

实用中医胆病学

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

实用中医胆病学/朱培庭等主编. - 北京:人民卫生出版社,1999
ISBN 7-117-03328-2

I. 实… II. 朱… III. 胆道疾病-中医治疗学 IV. R256.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 10298 号

实用中医胆病学

朱培庭 朱世敏 主编

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

北京市安泰印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 18 印张 418 千字

1999 年 11 月第 1 版 1999 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

印数:00 001—4 000

ISBN 7-117-03328-2/R·3329 定价:24.50 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

第一卷 基础理论卷	(1)
第1章 胆道的应用解剖学.....	(1)
第2章 胆道的生理与生化.....	(7)
第一节 胆汁的生成.....	(7)
第二节 胆汁的性状及其主要成分	(12)
第三节 胆流动力学	(17)
第四节 胆汁成分的肠肝循环	(21)
第3章 胆道的病理生理学	(28)
第一节 胆汁的生成障碍与肝内淤胆的病理生理	(28)
第二节 胆汁流通障碍的病理生理	(32)
第三节 胆道感染的病理生理	(36)
第四节 胆道结石的病理生理	(40)
第五节 胆道病变对其他脏器的影响	(44)
第4章 中医胆病学的形成与发展	(48)
第5章 中医胆病的基本证候与治法	(52)
第6章 中医胆病的调养	(60)
第二卷 检查诊断篇	(67)
第7章 四诊在胆病学中的应用	(67)
第8章 胆道疾病的超声诊断	(72)
第9章 胆道疾病的 X 线基本检查方法	(76)
第10章 胆道疾病的其他影像诊断.....	(91)
第一节 胆道系统的 CT 检查	(91)
第二节 胆道系统的磁共振检查	(92)
第三节 放射性核素显像	(93)
第三卷 常见疾病卷	(94)
第11章 先天性胆道疾病.....	(94)
第一节 先天性胆道闭锁	(94)
第二节 先天性胆管扩张症	(96)
第12章 胆道功能障碍	(100)
第一节 胆囊功能紊乱症.....	(100)
第二节 奥狄括约肌狭窄症.....	(104)
第三节 胆囊手术后综合征.....	(105)
第13章 胆道结石病	(108)
第14章 胆道感染	(121)

第一节	急性胆囊炎·····	(121)
第二节	急性非结石性胆囊炎·····	(128)
第三节	急性胆管炎·····	(129)
第四节	急性梗阻性化脓性胆管炎·····	(131)
第五节	胆源性肝脓肿·····	(138)
第六节	慢性胆囊炎·····	(141)
第七节	原发性硬化性胆管炎·····	(144)
第15章	胆道出血·····	(149)
第16章	胆道寄生虫病·····	(154)
第一节	胆道蛔虫病·····	(154)
第二节	中华分支睾吸虫病·····	(159)
第17章	胆道肿瘤·····	(162)
第一节	胆道良性肿瘤·····	(162)
第二节	胆道恶性肿瘤·····	(163)
第18章	胆道其他疾病·····	(171)
第一节	胆汁返流性胃炎·····	(171)
第二节	返流性食管炎·····	(174)
第三节	胆源性胰腺炎·····	(176)
第四节	胆心综合征·····	(183)
第五节	继发性胆汁性肝硬化·····	(186)
第四卷	治疗卷·····	(190)
第19章	胆道常用药物·····	(190)
第一节	解痉镇痛药·····	(190)
第二节	利胆药·····	(191)
第三节	抗生素·····	(193)
第四节	溶石药物·····	(201)
第20章	胆道疾病的中医药疗法·····	(204)
第一节	针刺疗法·····	(204)
第二节	中西医结合“总攻”排石疗法·····	(206)
第三节	胆道疾病常用方剂·····	(208)
第四节	辨证论治与成药、验方·····	(215)
第21章	介入放射学在胆道外科的应用·····	(217)
第一节	经手术后皮肤—胆管痿介入·····	(218)
第二节	经皮肝穿刺途径介入·····	(220)
第22章	胆道镜在胆道外科的应用·····	(224)
第一节	胆道镜检查的适应证与禁忌证·····	(224)
第二节	胆道镜检查的术前准备·····	(225)
第三节	胆道镜的操作技术·····	(226)
第四节	合并症的预防和处理·····	(227)

第 23 章	内镜腔内手术	(228)
第 24 章	围手术期的中医药疗法	(231)
第一节	中医中药在围手术期研究中的应用	(232)
第二节	腹部术后减少“两管一禁常规”的临床研究	(236)
第五卷	实验研究卷	(241)
第 25 章	胆石病中医药排石疗法的实验研究	(241)
第一节	排石汤类方剂对胆道功能的影响	(241)
第二节	单味中药对胆道功能的影响	(242)
第三节	中药对十二指肠运动的影响	(244)
第四节	针刺对胆道功能的影响	(244)
第五节	中西医结合“总攻”排石疗法的实验研究	(247)
第六节	有关机体排石机理的研究与认识	(248)
第 26 章	胆石病中药防石、溶石的实验研究	(250)
第一节	口服药溶解胆石的实验研究	(250)
第二节	中药对胆汁成分的影响	(252)
第三节	灌注溶解胆石的实验研究	(254)
第 27 章	胆石性状及地区特点的调查研究	(256)
第一节	有关胆石类别与治疗适应证的研究	(256)
第二节	胆石性状地区特点的研究	(260)
第 28 章	胆道感染及中药防治作用的实验研究	(261)
第 29 章	中医药防治胆石病常用的几种实验方法	(265)
第一节	胆汁流量及胆道运动的实验方法	(265)
第二节	胆汁成分的生化检测方法	(267)
第三节	胆石病实验模型的制备	(272)
附篇	全国中医胆石病诊断疗效判别标准	(276)

