

黄疸的**诊断** 与**鉴别诊断**

主 编 邓维成

副主编 孔国庆 任光辉



黄疸的诊断 与鉴别诊断

主 编 邓维成

副主编 孔国庆 任光辉

编 者(以姓氏笔画为序)

丁国建	万岳明	王 鹏	王洪波	乌剑利	邓维成	孔 艺
孔国庆	田 艳	付 广	付本燕	白定华	冯韵琴	朱永辉
朱良保	朱金华	朱剑君	任光辉	刘克清	刘佳新	汤君燕
孙 渊	孙可英	杨 镇	杨米佳	李岳生	李紫成	何 艳
何永康	陈 哲	陈四喜	陈学金	范 澍	罗凤球	罗立新
罗昭阳	周爱贤	郑 娜	宗道明	荆群山	柏宋磊	郭继雄
高喜容	黄财宝	黄国治	曹洪江	龚学军	谢 威	赖 琪
潘 舸	魏宏剑					

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

黄疸的诊断与鉴别诊断/邓维成主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007.12

ISBN 978-7-117-09393-4

I. 黄… II. 邓… III. 黄疸—鉴别诊断 IV. R442.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 171019 号

黄疸的诊断与鉴别诊断

主 编: 邓维成

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市后沙峪印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24.25

字 数: 574 千字

版 次: 2007 年 12 月第 1 版 2007 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09393-4/R · 9394

定 价: 48.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序

黄疸是症状也是体征，黄疸的病因复杂，分类众多，不同类型黄疸的症状和处理均不相同。因此，各级各类医务人员都非常重视黄疸疾病的诊断与鉴别诊断，尽管如此，仍有部分黄疸疾病的诊断较为困难，有的甚至长期得不到确诊，许多临床医生备感困惑。本人从事外科临床教学科研工作近40年亦深有同感。令人高兴的是，近年来，通过广大医学科学工作者的长期努力，目前黄疸的诊断和鉴别诊断方法不断改进，治疗技术不断提高。同时各种微创技术的迅速发展，提供了新的诊断治疗思路，带动了黄疸疾病的诊断治疗向前发展，也就对临床医师提出了新的要求，即不断更新理论知识和提高临床实践本领。

湘岳医院普外科教授、主任医师邓维成长期从事肝胆胰外科疾病的治疗与研究，以其十分丰富的临床阅历，考虑到黄疸疾病的复杂性和对临床医生的重要性，主持编写《黄疸的诊断与鉴别诊断》，本书由涉及黄疸诊断各相关专业的50多位专家共同执笔，从最新的基础理论开始，深入到临床黄疸，围绕黄疸这一关键，归纳总结了黄疸诊断与鉴别诊断的规律和特点，具有与众不同的思考方式，如怎样应用循证医学理论，如何正确有序地选择理想的诊断方法，怎样评价和分析检查结果，如何以最低的医疗成本，最小的创伤获得正确的临床诊断等，该书都有详尽的阐述。

全书形式内容新颖实用，阐释了黄疸的重要问题、热点问题和疑难问题，将理论融于临床，读后在接受新理论新观点的同时掌握了黄疸诊断的最新技术，提高了诊断能力。该书从基础到临床，从理论到实践深入浅出，图文并茂，思路清晰，条理分明，简明扼要，融系统性、科学性、实用性于一体，具有很高的可读性，是目前有关黄疸的诊断和鉴别诊断的极有价值的优秀参考书，我以欣喜和敬佩的心情向广大临床医生、医学研究生推荐此书。

杨镇

2007年10月于武汉同济医院

前 言

黄疸是临床工作中常见的一种症状或体征，牵涉临床各科，病因复杂，正确的病因诊断对疾病治疗、疗效、预后有着十分重要的意义。随着现代医学的迅速发展，各种先进的检查技术在临床不断推广应用，黄疸的病因诊断水平也有了极大的提高。尽管如此，误诊、误治的例子在临床工作中仍不鲜见。为此，我们编著此书，希望能对各科临床医生以及临床医学本科生、研究生的临床工作有一定的参考价值和指导作用。

本书以黄疸这一临床特征为主线，尽可能全面地收集临床各科与黄疸相关的疾病，根据黄疸相关性疾病的病因和发生机制，从各种疾病的临床特征和辅助检查特点入手，对黄疸进行鉴别诊断，将复杂纷繁的临床资料进行有序的归纳，使之条理化，便于理解和记忆。

参与本书编写的编者均来自临床一线工作多年的专家、教授，他们有着非常丰富的临床经验，在编写过程中参阅了大量的国内外文献，将黄疸临床研究最新进展与自身工作经验相结合编写成稿，最大限度体现本书的实用性和新颖性。参加本书编写工作的有中南大学湘雅医院，湘雅二院、广州医学院、湖南省肿瘤医院、湖南省儿童医院、南华大学医学院、湖南省血吸虫病防治所、岳阳市一医院、岳阳市三医院、岳阳技术职业学院临床医疗系等专家教授。本书在编写过程中特别有幸邀请到华中科技大学同济医院博士生导师杨镇教授参与编写、审核并作序，在此表示衷心感谢！

由于编者水平有限，在参考同仁们的相关文献时理解角度和程度不一，本书难免存在疏漏之处，恳请各位读者批评指正。

邓维成

2007年9月

目 录

第一章 黄疸临床研究进展	1
第二章 黄疸产生的解剖与生理基础	11
第一节 肝脏解剖及生理功能	11
第二节 胆道、胆囊、胰腺解剖与功能	26
第三节 肝脏的超微结构	36
第四节 参与胆红素代谢的酶系	40
第三章 胆红素的代谢	44
第一节 胆红素的分类及其性质	44
第二节 胆红素生成与转运	45
第三节 肝细胞对胆红素的处理	47
第四节 胆汁的分泌和排泄	49
第五节 肝内胆系超微结构和功能	52
第四章 黄疸的病因、发病机制及临床表现	54
第一节 黄疸病因的分类	54
第二节 黄疸的发病机制	56
第三节 黄疸的临床特点	58
第五章 黄疸的诊断技术及价值	65
第一节 尿、粪标本胆红素检测	65
第二节 血液标本黄疸相关检测	68
第三节 肝胆疾病的常用临床酶学检测	74
第四节 病毒性肝炎标志物的检测	79
第五节 常规 X 线检查	85
第六节 PTC、PTCD、ERCP	88
第七节 CT、CTC、MRI、MRCP	91
第八节 放射性核素显像	97
第九节 胆道镜检查术	99



