



中西医结合诊治 重度黄疸肝病

ZHONG-XIYI JIEHE ZHENZHI
ZHONGDU HUANGDAN GANBING

编 著 / 汪承柏



人民军 醫 出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

● ● ● ● ● ● ●

中西医结合诊治重度黄疸肝病

ZHONG-XIYI JIEHE ZHENZHI ZHONGDU HUANGDAN GANBING



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北京

图书在版编目(CIP)数据

中西医结合诊治重度黄疸肝病/汪承柏编著. —北京:人民军医出版社,2011.4
ISBN 978-7-5091-4461-9

I. ①中… II. ①汪… III. ①黄疸—中西医结合疗法 IV. ①R575.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 036384 号

策划编辑:张怡泓 文字编辑:甘 静 责任审读:伦踪启
出版人:石 虹
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927285
网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:恒兴印装有限公司
开本:787mm×1092mm 1/16
印张:12.5 字数:298千字
版、印次:2011年4月第1版第1次印刷
印数:0001~3000
定价:60.00元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

主编简介



汪承柏 主任医师，教授，现任 302 医院技术顾问。潜心开展中西医结合诊治肝病 50 余年，突破传统思维，首创“凉血活血重用赤芍”治疗重症淤胆型肝炎治法。“六五”期间牵头承担国家科委、国家卫生部中医司“中医中药治疗慢性乙型肝炎”攻关项目，“七五”期间承担全军“中西医结合治疗慢性重型肝炎”攻关课题，“六五”至“八五”期间连续独家承担国家科委、国家中医药管理局“中医中药治疗重度黄疸肝炎”攻关项目。“凉血活血重用赤芍”治疗重症淤胆型肝炎被国家计委、科委和财政部联合授予国家“八五”科技攻关重大科技成果，被评为 1995 年中国医药科技“十大新闻”之一。先后发表论文 50 余篇，主编《中西医结合诊治重度黄疸肝炎》专著，获军队科技进步二等奖 2 项，三等奖 10 项。在国际国内大型肝病学术会议上作过多次学术报告或专题发言。1992 年由人事部、卫生部、中医药管理局指定他为全国首批名老中医师承工作导师。



内容提要

本书是我国著名的中西医结合肝病专家,北京市名老中医汪承柏教授的倾心之作。全书共分肝病重度黄疸发生机制、黄疸加深原因、中医药诊治重度黄疸肝炎、病案举隅 4 章。本书内容实用,临床指导性强,可供中医肝病科、传染科、肝胆科临床医师及相关人员参考阅读。

序一

中医药源始于岐黄神农，悬壶济黎民，流传千百世，是中华民族的文化瑰宝，有独特的理论体系和丰富的临床经验，其博大精深，非常人所能明理，需广大中医界学者孜孜探求、继承发扬。毛主席批示“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”。

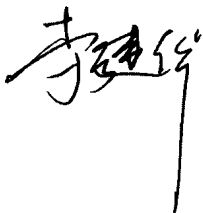
汪老是我见识过最有决心、最有能力搞好中西医结合诊治肝病的专家之一。上世纪50年代初，他从西医院校分配到302医院从事传染病工作。因为当时对重型肝炎尚无特效药物，病死率很高，乃决心自学中医。两年内学完中医基础及方药，又用了十年时间精读了中医四本经典著作和三十余本前贤论萃，逐步形成一套独特的诊疗体系。两千多年来，对肝病发黄均以清热利湿法、茵陈蒿汤为治，虽有后世医家提出祛瘀退黄。汪承柏教授经几十年的实践探索，创新“凉血活血重用赤芍”退黄，取得确切疗效，显著降低慢性重型肝炎的病死率。汪老治病很有大将风范，常言“用药如用兵”。能不能取胜、如何取胜、多长时间取胜，他在治疗前一定会明确这三个问题。知己知彼，百战不殆，才能把这场战役打得漂亮！