❖ 第一卷 基础理论卷 ❖

第 1 章

胆道的应用解剖学

胆道系统不仅是人体中解剖结构最为复杂的区域,而且是解剖变异最多的区域之一。胆道系统和肝一起从胚胎的前肠膜底的一个憩室发育而成并扩展至横膈。这个憩室的尾部变成胆囊、胆囊管和胆总管,而头部则形成肝和肝胆管。

一、肝内胆管

胆道系统起自邻近肝细胞之间微胆管(毛细胆管)并逐渐汇合成小叶间肝管、肝段肝管、肝叶肝管,最后汇合成左、右肝管。左、右肝管大多数在肝实质外,属于肝外胆管,但由于汇合位置的高低,在个体有很大差异,为了方便叙述,将汇合部以上的左、右肝管归纳于肝内胆管系统。肝内胆管在肝内的分布、分支、行程情况和门静脉、肝动脉一致。三者被包在结缔组织鞘——(Glisson 鞘)内。左、右肝管出肝门后汇合成肝总管。肝内胆管有 3 级,根据肝叶、段命名。左、右肝管是一级分支,左内叶、左外叶、右前叶、右后叶为二级分支,各肝段胆管为三级分支,尾状叶也分出左、右段。(图 1-1)

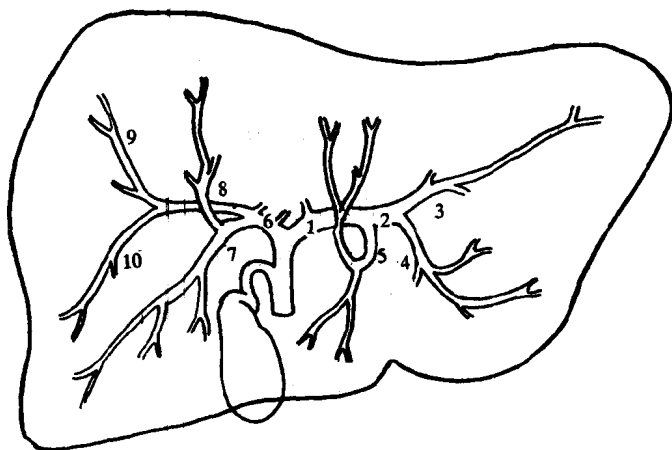


图 1-1 肝内胆管

1. 左肝管; 2. 左外叶胆管; 3. 左外叶上段胆管; 4. 左外叶下段胆管; 5. 左内叶胆管; 6. 右肝管;
7. 右前叶胆管; 8. 右后叶胆管; 9. 右后叶上段胆管; 10. 右后叶下段胆管

(引自《腹部外科学》,上海科技出版社,1993)

(一)左肝管

门静脉左支位于左肝管下方,肝门横沟位于其右侧,左肝管平均长约 1.6cm,直径3~4mm。由左内叶和左外叶肝管汇合而成,出肝门前还承接1~2支尾状叶左段小胆管。左肝管引流左半肝胆汁,与右肝管比较,左肝管行程长,肝总管与之形成角度大,胆汁流速较慢,故易形成结石,也是在临床中左肝管结石多发的原因。

左肝管合成主要有 4 种类型(图 1-2):

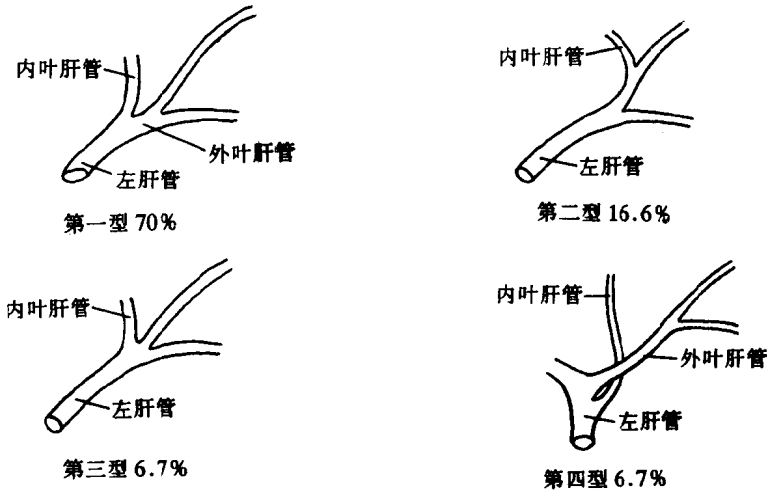


图 1-2 左肝管分支类型

(引自《手术解剖学》,人民卫生出版社,1994)

1. 第一型:由左外叶上、下肝管合成左外叶肝管,后与左内叶肝管汇合构成左肝管最为多见,称常见型,占 60%~70%。
2. 第二型:由左内叶肝管与左外叶下肝管合成一总干后,再与左外叶上、下肝管合成左肝管。此型无典型的左外叶肝管,占 16.6%。
3. 第三型:由左内叶肝管、左外叶上、下肝管三者在同一点汇合成左肝管,占 6.7%。
4. 第四型:由左内叶肝管直接注入肝总管近侧段。占 6.7%。

(二)右肝管

门静脉右干位于右肝管的下后方,中间有右肝动脉经过。右肝管平均长约 0.8cm,直径 3~4mm,比左肝管短,由右后叶及右前叶肝管汇合而成,并承接来自尾状叶右段及尾状叶突的细胆管,在横沟中与左肝管汇合,引流右半肝胆汁。

