

B
i
l
e

A
c
i
d

R
e
f
l
u
x

R
e
l
a
t
e
d

D
i
s
e
a
s
e

胆汁反流

主编 许国铭

相关性疾病

Bile Acid Reflux Related Disease

上海科学技术出版社

胆汁反流 相关性疾病

主编 许国铭

Reflux Related
Disease

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

胆汁反流相关性疾病/许国铭主编.

上海:上海科学技术出版社,2002.9

ISBN 7-5323-6527-1

I.胆... II.许... III.胆汁反流-疾病-诊疗

IV.R575.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第025402号

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路450号 邮政编码200020)

苏州市望电印刷厂印刷

新华书店上海发行所经销

开本787×1092 1/16 印张15 插页10 字数238千字

2002年9月第1版 2002年9月第1次印刷

印数1-11 000

定价:35.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

前 言

胃酸是第一个被发现的上消化道疾病的致病因子。“无酸、无溃疡”这一观点虽然经历了一个多世纪,至今仍被广泛接受。抗酸药、组胺受体阻滞剂及质子泵阻滞剂(PPI)能很好地控制胃内酸的分泌,使诸如消化性溃疡、反流性食管炎等与酸相关性疾病有了“克星”,这也是20世纪消化学科的一个重大成就。

20世纪80年代,发现幽门螺杆菌(*H. pylori*),经过20多年的研究,逐步认识到它也是胃炎、消化性溃疡,乃至胃癌的“元凶”。因而以PPI、抗生素为基础的各种抗*H. pylori*治疗方案蜂拥而起,使溃疡病的发病率逐年降低,溃疡病的各种并发症及复发率也显著减少。可以预计,在*H. pylori*得到有效控制后,胃癌的发病率将会有所下降。

十二指肠液主要成分是胆汁、碳酸氢盐和胰酶,它们是消化过程中不可缺少的物质。但若反流至胃或食管,则变成了致病因子。这一问题也早已为医务界所熟知。但对于胆汁,苦于一直没有实用的临床检测方法,因而多年来,对这一问题的研究进展不大。令人欣慰的是,近年来,消化动力学的发展及检测方法的进步,弥补了这一缺陷,如24小时pH的检测、24小时胆汁的检测等,为食管、胃反流性疾病的诊断提供了可靠的方法。国内外研究发现,胆汁反流与食管、胃的许多疾病的发生密切相关,它与胃酸一样,是另一个重要的上消化道疾病的致病因子。

近年来,国内消化界同道,尤其是从事动力研究的医师们,对胆汁相关性疾病做了大量的工作。为此我们特邀请了消化病学会动力学组的主要成员,在百忙中为本书撰稿,写成专著,旨在总结经验,以进一步推动胆汁反流相关性疾病的研究。

在本书的编著过程中,我们首先要感谢德国拜耳公司,近年来他们购进国外先进仪器,支持国内临床研究并赞助各种学术会议,在推动消化界对胆盐相关性疾病的研究作出了重大贡献。我们还要衷心感谢中国医学科学院生理所周吕教授和上海第二医科大学仁济医院施尧教授,他们在一些生理、病理的基础章节的编写中给了我们十分重要的支持与帮助,并参与了部分章节的编写。最后,我们对灵智大洋医学传播公司在本书的编辑和出版方面给予的大力支持表示感谢。

