

小儿

主 编 段恕诚
董永绥
朱启镛

肝胆系统疾病

人民卫生出版社

小儿肝胆系统疾病

主 编 段恕诚 复旦大学儿科医院
董永绥 华中科技大学同济医学院附属同济医院
朱启镭 复旦大学儿科医院
秘 书 郑培君 复旦大学儿科医院

著 者 (按姓氏笔画)

复旦大学儿科医院 马伴吟 吕 晴 宋学枋 张公惠 沈惟堂
林 凤 金百祥 姚庆华 徐华芳 徐素梅
郭怡清 钱蔷薇 曾纪骅

复旦大学 刘银坤 肝癌研究所
朱世亮 肿瘤医院B超室
张清波 华山医院传染科
胡锡琪 病理教研组
钟翠平 组织胚胎教研组

上海第二医科大学新华医院 徐 漪
华中科技大学同济医学院附属同济医院

王慕逖 方 峰 吴兰芬
夏穗生 黄志华 熊正明

广州市儿童医院 王一力
天津市传染病医院 余书文
解放军302医院 张鸿飞

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

小儿肝胆系统疾病 / 段恕诚 董永绥 朱启镭主编. — 北京:
人民卫生出版社, 2001

ISBN 7-117-04687-2

I. 小… II. 段… III. 小儿肝胆系统疾病 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 045141 号

小儿肝胆系统疾病

主 编: 段恕诚 董永绥 朱启镭

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 34 插页: 2

字 数: 780 千字

版 次: 2002 年 2 月第 1 版 2002 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04687-2/R · 4688

定 价: 54.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



主 编 简 介

段恕诚 复旦大学（原上海医科大学）附属儿科医院儿科学教授，1922年3月出生于河北定州市。1948年毕业于上海医学院医学系。从事儿科学临床教学和科研至今已52年。早年曾对小儿重度营养不良，儿童保健及代谢性疾病作过重点研究。近30余年来致力于小儿传染病，消化系统疾病方面的临床和研究。近年侧重于小儿微生态学研究。作为第一作者已发表论文70余篇。曾获1978年全国科学大会奖状，1982年卫生部科学技术成果一等奖，及上海市重大科技成果三等奖；1992年上海市卫生局科技进步二等奖，和1995年卫生部科技进步三等奖及上海市科技进步三等奖。

现任：中华预防医学会微生态学会常委及小儿微生态学组组长。中华实验与临床病毒学杂志编委，中国医刊顾问等。

曾任：上海医科大学附属儿科医院副院长、儿科教研室副主任、传染科主任及儿科医院学术委员会副主委。卫生部妇幼司小儿腹泻病协作组副组长，卫生部科委腹泻病专题委员会委员，卫生部呼吸道急性传染病咨询委员会委员。中华儿科学会传染消化学组组长及顾问，上海市中华儿科学会传染消化学组组长；中华传染病寄生虫病学会委员及该会小儿肝病及传染性疾病学组组长；中华医学病毒学会上海市分会副主任，中国实用儿科杂志副主编等。



主 编 简 介

董永绥 1932年出生，1956年毕业于原上海医学院（现称复旦大学医学院），现任华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科教研室教授、主任医师、博士生导师，并为中华医学会儿科分会常委、感染消化学组组长。长期从事儿科感染和肝胆疾病的临床和教学工作，对各种小儿病毒性肝炎、婴儿肝炎综合征和巨细胞病毒性肝炎等进行研究，已发表有关小儿肝脏疾病的论文88篇，曾获湖北省、湖北省卫生厅和武汉市科技进步奖一、二、三等奖共9项，已培养毕业博士研究生8名、硕士研究生15名。主编卫生部规划教材《小儿传染病学》和参考书《儿科免疫学》、参编《肝脏病学》。



主 编 简 介

朱启镨 1939年12月5日生，苏州市人。1964年7月毕业于南京医学院儿科系。1983年5月~85年1月赴澳大利亚新堡大学医学系留学，获医学科学硕士学位。现为复旦大学（原上海医科大学）附属儿科医院主任医师、教授、博士生导师曾任儿科研究所所长，现任传染科主任。长期从事小儿传染病的医疗、临床教学和科研工作，以小儿中枢神经系统感染、呼吸道传染病和消化道感染性疾病为主，更注重小儿病毒性肝炎的研究。

目前担任中华传染病和寄生虫病学会、小儿肝病学组组长；中华儿科学会感染化学组副组长；上海市儿科学会主任委员兼感染消化学组组长；中华临床流行病学学会常务委员；上海市控制与预防传染病专家委员会委员；卫生部腹泻病专家咨询委员会委员。

1995年获卫生部科技进步三等奖、上海市科技进步三等奖；1996年评为上海市卫生系统先进工作者；1996年获国务院政府特殊津贴；1997年评为上海市高校科研管理先进个人；1998年获上海市科技进步二等奖；1999年获教育部科技进步二等奖；2000年获全国卫生系统先进工作者称号。

