

· 老年人消化系统疾病专栏 ·

加强对老年人胃部疾病与胃随龄变化研究

吴本俨

(解放军总医院南楼临床部消化内科, 北京 100853)

【摘要】胃黏膜增龄变化的基本表现为胃窦固有层腺体数量减少, 胃窦黏膜固有层胶原组织增生, 但胃底腺腺体实质比略高于非老年组, 壁细胞数量在不同年龄组间差异无统计学意义。由于老年人胃体萎缩性胃炎发生率增加, 导致部分老年人胃酸偏低, 但老化不是胃酸分泌减少的独立原因, 年龄增长并不影响空腹状态下胃内氢离子活性。质子泵抑制剂与氯吡格雷合用是否会降低疗效, 是当前关注热点。国内对于 80 岁以上的 109 例老龄患者观察, 认为质子泵抑制剂不影响服用氯吡格雷患者的临床前景, 不足之处是观察的例数偏少, 且联用质子泵抑制剂治疗时间较短。对老年人根除幽门螺杆菌感染的组织学变化, 结果表明, 幽门螺杆菌根除者慢性炎症好转率达 87.4%, 急性活动性炎症好转率为 57.8%, 较幽门螺杆菌未根除者炎症好转率明显增加。

【关键词】胃黏膜; 衰老; 幽门螺杆菌; 质子泵抑制剂; 氯吡格雷

【中图分类号】 R573

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00081

Pay more attention to the research of gastric diseases and aging gastric mucosa in the elderly

WU Benyan

(Department of Geriatric Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The histopathologic characters of gastric mucosa with aging are the loss of gastric glands at lamina propria and their replacement with hyaline-like connective tissue. The rate of glandular parenchyma in aged group was higher than that of non-aged adults, but there were no statistical difference of the parietal cell numbers between the two groups. The incidence of atrophic gastritis increases in elderly subjects, and the gastric acidity decreases with atrophy. However, aging is not the only cause of reduced gastric acid secretion; it has no effect on gastric hydrogen ion activity at fasting state. Reports about proton pump inhibitor (PPI) and clopidogrel combination treatment are still controversial. The observation of 109 octogenarian patients in China showed that PPI had no side effect on the clinical therapy when combined with clopidogrel. The shortages of the study are the limitation of case number and shorter treatment duration. *Helicobacter pylori* (Hp) infection plays a critical role in the development of some gastric diseases, especially atrophic gastritis and intestinal metaplasia. Histological changes of aging patients after H. pylori eradication indicated that inflammation was significantly improved compared with the patients without Hp eradication, with the improvement rate of chronic inflammation at 87.4%, and the improvement rate of acute active inflammation at 57.8%, respectively.

【Key words】 gastric mucosa; aging; *Helicobacter pylori*; proton pump inhibitors; clopidogrel

我国老年人群已达全国人口比例的 13% 以上。面对如此庞大的老年群体, 提高老年人群健康水平有十分重要的意义。与受到广泛关注的心脑血管疾病比较而言, 针对老年消化系统疾病临床和基础研究尚显不足, 研究水平和深度相对薄弱, 认识能力还存有太多的局限。消化系统的主要功能是营养物质的消化吸收, 也是物质代谢与机体免疫系统的重要组成部分。我国是胃癌发病率较高的国家, 萎缩性胃炎、胃黏膜肠化生、异型增生等疾病状况又是

许多门诊就诊的老年人关注度极高的问题。在机体老化过程中, 胃组织结构和生理功能发生具体变化, 以及这种变化对机体多器官功能的影响如何, 有很多问题需要研究探讨。

1 胃黏膜组织随龄变化

胃黏膜分为贲门区、胃底、体腺区(分布在胃底、胃体)和幽门腺区(覆盖胃窦和幽门), 各区胃黏膜交界处均有一移行带。幽门腺区与胃底、体腺

收稿日期: 2012-03-21; 修回日期: 2012-03-29

通讯作者: 吴本俨, Tel: 010-66876265, E-mail: benyanwu@vip.sina.com

区交界处并非与解剖学上的胃窦、胃体划分一致。胃体、窦移行带随年龄增长可向胃体上移,尤在小弯处明显。有研究表明,严格控制环境下饲养的24月龄鼠较4月龄鼠胃黏膜腺体高度减低大约30%,腺体密度下降,腺腔大小不同,上皮细胞变小,有的腺腔呈囊性扩张,细胞扁平。但胃黏膜厚度与4月龄鼠比较无减低。宫媛^[1]对22月龄与3月龄大鼠胃黏膜组织学对照研究发现,22月龄大鼠胃窦黏膜固有层腺体数量减少、腺体间隙增大,固有层腺体层数减少为1~2层。而3月龄大鼠胃窦黏膜固有层腺体饱满清晰、层数较多;但比较不同月龄大鼠胃窦黏膜厚度可见,22月龄大鼠高于2月龄大鼠的胃窦黏膜厚度。目前较为认同的观点是胃窦黏膜固有层胶原组织增生是胃黏膜随龄变化的基本病理改变。固有层特别是腺体间和黏膜肌层的结缔组织增生并胶原化,增生的胶原组织沿微管系统与胃黏膜上皮细胞分隔,影响了氧和营养物质的扩散,是导致腺体发生萎缩性变化的原因之一。郑松柏等^[2]选择无溃疡病史且幽门螺杆菌阴性的消化不良症状者,经内镜取胃体部黏膜组织,研究不同年龄人胃底腺固有膜厚度、腺体实质比及壁细胞比例。结果提示,老年组胃底腺实质比略高于中青年组,但中青年组固有膜厚度较老年组增加。壁细胞数量在不同年龄组间差异无统计学意义。值得注意的是,由于胃黏膜代谢率比胃壁其他各层为高,因而受血流量减少的影响较大。血流影响以及粘液层厚度等随龄变化特点尚有许多问题需要深入研究探讨。

