

胆汁淤积 和自身免疫性肝病

Cholestasis and
Autoimmune Liver Diseases

主 编 陆伦根 曾民德

(第2版)

胆汁淤积 和自身免疫性肝病

Cholestasis and
Autoimmune Liver Diseases

主 编 陆伦根 曾民德

(第2版)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胆汁淤积和自身免疫性肝病 / 陆伦根, 曾民德主编.
—2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19612-3

I. ①胆… II. ①陆…②曾… III. ①胆汁淤积-诊疗②自身免疫病-肝疾病-诊疗 IV. ①R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 193656 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

胆汁淤积和自身免疫性肝病 (第 2 版)

主 编: 陆伦根 曾民德

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 39 插页: 12

字 数: 949 千字

版 次: 2007 年 11 月第 1 版 2014 年 9 月第 2 版

2014 年 9 月第 2 版第 1 次印刷 (总第 3 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-19612-3/R·19613

定 价: 112.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者 (按姓氏汉语拼音排序)

- 保志军 复旦大学附属华东医院消化科
蔡晓波 上海交通大学附属第一人民医院
蔡 雄 第二军医大学附属长征医院感染科
曹 晖 上海交通大学医学院附属仁济医院普外科
陈成伟 南京军区上海肝病研究中心
陈富华 第二军医大学附属长海医院感染科
陈尉华 上海交通大学医学院附属仁济医院
陈紫暉 上海交通大学医学院附属仁济医院
杜奕奇 第二军医大学附属长海医院消化科
范建高 上海交通大学医学院附属新华医院
范竹萍 上海交通大学医学院附属仁济医院
房静远 上海交通大学医学院附属仁济医院
傅青春 南京军区上海肝病研究中心
高春芳 第二军医大学附属东方肝胆医院实验诊断科
韩 英 第四军医大学附属西京消化病医院
华 静 上海交通大学医学院附属仁济医院
花 荣 上海交通大学医学院附属仁济医院普外科
贾继东 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心
姜 婷 南京军区上海肝病研究中心
金震东 第二军医大学附属长海医院消化科
李成忠 第二军医大学附属长海医院感染科
李 海 上海交通大学医学院附属仁济医院
李继强 上海交通大学医学院附属仁济医院
李郑红 上海交通大学附属第一人民医院
厉有名 浙江大学医学院附属第一医院消化科
梁雪松 第二军医大学附属长海医院感染科
刘 衡 上海交通大学附属第一人民医院
刘 梅 山东省济宁市第一人民医院消化科
陆伦根 上海交通大学附属第一人民医院
马 雄 上海交通大学医学院附属仁济医院

- 茅益民 上海交通大学医学院附属仁济医院
彭志海 上海交通大学附属第一人民医院器官移植中心
钱 燕 南京军区上海肝病研究中心
邱德凯 上海交通大学医学院附属仁济医院
曲 颖 上海交通大学附属第一人民医院
沈 镭 上海交通大学医学院附属仁济医院
唐洁婷 上海交通大学医学院附属仁济医院
田丽艳 上海交通大学附属第一人民医院
万谟彬 第二军医大学附属长海医院感染科
王福生 中国人民解放军 302 医院
王 晖 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
王书云 上海交通大学附属第一人民医院器官移植中心
王泰龄 北京中日友好医院病理科
巫协宁 上海交通大学附属第一人民医院消化科
谢 青 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
徐铭益 上海交通大学附属第一人民医院
徐 萍 浙江大学医学院附属第一医院消化科
徐列明 上海中医药大学肝病研究所
徐正婕 上海交通大学医学院附属新华医院消化科
宣世英 青岛市市立医院肝病科
杨再兴 第二军医大学附属长征医院全军医学免疫诊断中心
易永祥 东南大学附属南京第二医院外科
曾民德 上海交通大学医学院附属仁济医院
展玉涛 首都医科大学附属同仁医院消化科
张福奎 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心
张瑞祺 第二军医大学附属长征医院感染科
赵 航 上海交通大学附属第一人民医院
赵书民 第二军医大学附属长征医院感染科
赵 伟 东南大学附属南京第二医院肝病科
赵云鹏 第二军医大学附属东方肝胆医院实验诊断科
郑瑞丹 福建漳州解放军 175 医院肝病中心
周永健 广州市第一人民医院消化科
朱疆依 第四军医大学附属西京消化病医院

