

职业中毒丛书

化学性肝损害

周炯亮 编著

任引津 主编

人
民
卫
生
出
版
社

化学性肝损害

职业中毒丛书

周炯亮 编著

任引津 主编

人民卫生出版社

责任编辑 范君娣

化学性肝损害

职业中毒丛书

周 炯 亮 编著

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市房山区印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米/32开本 4印张 86千字

1989年10月第1版 1989年10月第1版第1次印刷

印数: 00,001—5,060

ISBN 7-117-00965-9/R·966 定价: 2.90元

〔科技新书目192—154〕

前 言

近代医学科学发展十分迅速,对病因的研究已有很大进展。根据近代人类生态学的理论,人类健康问题应考虑到人体本身周围环境的因素,以及人体与环境各因素相互关联、相互作用等情况,将这些因素加以综合分析,进行判断,才能正确了解和对待我们所面临的健康问题,因此研究职业危害因素对人体健康的影响,对贯彻预防为主方针,保护人民健康,发展医学科学,都是具有重要现实意义的。

职业中毒是常见的职业病。随着工农业及科学技术的发展,各国都重视新化学物质的研究和生产,接触化学物的人数也日益增多,因此对职业中毒这一医学专业,带来了更多的任务。为了适应临床、科研及预防工作的需要,将工业毒物对人体各主要系统的损害,列为专题介绍,对开展工作将是有益的,这是计划出版《职业中毒丛书》的目的。

在人民卫生出版社大力支持下,组成了《职业中毒丛书》编委会,计划编写《职业中毒神经性系统疾病》、《职业中毒肾脏疾病》、《职业中毒性血液疾病》、《职业中毒性呼吸系统疾病》、《化学性肝损害》、《新化学物质中毒》等等分册,每一分册围绕一个专题,分别论述其病因、发病机理、临床表现、诊断、鉴别诊断、防治措施等,内容力求达到理论与实践相结合,供临床、卫生医师及有关专科工作者参考。

《化学性肝损害》是本丛书分册之一,本书由中山医科大学周炯亮教授编著,上海医科大学顾学箕教授全面审阅,并请上海市劳动卫生职业病研究所王炳森主任、上海医科大学

蒋学之副教授审阅有关章节，谨表谢意。

编写《职业中毒丛书》是一种新的尝试，由于我们水平所限，内容和文字上一定有很多缺点和错误，请同志们批评指正。

《职业中毒丛书》编委会

目 录

第一章 肝脏的结构和功能	1
一、肝脏的基本结构单位	1
二、肝细胞的超微结构	3
三、肝脏的功能	7
第二章 外源化学物与肝脏	11
一、趋肝毒物	11
二、外源化学物在肝脏的代谢转化	16
三、肝脏对外源化学物的适应性变化	28
第三章 影响肝毒作用的因素	30
一、酶的诱导和抑制	30
二、膳食和营养	34
三、趋肝毒物的联合毒性	36
四、种属与遗传	38
五、体内激素水平	39
六、其他个体因素	41
七、环境与应激	42
第四章 化学中毒性肝损害的病理和生化改变	44
一、病理形态学的改变	44
二、生化和其它功能的改变	53
三、亚微细胞器病理与生化改变的关系	56
第五章 化学性肝损害的发生机理	59
一、毒物与易感宿主	59
二、实质性肝毒物质的作用机理	62
三、宿主特异体质所致的肝损害机理	76
四、慢性化学性肝损害的发病机理	79

第六章 环境条件与化学性肝损害 84

一、生产环境 84

二、生活环境 93

三、环境污染与潜在肝毒 94

第七章 化学性肝损害的毒理学检测与评价 102

一、肝毒效能定量 104

二、肝组织损害程度定量 106

三、肝组织的化学定量 108

四、血清酶技术 110

五、肝脏清除功能 117

第一章 肝脏的结构和功能

肝脏是人体最大的腺体，亦是最重要器官之一，已知其功能有1500多种，其中以代谢、解毒、分泌、造血和防御等最为重要。肝重量约占体重的 $\frac{1}{50}$ 。据统计，我国男子平均肝重为1342g，女子为1235g。

