



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.006

· 综述与讲座 ·

胆汁淤积性肝病的临床病理诊断

陈桂泓 廖冰 魏丽红 黑梦莹

【摘要】 胆汁淤积性肝病是由各种原因使肝脏病变导致以胆汁淤积为主要表现的常见肝胆疾病。这些疾病包括感染性、免疫性、药物和(或)毒物损伤性、遗传性或代谢性疾病及肿瘤等。胆汁淤积性肝病的常见病理改变包括毛细胆管胆汁淤积、肝细胞胆汁淤积、胆汁梗死、胆汁湖等,其病理形态模式包括单纯/温和的毛细胆管胆汁淤积、胆管损伤和汇管区炎症细胞浸润、胆管数量减少等。肝脏病理检查在诊断胆汁淤积性肝病的病因和分析病变程度中发挥重要作用,但病理诊断需密切结合临床病史、实验室检查、影像学检查和必要时基因检测结果综合分析。

【关键词】 胆汁淤积性肝病; 病理诊断

【中图分类号】 R575 **【文献标识码】** A

胆汁淤积指各种原因造成胆汁形成、分泌和排泄障碍,胆汁不能正常流入十二指肠而进入血液的病理状态。各种原因使肝脏病变导致胆汁淤积为主要表现的肝胆疾病统称胆汁淤积性肝病^[1]。这些疾病包括感染性、免疫性、药物和(或)毒物损伤性、遗传性或代谢性疾病及肿瘤等。肝脏病理检查在诊断胆汁淤积性肝病的病因和分析病变程度中发挥重要作用,但病理诊断需同时与临床密切结合。

一、肝内胆管命名

认识胆管尤其肝内胆管命名有助于理解胆汁淤积性肝病的病理改变。胆汁由肝细胞合成,分泌至毛细胆管,并通过各级肝内胆道和肝外胆道系统共同完成胆汁排泄。肝内胆道系统包括毛细胆管、Hering管、细胆管、小叶间胆管(15~100 μm)、隔胆管(100~300 μm)、区胆管(300~400 μm)和段胆管(400~800 μm),是逐级汇聚而成的管道系统^[2]。其中,区胆管及更大管径的肝内、外胆管为大胆管。毛细胆管是由相邻肝细胞胞膜相对凹陷、紧密连接封闭形成的微细管道。Hering管由立方胆管上皮细胞和肝细胞共同构成,连接毛细胆管和细胆管。细胆管由立方胆管上皮细胞构成,连接汇管区内的小叶间胆管。小叶间胆管与小叶间动脉、小叶间静脉通常相伴而行。免疫组化 CD10 和多克隆癌胚抗原(P-CEA)可显示毛细胆管,细胞角

蛋白7(CK7)和细胞角蛋白19(CK19)显示其他各级胆管。

胆汁淤积表现为胆汁成分积聚于肝细胞胞浆、毛细胆管等部位,显微镜下能观察到其中的胆红素成分,又称胆红素淤积^[2-3]。根据色素浓度和氧化程度的不同,显示为棕褐色、绿色或黄色,通常能够辨认而不需要胆色素染色(如Van Gieson染色),时有淡染而难以第一时间辨认。但有些胆汁淤积性肝病早期的肝穿刺标本难以见到胆红素淤积,如原发性胆汁性胆管炎(PBC)。不同病因导致的胆汁淤积性肝病的病变部位、发生病变的胆管类型和具体病理形态可不同。如同为累及胆道的免疫相关胆汁淤积性肝病,PBC以小叶间胆管病变为主,而原发性硬化性胆管炎(PSC)则主要累及大胆管和中等(直径>100 μm)胆管,小胆管亦可发生病变^[4-7]。

