

肾移植术后泼尼松 / 泼尼松龙的临床药动学 / 药效学研究进展

陈文倩, 张相林*

(中日友好医院药学部, 北京 100029)

【摘要】目的: 综述近年来肾移植术后糖皮质激素泼尼松 / 泼尼松龙临床药动学 (PK) 和药效学 (PD) 研究现状, 为进一步优化其免疫抑制治疗方案提供参考。**方法:** 检索国内外相关文献, 总结泼尼松 / 泼尼松龙在肾移植术后药动学 / 药效学相关研究情况及未来发展方向。**结果:** 糖皮质激素已应用多年, 但其临床给药方案通常凭医生经验制定, 缺乏临床药动学 / 药效学研究指导, 因而在进行冲击治疗和长期给药时往往出现多种毒副作用。目前泼尼松 / 泼尼松龙肾移植术后的临床药动学和药效学研究局限: 大部分药动学数据采用非房室分析方法以及两步统计法计算, 大多数研究中测定血药浓度为总药物浓度而非实际起效的游离药物浓度, 药效学研究多限于药物暴露与毒副作用之间的相关性研究。**结论:** 泼尼松 / 泼尼松龙肾移植术后的临床药动学、药效学研究具有一定基础但尚不全面, 有待考察其系统的定量关系用于指导个体化用药方案的制定。

【关键词】 糖皮质激素; 药动学; 药效学; 肾移植; 泼尼松龙

【中图分类号】 R574.62

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0011-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.003

Progress on pharmacokinetic/pharmacodynamic researches of prednisone/prednisolone in patients receiving renal transplantation

CHEN Wen-qian, ZHANG Xiang-lin*

(Pharmacy Department of China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To review current researches on clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid prednisone/prednisolone in patients receiving renal transplantation in recent years, and to provide references for optimization of immune suppression treatment in the future. **Methods:** By searching the related literatures worldwide, the current status of related pharmacokinetic/pharmacodynamic researches on prednisone/prednisolone in patients receiving renal transplantation was summarized as well as its future developing direction. **Results:** Glucocorticoids have been used for many years but their clinical dosing regimens usually depend on physician's experience lacking guidance of pharmacokinetic/pharmacodynamic studies. Thus there are multiple side effects in patients receiving bolus or long-term treatment. At present, clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of prednisone/prednisolone in patients receiving renal transplantation have some limitations: the calculation of pharmacokinetic parameters used non-compartmental analysis and two-step statistical methods; in most researches, blood concentrations of total drug concentration are determined rather than free drug concentrations. Pharmacodynamic studies are mostly limited to correlation between drug exposure and toxicity. **Conclusion:** There have been a few studies on clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisone/prednisolone in patients receiving renal transplantation which are still not comprehensive. Quantitative relationships need to be surveyed to develop guidance of individualized dosage strategies in the future.

【Keywords】 glucocorticoids; pharmacokinetics; pharmacodynamics; renal transplantation; prednisolone

糖皮质激素是肾移植术后免疫抑制治疗的重要组成部分。钙调酶抑制剂 (环孢霉素 A/ 他克莫司 / 西罗莫司) + 霉酚酸酯 + 糖皮质激素 (泼尼松

(prednisone, PRED) / 泼尼松龙 (prednisolone, PREDL) 组成的三联疗法是目前权威的器官移植免疫抑制治疗用药方案。各联药物作用于淋巴细胞激

【基金项目】 国家自然科学基金青年项目 (81302843, 81401507, 81402942)

【作者简介】 陈文倩, 女, 主管药师, 研究方向: 治疗药物监测、临床药动学和药效学

【通讯作者】 *张相林, 男, 副教授, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学、治疗药物监测及药事管理, Tel: (010)84205370, E-mail: zryhyzxl@126.com

