

# 现代肝病 基础与临床

主编：苗千里 刘祥忠 曲维庆  
孔庆辉 刘元妮 孙玉芹



天津科学技术出版社

## 编 委 会

主 编 苗千里 刘祥忠 曲维庆 孔庆辉 刘元妮 孙玉芹

副主编 朱承美 于海峰 肖传顺 左秀兰 孙迎春 赵 怡

编 者

苗千里 解放军第 404 医院

刘祥忠 烟台市传染病医院

曲维庆 烟台市烟台山医院

孔庆辉 威海市中医院

刘元妮 烟台市传染病医院

孙玉芹 烟台市中医院

朱承美 烟台市传染病医院

于海峰 烟台市传染病医院

肖传顺 烟台市传染病医院

左秀兰 烟台市烟台山医院

孙迎春 解放军第 404 医院

赵 怡 解放军第 404 医院

# 前 言

肝脏是人体重要器官之一，为人体的“化工厂”，其功能正常与否直接影响人们的健康和生活质量。肝脏疾病尤其是病毒性肝炎更是我国常见病和难治病之一，对人民的健康和社会、经济效益影响巨大，如何有效防治肝病成为医学界关键任务之一。我国约有 7 亿人曾经或正被乙型肝炎病毒（HBV）感染，现有 HBV 携带者 1.2 亿人左右，慢性肝炎患者 2 000 万~3 000 万人，少部分可发展为重型肝炎（肝衰竭）、肝硬化和肝癌。我国每年用于肝炎治疗的直接医疗费超过 500 亿元人民币，相当于约 900 万城镇居民一年的工资收入；如按一项经济学研究统计的数字计算，我国每年因慢性乙型肝炎（包括肝硬化、肝癌）直接和间接的经济损失约 9 000 亿元人民币。可以说，肝病已成为目前我国重要的公共卫生问题。

近年来，随着肝病诊断手段的丰富和进步，及肝病治疗药物与方法的快速发展，我国肝病诊疗水平确实提高很快。与此同时，我们不难看到或感受到，在临床医疗工作中遇到的疑难肝病、重症肝病和既往认为少见的肝病，现在似乎都多了起来。事实确实如此，随着我们对肝脏疾病认识的加深、诊断水平的提高及治疗手段的多样化，原来不了解的肝脏疾病了解了，原来诊断不清的肝病诊断明确了，原来治不了的肝病现在能治甚至可以治愈了。同时，由于经济发展及交通信息的便利，原来在基层医院诊断不清、治疗不好的许多疑难、重症肝病，也越来越多地涌向大中城市的医疗机构。这就为我们提出了新的挑战及更高的要求，即需要我们不断总结这些新情况、新问题，及时丰富、更新我们的知识，提高肝病诊疗水平。

强烈的职业责任感和社会责任感，驱使我们在繁忙的诊疗和教学工作之余，抽出时间来编写这本书。希望能对广大患者、青年医生和一些卫生工作者有些帮助。

我们也注意到，随着我国经济发展，一些不健康的生活方式和消费方式引起的一些疾病正日益增多，诸如酒精性、药物性肝病。因此，在书中也用了一定的篇幅给予阐述。

全书 60 余万字。阐述了与肝病治疗相关的基础知识和临床治疗方法，力求反映肝病治疗方面的新进展，立足临床，坚持实用，适合广大肝病工作者、研究生、进修生及青年医师学习和参考。

由于水平有限，加之编写过程中时间紧、任务重，虽几经编者相互评阅和编辑精心审校，仍难免有不当之处，敬请读者海涵并指正。本书出版得到了天津科学技术出版社的大力支持，在此一并表示衷心的感谢。

编委会

2011 年 4 月

# 目 录

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 第一章 肝脏基础          | 1   |
| 第一节 肝脏解剖学和组织学     | 1   |
| 第二节 肝脏功能          | 6   |
| 第三节 细胞因子与肝再生      | 8   |
| 第二章 肝酶学检验的临床应用    | 13  |
| 第三章 病毒性肝炎         | 18  |
| 第一节 病毒性肝炎的发病机制    | 18  |
| 第二节 肝炎病理改变与病理诊断   | 28  |
| 第三节 病毒性肝炎的诊断      | 34  |
| 第四节 病毒性肝炎的治疗原则    | 43  |
| 第五节 病毒性肝炎的抗病毒治疗   | 44  |
| 第六节 重型乙型肝炎的抗病毒治疗  | 48  |
| 第七节 病毒性肝炎的生物治疗    | 50  |
| 第八节 病毒性肝炎的营养治疗    | 52  |
| 第九节 病毒性肝炎的预防      | 54  |
| 第十节 婴儿肝炎综合征       | 55  |
| 第四章 肝纤维化          | 59  |
| 第一节 肝纤维化病因        | 59  |
| 第二节 肝纤维化病理学       | 60  |
| 第三节 肝纤维化临床诊断      | 66  |
| 第四节 肝纤维化临床治疗      | 71  |
| 第五章 肝硬化           | 76  |
| 第一节 肝硬化病因         | 76  |
| 第二节 肝硬化病理学        | 77  |
| 第三节 肝硬化发病机制       | 83  |
| 第四节 门脉高压症发病机制     | 85  |
| 第五节 肝硬化的诊断        | 86  |
| 第六节 肝硬化的治疗概论      | 92  |
| 第七节 肝硬化腹水的治疗      | 93  |
| 第八节 肝肾综合征         | 96  |
| 第九节 肝硬化并发自发性腹膜炎   | 103 |
| 第十节 肝硬化门脉高压症出血的治疗 | 105 |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| 第六章 肝脏其他感染性疾病           | 111 |
| 第一节 细菌性肝脓肿              | 111 |
| 第二节 阿米巴肝脓肿              | 113 |
| 第三节 其他寄生虫感染             | 115 |
| 第七章 药物性肝病               | 118 |
| 第八章 脂肪性肝病               | 122 |
| 第九章 酒精性肝病               | 129 |
| 第一节 酒精性肝病发病机制           | 129 |
| 第二节 酒精性肝病诊疗             | 133 |
| 第十章 自身免疫性肝病             | 137 |
| 第十一章 遗传性代谢性肝病           | 141 |
| 第一节 肝豆状核变性              | 141 |
| 第二节 血色病                 | 143 |
| 第三节 $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶缺乏症 | 144 |
| 第四节 其他遗传性和代谢性肝病         | 145 |
| 第十二章 肝脏良性肿瘤和结节性瘤样病变     | 150 |
| 第一节 肝细胞腺瘤和肝细胞腺瘤病        | 150 |
| 第二节 肝脉管源性良性肿瘤           | 151 |
| 第三节 血管平滑肌脂肪瘤            | 153 |
| 第四节 其他肝脏良性肿瘤            | 154 |
| 第五节 肝结节性瘤样病变            | 157 |
| 第十三章 原发性肝细胞癌            | 160 |
| 第一节 病因和发病机制             | 160 |
| 第二节 原发性肝细胞癌的临床表现        | 163 |
| 第三节 癌前病变和肝癌病理           | 164 |
| 第四节 原发性肝癌诊断             | 169 |
| 第五节 原发性肝癌的治疗            | 171 |
| 第六节 肝癌合并胆管癌栓            | 173 |
| 第七节 树突状细胞与肝癌治疗          | 177 |
| 第八节 肝癌基因治疗现状            | 179 |
| 第九节 肝癌体内基因治疗研究          | 182 |
| 第十四章 肝脏其他恶性肿瘤           | 186 |
| 第十五章 肝脏与造血系统疾病          | 195 |
| 第一节 肝脏疾病对血液系统的影响        | 195 |
| 第二节 血液系统疾病对肝脏的影响        | 216 |
| 第三节 骨髓造血干细胞移植后的肝脏并发症    | 225 |
| 第十六章 妊娠与肝炎              | 235 |
| 第十七章 肝性脑病               | 239 |
| 第一节 肝性脑病发病机制            | 239 |