右肝管合成主要有 4 型(图 1-3):

1. 第一型:由右后叶上、下肝管合成后叶肝管。右后叶肝管再与右前叶肝管合成右肝管。此型多见,约占 65%。
2. 第二型:由右后叶肝管直接注入肝总管,约占 24.1%。
3. 第三型:由右前叶肝管注入左肝管,约占 6.9%。
4. 第四型:由右前叶肝管注入肝总管分叉处,约占 3.5%。

(三)肝内胆管变异

1. 副胆管:在肝门区,除左、右肝管外,当肝的某一叶或一段肝管与左、右肝管结合的

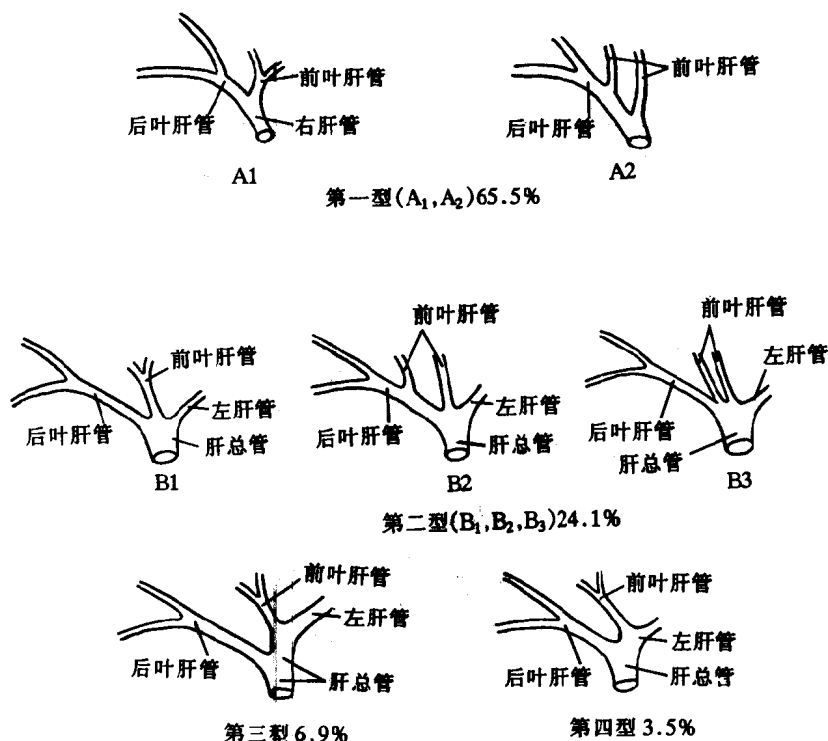


图 1-3 右肝管分支类型

(引自《手术解剖学》，人民卫生出版社，1994)

位置低，而在肝外结合时，在肝外的叶或段肝管，称为副肝管。因副肝管开口部位不同而有多种类型，副肝管出现率为6%。

- (1) 胆囊床肝管：肝内胆管直接开口于胆囊床。
- (2) 胆囊肝管：肝内胆管直接开口于胆囊。
- (3) 胆囊管肝管：肝内胆管直接开口于胆囊管。
- (4) 胆总管肝管：肝内胆管直接开口于胆总管。
- (5) 十二指肠肝管：肝内胆管直接开口于十二指肠。

由于左肝管在肝内结合位置高，因此左侧副肝管少见；而右侧副肝管多见。

2. 迷走肝管：不在肝门区，肝的叶或段肝管在肝外与其他组织的肝外结合时，即称迷走肝管，主要有以下几种类型：

(1) 肝镰状、冠状韧带迷走肝管：指肝内胆管终止在肝实质外的肝镰状、冠状韧带内的胆管。

(2) 下腔静脉周围迷走胆管：指肝内胆管终止在肝实质外的下腔静脉周围结缔组织内的胆管。

二、肝 外 胆 道

(一) 肝总管

肝总管上端起自左、右肝管汇合处，行走于肝十二指肠韧带浆膜层内的右缘。肝总管

平均长约 3~5cm, 其直径约 0.5cm, 其下端与胆囊管汇合后形成胆总管。(图 1-4)

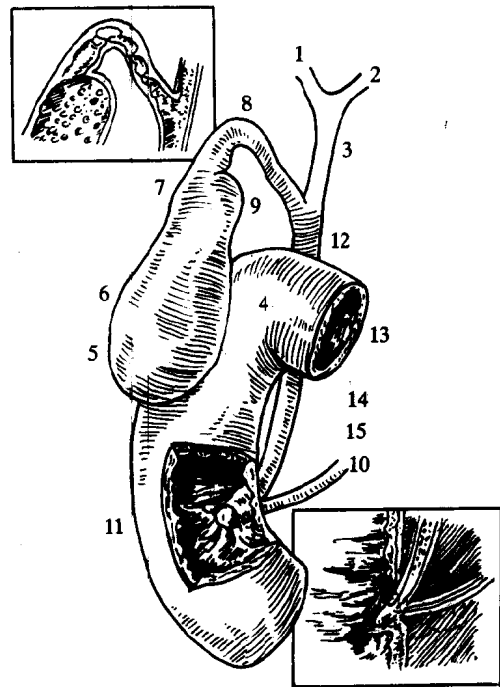


图 1-4 肝外胆管

1. 右肝管; 2. 左肝管; 3. 肝总管; 4. 胆总管; 5. 胆囊底; 6. 胆囊体; 7. 胆囊颈;
8. 胆囊管; 9. Hartmann 袋; 10. 胰管; 11. 乏特氏 (Vater) 乳头;
12. 胆总管十二指肠上部; 13. 胆总管十二指肠后部;
14. 胆总管胰腺段; 15. 胆总管十二指肠内部
(引自《腹部外科学》, 上海科技出版社, 1993)

