

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2012.11.017

脾虚与胃黏膜屏障功能

赵盛云¹, 姜巍², 王垂杰²

(¹ 辽宁中医药大学 博士研究生, 辽宁 沈阳 110001;

² 辽宁中医药大学附属医院 消化科, 辽宁 沈阳 110001)

关键词:脾虚; 胃黏膜屏障; 防御机制; 慢性胃病

中图分类号:R 322.2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2012)11-0523-03

慢性胃病是我国的常见病、多发病,慢性胃病以胃黏膜层病变为主,胃黏膜屏障功能和防御体系的破坏在慢性胃病的发病中起到了关键作用。迄今为止,关于慢性胃病发病机制仍不十分明了,因此,深入进行慢性胃病的研究,仍十分必要。在中医消化领域,脾虚主要是指因脾气虚弱导致脾主运化失常的中医病理、病机概念和病证,不少研究已证实脾虚是慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎和消化性溃疡等慢性胃病常见的病机过程和重要的病理因素之一^[1-3],即脾虚致使脏腑功能异常,进而影响胃黏膜屏障功能,破坏胃黏膜防御机制和导致慢性胃病的发生。因此,全面探讨脾虚与胃黏膜屏障功能之间的关系,对寻找预防和治疗慢性胃病的有效途径具有重要的临床意义。

1 脾虚与慢性胃病

中医学认为,脾为后天之本,气血生化之源,脾气健旺则气血充足。脏腑功能正常,亦即人之后天代谢活动的正常进行,全赖脾的功能正常才得以维持。脾虚则气血生化乏源,脏腑功能衰退,机体的代谢活动失调。正如李东垣《脾胃论·脾胃虚实传变论》所言“……元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气;若胃气之本弱,饮食自倍,则脾胃之气既伤,元气亦不能充,而诸病之所由生也。”因此脾胃对全身脏腑疾病起着举足轻重的作用,正所谓“内伤脾胃,百病由生”、“四季脾旺不受邪”。然而,脾胃损伤最易导致的还是脾胃系统疾病,而调治脾胃在慢性胃病的防治中则占有重要的地位。胃病之所以从脾论治,是因为脾与胃具有十分密切的生理病理关系。脾与胃以膜相连,同主中焦,水谷纳运相得,气机升降相因,阴阳燥湿相济。及其有病之时,虽阴阳异位,亦相互影响。如饮食不节则胃病,胃病则脾无以禀受,亦从而为病。脾具有很多的生理功能,脾

主运化是最基本最重要的功能,也是其他功能得以实现的基础。在中医消化领域,脾虚主要是指因脾气虚弱导致脾主运化失常的中医病理、病机概念和病证。一旦脾主运化失常就会发生水湿不运、水谷不化的病证,如胃痛、痞满、嘈杂等,表现为食后腹胀、暖气、胃脘疼痛、呃逆、便溏、四肢无力等。很多研究证实,脾虚是各种慢性胃病常见的证型、病机过程和重要的病理因素之一。柯莹玲等^[4]对 542 例慢性萎缩性胃炎患者的病因和证候进行了细致的观察,发现中虚气滞占 44.7%,认为中虚气滞不仅是慢性萎缩性胃炎的主要病机和证型,而且是导致本病的主要病因。王萍等^[5]对消化性溃疡中医证候特征进行分析,发现证候要素以脾虚为主(38.2%)。张声生等^[6]对 565 例功能性消化不良中医证候及症状分布特点进行研究,发现脾虚气滞证型最多(46.4%)。由此可见,在慢性胃病的发病中,脾虚是其中的一个重要易患因素,是慢性胃病常见的病机、病证和重要的病理过程之一。而慢性胃病发病过程中,黏膜损伤的慢性过程也符合脾虚具有的慢性的、虚性的与正常体质呈渐变关系病理特点。

