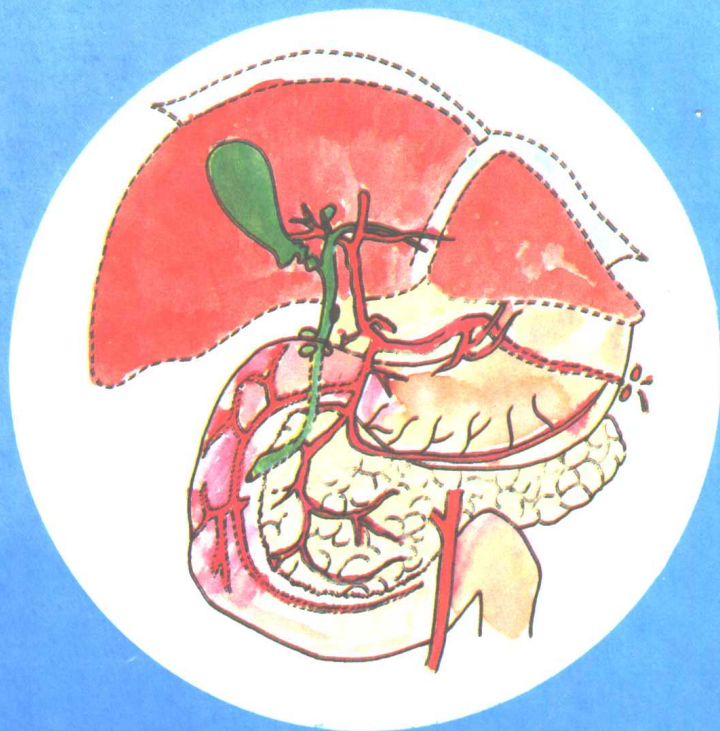




胆道药理学

徐叔云 主编

安徽科学技术出版社

胆 道 药 理 学

主编 徐叔云

副主编 关永源 王钦茂 陈崇宏

安徽科学技术出版社

(皖)新登字 02 号

责任编辑: 储崇华

封面设计: 贾跃民

胆道药理学

徐叔云 主编

*

安徽科学技术出版社出版

(合肥市九州大厦八楼)

邮政编码: 230063

安徽省新华书店经销 合肥市永青印刷厂印刷

*

开本: 850×1168 1/32 印张: 9.75 字数: 24 万

1995 年 1 月第 1 版 1995 年 1 月第 1 次印刷

印数: 3 000

ISBN7-5337-0965-9/R·206 定价: 9.50 元

(本书如有倒装、缺页等问题向承印厂调换)

前 言

胆道系统疾病,在我国是一种严重危害人们健康的多发病和常见病,其发病率在普外科名列前茅。仅就胆结石患者而论,约占普外科住院病人总数的10.5%。胆石症的自然发病率常高达8%~10%,80岁以上老人发病率可达23%,目前发病率还有上升趋势;80年代老年患者已是60年代的3.5倍。老人重症胆管炎患者死亡率高达17%~25%,不行手术治疗死亡率可增加到70%。目前有关防治胆道系统疾病药物的研究和介绍非常不够,我国一般药理学中对作用于胆道系统的药物尚无专章介绍。有鉴于此,我们进行了跨学科的作者合作,即组成既有药理学工作者,又有丰富医疗经验的临床医师,还有生理学、生物化学和病理解剖学工作者参加的作者班子共同编写了这本《胆道药理学》的专题性参考书。本书较系统地介绍了胆道系统的组织解剖、生理、生化、病理、临床病种和用药,以及研究开发利胆药和溶石药的一系列实验方法,目的在于更好地指导临床合理选药和用药,以期充分发挥和提高药物对胆道系统疾病的防治效果,促进有关新药的开发。

虽然作者们为写好这本书作了很大努力,参阅和收集了国内外近年来的大量文献,原稿也经过了多次修改,但可能尚存在不够完善或遗漏之处,希望广大读者及时提出批评和建议,以便再版时进一步修正。