|       |                      |     |
|-------|----------------------|-----|
| 第二节   | 肝性脑病临床表现·····        | 244 |
| 第三节   | 肝性脑病的治疗·····         | 245 |
| 第四节   | 亚临床肝性脑病·····         | 248 |
| 第十八章  | 肝脏移植和肝细胞移植·····      | 253 |
| 第一节   | 肝移植概论·····           | 253 |
| 第二节   | 肝移植病理学·····          | 260 |
| 第三节   | 肝移植后排异反应的处理·····     | 272 |
| 第四节   | 肝细胞移植的应用·····        | 273 |
| 第五节   | 肝移植术后HBV再感染的防治·····  | 277 |
| 第十九章  | 肝脏畸形·····            | 285 |
| 第一节   | 肝和胆管的解剖异常·····       | 285 |
| 第二节   | 肝囊肿及结构不良性疾病·····     | 291 |
| 第二十章  | 肝功能衰竭的支持疗法·····      | 295 |
| 第二十一章 | 肝病的临床护理·····         | 306 |
| 第一节   | 肝炎患者的临床护理·····       | 306 |
| 第二节   | 人工肝治疗重型肝炎的护理·····    | 307 |
| 第三节   | 肝硬化患者的临床护理·····      | 309 |
| 第四节   | 肝硬化上消化道大出血的护理·····   | 310 |
| 第五节   | 肝癌患者的临床护理·····       | 312 |
| 第六节   | 肝移植术后的临床护理·····      | 315 |
| 第二十二章 | 肝病研究中的科学前沿·····      | 319 |
| 第一节   | 肝干细胞·····            | 319 |
| 第二节   | 癌干细胞和肝癌干细胞·····      | 324 |
| 第三节   | 肝脏蛋白质组学·····         | 328 |
| 第四节   | 细胞凋亡与肝病·····         | 334 |
| 第五节   | 肝脏与微生态·····          | 340 |
| 第六节   | 免疫调节剂的临床应用·····      | 348 |
| 第七节   | 肝细胞生成素与肝衰竭治疗·····    | 352 |
| 第八节   | siRNA与肝病·····        | 354 |
| 第九节   | 转基因动物和基因免疫与肝病研究····· | 358 |

# 第一章 肝脏基础

## 第一节 肝脏解剖学和组织学

肝脏是人体最大的实质性脏器和消化腺，质软红褐色，大小因人而异，一般左右径（长）约 25cm，前后径（宽）约 15cm，上下径（厚）约 6cm，重约 1 200~1 500g，平均 1 300g。新生儿肝约占体重的 5%，成人约占 2%。

### 一、肝脏的血管

#### （一）肝脏供血

肝脏血供非常丰富，分两种来源：一是门静脉，主要接受来自胃肠和脾脏的回流血液；二是接受来自肝动脉的供血，从腹主动脉分支而来。二者由肝门入肝，反复分支，在肝小叶周围形成小叶间动脉和小叶间静脉，分流进入肝血窦，肝血窦血汇入中央静脉经肝静脉回流到下腔静脉。

1. 门静脉 主要由肠系膜上、下静脉和脾静脉汇合而成，其汇合点常位于胰头、胰颈交界处后方（相当于第二腰椎水平）；之后斜向右上，经十二指肠第一部之后到达十二指肠韧带内，在网膜孔前方上升到肝门，分成左干和右干入肝。

2. 肝动脉 由腹腔动脉发出、贴网膜囊后壁沿胰腺上缘向右行走、随即转向前上方达十二指肠球部上缘并先后分出胃右动脉和胃十二指肠动脉；以此分支为界，之前的主干称肝总动脉，分支后的主干称肝固有动脉；肝固有动脉在十二指肠韧带内与门静脉、胆总管伴行，并在肝门附近分为左支和右支入肝。它们在肝内的分支、分布和行径与门静脉基本一致。

#### （二）肝血的回流——肝静脉系统

起始于肝血窦开口的中央静脉，中央静脉垂直连于小叶下静脉，并逐渐汇合成段、叶间静脉，再汇合成三条肝静脉，即肝左、肝中、肝右静脉，于第二肝门（肝左、中、右静脉出肝）处汇入下腔静脉。肝内上述静脉与门静脉的血管交叉分布，其段、叶静脉支引流的区域并非与肝段、叶完全吻合，肝部分切除术时须特别注意之。另外，还有少数左后上缘支肝小静脉、右后上缘支肝小静脉及肝短静脉单独开口于下腔静脉；在第三肝门（右半肝脏面的副肝右静脉及尾状叶的一些肝小静脉出肝处）处，肝静脉开口数可达 5~6 支。

### 二、肝脏分叶、分段

（1）国内外分叶方法不尽一致。对于肝部分移植术而言，应用最为广泛且被国际外科学界承认的方法是 1957 年法国的 Couinaud 肝脏分段法。

（2）吴孟超等根据肝脏门静脉走行规律将肝脏分为五叶四段，其基本点和意义在于：由正中裂将肝脏分成左半肝和右半肝，左半肝又被左叶间裂分成左内叶和左外叶，左外叶被左段间裂分成左外叶上段及左外叶下段。右半肝被右叶间裂分成右前叶

和右后叶，右后叶被右段间裂分成右后叶上段和右后叶下段。背裂、腔静脉将肝组织划分出尾状叶。按照这种肝叶划分方法，便于指导肝切除手术，而手术名称也可以相应的命名为左半肝切除、左三叶切除、尾状叶切除等。这对肝外科学作出了杰出的贡献。

