

肝脏损伤与修复 分子生物学

李三强 主编



肝脏损伤与修复分子生物学

李三强 主编

本书获河南科技大学学术著作出版基金，国家自然科学基金项目(81201558 和 U1204802)，河南省高校科技创新人才支持计划项目(13HASTIT025)，河南省重点科技攻关项目(122102310030)，河南省高等学校生物化学双语教学示范课程项目和河南科技大学生物化学双语教学示范课程项目资助

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书分为5章,第一章为肝脏的基本结构;第二章为肝脏的生理与生物化学;第三章为肝脏损伤的病理学;第四章为肝脏损伤的分子生物学,是本书的重点及核心内容,主要介绍不同类型肝脏损伤,如化学性肝脏损伤、药物性肝脏损伤和免疫性肝脏损伤等不同类型肝脏损伤形成的分子机制,并归纳不同类型肝脏损伤研究的动物模型及研究方法;第五章为肝脏修复再生的分子生物学,重点探讨肝脏损伤后修复再生的分子过程及信号转导通路,以及肝脏干细胞在肝脏损伤修复和再生过程中的作用。本书内容汇集了肝脏损伤与修复分子生物学基础理论知识和最新研究进展,知识面宽,适用性强,体现了现代肝脏损伤与修复研究的发展方向,为肝病科学的研究提供了先进的理论知识和研究技术。

本书可供医学院校本科生、研究生使用,也可作为从事肝病研究的科研人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

肝脏损伤与修复分子生物学/李三强主编. —北京:科学出版社, 2015.3
ISBN 978-7-03-043802-7

I. ①肝… II. ①李… III. ①肝损伤-修复-分子生物学 IV. ①R657.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第052624号

责任编辑:刘 丹 韩书云/责任校对:郑金红

责任印制:徐晓晨/封面设计:迷底书装

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年3月第一次印刷 印张:18 7/8

字数:433 000

定价:69.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

序

近十年来,随着分子生物学的迅速发展,很多疾病的研究必须深入到分子水平才能揭示疾病的本质。肝脏疾病是威胁人类健康的重要疾病,特别是在我国,肝脏疾病的发病率较高。肝脏损伤与修复的研究涉及病理、免疫、生物化学、分子生物学和病原生物学等多个学科的内容,需要多种方法与手段进行研究。其中肝脏损伤与修复的分子机制是近几年肝病研究的热点问题,它从本质上阐明肝脏损伤与修复的机制。由于肝脏损伤与修复分子机制的研究发展很快,很需要一部反映该领域新进展和新观点的专著。河南科技大学医学院的李三强博士研究团队依托于河南科技大学肝脏损伤与修复分子医学重点实验室,长期从事肝脏损伤与修复分子机制的研究,他将国内外最新的理论、技术和方法结合他长期从事教学、科研及防治实践中所获得的丰富经验和成果经过精心总结和提炼写成该书,从而使该书具有较高的学术水平和实用价值。

《肝脏损伤与修复分子生物学》一书具有以下3个特点:①内容新颖,重点内容都是近几年编者承担国家级和省部级重要课题的研究成果及国内外一些最新的研究进展;②实用性强,对很多肝脏损伤与修复分子机制研究的具体方法都有详细介绍;③该书在编写上重视理论联系实际,在形式上图文并茂。该书定能为广大肝脏疾病工作者更新知识、推动肝脏疾病基础研究向前发展发挥重要作用。

王建刚

2014年11月

前 言

肝脏疾病是威胁人类健康的最重要的疾病之一，其中肝脏损伤与修复的分子机制是肝脏疾病进行深入研究的主要内容。近年来关于肝脏损伤与修复分子机制的知识在不断更新。我们课题组长期从事肝脏损伤与修复分子机制的研究，在此领域积累了丰富的研究经验，取得了一些重要的研究成果。为此，我们把自己课题组的研究成果结合国内外的一些研究进展编写了本书。

本书的编写希望体现以下几个特点：①以肝脏损伤与修复分子机制研究内容为主，兼顾其他相关学科的内容，力求反映近年的新观点、新认识和新经验；②内容的实用性，很多研究成果的具体研究方法都有详细描述，便于读者学习和应用到自己的科研中去；③很多图片都是编者研究团队经过反复实验得到的宝贵资料，便于读者理解相关的知识。

编者在本书的编写过程中，付出了艰辛的努力。编者带领的科研团队长期从事肝脏损伤与修复分子机制的研究，学生换了一批又一批，每一位实验室的同学都对本书的相关研究内容作出了突出的贡献，对此一并表示感谢。

