DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.03.007

慢性活动型病毒性肝炎组织学和超微结构观察

左声鹤 钟光汉（病理解剖学教研室） 施同舟 张桂香 李爱莲（电子显微镜室）

提 要 本文对75例慢活肝肝穿材料进行光镜检查，其中22例进行透视电镜观察。对三型慢活肝光镜下形态特点做了详细描述，提出了掌握病理诊断的要点。对气球样变肝细胞在电镜下三种不同形态特点和细胞膜的超微结构改变给予特别的注意，提出基质水肿型气球样变肝细胞和肝细胞膜的“链环状结构”可能是重型慢活肝超微结构的特点，并对其发生机制作了初步探讨。

提高慢活肝临床诊断符合率要进行综合诊断，特别要注意对临床症状较轻病人的综合诊断。

关键词 慢性活动型病毒性肝炎；气球样变肝细胞；细胞膜；基质水肿型气球样变肝细胞；超微结构；碎片状坏死

慢性活动型病毒性肝炎（慢活肝）的病变轻重程度和临床表现逐例不同，有者症状较轻，肝功能损害不明显而迁延不愈，类似慢性迁延性肝炎；有者症状较重，发作时表现为重型肝炎之症状；有者肝功能明显障碍，甚至出现门脉高压等症状，犹如肝硬化之临床表现，从而给临床诊断带来困难。本文目的在于研究慢活肝组织学和超微结构变化，以探索其临床表现多样性的形态学基础。

材料与方法

本文材料为按病毒性肝炎病理诊断标准[1]确诊为慢活肝者75例。每例肝穿活检标本以10%中性福尔马林固定，石蜡包埋，HE和网状纤维染色，用于光镜观察，其中22例于肝穿时取部分组织固定于4%戊二醛磷酸缓冲液中，再固定于1%锇酸Palade液中，以国产环氧树脂618包埋，先切成1μ厚的半薄切片，HE染色，用以定位，再对选定部位作超薄切片，以醋酸铀-枸橼酸铅双重染色，用国产DXA_4-10和DXB_2-12型电镜进行观察。

临床资料

1. 年龄和性别 本组75例患者平均年龄31岁，最小15岁，最大56岁。发病多在20～39岁之间，为54/75例（72%）。男性67例，女性8例，男性明显多于女性。

2. 病史与临床经过 本组病例，病史最短为5天，最长达13年。44/75（58.7%）的患者病史都超过6个月。75例慢活肝临床表现很不一致，以至做出不同诊断：诊断为慢活肝者42例，临床诊断符合率为56%，其余分别诊断为急性肝炎（9例）；慢性迁延型肝炎（13例）；慢性重型肝炎（3例）；亚急性重型肝炎（2例）和肝硬化（1例）。有4例临床未做出明确诊断。1例32岁女性患者，平时不表现症状，体检时发现血清HBsAg阳性，临床诊断为无症状的HBsAg携带者，病理组织学诊断为轻型慢活肝。

观察结果

一、组织学变化 根据病理组织学诊断标准，将慢活肝分轻、中、重三型：

1. 轻型慢活肝：为26/75例。此型碎片状坏死往往较轻，仅限于界板附近之肝细胞坏死（19/26例），少数（6/26例）扩大至Rappaport结构单位之B区；界板破坏的范围亦较小，就一个门脉区来说，只一处破坏，很少破坏两处者。由于病变范围较小，多不出现纤维组织分隔肝实质而形成肝细胞团的现象，小叶结构基本完整。肝实质的病变亦较轻，除有不同程度肝细胞变性改变外，点状或灶性坏死只在少数小叶中见到。有的单个肝细胞为淋巴细胞所包绕，被包围之肝细胞胞浆模糊，胞核轮廓不清，呈溶解性坏死（图1、2），扩大的门脉区内有不同程度的纤维组织增生及以淋巴、巨噬细胞为主的炎细胞浸润。

2. 中型慢活肝：为28/75例。碎片状坏死较轻型为重，范围较广。界板多向性破坏，门脉区炎症及纤维组织通过破坏了的界板呈放射状向小叶内伸展，往往深入B区，甚至达C区，当达C区时，有时与中央静脉附近的灶性坏死相汇合，构成P-C架桥（5/28例），形成主动间隔。因此小叶结构有

