

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.32.022

胃黏膜肥大细胞与功能性消化不良患者症状的关系研究

毋睿涵¹, 蓝宇^{1△}, 何凤¹, 孟淑琴²
(北京积水潭医院:1. 消化内科;2. 病理科, 北京 100035)

[摘要] **目的** 探讨功能性消化不良(FD)患者胃黏膜肥大细胞(MC)的改变与消化不良症状的关系。**方法** 选择2013年11月至2014年11月该院32例FD患者,按症状不同分为早饱组、餐后上腹胀组、上腹痛组、上腹烧灼感组,另选14例无症状者作为对照组。均在胃镜检查时行胃窦、胃体黏膜活检并行免疫组织化学染色MC,计数MC数目并观察脱颗粒情况。**结果** 胃体黏膜脱颗粒MC比例、MC脱颗粒程度餐后上腹胀组[(67.11±14.41)%、(30.63±9.63)%]较对照组[(50.98±10.02)%、(21.34±6.32)%]增加($P<0.05$)。胃体黏膜MC密度、脱颗粒MC比例、MC脱颗粒程度上腹痛组[(132.00±57.00)个/mm²、(71.31±13.13)%、(32.96±9.44)%]较对照组[(84.00±33.00)个/mm²、(50.98±10.02)%、(21.34±6.32)%]增加($P<0.05$)。胃窦黏膜MC密度餐后上腹胀组[(102.00±51.00)个/mm²]、上腹痛组[(111.00±62.00)个/mm²]、上腹痛组[(93.00±40.00)个/mm²]较对照组[(67.00±20.00)个/mm²]增加($P<0.05$)。**结论** 胃体、胃窦黏膜MC数目的变化及活化可能导致FD患者上腹痛、餐后腹胀等消化不良症状。

[关键词] 功能性消化不良;消化不良症状;肥大细胞
[中图法分类号] R573.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)32-4167-04

Research on the correlation between gastric mucosal mast cells and functional dyspeptic symptoms
WU Ruihan¹, LAN Yu^{1△}, HE Feng¹, MENG Shuqin²
(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between dyspeptic symptoms and the changes of gastric mucosal mast cells (MC) of the patients with functional dyspepsia (FD). **Methods** A total of 32 patients with FD and 14 asymptomatic controls were enrolled in this research, after mucosa biopsy at gastric antrum and gastric body while endoscopy, immunohistochemical stain was used to analyze the quantity and degranulation of MCs. **Results** The ratio and degree of degranulated MCs in gastric body mucosa of FD patients with postprandial upper abdominal distress were (67.11±14.41)%, (30.63±9.63)%, which increased more than the control group [(50.98±10.02)%, (21.34±6.32)%], there was statistically significant difference ($P<0.05$). The quantity of MCs, the ratio and degree of degranulated MCs in gastric body mucosa of FD patients with upper abdominal pain were (132.00±57.00)/mm², (71.31±13.13)%, (32.96±9.44)%, which increased more than the control group [(84.00±33.00)/mm², (50.98±10.02)%, (21.34±6.32)%], there was statistically significant difference ($P<0.05$). The quantity of MCs in gastric antrum of FD patients with postprandial upper abdominal distress [(102.00±51.00)/mm²], abdominal bloating [(111.00±62.00)/mm²] and upper abdominal pain [(93.00±40.00)/mm²] increased more than the control group [(67.00±20.00)/mm²], there was statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Changes in the number of MCs and its activation in both gastric body and antrum mucosa may lead to upper abdominal pain and postprandial abdominal bloating.

