

慢性浅表性胃炎脾胃湿热证胃黏膜G、D细胞变化及胃泌素、生长抑素的表达

吴娟, 田德禄

■背景资料

运用现代研究方法, 从胃黏膜内分泌细胞(G、D细胞)和胃肠激素(GAS、SS)方面, 探讨脾胃湿热证的病理基础, 为揭示中医证本质提供理论依据。

吴娟, 北京电力医院消化科 北京市 100073
田德禄, 北京中医药大学东直门医院消化科 北京市 100700
吴娟, 博士, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。
作者贡献分布: 病例资料的收集、整理、分析和本文撰写由吴娟完成; 文章思路由田德禄提出并对文章进行审阅, 提出修改意见。
通讯作者: 吴娟, 100073, 北京市丰台区太平桥西里甲1号, 北京电力医院消化科. wujuanzi@yahoo.com.cn
电话: 010-63467631-8602
收稿日期: 2008-08-17 修回日期: 2008-09-24
接受日期: 2008-10-07 在线出版日期: 2008-12-08

Changes of G and D cells and expression of gastrin and somatostatin in gastric mucosa of chronic superficial gastritis with spleen-stomach dampness-heat syndrome

Juan Wu, De-Lu Tian

Juan Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital of Electronic Power, Beijing 100073, China
De-Lu Tian, Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Correspondence to: Dr. Juan Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital of Electronic Power, 1 Taipingqiao Xilijia, Fengtai District, Beijing 100073, China. wujuanzi@yahoo.com.cn

Received: 2008-08-17 Revised: 2008-09-24

Accepted: 2008-10-07 Published online: 2008-12-08

Abstract

AIM: To explore the changes of G and D cells, and expression of gastrin and somatostatin in gastric mucosa of chronic superficial gastritis with spleen-stomach dampness-heat syndrome.

METHODS: Seventy patients were divided into two groups: spleen-stomach dampness-heat syndrome group ($n = 38$) and spleen-stomach weakness syndrome group ($n = 32$). Immunohistochemical methods were used to detect the amounts of G and D cells, expression of gastrin and somatostatin in gastric mucosa.

RESULTS: Compared with the spleen-stomach weakness syndrome group, spleen-stomach dampness-heat syndrome group showed sig-

nificant difference in amounts of G and D cells, G/D, expression of gastrin and somatostatin in gastric mucosa (130.54 ± 35.62 vs 111.13 ± 23.79 , 54.98 ± 19.63 vs 67.01 ± 21.56 , 2.74 ± 1.36 vs 1.87 ± 1.36 , 34.72 ± 17.24 vs 27.72 ± 14.23 , 13.90 ± 7.22 vs 19.23 ± 7.96 , $P < 0.05$ or 0.01).

CONCLUSION: Elevated G cell level leads to raised gastrin expression, decreased D cell level leads to lower somatostatin expression, which may be pathological basis for spleen-stomach dampness-heat syndrome. Elevated D cell level leads to lower somatostatin expression, decreased G cell level leads to lower gastrin expression, which may be the pathological basis for spleen-stomach weakness syndrome.

Key Words: Chronic superficial gastritis; Splenogastric hydropyrexia syndrome; G cells; D cells; Gastrin; Somatostatin

Wu J, Tian DL. Changes of G and D cells and expression of gastrin and somatostatin in gastric mucosa of chronic superficial gastritis with spleen-stomach dampness-heat syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3840-3843

摘要

目的: 探讨慢性浅表性胃炎脾胃湿热证患者胃黏膜G、D细胞的变化及胃泌素和生长抑素表达的意义。

方法: 2004-05/2005-03北京市东直门医院消化科门诊或住院的慢性浅表性胃炎患者70例, 其中脾胃湿热证38例, 脾胃虚弱证32例。用免疫组化的方法检测患者胃黏膜中G、D细胞的数目和胃泌素和生长抑素表达的量值。

