

内科講義

5

J
3

内 科 讲 座

—— 肝 胆 胰 疾 病

(第 5 卷)

过 晋 源 主 编

王家骅 梁扩寰 李绍白 编

人 民 卫 生 出 版 社

内 科 讲 座

——肝胆胰疾病

(第 5 卷)

过 晋 源 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

天 水 新 华 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米16开本 27¹/₂印张 4插页 637千字

1982年11月第1版第1次印刷

印数：1—23,900

统一书号：14048·4023 定价：2.90元

出版说明

内科讲座系我社将陆续出版的一套大型临床参考书，主要介绍内科领域的临床经验、科研成果、医学进展，供有一定临床经验的内科医师学习提高用。本书内容新颖、实用、广泛。全套暂定15卷，即：

第1卷 内科基本理论与实践

第2卷 呼吸系统疾病

第3卷 心血管系统疾病

第4卷 胃肠疾病

第5卷 肝胆胰疾病

第6卷 血液系统疾病

第7卷 泌尿系统疾病

第8卷 内分泌系统疾病

第9卷 神经系统疾病

第10卷 精神病

第11卷 传染病

第12卷 寄生虫病

第13卷 变态反应疾病

第14卷 老年病

第15卷 肌肉和关节疾病

前 言

在我国，肝病、胆系与胰腺疾病较常见，尤其是肝病发病率高，防治任务迫切。加之肝胆胰的组织形态与生理功能极为复杂，临床工作中的实际问题较多，因此，总结我国自己的经验，出版专题书籍是很有必要的。

本书主要对肝、胆、胰疾病的有关基础理论、发病机制、诊断技术与治疗措施方面的国内外近况与进展，作了概要叙述与讨论。

参加编写人员主要是我院内科消化专业医师，部分题目由放射科、外科有关医师协助编写。由于编者专业水平所限，书中不妥或错误之处，请读者提出宝贵意见。

编 者

于武汉医学院附属二院 1981年12月

3-1008/81-10

目 录

1. 肝细胞的超微结构与功能·····	(1)
2. 胆红素代谢的近代概念·····	(7)
3. 黄疸的鉴别诊断·····	(16)
4. 体质性黄疸·····	(25)
5. 小儿黄疸·····	(31)
6. 医源性黄疸·····	(37)
7. 慢性活动性肝炎·····	(41)
8. 药物性肝损害·····	(47)
9. 妊娠与病毒性肝炎·····	(55)
10. 肝硬化的病理生理·····	(61)
11. 病毒性肝炎与肝硬化·····	(73)
12. 肝硬化腹水的产生机理·····	(80)
13. 肝硬化腹水治疗的近况·····	(87)
14. 肝硬化并发原发性腹膜炎·····	(96)
15. 肝肾综合征·····	(103)
16. 肝病与弥散性血管内凝血·····	(112)
17. 肝功能衰竭的病理生理·····	(118)
18. 暴发性肝功能衰竭治疗的进展·····	(129)
19. 原发性肝癌病因学研究的动向·····	(136)
20. 原发性肝癌的诊断进展·····	(143)
21. 原发性肝癌的治疗近况·····	(150)
22. 肝脏良性肿瘤·····	(157)
23. 脂肪肝的病因和发病机理·····	(162)
24. 非寄生虫性肝囊肿·····	(167)
25. 肝豆状核变性·····	(172)
26. 肝脏结节病·····	(179)
27. 特发性门脉高压综合征·····	(184)
28. 系统疾病对肝脏的影响·····	(189)
29. 肝脏病的化学诊断·····	(196)
30. 乙型肝炎的免疫学·····	(203)
31. 肝穿刺检查的临床应用问题·····	(216)
32. 阿米巴肝脓肿的诊断与治疗现状·····	(222)
33. 肝脏疾病的超声波诊断·····	(227)
34. 肝脏X线诊断的进展·····	(243)

35. 放射性核素检查在肝胆疾病上的应用·····	(249)
36. 肝胆胰腺疾病电子计算机体层摄影的临床应用·····	(266)
37. 肝炎和肝硬化的中医药治疗·····	(272)
38. 肾上腺糖皮质激素治疗肝病的近况·····	(277)
39. 肝移植·····	(288)
40. 肝移植供肝的保存问题·····	(300)
41. 胆汁淤滞综合征的新概念·····	(310)
42. 胆结石的病因发病学·····	(318)
43. 胆系结石、感染时的肝脏变化·····	(325)
44. 中西医结合治疗胆石症概述·····	(329)
45. 急性梗阻性化脓性胆管炎·····	(339)
46. 原发性硬化性胆管炎·····	(346)
47. 胆道出血·····	(350)
48. 胆囊癌与胆管癌的诊断现状·····	(358)
49. 胆系X线造影·····	(363)
50. 急性胰腺炎的病因、发病机理与临床若干问题的现状·····	(372)
51. 慢性胰腺炎病因与诊断的若干进展·····	(383)
52. 关于胰腺癌的诊断问题·····	(392)
53. 慢性胰腺病概述·····	(400)
54. 胰源性腹水的病因与诊断·····	(405)
55. 胰腺X线检查的进展·····	(408)
56. 腹腔镜检查在肝胆疾病的应用·····	(416)
57. 纤维内窥镜逆行胰胆管造影·····	(423)

