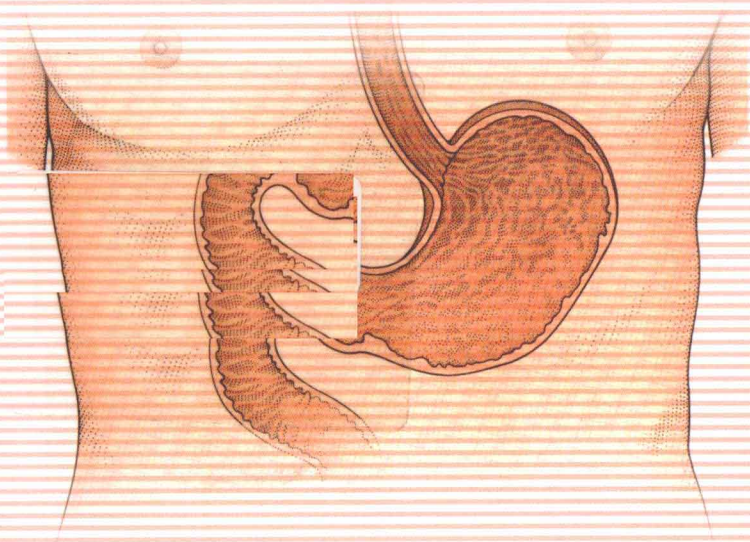


酸相关性疾病

主编 樊晓明

SUAN
XIANGGUANXING
JIBING



 复旦大学出版社

酸相关性疾病

张 颖 主编

中国医药出版社
CHINA MEDICAL PUBLISHING HOUSE
北京



中国医药出版社
CHINA MEDICAL PUBLISHING HOUSE
北京

酸相关性疾病

主 编 樊晓明
副主编 王炳芳 刘海林
郑鹏远 郭传勇

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

酸相关性疾病/樊晓明主编. —上海:复旦大学出版社,2011.9
ISBN 978-7-309-08370-5

I. 酸… II. 樊… III. 消化系统疾病-诊疗 IV. R57

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 165398 号

酸相关性疾病

樊晓明 主编

责任编辑/傅淑娟

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

常熟市华顺印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 17 字数 407 千

2011 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-08370-5/R·1224

定价:40.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

前言

酸相关性疾病是指一组与胃酸攻击作用密切相关的上消化道疾病,包括消化性溃疡病和胃食管反流病。自有文字记载以来,酸相关性疾病就一直困扰着人类。在现代社会,酸相关性疾病仍是消化系统的常见病和多发病,其发病率在全球呈逐年上升趋势。尽管对酸相关性疾病发病机制和药物治疗的研究近年取得了长足的进步,但其是一组复发率很高的疾病,严重影响着人们的生活质量。

人类对于胃酸及其功能的认识可以追溯到远古时代。尽管古希腊人并不知道现代化学意义酸的概念,但是知道胃内有既酸又苦的液体。大约公元前 350 年,*Diocles of Carystos* 就把与酸相关的症状描述为来源于胃。公元前 30 年,*Celsus* 就推荐,如果胃有溃疡,就要避免辛辣和酸性食物,食用清淡和胶性的食物。

直到 16 世纪,人们认识到胃内酸的存在并且与消化有关,消化过程本身是一化学过程而不是单纯的机械过程。但是,真正认识胃酸性质是在 1823 年,*William Prout* 在英国皇家医学会报告了著名的论文“On the Nature of Acid and Saline Matters Usually Existing in the Stomachs of Animals”。在这篇标志性论文中,*Prout* 证明了胃酸的性质是盐酸。随后在 1833 年,*William Beaumont* 利用长期观察一个胃痿病人的机会,研究了整个消化过程,发表了 his 论文“Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion”。在这篇论文中,*Beaumont* 肯定了消化过程需要盐酸,并且还需要另一个因子(胃蛋白酶?)参与。

对胃分泌调节的研究工作始于 *Ivan Pavlov*。他利用有胃痿的犬研究了支配胃肠道分泌的神经机制。随后,组胺及其受体的发现把胃分泌调节的研究带入了化学介质的时代。1902 年,*W. Bayliss* 和他的妹夫 *E. Starling* 发现了促胰液素和对胰腺分泌的刺激作用,验证了存在调节分泌的化学信使(激素),为研究激素调节胃分泌建立了基础。1905 年,*Edkins* 发现胃窦黏膜抽提物有强大刺激胃分泌的物质,提出了“胃胰泌素”的概念。直到 30 年后,*Komarov* 才用化学方法证明了“胃胰泌素”就是胃泌素。

尽管在 1823 年,*William Prout* 就证明了胃酸就是盐酸,但是直到 19 世纪末,人们才认识到酸可以引起黏膜损害,胃酸是溃疡产生的主要原因,著名的格言“无酸无溃疡”一直被奉为是消化性溃疡病发病和指导消化性溃疡病治疗的金科玉律。一个多世纪以来,尽管对消化性溃疡病的发病机制和刺激通路的研究不断深入,外科手术和内科药物治疗也在不断进步,但治疗原则一直没有改变。