虽然本书从撰写到校对，编者不敢有半点懈怠，但由于编者知识有限，不当之处敬请谅解。

李三强

河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室

2014年12月

目 录

序

前言

第一章 肝脏的基本结构	1
第一节 肝脏在人体的位置和形态结构	1
第二节 肝脏的基本结构单元	2
一、经典肝小叶结构	2
二、门管小叶结构	3
三、肝腺泡结构	3
第三节 肝脏的间质	3
一、肝脏的结缔组织	3
二、肝脏的血管	4
第四节 肝脏的超微结构	5
一、肝细胞	5
二、细胞骨架	6
三、细胞器	7
四、肝血窦与血窦细胞	9
参考文献	10
第二章 肝脏的生理与生物化学	11
第一节 肝脏的胆汁分泌作用	11
第二节 肝脏与糖代谢	12
第三节 肝脏与脂、胆固醇的代谢	14
第四节 肝脏与蛋白质代谢	15
第五节 维生素代谢	17
第六节 肝脏与激素代谢	17
第七节 肝脏的其他生理生化功能	18
参考文献	18
第三章 肝脏损伤的病理学	19
第一节 肝细胞的变性	19
第二节 肝细胞的坏死与凋亡	21
参考文献	22
第四章 肝脏损伤的分子生物学	23
第一节 肝脏损伤的基本概念和分类	23
一、肝脏损伤的基本要素	23

二、肝细胞损伤的机制	24
三、肝脏损伤的分类	30
第二节 肝脏损伤研究的动物模型	30
一、化学性肝脏损伤动物模型	30
二、药物性肝脏损伤模型	32
三、免疫性肝脏损伤模型	34
四、酒精性肝脏损伤动物模型	35
五、手术肝脏损伤动物模型	35
六、营养和代谢性肝脏损伤动物模型	36
七、其他肝脏损伤动物模型	36
第三节 化学性肝脏损伤的分子机制	36
一、毒性物质	36
二、损伤肝脏	37
三、化学性肝脏损伤的分子机制	37
第四节 热应激对肝脏损伤影响的分子机制	61
一、研究方法	62
二、不同温度热应激对肝细胞功能影响的分子机制	63
第五节 药物性肝脏损伤的分子机制	83
一、药物性肝脏损伤的生物标志物	84
二、药物性肝脏损伤的发病机制研究进展	84
三、对乙酰氨基酚诱导的肝脏损伤分子机制研究进展	87
第六节 免疫性肝脏损伤的分子机制	108
一、细胞因子	108
二、一氧化氮	110
三、补体介导损伤	111
四、免疫细胞协同作用	111
第七节 病原生物引起肝脏损伤的分子机制	111
一、伊氏锥虫和布氏锥虫引起肝脏和脾脏损伤的分子机制	112
二、重组伊氏锥虫 β -微管蛋白的免疫原性研究	166
三、病毒感染对肝脏损伤影响的分子机制	179
四、细菌感染对肝脏损伤影响的分子机制	184
第八节 酒精性肝脏损伤的分子机制	186
一、酒精对肝脏的损伤作用	186
二、几种重要的分子在酒精性肝脏损伤中的重要作用	188
第九节 肝纤维化的分子机制	192
一、肝纤维化动物模型及血清学指标研究	192
二、肝纤维化发生的分子机制	193
三、肝纤维化信号转导通路研究进展	200

四、几种重要分子与肝纤维化的关系	206
五、中药活性成分抗肝纤维化的分子机制	210
第十节 肝硬化的分子机制	211
一、肝硬化动物模型	212
二、血清肝硬化诊断标志物	214
三、乙型肝炎病毒感染与肝硬化	214
四、原发性胆汁性肝硬化的发病机制	215
五、酒精性肝硬化发生的分子机制	217
六、几种重要分子与肝硬化的关系	218
第十一节 肝细胞癌发生的分子机制	221
一、肝细胞癌发生密切相关的 4 条重要信号转导通路	221
二、ADAM8 在肝细胞癌发生发展过程中的分子机制研究	223
三、DEN 诱导小鼠原发性肝细胞癌过程中肝糖原的表达分析	239
四、DEN 诱导小鼠原发性肝细胞癌过程中肝脏胶原纤维的表达分析	243
参考文献	245
第五章 肝脏修复再生的分子生物学	266
第一节 肝脏修复再生的概念	266
第二节 肝脏再生研究的动物模型	267
第三节 肝脏再生的过程	268
一、肝脏再生的形态学特征	268
二、肝脏再生的分子过程	268
第四节 肝脏再生过程中的信号通路	271
一、MAPK 信号通路	271
二、HGF/c-met 信号途径	272
三、JAK-STAT 信号通路	273
四、经典 Wnt 信号通路在肝脏再生中的作用	274
五、Notch 途径	274
六、NF- κ B 信号通路	275
七、RHO 信号通路	275
八、白细胞介素 6 家族介导的信号途径	276
第五节 肝脏干细胞在肝脏损伤修复和再生过程中的作用	277
一、肝脏干细胞的分类	277
二、肝脏干细胞的表面分子标记	278
三、肝脏干细胞分化调控	278
四、干细胞在肝脏修复再生中作用的分子机制	279
五、几种重要的干细胞与肝脏损伤修复的关系	281
第六节 调节因子与肝脏再生	285
一、肝脏再生增强因子	286

