



Research on histopathological changes and ultra-structure pathological changes of nervous, endocrine and immune system in heroin addicts

海洛因成癮者神經、內分泌及免疫系統組織病理變化及超微病理變化研究*

Li Li-hua^[1] Feng Zhong-tang^[2] Yao Hong^[1] Zhao Yong-he^[1]

^[1] Faculty of Forensic Medicine, Kunming Medical College

^[2] Institute of Neuro-science, Kunming Medical College

李利華^[1] 馮忠堂^[2] 姚宏^[1] 趙永和^[1]

^[1] 昆明醫學院法醫學院，雲南昆明

^[2] 昆明醫學院神經科學研究所，雲南昆明

摘要

目的：研究海洛因成癮者神經、內分泌及免疫系統組織病理變化及超微病理變化。方法：應用組織病理學和透射電鏡技術對20例海洛因成癮者中樞神經系統、內分泌系統及免疫系統以及生殖系統進行觀察。**結果：**海洛因成癮者各器官併發慢性感染性疾病。超微病理變化神經系統表現為線粒體腫脹、脊斷裂消失，內質網擴張，神經纖維數量減少、細胞器減少；免疫系統表現為淋巴細胞數量減少，胞漿成分減少等；內分泌系統表現為線粒體、內質網擴張等；男性生精細胞減少，細胞器減少。女性未見卵泡結構。**結論：**海洛因成癮者各器官併發慢性感染性疾病，亞細胞超微結構呈急、慢性缺氧性變性、壞死改變。

關鍵字 海洛因成癮者 組織病理學 超微病理變化 透射電鏡技術

Abstract

Objective: To investigate histopathological changes and ultra-structural pathological changes in the nervous, endocrine and immune systems of heroin addicts. **Method:** Heroin addicts' central

* [基金專案] 國家自然科學基金資助專案 (NO.39760076)

nervous system, endocrine system, immune system and reproductive system in 20 cases are observed by using HE stains and TEM. **Results:** Results show that the organs of heroin addicts are afflicted with complications of chronic infective diseases. The ultra-structural pathological changes are as follows: the changes in the central nervous system are mitochondrion swelling, partial crista fragmentation and disappearance, endoplasmic reticulum dilation, nervous fibers and organelles reduction. Mitochondrion swelling, partial crista fragmentation and endoplasmic reticulum dilation are also found in the endocrine system; lymphocytes reduction, cytoplasm ingredient reduction in the immune system; in the reproductive system, spermatogenic cells and organelles are reduced in the male and follicles disappeared in the female. **Conclusion:** The organs of heroin addicts are afflicted with chronic infective diseases, and ultra-structural pathological changes of heroin addicts present acute, chronic oxygen deficiency degeneration and necrosis.

[Key words] heroin-addicts; histopathology; ultra-structural pathological changes; TEM

目前，國內外的一些學者在海洛因成癮者機能代謝變化研究上，已取得不少成果。但是，海洛因成癮者病理形態學的研究卻處於初級階段，缺乏深入系統的研究。本研究應用病理學、透射電鏡技術對20例海洛因成癮死亡者中樞神經系統、內分泌系統、免疫系統及生殖系統的超微病理變化進行了觀察，探討了海洛因濫用對這幾大系統的損害，為以後吸毒成癮研究提供了客觀的病理形態學和超微病理形態學資料，同時還為海洛因吸毒死亡的法醫學鑒定提供重要診斷依據。

1 材料與方法

1.1 材料選擇標準

(1) 生前使用海洛因持續使用時間超過1個月；(2) 有異態用藥方式（吸食、推注等）；(3) 有耐受性及戒斷症狀；(4) 死亡發生與海洛因成癮有關或過量急性中毒死亡；(5) 死後2-4小時內取材、固定，儘量避免死後自溶干擾。

1.2 一般資料

20例海洛因成癮者人體組織材料來源於1998年昆明醫學院法醫學系解剖案例，其中男性12例，女性8例。對照組10例取自交通事故顱腦外傷死亡者，男性7例，女性3例，死後2小時取材。



1.3 檢材採取

20 例海洛因成癮死亡者均於死後 2-4 小時內解剖取材，取大腦海馬回、基底節、延髓、垂體、腎上腺、甲狀腺、胰島、脾臟、胸腺、肺門淋巴結、睪丸或卵巢、肺、肝等，分別取 2 份。所取組織檢材 1 份用 4% 多聚甲醛固定，石蠟包埋，組織切片，HE 染色光鏡觀察；另 1 份用 2% 戊二醛固定，環氧樹脂包埋，透射電鏡觀察。對照組同樣方法處理。

