

科學圖書大庫

肝臟的電子顯微鏡檢查

譯者 何逸僊 校閱 杜炎昌

徐氏基金會出版

科學圖書大庫

肝臟的電子顯微鏡檢查

譯者 何逸僊 校閱 杜炎昌

徐氏基金會出版

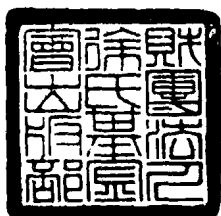
徐氏基金會科學圖書編譯委員會

監修人 徐銘信

發行人 呂幻非

科學圖書大庫

版權所有



不許翻印

中華民國七十三年十月廿六日初版

肝臟的電子顯微鏡檢查

基本定價 3.00

譯者 何逸僊 三軍總醫院病理部總醫師

校閱 杜炎昌 三軍總醫院病理部主任

本書如發現裝訂錯誤或缺頁情形時，敬請「刷掛」寄回調換。 謝謝惠顧

局版臺業字第3033號

出版者 財團法人 徐氏基金會出版部 臺北市郵政信箱 13-306 號

發行者 財團法人 徐氏基金會出版部 郵政劃撥帳戶 00157952 號

承印者 大原彩色印製有限公司 台北市武成街三五巷九號

電話 9221763
9271575
9271576
9286842

電話 3070998

譯者序

譯者在醫學生時代即對病理學發生興趣，自 1979 年 8 月考入國防醫學院醫態研究所才正式從事病理學方面之診斷、研究及教學的工作；最近二年來亦有幸在吾師杜炎昌教授的指導下參與肝臟病理學及電子顯微鏡的研究工作。

「肝臟之電子顯微鏡診斷」乙書；回顧 1950 至 1977 年間所發表之有關肝臟及膽道系統疾病之電子顯微鏡研究的文獻 950 餘篇，並配合清晰的超顯微圖片；對肝、膽疾病的發生原理和其特徵，作分門別類之深入淺出的描述。實為有志於從事肝臟疾病研究工作者之一本寶貴的參考書籍。

本書翻譯期間，承蒙吾師杜教授炎昌的指導與勉勵，使譯者獲益匪淺；並蒙吾妻淑珠及助理陳春香和吳蕙芬小姐等協助校對及謄稿，使本書得以順利完成，謹致由衷的感謝。此外，譯者自認才疏學淺，經驗尚待磋磨，掛漏之處在所難免，尚祈諸位先進不吝指教。

何 逸 僊 謹誌
於國防醫學院病理學系
三軍總醫院病理部
民國七十三年四月

校閱者序

電子顯微鏡之應用解決了絕大多數與疾病有關的微細形態學改變問題，以輔助光學顯微鏡作各種疾病之鑑別診斷。

最近三十年，對肝臟疾病之診斷有長足的進步，電子顯微鏡之被普遍應用其功不可沒。台灣地區，肝臟疾病發病率甚高，本研究所畢業生何逸僊醫師鑑於國內缺乏有關肝臟疾病電子顯微鏡觀察之書籍。利用教學及研究工作之餘暇編譯“肝臟及膽囊電子顯微鏡檢查”一冊，內容充實，陳敘簡明並附有插圖100幅，實為對肝臟疾病理學研討者之最佳參考用書。故樂於為之序。

國防醫學生物形態學研究所所長
杜 炎 昌 謹識

中華民國七十三年四月十二日

目 錄

校閱者序

譯者序

第一部份 肝 臟

第一章 正常肝臟	1
1-1 肝細胞	1
1-2 Disse 空間	6
1-3 脂肪貯存細胞	7
1-4 內皮和庫佛氏細胞	7
1-5 膽管系統	8
1-6 門 道	11
1-7 胚胎的肝臟	13
第二章 代謝方面的異常	18
2-1 肝醣貯積疾病	18
2-2 抱合脂質代謝異常	19
2-3 與溶解小體酶缺乏有關的脂肪代謝異常疾病	28
2-4 黏多醣變性病 (MPS 徵候群)	28
2-5 黏脂質變性病	34
2-6 鐵與銅之代謝異常	38
2-7 吡咯紫質沉着症 (坡菲林疾病)	47
2-8 類澱粉變性病	57
2-9 L_1 - 抗胰蛋白酶缺乏症 (AATD)	63
2-10 體質性 (原發性) 之非溶血性高膽紅素血症	65
第三章 膽肝鬱阻	76
3-1 膽汁鬱阻的基本現象	79
3-2 膽汁鬱阻的次發性現象	81

