

肝脏生理学与实验病理学

A. 斐歇尔著 罗治寰译

上海科学技术出版社

A. 斐歇尔 著

肝 脏 生 理 学 与 实 验 病 理 学

罗 治 寰 译 廖 亚 平 校

上 海 科 学 技 术 出 版 社

內 容 提 要

近十余年来,由于生物化学等基础理論学科的飞速发展,以及新的研究方法的应用,使肝脏生理的各个方面,特别是它在中間代謝过程中所起的作用,获得了許多新的进展。本书作者 Anton Fischer 根据十数年来有关肝脏生理与实验病理的大量文献,擇其重要者 800 余篇,参以作者个人的研究經驗,分析总结而成专著。这对于从事生理学及其相关学科的研究工作者,以及临床医师,均有参考价值。

PHYSIOLOGIE UND EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE DER LEBER

A. Fischer

Akademie Verlag, 1959

肝脏生理学与实验病理学

罗治寰 譯 廖亚平 校

上海科学技术出版社出版 (上海瑞金二路 450 号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 850×1168 1/32 印张 7 8/32 插頁 5 排版字数 193,000

1963年 10 月第 1 版 1963年 10 月第 1 次印刷

印数 1—5,500

統一书号 14119·705 定价(十二) 1.30 元

譯 序

如所周知，人类对其本身的最大腺质器官——肝脏的结构与机能的关注和研究，可謂已与人类的文化历史一样悠久；但是真正在这方面获得重要进展，还是近几十年来的事。溯自第二次世界大战以来，由于技术科学与基础理論科学的长足进步，特别是若干新的方法在肝脏研究上的应用，对于肝脏在中間代謝过程中所起的作用及其在維持整个机体体内环境恒定的机能方面，获得了許多新的知識；因而有可能更好地洞悉肝脏的结构与机能之間的关系。虽然新的研究成果不断涌现，但是有关肝脏生理学与实验病理学方面的資料加以系統总结的专著，尙感貧乏。斐歇尔氏本书的出版，正好滿足了这方面的需求。将文献尽行罗列，誠然常为識者所詬病；而本书則将最近 15 年来有关这方面的資料擇其要者 800 余篇次，参以著者本人的研究經驗，用有限的篇幅，重点地邏輯地論述几个主要問題；堪称条理清晰，讀后不禁心折。盖本书不仅对基础医学理論工作者具有参考价值，即对一般临床医师，在了解肝脏疾患的診斷与防治，以及預见其发展后果等，亦不无意义。爰予译，以饗国人。

行譯之际，曾查閱了部分原始文献。并得梁伯强院长的关怀与鼓励。初稿譯成后，承廖亚平教授拨冗校閱全文，关惠蓮教授审閱第五至第十章譯文，湯泽光教授抽閱其中一部，斧正不少，謹于此一并致謝。

譯者水平有限，錯漏之处，在所难免，敬希讀者指正是幸。

譯 者 于广州中山医学院

序 言

肝脏与胆道方面的临床疾患，虽然在许多丛书与专著中均已详述，但对肝脏的生理学与实验病理学却受到了忽视。有关这方面的科学资料多半在一些临床教科书与丛书的起首数章中有所提及，但在生理学和生物化学教科书中则仅散见于某些章节，而且其联系与综合，一般亦欠周详。肝脏生理学的迅速发展，特别是关于肝脏在中间代谢过程中所起的作用的那些几乎令人难以概览的文献资料，促使作者试图将事实材料加以总结。其中对这些文献资料则较少作详尽的罗列，仅就最重要与最切合实际的问题作扼要的陈述。书中所有材料，主要系供生理学者参考，爰着重引述有关生理学研究的特殊方法，其中多数是根据作者亲身的经验。肝脏的生理学与生物化学的知识，对于临床医家的诊断与治疗工作是不可或缺的基础；在最近十年来获得迅速发展的肝脏实验病理学，正好是连结现代日新月异的生理学与临床医学之间的纽带。

