维普资讯 http://www.cqvip.com

胆管病变，肝内微循环

71~74 正常及胆管病变时的肝内微循环

第一医院 郑 军综述 方开先审校

R575.7

中图分类号 R575.7

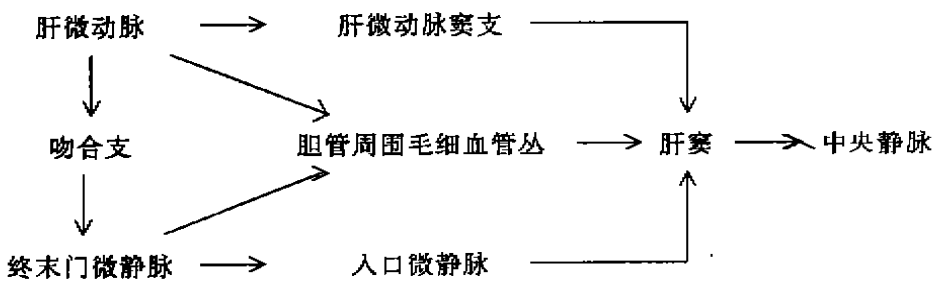
肝脏同时接受肝动脉和门静脉的双重血液供应，肝细胞与门静脉和肝动脉的混合血液之间的物质交换主要在最接近组织细胞的微循环血管、即肝窦状隙和窦周间隙处进行。因此，弄清肝脏微循环的情况是了解肝组织解剖生理及病理学的一项重要基础。

一 肝脏微循环单位

根据肝内血液循环的特点，对肝脏结构功能单位的划分，有三种不同的意见：最早kiernan在观察了猪肝脏后提出以中央静脉为中心的肝小叶单位，又称经典肝小叶(classic lobule)，至今仍被不沿用。Mall提出了以门管区为中心的小叶结构，称为门管小叶(Portal lobule)，形成为三角柱状体，中心为门管区的血管、胆管、淋巴管以及神经纤维，周围以3个中央静脉的连线为界。以后Rappaport等人的研究证明一个典型的肝小叶可同时接受几个终末血管的供血。所以认为经典肝小叶不是肝脏结构和功能的最小单位，而认为肝脏最小结构的功能单位是肝腺泡(liver acinus)，一个肝腺泡就是一个微循环单位，是由出入肝腺泡的微血管组成，包括：1支门静脉终末血管及伴行的肝动脉终末血管，与肝腺泡中轴血管相连的窦状隙、胆管及周围的毛细血管丛，2条作为引流的中央静脉及淋巴管[1]，约占相邻两个经典肝小叶的1/6，而一个经典肝小叶一般是由6×1/2个肝腺泡集合组成。

然而也有人提出，假如把脏器中执行正常功能所需最少量的组织看作是一个单位，那么上述概念还不够确切，微循环单位是肝内组织更为局限的区地域，这一单位包括单个的肝窦以及直接相连的输入和流出的微血管、胆管、淋巴管及神经组织。

微循环单位的血液通路归纳如下[1~2]



维普资讯 http://www.cqvip.com

肝窦是特殊化的毛细血管，肝窦之间有丰富的吻合，窦壁是由非常扁平，中央略凸的内皮细胞构成。内皮细胞上有许多0.1～0.2μm的小孔，有些孔较大，直径可达2.0μm。肝窦没有基底膜，可容许分子量为2500,000以下的物质通过，故其通透性是很高的。在肝窦出口有大的内皮细胞，它的肿胀和皱缩可影响肝窦的血流[3]。肝窦内还有不规则的枯否氏细胞附着，它可以埋入内皮细胞壁，伸进Diss间隙或向肝窦腔内突起；突起至肝窦内的枯否氏细胞也可以起到毛细血管括约肌的作用[4]。肝窦的管径较粗而且不很一致，一般直径为7～15μm，在某些病理情况下可增至180μm[6]。因为肝窦的直径可以变化，而且它的衬壁有独特的内皮细胞和枯否氏细胞，所以肝窦与一般的毛细血管不同。肝窦压为约2～3mmHg(0.3～0.4kPa)，由于肝窦两端压力差小，血流阻内大，血流比较稳定，流速一般为0.1～0.2mm/sec[6]。门静脉，肝动脉混合血中携带的氧和营养物质，流经肝窦时形成一浓度梯度，在接近门静脉处最高，为Ⅰ区；靠近中央静脉处最低，为Ⅲ区；两者之间为Ⅱ区，氧和营养物质的浓度亦介于Ⅰ区与Ⅲ区之间[7]。wekin等人曾经认为在生理条件下约3/4所肝窦处于休止状态，仅1/4处于流动状态，但Lifsion等人用放射性同位素示踪观察证明所有的肝窦均不处于休止上状态[8]，从而否定了Wekin的设想。

