

CHOLESTATIC LIVER DISEASES

主编 陆伦根 曾民德

胆汁 淤积性肝病



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

CHOLESTATIC LIVER DISEASES

胆汁 淤积性肝病

主编 陆伦根 曾民德



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

胆汁淤积性肝病/陆伦根等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2007. 6

ISBN 978-7-117-08227-3

I. 胆... II. 陆... III. 肝疾病, 胆汁淤积性
IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 139996 号

胆汁淤积性肝病

主 编: 陆伦根 曾民德

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 38.25 插页: 8

字 数: 922 千字

版 次: 2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08227-3/R·8228

定 价: 86.00 元

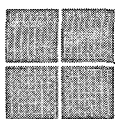
版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编写者 (以姓氏拼音为序)

- 保志军 上海市华东医院消化科
- 蔡 雄 第二军医大学附属长征医院感染科
- 曹 晖 上海交通大学医学院附属仁济医院普外科
- 陈成伟 南京军区上海肝病研究中心
- 陈富华 第二军医大学附属长海医院感染科
- 陈尉华 上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科
- 陈紫恒 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 杜奕奇 第二军医大学附属长海医院消化科
- 范建高 上海交通大学医学院附属第一人民医院消化科
- 范竹萍 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 房静远 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 傅青春 南京军区上海肝病研究中心
- 高春芳 第二军医大学附属东方肝胆医院实验诊断科
- 华 静 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 花 荣 上海交通大学医学院附属仁济医院普外科
- 贾继东 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心
- 姜丽静 南京军区上海肝病研究中心
- 金震东 第二军医大学附属长海医院消化科
- 李成忠 第二军医大学附属长海医院感染科
- 李 海 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 李继强 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 梁雪松 第二军医大学附属长海医院感染科
- 刘 梅 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 陆伦根 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
- 吕文平 青岛市立医院肝病科
- 马 雄 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所

- 茅益民 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
厉有名 浙江大学医学院附属第一医院消化科
彭志海 上海交通大学医学院附属第一人民医院器官移植中心
钱 燕 南京军区上海肝病研究中心
邱德凯 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
沈 镭 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
孙 樱 青岛市立医院肝病科
唐洁婷 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
万谟彬 第二军医大学附属长海医院感染科
王 晖 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
王书云 上海交通大学医学院附属第一人民医院器官移植中心
王泰龄 北京中日友好医院病理科
巫协宁 上海交通大学医学院附属第一人民医院消化科
谢 青 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
徐 萍 浙江大学医学院附属第一医院消化科
徐列明 上海中医药大学肝病研究所
徐正婕 上海交通大学医学院附属第一人民医院消化科
宣世英 青岛市立医院肝病科
杨再兴 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心
易永祥 东南大学附属南京第二医院外科
曾民德 上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市消化疾病研究所
展玉涛 首都医科大学附属北京同仁医院消化科
张福奎 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心
张 梅 青岛市立医院肝病科
张瑞祺 第二军医大学附属长征医院感染科
赵书民 第二军医大学附属长征医院感染科
赵 伟 东南大学附属南京第二医院肝病科
郑瑞丹 解放军 175 医院肝病中心
周永健 广州市第一人民医院消化科



序

近年来,肝脏疾病的基础和临床研究取得了长足的进步和发展,随着生活水平的改善和防治水平的提高,其疾病谱也发生了很大的变化。由原来主要研究病毒性肝炎,逐步扩大到研究肝纤维化、脂肪性肝病、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝癌和肝移植等。这一方面反映了肝脏疾病谱的变化,另一方面更多地得益于我们对这些疾病认识的不断加深。

临床上多种原因(涉及到内科、外科、妇产科和儿科等疾病)导致胆汁分泌或排泄障碍都可引起胆汁淤积,尽管当前有不少消化和肝脏病学专著均不同程度地涉及到胆汁淤积性肝病,但目前国内对这一领域始终缺乏系统的描述和总结,亦无此领域的专著参阅,给临床医生的工作带来了一些不便。显然此书的问世填补了这一空白。