本书主要是提到第二次世界大战以后的研究工作，文献则引证至1958年年初为止；对于那些较旧的文献，仅在例外时始偶予提及。

〔以下感谢语从略〕

1959年5月 布达佩斯

安东·斐歇尔

目 录

第 1 章 肝脏的构造	1
第 2 章 摘除肝脏的方法及其后果	15
第 3 章 肝脏血液循环的阻断及肝性昏迷問題	21
門脉循环的阻断: Eck 氏瘻管术	21
动脉血液循环的阻断	23
肝脏的断血供給	25
肝性昏迷問題	28
第 4 章 肝脏的血流循环动力学	32
用热流量計所进行的研究	32
溴化硫法	33
技术操作	34
灌流量的生理变动和調节	40
門静脉压及肝脏对于躯体循环的意义	45
肝脏的淋巴循环	52
第 5 章 肝脏在糖代謝过程中的作用	57
研究肝脏物质代謝的方法。中間代謝的专一性	57
肝糖元及血糖的調节	60
血糖調节	65
中間代謝	71
由糖而来的脂肪合成作用	76
激素因素的作用	79
第 6 章 肝脏在脂类代謝中的作用	87
磷脂类的生成及意义	87
脂肪酸的分解与酮体的生成	89
肝脏在胆固醇代謝过程中的作用	94
第 7 章 肝脏在蛋白质代謝过程中的作用	100
氨基酸的分解及其中間代謝	100
尿素的生成	103

肝脏在蛋白质合成中的作用。血浆蛋白在肝脏中的合成	104
第 8 章 酶在肝内的活动过程	113
酶在肝内的定位作用	113
肝脏所属各种酶的适应性能	115
肝磷酸酶	118
肝脏内的其他酯酶及各种酶	120
第 9 章 异物、维生素和激素在肝内的代谢	126
所谓“解毒作用”	126
肝脏在维生素代谢中的作用	133
肝脏在激素代谢中的作用	136
第 10 章 胆汁的生成和排泄	149
肝脏的排泄机能。胆汁中的色素排出	150
肝脏在胆红素代谢中的作用	154
肝脏的分泌机能:胆汁酸的生成	165
胆汁生成与胆汁排出机制	168
第 11 章 肝脏的再生	181
第 12 章 饮食所致的肝脏损害	190
肝脏的脂肪浸润与阻脂肝物质	190
由饮食所引起的肝脏的巨块状坏死	199
第 13 章 实验性肝硬化和腹水的形成	206
肝脏的中毒性损害	206
实验性肝硬化	210
实验性的腹水形成	215

肝 脏 的 构 造

肝脏是人体内最大的腺质器官，它的异常重要性是业經証明了的。实验动物在摘除了肝脏之后即使給予相应的治疗，最多也只能倖存 56 个小时。在安静状态下，肝脏灌流量 (leberdurchblutung) 总計約达分时量 (minutenvolumen) 的 $1/3$ 。从前医学上的注意力主要是集中于胆汁生成問題上面，迄至近数十年来，肝脏在中間代謝过程中和維持体内环境恒定方面的功能，已成为人們关注的中心問題。通过新的研究方法，在肝脏正常的及病理生理学的領域內，已获得了若干新的知識，这些知識对于临床方面的意义，目前尙未能遽予蠡測；同样，对肝脏血流循环的各个因子的阻断研究方面，也获得了若干成果，这不单对肝脏病理学，甚至对普通生物学也具有很大的意义。

肝脏生理学概括着生理学、生物化学和病理生理学的重要部分。肝脏在生物化学方面通常用来作为一般的生物化学过程的研究基础，而在肝脏生理学的范畴內則着重在每一实验研究中都以肝脏的特殊过程作为討論的主题，以求闡明肝脏在整个机体代謝过程中所起的作用。肝脏的实验性研究是这样紧迫地要求本书，如果詳尽地列举所有文献，势将远远超越本书范围；因此主要的是回顾最近 15 年来有关这方面的工作，就中仅提供一些基本上是新的研究事实。