2 老化与胃酸分泌

胃酸是胃液的主要成分,与食物的消化关系密切。胃酸分泌与胃底腺有关,胃底腺分布在胃底和胃体部黏膜,胃底腺中的壁细胞分泌氢离子是通过壁细胞膜上的质子泵实现的。这也正是质子泵治疗酸相关性疾病的理论依据。传统观念认为,胃酸分泌随年龄增长而分泌减少。基于这一传统的理念,过去很多年以来,临床医师对于消化不良患者,常常应用含有稀盐酸的胃酶合剂治疗。20世纪90年代起,关于老年人胃酸偏低或缺乏的观点逐渐受到质疑。笔者^[3]曾观察无消化道症状的老年人与平均年龄差距达50岁的非老年人胃内pH值变化,发现不同年龄组受检者在中位pH值、基线pH值检测方面差异均无统计学意义。证实空腹状态下,年龄增长不影响胃内氢离子活性。对3月龄大鼠和22月龄大鼠进行胃内pH检测研究,发现大鼠的胃内pH值在不同月龄鼠差异亦无统计学意义^[4]。郑松柏^[5]对上海地区156例老年人胃内pH值检测并与非老年人

比较,表明老年人空腹胃内pH值与非老年人相似,在我国不同地域获得了相同的结果,进一步证实老年人空腹状态下胃内氢离子活性与非老年人相同的观点。Haruma等^[6]研究表明,年龄大于80岁而没有萎缩性胃炎的老龄患者中随着年龄增长,90%胃酸分泌正常。

目前较为公认的观点是:尽管老年人胃体萎缩性胃炎发生率增加,导致部分老年人胃酸偏低。但老化不是胃酸分泌减少的独立原因,而与胃黏膜萎缩的病理改变有关。基础胃酸分泌与年龄增长无相关性。胃酸分泌减少与严重的胃体萎缩性胃炎及幽门螺杆菌感染有关。由于壁细胞是胃酸分泌重要细胞,国外学者曾比较不同年龄者的胃黏膜壁细胞数量,认为随年龄增加,胃体壁细胞数量增加。本期发表的郑松柏等从老年人和非老年人“正常胃”壁细胞的超微结构研究。认为线粒体和管泡系统的面积分数在老年人和非老年人之间无明显差异,也进一步从胃酸分泌的细胞组织学基础支持衰老并不影响胃酸分泌功能这一观点。当然作者也从电子显微镜中观察到老年人壁细胞空泡增多,提出空泡体增多似乎是壁细胞老化的观点,值得进一步研究探讨。

3 关于抗血小板聚集药物与胃黏膜保护

抗血小板聚集药物包括阿司匹林与氯吡格雷是预防老年人心脑血管事件的常用药物。由于应用此类药物在减少心血管事件的同时却增加了胃肠道出血的风险,加用质子泵抑制剂成为减少胃肠道并发症的重要措施。近年来,随着质子泵抑制剂降低氯吡格雷抗血小板聚集疗效的报道增多,如何联合应用质子泵抑制剂与氯吡格雷争议仍未平息^[7]。美国食品药品监督管理局和欧洲药品评价局提出,重新评估长期服用氯吡格雷与继续服用质子泵抑制剂的必要性。警告在服用氯吡格雷时慎用某些质子泵抑制剂。氯吡格雷要经过细胞色素P450酶代谢途径,此过程要有CYP2C19同工酶的广泛参与。质子泵抑制剂也是通过细胞色素P450途径,经CYP2C19或CYP3A4同工酶代谢。推测质子泵抑制剂与氯吡格雷联用,竞争CYP450酶,从而影响氯吡格雷转化为活性代谢产物,导致其抗血小板活性降低。但国际上联合应用质子泵抑制剂和氯吡格雷与单用氯吡格雷的已完成的一项前瞻性随机临床研究以及回顾性的TRITONTIMI38试验都未证实此观点。国内有学者总结质子泵抑制剂与氯吡格雷联用对老年人心血管事件风险影响,回顾性分析了单用氯吡格雷或与质子泵抑制剂联用对主要不良心血管事件、急性冠脉综合征再入院、心肌梗死等次要终点发生率,结果表明,质子泵抑制剂不影响服用氯吡格雷患者的临