近十年内发表论著25篇，其中第一作者在中华系列杂志发表14篇。参加编写著作四部，如儿科学、传染病学、临床流行病学和小儿感染与消化系统疾病学。副主编一部儿科临床查房手册，主编一部儿科学高级教程。

前 言

肝脏是人体消化代谢的重要器官,具有非常复杂的生理生化功能,包括糖、蛋白质、脂肪、核酸、脂蛋白、激素、维生素、微量元素的代谢,胆汁的生成和排泄,凝血物质的制造以及解毒功能等等。众所周知肝脏的血液供应为双重性的,同时接受肝动脉和门静脉的血液,来自这些血液的病原体都要在肝脏的微循环中进行过滤,也可滞留于肝脏,虽然肝脏有清除致病因子的功能,但是肝脏也是最容易受感染的器官。

肝脏功能的健全与否对儿童的生长发育至关重要。引起肝脏及胆道系统的各类疾病及其临床特征在儿童与成人有不同之处。许多肝脏疾病由于幼年期的感染或先天性代谢异常影响生长发育,甚至危及生命,许多成年期的慢性肝脏疾病始于儿童期感染或发生于儿童。儿童期的肝胆系统疾病尚存在儿童期不同年龄段的特征,如先天遗传代谢性肝胆系统疾病,随着分子生物学、遗传学和基因工程技术的不断发展,诊断水平日益提高,防治手段也不断更新。近年来儿童期肝胆系统的感染性疾病的研究取得了很大进展,病毒性肝炎的病毒病原不断发现,分子生物学技术、基因芯片技术、核子影像技术为确定诊断提供了有效的手段。经过临床和病理基础研究的合作,婴儿时期肝病病变在病理学方面的一些特异性改变,在婴儿肝炎的诊断方面具有一定意义。病毒性肝炎的抗病毒治疗、免疫调节治疗措施的联合应用,在儿童慢性肝炎中取得前所未有的效果。反义寡核苷酸、核酶和DNA疫苗为病毒性肝炎的有效治疗开创了新的前景。甲型肝炎、乙型肝炎已有了有效的预防措施,由于乙肝疫苗列入计划免疫管理,使我国大城市中5岁以下儿童HBV携带率下降至 $<1\%$,在HBV宫内感染和HBV母婴传播免疫阻断方面,复旦大学儿科医院积累近二十年的成果,使高危儿童母婴传播阻断效果达到95%。其他型肝炎病毒的各类有效预防疫苗正在研究中,这些崭新的研究成果使儿童肝胆系统疾病有了许多新理论、新的知识、新的技术和新的临床实践经验。就以唯有儿童独有的婴儿肝炎综合征而言,自1980年复旦大学儿科医院传染科总结了五年临床婴儿肝炎特征的基础上,在国内率先提出婴儿肝炎综合征的概念,并得到公认,目前从病原学、流行病学、临床特征、治疗手段和预后诸方面都有更新的观点和认识。为此本书组织以复旦大学儿科医院传染科和华中科技大学同济医院儿科为主的国内著名的32名儿科、传染科、肝科、小儿肝胆外科、组胚解剖学、生理学、生化学、病理学等专家撰写我国第一部小儿肝胆系统疾病专著,力求反映肝胆系统疾病崭新的进展、研究成果和新的研究方向,供儿科临床医师参考。

在编写过程中许多编者不辞辛苦,在百忙中认真、负责地按期完成任务,对周期较长者又作了认真修改,体现了严谨、刻苦、默默耕耘的科学精神。但就其内容而言,可能存在某些观点及取材的片面性,也难免有错误和不足之处,盼望获得同道们的批评指正。

程恕诚 董永媛 朱启镭

2001年7月2日

目 录

第一章 小儿肝胆系统的胚胎发育和解剖	(1)
第一节 小儿肝胆系统的胚胎发育.....	(1)
第二节 小儿肝脏的解剖和特点.....	(8)
第三节 小儿胆道系统的解剖和特点	(13)
第四节 肝脏组织的超微结构和功能	(15)
第二章 小儿肝胆系统的生理和生化	(29)
第一节 肝脏的生化代谢	(29)
第二节 胆汁代谢	(56)
第三节 胆红素代谢	(59)
第三章 小儿肝脏疾病的基本病理学	(69)
第四章 病毒性肝炎	(83)
第一节 甲型病毒性肝炎	(83)
第二节 乙型病毒性肝炎	(98)
第三节 丙型病毒性肝炎.....	(129)
第四节 丁型病毒性肝炎.....	(136)
第五节 戊型病毒性肝炎.....	(146)
第六节 庚型病毒性肝炎.....	(162)
第七节 输血传播病毒(TTV)肝炎	(166)
第五章 小儿慢性肝炎和肝硬化	(169)
第一节 小儿慢性肝炎.....	(169)
第二节 小儿肝硬化.....	(188)
第六章 婴儿肝炎综合征	(210)
第一节 定义.....	(210)
第二节 病因、临床表现和诊断	(210)
第三节 治疗.....	(220)
第七章 肝功能衰竭	(222)
第八章 感染性肝病和胆道感染	(237)

