

病理生理学丛书

韩德五等 编著

# 肝功能不全



人民卫生出版社

病理生理学丛书

肝 功 能 不 全

韩 德 五 等编著

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米32开本 10印张 7插页 212千字

1981年12月第1版第1次印刷

印数：1—18,600

统一书号：14048·4089 定价：1.15元

---

## 《病理生理学丛书》前言

病理生理学是一门重要的实验性医学基础学科，对有关医学专业特别是临床各科具有重要的意义。当前生物学和医学已经发展到亚细胞水平和分子水平，对于疾病发生机理的研究也进入到一个新的阶段。广大病理生理学工作者和临床医师都迫切希望有一些较为详细的病理生理学参考书。为了适应我国社会主义现代化建设和医学科学发展的需要，为了满足广大读者的需要，人民卫生出版社委托我们负责主编《病理生理学丛书》。

《病理生理学丛书》是一套主要供病理生理学工作者和临床医师阅读的专题参考书，将以专题分册的形式陆续出版。在题材方面我们将选择一些在医学上发展较快、有重大理论和实践意义，并为当前教学、科研和临床工作者迫切需要了解的重要课题，进行比较深入而广泛的论述。

担任编写的作者和审校人员，大多是从事有关专题研究工作的专业工作者。我们将力图使《病理生理学丛书》能反映国内外新动向新成就。

由于我们经验不足，水平有限，不当之处，在所难免，希望广大读者批评指正。

|           |     |
|-----------|-----|
| 湖 南 医 学 院 | 潘世宸 |
| 上海第一医学院   | 朱益栋 |
| 武 汉 医 学 院 | 赵修竹 |
| 第二军医大学    | 吴中立 |

## 编者的话

近年来，肝脏的生物化学、生理学以及病理生理学诸方面的进展十分迅速。以有限的篇幅，将其全部收集，显然是不可能的。本书围绕肝功能不全这个专题，力求反映有关病理生理学方面的基本内容与国内外最新进展。

本书编写后，经过晋源、江绍基二位教授及李绍白、金慰鄂二同志审阅，提出了许多宝贵意见，后又经武汉医学院病理生理学教研室赵修竹、冯新为、车东媛、金咸榕、张强华等诸位老师的精心审校。这些对提高本书的质量都十分有益，对此深表感谢。