发挥中医药特色和优势，推进中医药事业，很重要的一点，就是敢于突破，敢于创新。“继承不泥古，发扬不离宗”。历来中医都是沿历史的轨迹不断发展前进的。汪老这种孜孜不倦的创新精神，开拓中医退黄新治法等，是值得后辈们学习的。

汪老现耄耋之年，仍担任302医院技术顾问，坚持不离开临床一线，培育下一代，这种“春蚕到死丝方尽”的奉献精神，值得钦佩与敬重。

愿汪老身体健康！福佑百姓！恩泽后代！

全国人大代表
解放军总后勤部卫生部原部长



2011年2月28日

序二

《中西医结合诊治重度黄疸肝病》一书，是汪承柏教授长期在肝病诊治实践中总结整理的宝贵经验，是汪承柏教授将中医理论与临床实践密切结合的心血结晶，也是“汪承柏名老中医工作室”贯彻落实《北京市中医事业发展“十一五”规划》、尽快抢救和挖掘汪承柏教授学术思想、振兴中医事业所做的一件实实在在的事情。

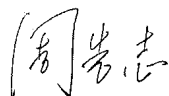
汪承柏教授 50 年代毕业于大连医学院，60 年代始开始从事重型肝炎临床诊治工作，并自学中医，70 年代初开展中西医结合治疗重度黄疸肝病实践。汪承柏教授西学中用，汇两者之长，融中西医为一体，形成“西医还原论、中医整体观”的诊疗体系，首创凉血活血重用赤芍退黄系列治法，挽救了众多疑难危重肝病患者的生命，在医药界享有盛誉。

汪承柏教授退休后一直担任三〇二医院技术顾问，并被聘为名师带徒导师。在我任医院院长期间，他以 80 岁高龄，致力开始“三个一”工程，即建好一个基地（汪承柏名老中医工作室）、带好一个弟子（朱云医师）、写好一本专著（学术思想集）。现基地建设有声有色，弟子出师在即，专著也已付梓。

《中西医结合诊治重度黄疸肝病》一书的出版发行，不仅为祖国医学宝库留下了宝贵的财富，更重要的是为中西医结合留下了创新的理念和方法。这必将惠及广大肝病患者，惠及广大医务工作者。

作为在三〇二医院工作了 25 年之久的汪承柏教授的晚辈，曾多次亲眼目睹了汪承柏教授把脉诊疗、严谨治学的情景，对汪老勇于创新、无私奉献的科学精神，敬仰先贤、培养后起的学者风范，忠诚事业、服务患者的高尚情操非常敬佩。他的这种精神也值得医学界广大同仁和后辈们敬佩和学习。

解放军总后勤部卫生部科训局局长
三〇二医院原院长



2011 年 3 月 1 日

自序

我因家境贫困,父亲做地主长工 18 年,五位哥哥除一位参加红军牺牲外,其余四位均未读书。我自小也从事劳动至十二岁才入小学,当时我父亲指教我“送你读书,不希望你担任什么行政官员,多学点知识,为老百姓做点好事、实事”。1950 年满 24 岁,参加抗美援朝,将我列入上大学的队伍,当时因军内尚无医学院校,乃集中全国 200 名参军青年就读大连医学院。1956 年解放军成立传染病院(302 医院),总后勤部到学校选拔 8 名毕业生到该院工作,我入院后从事儿科传染病。1960 年全院讨论一名重度肝昏迷病人,我发表几点建议,院领导感到我对重型肝病知识面广,乃将我调至肝炎病区,并指定三项任务:将全院重型肝炎集中由我负责诊治;承担院外点名会诊重型肝炎任务;负责带教来院进修重型肝炎的医生。