丁长海、周爱武、张安平、沈玉先和张运芳等同志为本书校对付出了辛勤劳动,特致谢意。

徐叔云

目 录

上篇 胆道解剖及病理生理

第一章 胆道解剖与组织结构	2
一、胆微小管	3
二、终末胆小管	5
三、小叶间胆小管	6
四、肝管和胆总管	6
五、胆囊管	7
六、胆囊	7
第二章 胆道系统的神经及介质调节	10
第一节 植物神经系统在胆道系统的分布	10
一、胆道系统的壁外神经支配	10
二、胆道系统的壁内神经支配	11
第二节 胆碱能神经对胆道系统的调节	12
一、对胆道系统运动的调节	13
二、对胆汁分泌的调节	14
第三节 肾上腺素能神经对胆道系统的调节	15
一、对胆道系统运动的调节	15
二、对胆汁分泌的影响	17
第四节 其他神经对胆道系统的调节	18
一、VIP 能神经	18
二、嘌呤能神经	19
第五节 其他介质对胆道系统的调节	19
一、前列腺素	19

二、组胺	22
三、阿片肽及吗啡	22
四、血管紧张素 I	24
第三章 胃肠道激素对胆道系统的影响	25
一、胃泌素	25
二、胆囊收缩素	28
三、胰泌素	30
四、血管活性肠肽	32
五、胰多肽	33
六、胰高血糖素和肠高血糖素	34
七、胰岛素	36
八、兰肽	37
九、P 物质	38
第四章 胆道和胆汁的生理和生化	40
第一节 胆汁的组成和性质	40
第二节 研究胆汁形成方法的评价	44
第三节 胆汁的生成	45
一、胆盐依赖性胆汁分泌	46
二、胆盐非依赖性胆汁分泌	49
三、胆小管和胆管胆汁的形成	51
四、胆囊对胆汁的改造	51
第四节 影响胆汁形成的因素	54
一、激素	54
二、胆道系统内压力	54
第五节 胆道系统的运动与胆汁的流动	55
第六节 胆汁中脂质的代谢	58
一、胆汁酸	58
二、胆固醇	61
三、磷脂	70
第七节 胆红素代谢	71
第五章 胆道系统疾病病理	77

第一节 胆石症的病因及病理	77
一、胆固醇胆结石的形成机理	78
二、胆红素胆结石的形成机理	79
第二节 急性化脓性胆囊炎和胆管炎	79
一、急性化脓性胆囊炎和胆管炎病因	80
二、急性胆管炎	81
三、急性胆囊炎	82
四、急性非结石性胆囊炎	83
第三节 慢性胆囊炎和胆管炎	84
一、慢性胆囊炎病因	84
二、慢性胆囊炎病理	85
三、慢性胆囊炎急性发作	85
四、慢性胆管炎	86
第四节 胆道疾病与其他疾病的相互联系	86
一、败血症	86
二、肝脏病变	86
三、胰腺炎	87
四、胆心综合征	88

中篇 作用于胆道系统药物的药理

第六章 治疗胆道感染的药物和应用	90
第一节 治疗胆道感染的抗菌药物	90
一、青霉素族	91
二、头孢菌素族	93
三、氨基甙类	95
四、四环素类	96
五、大环内酯族	97
六、肽类抗生素	98
七、林可霉素和氯洁霉素	98
八、利福平	99
九、呋喃坦啶	99

十、甲硝唑	99
十一、喹诺酮类	99
第二节 抗菌药物的合理选用	101
一、抗菌药物在胆汁中的浓度	101
二、影响抗菌药胆汁中浓度的因素	102
三、细菌敏感性和抗菌药选择	102
四、患者状况	105
第三节 胆道常见感染的治疗	106
一、胆囊炎	106
二、急性梗阻性化脓性胆管炎	110
第七章 治疗胆道寄生虫病的药物	113
一、华支睾吸虫病用药	113
二、胆道蛔虫症用药	114
三、兰伯贾第虫病用药	115
四、胆道姜片虫病用药	115
第八章 治疗胆道感染性休克的药物	117
一、扩充血容量药物	118
二、纠正酸中毒药物	120
三、血管活性药	121
四、糖皮质激素	129
五、防止 DIC 药物	132
六、防治心、肾功能衰竭的药物	134
七、近年来治疗感染性休克药物的进展	134
第九章 治疗胆结石的药物	138
第一节 口服溶石疗法	138
一、鹅去氧胆酸	140
二、熊去氧胆酸	145
三、其他药物	149
四、影响疗效的因素	150
第二节 灌注溶石疗法	153
一、胆固醇石溶剂	154