第十节	腹腔镜检查术	100
第十一节	选择性腹腔动脉造影检查	105
第十二节	超声检查	106
第十三节	十二指肠引流液检查	121
第十四节	黄疸诊断的治疗性试验	123
第十五节	黄疸诊断技术的选择	123
第六章	黄疸的诊断与循证医学	126
第一节	概况	126
第二节	黄疸的诊断与循证医学	127
第七章	黄疸的诊断与鉴别诊断	134
第一节	黄疸诊断的临床途径	134
第二节	黄疸的分类诊断	135
第三节	肝外梗阻性黄疸的定位诊断	139
第四节	黄疸疾病的病因诊断	142
第八章	梗阻性黄疸	145
第一节	先天性胆道闭锁	145
第二节	先天性胆总管囊肿	149
第三节	Caroli 病	153
第四节	胆总管结石	156
第五节	肝内胆管结石	159
第六节	急性化脓性梗阻性胆管炎	162
第七节	Mirizzi 综合征	164
第八节	胆内瘘	167
第九节	原发性硬化性胆管炎	169
第十节	原发性胆汁性肝硬化	172
第十一节	胆道出血	174
第十二节	胆道蛔虫病	178
第十三节	原发性胆囊癌	181
第十四节	原发性胆管癌	184
第十五节	慢性胰腺炎	187
第十六节	胰腺癌	192
第十七节	壶腹周围癌	195
第十八节	狭窄性乳头炎	200
第十九节	十二指肠憩室	203
第二十节	医源性梗阻性黄疸	206
第二十一节	先天性环状胰腺	214



第二十二节	先天性肝囊肿·····	217
第二十三节	肝包虫病·····	220
第九章	溶血性黄疸 ·····	223
第一节	新生儿生理性黄疸·····	223
第二节	新生儿溶血性黄疸·····	227
第三节	血红蛋白病·····	230
第四节	遗传性球形红细胞增多症·····	233
第五节	阵发性睡眠性血红蛋白尿·····	235
第六节	自身免疫性溶血性贫血·····	237
第七节	红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症·····	239
第十章	肝细胞性黄疸 ·····	243
第一节	肝硬化·····	243
第二节	原发性肝癌·····	251
第三节	非酒精性脂肪性肝病·····	258
第四节	酒精性肝病·····	262
第五节	心源性黄疸·····	265
第六节	严重全身性细菌感染引起的黄疸·····	268
第七节	斑疹伤寒·····	271
第八节	螺旋体病·····	276
第九节	自身免疫性肝炎·····	282
第十一章	病毒性肝炎 ·····	286
第一节	甲型病毒性肝炎·····	286
第二节	乙型病毒性肝炎·····	289
第三节	丙型病毒性肝炎·····	293
第四节	丁型病毒性肝炎·····	298
第五节	戊型病毒性肝炎·····	302
第六节	急性重型肝炎·····	304
第十二章	先天性黄疸 ·····	311
第一节	Grigler-Najjar 综合征·····	311
第二节	Lucey-Driscoll 综合征·····	315
第三节	Dubin-Johnson 综合征·····	317
第四节	Rotor 综合征·····	319
第五节	Byler 病·····	320
第六节	Summerskill 综合征·····	322
第七节	Gilbert 综合征·····	324

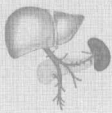


黄疸临床研究进展

黄疸是临床工作中一种常见的症状或体征,其发生原因复杂,可能是肝前性的、肝细胞性的或是胆管梗阻引起的,同时黄疸涉及面很广,包括内科、外科、儿科、传染科、妇产科等专业。对于黄疸患者,首先是诊断和鉴别诊断。黄疸的分类方法很多,根据胆红素代谢障碍的环节分为非结合胆红素增高为主的黄疸和结合胆红素增高为主的黄疸,根据肝细胞超微结构的病变部位分为微粒体前性黄疸、微粒体性黄疸、微粒体后性黄疸,根据病变发生的部位分为肝前性黄疸、肝性黄疸、梗阻性黄疸(或胆汁淤积性黄疸)。当确定为梗阻性黄疸时,因可能用外科方法或介入性方法解决,故亦称为“外科黄疸”。虽然并不是所有的梗阻性黄疸均需行手术,但亦说明梗阻性黄疸与外科间的密切关系。肝前性和肝细胞性等非梗阻因素引起的黄疸大多采用内科方法治疗,称之为“内科黄疸”。因此,有的学者根据治疗方法不同分为内科黄疸和外科黄疸。