因为当时国内外对重型肝炎尚无有效治疗方案,病死率几乎高达 90% 以上,故决心自学中医,走向中西医结合之路,因为肝病重度黄疸日久不愈,可导致肝细胞液化性或凝固性坏死,尤其慢性重症淤胆型肝炎则可发展为慢性重型肝炎,因此,加速黄疸消退是治疗关键。决心首先创用加速黄疸消退的治法。历时 20 余年的探索,我创用了“凉血活血重用赤芍”治疗重度黄疸。国家科委、国家中医药管理局在“六五”期间,指定我牵头组织“中医中药治疗肝炎”攻关项目。在项目中我承担了“中医中药治疗重度黄疸肝炎”,对“凉血活血重用赤芍”治疗重症淤胆型肝炎,取得满意疗效。特别是在“八五”期间,总结了几十年的经验,针对不同证型,形成了系列治法,对重症淤胆退黄有效率达 98%。在“七五”期间,总后卫生部指定我牵头承担“中西医结合治疗慢性重型肝炎”攻关项目,将慢性重型肝炎病死率由原来的 90% 降至 64%。对“七五”期间收治的 124 例慢性重型肝炎患者进行逐例分析,找出十项由慢性肝炎发展为慢性重型肝炎的诱因,其后针对诱因治疗,病死率降至 14%,解决了西医药难以解决的难题。

我于 1994 年出版《中西医结合诊治重度黄疸肝炎》一书。此次再版是应 302 医院院领导及北京市中医药管理局“3+3”薪火传承工程的要求,将

我几十年来诊治的 2 000 余例血清总胆红素超过正常 20、30 乃至 60 倍以上的危重病人进行总结。用西医还原论分析病情发生、发展过程，找出病情加重的原因及治疗的靶点。再用中医整体观，将病人的症候组合、症候要素等进行综合分析，确定证型，用中药治疗，加速黄疸消退，使众多危重病人转危为安。

我已八十五岁，要在短时间内完成这一著作，将中西医结合诊治重度黄疸肝病的思路方法和临证经验汇编成书，精力有限，偏颇之处在所难免，粗浅体会仅供同行参考及后辈领悟。

汪承柏

2010 年 12 月 12 日于北京

CONTENTS

目 录

第 1 章 肝病重度黄疸发生机制	1
第一节 胆红素代谢障碍	1
一、摄取障碍	1
二、结合障碍	2
三、排泄障碍	3
第二节 发生重度黄疸的肝病	7
一、病毒性肝炎	7
二、自身免疫性肝病	11
三、药物性黄疸	13
第 2 章 黄疸加深的原因	14
第一节 胆汁淤积因子	14
一、CF 引起的肝病	14
二、CF 加重胆汁淤积的机制	14
三、CF 的精制及生化特征	15
第二节 TXB_2 及 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 升高	15
一、实验研究	15
二、临床研究	17
第三节 激素治疗	18
动物实验	18
第四节 内毒素血症	29
一、内毒素血症发生原因	29
二、内毒素对肝的损伤	33
三、肝病内毒素血症的诊断与临床特征	35
四、结语	36
第五节 雌性激素与肝病	36
一、对库普弗细胞的分裂	37
二、影响肝细胞药物代谢	37

三、雌二醇影响胆红素代谢·····	37
四、雌激素与肝肿瘤·····	37
五、避孕药与肝肿瘤·····	38
六、肝灶状结节·····	38
七、肝细胞瘤·····	38
八、雌激素与门脉高压·····	38
九、闭经·····	38
十、抑制免疫反应·····	38
十一、妊娠急性脂肪肝·····	38
十二、妊娠复发性黄疸·····	39
十三、雌激素与肝病突变·····	39
第3章 中医药诊治重度黄疸肝炎 ·····	40
第一节 领悟茵陈蒿汤的临证应用 ·····	40
一、证候组合·····	40
二、病程·····	42
三、证候靶点·····	42
四、病因病机·····	42
五、治则方药·····	42
第二节 创用凉血活血治法 ·····	42
一、正确认识血瘀发黄之特殊证候·····	43
二、明确病因病机·····	43
三、辨证要点·····	43
四、选药原则·····	44
五、疗效观察·····	45
第三节 形成系列治法 ·····	46
一、温化水湿法·····	46
二、行气破血法·····	48
三、宣畅三焦法·····	50
四、温补肾阳法·····	52
第四节 非肝实质坏死型慢性重型肝炎的中医证治 ·····	53
一、中医主证及主方·····	54
二、防治并发症·····	54
三、兼治并存病·····	54
四、针对特殊见症·····	54
五、针对矛盾证型·····	55
六、针对诱因·····	55
七、免疫激活·····	57
八、月经来潮·····	57
九、重叠感染·····	57