(二) 胆囊

胆囊是一个薄壁状囊袋, 一般长约 7~10cm, 直径 3~5cm, 容量为 30~60 毫升。胆囊位于肝脏胆囊窝内, 解剖学上可将胆囊分为底部、体部、颈部、胆囊管 4 部。胆囊的游离面浆膜反折与肝脏相连, 胆囊窝的结缔组织内有血管、淋巴管与肝脏相通, 所以在切除胆囊时须仔细止血。

1. 胆囊底: 胆囊底为钝圆形, 体表投影在右锁骨中线与第九肋软骨交界处。当胆囊肿大时, 此区可扪及随呼吸上、下移动的触痛肿块。如胆囊有急性炎症时, 触摸右上腹时病人会自动屏息, 称之为墨菲 (Murphy) 征阳性。

2. 胆囊体: 胆囊体呈漏斗状, 是胆囊底向上方、向左方逐步缩细的部分, 紧贴肝脏胆囊窝内, 约在肝门右端续为胆囊颈。

3. 胆囊颈: 胆囊体离开肝脏胆囊窝口径较体部明显变细的部分。颈部四周均有浆膜覆盖, 继而与胆囊管相连。胆囊颈与胆囊管交界汇合处有囊状突起, 称之为哈特门袋 (Hartmann's Pouch), 是胆囊结石易嵌顿的部位。

4. 胆囊管: 胆囊管长约 2.5~4cm, 直径约 0.2~0.3cm。其内有螺旋状粘膜皱襞, 称

海特(Heiter)瓣。海特瓣有调节胆汁进出功能,使胆囊管不会过度扩大与缩小。胆囊结石在此嵌顿可产生胆囊积液(白胆汁)。胆囊管、肝下缘、肝总管围成三角称 Calot 三角,也是胆道手术重要解剖部位。三角内有胆囊动脉,在切除胆囊动脉时,先将该三角内胆囊管结扎一道牵引可防止胆囊内细小结石滑入胆总管。同时胆道很多变异亦发生在胆囊三角内,其发生率约占胆道总变异的 85%,手术时应予重视,一旦发现有副胆管应结扎,以防胆漏的发生,并根据情况作适当引流。

5. 胆囊血供:胆囊动脉起自肝右动脉,在 Calot 三角内向上行走,至胆囊颈部分为上、下二支分布于胆囊上、下面。胆囊动脉有很多变异,常见的有双胆囊动脉;或起源于胃左动脉、胃十二指肠动脉、肝固有动脉、肝总动脉等。胆囊静脉注入门静脉左干。胆囊床小静脉直接回流至肝脏,最终汇入肝静脉。

6. 胆囊的淋巴:引流胆囊淋巴结,经肝淋巴结最后汇入腹腔淋巴结。

7. 胆囊的神经:属肝丛神经支配,含有迷走神经与第七、八、九胸脊髓结的交感神经纤维。右膈神经纤维也加入肝丛,随肝丛分布于胆囊,所以胆囊炎时常有右肩部牵涉痛。

(三)胆囊解剖变异

胆囊先天性变异一般不产生症状,常在尸体解剖时发现,但可以并发胆囊炎症和胆囊结石。常见变异有以下几种。

1. 部位变异:游离胆囊、肝内胆囊、左位胆囊。
2. 数目变异:胆囊缺如、双胆囊等。
3. 形态变异:胆囊隔膜、胆囊折叠。

(四)胆总管解剖变异

胆总管、肝总管末端在十二指肠上缘约 2.5cm 肝十二指肠韧带中与胆总管连接。胆总管在肝十二指肠韧带右缘汇合处多以锐角相交,但有三分之一的人有变异。常见的类型有以下几种:

1. 胆囊管、肝总管平行于十二指肠后部,或胰腺部与胆总管连接。
2. 胆囊管越过胆总管前方或后方开口于胆总管左侧。
3. 胆囊管开口于右肝管,右肝管开口于胆囊管。
4. 胆囊管缺如,胆囊颈直接开口于胆总管。

三、胆 总 管

胆总管上端起自于肝十二指肠韧带右缘胆囊管、肝总管汇合处,下端出于十二指肠第二段。长约 7cm,直径 0.6~0.8cm,根据其行程及与十二指肠、胰腺的解剖关系可将其分为 4 段:

(一)十二指肠上段

胆总管起始端在十二指肠上缘部分,位于肝十二指肠韧带右侧,左侧有肝固有动脉,右后方有门静脉,并参与围成小网膜孔(Winslow),是外科手术的重要解剖位置。十二指肠上段长约 2.5cm,其前壁是胆总管切开引流的好部位,其直径超过 1.2cm 提示有梗阻性病变。

(二)十二指肠后段

胆总管十二指肠后段行于十二指肠球部后方,右侧有门静脉,后方有下腔静脉。

(三)胰腺段

上起自胰腺上缘,行走于胰头后面的外上侧部及胰头与十二指肠降部之间。于十二指肠降部中段入十二指肠后内侧壁。后面有下腔静脉,两者间有胰腺相隔。

(四)十二指肠壁段

也称胆总管终末端,此段胆总管与胰管汇合相通,于十二指肠降部中段内侧部斜行穿过肠壁,二者汇合成一个共同通路,即扩大管腔的胆胰壶腹,也谓之乏特(Vater)壶腹,开口于十二指肠乳头。胆总管出口直径约0.2cm,周围有奥狄(Oddi)括约肌。

