

中西医结合肝硬化研究

RES. ON THE HEPATIC CIRRHOSIS BY THE WEST + M. AND TCM

卢秉久 / 主编

内蒙古科学技术出版社

中西区结合肝硬化研究

卢秉久 主编

内蒙古科学技术出版社

中西医结合肝硬化研究

卢秉久 主编

*

内蒙古科学技术出版社出版发行

(赤峰市红山区哈达街南一段4号)

赤峰第三印刷厂印刷

开本:850×1168 1/32 印张:9.25 字数:233千

1998年5月第1版 1998年5月第1次印刷

印数:1—1000册

ISBN7 - 5380 - 0565 - X
R·100 定价:30.00元

前 言

肝硬化是威胁人类健康的十大疾病之一。发病率近4%，随着输血、血浆制品的广泛应用，各种类型肝炎发病率的上升及化学工业发展，其发病率有逐年上升的趋势。迄今，现代医学对本病尚无根治方法。八五期间，肝纤维化被列入国家医学重点攻关项目，在发病机理研究方面取得了突破性进展。近年来中医药防治肝硬化取得了可喜的成果。基于此，本书从中西医两方面，对肝硬化的解剖生理学基础和病理生理学变化的最新进展综述，并对中西医治疗方法及药物进行详细介绍。在中医治疗方面，除辨证施治，单方验方等治疗外，集中介绍了近代中医名家治疗肝硬化的思路和方法，希望能给读者以启迪。本书最后对肝脏病常用中药的现代药理研究和有效成份选载。由于作者水平有限，错误和不当之处是难免的，恳请读者批评指正。

为便于读者查阅原始文献，在附篇中将本书参考文献及近年来有关肝硬化的中西医重要文献按年代刊载。

卢秉久

1997年11月

序

《中西医结合肝硬化研究》即将出版,悉阅之后,深有感触。肝硬化作为世界性重病之一,发病率占4%,死亡率占人类疾病死亡率的第九位,在40岁以上人群死亡率的第四位,并且仍有逐年上升之趋势,而且尚无根治之法,作为医务工作者,实感责任重大。卢秉久副教授,积多年研究治疗肝硬化经验,查阅大量相关资料,从中西医两方面对本病病因、病理、诊断及治疗进行详细论述。内容涉及广泛、重点突出、结构紧凑,文字精炼,医学术语运用准确,能够反应近年来中西医研究治疗肝硬化的最新成果和动向。特别是著名中医论肝硬化一章,能够抓住近代名老中医治疗肝硬化的学术思想的精髓。使读者能在最短时间内了解掌握众多专家的临床经验,是临床工作者颇为实用的参考书。

马 骥

目 录

前言

第一章 肝脏组织学与代谢	1
第一节 肝脏大体解剖	1
第二节 肝脏的组织学	4
第三节 肝细胞的超微结构及其功能	6
第四节 肝脏酶的组织化学	24
第五节 肝脏代谢	31
第二章 肝硬化的病理生理学	40
第一节 肝硬化的病因及致病特点	40
第二节 肝纤维化及肝硬化的发生机理	45
第三节 肝硬化肝功能严重障碍对机体的影响	48
第三章 肝硬化的中医生理病理学基础	73
第一节 肝脏的生理功能和病理变化	73
第二节 脾脏的生理功能和病理变化	77
第三节 肾脏的生理功能和病理变化	80
第四节 肝硬化相关脏腑之间的关系	83
第五节 肝硬化的病因病机	85
第四章 临床表现和诊断标准	87
第一节 临床表现	87
第二节 实验室检查	93
第三节 诊断和鉴别诊断	102

