

过量铁和酒精引起大鼠肝损害的病理组织学变化

丁伯良*

Haywood S Trafford J

(西北农业大学动物医学系, 陕西杨陵 712100)

(利物浦大学兽医病理系, 英国利物浦)

摘 要 应用 H. E. Perl's, Van Gieson 和 Oil Red O 等染色法和光镜观察结果表明: 酒精组的肝小叶中央静脉周围肝细胞脂肪变性; 铁组的肝细胞和枯否氏细胞含大量铁质颗粒, 单个细胞坏死, 并出现局灶性炎症; 酒精/铁组的小叶中央静脉周围与汇管区周围的肝细胞内积有大量铁质沉着体, 结缔组织纤维化, 并由汇管区逐渐扩展到小叶中央, 呈铁沉着性肉芽肿。

关键词 肝损害, 大鼠, 病理组织学, 铁, 酒精, 铁质沉着体

中图分类号 S852.31

肝硬变是一种严重危及人畜健康的病症。由于酒精的靶器官为肝脏, 每年约有 1/5 慢性酒精中毒患者最终发展为肝硬变而毙命, 在欧美一些国家酒精性肝硬变约占肝硬变总数的 40%~50%。因此, 预防和研究酒精中毒早已成为人们关注的热门课题, 但有关酒精中毒机理至今仍处于探讨中。据报道^[1,2], 机体内大量铁沉着常见于酒精中毒病, 尤其是长期接触酒精者, 所以, 研究过量铁与酒精中毒间关系已引起人们的极大兴趣。尽管过量铁引起的毒性反应在人和动物还为数不多, 但已发现慢性铁中毒引起的肝硬变和血色素沉着症等病理变化^[3~7]。有关铁在肝细胞内的分布及肝铁含量迄今尚未见较详细的报道。本文旨在通过大鼠过量铁和酒精中毒试验, 应用常规与特殊染色法, 借助光镜观察铁在肝细胞内分布状况及对肝组织的受损程度, 为深入研究铁与酒精中毒机理提供依据。

1 材料和方法

1.1 动物分组及饲喂方法

20 只 Wistar 断奶雌性大鼠随机分成 4 组: ①酒精组 ($n=5$)。按每日所需热量的 36% 补喂酒精; ②铁组 ($n=4$)。每日日粮中增补羧基铁 1% (W/W); ③酒精/铁组 ($n=8$)。按上述两组的相同量补喂铁和酒精; ④对照组 ($n=3$)。饲喂正常配合颗粒饲料, 各组均自由饮水。

1.2 病理检查

12 个月后, 将上述各组大鼠采用 CO₂ 吸入与颈部脱位法处死, 除曾进行过电镜观察和铁含量测定外^[8], 还对肝脏作以下 2 项研究: ①用 10% 中性福尔马林固定肝组织, 石蜡切片, 作 H. E. Perl's (Prussian Blue, 普鲁氏蓝), Van Gieson 染色, 光镜检查; ②冰冻切片, Oil Red O (油红 O) 染色, 光镜检查。

收稿日期: 1994-01-04

* 现在天津市农科院畜牧兽医研究所工作 (天津 · 300112)



大鼠局部损伤剂量与神经损伤对
铁质沉积量与神经损伤的关系
研究

小不等。有的胞核模糊不清,甚至消失,一些细胞核内染色质凝聚;有的胞核增大,核内染色质呈弥散状。Perl's 染色表明,在一些肝细胞和枯否氏细胞内有一定量铁质颗粒,但炎症变化不明显。肝铁含量为 $21\ 050 \pm 484\ \mu\text{g/g}$ (干重)^[8]。

2.2 铁组

主要表现轻度局灶性肝炎和中等至严重的铁过载。肝细胞内含大量铁质颗粒(图1);单个细胞坏死,并伴有明显的局灶性炎,表现单核细胞浸润(图2);枯否氏细胞内与炎症灶部位有铁色素沉着;窦状隙内也可见球形或椭圆形铁质沉着体,它们常密集在中央静脉和汇管区周围。尚未见肝细胞脂肪变性和结缔组织纤维化。肝铁含量为 $23\ 024 \pm 1\ 444\ \mu\text{g/g}$ (干重)^[8]。

2.3 酒精/铁组

主要呈现轻度至中等程度的局灶性肝炎和伴有高度铁过载的铁沉着性肉芽肿。铁质沉着体几乎遍及整个肝小叶(Perl's 染色,强阳性,单个细胞坏死,有明显的炎症灶;铁质沉着体多而大,常聚集成团或连成一片,主要集中在由汇管区至中央静脉周围的肝细胞内(图3)。汇管区与中央静脉周围有一定量的胶原纤维,呈明显的纤维变性(Van Gieson 染色,呈阳性)(图4)。肝细胞中一些部位也可见胞浆脂肪变性。肝铁含量为 $36\ 449 \pm 1\ 692\ \mu\text{g/g}^{-1}$ (干重)^[8]。