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

一定程度的破坏，但小叶结构尚可辨认。肝实质的点状或灶性坏死较重，多数小叶内可以见到，有的小叶内可见多处。淋巴细胞包绕肝细胞的现现象易见。

3．重型慢活肝：为21/75例。此型碎片状坏死更为严重，小叶界板多处破坏。由门脉经破坏之界板侵入肝小叶内之纤维组织，在肝实质内纵横穿插，分隔和包绕肝细胞，将小叶内肝组织分隔成条索状或块状，最初形成“腺样结构”（图3），随后，形成具有多层细胞的肝细胞团，是形成假小叶的基础。该型均见桥性坏死，除P-C架桥外，尚可见P-P架桥（6/21例）。少数病例出现局部融合性坏死。肝实质点状或灶性坏死更为广泛，淋巴细胞包绕肝细胞现象更为易见。浸润的炎细胞除主要为淋巴、巨噬细胞外，尚见多量嗜中性白细胞、嗜酸性白细胞和浆细胞。门脉小胆管往往显增生。

二、电镜观察　本组22例慢活肝电镜下气球样变肝细胞具有三种不同形态改变：①内质网扩张型：表现为粗面内质网扩张，变圆，脱颗粒。线粒体仅表现为基质电子密度增加（图4）；②内质网扩张伴线粒体肿胀型：该型除粗面内质网改变如上型外，线粒体明显肿胀；③基质水肿型：表现为胞浆外围变空，电子密度降低，细胞器被“挤”向中央，紧密排列在胞核附近（图5、6），该型只在重型慢活肝中见到。

慢活肝肝细胞质膜普遍增厚。其超微结构具有两种形态特点：①相邻两肝细胞间的间隙增宽，其间填以胶原纤维（图7），此型见于各型慢活肝；②相邻两肝细胞膜紧密粘合、扭曲，在扭曲严重处，细胞膜发生折迭，似相互紧扣的环，呈“链环状结构”（图8），这种类型只在重型慢活肝中见到。此外，窦面微绒毛脱落或消失，Disse腔隙变窄或填以胶原纤维以及窦壁基底膜形成（图9）等，在本组材料中亦常见。

碎片状坏死肝细胞胞膜轮廓不清，胞浆电子密度降低，细胞器消失，核或固缩，或染色质溶解。有时坏死肝细胞“脱入”肝窦，为枯否氏细胞所吞噬（图10）。光镜下所见的淋巴细胞包绕肝细胞现象，电镜下见淋巴细胞与肝细胞紧密接触，有的已进入退变的肝细胞内。与Kawanishi[2]所描述的相一致。

贮脂细胞在肝细胞坏死的坍陷区有集中现象，这在半薄切片用光镜观察亦甚显著。

讨　论

一、De Groote（1968）[3]将慢活肝分中度与重度两型。其后又有人提出不同分类[4]。本文参照《病毒性肝炎防治方案》中三型分类，详细描述了慢活肝各型病变特点，认为在光镜下只要准确掌握以下四点，即①小叶碎片状坏死程度；②肝实质坏死的范围；③有无架桥性坏死及其程度和④小叶结构的破坏程度，就不难从病理上将这三型区别开来。碎片状坏死程度一般为轻＞中＞重，小叶周边以外的肝实质坏死范围亦具以上规律性，与Popper（1983）[5]所描述的相符。架桥性坏死一般只出现在中型与重型。中型只有P-C架桥，而重型除P-C架桥外，尚可见P-P架桥。这与张太和[6]所提，P-P架桥性坏死较重且难以消退似相一致。小叶结构破坏程度与慢活肝的轻重呈正相关。

二、通过本组22例（轻型6例，中型、重型各8例）电镜观察，认为对慢活肝超微结构特点应掌握以下几项：①肝细胞膜普遍增厚；②肝窦毛细血管化；③贮脂细胞增生；④淋巴细胞包绕肝细胞现象和⑤肝细胞显侧面微绒毛化。虽然单凭电镜把三型慢活肝区别开来是困难的，但是，以下两种改变可以认为是肝细胞严重损伤的形态学特征的组成部分。