第四节	并发症·····	105
第五章	辨证治疗与调护·····	113
第一节	分期辨证施治·····	113
第二节	单方验方治疗·····	118
第三节	气功治疗·····	125
第四节	肝硬化的调养与护理·····	130
第六章	现代医学治疗·····	135
第一节	一般治疗·····	135
第二节	腹水的常规治疗·····	136
第三节	难治性腹水的治疗·····	138
第四节	肝移植·····	141
第五节	肝硬化并发症的治疗·····	141
第六节	预后·····	149
第七章	肝硬化研究的最新进展·····	151
第一节	肝硬化发病机理的进展·····	151
第二节	肝硬化血清学指标研究进展·····	158
第三节	肝硬化药物治疗进展·····	163
第四节	实验性肝纤维化研究进展·····	168
第八章	著名中医论肝硬化·····	172
第九章	肝脏病常用中药药理研究·····	213
附录 1	肝脏病相关理化检查及意义·····	229
附录 2	参考文献·····	266

第一章 肝脏组织学与代谢

第一节 肝脏大体解剖

肝是人体最大的消化腺,具有分泌胆汁、储存肝糖原及解毒等重要机能。肝呈红褐色,质地柔软。成人肝的重量相当于体重的2%,新生儿肝占体重的5%。男性为1154~1446.7g,女性为1028.93~1378.85g。

肝主要位于右季肋区和腹上区,只有一小部分在左季肋区。根据肝外形的沟裂,将肝分为左叶、右叶、尾状叶、方叶。依据肝内管道系统的分布并结合肝的外形可以看到叶与叶之间或段与段之间存在明显的裂隙。由这些裂将肝分为右半肝、左半肝、五个叶、六个段。所谓左、右半肝是门静脉左及右支分别流注部分,它位于肝中裂的左、右两侧。肝中裂为经下腔静脉左缘至胆囊切迹中部连线的平面,肝中静脉位于此裂中。右半肝又被右叶间裂分为右前、右后叶。右叶间裂为下腔静脉右缘至胆囊切迹中点右侧的肝前缘的外、中1/3交点处连线的平面,肝右静脉位于此裂中。左半肝被肝脏面左纵沟分为左内、左外叶。因左纵沟内有门静脉左支(矢状方向),一般为临床上实行应用的界限,以左纵沟

左侧约 1cm 处的平面为准。左外叶和右后叶各自有一横的段间裂,将它们分为上段、下段、肝左静脉位于左外段间裂内。尾状叶由一纵向的段间裂分为左、右两段,分别属于左半肝、右半肝。

肝的血管包括入肝血管和出肝血管两组。入肝血管又称肝门血管系,包括肝固有动脉和门静脉。出肝血管是肝静脉系。

肝固有动脉:由腹主动脉的腹腔干三大分支之一的肝总动脉发出的分支,在肝门附近分为左、右终支入肝,入肝后分为右肝固有动脉的左肝固有动脉。

门静脉:由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成的门静脉,经小网膜游离缘肝十二指肠韧带内上行至肝门;一般分二主支入肝,称之为门静脉左支和门静脉右支,门静脉与腔静脉(上、下腔静脉)之间存在侧支吻合,当门静脉因某种原因产生门脉高压时,门静脉与上、下腔静脉系之间存在的丰富吻合支,可以发生交通,主要有下列四支:

(1)通过食管静脉丛在食管下端与胃的贲门附近形成门静脉与上腔静脉吻合。其具体途径为胃左静脉→食管静脉→奇静脉的交通,当门静脉高压时,此处静脉丛破裂可产生大量呕血。

(2)通过直肠静脉丛形成门静脉与下腔静脉间的吻合。具体途径为直肠静脉→直肠静脉丛→直肠下静脉及肛静脉交通,当门脉高压时,此处静脉丛裂可导致便血。

(3)通过脐周围静脉丛(网)形成门静脉与上、下腔静脉间的吻合,其具体途径为附脐静脉经脐周围静脉丛(网)→腹壁浅静脉、胸、腹壁静脉和腹壁上、下静脉交通,当门静脉高压时,脐周静脉怒张,并形成“海蛇头”。

(4)通过贴近腹后壁属于门静脉系的肠系膜上、下静脉的小属支与属于腔静脉系的下位肋间后静脉、膈下静脉、腰静脉、肾静脉和睾丸(或卵巢)静脉等小属支相吻合。

肝静脉：出肝的血管主要是肝静脉系，其较大的属支行走于入肝血管的主要分支之间。肝血窦内的血液经过物质交换后，汇入肝小叶内的中央静脉，再汇入小叶下静脉，它的反复汇集最后成为三支大干，肝左静脉、肝中静脉、肝右静脉。