### 三、肝脏组织学要点

#### (一) 显微和超微结构特点

肝表面包以致密结缔组织被膜，除肝下方沟窝处及肝右叶上后部为纤维膜外，其余均有浆膜覆盖。肝门处结缔组织随门静脉、肝动脉和肝管的分支伸入肝实质，将实质分割成许多肝小叶（hepatic lobule，1883年由Kiernan在观察猪肝的基础上提出），在肝小叶之间略呈三角形的结缔组织丰富处，可见三种管道（小叶间静脉、小叶间动脉和小叶间胆管）伴行，此部位称为门管区/汇管区（portal area）。

由结缔组织分割肝实质形成的肝小叶又称经典肝小叶（classic lobule），是肝的基本结构单位，为多角棱柱体，长约2mm，宽约1mm，成人肝有肝小叶50万~100万个，占肝体积96%。有的动物（如猪）的肝小叶之间结缔组织多，肝小叶分界明显；而人的肝小叶间结缔组织很少，相邻肝小叶常连成一片，分界不清。肝小叶中央有一条沿其长轴走行的中央静脉（central vein），中央静脉周围是大致呈放射状排列的肝细胞和肝血窦。肝细胞是构成肝小叶的主要成分，约占肝小叶体积的3/4。肝细胞单层排列成凹凸不平的板状结构，称为肝板（hepatic plate），相邻肝板吻合连接，形成迷路样结构，其断面呈索状，称肝索（hepatic cord）。肝板之间为肝血窦（hepatic sinusoid，简称肝窦），肝窦经肝板上的孔互相通连，形成网状管道。在肝小叶周边的一层环形肝板称界板（limiting plate）。肝细胞相邻面的细胞膜局部凹陷，形成微细的小管，称为胆小管或毛细胆管（bile capillary, bile canaliculi, cholangiole），胆小管在肝板内也相互连接成网格状细管。肝板、肝血窦和胆小管在肝小叶内形成各自独立而又密切相关的复杂网络。除肝细胞和毛细胆管的胆管上皮型细胞外，肝小叶内的其他细胞总称为血窦细胞，包括内皮细胞、库普弗细胞、大颗粒淋巴细胞和星状细胞。下面结合超微结构特点详细介绍几种与肝小叶相关的细胞和组织结构。

1. 肝细胞（hepatocyte, HC） 其高度分化、各种细胞器均发达、功能复杂多样，约占肝内所有细胞的90%，有人认为它是肝内唯一的实质细胞（但也有人认为胆管型上皮细胞是另一种肝实质细胞，简称胆管细胞）。肝细胞呈多面体形，直径约20~30 $\mu\text{m}$ ，细胞核大而圆，位于细胞中央，核内有1至数个典型的核仁，双核常见。流式细胞仪测定显示成人肝中4倍体肝细胞占60%以上。肝细胞大小依所处的位置及生理状态而稍有变化，肝板孔附近的细胞体积较小，肝板相接处的细胞及多核细胞体积较大。肝细胞至少有6个面以上，依功能不同分为血窦面、胆小管面和连接面三种功能面。其中血窦面和胆小管面有发达的微绒毛，使肝细胞的表面积大为增加。有利于肝细胞与血窦、肝细胞与胆小管之间的物质交换。另外，相邻肝细胞通过连接面上的紧密连接封闭胆小管，使胆汁不致溢出到窦周隙（即：Disse's space, Disse间隙，淋巴间隙）内，而连接面上的缝隙连接和桥粒连接对相邻细胞之间快速、直接的信息传递起重要作用，使肝细胞群体在功能上互相协调一致，增加了肝细胞的代谢能力。

肝细胞内外结构间的相互关系及特点：

(1) 有双重血供, 即进入肝脏的血液有提供氧的肝动脉和提供各种被吸收的营养成分的门静脉, 二者入肝后逐级分支, 最终以网目状形成肝血窦——一种血管内皮有众多筛孔而无明显基底膜的特殊的毛细血管, 故血窦中为富含营养物的含氧血液。

(2) 血窦的内壁附有一层多孔的内皮细胞, 内皮细胞与肝细胞间是 Disse 间隙。

(3) 肝细胞膜与相邻的肝细胞膜之间形成毛细胆管, 靠紧密连结与 Disse 间隙相分隔, 构成胆血屏障 (或简称胆血屏)。

(4) 伸向 Disse 间隙的肝细胞膜呈绒毛状, 称为血窦微绒毛, 与肝细胞转运和代谢血窦中的各种物质有密切关系。

(5) 除了与其他组织细胞的共性外, 肝细胞内的各种超微结构还有其特点, 例如: 由内质网、附着于粗面内质网上的核糖体及多核糖体和线粒体所集中的部位特称为微粒体区 (microsomal region)——这个区域内不仅有线粒体通过氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation) 生成能量, 而且通过内质网与细胞核之间的沟通和联系合成结构蛋白和多种血浆蛋白, 提供肝细胞中各种活动所需要的酶系, 维系肝细胞所特有的生物转化功能等; 肝细胞的高尔基器则主要与肝细胞排泄功能有关。

2. 肝血窦 是肝板间的间隙, 彼此沟通连接成网。其内有两种常驻细胞: 库普弗细胞和大颗粒淋巴细胞。血液经小叶间动脉和小叶间静脉的终末分支流入肝血窦, 并通过多孔的内皮细胞和窦周隙而与肝细胞进行物质交换。

(1) 血窦内皮细胞 (Sinusoid endothelial cell, SEC): 扁而薄, 含核的胞质部分突向窦腔, 窦腔面可见少量微绒毛和小凹陷。内皮细胞松散排列, 互相之间极少见连接结构, 偶见紧密连接。细胞间常有直径达  $0.1 \sim 0.5 \mu\text{m}$  的小间隙、细胞扁薄的部位常有直径  $0.1 \mu\text{m}$  左右小窗孔而使细胞呈筛状且窗孔无隔膜, 也有由小窗孔融合成大于  $0.4 \mu\text{m}$  的大窗孔者, 内皮细胞还可通过胞质内发达的微丝和微管的收缩调节窗孔的大小; 加之内皮细胞外无明显基膜围绕, 使肝血窦成为通透性最大的血窦之一。除乳糜微粒不能通过外血浆中其余大分子物质均可通过, 肝细胞产生的脂蛋白等大分子物质也可经肝血窦壁进入血液。

(2) 库普弗氏细胞 (Kupffer cell, KC): 由单核细胞发育分化而来, 属定居于肝内的巨噬细胞 (肝巨噬细胞), 附于血窦内皮细胞上, 偶可穿过内皮细胞进入窦周隙内。库普弗细胞形态不规则, 表面伸出许多板状或丝状伪足, 并有许多微绒毛或皱襞。细胞外衣较厚, 与识别和捕捉异物有关。胞核较大, 胞质溶酶体发达, 溶酶体内所含酶类的数量和种类丰富。