第一节	肝脏的病毒感染·····	(237)
第二节	肝脏的细菌感染·····	(255)
第三节	肝胆的寄生虫感染·····	(277)
第四节	胆道系统感染·····	(296)
第九章	遗传性代谢障碍导致的肝病·····	(302)
第一节	糖代谢障碍·····	(302)
第二节	氨基酸代谢障碍·····	(313)
第三节	脂类代谢障碍·····	(316)
第四节	胆汁酸代谢障碍·····	(324)
第五节	粘多糖代谢障碍·····	(327)
第六节	其他代谢障碍性疾病·····	(331)
第十章	化学、物理因素引起的肝脏损害·····	(338)
第一节	肝脏的生物转化作用·····	(339)
第二节	药物性肝病·····	(344)
第三节	其他化学和物理因素引起的中毒性肝病·····	(370)
第十一章	高胆红素血症·····	(374)
第一节	高未结合胆红素血症·····	(374)
第二节	高结合胆红素血症·····	(378)
第三节	胆红素对机体的影响·····	(380)
第十二章	全身性疾病时的肝脏损害·····	(383)
第一节	肝胆系统疾病时的肾脏损害·····	(383)
第二节	脂肪肝·····	(395)
第三节	血液病与肝脏·····	(403)
第四节	心血管病与肝脏·····	(411)
第五节	风湿性疾病与肝脏·····	(416)
第六节	自身免疫性肝炎·····	(420)
第七节	脑病合并内脏脂肪变性综合征·····	(426)
第十三章	肝胆系统的先天性畸形·····	(432)
第一节	肝脏的发育异常·····	(432)
第二节	胆囊与胆管畸形·····	(432)
第三节	先天性肝囊肿病·····	(433)
第四节	胆道闭锁·····	(435)
第五节	胆管扩张症·····	(441)

第六节	Caroli 病	(447)
第七节	硬化性胆管炎	(449)
第十四章	门脉高压征	(454)
第十五章	肝脏肿瘤	(463)
第一节	肝细胞腺瘤	(464)
第二节	肝错构瘤	(465)
第三节	局灶性结节性肝增生	(466)
第四节	肝血管瘤	(466)
第五节	肝畸胎瘤	(468)
第六节	肝母细胞瘤	(468)
第七节	肝细胞癌	(473)
第八节	肝和胆管横纹肌肉瘤	(476)
第九节	肝转移性肿瘤	(476)
第十六章	小儿肝胆系统疾病的治疗原则	(478)
第一节	营养治疗	(478)
第二节	药物治疗	(485)
第三节	小儿肝移植	(491)
第十七章	小儿肝胆系统疾病的特殊检查	(499)
第一节	肝功能试验	(499)
第二节	肝脏活组织穿刺术	(506)
第三节	肝胆系统的超声检查	(509)
第四节	胆道 X 线诊断及临床应用	(520)
第五节	肝胆系统 CT 诊断及临床应用	(527)
第六节	放射性核素闪烁显像	(530)
第七节	内镜检查	(537)

第一章

小儿肝胆系统的胚胎发育和解剖

第一节 小儿肝胆系统的胚胎发育

人胚发育至第3周,胚体内的三个胚层,即外胚层、中胚层和内胚层均已形成。随着胚层的分化及各部分生长速度的差异,胚盘的周边逐渐向腹侧卷折,头端形成头褶,尾端形成尾褶,两侧形成侧褶,使扁平形胚盘逐渐变为圆柱形胚体。圆柱形胚体形成的结果使外胚层包于胚体外表,内胚层及其相连的脏壁中胚层卷折到胚体内,形成一条头尾方向纵行的管道,称原始消化管(primitive gut)。原始消化管的头侧份和尾侧份分别称为前肠和后肠,中份腹侧与卵黄囊通连,称为中肠。以后,随着胚体和原肠的增长,卵黄囊与中肠的连接逐渐变细,形成卵黄蒂。与此同时,在胚盘的侧中胚层中发生一些裂隙,这些裂隙逐步纵向延伸、扩大并相互通连,形成原始体腔。原始体腔以后转变为心包腔、胸膜腔和腹膜腔。介于原始心包腔和卵黄蒂之间的间充质称为原始横膈,当头褶形成时,横膈位于前肠的腹侧,将心包腔和腹膜腔分隔开来。

