

肝胆胰疾病

——医师进修讲座

江苏科学技术出版社

肝 胆 胰 疾 病

——医师进修讲座

施光弼 吴克雄 主编

江耀基 李宗明等 评阅

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：南通振华印刷厂

开本 787×1092毫米 1/16 印张 24.5 字数 600,000

1984年11月第1版 1984年11月第1次印刷

印数1—6,000册

书号：14196·166 定价：3.80 元

责任编辑 徐 欣

前 言

近年来,肝脏、胆道和胰腺疾病的科学研究十分活跃,在基础理论和临床应用上都取得了引人瞩目的进展。近代细胞学、分子生物学、免疫学、遗传学和药理学的方法已渗入到肝、胆、胰疾病的研究中。新技术和新理论如分子杂交、重组DNA基因工程、单克隆抗体、膜和受体分子生物学、胶原和细胞基质的生理和生化、细胞骨架和细胞间通信已开始在中应用。病毒性肝炎的研究最为突出,乙型肝炎疫苗的制备和推广,在防治肝病中为划时代的成就。超声显像、内镜逆行胰胆管造影、经皮肝穿刺胆管造影、电算X线体层扫描和选择性血管造影术的应用,使肝、胆、胰疾病的诊断和鉴别诊断日趋完善。此外,如胆汁郁积的发病机理,慢性肝炎的免疫调节失常,原发性肝癌的早期诊断和治疗,肝硬化腹水回输术,肝脏移植,胆石症形成机理和中西医结合治疗等,均得到不同程度的进展。

在我国,肝、胆、胰疾病的发病率相当高,尤以肝病最为常见,在临床实践和科研方面也累积了相当丰富的经验。为了进一步推动我国肝、胆、胰疾病的防治研究的现代化,借鉴和吸取世界上最新的成就,是十分必要的。为了便于临床医师、科研人员和医学院校有关教师的进修和学习,我们组织国内有关专家将肝、胆、胰疾病的进展,以专题形式编成本书。内容包括重要的理论和临床进展,着重于理论联系实际,为临床服务。但是肝、胆、胰疾病的问题极为复杂,本书限于篇幅,只能选择重要的内容加以介绍,有些还要继续探讨。

本书共列有36个专题,分别由国内多位学有专长的同志撰稿,并蒙江绍基、过晋源、戴自英、李宗明、吴锡琛和朱无难等教授评阅,值此本书出版之际,谨志衷心的感谢。

姚光弼 孟宪镛

1983年1月

目 录

1. 肝脏的结构、功能及其与临床的联系	孟宪镛 徐克成(1)
2. 肝脏的生理功能及其与临床的联系	巫协宁(9)
3. 肝移植的近况	江名潮 吴裕所 徐家裕(15)
4. 肝脏的再生	韩德五(28)
5. 胆红素代谢研究的进展	孙庆懿(36)
6. 体质性高胆红素血症	刘为纹(47)
7. 胆汁郁积	巫协宁(55)
8. 原发性胆汁性肝硬化	吴锡琛(67)
9. 肝硬化的某些进展	吴裕所 江名潮 江绍基(78)
10. 门静脉高压症	杜如昱 黄萃庭(92)
11. 肝硬化腹水的发病机理和治疗	萧树东 曹民德(109)
12. α_1 抗胰蛋白酶缺乏症和肝脏病	徐大猷(116)
13. 病毒性肝炎国内研究进展	姚光弼 康来仅(123)
14. 病毒性肝炎国外研究进展	姚光弼 胡孟冬(135)
15. 阿米巴肝脓肿临床分型、治疗和并发症的探讨	孟宪镛 徐克成(160)
16. 原发性肝癌研究进展	于志坚 孟宪镛(169)
17. 肝脏疾病与凝血障碍	杨锦媛(181)
18. 慢性肝病中氨基酸代谢的若干问题	陈士葆 张国治(194)
19. 肝脑综合征发病机理和药物治疗的进展	巫协宁(203)
20. 暴发性肝功能衰竭	孟宪镛 徐克成(213)
21. 人工肝脏辅助装置的研究	钮 根 李宗明(225)
22. 肝肾综合征	序贤龄(235)
23. 脂肪肝的生化基础和临床	徐克成 孟宪镛(241)
24. 肝病和妊娠	杨永彰(257)
25. 药物性肝病	姚光弼 于皆平(271)
26. 酶学试验在肝病中的应用和评价	徐克成 孟宪镛(282)
27. 肝病与激素	徐克成 孟宪镛 程 融(293)
28. 重症肝病与内毒素血症	孟宪镛(304)
29. 胆汁酸代谢的进展及其与临床的联系	吴裕所 江名潮(311)
30. 胆石病中西医结合治疗的概况	郑显理 石永生(321)

31. 原发性硬化性胆管炎.....徐家裕(328)
32. 逆行胰胆管造影的临床应用.....王年吉(332)
33. 胰腺疾病实验室诊断的临床意义.....张志宏(342)
34. 急性出血坏死型胰腺炎.....孟宪铸(352)
35. 慢性胰腺炎.....萧树东、陈毓妹(364)
36. 胰腺内分泌肿瘤的诊治和治疗.....徐克成、孟宪铸(370)

1. 肝脏的结构、功能及其与临床的联系

南通医学院附属医院内科消化组 孟宪楠 徐克成

肝脏是人体正常功能活动的基础,担负着复杂的合成、代谢、贮存和解毒等功能,这些功能主要在肝细胞内进行。肝细胞内代谢活跃,它从血流中摄取经肠道消化、吸收的物质,对蛋白质、糖类、脂肪、维生素的合成、分解和贮存具有极重要的作用;并参与胆红素代谢,制造和分泌胆汁;而且是激素、药物、毒物等灭活和解毒的主要场所。此外,肝脏的血管和淋巴系统又具有调节血容量和血液循环、维持体液平衡和免疫吞噬等功能(表1-1)。正常情况下,肝脏的各个功能系统分别担负着不同的生理功能,并且互相配合。肝细胞的正常功能依赖丰富的血液供应和通畅的胆道引流,任何一种障碍都会影响肝细胞的功能。当肝脏受到各种致病因素(外源的或内在的)侵犯时,其结构和功能也必然遭受不同程度的影响,发生各种肝病。