Oddi括约肌由3部分组成:

1. 胆总管括约肌:为一环状肌,围绕在胆总管末端。
2. 胰腺管括约肌:肌纤维较胆总管括约肌少,有时缺如。
3. 壶腹括约肌:位于共同开口部,由十二指肠纵行肌、环状肌延续部分组成。有收缩功能以调节胆汁、胰液排出,防止食糜返流。

胆总管的血供,淋巴及神经:

胆总管上段,胆囊管动脉来自肝固有动脉,胆总管下段主要来自胰十二指肠上动脉分支。

大部分胆总管,左、右肝管的静脉沿管壁小支向上流入肝至肝静脉,胆总管下段的静脉丛进入门静脉。由于静脉丛的管壁薄,在手术显露胆总管易损伤出血。

肝总管、胆总管上部的淋巴注入肝淋巴结。胆囊淋巴结和胆总管下段的部分淋巴管注入胰、脾淋巴结。

神经来自肝丛。其中副交感神经、迷走神经兴奋引起胆囊收缩,Oddi括约肌舒张,此时胆汁排入十二指肠。交感神经兴奋则相反。

胆总管解剖变异:

胆总管变异最初认为是先天胚胎发育障碍所致。目前研究认为主要是病毒感染而后天获得。其主要病变如下:

1. 胆总管囊肿:本病我国及日本多见,同时亦可合并其他部位胆管囊性扩张或肾囊肿,由于有一定癌变率及胆道感染发生率,故一经发现应争取手术切除。
2. 胆管闭锁:本病均为新生儿,表现为非结石、新生物及异物阻塞出现黄疸,应及时手术解除梗阻,否则将导致新生儿胆汁性肝硬化。

(毕联阳)

主要参考文献

1. (美)D.C 萨比斯顿主编. 克氏外科学
2. 施维锦主编. 胆道外科学. 上海:上海科技出版社, 1993
3. 吴孟超主编. 腹部外科学. 上海:上海科技文献出版社, 1993
4. 曹献庭主编. 手术解剖学. 北京:人民卫生出版社, 1994
5. 河北医学院《人体解剖学》编写组. 人体解剖学. 北京:人民卫生出版社, 1980
6. 邹声泉等. 胆道流体力学与胆结石成因目的实验研究. 中华外科杂志, 1990, 28(9):538

7. 张金哲. 先天性胆道疾病的诊治. 中国实用外科杂志, 1995, 15(10): 581
8. 梁力健等. 成人胆管囊性扩张症恶变 12 例报告. 中国实用外科杂志, 1995, 15(10): 598
9. Todani T, et al. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. Surg Gynecol Obstet. 1987, 164(1): 61

第 2 章

胆道的生理与生化

胆道是胆汁生成、储存与排送入肠的通道。胆汁是机体的一种极重要的体液, 它不仅参与脂质和脂溶性维生素等的消化吸收, 而且还是体内许多代谢产物和内、外源性有害物质的排泄途径。胆管的生理与生化, 其实质内容包涵着胆汁代谢以及泌胆、排胆等功能活动。

第一节 胆汁的生成

胆汁是由肝细胞和细胆管不断生成的, 生成后由肝管流出, 经胆总管而至十二指肠, 或由肝管转入胆囊管而存贮于胆囊, 当消化时, 再由胆囊排出至十二指肠。胆汁和胰液一起对小肠内的食糜进行化学性消化。根据对胆瘻病人的观察, 成人每日的生理分泌量 800~1000ml, 即每小时约有 30~40ml 的生成量。胆汁的生成量和蛋白质的摄入量有关, 高蛋白食物可生成较多的胆汁。

胆汁按其来源包括肝细胞性胆汁及胆管性胆汁; 就其形成机制又可分为胆汁酸依存性与非胆汁酸依存性两部分。胆汁酸依存性胆汁是指由于肝细胞主动分泌胆汁酸, 导致被动转运而生成的胆汁; 胆汁酸非依存性胆汁的生成则不取决于胆汁酸, 大部分与电解质, 尤其是与钠离子通过钠泵而传递有关。两种胆汁的组成比例存在着种属差异, 在大白鼠, 其比例约 1:1; 胆汁酸非依存性胆汁在兔与地鼠分别为 60% 及 75%, 而在人的 T 管胆汁中则约占 1/3, 狗则更少。

胆管胆汁是指由细胆管分泌的胆汁, 它是一种由水和 NaCl 及 NaHCO_3 等电解质为主要成分的胆汁, 约占总胆汁量的 1/4, 属于胆汁酸非依存性胆汁, 受促胰液素及其他胃肠道激素的调节。当食物, 尤其是高脂质及高蛋白饮食进入十二指肠后, 通过上述激素的作用, 使细胆管内出现 HCO_3^- 的主动转移而引起胆管胆汁的显著增加。这种利胆效应, 除了电解质含量形成的渗透压梯度, 可能还有含水量较高的细胆管胆汁对肝细胞性胆汁的稀释, 使其中的微胶团 (Micro-Micelle) 的质粒变小, 或使结聚的胆汁酸转变为单体而产生的渗透压作用。另一方面, 若肝细胞分泌入毛细胆管内的胆汁, 所含的胆汁酸量很低时, 细胆管可以通过其对水分的吸收, 使之含量提高。这种吸收甚至可达到容量的 1/2, 显示细胆管对肝胆汁具有修饰作用。