(3) 大颗粒淋巴细胞 (large granular lymphocyte, LGL): 由 Wisse 1976 年发现并称之为陷窝细胞 (pit cell), 常附着于血窦内皮细胞或库普弗细胞上, 或游离在血窦内。细胞近圆形, 表面有短小伪足; 齿状凹陷的细胞核位于一侧, 核膜下异染色质浓集; 胞质线粒体较少, 核凹陷处可见高尔基体和中心体, 核糖体丰富; 胞质内有一些类似分泌颗粒的嗜天青致密核心小泡, 直径  $0.3 \sim 0.6 \mu\text{m}$ , 内含电子密度高的物质。实验表明, 肝内大颗粒淋巴细胞大多具有 NK 细胞活性及其表面标志, 即 OX-8 抗原和 GMI, 它与血液中 NK 细胞的不同之处在于它不表达 T 细胞 OX-19 抗原。

3. 窦周隙 (Disse 间隙) 由 Disse 1882 年报道的窦周隙是肝细胞与肝窦内皮细胞之间的狭小间隙, 宽约  $0.4 \mu\text{m}$ , 内充满来自肝窦的血浆。窦周隙是肝细胞和肝血窦进行物

质交换的场所。相邻肝细胞间近窦周隙处的间隙较宽，称细胞间陷窝（intercellular recess），该处与窦周隙相连通，是肝细胞进行胞吞和胞吐活动十分活跃的部位。窦周隙内的血浆由肝小叶的中心流向边缘，是肝内淋巴的主要来源。

生理情况下有一种存在于窦周隙内、附于血窦内皮细胞外表面及肝细胞表面或伸入肝细胞之间的星状细胞/贮脂细胞/间质细胞（stellate cell/fat storing cell/interstitial cell, SC），由 Ito 于 1951 年首先描述（故又称为 Ito 细胞）。其形态不规则，有突起，突起内有较多微丝和微管，胞质内含有许多大的脂滴；线粒体、高尔基体和粗面内质网较发达，溶酶体较少，粗面内质网池常扩大（内含细丝状结构），与成纤维细胞相似，故有人认为星状细胞是一种特殊形式的成纤维细胞。在病理条件下，星状细胞转化为成纤维细胞，合成胶原纤维，使肝发生纤维增生性病变。

窦周隙内除了有散在的星状细胞和网状纤维外，偶尔还可见溢入的红细胞、库普弗细胞和大颗粒淋巴细胞。

4. 毛细胆管/胆小管、赫令氏管/小胆管/小叶内胆管与小叶间胆管 由相邻两个肝细胞膜凹陷成槽并相互对接形成的毛细胆管以盲端起始于中央静脉周围的肝板内，又称胆小管，直径  $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$ ，粗细较均匀。其以中央静脉为中心呈放射状排列、走向与肝板排列方式一致，并彼此沟通连接成网。胆小管周边的相邻肝细胞膜形成由紧密连接、桥粒等组成的连接复合体，封闭胆小管，防止胆汁溢出至肝细胞间或窦周隙内。在肝细胞胆小管面胞质内，有丰富的微丝、微管、小泡和高尔基体，这些结构与胆汁的分泌密切相关，称胆汁分泌器。其中微丝和微管的收缩促使胆汁排出，当致病因素使微丝发生解聚或不可逆的聚合时，则出现胆小管收缩活动减弱，小管扩张，胆汁淤积。大量事实证明，肝细胞微丝的损害是胆汁淤积的重要因素。另外，肝细胞间的缝隙连接也可协调胆小管的收缩作用。

胆小管在小叶周边延续并移行为赫令氏管（Hering's canal，或 canal of Hering，COH），或称小胆管，将肝细胞分泌的胆汁输出肝小叶。小胆管位于肝小叶内，又称为小叶内胆管。小胆管是介于胆小管和小叶间胆管的过渡性管道，是小的导管，由胞质透明、细胞器稀少的立方或矮立方上皮细胞（或同时有小肝细胞）围成，经过一小段距离穿过肝板终止于门管区中的小叶间胆管。组成小胆管的立方上皮细胞称为小胆管细胞或赫令氏管细胞，HE 染色切片上量少、较肝细胞淡染且小、仔细观察方能识别。该细胞基部出现基膜，腔面有少量微绒毛，胞浆内高尔基体较发达并有吞饮小泡，说明这类细胞有分泌和重吸收功能。其较肝细胞分化较低，具有干细胞的性质，肝再生时可增殖分化为肝细胞和小叶间胆管细胞。

上述以结缔组织分割、并以中央静脉为中心的经典肝小叶，作为肝的基本结构单位对于理解某些病理变化如中央性肝坏死等有实际意义。现在分别有人根据肝的胆汁排出途径和血液微循环途径又分别提出门管小叶和肝腺泡两种肝结构单位。这三种结构单位是从不同角度提出的肝结构和功能单位，可以互相补充、丰富我们的认知。

Mall 于 1906 年首次提出门管小叶（portal lobule）的概念，着重于肝的外分泌功能。它是以排泄导管所在的门管区为中轴的小叶结构——三角形柱状体，中心为门管区，三角形的三个顶点是三个相邻的中央静脉，周围以这三个中央静脉连线为界，其长轴与经典肝小叶一致；胆汁从门管小叶的边缘向中央汇集，导入门管区内小叶间胆管。

1954年 Rappoport 根据肝微循环与肝病理和再生关系提出肝腺泡 (liver acinus) 的概念。经典肝小叶的血供来自周围几个终末血管, 其分泌的胆汁也是分别汇入周围几个小叶间胆管, 它并非是肝的最小微循环单位和最小外分泌功能结构单位。肝腺泡体积较经典肝小叶小, 立体形似橄榄, 切面呈卵圆形, 以门管区血管发出的一组终末血管 (含终末门微静脉和终末肝微动脉) 为中轴, 两端以相邻的两个中央静脉为界。一个肝腺泡由相邻两个经典肝小叶各  $1/6$  部分组成, 其体积相当于一个经典肝小叶的  $1/3$ 。每个肝腺泡接受一组终末血管的血供, 因而它是肝最小的微循环结构单位。肝腺泡内的血液从中轴单向性地流向两端的中央静脉, 根据血流方向及肝细胞获得血供的先后优劣的微环境的差异, 将肝腺泡分为三个带: ① I 带, 近中轴血管的肝细胞优先获得富含氧和营养成分的血供, 细胞代谢活跃, 再生能力强; ② III 带, 近中央静脉的两端部分血供条件最差, 肝细胞对某些有害物质的作用较敏感, 易发生病理损害, 再生能力较弱; ③ I 带和 III 带之间的中间部分为 II 带, 细胞状况介于 I 带和 III 带之间。肝腺泡这一结构单位有利于理解各种毒性物质所致肝损伤或各种疾病时三带病变所表现的差异。