肝细胞的超微结构与功能

梁 扩 寰

一、细胞膜	(2)
(一) 窦面	(2)
(二) 胆管面	(3)
(三) 相邻肝细胞接触面	(3)
二、细胞质	(3)
(一) 基质	(3)
(二) 细胞器	(3)
三、细胞核	(6)

肝脏是人体的物质代谢中心，亦是人体最大的腺器官。它受双重血液供应，富含物质代谢的酶，具有极大的储备力与再生能力，担负着重要而复杂的生理生化功能。肝自静脉血中摄取与储存已消化的营养物质，除供肝细胞直接利用外，有的不经结合（如葡萄糖）或与运载物结合，释入血循环。根据机体需要，肝脏合成血浆蛋白、糖原、脂质与维生素，对内源性与外源性物质如胆红素、激素、药物、毒物进行代谢、灭活与解毒，同时还参与水、电解质、循环血容量的生理调节，以及制造、分泌胆汁等。上述种种复杂的生理生化功能，均在结构完善、功能精细的肝细胞中进行。因此，了解肝细胞的正常结构与功能及病理变化，对阐明肝脏生理学，探索各种肝病的病理生理及其发展规律等方面，均有重要意义。随着扫描电镜、免疫电镜的应用，组织制备技术的改进，以及酶细胞化学与示踪技术的发展，大大提高了人们对肝脏疾病的认识水平。

通常用来描述肝组织结构与肝功能单位的名称有肝小叶与肝腺泡，二者名称不同，只是代表肝脏结构与功能在某些方面的不同解释，相互并不抵触。肝小叶是一个多边形棱柱体，周边有结缔组织，中心为小叶中央静脉，肝细胞沿中央静脉呈辐射状排列，形成肝细胞索（板），索间有肝（血）窦通过。门静脉与肝动脉的细微分支，穿过小叶间汇管区限板，汇入肝窦。肝细胞除彼此相连外，大部分与肝窦相邻，使肝细胞与血循环有最大的接触面积。肝腺泡结构单位是以汇管区为中心，肝细胞索从输入血管向中央静脉伸展，划分为三个同心区带：围绕输入血管的肝细胞为1区带，首先接受血液和营养；分布在输入血管远端的肝细胞，因接受血液依次递减，分别划为2区带与3区带。因此，肝腺泡概念既是肝结构单位，亦是功能单位。