[Key words] functional dyspepsia; dyspeptic symptoms; mast cells

消化不良通常是指上腹部出现的疼痛或不适,可同时伴有腹胀、早饱、餐后胀满感、恶心、食欲缺乏、胃灼热、呃逆和暖气。消化不良可由很多食物、药物、系统性疾病和胃肠道疾病引起。功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)指无器质性疾病可解释的消化不良症候群,目前认为其发病机制包括胃酸的不耐

受、胃排空延迟、胃容受性受损、胃高敏感性、十二指肠功能紊乱、脑肠轴的异常、幽门螺旋杆菌(HP)感染等^[1]。已有研究证实FD患者胃黏膜肥大细胞(mast cells, MC)增多^[2], MC脱颗粒增多^[3], MC增多活化释放多种介质如一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)、5-羟色胺(5-HT)等影响胃及十二指肠感觉和

作者简介:毋睿涵(1988—),住院医师,硕士研究生,主要从事消化系统功能性疾病及消化道动力方面研究。 △ 通信作者, E-mail: lanyu—mail@sohu.com。

动力,而这些因素均与 FD 发病有关^[4],但以往研究中尚不明确 FD 患者不同消化不良症状产生的原因,本研究旨在探讨 FD 患者不同部位胃黏膜 MC 变化与消化不良症状的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 11 月至 2014 年 11 月本院收治的 FD 患者 32 例,按照症状不同分为早饱组($n=7$)、餐后上腹胀组($n=17$)、上腹胀组($n=12$)、上腹痛组($n=16$)、上腹烧灼感组($n=11$)。另有 14 例无消化不良症状者作为对照组,基线资料与 FD 患者一致,均由于发现肿瘤标记物升高或体检提示 HP 感染等原因就诊疗行胃镜检查,胃镜检查未发现明显异常,因其无临床症状而纳入对照组。入组标准:符合罗马Ⅲ诊断标准^[5]诊断为 FD 患者。排除标准:患可引起消化不良症状的系统性疾病、胃肠道疾病、肝胆疾病者;长期服用可引起消化道不良反应的药物者;有其他特殊病史者;非腔镜的上腹部手术史。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 胃镜检查前进行问卷调查,调查内容包括基本信息、既往疾病及用药史、既往胃镜检查及 HP 感染情况、胃肠症状调查。

1.2.2 胃镜检查 胃镜检查时,对胃黏膜体部及窦部进行活检,活检标本固定脱水石蜡包埋切片,进行常规苏木素-伊红(HE)染色,常规 HE 染色图片的观察由病理科同一位医生进行。

1.2.3 免疫组织化学方法(IHC)检测 MC 试剂:鼠抗人肥大细胞类胰蛋白酶单克隆抗体购自英国 Abcam 公司,二抗购自福州迈新公司。操作过程:胃镜下胃黏膜活检后甲醛固定,石蜡包埋切片,留存标本。IHC 染色采用 Envision 方法,脱蜡后进行高压锅热抗原修复,抗原修复结束后一抗室温孵育 1 h,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,二抗室温孵育 15 min,PBS 冲洗,二氨基联苯胺(DAB)显色 2 min,冲洗,苏木素复染。光镜下观察其形态并计数,高倍镜($\times 400$)下每片连续视野计数 200 个,结果以个/ mm^2 表示。脱颗粒大于 50%者为完全脱颗粒,10%~50%者为部分脱颗粒^[6]。以个/ mm^2 表示 MC 的密度,脱颗粒细胞数/所有计数细胞 $\times 100\%$ 表示脱颗粒细胞的百分比,(完全脱颗粒 MC 数 $\times 0.75$ +部分脱颗粒细胞数 $\times 0.25$)/所有计数细胞 $\times 100\%$ 表示 MC 的脱颗粒程度。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验(方差齐性)或校正 t 检验(方差不齐),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 显微镜下 MC 观察情况 MC 位于胃黏膜固有层腺体之间,呈棕黑色椭圆形,细胞体积较大,部分 MC 呈梭形为侧切面的 MC,活化的 MC 边缘不齐,细胞周围可见棕黑色细小或粗大的颗粒,见图 1。