一、肝脏的基本结构单位

肝脏受门静脉和肝动脉的双重血液供应，在肝内分成小枝，最后形成肝血窦(肝窦)，血液通过肝窦与肝细胞接触，以后汇集至中央静脉，再经肝静脉进入下腔静脉。

过去认为，肝小叶是肝脏的基本结构单位。所谓“典型”肝小叶，是指一个六边形或多边形棱柱体，直径为0.7~2mm，以中央静脉为中心，以结缔组织为边界(人不明显)。中央静脉周围的许多肝细胞组成单层细胞板层结构，排列成索状，由中央静脉向周围辐射，称肝板(肝细胞索)。板层间有许多空隙穿插，即上述的肝血窦。汇管区(亦称门脉区)位于肝小叶边缘，其中有门静脉与肝动脉的小分支(称小叶间动、静脉)以及小胆管(称小叶间胆管)并列(图1-1)。血液自汇管区的小叶间动脉、静脉进入血窦，由中央静脉汇集；胆汁则由肝细胞分泌至毛细胆管(即两个邻近肝细胞之间的间隙)，汇入汇管区内的小叶间胆管(图1-2)。

后来有人提出，作为肝的基本结构单位的肝小叶，应以汇管区为中心，而以汇管区内门静脉与肝动脉的小分支血液供应的范围以及小胆管收集胆汁的范围作为边界，这种小叶

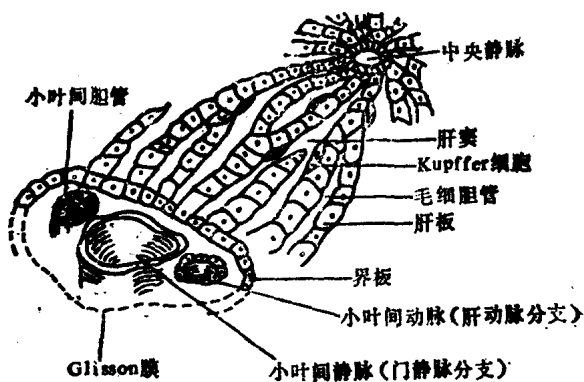


图1-1 肝小叶构造 (徐-孟氏, 1981年)

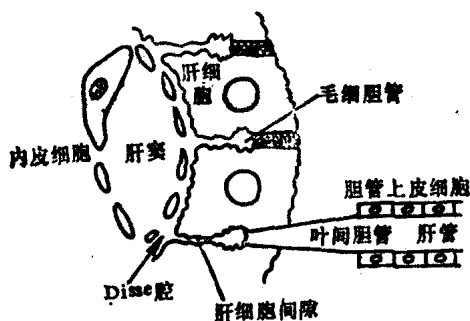


图1-2 肝脏的胆汁排泄通路(徐-孟氏, 1981年)



图1-3 肝基本结构单位示意图

又称为门小叶(图1-3B),与“典型”肝小叶概念不同(图1-3A)。同时,从肝是一个外分泌腺这个角度来看,肝细胞是腺细胞,它所分泌的胆汁是从小叶的外周汇流至中央;而供应小叶的血液则从小叶中央流向小叶外周。腺的分泌物流向与血液方向相反,这恰恰是外分泌腺的特点之一,故认为以门小叶作为肝脏的基本结构单位,比较合理。

近年来经进一步研究亦认为,肝的最小单位结构应包括肝动脉、门静脉和肝管的终末分枝所供应的范围,但应是介于两个相邻“典型”肝小叶的中央静脉之间,以汇管区发出的一组终末枝为中轴及其所供应的肝组织(图1-3C),这种最小的单位称肝腺泡,它们之间并无结缔组织分隔,每个腺泡均跨两个“典型”肝小叶。肝细胞由门静脉输入营养,由肝细胞供应氧。肝细胞与门静脉终末枝之间关系密切。门静脉终末枝是腺泡的输入血管,位于腺泡的中央。中央静脉为肝静脉的小分枝,也是肝血窦血液输出的汇合点,位于腺泡的周边,肝脏病变往往首先出现在腺泡的周边区,即离血源供应的最远处。切片上即为中央静脉的旁侧或周围。肝细胞与血液循环的关系,主要通过肝血窦。既吸收营养与氧,也带入毒物等代谢物质。肝细胞与肝血窦并非直接沟通,其间有淋巴间隙,即所谓狄氏腔。狄氏腔由肝血窦中枯否细胞(星状细胞)的细胞浆伸延与肝细胞膜上折叠伸延的微绒毛所组成。