如何减少胃酸引起的黏膜损害一直是众多科学家和医学家追求的目标。早期发现中和胃酸可以减少酸引起的损害,导致抗酸制剂、无刺激饮食、牛奶作为治疗的主要手段。在发现有效抑制胃酸分泌的药物之前,外科一直是治疗消化性溃疡和复发的主要手段。1881 年,*Billroth* 成功地进行了胃切除术,*Wolfler* 研发了胃肠吻合术。随着对调节胃酸分泌机制的广泛理解,*Latarjet* 创建了迷走神经切断术代替胃切除术,后由 *Dragstedt* 加以延伸。在 1957 年,*Griffith* 和 *Harkins* 创建了选择性迷走神经切断术,最后在 1967 年,*Holle*, *Hart* 和 *Amdrup* 引入了高选择性迷走神经切断术。

随着对胃酸分泌调节机制的不断深入研究,有效抑制胃酸分泌的药物逐渐被发现。组胺受体拮抗剂的发现使酸相关性疾病的治疗发生了革命性的变革。1977 年, H_2 受体拮抗剂的

合成成功开创了治疗消化性溃疡病的新时代。晚近,酸分泌的分子基础质子泵的发现导致了一类新的治疗药物质子泵抑制剂的诞生。把质子泵作为治疗的靶目标,人们可以有效地抑制胃酸分泌。

现在除了急诊情况以外,消化性溃疡病的药物治疗基本取代了外科治疗。但是微创手术,如腹腔镜或内镜的胃底折叠术,在治疗胃食管反流病中仍占有一席之地,因为至今临床还没有调节、恢复食管下括约肌压力的药物可供使用。

胃酸有助于消化食物,但是为什么正常情况下胃本身不被消化,这个问题一直使人困惑不解。直到20世纪60年代早期,才由Charles Code和Horace Davenport的研究证明胃有自己的保护机制,提出了胃黏膜屏障的概念。人们进一步认识到酸相关性疾病主要是由于酸过多或黏膜屏障功能缺陷而引起。保护和增强黏膜屏障功能成为治疗酸相关性疾病的另一方面。

幽门螺杆菌的发现及其与消化性溃疡病关系的研究导致了消化性溃疡病治疗的又一次革命。根除幽门螺杆菌可大大减少消化性溃疡的复发,消化性溃疡病成为可以治愈的疾病。目前也相当清楚,幽门螺杆菌感染与胃肿瘤相关。

尽管酸相关性疾病现在得到了有效的治疗,但是仍有许多问题有待进一步深入研究。基因生物学和蛋白质组学的进展在21世纪具有广泛的前途,无疑会在酸相关性疾病的诊断和治疗中得到应用。新型的抑酸药物如质子泵拮抗剂正在开发研究之中,更简单有效根除幽门螺杆菌的治疗药物如针对幽门螺杆菌特殊蛋白质的药物无疑会出现,针对一过性下食管括约肌松弛作为治疗靶点的药物也一定会为治疗胃食管反流病提供有力的武器。

本书从酸相关性疾病的解剖、生理、病理生理、诊断与治疗等多个方面进行阐述,着重将基础研究与临床进展相结合,介绍当前最新研究成果及发现。由于作者学识水平有限,书中难免有不足之处,敬请同行指正。

感谢复旦大学附属金山医院图书馆的逢冬梅女士对本书书稿的细心校对和编排。本书的出版也得到了上海市金山区卫生系统第三周期医学建设重点建设专科基金的支持,在此一并表示感谢。

樊晓明

2011年6月

目 录



基 础 篇

第一章	上消化道解剖组织学	2
第一节	食管解剖组织学	2
第二节	胃解剖组织学	7
第三节	十二指肠解剖组织学	12
第二章	上消化道运动生理学	14
第一节	食管运动生理学	14
第二节	胃运动生理学	16
第三章	胃酸分泌及其调节机制	21
第一节	胃酸分泌的时相	21
第二节	胃酸分泌的神经调节	22
第三节	内分泌和旁分泌调节	25
第四节	细胞调节	27
第四章	上消化道黏膜屏障	34
第一节	食管屏障	34
第二节	胃黏膜的防御功能	35
第三节	肠黏膜屏障	46
第五章	幽门螺杆菌	50
第一节	幽门螺杆菌的发现和命名	50
第二节	幽门螺杆菌的研究历史	51
第三节	流行病学	53
第四节	生物学	56
第五节	病理生理	66
第六章	抗酸和抑酸药物	80
第一节	抗酸药	80
第二节	抗胆碱能药	81
第三节	H ₂ 受体拮抗剂	81
第四节	质子泵抑制剂	82

