

# 外源性胃黏膜损伤因素与脾虚相关性的研究进展

徐婷婷, 朱方石

徐婷婷, 南京中医药大学 江苏省南京市 210028  
朱方石, 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院 江苏省南京市 210028  
国家“十一五”科技支撑计划基金资助项目, No. 2007BAI20B093  
作者贡献分布: 本文由徐婷婷完成; 朱方石设计、修改及审校。  
通讯作者: 朱方石, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210028, 江苏省南京市, 南京中医药大学附属中西医结合医院消化内科。  
zhufs@tom.com  
电话: 025-85608666  
收稿日期: 2010-07-14 修回日期: 2010-08-10  
接受日期: 2010-08-24 在线出版日期: 2010-10-08

## Progress in understanding the correlation between spleen deficiency and exogenous causes of gastric mucosal injury

Ting-Ting Xu, Fang-Shi Zhu

Ting-Ting Xu, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China  
Fang-Shi Zhu, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine & Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China  
Supported by: the National Key Technology R&D Program during the 11<sup>th</sup> Five-Year Plan Period, No. 2007BAI20B093  
Correspondence to: Professor Fang-Shi Zhu, Department of Gastroenterology, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. zhufs@tom.com  
Received: 2010-07-14 Revised: 2010-08-10  
Accepted: 2010-08-24 Published online: 2010-10-08

## Abstract

This paper summarizes the correlation between spleen deficiency and exogenous causes of gastric mucosal injury in terms of diet content, drug stimulation, stress and psychological strain, and *Helicobacter pylori* infection. Numerous studies have found that exogenous causes of gastric mucosal injury are related to various pathological syndromes of spleen deficiency. The occurrence of spleen deficiency provides a basis for the action of exogenous causes of gastric mucosal injury. In addition, we point out the weakness of current research on the correlation between spleen deficiency and exogenous causes of gas-

tric mucosal injury and give some perspective for future study in this field.

**Key Words:** Exogenous causes of gastric mucosal injury; Spleen deficiency; Progress

Xu TT, Zhu FS. Progress in understanding the correlation between spleen deficiency and exogenous causes of gastric mucosal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(28): 2981-2984

## 摘要

本文就外源性胃黏膜损伤因素与脾虚的相关性从饮食失常、化学药物刺激、应激心理因素及幽门螺杆菌感染4个方面进行综述, 大多研究认为外源性胃黏膜损伤因素与脾虚病机及证候相关。而中医脾虚的病理改变, 为外源性损伤因素提供了客观条件。此外, 本文指出了当今胃黏膜损伤因素与脾虚相关性研究现状的不足, 并对未来提出了展望。

**关键词:** 外源性胃黏膜损伤因素; 脾虚; 进展

徐婷婷, 朱方石. 外源性胃黏膜损伤因素与脾虚相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(28): 2981-2984  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2981.asp>

## 0 引言

众所周知, 胃黏膜损伤是导致急慢性胃炎、胃溃疡等疾病的主要病理环节, 主要体现在胃黏膜攻击因素增强和胃黏膜自身保护/防御作用的减弱。其外源性胃黏膜攻击因素主要有: (1)物理因素(长期饮浓茶、烈酒、食用过热、过冷、粗糙食物); (2)化学因素(长期服用大量非甾体类消炎药, 吸烟); (3)应激及心理因素; (4)生物因素[幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染]等, 上述因素造成胃黏液屏障和胃黏膜屏障防御能力削弱, 黏膜快速修复与更新能力降低, 胃黏膜血流失调, 从而导致上胃肠道的病理改变。中医病因病机学认为, 外邪、饮食失常、精神失调等致病因素均可伤胃害脾, 导致运化失调, 升降失常, 而形成脾胃系统的病变; 久之, 生化乏源, 气血不足, 导致脾胃虚弱的一系列证候。

## ■背景资料

近年来, 外源性胃黏膜损伤因素与脾虚相关性的研究报道较多, 其目的和意义旨在从中医补气健脾的角度来寻求治疗胃黏膜损伤所导致上胃肠道相关疾病的方法和药物。

## ■同行评议者

王富春, 教授, 长春中医药大学针灸推拿学院

## ■相关报道

周俊亮等报道采用大黄水煎液灌胃复制脾虚大鼠模型,发现模型大鼠出现与脾虚证相一致的临床表现,同时出现胃黏膜上皮局灶坏死脱落、炎性渗出、黏膜层细胞有明显变性、坏死或脱落,以胃体部为主的胃黏膜损伤病理改变。