二、卵泡抑素	288
三、肝细胞生长因子	289
四、白细胞介素	289
五、转化生长因子 α 和表皮生长因子	290
六、肿瘤坏死因子 α	291
七、转化生长因子 β	291
参考文献	292

第一章 肝脏的基本结构

肝脏是由内胚层发育而来的体内最大的腺，它由上皮性细胞成分的实质和包被、分隔与支持实质的结缔组织性基质所构成。肝脏表面由致密结缔组织形成的肝被膜（Glisson capsule）包裹，其中含有较多弹性纤维。肝被膜在肝门处增厚，包绕门静脉、肝动脉与胆管，并随同血管分支进入肝内，不断伸出大量膜片状间隔，将肝实质分隔成众多小叶。人肝脏内小叶总数可达 100 万个。小叶内由网状纤维充填，小叶内的肝细胞与大量血窦均存在于此网状支架中。上述被膜与小叶间隔所构成的基质不仅分隔与支持肝实质，而且还形成了血管与胆管各级分支的周围鞘。肝脏是身体内以代谢功能为主的一个器官，并在身体中有去氧化、储存肝糖原、分泌性蛋白质的合成等功能。肝脏也制造消化系统中的胆汁。肝脏是人体内脏中最大的器官，位于人体中的腹部位置，在右侧横隔膜之下，位于胆囊的前端且于右边肾脏的前方，胃的上方。肝脏是人体消化系统中最大的消化腺，成人肝脏平均重达 1.5kg，为一红棕色的“V”字形器官。肝脏又是新陈代谢的重要器官。

第一节 肝脏在人体的位置和形态结构

肝脏位于右上腹，隐藏在右侧膈下和肋骨深面，大部肝脏为肋弓所覆盖，仅在腹上区、右肋弓间露出并直接接触腹前壁，肝脏上面则与膈及腹前壁相接。从体表投影看，肝上界在右锁骨中线第 5 肋骨，右腋中线第 6 肋骨处；肝下界与肝前缘一致，起自肋弓最低点，沿右肋弓下缘左上行，至第 8、9 肋软骨结合处离开肋弓，斜向左上方，至前正中线，到左侧至肋弓与第 7、8 软骨结合处。一般认为，在正常的情况下成人肝上界位置如在肋弓下触及肝脏，则多为病理性肝肿大。幼儿的肝下缘位置较低，露出到右肋下一般均属正常情况。肝脏的位置常随呼吸改变，通常平静呼吸时升降可达 2~3cm，站立及吸气时稍下降，仰卧和呼气时则稍升，医生在给患者肝脏触诊检查时，常要患者作呼吸配合就是这个道理。

正常肝脏呈红褐色，质地柔软。成人的肝脏质量相当于体重的 2%。据统计，我国成人肝脏的质量，男性为 1157~1447g，女性为 1029~1379g，最重可达 2000g 左右，肝脏的长、宽、厚约为 25.8cm、15.2cm、5.8cm。肝右叶上方与右胸膜和右肺底相邻；肝左叶上方与心脏相连，小部分与腹前壁相邻；肝右叶前面部与结肠相邻，后叶与右肾上腺和右肾相邻；肝左叶下方与胃相邻。肝脏的上面隆凸称为隔面，朝向前上方，与膈穹窿相适应，能随呼吸运动而上下移动。隔面借镰状韧带将肝脏分为左右两部，即左叶和右叶。右叶大而厚；左叶小而薄。肝脏的下面凹凸不平，称为脏面，朝向后下方，与腹腔器官相邻。脏面的中部有“H”形的两条纵沟和一条横沟。左侧纵沟的前部有肝圆韧带，为胚胎时期的脐静脉闭锁的遗迹；右侧纵沟的前部容纳胆囊，

后部紧接下腔静脉。横沟称为肝门，肝固有动脉、门静脉、肝管、淋巴管及神经等由此进入肝脏。

第二节 肝脏的基本结构单元

肝脏的功能单位通常有 3 种不同的分法：经典肝小叶结构、门管小叶结构和肝腺泡结构。

一、经典肝小叶结构

肝小叶的主要成分是肝细胞和肝血窦，呈棱柱形体，中轴为中央静脉。肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列（图 1.1）。肝细胞单行排列成板状，称肝板（hepatic plate），肝板上有许多孔，肝板互相相连吻合。肝小叶周边的一层环形肝板称界板。相邻肝小叶之间三角形结缔组织区域称汇管区，其中可见小叶间静脉、小叶间动脉和小叶间胆管，三者合称三联管（图 1.2）。相邻肝细胞的质膜面局部凹陷，形成微细管道，称毛细胆管或胆小管。胆小管的盲端起始于中央静脉附近，在肝板内胆小管也连接成网，肝细胞分泌的胆汁排入胆小管。