本书主编陆伦根和曾民德教授以及参与撰写者都是从事肝脏疾病医疗实践、临床和基础研究多年的专家,均有丰富的基础和临床经验,且收集整理了大量的国内外最新文献,反映了该领域的新进展和成就。本书在理论性、实用性、创新性和可读性方面具有明显的特色,为读者提供了较为全面的信息。

本人有幸在出版前浏览全书,感到本书内容新颖,理论联系实际,读后受益匪浅。本书适合内科医师特别是胃肠病科、肝病科和传染科医师,外科医师如普外科和肝移植科医师、妇产科与儿科医师阅读参考,也适合临床和基础科研工作者以及研究生阅读参考。我乐意为本书作序,并乐于推荐给广大读者。

上海市消化疾病研究所名誉所长
卫生部内科消化重点实验室主任

2006年11月24日

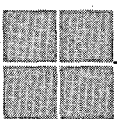
前言

胆汁淤积是由多种原因所致胆汁分泌或排泄障碍，导致胆汁不能正常流入十二指肠，从而反流入血液循环中。临床上表现为黄疸、瘙痒、尿色深和黄斑瘤等。除了人体肝脏细胞采用主动的运输方式分泌胆汁外，胆管上皮细胞也参与胆汁的分泌和转运，因此任何肝细胞和胆管细胞分泌和转运功能障碍都会导致胆汁淤积。肝细胞和胆管细胞内胆汁淤积可引起不同程度的细胞损伤，包括凋亡和坏死。细胞损伤后释放细胞因子和炎症介质，可引起肝脏和胆道系统的炎症反应和纤维化，如果上述过程呈慢性进展，最终会发展成为肝硬化。

尽管当前有不少肝脏病学专著均已涉及胆汁淤积性肝病，但目前国内对这一领域始终缺乏系统的描述和总结。尤其是近年来细胞和分子生物学技术的发展，对胆汁转运、分泌和排泄的细胞和分子机制有了更深的了解。

在临床实践中，内科、外科、妇产科和儿科等医生经常会碰到有胆汁淤积的患者，但目前国内尚无有关此领域的专著参阅，给临床医生的工作带来了一些不便。对于广大的临床工作者而言，如何提高对胆汁淤积的认识和了解，达到正确的诊断和合理的治疗，是当务之急。因此，作者在长期的临床实践中深感非常有必要写一本有关胆汁淤积性肝病的专著，以便对临床医生有所裨益，更好地解除患者的病痛，造福于人民。有鉴于此，我们邀请了国内知名专家一起编写了《胆汁淤积性肝病》一书，就胆汁的形成分泌和转运的细胞分子机制及调控、胆汁淤积病因和发病机制、胆汁淤积性肝病的诊断和治疗等相关方面进行了全面而深入的阐述，以便广大临床和科研工作者参考，希冀抛砖引玉。

本书在编写过程中得到了国际著名肝脏病学专家原欧洲肝脏病学会主席德国慕尼黑大学医学院 Gustav Paumgartner 教授的指导和帮助，并欣然为本书作序。德国 Tuebingen 大学医学院 Klaus-Peter

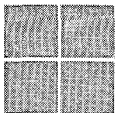


Maier 教授对本书提供了很大的指导和帮助。我国著名消化病学专家萧树东教授也欣然为本书作序。北京中日友好医院病理科王泰龄教授为本书提供了许多珍贵的组织学照片，复旦大学上海医学院病理教研室胡锡琪教授也为本书提供了部分病理组织学照片。德国弗莱堡 Falk 医学基金会和 Falk 大药厂中国市场和医学顾问徐大群博士，深圳市康哲药业股份有限公司林刚、陈洪兵和葛伟等对本书的出版做了很多有益的工作。此外，刘梅医生为全稿的打印和编排作了艰辛的工作，在此一并致以感谢。