一、梗阻性黄疸

梗阻性黄疸时,机体内将发生一系列病理生理变化和多脏器功能改变。血清中不仅结合型胆红素升高,胆汁酸、胆固醇、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、转氨酶、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, γ -GT)、5'-核苷酸酶(5'-NT)等的浓度也升高,并且血中可出现脂蛋白 X(lipoprotein-X, LP-X)以及胰岛内分泌功能的改变。其中 ALP 是判断胆汁淤积的一项比较可靠的指标。近年来有报道 ALP 存在两种同工酶,一种存在于肝细胞,另一种主要存在于毛细胆管微绒毛的质膜。 γ -GT 也是判断胆汁淤积的一项敏感指标,有时当血清中 ALP 浓度正常或仅轻度升高时, γ -GT 的活性就已增加 5~10 倍。肝外胆汁淤积患者的血清中含有 5 种 γ -GT 同工酶,其中 3 种在正常人的血清中检测不到。临床上 ALP 和 γ -GT 检查的价值比血清胆红素更大,部分患者 B 型超声检查发现胆管扩张,但巩膜、皮肤尚未出现黄疸,血清胆红素正常,而血清 ALP 和 γ -GT 就已经明显升高。因此一旦发现上述情况,临床上应警惕有胆管梗阻的可能性存在。但是,血清中 ALP 和 γ -GT 在胆汁淤积时均可升高,所以,在鉴别肝内或肝外梗阻方面并无显著意义。LP-X 是判断肝内外胆汁淤积的一项高度敏感的特异性指标。正常人血中无 LP-X,梗阻性黄疸患者 LP-X 增高,但不易鉴别是肝内淤胆还是肝外梗阻。由于 LP-X 的形成与胆道



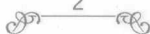
压力成正比,胆道压力越高,LP-X 的形成就越多。但是血清中 LP-X 阴性并不能排除胆汁淤积的可能性,因为在部分胆汁淤积患者血清中 LP-X 呈阴性。

临床上,梗阻性黄疸患者常出现糖耐量异常和胰腺内分泌功能降低。自 Naunyn 第一次提出“肝源性糖尿病”理论后,对此现象才有一个可被接受的解释。梗阻性黄疸时,胰腺内分泌功能降低的机制目前尚不完全清楚,但可能与以下因素有关:一是梗阻性黄疸时,特别是由胰腺癌引起恶性黄疸时,胰岛素的敏感性降低;二是长期梗阻性黄疸可使胰腺的 B 细胞功能降低。霍景山报道,结扎 SD 大鼠(Sprague Dawley 远交群大鼠)胆总管后 2 周时,B 细胞呈高分泌状态,此时胰岛素分泌增多。但结扎 SD 大鼠胆总管后 4 周时,B 细胞呈萎缩征象,胰岛琥珀酸脱氢酶的活性降低,而 A 细胞呈高分泌状态。此时胰岛素分泌减少,胰高血糖素分泌增多,是梗阻性黄疸后期血糖升高的原因。

梗阻性黄疸可造成严重的肝脏损伤,常常导致肝功能不全、内毒素血症、肝巨噬细胞(Kupffer cell)功能障碍、肝硬化及门静脉高压症等,直接影响患者的预后。梗阻性黄疸时,肝脏形态学典型改变是肝内胆管增生和肝纤维化,而最近研究还发现,梗阻性黄疸时肝细胞发生坏死并不多见,而常见的病理形态学改变为出现萎缩变小的肝细胞和嗜酸性小体。这些形态特征符合细胞凋亡的表现,说明梗阻性黄疸时肝功能损害的机制很可能与胆汁酸淤积促进肝细胞凋亡有关。梗阻性黄疸早期,由于细小胆管增生,门静脉分支受压变窄,另外肝细胞肿胀和毛细胆管扩张压迫肝窦,可引起肝血窦压力升高,肝脏微循环障碍,肝血流减少。梗阻性黄疸晚期可产生肝纤维化和肝硬化,使肝血流进一步减少。但 Bosch 根据实验报告认为早期梗阻性黄疸总肝血流减少,门静脉血流量明显减少,但肝动脉血流量却稍有增加。因此,在梗阻性黄疸的早期肝动脉和门静脉的血流量均降低。在梗阻性黄疸晚期虽然肝动脉的血流量有所增加,但不足以弥补门静脉血流量的进一步下降,所以肝总血流量降低并发生肝硬化和门静脉高压。

梗阻性黄疸时肝功能受损,单核吞噬细胞系统对循环血中的内毒素清除率下降,因而发生内毒素血症。内毒素是肠内大量存在于革兰阴性细菌壁的一种脂多糖。在正常生理状况下,胆汁酸盐进入肠道,作为表面活性剂,既能灭活或分解内毒素,使其由大分子转变为无毒的小分子物质,又能抑制细菌生长。梗阻性黄疸时,胆汁不能进入肠道,且反流进入血液,引起高胆汁酸血症,使肠道内细菌增长,内毒素释放增多,灭活减少。同时,肠道发生病理改变,黏膜下层炎性水肿,上皮细胞变性、坏死、脱落,线粒体肿胀,内质网扩张。这些病变引起肠黏膜屏障功能和免疫功能严重受损。黏附在肠黏膜上皮的细菌发生移位,大量的内毒素进入血液循环,引起严重的内毒素血症,而内毒素血症又可以进一步诱导机体免疫抑制和胃肠道黏膜损伤,肝细胞损害,从而造成恶性循环。另外,梗阻性黄疸时由于胆汁酸水平升高,氧自由基的产生和脂质过氧化产物增加损害生物膜功能,导致线粒体呼吸链功能障碍,氧化磷酸化紊乱。

梗阻性黄疸时,可损伤胃黏膜屏障和肠黏膜功能,导致应激性溃疡和肠道细菌移位,对机体产生不良影响,严重时甚至危及生命。梗阻性黄疸患者较其他患者术后应激性溃疡的发病率明显增高,可达 5.8%~15.3%。一旦发生大出血,病死率高达 50%~80%。有资料表明梗阻性黄疸时,胆盐对胃肠黏膜屏障和血流量及其黏膜细胞能量代谢的影响和促胃液素、表皮生长因子、组胺、前列腺素以及胆汁反流等在应激性溃疡发生中,均起到一定作用。肠管是体内巨大的内毒素和细菌库。正常生理状态下,肠黏膜的防御屏障和