一、肝憩室的出现与演化

胚胎发育至第18天,相当于2.5mm长,5体节期,前肠末端未来十二指肠腹侧壁的内胚层细胞增生,首先形成一个局部的膨隆,并逐渐向头、腹方向生长,形成一个囊状突起,称肝憩室(hepatic diverticulum),这就是肝与胆的始基(图1-1)。肝憩室形成后迅速生长,其末端膨大并分叉为头尾两支。在胚5mm期,能清楚地分辨出,它的头支较大,为实心结构;尾支较小,为中空囊。头支为肝的始基,以后发育成肝实质和肝内胆管;尾支较小,以后发育成胆囊和胆囊管,与前肠相连的部分发育为总胆管。

二、肝脏的发育

肝脏的发育起源于肝憩室头支的内胚层细胞和原始横膈的间充质组织。鸟类和哺乳类胚胎组织移植实验证明,肝憩室内胚层细胞要发育为肝细胞必须要有间充质细胞的存在,如将该处的内胚层细胞单独培养,不久即停止分化并迅速死亡。实际上,在早期体节期,前肠末端即将发生肝憩室处的内胚层细胞就受到邻近中胚层间充质的诱导而开始分

化。应用原位杂交技术观察到,白蛋白基因 mRNA 的表达在小鼠胚胎发育的第 9.5 天就出现了,这远较形态学所观察到的肝憩室发生要早。但在人类,很难证明内胚层细胞向肝细胞分化的最初诱导是来自邻近中胚层抑或原始横膈的间充质。

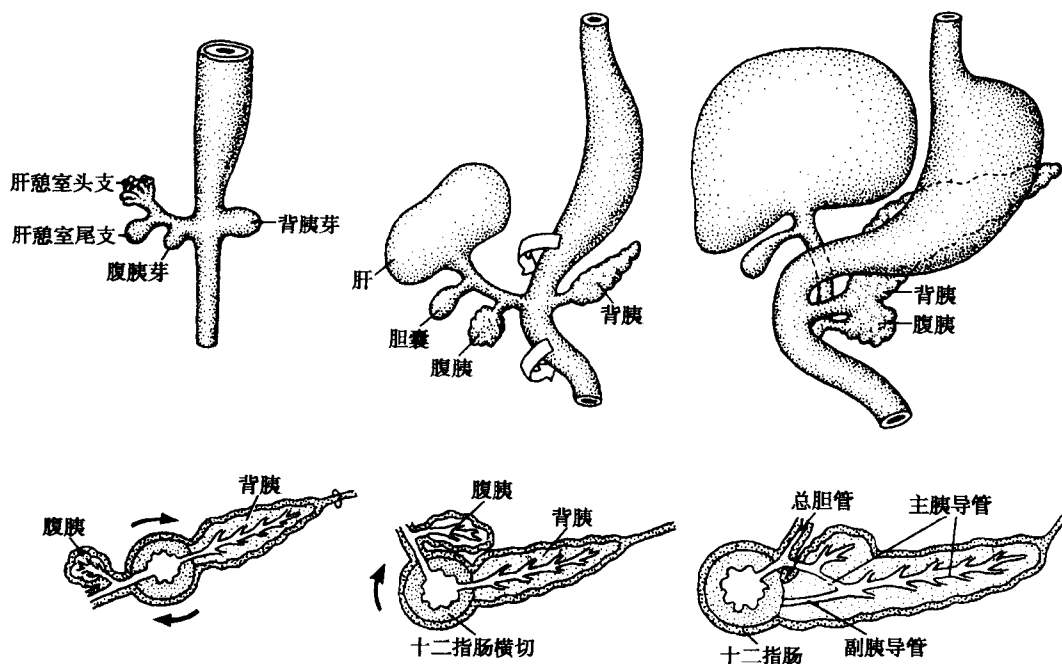


图 1-1 肝及胆道的发生

肝脏的发育过程主要如下:

(一)肝板、肝血窦的发生及肝小叶的形成

肝憩室从原始消化管向外突出,迅速向头腹方向生长并伸入原始横膈的间充质中。头支的生长很快,其上皮细胞迅速增殖分化,形成许多纵横交错、互相吻合的细胞索,即肝索。肝索上下叠加,逐渐形成肝板。

在肝脏发生的早期,有两对重要的静脉从下向上穿越原始横膈,回流至心脏,这就是左、右卵黄静脉和左、右脐静脉。前者运送来自卵黄囊的血液,后者连接原始胎盘,运送来自胎盘、富有营养成分的血液。在回心脏前,这四条静脉的血流已经变得迂回缓慢,而且,左右两条卵黄静脉也已演变成网络状,这种血管网丛结构为肝细胞索的穿插生长营造了有利的环境和条件。肝细胞索不断扩大伸展,将卵黄静脉及脐静脉包围,形成网状的静脉性血窦,即肝血窦(hepatic sinusoid)。肝血窦与肝细胞索相间排列,形成肝组织的基本结构基础。