由于编写者学术水平和认识有限，大多又忙于临床工作，加上时间仓促，书中难免存在缺点与错误，祈望前辈与广大读者赐教指正，以便以后再版时改进。

陆伦根 曾民德

2006 年 12 月于上海



Preface

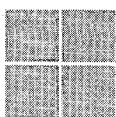
Cholestasis is an impairment of bile secretion which can lead to, or is associated with a large variety of liver diseases. It results in retention of bile acids and other potential toxic biliary constituents in the liver which lead to liver cell injury, hepatocellular apoptosis and/or necrosis and may eventually progress to liver fibrosis and cirrhosis. Cholestasis is characterized clinically by a large spectrum of manifestations which range from abnormalities of serum biochemistry to jaundice and hepatocellular failure. Therefore, it is not surprising that diagnosis and treatment of cholestasis and cholestatic liver diseases involves many disciplines. Therapies are being developed on the basis of new insights into the mechanisms of cholestatic liver injury and the adaptive/compensatory responses to cholestasis. Evidence based clinical management strategies including methods for early diagnosis (e. g. biochemical tests, histological examination and imaging) and treatment are needed to improve the prognosis, quality of life and outcome of patients with cholestatic liver diseases. To this end the contributions of basic scientists and clinicians as exemplified in this book are of great relevance.

The book edited by Professor Lungen Lu and Professor Minde Zeng was written by 55 scientists and clinicians from Shanghai, Beijing, Guangzhou and other areas active and experienced in the field of liver diseases. It compiles in an informative and profound way the most recent advances in our understanding of cellular and molecular pathobiology with recommendations for diagnosis and therapy. It is a valuable source of information for both biomedical scientists and clinicians from various disciplines. The innovative concept of the text book, which combines basic and clinical aspects, promises wide acceptance and hopefully, will stimulate young scientists and medical

doctors to join an area which is intellectually challenging, fascinating and of great medical relevance. There is no doubt that a book of this kind is needed and should receive wide-spread distribution.

Gustav Paumgartner
Gustav Paumgartner MD.

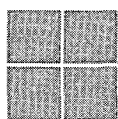
Professor Gustav Paumgartner
University Hospital Munich-Grosshadern
Marchioninstr. 15
D-81377 Munich, Germany.



目 录

第一章 肝和胆道系统解剖和生理学.....	1
第二章 肝内胆管树发育生物学	22
第三章 胆管细胞功能的异质性	30
第四章 胆管细胞分泌的调节	38
第五章 胆汁酸盐转运体：分子特征、功能和调节	42
第六章 胆汁酸和核激素受体	75
第七章 胆汁酸和死亡受体	95
第八章 胆汁酸对线粒体的毒性作用.....	102
第九章 胆汁酸与代谢综合征.....	109
第十章 胆红素和胆汁酸的代谢试验.....	114
第十一章 胆汁淤积的血清酶学.....	125
第十二章 胆汁淤积的病理学评估.....	131
第十三章 熊去氧胆酸和肝细胞凋亡.....	142
第十四章 黄疸.....	149
第十五章 胆汁淤积的病因和发病机制.....	162
第十六章 胆汁淤积的临床表现和诊断.....	166
第十七章 原发性胆汁性肝硬化.....	169
第十八章 原发性胆汁性肝硬化的免疫发病机制.....	183
第十九章 原发性硬化性胆管炎.....	193
第二十章 原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性胆管病.....	209
第二十一章 自身免疫性肝炎.....	219

第二十二章	自身免疫性肝病和重叠综合征	242
第二十三章	病毒性肝炎和胆汁淤积	250
第二十四章	非酒精性脂肪性肝病和肝内胆汁淤积	255
第二十五章	酒精性肝病和胆汁淤积	265
第二十六章	血色病和胆汁淤积	269
第二十七章	Wilson 病和胆汁淤积	285
第二十八章	卟啉病和胆汁淤积	300
第二十九章	酪氨酸血症和胆汁淤积	306
第三十章	淀粉样变和胆汁淤积	308
第三十一章	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症和胆汁淤积	312
第三十二章	胆管消失综合征	316
第三十三章	纤维淤胆性肝炎	323
第三十四章	Alagille 综合征	330
第三十五章	胆道闭锁	338
第三十六章	遗传性胆管疾病	349
第三十七章	药物和化学性胆汁淤积	356
第三十八章	良性复发性肝内胆汁淤积	378
第三十九章	脓毒症和胆汁淤积	386
第四十章	妊娠性肝内胆汁淤积	391
第四十一章	婴儿慢性肝内胆汁淤积	398
第四十二章	HIV 感染和胆汁淤积	403
第四十三章	肉芽肿性肝病和胆汁淤积	411
第四十四章	肝细胞癌和胆管细胞癌与胆汁淤积	420
第四十五章	胰腺癌和胆汁淤积	427
第四十六章	手术后黄疸	442
第四十七章	全胃肠外营养和胆汁淤积	448
第四十八章	肝移植术后肝内胆汁淤积	453