第 4 章 病案举隅	59
第一节 初试阶段	59
第二节 立项研究	71
一、急性肝炎重症淤胆型	72
二、慢性重症淤胆肝炎	82
三、急、慢重症淤胆肝炎兼饮停心下证	91
四、慢性重型肝炎	103
五、自身免疫性肝病	134
六、药物性肝炎	174

肝病重度黄疸发生机制

肝病重度黄疸系指各种肝病(含急、慢性重症淤胆肝炎及重型肝炎、肝硬化、自身免疫性肝病、药物性肝病、妇科肝病等)血清总胆红素 $>171\mu\text{mol/L}$ 的疾病。因此,肝病不是局限于肝的疾病,而是涉及内科、传染科、妇科等多学科的疾病。对不同疾病引起的重度黄疸在教科书及有关专著中均有较为精深而详细的论述。笔者从临床实践中体会到其中有些内容,有必要详细了解,特别是一些细节问题更需要入微掌握,这是关系到确定治疗决策的关键。例如,胆红素代谢的过程涉及到5个环节,是哪个环节发生障碍而引起黄疸进行性加深或持久不退,必须认真分析,方可取得满意疗效。如果对重度黄疸均用常规治法,有的显效,有的则难以奏效。由于黄疸长期不退,可导致肝细胞液化性和凝固性坏死,而严重地影响患者的预后。因此,在诊断肝病时,必须根据不同病因病机引起胆红素增高及其持久不退的原因,分析其发生机制,采取有针对性的治疗,加速黄疸的消退,是改善患者预后的关键。

笔者经过近50年的临床实践及相关实验研究,博取中医经典著作及前贤论萃的精髓和阅读国内外有关黄疸的发生机制文献,采用西医还原论分析患者黄疸发生发展规律;用中医辨证论治的思路方法,形成了自己治黄的一些经验,并经过“六五”至“八五”牵头承担国家中医药管理局攻关专题及参加军队“中西医结合治疗慢性重型肝炎”等研究,有了比较成熟的系列治黄方法。近20余年来实践证明,运用西医及中医药常规疗法无效的疑难病例,针对不同疾病、不同病因、不同发生机制治疗,取得了满意的疗效。本章中着重介绍胆红素代谢障碍(包括胆红素结合与排泄)、黄疸发生机制、黄疸持久不退及加深原因,非肝实质坏死型慢性重型肝炎的特征及诱发因素,供同道参考。

第一节 胆红素代谢障碍

胆红素结合障碍有两种原因,一是肝细胞对血清中非结合性胆红素摄取障碍;二是肝细胞对胆红素结合所需的酶谱受到抑制或破坏。

一、摄取障碍

(一)肝细胞摄取胆红素的能力

在正常人每分钟有0.4%~2.3%的血清非结合性胆红素进入肝,肝平均摄取胆红素的速度相当于 $4.6\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,在溶血性黄疸患者,当血清非结合性胆红素达到 $171\sim 400\mu\text{mol/L}$

时,肝摄取的平均速度为 $80 \sim 203 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,说明肝细胞有巨大摄取非结合性胆红素能力。

(二)肝摄取胆红素的机制

尽管现在对肝细胞摄取非结合性胆红素的过程与机制还不十分清楚,但已知肝细胞摄取胆红素是一个主动过程。肝细胞是一类极性细胞,胆红素的转运是朝一个方向进行的,Hidek 认为肝摄取非结合性胆红素可能涉及多方面机制,其中肝细胞膜上的受体、肝窦状隙膜表面的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性在摄取胆红素过程中起了重要作用。