由于编写时间仓促与编者学识水平有限，本书难免有些错误与遗漏。我们恳切地希望各位前辈与读者多所指正，以利今后进一步修改与提高。

编者

一九八〇年八月

---

# 目 录

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 第一章 概述 .....               | 1  |
| 第二章 肝脏的超微结构 .....          | 5  |
| 一、肝实质细胞 .....              | 6  |
| (一) 细胞膜 .....              | 6  |
| (二) 细胞质 .....              | 8  |
| (三) 细胞核 .....              | 13 |
| 二、肝窦 .....                 | 15 |
| (一) 内皮细胞 .....             | 16 |
| (二) 星状细胞 .....             | 16 |
| (三) 贮脂细胞 .....             | 18 |
| (四) 窦周间隙 (狄氏间隙) .....      | 18 |
| 三、肝内胆管系统 .....             | 18 |
| (一) 毛细胆管 .....             | 18 |
| (二) 接合部 .....              | 20 |
| (三) 细胆管 .....              | 20 |
| (四) 小叶间胆管 .....            | 20 |
| 第三章 肝组织的再生与纤维化 .....       | 23 |
| 一、肝脏再生 .....               | 23 |
| (一) 实验性肝脏再生 .....          | 24 |
| (二) 部分肝切除后形态学与生物化学改变 ..... | 26 |
| (三) 影响肝脏再生的因素 .....        | 30 |
| (四) 肝脏再生的调节机理 .....        | 31 |
| 二、肝脏纤维化 .....              | 33 |
| (一) 肝脏纤维化的发生 .....         | 33 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| (二) 肝脏胶原纤维的合成与降解·····      | 34 |
| (三) 有关防治肝纤维化药物的作用机理·····   | 39 |
| <b>第四章 肝病与免疫</b> ·····     | 41 |
| 一、肝病与细胞免疫 ·····            | 41 |
| 二、肝病与体液免疫 ·····            | 44 |
| 三、肝病与抗体依赖性细胞毒·····         | 46 |
| 四、肝病与补体·····               | 47 |
| 五、肝病与自身免疫 ·····            | 49 |
| 六、病毒性肝炎与免疫 ·····           | 53 |
| (一) 甲型肝炎·····              | 53 |
| (二) 乙型肝炎·····              | 54 |
| (三) 非甲非乙型肝炎·····           | 59 |
| <b>第五章 肝损伤的病因发病学</b> ····· | 60 |
| 一、生物性致病因素 ·····            | 62 |
| (一) 肝炎病毒·····              | 62 |
| (二) 血吸虫·····               | 69 |
| 二、化学性致病因素 ·····            | 71 |
| (一) 工业毒物·····              | 73 |
| (二) 酒精中毒·····              | 77 |
| (三) 药物·····                | 83 |
| (四) 毒覃中毒·····              | 86 |
| (五) 黄曲霉毒素及其他霉毒素·····       | 87 |
| 三、营养因素 ·····               | 90 |
| (一) 营养因素与脂肪肝·····          | 90 |
| (二) 营养因素与肝硬化·····          | 91 |
| (三) 营养因素与实验性肝损伤·····       | 91 |
| (四) 营养因素在人类肝损伤的作用·····     | 92 |
| 四、遗传因素 ·····               | 94 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| (一) 肝豆状核变性 (Wilson 病) .....    | 94  |
| (二) 原发性血色病 .....               | 95  |
| (三) $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏症 ..... | 97  |
| (四) 先天性肝硬化 .....               | 99  |
| 五、其他 .....                     | 102 |
| (一) 妊娠期急性脂肪肝 .....             | 102 |
| (二) 脑病脂肪肝综合征 (Reye 综合征) .....  | 102 |
| <b>第六章 肝功能不全对机体的影响</b> .....   | 106 |
| 一、实验性肝功能不全 .....               | 108 |
| (一) 实验性急性肝功能不全 .....           | 108 |
| (二) 实验性慢性肝功能不全 .....           | 111 |
| 二、肝功能不全时的代谢障碍 .....            | 114 |
| (一) 糖代谢障碍 .....                | 114 |
| (二) 脂类代谢障碍 .....               | 118 |
| (三) 蛋白质代谢障碍 .....              | 121 |
| (四) 酶活力的改变 .....               | 124 |
| (五) 激素代谢障碍 .....               | 126 |
| (六) 电解质代谢障碍 .....              | 130 |
| 三、肝脏解毒功能障碍 .....               | 133 |
| (一) 吞噬功能障碍 .....               | 133 |
| (二) 生物转化功能障碍 .....             | 134 |
| <b>第七章 肝性脑病</b> .....          | 138 |