二、肝细胞的超微结构

在电子显微镜下,肝细胞呈六角形的紧密排列,胞径约 $20\sim 30\mu\text{m}$,多含一个圆形或卵圆形核,双核细胞也较常见(11%至25%不等)。肝细胞的主要超微结构可分述如下:

(一) 细胞膜

厚约 $100\text{\AA}^*$ ，是双层类脂质膜，其中镶嵌各种蛋白质分子。在朝向血窦的游离面可突起形成许多微绒毛，伸向狄氏腔，使肝细胞膜与血液的接触面积增大。这些微绒毛含有丰富的5'核苷酸酶、核苷酸单磷酸酶及硷性磷酸酶等，其功能可能与肝细胞及血液循环间交换物质有关。两个毗邻的肝细胞膜可呈管腔扩展而形成毛细胆管，其管腔面也有微绒毛，该处微绒毛含有高浓度的核苷酸三磷酸腺苷酶，可促进三磷酸腺苷的分解，从而释放大量的生物能，在肝细胞的排泄代谢中起重要作用。

(二) 细胞核

肝细胞核也具双层核膜，内含核浆及核仁(1~4个)。核浆为脱氧核糖核酸(DNA)颗粒，在核的周缘分布较密。核仁为核糖核酸(RNA)粗颗粒的网状结构，附少量DNA颗粒。细胞核起着遗传与主持生命的作用。肝细胞受毒物损害时，细胞核可浓缩变形或呈核仁增生，称回缩核。

(三) 细胞质

肝细胞质含有各种微细胞器，主要包括线粒体、内质网、内网器(高尔基体)及溶酶体等(图1-4)。它们是肝细胞代谢功能的主要依靠。

1. 内质网 是细胞膜与核膜之间的管道部分，可分粗面内质网及滑面内质网两种。

(1) 粗面内质网 是表面粗糙的栅状膜形结构，即光学显微镜下的动质。膜外附有螺旋状集结的 $200\text{\AA}$ 粗颗粒，即核糖体(或核蛋白体)，其数甚多，故又称为聚核糖体(或多粒体)。聚核糖体为肝细胞制造白蛋白的场所。有人认为，粗

* $\text{\AA} = 10^{-10}\text{m}$

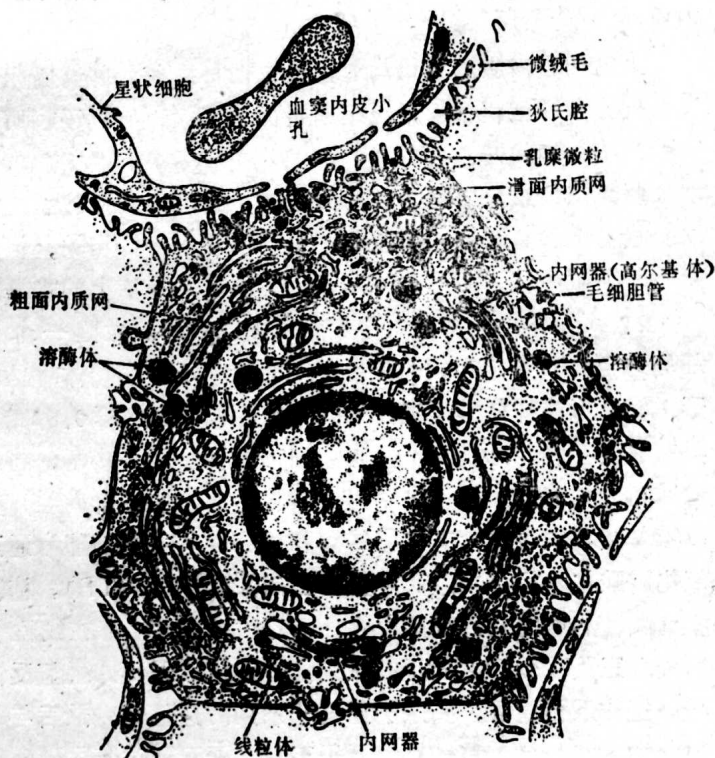


图1-4 肝细胞电镜模式图解

面内质网的主要功能是使构成蛋白质的氨基酸序列按遗传密码排列。

(2) 滑面内质网 是内质网的另一部分，表面光滑，无颗粒，为小管状结构，呈网状分布，与粗面内质网相联，多半位于细胞质的周边部位，在肝细胞内的数量比粗面内质网要少。它与糖原的合成与分解密切相关，因代谢外源化合物的酶系都集中存在于滑面内质网的膜上，故又称为“生物转

