

· 综 述 ·

中医药抗消化性溃疡复发的机理研究进展*

周福生 胡 玲 崔琦珍 黄志新 罗 琦

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是临床上的常见病、多发病,积极的药物治疗已使95%以上的患者免于外科手术,但其易于复发仍是目前亟待解决的难题。我们对近年来中西医抗溃疡复发的机理研究作一简单回顾,并尝试从提高溃疡愈合质量(quality of ulcer healing, QUH)的角度初浅探讨中医药抗PU复发的机理研究思路。

关于QUH

PU本身属于穿透粘膜肌层或其以下的坏死性病变,愈合过程十分复杂,一般包括坏死物的清除,基底部肉芽组织的长出,进而纤维化形成瘢痕组织以及血管的生长等,以往较少将愈合溃疡组织结构及功能的异常与复发联系起来;1991年Tarnawski等⁽¹⁾从病理学角度在对实验性愈合溃疡的研究过程中发现,所谓常指的愈合溃疡,实际上包括如再生粘膜厚度减低、结缔组织过度增生、腺体扩张且排列紊乱、粘膜下血管网减少、微血管结构紊乱等明显的组织学和超微结构的异常。正是由于这些异常进而影响了细胞氧气的输送、能量的供给及粘膜的防御功能,从而成为溃疡复发的病理基础。于是他们率先提出了QUH的概念,指出溃疡的愈合不仅需要粘膜缺失的修复,更需要粘膜下组织结构的修复、重建和功能的恢复,完全治愈的溃疡其复发率应该是很低的;从而把QUH的好坏与未来溃疡的复发紧紧联系起来。目前有关QUH的评价标准包括内镜下再生粘膜成熟度、再生粘膜组织学成熟度及再生粘膜功能学成熟度3个方面,其中后者主要有粘膜血流、前列腺素(prostaglandins, PGs)表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平测定及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达、热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)表达及免疫功能的测定等方面。

QUH的机理研究

PU的发生主要是粘膜的攻击因子(胃酸、胃蛋白

酶及helicobacter pylori(HP)感染等)和保护因子之间失衡所致,而治疗后之所以容易复发与其愈合的质量密切相关。大量的研究提示,除再生粘膜组织结构的异常外,溃疡局部血液循环不良、营养障碍、粘膜屏障及免疫功能下降等功能的改变均影响到其愈合的质量。

1 EGF与QUH的关系 EGF是一种含53个氨基酸的单链多肽,分子量为6045道尔顿,被认为是溃疡愈合过程中抗溃疡和促进溃疡愈合的分子调节因子,因其不仅具有能够刺激胃肠粘膜上皮中mRNA、DNA和蛋白质合成,促进上皮细胞增生,改善胃粘膜血液循环和增强粘膜屏障的作用,而且还可通过与壁细胞上的EGFR作用而显著抑制胃酸的分泌,是调节溃疡愈合重要的中介因子⁽²⁻⁴⁾。在抗实验性溃疡复发的研究中发现,硫糖铝在一定的pH值内能诱导和激活EGF及EGFR,将EGF固定在溃疡区域并使其聚集,增加EGFR在溃疡处粘膜的表达⁽⁵⁾,从而提高QUH。

2 PGs与QUH的关系 PGs是花生四烯酸的主要代谢产物,具有保护胃粘膜及抗炎作用,并可通过刺激细胞的增殖、血管生成、细胞外基质的重建而加速溃疡的愈合从而提高QUH。有研究表明,在消炎痛抑制PGs合成时可加速乙醇诱导的胃粘膜损伤,而利用外源性PGs可以逆转此种损伤,预先用消炎痛处理的实验性大鼠溃疡愈合后会因PGs的耗竭而持续存在多形白细胞的浸润,表现为QUH差,通过PGs及其类似物的治疗能改善QUH,从而减少复发⁽⁶⁾。

3 HSPs与QUH的关系 HSPs是古老的、进化上高度保守的蛋白,在维持细胞的正常形态及功能中起重要作用,参与介导蛋白质的转位、折叠、装配等过程,但本身不成为新合成蛋白质的组成部分^(7,8),这种功能被称为“分子伴侣”作用。有人发现,束缚水浸对大鼠胃粘膜HSPs的诱导发生在粘膜损伤之前,且预先经胃内给予抗溃疡药GGA可诱导HSPs更高水平的表达,并防止胃粘膜发生严重损伤⁽⁹⁾。另有研究也发现具有健脾益气、理气止痛、活血化瘀作用之健脾益气方能明显提高实验性大鼠急性胃粘膜损伤组织中HSPs的表达⁽¹⁰⁾,从而能防止对其胃粘膜的损伤。上述研究提示HSPs对胃粘膜的适应性保护机制可能与