有关肝脏的构造問題，近年来在形态学上的研究方面获得了一些新的知識；对肝脏結構 (Elias^[6]) 的立体观察基本上改变了对

肝小叶结构的传统理解；由于组织化学方法，以及透照术和荧光显微镜检术的应用，有可能更好地洞察肝脏的结构与机能之间的联系。

根据病理学教本所载，成人正常肝重平均为1.5公斤；此数值一向被视为正常肝重的最低值。而事实上肝脏重量的变动范围在每公斤体重可达20~60克左右。肝脏重量的生理变动与器官的巨大的貯蓄能力有关 (Zeiger^[26])，总共可以有1~2公斤重量的变动，就中约有70%是水份。肝脏作为一个貯血库也是明显的，尤以狗的肝脏为然；例如，借助于肾上腺素的作用，可以从肝中驅出相当于去血肝重的59%的血量至体循环中 (Rein^[10])。肝脏重量的变化是与物质代谢的变动极其紧密一致的。这些情况不仅对于病理学，而且对生理学都具有意义。现在主要是突出这个问题，要我们联系到肝内某些物质的厚薄情形。鉴于干燥物质和最大多数生理物质具有巨大变化范围，因而利用去氧核糖核酸(DNA)的含量来作鉴定是非常适合的。后者组成细胞核的成分，而与营养物的性质并无进一步的关连。

肝小叶构成肝脏组织结构的基础(图1)，主要由向着中央静脉集中的肝细胞梁所构成。每一肝小叶的直径宽约0.5~2毫米。整个肝脏约有500,000个肝小叶，仅在猪的各个肝小叶之间，才为结缔组织所形成的隔所分开；在人则仅在肝硬化时，由于门静脉周围发生炎症的结果，才出现这样的“小叶周围的纤维化”。于正常情况下，相邻肝小叶的实质之间，是不存在这种解剖学的界限的，因而典型的构造并不是一种绝对不能改变的解剖学的终局，而是由机能的、血流动力学的因素等作用下所形成的一种结构。对于一个正常构造的肝小叶，可以设想在门静脉内的血压较高于肝静脉内的血压，因此，小叶中央静脉的中心位置对于較低的血压可以产生抽吸作用的效果。如果在肝静脉内的压力升高时（如狗在心性郁积或在过敏性休克时，这时肝静脉的括约肌会发生收缩），即发生肝小叶结构的改变，此时可见肝细胞梁向着门静脉血管的方向呈辐射状集中，并且中央静脉也移位至小叶的周围；在门静脉范

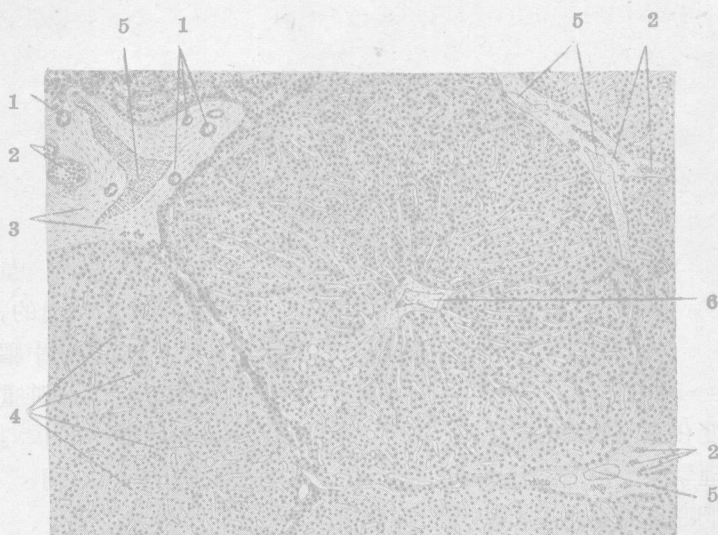


图1 人的肝脏组织图片(据 Sobotta)

- 1.肝动脉分枝； 2.胆管； 3.肝小叶间结缔组织； 4.肝细胞梁；
5.小叶间静脉； 6.中央静脉。

围内的血压降低时,也出现同样的变化。例如,在阻塞性黄疸时,扩大了胆管压迫门静脉血管支。Elias^[6]曾经在实验中证实:在结扎门静脉和肝动脉后3分钟和在结扎肝静脉后2分钟,肝小叶的构造即已发生改变;但在恢复正常的血流循环以后30秒钟,肝小叶的结构又恢复本来面目(图2)。

肝脏只有当肝细胞以最可能大的表面面积与血流接触时,才能够履行它在中間代谢过程中的任务,只有这样,才可以迅速地完成自血中抽提某些物质和向血中输出另一些物质。根据历来的理解,认为肝细胞梁是直接浸泡于血管内循环着的血液中的,因而认为相邻的血管,系由两列肝细胞构成的细胞“梁”所分开(图3)。Elias^[6]根据連續切片并加以几何重建的方法所得到的肝脏立体构造,获得了与一般见解迥异的知識:相邻血管之間是仅借一层由肝细胞构成的细胞板所分隔,在这样的情况下,肝细胞能够以两面(即其表面的20%)与血流接触。在这样的循环的前提下,对于肝