由于胆汁反流相关性疾病是一个新问题,它的历史远远短于酸相关性疾病的研究,本书中所提出的一些观点可能不全面,甚至出现错误,恳请广大读者批评指正。

许国铭

2002年春节于上海

本书沿用的缩略语

一、消化运动缩略语

ANS	Autonomic nervous system	自主神经系统
BE	Barrett's esophagus	Barrett 食管
BRG	Bile reflux gastritis	胆汁反流性胃炎
CNS	Central nervous system	中枢神经系统
DGER	Duodenal gastroesophageal reflux	十二指肠胃食管反流
DGR	Duodenal gastric reflux	十二指肠胃反流
ENS	Enteric nervous system	肠神经系统
FD	Functional dyspepsia	功能性消化不良
FGIM	Functional gastrointestinal motor disorder	功能性胃肠疾病
GIMD	Gastrointestinal motor disorder	胃肠动力疾病
IMC	Interdigestive myoelectric complex	消化间期肌电复合波
IPPW	Isolate pyloric pressure wave	孤立性幽门压力波
LES	Lower esophageal sphincter	下食管括约肌
LESP	Lower esophageal sphincter pressure	下食管括约肌静息压
LSBE	Long segment Barrett's esophagus	长节段 Barrett 食管
MMC	Migrating motor complex	消化间期移行性运动复合波
PS	Pyloric sphincter	幽门括约肌
RE	Reflux esophagitis	反流性食管炎
SO	Sphincter of Oddi	Oddi 括约肌, 肝胰壶腹括约肌
SSBE	Short segment Barrett's esophagus	短节段 Barrett 食管
TLESR	Transient lower esophageal sphincter relaxation	下食管括约肌一过性松弛
UES	Upper esophageal sphincter	上食管括约肌

二、胆汁酸缩略语

CA	Cholic acid	胆酸
CDCA	Chenodeoxycholic acid	鹅脱氧胆酸
DCA	Deoxycholic acid	脱氧胆酸
GCA	Glycocholic acid	甘氨酸胆酸
GDCA	Glycodeoxycholic acid	甘氨酸脱氧胆酸
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	甘氨酸鹅脱氧胆酸
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid	甘氨酸熊脱氧胆酸
HCA	Hyochoic acid	猪胆酸
HDCA	Hyodeoxycholic acid	猪脱氧胆酸
HCDCA	Hyochenodeoxycholic acid	猪鹅脱氧胆酸
LCA	Lithocholic acid	石胆酸
TCA	Taurocholic acid	牛磺胆酸
TDCA	Taurodeoxycholic acid	牛磺脱氧胆酸
TCDCa	Taurochenodeoxycholic acid	牛磺鹅脱氧胆酸
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid	牛磺熊脱氧胆酸
UDCA	Ursodeoxycholic acid	熊脱氧胆酸

内 容 提 要

胆汁与胃酸一样，在条件变化时，可演变为致病因子。它是反流性食管炎、食管腺癌、胃炎、胃溃疡及胃癌的病因之一。消除胆汁对食管与胃黏膜的损害，是预防这些疾病的重要措施之一。全书分为四部分，前两章分别叙述胆汁对黏膜损害的机制与胆汁反流的诊断方法；后两章介绍与胆汁反流相关疾病的诊断与治疗。本书是一本专门论述胆汁与消化道疾病的专著，可供从事消化工作的医师参考。

为了便于读者阅读，特将本书沿用的缩略语收集成表，列于正文前，以便翻阅。

主 编 许国铭

副 主 编 柯美云 罗金燕

编 委 (以姓氏拼音为序)

侯晓华 柯美云 李兆申 罗金燕 施 尧
姒健敏 许国铭 徐肇敏 赵志泉 周 吕
邹多武

参加编写 (以姓氏拼音为序)

戴 菲 郭建强 林 琳 孙晓红 王礼建
王 雯 吴加国 姚 方 朱爱勇

主编助理 方裕强

作者介绍

(以姓氏拼音为序)