第四十九章 移植物抗宿主病和胆汁淤积.....	481
第五十章 进行性家族性肝内胆汁淤积.....	510
第五十一章 Gilbert 综合征	517
第五十二章 Dubin-Johnson 综合征	520
第五十三章 Rotor 综合征	523
第五十四章 Crigler-Najjar 综合征	526
第五十五章 Lucey-Driscoll 综合征	531
第五十六章 胆汁淤积性疲劳.....	534
第五十七章 熊去氧胆酸治疗胆汁淤积性肝病.....	538
第五十八章 S-腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝病.....	556
第五十九章 门冬氨酸钾镁治疗胆汁淤积性肝病.....	561
第六十章 磷脂酰胆碱在肝脏疾病治疗中的应用.....	565
第六十一章 胆汁淤积性瘙痒的治疗.....	570
第六十二章 阿片拮抗剂治疗胆汁淤积性瘙痒.....	579
第六十三章 中医中药治疗胆汁淤积性肝病.....	584
附 胆汁淤积性肝病病理图片.....	599

第一章

肝和胆道系统解剖和生理学

一、肝脏的大体解剖

肝脏是体内最大的腺体器官，在物质代谢和能量代谢中起着十分重要的作用。其亦具有储存肝糖原、分泌胆汁及解毒等重要功能，并是免疫反应的重要靶器官和调节器官。肝脏富有血管，呈红褐色，质地脆而软，重约 1200~1500g，约占体重的 2.5%，外观呈楔形。大部分位于右季肋区，小部分位于左季肋区，有前后左右四个缘以及上下两个面，并由镰状韧带分为左右两叶。上面光滑而隆起，与膈肌相邻，下面较凹陷，其上有两个纵沟和一个横沟，呈 H 形。左纵沟前部有脐静脉萎缩后形成的肝圆韧带，后部为静脉导管萎缩形成的静脉韧带。右纵沟的前部为胆囊窝，后部为腔静脉窝。横沟位于左右纵沟之间，其中有左右肝管、门静脉、肝动脉的分支、神经和淋巴管等出入，称为肝门。这些结构由结缔组织包绕，共同形成肝蒂。脏面由 H 沟分为四叶，左纵沟左侧为左叶，右纵沟右侧为右叶，左右纵沟之间在肝门前方的部分为方叶，肝门后方为尾状叶。但这样简单的分割法在临床上不能满足肝内占位性病



图 1-1 Couinaud 肝段划分法

二、肝脏的血管、淋巴和神经

肝脏有双重血液供给，门静脉携带从消化管、胰腺回流的血液入肝，经左、右主支进入左、右肝，再分支成小叶间静脉，注入肝窦后汇入中央静脉。肝固有动脉携富含氧

气的血液,从肝左、右动脉再分支成小叶间动脉注入肝窦。静脉血从中央静脉经小叶下静脉汇入左、中、右肝静脉,最后注入下腔静脉。门静脉和肝固有动脉血流量比例正常维持在1:4左右,因肝功能状态而有一定的变化。

肝脏的淋巴分为深浅两组。浅组的淋巴管位于肝脏实质表面的浆膜下,形成疏松的淋巴管网,同门脉管道间的深层淋巴管相连。浅组的淋巴管可分为膈面和脏面两部分。膈面的淋巴管又分为左、右、后三组。后组的淋巴管经膈的腔静脉孔进入胸腔,汇入膈上淋巴结及纵隔后淋巴结。左组淋巴管汇入胃右淋巴结。右组淋巴管汇入主动脉前淋巴结。肝脏面的淋巴管大多经肝门汇入肝淋巴结,右半肝的后部及尾状叶的淋巴管经膈汇入纵隔后淋巴结。

