

- 灌注时心肌细胞凋亡的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(8): 387-389.
- [19] Yamamura T, Otani H, Nakao Y, et al. IGF-1 differentially regulates Bcl-XL and Bax and confers myocardial protection in the rat heart [J]. *Physiology Heart Circ Physiology*, 2001, 280(3): 1191-1200.
- [20] 马世玉, 向继洲. 丹参对大鼠心肌缺血/再灌注损伤后血浆一氧化氮和心肌 c-fos mRNA 表达的作用[J]. 中华科技大学学报(医学版), 2003, 37(5): 474-477.
- [21] 王立, 邹锋. 大鼠肢体缺血/再灌注损伤后脊髓神经元 c-fos 的表达及丹参注射液的干预作用[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(4): 236-237.
- [22] 杨解人, 熊莺, 丁伯平, 等. 丹参葡萄糖注射液对犬冠脉结扎急性心肌缺血模型的血气分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(6): 45-47.
- [23] 丁伯平, 杨解人, 熊莺, 等. 丹参葡萄糖注射液对大鼠急性心肌缺血的保护作用[J]. 中成药, 2005, 27(4): 438-441.
- (收稿日期: 2007-07-25; 修回日期: 2007-11-19)
- (本文编辑 潘雪飞)

## 胆汁反流与胃癌的关系研究现状

杨 聪, 黄 谦, 吴彦民

(解放军第115医院内科, 西藏林芝 860000)

[关键词] 胆汁反流; 胃癌; 综述

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)01-0037-03

胆汁反流与上消化道炎症、溃疡乃至肿瘤的发生都有重要关系, 尤其是胃远端术后胆汁反流与残胃癌的发生密切相关, 近年受到广泛重视, 现就胆汁反流与胃癌的研究作一简要概述。

### 1 临床流行病学和实验研究

20世纪70年代以来, 许多学者相继发现消化性溃疡患者行外科胃部分切除术后患者残胃癌发生率增高, 诸多研究发现表明, 胆汁反流对胃黏膜具有非特异性的病理损害作用, 在胃癌的发生、发展, 尤其残胃癌的发生起着重要作用<sup>[1]</sup>。

Jahannesson 等<sup>[2]</sup>通过对胃远端术后胆汁反流的研究发现, 胆汁反流可能诱导了胃黏膜的组织学的不可逆的癌前变化(黏膜萎缩、肠化生等)。Lorusso<sup>[3]</sup>等用高效液相色谱仪检测多聚胺浓度, 发现 Billroth II 术患者血及胃黏膜多聚胺浓度显著升高, 胆汁反流与多聚胺浓度呈正相关, 推测胆汁反流可能是残胃癌的主要危险因素。Thomas 等<sup>[4]</sup>采用放射性核素扫描法观察十二指肠胃反流情况, 并结合胃黏膜病理检查, 发现有肠化生者的反流程度显著重于无肠化生者, 有异型增生者的反流程度亦显著重于无异型增生者, 表明了黏膜肠化生与胆汁反流有相关性。Dixon 等<sup>[5]</sup>发现胆汁反流量与贲门黏膜肠化生独立相关, 进一步将胆汁反流与胃黏膜肠化生之间的相关性从胃窦或残胃推广到了胃贲门。

研究发现胆汁和十二指肠液的反流在胃炎、胃溃疡、慢性胃炎、反流性食管炎、食管癌和胃癌的发病机制中起一定

的作用。Powolny 等<sup>[6]</sup>报道胆汁对胃黏膜也有较强的破坏作用。Batzri 等<sup>[7]</sup>从形态学角度研究发现胆汁与胃黏膜接触后胆盐使表皮细胞大量溶解, 细胞核变形或消失, 造成永久性细胞损害。Yasuda 等<sup>[8]</sup>发现胆汁酸能诱导胃细胞的环氧化酶2(COX-2)的表达, 表明了胆汁反流是胃癌发生的重要机制之一。苏薇薇等<sup>[9]</sup>发现慢性萎缩性胃炎患者空腹胃液胆汁酸浓度和亚硝酸盐含量显著高于慢性非萎缩性胃炎者, 中度以上肠化生者显著高于无肠化生或肠化生较轻者。