肝管系统：一般分为肝内和肝外两部分。肝内部分起自肝小叶内相邻细胞间的毛细胆管（毛细肝管）依次汇合成小叶间胆管、肝段肝管、肝叶的肝管。肝外部分包括左、右肝管、肝总管、胆囊、胆囊管和胆总管，胆总管止于 Vater 壶腹与胰管共同汇合开口于十二指肠降部。

肝的淋巴来源于肝内组织间隙。众所周知在肝细胞索与肝血窦内皮之间为小叶内组织间隙（Disse 间隙），而该间隙与小叶间的组织间隙（Mall 间隙）相通。因此有人认为肝的毛细淋巴管即起源于 Mall 间隙。肝内血浆可穿过窦状隙的壁进入 Disse 间隙，在靠近肝小叶表面处，血浆即渗入 Mall 间隙，最后由小叶间毛细淋巴管吸收成为淋巴。通过上述途径肝内淋巴由此导出，肝内淋巴中含有大量的蛋白质。实验证明胸导管内的淋巴 $1/2 \sim 1/5$ 来自肝。肝内淋巴管一般分为浅、深两层。肝浅层的毛细淋巴管位于浆膜下的结缔组织内，形成密集的网，肝上面（膈面）的毛细淋巴管比肝下面的更为密集，由浅层毛细淋巴管网发生的淋巴管吻合成丛，由该丛汇集成较粗的集合淋巴管，在浆膜下行走注入局部淋巴结。深的淋巴管多半沿门静脉的分支分布，由深面浅出走至肝门，然后在肝十二指肠韧带及肝胃韧带内下行，注入肝门淋巴管、贲门淋巴管及胃胰淋巴结，最后汇入腹腔淋巴结。

第二节 肝脏的组织学

肝小叶是肝的基本功能单位。1949年 Elias 用连续切片重建了人肝小叶的立体构型,他认为人的肝细胞排列是呈立体的板状结构,即所谓肝板。肝板是由类似单层立方上皮组成,在肝小叶内凹凸不平,互相连接吻合,在靠近肝小叶周边区有一层比较平整的环行肝板,一般称之为“界板”。为此每一个肝小叶的肝板,实际上是一个连续完整的单层上皮。而肝板之间的间隙呈陷窝状,由于肝板上有许多大小不规则的孔,故陷窝相互连通呈迷路样隧道,隧道中有呈网状的窦状隙,大小形态不规则,多呈囊状。

所谓“门管区”是指相邻肝小叶间的三角形或椭圆形区域,其中主要有三种管道,即小叶间动脉,小叶间静脉,小叶间胆管,此外还有小淋巴管和神经纤维。小叶间动脉为肝动脉分支,管径细而管壁厚。小叶间静脉是门静脉的小支,管径大而壁薄,形状不规则。小叶间胆管是肝管的分支,由单层立方上皮组成。每个肝小叶周围有 3~4 个门管区。每分钟由肝动脉入肝的流量为 400ml,其压力 13.3Kpa(100mmHg)门静脉入肝的血流量为 1000~1200ml,压力仅为 0.931Kpa(7mmHg)出肝的肝静脉血流量为 1600ml,压力为 0.532Kpa(4mmHg)以上肝脏血流量及压力差别的悬殊,反映了肝内各级血管结构与功能关系是相适应的。

肝脏的实质细胞是肝细胞,为组成肝脏的主要细胞,占肝脏体积及数量的 80%,属高度分化的细胞。大多数肝细胞只有一

个核,大而圆,表面光滑,核的大小可因肝细胞的大小而异。但25%的细胞有两个核。肝细胞内有丰富的细胞器和包涵物,如线粒体、内质网、高尔基复合体(器)、溶酶体等,细胞质内嗜碱性颗粒(或小体),即为聚集的粗面内质网和核蛋白体。“包涵物”是指易随肝细胞不同生理状态而变化的不恒定物质。如糖原和脂类物质、色素(脂类素、胆色素),特别是肝糖原和脂类物质的合成和储存,受饮食状况的变化很大。