活的不同时期而具有协同作用,研究表明停用治疗方案中的糖皮质激素后排斥反应发生率明显升高^[1-2]。尽管新的免疫抑制剂陆续上市,糖皮质激素在免疫抑制治疗中仍占重要地位。例如,在2009年,据美国器官获取与移植网络(OPTN)及移植受者科学登记处(SRTR)报道,66.9%的肾移植患者处方中包含泼尼松/泼尼松龙(PRED/PREDL)^[3]。在我国,同样有较大比例的肾移植患者用PRED/PREDL进行免疫抑制治疗,2010年1月—2012年3月北京中日友好医院泌尿外科进行免疫抑制剂治疗药物监测的肾移植患者中,约有40%的患者其免疫抑制治疗方案中包含PRED/PREDL。

糖皮质激素已在临床应用60余年,但至今仍未实现个体化用药,其原因包括:作用环节复杂、靶点多,药理机制仍未完全阐明;其药动学(PK)、药效学(PD)以及药物基因组学(PG)研究尚不全面,缺乏系统的定量关系等。因此糖皮质激素的临床给药方案通常凭医生经验制定,在进行冲击治疗和长期给药时往往带来股骨头坏死、高血压、高脂血症、糖尿病、骨质疏松症、柯兴综合征、儿童发育迟缓等多种毒副作用。笔者对肾移植术后PRED及PREDL的临床药动学及药效学研究进展进行综述,旨在为未来进行其个体化用药相关研究提供基础。

1 临床药动学

1.1 肾移植患者中泼尼松/泼尼松龙(PRED/PREDL)的吸收、分布、代谢、排泄特点^[3-4]

PRED/PREDL口服吸收迅速,器官移植患者中血药浓度达峰时间为1~3 h。PRED/PREDL在胃肠道中吸收充分,研究表明,PRED及PREDL的平均生物利用度分别为(86.1±9.1)%及(93.6±9.2)%,从游离药物浓度计算得到的平均生物利用度结果与总药物浓度计算结果相近,分别为(84.5±17.8)%和(95.5±17.6)%。从非移植群体相关数据来看,食物会延后药物的达峰时间但不会增加药物的吸收程度。

PRED/PREDL的表观分布容积(Vd)适中,可快速分布进入肾、肠、皮肤、肝及肌肉,可用一室或两室模型描述药物的处置过程。PREDL具有亲脂性,可以跨越血脑屏障及胎盘,在这些组织中的分布受限于P-gp的主动转运。当参数由总药物浓度计算得出时,PRED/PREDL表现出浓度依赖

的非线性药动学特征。在血浆中,PREDL大部分与运皮质素蛋白结合,少量与白蛋白及 α_1 -酸性糖蛋白结合。当测定总药物浓度时,并且剂量大于约20 mg·d⁻¹时,PRED/PREDL的Vd及清除率将有浓度依赖性的升高,而半衰期随剂量变化不明显。而当测定目标为游离PRED/PREDL时则没有上述浓度依赖性的特征。PRED和PREDL在血中大部分与血浆蛋白结合,因此考察PRED/PREDL的药动学理想情况下应测定血浆中游离药物浓度进行计算和分析。

PRED/PREDL在体内可在11 β -羟类固醇脱氢酶(11 β -HSD酶)的作用下相互转化。PRED无活性,经转化后变为有活性的PREDL起效。PRED/PREDL主要经肝代谢清除。稳定期移植患者中PRED/PREDL的半衰期为2~4 h,因此在标准的每天一次维持用药方案中,用药间隔的末期药物浓度极低。非活性代谢物经肾脏排泄,其过程复杂而未被充分研究。少量经口服或静脉注射剂量以原型排出(PREDL 12%~26%,PRED 2%~5%)。有证据表明总/游离PREDL的肾清除率随剂量的增加而增大。

1.2 药动学特征及影响因素

肾移植术后PRED/PREDL的药动学研究有限,大部分数据采用非房室分析方法(NCA)以及两步统计法计算药动学参数,大多数研究测定的是总药物浓度而非游离药物暴露量。据Bergmann等^[3]统计,至2012年共21项肾移植术后PRED/PREDL的临床药动学研究,均采用NCA方法进行数据分析,其中8项研究对游离药物药动学参数进行了估算,其中无群体药动学研究。国内对糖皮质激素研究较为局限,未见开展PREDL的临床药动学相关研究。