* 广州中医药大学中医药研究与发展总体规划、广东省自然科学基金资助课题(No. J98007 9906)

广州中医药大学脾胃研究所(广州 510405)

万方数据

其“分子伴侣”的作用密切相关,并通过所具有的细胞自稳和保护作用使细胞在受到刺激后,可在翻译和转录水平调整蛋白质合成,改变细胞的代谢和功能,从而发挥粘膜的保护作用。

4 免疫功能与 QUH 的关系 免疫功能的改变在 PU 的发生和复发过程中也起重要作用,T 淋巴细胞和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)在调节机体的免疫功能和维持机体内环境平衡中的作用不容忽视。T 淋巴细胞不仅是细胞免疫的主要效应细胞,也是机体免疫应答反应最主要的调节细胞,T 细胞亚群之间的相互制约和促进可使免疫调节功能维持动态平衡;IL-8 细胞因子基因是一种超表达基因,由一个抑制蛋白控制,受刺激后不需要合成诱导蛋白,可直接使 IL-8 基因转录和翻译^[11],是白细胞,特别是中性粒细胞作用的趋化因子和机体炎症反应的重要介质。已有研究者发现 PU 患者外周血 T 细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 的均值及 CD_4^+/CD_8^+ 的比值皆明显低于正常对照组^[12];而在 PU 患者胃粘膜上皮和固有层中也发现 IL-8 mRNA 阳性细胞的分布^[13]。另有研究认为人体中可能存在有“免疫-大脑-胃肠道”轴,免疫功能参与了消化液分泌和粘膜自体平衡的调节,一旦异常常可导致溃疡的发生或复发。甚至有人提出抗溃疡药物作用的靶器官是淋巴系统免疫细胞而不是以往所认为的胃粘膜内的壁细胞之说等^[14,15]也进一步指出了提高机体免疫功能对促进溃疡的愈合、防止复发的重要作用。

5 HP 与 QUH 的关系 在美国洛杉矶召开的第十届世界胃肠病学大会上已明确指出,PU 的药物治当前着眼于消灭 HP 和防止复发。HP 持续感染不仅可使胃粘膜结构遭到破坏,阻抑胃酸对胃泌素细胞分泌的负反馈作用,造成胃内 pH 值发生改变,并可通过免疫及内分泌等多种途径削弱粘膜屏障从而成为 PU 的致病因素。有研究发现,HP 的细胞毒素可抑制溃疡边缘细胞的增殖,影响溃疡的瘢痕形成^[16]。HP 与 PU 复发的关系也得到临床调查的证实,根治 HP 不但能加速溃疡愈合,而且大大降低了复发率,有人对 104 例 HP 阳性的十二指肠溃疡患者分别给予雷尼替丁或雷尼替丁加抗生素进行对照观察,一年后发现雷尼替丁组复发率为 86%,加抗生素组仅为 8%^[17],显示出复发与 HP 感染有极为密切的关系。

中医药抗溃疡复发的研究

在抗溃疡的治疗中,如何能提高 QUH 以有效地抗溃疡的复发是研究的焦点问题,虽然国内外在这方面做了大量的基础研究工作,但往往从单一的化学成分着手,从复合有效成分的综合治疗研究较少,目前现

代医学尚未能有效地解决这个问题。中医药从整体调节出发,利用复方多环节、多途径的作用机理及副作用小的优势,在抗 PU 治疗中取得一定成绩,主要体现在以下几方面。

1 改善粘膜血流 愈合溃疡局部组织纤维化、瘢痕化必然导致微血管结构的减少、紊乱,这与中医临床的血瘀征象是一致的;而活血化瘀药能增加粘膜组织的循环灌注、促进其能量代谢,保证粘膜上皮及溃疡底部和边缘腺体迅速再生及保持粘膜微环境的酸碱平衡等,从而能提高 QUH。如著名老中医董建华教授在治疗瘀久入络之溃疡重症时,常用猬皮香虫汤,姜春华教授对本病见舌紫、疼痛拒按、黑便等常用生大黄、刺猬皮、虫等,不仅在近期能明显改善患者的临床症状,而且能获得较好的远期疗效^[18]。