- | | | |
|-----|------|---------------|
| 戴 菲 | 博士 | 西安交通大学第二医院 |
| 郭建强 | 博士 | 北京协和医院 |
| 侯晓华 | 教授 | 华中科技大学协和医院 |
| 柯美云 | 教授 | 北京协和医院 |
| 李兆申 | 教授 | 第二军医大学长海医院 |
| 林 琳 | 主任医师 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 罗金燕 | 教授 | 西安交通大学第二医院 |
| 施 尧 | 教授 | 上海第二医科大学仁济医院 |
| 姒健敏 | 教授 | 浙江大学邵逸夫医院 |
| 孙晓红 | 副教授 | 北京协和医院 |
| 王礼建 | 博士 | 北京协和医院 |
| 王 雯 | 副教授 | 南京军区福州总医院 |
| 吴加国 | 主治医师 | 浙江大学邵逸夫医院 |
| 许国铭 | 教授 | 第二军医大学长海医院 |
| 徐肇敏 | 教授 | 南京大学医学院附属鼓楼医院 |
| 姚 方 | 博士 | 北京协和医院 |
| 赵志泉 | 教授 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 周 吕 | 教授 | 中国医学科学院生理所 |
| 朱爱勇 | 博士 | 第二军医大学长海医院 |
| 邹多武 | 副教授 | 第二军医大学长海医院 |

胆 汁 反 流 相 关 性 疾 病

B I L I R U B I N R E F L U X R E L A T E D D I S E A S E



柯美云、许国铭、罗金燕（从左至右）

目 录

本书沿用的缩略语

第一章 胆汁反流相关性疾病的基础	1
第一节 胆汁的分泌及生理作用	3
第二节 胆汁的成分及其生化特性	19
第三节 胆汁反流形成的机制	32
第四节 胆汁对食管、胃黏膜损伤的机制和病理	41
第二章 胆汁反流的诊断	57
第一节 胆汁反流性疾病症状学	59
第二节 影像学诊断	65
第三节 胃液成分检测	74
第四节 24 小时胆红素监测	79
第三章 胆汁反流相关性疾病的药物治疗	89
第一节 达喜	91
第二节 抑酸剂	98
第三节 黏膜保护剂	105
第四节 胃肠动力药物	117
第四章 胆汁反流与消化系疾病	127
第一节 胃食管反流病	129
第二节 Barrett 食管与食管癌	147
第三节 胆汁反流性胃炎	159
第四节 消化性溃疡	177
第五节 手术与胃胆汁反流	194
第六节 胃癌	209

彩图 1 ~ 33

胆汁反流相关性疾病的基础

第一章

第一节

胆汁的分泌及生理作用

一、胆汁的形成和运输^[1]

胆汁的成分很复杂,无机成分有水 and 无机盐如钠、钾、钙、镁、氯和碳酸氢盐等;有机成分包括胆汁酸及胆盐、胆固醇、磷脂酰胆碱(卵磷脂)、胆汁色素和黏蛋白等。正常人胆汁中有机物的组成比例为胆汁酸及胆盐 67%,胆固醇 4%,磷脂酰胆碱 22%,胆色素 0.3%,蛋白质 4.5%。胆汁的有机成分与胆汁的功能密切相关,有机物含量失常,往往引起肝胆系统发生疾病,如胆固醇含量过多或胆固醇与胆汁酸、磷脂的比例失常,都可能导致胆系结石的形成。胆汁中不含消化酶。

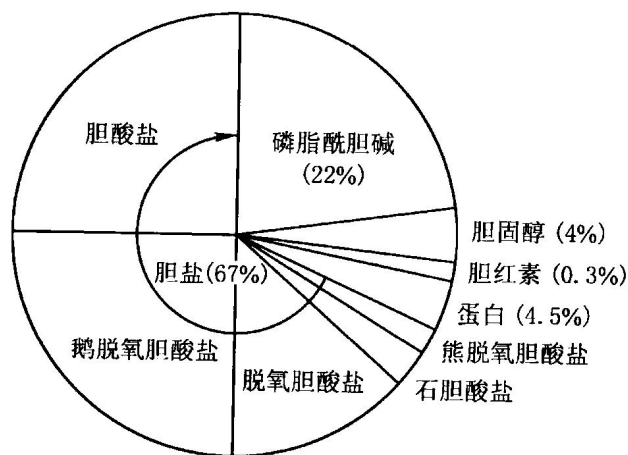


图 1-1-1 胆汁中的有机成分及其比例构成

(一) 肝胆汁的形成

肝胆汁是由肝细胞持续分泌的,每日分泌量为0.5~0.6L。消化间期,分泌的胆汁主要经肝管转入胆囊管进入胆囊,进行浓缩、储存;消化期,在神经-激素的调节下,胆囊收缩,把胆汁排入十二指肠。