肝细胞膜一般为双层完整的膜,厚约90~100nm,由于每个肝细胞分别与肝窦面、毛细胆管面、相邻的肝细胞面等六个面或更多的面相接触,因此三种不同面的肝细胞膜的功能不同,故结构上也有各特点。肝窦状隙形状不规则,直径约9~12nm,其内皮细胞直接与肝细胞相邻,基本上没有结缔组织,它的间隙比毛细血管腔大,窦状隙的壁是由典型的单层内皮细胞和巨噬细胞贮脂细胞组成。

内皮细胞与毛细血管内皮细胞相似,它是肝窦状隙壁的主要组成部分。内皮上有许多大小不等的窗孔,内皮窗孔在不同的生理状态下,可以关闭或扩大,也可以说它是通透性最大的血管之一,大分子物质可以自由通过。

枯否细胞(Kupffer cell):固定于内皮上,细胞内常常含有各种分解阶段的红细胞、色素沉积物和富含铁质的颗粒,它也能吸收注入的碳微粒,辣根过氧化物酶(HRP)颗粒或二氧化钍之类电子不透透的微粒,甚至可以长期保留被吞噬而未能被溶酶体所消化的物质。

Ito 细胞(贮脂细胞):位于窦状隙周围间隙内,且大多数位于肝小叶的周边部和中间部,当服用外源性维生素A时,维生素A最先储存于Ito细胞中,呈脂类小滴。实验证明其功能是储存脂肪和维生素A,此外可产生结缔组织和基质。现在认为Ito

细胞是肝小叶内一种相对不活动的成纤维细胞,与其他部位的脂肪细胞相似,在一定的条件下可转化为成纤维细胞,在肝硬化的发生过程中有重要作用。

第三节 肝细胞的超微结构及其功能

肝脏是机体物质代谢的中心器官,还是机体主要的解毒器官,能将吸收入体内的毒物或机体代谢过程中产生的有毒物质转变成无毒或毒性较小的物质,加速其排泄,以保护机体免遭毒害,维持其正常生理功能。这些复杂的功能都在肝脏的基本单位——肝细胞中进行。在正常生理状况下,肝细胞膜及其细胞内各种细胞器,分别担负和执行着不同的功能,并相互协同,彼此配合,有条不紊地共同执行着复杂的生理机能,成为维持多种重要生命活动的物质基础。本章所述肝细胞包括肝实质细胞(简称肝细胞)以及与其有关的各种窦细胞。

一、细胞膜

肝细胞实际上是一个完整的膜系统,包括细胞与外环境之间或细胞内二个不同部分之间的界膜。构成细胞外界面的膜称为细胞膜或质膜;包围各种细胞器的以及细胞核的膜,则称为细胞内膜。透射电镜下,膜的形态结构可用含重金属的固定剂进行固定,用含重金属的染色剂,如铅、铀盐染色剂染色加以显示,在低放大倍率观察时,细胞膜则呈现典型的三层结构,即二个致密外层隔以一电子密度较低的中间层。这就构成了所谓的“单位膜”。

冷冻断裂和冷冻蚀刻技术的应用,则从膜的超微结构水平

提出了新的资料。冷冻断裂是使冷冻的标本很快沿膜的自然薄弱面断开,在冷冻的膜中这个断裂面是沿着双层中央的疏水面裂开而形成的,因此,在冷冻断裂下,膜内表面暴露出来,显示出用其它任何方法不能看见的内表面的独特结构。冷冻蚀刻是冰沿着迅速冷冻的标本升华,并显示真正的膜表面。冷冻断裂和冷冻蚀刻技术能从亚分子水平上重建膜的立体结构。在电镜下,冷冻断裂的细胞膜显示二个互补的断面,即内面和另一互补的断面。在断面上,可见在平滑的背景面上,有一些直径为 $4\sim 16\mu\text{m}$,无一定方向排列的小颗粒。这里所见的平滑面相当于连续的脂质区,而颗粒则可能是埋入脂质层内的球形蛋白、糖蛋白。

