DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.03.006

重型病毒性肝炎的病理形态学基础

I、肝脏的病理形态变化*

钟光汉 左声鹤 裴永学（病理解剖学教研室）

提 要 本文研究材料为有重型病毒性肝炎临床表现的尸检病例30例。对其临床资料、尸检记录、肝脏的大体和组织切片标本作了详细的研究。病例中男性23例，女性7例。其平均年龄为27.9岁，最小者8岁，最大者57岁。其中4例儿童平均年龄为9.5岁。其病程均在一个月以上，但其长短甚不一致，长者可达96个月之久。病例中至少有73.3%在发病前曾患过急性肝炎或（和）慢性活动性肝炎。故其临床经过同突然发作和病程短促的暴发性肝炎迥然不同。

这30例的肝脏病理变化可分为亚急性坏死性肝炎（Ⅰ型）、坏死-增生性肝炎（Ⅱ型）、肝硬化前期性肝炎（Ⅲ型）和肝硬化性肝炎（Ⅳ型）四种类型。这四种病理类型，既各有其特征又有相互重叠之处，按其发展顺序，能够反映亚急性肝坏死演变为肝硬化的过程中既有区别又有联系的四个不同的阶段。

关键词 重型病毒性肝炎；尸检病例；乙型肝炎表面抗原；病理变化；肝炎；肝硬化

重型病毒性肝炎（以下简称重型肝炎）是肝炎病毒感染所致的肝实质大量坏死而引起的临床综合症。以肝功能严重损害并累及肝外重要脏器（如消化道、脑、心、肺、肾等）为其主要特症。其疗效往往很差，预后不良，死亡率甚高，迄今为一棘手问题。我国在六十年代曾有重型肝炎的尸检材料的研究报告[1][2][3]。自从Blumberg（1965）发现澳抗原以来，人们对病毒性肝炎的有关各个方面的认识有了很大的发展，对重型肝炎的病理变化有重新认识的必要，这是一点；其二是，重型肝炎有关肝功能化验参数只能反映肝脏损害的一般情况，而不能反映其形态变化的具体内容和过程；其三是，有重型肝炎的临床表现的，其肝脏形态变化并不完全相同。本文的目的在于研究重型肝炎时肝脏病变发展过程中各阶段的形态学特征，以提高对肝脏病变的认识并提供诊断和治疗的参考。

材料与方法

本文研究材料为有重型肝炎临床症状的尸检30例，均为散发的住院病例。对每一例的临床资料、尸检记录、肝脏大体（23例）和切片（30例）标本进行了详细的复查。排除了酒精性肝病，药物或化学药品引起的肝脏损害，威尔逊氏病，肝外和肝内大胆管阻塞，原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎或化脓性胆管炎的可能性。还从23例肝脏大体标本重新采取组织块，其数目从五、六至十余块不等，从其中10余例采取大组织块（6×10cm），用石蜡包埋，各例组织切片均作了H.E染色，Foot氏网织纤维染色，Masson氏三色染色，19例作了Shikata氏改良地衣红染色，特异免疫荧光和免疫酶标染色。特异免疫荧光染色方法为，用澳抗原诊断血清作用于福尔马林液固定，石蜡包埋的组织切片后，用异硫氰基荧光素结合的羊抗马IgG染之，在荧光显微镜下观察，肝细胞胞浆显明亮黄绿荧光为阳性。免疫酶标染色法为，用澳抗原诊断血清作用于上述组织切片，用辣根过氧化物酶结合的羊抗马IgG与该切片起反应后，再以酶底物（H_2O_2）和3,3′二胺基联苯盐酸与之起反应，在显微镜下观察，胞浆呈棕褐者为阳性。肝细胞胞浆中地衣红阳性物质在镜下呈棕褐色。

结 果

一、一般临床资料

1、性别与年龄：男性23例，女性7例，男女之比近似3:1。平均年龄为27.9岁，最小者8岁，

---

*注：本文于1982年10月在全军肝炎学术会议（南京）上宣读，于1986年1月参加上海国际肝癌与肝炎学术会议交流。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

