

中国当代医疗百科专家专著（三）

脾胃疾病 诊疗与研究

PIWEIJIBING
ZHENLIAOYUYANJIU

李庆明 主编

中医古籍出版社

PIWEIJIBINGZHENLIAOYUYANJIU

中国当代医疗百科专家专著 (三)

脾胃疾病诊疗与研究

主 编 李庆明

副主编 阚方巨 钟娃 卢致鹏

编 委 (以姓氏笔画为序)

冯春霞 卢致鹏 李可航

李庆明 李建军 闵存云

余 谦 钟 娃 黄启辉

程志安 蒙荣森 阚方巨

谭朝晖 魏昌秀

中医古籍出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国当代医疗百科专家专著 .3/《中国当代医疗百科专家专著》编委会编. - 北京: 中医古籍出版社, 2006.3

ISBN 7-80174-364-4

I. 中… II. 中… III. 临床医学-经验 IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 109843 号

脾胃疾病诊疗与研究

主 编: 李庆明

责任编辑: 刘从明 石 玥

封面设计: 陈 娟

出版发行: 中医古籍出版社

社 址: 北京东直门内南小街 16 号 (100700)

印 刷: 北京市北中印刷厂印刷

开 本: 850mm×1168mm 1/32

印 张: 6.875

字 数: 160 千字

版 次: 2006 年 3 月第一版 2006 年 3 月第一次印刷

印 数: 0001~2000 册

书 号: ISBN 7-80174-364-4/R·363

定 价: 13.00 元 (全套 130.00 元)

主编简介

李庆明，男，1939年1月出生，广东省兴宁市人。中山大学附属第二医院教授、主任医师、博士生导师，曾任中山大学附属第二医院中医科主任、附属第五医院中医科主任，现任中山大学中西医结合研究所副所长、中西医结合学会广东省脾胃消化专业委员会副主任委员。曾获国家自然科学基金资助课题，获广东省中医药科技进步三等奖一项、国家教育部科技进步三等奖一项及第三届世界传统医学大会（美国）国际金奖一项。



从医从教 40 年 中山大学附属第二医院



序

近日恭读了庆明学兄主编的《脾胃疾病诊疗与研究》、《老年痴呆研究》的书稿，此书为中国当代医学百科专家专著系列丛书之一，读后感悟良多。

庆明学兄出身西医，自学生时代就崇尚中医，至诚至挚，他向来认定中西医结合乃中国医学发展朝阳之途，虽路多艰辛，然其矢志不移，一路披荆斩棘，历经砥砺，学验俱丰。

如今庆明兄虽年逾花甲，但仍笔耕不辍，集其四十载宝贵之经验化为佳作，惠及同道、后学，其“老骥伏枥，不用扬鞭自奋蹄”的拳拳之心跃然纸上，令人感佩。

庆明兄长期从事医疗实践，以中医理论为指导，遵从古训而不泥古，紧扣“辨证”核心，擅治疑难病症，心得颇多，此书即为其心得之凝炼；同时，他潜心于老年性痴呆、胃癌的科学研究，孜孜求索，颇多真知灼见，本书也是其科研建树的集锦荟萃。因此，本书是一本科学性、实践性俱优的佳作。此书即将付梓问世，愿以此为序，以示祝贺。

中国中西医结合学会 副会长
中山大学 中西医结合研究所 所长
吴伟康 教授 博士生导师
2005.09.01 于花城

目 录

急性胃黏膜病变与胃黏膜保护研究	(1)
一、胃黏膜防御机制	(1)
二、急性胃黏膜病变发生机制	(2)
三、中医病因病机	(7)
四、胃黏膜细胞保护研究	(8)
五、中药的胃黏膜保护研究	(12)
急性胃黏膜病变和应激性溃疡	(15)
一、流行病学	(15)
二、病因病机	(17)
三、临床诊断	(25)
四、治疗	(28)
五、预防	(33)
六、中西医结合研究进展	(34)
急性上消化道出血治疗进展	(39)
急性肠缺血综合征辨治 1 例	(43)
脾气虚壁细胞线粒体、G 细胞分泌颗粒与血清胃泌素、 胃黏膜 SOD、MDA 的变化	(46)
常见脾胃疾病的中医诊疗	(52)
消化性溃疡病	(52)
慢性胃炎	(53)
功能性消化不良	(54)