2 慢性胃病与胃黏膜屏障功能

胃酸、细菌、毒素、应激等各种不同的攻击因子引起胃黏膜病变的机制虽然不同,但它们有一个共同的机制就是防护因子与攻击因子失衡导致的基本病理生理过程。当攻击因子增强或防护因子减弱时,胃屏障就会遭到破坏,引起氢离子反渗,肥大细胞释放组胺,并刺激壁细胞加强泌酸,进一步加重了氢离子反渗,导致恶性循环,同时还会刺激嗜铬细胞分泌 5 羟色胺,后者与组胺协同引起胃黏膜微循环障碍,于短期会出现充血、水肿等炎症反应,远期则可导致糜烂与溃疡形成。胃黏膜炎症损害浅层会导致浅表性胃炎和糜烂性胃炎,损害深层则产生胃溃疡和萎缩性胃炎,萎缩性胃炎可由浅表性胃炎发展而来,同时常出现肠腺化生和不典型增生等癌前病变,进一步可发展为胃癌。胃黏膜防御(保护)的概

念是指胃黏膜长期暴露于腔内 pH、渗透压和温度的广泛变化而不受损伤的各种因素,并能对抗细菌产物所引起的局部或全身炎症反应。通常将胃黏膜屏障功能分为上皮前黏液和碳酸氢盐屏障、上皮细胞层和上皮后血流 3 个层面,而且强调前列腺素 E、表皮生长因子、胃泌素、生长抑素等多因素的参与作用。Wallance 等^[7]将参与胃黏膜防御的各种因素分为 5 级:第 1 级是分泌到胃腔内的胃酸、黏液、碳酸氢盐、免疫球蛋白、表面活性磷酸脂等具有防御功能的各种物质,又称黏液屏障;第 2 级是指胃黏膜上皮细胞顶膜及细胞之间形成的紧密连接,它能防止氢离子反渗,是形成胃组织与胃腔间 pH 陡峭梯度的关键,能显著抵御胃酸引起的损伤,形成对于被动弥散相对紧密的屏障,又称胃黏膜屏障;第 3 级是黏膜微循环,包括体液、血液、神经递质及其调节等,血流充足才能运输氧和营养成分,并维持胃黏膜的功能和结构更新,促进黏液生成和分泌,以将壁细胞产生的碳酸氢根离子运输至上皮细胞分泌入黏液层;第 4 级是黏膜免疫系统,包括肥大细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞等,感受异物或有害成分,形成炎症性反应;第 5 级是黏膜损伤时,上皮、腺体的再生和修复功能,如胃腺生成、神经再生和微循环重建等,它包括许多细胞和调控因子,如上皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等。以上关于胃黏膜防御因素的 5 级分类,又可视为胃黏膜屏障的 5 道防线。作为黏膜保护的 1 道防线,黏液凝胶构成胃十二指肠黏膜的物理保护屏障,主要成分是糖蛋白和脂类,它们质与量的变化可以影响胃十二指肠黏膜上皮细胞的完整性^[8],磷脂是脂类中参与胃黏膜屏障作用最强者,磷脂在覆盖上皮表面参与构成黏液层结构^[9];胃黏膜上皮细胞紧密连接封闭了细胞旁通道,构成了黏膜防御的第 2 道防线^[10];作为第 3、4 道防线的黏膜免疫屏障,主要包括 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞,B 淋巴细胞分泌的 sIgA^[11]和激活的 CD 4⁺、CD 8⁺ T 细胞可间接反映黏膜免疫屏障功能的完整性;细胞凋亡对黏膜上皮、腺体的损伤、再生、修复有很大的影响,在胃黏膜屏障的第 5 道防线中起到很大的作用。

3 脾虚与胃黏膜屏障功能

胃黏膜排列紧密的上皮细胞和上皮细胞表面黏液层构成了胃黏膜屏障存在的 2 个重要解剖学基础。该屏障除具有机械保护作用外,尚具有维持黏膜内外正常 H⁺ 浓度、阻止胃蛋白酶通过、保护黏膜免受消化性损伤以及阻止霍乱毒素和某些药物侵蚀损伤胃黏膜的作用。许多实验研究已证明脾虚模型动物的胃黏膜屏障功能及防御因素发生了如下改