影响胆红素摄取有多种因素,现在所了解的因素有 3 类。其一,严重肝损害时,肝细胞膜上的受体受到破坏,使受体失去了活性。其二,有些抗体抑制了细胞上的受体活性,例如感染某种病毒(如 HCV, HBV)可使体内产生一种特异性抗体。这种抗体对肝细胞膜上的受体有很强的亲和力,从而抑制其活性,而使非结合性胆红素或单葡萄糖胆红素不能被肝细胞摄取。其三,药物治疗,某些药物可影响肝细胞膜上受体活性,例如肾上腺皮质激素有抑制其活性作用,若长期或大剂量用激素治疗,则可严重影响肝细胞摄取胆红素。

肝病可因肝细胞摄取胆红素发生障碍,从而导致胆红素长期滞留血清中,即可使黄疸进行性加深或持久不退。

(三)摄取障碍的生化特征

肝细胞摄取非结合性胆红素发生障碍,致使大量的非结合性胆红素滞留于血液之中,因此,出现以非结合性胆红素为主的高胆红素血症。通过多方面检测若能排除溶血性黄疸及严重肝细胞坏死、胆红素结合所需之酶谱受到抑制则可判断为摄取障碍。

摄取障碍的胆红素生化特征有两种:其一,以间接胆红素为主;其二,生化检测以直接胆红素为主,这种胆红素是在肝外受单葡萄糖醛酸作用与胆红素结合,称为单葡萄糖醛酸胆红素,不溶于水,不从胆道排泄。所以实质上仍为非结合性胆红素。

二、结合障碍

非结合性胆红素进入肝细胞后在肝细胞内进行结合,胆红素结合是一个复杂的过程,需要各种酶及能量参与这一过程。

(一)结合性胆红素种类

血浆中胆红素除与甘氨酸结合外,主要是与葡萄糖醛酸结合,一种为单葡萄糖醛酸胆红素,一种为双葡萄糖醛酸胆红素,前者不溶于水,不从肾排泄,胆道排泄很少;后者溶于水,可以从肾和胆道排泄。在人、鼠、狗和猫的胆汁中胆红素主要是双葡萄糖醛酸化合物,只有少量单葡萄糖醛酸化合物。Gordon 等对正常人十二指肠液的胆汁中胆红素进行了分析,86%为双葡萄糖醛酸胆红素,7%为单葡萄糖醛酸化合物及单葡萄糖苷双酯,4%为单葡萄糖醛酸胆红素,3%为非结合性胆红素。

(二)胆红素结合所需的酶谱

胆红素结合需要多种酶,其中单葡萄糖醛酸转化酶又称 β -葡萄糖醛酸转化酶广泛存在于肝、肾、小肠黏膜、心肌、骨骼肌和脂肪细胞;这种酶只能使胆红素成为单葡萄糖醛酸胆红素,而尿核苷二磷酸盐葡萄糖醛酸转化酶(胆红素 UDP-葡萄糖醛酸转化酶)在几种哺乳动物(包括人在内)未能在肝以外脏器中发现,仅局限于肝细胞内质网的微粒体中。将鼠肝切除后,血液中只能检出单葡萄糖醛酸胆红素,此种酶的活性由肝微粒体酶催化(微粒体催化酶),除上述单

葡萄糖醛酸、UDP-葡萄糖醛酸转化酶及微粒体催化酶外,参与胆红素结合或代谢的尚有细胞色素氧化酶(P450), Na^+ - K^+ -ATP 酶等。

(三)胆红素结合障碍的生化特征

胆红素结合所需的酶谱活性受到破坏或抑制,则可导致胆红素结合障碍。此时血清胆红素有两种情况:一是血清中以结合性胆红素为主,结合性胆红素可占到总胆红素的60%或更高,但尿胆红素阴性或含量很低,大便颜色变浅乃至灰白,此种结合性胆红素为单葡萄糖醛酸胆红素。二是以非结合性胆红素为主。我们重用活血化瘀或行气破血之品,如果用药后结合性胆红素比例迅速上升或者尿胆红素出现强阳性,则为酶的活性受到抑制;如果结合性胆红素与总胆红素比例仅一过性上升或不升,甚至继续与凝血酶原活动度同步下降,提示为非肝实质坏死型慢性重型肝炎或肝有大块或亚大块坏死的坏死型慢性重型肝炎。