图 1.1 正常的肝脏结构

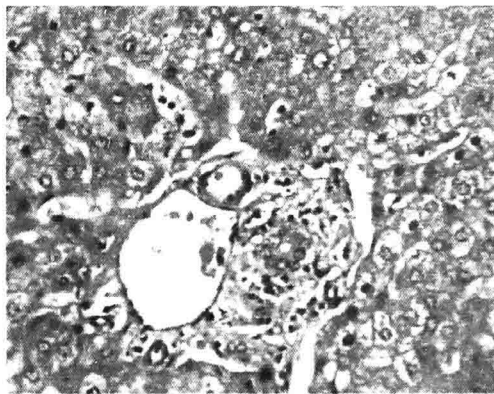


图 1.2 汇管区结构（摘自周晓军和张丽华，2006）

肝板之间的间隙为肝窦，肝板上有许多小孔，使肝窦相互连通成网状腔隙。肝窦形状不规则，窦内壁衬以有孔内皮细胞，形成肝血窦，并借肝板上的孔也连通成网状。血窦内存在两种细胞，即肝巨噬细胞（库普弗细胞）（附在内皮细胞上）和大颗粒淋巴细胞（附在内皮细胞上或游离于内皮细胞之间），在内皮细胞与肝板之间有狭小的空隙，称窦周隙或狄斯间隙（Disspace），间隙内充满从血窦滤出的血浆样物质和散在的贮脂细胞。门静脉、肝动脉、肝管、淋巴管及神经由肝门进入肝实质，其分支相伴走行于肝小叶之间的结缔组织内。观察肝脏的组织切片，可见相邻的肝小叶之间呈椭圆形或三角形的结缔组织小区，称门管区。其中可见 3 种管道结构的分支，即管腔大、管壁薄的小叶间静

脉,管径小、管壁厚的小叶间动脉和衬以单层立方上皮的小叶间胆管。每个肝小叶周围有3~4个门管区。由于肝细胞从血窦中摄取来自肝动脉的氧气和门静脉的糖类、脂类及肽类物质,在细胞内进行物质的储存、合成、代谢和分泌,其分泌的物质排入血窦内,再单向地流入门静脉。因此,经典肝小叶(classic lobule)结构突出了肝脏的内分泌功能。

二、门管小叶结构

由于经典肝小叶以中央静脉为中心,与其他外分泌腺结构不同。门管小叶的概念由Mall提出,其强调肝脏的外分泌功能,即以小叶间胆管及其伴行血管为中轴,以相邻3个中央静脉的连线为边界所形成的三角形柱体,称为一个门管小叶。在门管小叶结构中,肝板相当于腺泡,胆小管相当于腺泡腔,小叶间胆管相当于外分泌腺的导管,由此,使肝小叶的组织结构与大多数外分泌腺的结构相一致。肝细胞分泌的胆汁从门管小叶的边缘流向中央,汇入胆管。

三、肝腺泡结构

Rappoport于1954年观察肝血管灌注,研究肝微循环与肝病理和肝脏再生关系时,发现一个经典肝小叶要接受周围几个终末血管的血供,而肝脏缺血时,往往是血供的末端即中央静脉附近首先发生缺血性坏死,即“中央坏死”。因此,经典肝小叶结构不是肝脏的最小微循环单位,也不能很好地解释肝微循环与肝病理和肝脏再生的关系,于是又提出了肝腺泡这个概念,作为肝脏最小功能单位。其立体形态呈橄榄形,在平面上呈卵圆形。它是以汇管区血管发出的终末肝微动脉和终末门微静脉为中轴,两侧以中央静脉为界。单腺泡是肝脏的最小微循环单位,由终末肝微动脉至中央静脉肝板几十个肝细胞所组成。单腺泡可分为3个带。中央部分为I带,该处肝细胞优先获得氧气和营养成分的供应;靠近中央静脉部分为III带;I带和III带之间为II带。一个终末前血管发出3个终末支供应3个单腺泡,3个单腺泡组成一个复腺泡,复腺泡的中心是一个较小的汇管区。腺泡球由3~4个复腺泡组成,中心为较大的汇管区。一个腺泡球分泌的胆汁排入一个胆管。

一般设想每个肝细胞均具有整体肝脏所具有的分泌、合成、分解、储存和解毒等功能。但肝的超微结构、组织化学等方面的研究表明,并非所有肝细胞都具有同样的代谢能力、营养需要及对化学物质、病原因子的敏感性。肝细胞接受单向渐进性的血流灌注,摄入的物质也因此有序地进行转化,因而在肝腺泡不同部位肝细胞的功能也必然出现梯度差异。