第七章 黏膜保护药物	87
------------------	----

疾 病 篇

第八章 功能性烧心	94
第一节 流行病学	94
第二节 病因与发病机制	94
第三节 诊断标准	95
第四节 诊断程序	95
第五节 鉴别诊断	96
第六节 治疗	96
第九章 胃食管反流病	98
第一节 概述	98
第二节 反流性食管炎	108
第三节 非糜烂性反流病	119
第四节 Barrett 食管	133
第五节 食管外并发症	141
第十章 功能性消化不良	146
第十一章 慢性胃炎	152
第十二章 消化性溃疡病	162
第一节 流行病学	162
第二节 病因	162
第三节 发病机制	165
第四节 病理改变	169
第五节 临床表现	169
第六节 特殊类型的消化性溃疡	170
第七节 辅助检查	172
第八节 鉴别诊断	180
第九节 药物治疗	182
第十节 消化性溃疡并发症的诊断和治疗	187
第十一节 外科治疗溃疡病的手术方法	194
第十三章 应激性溃疡	200
第十四章 卓-艾综合征	208

技 术 篇

第十五章	食管 pH 监测	224
第一节	导管法	224
第二节	食管无线 pH 监测	230
第十六章	多通道腔内阻抗检查	232
第十七章	胃食管反流病的其他相关检查和试验	235
第一节	质子泵抑制剂(奥美拉唑)试验	235
第二节	胆汁反流试验	236
第三节	标准酸反流试验	237
第四节	酸灌注试验	238
第十八章	放射性核素胃食管显像	240
第一节	胃食管反流显像	240
第二节	十二指肠胃反流显像	241
第十九章	食管及胃压力测定	243
第一节	食管内测压	243
第二节	胃内测压	244
第二十章	胃酸测定及监测	245
第一节	胃液检验及胃酸分泌量的测定	245
第二节	十二指肠引流液检查	251
第二十一章	胃肠激素的检测	255
第一节	胃肠激素的检测方法	255
第二节	胃肠激素检测的临床意义	256

基础篇



第一章

上消化道解剖组织学

第一节 食管解剖组织学

一、食管的大体解剖

食管的主要功能是作为食物通道,把食物从咽部输送到胃。食管是一动态的肌性管道,把食物朝胃的方向推进。食管黏膜产生的黏液润滑食管,使食物容易通过。食管蠕动机性收缩把残余的食物推入胃。在呕吐和反流时,食管也是逆向的胃肠内容物的流出通道。

食管正常情况下是一扁平的中空肌性管道,长 23~25 cm。起自上食管括约肌咽喉部,止于下食管括约肌胃食管连接部。在吞咽间期,食管是闭合的,但是在吞咽食物时,可以前后扩张至 2 cm,侧向可扩张至 3 cm。

食管连接咽部和胃,起自颈部的咽食管连接,沿脊柱前方下行,通过上纵隔和后纵隔约在第 11 胸椎水平穿过膈的食管裂孔入腹腔,中止于胃贲门开口。

局部解剖上,食管分为 3 部分:颈、胸和腹部食管。颈部食管从咽食管连接处到胸骨上窝,长 4~5 cm。颈部食管前方毗邻支气管,后方借椎前肌膜与颈椎相隔,两侧分别是颈动脉鞘和甲状腺。胸部食管从胸骨上窝到食管裂孔,长约 18 cm,穿行于气管、气管分叉和左支气管主干后面;在第 4 胸椎水平,食管位于主动脉弓右后;从第 8 胸椎水平到膈孔,食管在主动脉之前。腹部食管从食管裂孔到胃贲门开口,长 1~2 cm,位于肝左叶后缘的食管沟内。

食管有 3 个狭窄部。第一狭窄位于食管的起始部,相当于环状软骨下缘水平;第二狭窄在左支气管交叉处,相当于胸骨角或 4~5 胸椎体之间水平,距门齿约 24 cm;第三狭窄在膈食管裂孔处,距门齿约 40 cm。这 3 个狭窄处易滞留异物,亦是食管癌的易发部位。

食管有两个高压带以防止食物反流:上食管括约肌和下食管括约肌,分别位于食管开口和终端端,但是括约肌并没有清楚的解剖界限。

内镜检查可见食管黏膜光滑,呈粉红色,黏膜下血管透见。食管黏膜到胃黏膜的过渡区称之为 Z 线,是食管和胃两个区域不同颜色之间黏膜而形成的不规则环周线。胃黏膜比食管黏膜颜色更深,呈橘红色。内镜检查时可以看到食管蠕动波。

二、食管血供

食管动脉血供丰富,呈节段性。上食管括约肌和颈部食管由甲状腺下动脉的分支供血,胸部食管由主动脉食管段或支气管动脉的终末支供血,下食管括约肌和腹部食管由胃左动脉或左膈动脉的分支供血。供血的动脉在黏膜下层形成广泛稠密的网络,丰富的血供和潜在的网状吻合支是食管很少发生梗死的原因。