最大者57岁。4/30例为儿童，其平均年龄为9.5岁。患者以20～39岁者居多，占总数的51.8%。

2. 临床经过：本组30例临床诊断为急性重症肝炎者4例，亚急性重型肝炎者15例，慢性重型肝炎者11例。22/30（即73.3%）例继发于急性轻型肝炎（主要是黄疸型）或慢性活动性肝炎。患者多死于肝衰、肝昏迷、肝肾综合症、呼吸循环衰竭等情况。病程均在1个月以上，但其长短很不一致，短者1月余，长者达96个月之久。其经过与“暴发性肝炎”的突然发作和病程短促者迥然不同。

二、病理变化

本组30例均有肝脏重量减轻，其中23例18岁以上患者肝重平均748g，约为成人正常肝重的60～70%左右。有一例成人肝重未称，但其体积明显缩小。6名15岁以下患者肝重均比其同年龄正常人肝为轻。

肝脏病变按其大体和组织学变化的不同，可分为四种类型：亚急性肝坏死性肝炎（Ⅰ型），坏死增生性肝炎（Ⅱ型），肝硬化前期性肝炎（Ⅲ型）和肝硬化性肝炎（Ⅳ型）。

亚急性肝坏死性肝炎（Ⅰ型）属此型者7例。至少有3例是继发于急性轻型肝炎的。1例是在无黄疸型肝炎痊愈后，在再次发生黄疸型肝炎的基础上发生的。1例是在急性黄疸型肝炎痊愈后，三次复发，在慢活肝的基础上发生的。还有1例是在慢活肝的基础上发生的。主要形态学特征为，肝实质显坏死与增生，但坏死改变占优势。

大体变化：肝重减轻，质地柔软，包膜皱褶，切面显肝实质郁胆，郁胆的肝实质与充血的区域相间出现。一般都没有结节形成或纤维化（图1）。只有个别病例的肝脏切面可见轻微纤维化和少数的直径在0.1cm以下的灰白结节。

组织学变化：肝小叶中央静脉和门脉区的正常空间关系基本保存。肝实质显融合性坏死，多为亚大块性，或为架桥性，偶为大块性。有时同一病例的肝脏在不同部位表现不同坏死形式，例如，一处为亚大块状，另一处则为架桥状。坏死区域的肝细胞，除少数留有残影外，多已溶解、消失，遗留网织纤维支架和扩张、充血的肝窦。坏死区域还散布着淋巴细胞。枯否氏细胞显增生和吞噬现象。幸存的肝实质多见于门脉区的周围，并显轻度增生；其肝板由二排以上的、形状不规则的肝细胞构成，有时还含有腺泡状结构，因而显得很不规则。肝细胞胞浆含多少不等的胆色素，毛细胆管腔中几乎总有胆栓（图2）。从未见过小叶间胆管含有胆色素的。炽热的、以淋巴细胞为主并杂以少数浆细胞和组织细胞的炎性细胞浸润发生于许多小的门脉区。还有界板断裂或消失，胆小管增生，甚至还有轻度的纤维化。淋巴细胞从门脉区浸润至周围肝实质的Disse氏间隙。这些变化发生于门脉三联的末端，故名之为“弥漫性末端门脉三联炎”。胆小管增生主要发生于发炎的门脉区及其周围，亦可发生于坏死的肝小叶中间带。胆小管增生区除淋巴细胞外常有较多的中性粒细胞浸润。幸存的肝实质中可见增生、肥大、吞噬活跃的枯否氏细胞，有时还可见肝细胞肿胀，气球样变或嗜酸性变。

坏死增生性肝炎（Ⅱ型）属此型者8例。其中至少有3例是在急性肝炎或急性黄疸型肝炎的基础上发生的，至少有2例是在急性黄疸型肝炎痊愈后又复发的情况下发生的。主要形态学特征为，最初发生的肝实质坏死范围因支架塌陷渐趋缩小，肝组织增生渐趋明显，二者相比，增生处于优势。

大体变化：肝重减轻，包膜皱褶，表面分布着细微突起（主要由于包膜下肝实质消失，网织纤维和门脉区纤维组织牵引包膜使之下陷，不受其牵引作用的包膜相对地显得突出，并非肝实质再生结节所致），质地仍较软，郁胆明显。有细微灰白色结节（其直径约为0.1～0.2cm或更小）稀疏地分布于浅黄褐色或黄绿色背景之上（图3）。