二、胆色素石溶剂	161
三、灌注途径	163
四、影响疗效的因素	165
第三节 中药及“总攻”排石疗法	166
一、中药排石疗法	166
二、“总攻”排石疗法	167
第十章 抗胆绞痛药	171
第一节 镇痛药	172
一、吗啡	172
二、哌替啶	176
三、镇痛新	178
四、美普他酚	179
五、双氢埃托啡	180
六、丁丙诺啡	182
七、脑啡肽酶抑制剂	182
第二节 解痉药	183
一、阿托品	183
二、山莨菪碱	185
三、东莨菪碱	186
四、丁溴东莨菪碱	187
第三节 解热镇痛药	188
一、吲哚美辛	188
二、阿司匹林	190
第四节 硝酸酯和亚硝酸类	191
第五节 维生素类	194
一、维生素 K	194
二、维生素 C	196
第六节 作用于肾上腺素能神经系统药物	198
一、辛戊胺	198
二、酚妥拉明	198
三、异丙肾上腺素	199

四、夫洛丙酮	200
第七节 胃肠激素	200
一、兰肽	200
二、胰解痉肽	201
三、胰高糖素	202
四、胰高糖素 (1-21 肽)	203
第八节 其他	203
一、硫酸镁	203
二、氨茶碱	205
三、奈福泮	205
四、双氯芬酸钠	206
五、氯丙嗪	206
第九节 镇痛解痉中草药	207
一、七叶莲与三丁酸钠	207
二、鸡矢藤	208
三、獐牙菜苦甙	208
四、异可利定	210
五、胆蛔冲剂	211
第十一章 利胆药	213
第一节 催胆药	214
一、水分分泌促进药	214
二、固体成分分泌促进药	223
三、水分及固体成分分泌促进药	228
四、其他利胆药	230
第二节 排胆药	236
一、硫酸镁	236
二、胆囊收缩素-促胰酶素 (CCK-PZ)	238
三、羟甲香豆素 (利胆素)	239
四、兰肽	240
五、曲匹布通 (胆贲宁)	240
第三节 利胆中成药	241

一、胆益宁	241
二、胆宁	242
三、胆石通胶囊	243
四、复方胆通	244
五、复方利胆灵	245
六、舒胆片	246
七、舒胆胶囊	246
八、胆乐胶囊	248
九、胆乐片	248
十、金胆片	249
十一、利胆片	249
第十二章 胆道显影剂	251
一、口服胆囊造影剂	251
二、静脉胆道造影剂	256
三、辅助用药	261
四、放射性核素在胆系检查中的应用	263
第十三章 药物在胆道的排泄	266
一、影响药物在胆道排泄的重要因素	266
二、可分泌到人胆汁中的药物	268
三、疾病对胆道排泄的影响	272
四、肠肝循环	273
五、肠道细菌的代谢作用	274
六、结论	274
第十四章 药物对胆汁生成及其成分的影响	276
一、影响胆汁生成而导致胆汁淤积药	276
二、影响胆汁成分致胆石形成的药物	281
 下篇 胆道系统药理学研究的基本方法	
第十五章 动物实验法	284
第一节 测量胆汁排泄功能的实验方法	284
一、直接法	284

二、胆汁分光光度测量法	285
第二节 测量胆囊收缩功能的实验法	287
一、称重法	287
二、测量法	288
第三节 胆道内压力测量法	288
一、家兔 Oddi 括约肌肌电测量法	288
二、Oddi 括约肌肌电体外测量法	289
第四节 胆道内压力体外测量法	290
一、胆囊悬吊法	290
二、离体胆道口 Oddi 括约肌张力测定法	290
第五节 胆结石形成法和溶石实验	291
一、胆结石体外形成法——胆汁沉淀实验	291
二、胆结石形成的动物模型	292
三、体外溶石试验法	293
第六节 胆汁成分的测定	294
一、胆汁成分测定方法	294
二、胆红素薄层层析法	294
第十六章 临床研究	297
第一节 利胆药、胆囊收缩药的临床研究	297
第二节 排石溶石药的临床研究	297
一、临床疗效的验证	297
二、排石溶石药物作用机制的分析	298

上 篇

胆道解剖及病理生理

第一章 胆道解剖与组织结构

胆道系统系从肝细胞运送胆汁到十二指肠肠腔的一套特殊的管道结构。一般将该管道系统分为肝内胆管和肝外胆管两部分。肝内胆管起于胆微小管，延续为终末胆小管、小叶间胆小管，小叶间胆管汇成肝段管，肝段管再汇合成肝叶管，肝叶管进一步汇合成左、右肝管。肝外胆管包括肝总管、胆囊管、胆囊和胆总管。肝脏分为左、右两部，左肝部又分内叶和外叶，每个肝叶再分上段和下段。左肝部外叶的小叶间胆管汇成外上段肝管和外下段肝管，然后再汇合成外叶肝管；内叶肝管则由两支内上段肝管和两支内下段肝管组成；外叶肝管和内叶肝管汇合成左肝管。右肝部分前叶和后叶，它们都分上段和下段，右肝部的小叶间胆管分别汇合成前上段肝管，前下段肝管和后上段肝管，后下段肝管，然后再分别形成前叶肝管和后叶肝管，前后叶肝管又汇合成右肝管。左右肝管大小几乎相等，它们出肝后在肝门附近，一般在距肺的膈面或肝门不超过 0.5~1cm 处，汇合成肝总管。

