DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.01.005

重型病毒性肝炎的病理形态学基础

Ⅱ.肝外脏器病理形态变化*

钟光汉 左声鹤 梁晓俐（病理解剖学教研室）

提 要 本文对30例重型肝炎时肝外脏器病变作了详细的形态学观察和分析，结果表明：27/30例（90%）有脑水肿，其中24例伴发小脑扁桃体疝；20/28例(约71%)有肺水肿，其中9例伴发支气管肺炎、3例伴发霉菌感染、2例伴发肺出血；12/28例（约43%）有心脏肥大；30/30例（100%）有肠道充血、水肿；8/30例（约27%）有食道下端静脉曲张，其中2例破裂出血；25/29例（约86%）有腹腔积液；22/24例（约92%）有胆汁性肾病；对17例脾脏作了观察，都有脾窦扩张、充血，其中6例重量在210～750g之间；在30例中有亚急性蜂窝织性结肠炎者4例；全身性霉菌病3例。

对这些肝外脏器病变的发生和它们之间相互关系作了分析和讨论，认为重型肝炎时肝内毛细血管床容量缩小所导致的门脉血流受阻和肺内循环短路引起的低血氧症，是一系列肝外并发症发生的两个始动因素。

关键词 肝炎，病毒性，人一并发病；脑水肿；肺水肿；心脏扩大；食管静脉曲张

重型病毒性肝炎（简称重型肝炎）的病情很严重，疗效很差，死亡率甚高。因为肝脏遭受严重损害而又不能获得相应的肝细胞增生以补偿其丧失的功能，肝外重要脏器又相继发生病理变化和功能障碍以及全身性感染，使严重的病情更加复杂。本文目的在于：对重型肝炎时肝外脏器的病理形态变化作一回顾性研究和评价，以期有助于进一步提高对重型肝炎的认识和提供诊断与治疗并发症的形态学基础。

材 料 选 择

材料为30例重型肝炎尸检病例。其临床表现符合1978年杭州会议有关临床诊断指标，属于亚急性重型肝炎和慢性重型肝炎。对这些病例的肝脏作过详细的大体和组织学观察[1]。所有这些肝脏都明显缩小，其重量约为正常肝重的60～70%。对这些病例的肝外脏器进行了形态学观察。

结 果 与 讨 论

1. 脑水肿

27/30例尸检作了脑部检查，均有脑水肿。24/27例脑水肿伴发小脑扁桃体疝。镜下主要表现为脑白质结构疏松和细胞（胶质细胞、神经细胞和血管内皮细胞）的胞浆肿胀而透明。组织学检查提示，有血管源性和细胞毒性脑水肿。肝衰竭时脑水肿发生的机制尚未阐明。一般认为，肝衰时可出现肺内血管短路[4][5]，从而发生低氧血症，后者造成了脑的缺氧性损伤。本组病例又多并发肺水肿或/和支气管炎，助长了患者的低血氧症。在这些病例中，肝内枯否氏细胞吞噬大量的胆色素，滤过作用为胆色素所阻断[1]，肠道的毒性产物得以直接进入血流，此外，实验表明，肝衰时有血脑屏障异常[1]。逃避肝脏网状内皮系统进入血流的毒物直接损害脑组织，加重了脑水肿的严重性。这些病例中不少在生前诊断为肝性脑病，而在尸检时发现有脑水肿。脑水肿的出现可能加重脑缺氧，从而促使患者迅速进入昏迷状态。因此，在临床上判断是否有脑水肿发生是很有意义的。在本系列病例中，脑水肿伴有小脑扁桃体疝者甚多（约70%），脑疝必进一步使颅内压上升，加重脑缺血，阻塞脑脊液循环，压迫脑干和生命中枢，特别是呼吸中枢。脑水肿是肝衰患者的主要并发症[2]和直接致死原因[6][7]，且易与肝性脑病相混淆，值得高度重视。

