

· 综述 ·

关于活血化瘀对慢性萎缩性胃炎
胃壁屏障作用的探讨孙茂峰¹ 王茵萍² 范刚启² 林昭庚^{1△} 吴旭³

慢性萎缩性胃炎(CAG)与胃癌关系密切。1978年世界卫生组织将其列为胃癌前状态之一,若CAG伴有中、重度不典型增生或中、重度不完全结肠肠化,则视为癌前病变,其癌变率可达1.8%~5.4%。

中医治疗CAG在临床上发挥着重要作用,其中,活血化瘀是其基本治则之一。但是目前对其作用机理的分析尚欠深入。从活血化瘀本身的作用特点分析,笔者认为,其对胃壁屏障的影响很值得研究。本文试从以下方面作些分析。

1 CAG与胃壁屏障

胃壁屏障包括胃粘液屏障和胃粘膜屏障两部分⁽¹⁾。前者主要由糖蛋白和磷脂组成,呈凝胶状,并与表面上皮细胞不断分泌的 HCO_3^- 结合,形成胃壁抗损伤的第一道防线。其机能是减缓胃腔内 H^+ 向胃粘膜上皮的逆向弥散,并保护粘膜免受机械性损伤。后者为胃粘膜上皮细胞顶部的细胞壁与邻近细胞的紧密连接,具有维持胃腔内极高的 H^+ 浓度,阻止粘膜泌酸细胞分泌到胃液中的 H^+ 反向扩散入粘膜组织中,同时防止 Na^+ , K^+ 大量泄漏于胃腔的特性⁽²⁾。屏障功能的保持依赖于粘液分泌功能、胃粘膜上皮细胞的完整及快速更新能力、胃粘膜充足的血流、保护性介质水平的恒定以及迷走神经支配功能是否完整等多种因素。正常时胃壁屏障起着抵御胃酸、胃蛋白酶及其他攻击因子的作用。当某些物理、化学、生物的原因或胃壁本身机能的退化而致胃壁屏障的生物完整性受损时,则可引发或加重各种胃粘膜病变。

目前的研究证实,幽门螺杆菌(Hp)是CAG的重要病因之一。Hp通过细菌动力、尿素酶活性及粘附机制定植于胃粘膜细胞表面和胃粘液的底层,产生尿素酶、粘蛋白酶、脂多糖等多种致病因子,使上皮细胞崩解、粘液分泌受抑、粘膜坏死、屏障破坏⁽³⁾。另一方面,当胃壁屏障因生物、化学、物理的原因,或胃壁本身的机能退化而受损时,则可引发或加重Hp的感染。有

人以不同方法造成大鼠胃粘膜的非特异性损害,再给予致癌剂诱发胃癌,结果显示胃粘膜的反复损害是胃癌发生的一个重要条件,并且表现为其损伤程度越重,则胃癌的发生率越高,在一定的范围内,胃粘膜的损伤程度与胃癌的发生率呈正直线相关⁽⁴⁾。同样的结果,在实验性胃粘膜不典型增生中也可以见到。据有关资料报道,CAG 74.2%发生于40岁以上,30岁以上者仅占8.7%;60岁以上重度吸烟及慢性酒精中毒者,60%罹患CAG⁽⁵⁾。随着年龄的增长,长期粗糙、刺激食物等物理因素可直接损伤胃粘膜;幽门括约肌张力减退、胆汁返流增加可致胃壁损害;胃粘膜小血管扭曲、玻璃样变、管腔狭窄,以及血粘度增高、血流减缓可致粘膜营养不良;粘膜的胶原组织退化、腺体自然萎缩等可致细胞间隙增宽;粘膜保护因子因长期的不良刺激,可致应变的敏感性下降而失去保护能力。另有资料显示,青年人的CAG与胃液胆酸过高有关。而这诸多因素均可导致胃壁屏障丧失防御能力而成为Hp等有害因子导致或加重胃壁损害的有利条件。因此,就CAG这种起病缓慢、病程绵长的粘膜衰老性病变而言,过分强调某个攻击因子的作用,在发病学上显然是不完整的。从对胃壁屏障的认识展望胃的全部机能,可以发现胃壁屏障这一防御机制在CAG的发生、发展中起着重要作用。