结果: 与脾虚组比较, 湿热组胃黏膜G细胞数目, D细胞数目, G、D细胞比值, G细胞总面积即Gas表达量, D细胞总面积即SS的表达量有显著性差异(130.54 ± 35.62 vs 111.13 ± 23.79 , 54.98 ± 19.63 vs 67.01 ± 21.56 , 2.74 ± 1.36 vs 1.87 ± 1.36 , 34.72 ± 17.24 vs 27.72 ± 14.23 , 13.90 ± 7.22 vs 19.23 ± 7.96 , $P < 0.05$ 或 0.01)。

■同行评议者

高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院附属第三人民医院感染科

结论: G细胞增多,胃黏膜Gas增多,D细胞减少,胃黏膜SS减少,可能是湿热证的病理基础;而D细胞增多,胃黏膜SS分泌亢进,G细胞减少,胃黏膜Gas水平低下,可能是脾虚证的病理基础。

关键词: 慢性浅表性胃炎;脾胃湿热证;G细胞;D细胞;胃泌素;生长抑素

吴娟,田德禄.慢性浅表性胃炎脾胃湿热证胃黏膜G、D细胞变化及胃泌素、生长抑素的表达.世界华人消化杂志 2008;16(34):3840-3843
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3840.asp>

0 引言

胃黏膜的G细胞和D细胞是消化道重要的分泌细胞,其分泌的胃泌素(gastrin, Gas)和生长抑素(somatostatin, SS)对保持胃酸分泌平衡和维持正常胃肠功能有着重要的意义。脾胃湿热证和脾虚证是脾胃病的常见证型。本研究以慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)患者为对象,探讨脾胃湿热证和脾虚证患者胃黏膜G、D细胞的变化及意义,以揭示中医证的本质,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-05/2005-03北京东直门医院消化科门诊或住院患者共70例,经胃镜、病理组织学检查,确诊为CSG的患者,年龄18-60岁。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[1]“中药新药治疗CSG临床研究指导原则”的诊断标准。其中脾胃湿热证38例,男25例,女13例,平均年龄 36.4 ± 7.2 岁,病程 1.78 ± 0.56 年;脾胃虚弱证32例,男15例,女17例,平均年龄 41.6 ± 8.9 岁,病程 2.98 ± 0.63 年。均除外合并有溃疡病,胃黏膜有中、重度萎缩和/或异型增生,或病理诊断疑有恶变者;有严重的心肝肺肾等脏器疾病者。两组性别、年龄、病程,经 χ^2 检验,无统计学意义。兔抗人Gas多克隆抗体、兔抗人SS多克隆抗体、PV二步法检测试剂盒(Non-Biotin HRP Detectin Systnm. HRP)、DAB显色试剂盒均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。美国Diagnostic公司真彩色SPOT II图像分析系统,配套分析软件为美国letamorph公司的Meta Morph图像分析软件。

1.2 方法 胃镜直视下在胃窦部距幽门2-3 cm的大、小弯取2块组织,迅速放入浓度100 g/L的甲醛固定,常规石蜡包埋。用免疫组化二步法染色。抗人Gas多克隆抗体及抗人SS抗体为工作液,对照片用PBS代替第一抗体,其余步骤与实验片相同。染色方法:将组织蜡块4 μm 连续切片,黏于

防脱磨砂玻片上,58℃烤片3 h。切片常规脱蜡至水,3% H_2O_2 室温封闭20 min,以消除内源性过氧化物酶的活性,加一抗,放入37℃温箱,反应1 h,加PV-HRP,放入37℃温箱,反应30 min, DAB显色5-10 min,显微镜下观察染色结果,用苏木素轻度复染,脱水透明,中性树胶封片。组化染色的阳性切片为细胞质内出现棕黄色颗粒,对照片不显色。用SPOT II分析系统,在电视监视器显示下由主计算机系统进行处理,按照黄色色调的一定阈值分割阳性细胞,随机选取5个视野的图像,取其均数作为每张切片阳性细胞数目、面积和胞体灰度值。视野大小为 20×10 。