急性上消化道出血	(56)
肝硬化	(57)
溃疡性结肠炎	(59)
肠易激惹综合征	(60)
胰腺炎	(62)
胃癌	(64)
慢性胆囊炎	(66)
大肠癌	(67)
慢性胃炎诊疗新进展	(69)
李庆明教授治疗慢性胃炎经验	(77)
李庆明教授对痞满症辨治经验	(82)
五灵脂对胃黏膜保护作用研究	(86)
五灵脂对胃黏膜保护作用的临床与实验研究	(86)
五灵脂对大白鼠胃液分泌及黏膜血流的影响	(90)
Clinical and Experimental Study on the Protection of Gastric Mucosa by Faeces Troglodytes	(94)
五灵脂对大白鼠胃液及血清胃泌素的影响	(101)
五灵脂萃取物对实验性胃溃疡及胃酸分泌的作用	(103)
五灵脂提取物对胃黏膜保护作用的研究	(109)
五灵脂对胃黏膜保护作用及其有效成分研究	(111)
五灵脂单体对细胞 Ca^{2+} 调控功能的研究	(117)
中医药在肿瘤治疗康复中的应用	(122)
中西医结合治疗阑尾囊腺癌合并腹膜、肝包膜下转移 1 例	(128)
胃康宁防治胃癌研究	(131)
中西医结合防治胃癌研究的进展	(131)
胃癌发生相关因素的研究进展	(141)

胃癌细胞周期及其调控·····	(146)
胃癌癌前期病变的唾液、胃液 SIgA 的变化 ·····	(152)
复方胃康宁防治大鼠实验性胃癌作用的研究·····	(155)
中药胃康宁对实验性胃癌 PCNA、p53 蛋白表达的干预 作用·····	(159)
中药胃康宁对人胃癌细胞的作用·····	(167)
中药胃康宁对胃癌细胞 VEGF 及其受体 KDR, Flt-1 蛋白表达的影响·····	(172)
Effect of Weikangning on Gastric Cancer Cell Growth and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptors KDR and Flt-1 ·····	(179)
中药胃康宁对胃癌细胞周期调控因子的影响·····	(189)
胃康宁含药血清对胃癌 MGC-803 细胞增殖抑制作用 及机理研究·····	(195)
胃康宁含药血清抑制胃癌 MGC-803 细胞黏附及转移 作用研究·····	(201)

急性胃黏膜病变与胃黏膜保护研究

急性胃黏膜病变 (acute gastric mucosal lesion, AGML) 是指以胃黏膜糜烂和急性溃疡为特征, 且往往引起急性上消化道出血的疾病。由于病因常不明确, 以往常按病变表现命名为急性糜烂性胃炎、出血性糜烂性胃炎和出血性胃炎等, 发生于某些疾病过程或某些药物的急性胃黏膜病变, 包括由黏膜糜烂至坏死的病理变化, 统称应激性溃疡。本病是一综合征, 它是由于多种不同致病因素作用于胃肠黏膜的共同结果。祖国医学属“胃脘痛”、“腹痛”、“吐血”、“呕血”、“便血”等范畴。