第三节 肝脏的间质

一、肝脏的结缔组织

小叶内的结缔组织主要是由网状纤维构成的支架,介于肝板及肝窦内皮细胞之间,

起着支持肝细胞的作用,并使肝窦保持开放。此外,一些事实证明,当肝脏损伤后,如果网状支架得以保存,肝实质细胞的再生较快,且以较有秩序的形式进行。

小叶间结缔组织中除网状纤维外,尚含胶原纤维及弹性纤维,偶见成纤维细胞。小叶间结缔组织通常联系着两个或两个以上的肝小叶。在有些肝小叶间结缔组织中含汇管分支,即小叶间动脉、小叶间静脉和小叶间胆管,这部分就称为汇管区,汇管区除汇管分支外,尚含有淋巴管和神经等。小叶间结缔组织中含有小叶下静脉,但不构成汇管区。

肝脏的结缔组织增生,即肝脏的纤维化,是慢性肝病和肝硬化的早期组织特征。近年来的大量研究证明位于窦周间隙中的贮脂细胞在早期肝纤维化过程中起着重要作用。一般光镜下所见的肝纤维化多出现在汇管区、小叶间,使小叶界限由此变得明显。结缔组织还常出现于中央静脉及小胆管周围,或围绕着病变和再生的肝细胞。一般认为,肝细胞的损伤或退变,均能刺激结缔组织的增生。当肝细胞在中毒、炎症或外伤等情况下,其退变坏死往往与再生相伴而行,此时,结缔组织常形成不规则的分隔,包围着再生的肝细胞团,形成大小不等的假小叶。增生的结缔组织阻碍了这些肝细胞与血管、胆管的有机联系,并抑制了它们的生长,致使肝脏组织失去正常结构与功能。

二、肝脏的血管

肝脏实际上是由肝实质和一系列管道结构组成,肝脏内有两个不同的管道系统,一个是 Glisson 系统,另一个是肝静脉系统。Glisson 系统包含门静脉、肝动脉和肝胆管,三者被包于一结缔组织鞘内,称为 Glisson 鞘,经第一肝门处出入于肝实质内。此三者不论在肝内或肝门,都是走在一起的。肝静脉系统是肝内血液的流出道,单独构成一个系统。门静脉与肝动脉进入肝脏后,反复分支,在肝小叶周围形成小叶间静脉和小叶间动脉,进入肝血窦中(即毛细血管),再经中央静脉注入肝静脉,肝静脉的主干及其属支位于 Glisson 系统的叶间裂或段间裂内,并与 Glisson 系统管道相交叉,经肝脏后上方的静脉窝(即第二肝门)注入下腔静脉。

1. 门静脉系统 门静脉由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成,其汇合点位于胰腺头部和颈部交界的后方,相当于第二腰椎水平。然后斜向右上方,经十二指肠第一部之后,到达肝十二指肠韧带内,在网膜孔前方上升到肝门,分成门静脉左、右干入肝脏。成年人门静脉长 5.5~8.0cm,其内径约 1cm。门静脉在肝门横沟处分成左、右支入肝。门静脉左干沿肝门横沟走向左侧,至左纵沟处入肝实质,一般可分为横部、角部、矢状部和囊部。横部长 2~4cm,在其后缘发出分支分布于尾状叶左侧部,角部及囊部外侧缘各发出一支分布于左外叶上下段,矢状部内侧缘发出分支分布于左内叶。囊部与肝圆韧带相连,内有闭塞的脐静脉。门静脉右干粗短,长 1~3cm,在其后缘发出分支至尾状叶右侧部,然后再分出两大支到右前叶和右后叶,后者又分为上下两支到右后叶上下段。

2. 肝动脉系统 肝动脉由腹腔动脉发出后,贴网膜囊后壁,沿胰腺上缘向右行走,随即转向前上方。到达十二指肠球部上缘,先后分出胃右动脉和胃十二指肠动脉,以此为界,分支前的主干称肝总动脉,分支后的主干称肝固有动脉,在十二指肠韧带内与门静脉、胆总管并行,并在肝门附近分为左支、右支和中间支。肝动脉在肝脏内的分支,

分布和行经与门静脉基本一致。

1) 肝左动脉 肝左动脉自肝固有动脉发出后,沿左门静脉横部及左肝管的浅面走行,其叶、段分支在肝门处即已分出。一般先分出尾状叶左动脉分布于尾状叶左半;再分出左内叶动脉,分上下支分布于左内叶;最后延续为左外叶动脉,分为上下段支,分布到相应的肝叶和肝段。

2) 肝中动脉 起自肝左动脉、肝右动脉、肝固有动脉或肝总动脉,其出现率为57%~86%。肝中动脉主要分布于左内叶,并有分支至左外叶和尾状叶。

3) 肝右动脉 自固有动脉发出后,先发出一支胆囊动脉分布于胆囊。然后沿肝总管后侧上行(80%),或沿肝总管前面上行(20%)并入肝门,在肝门右切迹内分出右尾状叶动脉、右前叶动脉和右后叶动脉。后两者又分别分出上下支,分别分布于同名肝段。

