

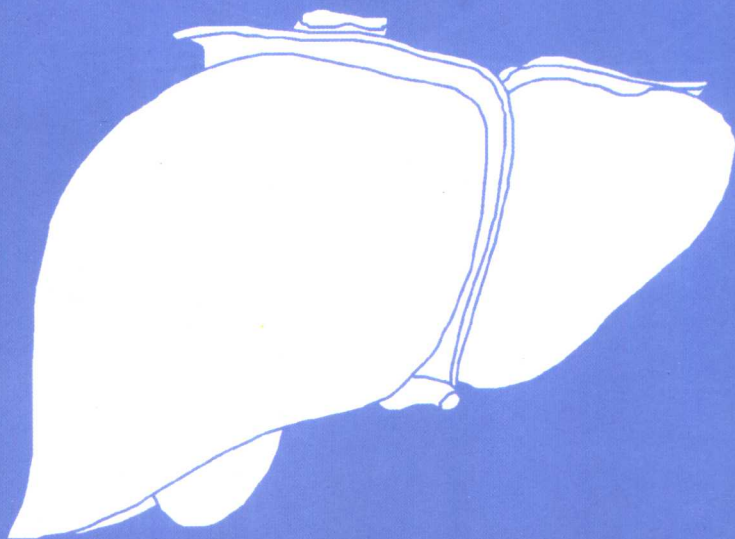
肝硬化

GANYINGHUA

DEXIANDAIJICHUYULINCHUANG

的现代基础与临床

林森 王德荣 孙昭辉◎主编



肝硬化的现代基础与临床

主编:林 森 王德荣 孙昭辉

江苏工业学院图书馆
藏书章

吉林科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肝硬化的现代基础与临床/林森主编.—长春:吉林科学技术出版社,2007

ISBN 978-7-5384-3418-7

I.肝... II.林... III.肝硬化-防治 IV.R575.205

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 046629 号

肝硬化的现代基础与临床

林 森 王德荣 孙昭辉 主编

责任编辑:李 梁 封面设计:创意广告

*

吉林科学技术出版社出版、发行

长春市康华彩印厂印刷

*

787×1092 毫米 16 开本 21.25 印张 544 千字

2007 年 5 月第 1 版 2007 年 5 月第 1 次印刷

定价:32.00 元

ISBN 978-7-5384-3418-7

版权所有 翻印必究

如有印装质量问题,可寄本社退换。

社址 长春市人民大街 4646 号 邮编 130021

编 委 会

主 编：林 森 王德荣 孙昭辉

副主编：曲云东 丁 浩 司君圣 白厚喜

徐恩斌 罗 集 王 芳

编 委：(按姓氏笔画为序)

丁 浩 于 超 孔德晓 王永涛

王 芳 王迎雪 王德荣 司君圣

司春峰 白厚喜 曲云东 孙昭辉

李晓燕 阴瑞红 刘 霞 张在云

张 敏 陈 琰 时晓华 孟 静

罗 集 林 森 徐恩斌

编者及所在单位

丁 浩	济南市中心医院
于 超	山东大学第二医院
孔德晓	山东大学第二医院
王永涛	山东大学第二医院
王 芳	山东大学第二医院
王迎雪	山东大学第二医院
王德荣	济南市中心医院
司君圣	肥城矿业集团中心医院
司春峰	山东大学第二医院
白厚喜	解放军第 404 中心医院
曲云东	山东大学第二医院
孙昭辉	山东大学第二医院
李晓燕	山东大学第二医院
阴瑞红	济南市第一人民医院
刘 霞	山东大学第二医院
张在云	山东大学第二医院
张 敏	山东大学第二医院
陈 琰	山东大学第二医院
时晓华	山东大学第二医院
孟 静	山东大学第二医院
罗 集	山东大学第二医院
林 森	山东大学第二医院
徐恩斌	解放军第 404 中心医院