组织学变化：门脉区结构仍可辨认，而肝小叶中央静脉大多数无法识别。肝实质坏死区的疏松的肝窦组织，虽有部份塌陷，但仍清晰可辨。此型增生现象较Ⅰ型明显而复杂，表现为三种形式：（1）肝细胞增生以不规则的团块形式出现于门脉区的一侧或周围。这种团块是由不规则的肝板组成，其外周与胆小管（相当于正常Hering氏管道）相通，其中肝细胞和毛细胆管常有明显的郁胆，常见与其外周相通的胆小管扩张并充满胆色素（图4）。（2）胆小管增生显著，胆管相互交错，形成腺瘤状结构。这些胆小管，或为由二排细小的，核染色丰富而胞浆较少的卵圆状细胞形成的无腔隙的索状结构，或为核大染色呈颗粒状而胞浆较多的细胞形成的有腔隙的管状结构；它们之间混有较多的胶原纤维，并有淋巴细胞和/或中性粒细胞浸润。（3）还有一种胆小管-肝细胞混合性增生，有的为胆小管上皮层中镶嵌一二个肝细胞，有的为胆小管丛

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

中混有肝细胞构成的腺泡结构，有时还有胆小管与腺泡联接起来，并有郁胆。胆小管－肝细胞混合性增生常伴有基底膜形成和纤维增生。这三种增生的形式逐步地代替原先坏死肝实质。此型仍然可见到前面所说的“弥漫性末端门脉三联炎”。除个别病例外，相邻的门脉区之间尚无纤维组织相联接。此外，增生的肝实质可发生肝细胞胞浆疏松、气球样变和胆红质所致肝细胞损害。此型不但因肝实质塌陷而发生毛血管床缩小，还见有小叶中央静脉被结缔组织挤压。这可能是造成肝内门静脉血流受阻的主要因素。

肝硬化前期性肝炎（Ⅲ型） 属此型者6例。其中1例是患过急性肝炎后发生的，1例是在急性黄疸型肝炎之后发生的，还有1例是在急性黄疸型肝炎痊愈后复发四次的基础上发生的。此型主要形态学特征是，最初发生的肝实质坏死不复存在，肝上皮组织继续增生，间质纤维化逐渐明显。

大体变化：肝重减轻，表面出现细微“结节”状突起，因而显得凹凸不平（是由于包膜下肝实质消失，门脉区纤维组织牵拉包膜所致），质地较硬，切面显郁胆和纤维组织增多，并较密地分布着一些形状不规则的灰白色结节，其直径约在0.1～0.2cm之间（图5）。

组织学变化：正常肝小叶结构完全破坏，但门脉区仍可辨认。在Ⅰ、Ⅱ型中所见到的肝坏死区显网织纤维支架塌陷。增生的肝细胞团块，成堆胆小管增生和胆小管—肝细胞混合性增生依然活跃。此型开始出现少数典型假小叶（图6）。有个别病例的少数假小叶显轻度脂肪性变。相邻门脉区基本上由纤维组织联接起来，形成网状结构。以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润仍然较集中而明显地出现于门脉区及其周围的组织，这就是弥漫性末端门脉三联炎加纤维化的结果。郁胆明显，其发生的形式与Ⅰ型中所见者基本相似。增生的肝实质常发生新的点状坏死或融合性坏死，以及郁胆时胆红质对肝细胞损害有关的病变。

肝硬化性肝炎（Ⅳ型） 属此型者9例。其中1例是继急性黄疸型肝炎后发生的，2例是在急性肝炎痊愈后多次复发的基础上发生的，还有1例是急性肝炎转变为慢性肝炎的基础上发生的。此型主要形态学特征，除具有Ⅲ型中所见特征外，最显著的是假小叶增多和纤维间隔形成。

大体变化：肝重减轻，质地较硬，表面满布细小的结节，其直径在0.1～0.5cm之间，个别病例的多数结节的直径超过0.5cm（图7）。切面明显郁胆，但不同组织结构显得色泽不一致。切面可见灰白色中带淡黄褐色或淡绿色的，粗细不均的纤维组织形成的网状结构。其网眼的形状和大小也是很不规则的。网眼中组织呈深褐或深黄绿色，同网眼结构色调形成鲜明对比。总之，这些改变与充分发展了的细结节或粗结节肝硬化的大体改变不尽相同[7]。