一、胃黏膜防御机制

胃黏膜在生理状态下能经受胃酸、胃蛋白酶的侵蚀, 是由于胃黏膜的细胞保护作用。胃黏膜保护作用由多种因素介导, 这些因素相互连系、相互作用, 形成复杂的网络体系, 并受全身和局部神经、体液及腔内物质的调节。黏膜防御的第一线是胃酸—杀菌作用。此外, 主要有以下五个方面: ①胃黏膜上皮细胞分泌的黏液/碳酸氢盐的保护作用: 黏液层能减少胃腔内 H^+ 向黏膜的弥散; 黏液内 HCO_3^- 可与返流的 H^+ 发生中和作用, 形成 PH 梯度。②上皮的快速生长可更新受损细胞, 维持胃黏膜的完整性。人的胃上皮细胞每分钟有 50 万个脱落, 完全更新需 2~4 天。胃上皮表面存在一层表面活性磷脂, 具有表面活性剂作用, 可使黏膜不致直接接触腔内酸性液体。③胃黏膜血流 (MBF) 可提供必需的氧和营养物质, 并移去局部组织内的代谢产物和毒性物质, 以增强细胞的抵抗力。④黏膜免疫细胞, 定居在固有层的肥大细胞和巨噬细胞作为警戒细胞, 可感受异体成份, 释放一系列

炎性介质和细胞因子，形成适当的炎性反应。⑤胃黏膜内源性细胞保护因子，如某些含有巯基（SH）的化合物通过对生成的自由基的清除作用，参与黏膜局部的防御机制。

二、急性胃黏膜病变发生机制

急性胃黏膜病变的发病机理是由于各种应激作用于中枢神经系统和胃肠道，通过神经内分泌和消化系统的相互作用，使得维持胃、十二指肠黏膜完整的攻击因子和保护因子之间的平衡破坏，最终导致黏膜发生病变，造成急性胃黏膜损伤。

H^+ 的逆扩散

（一） H^+ 的逆扩散

胃的覆盖上皮是一种将胃腔与组织间质分隔开的黏膜屏障。它是由单层高柱状黏液上皮构成，分泌的中性黏液形成一黏液膜以保护胃黏膜。使胃腔处在两种介质即组织间质（PH7.4）与胃内容物（PH2.0）之间，胃腔内和胃的间质之间保持一明显的 H^+ 浓度梯度。正常情况下， H^+ 的逆扩散保持在正常生理限度内，它取决于黏膜的屏障能力与足以维持代谢需要并能缓冲逆扩散回的 H^+ 所需的血供。即充足的血流，血液中重碳酸盐及碳酸酐酶系统可防止 H^+ 逆扩散。严重创伤时，黏液/碳酸氢盐分泌减少，且由于胃肠功能紊乱，胆汁反流，胆盐对碳酸氢盐分泌具有抑制作用，并间接抑制黏液的合成，从而使黏液/碳酸氢盐屏障破坏。胃黏膜屏障受损， H^+ 逆扩散即成为病理状态。逆扩散与胃黏膜受损的程度和胃液内 H^+ 浓度密切相关成正比关系。胃黏膜的屏障作用可有内、外因素使之受损：①外源性因素：包括许多化合物如酒精、尿素、皮质类固醇、胆盐、洋地黄、依地酸、特别是阿司匹林等都促使 H^+ 逆扩散。阿司匹林在 PH7 时是

水溶性, 不能通过脂蛋白的细胞膜, 而在 PH2 时是脂溶性, 能通过并损伤细胞膜, 促使 H^+ 逆扩散。Davenport 报道, 证明水杨酸制剂及胆盐均能使 H^+ 迅速由胃腔进入胃黏膜内, 并破坏胃黏膜, 导致应激性溃疡。②内源性因素包括有缺血、缺氧。这些因素将减弱细胞中和逆扩散回的 H^+ 的能力。细胞缺氧致使三羧酸循环不完全, 细胞膜通透性增加, H^+ 逆扩散增加。这些因素持续作用下去, 将导致组织水肿与间质出血, 继之大量血液丧失与血浆渗入胃腔, 进一步造成缺血、缺氧, 这样形成了一个自身的恶性循环。 H^+ 逆扩散可引起许多病理生理后果, 主要的是 H^+ 促使组胺与 5-羟色胺释放, 组胺与 5-羟色胺能直接刺激泌酸细胞分泌更多的酸, 尚可使胃蛋白酶分泌增加, 这样由于胃液中 H^+ 浓度增加, 便进一步促使 H^+ 逆扩散, 而又形成了另一个恶性循环。组胺能扩张胃黏膜毛细血管并增加其通透性, 而产生黏膜水肿, 进一步损伤黏膜屏障, 使蛋白质与葡萄糖进入胃腔。随着黏膜损伤的加重, 最终结局导致出血。