统计学处理 采用SPSS11.5统计软件,进行数据统计。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用两独立样本的 t 检验。

2 结果

2.1 细胞形态学观察 免疫组化染色后,深棕黄色阳性物质主要分布在G、D细胞的细胞质内,细胞核不着色。对照片为阴性。G、D细胞主要分布于胃窦黏膜中部的腺颈部附近,偶见于黏膜上部及下部。在低倍镜黏膜纵切面上见G、D细胞呈点状,分布成条带样,与胃黏膜表面平行,G细胞数目明显多于D细胞,排列较密集,D细胞分布较弥散。在高倍镜下,G细胞呈巢状分布,其形态呈梭形、三角形、圆形、椭圆形或不规则形,有的G细胞发出细长突起,末端呈棒状,伸向邻近细胞。D细胞形态与G细胞相似,似乎更不规则,突起更多见,细且长(图1-2)。

2.2 两组胃黏膜G、D细胞免疫组化图象分析 湿热组与脾虚组比较胃黏G细胞数目增多,D细胞数目减少,两组有明显差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。湿热组G/D细胞比值为 2.74 ± 1.36 ,脾虚组G/D细胞比值 1.87 ± 1.36 ,两组有明显差异($P < 0.05$)。湿热组与脾虚组比较G细胞总面积即Gas表达的量增多,D细胞总面积和D细胞总灰度即SS的表达量减少,两组均有明显的差异($P < 0.05$, $P < 0.01$,表1-2)。

3 讨论

胃黏膜的G细胞和D细胞分别合成与分泌Gas、SS, Gas刺激壁细胞分泌胃酸和营养黏膜的生长,SS以旁分泌方式调节G细胞Gas的分泌,并对胃肠道的分泌、吸收、运动功能有普遍的抑制作用,对胃黏膜有直接的保护作用。Gas和SS的平衡对保持胃黏膜胃酸分泌和维持正常胃肠道功能有着重要作用,而他们的分泌失调可以导致疾病,病理状态下又可导致其分泌失调。在胃黏

■研究前沿

目前研究认为慢性胃炎G、D细胞和GAS和SS的变化主要与*H. pylori*的感染有关,并逐渐形成一致结论。中医证型与胃黏膜内分泌细胞和胃肠激素的关系研究报道较少。

应用要点

本文探讨不同中医证型存在相应的胃黏膜内分泌细胞和胃肠激素的变化, 这为中医证的研究和治疗提供了新的理论依据。

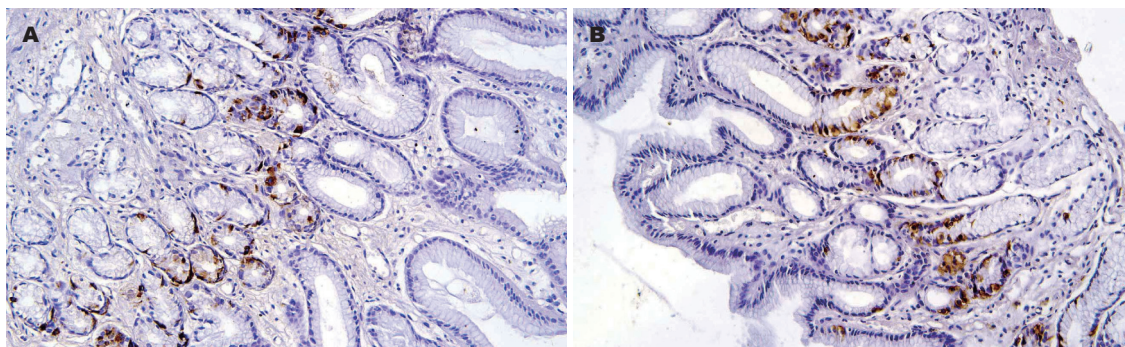


图1 G细胞形态和GAS的表达(组化染色20×10). A: 湿热组; B: 脾虚组.