组织学变化：肉眼所见的网状结构主要为肝实质坏死后塌陷的网状纤维支架和胶元纤维，其中有原先的门脉区、增生胆小管、胆小管－肝细胞混合性增生团块。并有以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润。淋巴细胞较集中地出现于原先的门脉区。因其中所含胆小管－肝细胞混合性增生成份有一定程度的郁胆，故肉眼看来呈灰白色带有淡黄或淡绿色。肉眼所见网状结构的网眼中可见较多被挤压的网织纤维包裹着假小叶以及其它增生的上皮细胞成份。肝细胞有显著郁胆现象，包括肝细胞胞浆含胆色素、羽毛状变性、毛细胆管含胆栓、胆梗塞等。这里还要提及，所谓肉眼所见网状结构在肉眼和显微镜下看来，没有严格的分野，而是互相交错的。此外，假小叶可出现新的点状或融合性坏死（图8）。

讨 论

一、从亚急性肝坏死转变为肝硬化的过程

如果把本组30例的肝脏病变加以比较，则不难发现：(1).以淋巴细胞浸润为主的炎症，也就是前面提及的“弥漫性末端门脉三联炎”，几乎以相同的程度出现于上述四种病理类型。(2).最初肝细胞坏死的范围随着Ⅰ→Ⅱ的顺序而缩小；与此同时，坏死区的网织纤维支架塌陷随着Ⅰ⟶Ⅲ型的顺序而渐趋明显，到Ⅳ型成为纤维性间隔，其中有门脉区炎症引起的纤维化和增生胆小管周围的纤维化参与。(3).肝细胞增生现象见于各型，始于Ⅰ型，但还微弱，Ⅱ型时增生明显，以增生的肝细胞团块的形式出现，对坏死来说，处于优势；从Ⅲ→Ⅳ型不仅有增生的团块，而且有假小叶形成，后者为Ⅳ型的

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

重要组成成分。但是，肝细胞增生，在结构上是异常的，还受到种种因素的限制，网织纤维塌陷以致不能提供肝细胞再生的支架，纤维母细胞增生剥夺肝细胞增生所需之养料，肝组织结构的改建所引起的肝脏微循环障碍，免疫反应对增生肝细胞的破坏（如再生肝实质发生点状坏死和或触合性坏死），郁胆对肝细胞的损害等因素，使增生未能弥补坏死所丧失的肝重，肝脏因而处于“萎缩”的状态。(4).胆小管增在Ⅰ型就很活跃，但为数不多，至Ⅱ、Ⅲ型时，数量显著增加，至Ⅳ型时其数量比Ⅱ、Ⅲ型无明显差别，但在假小叶旁可见胆小管萎缩，并逐渐消失于纤维组织中。(5).胆小管－肝细胞混合性增生主要开始见于Ⅱ型，Ⅲ、Ⅳ型时仍然增生活跃；由于郁胆对其肝细胞成份的损害和纤维增生，Ⅳ型中混合性增生开始表现萎缩，并逐渐消失于纤维组织中。

综上所见，四种病理类型的组织学变化，既有共同变化贯穿于它们之间和互相重叠之处，又有互相区分的地方。由此可以设想，这四种类型的顺序反映了亚急性肝坏死演变为肝硬化的过程中既有联系又有区别的四个不同的阶段。

此外，从临床经过来看，四种病理类型均各有部份病例是在慢活肝的基础上发生的，慢活肝可能参与演变过程。早在本世纪30年代至40年代有Bloomfield (1938)、Krarup 和 Roholm, Spellberg 和 Kelsall (1947)等人先后用连续肝穿标本或尸检材料证明传染性肝炎能转变为肝硬化。以后Boyet和Klatskin[4][5]证实架桥性坏死约有37%转变为肝硬化。有关文献对其演变过程，大都语焉不详。