第四章	藥物和毒物的傷害	85
4-1	酒精性肝疾病	85
4-2	藥物引起的肝損傷	91
4-3	工業和農業化學製品造成的肝損傷	105
第五章	自體免疫性疾病（成膠質病）	112
第六章	急性病毒性肝炎	118
6-1	肝細胞的變化	118
6-2	炎性反應	127
第七章	慢性肝炎	131
7 7-1	慢性侵犯性肝炎	131
7 7-2	慢性持續性肝炎	143
7-3	澳洲抗原（B型肝炎抗原）	145
第八章	硬化	152
8-1	門脈性及壞死後肝硬化	152
8-2	膽汁性肝硬化	163
第九章	原發性腫瘤	180
9-1	肝細胞腺瘤	180
9-2	肝細胞腺癌	180
9-3	膽管細胞腺癌	187
9-4	肝血管內皮瘤	188

第二部份 膽囊和膽管系統

第十章	膽囊	189
第十一章	膽管系	195
參考文獻		199

第一章 正常肝臟

雖然在 1950 年中期第一篇人類肝臟活體組織切片的電子顯微鏡研究報告即已發表^{113,124,125}；然而自那時起，有關人類正常肝臟的超微結構研究仍相當貧乏^{84,113,124,125,161,165,187,206,363,451,614,658,659}，這種理由是易於了解的。正常肝臟之超微結構知識主要源於對大白鼠肝的研究^{114,231,487,544,563,659,715,823,894}，其主要特徵的基本鑑定在包括人和其它種屬的研究中得到確定，雖然可觀察到種屬之間的差異性。在本章，吾人詳閱參考先前所發表的論文，對正常肝臟之超微結構的特徵作一概略的重點介紹^{29,19 29,187,307,381,544,613,658,659,660,782}；只要可能，本章所論述的皆以人類肝臟的資料為主。順便概略的討論在次細胞之構造與功能之間的錯綜複雜的關係，這個範疇在最近有相當大的進展且在數本肝臟病理學中有精闢的評論^{269,618,718}。

1-1 肝細胞

二排多角型的肝胞並排成小櫟狀（圖 1-1）。為配合其多種功能，肝細胞中具豐富的胞質胞器。由其微細的構造上的差異和不同的酶活動部位指出肝細胞的細胞膜為完成此一區的特殊功能，在分化上顯示區域性的變化多端^{223,487,489,544,545,584,866,867,868}。多角形肝細胞的核（圖 1-2(a)）通常位於中央，圓或卵圓形，且直徑約 10 微米；核染色質均勻分佈，有時沿核膜有輕微的濃縮。核仁中的顆粒狀和細纖維狀成分可清楚的辨認，疏鬆的網狀物構成核仁網，亦可在核仁中發現核質的套入。核膜的細微結構與其它的正常細胞相同。

肝細胞最顯著的胞質胞器（圖 1-2(a)）是棒狀或圓形樣的粒線體，它具有同質的中等電子密度的基質、層狀的嵴和 65 至 300 Å 大的電子緻密顆粒。那些顆粒含粒線體酶系統運作所需之鈣和鎂離子⁵⁸⁰。它們的數目和電子密度視粒線體實際功能狀況而不同。結晶狀粒線體包涵物在正常肝細胞中亦很少見到^{487,489,490}。含量頗豐的顆粒性表面內質網，在肝細胞中形成樹枝樣網狀結構，它們大部分形成平行及有組織的嵴，寬約 150 微米，並且這些