## (二) 肝间质

肝结缔组织的体积约占肝体积 4%。肝表面包以致密的结缔组织被膜, 主要由胶原纤维组成, 被膜在肝门处包绕肝动脉、门静脉和肝管, 并随同这些管道的逐级分支入肝, 主要分布于肝小叶间; 肝小叶内结缔组织少, 主要为窦周隙内的网状纤维。此外, 在肝被膜表面的大部都覆以浆膜, 由薄层疏松的纤维结缔组织和间皮构成, 间皮细胞有大量的微绒毛及其间的吞饮小泡, 有强大的吸收功能。

肝间质主要由胶原、非胶原成分和少量蛋白多糖组成。其中胶原主要为 I 型胶原, 组成胶原纤维束, 分布于门管区、中央静脉处、被膜下及血窦分支处的窦周隙内, 对肝主要起支撑作用; III 型胶原主要位于肝小叶内的窦周隙, 构成星状细胞周围的网状原纤维, 也有少量分布于门管区和被膜内; IV 型和 V 型胶原仅分别占 5%~10%, 主要分布于血管、淋巴管和各级胆管 (胆小管除外) 的基膜处, 少量分布于血窦内皮细胞外侧。非胶原成分主要为层粘连蛋白和纤粘连蛋白, 其中层粘连蛋白主要分布于血管、淋巴管、胆管和神经的基膜内, 参与上述管道的上皮或内皮细胞与基膜基板的黏附; 纤粘连蛋白主要分布于小叶间的基质内, 胶原纤维和结缔组织细胞周围, 在细胞识别、黏附、迁移和增殖中起重要作用。肝间质内的蛋白多糖主要为硫酸乙酰肝素 (占 75%), 其余为硫酸软骨素和透明质酸。蛋白多糖形成聚合体——含有许多微细孔隙的分子筛, 可允许一些小分子物质如水、营养物质、代谢产物及气体分子通过, 而大于孔隙的大分子物质、细菌和肿瘤细胞则不能通过, 使基质成为限制有害物质扩散的防御屏障。

肝内参与间质成分的产生和代谢的细胞有: ①星状细胞是合成胶原的主要细胞, 另外它还合成层粘连蛋白; ②肝细胞可合成胶原、层粘连蛋白、纤粘连蛋白和糖胺多糖; ③内皮细胞可合成胶原和纤粘连蛋白; ④库普弗细胞合成纤粘连蛋白。有些胶原合成后在细胞内即被降解; 部分被分泌出来, 沉积于细胞外; 肝细胞、库普弗细胞和成纤维细胞能产生胶原酶, 分解胶原。

肝内各种细胞可产生一些因子以旁分泌的方式作用于其他细胞, 使肝内细胞之间

及细胞与间质之间相互协调,共同维持肝内环境的稳定,使肝内间质各种成分正常分布。在病理情况下,肝间质可出现显著变化,如:①肝部分切除后,间质的合成和沉积增加,术后第二周后恢复正常;②当致病因素持续作用时,肝细胞受损害,各种细胞之间的正常关系亦可受到损害,成纤维细胞和间质增生,胶原酶生成减少,不足以清除异常沉积的胶原,使肝内胶原大量增多。

(苗千里)

## 第二节 肝脏功能

肝血供丰富: 1/4 来自肝动脉,主要供给肝脏所需要的氧气;另 3/4 来自门静脉,后者收集胃肠道和脾脏的血液以供给肝脏营养,这和它的功能地位相关。肝脏主要是通过实质细胞和库普弗细胞等来实现其复杂功能,主要体现在六大方面。

### 一、外分泌胆汁

肝细胞分泌的胆汁在消化过程中可促进脂肪和脂溶性维生素在小肠内的消化和吸收。

### 二、代谢功能

#### (一) 糖代谢

饮食中的淀粉和糖类经消化变成葡萄糖在肠道吸收后,肝脏就能将它合成肝糖原并贮存于肝脏,当机体需要时肝细胞又能把肝糖原分解为葡萄糖供给机体利用,当血液中血糖浓度变化时,肝脏具有调节作用。

#### (二) 蛋白质代谢

肝脏是人体白蛋白唯一的合成器官。除白蛋白以外,球蛋白、酶蛋白以及其他血浆蛋白质的生成、维持和调节也都需要肝脏参与。氨基酸代谢如脱氨基反应、尿素合成及氨的处理等均在肝脏内进行。

#### (三) 脂肪代谢

中性脂肪的合成和释放、脂肪酸分解、酮体生成与氧化、胆固醇与磷脂的合成、脂蛋白合成和运输等均在肝内进行。

#### (四) 维生素代谢

许多维生素如 A、B、C、D 和 K 的合成与储存均与肝脏密切相关。肝脏明显受损时会出现维生素代谢异常。

#### (五) 胆红素代谢

胆红素在肝内的代谢过程包括肝细胞对血液内胆红素的摄取、结合胆红素的形成、结合胆红素从肝细胞排入胆道三个互相衔接的过程,其中任何一个过程发生障碍都可使胆红素聚积于血液内而出现黄疸。

#### (六) 激素代谢

肝脏参与激素的灭活。当肝功能长期损害时可出现性激素失调,往往有性欲减退,腋毛、阴毛稀少或脱落等。

### （七）电解质与微量元素代谢

肝脏能调节体内电解质钠、钾、钙等，并与微量元素铁、铜、锰等代谢有密切关系。如：可通过测定血清铁的含量来了解肝细胞有无损害；铜异常是诊断肝豆状核变性的指标，肝硬化、重症肝炎、肝癌时血铜含量会明显增高；肝硬化、肝癌时血硒和锌含量明显降低。

### （八）药物代谢

治疗疾病的中西药大多须经肝脏代谢，主要涉及下述解毒功能，这在许多有关药物代谢的资料中有详尽介绍。

### 三、解毒功能

肝脏是体内主要的解毒器官，它可保护机体免受多种有毒物质的损害。外来的或体内代谢产生的有毒物质都要经过肝脏处理，通过氧化、还原、水解和结合等方式使毒物成为比较无毒的或溶解度大的物质，随胆汁或尿液排出体外。