肝细胞的超微结构，据电镜观察结果分为：（1）膜性结构——包括细胞膜、内质网、线粒体、高尔基器、溶酶体、核膜等；（2）质性结构——胞浆基质、核蛋白体、

微丝等；（3）核性结构——染色质与核仁。

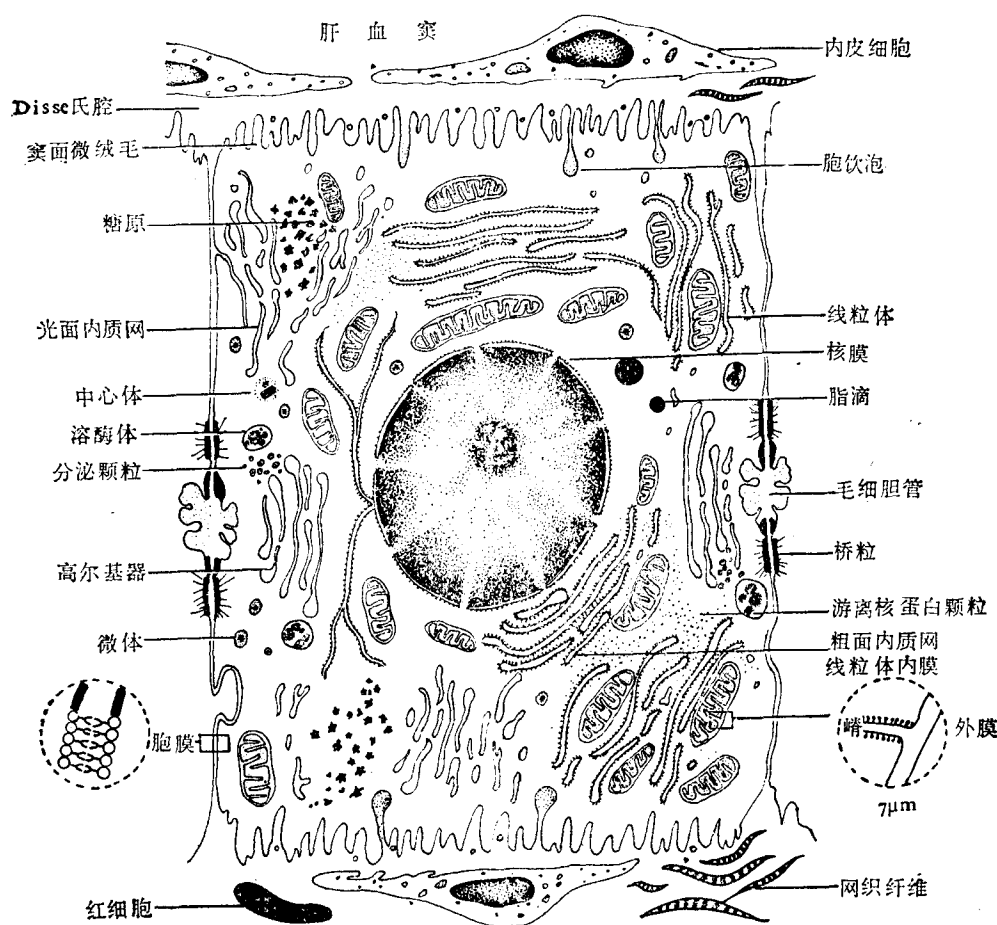


图1-1 肝细胞超微结构示意图

一、细胞膜

为细胞的表面，又称质膜。肝细胞通过其表面，与周围环境发生密切关系，电镜下质膜为厚约 $100\text{\AA}$ 的三层结构，即由类脂双分子层与嵌入其中的蛋白质。膜的功能主要取决于膜蛋白的功能。肝细胞质膜因其功能与接触环境不同，分化为三个不同的表面——窦面、胆管面与相邻细胞接触面。

（一）**窦面** 肝细胞靠肝窦的一面称窦面，为肝细胞与血循环进行物质交换的部位；窦面质膜的形态学特点，正适应这种生理功能。窦面与肝窦之间有一个隙状的Disse氏腔，窦面质膜形成许多微绒毛，像指状突入腔内，使肝细胞与血液接触表面积大大增加，

有利于物质交换。

Disse氏腔与毛细血管不同,口径大小不一,腔壁由两种细胞组成,即内皮细胞与Kupffer氏细胞。内皮细胞扩展很薄,其表面亦有许多微绒毛突入腔内,与窦面微绒毛相互交错。在扫描电镜下内皮细胞没有基底膜,但有大小不等的窗孔,类似筛板,相邻内皮细胞之间亦露出空隙。窗孔与空隙,使肝细胞与肝窦之间并无障碍,血浆可自由通过。有时内皮细胞之间空隙暴露较大,肝细胞直接浸泡于血液中,加上肝窦血流缓慢,从时间空间上保证了肝细胞与血液充分进行物质交换。在Disse氏腔亦常见到Kupffer氏细胞与胶原束。Kupffer氏细胞形态大,表面折皱不规则,亦有微绒毛或伸出伪足,吞噬作用活跃,胞内有较多线粒体与吞噬颗粒。

细胞化学染色检查证明,窦面质膜显示对5'-核苷酸酶与碱性磷酸酶染色性强,电镜下窦面胞浆内常可见胞饮泡。说明在此活跃地进行着物质的主动吸收与释放。

(二) 胆管面 为质膜在相邻肝细胞间形成毛细胆管的一面,管壁即为质膜本身。质膜向管腔伸出许多长度大致相等的微绒毛,管径约1微米。在毛细胆管两侧翼,均可见到复合连接体,为相邻肝细胞质膜互相融合结构,将毛细胆管与相邻肝细胞间隙分开。在复合连接体稍远处便为“桥粒”(Desmosome),桥粒每侧皆有细纤维丝向胞浆内伸展。连接体与桥粒的存在,不单对相邻肝细胞起联结加固作用,同时使毛细胆管可承受相当内压而不致破裂并防止胆汁倒流或外溢。

据酶细胞化学检查表明,紧靠毛细胆管的胞浆的ATP酶染色性强,但无碱性磷酸酶活性,说明此处肝细胞的作用主要是分泌,不是吸收,高活性ATP为胆汁分泌提供能量。毛细胆管微绒毛的形态、数量及其ATP酶活性与胆汁输送排泄密切相关,当胆管系有梗阻淤胆时,即可见到微绒毛变短,数目变少,甚而缺如,ATP酶活性减低或者消失。

(三) 相邻肝细胞接触面 为介于两个相邻肝细胞的质膜,一般较平直,间或有指状突出,嵌入对侧质膜,以增加细胞间接触面。相邻细胞间隙较窄,一般小于 $100\text{\AA}$,缝隙的确切功能不清楚,可能为肝细胞间提供电的传送。

二、细胞质

胞质位于质膜与细胞核之间,为肝细胞最主要部分,由结构复杂而完善的细胞器系统与胞浆基质组成。

(一) 基质 是细胞质的最基本成分,根据功能不同,由它分化出细胞质膜与各种细胞器。电镜下基质为细颗粒状的胶体物质,其有形成分主要为核蛋白颗粒(Ribosome),许多核蛋白颗粒由可溶性核糖核酸(S-RNA)链串成簇状,称为多簇体,多个多簇体合成肝细胞本身所需要的蛋白质。基质尚含有一些催化各种代谢的酶,如参与无氧糖酵解酶系、脂肪酸激酶、氨基酸激酶等,对细胞代谢有重要意义。据知100%的GPT、60%的GOT及LDH、SDH、 γ -GT等均贮存在基质中,当肝细胞受损时,上述酶便不同程度地透过质膜,逸入血中。

(二) 细胞器

1. 内质网(ER) 内质网是胞质内主要的膜性结构,由单层膜形成扁囊、小管和小泡。因分工不同,有粗面内质网(RER)与光面内质网(SER)两种。在细胞内两

种内质网的相对量、分布与排列并不相同,取决于细胞在肝小叶内的位置与机体的生理状态。近几年来研究证实,内质网及肝组织匀浆的微粒体部分,具有极重要而复杂的生化功能,如进行各种蛋白质的合成,胆固醇与胆酸的合成,胆红素、类固醇、药物的代谢,以及甘油三酯的转化与糖原分解等。