陆伦根简介



1965年生,上海交通大学附属第一人民医院消化科主任,主任医师、教授、博士生导师。1987年获医学学士,1990年获医学硕士,1999年获医学博士。1993年晋升主治医师、讲师,1999年晋升副教授、副主任医师,2004年晋升教授、主任医师,2004年8月至11月在德国 Tuebingen 大学附属医院消化科研修。主要从事消化系疾病,尤其是肝胆疾病的基础和临床研究工作。主编了《胃肠病学实验室检查指南》、《纤维化疾病的基础和临床》、《胆汁淤积性肝病》、《消化疾病诊治策略》、《消化科合理用药问答》和《消化系疾病药物临床研究和治疗学》6部专著,参编20多部专著。发表论文300多篇,其中SCI收录论文52篇,以第一作者和通讯作者发表SCI收录论文26篇,总影响因子(IF以2013年发表的标准计算):89.868,包括 *Hepatology*、*J Gastroenterol Hepatol*、*J Transl Med*、*Front Biosci* 和 *Hepatol Res* 等著名杂志。申请专利3项。近年来以主要完成人获国家科技进步成果奖二等奖1项、上海市科技进步一等奖1项、三等奖2项、教育部科技成果二等奖2项、上海医学科技奖二等奖1项、中华医学科技奖三等奖1项。现为 *J Dig Dis*、《中华肝脏病杂志》、《中华消化杂志》、《肝脏》、*World J Hepatol*、《临床肝胆病杂志》、《胃肠病学》、《世界华人消化杂志》、《中成药》、《国际消化病杂志》、《诊断学理论与实践》、《中华医学研究杂志》、《中华临床医师杂志》、《世界感染杂志》、《世界肿瘤杂志》、《实用肝脏病杂志》、《继续医学教育》、《传染病信息》、《现代医药卫生》、《药品评价》、《中华老年器官病杂志》、《医学前沿杂志》等29份杂志副主编或编委, *J Hepatol*、*J Viral Hepatitis*、*Dig Dis Sci*、*Liver International*、*Journal of Gastroenterology & Hepatology*、*Journal of Public Health and Epidemiology*、*Chinese Medical Journal* 等多部杂志的审稿人。同时兼任中华医学会肝脏病学会副主任委员、中华医学会肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组副组长、中华医学会肝脏病学会肝纤维化学组委员、中华消化学会肝胆协作组成员、上海市医学会肝病学会副主任委员、国家食品药品监督管理局新药审评专家委员会委员、上海市中西医结合学会器官纤维化学会委员、中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化基金和天晴肝病基金学术委员等职。2009年入选上海市优秀学科带头人,2011年入选上海市卫生系统新百人培养计划。现主持国家科技部重大专项子课题3项,国家自然科学基金面上项目2项。已培养硕士和博士研究生26名。

曾民德简介



1936年5月出生于厦门,1960年毕业后在上海第二医学院附属仁济医院工作至今,先后任住院医师、主治医师、副主任医师和主任医师,其间1990—1991年在澳大利亚联邦科学院(CSIRO)生物分子工程部及Ludwig肿瘤研究所做访问学者1年,1992年起任博士生导师并享受国务院特殊津贴。

曾民德教授目前担任上海交通大学医学院内科学教授,上海交通大学医学院附属仁济医院药物临床研究机构主任、上海市脂肪性肝病诊治研究中心主任、上海市消化疾病研究所肝病研究室主任。兼任上海市肝病学会名誉主任委员、中华肝脏病学会脂肪肝和酒精性肝病学组名誉组长、中华肝脏病学会药物性肝病学组名誉组长、国家食品药品监督管理局药品评审专家,以及《肝脏》杂志主编、《中华肝脏病杂志》和《胃肠病学》等杂志副主编、《上海医学》及《中国临床药理与治疗学杂志》等20余本核心期刊的编委。

共同起草了我国首部“肝纤维化诊疗共识”。相关成果获上海市科技进步一等奖和教育部分科技进步奖二等奖及国家科技进步奖二等奖。并多次获得上海市科技进步奖三等奖、中华医学科技进步奖三等奖、上海市医学科技进步奖二等奖多项。

共发表学术论文300余篇,其中2篇发表在国际一流期刊Hepatology。主编《肝脏与内分泌》、《脂肪肝》、《胃肠病学实验室检查指南》、《脂肪性肝病》和《胆汁淤积性肝病》,参与编写《内科理论与实践》、《临床胃肠病学》、《临床治疗学》等20余本专著。此外,曾应邀撰写了大量医学科普文章并编著了《名医谈百病——脂肪肝》,在中央电视台等传媒作肝病防治的科普讲座,为我国肝病的预防和健康促进作出了重要的贡献。

前言 (第2版)

胆汁淤积是病毒性肝病和非病毒性肝病常见的临床和生化症候群,表现为胆汁生成障碍和(或)胆汁流动障碍,有其特定的病理生理机制,是一独特的领域。自身免疫性肝病是以肝脏为相对特异性免疫病理损伤器官的一类自身免疫性疾病,主要包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎以及这三种疾病中任何两者之间的重叠综合征,常同时合并肝外免疫性疾病及胆汁淤积表现。

2007年人民卫生出版社出版了《胆汁淤积性肝病》专著,对广大医务工作者认识和处理该类疾病有了很大的认识和提高。随着医学研究的进展和认识水平的提高,以及新理论和新技术的出现,原先的知识远远不能满足日益增长的临床需求。且胆汁淤积和自身免疫性肝病是既有互相关联又有独特特点的肝病,我国目前对该类疾病认识尚未引起足够的重视。鉴于此,在原先的基础上我们组织了国内相关领域的专家编写了本书,对大多数内容进行了更新和重新撰写,并将书名改为《胆汁淤积和自身免疫性肝病》。

本书在编写过程中得到了国际著名肝脏病学专家原欧洲肝脏病学会创始人之一及主席德国慕尼黑大学医学院 Gustav Paumgartner 教授和荷兰阿姆斯特丹大学医学中心 Ulrich Beuers 教授的热情指导和帮助,北京中日友好医院著名肝病理学家王泰玲教授无私的提供了许多珍贵的病理照片,为本书增色不少。德国弗莱堡 Falk 医学基金会和 Falk 药厂中国市场和医学顾问徐大群博士,深圳市康哲药业股份有限公司林刚和陈洪兵先生、撒曼琳女士和刘莎女士等对本书的出版做了很多有益的工作,在此一并致以感谢和崇高的敬意。