前 言

肝硬化在我国是一种常见的慢性疾病，是由一种或多种病因长期或反复作用引起的肝脏弥漫性损害。后期会发生严重的肝功能障碍以及腹水、黄疸、感染、昏迷、癌变等并发症，极大的危害患者的身体健康。目前尚无有效的根治措施。广大医务工作者为攻克肝硬化对人体健康的威胁而进行了长期的精心研究并积累了丰富的临床经验。尤其近些年来，国内外致力于肝硬化的病因、发病机制、诊断体系及疗效评估等多方面的研究，力求阻断肝损伤、肝纤维化、肝硬化、肝癌的发展途径，各个方面皆取得了长足的进展。

为此，二十余位中青年学者和临床工作者通力合作，将最新的理论和临床研究成果以及在各自工作岗位上多年来的临床经验和体会结合起来，倾心撰写，对肝硬化的基础和临床实践进行了全面、系统的阐述。本书不拘泥于教科书的格局，力求贯彻理论联系实际的原则，重点突出新知识、新技术和新进展。本书篇章的长短，不强求一致，均由内容所决定，坚持"有话则长，无话则短，实事求是，不拘一格"的原则。各章之间既有系统性、连贯性，又具独立性、特殊性；各章节间可能有相近观点的重复甚至不同的观点，主要是想提供给读者更多的信息以供参考。若广大临床工作者能籍此书对肝硬化的基础与临床方面的认识有所提高，将是我们最大的欢欣！

全书共二十五章。文字严谨，内容新颖、翔实。可作为各级医务人员、医学院校教师和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

由于我们水平有限，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。

本书的编写过程中得到原山东大学齐鲁医院消化科主任、中华医学会肝病学会全国委员、博士生导师张尚忠教授的热心指导以及山东大学病理研究所孟斌教授、济南军区总医院王要军教授支持帮助，并承蒙他们审定了部分章节。该书的出版得到了吉林科学技术出版社的大力支持，在此一并表示衷心感谢！

编者 2006 年冬于山东大学

目 录

第一章 肝脏解剖和功能	1
第一节 肝脏的解剖	1
第二节 肝脏的主要功能	5
第二章 肝硬化的病因	8
第一节 病毒性肝炎	8
第二节 慢性乙醇中毒	14
第三节 化学毒物和药物	18
第四节 寄生虫病	21
第五节 其他	22
第三章 肝硬化的病理学和病理生理学	27
第一节 肝硬化的病理学	27
第二节 肝硬化病理生理学	32
第四章 肝硬化的发病机制	34
第一节 肝硬化的发生机制	34
第二节 一氧化氮、内皮素与肝硬化	36
第三节 瘦素与肝硬化	40
第四节 纤溶酶原激活物抑制剂-1 与肝硬化	43
第五节 肝硬化的血液动力学改变	46
第六节 肝硬化病程进展的机制	48
第七节 门脉高压症的发病机制	51
第五章 肝硬化的诊断概论	54
第一节 肝硬化的临床表现	54
第二节 肝硬化的实验室检查	59
第三节 诊断要点及鉴别诊断	80
第四节 肝硬化的影像诊断	83
第五节 肝硬化的病理诊断	85
第六节 门静脉高压症的诊断	87
第六章 肝硬化治疗概论	91
第一节 肝硬化的治疗原则	91
第二节 肝硬化的病因治疗	93
第三节 肝硬化的营养支持治疗	103
第四节 肝硬化腹水的治疗	106
第五节 肝硬化门脉高压症的治疗	108