正常肝脏的基本单位是由围绕中心静脉的肝细胞组成的肝小叶,中心静脉汇入肝静脉。肝小叶外围是由小叶间动、静脉及胆管组成的汇管区。

肝细胞单层排列呈板状,在细胞板间的空隙系统,称为陷窝,内含血窦,其壁由内皮细胞、肝巨噬细胞(Kupffer cell,又称库普弗细胞)组成。肝巨噬细胞与肝细胞之间的狭窄间隙称为窦周间隙(Disse space,又称迪塞间隙)。血窦将门静脉及肝动脉的血运至肝静脉。

微胆管(bile canaliculi)为胆管树的最终分支,位于肝细胞板中,电镜下可见微胆管位于2~3个肝细胞之间,直径小于 $1\mu\text{m}$,管壁就是肝细胞的外侧质膜,故实际上微胆管可认为是肝细胞间隙的膨大部分,称肝闰管,又称为黑林管(Hering duct)。肝闰管的表面积很大,不包括微绒毛在内,可供水分及溶质转运的表面积为 $7\,000\text{cm}^2/100\text{g}$ 肝组织,以整个人的肝脏计算,估计面积可达 10m^2 ,故有很大的表面积容积比,有利于水及溶质的转运。肝细胞膜分为三部分,面临血窦的称为窦面膜,面朝肝闰管的称为管面膜,肝细胞之间的相邻面称为侧面膜。窦面膜负责肝细胞与血窦的双向转运,从血窦中提取氨基酸、葡萄糖等养分以及胆汁酸、胆红素等即将分泌入胆汁的成分;同时向血窦泌出白蛋白、脂蛋白和凝血因子等肝细胞合成产物;电解质通过窦面膜在肝细胞和血窦间达到平衡。侧面膜紧紧相靠,形成紧密连接(tight junction),使肝闰管腔与其他的细胞间隙及血窦不相交通。管面膜则负责肝细胞向肝闰管的物质转运,管面膜附近的肝细胞胞质中,有许多与细胞分泌功能有关的细胞器如高尔基体、核蛋白体和空泡等,管面膜还有微绒毛伸入微胆管腔中,增大了肝细胞与肝闰管的接触面积,进一步利于水和溶质的转运。

肝细胞的分泌单位是由两个肝细胞及与其对应的肝闰管及血窦组成。肝细胞可主动或被动地从血窦中提取物质转运入肝闰管中。血流的方向与胆汁流动的方向相反,这就为逆流交换及倍增提供了形态学的基础。

(二) 胆汁输送管道^[2]