(1) 粗面内质网(RER)与核蛋白颗粒 RER为平行层排列的小管或囊泡,常成群出现,并与光面内质网及核外膜相连。RER表面附有15毫微米大小的核蛋白颗粒,许多核蛋白颗粒由S-RNA串成多簇体,多个多簇体合成分泌性蛋白——白蛋白、纤维蛋白原、铜蓝蛋白与凝血因子等;游离于胞质的核蛋白颗粒,则合成肝细胞本身所需要的蛋白质。这些新合成的蛋白质,由RER小管输送至高尔基器包装。因此,RER既是核蛋白体的支架,亦是运输合成蛋白的管道。

形态计量法证明,在小叶周边带肝细胞所含的RER要比小叶中央带细胞丰富。在一个肝细胞中,RER分布以窦侧部及核周围较多,且常环绕胞核排列。电镜图象中常见到线粒体与RER相伴随或被RER所环抱,这种分布特点无疑与该处合成作用旺盛有关。

肝细胞轻度损害时,RER即可出现细小空泡。若损害继续加重,RER表面核蛋白颗粒减少,所合成的分泌性蛋白亦随之减少。肝细胞严重损害时,胞质内游离核蛋白颗粒亦消失。

(2) 光面内质网(SER) SER为一些互相连通的分支短管和小泡结构,其表面无颗粒附着,与RER有膜的连系,其附近常有糖原粒伴随。有人认为SER是由RER脱颗粒所形成。

对肝组织匀浆在除去胞核和线粒体后,再经超速离心60分钟,其沉淀部分为微粒体(Microsome)。经生物化学和形态学研究证明,微粒体是一种被脂蛋白包围的囊泡,此囊泡是SER的碎片,囊泡外膜附有密度很高的小颗粒,此种颗粒即是RER。微粒体部分功能繁多,载酶丰富,包括有氧化、还原、水解、甲基化、乙酰化过程的酶及G-6-P酶、葡萄糖醛酸基转移酶等,担负胆固醇与胆酸合成、糖原分解、胆红素代谢等功能。

肝脏是药物代谢的主要器官,许多脂溶性药物经肝代谢后,变为水溶性代谢物,由肾脏排出,大多数与药物代谢有关的酶,位于SER内,即微粒体药物代谢酶系。如给予苯巴比妥后,可见到肝脏增大,SER增生及其微粒体酶——戊巴比妥羟基化酶活性增加。这种适应性药酶活性增强反应,使肝脏有效地对诱导药物进行代谢。此外可通过药物诱导和抑制微粒体酶,影响另一些药物代谢速率,如苯巴比妥(微粒体代谢酶诱导剂)可使美散痛代谢率增快3~4倍,同时降低其药理作用。临床应用苯巴比妥作为对药物性肝内胆汁淤滞性黄疸的诊断治疗手段,其机理亦在于此。

与RER相反,电镜下发现SER在小叶中央带肝细胞中的含量,远比在周边带为多。

2. 线粒体(Mitochondria) 电镜下线粒体呈圆形或卵圆形的双层膜结构,其长×宽约0.7~1.0×0.4~0.6微米,外膜平滑,内膜向内折叠成嵴,把线粒体划分为若干小房,使内膜表面积增大,嵴间充满基质,在高分辨率电镜下,嵴上排列许多直径80Å的球状小体,是线粒体进行氧化磷酸化的结构部分。线粒体的形态及数量随机体生理状态而

异,饥饿时呈圆形,代谢旺盛时呈卵圆形或杆状。在一个肝细胞中,线粒体数目约1,000~1,500个,分散在胞质各处,但与RER相似,分布在窦侧与核周较多,在汇管区附近肝细胞的线粒体多,近小叶中央区则少,这种现象反映血流供应的差别。

线粒体的主要功能是将食物彻底氧化,产生能量。为适应这种生理需要,线粒体膜富有与生物氧化作用有关的酶,特别是三羧酸循环酶系、氧化磷酸化酶系均规律地排列于膜上,以保证生物氧化作用高效率进行。GOT (40%)与GLDH亦存在于线粒体中,当肝线粒体崩解时,酶即释入血中,此乃肝细胞严重损害的指标。

线粒体的基本功能是将代谢物脱下的氢(H^+),通过多种酶与辅酶所组成的呼吸链,如辅酶I(NAD^+)、NADH脱氢酶、细胞色素a、b、c、 c_1 、P-450与辅酶Q等,逐步传递并最终与氧结合生成水,放出能量。一部分供机体代谢活动利用,一部分在ADP加无机磷酸形成ATP,以高能键形式贮存。这种释放能量的氧化作用与贮存能量的磷酸化反应,二者“偶联”在一起,以保证ATP的正常产生。ATP经ATP酶作用,放出能量供细胞生物合成与分泌等功能活动时利用,所以称线粒体为细胞的能量供应站,哪里生物氧化作用愈旺盛,哪里的线粒体就愈多。