食管的静脉与动脉伴行,也呈节段性。颈部食管静脉汇入甲状腺下静脉,胸部食管上段的

静脉入奇静脉,属于上腔静脉系统。胸部食管下段和腹部食管的血液汇入胃左静脉,属于门静脉系统。因此,远侧食管门静脉系统和近侧食管体循环静脉系统之间的黏膜下连接形成了门脉高压时的食管静脉曲张。这些黏膜下静脉曲张是门脉高压时消化道出血的主要来源。

三、神经支配

食管与其他内脏一样受到双重的神经支配,即副交感神经(迷走神经)和交感神经(脊神经)支配。迷走神经干80%由迷走传入神经元构成,其胞体在神经节内,突触伸向孤束核。来自于食管平滑肌层的传入迷走神经对于机械扩张敏感,然而黏膜内的传入迷走神经对于多种刺激像渗透压、化学、温度和腔内的机械刺激敏感。总之,传入迷走神经对于内脏疼痛传递并不起着直接的作用,而是通过迷走传入的机械感受器把压力转变成痛感。

在脊髓背角神经根内有脊传入神经的胞体,终止于脊柱和脑干的薄束核和楔束核。其突触从这里通过下丘脑到岛叶。从肌层和浆膜神经末梢融合成的脊传入神经的主要功能是痛觉感受器,感受不适和疼痛,对机械刺激敏感。从上皮内神经末梢融合成的脊传入神经介导酸引发的疼痛。许多脊传入神经含有降钙素基因相关肽和P物质,这些物质是介导内脏痛觉的重要神经递质。

支配食管的运动神经主要是迷走神经。支配上食管括约肌和近侧食管横纹肌的迷走神经传出纤维的胞体源于疑核,然而支配远侧平滑肌和食管下端括约肌的纤维源于迷走神经背核。

食管接受调节腺体分泌、血管收缩、横纹肌和平滑肌活动的副交感神经和交感神经支配。副交感神经来自于迷走神经的疑核和背角运动核,负责肌层运动和腺体分泌运动。交感神经来自于颈和胸交感神经链,负责调节血管收缩,食管括约肌收缩,肌层的松弛,增加腺体分泌和蠕动活动。

神经纤维和大量的壁内肠肌神经节以及黏膜下神经丛提供了食管固有的神经支配。位于纵形和环形肌之间的神经节形成了肌间(Auerbach's)神经丛,然而黏膜下层内的神经丛形成了黏膜下(Meissner's)神经丛。肌间神经丛调节外层肌层的收缩,而黏膜下神经丛调节分泌和黏膜肌层的蠕动收缩。两个神经丛之间有纤维网络交织。食管平滑肌内比横纹肌有更多的肌间神经丛的神经节。在食管平滑肌内,肌间神经丛的神经元是迷走神经和平滑肌之间的中转神经元,横纹肌内的肌间神经丛的神经元的作用还不清楚。

正电子发射体层摄影术(positron emission tomography, PET)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, FMRI)已用于绘制来自于食管的中枢神经系统突触。食管阈下和阈水平的刺激都可以被感受到并被传送到脑做进一步加工和调节。食管感觉神经支配通过迷走神经传递到背角神经节,进一步通过脑干、下丘脑终止于皮质。

四、淋巴系统

食管淋巴引流由两个系统构成:淋巴管和淋巴结。淋巴管以网状内皮管道或盲状内皮囊形式起源于食管组织间隙。淋巴毛细血管起源的具体位置还不清楚。淋巴毛细血管流入集合淋巴管,集合淋巴管内成对的半月形瓣膜确定了引流的方向。集合淋巴管融合后汇入区域淋巴结。

食管的淋巴引流在横纹肌和平滑肌区域不同。来自于食管近1/3的淋巴引流入颈深部淋巴结,然后入胸导管;来自于食管中1/3的淋巴引流入上后纵隔淋巴结;来自于食管远1/3淋巴沿胃左动脉引流到胃和腹腔淋巴结。上述3个引流区域之间有很多连接,区域内双向淋巴

引流与肿瘤从食管下端向上端扩散有关。

五、食管肌层

食管肌层外层是纵形肌,内层是环形肌。纵形肌近侧成三束排列,腹侧束附着在环状软骨后面的垂直脊,两个侧束是咽部肌纤维的延续。三束沿食管向下融合成一均匀层,包绕在食管外层。

环形肌负责顺序的蠕动收缩,推动食物向下入胃。环形肌是咽下缩肌的延续。在食管的头侧和尾侧,它们横向排列,但是在食管体部斜行排列。内侧肌层较外侧肌层厚。在膈下,内侧环形肌纤维成半环形并相互交联,构成了食管下括约肌的固有成分。