单核吞噬细胞系统保持身体的稳定和协调。然而在一些不利因素作用下,可使肠内的细菌穿过肠壁黏膜进入血流及邻近的组织、脏器,激发一系列全身炎症反应或称全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),此种现象称为肠管细菌移位。正常情况下肠管内的胆汁含有胆盐、胆汁酸和 SIgA,能抑制肠腔内菌群过量繁殖和内毒素产生。梗阻性黄疸时,胆汁不能流入肠管,使肠管内缺乏胆盐和 SIgA,导致肠管内菌群失调、细菌滋生、内毒素产生增多。另外,梗阻性黄疸时可以破坏肠黏膜屏障,导致肠管细菌移位,因此引起内毒素血症。可见,肠管细菌移位可能是梗阻性黄疸患者发生严重败血症的感染源。梗阻性黄疸时还可引起空肠黏膜结构改变,从而影响营养物质吸收,导致营养不良,如低蛋白血症、脂溶性维生素缺乏等。

梗阻性黄疸时患者易发生急性肾功能衰竭,特别是严重的梗阻性黄疸患者术后更易发生。黄疸时肾功能不全的确切发病机制还不十分清楚,但近年来对其发病机制有了一些新的认识。一般认为肾脏并没有显著的病理性改变,其发病可能与全身及肾脏血液循环障碍,胆红素、胆汁酸、内毒素的毒性作用以及继发感染有关。近年来有研究发现,梗阻性黄疸可引发心脏功能损害,使血压降低,并对血流动力学有重要影响。

梗阻性黄疸时,机体的免疫功能亦明显受到抑制,并认为是梗阻性黄疸患者围术期易感性升高的主要原因。梗阻性黄疸患者术后常常发生感染、肾衰竭、胃肠出血、营养不良、伤口不愈甚至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症。目前公认,这些并发症也与术前机体免疫功能低下密切相关。

梗阻性黄疸时可发生细菌移位。细菌移位是活的肠管细菌及其产物穿过肠黏膜屏障向肠腔外移位,到达肠系膜淋巴结和远处脏器及组织的过程。近年来,尽管对梗阻性黄疸的诊断方法取得了明显进展,手术技术不断革新,高效抗菌药物广泛使用,但是,患者手术死亡率和并发症的发生率仍较高,虽然与肝肾功能不全、高胆红素以及营养不良有关,但内毒素血症及革兰阴性细菌败血症所致的 MODS 仍然是梗阻性黄疸患者并发症发生率及病死率高的主要原因。近 10 年的研究发现,梗阻性黄疸能够导致小肠内的细菌和内毒素从肠管向肠系膜淋巴结和肝脏移位,表明梗阻性黄疸与细菌移位有关,显著促进患者发生细菌移位。该过程与某些病理状态,如休克、败血症、严重创伤、烧伤、小肠放射损伤、内毒素血症、超剂量抗菌药物应用、营养不良及免疫功能受抑制等有关,被称为“多器官功能障碍综合征的原动力”。梗阻性黄疸促进细菌移位的机制目前还不太清楚,大量的研究表明与肠管缺乏胆汁引起肠黏膜屏障功能的损伤、细菌过度生长繁殖、巨噬细胞活性减退和肠免疫功能受损等有关。

梗阻性黄疸时细菌移位的常见部位是肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏和肺脏。梗阻性黄疸 1 周时细菌移位的发生率最高,最常见的部位是肠系膜淋巴结(肠系膜淋巴结 64%, 肝脏 18%),最常见细菌为大肠埃希菌。梗阻性黄疸 3 周时各脏器细菌移位的发生率相似,但细菌移位的部位更加广泛(肠系膜淋巴结 14%, 肝脏 14%, 脾脏 22%, 肺脏 36%),而且细菌种类更多。

梗阻性黄疸不是独立的疾病,而是一个临床症状或体征,多种原因均有可能引起黄疸。黄疸亦称高胆红素血症,但血清胆红素水平升高与临床上出现明显黄疸之间有一定的距离。另外,梗阻性黄疸与胆管梗阻并不是同一概念,因为胆管梗阻并不一定出现黄疸(如一侧的肝胆管梗阻),而梗阻性黄疸可没有胆汁主要流出道的阻塞(如广泛的弥漫的胆



小管病变)。梗阻性黄疸可以通过血清的生化检查作出临床诊断,但从外科角度,诊断则更着重于梗阻后胆管的病理改变。胆管是一纤维弹性管道,可随腔内压升高而扩张,胆管梗阻的基本病理生理改变是梗阻以上胆管因腔内压升高而扩张,这是个普遍规律。所以梗阻以上胆管(及肝内胆管)扩张便作为诊断梗阻性黄疸的特征性表现。然而,临床上亦需了解胆总管扩张受到一些因素制约,例如在梗阻性黄疸早期时改变尚不够明显以及胆管壁的硬化和顺应性降低亦妨碍胆管扩张,所以在广泛的硬化性胆管炎、胆管纤维化增厚、肝硬化等病理情况下,胆管难于扩张,因而在各种影像检查时亦未能发现肝内胆管明显扩张。可以这样认为:黄疸伴随肝内(肝外)胆管扩张,可以肯定诊断为胆管梗阻性黄疸;但是,黄疸不伴明显的胆管扩张者,却不能完全排除胆管梗阻。

临床上关于梗阻性黄疸的疾病诊断、定性和梗阻部位的问题,往往是讨论和争论的焦点。20世纪70年代以后,由于现代影像诊断技术的迅速发展,在诊断上已不存在太大的困难,然而,在当前条件下,重要的是外科医生应熟悉各种影像诊断方法的优点和不足之处,以便能最节省而有效地达到诊断的目的。目前,外科临床上对梗阻性黄疸患者一般不需以“剖腹探查”方式来诊断了。由于发现胆总管扩张是诊断梗阻性黄疸的主要佐证,因而在现代影像学检查时,注意力均集中在检出有无胆管扩张。肝内胆管因受周围均匀的肝实质的衬托,所以现代影像学检查对发现肝内胆管有无扩张和扩张的程度亦最为敏感。无创性的影像学检查,如超声、电子计算机断层摄影(CT)、磁共振成像(MRI)等均能较准确地显示肝内胆管扩张。至于肝外胆管扩张,不同的检查结果的准确性便有差别。例如由于受上腹部空腔脏器的影响,肝管和胆总管的改变在超声显示上常不如胆囊明显,但胆管下端(胰腺段胆总管),因有胰腺实质衬托,在横切面上,CT、MRI可以得到较好显示。磁共振胰胆管造影术(MRCP)技术可使胆管及胰管全程显示有如直接造影时所见之效果,因而对梗阻性黄疸的诊断更为容易。

