚至也能在H.E.染色切片中看到它⁽²⁾。在常规H.E.染色切片中，密集的线粒体一般可使胞质呈强嗜酸性。它广泛分布在真核细胞之中。线粒体的外形多样化，圆形、椭圆形、圆柱状、哑铃状、线形等，有时可出现分支状，多孔形。一般直径0.5—1 μ m，长2.5 μ m。在细胞中数量有极大悬殊，在未分化细胞中很

少，在淋巴细胞、上皮细胞中较少，在功能旺盛的细胞中很多，如肝细胞、胃腺壁细胞、肾近曲小管细胞等。自然界可见到仅仅含一个线粒体的细胞，也可见到如在巨大变形虫(chaos chaos)中那样每细胞多达500,000个。一般的规律是：新生细胞、运动大的细胞比不活动的衰老的、病变的细胞多。它的寿命比细胞寿命短，心肌细胞中的很短，其半衰期仅4—5天⁽³⁾；肝细胞中的半衰期平均为10天⁽⁴⁾。

二、线粒体的超微结构

在电镜下线粒体主要特征就是双层膜结构。内含基质小体，有嵴，并有致密颗粒。尽管基本的形态很有特征性，但因有许多变化出现，这种变化可以因种系，组织的不同，生理状况，病理因素而引起，从而使电镜下要鉴别线粒体也会发生困难。

线粒体外膜为厚70 \AA 的单位膜，光滑平整，其化学组成与滑面内质网相似。蛋白质与脂的比是1:1。膜上有小孔，有较大的通透性，使细胞基质与线粒体外室成分相似。外膜含较多的磷脂，把线粒体放在低渗液或膜损伤剂（脂酸、磷脂酶）中，升膜破裂，内膜凸向外。有人测定外膜中含有3%胆固醇而内膜极少。外膜比内膜更能抵抗酶的消化水解作用。

内膜也是单位膜，较薄，约50 \AA 。含较多蛋白质，蛋白质与脂的比为3.8:1。内膜通透性较小，它与氧化磷酸化的功能密切相关。

嵴，内膜向内褶入成层板状或管状结构。

嵴的多少和形态在不同细胞中,甚至同一细胞不同区域均有很大差异。可以有同心圆管状嵴,有孔层板状嵴、锯齿状嵴、纵行嵴、短板状嵴、管状嵴等⁵⁾。但嵴的基本形态主要是板状嵴和管状嵴,其余类型均为这两类派生出来。

板状嵴:嵴的长度不等,肝细胞达线粒体中央,肌组织和肾小管中的线粒体嵴达全部宽度,有时甚至连于对面的膜上。

管状嵴:在横切面上是圆管结构,纵切面上可以呈短盲端小管(绒毛嵴),不规则曲折小管以及长达线粒体整个宽度连于相对的内膜上三种。这种嵴,高等动物少见,原生动物和其他低等动物多见。变形虫的线粒体不仅呈管状,还有网状与波形结合的复杂结构。

嵴的密度与数目:它的表面积与组织代谢活性相关,典型例子在棕色脂肪中,持续运动肌组织中,嵴较多。Slantter back于1965年已注意到心脏的节律与线粒体大小及嵴结构复杂性有关。

基粒:在线粒体内膜上,嵴膜的内侧,大小90—100Å,有规律地排列,相距100Å,由头片、柄、基片几部分组成。把线粒体膜弄破后用负染法才能显示,每个线粒体有 10^4 — 10^5 个。

嵴间隙:两层嵴膜之间,又称嵴膜间隙。

内室:由内膜围成的腔,含有电子密度较高的基质,细粒状、纤维状,还有大的致密颗粒物质。

基质颗粒:密度高,直径300—500Å,每个线粒体仅有数个。含有一些易与阳离子结合的蛋白质。

三、线粒体的起源、繁殖和退化

根据进化的观点,有无线粒体是区别原核细胞和真核细胞的重要标志之一。原始真核细胞有时吞噬细菌,细菌未被消化而成了寄生于细胞中的永久“居民”。寄主细胞则

依赖寄生细菌的呼吸作用来获得能量,这就是所谓的“内共生学说”。根据线粒体具有一系列独立性,如它有自己的DNA和细胞核中的DNA不同,而与细菌中的相似;线粒体内合成自身的蛋白质,合成方式与真核细胞中的不同;它有自主性连续性,不受核控制,并分裂繁殖。故有人认为线粒体是寄生细胞中的细菌⁶⁾。也有人认为它来自微体。