辅助肌把食管和左侧胸膜连接到左支气管根部和心包后。食管头侧肌纤维主要由横纹肌组成,尾侧肌纤维由平滑肌构成,中间部分是横纹肌和平滑肌混合而成。

六、上食管括约肌

上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)是一位于咽部和颈部食管的高压带,其主要功能是维持静止状态下的食管上端关闭,以防止食物反流入气管和吸气时气体的咽入。UES 是一肌软骨结构,由甲状腺和环状软骨的后面、舌骨及三块肌肉(环咽肌、甲状咽肌和头侧颈食管)组成。每一肌肉在 UES 功能上起不同的作用。这三块肌肉向上向后延伸插入食管黏膜下层。甲状咽肌是斜行肌,而环咽肌是横行肌。在这两层肌肉之间,有一肌肉缺少的区域,即 Killian's 三角,Zenker's 憩室即源于此处。

环咽肌是一横纹肌,附着于环状软骨,形成了 C 形肌肉带。前后向张力最大,而侧向张力较弱。从结构、生化和机械上讲,环咽肌与周围咽部和食管的肌肉不同,由混合肌纤维构成,慢肌纤维是主要的纤维,直径 $25\sim 30\ \mu\text{m}$ 。环咽肌悬于环状突之间围绕咽部最狭窄的部位,向尾部伸展进入颈部食管环形肌肉中。

颈部食管主要是横纹肌纤维,偶尔中间含有平滑肌,由两层构成,外层是纵行肌纤维,内层是环形或横行肌纤维。外层纵行肌纤维源于环状软骨背面,向下延伸贯穿整个食管,终止于胃的前后壁。内层环形肌纤维起于环状软骨水平,向下延伸。

上食管括约肌的功能受许多反射控制,这些反射控制着 UES 收缩和松弛张力。由于 UES 不能松弛或松弛时效不协调可能导致吞咽食物困难,称为口咽样吞咽困难。

七、下食管括约肌

下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)是位于食管和胃交界处的一高压带,是一生理性括约肌,位于食管和胃交界处,长 $3\sim 4\ \text{cm}$ 。下食管括约肌本身具有一定张力,正常人其静息时张力在 $10\sim 25\ \text{mmHg}$ 之间,餐后最低,夜间最高。腹腔内压力、胃的膨胀、肽类、激素、食物以及许多药物都可影响 LES 静息压力。当吞咽食物时,下食管括约肌松弛,允许食物进入胃内。在解剖上,下食管括约肌较近端食管壁厚 $2\sim 3$ 倍。由于膈食管韧带横过,故其一半在胸腔,另一半在腹腔。

LES 由食管环形肌层构成,右侧是钩样的半环形平滑肌纤维,左侧是吊带样的胃斜行肌纤维。钩样的半环形平滑肌纤维明显有肌源性张力,但是对胆碱能刺激并无反应,而吊带样的胃斜行肌纤维静息时没有张力,但是对于胆碱能刺激会强烈收缩。

内镜检查时,LES 的位置与测压时不同。内镜下,LES 位置主要是通过食管与胃之间的

黏膜颜色改变即 Z 线来确定的, Z 线的形成是由于食管鳞状上皮转变成胃黏膜柱状上皮而形成。而在测压时, 功能性 LES 位置位于 Z 线远端 3 cm。

利用三维测压技术, 下食管高压带呈现明显不对称的辐射和纵形压力, 压力向左后方向更高。辐射状的压力在呼吸转换点时达到高峰。解剖上, 高压带正好与胃食管交界处变厚的不对称肌层相吻合, 即相当于胃吊带样肌纤维和钩样半环状肌纤维的部位。

LES 受副交感神经(迷走)和交感神经(主要是内脏神经)支配, 迷走通路对于 LES 反射性松弛是必不可少的。来自于 LES 和远端食管的迷走感觉输入神经元终止于后脑的孤束核, LES 运动神经通过来自于迷走运动背核的神经节前纤维支配。运动背核和孤束核在后脑形成了背迷走复合体, 协调着平滑肌的运动。

近年来一氧化氮是公认的胃肠平滑肌非肾上腺能、非胆碱能抑制性神经递质。研究显示 50% 支配 LES 的神经元含有一氧化氮合成酶, 故一氧化氮也是调节 LES 活动的重要神经递质。此外, 动物实验表明花生四烯酸及其代谢物可以引起 LES 收缩和松弛。由于花生四烯酸通过磷脂酶 2 产生, 是前列腺素和白三烯的前体, 这些前炎性介质也可能涉及 LES 的病理生理。