门静脉的分支直径在0.4mm以下的称为分布门静脉(Distributing Portal Vein)，在门脉区的中央走行，不断发出小末稍支到肝窦；该末稍支称为输入静脉(inlet vein)[9]，输入静脉壁有类似括约肌的活动，以调节门静脉血流进入肝窦[5]，另外，在门静脉末端内径约15～20μm管壁上可见较大的内皮细胞，也可影响肝窦的血流[10]。显微镜下活体观察可见小鼠和大鼠门静脉终末支与中央静脉之间的肝窦有两种通道，一种为直线或略弯的通道，另一种为主干通道，长约250μm并有呈梯状的短吻合支，主干的血流方向和速度较为恒定，而吻合支血流方向和速度变化不定。

肝动脉分支在肝内的走向比较复杂，综合有以下四种情况：1.由肝微动脉向胆管周围毛细血管丛发出输入血管；2.由终末肝微动脉直接汇入肝窦状隙；3.以动—门静脉吻合的形式直接汇入门静用脉；4.向肝动脉及其分支的壁内提供滋养动脉。肝动脉分支在胆管周围形成毛细血管网后，其终末支进入与门静脉终末支邻近的肝窦，部份向肝小叶内部深入。在一个门脉区内常可见粗细不一的1～5支动脉。彼此互相沟通。微动脉直径为50～100μm，为单层平滑肌细胞构成，可分成(1)大中Glission鞘中稀疏的门脉周围血管丛(Periportal plexus)，供应Glission鞘内组织的血液；(2)大部份分支形成的胆管周围血管丛(Peribiliary plexus)，再发出终末分支进入肝窦或门静脉终末支，动脉壁内可见丰富的无髓神经纤维，对肝动脉的血供起着神经调节作用。Mccaskey等人曾观察到结扎大鼠肝动脉后肝窦内血流无明显变化，因此多数学者认为肝动脉在肝脏血液供应方面作用有限。

胆管周围血管丛是小动脉及小叶间动脉发出的分支在胆管周围形成的毛细血管网，普遍存在于哺乳动物肝内，其构筑形式因部位不同而有差异。通常在较大的Glission鞘内形成内外两层血管网，在较小的鞘内主要是单层稀疏的毛细血管网[10]。在鞘内，肝微动脉沿途向胆管周围血管丛发出分支，而该丛的输出血管或直接与肝窦相连，或与终末门微静脉吻合，Ohtani(大谷)和Murakami(村上)通过铸型扫描电镜的研究发现猴的胆管周围毛细血管丛的输出血管主要连于肝窦状隙，不让入门静脉；而鼠肝，该丛的输出血管则分别连于肝窦和门静脉两者。他们认为这种引流去向的不同，可能是肝脏微循环形态学方面的动物种属差异[9]。

二　肝脏微循环的调节

肝动脉与门静脉在肝内形成一个多管道

维普资讯 http://www.cqvip.com

微循环系统，通常肝微动脉的压力为30.0～35.0mmHg(4.0～kPa)，终末门微静脉的压力为3.0～4.0mmHg(0.4～0.5kPa)；微动脉可以直接把动脉血喷射入窦状隙，这样不仅影响了窦状隙的血流速度和血氧人含量，而且也是提高了窦状隙的血压并增加了对静脉血的推力。但低压的门静脉血则是靠肝微动脉和毛细血管前括约肌的周期性活动(开放与关闭)而进入压力比它高8倍，由动脉血充盈的窦状隙内。即当微动脉人口括约肌开放时，动脉血在高压下(4.0～4.7kPa)射人窦状隙或终末门微静脉，并把低压的门静脉血带入引流的中央静脉；当微动脉人口括约肌关闭时，门静脉血仍然可以借助于终末门微静脉压（0.49kPa）和中央静脉压(0.049kPa)之间的压力差而流动。因此，肝微动脉的周期性关闭在调节肝脏的血流方面起重要作用；此外，微动脉和窦状隙人口及出口处的内皮细胞和枯否氏细胞的肿胀或缩小。也能影响窦状隙和窦周间隙之间血液的运转，对局部循环进行一定的调节[11]。贮脂细胞对微循环是否有调节作用目前还不清楚，但是这种细胞同内皮细胞和枯否氏细胞一样，都具有微管和微丝，因而提示有收缩的能力。