表1-1 肝 脏 的 主 要 功 能

一、代谢功能

1. 糖代谢: (1)血糖调节; (2)糖原合成和分解
2. 蛋白质代谢: (1)氨基酸代谢(脱氨基反应、尿素合成等); (2)蛋白质合成(血清白蛋白、 γ 球蛋白以外的球蛋白、酶蛋白等)
3. 脂质代谢: (1)中性脂肪的合成和释放、脂肪酸分解、酮体生成; (2)胆固醇、磷脂的合成; (3)脂蛋白合成和释放
4. 维生素代谢: 维生素的活性化和贮存
5. 激素代谢: 激素的灭活

二、胆汁生成和排泄: (1)胆红素的摄取、结合和排泄; (2)胆汁酸的生成和排泄

三、解毒作用: 肝细胞对毒物的氧化、还原、水解和结合作用

四、免疫功能: 肝网状内皮细胞吞噬、隔离和清除或改造抗原

五、血液凝固功能: 凝血因子的生成

六、其它: 血容量调节, 热量产生, 水、电解质的调节等

本文主要介绍肝细胞的结构,特别是超微结构及其功能,熟悉这方面的知识将有助于了解各种肝病的发病机理,以及各项肝功能试验的作用原理和临床意义。

肝小叶的结构

肝小叶是肝脏的基本结构和功能单位(图1-1)。人类的肝脏约有45万~50万个肝小叶,或2,500亿个肝细胞。每个肝小叶内由结缔组织分隔,此结缔组织系由肝脏的包膜(称Glisson膜)深入肝小叶之间所构成。几个肝小叶间有汇管区,含有门静脉、肝动脉和胆管的分支,以及淋巴管和结缔组织等。在每个肝小叶中央有中央静脉。过去认为肝小叶以中央静脉为中心,肝小叶内肝细胞的排列呈迷宫状的细胞柱,且为血窦所隔离,细胞柱可互相吻合,其封闭端对

向和垂直于中央静脉。目前认为,肝脏的细胞索是以汇管区为中心,在汇管区周围围绕着一组腺泡单位。根据距离小叶间动脉和小叶间静脉的远近此腺泡单位的肝细胞区域可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ区。Ⅰ区位于肝小叶的周围部分,邻近小叶间动脉和静脉,该区的肝细胞获得血液内氧气和营养的供应较多。Ⅱ区位于中央静脉附近。愈近Ⅲ区的肝细胞获得血液的供应愈差。因此,当肝小叶的血液供应发生障碍时,常常首先影响小叶中央,即Ⅲ区的肝细胞;如果由于中毒引起肝坏死,则可因肝小叶周围,即Ⅰ区最先遭受毒物的影响,坏死最严重。现将肝小叶的主要结构分述于下。

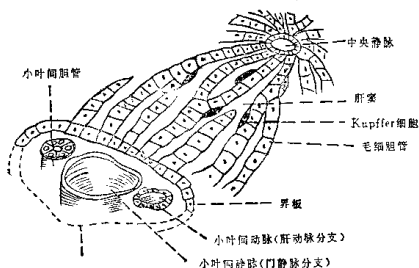


图 1-1 肝小叶的结构

一、肝细胞索

肝细胞索由一系列肝细胞排列而成。肝细胞为多边形细胞,一般含有1~2个细胞核,核膜非常薄,核内含有1~2个核仁。肝细胞浆的各种包涵物或细胞成分常随饥饿状态和细胞的生理情况而有变动。有时肝细胞几乎完全为肝糖原所充满,有时其内有大量脂肪粒积聚,有时则含有大量蛋白质包涵物。肝细胞的内间隙为肝窦和毛细胆管。

二、肝 窦

为肝脏的毛细血管系统,管腔直径约为5~30微米。但它与一般的毛细血管不同,无完整的管壁,肝窦内血液可直接与肝细胞接触。血窦壁衬以扁平的内皮细胞和Kupffer细胞(星形细胞),这两种细胞交互排列,肝细胞与血窦之间的潜在性空隙称为Disse腔(或称窦周腔)。Kupffer细胞有明显的细胞突伸入肝窦腔中,具有吞噬作用。内皮细胞扩展很薄,仅在细胞核处较厚,扫描电子显微镜观察到血窦内皮有很多大小不等的小孔,类似筛板,相邻的内皮细胞之间也有空隙,小孔和空隙可通过血浆,但不能通过血细胞。血窦与肝细胞间实际并无屏障,血流缓慢流经肝窦,保证了肝细胞与血流之间充分地物质交换。

三、胆 管

毛细胆管是由二个或三个相邻的肝细胞膜所围成的管腔。它以离心方向沿肝细胞索分布,

相互吻合并汇集成较粗的叶间胆小管,再汇集成较大的胆管,最后进入肝管。左右两叶肝脏的肝管出肝后即汇合成总肝管,与胆囊管联合成为总胆管。

肝细胞的超微结构

应用电子显微镜观察,可见到肝细胞具有相当复杂的微细结构(图1-2)。它主要包括细胞膜、细胞核与细胞质等部分。细胞在进化过程中,以脱氧核糖核酸(DNA)为基础,在细胞中央集结成细胞核;又以蛋白质为主体,连同核糖核酸(RNA)等物质,在细胞膜与细胞核之间构成了细胞质。现分述于下。

一、肝细胞的胞膜

由于对周围环境和功能的适应,肝细胞的胞膜又转化成为三个面。

(一)窦面 指肝细胞靠肝窦的一面,亦即与Disse腔的相邻面,主要担负与血液进行物质交换,窦面的细胞膜形成许多纤细的突起(微绒毛)突入Disse腔内,浸泡于血浆中,使肝细胞与血浆的接触面积大为增加,利于物质的吸收和排泄。窦面细胞膜含磷酸核苷酸和碱性磷酸酶,二者与主动运转有关。肝细胞通过主动与被动运转摄取了小分子物质;大分子物质则通过胞饮方式摄取,在Disse腔附近的胞质中可见吞饮小泡。