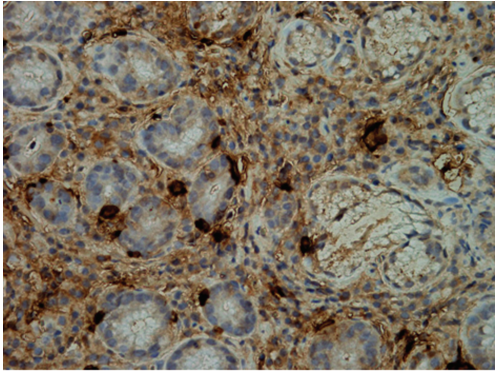


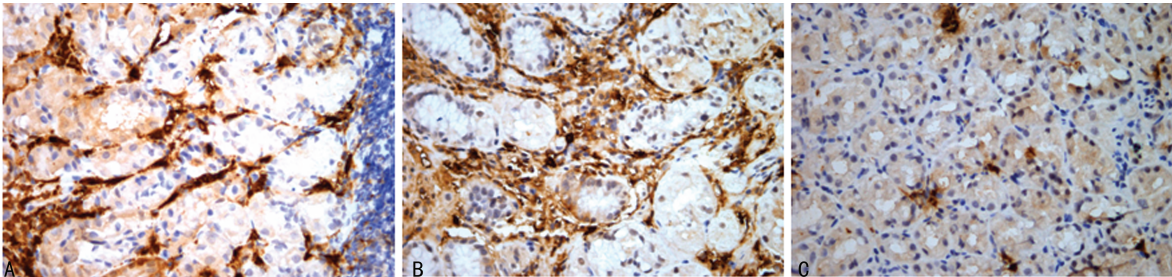
图 1 显微镜下胃黏膜 IHC 染色 MC($\times 400$)

2.2 胃体黏膜 MC 与症状的关系 比较 FD 患者各症状组与对照组患者胃体黏膜 MC 数目、脱颗粒情况,除早饱组外各组较对照组胃体黏膜 MC 密度均增加,各组胃体黏膜脱颗粒 MC 比例、MC 脱颗粒程度较对照组均增加。其中胃体黏膜脱颗粒 MC 比例、MC 脱颗粒程度餐后上腹胀组较对照组增加($t=-3.508$ 、 -3.168 , $P=0.002$ 、 0.004);胃体黏膜 MC 密度、脱颗粒 MC 比例、MC 脱颗粒程度上腹痛组较对照组增加($t=-2.740$ 、 -4.607 、 -3.825 , $P=0.011$ 、 0.000 、 0.001),见表 1、图 2。

表 1 各组对象胃体黏膜 MC 比较($\bar{x}\pm s$)

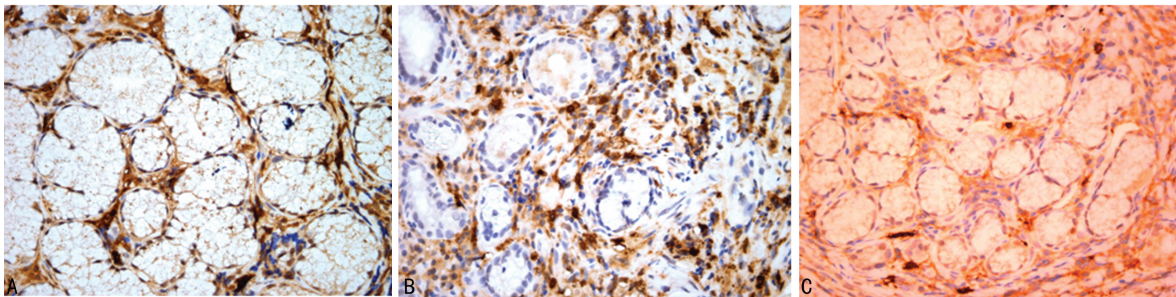
组别	n	MC 密度 (个/ mm^2)	脱颗粒 MC 比例(%)	MC 脱颗粒 程度(%)
早饱组	7	75.00 $\pm$ 32.00	62.82 $\pm$ 17.67	28.73 $\pm$ 10.47
餐后上腹胀组	17	93.00 $\pm$ 36.00	67.11 $\pm$ 14.41 ^a	30.63 $\pm$ 9.63 ^a
上腹胀组	12	116.00 $\pm$ 67.00	63.27 $\pm$ 18.92	28.99 $\pm$ 11.45
上腹痛组	16	132.00 $\pm$ 57.00 ^b	71.31 $\pm$ 13.13 ^a	32.96 $\pm$ 9.44 ^a
上腹烧灼感组	11	113.00 $\pm$ 48.00	57.80 $\pm$ 19.87	26.53 $\pm$ 12.24
对照组	14	84.00 $\pm$ 33.00	50.98 $\pm$ 10.02	21.34 $\pm$ 6.32