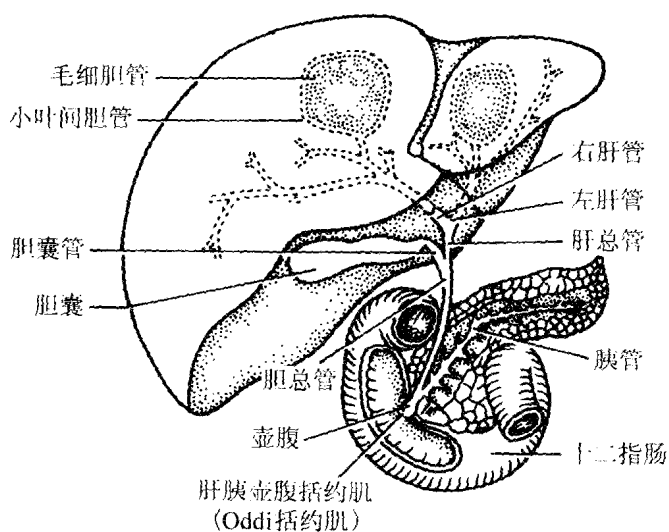


图 1-1-2 胆汁输送管道

1. 肝内胆管系统 肝内胆管系统由肝闰管(微胆管)开始,依次为毛细胆管(直径 $<15\mu\text{m}$),小叶间胆管(直径 $15\sim100\mu\text{m}$),隔胆管(直径 $100\mu\text{m}$),区胆管(直径 $300\sim400\mu\text{m}$),段胆管(直径 $400\sim800\mu\text{m}$)和左右肝管(直径 $>800\mu\text{m}$)。肝内胆管系统的超微结构特点是:具有微绒毛,扩大的细胞下或细胞间隙。这些特点决定了肝内胆管系统不仅是一个运输管道,还具有分泌和吸收的功能^[7]。

2. 肝外胆管系统 肝外胆管系统包括肝外左右肝管、肝总管、胆囊管、胆囊和胆总管。左右肝管分别自肝左右叶引出,在肝门稍下方汇合成肝总管,后者沿肝十二指肠韧带右前缘下行,与胆囊管汇合后,移行为胆总管。

胆汁在胆管系统的运输过程中其成分不断变化着。水分通过细胞旁连接进入胆管系统,胆汁成为等张液。葡萄糖和某些有机酸等有利细菌生长的底物被胆管上皮细胞主动回吸收,从而保证了胆汁的无菌状态。谷胱甘肽被水解为相应的氨基酸后部分回吸收。脂溶性弱酸可以被动重吸收。当非结合胆汁酸以超过肝细胞化合能力的速度进入肝细胞时,即以非结合的形式直接排入胆汁。非结合胆汁酸再被胆管上皮细胞被动重吸收,通过

管旁毛细血管丛回到肝细胞,再次分泌入胆汁,此循环称为胆肝循环。

小胆管、胆管和胆总管上皮细胞亦有分泌作用,分泌物占胆汁总量的 10%,其中富含碳酸氢盐。促胰液素和胰高血糖素能促进小胆管主动分泌碳酸氢盐^[7]。另外,胆管上皮细胞的胞吐小囊中含有分泌型 IgA,这是保证胆汁无菌状态的机制之一。大胆管管壁还有管旁腺可分泌黏液。

(三) 胆囊

在消化间期,肝胆汁大部分流入胆囊储存。胆囊呈梨形附着于肝的脏面胆囊窝处,容积为 14~60ml,平均约 50ml。胆囊壁分为三层:黏膜层,是由单层柱状上皮细胞覆盖的皱襞,柱状上皮细胞对胆汁有很强的吸收和浓缩功能;肌层,由以结缔组织间隔的纵行、横行和斜行的肌纤维组成三维结构,使全部肌纤维收缩的合力是朝向胆囊腔的中心,同时使胆囊具有容受性舒张(即容积增大的同时腔内压无明显增高)的功能;浆膜层,较厚的腹膜下结缔组织。胆囊上皮细胞对胆汁的吸收浓缩功能和胆囊的容受性舒张使胆囊的储存能力大大增强,足以容纳 12 小时、数百毫升的肝脏胆汁分泌量。

胆囊分底、体、颈三部分。由胆囊颈向下延续形成胆囊管,长 2~3cm,直径约 0.3cm。胆囊颈和胆囊管内没有括约肌。胆囊管内可见螺旋状黏膜皱襞,称螺旋瓣(Heister 瓣),它既可作为一内支架,防止胆囊管扭曲,也可以调节胆汁进出胆囊时的流动方向,同时在阻止胆囊内细小结石流入胆总管方面起一定作用。