第六节 微生态调节剂在肝硬化中的应用	110
第七章 肝硬化的中医药治疗概论	115
第一节 肝硬化的中医药治疗	115
第二节 门脉高压症的中医药治疗	117
第三节 肝硬化腹水的中医药治疗	119
第八章 原发性胆汁性肝硬化	122
第一节 原发性胆汁性肝硬化的病因	122
第二节 原发性胆汁性肝硬化的临床表现	125
第三节 原发性胆汁性肝硬化的实验室检查	126
第四节 原发性胆汁性肝硬化的组织病理学特点与诊断标准	128
第五节 原发性胆汁性肝硬化的治疗	128
第六节 原发性胆汁性肝硬化的预后	132
第九章 食管胃底静脉曲张	134
第一节 食管胃底静脉曲张发病机制	134
第二节 食管胃底静脉曲张出血的药物治疗	135
第三节 食管胃底静脉曲张内镜治疗	141
第四节 食管胃底静脉曲张再出血预防	146
第五节 门脉高压的外科手术与介入治疗	149
第六节 食管胃底静脉曲张出血的护理	154
第十章 肝性脑病	157
第一节 肝性脑病的发病机制	157
第二节 肝性脑病的临床表现	162
第三节 肝性脑病的治疗	165
第四节 肝性脑病的中医药治疗	168
第五节 肝性脑病的临床护理	171
第六节 亚临床肝性脑病	173
第七节 幽门螺杆菌与肝性脑病	180
第十一章 肝肾综合征	183
第十二章 肝肺综合征	189
第十三章 脾功能亢进	193
第十四章 门脉高压性胃病	198
第十五章 肝硬化腹水	203
第一节 概论	203
第二节 肝硬化低钠血症	206
第三节 难治性腹水的治疗	209
第四节 腹水回输治疗	212
第五节 肝硬化腹水的诊断和鉴别诊断	214
第十六章 自发性腹膜炎	217

第十七章 肝硬化与原发性肝癌·····	223
第十八章 肝性脊髓病·····	238
第十九章 肝源性糖尿病·····	241
第二十章 肝硬化性心肌病·····	245
第二十一章 肝硬化性骨质疏松症·····	249
第二十二章 肝纤维化研究概况·····	254
第一节 肝纤维化研究概论·····	254
第二节 逆转肝纤维化的实验依据·····	260
第三节 肝纤维化的药物治疗·····	263
第四节 肝纤维化的基因治疗·····	267
第二十三章 肝功能衰竭的人工肝治疗·····	276
第一节 非生物型人工肝·····	276
第二节 生物人工肝·····	281
第三节 人工肝支持系统治疗的方法·····	285
第二十四章 肝硬化肝脏移植·····	293
第一节 肝移植·····	293
第二节 肝细胞移植的应用·····	300
第三节 原发性胆汁性肝硬化的肝脏移植·····	306
第四节 肝豆状核变性的肝脏移植·····	307
第二十五章 肝硬化的预防·····	309
第一节 病毒性肝炎肝硬化的预防·····	309
第二节 血吸虫病肝硬化的预防·····	315
第三节 酒精性肝硬化的预防·····	317
第四节 其他原因所致肝硬化的预防·····	317
主要参考文献·····	319

第一章 肝脏解剖和功能

第一节 肝脏的解剖

肝脏是人体最大的实质性脏器和消化腺体，位于腹腔的右季肋区和腹上区的大部，并伸向左季肋区，呈红褐色，质地软，其大小因人而异，一般左右径（长）约 25cm，前后径（宽）15cm，上下径（厚）6cm，重约 1200g~1500g，平均 1300g。新生儿的肝占体重的 5%，成人肝占体重的 2%。

一、肝脏的血管系统

（一）肝脏的供血系统

肝脏的血液供应非常丰富，接受两种来源的血供：一是门静脉，主要接受来自胃肠和脾脏的血液；二是腹主动脉分支的肝动脉。门静脉与肝动脉进入肝脏后，反复分支，在肝小叶周围形成小叶间动脉和小叶间静脉进入肝血窦内，再经中央静脉注入肝静脉。

1. 门静脉 门静脉由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成，其汇合点位于胰腺头部和颈部交界的后方，相当于第二腰椎水平。然后斜向右上方，经十二指肠第一部之后到达肝十二指肠韧带内，在网膜孔前方上升到肝门，分成门静脉左、右干入肝。

2. 肝动脉 此动脉由腹腔动脉发出后，贴网膜囊后壁，沿胰腺上缘向右行走，随即转向前上方，到达十二指肠球部上缘，先后分出胃右动脉和胃十二指肠动脉，以此为界，分支前的主干称肝总动脉，分支后的主干称肝固有动脉，在十二指肠韧带内与门静脉、胆总管并行，并在肝门附近分为左支、右支和中间支。肝动脉在肝内的分支、分布和行经，与门静脉基本一致。