| 一、肝性脑病的类型 .....                | 139 |
| 二、脑的病理学改变 .....                | 140 |
| 三、决定和影响肝性脑病发生的因素 .....         | 142 |
| (一) 脑性毒物 .....                 | 142 |
| (二) 诱发因素 .....                 | 145 |
| (三) 脑的敏感性增高 .....              | 146 |
| 四、肝性脑病的发病机理 .....              | 147 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| (一) 氨中毒学说·····               | 148 |
| (二) 假性神经介质学说·····            | 159 |
| (三) 血浆氨基酸失衡学说·····           | 166 |
| <b>第八章 肝性腹水</b> ·····        | 176 |
| <b>一、形成肝性腹水的基本因素</b> ·····   | 176 |
| (一) 门脉高压·····                | 177 |
| (二) 血浆胶体渗透压降低·····           | 187 |
| (三) 淋巴循环障碍·····              | 190 |
| (四) 肾功能障碍·····               | 194 |
| (五) 醛固酮过多·····               | 197 |
| (六) 排钠激素活力减低·····            | 202 |
| <b>二、腹水形成的现代观点</b> ·····     | 203 |
| <b>三、腹水的重吸收</b> ·····        | 206 |
| <b>四、腹水的类型</b> ·····         | 207 |
| (一) 各种类型腹水的病理生理特点·····       | 207 |
| (二) 钠水耐受试验·····              | 208 |
| <b>第九章 肝性肾功能不全</b> ·····     | 212 |
| <b>一、命名与病因</b> ·····         | 212 |
| (一) 真性肝肾综合征(肝性肾功能不全)·····    | 213 |
| (二) 假性肝肾综合征·····             | 213 |
| <b>二、肝性肾功能不全的类型</b> ·····    | 214 |
| (一) 功能性肾功能不全·····            | 214 |
| (二) 急性肾小管坏死·····             | 216 |
| <b>三、功能性肾功能不全的发病机理</b> ····· | 217 |
| (一) 肾脏血液动力学异常·····           | 217 |
| (二) 肾血管收缩·····               | 218 |
| (三) 肾血管收缩的原因·····            | 219 |
| <b>四、急性肾小管坏死的发病机理</b> ·····  | 229 |
| (一) 内毒素血症·····               | 229 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| (二) 出血·····              | 230 |
| (三) 低钾血症·····            | 230 |
| (四) 黄疸·····              | 230 |
| 五、对肝功能不全综合征的影响·····      | 232 |
| (一) 对肝性脑病的影响·····        | 233 |
| (二) 对出血倾向的影响·····        | 233 |
| (三) 使肾功能不全加重·····        | 234 |
| (四) 对腹水形成的影响·····        | 235 |
| (五) 对肝再生的影响·····         | 235 |
| <b>第十章 肝病与出血</b> ·····   | 237 |
| 一、正常人体的止血机能·····         | 237 |
| (一) 血浆因素·····            | 237 |
| (二) 血小板因素·····           | 239 |
| (三) 血管因素·····            | 243 |
| 二、肝脏疾病与出血·····           | 246 |
| (一) 凝血功能紊乱·····          | 246 |
| (二) 血小板量与质的异常·····       | 261 |
| (三) 血管壁异常·····           | 265 |
| <b>第十一章 肝细胞性黄疸</b> ····· | 271 |
| 一、胆红素在肝细胞内的代谢·····       | 271 |
| (一) 胆红素的摄取·····          | 272 |
| (二) 胆红素的结合·····          | 273 |
| (三) 胆红素的分泌与排泄·····       | 274 |
| 二、肝细胞性黄疸·····            | 275 |
| (一) 胆红素摄取和结合障碍·····      | 276 |
| (二) 胆红素分泌与排泄障碍·····      | 277 |
| 三、黄疸与肝功能不全综合征·····       | 287 |
| (一) 对肝性脑病的影响·····        | 287 |
| (二) 胆汁淤积与肾功能不全·····      | 288 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| (三) 与出血倾向的关系·····                 | 289 |
| <b>第十二章 防治肝功能不全的实验研究与展望</b> ····· | 290 |
| 一、防治肝病的实验研究 ·····                 | 291 |
| (一) 发生肝功能不全的基本病理变化·····           | 291 |
| (二) 实验治疗学的研究·····                 | 292 |
| 二、治疗肝功能不全的现状和展望 ·····             | 301 |
| (一) 人工肝脏辅助装置·····                 | 301 |
| (二) 肝脏移植·····                     | 305 |
| (三) 交换输血·····                     | 305 |
| (四) 换血浆疗法·····                    | 306 |
| (五) 全身清洗疗法·····                   | 306 |