二、胆汁淤积性肝病的常见病理改变

胆汁淤积性肝病的病理改变包括毛细胆管胆汁淤积、肝细胞胆汁淤积、胆汁梗死、胆汁湖、细胆管反应、胆管上皮细胞损伤、胆盐淤积、淤胆性纤维化甚至胆汁性肝硬化等。其中急性淤胆主要表现为肝小叶中央区(肝腺泡3带)毛细胆管和肝细胞胆汁淤积、Kupffer细胞活化并吞噬胆色素;慢性淤胆主要表现为汇管区周围区域胆盐淤积^[2-3],可进展为纤维化甚至肝硬化。但胆汁淤积性肝病病因繁多,并非均具有以下所述的一种或多种病理改变。

1. 毛细胆管胆汁淤积:表现为毛细胆管管腔扩张,内含黄褐色/黄绿色的浓缩胆汁,亦称胆栓(图1)。

作者单位:528251 广东佛山,广东省人民医院南海医院消化内科(陈桂泓);中山大学附属第一医院病理科 病理教研室 中山大学中山医学院病理教研室(廖冰、魏丽红、黑梦莹)

通讯作者:廖冰, E-mail: liaob@mail.sysu.edu.cn

毛细胆管胆汁淤积以小叶中央区域(相当于肝腺泡 3 带)为主,尤其发生急性胆汁淤积时,常伴该区域的 Kupffer 细胞活化并吞噬胆色素。长时间严重的胆汁淤积时,毛细胆管胆汁淤积及范围可扩大至肝腺泡 2d 甚至 1 带。

2. 胆汁淤积性菊形团:持续性胆汁淤积时,扩张的毛细胆管周围可见多个肝细胞环绕排列,呈假腺样结构,称胆汁淤积性菊形团。此时肝细胞可表达胆管细胞标记物 CK7 和 CK19,即肝细胞的胆管上皮转化。

3. 肝细胞胆汁淤积:表现为黄褐色的胆色素在肝细胞胞浆内弥漫分布或形成浓缩的颗粒样,不具折光性。肝细胞胆汁淤积时常伴毛细胆管淤胆,所以胆色素与脂褐素、含铁血黄素、Dubin-Johnson 综合征的肝细胞内色素的鉴别相对容易。脂褐素为淡黄色细小颗粒。含铁血黄素颗粒较胆色素颗粒粗大,具有折光性,且更多分布于肝小叶周围带,普鲁士蓝染色阳性。Dubin-Johnson 综合征患者的肝细胞内色素也更为粗大。

4. 肝细胞羽毛样变性:胆汁淤积时,部分肝细胞肿胀,胞浆浅染,局部形成细的丝网状,称羽毛样变性,可伴或不伴胆色素颗粒。羽毛样变性的肝细胞常散在单个或簇状分布。不伴胆色素颗粒的羽毛样变性与肝细胞水样变性难以鉴别,后者肝细胞胞浆通常呈细颗粒状而非丝网状,分布范围也常较水样变性广泛。

5. 胆汁梗死:胆汁淤积、羽毛样变性的肝细胞发生坏死,形成胆汁梗死。梗死灶淡染或有黄褐色的胆汁染色,其内肝细胞界限不清晰,网状纤维塌陷消失。小的胆汁梗死灶可见于任何原因导致的严重胆汁淤积,较大梗死灶,尤其是靠近汇管区时,常高度提示大胆管梗阻^[3]。

6. 胆汁湖:胆汁自损伤的胆管中溢出,积聚于汇管区或肝实质中,形成胆汁小湖,称胆汁湖(图 2)。胆汁湖周围可伴巨噬细胞反应并吞噬胆色素,形成异物巨细胞。外渗于肝实质的胆汁湖周边可出现类似胆汁梗死改变。胆汁湖是大胆管梗阻的病理特征^[2-3]。

7. 细胆管反应:表现为汇管区周围细胆管增生、间质水肿,伴中性粒细胞浸润。这些胆管结构可能来自原有细胆管的增生、肝细胞胆管分化或 Hering 管。不同病因所致的细胆管反应形态稍有差别,详见下述内容。