横膈的间充质组织是产生肝内造血成分、肝枯否细胞及肝结缔组织的来源。结缔组织伸入肝实质,把后者分隔成一个一个棱柱状结构,即肝小叶。肝小叶的形成与门静脉的发生关系密切。在卵黄静脉和稍晚发生的肠系膜上静脉回心脏的途中,被肝细胞索分隔

成静脉丛,进而形成扩大的静脉性血窦。后者又汇合成静脉回流入心,构成静脉-血窦-静脉的模式,即门静脉模式。门静脉不同于动脉-毛细血管-静脉那种通常的血流样式。当血窦内的血液与肝细胞进行物质交换后,一个肝小叶区域的回流血液便都集中注入一条主要的小静脉中,然后,进一步汇合,经肝静脉出肝回心。这条主要的小静脉就是中央静脉(central vein)。以中央静脉为中心,周围的肝板呈放射状排列。放射状排列的肝板和肝血窦共同被周围少量结缔组织包绕起来,构成了组织学上所称的肝小叶。肝小叶是肝脏形态学上的基本结构单位。人的肝小叶结缔组织较少,小叶间分界不清,某些动物(如猪、骆驼)的肝小叶界限非常清楚。

(二)肝内血管的演变和肝门静脉的形成

如上所述,肝脏的早期发育与许多静脉、血管关系密切。在肝脏形成及发育过程中,原始血管发生了较大的变化,这些变化体现了人体胚胎发育过程中一个重大演变,即经历了一个由卵黄囊静脉营养胚体到由消化管来的门静脉营养成体的过程。随着胚胎的发育,卵黄静脉的作用逐渐减少,其结构也逐渐萎缩、退化和消失。肝内血管的变化具体概括如下:

1. 左、右卵黄静脉和左、右脐静脉的演化 左、右卵黄静脉和左、右脐静脉的大部分在相当于十二指肠部位形成扩大的静脉窦,后者逐渐被肝脏所吸收,成为肝血窦。卵黄静脉在接近心脏的部分仍保留了两个较大的静脉通路,后来,由于心脏左窦角的缩小和肝脏的扩大,左侧的静脉渐退化,被吸收入肝,成为左肝静脉,右侧的静脉由于肝血流的加大而成为肝-心通道,以后渐演化为出肝的肝静脉和下腔静脉的肝后部(图 1-2)。在肝脏下面的两条脐静脉,右侧的萎缩较早,左侧的则一度增大。出生后,左脐静脉也萎缩退化。

2. 肝门静脉的形成 肝下面的左、右卵黄静脉在靠近入肝处,大致位于十二指肠管两侧,它们之间形成三个横向的吻合支,上、下吻合支位于肠管腹侧,中间吻合支位于肠管背侧。以后,上、中吻合之间的左卵黄静脉和中、下吻合之间的右卵黄静脉皆萎缩退化,于是,两条卵黄静脉的残余部分加上其间横向吻合支,形成了一个 S 形的静脉(图 1-2)。以后,此 S 形静脉中部左侧又与新发生的肠系膜上静脉相通,发育成肝门静脉。卵黄静脉与肠系膜上静脉连接点的以下部分完全退化消失。

3. 静脉导管的形成及演变 肝脏下面的右脐静脉萎缩退化以后,左脐静脉血流量增多,成为入肝的最大静脉。左脐静脉自肝左侧入肝,向右上方走行,穿过静脉窦,与右卵黄静脉演化成的肝静脉相通连。这样,自左下向右上,成为一斜行穿肝的静脉通路,称为静脉导管。静脉导管在胚胎时期起重要作用,肝内静脉窦的血多汇合加入此通路出肝。出生后,随着脐静脉血流的中断,静脉导管逐渐闭塞,以后渐演变为肝脏的静脉韧带。

4. 肝动脉的演变 胚胎早期,肝脏所需要的氧主要由脐静脉供给,以后,从腹腔动脉分支形成肝动脉,伴随门静脉入肝,在肝内形成小分支,最后也汇入肝血窦,通过中央静脉,经肝静脉出肝。