动物实验研究也表明胆汁反流与胃癌的发生相关。Mason 等<sup>[10]</sup>用 Wistar 大鼠建立了一系列反流动物模型, 经9个月后发现胆汁反流的组肠化生的发生率为20%, 说明了胆汁而非胰液或十二指肠液诱导了肠化生。Taylor 等<sup>[11]</sup>将大鼠空肠和腺胃进行侧侧吻合, 发现8周后出现了肠化生, 而且胃内鸟氨酸脱羧酶活性和精胺浓度均显著增高, 上皮增殖亦显著活跃。认为胆汁反流使鸟氨酸脱羧酶活性增高, 导致精胺浓度增高, 精胺刺激上皮增殖, 活跃增殖的上皮发生转分化而形成肠化生。Ogata 等<sup>[12]</sup>进一步研究发现大鼠胃空肠吻合口 PCNA(细胞增殖核抗原)蛋白表达水平显著升高, 推测胃十二指肠反流是发生残胃癌的重要条件。许多研究都表明了胆汁反流与胃癌发生、发展的相关性, 认为胆汁反流与胃癌尤其是残胃癌的发生密切相关, 胆汁反流是重要的致癌因素之一。但也有学者持不同意见, 因此胆汁与胃癌的关系还需要更深入地深入研究。

### 2 胆汁反流可能的致癌机制

胆汁引起胃黏膜病变的确切机制尚不清楚。正常情况下, 肝脏由胆固醇合成初级胆汁酸(胆酸和鹅去氧胆酸), 进入肠腔后在细菌作用下形成次级胆汁酸(去氧胆酸和石胆

作者简介: 杨 聪(1974-), 男, 主治医师, 硕士研究生, 从事临床消化病研究。

酸),次级胆汁酸的毒性强于初级胆汁酸,其中石胆酸毒性最强。胆汁反流时,次级胆汁酸和游离胆汁酸反流入胃,可破坏上皮细胞的脂蛋白层破坏胃黏膜屏障;并且胰液中的磷脂酶A与胆汁中卵磷脂被转化成溶血性卵磷脂可去除黏液,通过溶解上皮细胞膜的磷脂而损伤胃黏膜屏障,胃液中氢离子由于屏障机制的损伤弥散入胃黏膜,从而激活胃蛋白酶原,使黏膜的通透性增高而引起胃黏膜损伤<sup>[13]</sup>。同时胆汁反流还对胃腔内及黏膜表面的化学环境产生直接影响,影响或增强胃酸、Hp等损伤因素致病作用的方式和强度,与胃酸和Hp感染具有致胃黏膜损伤的协同作用<sup>[14-15]</sup>。可溶性胆汁酸在非离子化亲脂状态下能进入黏膜细胞,并能聚集达到管腔浓度的8倍,引起细胞膜及其紧密连接的损伤。同时胃窦部切除者残胃炎的发生还与胃窦切除后胃泌素分泌降低,胃黏膜萎缩、血流改变及黏膜表面性质改变等有关,有利于H<sup>+</sup>反弥散而损害胃黏膜<sup>[16-17]</sup>。胆汁酸和胆盐破坏胃黏膜屏障也是胃溃疡的发生最重要的机制之一。有报道<sup>[18]</sup>,胆汁反流对胃黏膜的损伤主要表现为活动性炎症、肠化生、腺体萎缩和局灶性增生,而慢性萎缩性胃炎、胃黏膜异型增生或肠上皮化生、胃腺体的囊状扩张等已认为是胃癌前期的病变。

现认为胃远端术后的残胃是胃癌前期病变之一<sup>[19]</sup>。残胃癌发生机制可能与下列因素有关:胃部分切除术后,改变了胃肠正常的生理解剖关系,丧失了正常的幽门功能,胆汁、胰液大量反流入残胃,使胃黏膜受到强烈的刺激和损害;由于幽门及胃窦部均被切除,缺乏G细胞分泌胃泌素,胃黏液分泌减少,腺体萎缩,残胃处于低酸或无酸状态,因而胆汁等碱性反流液更易损伤胃黏膜,尤其是胆汁里的脱脂卵磷脂对胃黏膜屏障机制有较强的损害作用;胃内长时间低酸,利于细菌生长繁殖,尤其是具硝酸盐还原酶的细菌增多,产生致癌物质一亚硝胺增多,也增加了残胃癌发生机会。