对梗阻性黄疸患者,定位诊断是必需的。一般当超声检查发现有肝内胆管扩张时,胆道梗阻诊断便可以初步成立,进一步的工作便是要确定是部分或全部的肝内胆管系统扩张、肝脏的形态、胆管扩张的程度和是否对称、胆囊是否肿大、肝外胆管是否扩张等,由此可以达到胆管梗阻和梗阻平面的定位诊断。

肝内胆管系统扩张的对称与否,常可判断梗阻平面是在肝管汇合的上方或下方。一般来说,一侧肝管慢性的梗阻及扩张不致引起梗阻性黄疸,但可以出现患侧肝脏萎缩和对侧肝脏增大,即所谓增大-萎缩复合征(hypertrophy-atrophy complex)。一侧肝管的急性梗阻,可以引起一过性的轻度黄疸。如果引起一侧肝管梗阻的原因是肝胆管癌,早期时可能没有黄疸,当其向肝门部浸润引起肝管汇合部梗阻时,即出现梗阻性黄疸,此时胆管癌的发展已不是早期,从CT影像上仍可表现为肝增大-萎缩复合征,而且萎缩一侧肝内胆管扩张比增大一侧的肝内胆管扩张更为严重。

临床上,胆囊的状况对胆道梗阻定位诊断很有意义。一般认为结石性胆管梗阻时,胆囊常萎缩,甚少肿大;其他原因所致的胆管梗阻性黄疸时则相反。这一结论已屡为临床经验所证实。此结论说明胆囊的状况在梗阻性黄疸诊断上的意义。在解剖学上,胆囊管一般与肝外胆管的中、上处汇接,若胆管梗阻处位于胆囊管开口以下,因胆囊受胆汁充盈而肿大,并张力较高;若梗阻位于胆囊管开口上方,因胆囊无胆汁充盈而呈萎缩、空虚;但是,若胆囊管的开口本身受阻,由于胆囊黏膜自身分泌物,胆囊可能萎陷、正常大小或略增大,



然而张力一般不高。因此,胆囊的状况常作为判断胆管梗阻平面的标志。

除了胆囊之外,对肝外胆管梗阻平面定位诊断有重要意义的是胰腺段胆总管的状况。胆总管下端常是发生肝外胆管梗阻(结石、肿瘤)的所在,胰腺段胆管因受周围胰腺实质的衬托,位置恒定,在CT、MRI照片上很容易辨认,故可以较准确地判断该处胆总管扩张的程度、有无结石、有无梗阻和梗阻的性质以及胰腺有无病变。临床上对梗阻性黄疸诊断应尽量采用无创性检查,对于有创性检查,如经皮经肝胆管造影(PTC)、内镜逆行性胰胆管造影(ERCP),因检查本身可能引起并发症且有时甚为严重,一般不作首选。最近发展起来的MRCP,可以获得很好的胆道影像,且没有失败或检查的并发症,故在有条件时应作为首选。

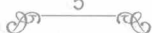
引起梗阻性黄疸的疾病是多样的,但不外乎胆管腔外压迫、胆管本身病变、管腔内的梗阻因素。管腔外压迫多由肿瘤所致;胆管本身病变者则可是先天性和后天性的狭窄,胆管硬化、闭锁、损伤;管腔内的因素则更为常见,如结石、肿瘤、异物。因此对原发病的诊断和治疗,则需要根据发生梗阻的不同原因采取不同的方法。

二、肝细胞性黄疸

肝细胞性黄疸是指由于感染、中毒、药物损害、自身免疫因素、代谢异常、缺氧等引起的肝细胞变性、坏死,导致处理胆红素的能力下降,使血清胆红素升高,引起皮肤、巩膜黄染。而肝细胞先天性的酶缺乏或活力下降、转运蛋白的缺乏或减少引起的血清胆红素升高则不归属于此类。引起肝细胞性黄疸的最常见原因是病毒性肝炎,其次是各种中毒及药物损害。肝细胞性黄疸在临床工作中最常见,约占黄疸病例的43.0%~71.8%。各种损害因素作用于肝细胞,引起细胞肿胀、变性、坏死,在电镜下观察证明肝细胞膜和细胞器均有明显改变,如肝窦面的微绒毛缩短、减少、脱落、消失,毛细胆管微绒毛不规则、变平、水肿或消失。胞质内细胞器变化也很明显,表现为内质网稀疏、空泡变性、网状结构消失等。

肝细胞出现上述损伤性变化后,对胆红素的摄取、结合和排泌功能均会发生减退,而其中可能以某一环节更为明显,同时肝细胞内的某些物质也因细胞的完整性遭到破坏或膜功能的异常而释放入血,如各种酶类的释放引起血中转氨酶的大幅升高,这是肝细胞性黄疸的特征之一。当肝细胞在短期内发生大量坏死时,转氨酶不仅不上升反而降低,而胆红素急剧升高,此称为胆-酶分离,是肝功能严重受损的表现。