线粒体的繁殖已经看到了直接的分裂。据Franchsca Festa-Riva等报道在人颌下腺排泄管上皮细胞中有多量线粒体可见到中间缩窄,表明发生分裂⁷⁾。形态学上已有很有说服力的电镜照片,看到出芽、分裂,1955年Fawcett已看到,今已有许多研究加以肯定。Bernard Tandler等1972年在用铜螯合剂的小鼠心肌中看到密集成簇的线粒体,线粒体表现正常并有很多分隔⁸⁾。关于线粒体来自别的膜系细胞器(尤其是细胞膜)的想法缺少明确的证据,但在理论上是可以成立的。

衰老和损伤的线粒体能发生变性。并以各种方式在细胞中去除。线粒体去除的方式,最通常是转化和合成为细胞溶酶体。它的方式有:①发生致密的嗜碱性板层状膜,变成有髓样结构的溶酶体;②线粒体加入到先已存在的溶酶体中去;③分离的线粒体块与别的细胞器,或不与别的细胞器一起形成溶酶体。还有人认为它可溶解入扩张的内质网池中去。

线粒体可因中毒性破坏而加速更新,如严重缺乏 Mg^{++} 、静脉注射了去垢剂等。近年来经大量研究,肯定了环节动物中成熟细胞能“重新”制造新的线粒体,这是通过核指导的生物生成作用,包括由核突入到胞质的可能含有DNA的致密物质(线粒体间质)在其中⁹⁾。

四、线粒体在细胞中的分布特征

线粒体看上去是随意地散在胞质中,实

实际上是有规律的，它并非静止的，而是可以运动的。一般有两种运动方式，一种是振动，抖动着前进，另一种是移位——随细胞质而滚动。

大鼠的精子细胞在向精子变态阶段，形成鞭毛，线粒体沉着在其“中段”⁽⁹⁾。蜈蚣（*Lithobius forficatus* L）的精子中，早期大量线粒体在精细胞的膜下，随细胞伸长则线粒体有秩序地排列，最后呈螺旋状排列⁽¹⁰⁾。肌细胞中，它总沿着肌原纤维分布，插在肌原纤维之间。在通过I带区，成环形的腰带样线粒体围绕肌丝群。在有纤毛的上皮细胞中，线粒体紧紧靠在纤毛的基部。在肾近曲小管中，它沿细胞长轴正齐分布在基底膜内褶之间。Ray B. Nagle 等在北美沙漠中生长的鼠（*Perognathus Penicillatus*）的肾脏亨氏祥细段中看到各段的线粒体分布不一，有时稀少，有时很多垂直分布⁽¹¹⁾。

线粒体有时紧密地伴随着别的细胞器和内含物出现。常见的是线粒体与脂滴，可以看到单个线粒体紧靠在脂滴表面，或许多线粒体围绕一个大脂滴；有时两者的表面互相融合；常见于心肌、肝、胰和棕色脂肪中。有的学者认为线粒体外膜可溶解，内膜仍完整从而使脂滴与线粒体互相通连。也有人认为，这种并存的意义是把线粒体酶带入脂肪反应物中去，因该情况常见于禁食的动物肝胰当中。

线粒体紧紧伴随粗面内质网，有人用大鼠肝匀浆区带离心和等速沉淀离心及电镜观察，不但证实了两者并存，并且认为是联系到大多数线粒体，定量计算它们的接触百分率高达81%—88%¹²。线粒体与滑面内质网伴存可在蜻蜓飞翔肌中看到。此外常见到它接触于胞膜、桥粒。总之，这些方式都与线粒体与该细胞器之间功能有关。