### 四、凝血功能

几乎所有的凝血因子都由肝脏制造，如凝血酶原、纤维蛋白原、凝血因子V、VII、VIII、IX、X等都要依赖肝脏产生。肝脏在人体凝血和抗凝血两个系统的动态平衡中起着重要的调节作用。因此，肝功能破坏的严重程度常与凝血障碍程度相平行，肝功能衰竭者常死于出血。此外，肝脏是贮藏维生素K的重要器官，而维生素K的主要作用之一就是促进血液凝固。肝脏损害时因维生素K的减少而减弱其促进凝血酶原生成的功效。

另一方面，肝脏又参与清除凝血与抗凝物质，这也对维持正常的凝血与抗凝机制起重要作用。

### 五、血液调节功能

肝脏是人血液调节的重要器官，急性大失血循环血量不足时，能够输出大量的血液，以维持循环血量的需要。当心脏功能不全，输出量减少时，又能贮藏大量的血液以减轻心脏的负担。

### 六、免疫功能

肝脏还是重要的免疫器官。库普弗细胞具有吞噬作用（例如对颗粒性物质的吞噬）以及抗原处理呈递能力；它能产生超氧离子以杀伤细菌、产生干扰素（interferon, IFN）以抗病毒，故在防御细菌及病毒感染中起重要作用；它还能清除衰老与变性的血细胞和肿瘤细胞，同时还与其他多种细胞因子的分泌有密切关系。库普弗细胞和肝细胞能合成补体成分、参与其他细胞毒性物质（例如毒素）的清除；在机体感染和受到创伤时肝脏还分泌 $\alpha$ 和 $\beta$ 球蛋白。由此可见，肝脏参与了调节免疫、炎症反应及调控组织和基质修复等功能，对机体的免疫起着重要作用。

肝脏的免疫作用在肝脏患病时，往往呈现出双重性。病变时会发生免疫缺陷或免疫损伤，如感染肝炎病毒后，机体在对肝炎病毒抗原的识别的基础上进而杀伤这些受感染的肝细胞而引起肝脏的炎症性损伤。

（刘祥忠）

### 第三节 细胞因子与肝再生

肝脏实质细胞与非实质细胞的相互作用是肝脏对外界刺激的最基本的生理和病理应答。非实质细胞在肝部分切除术后肝再生的应答过程中起着重要的调节作用,调节着肝细胞的代谢和生长,而细胞与细胞之间相互作用的桥梁主要来自于细胞因子,细胞因子在肝再生过程中又起着非常重要的作用。目前研究较多的细胞因子主要有肝细胞生长因子(HGF)、肿瘤坏死因子、转化生长因子 $\alpha$ (TGF $\alpha$ )、转化生长因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )、表皮生长因子(EGF)、白介素(IL-1、IL-6)等。

#### 一、肝细胞生长因子(HGF)

HGF 和它的受体 C-met 是维持肝细胞生长与功能的关键因子。HGF 由全身的间质细胞而不是肝细胞或别的上皮细胞所产生,在肝内则由 Ito 细胞、Kupffer 细胞和内皮细胞合成。虽然随着研究的深入,对 HGF 是否是肝细胞增殖的重要原因存在有过争论,但还是一致认为 HGF 是促进肝细胞再生最重要的物质,也是最早被认识到在肝再生过程中起重要作用的细胞因子之一。这主要是基于以下的实验结果的支持:①在 2/3 肝部分切除术后 1~2 小时血循环中的 HGF 水平明显升高,达 15~17 倍。术后 24 小时内下降到较低的水平。②在 CCL<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤模型上,也可见到相似实验结果,HGF 在损伤后 24~36 小时明显上升。③用 HGF 直接门静脉灌注可导致狗肝的 DNA 合成增加。因此,Lindroos 提出肝部分切除术后 HGF 早期明显升高可促进肝细胞有丝分裂,启动肝细胞再生。对 HGF 作用的争论来自于肝部分切除术后血清中明显增高的 HGF 来源不清:肝部分切除术后血清中 HGF 水平的明显增高先于肝内 HGFmRNA 的表达,这就提示血清中增高的 HGF 来自其他的位点,而不是来自肝脏;另一种可能的解释是 HGF 通过肝脏清除,而大块的肝组织的突然丢失,使 HGF 不能及时清除,从而血循环中出现高水平的 HGF,去甲肾上腺素也有相似的结果。如果后一种推论成立,则 HGF 在肝细胞再生中将不是主要原因。但近期大量的研究还是表明,HGF 确实是促进肝细胞增殖的重要因素。

大鼠肝部分切除术后 1 小时内血中 HGF 水平急剧升高,且 HGF 在术后 24 小时内下降缓慢,一直以高水平直至术后 72 小时以后才降至正常。有假设认为肝部分切除术后血中 HGF 的迅速升高可能是导致肝细胞 DNA 合成的分裂增殖刺激因素,这与血源性再生因子出现的时间动态学相吻合,亦与立即早期基因的迅速变化相吻合。HGF 导致某些立即早期基因的表达(LRE-1 和 IGFBP-1),提示 HGF 可能是一个导致肝部分切除术后基因表达的刺激因子。HGF 是培养肝细胞的强力促分裂增殖剂,HGF 的促肝细胞增殖作用强于 EGF 或 TGF $\alpha$  5~10 倍。实验结果表明在所有的肝再生相关因子中,最强有力的致分裂增殖子是 HGF。这就有理由推测肝部分切除术后 1 小时血循环中出现的强力肝细胞分裂增殖因子 HGF 负责诱导 23 小时后的肝细胞 DNA 合成。最近的研究发现,不同体积(30%、2/3、80%)的肝部分切除术后肝非实质细胞产生的 HGFmRNA 均有明显的升高,其中 2/3 部分肝切除是在术后 6 小时就达到高峰,并高水平维持至术后 24 小时,80%部分肝切除是在术后 12 小时达到高峰,30%部分肝切除是在术后 24 小时达

到高峰,这虽然不能说明肝部分切除术后1小时内迅速升高的HGF,但也可以解释贯彻整个增殖过程中HGF的持续高水平。如果HGF是肝再生中的启动因子,正常大鼠门静脉注射HGF应该导致肝细胞增殖,这一点确实发生了,但进入NDA合成的肝细胞较少且限制在汇管区周围,且不超过1%~2%,注射EGF与TGF $\alpha$ 亦得到类似的结果,而在大鼠30%部分肝切除(不能引起肝细胞DNA合成高峰)后立即输注HGF肝细胞的增殖却多得多。这就提示正常肝脏在没有受到一连串的使之进入反应状态的“触发”因子的致敏前并未对促分裂增殖信号做好反应准备,在注射HGF前先输注少量的胶原酶时,HGF的促分裂增殖作用显著增强,超过60%的肝细胞发生DNA合成,而胶原酶本身并不具备有此作用。