1．肝细胞基质水肿型气球样变可能是重型慢活肝特征之一。本组3例基质水肿型气球样变肝细胞均在重型慢活肝组（3/8例）。其发生原理可能是当肝细胞严重损伤时，钠泵功能“失控”，水分“快速”通过质膜进入胞浆基质的结果；或者是由于粗面内质网积水过多而发生破裂，将水分“溢入”基质造成的。由于本组材料过少，对这种改变的存在意义及准确的发生机制尚不清楚，需待积累材料，进一步加以研究。

2．肝细胞膜“链环状结构”可能是肝细胞严重损伤超微结构的又一形态表现。此前一些作者对慢活肝肝细胞膜的超微结构改

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

变很少加以强调[7][8]。我们注意到，在慢活肝肝细胞两种不同的膜增厚中，“链环状结构”形成，可能是具特征性的改变。本组2例均在重型慢活肝组（2/8例），且都存在于基质水肿之肝细胞。这一类型的膜增厚与肝细胞基质水肿相伴随的现象，提示这种改变与基质水肿一样，显然也是肝细胞严重损伤的形态学基础。它的发生机理，可能是由于严重的细胞损伤，代谢障碍，使膜处于凝胶状态，致使细胞膜“张力”降低，失去“弹性”，受胞浆之压力，使胞膜突向对方，切面呈扭曲状或链环状。也可能是肝细胞侧微绒毛化之微绒毛萎缩使胞膜发生粘连的结果。是否如此。尚待进一步研究。

三、本组材料在坍陷区所见的贮脂细胞集中现象，是由于肝细胞坏死，贮脂细胞尚存且增生，而集中在坍陷区。可据此将肝细胞坏死区与门脉区区分开来。

四、慢活肝临床诊断符合率姚氏报道[9]为65%，本组材料为56%。而三种类型的慢活肝的诊断符合率分别为：轻型42.3%（11/26），中型53.3%（15/28），重型76.2%（16/21）。可见临床诊断符合率随着肝脏病变加重而提高，即病理改变越重临床诊断符合率越高，反之则越低。因此对慢活肝必须采取综合诊断，即临床表现，实验室检查及特别是病理学的综合手段进行诊断。而特别注意对临床表现较轻病例的综合诊断，可能是提高临床诊断率的关键所在。

参 考 文 献

1. 病毒性肝炎防治方案。中华内科学杂志 1984；23（5）：312
2. Hidenori Kawanishi MD. Morphologic Association of Lymphocytes with Hepatocytes in Chronic Liver Disease. Arch Pathol Lab Med 1977；101(5)：286
3. De Groote J, et al. A Classification of Chronic Hepatitis. Lancet 1968；2：626
4. 卢于原，等。慢性肝炎的病理学分型。中华消化杂志 1984；4(3)：150
5. Popper H. Changing Concepts of the Evolution of Chronic Hepatitis and the Role of Piecemeal Necrosis. Hepatology 1983；3(5)：329
6. 张太和，等。慢性活动性病毒性肝炎肝细胞碎屑样坏死的超微结构研究。第四届全国病毒性肝炎学术会议汇编 1985：62
7. Molta P, et al. Ultrastructure of Chronic Active Hepatitis. Basic and Clinic Hepatology 1982：146
8. 张清波，等。慢性病毒性肝炎综合诊断与电镜检测的意义。中华传染病杂志 1984；2(1)：10
9. 姚光弼。慢性活动性肝炎研究的新动向。中华消化杂志 1984；4(3)：141

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

Histopathological and Ultrastructural Observations on Liver Biopsy Specimens from Patients with Chronic Active Hepatitis

Zho Shenghe, et al (Department of Pathology, Third Military Medical College)

Seventy-five liver biopsy specimens taken from patients with chronic active hepatitis(CAH) were studied with light microscopy, and 22 of the 75 with electron microscopy as well. The pathological changes of CAH could be divided into mild, moderate and severe types according to the severity and extent of the liver lesions. Piecemeal necrosis was an outstanding feature of this series of cases. Ultrastructurally, the ballooning degeneration of hepatocytes could be distinguished into 3 forms; rough endoplasmic reticulum(RER) dilatation, RER dilatation associated with mitochondrial swelling, and edema of cytosol. The last one was considered as one of the features of the severe type of CAH.