^a: $P<0.01$,^b: $P<0.05$,与对照组比较



A:餐后上腹胀组;B:上腹痛组;C:对照组

图 2 部分患者胃体黏膜 IHC 染色 MC 形态($\times 400$)



A:早饱组;B:上腹痛组;C:对照组

图3 部分患者胃窦黏膜 IHC 染色 MC 形态(×400)

2.3 胃窦黏膜 MC 与症状的关系 比较 FD 患者各消化不良症状组与对照组患者胃窦黏膜 MC 数目、脱颗粒情况,胃窦黏膜脱颗粒 MC 比例早饱组较对照组减少($t=2.308, P=0.032$)。胃窦黏膜 MC 密度餐后上腹胀组、上腹胀组、上腹痛组较对照组增加,差异均有统计学意义($t=-2.537, -2.297, -2.124, P=0.019, 0.039, 0.043$),见表 2、图 3。

表 2 各组对象胃窦黏膜 MC 比较(±s)

组别	n	MC 密度 (个/mm ²)	脱颗粒 MC 比例(%)	MC 脱颗粒 程度(%)
早饱组	7	90.00±29.00	31.12±24.89 ^a	15.63±12.73
餐后上腹胀组	17	102.00±51.00 ^a	40.80±25.64	20.10±13.46
上腹胀组	12	111.00±62.00 ^a	50.11±22.54	23.41±12.31
上腹痛组	16	93.00±40.00 ^a	48.12±24.00	22.65±13.00
上腹烧灼感组	11	86.00±29.00	45.95±24.73	21.92±13.65
对照组	14	67.00±20.00	58.41±25.84	28.55±15.52

^a: $P<0.05$,与对照组比较

3 讨 论

FD 发病机制多元化,其症状表现多样。根据罗马Ⅲ的诊断标准,FD 分为 2 个亚型,餐后不适综合征(prandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)。PDS 的主要表现为早饱及餐后饱胀感,而 EPS 主要为位于上腹部的疼痛或烧灼感^[5]。多数学者认为 FD 不同亚型的病理、生理学机制不尽相同,但目前尚无统一论。以往的研究显示,PDS(相当于罗马Ⅱ动力障碍样消化不良)多以胃窦运动障碍,胃排空延迟为主要表现,而 EPS(相当于罗马Ⅱ溃疡样消化不良)则胃排空正常,以胃底容受性扩张功能异常及内脏高敏感为主要机制^[7],不同类型 FD 的病理、生理学有差异。但亦有研究从宏观的角度通过 FD 症状量表、固体胃排空试验、多导联胃电图、自主神经功能检测、液体负荷试验同步胃内压测定、心理评定等多方面评估得出结论,3 种分型(PDS、EPS、混合型)的 FD 相关病理、生理机制比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[8]。

MC 脱颗粒导致躯体、内脏感觉阈下降。组织 MC 活化常见的临床表现是疼痛^[9]。胃肠道内 MC 是免疫系统的哨兵,会对广泛的外界刺激作出反应,包括过敏原、细菌、寄生虫、神经肽及压力。MC 通过释