3. 肝静脉系统 肝静脉系统包括左、中、右3支主要肝静脉和一些直接开口于下腔静脉的小静脉,又称肝短静脉。肝静脉在肝内的行经与门静脉、肝动脉和肝胆管相互交叉。肝右静脉位于右叶间裂内,汇集右后叶全部和右前叶一部分的血液。肝中静脉居于正中裂,汇集右前叶大部 and 左内叶全部的血液。肝左静脉位于左段间裂内,汇集左外叶全部血液。有时肝中静脉和肝左静脉汇成一个总干进入下腔静脉。3支主要肝静脉汇入的下腔静脉处也称为第二肝门。此外,尚有4~8支肝短静脉,主要汇集尾状叶和右后叶脏面区血液,直接进入下腔静脉的左、右前壁(也称为第三肝门)。

1) 肝左静脉 由肝左后上支、左前下支及内侧支汇集而成,行于左叶间裂内,收集肝左外叶及左内上叶的血液,同肝中静脉共同开口于下腔静脉左前壁。

2) 肝中静脉 由左支和右支汇合而成。收集左内叶下部和右前叶下部的血液,与肝左静脉组成共干,开口于下腔静脉左前壁。肝中静脉走行于正中裂内,是左、右半肝的重要分界标志。

3) 肝右静脉 由右上后支、右下后支、右前支和右后缘支汇集而成,走行于右叶间裂内,收集右后叶及右前叶上部的血液,开口于下腔静脉的右前壁。

4. 肝脏的淋巴系统 肝脏的淋巴管分深、浅两组,两组之间互有吻合,浅组淋巴管位于肝被膜下,互相吻合成淋巴网;深组淋巴管位于小叶间血管周围,主要收集来自窦周隙的体液;逐级汇集成升、降干出肝脏。出肝脏后的两组淋巴管向上可汇入膈上淋巴结,再汇集到纵隔淋巴结;向下可汇集到肝淋巴结,再汇集到腹腔淋巴结。另外,某些部位的浅淋巴管可向相应部位毗邻的其他淋巴管如贲门旁、胃及腰部淋巴管回流。

5. 肝脏的神经 肝脏的神经来自腹腔的交感神经丛和迷走神经的分支,它们伴随着肝血管不断深入肝实质,分布于小叶间结缔组织内的血管和胆管上。神经纤维的末梢进入肝小叶内,分布于肝细胞和肝窦内皮上。

第四节 肝脏的超微结构

一、肝细胞

肝细胞是肝脏组织的主要部分,约占肝脏组织成分的60%,是肝脏正常功能活动的

物质基础。它为不规则的多角形，直径 20~30 μm 。细胞核呈圆形，位于细胞中央，内有一个或多个核仁，核仁中含有核糖核酸（RNA）；在细胞核染色体内含脱氧核糖核酸（DNA），它们的主要功能与遗传及蛋白质合成有关。细胞质中有各种细胞器和包含物，如线粒体、高尔基体、溶酶体、内质网、糖原、脂滴和色素等，它们参与着蛋白质合成，糖原分解，脂类代谢，胆汁的分泌、浓缩、运输、排泄，以及胆红素代谢、药物代谢、解毒等一系列功能活动。

1. 细胞膜 为具有脂双层结构的单位膜，其外附有细胞外衣，质膜的液态流动性与其他细胞相似。但 3 种功能面由于所含胆固醇和卵磷脂的量不同而使液态流动性稍有差异，其中胆小管的液态流动性低于连接面和血窦面，使肝细胞表现一定的极性。

2. 肝细胞质 肝细胞通常被视为研究哺乳动物细胞超微结构的典型。除由于细胞成分的单一性及取材容易等因素外，更重要的是由于在肝细胞质中具有行使复杂功能的多种细胞器。许多细胞器均在研究肝细胞时被发现，如溶酶体、内质网和微体等。各种细胞器均埋藏在无定形的细胞基质中，它们的形态、数目和分布可因肝小叶的区域、功能状态和年龄的不同而异。小叶中央带肝细胞含有较多的滑面内质网，而小叶周围的肝细胞内粗面内质网较多。某些肝内微细结构可随年龄增长而有显著改变，溶酶体随年龄增长而递增，成年动物肝小叶中央带肝细胞中的粗面内质网可较年轻动物多 90%。

