

酒精性胃病

任建林, 潘金水, 董菁

任建林, 潘金水, 董菁, 厦门大学中山医院消化内科 厦门市消化病研究所 福建省厦门市 361004

任建林, 男, 1965-02-01生, 甘肃人, 汉族, 2004年西安交通大学医学博士, 2003年哈佛大学麻省总院, 纽约大学研修教授、主任医师、硕士研究生导师, 厦门大学附属中山医院消化内科主任, 主要从事胃肠黏膜保护及肝病的基础与临床研究。

通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学中山医院消化内科, 厦门市消化病研究所, jianlinr@msn.com

电话: 0592-2292017 传真: 0592-2292017

收稿日期: 2005-07-15 接受日期: 2005-07-28

摘要

酒精是引起胃黏膜损伤的重要原因之一, 了解其形成原因及防治具有重要意义。酒精导致的胃黏膜损伤包括急性及慢性损伤两方面, 前者主要表现为黏膜炎症, 后者表现为黏膜糜烂伴上皮代偿性增生, 并可能引起恶变。主要原因在于酒精可从多方面导致对胃黏膜的侵袭因素增强, 同时使黏膜防卫因素相对减弱。长期以来, 酒精引起的胃黏膜慢性损伤在临床上并未受到充分的重视。由于酒精导致的胃黏膜损伤是多方面的、多阶段的, 可以视为一个临床症状候群, 因此我们提出“酒精性胃病”这一概念, 以期临床上对这一症候群引起足够的重视。我们重点讨论了酒精性胃病的发病机制, 同时对这一疾病的诊治进行了探讨。

潘金水, 任建林, 董菁. 世界华人消化杂志 2005;13(17):2061-2063

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2061.asp>

0 引言

急性酗酒所致的急性糜烂性胃炎是临床上常见的上消化道出血原因之一, 慢性酗酒可致酒精性肝炎、脂肪肝、肝硬化等酒精性肝病。了解乙醇对胃黏膜损伤机制及其防护具有重要意义。摄入乙醇后, 一方面, 乙醇可造成胃黏膜损伤, 组织学证据表明乙醇可使胃黏膜上皮层发生改变、破坏上皮顶端胞浆膜, 导致细胞脱落及胃多发糜烂、溃疡, 如累及血管则可引起出血; 另一方面, 胃可能参与乙醇的代谢, 与乙醇的“首过清除”有关, 表现为胃黏膜中存在多种乙醇脱氢酶同工酶, 但亦有不同观点^[1-3]。

1 病理改变

乙醇对胃黏膜的损伤包括急性及慢性两方面。前者主要表现为急性糜烂性胃炎甚至溃疡, 内镜下表现为黏膜表面点状糜烂, 直径常为1-2 mm, 常不累及深层, 多伴有一定程度的出血(多为黏膜下瘀点), 活检时黏膜炎症常并不突出。如累及黏膜肌层, 则形

成溃疡。如与非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)(如布洛芬)协同作用, 则对胃黏膜的损伤更为显著。后者表现为胃肠黏膜糜烂伴有上皮代偿性增生, 时间较长可出现肠上皮化生、上皮不典型增生, 甚至癌变, 这可能与氧化应激及脂质过氧化反应有关^[4,5]。此外, 慢性酗酒者幽门螺杆菌(*H pylori*)感染所致的慢性胃炎发病率较高, 但治疗后黏膜常可完全恢复正常。

2 发病机制

乙醇对胃黏膜的损伤是个复杂的、多方面的过程。总的来说, 与胃黏膜的侵袭因素和防卫因素之间的不平衡有关。前者包括胃酸、胃蛋白酶及黏膜刺激物等; 后者包括胃黏液层、黏膜血流、 HCO_3^- 、前列腺素、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及上皮细胞更新等。

2.1 侵袭因素相对增强

2.1.1 促进胃酸、胃蛋白酶分泌 乙醇能增加壁细胞膜上 H^+/K^+ -ATP酶表达, 从而促进胃酸分泌, 并可促进胃蛋白酶的分泌^[6]; 慢性乙醇中毒也存在酸高分泌现象^[7], 但也有不同观点^[8]。

2.1.2 对胃肠道黏膜的刺激 乙醇能影响胃肠道黏膜中乙醇脱氢酶、过氧化氢酶、微粒体乙醇氧化系统及乙醛脱氢酶等表达, 使乙醛产生量多于被氧化量, 有潜在致癌活性^[9-11]。