*注：本文参加1986年上海国际肝癌与肝炎会议进行交流

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

2. 肺水肿

30例中28例作了肺部检查，其中有肺水肿者20例。在这20例中，并发支气管炎者9例，肺部霉菌感染者2例，肺部出血者3例，余6例为单纯双侧肺水肿，以两肺下叶显著。镜下见水肿区肺泡壁毛细血管明显充血，肺泡腔充满水肿液，未见炎性细胞浸润。肺水肿发生可能是下列几个因素的协同作用所致：（1）低血氧症损害了肺毛细血管内皮细胞，毛细血管通透性增加。在肝衰时发生的肺内血管短路引起低血氧症；而这些病例伴有大量的腹水形成，使膈肌上升造成两肺活动受限，换气功能因此下降，又进一步加重低血氧症。（2）低蛋白血症可能是促使肺水肿发生的辅助因素之一。本系列病例中部份病例的血浆蛋白在0.05g以下，其白蛋白成份均有降低。而单纯由于血浆蛋白降低而引起肺水肿是很少见的。（3）如 Trewby 曾报告的那样[4]，这些肺水肿病例多伴发脑水肿，因而可能有中枢性因素（或神经因素）参与发生机制。（4）本组病例几乎均有严重的黄疸，枯否氏细胞几乎全为胆色素所充塞，其吞噬作用可能为之阻断，来自肠道的毒性产物或细菌毒素可能逃避肝脏的滤过作用而直接进入血流，从而损害肺的毛细血管内皮细胞，使其通透性增加，导致肺水肿的发生。（5）静脉输液有时可能是引起或促使肺水肿发生的医源性因素。（6）缺氧引起的肺动脉痉挛也可能参与肺水肿发生机制。

此外，在这20例肺水肿中有9例(45%)伴发支气管肺炎，提示这9例的肺水肿和支气管肺炎在发病上互为因果。肺水肿容易惹起肺部感染，而一旦并发支气管肺炎必将进一步加重肺水肿的严重性[4]。

在我国，重型肝炎及肝衰的病例并发肺水肿曾有报道[8][9]，但都是来源于尸检材料，尚无有关临床资料可资引用。本文20例肺水肿也是尸检时发现的。可能因为肺水肿的临床表现为严重的肝病症状所掩盖，故在患者生前不易觉察，以致不能及时作出临床诊断。

肺水肿无疑会引起一系列的肺功能障碍和血液动力学的障碍[6]，从而加重肝衰时存在的低血氧症，导致包括肺在内的多脏器的代谢、生化和功能的障碍。因此，肝衰时应警惕肺水肿的发生，是至关重要的。

3. 心脏肥大

30例中有28例作了心脏检查，其中有12例（约43%）心重超过正常值*，属于心脏肥大。成年男性8例心脏重量为320～385g。成年女性2例心重为345g和370g。另有2例儿童患者，年龄分别为8岁和11岁，其心重亦各自超过其同年龄正常心重，表现为左心肥大。经大体和显微镜观察，在心脏本身未见有能引起心脏肥大的因素（如心瓣膜病、风湿性心脏病、心肌病、心肌纤维化等）。从患者生前病史和死后剖检排除了除肝脏外各脏器改变中能引起心脏肥大的可能。所以，不能不考虑肝脏病变对心脏肥大所起的作用。肝硬化时伴发心脏肥大近年来屡有报道[10][11]。有的作者报告肝硬化患者并发心脏肥大的竟达1/3，心脏重量可达400g[10]。其心脏肥大的根本原因是肝硬化时高血容量和高心输出量[10][11]。本文12例中有4例的肝脏病变进入早期肝硬化阶段，因而认为具有使心脏肥大的因素。另8例的肝脏病变尚未演变成肝硬化，但可能具备与肝硬化时发生心脏肥大的相同因素。这可能是因为：（1）肝内毛细血管床相应缩小，引起肝内门脉血流受阻及门静脉血流经门体循环直接进入体静脉，致血容量与心排出量增加；（2）肺内循环短路，更多血液进入左心，使心排出量增加；（3）肝脏对激素灭活能力下降造成钠水潴留，引起血容量增加和心排出量增加。同时，肝脏结构异常，进入肝脏的血流可能有一部分绕过肝实质经由塌陷区的小静脉进入体静脉。所以认为这8例无肝硬化的心脏肥大可能也是由于高血容量和高心输出量引起的。这12例心肌肥大患者生前无心衰的临床表现，这可能是因为尚处在代偿阶段，但是一旦遇到缺氧状态加剧，收缩力就可能下降，其心衰的潜在危险性是存在的。

4. 肾脏病变

（1）胆汁性肾病：30例中有24例作了肾脏检查，其中22例有所谓“胆汁性肾病”的形态变化。主要组织学变化是各例肾脏的大多数肾小管腔内有成堆的胆色素颗粒积聚或/和胆色素管型形成。胆色素颗粒积聚及管型以远曲小管和集合管为明显，以致造成肾小管的阻塞。肾小管上皮细胞（特别是靠近色素颗粒或管型的上皮细胞）的胞浆中有许多胆色素颗粒沉积，其沉积之多可掩盖胞核，甚至使