研究^[5]结果表明,移植患者中PREDL药动学个体差异大,经剂量矫正后AUC差异可达3倍。可能引起PREDL药动学差异的患者人口学特征包括是否接受移植、肝肾功能、药物相互作用以及基因多态性等。移植受者与其他患者群体相比PREDL的消除减慢,原因有器官功能改变、生理生化改变及合并用药。在非移植患者中肝功能不全对PRED/PREDL的生物转化或相互转换未见显著影响。肾功能损害患者中PREDL的总药物和游离药物消除减少。PREDL在体内的处置在低蛋白血

症患者和尿毒症患者中会发生改变。此外还有一些关于性别、体重及其它疾病状态对 PREDL 药动学影响的研究。PREDL 及 PRED 都是 CYP3A4 的底物和竞争性抑制剂, 并且在某些情况下, PRED 也可能是 CYP3A4 的诱导剂。PRED、PREDL 的代谢和转运蛋白 (P-gp) 的途径与环孢素、他克莫司和西罗莫司相似, 因此可能与这些药物存在相互作用。PREDL 及 PRED 由 CYP3A 同工酶代谢, 并且是 P-gp 的底物 (由 ABCB1 基因编码), CYP3A 和 ABCB1 基因的表达受孕烷 X 受体调控 (由 NR1H2 基因编码), PREDL 的很多生物效应受糖皮质激素受体 (由 NR3C1 基因编码) 介导, 因此这些基因的多态性在理论上会影响 PRED/PREDL 的药动学和 / 或药效学。

2 药理作用机制及药效学研究

2.1 PRED 及 PREDL 的免疫抑制作用机制

糖皮质激素的免疫抑制机制主要是通过激活或抑制多种细胞因子、细胞因子受体、细胞凋亡因子、趋化因子、黏附因子、T 细胞增殖等产生抗炎免疫反应^[6]。其中细胞因子是维持免疫系统平衡的重要介质, 细胞因子网络提供的局部环境决定着 T 淋巴细胞的分化方向。虽然目前免疫抑制剂的药效学监测靶点多集中于 T 淋巴细胞活化和增殖^[7-8], 但近年来越来越多的研究发现细胞因子水平与免疫排斥的发生具有相关性, 是可能用于预警排斥反应发生的生物标志物。

糖皮质激素产生的免疫抑制作用主要以基因组机制调控抗炎基因和前炎症基因的表达^[9]。基因组机制需经过耗时的 mRNA 转录和翻译过程, 目前机制途径较为明确。基因组机制包括转录激活和转录抑制^[4], 均需要糖皮质激素受体 (GR) 的参与。游离的糖皮质激素通过被动转运途径进入细胞质中与 GR 结合形成复合物, GR-激素复合物解离热休克蛋白 (HSP90) 后进入细胞核, 并形成二聚体, 与被成为糖皮质激素反应元件 (GRE) 的特异 DNA 序列结合, 激活目的基因的表达, 产生转录激活作用。对进入细胞核内的激素-GR 复合物可与促炎转录因子 NF- κ B 和 AP-1 相互作用, NF- κ B 在脱去 I κ B 后进入细胞核, 与 DNA 结合调控多种免疫炎症相关因子的表达, GR 与活性 NF- κ B 结合使其失活, 从而抑制这些因子的表达, 产生转录抑制作用, 而 GR 与

AP-1 的作用机制目前尚不完善。

目前研究表明, 通过上述作用途径糖皮质激素可诱导 IL-10, TGF- β 等抗炎细胞因子和抑制 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ 等前炎症细胞因子的表达, 进而影响免疫平衡状态。例如, 在动物模型中很早就证实 IFN- γ 转录和表达水平的升高与免疫排斥相关^[10]。最新研究^[11]表明, IFN- γ 及 CD₄⁺ 细胞中的 IL-2 水平与肝移植患者的急性排斥显著相关, 是进行药效学监测的重要标志物。此外, 外周血及移植器官中的 IL-10 水平与移植后排斥反应的发生有关, 如儿科肝移植术后 4 周出现排斥反应的患者循环中 IL-10 的表达和转录都显著低于正常患者^[12]。其他细胞因子在免疫平衡中也均发挥不同的作用。因此, 糖皮质激素通过调节多种细胞因子的表达影响机体的免疫系统状态, 从而达到防止移植术后排斥的效果。