8. 胆管损伤和胆管数量减少:胆管损伤时,胆管上皮细胞可萎缩、增生或脱落。胆管壁可有炎症细胞浸润。大胆管管壁可有溃疡及炎性肉芽组织形成。小叶间胆管上皮细胞变性如胞浆空泡变或红染、萎缩、大小不等、排列不整齐甚至脱落,也可以增生。损伤的胆管壁基底膜可被破坏,亦可增厚、伴纤维组织增生。通过淀粉酶消化的过碘酸希夫(D-PAS)染色可观察基底膜

的改变。胆管损伤可导致小叶间胆管数量减少甚至胆管消失综合征。观察肝组织中小叶间胆管是否减少,通常通过观察小叶间动脉伴行的胆管是否减少来判断。观察足够数量的汇管区(通常要求数量 ≥ 10 个),其内超过半数的汇管区缺乏小叶间胆管结构,称为胆管消失综合征^[8]。正常肝组织的活检标本由于切面原因可能导致个别汇管区不显示小叶间胆管结构。

9. 胆盐淤积:发生于慢性淤胆时肝腺泡 1 带为主的肝细胞,表现为该区域肝细胞肿胀、胞浆淡染,类似羽毛样变性。同时可伴肝细胞中铜沉积和 Mallory 小体形成。这是由于慢性淤胆时,腺泡 1 带的肝细胞分泌的胆盐成分无法排出而积聚于胞浆内,继而损伤肝细胞,使汇管区周围的肝细胞肿胀、胞浆淡染。同时,慢性淤胆导致铜通过腺泡 1 带肝细胞随胆汁排出受阻,铜和铜结合蛋白也积聚于此带肝细胞内,铜毒性使受损的细胞骨架中间丝蛋白交联集聚,形成 Mallory 小体。通过铜染色(罗丹宁、红氨酸和 Timm 染色)和铜结合蛋白的特殊染色(维多利亚蓝和地衣红染色)可显示这些成分的沉积,从而推断慢性淤胆的存在。因此,肝细胞铜沉积并非 Wilson 病的特异性改变,也可见于慢性淤胆及各种原因导致的肝硬化^[3,9-10]。Mallory 小体在 HE 染色时呈绳索样或块状的紫红色,与酒精性脂肪性肝病与非酒精性脂肪性肝病/代谢相关脂肪性肝病这两种肝病中的 Mallory 小体形态相近,但在后两种肝病中主要见于小叶中央区域。

10. 胆管性纤维化和胆汁性肝硬化:胆管损伤导致细胆管反应,使汇管区扩大,汇管区周围肝界板被破坏,近界板处的肝细胞亦被增生的细胆管取代。细胆管反应同时可伴纤维增生,形成的纤维间隔可分隔肝实质,低倍镜下被纤维间隔分隔的肝实质细胞岛呈七巧板样结构。如上所述,此时肝实质中临近纤维组织的肝细胞胆盐淤积,肝细胞肿胀、胞浆浅染,这些肝细胞临近的纤维间质也疏松水肿,使肝实质周围区域在低倍或中倍镜下呈浅染带(空晕征,图 3),是胆汁性肝硬化的病理特点。

三、胆汁淤积性肝病的形态学模式

由于具体病因不同,胆汁淤积性肝病的病理形态可呈现不同模式,甚至同样的病因也可能有不同的形态学模式(同病异形),如进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)^[11-14]、Wilson 病^[9-10]等可呈现不同的形态。而类似形态也可能由不同病因所致(同形异病)。以下归纳了几种胆汁淤积性肝病的形态学模式,有助于诊断和鉴别诊断,但这些模式并未涵盖胆汁淤积性肝病的所有形态。另外,有些患者可能出现两种或多种