肝窦的窦内皮细胞平铺在基底膜上,组成一连续的内皮层。其胞膜也突起形成许多绒毛,伸入Disse腔,与肝细胞窦面的绒毛相互交错。窦内皮细胞上还有许多窦孔,血浆在此与肝细胞接触,有利于它们之间的物质交换。

(二)肝细胞相邻的接触面 肝细胞彼此相邻面有窄的间隙,此面大部分平直,有接连接复合体(junctional complex)和桥粒使相邻的细胞膜相互联结。

(三)胆管面 相邻的2个或3个肝细胞膜形成毛细胆管,其壁即肝细胞膜本身,有微绒毛伸入毛细胆管腔内。电镜观察,毛细胆管管腔边缘处相邻的肝细胞膜形成闭锁小结和桥粒,将毛细胆管腔与细胞间隙分隔,当胆道阻塞时,胆红素可经细胞间隙逆流入血循环。组织代谢研究表明,毛细胆管壁含三磷酸腺苷酶,为胆汁的分泌活动提供能量。

在整个肝细胞外质层存在着一种肌动蛋白样纤维网,在对Disse腔和毛细胆管的胞膜处尤为丰富。构成这种网状结构的纤维有两种类型,一为细的,其直径约50埃(Å);一为粗的,其直径约100 Å,它们多数起源于桥粒。这种纤维网状结构的存在,对肝细胞的摄取、传递和分泌活动有重要作用。

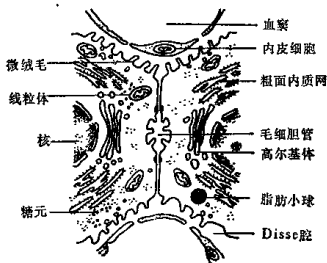


图 1-2 肝细胞的亚微结构

图示两个肝细胞,其间为毛细胆管

注* 接连接复合体为: 闭锁结,中间结和间隙结的总称。

二、肝细胞核

每个肝细胞有1~2个核,呈圆球形,位于肝细胞中央。核有内外二层膜,外层与胞浆中的内质网相连续。双层核膜又有多处结合,形成许多“核孔”,借此沟通细胞浆和核浆并进行物质交换。核膜不仅保护核浆,且在细胞核与细胞浆的物质交换中可起渗透作用。核内含核仁,由核糖核酸(RNA)和蛋白质构成。染色质成丛状,由DNA和蛋白质构成,细胞核的功能为进行DNA复制,与细胞分裂有关,并且以DNA为模板转录形成信使核糖核酸(mRNA),通过mRNA指导肝细胞合成蛋白质和酶。

三、细胞质

细胞质以胞基质为基本成分,内含多种细胞器及糖元、脂滴等包涵体。细胞内糖、蛋白质、脂类的合成与分解,能量代谢,以及收缩、兴奋传递、吸收和分泌等功能,主要由细胞质来实现,这些活动在一定程度上又被细胞核的基因活动所管制。

胞基质为透明均匀的胶状物质,常含有花边样的网状结构。由它分化出细胞膜和细胞器。基质中含许多酶,如参与肝糖元合成和分解的己糖激酶、磷酸化酶、三磷酸腺苷酶等。细胞核与细胞器均埋藏于胞基质内。细胞核与细胞质之间、各细胞器之间,以及细胞器与胞基质间,均是互相联系、互相制约,构成一个极为精致、功能复杂的细胞内环境。

除细胞器外,胞基质内尚积聚有各种代谢物质,如糖类、脂肪、蛋白质、分泌颗粒和色素颗粒等,统称为包涵体。它们各有一定的形态,如糖元呈花簇状结构,其大小约1,500~2,000 Å。

各种细胞器的形态特点和主要机能如下:

(一)线粒体 每个肝细胞有1,000~1,500个线粒体,分布在胞浆中各处,以核附近及窦侧的胞浆内较多。其形态呈圆或杆棒形,由双层膜组成。外膜光滑,内膜向内折叠形成嵴,以增加内膜表面积。在线粒体中至少含70多种酶和辅酶,包括三羧酸循环酶系、氧化磷酸化酶系、脂肪酸氧化酶系、脂类合成酶系以及与线粒体本身复制的有关物质RNA和DNA。线粒体内膜所含的氧化磷酸化的酶系排列规则,以保证生物氧化反应高效率、有规律地进行。氧化反应中放出的能量一部分散失,一部分在形成ATP时以高能键的形式储存。释放能量的反应与吸收能量的磷酸化反应“偶联”在一起,以保证ATP的正常生产。ATP在ATP酶的作用下分解为ADP的同时放出能量,以供给细胞活动利用,如推动蛋白质合成、钠泵运转等。简言之,线粒体为肝细胞的能量转换器。线粒体对缺氧特别敏感,缺氧可导致线粒体肿胀,使线粒体酶空间位置松弛,不利于ATP的制造,而影响细胞的功能活动。在肝脏和其它器官缺氧时,线粒体的改变是肝细胞受损最敏感的指标。此外,过量的钙离子贮积于线粒体时,也使ATP合成发生障碍。

肝细胞内线粒体的空间位置靠近粗面和滑面内质网,近Disse腔处也较多。就肝小叶而言,汇管区附近肝细胞线粒体数目较多,近小叶中央的肝细胞内较少,这种现象反映了血流供应的差别。

(二)核糖体和内质网 核糖体附着于内质网膜或游离于基质中。多个核糖体由线状的mRNA分子串在一起,形成多核糖体。核糖体是细胞内合成蛋白质的场所。肝细胞除制造细胞自身的蛋白质和酶外,还合成多种蛋白质释放到血液中(表1-2)。游离核糖体制造肝细胞本身的结构蛋白和酶,如肝细胞自身所利用的蛋白、肝铁蛋白等。附着在内质网上的多核糖体,是

分泌输出蛋白的合成场所。

表 1-2 主要由肝细胞所制造的蛋白质

1. 白蛋白
2. 具有凝血作用的蛋白质: 纤维蛋白原, 凝血酶原, 凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ等
3. 运载蛋白: 结合珠蛋白, 转铁蛋白铜蓝蛋白, 激素运载蛋白, α_2 -脂蛋白, β 脂蛋白, γ 蛋白
4. 对损伤反应的蛋白: α 球蛋白, β 球蛋白
5. 抗蛋白酶类: α_1 -抗胰蛋白酶, α_1 -抗糜蛋白酶, α_2 -巨球蛋白, α_2 -抗凝血酶
6. 补体蛋白: C_2 , C_3