二、病原问题

本组尸检中19例的肝组织切片标本同时作地衣红、特异免疫荧光和免疫酶标三种染色，同一病例三种染色中一种为阳性者认为是HBsAg阳性，计有6/19例（即31.6%）为HBsAg阳性。另有4/19例组织切片三种组化染为阴性，但有乙型抗原血症。因此有10/19例（即52.7%）与HBV感染有关。另有9/19例（即47.3%）的组织切片三种染色均为阴性。这可能是由于HBsAg在肝组织中分布不均，采取标本时未能获得阳性组织；或因为肝组织中HBsAg经免疫反应后绝大部份已被清除，难以查到；还可能一部份病例并非乙型而是其它病毒引起的，因这些病例均未作关于HAV与delta因子感染等的血清学检测。这些病例的严重性是否与HAV、delta因子或NANB因子重叠感染有关，不能排除。

参考文献

1. 邓惠群，等。传染性肝炎的病理解剖（附17例尸检及37例肝穿组织的分析）。中华病理学杂志 1960；6：20
2. 沈云英。传染性肝炎的病理解剖（附15例尸检分析）。福建医学院学报 1962；2：42
3. 梁英锐。重症型传染性肝炎36例尸检报告。中华病理学杂志 1963；3：193
4. Boyer JL, et al. Pattern of necrosis in acute viral hepatitis: Prognostic valve of brigding necrosis (subacute hepetic necrosis). New Engl J Med 1970;283:1063
5. Klatskin G. Subacute hepatic necrosis and Postnecrotic cirrhosis due to anieteric infections with hepatic virus. Am J Med 1958;25:335
6. Krarup NB, et al. The development of cirrhosis after acute hepatitis elveidated by aspiration biopsy. Acta Med Scand 1941:108:306
7. Anthony PP, et al. The morphology of cirrhosis definition and classification. Bulletin of WHO 1977;55:521

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

The Patho-morphological Basis of Severe Viral Hepatitis

Zhong Guanghan, et al (Department of Pathology, Third Military Medical College)

The report deals with autopsies of 30 hospitalized patients with clinical manifestations of severe viral hepatitis(SVH), who died of hepatic failure. Their age ranged from 8—57 years with an average of 27.9. There were 23 males and 7 females in the group. The duration of the disease varied with different individuals, ranging from 1—96 months. Before onset of SVH, 73.3% of the cases had been afflicted with acute hepatitis or CAH. The clinical course, therefore, was quite different from that of fulminat variant.

The pathological changes in the livers could be classified into 4 different types: subacute necrotic hepatitis(type Ⅰ), necro-proliferative hepatitis (type Ⅱ), precirrhotic hepatitis(type Ⅲ), and cirrhotic hepatitis(type Ⅳ). Each of the 4 types could be delineated with its own morphological features. However, overlaps in between two successional types (e.g. between type Ⅰ-Ⅱ, etc.) existed morphology. These facts make it reasonable to poslulate that each of the 4 types might represent a different stage in the progress of SVH.

Key words: Severe viral hepatitis; Autopsy; Pathological changes; Hepatitis; Cirrhosis