五、不典型线粒体和线粒体超微病变
影响线粒体形态的因素很多，有生理性

的也有病理学的。线粒体在病理改变时其生理功能的变化目前仍知之甚少。它的许多超微改变在病理学上尚无特殊的意义。但也有些变化被认为是某种病变电镜下诊断依据之一。

（一）各种不典型线粒体嵴¹³：①锯齿形嵴，即“Z”字形嵴，大多数在代谢高的组织中看到，有学者提出它是一种更高效的线粒体，它可在猫的心肌、高血压病人的心肌中见到。②有孔嵴，较少见，在丽蝇的飞翔肌中可见到。嵴上窗孔互相对应，据认为基质腔依靠其嵴上的孔弥散，从而使腔连续并缩短径路。③纵行嵴，嵴与线粒体的长轴相平行，可以部分纵向，也可以全部是纵行的。已有报道这种形态学变化与其酶成分不同有关，Andrew P. Evan等1972年在切除垂体的大鼠肾中看到近曲小管上皮细胞中在纵轴上排列整齐的嵴的线粒体数增多⁽¹⁴⁾。Wojciech Witalin'ski等已经报道，在实验室中饲养的一批蝾螈（*Triturus alpestris* Laur）它们的肺中线粒体仅2—4个嵴，偶有5—6个嵴，而嵴整齐地平行排列在与长轴平行的切面上，并可见到嵴内腔中有周期性的斜条纹与嵴膜成45°。嵴的游离缘轻度膨大⁽¹⁵⁾。应用激素，如使用甲状腺素能使低甲状腺素水平的动物细胞中线粒体嵴增多⁽¹⁶⁾。

（二）不典型的线粒体形态：①线粒体疝，指一个线粒体伸出指状突起进入另一个线粒体中去。见于维生素E缺乏的动物肝和人肝癌细胞中。②环形和杯形线粒体，电镜观察表现出“O”形，中间可含一团细胞质基质和细胞器。电镜下要避免与线粒体包含物混淆，前者中央的细胞质成分与线粒体间有清楚的双膜分开。它可在中毒的动物肝细胞中看到。③巨大线粒体，有人认为来自许多线粒体融合，也有人认为是一个线粒体生长增大，或两种情况兼有。有时可达核仁大小，个别甚至大如细胞核，有的内部均一无

嗜。已有人提出在肝细胞中光镜下所见的嗜酸性透明小体，电镜下主要是巨线粒体及其变性后的残余物。它在酒精性肝硬化中尤为丰富，可以作为电镜下病理学诊断依据之一⁽¹⁷⁾。

④含致密颗粒和钙化线粒体：致密颗粒在运输水，离子的组织中的线粒体内很著目；分离研究证明其含 Ca^{++} 、 Mg^{++} 、P等。四氯化碳中毒大鼠，心肌病伴嗜铬细胞瘤病人肝中致密颗粒数目和大小在线粒体中增加。 Ca^{++} 的融合则导致钙化，在 Mg^{++} 缺少的大鼠心肌中出现钙化线粒体。

⑤线粒体包含物，是无介膜包裹的无定形脂质。结晶体包含物，结晶体中有许多平行的针状微丝规则地排列，横切面上表现点状，直径6.5—7.5 μm 。这种线粒体嗜减少，尤其在结晶体附近更明显，有学者提出它来源于嗜¹⁸。含结晶体的线粒体可在病毒性肝炎、酒精性肝损害的肝细胞中见到。上述变化无特异性，偶然也见于正常肝细胞中¹⁹。最近日本九州大学山元寅男教授报道一种从未报道过的管状包涵物在七名胆石症病人肝细胞中。

⑥线粒体的肿胀、水肿，线粒体肿胀伴内质网扩张囊变是光镜下所见的浊肿的特征，有一定的病理意义。早在1914年就有人提出浊肿即细胞颗粒变性的因素。它反映了细胞缺氧，功能受到损害。后经电镜研究，认为浊肿首先是线粒体深染，随之肿胀变圆，中央不染色，诚然它也涉及其它细胞器（尤其是高尔基氏器）的变化。一些药物如四环素也可引起肝线粒体的肿胀。但新近用测形学（Morphometric）研究，在用吗啡等药物后发现小鼠肝细胞中的线粒体和粗面内质网的体积和表面积与对照组之间无显著性差异，仅滑面内质网的体积比对照组的显著增多²⁰。1976年Rosalya H Upson等在用持续光照处理松果体后，其细胞比对照组中有更多的肿胀线粒体，基质稀薄，嗜减少²¹。