* 注：正常成年男性心重276g，正常成年女性心重243g。摘自中山医科大学病理解剖学教研组论文汇刊（1961）

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

细胞破裂。这22例均有严重的黄疸和肝组织内明显郁胆，是胆汁性肾病的发生原因。

（2）肾小球缺血：少数病例的肾脏肾小球毛细血管袢瘪缩，分叶明显，其包门氏囊腔相对增大，肾小球呈缺血状。这种状态可能影响滤过率。

5．消化道病变

（1）肠壁充血与水肿：重型肝炎常伴有肠壁充血和水肿，粘膜和粘膜下层最为显著，其发生原因，一方面可能由于肝内毛细血管床(肝窦)缩小，引起在微循环水平上发生阻塞，门脉血流受阻；另一方面可能是肝衰时低氧血症对毛细血管壁的损害而使其通透性增加；也可能是这两个因素的共同作用。

（2）食道下端静脉曲张：本组病例中8例有食道下端静脉曲张，其中4例肝脏病变进入早期肝硬化，另4例肝脏尚未进入肝硬化。早期肝硬化和非肝硬化病例中各有1例食道下端静脉破裂出血。可见临床表现食道下端静脉曲张或/和破裂出血者，并不一定都有肝硬化。

6．腹腔积液

30例中有29例作了死后腹腔检查，其中25例（约86%）有腹腔积液，为漏出液。成人患者积液量为2000～8000ml，少年及儿童为300～1500ml。其发生机制可能与三个因素有关：（1）重症肝炎时肝内门静脉发生在毛细血管床（肝窦）上的阻塞，门静脉系统的静水压升高；（2）肝内淋巴回流受阻，引起淋巴液从肝脏表面溢出；（3）低氧血症引起毛细血管壁通透性增加。在这25例中有15例在生前做了血浆蛋白检查，其中有13例在0.05 g以上，可见这些病例的腹腔积液基本与低蛋白血症无关。大量的腹腔积液，一方面使膈肌上升，限制呼吸运动，加重了通气的困难；并使胸腔内压逐渐上升，静脉回流因此受阻。另一方面压迫两侧肾静脉，造成两肾静脉回流受阻和两肾充血，从而引起肾内压上升，肾小球滤过压下降和因此而发生肾滤率下降。

7．脾肿大

在30例中对17例成人患者脾脏作了死后检查。其中脾重100g以下者5例，100～150g者6例，201～300g者1例，301～400g者1例，401～500g者2例，501～750g者2例。脾脏的组织学改变可分二种类型：（1）以脾窦扩张充血为主，而脾髓增生不明显。这类脾脏有的不增重（<150g），有的即使有增重，亦在200g以下。其组织学改变主要反映亚急性重型肝炎早期门静脉系统充血，也是门静脉系统血流在肝内受阻的一个佐证。（2）既有明显的脾髓增生又有不同程度脾窦充血。其组织学特征是：窦壁增厚，其中浸润着众多的大单核细胞，少量网织细胞和一定数量淋巴细胞；脾窦中含有较多的巨噬细胞，并显吞噬现象；淋巴滤泡较小，有“萎缩”的趋势；脾窦仍显充血。有个别病例可见脾脏有髓外造血，这类脾脏有明显增重，在400g以上，常见于亚急性肝坏死的晚期。

8．继发感染

（1）亚急性蜂窝织性结肠炎：30例中有4例（13%）发生亚急性蜂窝织性结肠炎，其中1例回肠和盲肠被侵犯。病变处显肠壁增厚，粘膜明显充血、水肿。组织学检查显示肠壁全层充血、水肿，并有大量的炎细胞浸润，其中以淋巴细胞为主并杂以少量中性粒细胞。这种炎性浸润以粘膜下层最为显著，粘膜层次之，肌层与浆膜层又次之。病变处未见有肉芽组织或纤维性变，亦无溃疡形成。

（2）全身性霉菌病：本组30例病例中有3例（10%）并发全身性霉菌感染。1例为曲霉菌所致，1例为念珠菌所致，1例为曲霉菌和念珠菌合并感染。霉菌病主要侵犯肺、脑、心、肾、以及肠、胃、甲状腺、肾上腺等器官。霉菌常在同一脏器引起肉眼可见的多发性出血性坏死灶，这种病灶发生于脏器的深部和表面，组织遭受严重破坏，从而加重了病情的严重性。

