

## · 临床研究 ·

肝硬变门脉高压对脾脏形态及功能的影响<sup>①</sup>陈 双<sup>②</sup> 区庆嘉 陈积圣

(中山医科大学孙逸仙纪念医院外科,广州,510120)

**提 要** 为了解在肝硬变的发展过程中脾脏的形态结构和功能将出现何种变化。本实验动态观察了以四氯化碳诱发大鼠肝硬变病程中不同时期,脾脏的形态结构及抗感染功能的变化。结果发现,在肝硬变发展的各个阶段,脾脏的形态结构出现了一系列变化,初期脾组织充血、水肿;随之,白髓动脉周围淋巴鞘区及生发中心增生;最后,红髓面积扩大,白髓面积缩小,纤维组织增生,同时伴有脾脏的抗感染功能明显下降。研究提示,在肝硬变形成以后,脾脏也逐渐出现纤维化改变,而失去原有的功能。

**主题词** 肝硬化,实验性;高血压,门静脉/病理学;脾/病理学;大鼠

**中图分类号** R657.3; R657.6; R332

随着对脾功能认识的逐步深入,目前在肝硬变门脉高压症手术中有关脾切除或保留的问题上仍存在着分歧。主张保留者认为:肝硬变病人由于肝脏功能已受损害,其网状内皮系统的一些功能需由脾脏代偿,因此,有必要全部或部分保留脾脏,以防止出现术后凶险性感染(OPSI);而反对者提出:肝硬变条件下的脾脏多呈病理状态,脾保留后有导致脾亢症状的延续或复发的危险。为澄清上述分歧,我们进行了以下两方面的研究,即在肝硬变门脉高压的发生、发展过程中脾脏具有何种作用;在肝硬变发展的各个阶段中,脾脏自身结构和功能又将出现何种变化。我们前阶段的实验已发现脾脏参与了肝硬变的发生、发展过程,具有促进肝纤维化的作用<sup>[1]</sup>。本实验就这一问题进行了以下研究。

## 1 材料与方 法

### 1.1 动 物

雄性 Wistar 大鼠,体重 150~180g,共 80 只。

### 1.2 肝硬变门脉高压的诱发

50%四氯化碳油溶液(0.4ml/mg)皮下注射,每周两次,第 10 周(W10)停药。

### 1.3 脾指数

脾重(mg)/体重(g)。

### 1.4 肝组织学检查

取右前叶肝组织 10mm×10mm×10mm,中性福尔马林固定,HE 染色。

### 1.5 脾组织学检查

取中段脾组织 10mm×10mm×10mm,中性福尔马林固定,HE 染色。测微仪测量:①脾小梁宽度、面积;②白髓面积;③生发中心面积(40 倍放大,观测 6 个视野,计算被测物所占面积的百分比%)。

### 1.6 脾抗感染功能

采用肺炎球菌廓清试验<sup>[2]</sup>,25 型肺炎双球菌,由卫生部生物制品研究所提供。细菌悬液浓度为 5×10<sup>8</sup>/ml,经尾静脉注入(0.08ml/100g),分别在注入后的第 1、2、4 和 6 小时(h1、h2、h4 和 h6)从眼球后取血 0.02ml,置 37℃培养 24h 后,计算菌落数。

### 1.7 实验设计

将 80 只大鼠随机分为两组:实验组(n=48)按上述方法诱发肝硬变门脉高压;对照组(n=32)注射同等量的生理盐水。分别在实验的第 2、5、10 及 16 周末随机取实验组动物 12 只和对照组动物 8 只,用巴比妥钠(30mg/kg)腹腔内麻醉后,剖腹,测量门静脉自由压,取肝、脾称重并进行组织学检查,在第 10、16 周末进行肺炎球菌廓清试验。数据经 t 检验或方

① 孙逸仙纪念医院科研基金资助;