肝总管长约 3cm，下行与其右侧的胆囊管汇合。胆囊管与胆囊连通。从肝总管与胆囊管汇合处继续下行则为胆总管。胆总管长约 4.1~8.0cm，位于肝十二指肠韧带游离缘，紧靠门静脉和肝动脉。胆总管在十二指肠降部中 1/3 处的后内侧与胰管相遇，二者并行斜穿入肠壁，两管在肠壁内约有 80% 是汇合在一起的（汇合后的管腔常作棱形扩大，称之为肝胰壶腹或乏特壶腹），最后共同开口于十二指肠大乳头。胆总管末端的管腔狭小，管壁由环、纵、斜三层括约肌组成，在功能与结构上有别于十二指肠平滑肌，分别称之为胆管括约肌、胰管括约肌和壶腹括约肌，习惯上总称为 Oddi 括约肌。其构成如图 1-1。

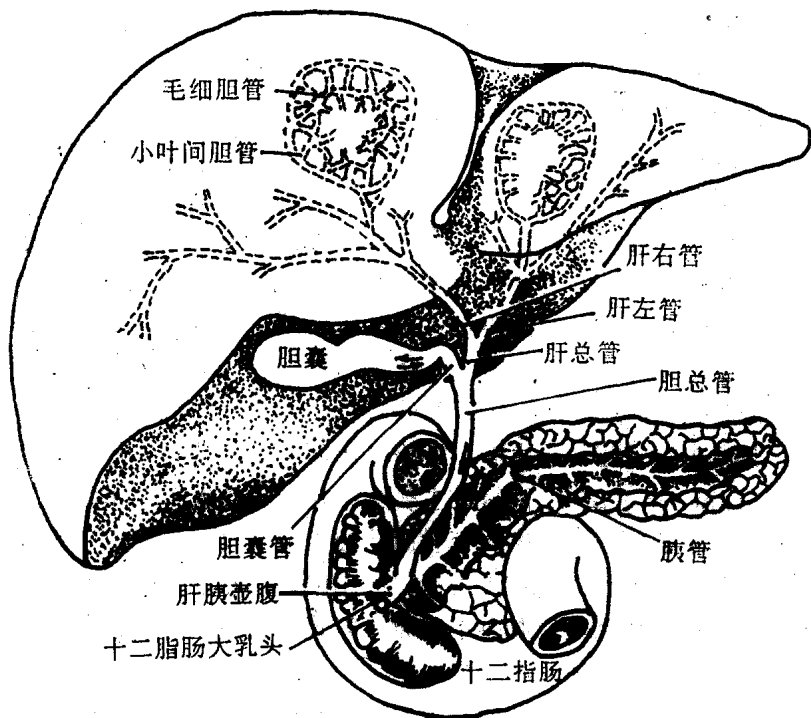


图 1-1 胆道系统结构

一、胆微小管

胆微小管 (bile canaliculi) 位于肝细胞之间, 是由两个肝细胞 (少数由 3~4 个肝细胞) 汇合而成的微细小管。在电镜下, 胆微小管管膜也和其他生物膜一样, 呈现三层结构。与肝细胞外胞浆相贴的一层称为内层, 管壁表面一层为外层, 内外两层均为致密层, 厚度为 4nm, 位于中间的是疏松浅色层, 厚约 3nm。胆微小管膜全层厚度约为 11nm。

沿胆微小管膜内层分布的肝细胞浆是一层界限清楚的相当致

密的胆微小管周围外胞浆。在胆微小管周围外胞浆内有高尔基复合体和溶酶体，但极少见到线粒体、内质网和微体等，胆微小管周围外胞浆与肝细胞核之间是胆小管周围胞浆，其特点是富含各种类型的细胞器如线粒体、高尔基复合体、内质网、溶酶体、微体等。胆微小管周围小胞浆区带宽度约为 $0.1\sim 0.2\mu\text{m}$ ，它由更细的细丝组成，它们直径为 $5\sim 7\text{nm}$ ，长度一般不超过 30nm ，呈弯曲状并从不同方向交叉排列，从而形成细丝网络。它们紧贴在胆微小管膜的内层，并延伸到胆微小管管腔的微绒毛内，形成其中轴。伸入到微绒毛内的网络细丝排列较松散。细丝网与附近的紧密连接上的微丝相连续，它们除了维持胆微小管结构的稳定外，还可根据肝脏功能调节胆微小管腔的口径。