化器”。此外，胆固醇合成所需的一部分酶类，亦存在于滑面内质网。

上述两种内质网互相沟通，自成循环系统，并与高尔基体、核膜和细胞膜相连，蜿蜒曲折面积广大，有利于物质的交换、输送和代谢。

肝组织匀浆超速离心后的微粒体，是由内质网破裂的碎块、核糖体和高尔基体等组成，虽与内质网密切相关，但含意不一。微粒体为生化上的术语，内质网为电镜上的术语。

2. 线粒体 肝细胞质中含有很多线粒体。大鼠一个肝细胞约含2500个，人肝细胞约含400个。正常线粒体可呈圆形、椭圆形或杆棒形，直径约 $0.7\mu\text{m}$ ，长 $9\mu\text{m}$ ，厚 $0.8\mu\text{m}$ ，具有双层界膜，外膜光滑，内膜向内折而形成许多嵴，将线粒体划分为若干个相连的小房。线粒体的内腔（嵴间腔）充满着基质。线粒体含有丰富的酶和辅酶，其主要功能为通过氧化磷酸化途径，制造高能量的三磷酸腺苷（ATP）。糖、氨基酸、脂肪的最终分解产物——乙酰辅酶A，都在线粒体内进入三羧酸循环，进行彻底氧化。三羧酸循环的脱氢反应与脱氢体系相偶联，氢原子通过一系列的递氢体，最后与氧化合生成水。每转移一对氢原子至氧，即可通过氧化磷酸酶系产生3个分子ATP。此外，脂肪酸的分解与合成，氨基酸的转氨基作用和尿素合成等，也在线粒体内进行。各种酶类在线粒体内有一定的分布定位：与三羧酸循环、脂肪酸和氨基酸代谢有关的酶类，位于基质内；与细胞呼吸和氧化磷酸化有关的酶及递氢辅酶（如NAD、NADP、FAD、细胞色素等），则在膜上有固定的排列，使电子能够有效地和迅速地通过呼吸链。线粒体的外膜起着“泵”作用，能调节细胞内及细胞外的电解质，如排出钠、钙离子，吸入镁、钾离子等。

3. 溶酶体 在毛细胆管旁偶可见到单层膜, 不规则椭圆形、直径 $0.4 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 、内含深浅密度不等颗粒的小体。溶酶体内含有30多种酸性水解酶, 其中浓度最高的为酸性磷酸酶。溶酶体是细胞内的“清理器”, 具有分解异物、消除病菌、清除已破坏的细胞器以及分泌某些物质等作用。

4. 内网器 (高尔基体) 是毛细胆管附近膜形扁平腔与小泡群组合的结构, 是内质结构的一种特殊转化形式。一个肝细胞约有50个左右的内网器, 其主要功能是对一些物质起到积聚、加工、输送和分泌的作用。例如粗面内质网内形成的某些蛋白质, 在此加工为脂蛋白和糖蛋白, 分泌到血中; 它也参与胆红素、胆盐等胆汁成分的分泌; 对细胞膜表面的抗原决定簇形成, 也有关系。

此外, 细胞质还含有圆形微体 (富含过氧化氢酶, 可能是溶酶体的一种), 细胞包涵体 (包括肝糖原颗粒、脂肪滴) 等。

三、肝脏的功能

肝脏是机体的一个代谢中心, 又是重要的解毒器官, 正常功能相当错综复杂, 其主要功能表列如下 (表1-1):

表1-1 肝脏的主要功能

代谢功能	
糖代谢	血糖的调节 肝糖原的合成与分解
蛋白代谢	氨基酸代谢 (脱氨基反应, 尿素合成等), 蛋白合成 (除 γ 球蛋白外的所有血清蛋白、酶蛋白等)
脂质代谢	中性脂肪的合成与释放, 脂肪酸的分解, 酮体的生成, 胆固醇、磷脂质的合成