由于本人才疏学浅和精力有限,平常又大多忙于医、教、研等常规工作,书中不足和错漏之处在所难免,祈望同道批评指正,以便以后有机会再版时改正。

陆伦根 曾民德
2014年9月于上海

前言 (第 1 版)

胆汁淤积是由多种原因所致胆汁分泌或排泄障碍,导致胆汁不能正常流入十二指肠,从而反流入血液循环中。临床上表现为黄疸、瘙痒、尿色深和黄斑瘤等。除了人体肝脏细胞采用主动的运输方式分泌胆汁外,胆管上皮细胞也参与胆汁的分泌和转运,因此任何肝细胞和胆管细胞分泌和转运障碍都会导致胆汁淤积。肝细胞和胆管细胞内胆汁淤积可引起不同程度的细胞损伤包括凋亡和坏死。细胞损伤后释放细胞因子和炎症介质,可引起肝脏细胞的胆道系统的炎症反应和纤维化,如果上述过程呈慢性进展,最终会发展成为肝硬化。

尽管当前有不少肝病学专著均已涉及胆汁淤积性肝病,但目前国内对这一领域始终缺乏系统的描述和总结。尤其是近年来细胞和分子生物学技术的发展,对胆汁转运、分泌和排泄的细胞和分子机制有了更深的了解。

在临床实践中,内科、外科、妇产科和儿科等医生经常会碰到有胆汁淤积的患者,但目前国内尚无有关此领域的专著参阅,给临床医生的工作带来了一些不便。对于广大的临床工作者而言,如何提高对胆汁淤积的认识和了解,达到正确的诊断和合理的治疗,是当务之急。因此,作者在长期的临床实践中深感非常有必要写一本有关胆汁淤积性肝病的专著,以便对临床医生有所裨益,更好地解除患者的病痛,造福于人民。有鉴于此,我们邀请了国内知名专家一起编写了《胆汁淤积性肝病》一书,就胆汁的形成分泌和转运的细胞分子机制及调控、胆汁淤积病因和发病机制、胆汁淤积性肝病的诊断和治疗等相关方面进行了全面而深入的阐述,以便广大临床和科研工作者参考,希冀抛砖引玉。

本书在编写过程中得到了国际著名肝脏病学专家原欧洲肝脏病学会主席德国慕尼黑大学医学院 Gustav Paumgartner 教授的指导和帮助,并欣然为本书作序。德国 Tuebingen 大学医学院 Klaus-Peter Maier 教授对本书提供了很大的指导和帮助。我国著名消化病学专家萧树东教授也欣然为本书作序。北京中日友好医院病理科王泰龄教授为本书提供了许多珍贵的组织学照片,复旦大学上海医学院病理教研室胡锡琪教授也为本书提供了部分病理组织学照片。德国弗莱堡 Falk 医学基金会和 Falk 大药厂中国市场和医学顾问徐大群博士,深圳市康哲药业股份有限公司林刚、陈洪兵和葛伟等对本书的出版做了很多有益的工作。此外,刘梅医生为全稿的打印和编排做了艰辛的工作,在此一并致以感谢。

由于编写者学术水平和认识有限,大多又忙于临床工作,加上时间仓促,书中难免存在缺点与错误,祈望前辈与广大读者赐教指正,以便以后再版时改进。

陆伦根 曾民德
2006 年 12 月于上海

Preface

Cholestasis is an impairment of bile secretion which can lead to, or is associated with a large variety of liver diseases. It results in retention of bile acids and other potential toxic biliary constituents in the liver which lead to liver cell injury, hepatocellular apoptosis and/or necrosis and may eventually progress to liver fibrosis and cirrhosis. Cholestasis is characterized clinically by a large spectrum of manifestations which range from abnormalities of serum biochemistry to jaundice and hepatocellular failure. Therefore, it is not surprising that diagnosis and treatment of cholestasis and cholestatic liver disease involves many disciplines. Therapies are being developed on the basis of new insight into the mechanisms of cholestatic liver injury and the adaptive/compensatory responses to cholestasis. Evidence based clinical management strategies including methods for early diagnosis (e.g. biochemical test, histological examination and imaging) and treatment are needed to improve the prognosis, quality of life and outcome of patients with cholestatic liver diseases. To this end the contributions of basic scientists and clinicians as exemplified in this book are of great relevance.

The book edited by Professor Lungen Lu and Professor Minde Zeng was written by 55 scientists and clinicians from Shanghai, Beijing, Guangzhou and other areas active and experienced in the field of liver diseases. It compiles in an informative and profound way the most recent advances in our understanding of cellular and molecular pathology with recommendations for diagnosis and therapy. It is a valuable source of information for both biomedical scientists and clinicians from various disciplines. The innovative concept of the text book, which combines basic and clinical aspects, promises wide acceptance and hopefully, will stimulate young scientists and medical doctors to join an area which is intellectually challenging, fascinating and of great medical relevance. There is no doubt that a book of this kind is needed and should receive wide-spread distribution.