2.1.3 氧自由基(oxygen free radical, OFR)对胃黏膜造成损伤 乙醇可引起胃黏膜血管内皮损伤, 导致微循环障碍和缺血, 从而使OFR产生增多, 乙醇代谢亦可产生OFR。OFR可引起细胞膜中不饱和脂肪酸氧化, 导致膜顺应性下降, 并可氧化蛋白中的巯基以及造成DNA断裂。应用巯基化合物清除OFR有助于黏膜修复^[12,13]。

2.2 防卫因素相对减弱

2.2.1 对黏膜、黏液层的影响 黏膜屏障中直接受酒精影响的是表层黏液及其下方的上皮细胞。乙醇是一种有机溶剂, 能溶解黏液层, 并可引起黏膜细胞损伤而致黏液合成减少, 故酗酒后黏液层变薄。乙醇还可增加胃黏膜对 H^+ 逆向弥散的通透性, 引起黏膜形态学损伤、耗竭黏液层内上皮细胞。EGF能促进黏蛋白(一种与维持胃黏膜完整性、强度有关的蛋白)及前列腺素生成。乙醇可抑制EGF产生, 从而使黏蛋白生成减少^[14,15]。

2.2.2 引起胃黏膜血流减少 主要是通过血栓素 A_2 (thromboxane A_2)介导的血管收缩^[16]。

2.2.3 抑制黏膜上皮细胞膜鞘糖脂层生成及硫转移酶活性^[17].

2.2.4 减少前列腺素生成 花生四烯酸由环氧化酶(cyclooxygenase, COX)催化生成前列腺素. COX可分为COX-1及COX-2两种, COX-1为组成性表达, COX-2则为诱导性表达, 乙醇能抑制COX-2表达, 从而使前列腺素生成减少^[18,19]; NSAID则能同时抑制COX-1及COX-2, 亦可引起前列腺素生成减少.

2.2.5 其他影响 导致HCO₃⁻渗漏、壁细胞胞浆中及线粒体内Ca²⁺浓度增加^[7,20].

3 临床表现

与NSAID、应激等其他原因相比, 乙醇所致的急性糜烂性胃炎并无特异性表现. 主要表现为中上腹痛, 有时伴恶心、呕吐, 如合并胃出血, 则可出现呕吐咖啡样胃内容物及解柏油样大便, 大出血时甚至发生休克.

4 诊断

有急、慢性酗酒史, 并排除应用NSAID及糖皮质激素等药物及应激等因素, 出现中上腹痛、恶心、呕吐等症状, 内镜下表现为胃黏膜表面充血、水肿, 并有点状糜烂、溃疡, 有时伴有黏膜下出血.

5 治疗

5.1 病因治疗 立即停止饮酒, 停用NSAID等药物, 注意休息, 避免过度紧张.

5.2 抑制胃酸分泌

5.2.1 抗酸治疗 可服用中和胃酸药物, 如氢氧化铝等, 可暂时中和胃酸, 减轻过多胃酸对黏膜的损害. 但应注意适量, 避免过多碱造成胃黏膜灼伤.

5.2.2 H₂受体拮抗剂 通过阻断壁细胞膜上H₂受体, 减少胃酸分泌. 如雷尼替丁、西米替丁、法莫替丁及新一代的尼扎替丁及罗沙替丁等.

5.2.3 质子泵抑制剂(PPI) 能与壁细胞膜上H⁺-K⁺-ATP酶结合, 使之失效, 从而抑制基础酸分泌与各种刺激引起的胃酸分泌, 具有见效快、作用强而持久的特点. 如奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑及埃索美拉唑等. 但对于慢性酗酒者, 长期应用PPI, 可使胃内pH值上升, 对胃泌素分泌的反馈性抑制减弱, 造成胃泌素分泌增多, 并可致胃内细菌过度繁殖、V_it₁₂吸收障碍、铁吸收不良而致缺铁性贫血. 因此, 有人^[21-25]认为长期应用奥美拉唑无益于黏膜修复, 可使胃息肉发生率增高, 甚至有潜在致癌性. 但亦有不少证据^[26-28]表明长期应用PPI是安全的, 胃癌发生率无明显增加.

5.3 保护黏膜

5.3.1 黏膜保护剂 如硫糖铝、思密达及铝碳酸镁等, 这类药物能覆盖于胃黏膜表面, 形成一保护层, 并暂

时中和胃酸, 促进糜烂、溃疡的黏膜修复. 其他黏膜保护剂还有瑞巴派特, 尚有清除氧自由基、增加前列腺素分泌作用.