胆囊胆汁的组成不仅由进入胆囊的肝胆汁决定,还取决于随后的胆囊黏膜的活动。当肝总管的压力超过胆囊管时,胆汁进入胆囊。胆汁在胆囊中由于水分和电解质被吸收而浓缩,此吸收过程与 Na^+/H^+ 交换有关;同时胆汁酸化并将碳酸氢盐转化为 CO_2 。 Na^+ 由胆囊上皮细胞的基底侧面膜泵入胆囊,水分和氯离子通过细胞旁间隙逸出胆囊腔, Ca^{2+} 亦同时被吸收。但是,多价阳离子仍被留于胆囊中,因为胆汁酸的单体和微胶粒形式是不易通透的。胆囊胆汁浓缩的结果是除结合型胆汁酸阴离子外,多数阴离子被吸收。微胶粒形式允许胆囊胆汁中胆汁酸明显增加而胆囊的体积仅轻度增加。胆囊可浓缩胆汁达 10 倍。胆囊的黏膜对胆汁中的部分氨基酸和糖亦有转运作用。

在正常生理条件下,尽管存在明显的胆盐和胆汁色素的浓度梯度,胆囊对于胆汁中高

价离子有机溶质如牛磺胆酸盐、磺溴酞钠和胆影酸等的吸收较少。但是在炎症情况如急性胆囊炎时,随着对水分和电解质通透性的增加,上述有机溶质的吸收亦明显增多。由于细菌的去结合作用和胆囊黏膜的炎性损伤造成胆盐的加速吸收可能是胆囊结石形成的重要机制之一。相反,正常情况下,胆囊对胆固醇的吸收,可防止超饱和和沉淀,阻止胆石的形成。

胆囊上皮细胞可以通过其顶端部分的分泌颗粒的胞吐作用分泌黏液。

消化期食物通过头相、胃相和小肠相连续刺激胆囊将储存的胆汁排入十二指肠。消化间期,尽管胆汁的分泌明显低于消化期,但是在激素和神经调节下,胆囊仍有明显的收缩,并具有周期性。

(四) 肝胰壶腹括约肌(Oddi 括约肌)

胆总管在进入十二指肠前,局部扩张,形成壶腹,称为 Vater 壶腹。壶腹部的外面有一环形平滑肌围绕,称肝胰壶腹括约肌(图1-1-2),它能自主舒缩,对控制胆总管开口和防止十二指肠液的反流起重要作用。人和豚鼠的肝胰壶腹括约肌主要起阻力阀的作用,即在消化期和消化间期的十二指肠收缩相,肝胰壶腹括约肌舒张,张力降低,胆汁在胆囊收缩力的作用下由胆总管流入十二指肠;其他时间里,肝胰壶腹括约肌收缩,张力增高,胆汁不能通过,遂持续经由肝总管、胆囊管进入胆囊中储存。而在有的种属,如负鼠,肝胰壶腹括约肌在消化期还可以起到蠕动泵的作用,将胆汁不断地由胆管内泵入十二指肠^[8]。

消化间期肝胰壶腹括约肌运动由3至4个不同的时相组成一个周期,周而复始地进行^[9]。肝胰壶腹括约肌时相收缩对胆汁流出的调节作用有一定争论。将括约肌的壶腹分为近端、中部和远端三个区域,对其中的环形肌和纵形肌进行比较研究,显示电刺激引起壶腹近端和中部的环形肌收缩,随后松弛;而远端的环形肌仅松弛。三个区域的纵形肌条均为收缩,松弛不明显。说明肝胰壶腹括约肌的兴奋性和抑制性神经反应存在区域性差异。所以,消化间期肝胰壶腹括约肌控制胆汁排出需要依靠平滑肌细胞收缩和舒张相结合的复合运动^[10]。

(五) 肠肝循环

胆汁中的胆盐或胆汁酸排入小肠后,绝大部分(约90%以上)被小肠(主要为回肠