由于有关胆汁生成的研究, 主要集中在肝细胞性胆汁, 以下就此加以概述。

肝脏是由大量肝细胞组成的合体, 每个肝细胞犹似一个具有多种功能的分泌单位。肝窦内血液中的溶质和水分, 可以由两种径路形成胆汁, 一是经肝细胞基侧膜 (或称窦侧

膜、或血窦面)进入肝细胞而后通过细胞器的处理,经顶侧膜进入毛细胆管;另一条径路是通过两个肝细胞之间的间隙,即所谓的细胞旁路(Paracellular pathway)进入毛细胆管(图 2-1)。

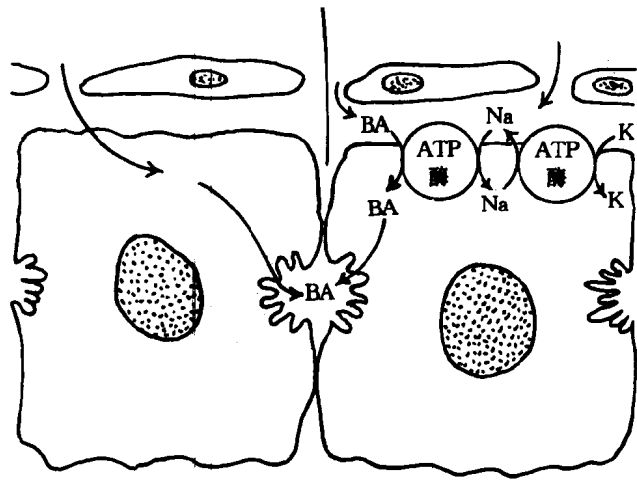


图 2-1 肝细胞性胆汁形成的径路
注 BA:胆汁酸

一、经肝细胞生成的胆汁

主要涉及 3 个环节:

(一)溶质运送到肝细胞

这一环节包括肝窦内血液的运行及通过肝窦内皮细胞对肝细胞膜的浸浴。

1. 血运:肝脏接受肝动脉与门静脉的双重血液供应。来自肝动脉的血液,进入肝脏的微循环后,胆管系统首先得到灌注,因此当动脉供血障碍时,先导致胆管系统受损。作为肝实质基本单位的肝腺泡,其血供主要来自门脉,两股血液汇合后,经肝末端静脉(中央静脉)离开腺泡。位于小叶外周即腺泡中央的肝细胞(Rappaport I 区)首先受到血流灌注,而靠近中央静脉(Ⅲ区)即腺泡外周的肝细胞则最后受到灌注,介于其间的肝细胞为Ⅱ区。当肝脏的血液供应减少时,由于肝窦内的血量及灌注压降低,可以引起胆汁分泌减少,而这种变化又以肝细胞的分区而异。用放射自显影及特殊染色法的研究显示,位于Ⅰ区的肝细胞摄取的溶质要比Ⅲ区多,存在着小叶梯度。有人认为不同区带的肝细胞膜的受体并无差异,而是由于血液内的溶质浓度,随着血液流动而渐次降低所致。也有人指出Ⅰ区肝窦的表面积与体积关系要比Ⅲ区大,与溶质接触面广,因此该区肝细胞对溶质的摄取多,形成的胆汁也多。扫描电镜观察到靠近汇管区的毛细胆管口径要比中央静脉区的宽,表明不同区肝细胞在胆汁生成中的结构差别。在胆汁酸的摄取、转运及依存性胆汁分泌上也存在着这种小叶梯度。实验证明,胆汁酸被肝细胞摄取的速度与其在肝窦和门脉血内的浓度成正比。当肝窦内溶质浓度不高时,越靠近Ⅰ区中央的肝细胞对溶质摄取的比例越高,向毛细胆管内排出的溶质也较Ⅲ区者多;而当溶质浓度增加时,则周围肝细胞也可得到充分的摄取与分泌。值得指出的是,肝细胞合体内各处的阻力并不均一,动脉血

也可偶而或间歇地直接进入Ⅱ区及Ⅲ区,因此,这些区带的血运及胆汁生成情况,实际上处于一种能动状态,并非一成不变。有实验表明:当用 $40\mu\text{mol}$ 的牛磺胆酸给大鼠肝脏灌注 1 小时后,其胆流量可增加 40%;此时Ⅲ区的毛细胆管口径和胆流量均可与Ⅰ区者相近。另外还有实验指出,若用丙烯醇选择性地破坏Ⅲ区的肝细胞,Ⅰ区的肝细胞仍保持着胆汁酸的转运与相应的胆流量;若用溴化苯选择性地破坏Ⅰ区肝细胞,则Ⅲ区的肝细胞虽仍保持着对胆汁酸的清除力,但胆流量减少。从而提示Ⅰ区肝细胞产生的主要是胆汁酸依存性胆汁,而Ⅲ区的主要为非依存性胆汁。有人认为这种差异的生理学意义,可能是Ⅲ区生成的胆汁,可以对来自Ⅰ区含有高浓度溶质的胆汁起稀释与调整作用,通过二者的协调补充,从而得以维持合适的胆流。

2. 肝窦内皮:其细胞膜有很大的空隙,血液内的许多溶质可以经由这些细胞孔,很容易地通过细胞膜;加上内皮细胞表面有许多微绒毛突入管腔,更增加了转运的面积。功能的研究指出,当肝静脉压稍有升高,就可产生淋巴液,其组成犹似血浆,此时血浆成分能更自由地通过狄氏腔。上述二者可喻之为胆汁生成的前奏。