肝细胞性黄疸时,血清总胆红素升高,但以结合胆红素升高为主。肝细胞损害时,其处理胆红素能力下降,理应以非结合胆红素升高为主,但因肝小叶炎症,破坏了肝窦的完整性,同时有毛细胆管细胞肿胀导致毛细胆管阻塞,细胞间的紧密连接破坏,使部分胆汁反流入血,使血清结合胆红素升高。还有一种观点认为,当肝细胞破坏时,大量葡糖醛酸转移酶释放入血催化血中的葡糖醛酸与血中游离胆红素结合,使得血清中结合胆红素升高明显。肝细胞内含有丰富的酶类,当受到损害时,内含的各种酶类释放入血。最常用的是检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP),其中ALT最为敏感,可达正常上限的20~50倍,甚至100倍,肝细胞性黄疸时,AST也会明显升高,ALT/AST>1是诊断病毒性肝炎的重要手段。而在酒精性肝病、脂肪肝、肝细胞癌时,ALT大多正常或轻度升高,ALT/AST<1。在酒精性肝病时此种现象更为明显,可能的





机制是酒精具有线粒体毒性作用或酒精有抑制吡哆醛活性的作用。只有当肝内胆汁淤积时,血清 ALP 升高明显,此点与肝内外胆管梗阻性黄疸相似。肝细胞是白蛋白的主要合成场所,当肝细胞功能受损时,其合成功能受到影响,表现为总蛋白和白蛋白的下降,在慢性肝病中更为突出。此外,一些凝血因子的合成也受到明显的影响,临床表现为出、凝血时间延长。60%~80%的血浆胆固醇由肝脏合成,当肝细胞严重受损时,胆固醇合成减少,血浆胆固醇降低,其降低程度与病情正相关。甲胎蛋白(AFP)为胎儿早期由肝细胞合成的一种糖蛋白,出生后血中检测不到,当发生肝细胞破坏伴有肝细胞再生时,可检测出低浓度的 AFP,如果浓度动态持续升高,常提示肝细胞或滋养叶细胞的恶性肿瘤。

正常情况下血中胆汁酸浓度很低,当肝细胞受到损害时,血胆汁酸可以升高。肝脏对胆汁酸的转运与对胆红素转运系统不同,检测胆汁酸有助于区别胆汁淤积和高胆红素血症。

非结合胆红素不能透过肾小球滤过膜,因而在一般情况下尿中不会出现,而结合胆红素属于水溶性物质,可以通过肾小球滤过膜在尿中出现。正常人尿中含有少量结合胆红素,大约为 $3.4\mu\text{mol/L}$,通常检查方法不能检出。肝细胞性黄疸时可出现尿胆红素阳性。

三、溶血性黄疸

正常情况下,胆红素的主要来源为衰老的红细胞破坏后,释放出血红蛋白,血红蛋白通过分解代谢形成胆红素。当红细胞因各种病因大量破坏时,血中非结合胆红素明显增多,超过肝脏的处理能力而引起溶血性黄疸。因此,溶血性黄疸患者,血红蛋白下降和血清非结合胆红素升高是其最显著特点。引起溶血的病因很多,但大致可分为两类:一类为红细胞本身缺陷,如形态异常、红细胞内酶的异常和血红蛋白结构异常;另一类为血中存在溶血因素,如生物因素、免疫因素和化学因素,这些因素作用于红细胞引起红细胞破坏。溶血性黄疸的临床表现往往以其原发病为主,黄疸程度一般不如肝细胞性黄疸和梗阻性黄疸严重。溶血时产生大量非结合胆红素,虽然肝细胞处理胆红素的作用有所加强,但当超过其代偿能力时,血清中非结合胆红素明显升高。同时因细胞内大量 K^+ 进入血液,可引起一过性高钾血症。

由于溶血性黄疸时血中非结合胆红素增多,经肝脏处理后排入肠道的胆红素增多,形成较多的尿胆原,经过肝肠循环,吸收入血的尿胆原也增多,尿胆原可以通过肾小球滤过膜,因此,尿中可检出尿胆原,而尿胆红素阴性。

四、胆汁淤积综合征

胆汁淤积(cholestasis)是临床各科黄疸的共同课题,当今胆汁淤积的概念不同于传统概念,传统的胆汁淤积是指肝内外胆管梗阻因素造成胆汁形成后胆汁流动受阻,而现在的胆汁淤积是指胆汁生成障碍和胆汁流动障碍。胆汁淤积不是一种疾病,而是一组疾病共同的临床症状,因此,称之为胆汁淤积综合征更为恰当。胆汁淤积综合征主要见于胆管结石、胆管炎症性瘢痕狭窄、胆管或壶腹周围肿瘤、先天性胆道畸形、胆道寄生虫病、肝癌、原发性胆汁性肝硬化、肝炎、妊娠复发性黄疸、药物性黄疸、坏死后肝硬化、复发性胆汁淤积等引起的。胆汁流出受阻或胆汁分泌障碍,表现为皮肤瘙痒、黄疸、灰白大便、脂肪痢、肝大、黄色瘤、心动过缓、出血倾向,并有原发疾病表现。特点有:①皮肤瘙痒,呈暗黄或黄绿



色;②血中结合胆红素增高;③尿中胆红素阳性,但尿胆原减少或缺如;④粪中尿胆原减少或缺如致大便颜色变浅;⑤血总胆固醇、ALP、 γ -GT 升高,LP-X 阳性。目前对胆汁淤积的研究进入了分子机制水平,对不同病因引起的胆汁淤积的发生机制逐步得以阐明,我们有理由相信,随着研究的不断深入,将会对黄疸的诊断和药物治疗开拓出更为广阔的前景。

正常胆汁的形成和分泌是一个复杂的过程,须经历肝细胞水平的摄入和分泌、胆管内皮细胞水平的分泌和重吸收、肠上皮细胞的重吸收过程,即所谓的胆汁肝肠循环。上述三个环节的有效进行依赖于上述三种细胞所表达的主要转运蛋白共同协调作用,一旦这些转运蛋白体系的分子结构和功能出现异常,便可形成胆汁淤积。