## ■创新盘点

本文首次系统综述了外源性胃黏膜损伤因素与中医脾虚病机及证候,认为外源性胃黏膜损伤因素可贯穿在中医脾虚的病理过程和病理证候之中,其研究为解释外源性胃黏膜损伤因素与中医脾虚的病机变化及脾虚证候的发病意义提供了理论依据。

近年来,胃黏膜损伤机制与中医脾虚病理改变的相关性得到了中西消化学界的广泛重视,不少研究认为<sup>[1-3]</sup>,脾虚是慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎和消化性溃疡等疾病常见的病理因素和重要的病理过程之一,普遍认识到胃黏膜损伤因素与中医的脾虚病机和证候密切相关。现我们仅就外源性胃黏膜损伤因素与脾虚相关性的研究现状综述如下。

### 1 物理因素: 饮食失常损伤胃黏膜屏障导致脾虚

普遍认为,正常胃黏膜的完整性是由攻击因子与防御因子的动态平衡来维持的,这一平衡遭受破坏则导致黏膜损害。因此,长期饮浓茶、烈酒,食用过热、过冷、过于粗糙食物,已成为胃黏膜损伤的常见外源性因素之一。大量或长期饮酒会造成胃黏膜急慢性损伤,黏膜出现充血、水肿、出血、糜烂及溃疡形成。有研究证明<sup>[4]</sup>大量高浓度的乙醇可影响粘蛋白寡聚糖的合成及其在胃黏膜表面的停留,诱发氧自由基导致黏膜脂质过氧化,短期内可导致动物胃黏膜充血水肿、腺体增生、糜烂或出血。中医认为饮食失宜是“内伤”的主要致病因素之一,自20世纪70年代起,就有不少学者,应用饮食失常陆续探索研制脾虚证动物模型,如大黄致虚模型、饥饿致虚模型以及酒醋偏食所致脾虚模型等。周俊亮等<sup>[5]</sup>采用“过食”大黄(200%大黄水煎液)灌胃制造脾虚大鼠模型,连续14 d后,出现了饮食量明显减少、体质量减轻、肛周污秽、部分大鼠出现脱肛、多数动物出现四肢无力、动作迟缓,甚至行动歪斜、毛色枯槁等与脾虚证的临床表现相一致,同时发现,脾虚模型组大鼠出现胃黏膜上皮局灶坏死脱落、炎性渗出、黏膜层细胞有明显变性、坏死或脱落,以胃体部为主的胃黏膜损伤病理改变。赵霞等<sup>[6]</sup>采用饥饱失常、耗气泻下法配合致癌化学物MNNG建立慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)脾虚模型,结果发现脾虚模型组大鼠胃黏膜上皮增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)细胞和细胞周期素E(cyclin E)细胞过增殖,表明饮食损伤导致脾虚与胃黏膜的病理改变和癌前变化相关。此外,蒋时红等<sup>[7]</sup>采用饥饱失常的复合法制作萎缩性胃炎大鼠模型,在第8周时发现大鼠胃黏膜出现黏膜层变薄、粗糙不平、色泽灰暗、血管显露、皱襞平坦、细小,胃黏膜呈现明显红白相间的胃黏膜损伤等病理征像,并认为饥饱失常致气血乏源、脾

胃损伤,使大鼠整体表现和机能代谢与脾虚证结果相一致。上述研究发现,饮食失常所致的脾虚模型,大部分多有胃黏膜损伤病理征像。可见,饮食失常可直接导致胃黏膜损伤,且为导致中医脾虚证候的重要病因之一。