肝细胞内含有许多排列如网状的双层膜性的小管状或囊胞状的结构, 称内质网。内质网有粗面和滑面两类。

1. 粗面内质网(rough endoplasmic reticulum, RER), 其表面有核糖体附着, 故名。在肝细胞内, 80%以上的核糖体附着在RER上, 合成和分泌(输出)蛋白质。多数人研究指出, 输出蛋白(如白蛋白)在粗面内质网合成, 运至高尔基复合体, 然后由肝细胞血窦面释放。近来也有人提出, 附着在内质网的多核糖体所合成的白蛋白先直接释入血液, 尔后进入细胞外间隙。

血浆中白蛋白的水平取决于肝细胞的合成和血中清除的速度。各种血浆蛋白的清除速度不同, 例如, 白蛋白半衰期为20天, 纤维蛋白原为4天, 凝血酶原为12小时。如肝细胞合成停止, 两天后血浆凝血酶原水平下降95%, 纤维蛋白原下降40%, 白蛋白下降8%。在严重肝病时, 凝血障碍首先出现, 白蛋白下降出现较晚。暴发型肝炎往往病人未出现白蛋白下降即已死亡。急性肝炎白蛋白降低不明显, 失代偿期肝硬化病人则白蛋白降低较著。严重肝病时, 电镜下肝细胞RER数量减少, 其颗粒与膜脱离(脱颗粒), 这种形态的改变, 与肝细胞合成、分泌蛋白减少是一致的。

下列临床表现与粗面内质网的损害有关: (1)长期饥饿时, 肝内核糖体核糖核酸大量减少, 使有效核糖体亚单位数目减少, 与内质网结合的多核糖体数目也减少, 导致白蛋白合成减低; (2)四氯化碳迅速破坏肝细胞的内质网; (3)酒精使RER脱颗粒, 多核糖体解聚, 使白蛋白合成减少; (4)肝细胞损伤时, 多种载体蛋白合成障碍, 致使铁、脂类等运载异常。如脂肪堆积形成脂肪肝; 多肽激素的运载蛋白减少, 使血中游离的多肽激素增加; (5)肝内合成多种蛋白酶抑制剂(抗蛋白酶)用以维持体内平衡。缺乏这些抑制物可致病, 如 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏可致肝、肺病变, C_3 灭活因子缺乏使患者对感染的敏感性增加等。

皮质激素促进所有RNA合成增加, 营养充足时, 还促使核糖体与内质网膜结合, 肝内白蛋白合成增加。甲状腺素、生长激素、胰岛素等也促使白蛋白合成。

人体的甲胎蛋白(AFP)于妊娠4~8周时主要由卵黄囊产生, 尔后逐渐以胚肝产生为主, 至妊娠14周时达高峰, 其后逐渐下降, 出生时仅少量。正常成人含量甚微。肝细胞癌患者, AFP水平显著增高, 具有重要诊断价值。AFP主要由肝癌细胞合成, 这些细胞胞质中核酸含量多, 生长快, 形态上分化差或具有未分化的特点, 这些均与胚肝细胞相近。AFP的合成部位主要在与内质网膜结合的多核糖体(RER)处。超微形态观察表明, 分化程度居中的肝癌细胞内, RER有相对增多趋势, 且这些RER保持了胚肝细胞产生AFP的特性, 故能产生AFP, 分化好的肝癌细胞和正常肝细胞则无此特性。未分化型肝细胞癌细胞器简单, 缺乏合成AFP的

物质基础,故AFP阴性。变性坏死的细胞中RER不完整且数量少,故在变性坏死较严重的肝癌病例,AFP水平也低。胆管细胞癌癌细胞中RER少见,故AFP往往阴性。

2.滑面内质网(smooth endoplasmic reticulum, SER),是一些互相连通的小泡和分枝状短管,表面光滑。其功能多种多样,包括糖原代谢、合成胆固醇、解毒、药物代谢、胆红素代谢、脂蛋白形成等。

在肝细胞中, SER通常出现于胞质某一局部,与糖元颗粒相伴随,若糖原很丰富,有时可遮盖SER,使之分辨不清。当饥饿1~2天后,糖原量减少,肝细胞中的SER就变得较显著。但与糖元代谢有关的主要酶类均位于胞基质或其它部分,并不在内质网中,仅葡萄糖-6-磷酸酶例外。有人认为,这些与糖原代谢有关的酶,原先可能存在于内质网中,在超速离心过程中释放到细胞匀浆的可溶性部分中去。目前对SER和糖原代谢的关系尚须进一步研究。

药物生物转化过程中所涉及的酶系统主要位于滑面内质网,其称为微粒体代谢酶系统,能催化药物的氧化和结合作用。多种正常内源性成分如固醇类激素、甲状腺素、脂溶性维生素、胆红素、脂肪酸等,以及外源性化合物如杀虫剂、潜在致癌物等,均在这里代谢。新生儿的微粒体药物代谢酶活力低,早产儿酶发育比成熟儿差,药物代谢能力低,所以新生儿特别是早产儿中某些药物的毒性增强。出生后第一月,酶活力水平即有显著增高,而在数月后可达成人水平。

不少药物可刺激肝细胞滑面内质网增生肥大,诱导微粒体药物代谢酶的生成,从而使肝对药物代谢的能力大为增强。此种酶诱导剂以苯巴比妥为代表,其它还有导眠能、眠尔通、苯妥英钠、保太松、水合氯醛、灰黄霉素、糖皮质激素、安体舒通、利福平、某些口服避孕药等。

近来注意到,5-氟脲嘧啶、环磷酰胺、氮甲嘌呤、氮芥、6-巯基嘌呤、瘤可宁等可使实验动物肝微粒体酶活性下降。环磷酰胺本身并无治疗作用,须经肝微粒体酶代谢活化才能转变为有效的抗癌药物。