2 肝臟的電子顯微鏡檢查

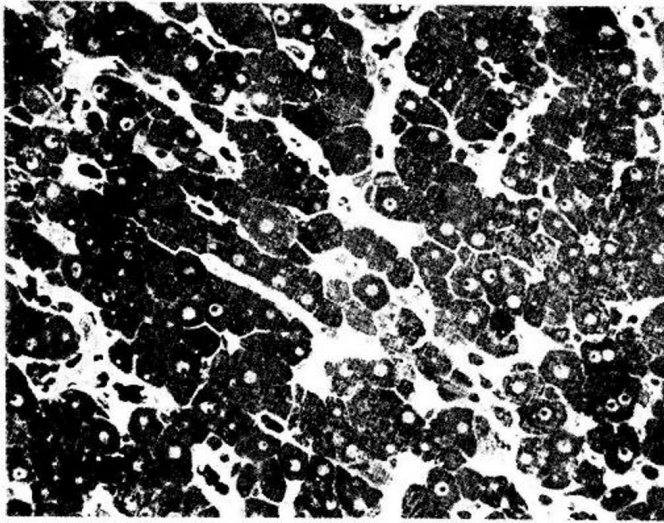


圖 1-1 正常肝臟之半薄切片
甲苯胺藍染色。可清楚的見到小樑狀的結構和擴大的竇狀隙。(229 倍)。

地方可與核外膜相連接。這種嵴包覆著粒線體。平滑表面內質網之樹枝狀管樣結構出現在遠離核之肝醣豐富之處。在齧齒類動物的肝臟，這種顆粒性表面內質網比平滑表面內質網多，最近證實這種情形在人類恰好相反。根據 Jèzèqual 等人³⁸⁵的形態測定資料顯示正常肝細胞平滑表面內質網佔內質網的百分之七六點三，且以小胞和非小胞狀的形式出現。後者（平滑表面內質網第 2 型）以非常細緻的管狀網組成。生化學家所研究的原漿微粒部分主要包含內質網之成份，游離核糖體和多醣體。吾們知道醣類、脂肪、類固醇荷爾蒙、核苷酸和藥物的代謝所需的酶在氧化↔還原反應一樣，都與肝細胞中的原漿微粒有關。然而，在大部分的狀況下，沒有證據顯示是否它們與粗糙或平滑內質網何者有關。但膽紅素核甘醣轉換酶和大多數藥物代謝酶等可

圖 1-2 肝細胞

- (a)低倍觀察顯示核和兩個核仁，胞質內含豐富的粒線體和粗糙膜內質網，後者見平行嵴的結構；亦可見肝醣區和具嵴構造的平滑膜內質網區。膽微血管（BC）為結合構造及滿布微絨毛的肝細胞血管孔（V.P）所封閉。（10,890 倍）
- (b)高倍下的血管孔觀。
注意微絨毛和修長的內皮細胞突起形成竇狀隙的壁。（12,000 倍）



4 肝臟的電子顯微鏡檢查

能與平滑內質網有關⁴⁸⁹。

游離核醣體，多形體和多形核醣體形成螺旋或玫瑰花瓣型，它們在肝細胞質中含量豐富且均勻分佈。高爾基氏複雜結構通常位於非常靠近膽微細管的地方。胸腺嘧啶焦磷酸酶是高爾基氏成份的標記酶，但核苷雙磷酸酶通常在此複雜結構的胞體或胞囊中亦可被發現⁴⁸⁹。在此胞質區亦存在著卵圓形的電子緻密結構之溶酶小體，它具單層膜且大小為直徑0.3~1微米^{363,489}。溶酶小體含豐富的酸性水解酶和緻密之鐵蛋白似的顆粒，和一種不同密度的非定型物質。在電子顯微鏡下許多溶酶小體酶（酸性磷酸酶、芳香基硫酸酶、醋酸硫酯酶）在鉛鹽之培養基內孵育後皆可被顯示出來⁴⁸⁹。源於溶酶