Prof. Gustav Paumgartner, MD
University Hospital Munich-Grosshadern
Marchioninstr. 15
D-81377 Munich, Germany.

目 录

第一章 肝和胆道系统解剖和生理学·····	1
第二章 胆管细胞免疫生物学·····	21
第三章 肝脏免疫学·····	28
第四章 肝内胆管树发育生物学·····	35
第五章 胆管细胞功能的异质性·····	43
第六章 胆管细胞分泌的调节·····	51
第七章 胆汁酸盐转运体的分子特征、功能和调节·····	55
第八章 胆汁酸和核激素受体·····	87
第九章 胆汁酸和死亡受体·····	106
第十章 胆汁酸对线粒体的毒性作用·····	112
第十一章 胆红素与胆汁酸的代谢·····	119
第十二章 黄疸·····	128
第十三章 胆汁淤积的病因和发病机制·····	142
第十四章 胆汁淤积遗传学·····	148
第十五章 胆汁淤积的血清酶学·····	152
第十六章 胆汁淤积的病理学评估·····	158
第十七章 胆汁淤积的临床和实验室表现及诊断·····	169
第十八章 原发性胆汁性肝硬化·····	174
第十九章 原发性胆汁性肝硬化的免疫发病机制·····	187
第二十章 难治性原发性胆汁性肝硬化的治疗·····	197
第二十一章 原发性硬化性胆管炎·····	203
第二十二章 继发性硬化性胆管炎·····	218
第二十三章 原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性胆管病·····	223
第二十四章 IgG4 相关性胆管炎·····	232
第二十五章 自身免疫性肝炎·····	238
第二十六章 自身免疫性肝病及其重叠综合征·····	252
第二十七章 系统性自身免疫性疾病与肝脏·····	259
第二十八章 病毒性肝炎和胆汁淤积·····	270
第二十九章 非酒精性脂肪性肝病和肝内胆汁淤积·····	275
第三十章 酒精性肝病和胆汁淤积·····	285
第三十一章 血色病和胆汁淤积·····	288

第三十二章	Wilson 病和胆汁淤积	303
第三十三章	卟啉病和胆汁淤积	317
第三十四章	酪氨酸血症和胆汁淤积	323
第三十五章	淀粉样变和胆汁淤积	325
第三十六章	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症和胆汁淤积	329
第三十七章	胆管消失综合征	332
第三十八章	纤维淤胆性肝炎	339
第三十九章	Alagille 综合征	346
第四十章	胆道闭锁	353
第四十一章	遗传性胆管疾病	362
第四十二章	药物和化学性胆汁淤积	368
第四十三章	良性复发性肝内胆汁淤积	388
第四十四章	脓毒症和胆汁淤积	395
第四十五章	妊娠性肝内胆汁淤积	400
第四十六章	婴儿慢性肝内胆汁淤积	406
第四十七章	HIV 感染和胆汁淤积	411
第四十八章	肉芽肿性肝病和胆汁淤积	418
第四十九章	肝细胞癌和胆管细胞癌与胆汁淤积	426
第五十章	胰腺癌和胆汁淤积	433
第五十一章	手术后黄疸	445
第五十二章	全胃肠外营养和胆汁淤积	452
第五十三章	肝移植术后肝内胆汁淤积	457
第五十四章	移植物抗宿主病和胆汁淤积	484
第五十五章	进行性家族性肝内胆汁淤积	511
第五十六章	遗传性高胆红素血症	518
第五十七章	熊去氧胆酸治疗胆汁淤积性肝病	530
第五十八章	S-腺苷蛋氨酸治疗胆汁淤积性肝病	547
第五十九章	胆汁淤积性疲劳	552
第六十章	胆汁淤积性瘙痒	556
第六十一章	胆汁淤积性肝病中医中药治疗	565
第六十二章	胆汁淤积性肝病的现代药物治疗	579
附录 1	欧洲肝病学会 (EASL) 胆汁淤积性肝病治疗指南 (2009 年)	582
附录 2	美国肝病研究学会 (AASLD) 原发性胆汁性肝硬化治疗指南 (2009 年)	592
附录 3	美国肝病研究学会 (AASLD) 原发性硬化性胆管炎指南简介 (2010 年)	603
附录 4	美国肝病研究学会 (AASLD) 自身免疫性肝炎诊断与治疗指南推荐意见 介绍 (2010 年)	606
附录 5	国际自身免疫性肝炎小组 (IAIHG) 就重叠综合征争议问题的立场声明 (2011 年)	616
附录 6	胆汁淤积性肝病病理图片	619