放多种神经递质作用于肠神经、感觉传入神经导致胃肠道感觉运动功能障碍^[10-11]。有学者研究发现,胃黏膜 MC 增多活化释放多种介质导致躯体、内脏感觉阈下降,释放 5-HT 作用于初级传入神经末梢上的 5-HT1A 受体产生效应;5-HT 作用于钙基因相关肽阳性神经纤维末梢 5-HT3 受体又引起钙基因相关肽释放,胃黏膜 MC 合成 5-HT 增加和受体表达增强与胃机械性扩张过敏有关^[12]。另外 MC 释放介质 NO、白三烯等可使胃肠道肾上腺素能受体数目改变, α 受体增多, β 受体减少,导致平滑肌松弛和胃排空延迟,这些因素均与 FD 发病有关。

有学者曾以罗马Ⅱ诊断标准对 34 例 FD 患者进行研究,发现溃疡型、动力障碍型、非特异型之间 MC 数目差异有统计学意义($P<0.05$),MC 数目以动力障碍型最高,非特异型最低^[13]。陈海山等^[14]根据罗马Ⅲ标准分型对 FD 患者进行研究,发现 FD 患者胃黏膜 MC 数目增加,而在 PDS、EPS 组间差异无统计学意义($P>0.05$),但该研究并未对胃体或胃窦黏膜组织 MC 情况进行分别的研究。且罗马Ⅲ标准不同 FD 分型为一组症状组合,不同症状可能形成的机制不同,研究 MC 与不同消化不良症状间相关性可能更清晰地明确 FD 的发病机制。已有研究证实部分感觉过敏 FD 患者近端胃黏膜 MC 增多^[15],FD 症状可来源于对胃扩张刺激或化学物质刺激的高敏感性,该研究中并未对 FD 进行分型,未研究 MC 与某一消化不良症状的关系,不能明确不同症状产生机制的差别。本研究将胃体与胃窦分别进行分析,有上腹痛症状的患者胃体黏膜 MC 数目、脱颗粒情况均明显增加,胃窦黏膜 MC 数目明显增加,提示无论是胃体或是胃窦黏膜 MC 及其脱颗粒的增加均可能导致内脏痛阈下降,痛觉过敏。作者前期研究证实 PDS 型 FD 患者胃排空延迟^[7],本研究发现餐后上腹胀组胃体黏膜 MC 脱颗粒明显增加,胃窦黏膜内 MC 数目增加,提示胃体、胃窦黏膜 MC 变化均可能导致胃动力的改变。目前认为胃电活动的起搏点在胃体大弯侧,机械性运动随胃电活动产生,推测胃体黏膜 MC 与胃部疼痛、动力等均有相关性,这可能是通过释放不同的细胞因子或不同的受体激活而介导。本研究结果显示早饱组胃窦黏膜脱颗粒 MC 的比例较对照组明显下降($P<0.05$),其可能原因是脱颗粒 MC 均为人为判定,显微

镜下 MC 因染色过程中各种原因造成变形等均可能造成脱颗粒情况判定的不准确,因此本研究认为 MC 数目提示的意义更为可靠。

综上所述,MC 活化后脱颗粒,可能释放 5-HT、白细胞介素、白三烯、P 物质等多种介质,其中 5-HT 作用于不同受体可引起不同效应。本研究结果显示,胃黏膜 MC 数目及活化程度增加可能导致胃黏膜高敏感,餐后腹胀症状与胃黏膜 MC 改变有关,并无直接证据证实 MC 改变与胃排空延迟相关,而餐后不适症状的产生机制较为复杂,可能与胃排空延迟、近端胃容受性、胃黏膜敏感性均相关,提示 MC 及其脱颗粒可能通过不同细胞因子或作用于不同靶细胞受体而产生不同的效应,进一步研究可行 FD 患者胃黏膜内 5-HT 水平测定、胃黏膜细胞 5-HT 受体密度、不同 5-HT 受体类型测定等研究,或许能更好地诠释不同症状 FD 患者的发病机制,更好地指导临床治疗。

参考文献

- [1] MIWA H, WATARI J, FUKUI H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26 Suppl 3: S53-60.
- [2] 王亚雷, 侯晓华. 非溃疡性消化不良患者胃液体排空功能与肥大细胞超微结构的关系[J]. 临床消化病杂志, 2001, 13(5): 207-208.
- [3] SARNELLI G, JANSSENS J, TACK J. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori*[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(12): 2229-2236.
- [4] YUAN H, LI X, YANG W, et al. Inducible nitric oxide synthase in the duodenal mucosa is associated with mast cell degranulation in patients with functional dyspepsia[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(5): 522-527.
- [5] TACK J, TALLEY N J, CAMILLERI M, et al. Function-

al gastroduodenal disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1466-1479.