（二）肝静脉系统

肝静脉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，因此在行肝部分切除术时，须特别注意这些特点。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副肝中静脉单独开口于下腔静脉。因此，在第二肝门处，肝静脉开口数可达 5~6 支。

二、肝脏的超微结构特点

肝脏主要由肝实质细胞、血窦、淋巴管、网状内皮系统（星状细胞和枯否细胞）以及胆管组成。其中肝实质细胞约占 84%，其次为内皮细胞和枯否细胞等，约占 14%，胆管上皮细胞和星状细胞等仅占 1% 左右。肝各种细胞及细胞内各种超微结构之间彼此相互分工又密

切合作,完成肝脏完整而统一的生理功能。

(一) 肝细胞

肝细胞高度分化,各种细胞器均很发达,功能复杂多样,是肝内惟一的实质细胞。肝细胞呈多面体形,直径约 $20\mu\text{m}$,细胞核圆形,一般为一个,位于细胞中央,也有少数细胞有 2~3 个胞核。肝细胞的大小依所处的位置及生理状态而稍有所变化,如肝板孔附近的细胞体积较小,肝板相互连接处的细胞及多核细胞体积较大。肝细胞的立体构型至少有 8 个面,依功能不同分血窦面、胆小管面和连接面三个功能面。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,相邻的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。肝细胞内外结构之间的相互关系及特点如下:①有双重血供,即进入肝脏的血液有肝动脉(提供氧)和门静脉(提供各种被吸收的营养成分),二者入肝后逐级分支,最终以网目状形成肝血窦(是一种血管内皮有众多筛孔而无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在血窦的内壁附有一层枯否细胞,枯否细胞与肝细胞之间的间隙称为 Disse 间隙(又称淋巴间隙)。③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。④伸向 Disse 间隙的肝细胞膜呈绒毛状,称为血窦微绒毛,与肝细胞对于血窦中的各种物质的转运和代谢有密切关系。⑤肝细胞内的各种超微结构除与其他组织细胞在很大程度上有共性以外,亦有其独特之处,例如由粗面内质网、附着于粗面内质网上的核蛋白微粒、线粒体所集中的部位特称为微粒体区(microsomal region),在这个区域内不仅有线粒体发挥其能量的生成作用,即氧化磷酸化作用(oxidative phosphorylation),更重要的是,通过内质网与细胞核之间的沟通和联系,对于肝脏蛋白质的合成,提供肝细胞中各种活动所需要的酶系,以及对肝细胞所特有的生物转化功能等,均具有重要意义。肝细胞的高尔基器则主要与肝细胞分泌功能有关。

(二) 肝血窦

肝血窦位于肝板之间的间隙内,彼此沟通连接成网。血窦内有两种常驻细胞,即枯否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,流入肝血窦内,在此与肝细胞进行物质交换。

1. 血窦内皮细胞 内皮细胞扁而薄,含核的胞质部分突向管腔,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窗孔,使细胞呈筛状,窗孔无隔膜,直径一般在 $0.1\mu\text{m}$ 左右,也有大于 $0.4\mu\text{m}$ 的窗孔,据认为是周围小窗孔融合而成。上述结构特点,加之内皮细胞外无基膜围绕,使肝血窦成为通透性最大的血窦之一,血浆中除乳糜微粒不能通过外,其余大分子物质均可通过。有利于肝细胞和血液的物质交换。内皮细胞通过胞质内发达的微丝和微管的收缩调节窗孔的孔径。

2. 枯否细胞 由单核细胞发育分化而来,属定居于肝内的巨噬细胞,附于血窦内皮细胞上,偶可穿过内皮细胞进入窦周隙内。枯否细胞形态不规则,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。细胞核较大,胞质内