### 3 胆汁反流预防和治疗

**3.1 一般治疗** 尽量去除引起胆汁反流的因素,如吸烟、饮酒以及刺激性的食物和饮品。主张食用蔬菜、绿茶及富含叶酸和胡萝卜素的食物,有研究发现长期补充抗氧化剂、叶酸和胡萝卜素对预防和阻断胃黏膜萎缩有一定的作用。

**3.2 应用胃黏膜保护剂** 近年来人们开始重视应用胃黏膜保护剂:如前列腺素E,对胃黏膜细胞有保护作用,可刺激黏液和HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>的分泌,扩张血管,促进黏膜的血循环,抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌,增加外源性PGE<sub>1</sub>。思密达:其主要是加强胃黏膜屏障作用,固定抑制并消除病毒和病菌的作用,吸附消化道内气体,抵抗各种攻击因子的侵袭。

**3.3 减少胆汁吸收和改善胃动力** 减少胆汁吸收的药物常见如下:消胆胺:可络合反流至胃内的胆盐,防止胆汁酸破坏胃黏膜屏障;可在肠道与胆汁酸形成螯合物,随粪便排出,其排出胆酸的量比正常多3~4倍。熊去氧胆酸(UDCA):服用UDCA,增加胃液内UDCA,从而减轻胆酸和去氧胆酸对胃黏膜的损害作用。铝碳酸镁:含有特殊层状网络结构能够吸附和结合胃蛋白酶、胆酸、溶血卵磷脂等物质,从而减弱了

黏膜损伤因子的攻击。促进胃肠动力的药物如胃复安、吗叮啉、西沙比利、莫沙比利等药物均可增强胃体和胃窦部收缩,增加胃的张力,改善胃窦部和十二指肠的协调作用,加速胃排空,防治胆汁反流,调节和恢复胃肠运动<sup>[20]</sup>。

**3.4 手术方式的选择** 胃大部切除术尤其是Billroth I术后肿瘤发生率增高,因此目前对溃疡病变主要采用药物治疗为主。对早期胃癌行胃癌的胃切除术的术式如Roux-en-Y术能明显减轻患者胆汁反流,理论上可能有助于降低残胃癌发生。

总之,胆汁反流与胃癌的关系是近年来研究热点之一,关于胆汁反流的致癌机理、如何有效减少或控制胆汁反流的研究是非常有现实意义的。

### 参考文献

- [1] Kawiorski W, Herman RM, Legutko J. Pathogenesis and significance of gastroduodenal reflux [J]. Przegl Lek, 2001, 58 (1): 38.
- [2] Johannesson KA, Hammer E, Stael von Holstein C. Mucosal changes in the gastric remnant; long-term effects of bile reflux diversion and Helicobacter pylori infection [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15(1): 35-40.
- [3] Lorusso D, Linsalata M, Pezzolla F, et al. Duodenogastric reflux and gastric mucosal polyamines in the non-operated stomach and in the gastric remnant after Billroth-I gastric resection. A role in gastric carcinogenesis [J]. Anticancer Res, 2000, 20 (3B): 2197.
- [4] Thomas WE, Cooper MJ, Mortensen NJ, et al. The clinical assessment of duodenogastric reflux by scintigraphy and its relation to histological changes in gastric mucosa [J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1984, 92: 195-199.
- [5] Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia [J]. Gut, 2002, 51: 351-355.
- [6] Powolny A, Xu J, Loo G. Deoxycholate induces DNA damage and apoptosis in human colon epithelial cell expressing either mutant or wild-type P53 [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33: 3238-3242.
- [7] Batzri S, Harmon JW, Schweitzer EJ, et al. Bile acid accumulation in gastric mucosal cells [J]. Proc Soc Exp Biol Med 1991, 197: 393-399.
- [8] Yasuda H, Yamada M, Endo Y, et al. Elevated cyclooxygenase-2 expression in patients with early gastric cancer in the gastric pylorus [J]. J Gastroenterol, 2005, 40(7): 690-697.
- [9] 苏薇薇, 赵东海, 黄昌霞, 等. 慢性胃炎与胃液胆汁酸关系的临床研究 [J]. 中华内科杂志, 1989, 46: 160-162.
- [10] Mason R, Filipe I. The aetiology of gastric stump carcinoma in the rat [J]. Scand J Gastroenterol, 1990, 25: 961-965.
- [11] Taylor PR, Mason RC, Filipe MI, et al. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens; morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism, and labelling index [J]. Gut, 1991, 32: 1447-1454.
- [12] Ogata M, Teranishi Y, Terashima S, et al. Experimental studies on the influence of duodenal contents on the mucosa of gastric remnant [J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1995, 96