2.2 药效学研究

给药后经过代谢和排泄 PREDL 血药浓度降低至极低水平时, 其药物效应一般仍能够得到维持。这种 PREDL 的半衰期短而药效作用持续时间长的现象表明其血药浓度水平并非直接决定药物效应高低。PREDL 的大部分药效是以基因组机制介导而产生的, 其达峰时间一般比血药浓度达峰时间滞后数小时^[13]。目前 PREDL 的药效学方面研究尚局限在通过对效应的监测和剂量改变而调节效应的产生和持续时间, 尚无研究对肾移植术后糖皮质激素的药效学差异进行考察。

3 药动学 / 药效学关系研究

患者体内糖皮质激素的暴露水平决定临床效果, 其撤回实验证实, 在 PRED 及 PREDL 减量或停止使用的患者中更容易产生移植排斥, 而许多研究表明移植受者中给予较高剂量的糖皮质激素后毒性发生率较高。Knight 等^[14]采用荟萃分析方法对 34 项研究、包括 5 637 例患者进行评价, 结果表明不用或撤出糖皮质激素治疗的患者比维持性糖皮质激素治疗的患者急性排斥的发生率升高 [RR 1.56, 95% CI (1.31, 1.87), $P < 0.01$]。

虽然 PRED 及 PREDL 已应用多年, 但很少有研究探讨移植受者中激素的药动学和疗效之间的关系, 对其暴露量和效果之间定量关系的认识还非常有限。尤其是糖皮质激素在器官移植中免疫抑制的

PK/PD 研究尚处于起步阶段。PRED/PREDL 的免疫抑制 PK/PD 研究目前多限于药物暴露与急性排斥反应、柯兴综合征、心血管和代谢异常发生率等作用效果之间的相关性研究，而 PK/PD 模型研究国内外均未见报道。

糖皮质激素在动物体内的机制 PK-PD 模型偶见报道，如 Ramakrishnan 等^[15]以激素调节酪氨酸氨基转移酶表达的机制为基础，建立了大鼠体内甲泼尼龙的第五代 PK-PD 模型，首次报道了糖皮质激素通过激素受体作用的机制 PK-PD 研究；Hazra 等^[16-17]对此模型进行了改进，引入了内源性皮质酮的影响；Earp 等^[18-19]在前述机制 PK-PD 模型研究的基础上建立了风湿性关节炎大鼠的疾病进展模型，建立了地塞米松通过调节 IL-1 β ，IL-6，TNF- α 而影响骨密度及关节水肿程度的机制 PD 模型。国内关于机制 PK-PD 方面的研究较为有限，此方面的相关研究未见报道。因此，在器官移植术后糖皮质激素的机制 PK-PD 研究无论从动物水平还是在临床研究方面尚属空白。

4 个体化用药方案中的应用展望

目前免疫抑制治疗方案中 PRED 及 PREDL 的给药方案尚无统一标准。国内外器官移植患者中的 PRED 及 PREDL 的给药方案均为医生凭经验进行制定，在不同的医疗机构往往存在差异^[20]。一般方案为每日早晨服药 1 次，移植后初期给予相对较大剂量（如：20~30 mg \cdot d⁻¹）后逐渐减至维持剂量（如：5~10 mg \cdot d⁻¹），目前尚没有数据支持存在最佳建议剂量。给药频率方面也有少数研究者存异议，研究^[3]表明肾移植患者每日两次服药并且每日剂量减量（2.5 mg \cdot d⁻¹）时，比每日单次服用较大剂量（4 mg \cdot d⁻¹）疗效更佳并且更少出现糖尿病症状。

肾移植术后糖皮质激素的个体化给药一直是悬而未决的难题。研究表明，PREDL 的 PK 存在较大个体差异，并且长期用药时存在众多副作用，包括：糖尿病、高血压、增加感染风险、骨质疏松、皮肤萎缩、医源性柯兴综合征等。这些不良反应一直未得到有效控制，并且有研究表明即便给予较低剂量的糖皮质激素仍可能产生如骨质流失等副作用^[3]。而大多数副作用与给药剂量和持续时间密切相关。因此，糖皮质激素的临床用药情况并不理想，需要