溶酶体发达,溶酶体内所含酶类的数量和种类都较丰富。

3. 大颗粒淋巴细胞 为另一种血窦细胞,常附着于血窦内皮细胞或枯否细胞上,或游离在血窦内。细胞形态近圆形,表面有短小的伪足,齿状凹陷的细胞核位于一侧,核膜下异染色质浓集。胞质内线粒体较少,核凹陷处可见高尔基体和中心体,核糖体丰富。胞质内可见一些类似分泌颗粒的嗜天青致密核心小泡,直径 $0.3\sim 0.6\mu\text{m}$,有界膜,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抗原和无涎酸Gm,它与血液中NK细胞的不同之处在于它不表达T细胞的OX-19抗原。

(三) 窦周隙

窦周隙是肝细胞与肝血窦之间的狭小间隙,宽约 $0.4\mu\text{m}$,内充满血浆样物。肝细胞的微绒毛伸入窦周隙内,从中摄取代谢所需的各种物质,因此,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,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,窦周隙内有散在的星状细胞和网状纤维,偶尔还可见溢入的红细胞、枯否细胞和大颗粒淋巴细胞。

星状细胞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。其数目约为肝细胞的 $1/20$ 。星状细胞形态不规则,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。星状细胞内的线粒体、高尔基体和粗面内质网较为发达,但溶酶体较少,粗面内质网常见扩大的池,内含细丝状结构,与成纤维细胞相似。也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。

(四) 毛细胆管

毛细胆管又称胆小管,由相邻两个肝细胞膜凹陷成槽并相互对接形成,直径 $0.5\sim 1.0\mu\text{m}$,粗细较均匀。其走向与肝板的排列方式一致,也以中央静脉为中心呈放射状排列,并彼此沟通连接成网。胆小管以盲端起始于中央静脉周围的肝板内,在小叶周边延续移行为小叶内胆管,将胆汁由肝小叶逐级输出肝脏。

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。

胆小管与小叶间胆管之间的过度性管道称为胆小管胆管,由 $1\sim 2$ 个立方细胞和肝细胞共同组成。小叶内胆管又称赫令管(Hering canal),由立方上皮细胞组成,较肝细胞小,细胞基部出现基膜。腔面有少量微绒毛,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。小叶内胆管分化较低,具有干细胞的性质,肝再生时可增殖分化为肝细胞。

三、肝的间质

肝的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,并随这些管道的逐级分支入肝,主要分布于肝小叶间。肝结缔组织的体积占肝体积的4%,肝小叶内结缔组织较少,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,微绒毛之间可见吞饮小泡,因此,间皮细胞有强大的吸收功能。

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、淋巴管和胆管的基膜处,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粘附;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、粘附、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。这些蛋白多糖形成聚合体,其立体构型形成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。

肝内多种细胞参与间质成分的产生和代谢。星状细胞是合成胶原的主要细胞,另外还合成层粘连蛋白;肝细胞可合成胶原、层粘连蛋白、纤粘连蛋白和糖胺多糖;内皮细胞可合成胶原和纤粘连蛋白;枯否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、枯否细胞和成纤维细胞能产生胶原酶,分解胶原。

肝内各种细胞均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。但在病理情况下,肝间质可出现显著变化,如肝部分切除后,间质的合成和沉积增加,术后第二周后恢复正常。而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。

四、肝脏的解剖功能单位

肝腺泡被认为是肝脏的最小结构单位,也是最小的功能单位。肝腺泡的概念于1954年由Rappaport等提出。一般若按经典肝小叶的横断面为视野,一个经典肝小叶可包含六个肝腺泡。肝腺泡大致为卵圆形,是以汇管终末分支为轴的一个实质团块,三、四个单腺泡组成集合腺泡,三四个集合腺泡组成腺泡团块。至少有4个腺泡团块集合在一起才能被肉眼辨认。肝腺泡有3个代谢区。1区是指最接近门脉终末支中轴肝细胞,此区血液成分近动脉性,氧分压高,细胞代谢比较活跃,抗病能力强,再生出现早。2区是1区和3区的过渡

区。3区是距门脉终末支最远的边缘部分,即肝静脉终末支周围区,其肝窦内血氧分压最低,细胞营养条件差,细胞的再生能力与抵抗力较弱。肝腺泡是根据肝微循环提出的,在中毒和瘀血缺氧而发生的肝细胞脂肪变性时,中毒时的肝细胞脂肪变性主要分布在肝腺泡的1带区域,而瘀血缺氧时,肝细胞脂肪变性则主要分布在肝腺泡的2带区域。此时,肝腺泡的周长和面积亦可随之有所变化。