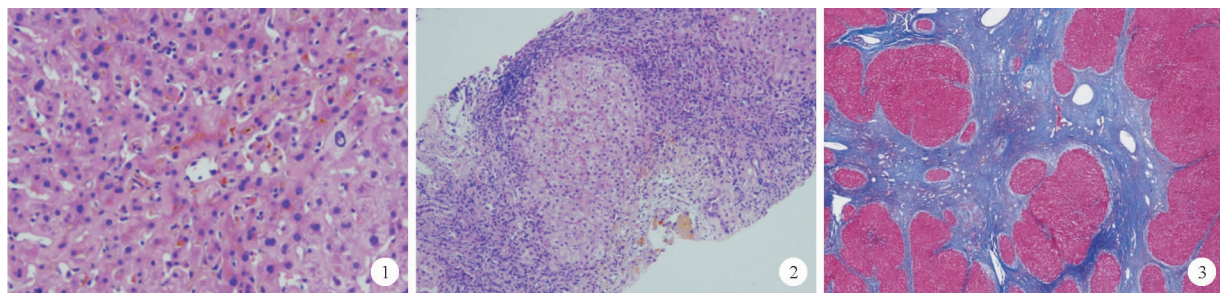


图1 毛细胆管胆汁淤积的肝脏组织病理[苏木素-伊红(HE)染色, ×200] 图2 胆汁湖的肝脏组织病理(HE 染色, ×100)
图3 胆汁性肝硬化的肝脏组织病理(Masson 染色, ×40)

形态模式叠加改变。在诊断和鉴别诊断中,需结合病理形态、临床病史和必要时基因检测结果综合分析。

1. 单纯/温和的毛细胆管胆汁淤积:主要表现为肝腺泡 3 带毛细胆管胆汁淤积,此时肝细胞的胆汁淤积、变性和坏死均不明显,炎症细胞浸润或细胆管增生亦不明显。可见于大胆管梗阻早期、药物性肝损伤、妊娠期胆汁淤积和其他遗传相关代谢性肝病如 PFIC 1 和 BRIC、病毒性肝炎如急性甲型病毒性肝炎、系统性感染、败血症、肝脏肿瘤旁肝组织等。有学者提出肝外淋巴瘤、线粒体病也可出现该形态改变^[3]。

2. 胆管损伤和汇管区炎症细胞浸润:不同形态的胆管损伤改变及不同类型的炎症细胞浸润提示不同病因的胆汁淤积性肝病。PSC 时胆管上皮细胞萎缩、变性,基底膜增厚,甚至上皮细胞消失,仅残留增厚成块状的基底膜,另外,胆管周围纤维组织洋葱皮样增生为其病理特点,汇管区炎症细胞可能不太明显。当然这样的病理改变也见于继发性硬化性胆管炎。小叶间胆管细胞增生、胞浆丰富红染,即旺炽性改变,此时小胆管周围可见类上皮细胞反应(肉芽肿形成),汇管区大量淋巴细胞浸润,并聚集于小叶间胆管周围,需考虑为 PBC 早期病理改变。汇管区大量淋巴细胞、浆细胞浸润,除 PBC、感染性慢性胆道炎症外,还需鉴别病毒性肝炎、自身免疫性肝炎(AIH)、慢性药物性肝损伤、IgG4 硬化性胆管炎(IgG4-SC)^[15-16]等。其中 AIH 多表现为显著浆细胞-淋巴细胞界面炎,肝细胞玫瑰花环样排列,而胆管损伤不明显,且临床以转氨酶升高更为明显。IgG4-SC 的汇管区大量浆细胞浸润,较大胆管上皮细胞损伤、管壁纤维性增厚、管壁周围纤维组织席纹状增生。IgG 和 IgG4 免疫组化有助于 IgG4-SC 的诊断。笔者遇到几例胆汁淤积性肝病患者的影像学检查结果提示胆管梗阻,怀疑胆管癌而进行手术切除,经病理检查结果诊断为 IgG4-SC 而非肿瘤。若患者有肝移植病史,肝脏组织病理活检时可见小叶间胆管上皮细胞萎缩、变性、胆管腔不明显,甚至胆管数量减少,伴淋巴细胞浸润,则肝移植术后慢性排斥反应需考虑;淋巴