1.4 標本製備

1.4.1 光鏡標本製備

4% 多聚甲醛固定，石蠟包埋，組織切片，HE 染色光鏡觀察。

1.4.2 透射電鏡標本製備

2% 戊二醛固定，梯度乙醇脫水，環氧樹脂包埋、切片、染色、透射電鏡觀察。

2 結果

2.1 組織病理學觀察

2.1.1 中樞神經系統

大部分病例腦水腫、瘀血；3 例伴腦疝形成；5 例電性蛛網膜下腔出血；2 例小動脈周圍多量淋巴細胞及多核巨細胞聚集；部分病例電性膠質細胞增生，電性軟化；神經細胞缺氧性改變明顯。

2.1.2 免疫系統

4 例鏡下脾小體增大，生髮中心細胞密集，功能活躍，個別見急性脾炎改變；3 例胸腺淋巴組織輕度增生伴部分脂肪化；11 例淋巴結呈反應性增生，未見淋巴細胞明顯壞死及纖維組織增生；6 例回腸淋巴濾泡增生伴慢性炎症改變。

2.1.3 內分泌系統

8 例腎上腺皮質電性纖維組織增生，分隔球狀帶細胞伴慢性炎細胞浸潤；4 例髓質區域性纖維化，嗜鉻細胞數量明顯減少；2 例垂體腺細胞數量減少，電性纖維化；5 例甲狀腺間質炎細胞浸潤。

2.1.4 生殖系統

4例檢見睪丸曲細精管萎縮，其內成熟精子細胞數量減少並見巨細胞形成；2例卵巢皮質初級卵泡數目減少。

2.1.5 呼吸和消化系統

14例呈不同程度的支氣管肺炎改變，竈性肺出血；8例多發性肺膿腫，膿腫周圍區域性肺纖維化伴慢性肺氣腫；局部肺泡內及間質有巨噬細胞出現，有的形成肉芽腫樣結構。8例呈慢性肝炎改變，竈性肝纖維化；2例嚴重晚期肝硬化、肝萎縮；12例肝細胞輕至中度脂肪變。

2.2 透射電鏡觀察

2.2.1 中樞神經系統

大腦海馬：除5例線粒體基本正常外，其餘15例線粒體均表現為腫脹、脊斷裂、空泡變。20例均有內質網擴張。5例有髓神經纖維數量減少，部分神經細胞胞膜破裂，胞漿外流，核染色質較多，聚集成塊。