(二)肝细胞在胆汁生成中的作用

肝细胞自肝窦的血液内摄取的各种物质,通过载体系统进入细胞内,经处理后又以胆汁的成分,分泌排入毛细胆管。有不少溶质曾被用来研究胆汁分泌的情况,其中介绍较多的有胆汁酸、胆红素、靛氰绿(ICG)、酚四溴酞钠(BSP)以及一些临床诊断用的阴离子物质。每种溶质均有其最大的摄取速度($V_{\max}$)及饱和度。在某些有机阴离子之间,存在着与肝细胞膜载体竞争性结合的情况,例如在牛磺胆酸与 BSP 之间存在着竞争性抑制,但胆汁酸并不干扰肝细胞对 ICG 的摄取;又如去氧胆酸与胆红素之间也存在着竞争性抑制关系,而 ICG 和胆红素对肝细胞摄取胆汁酸则并无影响。这些事例表明肝细胞膜对上述胆汁成分的摄取可能存在着比较复杂而不象是单一的运载系统。有些研究指出,结合型的溶质与肝细胞膜载体系统的亲和力较大,容易经膜转运。这种情况与出现在细胞内的浓度相一致,同样也可体现在肝脏对该溶质的分泌方面。结合型的 BSP 和胆汁酸在血浆里的清除率及呈现在胆汁中的含量,均反映了上述特性。

1. 肝窦侧细胞膜(窦侧膜)对胆汁成分的摄取:窦侧膜是能进行两面物质交换的膜结构,约占整个细胞膜的 37%。由肝细胞制造的白蛋白、脂蛋白、一些凝血因子,由此进入肝窦;在血浆中与白蛋白结合较紧的胆红素、BSP 及结合较松的胆汁酸则经膜进入肝细胞。膜上具有许多不规则的微绒毛,增加了交换面积,而上述肝窦内皮细胞的孔隙则为血浆蛋白的直接通过提供了孔道。窦侧膜主要由蛋白质及脂质组成,后者包括糖脂、磷脂及主要为胆固醇的中性脂肪、磷脂的亲水头端由膜的外面伸入血窦,其疏水尾端则朝向膜的内面,磷脂分子之间有一定的孔隙,它们为细胞两侧的物质交换提供了结构基础。

近年来运用细胞化学、酶标技术、分部离心分离等技术所进行的研究证实,在窦侧膜上存在着摄取胆汁酸及其他阴离子的受体,行使着主动转运这些溶质的作用。它们又与 Na^+ 的转运密切有关。一些资料指出:窦侧膜存在着多量的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶。肝细胞对胆汁酸的摄取与跨膜钠梯度,即通过钠泵活动所造成的细胞内外 Na^+ 浓度梯度,是肝细胞摄取胆汁酸的必要条件。如用锂或其他阳离子代替钠,就可抑制肝细胞对胆汁酸的摄取。有资料指出胆汁酸是与钠以偶联的形式进行跨膜转运的,凡是影响钠泵的因素,也同时影响胆汁酸的转运;另一方面,肝窦血中胆汁酸的浓度,在一定程度上又有调节

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的作用。当胆汁酸浓度增高时,细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性也增高;用蛋白质合成抑制剂则可阻止之;但若胆汁酸浓度过高,也可使该酶的活性受到抑制,有人认为这可能是机体的一种适应性保护反应,以免因胆汁酸摄取过多而造成细胞的损害。

2. 胆汁成分在肝细胞内的转运:有关这方面的认识还不太清楚,大概涉及连接蛋白及细胞器等两个部分。

(1)连接蛋白:以对 Ligandin 的研究最多。这是一种分子量为 44000 的蛋白质,存在于 100000g 的肝细胞上清液中,其含量约占总蛋白质的 5%。实验表明,胆红素、甾类激素、一些诊断用的染料以及许多药物均可与之连接,但各自的亲和程度不同,其中以胆红素的亲和性最高。这种蛋白质具有谷胱甘肽—硫—转移酶的活性。它在肝细胞对溶质的摄取、结合以及排出等各方面均具有重要意义。有人喻之为细胞内的白蛋白,通过它与药物以及其他溶质的结合,可以免除这些物质对肝细胞的损害。令人感兴趣的是,胆汁酸并不与 Ligandin 结合,表明肝细胞内存在着远非单一的运载系统。近年来的研究指出,在 105000g 的肝细胞上清液中,存在着另一种运载甾类的蛋白质,其分子量约为 16000,它对胆固醇和胆汁酸的转运与合成有重要作用。另有资料报告,在大鼠肝中存在着一种分子量为 26500 的蛋白质,它广泛地分布于胞液、微粒体及线粒体中,具有连接、转运胆固醇的性能。另外据称在细胞器与胞浆之间存在着一种与转运磷脂有关的蛋白质。

(2)细胞器:胆汁成分在肝细胞内要经历生物转化、结合、分泌等多种处理,由此有许多参与胆汁生成活动。

笼统地讲,细胞内的微管系统、微丝及微粒体分别与胆汁成分的生成、处理与排泄有关。众所周知,甾类物质的代谢,如胆固醇的酯化、胆汁酸的生成以及胆红素的酯化、脂蛋白和糖蛋白的生成都是在光面内质网内进行的,但内质网在胆汁生成中的具体作用还不清楚。已知巴比妥类药物(苯巴比妥、巴比妥及硫喷妥钠)可以使大鼠的内质网增殖,同时引起胆汁酸非依存性胆汁的分泌。一般认为由内质网、高尔基复合体及溶酶体组成的肝细胞分泌器,在胆汁的生成中具有甚为密切和更为直接的关系。实验表明,进入肝细胞的各种有机阴离子,如造影剂,诊断用的染料、色素以及 BSP、ICG 等都要经过高尔基复合体的处理后,才排入胆汁。当胆汁分泌加强时,高尔基复合体的小泡明显地增大增多,并在邻近毛细胆管的周围部位出现小泡。从而提示胆汁成分由高尔基分泌器进入毛细胆管,可能是一个出胞过程(Exocytosis);从胆汁中检出酸性水解酶则反映这一分泌有溶酶体的参与。