进行个体化给药，而解决这一问题需从药效指标入手。其他免疫抑制剂如环孢霉素 A、他克莫司、霉酚酸等临床均进行常规血药浓度监测，对暴露量进行监控；而传统观点认为糖皮质激素的治疗窗较宽，并且血药浓度与效应的相关性尚存争议，无需对其进行血药浓度监测^[6]。但是，对药效学指标的监测已逐渐得到重视，有研究表明即便将免疫抑制剂血药浓度控制在有效浓度范围内，仍有一定的移植患者发生排斥反应，而在对细胞因子进行监控后，急性排斥率显著下降^[7]。因此，在移植患者中对细胞因子进行监测是避免排斥反应发生的有效手段，但由于缺乏药物暴露与细胞因子水平的定量关系并未用于个体化给药。最后，对糖皮质激素进行 PK-PD 模型分析，结合药效学监测是实现糖皮质激素个体化给药的有效途径。在建立药物暴露与免疫抑制生物标示物之间的定量关系的基础上，通过监测药效指标，结合 Bayesian 反馈方法能够对不同给药方案中 PRED/PREDL 的药效变化进行预测，从而进行个体化给药方案调整。

【参考文献】

- [1] 黄绍宽. 糖皮质激素在肾移植中的应用[J]. 国外医学移植与血液净化分册, 2004, 2(3): 41-43.
- [2] 史燕军. 非糖皮质激素免疫抑制方案在肾移植中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2006, 26(1):76-79.
- [3] Bergmann T K, Barraclough K A, Lee K J, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation[J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(11):711-741.
- [4] Czock D, Keller F, Maximilian F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids[J]. Clin Pharmacokinet 2005, 44 (1): 61-98.
- [5] Jeng S, Chanchairujira T, Jusko W, et al. Prednisone metabolism in recipients of kidney or liver transplants and in lung recipients receiving ketoconazole[J]. Transplantation, 2003, 75(6):792-795.
- [6] Coutinho A E, Chapman K E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights[J]. Molecular Cellular Endocrinol, 2011, 335(1): 2-13.
- [7] 孙特. 糖皮质激素、来氟米特、霉酚酸酯对 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的影响[J]. 武警医学, 2009, 20(12): 1129-1132.
- [8] Wieland E, Olbricht C J, Süsal C, et al. Biomarkers as a tool for management of immunosuppression in transplant patients[J]. Ther Drug Monit, 2010, 32(5): 560-572.
- [9] 李鑫, 杨蕊, 臧强, 等. 糖皮质激素的药理作用机制研究进展[J].