- [6] 徐克强, 王继德, 张万岱, 等. 肥大细胞脱颗粒在幽门螺杆菌致病中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2002, 11(2): 124-126.
- [7] 吴改玲, 蓝宇, 王圉, 等. 胃运动和感觉功能在符合罗马Ⅲ标准的功能性消化不良患者中的特点[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(7): 734-738.
- [8] 宋志强, 柯美云, 等. 不同分型功能性消化不良患者病理生理机制的比较研究[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(10): 729-732.
- [9] THEOHARIDES T C, COCHRANE D E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress[J]. J Neuroimmunol, 2004, 146(1/2): 1-12.
- [10] WANG L, FANG X, PAN G. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis[J]. Gut, 2004, 53(8): 1096-1101.
- [11] 董文珠, 李兆申, 许国铭, 等. 肠易激综合征肥大细胞与 P 物质免疫反应阳性神经纤维的实验研究[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(11): 656-659.
- [12] HOU X, ZHU L, LI Q, et al. Alterations in mast cells and 5-HT-positive cells in gastric mucosa in functional dyspepsia patients with hypersensitivity[J]. Neurogastroenterol Motil, 2001, 46(1): 50-53.
- [13] 孙雄, 龚镭. 幽门螺杆菌、一氧化氮、MC 及其脱颗粒在功能性消化不良各亚型发病中的作用研究[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(1): 26-27.
- [14] 陈海山, 龚锦容, 黄朝忠, 等. 功能性消化不良与胃黏膜肥大细胞、血浆胃动素的关系[J]. 胃肠病学杂志, 2015, 20(9): 533-537.
- [15] 朱良如, 谢小平, 侯晓华. 肥大细胞在胃感觉过敏患者胃黏膜中的改变[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(2): 76-79.

(收稿日期: 2018-03-24 修回日期: 2018-06-06)

(上接第 4166 页)

- [7] 李宇飞, 何效康, 王晓锋, 等. 痔术后肛缘水肿的防治策略[J]. 结直肠肛门外科, 2014, 20(1): 72-75.
- [8] 李春雨, 汪建平. 肛肠外科手术技巧[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 93-95.
- [9] 史仁杰, 杨关根. 痔术后水肿的原因及防治[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(9): 954-955.
- [10] 付欢欢, 余苏萍. 超声刀加皮桥横向转移治疗环状混合痔的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(8): 1293-1297.
- [11] 魏雨, 赵希忠. 弧形皮桥短缩合外剥内扎术治疗重度环状混合痔临床研究[J]. 四川中医, 2016, 34(6): 186-187.
- [12] 陈富军, 牟奇容, 贺平. 环状混合痔的手术治疗现状[J]. 结直肠肛门外科, 2013, 19(2): 130-132.

- [13] 黄艳, 杨伟, 何国交, 等. 开窗缝扎法与外剥内扎术治疗女性肛门前正中混合痔的疗效比较[J]. 四川中医, 2012, 30(1): 98-99.
- [14] 张欣宇, 李华山, 安少雄. 减张术式预防混合痔术后水肿的应用研究[J]. 北京医学, 2017, 39(1): 65-67.
- [15] 王跃振. 改良术式结合中药坐浴治疗结缔组织型环状混合痔的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1778-1780.
- [16] 边贤, 边英新, 赵庆茹, 等. 混合痔术后肛缘水肿的原因及防治[J]. 结直肠肛门外科, 2013, 19(4): 249-251.
- [17] 王猛. 70 岁以上老年人痔的手术治疗分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(28): 2945-2947.

(收稿日期: 2018-03-08 修回日期: 2018-06-09)