# 第一章 概 述

近十余年来，肝病对人类的危害日益增加。据估计，全世界慢性乙型肝炎抗原携带者的总数至少有 1.7 亿人。据统计，肝硬化占总死亡数第 9 位（包括各年龄组）。而大于 40 岁组中则高居第 4 位，与其他死因相比有明显增高的趋势。因此，肝病已成为医学研究的紧迫课题。

肝脏是人体最重要的器官之一，已知其功能有 1,500 多种。它几乎参与体内的一切代谢过程，是物质代谢的中枢；肝脏也是人体重要的屏障器官，其解毒和吞噬功能与免疫密切相关；肝脏在维持血液纤维蛋白形成系统和纤维蛋白溶解系统的动态平衡中具有极其重要的作用；此外还有多种分泌与排泄功能。因此，肝脏的病变会引起多种功能障碍，但由于肝脏具有强大的再生与代偿能力，所以肝脏在受到轻度或局限性损伤时往往不引起肝功能障碍。只有在肝脏严重受损，而且适应代偿能力又显著减弱的情况下，才能导致较严重的功能障碍，即发生肝功能不全。肝功能衰竭是严重肝功能不全的表现。

肝功能不全可分急、慢性二类。急性肝功能不全病情凶险，发病后 12~24 小时发生黄疸，2~4 天后从嗜睡进入昏迷状态，有明显的出血倾向。因起病急骤，故又称暴发性肝功能不全。慢性肝功能不全的病情大多稳定，病程较长，往往在某些诱因作用下病情突然加重，进而发生昏迷。

关于急性和慢性肝功能不全的病因学研究，自 60 年代以来已有很大进展。60 年代中期，Blumberg 发现澳大利亚

抗原，为确定肝硬化、肝癌与乙型肝炎的关系奠定了基础。日益增多的临床与流行病学观察结果，说明病程是按乙型肝炎→慢性活动性肝炎→肝硬化→肝癌次序发展的。众所周知，很多药物可以引起肝脏损伤而发生黄疸，但过去只注意到药物引起的急性或亚急性肝炎与肝内胆汁郁积，而对可能招致慢性肝炎则认识不足。近年发现，若干种药物尚可引起慢性活动性肝炎与肝硬化。据统计，药物引起的严重肝实质损害几占急性肝功能不全病例之 30%，高居第二位。酒精性肝病在多数西方国家发病率甚高。慢性酒精中毒可引起脂肪肝、酒精性肝炎与肝硬化。据报导，酒精还可能是肝癌的诱因。以往认为酒精引起的肝损伤，是由于同时存在的营养不良，现已确知，酒精对肝脏有直接的毒性作用，能使肝细胞发生亚细胞结构的改变。随着临床研究与实践的不断深入，人们对营养与一些肝病内在联系的认识不断加深，目前趋向否认营养缺乏的致病作用，而仅视之为条件性因素。现在已把注意力集中到与人类食物有关的一些毒物上（如霉菌毒素、亚硝胺等）。

肝组织对各种致病因子的应答方式主要是肝实质细胞和星状细胞的增生和实质细胞变质与肝间质的渗出、增生。病毒性肝炎时所发生的汇管区炎性反应、点状坏死、“桥接”（坏死灶间的相互连接）、大块坏死和亚大块坏死等病理变化均与免疫有非常密切的关系。不少急性肝病可以持续活动成为慢性，其原因与病毒的持续存在（或特殊代谢产物的持续存在，如酒精性肝炎时 Mallory 小体）和自身免疫的出现有关。最近 Eddleston 等认为不论是 HBsAg 阳性或阴性的慢性活动性肝炎，都是感染乙型肝炎病毒的结果。急性病毒性肝炎之所以转变为慢性活动性肝炎，和免疫功能失调有重

大关系。鉴于慢性活动性肝炎时，无论细胞免疫（尤其是特异性的细胞免疫）或者体液免疫都是亢进的，因而可以使用免疫抑制疗法。

肝脏具有强大的适应代偿能力，主要表现于肝细胞旺盛的再生能力。急性肝炎时，只有在肝损伤严重且缺乏再生时才导致肝功能不全。因此治疗急性肝功能不全的关键在于阻止或减少肝细胞坏死，争取时间促进肝细胞的再生，控制反复发作，以减少发展为肝硬化的可能。然而，动物实验也证明，当肝脏处于再生状态时，甚至极小量的化学致癌物质也能使之产生肝癌。另有报告认为，乙型肝炎病毒慢性感染引起肝细胞坏死成为肝硬化之后，在某些致病因子（如酒精）作用下，再生的结节可发展成为肝细胞癌。

近年来，除了应用电子显微镜进行形态学研究外，还应用梯度超速离心的方法，把主要细胞器分离出来进行生物化学研究。这样，肝细胞内部的超微结构在一定程度上能与代谢功能紧密结合起来进行研究。通过对肝细胞微细结构的研究可更好地阐明各种肝脏疾病的发病机理，也为深入探讨肝功能不全的机理奠定了基础。