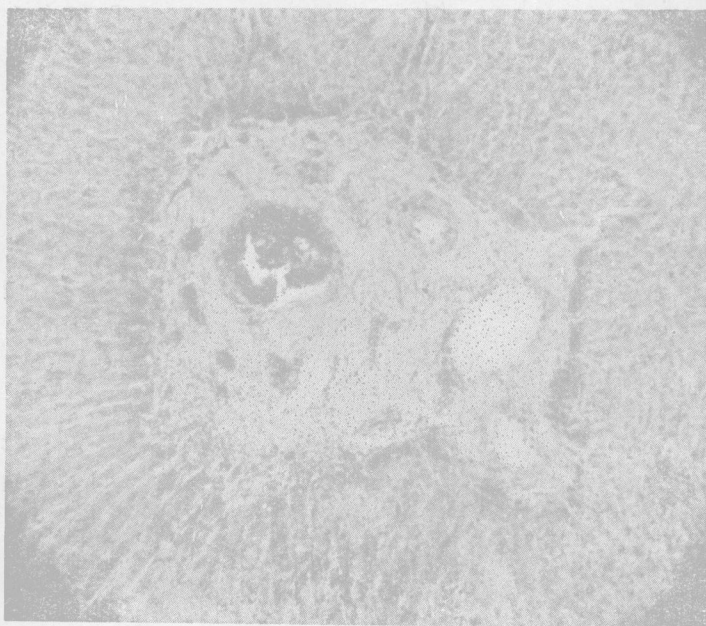


图2 郁积肝

肝細胞梁向門脉管成輻射状集中(据 Elias)

脏的代謝活动甚为有利。Elias^[6]认为,細胞梁不是肝脏結構的基础,而由一层細胞构成的、围成互相吻合的“肝迷路”(leberlabyrinth)的周围边界的細胞板(zellplatt),才是肝脏結構的基础(图4),迷路内部即是肝血竇。按历来的理解,认为肝細胞梁为血液所包围,但 Elias 氏則謂肝細胞界于圓柱形的血竇之間(图5),迷路空隙借着无数的吻合而相互連結(图4),并在正常血流动力的情况下,向含有中央靜脉的小洞作輻射状集中(图6,7),門脉管仅为一层“限界板”(schlussplatt)所包繞,后者只被經行于肝实质內的管道所穿过(图5)。

多角形肝細胞的体积約为 10,000~30,000 立方微米,它的几何形状大致恒定,但按照它的膨胀能力,肝細胞在血竇內压力的作用下亦有一定的适应能力。肝細胞总共占肝脏全部細胞成分的 60%,应用其他生物化学的方法可以在肝細胞原浆內証明有糖元、

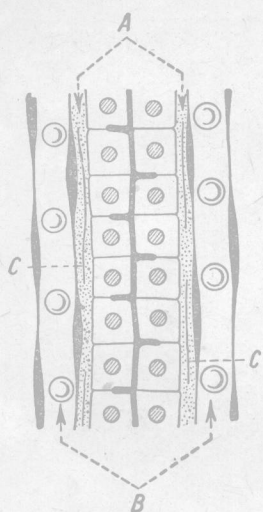


图3 常见的肝小叶传统简图
(据 Eppinger)

A. Disse 氏空腔; B. 肝血窦;
C. 纤维支架。

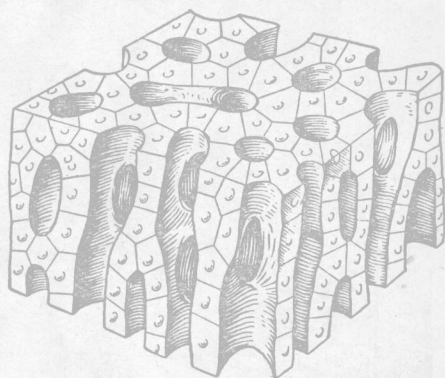


图4 哺乳类动物肝脏的构造
(据 Elias)