2 活血化瘀与CAG

2.1 CAG与瘀血阻络 CAG多由慢性浅表性胃炎发展而来,病情迁延反复难愈,这种长期的病理损伤本身就为内伤、外邪等诸多因素导致血络瘀阻奠定了基础。而其挟瘀的机理,则与其本虚标实的病机密切相关。CAG以脾胃虚弱为本,或中气不足,血运无力,而致气虚血瘀;或过食辛辣刺激、久病不复等耗伤胃津,胃络失其濡润,则血行迟滞而挟瘀;或情志不调,肝气疏泄失司,中焦气机失畅而致气滞血瘀;或过食生冷、或禀赋脾阳不振,运化无权,则水湿不能温化,又可致中焦湿阻血瘀。因此CAG患者,普遍可看到舌质紫暗、或暗红、或淡暗、或有瘀斑等血瘀征象,并伴有胃脘疼痛明显,固定不移等症状。胃镜下则见花斑样改变、血管扭曲、血管壁显露、粘膜色暗或灰暗,表面凹凸不

1. 中国医药学院中国医学研究所(台湾台中市);2. 南京中医药大学第二临床医学院(南京 210028);3. 江苏省中医院针灸科

△指导

平,或呈结节隆起状。近年来从血液流变学方面进行研究,发现 CAG 患者血液流变学各项指标与健康人相比均有显著性差异,并表现为萎缩程度越高,程度越重⁽⁶⁾。全血粘度升高后可致血液内摩擦力上升,血流减慢,腺体萎缩。这种在胃微血管瘀血基础上的有效血流量减少和氧弥散距离增加均可直接影响粘膜上皮的物质代谢,造成胃壁的损害及胃壁防御系统功能减退,使得瘀血的粘膜微血管更容易暴露于有害环境,增加了致损害因素的攻击机会和相对强度。另据 CAG 患者的胃粘膜活检标本的超微结构观察,发现 Hp 侵入机会越多,瘀血与出血改变越明显,且与其数量密切相关,这也证实了瘀血与 Hp 相关性胃病的互为因果及相互影响。

2.2 CAG 与活血化瘀治疗 中医药治疗本病以中医辨证、西医辨病为主要模式。实践证明,不论慢性萎缩性胃炎有多少中医证型,从病理角度而言,除糜烂、溃疡、肠化生、不典型增生程度的差异外,其基本病理改变一致,并大多与瘀血阻络有关。因此,有人提出,活血化瘀药在任何证型都可酌情使用⁽⁷⁾。临床资料也显示根据 CAG 基本中医辨证(或证型)、并针对胃粘膜病理形态的改变,将活血化瘀法贯穿于整个治疗过程,配合其他疗法可相得益彰,收效尤为显著。这一结果不仅表现为临床症状的改善,且得到内镜和病理活检的证实。陆为民等采用综合方法造成大鼠萎缩性胃炎胃癌前病变的气虚血瘀证结合型综合模型,观察健脾化瘀之胃舒胶囊对模型增殖带细胞数 Ag-NOR 颗粒数的影响。结果表明,胃舒胶囊能抑制大鼠胃粘膜上皮的异常增殖,促进其正常分化成熟⁽⁸⁾。陈德成等以黄芪与复方当归注射液按相同比例混合后,注射足三里、肝俞、胃俞三穴,在治疗 CAG 的同时观察其对免疫功能的影响,结果发现该疗法具有双向调节 CAG 患者免疫功能的作用⁽⁹⁾。其他一些研究也证实活血化瘀药配合其他疗法可改善 CAG 患者胃粘膜微循环灌注,并建立侧支循环,使局部缺血缺氧得到改善,增加胃粘膜血流量,促进局部炎症吸收,使萎缩腺体复生等。但总的说来,目前尚缺少从活血化瘀疗法本身的作用特点分析,较为系统、深入的治疗 CAG 的机理研究。

3 活血化瘀对胃壁屏障的作用

尽管活血化瘀治疗 CAG 机制的专题研究进行的还不多,但大量的相关研究证实该疗法可以改善并增强胃壁屏障功能。它主要通过以下途径:

3.1 改善胃粘膜血流 胃粘膜血流在两方面对胃粘膜的防御起重要的作用:一是随时带走返流入粘

膜的 H^+ ;二是保证粘膜细胞的快速新陈代谢而不断提供丰富的营养物质。如果粘膜血流量减少和微循环障碍,细胞物质及能量代谢将发生紊乱,细胞结构和完整性因遭破坏而使胃粘膜损伤。当表面上皮因局部刺激破坏后,只要粘膜深层微血管完整,胃小凹细胞可沿剥落的基底膜快速移行,几分钟内形成新的表层上皮,由粘液细胞和粘液蛋白组成的胶状层,称作“粘液盖”,为上皮快速修复提供了良好的环境。表层上皮的修复是一自动过程,但如果粘膜下的血液供应被破坏,就可发生出血性糜烂。而各种致坏死因子,可导致上皮层下的血管充血、瘀滞和血栓形成,从而导致胃壁屏障的破坏⁽¹⁰⁾。有人曾用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)在诱癌过程中动态观察胃粘膜间质组织形态,并用墨汁主动脉灌注以观察粘膜血管的改变。实验结果揭示:胃粘膜固有层微血管减少、内皮细胞增生、管腔变窄导致供血不足是腺体萎缩和粘膜变薄的关键,从而认为虽然 CAG 主要发生于胃粘膜上皮和胃腺的萎缩,起主导作用的则是胃粘膜间质血管内皮细胞异常增生的结果。血管内皮细胞增大,数量增多,乃至阻塞,使有效的血液循环减少,局部组织营养不良,氧供不足,从而导致胃腺局限性萎缩⁽¹¹⁾。而大量实验证实,活血化瘀药物能改善胃粘膜血流。黄梅芳等给急性胃粘膜损伤大鼠喂服丹参水溶液,并以计算机分光光度法测定胃粘膜血流,结果显示丹参能显著增加胃粘膜血流,抵抗乙醇损伤⁽¹²⁾;李和泉等用反射光谱法探讨了川芎嗪对不同状态大鼠胃粘膜表层微循环血液量及氧饱和度的影响,结果证实该药可使失血性休克大鼠的以上两项指标均显著增加。揭示其可以扩张细动脉,疏通微循环,改善血液和氧的供给⁽¹³⁾。

3.2 加强胃粘液-碳酸氢盐屏障 正常情况下,该屏障能有效地阻挡胃腔内的 H^+ 向粘膜内扩散,并使胃蛋白酶在胃粘膜表面缺乏适宜的 pH 环境,因此是防止胃酸和胃蛋白酶破坏的一道有效屏障。实验表明,老龄人的粘液和重碳酸盐分泌明显减少,Hp 等有害产物也对胃粘液有溶解作用,可导致 CAG 患者胃粘膜表面的凝胶层变薄,从而加重对胃粘膜的损伤。常江等对大鼠乙醇性急性胃粘膜损伤进行研究,采用 Come 和 Bolton 的阿辛蓝染色法测定证实,丹参可促进胃壁结合粘液分泌。先后用消炎痛抑制和外源性前列腺素 PGE_1 反抑制试验,揭示其粘液分泌的部分作用可能是由刺激内源性的前列腺素合成和介导的⁽¹⁴⁾。

3.3 增加胃粘膜细胞保护因子的释放 细胞保护系指某些物质有防止有害物质对上皮细胞损伤和致坏死作用的能力。张丽红等采用大鼠胃粘膜失血休克

再灌注模型,静脉滴注丹参提取物,可明显降低粘膜损伤指数及细胞内钙含量,增加前列环素与血栓素的比值,抑制钙内流,恢复细胞的正常能量代谢,从而保护胃粘膜⁽¹⁵⁾。朱舜丽等观察了应激性大鼠脑组织和胃粘膜中一氧化氮合成酶(NOS)活性的变化,结果发现足三里电针刺激能使脑和胃 NOS 回降,使胃溃疡损伤指数显著下降。提示 NOS 参与了电针对应激所致胃溃疡的保护,这种保护作用可能与中枢和胃肠神经系统对胃功能的双重调节有关⁽¹⁶⁾。