床前景。尽管观察的例数仅为 109 例,且联用质子泵抑制剂治疗时间较短,但对于 80 岁以上的老龄患者所观察到的初步结果,对了解老年人应用质子泵抑制剂与氯吡格雷仍有其实际意义。质子泵抑制剂是目前世界上应用十分广泛的药物之一,更是治疗多种酸相关性疾病有效的药物。与此同时,有学者关注其相关的不良反应,如肺部感染、低镁血症、骨折以及肠道细菌过度生长等问题。迄今为止,这些有限的研究由于研究结果可能受到多种复合因素的影响以及研究可能存在的偏见,仍有许多质疑,尚未获得广泛的认可。但是,也不可能完全排除上述不良反应的可能。如同任何其他药物治疗一样,较为明智的方法是质子泵抑制剂的使用,要针对确实是临床能够获得受益者,如果应用较小的剂量就能达到治疗效果,则不宜使用较大剂量的质子泵抑制剂。

4 老年人幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)相关性胃炎

Hp 感染与消化性溃疡、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病的关系已得到广泛共识。Hp 感染→慢性胃炎→胃黏膜萎缩→肠上皮化生→不典型增生→肠型胃癌”疾病自然史模式,也被越来越多的学者所接受。Hp 感染还促进动脉硬化形成,能够诱发心血管事件发生^[8]。我国 Hp 的现症感染率为 42%~64%,平均 55%。60 岁以上老年人群仍是 Hp 感染率较高的群体。胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,而萎缩和肠化生是胃癌的癌前状态也是临床医生关注的问题。多数学者认为, Hp 感染主要作用于癌变起始阶段,也就是启动因子的作用。我们对 265 例老年 Hp 相关性胃炎根除治疗前后的胃黏膜病理组织学分析^[9],研究老年人群根除 Hp 感染的组织学变化,结果表明, Hp 根除者慢性炎症好转率达 87.4%,急性活动性炎症好转率为 57.8%,较 Hp 未根除者炎症好转率明显增加。陈世耀^[10]对根除 Hp 随访 5 年黏膜组织病理检查提示, Hp 感染能促进肠上皮化生的形成和发展,根除 Hp 感染不仅减轻患者的炎症程度,同时能阻止肠上皮化生的发展。一项在胃癌高发区哥伦比亚进行的随机对照干预试验^[11],有 852 例 Hp 感染的萎缩性胃炎、肠化生患者进入研究,随访 6 年,发现 Hp 根除后萎缩和肠化生好转比例明显增加,与安慰剂组比较差异有统计学意义。日本学者对 63 例老年人胃黏膜组织学的观察^[12],发现在 Hp 感染阳性和阴性者的胃黏膜萎缩评分均与年龄增长无关。而 85 岁以上老年人胃黏膜肠化生严重程度评分在 Hp 感染阴性者明显高于 Hp 感染阳性者。认为肠化

生可能对于老年人 Hp 感染反而有促进清除作用。因为目前许多研究结果都是基于非老年人或 70 岁以下人群,对于高龄老年人出现的这种肠化生改变,是否为老年人群的普遍现象,还有待更多的证据支持。随着社会经济的发展,高龄老年人不断增多,深入研究胃的随龄变化以及 Hp 感染对胃黏膜组织学尤其是萎缩和肠化生的影响有重要的意义。

【参考文献】

- [1] 宫媛, 吴本俨, 朱鸣. 老龄与非老龄大鼠胃黏膜组织结构的增龄变化[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(4): 268-269.
- [2] 郑松柏, 庄艳, 肖立, 等. 人体胃底腺组织学和壁细胞超微结构的增龄变化研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(5): 324-328.
- [3] 吴本俨, 王孟薇, 李园. 老年人 24 小时胃内 pH 节律变化特点[J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(3): 147-148.
- [4] 朱鸣, 吴本俨, 宫媛. 不同鼠龄大鼠胃内 pH 值与胃内细菌和肺部感染的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(5): 431-433.
- [5] 郑松柏, 项平, 徐富星. 空腹胃液量及胃内酸度的增龄变化[J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(4): 283.
- [6] Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15 (3): 277-283.
- [7] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(18): 1502-1517.
- [8] Patel P, Carrington D, Strachan DP, et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. Lancet, 1994, 343(8913): 1634-1635.
- [9] 隋昕珂, 吴本俨. 老年幽门螺杆菌相关性胃炎抗幽门螺杆菌根除治疗前后的病理学研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(5): 341-344.
- [10] 陈世耀, 朱涛文, 刘天舒, 等. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜病变作用的五年随访观察[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(7): 422-424.
- [11] Correa P, Font ham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(23): 1881-1888.
- [12] Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, et al. Helicobacter pylori infection is the major risk factor for atrophic gastritis[J]. Am J Gastroenterol, 1996, 91(5): 959-962.

(编辑: 周宇红)