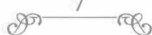
肝细胞水平的主要蛋白转运体是肝细胞通过基侧膜和毛细胆管膜上的一系列转运蛋白和能量供应,以及在细胞质内的转运机制,形成毛细胆管胆汁流。肝细胞基侧膜上有两类胆盐摄取系统:① Na^+ 依赖性胆盐摄取系统:以 Na^+ 依赖性牛磺酸共转运蛋白(Na^+ /taurocholat cotransporter, NTCP)为主,通过该转运蛋白摄取胆盐形成胆盐依赖性胆汁流。各种感染引起的肝内胆汁淤积,是因为感染时产生的炎症因子可抑制 NTCP mRNA 的表达所引起。②非 Na^+ 依赖性胆盐摄取系统:以有机阴离子转运蛋白(organic anion transporting protein, OATP)为主,OATP 不仅可以转运胆盐,还可以转运其他有机阴离子、有机阳离子及某些中性化合物,如胆红素葡糖醛酸酯等,通过该转运蛋白形成非胆盐依赖性胆汁流。肝细胞合成的和摄入的胆盐分泌到毛细胆管是通过肝细胞顶膜(即毛细胆管细胞膜)上的特异性转运蛋白进行的。肝细胞顶膜上特异性转运蛋白包括 ATP 依赖性转运蛋白和非 ATP 依赖性转运蛋白。ATP 依赖性转运蛋白中有:①多药耐药蛋白家族中的胆盐输出泵(BSEP)和磷脂输出泵(MDR3/MDR2):胆盐输出泵主要参与结合胆盐的排泄,因基因突变引起该转运蛋白缺失或减少时,可发生 II 型进行性家族性肝内胆汁淤积症。磷脂输出泵主要介导磷脂从毛细胆管膜脂双层的内层转运到外层,这样有利于毛细胆管内胆盐结合并融合成微粒,避免胆盐对胆管内皮细胞的损害作用。②多药耐药相关蛋白家族(MRP):在毛细胆管膜上仅有 MRP2 一种蛋白表达,一些有机阴离子、部分化疗药物(如某些抗生素)就是由其介导排出。非 ATP 依赖转运蛋白以位于毛细胆管膜侧的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换蛋白为主,其主要作用是排泌碳酸氢盐。

胆管内皮细胞水平的主要转运蛋白体系:肝细胞排泄至毛细胆管的最初胆汁在沿胆管的流动过程中通过胆管细胞转运体系的作用,使胆汁成分不断改变以维持正常的胆汁流和胆汁的肝内循环。胆管细胞顶端膜转运蛋白有:① Na^+ 依赖性胆盐转运体,介导胆管细胞胆盐的吸收,参与胆盐的肝内循环。②囊性纤维化跨膜转导调节蛋白,是一种 Cl^- 通道,促使 Cl^- 分泌进入胆汁。③ $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换蛋白,胆小管碳酸氢盐的分泌是通过 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换蛋白进行的。胆管细胞基侧膜有以下转运体:①OATP-A 转运蛋白,主导从胆管细胞腔面摄入胆盐通过阴离子转换机制转运入胆管周围毛细血管。②葡萄糖转运体,可将胆汁中的葡萄糖吸收入血。

肠上皮细胞水平的主要转运蛋白体系:排入肠道的结合胆盐在末端结肠被高效重吸收,主要是通过肠黏膜细胞顶端膜转运体摄入的。

五、黄疸的药物治疗进展

1. 胆汁淤积的治疗 胆汁淤积是由各种不同病因所致,诊断一旦成立,应积极寻找





其病因,并力争去除,积极治疗原发病,达到根治或阻止病情继续发展的目的。目前,临床上治疗肝内胆汁淤积尚无特别有效药物,治疗目的在于:保护细胞,防止有害的胆汁成分对肝、胆细胞的进一步损害,促进防御性转运蛋白的表达并发挥功能,利于消除胆汁成分对细胞的有害作用和促进胆汁的排泄。

临床上常用的药物有熊去氧胆酸(UDCA),该药对一些胆汁淤积性疾病有较好疗效,常用于原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎,也用于妊娠期肝内胆汁淤积、静脉高能营养所致的肝内胆汁淤积等。UDCA除具有肝细胞保护作用外,能改善肝窦基侧膜和毛细胆管膜的流动性,更重要的是能在转录或转录后水平促进肝胆系转运蛋白的表达,从而改善肝脏的排泄功能。UDCA能诱导转运蛋白(如BSEP、MRP2、MRP3和MRP4)的表达。

皮质激素短期应用于药物性肝内胆汁淤积有一定的治疗作用,体外试验证明皮质类固醇可诱导肝细胞BSEP和MRP2的表达。胆汁淤积时皮质激素诱导转运蛋白的表达效应可能与其抗炎作用以及直接通过激活糖皮质激素受体促进转录蛋白基因转录有关。另据报道,多烯磷脂酰胆碱和腺苷蛋氨酸对部分胆汁淤积性疾病有一定疗效,它们的作用机制可能在于对肝细胞的保护作用。有些中药(如柴胡、茵陈、生大黄等)也确有利胆退黄作用。

2. 肝细胞性黄疸的治疗 甘草酸制剂,如甘草酸单铵和甘草酸二铵,具有类激素样作用和免疫调节作用,有较强的抗炎、保护肝细胞膜、免疫调节及改善肝功能的作用。研究发现,甘草酸单铵可使慢性肝炎患者外周血单核细胞产生白细胞介素6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的能力减弱,并可能有诱导单核细胞膜产生可溶性IL-6受体的作用,从而降低患者血清中异常升高的IL-6及TNF- α 的水平,减轻肝脏的炎症反应和免疫损伤。甘草酸单铵能诱导 γ -干扰素(IFN- γ),提高天然杀伤细胞(natural killer cells, NKC)活性,有抗炎解毒作用。促肝细胞生长素(PHGF)可明显刺激肝细胞DNA合成和促进肝细胞再生,对肝细胞坏死和炎症性损害有明显修复作用。