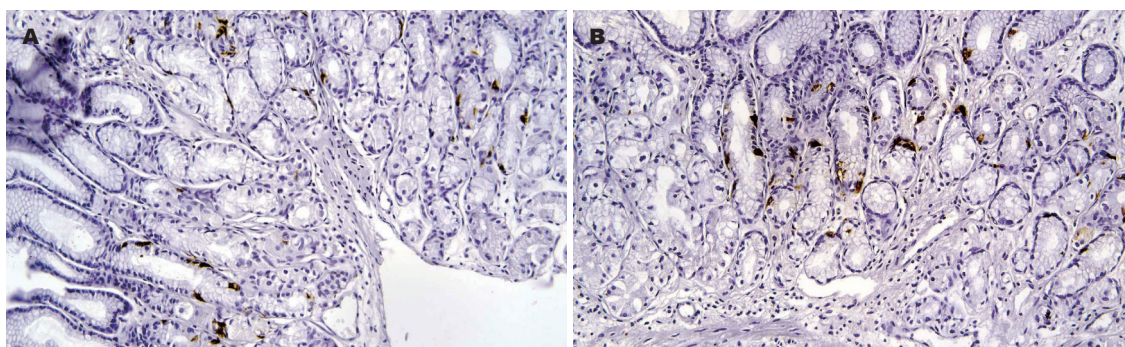


图2 D细胞形态和SS的表达(组化染色20×10). A: 湿热组; B: 脾虚组.

表1 CSG湿热组和脾虚组胃黏膜G、D细胞数目的比较 (mean ± SD)

分组	n	G细胞	D细胞	G/D
湿热组	38	130.54 ± 35.62 ^a	54.98 ± 19.63 ^b	2.74 ± 1.36 ^a
脾虚组	32	111.13 ± 23.79	67.01 ± 21.56	1.87 ± 1.36

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 脾虚组.

膜G细胞主要分布在胃窦部, D细胞在胃窦、胃体和胃底均有分布, 而以胃窦部较多. 胃黏膜内G、D细胞的比值相对恒定, 这有利于维持正常的胃肠功能^[2]. 有关正常人胃黏膜内G、D细胞数目及比值目前尚不清楚, 现有资料发现不论正常人或不同类型的胃炎患者, G细胞的数目均多于D细胞. 本研究显示, G、D细胞主要分布于胃窦黏膜中部的腺颈部附近, 偶见于黏膜上部及下部. G细胞数目明显多于D细胞, 排列较密集, D细胞分布较弥散. G细胞形态呈梭形、三角形、圆形、椭圆形或不规则形, 有的G细胞发出细长突起, 末端呈棒状, 伸向邻近细胞. D细胞形态与G细胞相似, 似乎更不规则, 突起更多见, 细且长. 与报道基本一致^[3-4].

慢性胃炎时Gas、SS的变化不尽一致, 多数学者研究表明: *H. pylori*感染者CSG与*H. pylori*阴性CSG比较, 血清和胃黏膜中Gas水平明显升高,