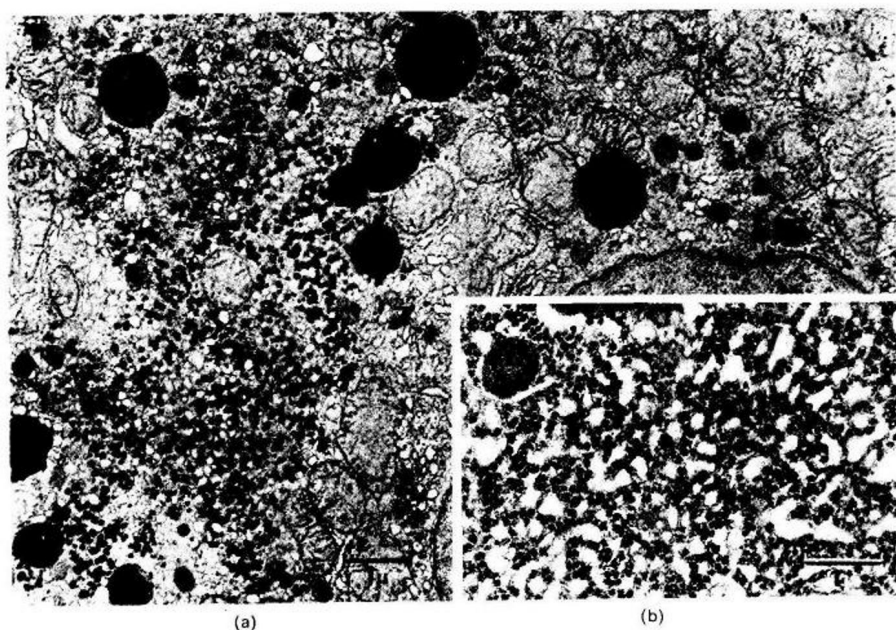


圖 1-3 (a)依據 Thiery 方法，在小白鼠肝臟的銀蛋白反應。藉著銀蛋白化物之沉積可加強肝醣顆粒的電子緻密性。含豐富肝醣的地方可發現大量的平滑表面之內質網膜(12,000倍)。

(b)可清楚的見到平滑表面內質網膜與肝醣沉積有密切的關係。

小體的脂褐質顆粒，因其具有酸性磷酸酶之活性而被視為殘餘小體的一種特殊型式；它們位於膽小管周圍，其數目視細胞的年齡而改變^{222, 285, 489}。微小體或過氧化小體亦可在膽毛細管的鄰近發現。過氧化小體和二氨基聯苯胺呈陽性反應⁵⁴⁶，可藉此而證實它的存在，它的直徑為0.3~0.5微米，為單層膜的構造且含不同電子密度的顆粒性基質。

除了上述之細胞小器外，肝細胞質中包含肝醣微粒，它們聚集形成小至大的玫瑰花瓣樣的排列（貝他微粒），且與平滑膜內質網（圖1-3(a)、1-3(b)）有密切關係，利用Thiery之銀蛋白化合物法可清楚見到它們的存在⁸³²。