2 抗 HP 感染 根除 HP 可极大地降低 PU 的复发而达到治愈溃疡的目的^[19]。近年来,为寻找有效抑制或杀灭 HP 的中药单方和复方,并探讨其作用机理,许多学者做了大量的研究工作。在对 200 种不同性味、作用的中药抗 HP 的试验中,发现 38 种有不同程度的抑菌作用,其中以黄芩、黄连、大黄、黄柏、紫花地丁、土茯苓、乌梅、山楂等作用明显,最大抑菌环为 25mm^[20]。然而,一些具有体外抑菌作用的药物在临床上根除 HP 的疗效并不理想,这可能与 HP 寄居于胃粘液层内,其周围的高酸环境破坏了对酸敏感的药物发挥作用有关^[21];因此,中药的抗菌作用并非仅是单纯杀死细菌,临床更强调根据中医辨证论治使用既能调节机体免疫功能,又能杀灭 HP 的有效复方制剂。如采用消幽汤治疗 HP 阳性的 PU 患者 42 例,结果表明在控制临床症状和近期疗效方面与对照药雷尼替丁相似,但在 HP 的根除及远期疗效方面则具有一定的优势^[22]。而采用中药灭 HP 煎剂与抗 HP 三联、三联西药联合应用后,发现此种疗法既可提高临床疗效,又能减少副作用,同时还可使 QUH 提高^[23],提示中西医结合用药有可能是提高 HP 根除率及 QUH 的有效途径。

3 增强粘膜屏障 增强和保护胃粘膜屏障功能,是提高 QUH,减少复发的综合体现。药理研究表明,健脾益气类方药可通过提高 PU 患者的细胞和体液免疫功能,减少 H^+ 的回渗而加强 PU 的修复和防止复发,疏肝理气和胃之品能抑制胃酸分泌、降低胃蛋白酶活性,从而减少对粘膜的损伤,且停药后未发现有明显的反跳性分泌现象;行气活血药物有改善溃疡患者微循环,增加局部血流量,从而增强粘膜的屏障功能。

此外,通过针刺治疗 HP 阳性的 PU 患者,发现其

根除 HP 的疗效略优于西药三联对照组,且副作用小,远期疗效高⁽²⁴⁾。而运用穴位组织疗法抗 PU 复发的前瞻性研究也提示,该法治疗在停用组胺 H₂ 受体拮抗剂半年内可使复发率降至 11.4%⁽²⁵⁾。上述研究提示针灸治疗也具有一定抗溃疡复发的作用,其机理可能是通过刺激人体局部腧穴,达到调节气血阴阳平衡,抑制胃酸分泌,提高胃内 pH 值,使 HP 的生存环境遭到破坏,而达到根除 HP 的目的。

研究思路

由于中药治疗 PU 是通过整体调节来实现对局部病理改变的修复,最大限度地调动了机体抗病祛邪、除旧布新的能力,故不仅能有效调节 PU 的攻击因子与保护因子之间的失衡,而且在治愈 PU 的同时,还能对紊乱的消化功能进行调整,从而提高其愈合的质量。用组化方法进行胃粘液染色、定量分析及对愈合溃疡形态学的观察发现,中药胃痛灵能提高 QUH 和防止溃疡癌变⁽²⁶⁾。而采用健脾益气、理气化痰、清热解毒之品组方加减治疗 PU 和糜烂性胃炎患者 62 例,发现所用中药能提高患者粘膜组织内 PGE₂ 含量,并降低 TXB₂ 的合成,显示了明显的粘膜保护作用⁽²⁷⁾。但综观看来,目前中药治疗抗 PU 复发的研究报道虽然较多,但采用 QUH 标准来进行评价的则很少,值得提出的是,在中药抗 PU 复发治疗的评价中,除再生粘膜组织学成熟度外,再生粘膜功能学的成熟度似乎起着更为重要的作用;众多的研究已经提示 PGs、EGF 及受体、HSPs 及机体免疫功能等均与 QUH 密切相关;而中药治疗在改善 PU 患者粘膜微循环,根除 HP 感染,加强上皮细胞再生能力,提高粘膜内生 PGs 水平,增进机体的免疫功能,进而改善胃肠道粘膜屏障功能等方面已显示出一定的苗头,故而加强这方面的研究,特别是机理的研究,对临床上针对影响 QUH 的因素选择用药,进而控制溃疡的复发有着重要的意义。

参 考 文 献

1. Tarnawski A, Stachwra J, William JK, et al. Quality of gastric ulcer healing: a new, emerging concept. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(1):s42.
2. Szabo S, Kusstatscher S, Sandor Z, et al. Molecular and cellular basis of ulcer healing. *Scand J Gastroenterol* 1995;30 (Suppl 208):3—8.
3. Chen XG, Zhang WD, Jiang B, et al. Reduced secretion of epidermal growth factor in duodenal ulcer patients with *helicobacter pylori* infection. *Chin Natl J New Gastroenterol* 1997;3(1):31—34.