(三)胚胎肝的生长及外形演变

在肝发生早期,由于得到卵黄静脉和脐静脉丰富的血液供应,肝脏发育很快,左、右两

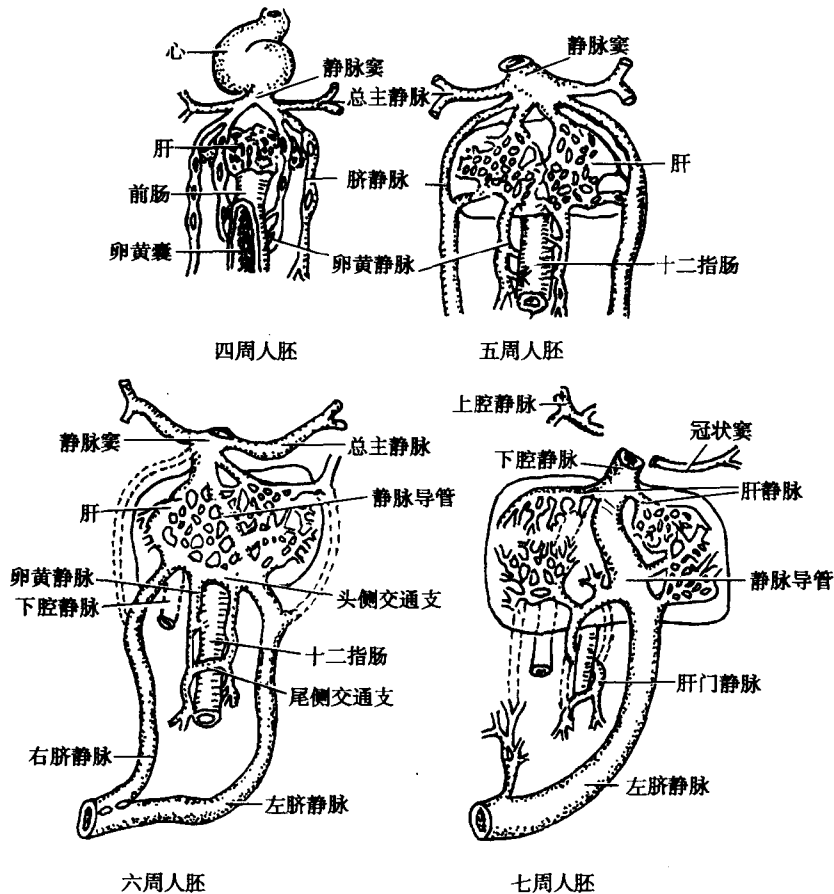


图 1-2 卵黄静脉、脐静脉的演变及肝门脉的形成

叶均生长迅速。以后,由于胃的增大,加上中肠袢由脐腔退回腹腔,占据了腹腔很大空间,使肝左叶生长速度减慢,而右叶所受影响相对较少,故两者大小相差悬殊。右叶于第 6 周时又分化生出尾叶和方叶两个副叶以及介于左、右叶之间的中叶。肝的生长速度到第 3 个月时达到高峰,其重量约占体重的 10%,体积占腹腔的大半,以后,生长速度减慢,到出生时,体积仅占腹腔的一小半。肝脏起先在原始横膈中生长,以后由于体积增大,逐渐离开横膈,在离开时牵拉出来的系膜,形成以后的肝韧带,包括胃肝韧带,镰状韧带,冠状韧带及左、右侧韧带等。

(四) 胚胎肝组织的特点

1. 肝细胞 胚胎肝细胞超微结构体视学计量显示,胎肝细胞体积随胚胎发育而逐渐递增,但细胞核体积变化不大,故核质比相应递减。肝细胞内各种成分的分化起步于不同时间,首先发育的细胞成分与合成和分泌功能有关,即粗面内质网(RER)、线粒体和 Golgi 复合体都是发育较早的细胞器。图 1-3 显示,3 个月人胎肝细胞已有发达的 RER 和线粒体。线粒体体积密度和数量密度随胎龄递增,新生儿的线粒体数量已达成人的 51%(成人每个肝细胞约有线粒体 2300 个左右),而体积密度已与成人相似。胎肝细胞 RER 在胚

胎发育期间体积密度稳定,甚至大于成人,表明胎肝细胞合成血浆蛋白等功能已经相当旺盛。胎肝细胞滑面内质网(SER)发育较晚,新生儿肝细胞 SER 仍很少,仅为成人的 $1/3$ 不足,表明其生物转化功能较弱。胎肝细胞内溶酶体发育也较早,数量也较多,且多见自噬体,与细胞的自我更新有关。出生前,肝细胞内糖原量骤增,其体积密度一下子可增高十余倍(图 1-4),而出生数日内又骤减。糖原的积聚是新生儿供能的主要来源。

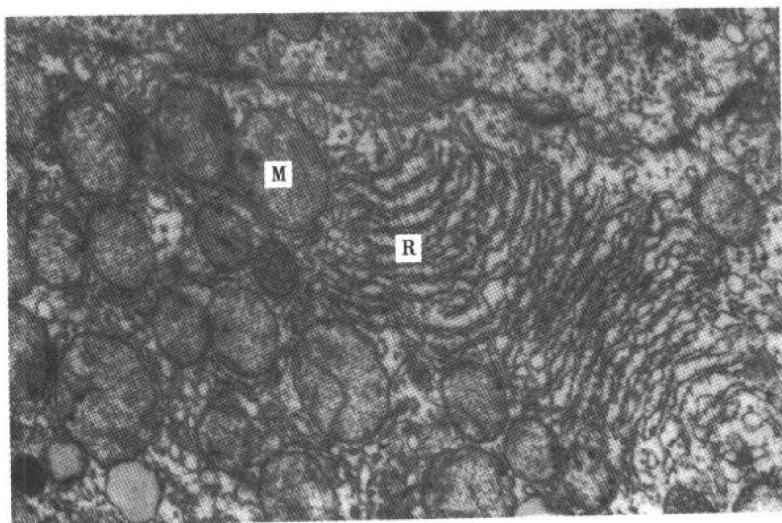


图 1-3 3 个月人胎肝细胞,示发达的粗面内质网(R)和线粒体(M)($\times 23\ 000$)