(三)毛细胆管对胆汁成分的分泌

毛细胆管是由相邻的两个肝细胞的顶侧膜所组成的一个腔隙,约占细胞膜的 13%,就成人而言,其总面积约达 10m^2 ,比肾脏的毛细胆管襻的滤过面积大 6 倍以上。毛细胆管膜表面有许多指状突起伸入管腔,称为微绒毛,是胆汁成分进入毛细胆管腔的交换面。毛细胆管两端由连接复合体密封,在正常情况下,限制了一些大分子物质在毛细胆管与血窦之间的流通,构成了所谓的血胆屏障。存在于毛细胆管周围的微丝,围绕毛细胆管组成一层网,有些还伸入微绒毛中,作为细胞的骨架,维持毛细胆管的构型。微丝的节律性舒缩,对胆汁的分泌、排出,可能具有驱动作用。

毛细胆管的腔隙仅 $0.5 \sim 1.0\mu\text{m}$,迄今尚无法通过微穿刺取得其中的胆汁。通常由

肝外及/或肝内胆管取得的胆汁,实际上是肝细胞分泌的毛细胆管胆汁与胆管胆汁的混合物。有关毛细胆管胆汁的生成情况,一般采用溶质清除率的方法进行测算。赤藓醇及甘露醇是两种常用的试剂,它们都是水溶性物质。由于肝脏对之有屏障,也不被胆道分泌和吸收,因此可以此区分由毛细胆管分泌的肝细胞性胆汁和由胆管分泌的胆管性胆汁。根据赤藓醇在胆汁和血浆中的浓度比(B/P)进行分析:人和豚鼠的毛细胆管胆汁含有较多量的水分,其赤藓醇在胆汁和血浆中的浓度比(B/P) <1.0 ;狗在摘除胆囊后,胆汁中的水分由胆管进行吸收,其B/P值 >1.0 ;而大鼠胆汁的值接近 1.0 。一些资料指出,胆汁成分在胆管里进行着近似水的纯转运。将总胆汁量 $\times$ B/P值就是赤藓醇的清除率,也即毛细胆管分泌的胆流量。给狗或豚鼠注射促胰液素时可见明显的利胆效应,此时赤藓醇的清除值无增加,表明这是胆管性的利胆现象。在人体进行的研究表明,毛细胆管对赤藓醇的清除值,24小时的总量平均约450ml,相当于总胆汁量的 $3/4$ 。研究还表明,毛细胆管胆汁的生成机制与肾小球滤过不同,不是取决于静水压而是由于肝细胞对某些溶质的主动转运所形成的毛细胆管内的渗透压效应。一系列的研究指出,由毛细胆管分泌的胆汁,同样是一种具有载体中介的溶质浓度梯度平衡及电化学梯度平衡的过程。存在着饱和上限和竞争性结合等特点。例如随着胆汁酸或其他阴离子经载体的主动转运,由于渗透压梯度,使水被动弥散入毛细胆管而生成肝胆汁。进入毛细胆管的胆汁酸或其他阴离子,当其达到一定浓度后,可以结聚形成胶粒(聚合物),由于渗透压取决于溶质分子的数量,结聚后分子量变大而数量减少,通过这一特点,得以使多量的胆汁酸溶存于胆汁中而不出现像单体那样的大量利胆。实验证明,上述阴离子等在胆汁中绝大部分为胶粒结聚形式,以单体存在者不到5%,很可能这也是经胆汁排出大量阴离子溶质的重要机制之一。如前所述,在胆汁成分的转运过程中,各种阴离子之间存在着甚为复杂的关系。例如胆汁酸对其他阴离子的影响,视不同的物质或起促进作用或阻止之;但各种有机阴离子对胆汁酸的分泌仅具抑制效应。因此,在运用这些物质进行诊断或治疗时,需要注意对胆汁酸代谢的影响。考虑到有一种基因突变的Corriedale羊,它们的胆汁酸代谢是正常的,但在经胆排除BsA及造影剂碘泛酸时却呈现缺陷;有Dubin-Johnson综合征的病人则在排除胆红素方面 also 存在着基因的缺陷。从而提示对于不同性质的溶质在毛细胆管膜上也可能存在着不同的排泄径路。

综上所述,溶质进入肝胆汁是一个多步骤过程,涉及摄取、转运、细胞内转运和改造以及毛细胆管分泌等,可以在结合、合成、分泌、排出等各个环节上遭受影响。摄取与分泌均是有载体中介的饱和过程,而分泌又是一个浓缩过程,溶质在细胞内的传递,有连接蛋白及微管、微丝、光面内质网及高尔基复合体等各种细胞器的参与,而各种溶质之间的相互影响,也是关系到溶质进入胆汁的重要因素。

二、经肝细胞旁路生成的胆汁

近年来,通过电镜观察及运用同位素进行的动力学研究证实肝细胞旁路是胆汁生成的另一条重要径路。这一通路介于毛细胆管与肝窦之间,约占肝细胞膜总面积的 $\frac{1}{10}$,其间由复合连接将之分开,即上文所述的血胆屏障。实验证明除非由于过高的静水压破坏这种结构,否则向胆道或门静脉内注射一些大分子物质,不会在毛细胆管和肝窦之间直接