不等數目的脂肪小滴及偶見含鐵的顆粒亦可在正常肝細胞中發現。鐵質以小鐵蛋白粒子的形式散佈於整個胞質中或以高電子密度的血鐵質形式存

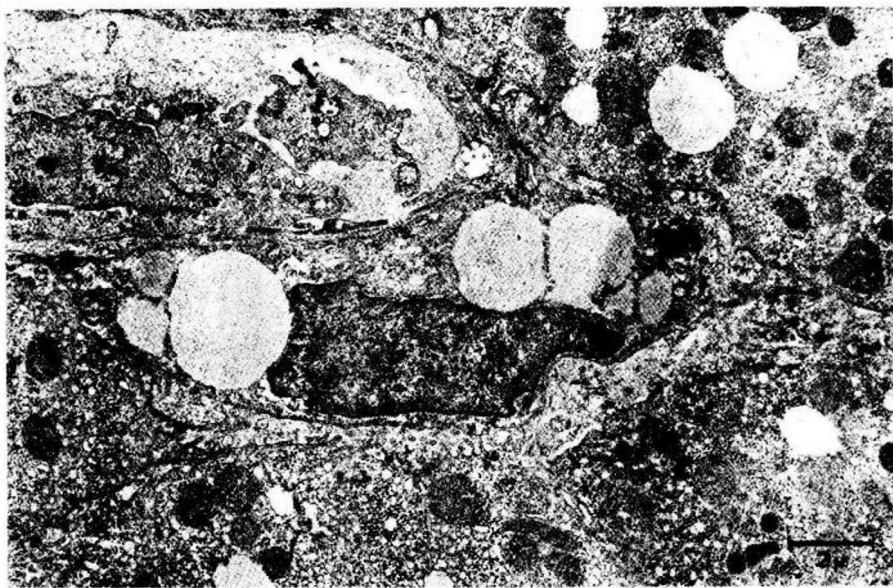


圖 1-4 竇狀隙及周圍的肝臟細胞

一細胞突入於竇狀隙腔中且顯示吞嚥性之徵象，它可能代表一個被致活的竇狀隙內皮細胞或庫佛氏細胞。在竇狀隙周圍的隱窩中有一儲有脂肪的纖維細胞。肝細胞緣的血管孔處有許多微絨毛突起。（7,920倍）

於單膜結構的溶酶小體內，這些皆代表鐵蛋白粒子的聚集^{487, 868}。以戊二醛固定，在肝細胞中可見不等長度之寬約 $230\text{\AA}$ 之微細小管，它們擔任細胞的骨幹支撐細胞並且在細胞質的運動中扮演一角色⁴⁸⁹。一種在其它細胞中存在的肌動蛋白樣絲，亦被證實存在於肝細胞中，它散佈於整個胞質內；這種絲質在細胞周圍靠近胞膜處特別濃度，尤其在面對膽微小管或Disse空間的胞膜部尤為明顯；它們胞膜和胞器上均有接觸點。微細絲質網為細胞收縮系統的一部分¹³，在面對Disse空間處具豐富的微細絲質網，其功能除了具自動性外，可能有諸如內吞作用和外吐作用等功能¹³。另一方面，膽毛細血管周圍之微細絲質的排列，可能提供排動膽汁流動的收縮力和產生膽汁分泌的壓力^{104, 377}。根據最近的觀念，微細絲質功能不良在肝內膽汁鬱阻病因學和發病原理上扮演一角色⁵⁸⁸。

不同區域的肝細胞膜視其所肩負的特殊功能而有不同的分化。所謂的肝細胞血管孔，即面對竇狀隙之具有許多微絨毛（圖1-2(a)、1-2(b)）之處。它的這種構造大大的擴展了其接觸表面區。

1-2 Disse空間

Disse空間位於血管極和形成竇狀隙壁的內皮細胞之間，又稱之為圍竇區（圖1-2(a)、1-2(b)、1-4），這些Disse空間的存在及位置爭論了一段很長的時間，電子顯微鏡在證實它的存在方面，提供了很重要的貢獻^{29, 76, 187, 231, 307, 381, 459, 544, 615, 656, 657, 658, 659, 660, 671, 778, 874, 897, 901}。

Disse空間寬度不一且直接與竇狀隙交通^{29, 704}。與微血管構造不同，肝竇狀隙上皮細胞正常沒有被一基底膜所包圍。所以血漿的成份可以自由的通過細胞間隙和寬約1至100微米之竇狀隙上皮細胞孔至Disse空間中。漿液的成份和乳糜小滴亦可經細胞胞飲作用由Disse空間進入肝細胞中^{26, 28, 75, 128, 304, 350, 571}。事實上，在接近肝細胞竇狀隙緣經常有許多胞飲小泡出現；覆於血管孔之微絨毛可加速胞飲作用的進行，微絨毛數目視種屬¹⁸⁶和細胞實際上的功能¹⁶⁰而不同。沿著血管極的膜被證明有三磷酸腺苷酸酶（ATPase）⁵⁸⁴，5-核苷酸酶²²³，密集的核苷磷酸酶和鹼性磷酸酶^{544, 545}等酶的活動存在；許多證據顯示這些磷酸酶參與物質的主動運輸。2~5個月大的人類胚胎之肝臟即可發現Disse空間的形成¹³⁷。對肝臟在乳糜小滴的代謝所扮演的角色這一點來說至今尚不清楚或有很多的爭論。很多作者皆同意乳糜小滴可進入Disse空間，但其更進一步的命運則仍待揭開。在同位素氫甘油標記乳糜小滴的實驗研究中認為庫佛氏細胞利用細胞之內吞作