线粒体对缺氧极敏感。甲状腺素过量具有氧化磷酸化解偶联作用,使耗氧增加,线粒体功能失常,故有人称甲亢为线粒体病。由各种原因发生的缺血、缺氧或代谢性酸中毒,均可能使线粒体肿胀,线粒体酶的空间位置松弛、ATP产生减少,影响细胞功能。

3. 高尔基器(Golgi's apparatus) 又称内网器,位于肝细胞核与毛细胆管间,是多形态的膜系统,其基本结构为平排排列的弓形扁平囊,有一个凸面和一个凹面,囊的末端膨成大泡,囊的两面有许多小泡群。电镜下显示小泡似从邻近内质网移动而来,在小泡与高尔基囊之间,常可见到膜性连续。这种形态结构说明,内质网-小泡-高尔基器三者的生化联系,即物质从内质网通过小泡运输到高尔基囊进行加工包装。

有证据表明,小泡携带由内质网合成的蛋白质或类脂,从凹面进入扁平囊内进行浓缩或加工,浓缩后物质聚集在凸面扁平囊末端,膨成大泡,大泡脱落即为分泌泡,存留在胞质内利用或排出细胞外。

形态计量研究提示,高尔基器参与胆汁分泌,近汇管区肝细胞分泌胆汁较活跃,该部位的高尔基器体积比小叶中央区大2倍。有人认为肝细胞分泌的胆汁,由高尔基器加工处理,然后由毛细胆管面质膜排出。淤胆时,可见高尔基器增生变大;当胆管完全梗阻后,除有毛细胆管扩张、微绒毛消失外,亦有内质网、高尔基器、溶酶体数量减少。

高尔基器的数量、大小,亦与机体的生理功能有关。当合成或分泌作用活跃时,高尔基器便增多、变大;反之则减少、变小。

4. 溶酶体(Lysosome) 为单层膜围成的卵圆形小体,直径约0.25~0.5微米,多位于毛细胆管与高尔基器附近。从其成熟过程,大致可分为初级溶酶体与次级溶酶体两种,前者为刚形成的溶酶体,基质比较均匀;后者为初级溶酶体与细胞内衰变物或异物融合而成,内部结构多样。

溶酶体内含有多多种水解酶及其他活性物质。有人统计溶酶体内的溶酶达23种,包括活性很强的酸性磷酸酶、蛋白水解酶、脂酶与碳水化合物分解酶等,几乎能把人体所有大分子生物水解,因此,溶酶体是细胞内重要的消化系统。其主要功能有:(1)异溶

作用：消化细胞内吞噬物或吞饮物，供细胞本身利用。如不能消化，则与之结合或排出细胞外，如含铁血黄素颗粒。（2）自溶作用：吞噬细胞内衰败的细胞器，如损坏的线粒体、破裂的内质网等，经消化后利用，使细胞不断更新。在一些溶酶体中，可见到脂褐素颗粒。溶酶体还参与铁、铜的代谢与贮存。一些遗传性肝病，如血色病与Wilson氏病，因肠道吸收铁、铜异常增多，溶酶体内可见到大量铁或铜颗粒沉积，致其功能发生变化。

溶酶体膜为脂蛋白质，具较高的膜稳定性，其作用是防止内在水解酶外逸。当病毒或细菌毒素强烈作用、缺血缺氧、酸中毒等情况下，可使溶酶体膜的稳定性降低，即膜的通透性与脆性增加，膜漏过程增强，最后可致膜破裂，溶酶释放，使细胞消化或组织自溶。实验证明，肾上腺皮质激素、抗组胺药、阿斯匹林等，有增强溶酶体膜稳定性的作用。

5. 微体 (Microbody) 又称过氧体，为单膜围成的圆形或类圆形小体，直径约0.4~0.8微米，含有类核与中等电子密度的基质，基质中有过氧化氢酶与D-氨基酸氧化酶等。微体膜与SER相似，并紧靠SER旁，有人设想微体膜是由SER分化而来。

微体的作用是防止过氧化氢在肝细胞内蓄积，将还原型辅酶I氧化，参与胆固醇代谢等。SER、糖原粒与微体之间有密切的空间关系。微体是否参与糖原形成的作用，还未能确定。

6. 糖原粒与脂滴 肝细胞内常含有糖原粒，为肝细胞储存的食物，形状不规则，呈簇状与单个糖原粒，电子密度致密。糖原粒常出现于SER周围，其间关系仍不明了。簇状糖原粒又称 α 型糖原粒，是由无数单个糖原粒聚集而成的玫瑰花样的大颗粒，直径约0.1微米。单个糖原粒称为 β 型颗粒，大小约200~400 $\text{\AA}$ 。

其他，在肝细胞内还可发现脂滴，呈着色均匀淡灰的球形体，游离于胞质中。通常看不清界膜。内含不饱和脂肪酸。

三、细 胞 核

常位于细胞正中，呈圆形，直径约10微米。由双层膜包绕，与胞质隔开。外膜附有大量核蛋白颗粒，常与RER相连，内膜光滑。内膜与外膜常相互粘连，形成许多环状核膜孔，利于细胞核内外物质交换。