深组的淋巴管在肝内形成升、降两干,升干随肝静脉经膈汇入纵隔后淋巴结,降干随肝门静脉分支由肝门下行汇入肝淋巴结。

肝脏的神经来自肝丛,包括交感和副交感神经纤维。多数无髓神经纤维伴随着血管和胆管在肝门处进入肝内分布,为肾上腺素能神经。极少数有髓神经纤维分布于肝细胞之间。肝血管由交感神经控制其收缩,调节血流量。

三、肝脏的微细结构

目前常用的肝脏基本功能单位为肝小叶,其形态易于辨认,是组织学、生理学和病理学常用的肝脏基本单位。经典的肝小叶立体形态为六角形棱柱体,长约2mm,宽约0.7mm,中央为中央静脉。肝小叶之间以结缔组织分隔,其中有汇管区。汇管区中有门脉分支、肝动脉分支、小叶间胆管、淋巴管和神经穿行。肝细胞排列成肝细胞板,称肝板,以中央静脉为中心呈放射状排列。肝板由单层肝细胞构成。小叶间的肝板互相吻合,小叶周边的一层环形肝板称为界板。肝板之间为血窦(肝窦),血窦穿过肝板彼此相通。1954年Rappaport等又提出了肝腺泡的概念,一般为卵圆形,以终末肝动脉和终末门静脉为中轴,两端以终末肝静脉为界。可分为三带:近中轴血管 $40\mu\text{m}$ 范围为I带,相当于经典肝小叶的周边区,远端近终末肝静脉的部分为III带,位于I带和III带之间的部分为II带。从I带至III带,肝细胞的营养、代谢、抗损害能力以及再生能力逐渐减弱。I带肝细胞含有成倍量的高尔基体,在胆汁分泌中起重要作用。III带肝细胞含有大量的溶酶体和滑面内质网,后者是胆固醇合成的部位和胆汁酸合成的限速步骤所在地,亦是生物转化的主要场所。3~4个单腺泡组成一个复腺泡,3~4个复腺泡又构成一个更大的腺泡团。近几年还提出了原小叶的概念,认为它为一圆锥样实质团块,由终末门静脉延其基底面供血,经其尖端血液回流至终末肝静脉。一个经典肝小叶包含有6~8个原小叶。

1. 肝细胞 是组成肝的主要细胞,人肝约含有 2.5×10^{11} 个肝细胞,占肝体积的80%和实质细胞数目的60%。肝细胞为多面体,有5~12个边,直径约20~30 μm 。其核呈圆形,居中,常见多倍体或多核(2个或更多)。肝细胞的细胞器非常发达,线粒体尤其丰富,每个肝细胞约有800个线粒体。肝细胞亦含有较多的溶酶体、微体等。肝细胞胞质内有丰富的粗面内质网、滑面内质网、高尔基复合体及细胞内包涵物,如脂滴、糖原等;还有大量的特别是大的过氧化物酶体和液泡,泡内含有各种酶类。肝细胞

间的相邻面上有缝隙连接和桥粒相连。血浆可通过血窦内皮细胞间隙进入肝细胞周围的窦周隙。毗邻的肝细胞膜凹陷形成的微细管道称为毛细胆管, 直径为 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$, 管腔面有微绒毛。毛细胆管的壁就是肝细胞的细胞膜, 膜间有紧密连接固着, 避免其分泌的胆汁进入肝细胞间隙内, 也防止血浆渗入毛细胆管(血-胆汁屏障), 阻止胆汁进入血液循环。毛细胆管在肝小叶内形成网, 多边形网孔内为肝细胞。每一个肝细胞除肝窦面以外, 皆被毛细胆管围绕。因此, 肝板内部密封着一个毛细胆管网, 在小叶周边联合成小叶内胆管, 也叫终末小胆管或赦令管(canal of Hering), 由扁立方细胞围成, 通过界板之后进入门管区的小叶间肝小管, 即小叶间胆管。小叶内胆管在结构和对损伤的反应上不同于其他胆管, 在肝外胆道阻塞时可增生。门管区的小叶间胆管由立方或柱状细胞围成, 含有胆固醇结晶和脂滴。