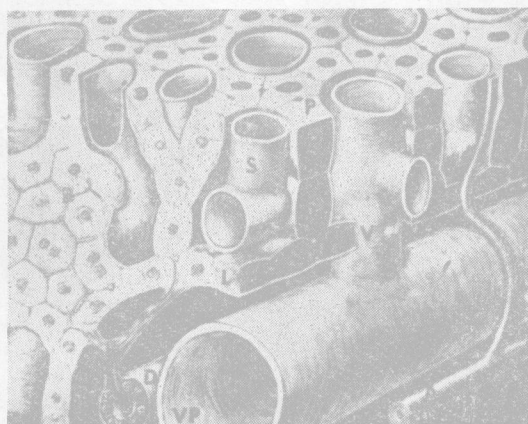


图5 肝脏结构模式图 (据 Elias)

A. 肝动脉; D. 胆管; L. 限界板; P. 肝细胞; S. 肝
血窦; V. 门静脉支; VP. 门静脉。

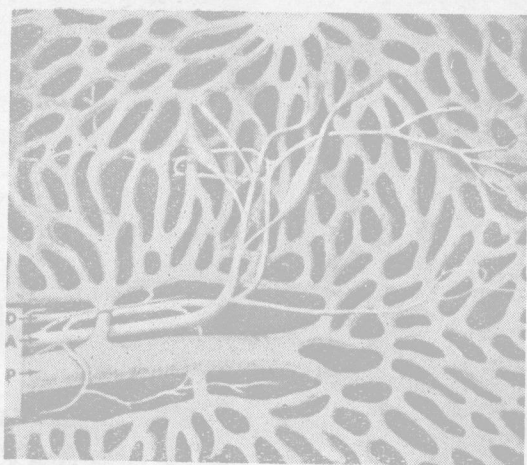


图6 馬肝脏的終末循环和胆管簡图(据 Elias)

P. 門靜脉; D. 胆小管; A. 肝动脉; S. 肝血竇。

脂肪、鉄、磷酸酶、維生素A和氧化酶等物质存在,正常肝細胞的細胞漿內因含有核糖核酸故呈碱性染色,核糖核酸可以借助于派若宁(pyronin)和沒食子靛蓝(gallocyaninfärbung)等染色,并可借波长257毫微米($m\mu$)的紫外光的吸收而予以証明(Caspersson^[5], Brachet^[3a], Lagerstedt^[16])。細胞核內主要含有去氧核糖核酸,它可用 Unna-Pappenheim 氏法染成綠色,出現 Feulgen 氏阳性反应。細胞核內的去氧核糖核酸含量几乎是恒定的,而細胞漿內和核小体内的核糖核酸含量可因饥饿或肝細胞疾患而大大的减少(参閱115頁)。据 Popper^[18] 称:在肝炎和肝硬化的活动期間,一方面可见肝細胞嗜碱性染色的消失,可是在另一方面又可见到 Kupffer 氏星狀細胞的細胞漿內呈强碱性染色。由于核糖核酸的存在,可作为蛋白质合成的一种标记,因而 Popper 认为:在这样的情况下,肝細胞的白蛋白合成减少,而 Kupffer 氏星狀細胞的合成蛋白质的量却有所增加。这也許是非生理性的。核酸也可以用化学方法加以測定,最简单的是測定其磷的含量。据 Popper 称,用化学方法所測得的结果与用組織化学的方法所得的材料,往往

不是一致的,組織化学的材料,只有在經核糖核酸酶結晶处理过的用来作对照的組織切块(組織薄片)不再现出顏色时,才可以被視為是真确的。近年来肝細胞的个别成分,可以利用微分超速离心法将它分离出来,这种方法也可以用来作分离出来的細胞成分的酶的活动情况和化学組成成分的研究,至于这些研究的結果,将与酶的定位作用(参閱 113 頁)問題一起予以討論。

肝脏自門靜脉和肝动脉获得血液,并通过肝靜脉輸出血液。門靜脉支、肝动脉支、淋巴管和胆管互相紧靠着而位于門脉管内(图 5,6,7)。門靜脉的終支(小叶間靜脉的靜脉)横穿过限界板,以后即行扩大而成血竇。在竇內的血流循环速度比較緩慢,血竇內的血液通过中央靜脉而流至肝靜脉內。竇壁由內皮細胞的合体細胞組成,并無中膜和外膜。据 Waterlow^[25] 称,按照数量來說,內皮細胞(Kupffer 氏星狀細胞)是网状內皮系統中最重要成分,这些星狀細胞与門脉管內的組織細胞一起,总計占有人类肝脏全部細胞成分的 30% (图 8)。在正常情况下,血竇的內皮細胞和肝細胞之間,並沒有生成的間隙存在,只有少氧或瀕死时,竇壁的內皮細胞的渗透性才发生病理性的增高 (Popper^[18], Knisely^[14], Elias^[6]),因而在血竇和肝細胞之間形成一个含有蛋白的“Disse”氏空隙(图 7)。