核质主要为染色质，由DNA与蛋白质（组蛋白为主）构成，均匀散在于核内的是DNA代谢活跃的常染色质，密集于核周呈颗粒状的为DNA代谢不活跃的异染色质。

核内有核仁，由RNA与蛋白质组成，电镜下呈较深色细颗粒成线网状与团块状结构，并无界膜。核仁的RNA有合成蛋白质的能力，核仁又是三种RNA合成的地方。

细胞核的功能主要是DNA的功能。DNA为主要遗传物质，具有自我复制能力。DNA通过RNA合成酶，将遗传密码转录给信息核糖核酸 (m-RNA) 作为模板，m-RNA离开细胞核进入胞质，与核蛋白颗粒连结装配形成肽链，最后合成蛋白质与酶。

从上可知，肝细胞内的各种超微结构之间，无论在形态与功能上，关系极为密切。从细胞膜至胞质内的光面内质网、粗面内质网、高尔基器以及胞核外膜等，均为膜性结构，彼此有膜性连系，极可能为一个统一体系，只是由于不同的生理功能，不同的分化，才形成不同的形态结构。在功能上，它们更是息息相关，密切联系，既有分工，亦有协同，共同完成复杂的生理功能。

胆红素代谢的近代概念

王 家 骥

一、胆红素的来源	(7)
二、胆红素的生成	(8)
(一) 微粒体血红素加氧酶	(8)
(二) 胆绿素还原酶	(9)
三、胆红素在血液中的转运	(9)
(一) 游离胆红素	(10)
(二) 未结合(间接)胆红素	(10)
四、胆红素在肝内的代谢	(11)
(一) 肝细胞对胆红素的摄取	(11)
(二) 肝细胞对胆红素的结合	(12)
(三) 肝细胞对胆红素的排泄	(13)
五、胆红素的肝外代谢	(14)
(一) 肝外胆道排泄	(14)
(二) 肠道排泄	(14)
(三) 胆红素的肝肠循环	(15)
(四) 肾脏排泄	(15)

黄疸是由胆红素代谢障碍引起的一种常见的临床表现,其病因很多,但多与肝胆系统功能失常有关。在临床工作中,对典型病例不难查明其病因,而对表现不典型者,诊断常有一定困难。所以,深入了解胆红素的代谢过程,对黄疸的鉴别和肝胆系统疾病的诊断具有重要意义。

一、胆红素的来源

有关胆红素的来源,目前了解得还不十分清楚。根据放射性核素参入卟啉的示踪观察结果,认为胆红素的来源有以下几种:

(一) 放射性核素标记的甘氨酸注射后100~140天出现的胆红素高峰曲线,系来源于血液循环中衰老的红细胞被网状内皮系统(骨髓、肝、脾)破坏和崩解所产生的血红蛋白,占胆红素总量的80~90%。

(二) 放射性核素标记的甘氨酸注射后半小时到几天出现的胆红素早期高峰曲线,占胆红素总量的10~20%。有人称这部分胆红素为旁路胆红素(shunt bilirubin)。它

包括:

1. 骨髓内作为制造红细胞原料的血红蛋白及血红素, 在未变为成熟红细胞之前有少量分解, 并在肝内形成胆红素。这是血红蛋白合成中的一种副产品, 它不受骨髓造血功能状况的影响, 故称为胆红素的“肝性成分”(或“非造血成分”)。

2. 骨髓中少量尚未释放入血液内的新生红细胞的分解, 由此释放的血红蛋白演变而成胆红素。这种胆红素与造血功能密切相关, 故又称为胆红素的“造血成分”。

3. 极少量的胆红素系由血红蛋白以外的一些铁卟啉蛋白所产生, 如过氧化氢酶、过氧化物酶、细胞色素、肌红蛋白以及高铁血红素等在肝内的分解产物。

二、胆红素的生成

衰老的红细胞离开血循环有两条途径: (1) 以完整红细胞的形式, 被网状内皮系统的巨噬细胞所破坏; (2) 以血管内溶血的形式, 释放出游离的血红蛋白(图 2-1)。