用組成完整的乳糜小滴，標記物質則以完整的三甘油脂分子或在細胞膜上將乳糜小滴水解成甘油而進入肝細胞中，後者則立即脂化⁷⁷⁷，這種現象仍待進行更多的研究以獲得有關這方面的資料。根據Cossel¹⁶⁶之研究，用釘紅（Rathonium Red）染色可將Disse空間內呈陽性反應的特定物質顯露出來，這種反應的機轉尚不清楚；此種現象也許與Disse空間內不定形的基質有關^{161,304,807}，亦可能是由於濃縮的血漿蛋白或肝細胞的分泌物²⁹。除了血漿的組成物和乳糜小滴，肝細胞血管極極的微絨毛，竇狀隙上皮或庫佛氏細胞的突起及偶而一些小量的精緻之膠元纖維細絲亦即光學顯微鏡所證實的網狀纖維等亦能在Disse空間中出現。

1-3 脂肪貯存細胞

這種類屬（大、小白鼠、牛）的竇狀隙上皮細胞具有一非常清楚的基底膜，正常的人類則沒有^{305,782}。所謂脂肪貯存之動脈外膜纖維細胞和竇狀隙周圍的脂肪細胞^{112,373,375,543,723,901}，亦能存在於二個肝細胞之間的Disse空間內，它並且和竇狀隙上皮細胞有密切的關係（圖1-4）。這些脂肪貯存纖維細胞為多角形能產生突起，直徑5～10微米，胞器很少但包含數個大的細胞質脂肪小滴。它不具任何吞噬作用的特徵，這點與竇狀隙上皮細胞或庫佛氏細胞不同。在病態情況下，這種動脈外膜纖維細胞能參與膠元纖維的合成。

1-4 內皮和庫佛氏細胞

肝竇壁通常包括一層狹長的內皮細胞，它們含少數胞器，伸出突起彼此之間形成一疏鬆的結合（圖1-4）；它們被0.1～1微米寬的細胞間隙所分隔且顯示出一種不規則型式的細胞質窗（孔）^{29,67,539,704}。竇狀隙與Disse空間可能由於不連續的竇壁而使其可以自由互相交通。庫佛氏細胞亦能幫助竇壁形成，此種細胞比內皮細胞大而厚且膨入竇狀隙腔中（圖1-4），它們與竇狀隙內皮細胞疏鬆連接且超顯微結構的特徵呈現相當旺盛吞噬活性^{67,597,864}。對於庫佛氏細胞的真正本質有相當分歧的意見，例如它們是否真正代表一獨立的細胞型或只是竇狀隙內皮細胞的一特殊變形的結果。然而，這二種細胞都具吞噬潛能之特徵。Disse空間與一漏斗狀的細胞間膨大區相交通，這就是在靠近肝細胞血管孔處發現的所謂竇狀隙周圍隱窩；細胞間結合將它們與肝細胞間之狹窄間隙分隔開^{27,162,778}。竇狀隙周圍隱窩（圖1-4）體積不等且可能是一暫時的形態，接鄰的肝細胞皆被微絨毛所覆蓋。

1-5 膽管系統

鄰接的肝細胞其相對的細胞膜平行並列，表面平滑，相隔約 $100\text{\AA}$ 寬稱之為細胞間腔。最小的膽道（又稱膽微小管或膽微血管），通常被二個肝細胞（偶而被三個或四個肝細胞）所圍繞，基本上它相當於細胞間腔之 $0.5\sim 1.5$ 微米寬之海灣樣膨大物。這些微小之膽微小管並無自己的管壁^{183, 231, 655, 656}，而被鄰接之特殊分化的肝細胞膜所取代即吾們所知的膽管孔（圖 1-5, 1-6）。