延髓：4例表現為神經纖維間隙增寬，纖維數量相對減少，髓鞘層次不清晰，局部有裂隙，軸漿成分少。

基底節：3例局部區域神經纖維數量減少，髓鞘崩解。神經細胞線粒體腫脹，內質網擴張。2例神經細胞內細胞器減少，神經胞膜破裂。

2.2.2 免疫系統

脾臟：20例均見淋巴細胞數量減少。5例部分淋巴細胞核溶解。

淋巴結：20例均見淋巴細胞數量減少，胞漿成分減少，線粒體和內質網少見，核異染色質豐富。4例多見細胞凋亡。

胸腺：4例見T淋巴細胞胞漿內可見線粒體腫脹，胞漿少，細胞核異染色質少。2例少數淋巴細胞核溶解、消失，胞漿內殘留少量內質網。



2.3.3 內分泌系統

垂體：14 例見腺細胞內質網擴張，線粒體局部脊斷裂，胞漿內可見神經分泌顆粒。

甲狀腺：11 例甲狀腺濾泡上皮細胞胞漿內細胞器減少，12 例線粒體腫脹，3 例部分濾泡上皮胞漿內分泌顆粒減少。

腎上腺：16 例皮質細胞線粒體腫脹，可見多量溶酶體、脂滴、滑面內質網、脂褐素，可見髓鞘樣結構。

胰島：11 例胰島細胞粗面內質網豐富，神經內分泌顆粒豐富，可見脂質體退變，部分腺泡細胞分泌顆粒稀少，內質網擴張。

2.3.4 生殖系統

睪丸：12 例均見生精細胞數量減少，細胞內細胞器減少，核溶解，核膜破裂，染色質移入胞漿。

卵巢：卵巢間質細胞呈圓形、卵圓形、梭形，核染色質邊集，未見卵泡結構。

3 討論

近年來，蔡志基（1992）對海洛因成癮者機體功能變化研究表明，機體功能損害具有一定系統器官特异性。目前認為主要涉及中樞神經系統、內源性阿片肽系統、內分泌系統和免疫系統，但對其病理形態學改變還缺乏深入系統的研究。姚鳳升等人（1994）用光鏡對 15 例海洛因死亡者機體的病理變化進行了研究，但是研究方法局限於大體形態觀察及光鏡觀察。本研究首次運用光鏡和透射電鏡技術對海洛因成癮者中樞神經系統、內分泌系統、免疫系統及生殖系統的病理學和超微病理變化進行了系統觀察，不僅為吸毒毒理病理的進一步研究提供了新的病理形態學資料，而且還提供了新的研究方法。

Kringsholm B（1987）的研究表明，海洛因成癮者全身各系統不同程度受累病損。我們的研究也證明了以往的研究結果。20 例組織病理研究表明，以呼吸系統、免疫系統、消化系統、內分泌系統的病理改變較顯著。呼吸系統以支氣管肺炎、肺膿腫較多見，並且併發感染性疾病死亡者多數死於上述呼吸系統感染；長期吸毒者，慢性肺氣腫、電性肺纖維化也多見。免疫系統淋巴組織呈不同程度反應性增生。近 50% 病例併發慢性肝炎及肝硬化，腎上腺、甲狀腺慢性炎變及纖維化等。說明海洛因依賴者均併發不同程度的感染，其中以肺部感染、慢性肝炎最為常見，吸毒時間越長，累及器官和病損程度

越嚴重，這顯然與反復吸毒後其免疫機能降低有密切關係。4例辜丸曲細精管萎縮、生殖細胞變性，巨細胞形成，與姚鳳升等人（1994）報道一致。吸毒者神經細胞呈急慢性缺氧性改變，竈性蛛網膜下腔出血，竈性膠質細胞增生等與吸毒長短有一定的相關性，顯示了毒理學的量效關係。其發生機理可能有兩種機制：①直接作用。海洛因長期大量的直接作用造成靶神經元變性、壞死。②間接作用。大劑量海洛因抑制呼吸中樞，造成呼吸功能不全，反復長期腦供氧不足造成了神經細胞變性。

本研究結果表明，海洛因成癮者中樞神經系統超微結構均呈急、慢性缺血缺氧性變性和壞死改變，中樞神經系統出現的神經纖維減少、細胞內細胞器減少等病理性變性、萎縮的機理可能是：①海洛因對腦神經細胞及神經纖維的直接或間接損害；②海洛因成癮者大多數營養不良，由營養不良繼發神經系統損害。免疫系統淋巴組織在光鏡下呈不同程度反應性增生，而在電鏡下卻發現淋巴細胞數量減少，胞漿成分減少。二者結果並不矛盾。海洛因成癮者免疫系統功能降低，開始表現為淋巴組織反應性增生，隨著海洛因濫用時間的延長，海洛因對免疫系統的損害進一步加重，淋巴組織逐漸由增生轉向萎縮、退化，死亡的細胞亦隨之增多。

內分泌系統超微變化除了缺氧性改變外，腎上腺皮質尚有退行性改變，這與內分泌系統改變不呈正性相關，其原因還有待於進一步研究。

李紅等人（1995）發現男性海洛因成癮者血清辜丸酮（TST）和黃體生成素（LH）低下，泌乳素（PRL）水平明顯增高；女性海洛因成癮者血清卵泡刺激素（FSH）、雌二醇（E-diol）明顯降低，而PRL、TST水平明顯升高。這些成果一直缺乏客觀的病理形態學證據，我們的研究剛好填補了這一空白。

參考文獻

Kringsholm B (1987). Lymphnode and thymus pathology in fatal drug addiction. *Forensic Sci Int*,34 : 245.

Kringsholm B (1987) Lung and heart pathology in fatal drug addiction. A consecutive autopsy study. *Forensic Sci Int*,34 : 39.

李紅，楊良，楊慧英等：〈海洛因依賴者下丘腦—垂體—性腺軸功能的改變〉，《中華醫學雜誌》，第75卷，第7期（1995），頁421。

姚鳳升，於建宏，崔勇強：〈5例海洛因毒癮死亡者組織病理學研究〉，《中國法醫學雜誌》，第9卷，第2期（1994），頁104。

蔡志基：〈藥物依賴性與藥物濫用的研究〉，《北京醫科大學學報》，第4期（1992），頁278。