3.4 清除氧自由基 氧自由基(OFR)是体内的正常的代谢产物,在病理状态下,OFR 生成过多或清除障碍,便会造成机体损害。CAG 患者血清中的 OFR 普遍升高,而超氧化物歧化酶(SOD)又普遍降低。邓长生等观察了丹参对实验性急性胃粘膜损伤后大鼠胃粘膜组织 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性的影响。结果表明丹参能清除 OFR 的主要成分超氧自由基 $O_2^{\cdot-}$,减轻或阻断组织脂质过氧化反应,同时提高 SOD、GSH-Px 活性⁽¹⁷⁾。杨卫东等应用电子顺磁共振和自旋捕捉技术直接证实丹参有清除 $O_2^{\cdot-}$ 的作用。向爱民等根据 Fenton 反应产生羟基自由基($OH^{\cdot}$),用黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶反应产生 $O_2^{\cdot-}$,加入丹参溶液后,观察其清除作用。结果表明,与对照组比较,丹参清除 65% 的 $OH^{\cdot}$,而 $O_2^{\cdot-}$ 清除率高达 100%,说明丹参主要是清除 $O_2^{\cdot-}$ ⁽¹⁸⁾。

4 结语

有人曾提出,根据胃粘膜损害是基于胃粘膜“疏漏”的观点,应当考虑治疗胃粘膜疾病的新途径,即发现能加固胃壁屏障的药物,将是非常重要的⁽⁵⁾。但目前对此有认识并在临床上有体现的多为溃疡病的治疗,很少有关 CAG 的研究,所使用的粘膜保护剂亦多为化学性药品,副作用大,难以长期使用。因此有必要开发具有修复、再生、重建胃壁屏障的中医药疗法。而加强对活血化瘀机理的研究,应该是其中的一个重要组成部分。它不仅可以更客观、真实、深入地反映中医药治疗 CAG 的机制,还可提高对 CAG 的病因及治疗认识,为临床提供新的治疗途径。

参 考 文 献

1. 郭燕世.胃粘液-碳酸氢盐屏障.生理科学进展 1984;15

- (3):251—254.
2. 周 吕主编.胃肠生理学-基础与临床.北京:科学出版社,1991:435—462.
3. 潘占荣.幽门螺杆菌与胃炎.新消化病杂志 1997;5(1):49—50.
4. 宋伯根,李义清,赵桂芬,等.胃粘膜损伤程度与胃癌发生的关系.癌症 1993;12(5):372—374.
5. 贺利民,赵玉亭主编.临床胃病学.郑州:河南医科大学出版社,1996:57,13.
6. 侯冬梅,刘勤社,郭安阳.慢性萎缩性胃炎中医证型与血液流变学的关系.中国中西医结合脾胃病杂志 1997;5(1):14—16.
7. 甘 淳,葛来安,黄海彬,等.中医药诊治慢性萎缩性胃炎研究进展及展望.中国中西医结合脾胃病杂志 1996;4(3):189—191.
8. 陆为民,单兆伟,沈 洪.胃舒胶囊防治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究.华人消化杂志 1998;(10):897—899.
9. 陈德成,吴 旭.穴位注射对慢性萎缩性胃炎患者免疫调节作用机理研究.中国针灸 1998;18(3):182—184.
10. 沈蓓蓓.胃粘膜的适应性.基础与临床.国外医学消化系统疾病分册 1995,(1):12—14.
11. 何文波,高国林,侯 姝,等.大鼠慢性萎缩性胃炎时粘膜血管病变与胃癌的关系.世界华人消化杂志 1999;7(2):130—131.
12. 黄梅芳,邓长生,易季云,等.丹参对实验性急性乙醇胃粘膜损伤的保护作用及其机理的研究.中华消化杂志 1996;16(2):82—84.
13. 李和泉,常 青,聂 桦,等.川芎嗪对不同状态大鼠胃粘膜动力学的影响.中国病理生理杂志 1991;7(3):294—296.
14. 常 江,邓长生,沈佩弟,等.丹参对大鼠乙醇性胃粘膜损伤的保护作用的研究.中国病理生理杂志 1991;10(1):27—29.
15. 张丽红,李和泉.丹参提取物 F 对胃粘膜失血/再灌注损伤的保护作用.中国病理生理杂志 1993;9(5):641—643.
16. 朱舜丽,许冠荪,孙 勇,等.电针抗应激性胃溃疡大鼠脑组织和胃粘膜中一氧化氮合酶的变化.中国中西医结合脾胃病杂志 1997;5(4):217—219.
17. 邓长生,黄梅芳,高志清,等.丹参对大鼠急性胃粘膜损伤后 LPO、SOD 及 GSH-Px 含量或活性的影响.湖北医科大学学报 1995;16(2):121—123.
18. 向爱民,周德端.中药与胃粘膜屏障.华人消化杂志 1998;6(6):537—538.

(收稿:1999-10-15 修回:2000-04-17)