维生素代谢	维生素的活化和贮藏
激素代谢	激素的灭活
胆汁的生成与排泄	胆红素的结合与排泄 胆酸的生成与排泄
解毒作用	肝细胞中的氧化、还原、水解、结合 网织内皮系细胞的异物摄取与分解
凝血功能	凝血酶元的合成
其他	血量调节、体热产生、水分调节等

(徐-孟氏, 1981年)

生物体内的一切代谢过程, 几乎都是在酶的催化下进行的。作为机体代谢中心的肝脏, 含酶特别丰富, 其酶蛋白约占肝总蛋白量的三分之二。同时, 各种酶在肝细胞微细胞器内的分布并不均匀, 某些酶类高度集中于细胞的某些部分; 甚至小分子的代谢中间物和辅酶等, 在细胞内也是位于特殊的地位。细胞内微细胞器的不同生理功能是与肝细胞内酶的不同分布密切相关的 (表1-2)。

表1-2 肝细胞内酶的分布

微细胞器	代谢功能	酶系统
细胞核	合成核苷酸, 并聚合成多聚核苷酸, 复制和形成DNA和RNA	核苷酸合成酶系, 如核苷酸磷酸化酶、DPN核苷酶、UTP 焦磷酸化酶等 DNA和RNA 合成酶系, DNA复制酶、多聚酶、多聚核苷酸磷酸化酶
	糖酵解, 磷酸戊糖通路 氨基酸代谢和蛋白质合成	糖酵解和磷酸戊糖旁路中的各酶有关的酶系

微细胞器	代谢功能	酶系统
线粒体 基质内	三羧酸循环	有关酶类：乌头酸酶、异柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶等
	脂肪酸氧化和合成	有关酶类：脂肪酰脱氢酶、脂肪酰水化酶等
	氨基酸代谢	有关酶类：转氨酶等
	尿素形成	有关酶类：鸟氨酸氨基甲酰转移酶
膜上	细胞呼吸	有关酶和辅酶类：琥珀酸脱氢酶、黄酶类 DNP、TPN、细胞色素等
	氧化磷酸化	氧化磷酸化酶类
内质网	蛋白质合成	蛋白质合成酶系
	糖原分解和合成	有关酶类：6-磷酸葡萄糖酶、分枝酶、解枝酶、磷酸化酶等
	胆固醇合成的一部分	胆固醇合成酶系
	解毒、结合作用	有关酶类：葡萄糖醛酸基转移酶、硫酸转移酶等
	外源化学物转化	混合功能氧化酶类
溶酶体	尚不清楚，可能与代谢物的消化、排泄有关	酸性磷酸酶、酸性DNA酶、酸性RNA酶、组织蛋白酶类、 β -葡萄糖苷酶、芳基硫酸酯酶、磷酸蛋白磷酸酶、 β -N-乙酰葡萄糖胺酶、 α -甘露糖苷酶、 β -半乳糖苷酶
上清液	糖酵解	糖酵解酶类：乳酸脱氢酶、丙酮酸激酶、醛缩酶等
	磷酸戊糖通路	有关酶类：6-磷酸葡萄糖脱氢酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶、5-磷酸戊糖异构酶等
	氨基酸激活	氨基酸激活酶
	脂肪酰合成	} 有关酶类
	胆固醇合成的一部分	

由于表内所列肝细胞内酶的测定是基于将肝匀浆用超速离心法进行分离,该法并不能将细胞内各微细胞器绝对分层,并可能使某些微细胞器破坏,因此其正确性只有相对意义。同时,各微细胞器间的生理功能也是彼此联系的,因此应从整体和动态的观念来理解。此外,这些酶在肝小叶内不同解剖部位的分布也有不同。小叶边缘区细胞供血内血氧含量较高,琥珀酸脱氢酶及细胞色素氧化酶活性较高,三羧酸循环也较活跃;6-磷酸葡萄糖酶活力性也很高,糖原的沉积与运用也在该区较早发生。小叶中央区细胞供血内血氧含量较低,乳酸脱氢酶活性较强,反映糖酵解较为活跃,表示中央区细胞自糖酵解所取得的能量较有氧代谢所得的为大。酯酶在整个小叶内均高,但在小叶中央区脂酸代谢的酶及酯酶活力均较高,中央区因此常是脂肪首先出现处。

综上所述,全面和正确了解肝脏的结构和功能关系以及功能和酶的关系是进一步探讨肝脏任何改变的重要基础。