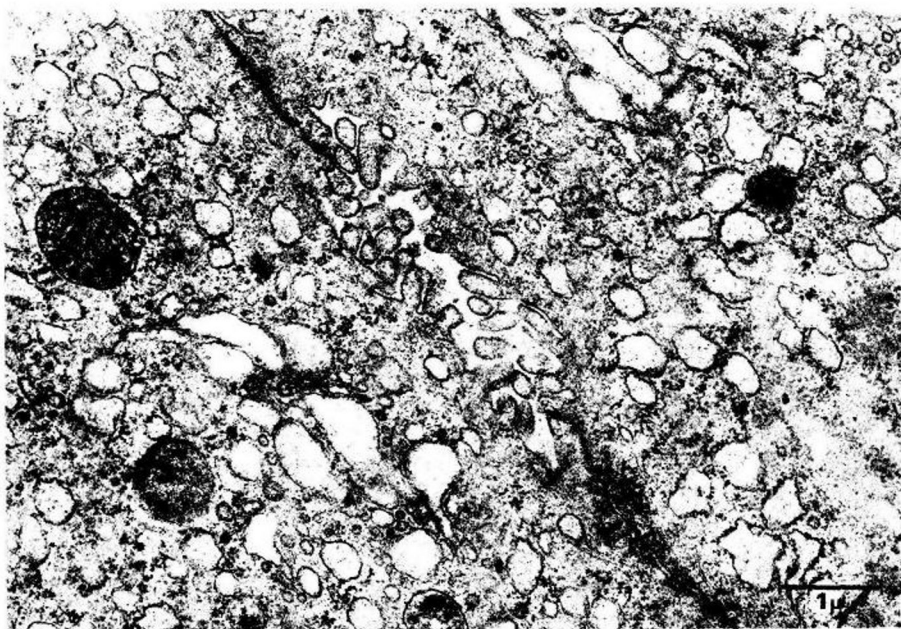


圖 1-5 膽微血管

可清楚的見到相毗鄰的肝細胞之膽極處為無數的微絨毛所遮蓋且複雜的結合構造關閉了膽微血管往細胞間腔的通路。靠近膽極處有電子緻密的細胞質濃縮物。在膽微血管的附近可見囊狀擴大的高爾基氏複合構造（G）。（9,920倍）

在膽微小管區之具特殊分化的肝細胞膜其特徵為出現微絨毛和界限明顯且厚為 $0.1 \sim 0.2$ 微米之細胞膜外層濃縮區稱之為細胞外漿層。細胞外漿層含非常豐富具收縮性之肌動蛋白樣的絲質²⁵¹，且其時常穿入微絨毛內。伸入膽微小管內的微絨毛數目可改變微小管的大小⁸⁴。光學顯微鏡下，正常的膽微小管的管腔是透亮且含非常少量的低電子密度的絮狀物質。在肝細胞內的膽極被證明有三磷酸腺苷酸酶^{223,584}，5-核苷酸酶²²³，密集的核苷三磷酸醣和雙磷酸酶^{867,868}及不同的鹼性磷酸酶⁸⁶⁶等活動性存在。鹼性磷酸酶的活性在人類弱且不規則^{487,489}。根據Farquhar Palade和Biavec的發現，