三、排泄障碍

胆红素在肝细胞内结合成双葡萄糖醛酸胆红素。若不能排泄到胆道,则血清中以直接胆红素为主。影响胆红素排泄的原因很多。从疾病角度诊断,有癌症、胆管炎症、结石、自身免疫疾病等。但从发病机制分析,则有下列原因。

(一)运输障碍

胆红素运输需要Y蛋白、Z蛋白;在肝细胞内,50%以上的结合性胆红素存在于细胞液中,这种胆红素与一个载体结合,运送到毛细胆管周围,这种载体在1967年已被实验证明。其后从鼠肝的细胞质中分离出来并命名为Y蛋白及Z蛋白。这两种蛋白质在肝细胞内对胆红素及其他阴离子的运输起了重要作用。它们虽然也存在于肝、肾、小肠黏膜、心肌、骨骼肌等组织中,但主要存在于肝细胞的线粒体中,而且存在于肝外的Y蛋白、Z蛋白对肝细胞内的胆红素运输不起作用。

运输障碍的生化特征:线粒体受到破坏或Y蛋白、Z蛋白活性受到抑制,则有大量结合性胆红素存在于肝细胞质中,这些胆红素通过肝细胞膜反流入血,即可引起以结合性胆红素为主的高胆红素血症。

(二)弥散障碍

已经结合并运送到毛细胆管中,这是胆红素从肝细胞输入胆道系统的重要环节。这一过程包括胆汁的形成。

1. 胆汁的成分 胆汁是由肝细胞将胆汁酸、无机阴离子和水分等分泌到胆小管所形成。从胆管流出,经胆总管到十二指肠。从肝刚分泌出来的胆汁称为肝胆汁,弱碱性($\text{pH}=7.4$),其中固体成分占3%~4%,水分占96%~97%。储存于胆囊的胆汁,外观呈褐色,弱酸性($\text{pH}=6.8$),其中含固体成分16%左右。胆汁中特有的成分尚有卵磷脂、胆固醇、 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} , HCO_3^- , CO_3^{2-} 等离子成分,蛋白质、尿素、激素(甲状腺素和性激素等代谢产物)、酶(碱性磷酸酶、亮氨酸氨基肽酶等)。胆盐,主要是由结合的胆汁酸所形成的钠盐。胆盐占胆汁中固体成分的50%以上。正常人胆汁中的胆酸有游离胆酸和结合胆酸两种,以结合的为主。游离胆酸有胆酸(CA)、鹅去氧胆酸(CDCA)、脱氧胆酸(DCA)3种,并有少量的熊去氧胆酸(UDCA)和石胆酸(LGA)。胆汁中的胆红素绝大部分是结合性胆红素。胆固醇是胆汁酸的前身,正常人胆汁中的胆盐和胆固醇之间的适当比例是保持胆固醇成溶解状态的必要条件。

2. 胆汁形成及弥散

(1)胆汁形成有两种机制:①水、胆汁酸和电解质由肝细胞自动分泌进入胆小管,随后水和电解质经渗透性扩散(osmotic diffusion)进入胆小管。②在促胰素的影响下,胆管上皮分泌电解质溶液。通过这两种机制形成胆汁酸的3个部分。其一肝细胞小管的依赖胆汁酸的部分是由第一种机制产生的,当结合的胆盐经肠肝循环回到肝,被肝细胞摄取,随后由肝细胞排泄到小管内,牛磺酸胆盐是主要物质。在对牛磺酸胆盐灌注反应中,胆汁的水和电解质的流量,直接与牛磺酸胆盐流量有关,在胆小管内胆汁酸所构成的渗透压梯度,很可能为穿过小管膜的水和电解质提供驱动力,小管流量可用甘露醇和赤藓糖量出来。并非所有的胆汁酸都可以引起胆汁分泌。事实上,牛磺胆酸与牛磺胆酸钠反可导致胆汁淤积,可能是由于其溶解度低而沉积,由此引起部分胆管的梗阻。其二肝细胞小管不依赖胆汁酸的部分,上述第一种机制中肝细胞自动分泌的水和电解质,在胆汁的小管内的形成中,胆汁的排泄不是惟一因素,即使胆汁酸排泄为零时,仍有一些胆汁形成,不依赖胆汁酸部分构成静息分泌的40%~70%,个别人可高达 $1.5\sim 2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。其三小胆管部分,由上述第二种机制形成,应用促胰腺素可增加胆汁流量和磷酸盐的含量,胰高血糖素引起促胰素的分泌,刺激胆汁流量的非竞争性增加。