第二节 肝脏的主要功能

肝脏在人体的生命活动中占有十分重要的地位,具有多种复杂的功能,主要是通过实质细胞和枯否细胞实现的。肝脏的功能主要体现在两大方面:物质代谢中心和重要的免疫器官。

(一) 肝脏参与多种物质的代谢:

1. 参与糖、蛋白质、脂类及维生素等物质的中间代谢以及营养物质的贮存,是代谢活动的中枢:

(1) 肝的糖代谢不仅为自身的生理活动提供能量,还为其他器官的能量提供葡萄糖。肝小叶不同区域糖代谢酶的分布不同,Ⅲ带是糖酵解的主要区域,Ⅰ带是糖异生的主要区域。肝脏通过糖原的合成、糖元分解、糖异生三种途径平衡糖代谢,以维持血糖的稳定。饱食状态下大量葡萄糖被合成糖元储存起来,每公斤肝组织最多可储存65g糖元,在空腹状态下糖元分解释放葡萄糖。饥饿状态下,糖元耗竭,此时机体依靠非糖物质(甘油、乳酸、丙酮酸等)在肝内通过糖异生途径转化为糖维持机体基本代谢。

(2) 肝脏蛋白代谢十分活跃。除 γ -球蛋白外,几乎人体所有的血浆蛋白均来自肝脏,如清蛋白、凝血酶原、纤维蛋白原、多种载脂蛋白及血浆多种球蛋白等。成人每天可合成约12g清蛋白,约占全身清蛋白总量的1/20,几乎占肝脏蛋白质合成总量的1/4。同时肝也是清除血浆蛋白质(清蛋白除外)的重要器官,氨是氨基酸代谢的重要产物,肝脏是清除血氨的主要器官,通过转氨基、脱氨基、脱硫、脱羧基、转甲基等功能在机体非支链氨基酸代谢中起主要作用。在严重肝脏病患者肝清除氨的能力下降造成血氨蓄积引起严重的中枢神经系统症状,即肝性脑病,是肝功能衰竭患者的主要死亡原因之一。

(3) 肝脏在脂类的消化、吸收、合成、分解、运输过程中均起重要作用。肝内脂酸代谢途径包括内质网的酯化作用和线粒体的氧化作用,肝一方面调节脂酸氧化和酯化的关系,另一方面调节乙酰辅酶A进入三羧酸循环氧化分解与合成酮体的关系。肝和脂肪组织之间不断进行脂酸的交换,饥饿状态下脂库动员释放脂酸进入肝内代谢,肝内脂酸 β -氧化能力增强生成酮体增多。饱食后,肝合成脂酸,并以甘油三酯的形式储存于脂库。肝合成甘油三酯、磷脂、胆固醇,并以VLDL的形式分泌入血,供其他组织和器官摄取和利用,肝合成甘油三酯的两超过其合成VLDL的能力,甘油三酯便蓄积于肝内。肝还是降解LDL的主要器官。HDL和其中所含的载脂蛋白C-Ⅱ由肝内合成,载脂蛋白C-Ⅱ是许多组织毛细血管内皮细胞脂蛋白脂肪酶的激活剂。肝是合成胆固醇最活跃的器官,合成量占全身总合成量的3/4以上。肝对胆固醇的酯化也具有重要作用。肝合成和分泌的LCAT将血浆中大部分胆固醇酯化,以利运输。HDL的重要作用是将肝外组织中的胆固醇携带入肝。肝是体内胆

固醇的重要排泄器官,粪便中的胆固醇除来自肠粘膜脱落细胞外,均来自肝脏。胆汁酸的生成是肝降解胆固醇的最主要途径。

2. 参与胆红素、激素、药物及其他有毒物质的生物转化,是激素灭活、药物解毒及清除胆红素的重要场所:

生物转化的意义在于对机体内源性的或外源性生物活性物质或毒性物质进行转化,使其生物活性降低(灭活作用)或毒性减低,使这些物质的溶解性增高利于排除。以胆红素代谢为例:当胆红素随血液运输到肝脏后,迅速被肝细胞摄取,进入肝细胞后胆红素和血浆中两种蛋白 Y 蛋白、Z 蛋白结合形成复合物,并以结合形式进入内质网。复合物在葡萄糖醛酸转移酶的催化下形成葡萄糖醛酸胆红素,即结合胆红素。血浆中胆红素通过肝细胞膜特异受体、肝细胞浆内载脂蛋白、内质网的葡萄糖醛酸转移酶的联合作用,不断的被肝细胞摄取、结合、转化、排泄,从而不断被清除。

3. 生成和清除凝血与抗凝物质,对维持正常的凝血与抗凝机制起重要作用:

血浆中存在众多的凝血因子、抗溶血及纤溶物质,它们在血液中相互作用、相互制约,保持循环血液流畅,除了因子Ⅲ和因子Ⅳ外,其余的凝血因子均为糖蛋白,且大部分都由肝合成。血浆中主要的生理性抗凝物质抗凝血酶—Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S 等可以通过多种途径中断血液凝固及联反应,这些物质也主要有肝脏合成。在严重肝病患者合成凝血因子物质功能障碍,常见机体凝血功能异常、出血倾向。

4. 产生胆盐、促进脂肪和脂溶性维生素的消化和吸收:

胆汁酸分子内含有亲水基和疏水基,故其立体构型具有亲水和疏水两个侧面,能够降低油/水两相之间的表面张力,使疏水的脂类在水中乳化成直径 $3-10\mu\text{m}$ 的细小微团有利于消化酶的作用和吸收。人胆汁中的初级胆汁酸和次级胆汁酸均以钠盐或钾盐的形式存在,即,胆盐。肝细胞是胆汁酸代谢主要器官。肝细胞以胆固醇为原料合成初级胆汁酸,这是肝清除胆固醇的主要方式。正常人每天合成 $1-1.5\text{g}$ 胆固醇,其中约 $2/5$ 在肝内转化为胆汁酸。进入肠道的初级胆汁酸乳化作用协助脂类物质消化吸收后,在回肠或结肠上段细菌作用下,结合胆汁酸水解释放游离胆汁酸并进而发生 7-位脱羧基,形成次级胆汁酸。人每天约合成 $0.4-0.6\text{g}$ 胆汁酸,满足脂类乳化作用的足量的胆汁酸依靠肠肝循环重吸收满足需求。

(二) 肝脏是重要免疫器官,参与机体的免疫防御机能:

1. 肝脏是免疫球蛋白和补体的主要生产场所,也是处理抗原、抗体的重要场所,对机体的免疫起着重要作用。

2. 枯否细胞对颗粒性物质有很强的吞噬能力,它能产生超氧离子以杀伤细菌,产生干扰素发挥其抗病毒作用,还能合成补体成分及其他细胞毒性物质,故在细菌、病毒及毒素的清除中起重要作用。

3. 抗原呈递作用:单核—巨噬细胞系统 ($M\phi$) 是机体重要的抗原提呈系统, $M\phi$ 中对抗原的加工和提呈是机体建立特异性免疫应答的基础外来抗原必须经过抗原提呈细胞对其加工和处理成超抗原。与 MHC—Ⅱ 类抗原分子结合成复合物并表达于细胞膜上,作为第一信使,才能被应答此抗原的 T 淋巴细胞识别,二者共同促进 T 淋巴细胞识别抗原后的活化 and 增殖,从而介导了特异性的细胞和体液免疫产生。以往研究认为位于肝窦内的枯否细胞无