Particular attention was paid to the changes of the cell membrane. Ultrastructurally, generalized thickening of the cell membrane was demonstrated in two forms, that is, (1) there was fibrillary substance interposed between the membranes of 2 adjacent cells, and (2) the cell membrane became thickened, adhered with each other, or twisted, forming the so-called "chain-ring-like structure", which was considered as another prominent feature of the severe type of CAH.

According to our observation, the accuracy of diagnosis is chiefly dependent on the histopathological findings.

Key words: Chronic active Hepatitis; Histopathological features; Ultrastructure

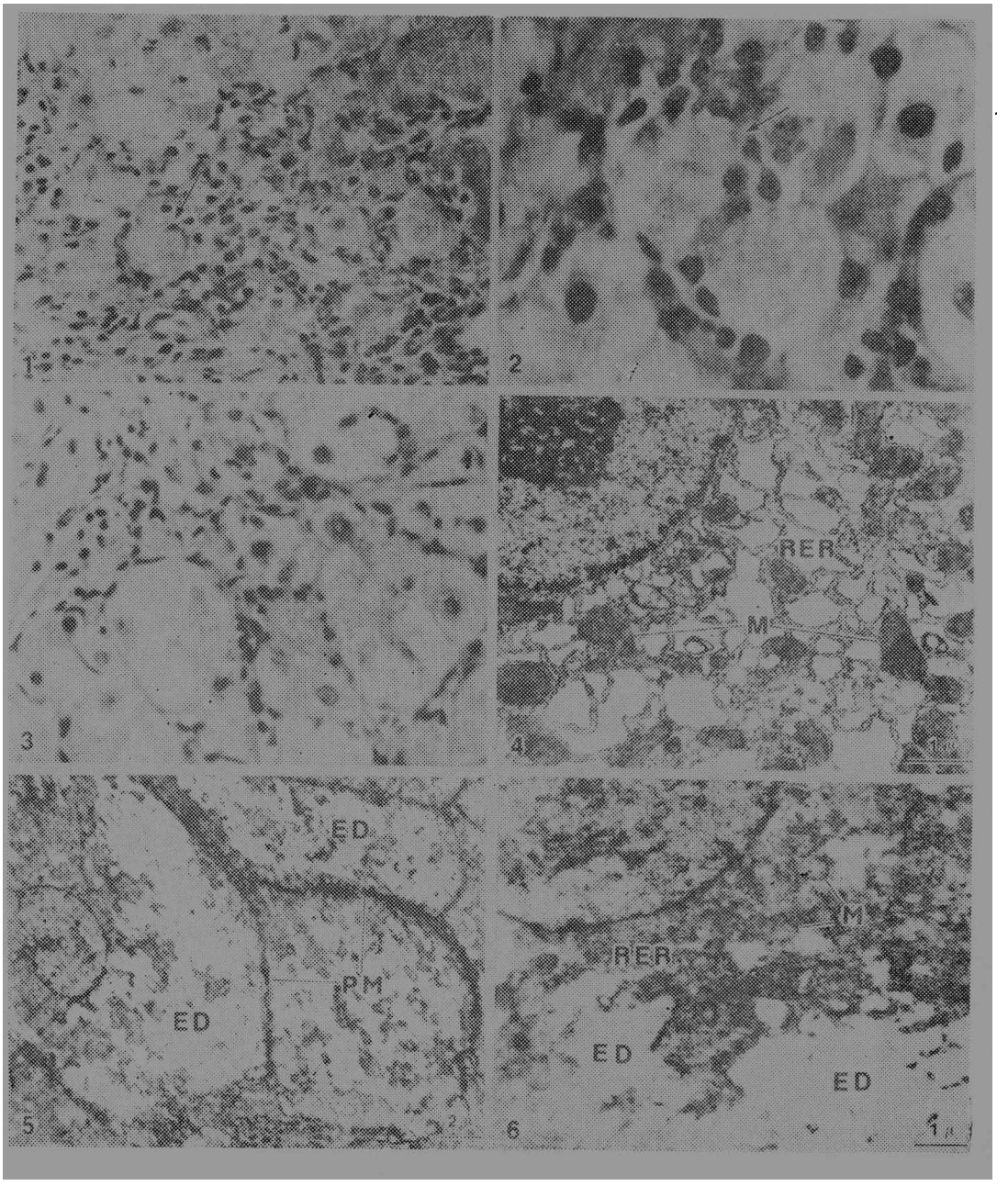
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