八、胃食管连接

第一道抗反流屏障是胃食管连接。胃食管连接由内在结构和外在结构构成的功能性单位组成。内在结构由平滑肌组成的 LES 构成, 受神经体液控制。外在结构由骨骼肌组成的膈角构成, 其主要功能是作为辅助的外部括约肌。膈角肌纤维通过膈食管韧带附着到 LES, 在呼吸运动时提高终末端食管的压力。这样, 当膈肌收缩引起腹压增高时, 膈角肌纤维通过叠加其张力到食管以增强胃食管连接压力, 防止胃内容物反流入食管。这个解剖和生理上复杂的器官易于功能不全, 其中任一结构的功能不良都可导致胃食管反流。胃食管连接处的压力必须保持在腹压之上, 以防止静态和动态下胃内容物反流入食管。不能防止反流必然伴随着胃食管反流病的发生, 也是胃食管反流病复发和慢性化的主要原因。

抗反流屏障是一解剖上复杂的区域, 其功能的完整常常归因于内在的 LES 压力、膈角外在压迫 LES、腹侧 LES 的位置、膈食管韧带的完整以及维持食管入胃的夹角(his angle)。然而目前的研究表明, LES 和膈角是保持胃食管连接功能完整性的最重要因素, 故被称为胃食管连接能力的双括约肌学说。

九、食管壁的组织结构

食管壁厚约 4 mm, 由 4 层构成: 黏膜层、黏膜下层、固有肌层和外膜。空虚的食管腔由于黏膜层常形成 7~10 纵形皱襞的缘故, 但扩张时消失。与消化道其他部位不同, 食管没有浆膜层, 因此食管肿瘤容易扩散, 外科治疗也相对更困难, 食管损伤后修复也更加困难。

(一) 黏膜层

黏膜层由上皮、固有膜及黏膜肌层构成。

1. 上皮 由无角化的复层鳞状上皮构成, 覆盖除 LES 以外的整个食管内壁。LES 由鳞状和柱状上皮同时覆盖。上皮细胞有 20~25 层。复层鳞状上皮功能上可分为 3 层: 表面层、中间层和基底层。表面的角质层细胞呈扁平状, 有胞核, 细胞质中张力细丝较少, 细胞器大部分消失, 偶见某些细胞质中含有一些角质蛋白, 细胞之间缺乏桥粒连接。角质层细胞的功能是作为一道屏障, 防止食管腔内容物和血流之间互相渗透。中间层的细胞为多面形, 细胞核的密

度大,细胞质中张力细丝广泛分布,相邻细胞之间有桥粒连接。此层细胞代谢非常活跃。基底的生发层细胞为立方状,排列较紧密整齐。其细胞核大,呈卵圆形。其细胞质呈嗜碱性。电镜下,可见细胞核常有切迹,细胞质较少,含有少量一般的细胞器和许多游离核糖体。相邻细胞之间有桥粒连接。生发层细胞具有很强的分裂增殖能力,担负着对表层细胞的更新。分裂增殖后的细胞一部分向表面迁移并分化,而另一部分细胞则继续保留在基底再次分裂增殖。生发层只占上皮层厚度的10%~15%。因此,基底的生发层厚度超过15%称之为基底细胞增生,常见于胃食管反流病,反映组织损伤后修复加速。

食管上皮细胞之间的紧密连接不同于胃上皮细胞。胃上皮细胞有多达15股紧密连接的蛋白质构成的紧密型的紧密连接(“tight” tight junction),而在食管上皮,紧密连接至多含有两股这样的蛋白质,因而是渗漏型的紧密连接(“leaky” tight junction)。食管上皮细胞之间的连接主要通过桥粒疏松地连接。因此,食管上皮较之胃上皮对酸敏感得多。

食管的复层上皮细胞本身是食管上皮屏障的重要组成部分,多层的上皮细胞限制质子很容易地弥散进入上皮细胞。在胃食管反流病,观察到上皮细胞之间的间隙增大,因而腔内容物更容易进入黏膜下层。但是,扩大的细胞间隙是原发还是由于细胞收缩而继发并不完全清楚。

2. 固有膜 位于基膜之下,为一疏松的网状结缔组织。其中,含有丰富的网状纤维及少量淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞,并有血管、淋巴管、食管腺导管以及食管贲门腺。固有层间断突入上皮层内,形成了皮肤乳头样结构。正常情况下,固有层突入上皮层内不到其厚度的50%。而在胃食管反流病时,一般超过50%,故也是胃食管反流病时组织学的一个特征。

3. 黏膜肌层 为一薄层纵行不规则排列的平滑肌纤维。黏膜肌贯穿于整个食管,近端食管较远端黏膜肌薄。在头侧食管,黏膜肌仅仅是少数分散的平滑肌纤维,而在接近贲门的尾侧,黏膜肌较厚。黏膜肌把固有层和黏膜下层分开,外科手术切断后黏膜肌回缩。目前黏膜肌层的功能还不甚清楚。