肝功能不全不能与肝昏迷等同，肝昏迷只是肝功能衰竭的最终表现。近年来，有些学者认为用“肝功能不全综合征”表示肝功能不全似更全面一些。该综合征包括肝性脑病、腹水、黄疸、出血、肾功能不全与继发性感染，以及代谢紊乱（如低血钾、低血钠、低血磷、低血糖与低白蛋白血症等）。

关于肝性脑病的发病机理，目前已从假性神经介质学说发展到血浆氨基酸失衡学说。现已明确，肝性脑病的发生不仅与脑组织内假性神经介质增多，而且还与真性神经介质合成减少及5-羟色胺增多有关。因此，肝性脑病的发生不只与

酪氨酸、苯丙氨酸有关，而且涉及多种氨基酸特别是游离色氨酸的变化。假性神经介质以及酪胺、苯乙胺等物质对脑组织氧化葡萄糖、乳酸、丙酮酸有抑制作用，从而干扰脑内能量代谢，使 ATP 生成减少。这些胺类物质在脑内单胺氧化酶的作用下分解成氨，可能使脑内氨有所增加。这就使人们对胺类物质在肝性脑病中的作用机理有了进一步的深入了解，从而为临床提供了新的治疗线索。过去认为，钠潴留是在腹水形成后继发的。现已发现，钠潴留往往先于腹水的生成，因此它是产生腹水的基本因素，而门脉高压、低白蛋白血症和肝淋巴生成增多等局部因素则仅是产生腹水的促进因素而已。近年来注意到肝功能不全与内毒素血症的关系。来自肠道的内毒素不能被肝清除而进入血流，形成内毒素血症，这与肝功能不全时所发生的功能性肾功能不全、出血及肝性黄疸有着密切的关系。

对急性肝功能不全的治疗趋向于设计一种能暂时代替肝脏功能的装置，以便患者能渡过危险期，使肝脏能有时间再生和恢复其正常功能。在慢性肝病的终末期，一旦出现肝昏迷，预后恶劣，需赖人工肝脏控制病情，为肝移植作准备。鉴于物理性人工肝脏辅助装置（如聚丙烯腈膜透析、活性炭吸附等）仅能清除肝昏迷时的有害物质，其效应有一定的局限性，因此需积极地研究生物性装置，以期能替代部分肝脏的代谢功能。近十余年来曾有采用换血疗法、异种（猪、狒狒等）肝脏血液灌洗及志愿供体交叉循环等，但效果均不满意。中医中药治疗肝功能不全收到一定效果，基本治法是清热解毒，凉血补阴，清心开窍等。因此，中草药可能是一个有前途的领域。

本书重点讨论肝功能不全的病因学与发病学。为了便于



个肝小叶之间称汇管区，含有门静脉、肝动脉和小胆管的分枝，以及淋巴管和结缔组织等。

肝脏以肝实质细胞为主，约占 84%，其次为肝窦的内皮细胞和星状细胞（Kupffer 氏细胞）等，占 14%；余下的胆管上皮细胞和成纤维细胞仅各占 1%。肝脏具有多种复杂的代谢功能，主要是由肝实质细胞来完成的。

肝细胞的细胞器异常丰富。通常将细胞器归纳为：膜相结构（包括：细胞膜、内质网、高尔基体、核膜、线粒体、溶酶体与微体）和非膜相结构（包括：核糖体、中心体、微丝、微管、细胞基质、核仁、染色体、核基质等）。

## 一、肝实质细胞

肝实质细胞平均直径为  $25\sim 35\mu\text{m}$ （微米），多数肝细胞含一个核，约 11% 为双核。图 2-2 为肝细胞超微结构的示意图。

### （一）细胞膜

厚约  $100\text{Å}$ ，是由双层类脂分子所组成的膜状结构，其间镶嵌各种蛋白质分子。在膜表面还复有一层粘多糖物质，称为多糖被（glycocalyx），电镜下表现为膜表面的模糊层。肝细胞膜有三种形式，反映了它们不同的功能和与周围环境的关系。

1. 介于两个相邻肝细胞之间的膜 两个相邻肝细胞处的膜较平直，两膜间的间隙约  $150\text{Å}$ ，二者之间由接连复合体（为闭锁结、中间结和间隙结之总称）和桥粒将之紧密地粘连在一起。有时，细胞膜呈指状突起，插入相邻细胞膜的间隙，好象栓钉相互连接。