细胞大量浸润,还需鉴别移植术后淋巴组织增殖性疾病(PTLD)。当浸润的淋巴细胞或浆细胞出现异型性时,需考虑肿瘤可能性。胆管上皮细胞变性、坏死,管壁及其周围以中性粒细胞为主的炎症细胞浸润,需考虑急性胆道炎症,胆道上行性感染时胆管腔内可见中性粒细胞聚集。而胆道慢性感染性病变为淋巴细胞、浆细胞浸润及不同程度纤维组织增生。小叶间胆管上皮变性如胞浆空泡变性、汇管区混合炎症细胞浸润,需鉴别药物性肝损伤,若有肝移植病史则急性排斥反应不能除外,后者的典型病理改变还包括静脉内皮炎^[17]。若存在大量嗜酸性粒细胞浸润,则需鉴别药物性肝损伤、寄生虫感染、Langhans 细胞组织细胞增生症等可能性。

3. 胆管数量减少:小叶间胆管数量减少是相对于正常情况而言,胆管数量减少可由胆管损伤导致,如 PBC、PSC、药物性肝损伤、肝移植术后慢性排斥反应、移植物抗宿主病等。也可由于胆管发育不良如 Alagile 综合征及遗传代谢性疾病如 PFIC 等所致。这些胆汁淤积性肝病的鉴别需结合病理形态、临床病史、实验室和影像学检查甚至基因检测综合分析。特发性成人胆管减少被认为是排除性诊断,其临床病理类型分为 1 型和 2 型,其中 1 型的肝脏组织病理活检结果显示小叶间胆管缺失的汇管区少于半数,临床症状较轻,预后较好,而 2 型则显示小叶间胆管广泛缺失,表现为胆汁性肝硬化失代偿,常需要肝移植^[18-20]。

4. 细胆管反应:细胆管反应时细胆管增生的形态常见 3 种类型^[2]。1 型表现为细胆管和小叶间胆管均增生反应,增生的小胆管排列与界面平行,管腔小或不明显,其内通常不含胆汁^[2-3]。此型常见于急性大胆管梗阻(早期大胆管梗阻)。2 型表现为细胆管增生反应,增生胆管排列与界面有一定角度或迂回缠绕,管腔不明显。此型常见于 PBC、PSC 等慢性胆道损伤。3 型表现为汇管区周围大量细胆管增生反应,从汇管区周围向大块或亚大块坏死的肝小叶内延伸,扩张的管腔内时见胆汁淤积,增生的胆管可向肝细胞分化。

此型见于重型肝炎等引起的肝细胞广泛坏死时^[2]。此外,细胆管反应还可见于胆管狭窄、药物性肝损伤、胆道闭锁、新生儿肝炎、Alagile 综合征早期、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、PFIC 2 和 PFIC 3、结节病、缺血性胆管病、纤维淤胆性乙型或丙型病毒性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、布加综合征、系统性感染、败血症、上行性胆管炎、全胃肠外营养等。鉴别诊断时还需结合其他病理改变、临床和相关资料分析。先天性肝纤维化、Caroli 病和局灶结节状增生也有小胆管增生,类似但不是真正的细胆管反应。

5. 肝小叶损伤:表现为肝小叶内炎症细胞浸润和肝细胞损伤(如肝细胞胆汁淤积、坏死或再生)。炎症和肝细胞损伤的程度可不同,也可伴有不同程度的汇管区改变。这种模式见于药物性肝损伤、急性病毒性肝炎、非病毒性感染、AIH、Wilson 病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、新生儿肝炎、PFIC 1 和 PFIC 2、胆汁酸合成缺陷、急性细胞性排斥反应(中央静脉周围型)、移植物抗宿主病(GVHD)、慢性排斥反应等。

6. 肝细胞脂肪变性:最常见于酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝病(代谢相关脂肪性肝病),还可见于药物性肝损伤如甲氨蝶呤所致、妊娠期急性脂肪肝及遗传代谢性肝病如糖原贮积症、Citrin 缺乏症、Wilson 病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症等。其中妊娠期急性脂肪肝表现为肝细胞微泡性脂肪变性,而上述其余疾病多以大泡性脂肪变性为主,可伴小泡性脂肪变性。