3. 肝细胞核 肝细胞核大而圆，居细胞中央，直径 5~11 μm ；有一至数个核仁，异染色质少而分散。肝脏中约 25% 的肝细胞为双核细胞。肝脏的重要特点之一是多倍体肝细胞数量大，应用流式细胞术测定发现，肝细胞 DNA 量以四倍体为主，人体肝脏的四倍体肝细胞在 60% 以上。正常情况下极少见肝细胞增生。在肝脏受损伤后，尤其在肝脏部分切除后，肝细胞有惊人的增生能力，在手术切除肝脏 3/4 后大约 4 个月时间内肝脏可恢复到原来大小。

肝细胞核的异染色质凝集成块，分布于核的外周或分散于常染色质中，称为染色质浓缩及染色质边集。染色质的浓缩和边集是染色质转录活动降低和丧失的表现，是肝细胞退变和死亡的超微病理变化，是肝病诊断中重要形态指征之一，它比光镜下所见的核浓缩出现早。

二、细胞骨架

细胞骨架是胞液中纤维网状结构，包括微管、微丝、中间丝和微梁网络 4 类纤维结构。细胞骨架能将细胞内各种游离的结构联系在一起。除了维持细胞的形状，赋予其强度外，细胞骨架是各种细胞器和大分子复合物在细胞内分布的基础，它在细胞运动、细胞分裂、信息传递和能量交换方面都起着重要作用。

微管由微管蛋白组装而成，其组装受微管组织中心（中心体）控制，肝细胞内微管含量较少，一般在核周分布密集，并向外周伸展，有的连于高尔基体的小泡上，微管除与细胞器的移动有关外，主要参与细胞分泌小泡的运送，肝细胞微管一面将细胞合成的蛋白质和脂蛋白运向血窦面排出，还可与微丝协同作用，参与胆汁的分泌与排泄。在肝

细胞分裂时,微管会解聚并重新形成纺锤体,纺锤体收缩牵拉染色体移向细胞两极。

微丝主要由肌动蛋白构成,少数由肌球蛋白构成。通过水解 ATP,肌动蛋白单体自发地进行聚合与解聚,使微丝产生运动。肌动蛋白微丝遍布于细胞质内,尤以胆小管面的微绒毛内含量丰富,其作用主要是促进胆小管的收缩、胆汁的分泌和流动,并与肝细胞受体介导的内吞小泡的周期活动有关。

中心粒:每个细胞只有一对中心粒,直径为 $0.1\mu\text{m}$ 。中心粒是由 9 束三联微管有规则地排列成环状,除了微管所含的微管蛋白外,还含有少量的 DNA、RNA、核苷酸、糖蛋白和 ATP 酶。在细胞分裂前,中心粒进行自我复制,由一对复制成两对。有丝分裂时两对中心粒分别移向细胞的两极,在两对中心粒之间有纺锤丝相连,但中心粒之间的纺锤丝是不连续的,在以细胞赤道为界的两个半纺锤体中所有的微管排列都是其负极指向中心体。在细胞有丝分裂中期,每条染色体的着丝点可连接 20~39 根微管。在纺锤丝的引导下,染色体分别向细胞两极移动。在有丝分裂的后期,纺锤丝逐渐消失。纺锤体只出现在有丝分裂期。

肝细胞表达的中间丝蛋白只限于细胞角蛋白(cytokeratin)和层粘连蛋白(laminin),中间丝呈网架状分布,在核周环绕细丝壳,在毛细胆管周围构成一种完整的管状鞘。中间丝在细胞边缘呈平行排列。正常分布的中间丝与微管伴行,结构较稳定。

三、细胞器

1.核糖体 核糖体(ribosome),又称核糖蛋白体,是由蛋白质及 RNA 构成,后者是由核仁相关 DNA 通过转录机制形成的。在粗面内质网中,核糖体附于内质网膜上。合成多肽后,进入粗面内质网池,合成输出蛋白,供给全身所用。游离的核糖体则合成肝细胞自身代谢需要的蛋白质。因此,游离核糖体的多少可代表肝细胞的再生、增生状态,患肝细胞癌时游离核糖体十分丰富。

2.内质网 肝细胞内质网(endoplasmic reticulum, ER)发达,广泛分布在细胞质内。肝细胞的许多重要功能活动在内质网上进行。粗面内质网(rER)由平行排列的扁平囊及小管构成,滑面内质网(sER)由不规则的管和泡构成,常见于高尔基复合体处和糖原聚集处。肝细胞内的粗面内质网常呈层状,成群分布于核周、近血窦面及线粒体附近,并有密集的多聚核糖体,两者共同构成肝细胞合成蛋白质和酶的基础,还可将多余的氨基酸转变为另一种较少的氨基酸。血浆中的白蛋白、大部分凝血蛋白、纤维蛋白原、脂蛋白、补体蛋白及许多载体蛋白(如运铁蛋白、铜蓝蛋白、激素载体蛋白、Y 蛋白和 Z 蛋白等)均由肝细胞分泌。免疫细胞化学研究表明,肝细胞合成的白蛋白进入粗面内质网腔内或分离的肝细胞微粒体内。一般认为,内质网腔内的蛋白质经滑面内质网转移到高尔基复合体,形成运输小泡在血窦面以出胞方式释放。肝细胞的胆汁合成、脂类物质代谢、糖代谢、激素代谢及由肠道吸收的有机异物的生物转化等功能都与滑面内质网密切相关。