### 2 化学因素: 药物刺激胃黏膜引起脾虚

药物所致脾胃的损伤在临床上并不少见,如非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、乙醇、一些降高血压药等对胃黏膜的损伤已公认。传统的NSAIDs种类繁多,其主要抑制环氧化酶-1而使其介导的具有胃肠黏膜保护作用的前列腺素减少,从而导致胃肠黏膜损伤。罗致<sup>[8]</sup>在观察16例药源性胃黏膜损伤病例中,10例在服药后出现上腹部不适、反酸、嗝气、恶心、呕吐饱胀感等脾虚症状;6例出现解黑便和(或)呕吐咖啡样胃内容物、乏力等脾虚不能摄血的表现。有研究认为<sup>[9]</sup>,糖皮质激素使胃酸胃蛋白酶分泌亢进,抑制胃黏液分泌,降低胃肠黏膜的抵抗力,故可诱发食欲减退、恶心、腹痛、上消化系统溃疡,偶可穿孔、出血、腹泻等脾虚症状。有学者认为<sup>[10]</sup>利血平致脾虚造模研究中医脾虚证候,是较经典的方法之一;利血平所致“脾虚”的动物模型接近临床脾虚证患者情况,出现了泄泻、食欲减退、胃肠蠕动亢进等消化系统功能障碍<sup>[11]</sup>。本课题组曾研究证实<sup>[12]</sup>,酒精所致大鼠胃黏膜损伤G、D细胞数较正常鼠减少;而宋于刚等<sup>[13]</sup>研究发现慢性胃病为主的脾虚证患者G、D细胞数均减少;似乎表明酒精所致胃黏膜损伤与脾虚相关。刘汶等<sup>[14]</sup>则通过番泻叶致脾虚证模型进行了探索,造模第3天大鼠出现大便次数增多,为不成形稀便内有黏液,食少纳呆;第4天逐渐出现神态萎靡不振,闭目无神、反应迟钝、四肢不收、行动迟缓,甚至行走不稳、嗜睡,并有毛色枯槁、散乱竖起及脱毛现象,部分鼠出现消瘦;第5天出现腹胀、腹泻加重,部分出现脱肛,出现的各种表现与临床脾虚证候相符。上述研究表明,不少化学药物及泻剂类中药可导致脾虚,而药物又是外源性胃黏膜损伤的直接因素,脾虚状态胃黏膜屏障防御机制薄弱,因而在致病环节上,药物因素与脾虚,两者休戚相关,互为因果。

### 3 心理、应激因素: 应急反应、神经内分泌失调使胃黏膜受损而致脾虚

心理及应激因素是在一定的环境下,某种外源

性突发事件对特定的个体宿主产生较大的心理变化和机体的应激反应<sup>[15]</sup>; 有学者<sup>[16]</sup>将心理社会等因素导致胃黏膜损伤的机制归纳为: (1) 应激时由于交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋, 胃黏膜的血管收缩, 血流量减少, 特别是胃黏膜缺血导致急性胃黏膜损害, 出现胃黏膜的充血水肿、糜烂、出血及表浅溃疡形成; (2) 应激的生理代偿功能不足以维持胃黏膜微循环的正常运行, 形成黏膜的相对缺氧, 黏液分泌减少, 局部前列腺合成不足, 导致黏膜屏障破坏和 $H^+$ 反弥散、黏膜pH值下降, 进一步损伤血管和黏膜, 引起糜烂出血; (3) 抑郁者单胺类神经递质缺乏, 致心境障碍, 心率较快, 胃黏膜相对缺氧, 出血及出血糜烂; 也有实验研究证实, 心理性应激可以导致胃酸分泌的增加及胃黏膜的损害, 随着心理性应激时间的不断延长, 这种作用对胃功能的损伤会更加明显<sup>[17]</sup>. 而在中医领域, 传统医学将心理因素归纳在“情志”致病因素范畴, 而情志不遂则为肝郁, “肝郁脾虚”又是中医最常见的病机之一, 亦说明肝郁与脾虚互为因果, 相互影响, 在心理应激因素导致脾虚肝郁而致胃黏膜病变的相关研究亦有报道. 楚瑞阁等<sup>[18]</sup>从中医情志角度出发, 运用“情志干预对大鼠胃溃疡愈合的影响”进行了研究, 观察发现情志影响大鼠胃溃疡胃黏膜组织的修复. 而朱小平等<sup>[19]</sup>则从临床角度对60例肝胃不和型慢性胃炎患者进行了研究观察, 研究认为, 脾胃虚损是其病理基础, 胃气郁滞为其病机症结, 而情志失调为其常见致病诱因, 并通过胃镜、胃黏膜病理活检, 证实了符合慢性胃炎改变的胃黏膜损害征象, 且通过“百合四白合剂”, 方中加入白术以健脾和胃取得良好疗效. 郝丽艳等<sup>[20]</sup>亦认为, 慢性胃炎的病机变化可由(脾)气虚、气滞到血虚、血瘀, 标实与本虚可相互交杂存在, 并举一典型病例, 患者慢性胃炎、胆汁反流、并有胃黏膜萎缩、肠化等胃黏膜损伤的表现, “近因家庭琐事生气, 而至病情加重, 胃痛牵连两肋及后背”, 用健脾益气的四君子汤为主配合小建中汤取效明显, 并认为该方对胃黏膜有修复作用. 此外, 尚有不少医家<sup>[21,22]</sup>在治疗与情志所致胃黏膜损伤相关的慢性胃病, 考虑到健脾疏肝. 上述研究表明, 心理及外来性刺激因素可导致胃黏膜损伤, 主要是通过影响神经-内分泌系统, 形成胃肠激素和胃酸分泌的异常, 从而引起胃黏膜屏障机制的下降, 而脾虚既为心理、应激因素造成胃黏膜受损的中医病理基础, 又为黏膜受损导致

的病理后果, 似乎表明, 健脾益气疏肝有助于胃黏膜损伤的修复.