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

重型病毒性肝炎的病理形态学基础Ⅰ、肝脏的病理形态变化 （正文见第253页）

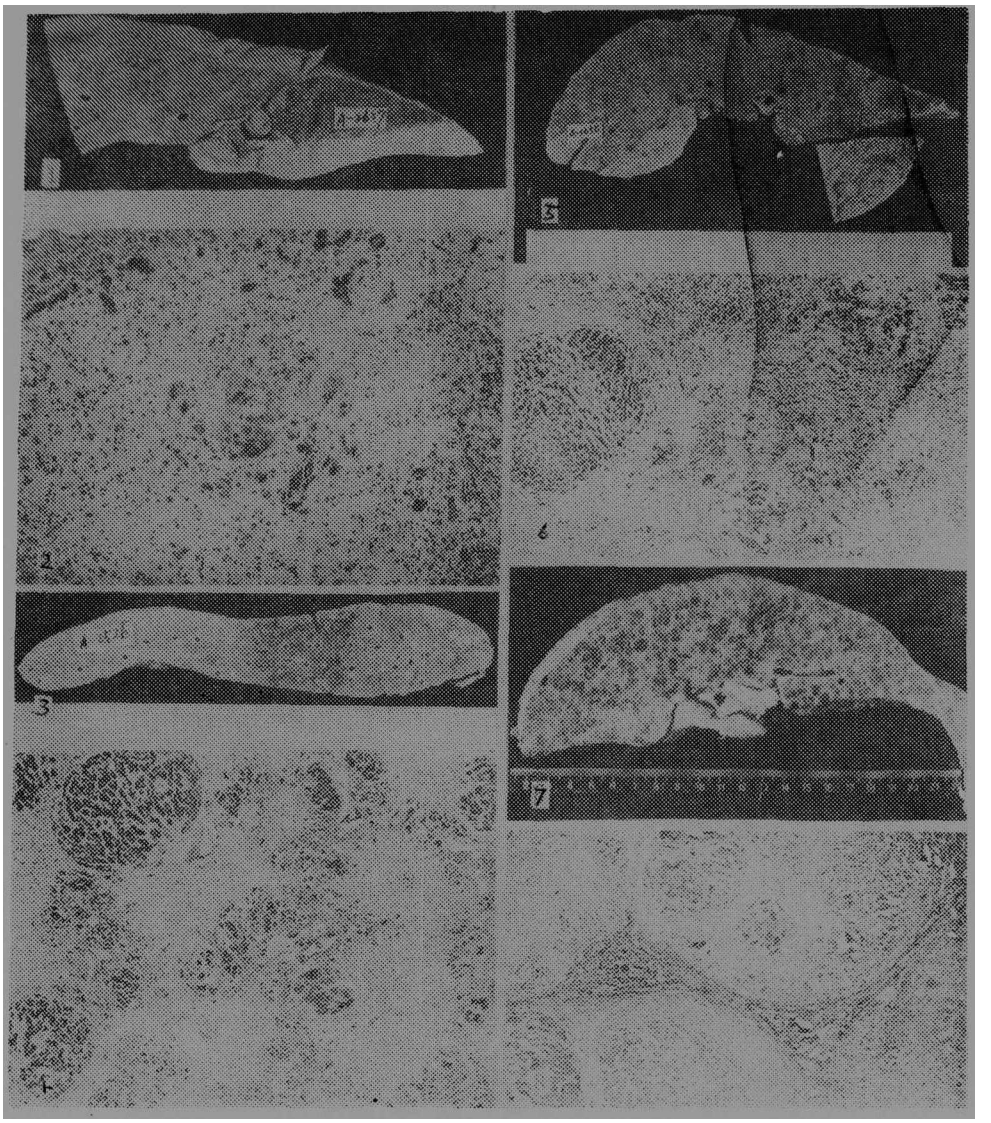


图1　亚急性肝坏性肝炎（Ⅰ型）大体变化：肝重减轻，包膜皱褶，质地较软，切面显郁胆、充血、和出血小点或瘀斑。

图2　亚急性肝坏死性肝炎（Ⅰ型）组织学变化：坏死区（NA）肝细胞已溶解，消失，留下尚未塌陷的支架（FW）。许多炎性细胞和枯否细胞见于坏死区。残留的肝板（RP）显增生变化。门脉区（PS）有显著的炎性细胞浸润。门脉区的周围有胆小管增生（PD）。

图3　坏死增生性肝炎（Ⅱ型）大体变化：肝重减轻，表面基本平坦，切面上可见形状不规则的灰白色小结（↑），其直径约在0.1～0.2cm。小结以外的组织显郁胆。

图4　坏死增生性肝炎（Ⅱ型）组织学变化：坏死区仍然保存（NA），可见形状不规则、大小不等的肝细胞的团块状增生（NR），和胆小管增生（PD）。门脉区与中央静脉仍然保持正常结构部位的关系。

图5　肝硬化前期性肝炎（Ⅲ型）大体变化：肝重减轻，切面上可见轻度郁胆。表面有网状沟纹。这些沟纹乃是包膜下纤维组织被深部纤维组织牵扯所致，以致肝脏表面起伏不平，突起的部位并非肝硬化结节。切面散在着一些灰白色小结（↑）。