一些直接与间接的证据表明肝部分切除术后很快就发生基质降解,而体外胶原酶的注入亦可导致类似的基质降解,造就了部分肝切除后相似的HGF作用环境,从而导致了HGF的体内促肝细胞增殖作用。肝细胞DNA合成启动前数小时内均发生HGF受体C-met的酪氨酸磷酸化,说明HGF确实参与了促细胞分裂增殖信号的产生。Stolz对肝部分切除术后的早期生长因子信号传导研究证明在大鼠2/3部分肝切除后1分钟,HGF相关信号传导链已被启动:表现在HGF受体c-met的磷酸化增高,并于70%部分肝切除后1~5分钟及60分钟出现两个高峰,术后1分钟检测到u-PA及u-PA受体。而u-PA是HGF从单链到双链形式的促进剂,u-PA能起到蛋白分解酶的作用激活纤维蛋白溶酶原为纤维蛋白溶酶,从而分解细胞外基质,而肝组织ECM内含有许多生长因子和抑制因子,ECM蛋白分解能一过性地释放出大量的亲肝生长因子与负性调节因子(包含HGF,这就可以解释血中HGF为何迅速升高)从而在肝内引发信号传导,这样就构成一个“触发”反应,使肝细胞接受生长因子的致分裂增殖作用。Winters对狒狒行20%部分肝切除研究发现血循环中升高的HGF确实参与了肝细胞再生的启动。Hayata在研究大鼠30%部分肝切除及70%部分肝切除后胆汁外引流对肝细胞再生影响时发现,胆汁外引流导致肝细胞增殖受抑制,胆汁中HGF的水平与切肝量呈正相关,且胆汁外引流导致胆汁HGF水平明显升高,由此引出的结论是:HGF在肝再生中起重要作用,胆汁中HGF浓度能良好地反映出肝脏对这一生长因子的合成,胆汁中HGF水平的增高可能是对外引流导致的富含HGF胆汁丢失的代偿性反应,亦即反映出肝再生需要HGF的参与。Kaido发现rhHGF能促进梗阻性黄疸大鼠门静脉分支结扎肝叶以外的肝细胞DNA合成成倍增高,并能缓解高胆红素血症。HGF转基因小鼠70%部分肝切除后肝脏复原的时间是正常小鼠的1/2,说明了HGF对肝再生的重要性。

## 二、TGF $\alpha$ 和EGF

EGF和TGF $\alpha$ 均是体外培养肝细胞的主要促分裂增殖因子。TGF $\alpha$ 是一个50氨基酸的多肽,它与HGF一样,具有强有力的促进肝细胞生长的作用。主要存在于胎肝和未成年人肝以及成年人肝部分切除术后肝脏里,提示在活体内起重要的刺激肝细胞生长的作用。肝部分切除术后患者与暴发性肝炎患者血中TGF $\alpha$ 增高。TGF $\alpha$ 刺激肝细胞生长的机制目前仍不清楚,TGF $\alpha$ 来自肝细胞本身和非实质细胞,如Kupffer细胞,它不像HGF和EGF那样通过内分泌机制发挥作用。在外界的刺激下,TGF $\alpha$ 通过肝细胞自身分泌、自身调节,作用于肝细胞膜上的EGF受体。但最近的研究表明,Kupffer细胞和贮脂细胞才是调节肝细胞生长最关键的细胞。在急性肝损伤时,肝细胞被活化并有高表达

的 TGF $\alpha$  mRNA。因此, TGF $\alpha$  的一个重要来源,特别是急性肝损伤时, Kupffer 细胞分泌大量的 TGF $\alpha$  mRNA 表达增加,在 DNA 合成高峰时其 mRNA 表达也达到最大值。在细胞培养液中加入 TGF $\alpha$  能明显刺激肝细胞 DNA 合成,其作用远大于 EGF, TGF $\alpha$  可能作用于已经进入细胞周期的细胞,作为推动细胞周期的因子。Tomiya 研究表明,肝内与血中的 TGF $\alpha$  水平与肝细胞增殖的相关性强于 HGF,认为 TGF $\alpha$  在肝再生过程中起关键作用。Scotte 发现肝部分切除术后 TGF $\alpha$  mRNA 的表达与流式细胞仪检测到的肝细胞 DNA 合成具有严格的相关性。Masson 研究发现 70% 部分肝切除后肝内 TGF $\alpha$  mRNA 手术后 24 小时达到高峰,是基础水平的 5 倍左右,肝细胞胸腺嘧啶脱氧核苷激酶 (TK) mRNA 亦在术后 24 小时达到高峰 (即肝细胞 DNA 合成高峰),而 HGF 的表达与肝细胞 DNA 合成高峰却没有如此密切相关,这就暗示 TGF $\alpha$  对肝细胞增殖即使不起最关键的作用,亦可能是仅随 HGF 之后的关键因子。TGF $\alpha$  通过 EGF 受体起作用, TGF $\alpha$  与 EGF 有 40% 的同源性,与 EGFR 结合并激活 EGFR 的酪氨酸激酶,肝部分切除术后肝内 TGF $\alpha$  mRNA 的表达趋势与 EGFR mRNA 的表达密切相关,二者同时达到高峰。虽然 TGF $\alpha$  与 EGF 共同作用于 EGF,但 TGF $\alpha$  促进肝细胞生长能力明显强于 EGF。EGF 刺激肝细胞增殖的可能机制为: EGF 作用于肝细胞后能部分地引发连续的 EGF 受体酪氨酸激酶、Ras, Raf-1 和 ERK 的激活,活化的 ERK 磷酸化和激活下游的细胞溶质与细胞核中的靶目标,包括磷脂酶 A2、转录因子 ELK-1, c-myc 及 C/EBP $\beta$ ,它们能介导好几种肝细胞增殖所必需的基因表达。