肝细胞为十二面体细胞,横切面呈六角形,直径约 $25\sim 30\mu\text{m}$ 。肝细胞在肝组织内形成一个细胞厚度的肝板并与肝窦相邻,故肝细胞膜可因其功能和接触环境的不同而分为三个不同的表面——窦面、胆管面和相邻两肝细胞之间的接触面。

(一) 窦面

肝细胞靠肝窦的一面称窦面,直接位于窦周隙。它主要担负着与血液循环进行物质交换的作用。肝细胞有调节血液中一定物质浓度使其保持相对恒定的功能,可通过窦面从血中吸收某种物质和在需要时又重行放回血中的过程,精细地调节和保持着血液中各种物质的正常生理水平,窦面的形态学特征,正适应这种生理需要。在窦面与肝窦之间有一 Disse 腔,窦面的细胞膜形成许多纤细不规则的、长约 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ 、直径约 $0.1\mu\text{m}$ 的微绒毛伸入 Disse 腔,微绒毛的存在使肝细胞与血液循环之间进行物质交换的表面积增加约 6 倍,以利于物质的吸收和排出。细胞化学检查表明,肝细胞窦面胞膜,特别是微绒毛处,呈核苷磷酸酶和碱性磷酸酶传染。从而证明了肝窦面胞膜的物质及吸收功能。

肝窦壁主要由内皮细胞被覆,还有 Kupffer 细胞。内皮细胞大部分以其扁平胞浆被覆于窦壁,而含胞核部分则突向窦腔。窦内皮细胞具丰富的窗孔,小窗孔直径约 0.1mm,成串聚集。大窗孔直径可达 0.5~1.0mm。扫描电镜下,窦内皮细胞呈筛网状,相当于透射电镜下的窦内皮窗孔。同时,窦内皮外侧无基底膜,使肝窦和 Disse 腔相连续,故血浆可直接与肝细胞接触,有利于两者之间的物质交换,内皮细胞胞浆内细胞器不发达,但微丝和微管颇丰富。细胞膜下及胞浆内切可见多数胞饮泡。胞饮泡有两种:其一为直径约 0.1mm,膜表面呈细绒毛状的有衣微吞饮泡,另一为直径约 0.7mm 的大吞饮泡,这一结构实为内皮细胞具活跃吞饮作用的形态学表现。内皮细胞无吞噬作用。

常见的内皮细胞病理改变为水肿,在慢性肝炎和肝硬化时,内皮细胞的窗孔明显减少,内皮侧有断续的基底膜形成,使肝窦逐渐演变为毛细血管,即肝窦毛细血管化造成微循环障碍。Kupffer 细胞也被覆于窦壁,但其形态结构与内皮细胞明显不同,功能各异。Kupffer 细胞形态很不规则,具大的胞体及较多胞浆突起,胞体大部分突入窦腔,胞浆突起或依附于内皮细胞上,或横跨整个肝窦腔,或可插入内皮细胞之间,或穿过内皮细胞窗孔进入窦周间隙—Disse 腔。Kupffer 细胞表面有质膜内折和微绒毛形成,有时可形成复杂的膜迷路。Kupffer 细胞表面有由蛋白质组成的较厚的绒毛状外衣,以帮助识别和捕捉异物。Kupffer 细胞胞浆内细胞器发达,有较多的线粒体、内质网及溶酶体等,也可见吞饮泡,但不如内皮细胞多见。Kupffer 细胞有变形运动和活跃的吞噬能力,以清除血液循环中的有害物质,是机体单核巨噬细胞系统的重要组成部分。因此,在其胞浆内常见吞噬小体。此外,Kupffer 细胞还参与吞噬破坏衰老的红细胞,分解血红蛋白形成胆红素。