(2)胆汁的弥散:肝胆汁必须伴有 Na^+ 的转运而进入胆管系统, Na^+ 的主要来源为毛细胆管基膜和侧膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶,此酶经分解后释放 Na^+ 以维持毛细胆管内电化梯度。此外,胆汁中除胆红素以外,其他有机阴离子(包括酚溴酞、药物)等也依赖这种梯度。这种梯度还可推动 Na^+ -阴离子耦联载体。一旦梯度渗透压形成,大部分水、电解质可弥散入胆汁以达到渗透平衡,带电荷的阴离子从胆汁弥散出去的速度减慢,而分子量较大的溶质,则被停滞在微胆管内,通过毛细胆管内水静压和机械运动将胆汁顺着肝内胆管网排出肝外。

(3)胆汁弥散障碍的生化特征:如果肝内(包括肝窦状隙膜表面及毛细胆管膜上) $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性受到破坏或抑制,则胆汁难以弥散至毛细胆管,聚积在肝细胞内的胆汁反流入血,则形成以结合性胆红素为主的高胆红素血症。

(三)排泄障碍

1. 毛细胆管排泄障碍

(1)微丝损伤:胆汁在毛细胆管中有胆汁酸依存性部分和非依存性部分的共同作用而使之流动。这一过程有赖于毛细胆管的生理功能和结构完整。在毛细胆管周围外质,没有膜的构造,也没有空泡与小泡。到达这里的空泡与小泡在此融合,胆汁成分以分子形式排泄到毛细胆管内,与这种毛细胆管相连接的是为数众多的微丝(microfilament)。微丝对于保持毛细胆管的形态和管腔的大小起着重要作用。若将单个毛细胆管在电镜下进行观察,在毛细胆管周围有两种纤维丝,其直径分别为5nm及10nm。5nm的细纤维丝称为微丝,10nm的细纤维丝称为中间丝(intermediate filament)。后者与结合体(juncturoecomplex)的关系极为密切。前者与大量的肌球蛋白结合,具有肌动蛋白(cantin)的性质。这种网状结构与毛细胆管膜结合,称之为毛细胆管周围性微细纤维网,与细胞支架的毛细胆管微绒毛有关,为微绒毛和整个毛细胆管蠕动提供必要的机械能。长期胆汁酸滞留时这些微丝受到损害,并对重度黄疸发展起着重要作用。

Phillips等用细胞松弛素B引起肝细胞损害并证明有毛细胆管的扩大,微绒毛消失,可损害肌动蛋白的作用机制,其结果造成毛细胆管周围网崩坏,毛细胆管的突起作用麻痹而引起胆汁排泄障碍。

(2)毛细胆管腔堵塞:毛细胆管腔堵塞可以由胆管上皮脱落、胆栓形成及胆管增生、肝纤维化使毛细胆管扭曲变形等原因所致。福本用 α -萘异硫氰酸酯(alpha-naphthylisothiocyanate, ANIT)造成鼠的胆汁淤积型肝炎。实验中观察到,由于肝细胞中的P450药物代谢酶而使之成为活性物质,引起肝细胞的胆汁酸从肝细胞排泄障碍,损害毛细胆管中胆汁酸非依存性部分,其后又对胆管上皮的功能有迟缓作用,造成形态学上的损害,进而由于胆管上皮的坏死、脱落而引起管腔闭塞致使胆汁排泄障碍。一次给予大量ANIT能见到胆汁分泌减少和高胆红素血症,组织学方面有胆管上皮变性坏死,认为由坏死物质而引起的胆道阻塞是胆汁排泄障碍的主要原因。小剂量长期给药时,所见到的胆管上皮与胆管堵塞类似胆汁性肝硬化。