⑦线粒体固缩，这种形态变化尚未充分认识，表现为基质密度增加，整个线

粒体积减小。在病毒性肝炎、肝癌、卵巢腺癌的细胞中偶见，它在形态上近似于微体。

（三）线粒体的其他超微病变：药物对机体肝脏细胞线粒体产生的改变，表现在嗜的碎裂，膜溶解、变性，髓样体形成等。因某些药物会破坏线粒体的蛋白质合成而对细胞蛋白质合成无影响。某些疾病如全身性红癍狼疮的肝细胞线粒体会出现同上变化。白血细胞中线粒体表现为嗜损伤，基质广泛空泡变。Miyza Naqi Zafar等1982年用溴化乙锭处理培养细胞可以见到这种淋巴母细胞的超微结构有明显改变与白血细胞相象，出现线粒体嗜损伤和减少，基质空泡样；提出溴化乙锭引起特异性抑制线粒体DNA的转录，从而在细胞中抑制蛋白质合成。在白血细胞中线粒体蛋白质合成是紊乱的²²。

肿瘤细胞中线粒体往往呈区域性分布。数目不等，一般未分化肿瘤中线粒体减少，分化好的肿瘤细胞中可以很多，如Hürthle细胞瘤这种良性甲状腺肿瘤细胞中很多但类癌和垂体腺瘤细胞中线粒体稀少²³。恶性肿瘤细胞中线粒体多形性，它的嗜增多或减少甚至在同一细胞中出现，但通常是减少的，可能由于肿瘤细胞主要是无氧酵解而非有氧化。1972年有人提出在胆汁郁积病人肝中线粒体常常巨大怪形并堆积了类晶体包涵物。在肾上腺皮质腺瘤当中则结晶体包涵物几乎缺如²⁴。

线粒体在病变过程中，开始发生凝聚，内腔浓缩，外腔扩大，体积增大，该时仍为可逆性改变。进而基质变性，絮状物沉淀出现，外膜间断。最后在电镜下只能勉强辨别它的轮廓，并直至全部溶解为空泡状，形成胞质中的髓样包涵体。

参 考 文 献

1. Carr K E and Toner P C;
Cell Structure Churchill Liv-

- ingstone 1982
2. Rhodin J A G: Histology, A text and atlas Oxford 1974
 3. Tandler B et al: Anat Rec 173 : 309, 1972
 4. Junqueira L C: Basic Histology 3rd Edition 1980
 5. 《江苏医药》编辑部: 医学细胞学基础 江苏科技出版社 1980
 6. 洪涛等编著: 生物医学超微结构与电子显微镜技术 科学出版社 1980
 7. Testa-Riva F et al: Am J Anat 160 : 381, 1981
 8. 帕里斯·康斯坦丁尼德斯等著, 陆振山主译: 机能电镜组织学 科学出版社 1980
 9. Lalli M and Clermout Y : Am J Anat 160 : 419, 1981
 10. Reger J F et al: J Ultrastruct Res 73 : 157, 1980
 11. Nagle R B et al: Am j Anat 161 : 33, 1981
 12. Cascarano J et al: Anat Rec 203 : 441, 1982
 13. Ghadinly F N: Ultrastructure Pathology of The cell Butterworths 1975
 14. Evan A P et al: Anat Rec 174 : 265, 1972
 15. Witalinski W and Goniakowska-Witalinska L: J Ultrastruct Res 77 : 223, 1981
 16. Beck F and Lloyd J P: The cell in Medical Science Vol 1 The Cell and its Organelles Academic press 1974
 17. Flake M H and Tisdale W A: Am J Path 44 : 441, 1964
 18. Fujita H and Machino M: J Cell Biol 23 : 383, 1964
 19. Johansson J V: Electron Microscopy in Human Medicine Vol 8 The Liver McGraw-Hill 1979
 20. Borgia G et al: J Ultrastruct Res 80 : 123, 1982
 21. Upson R H et al: Anat Rec 184 : 311, 1976
 22. Zafar M N et al: J Ultrastruct Res 81 : 133, 1982
 23. Landolt AM and Oswald U-M: Cancer 31 : 1099, 1973
 24. Macadam R F: Cancer 26 : 1300, 1970

(1983年11月4日 收稿)