(二) 黏膜下层

黏膜下层由致密的网状结缔组织组成,连接黏膜层与肌层。其内含有脂肪细胞群,散在的淋巴细胞、浆细胞。黏膜下层有丰富的血管网、淋巴管、黏膜下神经丛以及食管腺体。

(三) 固有肌层

固有肌层负责运动功能。食管上1/3由横纹肌构成,食管下1/3由平滑肌构成,中间部分由横纹肌和平滑肌混合构成即过渡带。功能上,用测压的方法可以观察到过渡带,在这一区域,食管蠕动收缩时没有明显的收缩波幅。肌纤维的排列为内环行、外纵行两层,前者较后者厚一倍。两层肌组织之间有较大的血管和肌间神经丛。

(四) 外膜

外膜是一覆盖食管最外面的纤维层,连接食管和其邻近器官。由疏松的结缔组织构成,含有小血管、淋巴管和神经纤维。在近胃2~3 cm处,食管借此层的弹力纤维而附着于膈上。由于食管没有浆膜层,故食管疾病容易扩散至胸腔。

十、食管黏膜下腺体

食管黏膜下腺体位于食管黏膜下层内,为食管固有腺。这些腺体出生后发生,可能起源于表面鳞状上皮向内伸展而成或是口咽部唾液腺体的直接延伸。人类食管黏膜下腺体成簇状分布在食管的上1/3和下1/3。这些腺体的分布和数量有个体差异,这种个体差异是否是胃食

管反流病发生的一个原因值得进一步研究。

食管黏膜下腺体是小叶样的管腺结构,位于黏膜肌层下的结缔组织内。每个腺体的顶部汇聚到一个小管内,这些小管负责收集并转送腺泡分泌物到食管腔。大部分小管由立方型细胞所包被,但在进入食管管腔前转变成鳞状上皮覆盖。立方型细胞胞质内有细胞角蛋白和癌胚蛋白,其顶部附近有含有溶酶体的颗粒,管外可见淋巴细胞聚集。食管黏膜下腺体腺泡由单层柱状上皮包被,外面是一层梭形的肌上皮细胞。这些肌上皮细胞与腺泡细胞的基底膜接触,由桥粒连接。肌上皮细胞含有肌丝,有收缩能力,有助于黏膜下腺体的分泌产物通过管道进入食管管腔。腺泡内主要的细胞是主细胞,其形态是锥形,核位于底部,含有许多大而白的分泌颗粒。这些颗粒 PAS 和 alcian 蓝染色阳性,表明它们分别含有中性和酸性黏液物质。腺泡内还有辅助细胞(subsidiary cell)和瘤样细胞(oncocyte)。有时,腺泡仅仅由辅助细胞组成。

黏膜下腺体分泌的物质进入食管腔。目前知道黏膜下腺体分泌下列物质:水, HCO_3^- , 黏液, 上皮生长因子和前列腺素。其中,对于黏膜下腺体是否分泌 HCO_3^- 尤为引人注目,因为 HCO_3^- 在酸反流时,可以对食管黏膜起保护作用。目前证明人食管分泌 HCO_3^- , 能够中和食团清除后残留在食管腔内的胃酸。 HCO_3^- 的分泌可以通过迷走神经和酸灌注所刺激。然而,黏膜下腺体分泌 HCO_3^- 仅仅是酸清除机制的一部分。在正常清醒状态下,食管内酸清除包括食团的重力和食管的蠕动。而食团入胃后,残余的胃酸由来自唾液和食管黏膜下腺体分泌的 HCO_3^- 稀释中和,在 3~5 分钟内恢复食管到中性。然而,当平躺仰卧快眼运动睡眠期间,重力、吞咽和唾液都不起作用,食管源性的 HCO_3^- 即能中和食管腔内的胃酸。由于食管黏膜下腺体的分布和数量有个体差异,且睡眠期间其他的酸清除机制并无作用而使食管更易受到酸侵袭。所以,食管黏膜下腺体分泌功能不良也许是胃食管反流病的发病因素之一。

第二节 胃解剖组织学

一、胃的大体解剖

胃是消化道最膨大的器官,呈“J”形。上与食管相接,下与十二指肠相连。胃的功能是储存和消化食物。胃壁分泌胃液并能运动。食物进入胃后借胃的运动与胃液混合,然后向下移行到十二指肠。由于十二指肠容纳食物的能力远小于胃,故胃的另一功能是控制每次移行到十二指肠的食物量。

在胚胎第 4 周,远侧前肠的纺锤状扩张形成胃的雏形。在胃的发育过程中背侧比腹侧增长更快,故形成了胃大弯。随着胃的进一步发育,胃绕长轴旋转 90° ,大弯侧在左,小弯侧在右。旋转和不断的分化发育导致胃横卧在中左上腹部。这样也解释了胃的迷走神经支配,即为为什么右迷走神经支配胃的后壁,而左迷走神经支配胃的前壁。