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

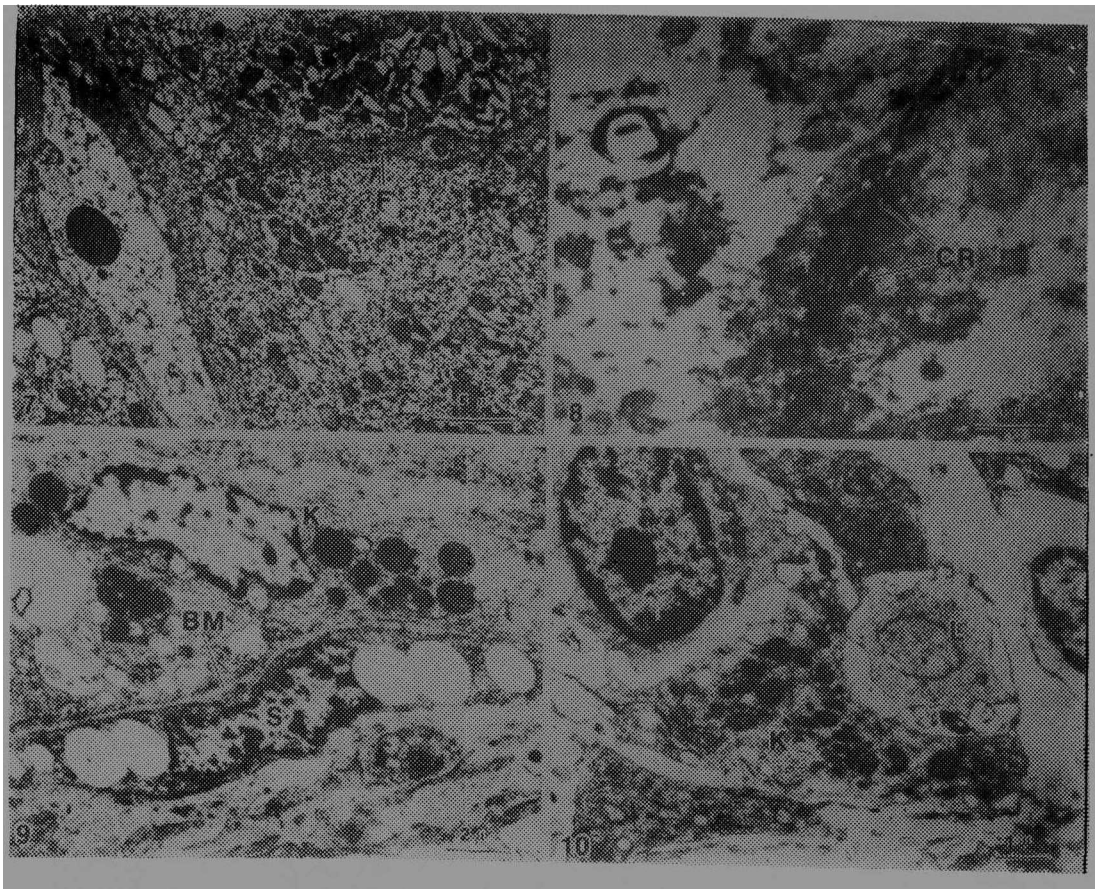


图 1 、 2　肝细胞为淋巴细胞所包绕，被包绕肝细胞呈溶解性坏死（箭头）。

图 3　被分隔之肝细胞增生，形成腺体样结构。

图 4　粗面内质网（RER）高度扩张，线粒体基质密度增加。

图 5　基质水肿（ED）、细胞浆膜（PM）增厚。

图 6　基质水肿（ED），细胞器（RER、M）集于核周。

图 7　两细胞之间胶原纤维（F）

图 8　两细胞膜紧密粘合（箭头）和形成“链环状结构”（CR）。

图 9　窦壁有完整的基底膜（BM），两边分别为贮脂细胞（S）和枯否氏细胞（K）。

图10　退变的肝细胞（L）为枯否氏细胞（K）所吞噬。

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