4. Tarnawski A, Tanoue K, Santos AM, et al. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? *Scand J Gastroenterol* 1995;21(1):9—14.
5. Tarnawski A. Cellular and molecular mechanisms of the gastric mucosa: injury of the mucosa and the protective action of antacids. *Rev Gastroenterol Peru* 1995;15(1):74—78.
6. Kibayashi K, Arakawa T. Arachidonic acid cascade and gastric mucosal injury, protection, and healing: topics of this decade. *J Clin Gastroenterol* 1995;21(1):s12—17.
7. Craig EA. Chaperones: Helpers along the pathways to folding. *Science* 1993;260:1902—1903.
8. Agard DA. To fold or not to fold. *Science* 1993;260:1904.
9. Hirakawa T, Rokutan, Nikawa T, et al. Geranylgeranyl-lactone induces heat shock proteins in cultured guinea pig gastric mucosal cells and rat gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996;111:345—347.
10. 李国成, 罗树星, 黄 橘, 等. 健脾益气方对急性胃粘膜损伤大鼠热休克蛋白的影响. *中国中西医结合杂志* 1998;18(3):162—164.
11. Gionchetli P, Vaica D, Campieri M, et al. Enhanced mucosal interleukin-6 and -8 in *helicobacter pylori* positive dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:883.
12. 门子荣, 钱冬梅, 刘复强, 等. 不同胃病患者的外周血 T 淋巴细胞亚群的测定结果. *基础医学与临床* 1998;18(3):30—32.
13. Furukawa K. The enhanced expression of IL-6 and IL-8 IN HP-positive gastric ulcer. *Gastroenterology* 1995;108(4):A97.
14. Uehard U. Gastric antisecretory and antiulcer actions of interleukin-1, evidence for the presence of an "immun-brain-gut" axis. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(1):s149—155.
15. Mezey E. Localization of targets for antiulcer drugs in cells of the immune system. *Science* 1992;258:1662—1665.
16. Wyle F, Chang K, Stachura I, et al. *Helicobacter pylori* cytotocin delays healing of experimental gastric ulcers. A key to pathogenicity? *Dig Dis Sci* 1993;38:1370.
17. Hentschel E, Brandstatter C, Dragnosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin metronidazole on the eradication of *helicobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328(5):305—312.
18. 樊 群, 张海燕. 中医药提高溃疡愈合质量的治疗思路. *中国中西医结合脾胃杂志* 1996;4(3):186—189.
19. NIH Consensus. Development Panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;271:65.
20. 王绪林, 缴稳玲, 吕宗舜, 等. 抑制幽门螺旋杆菌中药的初步筛选. *中国中西医结合杂志* 1994;14(9):534—536.

(接 225 页)

(上接 234 页)

21. Vander huls RWM , Keller JJ , Rauws EJT , et al. Treatment of helicobacter pylori infection : A review of the world literature. Helicobacter , 1996 ;1(1):6.
 22. 王胜英. 消幽汤治疗幽门螺旋杆菌相关性消化性溃疡疗效观察. 河北中医 1999 ;21(4):220—221.
 23. 姚希贤. 加强消化性溃疡合理治疗的有关研究. 中华内科杂志 1997 ;36(4):221—222.
 24. 李 阳. 针刺根除幽门螺旋杆菌感染的疗效观察. 中国针灸 1999 ;10:601—602.
 25. 李方儒. 穴位组织疗法防止消化性溃疡复发的前瞻性研究. 天津中医 1991 (2):13.
 26. 鄢顺琴 , 凤良元 , 苏英豪 , 等. 胃痛灵保护胃粘膜作用及对胃溃疡愈合质量的影响. 中国中西医结合杂志 1995 ;15(10):612—614.
 27. 王长洪 , 王艳红 , 周 莹 , 等. 中药对胃粘膜合成前列腺素的临床及实验研究. 中国中西医结合杂志 1994 ;14(9):528—530.
- (收稿 :2000 - 06 - 05 修回 :2000 - 11 - 18)