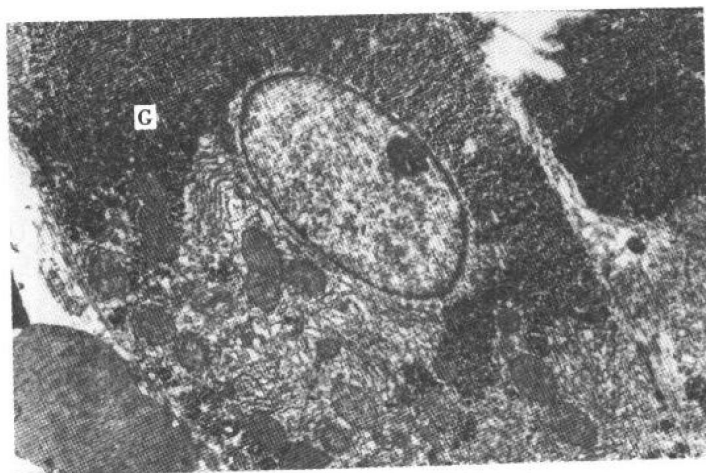


图 1-4 出生前一天大鼠肝细胞,胞质内含大量糖原颗粒(G)($\times 10\ 000$)

胚胎期肝细胞从形态上可观察到两种类型,即明细胞和暗细胞。大多数学者认为,肝细胞的明暗之分可能是因为处于不同分化阶段,或是功能状态差异之故。

2. 胚胎肝的造血组织 胚胎第 6 周(10mm 期)起,肝脏开始造血。肝内的造血干细胞发生于卵黄囊血岛,沿血流入肝,在肝内形成许多造血灶。与肝细胞紧密相邻的造血灶除含有造血干细胞及不同发育阶段的红细胞外,还可见少量粒细胞、巨核细胞和巨噬细胞

(图 1-5)。胚胎 14 周时,造血组织所占容积已超过肝小叶的 $1/2$,这种状态一直维持到 28 周。近 32 周,造血组织容积明显减少。胎肝造血功能旺盛是胎儿发育时期的一大特点。出生后,肝脏造血功能渐停止。

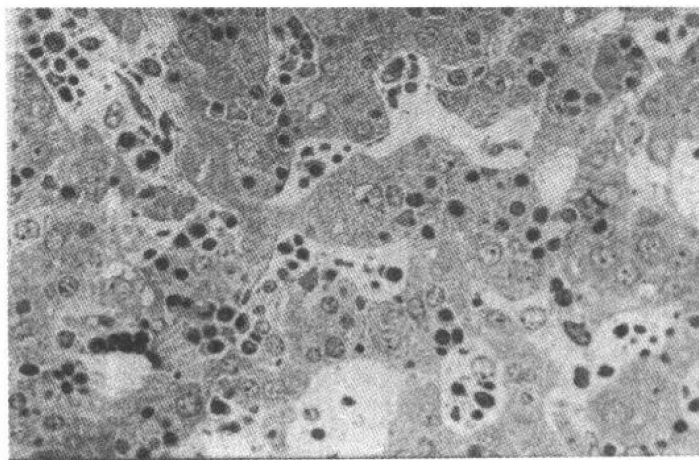


图 1-5 4 个月人胎肝,肝细胞索与血窦相间排列,可见多量造血细胞($\times 400$)