胆微小管管腔具有由微小管膜隆起而成的微绒毛，平均直径为 $0.08\mu\text{m}$ ，长 $0.2\mu\text{m}$ 。微绒毛主要集中在与连接复合体相邻的二侧管壁，而朝向肝细胞体的管腔面比较光滑，仅有一些短小的微绒毛，尚有深入肝细胞浆浅表部分的小凹陷。在一个管腔的横截面内所含的微绒毛数量取决于胆微小管管腔大小，管腔较大的所含数量较多，一般为 $6\sim 30$ 根。

胆微小管在肝内的排列和走向，与肝组织结构有关。肝小叶是构成肝脏的主要成分，肝小叶内的肝细胞彼此连接，形成许多肝细胞索，以中央静脉为中心，向四周呈放射状排列。肝细胞索的分枝彼此连接成网。网眼间的空隙称为窦状隙，呈网状排列。窦状隙周围有 Disse 间隙宽约 $0.4\mu\text{m}$ ，肝细胞通过 Disse 间隙以及窦状隙内皮细胞之间的裂隙与窦状隙相通。肝细胞索是由单行肝细胞排列而成的板状结构，故又称为肝板。肝纤维囊深层和肝实质的最外部之间肝细胞也呈单行排列，形成围绕全肝的肝周围界板，此板在肝门处沿门静脉、肝动脉和肝管的分支内折，又形成一筒状的界板，即肝门周围界板。当肝静脉离开肝实质时，肝周围界板也反折向内，形成肝静脉周围的筒状界板。各处的界板都与肝实质内的肝板相连续。胆微小管伴随肝细胞索的排列方式，也以

中央静脉为中心呈放射状排列，并彼此交织成网。胆微小管的走向与其在肝上叶的位置有关，在肝细胞板中央它们是直向行走或稍有弯曲，但无分支。中央静脉周围的胆微小管的行走则是弯弯曲曲的，或在肝细胞表面上分支为更细的末端封闭的盲管。这些盲管分支有时可伸入到窦状隙的肝细胞表面 $0.1\mu\text{m}$ 。胆微小管常起始于窦状隙周围 Disse 间隙的对面，但与 Disse 间隙不直接相通，胆微小管与 Disse 间隙之间由紧密连接、中间连接和桥粒三部分组成的胆微小管连接复合体隔开。紧密连接是由胆微小管侧面并排的两个肝细胞膜内层组成。两膜内层相隔 10nm 。两个肝细胞膜的外层在此处已融合成单层，外层的融合线就在两内层的间隙中间，把两内层分隔开来。从胆微小管腔侧面紧密连接向 Disse 间隙方向伸延 $0.1\sim 0.4\mu\text{m}$ ，然后融合的两细胞膜再度分开，每个细胞膜重新具有其完整的外层。紧密连接带沿着胆微小管行走延续不断。桥粒与紧密连接的距离不定。桥粒由并行的两个肝细胞膜构成，细胞膜之间有一均等宽度的间隔，约 $24\sim 25\text{nm}$ 。在细胞膜的间隙内有中等密度的均一物质分布。整个连接复合体，将胆微小管的裂隙紧密地封闭起来，使胆微小管能经受相当大的压力而不致破裂。

胆微小管管径为 $0.5\sim 1.5\mu\text{m}$ 。胆微小管管径变化常常是十分突然的，特别是在两支胆微小管的汇合处或在较大管径的胆微小管分支的地方更是如此。

二、终末胆小管

终末胆小管 (terminal bile ductule)，又称 Hering 管，此管甚短，直径约 $15\sim 20\mu\text{m}$ ，位于肝小叶界板，由胆微小管在肝小叶周边逐渐增粗则成。开始部分是由一个或两个棱形胆小管上皮细胞与肝细胞构成管腔。在门管附近，则由 $2\sim 4$ 个立方上皮细胞围绕而成。上皮细胞体积较肝细胞小，胞内线粒体比邻近的肝细胞线粒体要少，内质网稀少，但高尔基复合体及吞噬小泡发育良好