### 三、TNF $\alpha$

TNF $\alpha$  被认为在肝再生的启动中扮演重要角色,它是肝再生过程中促进肝细胞增殖的旁分泌因子网络中的关键。于 70%PH 前 1h 应用抗 TNF $\alpha$  抗体可以抑制 70%PH 后的肝细胞及肝非实质细胞 DNA 合成 72 小时。这种抗增殖效应是通过抑制发生在紧接着 PH 后的增殖前时限内的好几个因素实现的,如抑制 JNK (一种在 PH 后 15~30 分钟内呈现表达高峰的激活 c-jun 基因的生长相关激酶) 的表达、防止 c-jun 在核内的积聚和抑制 c-jun 的 DNA 结合活性。由于重组 TNF 能导致培养细胞 JNK 及 C-jun 的产生,可以认为 TNF $\alpha$  直接作用于肝细胞使其增殖,即 TNF- $\alpha$ →肝细胞 TNF I 型受体→AP-1, NF $\kappa$ B 激活→肝细胞增殖。TNF $\alpha$  也可以通过调节库氏细胞产生 IL-1 及 IL-6 等能调节肝细胞增殖的细胞因子的产生而间接影响肝细胞增殖。抗 TNF $\alpha$  抗体能抑制 IL-6 和至少一种 IL-6 反应性转录因子如 C/EBP $\delta$  的产生,由于 IL-6 能导致肝细胞 STAT-3 的表达以及这种转录因子的 DNA 结合活性在肝部分切除后亦增高, TNF $\alpha$  就可以通过激活 IL-6 源性转录因子而间接调节肝细胞基因的表达,即 TNF $\alpha$ →库氏细胞→IL-6→肝细胞 STAT-3 激活→肝细胞 AP-1, NF $\kappa$ B 激活→肝细胞增殖。TNF $\alpha$  也能刺激 IL-1 的产生,这就可以解释为什么 IL-1 源性转录因子如 C/EBP $\delta$  在肝部分切除后增高,因为抗 TNF $\alpha$  抗体预处理能抑制增生肝 C/EBP $\delta$  的增加。由于许多肝细胞基因的调节区域内含有与 IL-1 及 IL-6 结合反应的部分, TNF 就能通过调节 IL-1 与 IL-6 的产生而影响肝细胞基因的表达,使之适应于增殖需要。

TNF $\alpha$  的另一作用是使肝细胞对 HGF, TGF $\alpha$ , EGF 等肝细胞生长因子的促肝细胞分裂作用做好准备,研究发现 TNF $\alpha$ +HGF (或 TGF $\alpha$ ) 注入大鼠门静脉后的肝细胞 BrdU 标记指数比单独注入 HGF 或 TGF $\alpha$  高 40 倍,说明 TNF $\alpha$  确实促进了 HGF 与 TGF $\alpha$  的促

肝细胞增殖作用。由于应用现有的检测手段并不能检测到肝部分切除术后血液循环中的 TNF, 这就提示肝部分切除后的 TNF $\alpha$  主要由肝脏本身产生。肝部分切除术后肝内 TNF $\alpha$  表达增高, 证明肝部分切除术后的余肝是 TNF $\alpha$  的重要来源。由于分离库氏细胞在 LPS 的刺激下分泌 TNF $\alpha$ , 且普遍认为在炎症反应过程中库氏细胞是肝内 TNF $\alpha$  的主要来源, 可以推测肝部分切除后余肝门脉血流相对增加, 而门脉血流中含有大量的肠源性 LPS, 导致库氏细胞 LPS 负荷增加, 促使库氏细胞分泌更多的 TNF $\alpha$ 。越来越多的证据表明库氏细胞是肝内 TNF $\alpha$  的主要来源。亦有人报道, 肝部分切除术后的余肝库氏细胞培养液中 TNF $\alpha$  的含量在术后 6h 急剧上升, 但在术后 24 小时又明显下降, 并低于假手术组的 TNF $\alpha$  水平, 一直到术后 1 周时 TNF $\alpha$  才恢复到假手术组的水平, 提示 TNF $\alpha$  可能仅在肝再生启动过程中发挥作用。

#### 四、白介素 (IL)

肝部分切除后 3 小时内肝内 IL-1, IL-6 及 IL-10 一过性增高, 也有报道是在术后 1 小时内肝内 IL-1mRNA 增高, 肝内这三种因子均来源于库氏细胞。且在 LPS 的刺激下再生肝库氏细胞分泌 IL-1 的能力强于非再生肝库普弗细胞, Bouhon 报道“库普弗细胞清除”肝, 在肝部分切除术后余肝 IL-1mRNA 完全消失。IL-1 在肝部分切除术后的增高可能是由于门脉血流中的内毒素刺激库氏细胞使其分泌多量的 IL-1 所致。研究发现 IL-1 是除 TGF $\beta$  之外的又一个强有力的肝细胞增殖抑制剂, Boulton 还发现 70%PH 后的余肝 IL-1 mRNA 在肝细胞正进入细胞周期和 DNA 合成开始启动的术后 10 小时下调, 而在肝细胞增殖旺盛的术后 24~48 小时上调, 几乎达到正常大鼠腹内注射 LPS 后肝脏表达 IL-1 的水平, 在肝细胞 DNA 合成基本完成的术后 72 小时 IL-1 mRNA 水平又下调, 同时发现 IL-1 能显著抑制肝部分切除后 24 小时增殖旺盛的肝细胞的 DNA 合成, 增殖肝细胞对 IL-1 的抑制细胞分裂作用的敏感性高于非增殖肝细胞以及 IL-1 能抑制人 HepG2 肝细胞的 DNA 合成与增殖, 说明 IL-1 的抑制细胞分裂作用不仅限于大鼠肝细胞, 而且对人类肝细胞亦具有同样的作用。

根据以上试验结果, IL-1 在再生肝中的表达与肝细胞的增殖配合非常默契, 而 TGF $\beta$  却缺少如此密切的配合, 故他们认为 IL-1 可能是肝细胞增殖的主要终止剂, 而 TGF $\beta$  可能只处于补充地位。与 IL-1 相反, IL-6 的作用是促进肝细胞增殖, 库氏细胞分泌 IL-6, 而这种分泌是受 TNF- $\alpha$  刺激所致。由于 IL-6 能激活 STAT-3, IL-6 与 TNF- $\alpha$  一样是启动肝再生的早期信号传导机制中的不可缺少的重要组成部分。有报道 IL-6 基因缺失小鼠肝部分切除术后肝细胞 DNA 合成明显受抑制, 通过 IL-6 与 EGF 实现的 STAT-3 的激活亦被抑制, AP-1, Myc 及 cyclin D1 的表达亦呈抑制状态, 而在注射 IL-6 后上述改变得以纠正。同时还发现在应用它自己的信号传导途径方面, IL-6 是必需的和不能被其他细胞因子所替代的。Ohira 报道 IL-6 皮下注射能促进大鼠肝细胞增殖, 并发现注射 IL-6 后第 1 天血及肝组织中的 HGF 增高, 说明 IL-6 的促肝细胞增殖作用是由 IL-6 导致的 HGF 增高所介导的。但也有报道认为 IL-6 体外能抑制大鼠肝细胞增殖, 只不过它的抑制作用与 IL-1 和 TGF $\beta$  即比较而言相当的弱。IL-6 作用的不统一可能与种属差异有关, 也可能与体内体外实验的差异有关, 因为 IL-6 仅在相当狭小的浓度范围内才促进肝细胞增殖。肝内 IL-10 同样由库氏细胞产生, 但它的作用是阻止库氏细胞产生 TNF 及 TNF 源性细胞因子, 研究发现肝部分切除后库氏细胞产生 IL-10 的作用是阻止再生肝的 TNF 反应。