微血管的舒缩状态及内皮劝胞的活动均处于神经和体液因素的调节下。来自腹腔神经结的交感神经(肾上腺素能)纤维，缠绕于肝动脉周围形成肝丝，由肝门人肝，支配血管壁平滑肌，起收缩血管的作用，此外，在血浆和组织液中尚有多种能影响血管平滑肌舒缩的血管活性物质，如1.激素，包括去甲肾上腺素，肾上腺素、血管加压素和血管紧张素II等，2.代谢产物，胆汁中的某些物质借助于胆管周围毛细血管丛与肿管之间的一种反向交换装置被重吸收；另外，在胆道上皮中的基底颗粒细胞可以释放"P"物质，也同时被胆管周围毛细血管丛吸收。这些被吸收的物质都可以调节和影响肝小叶的微循环。再者，胆盐被小肠壁吸收后通过肠肝循环人肝也具有调节肝微循环的功能。

三　胆管病变时的肝内微循环

(一)胆管完全阻塞时肝内微循环的变化

胆总管完全阻塞后，胆道压力逐渐升高，初期，毛细血管上皮细胞的微绒毛部份或全部消失，胆管亦发生肿胀呈水泡状[12]，随着胆管的不断扩张，Glission鞘中邻近的门静脉、肝动脉必然受压迫，使进人肝窦的阻力增高，灌流减少。Edlund[13]用活体显微镜观察发现大鼠在结扎胆总管2～6天后，肝窦内有红细胞聚集，中央静脉血流变慢，内有血细胞聚集，但无血栓形成；8～15天，在门静脉，肝窦和中央静脉内均有红细胞聚集，且中央静脉的血流非常缓慢，并出现小血栓。Franco[14]和Kodamo[15]均观察到在结扎大鼠胆总管2～4周后，肝脏血流明显减少，肝窦内胶原纤维增生，4周以后即使解除胆管阻塞，肝血流也不可能再恢复正常，因此，不可避免地会发生胆汁性肝硬化。Lozaro[16]在结扎家兔胆管后的4～12天分别作肝内血管铸型扫描电镜观察，发现多数肝窦是由肝动脉供血，仅有少数是肝动脉和门静脉双重供血，肝动脉在胆管结扎后4天就增粗，7天后门静脉供应肝窦质的分支进行性减少，中断的门静脉可通过胆管周围血管丛形成侧支循环进人肝窦，中央静脉和小叶下静脉常见到扩张，门静脉在胆管周围、肝表面、胆管与肝静脉之间形成交通支。黄晓强等人[17]将家兔胆总管双重结扎，50天后作肝微血管铸型扫描电镜观察，发现肝窦明显减少，残存的肝窦呈细条索状，少数肝窦扩张，形成双静脉吻合，再生结节中央部份不充盈，有动脉小分支呈丛状包绕，门静脉的小分支减少，肝动脉轻度扩张。