处理抗原能力，不能参与特异性免疫反应。一系列体外研究已证实肝脏 KC 与体内其他 Mφ 一样是重要的抗原提呈细胞能与淋巴细胞相互作用诱发特异性免疫反应。

4. 淋巴样肝脏：从解剖学上，肝细胞占有所有肝脏细胞的 70%~80%，在剩余组分中窦状隙上皮细胞占 50%，其余是参与天然免疫的吞噬细胞、NK 细胞、NKT 细胞和参与适应性免疫的迁移性 T、B 淋巴细胞。肝脏中各类淋巴细胞所占的比例同血液和淋巴结中的同类淋巴细胞比例有很大差别，T 细胞含量从外周血的 75%降到，而参与天然免疫的 NK 细胞和 NKT 细胞比例显著上升，如 NK 细胞由 2%升到 31%。在肝内淋巴细胞和淋巴样细胞呈高度异质状态，承担着各自的免疫功能。因此，有人提出肝脏也是一个免疫器官，称为淋巴样肝脏 (lymphoid liver)。

第二章 肝硬化的病因

肝硬化是一种常见慢性病。1999年,WHO报告当年全世界死于肝硬化的人数已达91万,其中东亚及南亚50.4万例,欧洲16.1万例,美国12万例,非洲7.1万例,地中海地区5.2万例。男女之比为2:1。欧美国家以乙醇性肝硬化最多见,约占全部肝硬化的50%~90%。亚洲、非洲则以病毒性肝硬化为主,日本约70%的肝硬化由丙型肝炎发展而来。在我国,肝硬化占肝病的16.0%,以20~50岁多见,男女比例为4:1,约80%的病人与乙型肝炎病毒感染有关。

第一节 病毒性肝炎

一、乙型肝炎病毒 (HBV)

(一) 病毒学

乙型肝炎病毒 (HBV) 属嗜肝 DNA 病毒科 (hepadnaviridae), 基因组长约 3.2kb, 为部分双链环状 DNA。HBV 侵入人体后, 与肝细胞膜上的受体结合, 脱去包膜, 穿入肝细胞质内, 然后脱去衣壳, 部分双链环状 HBV DNA 进入肝细胞核内, 在宿主酶的作用下, 以负链 DNA 为模板延长正链, 修补正链中的裂隙区, 形成共价闭合环状 DNA (cccDNA), 然后以 cccDNA 为模板, 在宿主 RNA 聚合酶 II 的作用下, 转录成几种不同长短的 mRNA, 其中 3.5kb 的 mRNA 含有 HBV DNA 序列上全部遗传信息, 称为前基因组 RNA。后者进入肝细胞作为模板, 在 HBV 逆转录酶作用下, 合成负链 DNA; 再以负链 DNA 为模板, 在 HBV DNA 聚合酶作用下, 合成正链 DNA, 形成子代的部分双链环状 DNA, 最后装配成完整的 HBV, 释放至肝细胞外。胞质中的子代部分双链环状 DNA 也可进入肝细胞核内, 再形成 cccDNA 并继续复制。cccDNA 半寿期长, 很难从体内彻底清除。

HBV 含 4 个部分重叠的开放读码框 (ORF), 即前 S/S 区、前 C/C 区、P 区和 X 区。前 S/S 区编码大 (前 S1、前 S2 及 S)、中 (前 S2 及 S)、小 (S) 3 种包膜蛋白; 前 C/C 区编码 HBeAg 及 HBcAg; P 区编码聚合酶; X 区编码 X 蛋白。前 C 区和基本核心启动子 (BCP) 的变异可产生 HBeAg 阴性变异株。前 C 区最常见的变异为 G1896A 点突变, 形成终止密码子 (TAG), 不表达 HBeAg。病人血清中 HBeAg 阴性, 但 HBV DNA 阳性。BCP 区最常见的变异是 A1762T/G1764A 联合点突变, 选择性地抑制前 C mRNA 的转录, 降低 HBeAg 合成。P 基因变异主要见于 POL/RT 基因片段。在拉米夫定治疗中, 最常见的是酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸 (YMDD) 变异, 即由 YMDD 变异为 YIDD 或 YVDD, 并常伴有 rtL180M 变异, 且受药物选择而逐渐成为对拉米夫定耐药的优势株。S 基因变异可导致隐匿性 HBV 感染 (occult HBV infection), 表现为血清 HBsAg 阴性, 但仍可有 HBV 低水平复制 (血清 HBV DNA 常 $<10^4$ 拷贝/ml)。