- 国际药学研究杂志, 2009, 36(1): 27-30.
- [10] Atalar K, Afzali B, Lord G, et al. Relative roles of Th1 and Th17 effector cells in allograft rejection[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2009, 14(1):23-29.
- [11] Millán O, Rafael-Valdivia L, Torrademé E, et al. Intracellular IFN- γ and IL-2 expression monitoring as surrogate markers of the risk of acute rejection and personal drug response in de novo liver transplant recipients[J]. *Cytokine*, 2013, 61 (2) : 556-564.
- [12] Gras J, Wieers G, Vaerman J L, et al. Early immunological monitoring after pediatric liver transplantation: cytokine immune deviation and graft acceptance in 40 recipients[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13 (3) : 426-433.
- [13] Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? [J].*Thorax*, 2000, 55(7):603-613.
- [14] Knight S R, Morris P J. Steroid avoidance or withdrawal following renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis[J]. *Transplantation*, 2010, 89 (1): 1-14.
- [15] Ramakrishnan R, DuBois D C, Almon R R, et al. Fifth-generation model for corticosteroid pharmacodynamics: application to steady-state receptor down-regulation and enzyme induction patterns during seven-day continuous infusion of methylprednisolone in rats[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2002, 29(1):1-24.
- [16] Hazra A, Pyszczynski N, DuBois D C, et al. Modeling receptor/gene-mediated effects of corticosteroids on hepatic tyrosine aminotransferase dynamics in rats: dual regulation by endogenous and exogenous corticosteroids[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2007, 34 (5) :643-667.
- [17] Hazra A, Pyszczynski N, DuBois D C, et al. Modeling of corticosteroid effects on hepatic low-density lipoprotein receptors and plasma lipid dynamics in rats[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(4):769-780.
- [18] Earp J C, DuBois D C, Molano D S, et al. Modeling corticosteroid effects in a rat model of rheumatoid arthritis I: mechanistic disease progression model for the time course of collagen-induced arthritis in lewis rats[J]. *J Pharmacol Experimental Therapeutics*, 2008, 326(2): 532-545.
- [19] Earp J C, DuBois D C, Molano D S, et al. Modeling corticosteroid effects in a rat model of rheumatoid arthritis II: mechanistic pharmacodynamic model for dexamethasone effects in lewis rats with collagen-induced arthritis[J]. *J Pharmacol Experimental Therapeutics*, 2008, 326(2):546-554.
- [20] Decker S O, Keller F, Mayer J, et al. Twice daily fractionated dose administration of prednisolone compared to standard once daily administration to patients with glomerulonephritis or with kidney transplants[J]. *Med Klin (Munich)*, 2009,104(6):429-433.

部分常用临床医学药学术语正(误)、宜用(不宜用)的字和术语

荧(萤)光、神经元(原)、糖原(元)、基原(源)、苷(甙)、递(介)质、可(考)的松、溶解(介)、解(介)剖、亚甲蓝(兰)、甲蓝(兰)、松弛(弛)、瓣(办)膜、蔓(漫)延、弥(迷)漫、覆(复)盖、圆(园)形、阑(兰)尾、副(付)作用、蛋(旦)白、针灸(灸)、莨(莨)菪、年龄(令)、末梢(稍)、抗原(元)、横膈(隔)、纵隔(膈)、石蜡(腊)、糜(靡)烂、委靡(糜)、原型(形)排泄、大脑皮质(层)、胞质(浆)、脑(颅)神经、血管(管)、食管(道)、淋巴结(腺)、扁桃体(腺)、红细胞(血球)、中性粒细胞(嗜中性白血球)、嗜酸粒细胞(嗜酸性白细胞)、嗜碱粒细胞(嗜碱性白细胞)、血红蛋白(血红素)、骨骼(骼)、晶体(晶状体)、组胺(组织胺)。抗生(菌)素、维生素A(甲)、葡萄糖与其他化合物组成复合词时,简称葡糖,如葡糖(葡萄糖)醛酸。糖(醣)类、功(机)能、综合征(症、症候群)、并发(合并)症、适应证(症)、禁忌证(症)、辨证(症)论治、淤(郁)血、活血化瘀(淤)、发绀(青紫、紫绀)、水(浮)肿、自身(家)免疫、脱位(骺)、血流(液)动力学、弥散(弥漫、播散)性血管内凝血、噪声(音)、超声(音)、实验室(化验)检查、肾上腺素(能)受体。 $t_{1/2}$ (半寿期、半衰期、半减期)。病历或涉及病人姓名时,不用 $\times\times$,如: 张某(张 \times , 张 $\times\times$)。用人名构成的名词术语,如只用单个汉字表示人名时,则加氏字,如: 布氏杆菌(布杆菌)。但如用2个以上汉字表示人名时,不加氏字,如: 革兰染色(革兰氏染色)、革兰阳性细菌(革兰氏阳性细菌)。霍奇金病(何杰金病、何杰金氏病)、剖宫(腹)产、梗死(塞)、梅尼埃(美尼尔)病。解剖学名词的定名原则为部位器官定语在前,形态、性质定语次之,动作定语紧靠主格名词: 胆总管(总胆管)、肛提肌(提肛肌)。废弃以人名命名的解剖学名词: 心肌传导(浦顷野)纤维、胆道口(俄狄)括约肌、胆道口(乏特)壶腹。