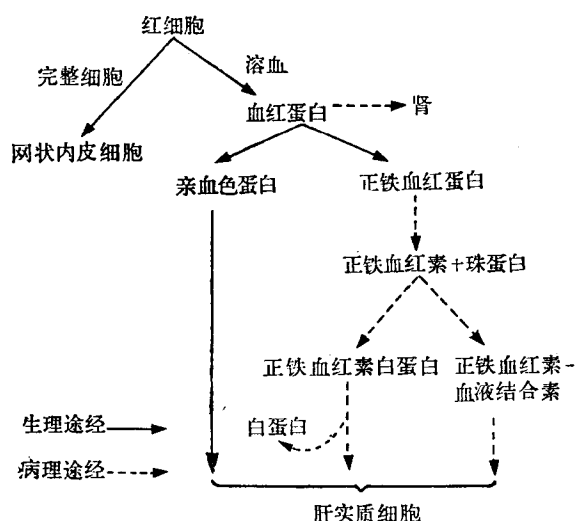


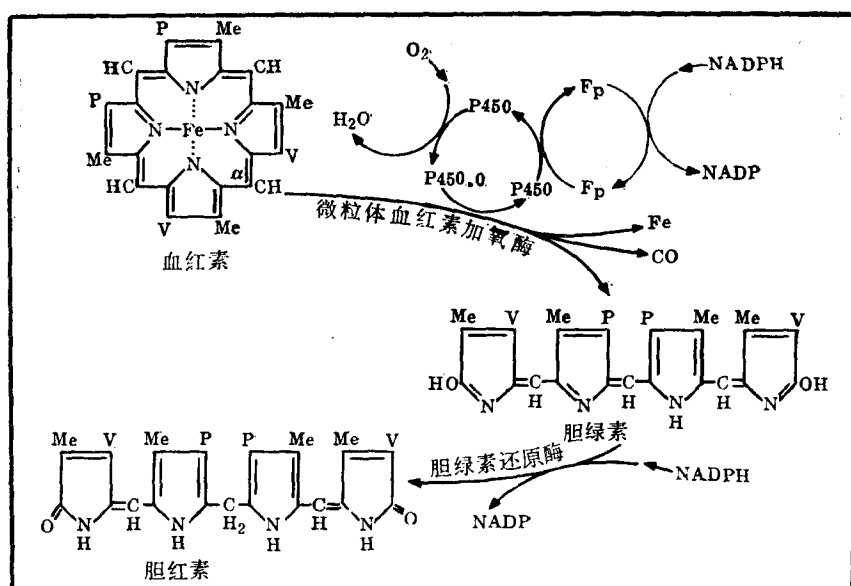
图 2-1 红细胞分解代谢途径

衰老红细胞的分解代谢主要在肝或脾的网状内皮细胞内进行。血红蛋白, 无论是游离的或与亲血色蛋白(haptoglobin)结合的, 均为肝实质细胞所摄取。当超过亲血色蛋白的结合能力时, 游离血红蛋白亦可被肾小球滤过, 并部分地被肾脏近曲小管上皮细胞所摄取, 而促使肾脏微粒体血红素加氧酶发挥作用而产生胆绿素, 进而形成胆红素。因此, 在血管内溶血时, 肝和肾实质细胞便成为胆红素产生的重要场所。

胆红素是血红蛋白的分解产物。血红蛋白在组织蛋白酶的作用下, 去掉珠蛋白, 形成血红素。血红素在网状内皮细胞微粒体血红素加氧酶的作用下, 其 α -次甲基桥被打开, 放出一氧化碳和铁, 卟啉环裂解成直链化合物——胆绿素。此后, 胆绿素在胆绿素还原酶及辅酶Ⅱ的还原作用下形成胆红素, 此即通常称为游离胆红素或脂溶性胆红素(图 2-2)。

胆红素生成的酶系主要有如下两种:

(一) 微粒体血红素加氧酶(microsomal heme oxygenase, MHO) 主要存在于与血红素降解有关的器官, 特别是肝、脾中, 而在肾、脑等处及巨噬细胞内的酶活力则低。MHO必须在还原型辅酶Ⅱ与分子氧, 并有细胞色素P-450的参与下才起作用。MHO对基质具有特异性, 即仅作用于游离的血红素——含铁原卟啉, 或作用于与蛋白结合的血红素, 而对于中心没有铁原子的游离卟啉则不发生反应。这可以解释血紫质病患者, 由于血红素合成障碍而导致血卟啉增加, 而胆红素却排泄正常。相反, 溶血性贫血患者, 红细胞崩解增加引起胆红素增加, 而卟啉的形成却正常。给试验动物投予 MHO 诱



P450 细胞色素

F 黄素蛋白

Me: $-\text{CH}_3$

P: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

V: $-\text{CH}=\text{CH}_2$

图 2-2 胆红素的形成

导剂后，肝细胞内细胞色素P-450转化率的增加先于酶活力的增加。不少资料也证明，MHO与细胞色素P-450有着密切的联系。此外，MHO的基质——血红素本身，可以刺激MHO，使之活力增加，这种调节机制可使MHO适应由溶血或出血时相对大量的血红蛋白代谢的需要。

(二) **胆绿素还原酶** 其辅酶亦为还原型辅酶Ⅰ，胆绿素在此酶的作用下被还原为胆红素。由于此酶大量存在于体内各处的网状内皮细胞，故胆绿素能被全部而迅速地还原，而不致在血浆内积聚。

胆红素代谢过程中分出的铁，除有少量排泄外，其余或储存于肝、脑细胞，或为骨髓重新利用。珠蛋白分解为氨基酸进入蛋白代谢池，可再供给合成血红蛋白之用。

正常人红细胞的平均寿命为100~140天，每天约有1%的红细胞被破坏。如以正常人血液总量为5,000毫升计，血红蛋白为14克%，则每天释出血红蛋白7克。每克血红蛋白产生胆红素36.2毫克，因此，每天约能产生胆红素250毫克。

三、胆红素在血液中的转运

胆红素形成后，释入血液循环中，几乎全部地与白蛋白结合，少量与珠蛋白结合（主要是β脂蛋白）。胆红素亦可与红细胞结合，特别是当与白蛋白结合减少时。在正常pH情况下，胆红素与白蛋白的结合相当牢固，一个分子的白蛋白可与两个分子的胆红素相结合，其中一个分子结合较强，另一个则较弱。胆红素与白蛋白的结合是胆红素在血浆