腺苷蛋氨酸和肝得健可以增强肝细胞膜的流动性与跨膜转运系统活性,提高Na⁺-K⁺-ATP酶的活性,增强胆汁的流动性,从而有利于肝细胞摄取和分泌胆红素。另外,腺苷蛋氨酸还可通过转硫基,合成内源性解毒化合物,利于肝细胞解毒。还原型谷胱甘肽、硫普罗宁、维生素C、茵三硫、二磷酸果糖等可以促进超氧化物歧化酶合成,抑制或减少自由基产生,保护肝线粒体结构,对抗多种原因引起的肝损伤。另一些药物可以通过改善微循环而改善肝功能,如酚妥拉明、山莨菪碱、前列腺素E₁(PGE₁)、肝素和低分子肝素(LMWH)、硝苯地平、藻酸双酯钠(PSS)和蝮蛇抗栓酶等。山莨菪碱还有激素样欣快作用和镇静作用,在短期内能改善临床症状,调节神经和体液免疫功能。PGE₁可以抑制磷脂酶对肝细胞的破坏;抑制TNF释放,从而保护肝细胞;可以解除核内组蛋白对DNA合成的阻遏,促进肝细胞再生;可能有一定的抗肝纤维化作用;能纠正免疫功能紊乱,减轻肝脏坏死和炎性细胞浸润。肝素还可以改善胆汁黏稠度,有利于胆栓的溶解和胆红素排泄。

随着对黄疸发病机制研究的不断深入,治疗黄疸的药物将越来越丰富。①促进血清胆红素代谢和排出:胆红素氧化酶(BOX)能促进血清中过多的胆红素转化成水溶性代谢产物经肾脏排出。外源性给予BOX有助于减轻黄疸。1988年Kimura发明的聚乙二醇胆红素氧化酶(PEG-BOX),半衰期延长至5小时,抗原性明显减弱,拥有更好的应用前



景。Toshinori、Kamisako 发现,PEG-BOX 可以直接降低外周血和肝脏组织中的胆红素浓度,通过增加肾脏排泄降低外周血胆汁酸浓度继而改善肝脏能量代谢。PEG-BOX 还可以通过降低 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ (6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$) 比率而改善肾脏血流灌注,改善肾功能。②应用免疫调节剂减少细菌移位:黄疸时细菌移位增多,感染几率增加。感染可加重黄疸,减少细菌移位有助于黄疸的消退。OK-432 是化脓性链球菌经过热和青霉素处理后的冻干粉,作为免疫调节剂,过去常用于癌症的辅助治疗。它可以诱导多种细胞因子,如白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 12(IL-12)、 γ -IFN 和集落刺激因子(CSF),从而激活淋巴细胞和巨噬细胞。因此,它可以激活肠道相关淋巴组织中的淋巴细胞和巨噬细胞,从而调节细菌移位,减轻黄疸。③调节一氧化氮(NO)生成:过多的 NO 影响线粒体功能,使细胞内 ATP 含量下降,影响肝脏能量代谢。加入 NO 合成酶抑制剂 N^c -甲基-L-精氨酸(L-NMMA)后,可避免细胞内 ATP 含量下降。因此,适当调节 NO 生成可能有助于改善肝脏能量代谢,减少肝细胞损伤。④促进热休克蛋白(heat shock protein, HSP70)表达:黄疸导致内毒素血症和细菌移位,激活包括 Kupffer 细胞在内的巨噬细胞产生 IL-6,这是机体损伤的重要机制。Yuh Fujiwara 等发现,IL-6 的产生与 HSP70 的表达负相关。因此,促进 HSP70 表达,下调 IL-6 的产生可能可以减轻肝细胞损伤。⑤超氧化物歧化酶和弹性蛋白酶抑制因子的保护作用:Yoshiaki Shimizu 等研究发现,梗阻性黄疸患者的中性粒细胞被强烈地“预处理”而具备了损伤内皮细胞的能力,在黄疸时中性粒细胞激活,黏附到血管内皮细胞上并释放超氧化物和蛋白酶等细胞毒性因子,尤其是超氧阴离子和弹性蛋白酶。这些细胞毒性因子损伤内皮细胞,乳酸脱氢酶(LDH)和血栓调节素释放明显增加,导致组织损伤和器官功能障碍。给予超氧化物歧化酶(SOD)和弹性蛋白酶抑制因子(Eglin-C)可以显著减少 LDH 和血栓调节素释放,后者效果更明显。两者可以保护内皮细胞。⑥胆盐的作用:胆盐可诱发肝细胞凋亡,且随胆盐浓度的增加,凋亡的比率明显增加。应用蛋白激酶 C(PKC)激动剂可增加胆盐诱发肝细胞的凋亡,应用 PKC 拮抗剂可减少胆盐诱发肝细胞的凋亡,且以上效应均与剂量有一定关系。说明 PKC 信号通道参与了胆盐诱发肝细胞凋亡的发生,具有重要的调控作用。这些研究结果为临床治疗黄疸继发肝损害提供了可能的途径,即通过选择特异性的药物阻滞 PKC 的作用,减少肝细胞凋亡的发生,减少肝功能紊乱及肝损害。

另外,祖国医学对黄疸的治疗也有显著疗效,黄疸的发生多因湿热疫毒侵犯中焦脾胃,损伤肝胆致胆汁不循常道,外溢肌肤致身目发黄,因此以清热解毒,利湿退黄为主,兼顾活血化痰治疗。并且与现代医学有机结合,各取所长,发挥更大的作用。

(邓维成 孔国庆)

参 考 文 献

1. 王吉耀,涂传涛. 重视胆汁淤积的分子研究和药物治疗. 胃肠病学杂志,2005,10:195.
2. 石景森,王炳煌. 外科黄疸疾病诊断治疗学. 北京:人民卫生出版社,2003.
3. 邝贺龄. 内科疾病鉴别诊断学. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2000.
4. 李昌平,刘厚珏,胡德昌,等. 强力宁对慢性肝炎患者 IL-6 及 TNF- α 的影响. 中华传染病杂志,1997,15(3):156-157.