(3)毛细胆管膜通透性改变:兼高达贰等认为,肝内胆汁淤积是由于肝细胞分泌胆汁过程发生障碍,毛细胆管膜及胆管上皮通透性增高所致,而这种改变可以受多种因素影响。

2.胆汁反流 不少学者认为,高胆红素血症的发生与胆汁反流入血有关。Min曾提倡胆汁移行倒错学说(pararedesis),因为结合性胆红素同Y蛋白的结合率比非结合性胆红素低,而且比较容易与血液中白蛋白结合,因而更易反流到Disse腔。Kerr关于胆汁反流所见的胆红素具有肝细胞内小器官自身消耗空泡以及继发的Sysosome形成,因此提示向Disse腔排出,故有反流的可能性。目前认为胆汁反流至少有3种机制。

(1)毛细胆管直接与Disse腔相通:毛细胆管直接与Disse腔相通的原因可能是多方面的,肝细胞水肿、变性、坏死以及毛细胆管破裂,致使毛细胆管与血窦相通。毛细胆管侧支形成也可能使胆汁漏出。Matter等认为,即使是正常肝,毛细胆管也有侧支延伸通向Disse腔。在毛细胆管内压升高时,更易与Disse腔沟通。Yoshinok等对结扎胆总管的鼠肝进行电子显微镜观察,确认有毛细胆管侧支与Disse腔相通。用胆汁淤积时脂蛋白-X(Lipoprotein-X, LP-X)的变化更易说明这种现象。青岛满等用LP-X₁/LP-X₂比值的推测,LP-X₁直接由胆汁反流入血,即从毛细胆管漏出的胆汁而进入Disse腔及血窦,因为LP-X₁在此处形成。

排泄到毛细胆管管腔的胆汁也可再反流入血,因胆管内压上升而与肝细胞间分离,出现毛细胆管与Disse腔之间沟通。肝细胞通常不易分开,除非伴有肝细胞坏死末期的状态,多数学者都不考虑这种沟通。大北达男等通过电镜观察肯定了这种学说。根据Simon对肝细胞膜-毛细胆管面、Disse腔面的组织化学研究,胆汁淤积时所见到酶的变化,特别是ALP从毛细胆管膜沿着细胞间隙面向Disse腔溢出现象,虽然没有断离,但也有引起沟通现象,或者由于毛细胆管破裂而引起胆汁漏出。

(2)从肝细胞内反流:根据组织学观察,胆汁成分在肝细胞内沉积,肝细胞膜发生了变化,临近的肝细胞间隙扩大,此时因胆汁成分不能排泄到毛细胆管,从而对Disse腔的肝细胞而反流入血的胆汁淤积时LP-X₂明显增加,LP-X₁的合成与肝细胞膜有密切关系,更易说明胆汁经过肝细胞膜而反流入血。

(3)胆汁黏稠:根据电镜观察的结果,肝内胆汁淤积的主要问题是毛细胆管与肝细胞的毛细胆管周围病变。肝内胆汁淤积时,毛细胆管内水与电解质再吸收增加,胆汁黏稠而形成胆栓或发生继发性肝细胞损害,使胆管内压上升,引起胆汁漏出反应;或者由于毛细胆管及细胆管破裂而引起胆汁漏出。谷川久一认为,Clisson鞘内胆管膨大部分的破绽性漏出学说,Bullock提倡流经门脉区胆管上皮细胞间的门脉区淋巴管,从胸导管进入大循环学说,也可能与毛细胆管结合部损伤有关。但谷川等认为,结扎胆总管的鼠不一定有毛细胆管结合部位的破裂,而是肝细胞本身的严重损害失去了胆汁排泄功能。