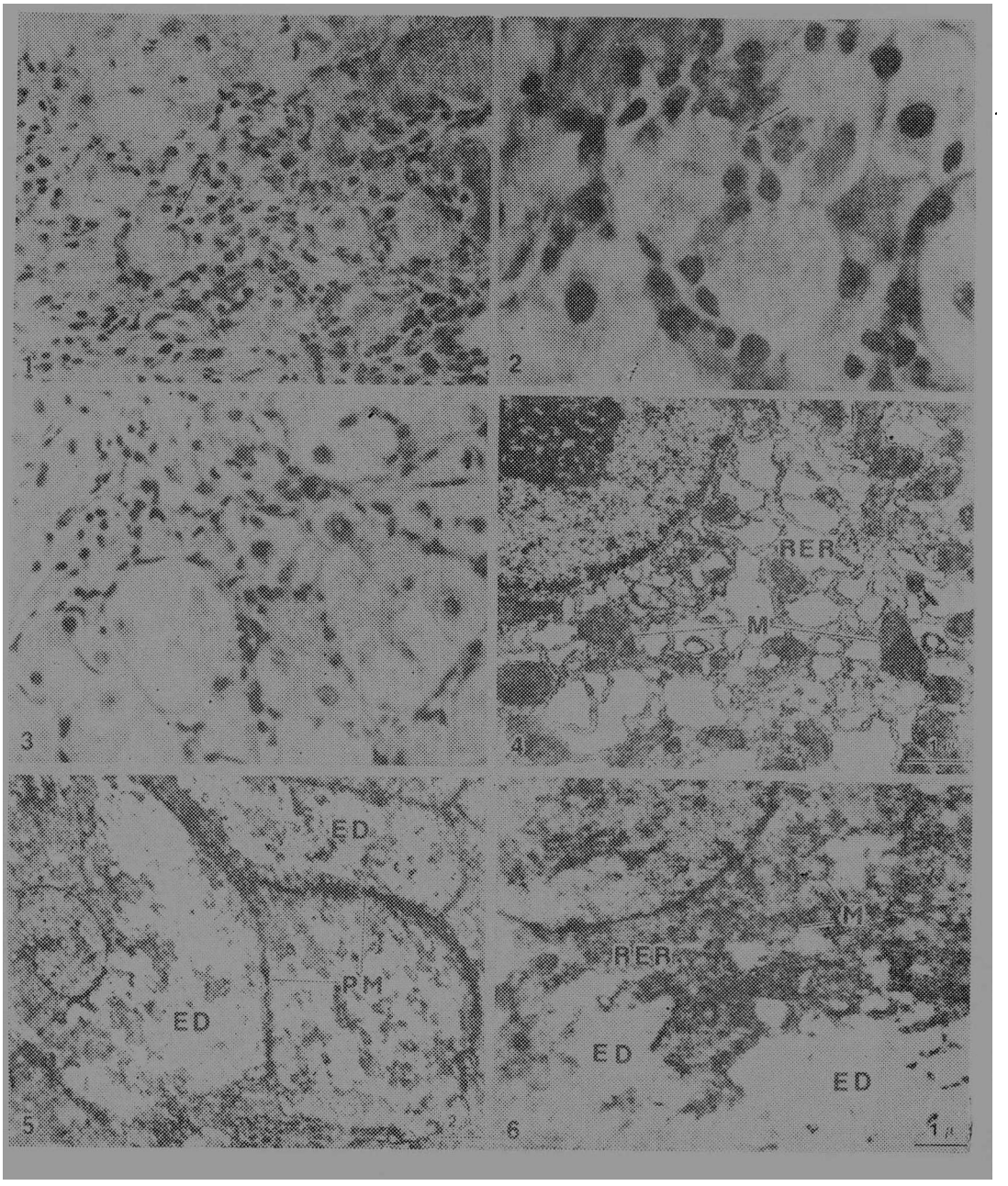
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

图6　肝硬化前期性肝炎（Ⅲ型）组织学变化：包膜下肝实质完全消失，为有炎性细胞浸润的纤维组织所代替。坏死区肝实质支架完全塌陷，成为密集的纤维组织。此外，可见肝实质的团块状增生（NR），胆小管增生（PD）以及个别假小叶。

图7　肝硬化性肝炎（Ⅳ型）大体变化：肝重减轻、质硬，其表面和切面满布大小不等的肝硬化结节，其直径为0.1～0.5cm，为纤维性间隔所分开。肝硬化显明郁胆。

图8　肝硬化性肝炎（Ⅳ型）组织学变化：数个假小叶为纤维性组织间隔所分开，间隔中有明显的炎性细胞浸润。假小叶发生坏死，其坏死区有炎性细胞浸润。

慢性活动型病毒性肝炎组织学和超微结构观察　（正文见第258页）



?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net