肝细胞从血液内摄取胆红素后,与葡萄糖醛酸结合时需要滑面内质网的葡萄糖醛酸转移酶参与。胎儿发育期间此酶形成较迟,在新生儿肝细胞内此酶活性仅为正常人的1~2%,出生后迅速升至成人水平。胎儿在母体内低氧环境下,红细胞较多,出生后过多红细胞被破坏,大量血红蛋白分解,此时肝内酶尚发育不全,致胆红素大量蓄积,造成新生儿生理性黄疸。此后由于酶的迅速发育,黄疸即消退。某些药物对葡萄糖醛酸转移酶有抑制作用,例如新生霉素,正常人服该药后胆红素可升高2~3倍。

胆汁酸在肝细胞内由胆固醇合成,所涉及的酶大部分也定位在内质网上。肝细胞损伤以及某些药物(如甲基睾丸素)能使胆酸合成或运转异常;苯巴比妥由于其酶诱导作用则能促进胆汁排泄,用以治疗Dubin-Johnson综合征,可使血浆结合胆红素下降。

(三)高尔基复合体(Golgi complex) 每个肝细胞含有数个至数十个高尔基复合体,位于毛细胆管周围。由3~5个光滑的扁囊构成。细胞分泌活动旺盛时增多、扩大;反之,则减少、变小。高尔基复合体与细胞分泌活动有关。主要是将由粗面内质网运来的蛋白质类物质予以加工、浓缩,形成分泌泡。后者自高尔基囊泡上断离,最后由细胞排出。肝细胞分泌的胆汁也由高尔基复合体处理,然后经毛细胆管面细胞膜排出泡外。胆汁郁积时,高尔基复合体明显伸长、增多。

此外,它还参与脂蛋白合成和形成溶酶体。

(四)溶酶体(lysosomes) 主要分布于近毛细胆管及高尔基复合体处,为单层膜包绕的致

密小体。其中含数十种水解酶,较重要的有:酸性磷酸酶类(DNA酶、RNA酶)、蛋白质水解酶类、碳水化合物分解酶类(如 α -葡萄糖苷酶、氨基葡萄糖苷酶、半乳糖苷酶等)。所含的酶几乎能分解全部高分子生物物质,但是缺乏分解脂类的酶。溶酶体是细胞内一个极其复杂、精致的消化系统,其主要功能是:(1)消化细胞吞噬物,供细胞利用,使细胞得以更新;(2)吞噬细胞内因衰败、萎缩而失去功能的细胞器如线粒体、内质网等,称“自家吞噬”现象,它在细胞内起有“清洁工”的作用;(3)细胞内的代谢废物也被吞噬、贮存、消化;经吞噬而不能消化的物质如铁和脂类可被排除;未被排除者成为残余体,如脂类被正铁血蛋白氧化为脂褐素即是一种残余体;(4)肝细胞溶酶体内含有铁蛋白样物质,参与铁的贮存;(5)胆红素从肝细胞向毛细胆管的排出,也需溶酶体参与。

溶酶体膜使溶酶体的内容物与周围的细胞质分隔,防止酶进入周围细胞质内,保护细胞免于自身消化。已知一些因子对溶酶体膜有稳定作用,如糖皮质激素、氯喹等;另一些因子能增加溶酶体膜脆性,如孕酮、维生素A和E、蛋白酶、胆盐等。

临床涉及溶酶体的一些病患有:(1)先天性缺乏某种溶酶体酶,以致相应的底物不能被消化,这些物质蓄积在次级溶酶体内,造成代谢障碍。其病理表现主要是器官组织内广泛性溶酶体超载,如缺乏 α -葡萄糖苷酶可致Ⅱ型糖元累积病;高雪(Gaucher)病则系 β -葡萄糖苷酶活力缺如或降低引起。(2)过多铁质在脏器组织中沉着,特别在肝、脾、心、肾、脾、皮肤等处为多,严重者形成血色病。肝细胞内有含铁血黄素等沉积,可引起肝硬化。铁主要贮积于溶酶体内,此时肝细胞溶酶体内铁蛋白样物大量堆积。(3)各种原因引起缺氧时,糖无氧酵解和乳酸生成增多,细胞内pH下降,溶酶体酶激活,绝大部分溶酶体酶在酸性(pH5)环境下显现活性;加之,溶酶体膜通透性改变,使酶溢出,可引起细胞损伤坏死。(4)溶酶体在肿瘤超微病理学上有重要意义。经肝癌的超微形态观察,其病理特点主要是急剧增殖并伴有退行变性。在肝癌组织中,以增殖型细胞为主,坏死区的肝癌组织则以退变型细胞占多数。在分化较好的增殖型肝癌细胞或退变型癌细胞中常见溶酶体显著增多,肝癌细胞内溶酶体活动增强为肿瘤细胞新生的物质基础。溶酶体内残余体如脂褐素等增多似由于肿瘤组织细胞的崩解加剧所致。近年来注意到,溶酶体与癌的发生有关。其根据是:致癌物质进入细胞后,在与染色体整合之前,先贮存于溶酶体中;致癌物质还可导致细胞分裂的调节机理障碍和染色体异常等癌变现象,可能与细胞损伤时,溶酶体释出水解酶有关;作用于溶酶体膜的物质有时也可能诱发细胞异常分裂。但溶酶体与癌的发生是否直接有关,尚须深入探讨。

(五)微体(microbodies) 微体又称过氧化物,主要见于肝和肾小管细胞中,数量随不同细胞而异,肝细胞中微体与线粒体之比约为1:4。微体呈球形或卵圆形,由单层膜包绕而成。其基质内含细颗粒物质,有的微体含一核心,称核样体(nucleoid)。微体内含过氧化氢酶(或称触酶)和多种氧化酶(如D-氨基酸氧化酶、L-氨基酸氧化酶等)。

这些氧化酶能催化过氧化氢的生成。过氧化氢酶的作用是:

1. 破坏过氧化氢,防止其在细胞内蓄积;
2. 将还原型辅酶Ⅰ氧化;
3. 参与胆固醇代谢。

现将肝脏的结构、功能与疾病和实验检查的关系列表1-3。

表 1-3 肝结构、机能与疾病和实验检查的联系

肝 结 构	主 要 功 能	疾 病 或 病 变	主 要 实 验 检 查 的 改 变
肝 细 胞 膜	摄 取	Gilbert 病 (轻型), 肝细胞损害	血清转氨酶、铁、维生素B ₁₂ ↑, 血清非结合胆红素↑, 尿内胆原↑
粗面内质网	蛋白质的合成	肝细胞损害	血清白蛋白↓, 凝血因子↓, γ球蛋白↑, 胶体稳定性试验阳性
滑面内质网	糖原合成和分解	肝细胞损害	血糖↓, 葡萄糖耐量试验异常, 半乳糖耐量↓
	结合、解毒作用	肝细胞损害	BSP、ICG试验滞留, 马尿酸合成↓, 胆固醇酯化↓, 血清中有活力的激素↑
	细胞内结合、转运作用	肝细胞损害, 早产儿, Crigler-Najjar 综合征, Gilbert病(重型)	血清非结合胆红素↑
线 粒 体	氧化物质, 释放能量, 尿素形成, 胆固醇和脂肪形成	肝细胞损害	血清中线粒体内酶(如GOT)↓, 血氨↑, 胆固醇↓
溶酶体、高尔基复合体、毛细胆管	排泄功能	胆汁郁积综合征	血清结合胆红素↑, 胆固醇↓, 胆汁酸↑, 碱性磷酸酶↑
		Dubin-Johnson 氏综合征	血清结合胆红素↑
枯否氏细胞	吞噬、隔离、改造和清除抗原, 制造γ球蛋白	肝损害, 炎症	血清γ球蛋白↑, IgG↑, IgM↑, IgA↑
肝 窦 隙	调节血容量	肝细胞损害, 纤维化, 假小叶形成	肝血流量↓, 肝静脉压↑, 门静脉压↑

主 要 参 考 文 献

1. 徐克成、孟宪镛:肝病实验室检查的临床意义。第1~8页,江苏科学技术出版社,1981
2. 武汉医学院电子显微镜室:肝细胞亚微结构及其功能。武汉医学院学报(3):106,1977
3. 孙树勋:肝细胞的超微结构、功能与临床联系。天津医药6:427,467,1978
4. 谷川久一:肝・胆・脾疾患の臨床,第1~11页,南江堂,東京,昭和49年
5. 浪久利彦,他:肝臓病の臨床,第1~11页,金原出版株式会社,東京,1974
6. Sherlock S: Disease of the Liver and Biliary System. 6th ed., pp.1~13, London, Blackwell Scientific Publications, 1981
7. Schiff L: Disease of the Liver. 4th ed., p. 51, Philadelphia, Lippincott Co. 1975
8. Wallnöfer H, et al: Diagnosis of Live Diseases. 1st ed., pp.1~21, George Thieme Publishers Stuttgart, 1981

2. 肝脏的生理功能及其与临床的联系

上海第一人民医院内科 巫协宁

广义地讲,肝脏的功能有多方面,现分别叙述于下。

一、维持内环境稳定

(一)肝脏的再生功能 肝脏的再生代偿能力大于体内任何重要脏器。老年人肝脏的再生能力低下,因此在有广泛性肝损害时预后较差。肝细胞损伤或部分切除时,剩余肝细胞裂殖以补偿,其最活跃部分位于肝腺泡的门脉区。大鼠肝部分切除后肝细胞能在10天内恢复正常,10~14天内肝重与体重比例恢复正常,但不能恢复原有肝的形状。人体肝再生的速度比大鼠慢。影响肝再生的因素有:(1)肝血流量:门静脉血内含有~一种或数种影响肝生长速度的因子;肝动脉血液提供需增加的氧;胰升糖素有扩张肝动脉作用。(2)肝营养因子:刺激肝再生因子,来自胰腺-十二指肠区域。胰岛素及胰升糖素的联合作用可能刺激肝再生。

(二)产生热量 在温暖环境下,肝脏产热量等于散热量。寒冷环境下,肝提供一定的热量。下视丘交感神经系统,以及去甲肾上腺素、肾上腺素等能调节热能,它的作用可为 β 受体阻滞剂所拮抗。

(三)血液成分的加工

1.红细胞生成:肝脏仅在胚胎期能生成红细胞,出生后这一作用终止,除非有大量或持续出血,因生血需要才会再度起作用。

2.调节凝血:正常情况下,凝血和纤溶处于动态平衡中。肝脏制造凝血酶原Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ因子及纤维蛋白原,有止血功能。纤溶素原亦由肝脏制造,正常肝还有清除促凝因子、防止发生血管内凝血的作用。

3.激素代谢:受肝脏灭活的激素依次为醛固酮、睾丸酮、胰岛素、胰升糖素、雌激素、抗利尿激素、醛固酮以外的肾上腺皮质激素、甲状腺素及其衍化物和它激素。

4.调节钠代谢作用:血管容量的维持须依赖体内钠含量。肾小球旁装置释出肾素使肝所合成的血管紧张素原转变为血管紧张素Ⅰ,在肺内又转为血管紧张素Ⅱ,后者具有收缩小动脉作用,还促使肾上腺皮质外层释放醛固酮。肝不但合成血管紧张素原,且可破坏肾素、血管紧张素Ⅱ及醛固酮,转而影响钠。

5.转化、解毒,肝的转化、解毒功能主要通过氧化、还原、甲基化反应或结合氨基酸、硫酸脂、葡萄糖醛酸、乙酸而体现。另一方面,肝代谢转化活动也可使无害物质转变为有毒物质,或成为致癌质。扑热息痛本身无害,但大量服用可转变成一种阻滞酶系的化合物,引起对肝及其它组织的广泛性损伤。

6.溶质度:肝可储藏水分,以防止突然的溶质度变化而造成对体内其它部分的影响。

二、合成、储藏及供应重要物质

无肝的人或动物只能维持6小时生命,静脉缓慢滴注葡萄糖能延长生存期一倍时间。但死

亡常是由多种因素,如血内常有有毒性产物积聚所引起。

肝主要对下列物质代谢有重要影响:

(一)糖类 葡萄糖聚合并以糖元形式储藏于肝,半乳糖及果糖在储存前先被肝转变为葡萄糖,这些物质的储存须借助于胰岛素。食物中糖类被肠道消化、吸收后,经门脉入肝。当血糖浓度减低,在胰升糖素作用下,肝输送糖入血液。肝内葡萄糖乳酸盐循环运转:运动时肌内糖元分解为乳酸,有氧条件下乳酸在肝内转化为葡萄糖。禁食时肝糖元首先被利用,24小时体内能量消耗主要依靠脂肪代谢。万米赛跑、进食又少的情况下,蛋白质新生发挥作用,肝可从氨基酸制造葡萄糖。肾上腺皮质激素也刺激糖质新生(图2-1)。

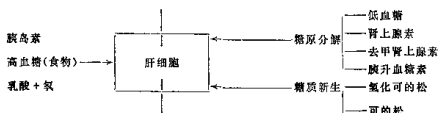


图 2-1 肝脏与糖代谢的关系

(二)脂肪 肝对脂肪代谢的作用在于加工及输送,而不是储藏。肝参与脂肪代谢的过程有:(1)提供蛋白质形成脂蛋白,作为脂质的运送;(2)从糖类合成脂肪;(3)从血内脂肪输送中抽取胆固醇及磷脂及其它物质,并进行转化;(4)空腹及饥饿时,肝产生酮体供应热量;(5)改变食物中短链及长链脂肪酸。除脑及血液细胞外,大多数组织依赖脂肪作为能源。

(三)蛋白质 血浆蛋白除免疫球蛋白外,几乎全起源于肝脏,包括白蛋白、脂蛋白、载体蛋白(铁蛋白、铜蓝蛋白和结合皮质激素的蛋白质)、很多凝血因子和纤溶素原等蛋白质。肝还提供多种蛋白质的前身物质,作用于肝制造的蛋白质的特殊酶以及血管紧张素原。

配体(ligandin)是一种特殊的蛋白质,具有谷胱甘肽转移酶的活力及功能,对嫌水性化合物具亲和力。它存在于肝内及其它组织中。谷胱甘肽转移酶有A、B、C、D、E五种,其中B类占1/2,这些酶组成大鼠肝浸出液总蛋白量的10%及人肝浸出液中的3%。所有各类均有蛋白质的结合活性。它具有:(1)触媒功能;(2)载体运送作用,摄取胆红素及磺溴肽钠进入肝细胞,并在数分钟内被肝脏所清除;(3)在肝细胞内和胆红素结合,但当胆红素一旦和葡萄糖醛酸结合,则它和这种蛋白质的亲和力即消失,使之易于从胆汁内排出;(4)借共价键起解毒反应。

(四)矿物质 铁质以铁蛋白及含铁血黄素形式储存于肝,二者在正常人体内含量相等。铜蓝蛋白储存于肝及脑,它和一种低分子量的蛋白质在肝内结合,肝豆状核变性即铜聚积于脑及肝并引起其损伤。锌存在于某些激素及酶,多数以结合蛋白储于肝内,亦储存于其它组织。另外,肝还储存钴、钼、钒及硒。

近年来研究发现,锌在DNA、RNA代谢中占有重要地位,如DNA聚合酶、RNA聚合酶、依赖RNA的DNA的聚合酶,都是依赖锌的酶;它具有调节、抑制核糖核酸酶活力。锌缺少可影响尿素合成,当有氨及氨基酸代谢障碍时,可协同地导致肝脑综合征。

(五)维生素 叶酸,维生素A、D、E、K、B₁₂,均储存于肝。维生素K缺乏有出血倾向。

三、肝脏与凝血功能

肝脏合成纤维蛋白原,凝血酶原V、Ⅱ、Ⅲ、X、Ⅺ、Ⅻ等凝血因子,以及与凝血及纤溶有

关的抑制剂。纤溶素原亦在肝内合成。实验性肝切除,纤维蛋白原减少50%,提示纤维蛋白原亦在其它器官内合成。依赖维生素K的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及X因子在肝内合成,只小部分Ⅱ因子由肾合成,以及Ⅱ、Ⅲ因子由脾合成。维生素K帮助谷氨酸残基 γ 碳原子的羧基化,生成 γ -羧基谷氨酸,与钙离子结合成为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、X这4种凝血因子的前身物质。肝脏为第Ⅴ因子合成的唯一场所。第Ⅴ因子的二种成分,其中与凝血有关的成分在肝、脾、肾、肺内合成,另一成分Von Willebrand因子则存在于很多脏器及组织,如肾、肝、脾、淋巴结的内皮细胞及甲状腺、平滑肌、心肌。接触激活因子如微血管增渗酶前身(prekallikrein)、高分子量激肽原(kininogen)、Ⅺ及Ⅻ因子,除Ⅻ因子在肝内生成外,其它因子也有可能是在肝内合成。Ⅻ因子之 α 、 β 链均由肝细胞合成, β 链也由巨核细胞及脾合成,它有稳定纤维蛋白胶作用。

肝脏除合成以上凝血因子外,还合成血浆蛋白分解酶抑制剂。肝细胞损伤时,血浆内抗凝血酶Ⅲ及 α -2-抗纤溶素的浓度减低。纤溶素原亦被认为由肝合成,它被激活后转化为纤溶素,后者能消化纤维蛋白及纤维蛋白原。强有力的抗纤溶素能抑制纤溶,它也在肝内合成。此外,肝有清除血液中纤溶素原激活物质及Ⅲa,Ⅴa及Ⅺa等激活状态的凝血因子,以防诱发高凝状态。肝脏的网状内皮细胞可清除纤维蛋白原降解产物,这样,肝既制约凝血系统又抑制纤溶,使血液内凝血—纤溶系统保持动态平衡及稳定。

急性或慢性肝细胞广泛损害可引起出血,从慢性活动性肝炎、肝硬化到暴发性肝功能衰竭,主要是肝合成凝血因子减少,分解增加,引起凝血障碍,但暴发性肝衰竭的早期出血常是胃粘膜糜烂所致。胆汁郁积时,因维生素K缺乏,以致维生素K依赖的凝血因子缺乏引起出血。此外,尚有血小板减少及肝对纤溶素原激活剂的清除缺陷等因素。弥散性血管内凝血的发生,系由于肝广泛坏死释出活性凝血酶,病肝清除被激活的凝血因子能力减低,以及抗凝血酶Ⅲ浓度降低,导致高凝状态,进而触发弥散性血管内凝血,并使之持久化。