② 第一作者,男,1957 年出生,讲师,博士

差分析(Newman-Keuls 法)处理。

## 2 结 果

### 2.1 肝硬变门脉高压病理模型的建立

本实验模型的建立需时约 10 周,根据肝组织学检查大致划分为 3 期:①变性坏死期(第 2 周末)表现为小叶中央静脉周围呈片状坏死并伴有肝细胞气球样变;②纤维增生期(第 5 周末),镜下可见从中央静脉至汇管区间呈放射状的纤维相互交叉成网;③假小叶形成期(第 10 周末),可见增生纤维组织渐趋成熟,及纤维收缩所形成的假小叶。此时,实验组动物的自由门静脉压已高达  $2\ 050 \pm 370\text{ Pa}(\bar{x} \pm s)$  与对照组  $1\ 036 \pm 208\text{ Pa}$  相比,具有高显著性差异( $P < 0.01$ )。

### 2.2 肝、脾指数的变化

与对照组相比,实验组的肝指数在早期(W2 末)

见有增加,至肝硬变门脉高压形成后,第 10~16 周(W10~16)末又有所减少;而实验组的脾指数则呈进行性增加之趋势,至 W10~16 末,与对照组相比有显著差异( $P < 0.05$ )。

### 2.3 脾组织的形态结构变化

在肝组织病理变化的同时实验组动物的脾脏也出现了一系列变化:在第 2 周末(肝组织变性坏死期),脾组织表现为充血、水肿,缘带有吞噬现象,偶见有透明样病变;与对照组相比脾内生发中心面积有扩大之趋势;第 5 周末(即肝组织纤维增生期),白髓动脉周围淋巴鞘区(PALS)及生发中心面积明显扩大,至第 10 周末(假小叶形成期),可见红髓充血,面积扩大,而淋巴组织的面积则相对缩小;第 16 周末(即肝硬变形成以后 6 周),脾脏的纤维组织进一步增生,脾小梁增厚,生发中心面积和白髓面积明显缩小,与对照组和第 5 周末组相比有显著性差异( $q = 6.56 \sim 11.32, P < 0.01 \sim 0.05$ (附表))。

附表 脾脏组织形态结构的变化

	白髓面积%	周围动脉 淋巴鞘面积%	生发中心面积%	脾小梁面积%
对照组	152.65 ± 30.51	7.45 ± 2.90	50.36 ± 10.11	83.14 ± 18.45
实验组(W2)	155.16 ± 34.42	7.62 ± 2.14	55.45 ± 14.16 <sup>1)</sup>	81.42 ± 20.12
实验组(W5)	159.47 ± 32.41 <sup>1)</sup>	9.81 ± 3.09 <sup>1)</sup>	90.14 ± 23.17 <sup>2)</sup>	80.64 ± 19.00
实验组(W10)	148.51 ± 40.17	10.21 ± 3.10 <sup>1)</sup>	51.32 ± 12.23	84.70 ± 21.10 <sup>1)</sup>
实验组(W16)	120.41 ± 36.82 <sup>2),3)</sup>	6.00 ± 1.04 <sup>1),3)</sup>	40.14 ± 11.46 <sup>1),3)</sup>	118.41 ± 32.79 <sup>2),3)</sup>

1)与对照组相比, $P < 0.05$ ;2)与对照组相比, $P < 0.01$ ;3)与第 5 周实验组(5W)相比, $P < 0.01$ ,其他组间相比差异无显著意义

### 2.4 脾脏抗感染功能的变化

在肝硬变发生后所进行的肺炎球菌廓清试验中发现,实验组动物的脾脏廓清能力明显下降,注入细菌 4h 后其血液中还有  $3.1 \times 10^4/\text{ml}$  浓度的细菌,而此时对照组动物的脾脏则能将血液中的细菌几乎全部清除;至 6 h 后,在实验组动物血液中仍有  $1.5 \times 10^3/\text{ml}$  浓度的细菌。