1

第一章

肝和胆道系统解剖和生理学

一、肝脏的大体解剖

肝脏是体内最大的腺体器官,在物质代谢和能量代谢中起着十分重要的作用。其亦具有储存肝糖原、分泌胆汁及解毒等重要功能,并是免疫反应的重要靶器官和调节器官。肝脏富有血管,呈红褐色,质地脆而软,重约 1200~1500g,约占体重的 2.5%,外观呈楔形。大部分位于右季肋区,小部分位于左季肋区,有前后左右四个缘以及上下两个面,并由镰状韧带分为左右两叶。上面光滑而隆起,与膈肌相邻,下面较凹陷,其上有两个纵沟和一个横沟,呈 H 形。左纵沟前部有脐静脉萎缩后形成的肝圆韧带,后部为静脉导管萎缩形成的静脉韧带。右纵沟的前部为胆囊窝,后部为腔静脉窝。横沟位于左右纵沟之间,其中有左右肝管、门静脉、肝动脉的分支、神经和淋巴管等出入,称为肝门。这些结构由结缔组织包绕,共同形成肝蒂。脏面由 H 沟分为四叶,左纵沟左侧为左叶,右纵沟右侧为右叶,左右纵沟之间在肝门前方的部分为方叶,肝门后方为尾状叶。但这样简单的分割法在临床上不能满足肝内占位性病变定位诊断和手术治疗的需要,根据肝内管道的分布情况,目前国际上多采用 Couinaud 肝段划分法,根据 Glisson 系统(由血管周围纤维囊,即 Glisson 囊,包绕肝门静脉、肝动脉和肝管形成)的分支与分布和肝静脉的走行将肝脏分为左、右半肝,五叶和八段,见图 1-1。

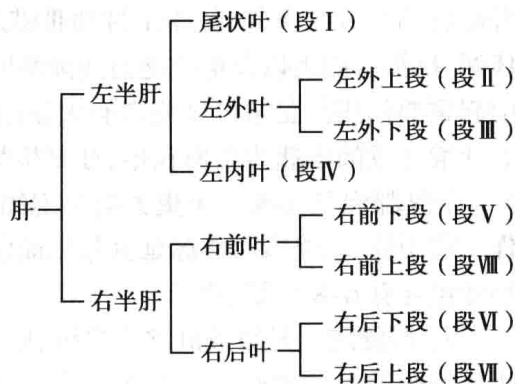


图 1-1 Couinaud 肝段划分法

二、肝脏的血管、淋巴和神经

肝脏有双重血液供给,门静脉携带从消化管、胰腺回流的血液入肝,经左、右主支进入左、右肝,再分支成小叶间静脉,注入肝窦后汇入中央静脉。肝固有动脉携富含氧气的血液,从肝左、右动脉再分支成小叶间动脉注入肝窦。静脉血从中央静脉经小叶下静脉汇入左、中、右肝静脉,最后注入下腔静脉。门静脉和肝固有动脉血流量比例正常维持在 1 : 4 左右,因肝功能状态而有一定的变化。

肝脏的淋巴分为深浅两组。浅组的淋巴管位于肝脏实质表面的浆膜下,形成疏松的淋巴管网,同门脉管道间的深层淋巴管相连。浅组的淋巴管可分为膈面和脏面两部分。膈面的淋巴管又分为左、右、后三组。后组的淋巴管经膈肌的腔静脉孔进入胸腔,汇入膈上淋巴结及纵隔后淋巴结。左组淋巴管汇入胃右淋巴结。右组淋巴管汇入主动脉前淋巴结。肝脏面的淋巴管大多经肝门汇入肝淋巴结,右半肝的后部及尾状叶的淋巴管经膈肌汇入纵隔后淋巴结。

深组的淋巴管在肝内形成升、降两干,升干随肝静脉经膈肌汇入纵隔后淋巴结,降干随肝门静脉分支由肝门下行汇入肝淋巴结。

肝脏的神经来自肝丛,包括交感和副交感神经纤维。多数无髓神经纤维伴随着血管和胆管在肝门处进入肝内分布,为肾上腺素能神经。极少数有髓神经纤维分布于肝细胞之间。肝血管由交感神经控制其收缩,调节血流量。

三、肝脏的微细结构

目前常用的肝脏基本功能单位为肝小叶,其形态易于辨认,是组织学、生理学和病理学常用的肝脏基本单位。经典的肝小叶立体形态为六角形棱柱体,长约2mm,宽约0.7mm,中央为中央静脉。肝小叶之间以结缔组织分隔,其中有汇管区。汇管区中有门脉分支、肝动脉分支、小叶间胆管、淋巴管和神经穿行。肝细胞排列成肝细胞板,称肝板,以中央静脉为中心呈放射状排列。肝板由单层肝细胞构成。小叶间的肝板互相吻合,小叶周边的一层环形肝板称为界板。肝板之间为血窦(肝窦),血窦穿过肝板彼此相通。1954年Rappaport等又提出了肝腺泡的概念,一般为卵圆形,以终末肝动脉和终末门静脉为中轴,两端以终末肝静脉为界。可分为三带:近中轴血管40 μm 范围为I带,相当于经典肝小叶的周边区,远端近终末肝静脉的部分为III带,位于I带和III带之间的部分为II带。从I带至III带,肝细胞的营养、代谢、抗损害能力以及再生能力逐渐减弱。I带肝细胞含有成倍量的高尔基体,在胆汁分泌中起重要作用。III带肝细胞含有大量的溶酶体和滑面内质网,后者是胆固醇合成的部位和胆汁酸合成的限速步骤所在地,亦是生物转化的主要场所。3~4个单腺泡组成一个复腺泡,3~4个复腺泡又构成一个更大的腺泡团。近几年还提出了原小叶的概念,认为它为一圆锥样实质团块,由终末门静脉延其基底面供血,经其尖端血液回流至终末肝静脉。一个经典肝小叶包含有6~8个原小叶。