胃黏膜组织中SS水平明显降低, 而血清SS无变化^[5-7]; 胃窦黏膜内G细胞数目与正常组或*H. pylori*阴性组相比无明显变化, 但D细胞数目则显著性下降, 导致G/D细胞比值增大^[8]. 周凡 *et al*^[9]研究显示G、D细胞密度在CSG组与正常组比较无显著变化, 随着胃窦部黏膜萎缩程度的加重而G、D细胞数明显减少. 其中正常人G/D细胞比值为: 1.89±0.27; CSG和轻度CAG者为: 2.05±0.34和2.24±0.60, 略高于正常人; 中、重度CAG为: 1.78±0.30和1.53±0.24. G/D细胞比值, 正常组与重度萎缩组有显著性差异, 但与浅表组、轻度萎缩组、中度萎缩组无差异. 有关慢性胃炎中医证型和Gas、SS及G、D细胞的关系, 国内学者也有报道. 金敬善 *et al*^[10]首先报道了脾虚患者血清Gas含量降低, 认为脾虚证表现出的一系列消化道功能失调的症状和体征, 与Gas含量降低, 消化道功能处于低下或紊乱的病态有关. 宋于刚 *et al*^[11]发现, D细胞合成分泌功能亢进, 而G细胞合成分泌功能减弱, 可能是导致脾虚证胃肠功能障碍的重要病理机制. 武一曼 *et al*^[12]研究发现脾胃湿热型CSG胃窦黏膜G细胞数目显著高于脾虚组, D细胞数目显著低于脾虚组和正常组. 提示脾胃湿热证与G细胞数目增多, Gas水平的升高有关. 由于研究者的研究对象、方法等不同, 各组结果的量值明显不同, 但*H. pylori*感染、黏膜的

表 2 CSG湿热组和脾虚组胃黏膜Gas、SS表达的比较 (mean ± SD)

分组	n	G细胞总面积	G细胞总灰度	D细胞总面积	D细胞总灰度
湿热组	38	34.72 ± 17.24 ^b	31.87 ± 16.56	13.90 ± 7.22 ^b	20.34 ± 11.10 ^a
脾虚组	32	27.72 ± 14.23	31.34 ± 16.44	19.23 ± 7.96	24.63 ± 17.68

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 脾虚组.

炎症程度和病理改变, 甚至中医证型可能是影响Gas、SS水平的重要因素。

本研究显示: 湿热组与脾虚组比较胃黏膜G细胞数目增多, D细胞数目减少($P<0.05$, $P<0.01$); G细胞总面积即Gas表达的量增多, D细胞总面积和D细胞总灰度即SS的表达量减少($P<0.05$, $P<0.01$), G/D比值湿热组明显高于脾虚组($P<0.05$)。目前研究认为脾胃湿热证是急性、亚急性炎症的临床证候形式, 且“湿热”既是 *H. pylori* 感染的内在因素, 又是他赖以生长繁殖的环境^[13], 以致湿热证 *H. pylori* 感染率高, 代谢呈亢进特征, 免疫功能亢进、抗氧化功能减低^[14-16], 局部炎症反应强烈, 胃黏膜有相对严重的病理变化, 导致G、D细胞的数量和功能的改变, 引起Gas、SS分泌失调, 另一方面, 炎症所诱导产生的一系列的炎症介质和细胞因子, 可进一步影响Gas、SS的分泌, 加重两者的平衡失调。可以说湿热证存在更严重的Gas和SS平衡失调, 这不仅是引起湿热证一系列临床症状的一个重要原因, 也是湿热证炎症反应较重的一个反应。湿热组G细胞数、Gas表达的量增多, 可以使胃酸分泌增多, 胃黏膜生长增强; D细胞数和SS的表达量减少, 不仅减弱了对G细胞的抑制, 使胃酸分泌增多, 且对胃肠道抑制作用减弱, 使胃肠道运动等其他功能增强, 表现为一系列功能亢奋的状态。和湿热组比较脾虚组, 则表现出胃酸分泌减少, 消化功能减弱, 胃肠道运动等功能降低的状态。而湿热组以Gas作用增强为主, 脾虚组以SS的作用相对增强为主。这正好可以解释湿热证的主症, 是由于胃肠运动的过快, 不协调, 使正常的胃肠推进性的蠕动减弱, 胃排空减慢; 胃酸分泌过度, 加之胃排空减弱, 使胃酸胃内作用时间延长, 胃黏膜损害因子增加, 黏膜受损, 出现胃脘痞满、胃脘灼热、胃脘疼痛等“正盛邪实”的症状。而脾虚组由于胃肠道运动减弱、胃酸分泌减少、消化吸收功能等低下, 可出现食欲减退, 食后腹痛或腹胀, 肢体倦怠或神疲懒言和大便不正常(稀溏、先硬后溏或时溏时硬)等脾虚主症。