#### 4 生物因素: *H.pylori*感染对胃黏膜的直接损害发生脾虚

自1983年澳大利亚学者Warren和Marshall首次成功分离*H.pylori*以来, 人们更加深入地研究了*H.pylori*相关性胃病. 普遍认为*H.pylori*感染是胃黏膜损伤、形成慢性胃炎、溃疡、甚至癌前病变的重要致病因素之一. 作为外源性并具有一定传染性的*H.pylori*, 其病理作用主要是与本身的细菌毒素对胃黏膜的直接侵害, *H.pylori*产生的尿素酶分解大量的氨而改变pH值, 破坏黏液层, 通过宿主的免疫应答介导的胃黏膜损伤有关<sup>[23]</sup>. 也有研究认为<sup>[24]</sup>, *H.pylori*感染后胃泌素和生长抑素调节失衡、引起胃酸分泌异常而形成胃黏膜的损害; 尚有不少学者就中医脾虚状态与*H.pylori*感染的相关性进行了研究. 杨俊等<sup>[25]</sup>通过建立脾虚蒙古沙土鼠感染*H.pylori*动物模型, 证实脾虚*H.pylori*感染组大鼠胃黏膜*H.pylori*定植量及炎症程度均有显著增加. 杨俊等通过大量*H.pylori*相关性胃病的中医临床观察发现, 随着年龄的增加和病程的延长, *H.pylori*相关性胃病患者中脾胃虚弱证型的比率有逐渐增加趋势; 并认为*H.pylori*属中医“邪气”的范畴, 且多具“毒”的性质, 脾胃虚弱是*H.pylori*感染的病理基础. 胡光宏等<sup>[9]</sup>则研究认为, 不同中医证型所感染的*H.pylori*菌株也可能存在差异, II型菌则有可能是导致脾胃气虚证的重要病因. 上述可见, *H.pylori*感染是导致胃黏膜损伤和中医脾虚的重要因素之一, 脾虚又为*H.pylori*附着、繁殖、致病提供了客观条件, *H.pylori*感染与脾虚具有相辅相成的内在联系.

#### 5 结论

外源性胃黏膜损伤因素与中医脾虚病机及证候相关, 外源性胃黏膜损伤因素可贯穿在中医脾虚的病理过程和病理证候之中, 而中医脾虚的病理改变, 则为损伤因素提供了客观条件, 上述研究为解释外源性胃黏膜损伤因素与中医脾虚的病机变化及脾虚证候的发病意义提供了理论依据, 同时为治疗胃黏膜屏障损伤而导致的消化系相关疾病提出的“从脾虚论治”提供了辨治思路 and 基础. 可喜的是, 已有学者<sup>[5,7,26]</sup>从脾虚角度, 通过临床和实验研究证实了健脾益气中药对胃黏膜损伤的修复和保护作用. 然而, 综观

#### ■应用要点

本文就外源性胃黏膜损伤因素与脾虚的相关性从饮食失常、化学药物刺激、应激心理因素及幽门螺杆菌感染4个方面的研究现状进行了综述, 其相关研究为“从脾虚论治”胃黏膜屏障损伤而导致上胃肠道相关疾病提供了辨治思路 and 基础.

## ■同行评价

本文可读性和科学性较好,有一定的研究意义。

中医脾虚与外源性胃黏膜损伤因素相关性的研究现状,仍存在一些不足,这值得我们去思考。(1)研究以动物模型偏多,涉及临床研究的病种和病例相对不足,难以真正反映患者脾虚状态与外源性胃黏膜损伤因素的相关关系;(2)临床研究尚缺乏系统性和完整性,对不同疾病的脾虚状态与胃黏膜防御功能之间的关系缺乏研究;(3)大多从宏观层次就外源性胃黏膜损伤因素导致脾虚进行了研究,而就中医脾虚与胃黏膜损伤的微观层次研究不够,如脾虚与黏液-碳酸氢盐屏障、黏膜屏障、胃黏膜血流、巨噬细胞、肥大细胞等免疫细胞-炎症反应等相关变化的分层研究不够;(4)制作脾虚动物模型缺乏统一标准,造模方法不一,不同模型的脾虚状态和外源性胃黏膜损伤程度可能存在一定差异;(5)从分子、细胞水平研究胃黏膜损伤因素与脾虚的相关性尚未涉及。但我们相信,随着中医学学科的不断发展和现代新兴学科的不断渗透,并通对其基础和临床研究的进一步深入,中医脾虚状态的病理实质将会被揭示,胃黏膜损伤因素与中医脾虚的客观相关性将会被进一步阐明;此外,从传统中医角度出发,以胃黏膜损伤“从脾虚论治”的治疗思想为理论基础,或将能研制开发出抗胃黏膜损伤和保护胃黏膜的中药新药制剂。