3. 肝内胆管的发育 肝内胆管的形成及发育曾有过很大争论,但一般认为,胆管上皮起源于最靠近门静脉的单层肝细胞(界板肝细胞)。这个过程起始于第 6 周,首先发生在肝门处,以后逐渐向周围扩展。在人和动物胚胎肝均发现,最靠近门静脉分支的单层肝细胞形态变成扁平或立方形,核呈椭圆形,胞质内可见散在的含铁血黄素颗粒。这些细胞环绕在门静脉周围,形成由双重细胞层构成的有一狭腔的“管状”结构,称为管状板(ductal plate)。管状板向胆管的演变经历一个“管化”的过程,此过程也由肝门向周围辐射状进行。有证据证明,当肝外胆管与肝门部原始管状板相遇时,导致该管状板“管化”,并顺序引起相邻管状板的“管化”。因此,整个肝内胆管网络,包括小叶间胆管和小叶内胆管上皮都由界板细胞分化而来。如上所述,肝内胆管的成熟受时间和空间程序决定,所以,在 8 周胚胎肝脏内,可以发现肝门附近门管区有发育完好的三联体,中间部分出现成熟中的具有腔的管状板,而周围部分仅有原始管状板。在胚胎 40 周时,一些最小的门静脉分支周围仍可见有不连续的管状板围绕。在管状板发育不正常的先天性胆道疾病如先天性肝硬化及 Caroli's 病,在近门静脉周围的原始胆管因管状板分化不完全可致局部段落的扩张。界板分化较低的细胞向胆管上皮的转化可能是界板细胞与门静脉周间充质相互作用的结果。有实验显示,门静脉周间充质内层粘连蛋白的出现往往伴随界板细胞的形态变化及管状板的发生,而在肝细胞与间充质组织混合培养中,肝细胞也会产生管状化形态特征。Van Eyken 曾应用抗细胞角蛋白抗体进行免疫组织化学反应来研究人胆管上皮的分化过程。细胞角蛋白是细胞骨骼中间丝的主要成分,至少有 19 种类型。正常成人肝细胞和肝内胆管上皮表达 8 和 18,肝内胆管上皮另外还表达 7 和 19。管状板形成时期,界板细胞不仅表达 8,18 增强,而且也表达 19。胚胎 10 周时,与管状板无关的肝细胞已完全失去表达 19 的能力,但仍表达 8 和 18。20 周时,肝门附近发育中的胆管上皮首先表达细胞角蛋白 7,但周围部分的胆管上皮仍要等到出生后一月左右。

4. 肝小叶 肝小叶(hepatic lobule)的形成及变化与门静脉分支密切相关,6~7周胚胎可见肝细胞成团分布,被广泛存在并交织成网的血窦和造血灶分隔,无门管结构,也不能分辨肝小叶。8周初,可分辨出肝小叶的形态,10周以后,胆小管相互连接形成立体网络,门管结构已相当清楚。11周后,中央静脉及门管结构增多。20周后,胎儿的肝板多由两层肝细胞组成,新生儿则多为单层细胞组成的肝板。

三、胆道系统的形成

肝憩室尾支的末端膨大形成胆囊,近端为胆囊管,肝管和胆囊管汇合处以下的一段为总胆管。总胆管最初连于十二指肠腹壁,随着胃和十二指肠转位以致总胆管开口也被移至十二指肠的背壁。在6~7mm胚期时,胆囊和胆囊管、肝管和总胆管都有一阶段因上皮细胞增生旺盛,管腔一度被堵塞,以后,总胆管和肝管分别在7~8mm胚期和10mm胚期因上皮细胞程序化死亡而空腔化。在16mm胚期,胆管及与其相接的大部分胆囊都已空腔化,只有胆囊底部仍部分被增生上皮所阻塞。直至第三个月才基本定型。胚胎第四个月起,肝脏开始分泌胆汁,以后,胆道系统一直有胆汁排泌到肠道,并使胆囊内含物呈深绿色。

四、肝、胆畸形

(一)肝叶的变异

肝叶的变异较多见,如某一叶比正常大或小,或某一叶又分为二部分,或某一叶突出一个附加叶,有的附加叶与主体肝组织仅有一血管蒂相连,称肝副叶。较常见的是右叶向下伸出一舌状叶,它可粘连于结肠肝曲,也可伸达脐部,甚至伸至右髂嵴,称Reidel叶。肝叶的变异原因主要为胚胎发育时门静脉、肝动脉、胆管等分支异常或血管狭窄、血管闭塞等,一般不引起临床症状,但有时副叶因受邻近脏器的压迫,或因血管蒂扭转致使肝组织坏死而产生症状。

(二)肝组织异位

异位肝组织可能是副叶的血管蒂萎缩退化,与主体肝组织完全分离而成。异位肝组织可见于胆囊壁、脐部、肝的韧带,甚至也可见于胸腔。

(三)先天性胆总管囊肿

先天性胆总管囊肿又称先天性胆总管囊性扩张,发病率女性比男性高约4倍。胆总管囊肿呈球形或梭形扩大,囊壁一般为纤维组织。胆总管囊肿的形成可能有以下原因:

1. 胆道末端阻塞,如胆总管与胰腺导管交界处的连接异常,使胰液反流至胆总管。
2. 通入十二指肠的开口狭窄、闭锁,或其管壁上的神经发育异常而形成痉挛性收缩等,胆汁因排出受阻而淤积在胆总管内,造成管壁的继发性扩张。
3. 胆总管管壁发育不全,管壁薄弱而引起扩张。
4. 胆总管上皮受病毒感染(如乙型肝炎病毒),使管壁病变引起阻塞。胆总管囊肿患儿可能会有腹痛、腹部肿块、黄疸等症状。

(四)先天性胆管囊状扩张

先天性胆管囊状扩张又称先天性胆管囊肿,多见于男性,可分肝内型、肝外型及混合