1. 肝细胞 是组成肝的主要细胞,人肝约含有 2.5×10^{11} 个肝细胞,占肝体积的80%和实质细胞数目的60%。肝细胞为多面体,有5~12个边,直径约20~30 μm 。其核呈圆形,居中,常见多倍体或多核(2个或更多)。肝细胞的细胞器非常发达,线粒体尤其丰富,每个肝细胞约有800个线粒体。肝细胞亦含有较多的溶酶体、微体等。肝细胞胞质内有丰富的粗面内质网、滑面内质网、高尔基复合体及细胞内包涵物,如脂滴、糖原等;还有大量的特别是大的过氧化物酶体和液泡,泡内含有各种酶类。肝细胞间的相邻面上有缝隙连接和桥粒相连。血浆可通过血窦内皮细胞间隙进入肝细胞周围的窦周隙。毗邻的肝细胞膜凹陷形成的微细管道称为毛细胆管,直径为0.5~1.0 μm ,管腔面有微绒毛。毛细胆管的壁就是肝细胞的细胞膜,膜间有紧密连接固着,避免其分泌的胆汁进入肝细胞间隙内,也防止血浆渗入毛细胆管(血-胆汁屏障),阻止胆汁进入血液循环。毛细胆管在肝小叶内形成网,多边形网孔内为肝细胞。每一个肝细胞除肝窦面以外,皆被毛细胆管围绕。因此,肝板内部密封着一个毛细胆

管网,在小叶周边联合成小叶内胆管,也叫终末细胆管或赦令管(canal of Hering),由扁立方细胞围成,通过界板之后进入门管区的小叶间小肝管,即小叶间胆管。小叶内胆管在结构和对损伤的反应上不同于其他胆管,在肝外胆道阻塞时可增生。门管区的小叶间胆管由立方或柱状细胞围成,含有胆固醇结晶和脂滴。

肝细胞的肝窦面有许多微绒毛,长约 $0.5\mu\text{m}$,浸浴在血浆内,大大增加了肝细胞与血浆的接触面积。许多代谢活动由肝细胞完成。在与血浆接触的肝窦面,肝细胞将其合成的多种血浆蛋白释放入血,例如白蛋白、凝血因子(第Ⅲ因子)、纤维蛋白原和补体成分;肝细胞通过尿素循环使氨基酸脱去氨基,随后由肾排泄尿素;肝细胞把胆红素转变为胆绿素释放入胆汁;肝细胞从血液中摄取和灭活许多内源性和外源性有毒物质,使循环中的四碘甲腺原氨酸转变为活性更强的三碘甲腺原氨酸,也能以糖原的形式储存碳水化合物,以脂滴的形式储存甘油三酯,当需要时再将其分解,向血液中释放葡萄糖和脂质。多数脂类在内质网与蛋白结合形成低密度脂蛋白,经高尔基复合体形成分泌小泡,从细胞的窦周面释放入血。铁储存在肝细胞内的铁蛋白颗粒内。另外,肝细胞还能储存复合维生素 B,包括维生素 B_{12} 。

胆汁在肝细胞内生成后,从毛细胆管面释放入毛细胆管,其主要成分是胆盐,基本功能是在消化过程中使脂肪乳化。体内产生的各种毒素以及某些激素和部分胆固醇也经由胆管树排泄。肝也是 IgA 分泌入消化管的一个主要途径。IgA 主要来自消化管壁黏膜相关淋巴组织中的 B 淋巴细胞。虽然一部分 IgA 通过肠管黏膜细胞局部分泌,但大多数都通过门脉系统进入肝,由肝细胞摄取进入胆汁,继而排入十二指肠并扩散到肠管更远部。所有这些代谢活动大都产生热量,肝是维持高“静止”体温乃至恒温热能的主要源泉。

肝细胞彼此相连构成肝板,相邻肝板之间有分支彼此吻合,形成肝板间桥,连接毗邻肝板。肝板之间的间隙内含有内皮围成的静脉窦,即肝窦,通过肝板上的腔隙彼此吻合。在邻近门管区或肝静脉属支处,肝细胞形成界板环绕肝板和肝窦,门静脉和肝动脉分支及小胆管穿过。由单层肝细胞在整个肝被膜下形成同样的界板。门微静脉和肝微动脉的细小分支,穿过肝细胞界板进入肝小叶,共同开口到肝窦。汇入的血液在进入中央静脉之前被窦壁过滤,可直接与肝细胞接触。窦内皮细胞与肝板肝细胞之间隔一狭缝,称为窦周隙,也叫 Disse 间隙,一般宽约 $0.2\sim 0.5\mu\text{m}$,但低氧时可扩张。间隙内含有胶原纤维(主要为Ⅲ型,也有Ⅰ型和Ⅳ型)和不规则的肝细胞微绒毛。此间隙与小叶周围门管区的血管和小肝管(即小叶间胆管)周围的 Mall 间隙相延续。Mall 间隙内的淋巴管以盲端的毛细淋巴管开始。Disse 间隙内可见少数的肝星状细胞,也称 Ito 细胞。肝小叶中央静脉汇合成小叶间静脉,再汇合成肝静脉,把血液流入下腔静脉。

2. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC) 又称贮脂细胞、Ito 细胞或维生素 A 贮存细胞等,是目前公认的肝纤维化形成中产生细胞外基质(ECM)的主要细胞。20 世纪 80 年代以来, HSC 分离、培养方法的建立和完善,极大地推动了肝纤维化形成机制的研究。细胞生物学和分子生物学技术的发展,为细胞分子水平阐明肝纤维化形成机制奠定了坚实基础,其中 HSC 的研究功不可没。作为肝脏的一种间质细胞, HSC 兼有成纤维细胞、脂肪细胞和肌细胞的特征,在肝纤维化形成初期被激活转化为肌成纤维细胞,产生多种 ECM 组分,通过多种细胞因子的旁分泌及自分泌作用,调节其在肝纤维化形成中的生物学效应。

HSC 是机体贮存维生素 A 的主要场所,体内 80% 的视黄醇类物质以视黄酯的形式贮存在 HSC。HSC 含丰富卵磷脂视黄醇酰基转移酶和视黄酯水解酶,该两种酶是维生素 A 酯化

反应和水解反应中的重要酶,提示 HSC 在机体维生素 A 代谢中的重要地位。但尽管如此,并非所有 HSC 均含有维生素 A 脂滴,研究表明仅 10% 的 HSC 含有维生素 A 脂滴,且此比例随机体营养状况、生理功能变化而变化。除贮存维生素 A 脂滴外,HSC 还作为肝特异性周皮细胞,具有收缩功能,因此可调节血管功能和肝窦血流。此外,HSC 也参加正常肝脏的 ECM 改建。

HSC 的另一个重要特性是异质性,这在前面的结蛋白表型上已得到充分说明。正常 HSC 位于窦周间隙和肝细胞间隙内,细胞形态呈卵圆形或不规则形,常伸出数个突起,突起内有较多的微管和微丝,突起附着于内皮细胞外表面和肝细胞表面。HSC 细胞核形态不规则,胞质内含有许多大脂滴。值得注意的是,HSC 并不是均一的细胞群,位于不同肝腺泡带的 HSC 大小和结构不同。I 带的 HSC 有短的窦周突起,含有的脂滴较小;II 带的 HSC 则突起较长,具有分支,含有大脂滴;III 带 HSC 具有长细胞突起,含脂滴少。这些异质性使 HSC 分离、培养和鉴定中所用的方法不能一概而论。

3. 库普弗细胞 (Kupffer cell) 是体内固定型巨噬细胞中最大的细胞群体,约占细胞总数的 80%。库普弗细胞位于血窦内,形态不规则,有许多板状和丝状伪足附着在内皮细胞上,或穿过内皮窗孔或细胞间隙伸入窦周隙内。细胞富于皱褶和微绒毛,还有较厚的细胞衣,与识别和捕捉异物有关。胞质内溶酶体甚多,并常见吞噬体和残余体。细胞内含有丰富的溶酶体酶,包括组织蛋白酶 B、N-1 酰糖胺酶、酸性脂酶、 β -葡萄糖醛酸酶、氨基肽酶 B 等。组织化学显示,库普弗细胞的标记酶是内源性过氧化物酶、抗酒石酸酸性磷酸酶及葡萄糖-6-磷酸酶。库普弗细胞的这些特点,表明它的主要功能是清除和分解异物及衰退的内源性颗粒物或脂蛋白和糖蛋白等大分子物质。肝库普弗细胞由单核细胞分化发育而来。正常情况下,库普弗细胞分裂率很低(0.06%),因此一般认为它是长寿命细胞。在肝受损害或做部分肝切除后,可见肝库普弗细胞分裂增生,故它也有自我复制能力。肝库普弗细胞可长期保持其抗原决定簇及细胞毒作用。可能在病理情况下引起库普弗细胞损害或大量丢失后,才主要依靠肝外方式补充。肝库普弗细胞与血液直接接触,数量庞大,是单核吞噬细胞系统中很活跃的部分,在清除从门静脉血入肝的异物中起到重要作用。

库普弗细胞的内吞功能很强,不断地内吞血液中的多种物质,如肝素、变性清蛋白、胶原、纤维素复合物、癌胚抗原、聚合的 IgG 和 IgA、生长激素和甲状腺素、免疫复合物、某些糖蛋白、衰退的膜和细胞器、衰老的或损伤的红细胞和血小板等,此外还有细菌、病毒、某些肿瘤细胞以及胶体金和碳粒等实验性颗粒物质。在清除衰老变性血细胞中,库普弗细胞起到重要作用。红细胞、淋巴细胞和血小板在血液中受神经氨酸酶的作用,细胞表面的唾液酸丢失,被库普弗细胞识别而迅速清除。低密度脂蛋白主要被库普弗细胞摄取。库普弗细胞摄取的低密度脂蛋白占肝总摄取量的 14% 左右,比肝细胞强。库普弗细胞分解脂蛋白后又释放胆固醇。库普弗细胞还可摄取脂小体和少量乳糜微粒,并在溶酶体内降解,分解产物胆碱被释放后可被再用于合成磷脂酰胆碱。库普弗细胞积极参与调节免疫应答,具有辅佐细胞的 Ia 抗原、淋巴因子和 γ 干扰素,可增强其 Ia 抗原的表达作用。它也处理抗原和向免疫活性细胞呈递抗原,并可使经抗原或细胞分裂素作用的 T 淋巴细胞再增殖,并促进混合淋巴细胞反应。库普弗细胞通过 Fc 受体和 C3 受体介导吞饮和清除肝内免疫复合物。库普弗细胞是机体肿瘤监视功能中重要的组成成分,它具有识别瘤细胞特异抗原及抑制和杀伤瘤细胞的作用。由于其数量大,又分布在肝血窦的重要部位,构成机体重要的防御屏障,因此