(二) 胃黏膜上皮细胞增殖减少, 黏膜更新缓慢

维持正常胃黏膜屏障极重要因素之一是完整的胃黏膜表面上皮细胞的脱落与更新。当这一平衡失调, 即上皮细胞脱落增加和/或更新减少, 可使胃黏膜屏障遭到破坏。采用细胞核有丝分裂观察与测定胃液中脱氧核糖核酸含量的方法, 检测胃黏膜表面上皮细胞再生与脱落的数量, 其结果发现各种应激或给予肾上腺皮质激素, ACTH 与尿毒症时, 胃黏膜表面上皮细胞数减少。有学者用 $3H-TdR$ 掺入法测定了冷束缚应激大鼠胃黏膜有丝分裂的细胞数量, 结果发现应激状态下胃黏膜细胞有丝分裂率及标记细胞数量均较正常组明显减少。上皮更新与对照组相比明显缓慢。Ohno 观察到失血性休克 4h 后, 胃泌酸腺黏膜 DNA 合成和有丝分裂活动减少。电镜发现, 损伤处上皮细胞从表面脱落丢失增

加。上述这些因素引起胃黏膜表面上皮细胞更新的变化,可以致使上皮细胞间的粘合处分裂,胃黏膜通透性增加,胃黏膜功能障碍,最终发生应激性溃疡病变。

(三) 胃黏膜微循环障碍

胃黏膜正常微循环结构的完整,即微血管内皮细胞和血管基底膜的完整是维持正常血液供应的必要条件,只有血液供应充分,氧和营养物质的补给才有保障,细胞更新速度得以维持,黏膜的完整性得以保全。有人报道,在出血性休克与内毒素休克或其物理应激诱发的应激性溃疡的病理学研究中,发现应激性溃疡与胃黏膜微循环的改变关系密切。应激性溃疡病变与胃黏膜血管收缩痉挛、缺血常并存,多见于胃黏膜缺血区这一部位。Kawarada 报道指出,胃黏膜血管收缩痉挛导致胃黏膜微循环障碍,以致胃血流灌注不足是产生应激性溃疡的重要环节。处于应激状态下,胃黏膜小动脉与毛细血管动脉端收缩痉挛,导致胃黏膜缺血、缺氧,致使黏膜细胞内酸性产物增多,且损伤胃黏膜。结果由于酸中毒导致黏膜细胞内的溶酶体酶释放,破坏溶酶体,胃黏膜上皮细胞损伤并坏死,形成应激性溃疡。在应激状态下,交感神经与迷走神经可引起兴奋,前者导致黏膜血管收缩、痉挛,后者则使黏膜下静脉短路开放,致使胃黏膜缺血加重。同时,迷走神经兴奋还可引起胰腺消化酶的释放,幽门开放,十二指肠碱性内容物反流至胃腔内,使胃黏膜受损,这也是加重应激性溃疡的重要因素。

(四) 氧自由基的损伤作用

在应激状态下胃黏膜可产生大量氧自由基,其机制为胃黏膜中含有丰富的黄嘌呤脱氢酶,在黏膜缺血时黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,后者可代谢次黄嘌呤而形成大量的超氧离子。超氧离子还可吸引并激活中性粒细胞,进一步释放超氧离子,导致