肝动脉有两种分支类型:一小部分在門脉管内形成围绕胆管

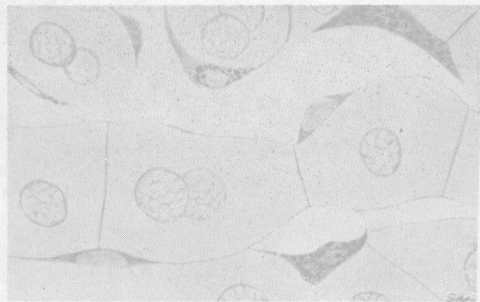


图 8 兔肝在墨汁注射后 24 小时所见的 Kupffer 氏星狀細胞与肝細胞和肝血竇的关系(Kupffer 1899)

的动脉丛,另一大部分分支则为小叶内小动脉,分别在小叶中央和周围(图6,7)流向血窦内。

已经提到利用透照法的研究,有可能在活体内观察到肝脏的血液循环。Knisely^[14]氏曾经证实,每一血窦内既含有门静脉血又含有动脉血,小叶内动脉和血窦的输入与输出的静脉均具有括约肌,借此可以准确地调节血液循环。通过这种括约肌的作用,血窦内有时含有主要是动脉血,或者主要是静脉血,甚或是含有动静脉混合的血液。根据 Wakim 和 Mann^[24] 的研究,大部分的血,即大约血窦中75%的血,是与实际循环着的血液隔离的。因此,从循环的观点来说,肝脏具有巨大的贮蓄能力。另据 Seneviratne^[22] 的观察,在单独结扎门静脉或肝动脉时,对血窦内的循环并不发生显著的影响。

由内皮细胞构成的淋巴管,在门脉管内围绕血管并首先由此将淋巴导流至肝门淋巴结,然后由此再开口进入胸导管。肝静脉一样被淋巴管所包绕,其淋巴流入位于下腔静脉旁边的淋巴结内,由此再开口进入胸导管。从组织切片上不易认出淋巴管的存在,只有将它结扎以后才能把扩大了的小叶内的淋巴管觉察出来;在肝小叶内部,纵然利用注射方法,也从未能证实有淋巴管的存在(Bollmann^[8])。那些在病理状态下存在于Disse氏空隙内的物质,会明显地通过组织间隙而弥散至淋巴管内。

毛细胆管位于肝细胞中间(图5,6,7),管壁可能是由肝细胞膜所构成,它们紧密吻合,以构成围绕肝细胞周围的网,并且还在肝小叶内时,即移行于被复着低矮上皮缘的胆小管。这些胆小管的上皮内并不含有呈碱性染色的原浆,它与Hering氏小管以及胆管壶腹都是相同的结构,这就是胆道系统内特别容易受到损伤的部分。胆小管通过限界板而进入门脉管内,在此与小叶间胆管相连,最后终止于肝管。

关于肝脏微细构造的机能,在形态上首先曾由Ellinger和Hirt^[7]于注入萤光素后,利用萤光显微镜进行过研究。随后,在1938年有Ansorge和Markstahler等;1948年有Grafflin和