- (5):286.
- [13] Lads SD, Katsogridakis J, Malamou H, et al. Helicobacter pylori may induce bile reflux; link between H. pylori and bile induced injury to gastric epithelium[J]. Gut, 1996, 38:15-18.
- [14] Chen SL, Mo JZ, Chen XY, et al. Bile reflux, gastric acid and helicobacter pylori contribute combinatively to gastric corpus mucous injury[J]. Chin J Gastroenterol, 2002, 7(5):280-285.
- [15] Taha AS, Balsitis M, Angerson WJ, et al. Oesophagitis and bile reflux gastri-clinical and histologyeal assessments[J]. Dig Liver Dis, 2003, 35(10):701-705.
- [16] Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, et al. Bile reflux gastritis and barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux[J]. Gut, 2001, 49(3):359-363.
- [17] Powolny A, Xu J, Loo G. Deoxycholate induces DNA damage and apoptosis in human colon epithelial cell expressing either mutant or wild-type P53[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33:3238-3242.
- [18] 张良臻, 蒋文彬, 朱明真. 幽门螺杆菌感染与胆汁反流相关性胃炎[J]. 中华消化内镜杂志, 2002, 19(1):34.
- [19] 李健, 丁国伟. 胃镜诊断残胃癌与残胃复发癌[J]. 临床荟萃, 1998, 13(3):117.
- [20] 林金坤, 胡品津, 李初俊, 等. 食管pH和胆汁监测用于十二指肠胃食管反流的诊断及治疗的评价[J]. 中华消化杂志, 2001, 10:602.
- (收稿日期:2007-08-28;修回日期:2007-10-01)
- (本文编辑 潘雪飞)

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 本刊文后参考文献著录格式示例

### 1 期刊

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名, 年, 卷(期): 引文起页-止页.

- [1] 施毅. 肺炎的诊断与治疗研究进展[J]. 东南国防医药, 2007, 9(6):401-404.
- [2] 刘永才, 张霞, 张松涛, 等. 军事训练致下肢疲劳性损伤123例分析[J]. 人民军医, 2007, 50(1):4-5.
- [3] Kaneko M, Kato Y, Horiuchi H, et al. Molecular characterization of a human monoclonal antibody to B antigen in ABO blood type[J]. Immunol Lett, 2003, 86(1):45-51.

### 2 专著

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

- [1] 杨宗城. 烧伤治疗学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006:119-120.
- [2] 昂温G, 昂温PS. 外国出版史[M]. 陈生铮, 译. 北京: 中国书籍出版社, 1988:98-102.
- [3] Smith GG. Gene and protein[M]. 4th ed. New York: McGraw Hill, 2001:776.

### 3 专著中的析出文献

著录格式: 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者. 专著题名. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献的页码.

- [1] 陈英勇. 气胸[M]//戴自英. 使用内科学. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 1993:924-926.
- [2] Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism [M]//Sodeman WA Jr, Sodeman WA. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 745-772.

### 4 电子文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期). [引用日期]. 获取或访问路径.

- [1] 江向东. 互联网环境下的信息处理与图书管理系统解决方案[J/OL]. 情报学报, 1999, 18(2):4 [2000-01-18]. <http://www.chinainfo.gov.cn/periodical/qkxb/qkxb99/qkxb/990203>.
- [2] TURCOTTE DL. Fractals and chaos in geology and geophysics [M/OL]. New York: Cambridge University Press, 1992 [1998-09-23]. <http://www.seg.org/reviews/mccorm30.html>.

### 附: 1. 文献类型及标志代码

图书 M	期刊 J	会议录 C	汇编 G	报纸 N	学位论文 D
报告 R	标准 S	专利 P	数据库 DB	计算机程序 CP	电子公告 EB

### 2. 电子文献载体及标志代码

联机网络(online) OL 光盘(CD-ROM) CD 磁盘(disk) DK 磁带(magnetic tape) MT