细胞膜完整性破坏,核酸合成减少,上皮细胞更新减慢及某些巯基化合物减少,出现黏膜损害。急性胃黏膜损害时氧自由基的来源因病因不同而异,缺血一再灌注损伤时主要来自黄嘌呤氧化酶,NSAID引起的胃黏膜损伤时氧自由基的主要来源是白细胞,酒精性胃黏膜损伤时可能来自醛氧化酶。氧自由基损伤胃黏膜的机制有:①与细胞膜内多价不饱和脂肪酸结合,形成脂质过氧化物而破坏细胞内线粒体和溶酶体,造成细胞死亡;②与含巯基的氨基酸结合,使蛋白质和酶失活,破坏上皮间质透明质酸酶和胶原纤维网。

(五) 前列腺素等物质的作用

胃黏膜内前列腺素(主要是 PGE_2)可维持和促进胃黏液及碳酸氢盐的分泌,改善胃黏膜微循环,抑制胃酸分泌及促进上皮细胞的更新。阿司匹林类药物,由于可抑制环氧化酶而阻断组织内前列腺素的生物合成,从而降低了胃和十二指肠的细胞保护作用,导致黏膜损害。与前列腺素作用相反,血栓素 A_2 、血栓素拟似物及白三烯 C_4 均有增强血管收缩作用,可引起严重黏膜病变。由白细胞、巨噬细胞及上皮细胞合成并释放的血小板活化因子(PAF)在炎症过程及内毒素性休克的发展中起一定作用,可能也参与胃溃疡的发病过程。

(六) 神经内分泌失调

消化系统的功能与中枢神经系统之间存在密切联系,应激状态下引致神经内分泌失调,涉及神经中枢、神经介质、传导途径、递质释放及受体等诸多因素。下丘脑外侧区(LHA)、室旁核(PVN)、海马及杏仁核是形成 AGML 重要的中枢部位。损毁 LHA 或海马两侧部或腹部可加重 AGML。某些神经肽类物质能调控胃肠道的分泌与运动功能,有些则可影响胃黏膜的血管舒缩功能,参与应激性溃疡的形成。已知消化道的黏膜下层微动脉具

有丰富的神经丛支配,神经纤维内含有多种肽类物质:P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、血管活性肠肽(VIP)和神经激肽A(NKA)。现已证明胃黏膜辣椒素敏感传入神经元为肽能神经元,受到刺激时可引起神经肽的释放以调节微血管的运动。这些神经递质中以CGRP扩张血管的作用最强,并中介了胃内酸返流引起的胃充血反应,SP和NKA则无扩张胃血管作用,有证据表明胃黏膜传入信息参与胃黏膜血量的调控及其防御机制。大鼠胃内应用小剂量辣椒素(刺激感觉神经肽释放)可保护幽门结扎、酒精及阿司匹林等造成的胃黏膜损伤,而大剂量辣椒素慢性预处理耗竭神经肽后,则几乎加重各种类型的胃黏膜损伤。近胃动脉注射或消化道应用外源性CGRP可防止或减轻许多表面刺激物的致损伤作用。应激状态下中枢TRH释放增加,胃黏膜内多巴胺含量明显降低。上述神经中枢及神经肽主要通过植物神经系统及垂体—肾上腺轴作用于胃肠,引起胃黏膜病理生理改变。

(七) 其他因素

如表皮生长因子(EGF)表皮生长因子能刺激黏膜细胞增殖,维持黏膜屏障完整,它主要通过内源性巯基而起作用,另外它还能刺激黏膜单层细胞培养时前列腺素的合成和生长抑素样免疫活性物质的产生。唾液腺含有及分泌EGF,EGF能刺激PGE₂生成,切除唾液腺促进应激的致溃疡作用。EGF和PG可能参与维持黏膜血流、维持胃黏膜完整性。上述机制中任何的环节消失,均可引起黏膜损害和溃疡形成。

综上所述,关于应激性溃疡的发病机制比较复杂,种种因素都不是孤立的作用于胃黏膜,而是综合作用的结果。而且不同的致病因素所致的急性胃黏膜病变其发病机制可能也不尽相同。