5.3.2 前列腺素E₂(PGE₂) PGE₂能刺激黏液合成, 改善黏膜血流, 同时可抑制胃酸分泌, 增强上皮细胞对细胞毒素的抵抗力, 并可抑制白细胞的募集, 抑制白细胞释放自由基及水解酶, 从而促进黏膜修复^[16,29].

5.4 生长抑素 天然的生长抑素有思他(Somatostatin), 人工合成的有奥曲肽(Octreotide). 生长抑素可抑制胃酸、胃蛋白酶及胃泌素的分泌, 防止微血管栓塞, 减轻血管通透性^[30]. 一氧化氮(NO)能有效增加胃黏液分泌、减少白细胞浸润、抑制肥大细胞兴奋、舒张胃平滑肌、增加胃黏膜血流和及时清除氧自由基, 因而能减轻乙醇对胃黏膜的损伤, 抑制NO合成则黏膜易于受损^[16,31]. 生长抑素能以NO依赖的方式保护胃黏膜及恢复黏膜下血流^[32,33].

5.5 三叶肽 三叶因子家族(trefoil factor family, TFF)是一群主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽, 具有胃黏膜保护及参与上皮重建作用, 溃疡发生时TFF分泌增多有利于溃疡修复^[34]. 小鼠实验^[35,36]表明, 局部或静脉内应用TFF有助于黏膜修复.

如发生出血, 可按照上消化道出血的原则进行治疗.

6 参考文献

- Haber PS. Metabolism of alcohol by the human stomach. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:407-408
- Haber PS, Gentry RT, Mak KM, Mirmiran-Yazdy SA, Greenstein RJ, Lieber CS. Metabolism of alcohol by human gastric cells: relation to first-pass metabolism. *Gastroenterology* 1996;111:863-870
- Levitt MD, Furne J, DeMaster E. First-pass metabolism of ethanol is negligible in rat gastric mucosa. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:293-297
- Hernandez-Munoz R, Montiel-Ruiz C, Vazquez-Martinez O. Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. *Lab Invest* 2000;80:1161-1169
- Simanowski UA, Homann N, Knuhl M, Arce L, Waldherr R, Conradt C, Bosch FX, Seitz HK. Increased rectal cell proliferation following alcohol abuse. *Gut* 2001;49:418-422
- Klaassen CH, Swarts HG, De Pont JJ. Ethanol stimulates expression of functional H⁺K⁺-ATPase in SF9 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;210:907-913
- Hernandez-Rincon I, Olguin-Martinez M, Hernandez-Munoz R. Enhanced intracellular calcium promotes metabolic and secretory disturbances in rat gastric mucosa during ethanol-induced gastritis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:315-324
- de Oliveira C, Cruz AR, Goncalves RP. Effect of chronic alcoholism upon the parietal cells of the stomach of rats. *Anat Anz* 1988;165:395-403
- Pronko P, Bardina L, Satanovskaya V, Kuzmich A, Zimatkin S. Effect of chronic alcohol consumption on the ethanol-and acetaldehyde-metabolizing systems in the rat gastrointestinal tract. *Alcohol Alcohol* 2002;37:229-235
- Blasiak J, Trzeciak A, Malecka-Panas E, Drzewoski J, Wojewodzka M. In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicol In Vitro* 2000;14:287-295
- 卿笃信, 凌奇荷. 人胃肠黏膜乙醇脱氢酶的分布. 新消化病学杂志