2.4 对照组

大鼠肝脏显示正常的组织结构。用 Perl's,油红O, Van Gieson 等染色,均未见异常变化。肝铁含量为 $2\ 444 \pm 247\ \mu\text{g/g}$ (干重)^[8]。

3 讨论

本试验采用 Perl's 染色法,观察到试验各组的肝细胞和枯否氏细胞内,铁含量或分布明显高于或广于对照组,其中以酒精/铁组更为显著,几乎遍及整个肝小叶。Park 等^[3]认为,过量铁和肝脏形态学变化直接与肝细胞内铁含量有关,肝铁含量越高,肝细胞受损越重。本试验的酒精/铁组肝铁含量居各组之首,肝细胞受损最严重,这与前人的报道一致。

国内对酒精中毒机理研究的报道不多,宋继谒^[9]认为,慢性酒精中毒主要引起肝脏三种损伤,即脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化,三者可单独出现,也可同时并存或先后移行,一般认为脂肪肝在先,或经过酒精性肝炎再演变为肝硬化,或直接演变为肝硬化。李敏源等^[10]曾报道1例酒精中毒病例,并对病机理作了一些探讨。有关酒精性肝硬化,主要以结缔组织纤维化为特性,但早期酒精性肝硬变的纤维化程度轻,常出现脂肪肝。本研究中的酒精组主要以脂肪变性的非炎症性肝病为特征。然而,酒精/铁组已发展为以结缔组织纤维化为特征的铁沉着性肉芽肿及肝硬化,表明含高铁的酒精是导致大鼠肝硬化的重要因素,这与 Donaldson^[11]报道的南非班图人血色素沉着症是相符的。

本研究基本搞清了大鼠过量铁和酒精致肝中毒后铁在肝细胞内的分布情况,主要蓄积部位在汇管区至中央静脉周围的肝细胞。结缔组织纤维化由汇管区逐渐扩展至小叶中央部。根据生化毒理学原理,铁进入体内,常以 Fe^{2+} 形式被吸收,再氧化为 Fe^{3+} 形式后被运输,当血中 Fe^{3+} 浓度超过运输铁蛋白的结合能力时, Fe^{3+} 沉淀为 $\text{Fe}(\text{OH})_3$, 由于 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 大量沉淀后释放出过量 H^+ , 产生代谢性酸中毒。 Fe^{3+} 复合物蓄积于肝脏后能

抑制葡萄糖 6-磷酸酶和琥珀酸脱氢酶活性,破坏肝功能而引起肝细胞损伤,继而发生肝脂肪变性,肝细胞坏死直至门脉性肝硬化而致死。

参 考 文 献

- 1 Chapman R. Pathogenesis of hepatic fibrosis in experimental iron overload. *Dig dis Sci* 1982, 27(10):909~916
- 2 Arias I. The liver: Biology and pathobiology. 2nd ed. New york: Raven Press, 1988. 59~62
- 3 Park C H, Bacon B R, Brittenham G M, et al. Pathology of dietary carbonyl iron overload in rats. *Lab Invest*, 1987, 57(5):555~563
- 4 Nath I. Experimental siderosis and liver injury in the rhesus monkey. *J Pathol*, 1972, 106:103
- 5 Grace N D, Powell L W. Iron storage disorders of the liver. *Gastroenterology*, 1974, 64:1257
- 6 Powell L W, Kerr J F R. The pathology of the liver in hemo-chromatosis. In: Ioachim H L ed. Pathobiology Annual. New York: Appleton-Century-Crofts, 1975. 317
- 7 Jacobs A. Iron overload—clinical and pathological aspects. *Semin Hematol*, 1977, 14:89
- 8 丁伯良, Haywood S, Ross G. 过量铁和酒精对大鼠肝损害的电镜观察. 西北农业大学学报, 1992. 20(3):28~32
- 9 宋继谒. 酒精性肝病. 见:武忠弼主编, 病理学, 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 1992. 312~314
- 10 李敏源, 刘 强, 毛禄华等. 临床与实验病理学杂志, 1987, 3(4):231~233
- 11 Donaldson W E. Introduction to biochemical toxicology. In: Hodgson E *et al* ed. Biochemical toxicology. New York: Blackwell Scientific Publications, 1980. 330

Histopathology of Iron and Alcohol Overload in Rat Liver

Ding Boliang¹ Baywood S² Trafford J²

(1 Department of Veterinary Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi, 712100)

(2 Department of Veterinary Pathology, University of Liverpool, England)

Abstract The results of serial light microscopic studies with H. E., Perl's, Van gieson and Oil Red O. stainings showed that hepatic parenchyma exhibited some cytoplasmic vacuolation and fatty change in the pericentral zone in the alcohol group; hepatic parenchymal cells and kuffer cells contained marked concentrations of cytoplasmic granular iron, individual cell necrosis and focal inflammatory changes in the iron group; siderotic bodies were numerous and accumulated in the hepatic cells around the central veins and portal areas, and the fibrosis of connective tissues appeared and spread gradually from portal area to the pericentral zone in the form of granuloma of siderotic body.

Key words liver damage, rat, histopathology, iron, alcohol, siderotic body