变。

其一,胃黏膜表面黏液凝胶层的改变。彭成等^[12]用 PAS 阿辛兰染色发现,食酸致脾虚大鼠胃和空肠的酸性和中性黏液明显少于正常对照组。陈小野等^[13]观察到脾虚萎缩性胃炎大鼠胃腺颈部酸性黏液细胞带厚度和胃体腺腺体中部中性黏液细胞带厚度明显变薄。徐州等^[14]研究香砂六君颗粒对于脾虚证动物模型的作用,检测胃黏膜磷脂含量,发现单纯造模组胃黏膜中磷脂显著低于正常对照组、香砂六君颗粒组和香砂六君丸组,以香砂六君颗粒组含量最高。胃黏膜表面黏液凝胶层是胃黏膜防御机制的第 1 道防线。黏液是由表面上皮细胞、贲门腺,幽门腺和黏液颈细胞共同分泌的黏稠的不溶于水的凝胶,贴附于胃黏膜表面,其主要成分为糖蛋白、脂类等。近年来,大家逐渐认识到脂类物质,尤其是磷脂对胃黏膜屏障保护的重要性。磷脂既是胃黏液中的重要成份,又能单独或(和)糖蛋白一起构成疏水的有机结构,防治氢离子逆扩散。参与胃黏膜屏障作用的脂类中以磷脂的作用最强。上述研究说明脾虚证大鼠胃内酸性和中性黏液减少、胃黏膜磷脂含量下降,黏液屏障削弱,应用健脾益气中药可提高胃黏膜磷脂含量,增强黏液屏障保护性。

其二,胃黏膜上皮细胞的改变。姚永莉等^[15]发现脾虚大鼠胃黏膜透射电镜下上皮细胞坏死脱落,上皮细胞内含大量自噬泡,腺体萎缩,肠黏膜微绒毛排列稀疏紊乱长短不一,而中药预防及治疗组则无上述病理改变。由此可见,脾虚可导致胃黏膜上皮细胞病理性改变,应用健脾益气中药可以减轻上皮细胞损伤,加强胃黏膜上皮细胞的完整性和连续性。

其三,胃黏膜免疫机制损伤。杨舒等^[16]研究发现,中医脾虚对免疫机制的影响主要包括胸腺脾脏等免疫器官重量的减少及超微结构的改变,自然杀伤细胞杀伤能力、抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(ADCC 作用)、分泌细胞因子能力的下降以及巨噬细胞吞噬杀瘤能力、产生 NO 能力的下降。上述可见,脾虚与胃黏膜免疫机制受损休戚相关,脾虚可导致胃黏膜的免疫应答能力下降,从而降低胃黏膜屏障机制的防御能力,而健脾益气中药可调节和改善胃黏膜免疫机制异常。

其四,胃黏膜血流量改变,刘旺根等^[17]研究发现脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠其胃黏膜血流量明显低于正常对照组($P < 0.01$),经黄芪建中汤补虚健脾、温中和里治疗后,胃黏膜血流量显著增加。上述研究表明,中医脾虚与胃黏膜血流量改变密切相关,脾虚可导致胃黏膜血流量减少,胃黏膜防御机制减弱,而健脾益气可纠正和改善胃黏膜血流量降低的

病理变化。

其五,胃黏膜上皮细胞凋亡的变化。杜红卫等^[18]研究补中益气汤对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜组织细胞凋亡的影响,发现脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜组织细胞 Bcl-2、Bcl-2/Fas 明显低于正常大鼠,经补中益气汤治疗后能恢复到接近正常水平,即补中益气汤可增强 Bcl-2 和 Fas 基因对细胞凋亡的抑制作用,减少细胞凋亡。细胞凋亡对黏膜上皮、腺体的损伤、再生、修复有很大的影响,在胃黏膜屏障的第 5 道防线中起到很大的作用。通过以上研究分析,可以总结并推测,脾虚通过对胃黏膜不同层次的防御机制的微观指标产生影响,从而导致胃黏膜屏障功能的下降和防御体系的破坏,进一步导致慢性胃病的发生。