- 1996;4:543-544
- 12 Mutoh H, Hiraishi H, Ota S, Terano A, Ogura K, Ivey KJ, Sugimoto T. Relationships between metal ions and oxygen free radicals in ethanol-induced damage to cultured rat gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci* 1995;40:2704-2711
- 13 夏敏. 氧自由基在酒精性胃黏膜损伤中的作用及巯基化合物的保护作用. 国外医学消化系疾病分册 1996;16:200-202
- 14 Shimamoto C, Hirata I, Umegaki E, Takiuchi H, Hiraike Y, Fujiwara S, Katsu K. Gastric mucosal cell protection by epidermal growth factor in primary monolayer culture of guinea pig gastric mucous cells. *J Gastroenterol* 2003;38:727-733
- 15 Xu CD, Gan RB, Chen SN, Jiang SH, Xu JY. Protection of gastric mucosa from ethanol induced injury by recombinant epidermal growth factor in rats. *World J Gastroenterol* 1998;4:437-438
- 16 Wallace JL, Ma L. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226:1003-1015
- 17 Slomiany A, Jozwiak Z, Liau YH, Murty VL, Slomiany BL. Effect of ethanol on the enzymatic sulfation of glycosphingolipids in gastric mucosa. *J Biol Chem* 1984;259:5792-5796
- 18 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Taut A, Kwiecien S, Pajdo R, Sliwowski Z, Hahn EG. Bacterial lipopolysaccharide protects gastric mucosa against acute injury in rats by activation of genes for cyclooxygenases and endogenous prostaglandins. *Digestion* 1998;59:284-297
- 19 Brzozowski T, Konturek PC, Moran AP, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ, Drozdowicz D, Ptak A, Pawlik W, Hahn EG. Enhanced resistance of gastric mucosa to damaging agents in the rat stomach adapted to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Digestion* 2003;67:195-208
- 20 Guth PH. Gastric blood flow in ethanol injury and prostaglandin cytoprotection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;125:86-91
- 21 Abdel Fattaha NA, Abdel-Rahman MS. Effects of omeprazole on ethanol lesions. *Toxicol Lett* 2000;118:21-30
- 22 Vakevainen S, Tillonen J, Salaspuro M, Jousimies-Somer H, Nuutinen H, Farkkila M. Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyde from ethanol. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1511-1518
- 23 Ruscin JM, Page RL, 2nd, Valuck RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002;36:812-816
- 24 Khatib MA, Rahim O, Kania R, Molloy P. Iron deficiency anemia: induced by long-term ingestion of omeprazole. *Dig Dis Sci* 2002;47:2596-2597
- 25 Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:658-662
- 26 Freston JW, Rose PA, Heller CA, Haber M, Jennings D. Safety profile of Lansoprazole: the US clinical trial experience. *Drug Saf* 1999;20:195-205
- 27 Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:S11-S17
- 28 Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S, Langman M, Logan RF, Mant J, Murphy M, Paterson KR, Rowsell R, Thomas S, Vessey M. Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole. *Gut* 2003;52:942-946
- 29 Hoshino T, Tsutsumi S, Tomisato W, Hwang HJ, Tsuchiya T, Mizushima T. Prostaglandin E2 protects gastric mucosal cells from apoptosis via EP2 and EP4 receptor activation. *J Biol Chem* 2003;278:12752-12758
- 30 Kusterer K, Buchheit KH, Schade A, Bruns C, Neuberger C, Engel G, Usadel KH. The somatostatin analogue octreotide protects against ethanol-induced microcirculatory stasis and elevated vascular permeability in rat gastric mucosa. *Eur J Pharmacol* 1994;259:265-271
- 31 余贤恩, 罗绮凝. 外源性一氧化氮对豚鼠酸化乙醇性胃黏膜损伤的保护作用. 世界华人消化杂志 2000;8:224
- 32 Ancha H, Ojeas H, Tedesco D, Ward A, Harty RF. Somatostatin-induced gastric protection against ethanol: involvement of nitric oxide and effects on gastric mucosal blood flow. *Regul Pept* 2003;110:107-113
- 33 Nahavandi A, Mani AR, Homayounfar H, Akbari MR, Dehpour AR. The role of the interaction between endogenous opioids and nitric oxide in the pathophysiology of ethanol-induced gastric damage in cholestatic rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:181-187
- 34 任建林, 卢雅丕, 王琳, 陈建民, 施华秀, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林逊汀, 林辉, 潘金水, 罗金燕. TFF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变. 世界华人消化杂志 2003;11:1809-1810
- 35 McKenzie C, Thim L, Parsons ME. Topical and intravenous administration of trefoil factors protect the gastric mucosa from ethanol-induced injury in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1033-1040
- 36 Babyatsky MW, deBeaumont M, Thim L, Podolsky DK. Oral trefoil peptides protect against ethanol- and indomethacin-induced gastric injury in rats. *Gastroenterology* 1996;110:489-497

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

加入台湾华艺 CEPS 中文电子期刊服务声明

本刊讯 世界华人消化杂志, 将自 2005 年 7 月起, 加入台湾中文电子期刊服务—思博网 (CEPS). 中文电子期刊服务—思博网是目前台湾地区最大的期刊全文数据库, 其访问地址为: www.ceps.com.tw 自此, 读者可以通过这一网址检索世界华人消化杂志于 1993 年起各期的全文, 在一段时期后, 还可以回溯检索 13 年前历年的全文.

此外, 由于世界华人消化杂志被 CEPS 收录, 故凡向本刊投稿者, 均视为其文稿刊登后可供思博网 (CEPS) 收录、转载并上网发行; 其作者文章著作权使用费与稿酬一次付清, 本刊不再另付其他报酬. 请各位继续支持本刊, 谢谢! (世界胃肠病学杂志社 2005-09-15)