7. 肝纤维化和肝硬化:不同原因的胆汁淤积性肝病均可能进展为肝纤维化甚至肝硬化。不同病因所致的肝纤维化或肝硬化,病理形态可稍有不同。如 PBC、PSC、胆道闭锁等疾病导致的纤维化以汇管区纤维化扩大为明显,进展至肝硬化时,可见上述胆汁性肝硬化的典型病理改变,如七巧板样结构和空晕征。但并非所有胆汁淤积性肝病导致的肝硬化均呈这种典型的胆汁性肝硬化改变。且当肝硬化进入终末期,这种典型特征便不再明显,使肝硬化病因的分析难度增加。酒精性/非酒精性肝病的纤维化常表现为窦周纤维化,肝窦阻塞综合征(SOS)/静脉闭塞病(VOD)与布加综合征等静脉留出道障碍的肝病,纤维化先出现于肝小叶尤其中央带充血明显区域,而汇管区纤维化程度较轻,表现出极像反转的形态。病毒性肝炎时肝纤维化以汇管区为主,与肝小叶内的纤维化相连形成桥接纤维化,最终形成大结节性、混合结节性或小结节性肝硬化。

四、总结

胆汁淤积性肝病病因多样,肝脏病理检查有助于

疾病尤其疑难复杂疾病的诊断。但该类疾病形态学改变也多种多样。以上归纳的一些病理形态或形态学模式有助于辨析其具体病因^[3]。但具体病例的病理诊断和鉴别诊断,需密切结合临床病史、实验室检查、影像学检查和必要时基因检测结果综合分析。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015) [J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(12): 924-933.
- [2] 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [3] 袁农主译. Scheuer 肝脏活检病理解读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [4] Shimoda S, Tanaka A. It is time to change primary biliary cirrhosis (PBC): New nomenclature from "cirrhosis" to "cholangitis", and upcoming treatment based on unveiling pathology [J]. Hepatol Res, 2016, 46(5): 407-415.
- [5] Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement [J]. Pathol Int, 2010, 60(3): 167-174.
- [6] Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis [J]. Lancet, 2013, 382(9904): 1587-1599.
- [7] de Vries EM, de Krijger M, Färkkilä M, et al. Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study [J]. Hepatology, 2017, 65(3): 907-919.
- [8] Reau NS, Jensen DM. Vanishing bile duct syndrome [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(1): 203-217.
- [9] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 310-319.
- [10] 王琳, 孙丽莹, 黄坚, 等. 21 例肝豆状核变性临床及病理形态特点分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(12): 903-908.
- [11] Stättermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults [J]. J Hepatol, 2020, 73(3): 651-663.
- [12] Kang HJ, Hong SA, Oh SH, et al. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in Korea: A Clinicopathological Study of Five Patients [J]. J Pathol Transl Med, 2019, 53(4): 253-260.
- [13] Zen Y, Kondou H, Nakazawa A, et al. Proposal of a liver histology-based scoring system for bile salt export pump deficiency [J]. Hepatol Res, 2020, 50(6): 754-762.
- [14] Dzagania T, Engelmann G, Häussinger D, et al. The histidine-loop is essential for transport activity of human MDR3. A novel mutation of MDR3 in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 [J]. Gene, 2012, 506(1): 141-1415.
- [15] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy [J]. Gastroenterology, 2008, 134(3): 706-715.
- [16] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. Mod Pathol, 2012, 25(9): 1181-1192.
- [17] An international panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document [J]. Hepatology, 1997, 25(3): 658-663.
- [18] Khanlou H, Sass D, Rothstein K, et al. Idiopathic adulthood ductopenia: case report and review of the literature [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(16): 1033-1036.
- [19] Domínguez-Antonaya M, Coba-Ceballos JM, Gómez-Rubio M, et al. Idiopathic adulthood ductopenia: a diagnosis: two clinicopathologic courses [J]. J Clin Gastroenterol, 2000, 30(2): 210-212.
- [20] Zhang XC, Wang D, Li X, et al. Idiopathic adulthood ductopenia with elevated transaminase only: A case report [J]. World J Clin Cases, 2020, 8(24): 6524-6528.

(收稿日期: 2021-07-04)

(本文编辑: 周三凤)