肝窦内还有一种细胞成分即隐窝细胞。该种细胞为 wisse 于 1976 年首先在鼠肝窦内发现并命名。隐窝细胞用其胞浆突起附着于窦内皮细胞或其它窦细胞,甚或穿过内皮窗孔与肝细胞微绒毛邻接。隐窝细胞的形态特征为核染色质致密,细胞具高度极向性,即细胞器聚集于细胞一侧。胞浆内电子致密颗粒亦位于细胞一侧。Kaneda 于 1984 年在患自身免疫性肝炎病人的肝组织内首次证实隐窝细胞也存在于人类肝组织中,其结构与大鼠的基本相同,仅电子致密颗粒较少。在慢性活动性肝炎时,隐窝细胞可从肝窦游出进入 Disse 腔,与隐窝细胞接触的肝细胞则出现变性或再生。因此认为,隐窝细胞可能是自然杀伤细胞。隐窝细胞可通过与肝细胞接触发挥细胞毒性作用而使肝细胞受损。

Disse 腔宽约 0.4mm,为独特的血管外膜,腔内除有丰富的由肝细胞窦面突入的微绒毛外,还有不规则散在的少量Ⅲ型胶原纤维及贮脂细胞。Ⅲ型胶原纤维组成肝的网状纤维支架,以肝小叶周边带分布较多。贮脂细胞由 Ivo 于 1952 年首先发现,故又称 Ito 细胞。贮脂细胞的最典型特征是胞浆内含有电子密度较低的脂滴,脂滴大小不等,数目不一,由于脂滴挤压,胞核常被挤向细胞一侧,胞浆内细胞器较少。贮脂细胞的主要功能为贮存维生素 A,调节肝小叶的血流量和清除外源性有毒物质。此外,贮脂细胞与肝纤维化有一定关系,在肝细胞受损而导致纤维化的过程中,贮脂细胞可演变为纤维母细胞,产生大量胶原纤维,成为肝纤维化的物质基础。

(二)胆管面

为肝细胞面临毛细胆管的面,相邻两肝细胞间的一部分胞膜凹陷形成的间隙为毛细胆管。因此,毛细胆管壁即由肝细胞膜构成。毛细胆管管径约 1.0mm,此处肝细胞面上有微绒毛伸入

毛细胆管腔内。与窦面微绒毛不同,其长度大致相等。紧靠管腔周围肝细胞质膜下有一外质区,该处无细胞器,而富含网状微丝。郁胆时,外质可明显增厚。在毛细胆管倒翼,紧靠毛细胆管处,相邻肝细胞膜的外层互相融合形成紧密连接。距此稍远处,可见桥粒,为相邻二细胞膜局部连接的另一种形式,有许多张力原丝附着其上。上述这些结构的存在,不仅起着支持细胞的作用,同时使毛细胆管能承受相当高的内压而不致破裂,从而防止胆汁外溢和倒流。细胞化学证明,紧靠毛细胆管的胞浆处,有大量的ATP酶,以分解ATP,为分泌胆汁提供所需能量。胆汁郁积时,压力增大,可使毛细胆管扩张,微绒毛肿胀,变短和断裂。

(三)相邻两肝细胞接触面

此处相邻两肝细胞膜大部分保持紧密附着,其间隙小于20nm。此面大部分是平直的,只有部分细胞膜可在相邻两细胞间分开,形成小的间隙,此处肝细胞表面常见细胞间的指状镶嵌。在慢性肝病和肝癌时,可见相邻肝细胞接触面间隙增宽,并有由该处肝细胞表面伸出的微绒毛突入间隙中。

二、肝细胞的胞质

在细胞膜与细胞核之间的部分称为细胞浆或细胞质,是肝细胞的重要组成部分,在生活状态下为透明的胶状物。细胞质包括基质、细胞器和包含物。

(一)基质

基质为细胞质内的液态部分,是细胞质的基本成分。主要由蛋白质(酶和非酶蛋白)、糖、无机盐、水和一些吸收的可溶性物质组成。

(二)细胞器

细胞器是分布于细胞质内,具有一定的形态结构、执行着不同的生理功能的细胞内小器官,包括线粒体、核蛋白体、内质网、