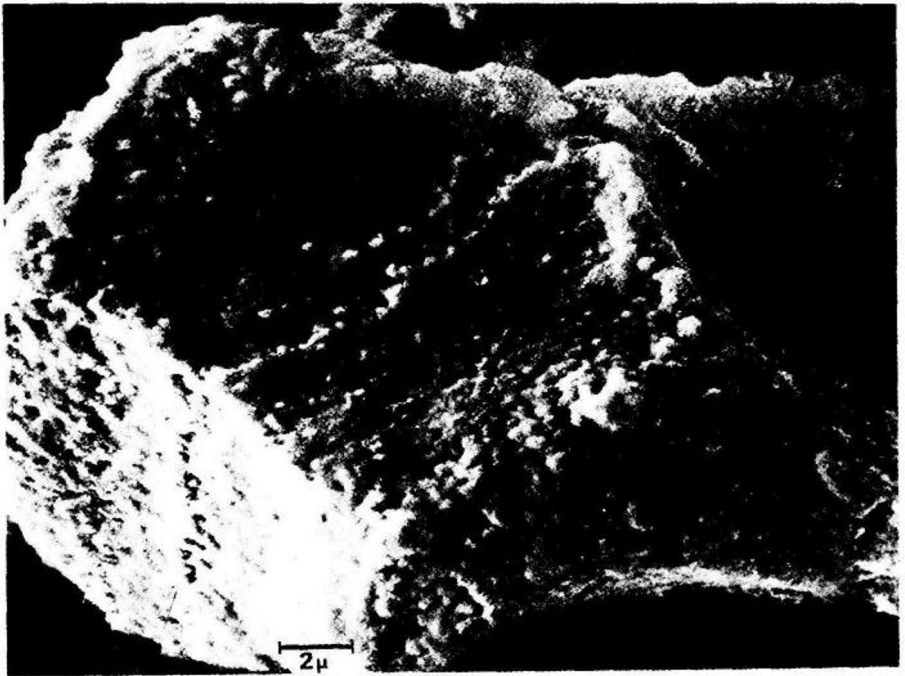


圖 1-6 膽微小管

掃描電子顯微鏡下可見一相當於膽微小管的深溝位於分離的肝細胞表面。(7,720倍)

膽微小管與肝細胞間腔被所謂的複雜的結合構造所分隔，這種複雜的結合構造包括了三個部份：最靠近膽微小管的閉合或緊密結合區，所謂中間結合或黏連區，和距膽小管最遠的胞橋或黏連斑等。Rouilled⁶⁵⁶ 認為膽小管正帶應與 Disse 空間相交通，Scharquer 和 Popper 亦採用相同的觀點^{708, 709}；然而許多學者並不贊同^{186, 282, 531, 544, 778, 779, 901}。一些實驗的觀察認為雖然將物質由靜脈注射或逆向路徑導入總膽管內都可進入膽小管和 Disse 空間中，但沒有足夠的證據顯示它們究竟是越過細胞間結合或是穿越細胞而進入的。將追蹤物質由逆向路徑導入時所給予的壓力，在此處所扮演的角色仍待進一步澄清⁴⁸⁹。這種膽微小管與 Disse 空間相互交通的問題仍在爭論中。吾們自己的觀察認為正常下膽微小管不必與 Disse 空間相交通。必須提到的是肝細胞之超顯微結構也許有些微的差異，這得視其肝小葉的位置而定。於人類在門脈區周圍的肝細胞其顆粒性表面內質網比肝小葉中心的肝細胞要豐富，但在大白鼠正相反⁴⁸⁹；但人類與大白鼠之門脈區周圍肝細胞的粒線體比其它的地方大且長。仔細的形態測量分析示認為大白鼠的門脈周圍肝細胞的粒線體數目比其它地方多。肝小葉中之肝細胞結構之差異被歸因於不同血液供應的影響所致⁵⁴⁴。

在肝小葉周圍的膽微小管與 Herring 小管相連（圖 1-7），它部分為肝細胞及位於基底膜上的膽道上皮細胞所包圍。Herring 小管通入肝小葉周圍之最小的膽小管，然後匯入較大的膽管中。有關肝內不同順序的膽道命名種類頗多，但 Schaffner 和 Popper 的命名法被廣泛採用⁷¹⁰。根據這種命名，與肝細胞接連的最微小的膽道稱之為膽微小管；Herring 小管是“膽微小管與小管的接合處”，最小的肝小葉周圍管道為“膽小管”，和較大的稱之“膽管”。微小管和小管結合的微細構造不但在二種屬之間，甚至同一個體皆有差異存在⁷⁸²，因而在文獻中有不盡相同的解釋。

肝小葉周圍不同順序的膽道，除了直徑和其組成的細胞數目不同外（圖 1-8(a), 1-8(b)），在超顯微結構上並無顯著的差異。膽小管及各種膽管管壁皆由位於基底膜上立方形或柱狀之膽管上皮細胞緊密排列而成且它們的管腔表面具微絨毛構造。膽管上皮細胞有較大且低密度的核，核仁小且不常見，胞質胞器稀少，明亮的粒線體聚集在核四周及一些不規則排列的管狀內質網；在核與頂極間有中等度發育的高爾基氏體，胞質中出現豐富且不同走向之精緻的絲質⁷⁷⁹，此種細胞沒有肝醣，但常含有溶小體似的緻密小體。膽管上皮細胞之間靠側部手套樣的指狀突的錯綜複雜系統及在細胞頂部之衆多的胞橋小體（圖 1-8(a), 1-8(b)）彼此互相地堅固的連接在一起^{683, 729}