2. 面向肝窦的细胞膜 此型膜具有很多向肝窦突出的

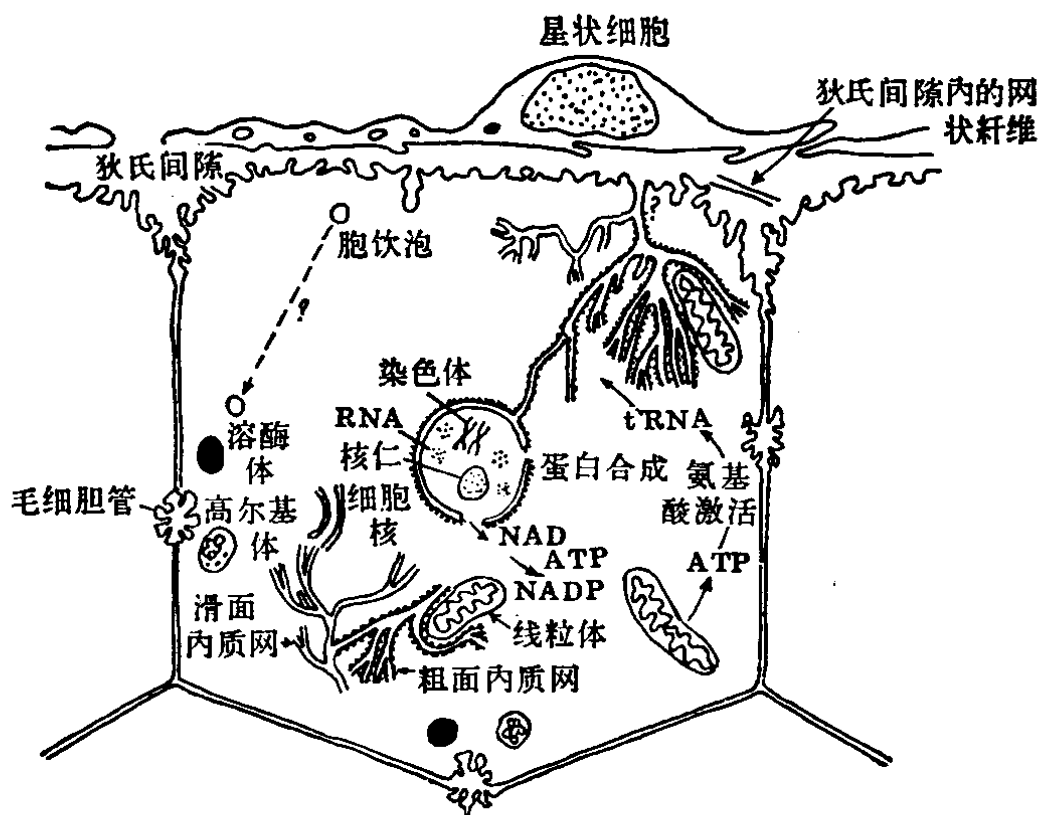


图 2-2 肝细胞内部结构示意图

(仿自 Novikoff 加以修改)

微突，长度  $0.1$  至  $1.0\mu\text{m}$  不等，宽约  $0.1\mu\text{m}$ ，因而使肝细胞膜与血液的接触面积增大。人类肝细胞膜含有腺苷酸环化酶、5-核苷酸酶和硷性磷酸酶等。肝细胞通过此膜与血液进行物质交换，当膜的结构和功能发生改变时，可使肝细胞内的酶类（如转氨酶、柠檬酸脱氢酶等）逸入血液，使血液内这些酶活性增高。肝窦壁由星状细胞和内皮细胞组成。肝窦与肝细胞膜微突间有潜在的空隙，即狄氏间隙，其中含有网状的胶原微纤维（图 2-3）。

3. 毛细胆管壁的细胞膜 第三种细胞膜是形成毛细胆管的管壁，其伸展性比肝窦面的膜为小，亦有微突，但数量较少，且较短。毛细胆管腔横径平均为  $0.5\sim 0.8\mu\text{m}$ ，约含