肝细胞的肝窦面有许多微绒毛, 长约 $0.5 \mu\text{m}$, 浸浴在血浆内, 大大增加了肝细胞与血浆的接触面积。许多代谢活动由肝细胞完成。在与血浆接触的肝窦面, 肝细胞将其合成的多种血浆蛋白释放入血, 例如白蛋白、凝血因子(第Ⅲ因子)、纤维蛋白原和补体成分; 肝细胞通过尿素循环使氨基酸脱去氨基, 随后由肾排泄尿素; 肝细胞把胆红素转变为胆绿素释放入胆汁; 肝细胞从血液中摄取和灭活许多内源性和外源性有毒物质, 使循环中的四碘甲腺原氨酸转变为活性更强的三碘甲腺原氨酸, 也能以糖原的形式储存碳水化合物, 以脂滴的形式储存甘油三酯, 当需要时再将其分解, 向血液中释放葡萄糖和脂质。多数脂类在内质网与蛋白结合形成低密度脂蛋白, 经高尔基复合体形成分泌小泡, 从细胞的窦周面释放入血。铁储存在肝细胞内的铁蛋白颗粒内。另外, 肝细胞还能储存复合维生素 B, 包括维生素 B_{12} 。

胆汁在肝细胞内生成后, 从毛细胆管面释放入毛细胆管, 其主要成分是胆盐, 基本功能是在消化过程中使脂肪乳化。体内产生的各种毒素以及某些激素和部分胆固醇也经由胆管树排泄。肝也是 IgA 分泌入消化管的一个主要途径。IgA 主要来自消化管壁黏膜相关淋巴组织中的 B 淋巴细胞。虽然一部分 IgA 通过肠管黏膜细胞局部分泌, 但大多数都通过门脉系统进入肝, 由肝细胞摄取进入胆汁, 继而排入十二指肠并扩散到肠管更远部。所有这些代谢活动大都产生热量, 肝是维持高“静止”体温乃至恒温热能的主要源泉。

肝细胞彼此相连构成肝板, 相邻肝板之间有分支彼此吻合, 形成肝板间桥, 连接毗邻肝板。肝板之间的间隙内含有内皮围成的静脉窦, 即肝窦, 通过肝板上的腔隙彼此吻合。在邻近门管区或肝静脉属支处, 肝细胞形成界板环绕肝板和肝窦, 门静脉和肝动脉分支及胆小管穿过。由单层肝细胞在整个肝被膜下形成同样的界板。门微静脉和肝微动脉的细小分支, 穿过肝细胞界板进入肝小叶, 共同开口到肝窦。汇入的血液在进入中央静脉之前被窦壁过滤, 可直接与肝细胞接触。窦内皮细胞与肝板肝细胞之间隔一狭缝, 称为窦周隙, 也叫 Disse 间隙, 一般宽约 $0.2 \sim 0.5 \mu\text{m}$, 但低氧时可扩张。间隙内含有胶原纤维(主要为Ⅲ型, 也有Ⅰ型和Ⅳ型)和不规则的肝细胞微绒毛。此间隙与小叶周围门管区的血管和肝小管(即小叶间胆管)周围的 Mall 间隙相延续。Mall 间隙内的淋巴管以盲端的毛细淋巴管开始。Disse 间隙内可见少数的肝星状细胞, 也称 Ito 细胞。肝小叶中央静脉汇合成小叶间静脉, 再汇合成肝静脉, 把血液流入下腔静脉。

2. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC) 又称贮脂细胞、Ito 细胞或 VitA 贮

存细胞等,是目前公认的肝纤维化形成中产生细胞外基质(ECM)的主要细胞。20世纪80年代以来,HSC分离、培养方法的建立和完善,极大地推动了肝纤维化形成机制的研究,细胞生物学和分子生物学技术的发展,为细胞分子水平阐明肝纤维化形成机制奠定了坚实基础,其中HSC的研究功不可没。作为肝脏的一种间质细胞,HSC兼有成纤维细胞、脂肪细胞和肌细胞的特征,在肝纤维化形成初期被激活转化为肌成纤维细胞,产生多种ECM组分,通过多种细胞因子的旁分泌及自分泌作用,调节其在肝纤维化形成中的生物学效应。

HSC是机体贮存VitA的主要场所,体内80%的视黄醇类物质以视黄酯的形式贮存在HSC。HSC含丰富卵磷脂视黄醇酰基转移酶和视黄酯水解酶,该两种酶是VitA酯化反应和水解反应中的重要酶,提示HSC在机体VitA代谢中的重要地位。但尽管如此,并非所有HSC均含有VitA脂滴,研究表明仅10%的HSC含有VitA脂滴,且此比例随机体营养状况、生理功能变化而变化。除贮存VitA脂滴外,HSC还作为肝特异性周皮细胞,具有收缩功能,因此可调节血管功能和肝窦血流。此外,HSC也参加正常肝脏的ECM改建。

HSC的另一个重要特性是异质性,这在前面的结蛋白表型上已得到充分说明。正常HSC位于窦周间隙和肝细胞间隙内,细胞形态呈卵圆形或不规则形,常伸出数个突起,突起内有较多的微管和微丝,突起附着于内皮细胞外表面和肝细胞表面。HSC细胞核形态不规则,胞质内含有许多大脂滴。值得注意的是,HSC并不是均一的细胞群,位于不同肝腺泡带的HSC大小和结构不同。I带的HSC有短的窦周突起,含有的脂滴较小;II带的HSC则突起较长,具有分支,含有大脂滴;III带HSC具有长细胞突起,含脂滴少。这些异质性使HSC分离、培养和鉴定中所用的方法不能一概而论。

4 3. 库普弗细胞(Kupffer cell) 是体内固定型巨噬细胞中最大的细胞群体,约占细胞总数的80%。库普弗细胞位于血窦内,形态不规则,有许多板状和丝状伪足附着在内皮细胞上,或穿过内皮窗孔或细胞间隙伸入窦周隙内。细胞富于皱褶和微绒毛,还有较厚的细胞衣,与识别和捕捉异物有关。胞质内溶酶体甚多,并常见吞噬体和残余体。细胞内含有丰富的溶酶体酶,包括组织蛋白酶B、N-1酰糖胺酶、酸性脂酶、 β -葡萄糖醛酸酶、氨基肽酶B等。组织化学显示,库普弗细胞的标记酶是内源性过氧化物酶、抗酒石酸酸性磷酸酶及葡萄糖-6-磷酸酶。库普弗细胞的这些特点,表明它的主要功能是清除和分解异物及衰退的内源性颗粒物或脂蛋白和糖蛋白等大分子物质。肝库普弗细胞由单核细胞分化发育而来。正常情况下,库普弗细胞分裂率很低(0.06%),因此一般认为它是长寿命细胞。在肝受损害或做部分肝切除后,可见肝库普弗细胞分裂增生,故它也有自我复制能力。肝库普弗细胞可长期保持其抗原决定簇及细胞毒作用。可能在病理情况下引起库普弗细胞损害或大量丢失后,才主要依靠肝外方式补充。肝库普弗细胞与血液直接接触,数量庞大,是单核吞噬细胞系统中很活跃的部分,在清除从门静脉血入肝的异物中起到重要作用。

库普弗细胞的吞噬功能很强,不断地吞噬血液中的多种物质,如肝素、变性清蛋白、胶原、纤维素复合物、癌胚抗原、聚合的IgG和IgA、生长激素和甲状腺素、免疫复合物、某些糖蛋白、衰退的膜和细胞器、衰老的或损伤的红细胞和血小板等,此外还有细菌、病毒、某些肿瘤细胞以及胶体金和碳粒等实验性颗粒物质。在清除衰老变性血