三、中医病因病机

中医学对上消化道出血早在《内经》中记载：有“血泄”者，血自上出，表现为吐血、呕血；有“血溢”者，血自下渗，而成便血。吐血由《金匱要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治》中进行了论述，并以柏叶汤、泻心汤作为治疗吐血的方剂，至今应用仍然有效。《诸病源候论》中列有吐血候或呕血候，观察到多种疾病均可导致出血。吐血主要属于胃的病变。胃为水谷之海，多气多血之腑，若因外邪犯胃或胃本虚弱，均可使胃的脉络受损伤，也可由于他脏的影响，导致胃络受损伤而引起吐血。凡血自大便而下为黑粪，或血便夹杂而下，称为便血。其主要病因病机有：

（一）外邪侵袭，热伤营血

因为暑热或风寒化热入里，热伤营血，使气血沸腾，血随胃气上逆而呕血。如《活人书》中：“伤寒吐血，由诸阳受邪热，初在表，应发汗而不发汗，热毒入深……故吐血也”。

（二）饮食所伤，热结于胃

因平素嗜食辛辣炙搏之品，而致燥热蕴结于胃，胃火内积，扰动血络而外溢，或因嗜食肥甘等，饮酒过多，以致湿热郁结于胃，胃气失和，湿热郁久化火，灼伤胃络，血随胃气上逆而吐出。如《临证指南医案·吐血》说：“酒热伐胃之类，皆能助火动血。”因暴饮暴食，使脾胃升降失司，运化失健，食滞内结，化火伤络，可致吐血。或热蕴于胃，不仅受纳无权，且胃热化火伤络，迫血外溢，血液下渗大肠而便血。如《类证治裁·便血》中：“便血由肠胃火伤阴络，血与便下。”

（三）情志内伤，肝火犯胃

郁怒伤肝，或情志抑郁，肝气郁结化火，肝火犯胃，损伤胃络，迫血上行，或素有胃热，又由肝火扰动，气逆血奔而上逆以致吐血。如《素问·举痛论》中：“怒则气逆，甚则呕血……。”或因忧思恼怒，情志过极，使肝之疏泄失司，肝气郁滞，久则气滞血瘀，以致肝经脉络血行瘀滞。肝脉郁结，络破血溢，下渗肠道而便血。《血证论·便血》中：“盖肝血上干，从浊道则吐，从清道则衄；肝血下渗，从清道则尿血，从浊道则下血。”

（四）劳倦久病，脾气虚弱

劳倦过度，损伤脾胃，或久病脾虚，脾气虚弱不能统血，血液外溢，上逆而吐血。或脾胃素虚饮冷，以致寒郁中宫，脾胃虚寒不能统血，血溢脉外而吐血。《医贯·血症论》中：“胃者，守营之血，守而不走，存于胃中，胃气虚不能摄血，故令人呕吐，从喉而出于口也。”久病脾虚，或因劳倦，饮食不节，损伤脾胃，以致脾气虚衰，失于统摄，气不摄血，血无所归，离于脉络，溢入肠道而便血。

此外，若因气滞血瘀，或久病入络，瘀血内阻，血脉阻滞不畅，致血不循经，亦可吐血。便血的部位在胃与肠，主要为火与虚，火盛则迫血妄行，气虚则血无所摄，血液下渗而便血。

四、胃黏膜细胞保护研究

（一）胃黏膜血流在胃黏膜保护中的作用

GMBF在胃黏膜防御机制中处于非常重要的地位。胃表面上皮层下致密的毛细血管网给上皮提供营养物质、氧，清除和稀释从胃腔逆流入黏膜的毒性物质。Konturek报道，对人类在阿司匹林（ASA）诱致的急性胃损伤期间检查胃黏膜血流和血小板/中性粒细胞黏附性以探索其发病机理。观察到ASA可损害胃黏