中向肝脏转送的主要形式。

(一) **游离胆红素 (free bilirubin)** 系指刚从胆绿素转化而来,尚未与血浆白蛋白结合而呈游离状态的胆红素。正常人血清游离胆红素含量极微,低于0.1毫克%。游离胆红素为脂溶性,可溶解于许多有机溶剂,但几乎不溶于纯水,凡登白试验呈间接反应。近年来认为,游离胆红素之所以具有这种特性,可能与胆红素Ⅱ α 并非如传统所假设的是一个“直链型”四吡咯,而可能是具有一种卷曲的氢键结构有关(图2-3)。因为多处的氢键联接赋予胆红素分子以脊瓦样的结构,使甲烷桥(methane bridge)深藏于疏水中心。由于游离胆红素的脂溶性,故可自由透过脂质表面和细胞膜,为小肠和胆囊所吸收,并能通过胎盘及透过血脑屏障等。游离胆红素进入组织细胞,能干扰细胞的正常代谢而显示其毒性作用。此型胆红素血症,游离胆红素特别容易通过血脑屏障进入中枢神经系统而产生核黄疸。

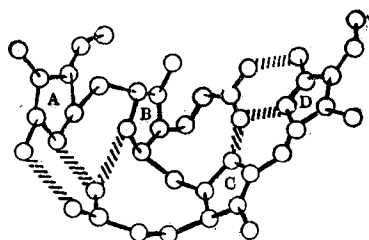
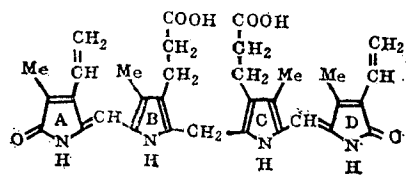


图2-3 胆红素Ⅱ α 的结构

上图为传统的结构 下图为卷曲的氢键结构

(二) **未结合(间接)胆红素 (unconjugated bilirubin)** 游离胆红素进入血流后,几乎全部立即与白蛋白结合。这种与白蛋白结合而存在于血浆中的胆红素,尚未在肝脏中与葡萄糖醛酸结合,通常称之为未结合胆红素。这种胆红素须加用甲醇、乙醇、胆盐或胆固醇后才与偶氮试剂发生迅速反应,即凡登白试验呈间接反应,故又称间接胆红素。正常人血清未结合胆红素含量 <0.8 毫克%。这种胆红素为脂溶性,不能由肾小球滤过,故尿中不含未结合胆红素。

游离胆红素与白蛋白结合,既有利于胆红素在血液中输送,也能阻止胆红素自由通过各种生物膜。胆红素与白蛋白的结合受血浆白蛋白的含量、氢离子浓度以及血浆中其他有机阴离子等的影响。低蛋白血症、窒息、缺氧、酸中毒均能影响两者的结合;磺胺类、甲状腺素、脂肪酸及乙酰水杨酸等有机阴离子也和白蛋白结合,产生竞争性抑制作用,从而也使白蛋白与胆红素的结合减少(图2-4)。以上各种因素均可促使胆红素呈游离状态,因而促进核黄疸的形成。此外,饥饿、合并感染、手术、运动、饮酒、妊娠或口服避孕药等可引起血浆未结合胆红

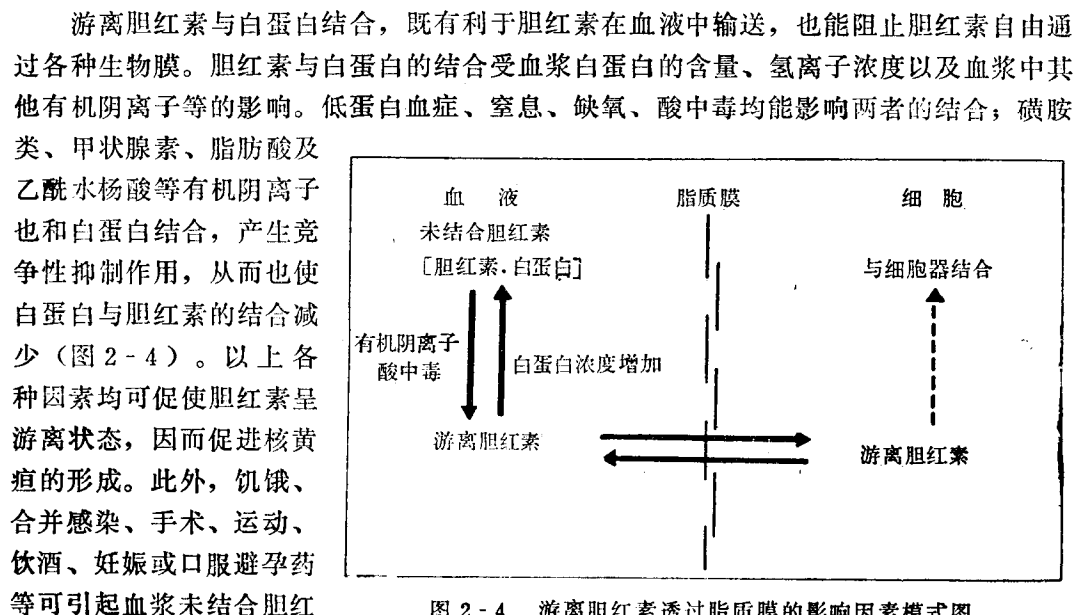


图2-4 游离胆红素透过脂质膜的影响因素模式图