总之, 本研究提示G细胞增多, 胃黏膜Gas增多, D细胞减少, 胃黏膜SS减少, 可能是湿热证的病理基

础; 而D细胞增多, 胃黏膜SS分泌亢进, G细胞减少, 胃黏膜Gas水平低下, 可能是脾虚证的病理基础。

致谢: 感谢北京东直门医院消化科王玉芬、胃镜室刘常一、病理科鲁凤香和方杰等对本研究的大力支持。

4 参考文献

- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 114-117
- Riepl RL, Lehnert P. The mediators of bile action on the exocrine pancreas. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 369-374
- 葛振华, 周凡, 武一曼, 唐福康, 王若愚, 周维湛. 人胃窦部胃泌素和生长抑素及其相关mRNA表达和定位的研究. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2002; 11: 370-374
- 宋于刚, 何燕萍, 刘晓霞, 赖卓胜. 幽门螺杆菌感染后胃窦部G、D细胞变化的研究. *解放军医学杂志* 2002; 27: 688
- 胡文华, 徐采朴. 幽门螺杆菌相关性胃炎、溃疡病与胃泌素、生长抑素关系的研究. *第三军医大学学报* 1996; 18: 102-104
- Kim JH, Park HJ, Cho JS, Lee KS, Lee SI, Park IS, Kim CK. Relationship of CagA to serum gastrin concentrations and antral G, D cell densities in *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J* 1999; 40: 301-306
- 丁化, 纪徐准, 许国铭, 杜奕奇, 张洪富, 许爱芳. 幽门螺杆菌感染时血清胃泌素、生长抑素的表达. *第二军医大学学报* 1998; 19: 479-480
- 武一曼, 葛振华, 周凡, 唐福康, 王若愚, 任彦. 幽门螺旋杆菌对慢性胃炎患者胃窦黏膜内G、D细胞的影响. *解剖学报* 2004; 35: 220-223
- 周凡, 唐福康, 武一曼, 周维湛, 王若愚, 葛振华. 慢性胃炎与神经内分泌G、D细胞关系的研究. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2000; 9: 161-164
- 金敬善, 王广才, 张绳祖, 李伍善, 何俊仁, 王丽华, 危北海. 血清中胃泌素水平与脾虚证的关系. *中国中西医结合杂志* 1982; 2: 25-26
- 宋于刚, 姚永莉, 刘利民, 张万岱. 慢性胃病脾虚患者胃窦黏膜胃泌素细胞和分泌生长抑素细胞的变化及其意义. *中国中西医结合消化杂志* 2003; 11: 138-140
- 武一曼, 葛振华, 周凡, 任彦, 王若愚, 姚欣. 胃泌素、生长抑素与脾胃湿热证慢性浅表性胃炎的相关性研究. *中医杂志* 2004; 45: 215-216
- 杨春波, 柯晓, 李秀娟, 傅肖岩, 祁建生, 杨永昇. 脾胃湿热证的临床研究. *福建中医学院学报* 1999; 9: 31-36
- 祁建生, 杨春波, 汪碧萍. 慢性胃炎湿热证红细胞膜Na⁺、K⁺、ATPase与血清DBHase关系探讨. *新中医* 2001; 33: 30-31
- 杨春波, 傅肖岩, 柯晓, 黄守雄, 王启国, 葛振华, 胡洁. 慢性胃炎中医脾胃湿热证与免疫组织化学关系探讨. *中国中西医结合脾胃杂志* 1998; 6: 68-72
- 陈江华. 湿热证病人体液免疫状态观察. *中国中医急症* 1998; 8: 6-7

■同行评价

本文从中医辨证角度探讨慢性浅表性胃炎患者胃黏膜G、D细胞数量变化及免疫组化灰度代表胃泌素、生长抑素表达, 为进一步研究提供了一定的理论基础。