四、分泌胆汁

肝的胆汁流量主要依赖胆汁酸及钠离子的分泌,毛细胆管胆汁流量可从红藓醇(erythritol)及甘露醇的胆道清除率测知。人24小时内毛细胆管胆汁流量平均为450毫升,占生成总胆汁的3/4。小胆管分泌的胆汁流量在24小时内仅150毫升。毛细胆管胆汁的分泌依赖渗透压,并能逆很高压力而分泌,其半量依赖胆汁酸,并受下列3种因素的影响。

1. 抵达肝脏的胆汁酸负荷:胆汁酸从肠肝循环经门静脉抵肝,胆汁酸负荷量取决于胆汁酸池的大小,以及肠肝循环中胆汁酸池循环的速度。胆汁酸的肠肝循环不是连续的而是受饮食、胆囊收缩及肠道运动的影响。

2. 胆汁酸输送的动力学:从血液到胆汁的输送过程,胆汁酸浓度达原来的100倍以上。胆汁酸与钠离子一起从血液弥散进入肝细胞内,细胞内的钠被 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶泵出细胞,使细胞内胆汁酸浓度增高,从而弥散进入毛细胆管。

3. 胆汁酸分泌和胆汁流量的关系:胆汁酸排出和胆汁流量表现为直线关系,每分泌1微克分子胆汁酸,胆汁流量增加7~12微升。

不依赖胆汁酸的毛细胆管胆汁分泌现被认为主要是钠离子。抑制跨越细胞膜钠离子输送的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶,使家兔毛细胆管胆汁流量减低。cAMP、胰升糖素、茶碱,能增加毛细胆管胆汁流量。实验观察显示,当给予甲状腺素、雌二醇、氢化可的松或鲁米那时,可见 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶的活力与不依赖胆汁酸的毛细胆管胆汁流量相关。

小胆管和/或胆管的胆汁分泌不依赖胆汁酸。胰泌素的利胆作用,并不引起胆汁酸分泌变化,也不增加红藜醇或甘露醇的清除率,这些提示胰泌素的作用部位在小胆管及胆管,胰泌素可能刺激胆道上皮分泌富含碳酸氢盐的液体。

五、防御功能

肝脏和脾脏有特殊解剖关系,其网状内皮系细胞特别是枯否氏细胞的吞噬能力很强,脾所分泌的抗体、调理素和补体加强了枯否氏细胞的吞噬功能。枯否氏细胞能滤过并清除从肠道吸收的抗原物质、免疫复合体及碎旧红细胞,并分解非结合胆红素。细菌、内毒素及其它颗粒性物质亦被枯否氏细胞吞噬。它的这种吞噬性能用来测定肝血流量。网状内皮系对内毒素有解毒作用,其解毒最后还有血小板和内毒素的交互作用。肝窦血流量在这里有其重要的生理意义,肝内静脉性分流如见于肝硬化可严重减少肝窦血流量,内毒素的清除亦受影响,吞噬能力有所减低,此外,年龄、激素及应激亦有影响。肝硬化伴门脉高压患者有丰富的侧枝循环,作脾切除后,其防御功能降低,易发生内毒素血症及自发性细菌性腹膜炎。

六、影响下视丘垂体性腺功能

肝脏对类固醇激素的代谢功能在于使激素相互转化、结合和排泄,并保持平衡、稳定。最近了解,类固醇激素亦象胆汁酸及甲状腺素一样具有肠肝循环的特点,在各种肝病的晚期,包括酒精对内分泌组织的直接作用,激素被肝摄取、代谢转化、结合排泄的作用均见减退,由于激素在血浆内的清除有所减低,其前身物质积聚,使周围组织暴露于具有生物活性的非结合类固醇激素及其前身物质浓度增高的状态下,不但血浆内各激素浓度总和因肝功能失常而受扰,和球蛋白结合及游离的激素浓度也受干扰。肝功能改变的结果使结合及游离的性激素的正常浓度分布受影响,下视丘-垂体轴功能亦有障碍,影响促性激素的分泌。中枢神经系统内的儿茶酚胺及胆碱能神经传递物质的改变,亦影响下视丘-垂体的功能及其反馈调节机理,可影响男性的精子的发生。

肝脏、视网膜及睾丸内均有具活力的乙醇脱氢酶,它是维生素A代谢过程的必需酶,乙醇竞争地抑制睾丸内乙醇脱氢酶释出的一种维生素A代谢产物——瑞丁醇(维生素A₁),可引起夜盲症及精原细胞损伤。慢性酒精性肝病在男性可有性腺机能减退及女性化;在女性亦可有性腺机能减退及去女性化征象。他们分别有血浆内睾丸酮及雌二醇浓度减低,后者的血浆黄体酮还有增加,但属于可逆性。肝脏开始有生化方面损害的表现,以后有组织学异常,最后发生生化、组织学方面不可逆性损害及临床上内分泌失调的征象。

七、肝脏的排泄和药物转化功能

肝脏有排泄胆红素的功能,并被用于黄疸的鉴别诊断。肝脏还能排泄BSP及吲哚氰绿。后者,可帮助了解肝功能及测定血流量,在酒精性肝病、病毒性肝炎、中毒性肝炎中,它比SGPT、 γ -GT、AKP、血清胆汁酸及氨基比林清除率更敏感、更特异,它还可帮助判断药物疗效。

肝脏具有转化药物的功能。药物在体内总的分布,一定时间内血浆内药物浓度,药物与血浆蛋白结合,药物的半寿期,药物的肝微粒体清除率,是药物药代动力学的重要方面。凡具有不和蛋白结合、不受肝血流量变化影响、肝摄取比值低的药物,均可被作为观测肝功能的一个敏感指标,因为它的血浆清除率,几乎完全反映肝脏转化代谢,即肝内细胞色素P-450依赖的氧