3.高尔基体 高尔基体(Golgi body)实质上也是膜结构系统的一部分。由于它可与 ER 膜及溶酶体膜相联系,并能互相转变,故把此系统称为 GERL 复合体。肝细胞

高尔基体的膜成分数量众多,每一细胞可含有多达 50 个高尔基复合体。每一高尔基体由 3~5 层紧密贴近并平行排列的滑面膜扁囊,以及数量不等的与囊池相联系的大小膜泡组成,常位于胆微管附近的细胞质内。扁囊的末端稍膨大成球状,与其相联系的较大膜泡内常充满直径 25~80nm 的电子致密颗粒。这些颗粒是富含甘油三酯的极低密度脂蛋白(VLDL),是脂类与蛋白质的复合物,它们参与从肝细胞向血浆输送新合成的脂类的过程。VLDL 的蛋白质在 rER 中合成, sER 则形成脂类。当脂蛋白合成后,通过 sER 的出芽,或进入高尔基体的膜泡中,再通过细胞骨架向表面移动,最后借出胞作用释放出其中的脂蛋白。

4. 溶酶体 溶酶体(lysosome)为单层界膜包围的卵圆形小体,直径 0.25~0.5 μ m,内含电子密度不等、形态各异的物质,它可对外源性物质、衰老的细胞器和内容物等进行消化分解,部分产物可被肝细胞作为能源或修复的材料利用,在细胞病理学中起到非常重要的作用。由于溶酶体在形态上与过氧化物酶体很相似,故需应用电镜细胞化学的方法,以酸性磷酸酶阳性作为标记才能在电镜下确定溶酶体。肝细胞胞质内含有许多的溶酶体,分为初级溶酶体、次级溶酶体。初级溶酶体(primary lysosome)内容物较均匀、致密,内含溶酶体酶和酸性水解酶。次级溶酶体(secondary lysosome)内含水解酶及消化产物,电子密度及大小不均匀,通常位于邻近毛细胆管和高尔基复合体的胞质区域。溶酶体的大小、数量、分布在不同的生理和病理情况下有所不同。病毒性肝炎、胆汁淤积、缺氧导致的肝细胞损伤等情况下,肝细胞内的溶酶体数量有所增加。溶酶体中所含的水解酶种类繁多,目前已知者至少有 40 种。有些情况下由于先天性溶酶体酶的缺乏,可导致溶酶体沉积病。儿童糖原贮积症 II 型(Pompe disease)就是因为缺乏 α -1, 4-葡萄糖苷酶而影响糖原的代谢,使糖原在全身各器官和组织内的细胞溶酶体沉积,形态上表现为单颗粒的糖原沉积于溶酶体中,使其体积明显增加,影响整个细胞的超微结构。溶酶体还参与铁质的储存。在溶血性疾病时,溶酶体内有大量的含铁血黄素。

5. 线粒体 线粒体(mitochondria)是肝细胞内数量最多的细胞器。每个细胞 1000~1500 个,其形态为圆形或椭圆形,外围双层膜,内膜向内折叠形成板层状线粒体嵴,内腔中含基质,其中见少数致密颗粒,还含有 DNA 和线粒体核糖体。线粒体的平均寿命为 10 天,更新速度很快。线粒体数量的增多常为慢性损伤后的恢复性反应,而线粒体的增生既反映数量的增多,也反映其体积的增大,两者均为功能增强的表现。肝细胞内线粒体少往往是细胞未成熟的表现,如个体特别小,数目又减少,常称为幼稚的线粒体,可见于肝细胞癌。线粒体形态改变可见于多种急慢性肝病。急性肝炎时,线粒体肿胀往往伴有基质的空泛和嵴的短缩。慢性肝病如中毒性肝炎、病毒性肝炎、胆汁淤滞症及酒精性肝病时,常可见到线粒体体积增大、畸形,基质密度增高,且见嵴间有平行的晶格状类包含体,表现为平行排列的线条状结构,常集合成方阵状。

6. 微体 微体(microbody)也称过氧化物酶小体(peroxisome)或乙醛酸循环体,为单膜包绕的小体,直径 0.1~1.0 μ m。在肝细胞线粒体与微体的数量之比近乎 4:1,微体的形态类似线粒体,区别是微体较少而小,单层膜,无嵴膜,基质呈细颗粒状,比较空淡。微体主要含催化酶,与过氧化氢的代谢有关。近来研究,服用某些降血脂药物后,可伴肝细胞过氧化物酶体的增多。鉴于微体内所含的酶,有人认为它们在肝