目前,脾虚在消化系统疾病发病机制中的研究多集中在胃肠道激素、消化酶的改变、细胞内的能量代谢、血清免疫学等方面,脾虚与胃黏膜防御机制下降所涉及相关因素和微观指标探讨尚不够全面。实验研究多局限于对组织和血液中 NO、胃泌素、表皮生长因子、血流量变化和免疫指标的研究,尚少见系统的对胃黏膜屏障与脾虚相关性探讨。其次,临床研究病例相对不足,小样本的研究观察难以真正反映患者脾虚状态与胃黏膜自身防御功能不足的相关性。且临床研究尚缺乏系统性和完整性,涉及病种较少。因此,详细阐述脾虚与胃黏膜屏障功能之间的关系具有重要的意义,不但有助于进一步提高慢性胃病防治的疗效和探寻中药修复胃黏膜的作用机制,而且为中药胃黏膜保护剂的研发,为健脾益气法的临床应用提供依据,为传统中药的临床广泛应用,提高临床疗效以及降低慢性胃病的发病率等方面具有重要指导意义。

参考文献

[1] 谢晓平.慢性浅表性胃炎中西医研究进展[J].光明中医,2008,23(6):885-886.
 [2] 朱方石,姒健敏,王良静.萎缩性胃炎临床证型分类研究[J].世界华人消化杂志,2003,11(6):844-846.
 [3] 冯群法,闫杰,吴积海.中医辨证治疗消化性溃疡 65 例[J].中医研究,2009,22(4):43-44.
 [4] 柯莹玲,单兆伟.542 例慢性萎缩性胃炎患者中医辨证分型与病因分析[J].辽宁中医杂志,2006,33(2):161

-162.
 [5] 王萍,唐旭东,刘绍能.消化性溃疡中医证候特征分析[J].实用中西医结合临床,2008,8(4):39-40.
 [6] 张声声,陈贞,许文君,等.基于“寒、热、虚、实”二次辨证的 565 例功能性消化不良证候分布特点研究[J].中华中医药杂志,2008,23(9):833-835.
 [7] WALLACE J L, GRANGER D N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense[J]. FASEB J,1996,10:731-740.
 [8] ATUMA C, STRUGALA V, ALLEN A, et al. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2001,280:G922-929.
 [9] DONG M H, KAUNITZ J D. Gastroduodenal mucosal defense[J]. Curr Opin Gastroenterol,2006,22:599-606.
 [10] SCHUBERT M L. Gastric secretion[J]. Curr Opin Gastroenterol,2005,21:636-643.
 [11] MACDONALD T T. The mucosal immune system[J]. Parasite Immunol,2003,25:235-246.
 [12] 彭成,罗光宇,徐治国.主要补气药对偏食酸味脾虚模型作用的比较[S].全国中医药动物模型研讨会论文集汇编,北京:中国中医研究院基础理论研究所,1993:82.
 [13] 陈小野,吕爱平,邹世洁.大鼠脾虚型慢性萎缩性胃炎模型胃粘膜病理形态学研究[S].全国中医药动物模型研讨会论文集汇编,北京:中国中医研究院基础理论研究所,1993:251.
 [14] 徐州,肖国辉,代嘉莉.香砂六君颗粒防治脾虚胃病的动物实验研究[J].中华实用中西医杂志,2007,20(22):1933-1936.
 [15] 姚永莉,宋于刚,赵彤,等.大鼠脾虚模型胃肠粘膜形态学研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(1):8-10.
 [16] 杨舒,钱会南.中医脾虚证的免疫机制研究进展[J].辽宁中医杂志,2008,35(9):1433-1435.
 [17] 刘旺根,陈四清,冯黎.黄芪建中汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜屏障功能的影响[J].陕西中医,2007,28(3):375-376.
 [18] 杜红卫,刘中文,王冰梅.补中益气汤对脾虚动物胃粘膜细胞凋亡的影响[J].长春中医药大学学报,2006,22(3):39-40.