它的抗肿瘤作用尤其是抗肝癌作用受到重视。近年来发现库普弗细胞可释放某些因子,并与肝其他细胞有功能相关性。它分泌的一种因子可刺激肝细胞合成 γ -球蛋白和纤维素原;它释放的另一种因子可使肝细胞内细胞色素(P450)减少。来自门静脉血中的内毒素多被库普弗细胞吞饮清除,并能激活淋巴细胞使它的化学趋化性增强,使内毒素迅速与淋巴细胞相作用,同时保护肝细胞免受内毒素损害。慢性肝病时,库普弗细胞功能下降,内毒素增多,可使肝细胞脂肪变性,重者细胞坏死。受内毒素刺激,肝巨噬细胞还分泌一种因子,抑制肝细胞合成蛋白质。在脓毒血症或严重创伤引起的多器官功能衰竭综合征中,库普弗细胞释放的活性氧、蛋白水解酶和白细胞介素-1等,也可加重肝细胞损害。在四氯化碳中毒的肝,库普弗细胞分泌一种可溶性物质,能刺激肝星状细胞增生,这表明它与肝纤维病变的发生有一定关系。库普弗细胞还释放其他多种因子,如分泌红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、干扰素、肿瘤坏死因子,参与调节血细胞生成,以及释放促凝血物质等。

4. 窦内皮细胞 是构成肝血窦壁的主要边界成分,其体积占肝小叶的2.8%。内皮细胞扁平而薄,含核部分略厚,凸向腔内。内皮细胞之间连接松散,细胞间极少见连接结构,偶见紧密连接,通常有直径 $0.1\sim 0.5\mu\text{m}$ 的间隙,有的间隙较大,可达 $1\mu\text{m}$ 宽。Wisse于1970年首先提出肝窦内皮细胞呈筛孔状结构,内皮细胞胞质不连续,有许多小孔,称为窗孔,许多窗孔构成了肝筛。内皮细胞的窗孔无隔膜,内皮下基底膜不完整,且细胞间连接呈“松散型”,这样肝细胞可与肝窦血液中的物质进行自由交换。在Disse间隙中,肝筛是分离血浆的双向滤过结构。在门静脉侧其孔隙直径约 $4\mu\text{m}$,肝静脉侧约 $5.5\mu\text{m}$,内皮细胞窗孔的大小和数量可在一定程度上发生变化,如当肝窦窗孔直径变小时,其数量常增多,而当肝窦窗孔直径变大时,其数量常减少,这对维持正常肝脏代谢功能来说十分重要。当肝功能失调时,内皮细胞可通过调节筛孔的数量和大小发挥代偿作用。窗孔小者直径 $0.1\mu\text{m}$,大者直径达 $1\sim 2\mu\text{m}$,孔上无隔膜。人和多数哺乳动物肝血窦内皮细胞外无基膜,仅见散在的网状纤维。因此,肝血窦壁通透性较大,除血细胞外,血浆各种成分包括蛋白质和乳糜微粒等大分子物质,以及肝细胞产生的脂蛋白等,均可通过内皮细胞的窗孔和细胞间隙,这十分有利于肝细胞从血液中摄取物质和排出其分泌物入血窦。内皮细胞窗孔的形态、大小受生理状况和药物影响而变化,可关闭或扩大。内皮细胞含有微管和微丝,并含有肌动蛋白和肌球蛋白,参与调节内皮细胞窗孔的大小。胎肝和肝再生时,常见内皮细胞分裂相,表明肝血窦内皮细胞也有自我复制能力。

内皮细胞也含有各种细胞器,线粒体较小,内质网散在,可见高尔基复合体和中心体,微管和微丝较发达。细胞化学研究表明,内皮细胞溶酶体酶活性甚高,许多空泡呈酸性磷酸酶阳性。内皮细胞的一个明显特点是胞质内含有大量吞饮泡,一种是直径较小($0.1\mu\text{m}$)的吞饮小泡,一种是较大($0.7\mu\text{m}$)的大吞饮泡,两者可能有不同的内吞机制。近年来实验证明,肝内皮细胞有很强的摄取和代谢能力。它含多种外源性和内源性颗粒与大分子物质,如辣根过氧化物酶、铁蛋白、胶体金、胶体钍、碳粒、糖蛋白和脂蛋白等。内皮细胞活跃的内吞作用,表明其在代谢和转运蛋白质、糖蛋白、脂蛋白等血浆成分中起重要作用。内皮细胞含有高活性的糖苷酶等,可水解黏多糖(如肝素)和糖蛋白。内皮细胞有调节脂蛋白代谢的重要功能,它有很丰富的净化受体,其高亲和作用可使修饰后的低密度脂蛋白(LDL)迅速内吞并被溶酶体降解。内皮细胞还有磷脂酶受体,使肝细胞分泌的磷脂酶结合在内皮细胞表面,分解血液中的脂蛋白;该受体可使血中的大部分脂蛋白无须被细胞内吞即被磷脂酶代谢。近