胃的形状和大小随其内容物的多少而有不同,充满时胀大,空虚时可缩成管状。在新生儿,胃可容纳 30 ml 食物,而到成年人,胃可容纳 1.5~2 L 食物。

由于胃仅仅两点固定,上是胃食管连接,下是胃十二指肠连接,故胃活动性很大,其最终的位置也不固定。胃食管连接一般在第 10 胸椎的左侧,膈孔下 1~2 cm。胃十二指肠连接在空腹平卧时位于第 1 腰椎水平,中线的右侧,在直立胃充盈时,胃十二指肠连接位置更低一些。左侧和尾侧胃大弯可以到脐下,这取决于胃充盈程度、胃的位置和胃的蠕动期相。

胃大弯形成了左下胃的边界,然而胃小弯形成了右上边界。后面,胃与部分胰腺、横结肠、膈、脾脏、左肾上沿和肾上腺毗邻。胃后壁实际上就是网膜囊的前壁。前面,胃主要与肝脏相邻,然而左前下与前腹壁的内侧相邻。

除了胃食管连接的裸区以外,胃完全被腹膜覆盖。在小网膜肝胃部分,腹膜从小弯到肝以双层穿过,然后作为大网膜从胃底和大弯向下悬挂到横结肠、脾脏和膈。

局部解剖上,胃分为5个区域:贲门和胃食管连接,胃底,胃体,胃窦和幽门。贲门是胃与食管连接最邻近的区域,位于中线稍偏左。贲门是胃最固定的部分。胃底突向上,呈穹隆样,位于贲门和胃食管连接的上方,是胃最高的部分。胃底上方与左半膈相邻,左面是脾脏。胃体是胃最大的部分,与胃底相连,在胃底的下方。角切迹是位于小弯侧远端2/3处一相对固定、锐利的凹痕,是胃体尾侧的标记。胃窦是指从胃体到幽门的区域。幽门是胃连接十二指肠的一管状结构,含有可触及的环状肌,即幽门括约肌。这些大体解剖标记与黏膜组织学相对应,如胃窦黏膜就从紧靠角切迹的小弯侧开始延伸。

胃的局部解剖标志在内镜和腹腔镜下很易辨认。内镜下,可以很容易辨认胃食管连接,由淡粉红色的食管复层扁平上皮突然转变为红色的胃单层柱状上皮;泌酸的体部黏膜和非泌酸的窦部黏膜通过黏膜皱襞的形态很容易区分,胃窦的黏膜皱襞是线形沿长轴排列,而体部黏膜皱襞卷曲呈斜形排列;内镜下角切迹呈拱形横卧在小弯侧;幽门呈圆形肌环状。腹腔镜下,可见胃食管连接在圆形穹隆样胃底和垂直的食管之间呈锐角状;尽管幽门没有明显的可见标志,但是可以触摸到胃和十二指肠之间的肌环;从外面观察胃,泌酸的体部和非泌酸的窦部黏膜可以通过小弯侧角切迹清楚地辨认。

二、胃的血供

胃的血供源于腹腔动脉分支,形成了两支动脉弓,沿小弯和大弯远端2/3分布。小弯侧动脉弓由从上向下的胃左动脉和从下向上的肝固有动脉的分支胃右动脉或胃十二指肠动脉汇合而成。大弯侧从上向下由脾动脉的分支胃网膜左动脉供血,从下向上由胃十二指肠动脉分支胃网膜右动脉供血。胃网膜右动脉和胃网膜左动脉最终吻合在一起,形成了胃大弯侧动脉弓。此外,脾动脉的分支胃短动脉分布于胃底和大弯侧左上面。胃短动脉与胃网膜左动脉的分支因走向胃壁的方向不同,在胃壁上形成一“无血管区”。

胃静脉一般和胃动脉伴行,引流入门静脉或它的分支脾静脉或肠系膜上静脉。胃左静脉或胃右静脉引流胃小弯侧血流,注入于脾静脉,然后再汇入门静脉。胃左静脉也称为胃冠状静脉。胃网膜左静脉和胃网膜右静脉引流胃大弯的一部分血流。胃网膜右静脉和几个更远的静脉一起形成了胃结肠静脉,最后注入于肠系膜上静脉。胃网膜左静脉收集引流胃底和胃大弯上端的胃短静脉的血流,然后注入于脾静脉。在十二指肠与幽门交界处,还有幽门静脉,这是胃和十二指肠分界的标志。贲门部的静脉与食管下端的食管静脉吻合而形成静脉网。门静脉与上腔静脉之间借此静脉网相连接。

三、胃的淋巴引流

胃的毛细淋巴管起自黏膜,在黏膜下层形成淋巴管网。淋巴管再穿过肌层至浆膜下层,从浆膜出胃,进入周围淋巴结。其走行方向与胃主要动脉一致。胃大部分淋巴引流最终入腹腔淋巴结。淋巴管在胃壁内自由吻合,淋巴通过单向瓣膜引流进入下述4组淋巴结中的一组:第一组胃左淋巴结,引流由胃底至幽门上2/3部分,范围最大;第二组胃网膜右淋巴结,引流近胃