## 3 讨 论

本实验观察到,在诱发大鼠肝硬变门脉高压过程中,脾脏的变化至少有 3 个不同时期:1)脾淋

巴组织增生初期,出现在肝脏变性坏死阶段(第 2 周末),脾组织表现为充血、水肿,同时可见生发中心已开始扩大。表明此时在致病源或肝细胞受损的刺激下,激活了脾内淋巴组织;2)脾脏淋巴组织增生期,发生在肝组织纤维增生阶段(第 5 周末),可见脾内生发中心及 PALS 面积明显扩大,本期可能系被激活的脾脏淋巴组织通过其免疫应答参与了肝硬变的发展过程<sup>[1]</sup>;3)脾纤维组织增生期,在肝硬变门脉高压形成的 6 周以后,脾内可见红髓扩大,白髓的生发中心面积缩小,伴有脾内纤维组织增生活跃,同时脾脏抗感染功能也明显降低。这一结果与近临床观察相吻合,汪谦等<sup>[3]</sup>对 150 例肝硬化门脉高压巨脾所作的病理分析,发现在肝硬变形成后,病人脾脏的

变化主要为脾内纤维组织增生,淋巴组织面积缩小,根据其纤维化的程度将脾脏分为 I、II、III 种等级,在 150 例肝硬化门脉高压巨脾中,病理改变最轻微的 I 级脾脏的人数还不到总病例数的三分之一。通过本实验,我们认为临床上脾脏的这种病理分期实质上可能是脾脏在肝硬变门脉高压演变过程中的不同时期,或同一时期的不同程度。因此,如果在致病因素没有去除的条件下,肝硬变门脉高压一旦形成,脾脏可能最终也演变成纤维化之脾脏,从而丧失了原有的功能。

脾脏产生纤维化的原因虽未完全清楚,门脉高压对脾内小血管基底膜所产生的连续不断的刺激可能是其主要的原因。有动物实验表明<sup>[3]</sup>,若将脾脏保留在人工制造的门脉高压系统内,脾脏的纤维化程度可呈进行性加重,其功能也渐趋降低;相反,若将脾脏移植于压力正常的髂内血管,其纤维化程度可有所减轻,功能也有所改善。此外,在细胞和分子调节方面,是否与肝内促纤维化的物质(如 Ito 细胞、TGF- $\beta$ 、PDGF 等)<sup>[5]</sup>在肝硬变门脉高压时随血液逆流入脾,而导致或加剧了脾脏的纤维化形成,对此还

有待于进一步研究证实。

### 参 考 文 献

- 1 陈 双,杨永康,熊世钢,等. 脾切除对诱发大鼠肝硬化门脉高压的影响. 中华医学杂志,1992,72: 335
- 2 王克强,郑世友,吴允明,等. 脾脏抗感染功能的实验研究. 中华外科杂志,1985,23: 244
- 3 汪 谦,郭金鹏,谢 群,等. 门脉高压症巨脾 HE 染色组织形态测量学分析及病理分级探讨. 蚌埠医学院学报,1992,17: 133
- 4 汪 谦,程庆君,杨永康,等. 门脉高压症巨脾原位保留与异位移植组织及功能的比较. 蚌埠医学院学报,1991,16: 55
- 5 Friedmen SL. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. Seminars Liver Dis,1990,10: 20

(1995-04-11 收稿 1995-07-08 修回)

## TRANSITION OF SPLENIC MORPHOLOGY AND FUNCTION IN RATS WITH HEPATOCIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION

Chen Shuang Ou Qingjia Chen Jisheng

(Department of Surgery, Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

To elucidate the transition of splenic morphology and function in rats with hepatocirrhosis and portal hypertension, the authors investigated morphologic and functional change in the spleen in different periods by using the model of hepatocirrhosis with portal hypertension due to carbon tetrachloride in Wistar rats. The results showed that there were a series of alterations in the spleen following cirrhotic change of the liver. Initially, congestion and hydrops of the splenic tissues were found, followed by proliferation of white pulps, and germinal follicles around the periarteriolar sheaths. Gradually, reduction of the white pulps and enlargement of the red pulps were seen. Finally, the development of fibrosis of microstructure of the spleen was indicated. At the same time, the function of splenic clearance was remarkably reduced as compared with those in the control group. These findings suggest that subsequent to hepatocirrhosis and portal hypertension the spleen may become fibrotic and lose its function progressively.

**Subject headings** liver cirrhosis, experimental; hypertension, portal/pathology; spleen/pathology; rats