## 6 参考文献

- 1 谢晓平. 慢性浅表性胃炎中西医研究进展. 光明中医 2008; 23: 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. 世界华人消化杂志 2003; 11: 844-846
- 3 冯群法, 闫杰, 吴积海. 中医辨证治疗消化性溃疡65例. 中医研究 2009; 22: 43-44
- 4 Knoll MR, Kölbels CB, Teyssen S, Singer MV. Action of pure ethanol and some alcoholic beverages on the gastric mucosa in healthy humans: a descriptive endoscopic study. *Endoscopy* 1998; 30: 293-301
- 5 周俊亮, 刘友章, 潘奔前, 欧志德. 健脾中药对脾虚大鼠胃黏膜损伤的保护作用. 光明中医 2008; 23: 1076-1078
- 6 赵霞, 潘华峰, 鞠晓云, 范乃兵, 余绍源, 罗云坚. 胃痞消对慢性萎缩性胃炎脾虚证大鼠胃黏膜上皮细胞增殖及调控蛋白CyclinE影响的研究. 中国中医药科技 2006; 13: 9-10
- 7 蒋时红, 刘旺根, 王雪萍, 王汀汀, 吴景兰. 黄芪建中汤对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠血象、血液和胃黏膜生化指标的影响. 中国中医基础医学杂志 2006; 12: 279-281
- 8 罗致. 药源性急性胃黏膜病变16例分析. 内科病例报告 2008; 3: 484-485
- 9 胡光宏, 唐福康, 周凡, 江敏, 柯晓, 付肖岩, 杨春波. 浅表性胃炎脾虚证与幽门螺杆菌cagA、vacA抗体及胃上皮细胞增殖、凋亡的关系. 福建中医药 2009; 40: 4-5
- 10 王肃, 陈小野, 邹世洁, 岗卫娟. 利血平脾虚证模型大鼠皮层基因表达谱变化的初步研究. 中医药理学 2003; 21: 1512-1515
- 11 高秉谔, 焦爱兰. 脾虚证临床与实验研究进展. 中国中医药科技 2001; 8: 207-208
- 12 Zhu FS, Si JM, Wang LJ, Wang DF, Chen P. Effect of mica monomer powder on chief and parietal cells as well as G and D cells in gastric mucosa of chronic atrophic gastritis in rats. *Chin J Integr Med* 2008; 14: 111-116
- 13 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
- 14 刘汶, 张敦义. 番泻叶致脾虚证动物模型的造模方法. 中国中西医结合脾胃病杂志 1998; 4: 231-232
- 15 金惠铭主编. 病理生理学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 108
- 16 陈龙凤, 建生, 张丽. 急性胃黏膜损害与社会心理因素关系分析. 山西医学杂志 2008; 37: 802
- 17 孙云红. 心理应激对大鼠胃酸分泌和胃黏膜损伤的影响. 第四军医大学学报 2005; 26: 封2
- 18 楚瑞阁, 谢斌. 情志干预对大鼠胃溃疡愈合的影响机制. 辽宁中医药大学学报 2007; 9: 38-39
- 19 朱小平, 黄祥云. 自拟百合四白合剂配合西药治疗肝胃不和型慢性胃炎60例. 中医药临床杂志 2009; 21: 373
- 20 郝丽艳, 杨成. 慢性胃炎诊治心得. 长春中医药大学学报 2009; 25: 351
- 21 王娅. 柴胡疏肝散合四君子汤治疗胃痛50例. 四川中医 2004; 22: 62
- 22 殷洁, 周春华, 申兴勇. 药食、情志共调治疗慢性胃炎. 光明中医 2009; 24: 416-417
- 23 林庚金. 消化病新概念. 第1版. 上海: 上海医科大学出版社, 1997: 47
- 24 崔梅花, 胡伏莲. 幽门螺杆菌的致病因子. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1993-1996
- 25 杨俊, 王亚东, 何剑平, 李俊, 喻方亭. 脾虚蒙古沙土鼠感染幽门螺杆菌动物模型的建立. 中西医结合消化杂志 2003; 11: 218-220
- 26 尹光耀, 陈一, 张武宁. 胃康复冲剂对慢性胃炎脾虚证胃黏膜癌前病变病理生理学的影响. 中华中医药杂志 2005; 20: 290-292

编辑 曹丽鸥 电编 何基才