9．重型肝炎时肝外脏器病变的发生及其相互关系

我们认为，重型肝炎时并发症的发生与两个因素有关：（1）肝脏病变引起的肝内毛细血管床减少引起门脉血流受阻；（2）肺内循环短路引起低血氧症。

上述二个因素作为始动原因，各自引起一系列的并发症。而这二组并发症之间又有密切的联系，互为因果，相互影响，形成一种复杂的病理过程。

参考文献

1．钟光汉，等。重型病毒性肝炎病理形态学基础Ⅰ、肝脏的病理形态变化。第三军医大学学报 1987；9：253。

2．Ware AJ, et al. Cerebral edema: A ma-

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

jor complication of massive hepatic necrosis. Gastroenterol 1971; 61(6):877
Fishman RA. Brain edema. New Engl J Med 1975; 293(14):706
. Trewby PN, et al. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. Gastroenterol 1978;74:859
. Trewby PN, et al. Intrapulmonary vascular shunts in fulminant hepatic failure. Digestion 1976; 14(5):466
. 王朝栋。急性肝衰竭的脑水肿发病机理及治疗。〔译自渡边明治医学进展 1984, 128 (7), 417〕
Berk PD, et al. Fulminant hepatic failure. Am J Gastroenterol 1978; 69(3):349
8. 邱向南,等。肝衰竭并发肺水肿34例临床病理观察。中华消化杂志 1983; 3(4): 245
9. 顾长海,等。重症病毒性肝炎并发肺水肿15例分析。中华传染病学杂志 1984; 2 (1): 70
10. Nartin GA. Extra-hepatic manifestations of cirrhosis. Clini in Gastroenterol 1975; 4(2):439
11. Galambos JT. Patho-physiology (of cirrhosis)in Vol XVII Cirrhosis P 134～136 1979. in Series Major Problems in Internal Medicine ed. by Lloyd H Smith

Pathomorphologic Basis of the Severe Viral Hepatitis
II. Pathological Changes in Extrahepatic Organs

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

The report dealt with the pathological changes in the extrahepatic organs from 30 autopsied cases with clinical manifestations of severe viral hepatitis (SAH). The main findings were epitomized as follows:

(1)Brain edema with herniation of tonsil cerebelli in 24 (71%) cases among the 27 whose brains were examined. (2) Bilateral pulmonary edema in 20 (43%) cases among the 28 whose lungs were examined. 45% cases of pulmonary edema were complicated by bronchopneumonia, 10% by fungal infection, and 15% by pulmonary hemorrhage. (3) Cardiac hypertrophy in (43%) cases among the 28 whose hearts were examined. (4) Biliary nephrosis in 22 (92%) cases among the 24 whose kidneys were examined. (5) All the 30 cases showed intestinal congestion and edema throughout the 3 laminae of intestinal wall. (6) of 30 cases, 8 (27%) showed esophageal varicosis. Early hepatic cirrhosis was established in half of the cases. (7) of 29 cases, 25 (85%) had ascitis with various amount of transudate ranging from 2000～8000 ml in adults and 300～1500 ml in children. (8) of 30 cases, 4 (13%) had subacute phlegmonous colitis. (9) of 30 cases, 3 (10%) were complicated by the generalizad aspergillosis and/or candiasis involving the lungs, brain, heart, kidneys, intestines, et al.

It was considered that the alterations in extrahepatic organs should aggravate the primary disease and thus be prone to increase its motality rate. Some of them,

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

such as brain edema might be the direct cause of death. It was thought that two factors might be respensible for the initiation of extrahepatic alterations: (1) increase in intrahepatic resistance to the portal blood flow which is presumably due to reduction of hepatic microcirculatory beds, and (2) hypoxemia which is probably due to intrapulmonary vascular shunts in case of hepatic failure. These factors, once established, might in turn trigger off a sequence of pathological events.

Key words: Hepatitis, viral, hnman/complications; Brain edema; Pulmonary edema; Heart enlargement; Esophageal varises

更　正

学报1987年第9卷第3期《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》一文更正：

1. P.257倒数第六行 "However, overlaps between two successional types (e.g. between type Ⅰ-Ⅱ,etc.) existed morphology."改为 "However, between two successional types (e.g. between type Ⅰ-Ⅱ,etc.)existed overlaps in morphology."。

2. P.345《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》图谱：图3应为图2，图2应为图3，图7应为图6，图6应为图7。

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