Bagley^[10] 以及 1952 年 V. Hanzon^[11] 等人利用改良了的方法, 相继进行了研究。最后提到的那位作者, 曾按每 100 克体重静脉注入萤光素钠 2 毫克, 经过 3~10 秒钟后, 血竇內可有均匀分布的萤光素存在。萤光素在 30 秒钟至 5 分钟之間进至肝細胞內, 5~10 分钟后进入毛細胆管內。色素由血竇进入肝細胞內平均需时 22 秒, 到达毛細胆管內則需时 46 秒。以前为人們所描述的空泡形成, 只在病理情况下(少氧和坏死)才能出现, 在少氧时, 綫粒体发生肿胀, 这便是引起“混浊性肿胀”的图象的原因。根据 Molbert^[16] 利用电子显微鏡的研究, 証实这种超显微結構的变化是可以复原的, 有时甚至在 30 分钟以后即已消失殆尽。在正常情况下, 胆汁的生成是持續性的, 并不存在着不应期。与 Wachstein 和 Zok^[23] 的观察相反, 在健康的动物, 不能証实有細胞內毛細胆管的存在。另据 Grafflin 和 Bagley^[10] 称, 毛細胆管常常可以到达血竇內, 但据 Hanzon^[11] 称, 血竇与毛細胆管之間直接相連, 只在胆总管被結扎以后才能成立, 这个問題俟討論胆汁生成时再行深究。与利用透照法进行研究的結果相反, 在利用萤光素的研究中明显地表明, 胆汁的排出是呈规律性地持續地进行的, 并不发现有中断和血流循环靜止的迹象。当然还应该想到, 血竇內呈相当强度的血流是由于色素注射所引起的。

肝脏結構的稳定性, 除了肝細胞的弹性(膨胀)、血管和胆管外, 还被来自門脉管結締組織性包膜的結締組織組成的纖維性支架所保証着。在病理情况下, 于纖維性支架的网眼內, 可形成許多胶原纖維, 这种胶原纖維的增生, 导致了肝脏的纖維化。这个問題将与实验性肝硬化連系起来再行詳尽地討論。

沿着大血管周围, 分布着由神經干組成的丰富的神經网, 从网发出細小的神經纖維进入肝小叶內部。据 Riegele^[20] 称, 这种細小的神經纖維可直达肝細胞和 Kupffer 氏星狀細胞內。

綜括对肝脏微細結構的最新观察, 无疑地使我們理解到肝脏的結構与机能之間的紧密連系。肝脏的多方面的任务, 只有通过对肝細胞的丰富的血液供应才能完成。据此, 必須料想到, 不单要注

意到量的,而且要顾及质的关系。正如我們所见到的,肝細胞按照它的需要而含有动脉的、門靜脉的或同时含有二者混合的血液。我們还可以认为,它的調节須視当时的代謝状况而定,例如在物质代謝过程中需大量氧气应用时,就需要較多的动脉血液的供应,而在肝脏自肠管的吸收增强时,便带来門靜脉流量的增加。肝脏活动調节的形态学基础,一方面是受到动脉的与靜脉的括約肌的制約,他方面亦与肝脏的丰富的神經网有关。至于神經体液的調节問題,将在肝脏血流循环的动力学一章中加以叙述。虽然近十年来在形态学方面的知識已經获得了长足的进展,但直至目前为止,仍有若干問題未获得很好解决。如淋巴循环問題,特別是淋巴流至淋巴毛細管的通路問題,即未能完全了解。后者只在門脉管内才是被証实了的。这对生理学和病理学來說,也是十分重要的問題,对解释腹水形成也有帮助。这里仅就这个問題的形态学关系方面加以討論。

Knisely^[14]氏在透照法的研究过程中发现,在某种情况下,有許多液体自血竇流向 Disse 氏空隙內,这种偶然的机会就象合着的书本被打开了一頁一样。因之,Disse 氏空腔是一种“潜在性”間隙,液体由此而流至淋巴管内。在人体病理学中,Disse 氏空腔具有重大的意义。Eppinger^[8] 和 Rössl^[21] 将 Disse 氏空腔內所証实的蛋白质評价为“浆液性炎症”的一种指征,这种对 Disse 氏空腔的生理学与病理学的意义的看法,在今天來說,多数学者已不再有所分歧。Popper^[18] 称,当在 Disse 氏空腔內証实含有蛋白质的液体时,即是一种瀕死现象,而且是由于少氧而发生病理性渗透性增高的結果,这种情况在活体检查时則从未被証实过。类似的想法,也可在 Altmann^[1], Gloggenieszer^[9], Lichtmann 以及 Nagy 和 Sós^[17] 等的著作中见到。不論是 Bollmann^[3] 或者 Elias^[6], 利用注射方法均未能証实 Disse 氏空腔与淋巴系統之間的連系。另有 Braumstein, Fellingner 和 Pakesch^[4], 把健康的动物和用丙烯甲酸酯 (allylforminat) 中毒的动物的肝脏放在电子显微镜下检查,都絕對不能証实有这种 Disse 氏空腔的存在。Babics,