(二)胆管梗阻合并细菌感染时肝内微循环改变

金德等[18]报道结扎狗的二级胆管后注人大肠杆菌和脆弱杆菌混合液，造成结扎处以上胆道的完全梗阻伴感染病变。三个月后可见到肝脏体积缩小呈颗粒状，光镜下部分肝

维普资讯 http://www.cqvip.com

小叶结构破坏，汇管区小胆管及纤维组织大量增生，分割肝小叶呈结节状，小时间静脉扭曲、减少，肝动脉分支内膜增厚等改变，这些病理变化较单纯结扎同级胆管者更为明显。黄晓强等[19]报道，对肝内胆管结石病人在手术中取出的肝叶进行微血管铸型扫描电镜观察，发现胆管的梗阻伴感染使胆管明显扩大，管壁增厚，肝内胆管周围毛细血管丛亦随之扩张，血管丰富。汇管区呈明显扩大，纤维组织增多，其中含有丰富的互相吻合的血管网，这些血管的来源主要是增生的纤维组织中新生的毛细血管和一些肝实质破坏后或萎缩后残留的毛细血管化的肝窦。纤维隔中的血管杂乱而无一定方向，多数扭曲，且血管数的多少及扭曲变形同纤维化的程度呈正比。Kyung[20]用肝血管造影证实在胆管癌或肝细胞癌侵犯胆管时，胆管周围血管丛明显扩张，如病变持续发展，则胆管周围血管丛的内层血管变细，有的闭塞、而外层静脉网在纤维组织压迫下变细、扭曲，造成胆管壁的血液循环障碍，最终影响肝内微循环灌流。

Huang T.等人[21]将狗折胆总管作不会结扎，造成胆管部分梗阻后，注入大肠杆菌到梗阻的胆管管内，发现在20cmH_2O(1.96kpa)压力下，细菌出现于胸导管淋巴液中，当压力升至25cmH_2O(2.45kpa)时，细菌即在液中出现，由于毛细胆管高压及合并的细菌感染作用，使正常时的血胆屏障遭到破坏，胆汁及微细结石、细菌或碎片被压入Diss间隙和肝实质内，造成门管区及肝实质内多发性脓肿发生，必将对肝内微循环造成严重影响。殷凤峙等人[22]观察了100例肝胆管结石肝叶切除的标本，发现有胆砂性血栓者为30例，发病率高达30%。胆砂性血栓主要在肝内微循环系统的小叶间静脉、肝窦、中央静脉及小叶下静脉中，胆砂血栓内含有杆菌及白细胞，这种大量带菌的胆砂在肝内不仅引起炎性病变和小脓肿形成，而且对肝内微循环也造成严重损害，因此，胆道梗阻伴感染对肝内微循环的影响应足以引起重视。

正常及病理状态下肝脏的微循环都十分重要，但由于肝微循环解剖上的特点及研究方法学上的困难，这方面的文献报道不多，还有许多问题未能取得共识，必须继续深入研究，本综述是将目前所查到的文献收集综合，难免挂一漏万，待今后继续补充修改。

参 考 文 献

1. Rappaport AM. et al. adv. Microcirc 1975; 6:155
2. Wiedeman MP. et al. Microvasculature of specific organs and tissues. In:Wiedeman MP. et al. eds. An introduction to microcirculation New York:Academic Press 1981:47
3. Pappaport AM. Microvascular Research 1973;6:212
4. Metta PM. Arch Histol Jpn 1984;47(1):1
5. Arias IM. The liver; biology and pathobology, New York Raven, 1982;627
6. 田 牛.微循环第一版 北京:北京科学出版社 1980;131
7. Lautt WW. Gastroenterology, 1977; 73:1163
8. Lifsion N. AM. J. Physiology 1970;218:1480
9. 张朝佑器官内微血管铸型扫描电镜图谱 科学出版社1988;54
10. 廖 瑞,等.解剖学报 1985;16(1):89
11. Nolan JP. Hepatology 1981;1:458
12. Desmot VJ. Cholestasis: A Problem. In:Csomos G. et al. eds. Clinical Hepatology. History Present state Outlook.Berlin: Springer-Verlag, 1983;299
13. Edlund Y. Acta Pathol Micro Scand 1962;54(2)181
14. Franco D. Arch Surg 1979;114:1064
15. Kodama O. et al. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1990;87(1):49
16. Lozano IDR. J. Path Bact. 1965;90:471
17. 黄晓强,等.中华实验外科杂志 1987;4(4):151
18. 金 德,等.延边医学院学报 1990;13(9):195
19. 黄晓强,等.中华外科杂志 1987;25(6):330
20. Kyung JC. et al. Radiology 1983;147:357
21. Huang T. Arch Surg. 1969;98:629
22. 殷凤峙.实用外科杂志 1991;11(4):173

(收稿日期1993-05-10)