

关注胃肠道黏膜屏障，规范黏膜保护剂应用 ——《胃肠道黏膜保护临床专家共识（2021年，福州）》解读

李景南

中国医学科学院北京协和医院消化内科，北京 100730

E-mail: lijn2008@126.com

【摘要】胃肠道是人体与外界相通的最大器官，其黏膜不仅是机体与外界联系的重要屏障，也是胃肠道各种功能得以正常维持的基础。胃肠道黏膜屏障功能是胃肠道疾病发生发展的共同病理生理基础。目前，针对胃肠道黏膜，尤其是小肠黏膜仍缺乏深入系统的认识，临床实践中更多关注损伤因子的作用，忽略了黏膜防护的重要性。为提高医务人员对胃肠道黏膜保护的认识，规范黏膜保护剂的应用，中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组制定了我国第一部胃肠道黏膜保护专家共识，于2021年底正式发布。本文针对共识制定的背景、过程和主要内容进行解读，以帮助医务人员提高认识，规范临床诊疗。

【关键词】胃肠道黏膜；黏膜屏障；黏膜保护剂；共识

【中图分类号】R816.5；R975 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2022)05-0796-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0256

Gastrointestinal Mucosal Barrier and Standardization of the Application of Mucosal Protective Agents: Interpretation on the Consensus of Clinical Experts on Gastrointestinal Mucosal Protection (2021, Fuzhou)

LI Jingnan

Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

E-mail: lijn2008@126.com

【Abstract】The gastrointestinal tract is the largest organ connecting the human body and the outside world. The gastrointestinal mucosa is not only an important barrier connecting the internal body and the outside world, but also plays a key role in maintaining normal functions of the gastrointestinal tract. The injuries of gastrointestinal mucosal barrier are the common pathogenesis mechanisms in the occurrence and development of gastrointestinal diseases. However, there is still a lack of deep and systematic understanding of gastrointestinal mucosa, especially small intestinal mucosa. In clinical practice, more attentions have been paid to the role of injury factors, but the importance of mucosal protection is ignored. In order to improve the understanding of gastrointestinal mucosa protection and standardize the clinical application of gastrointestinal mucosal protective agents, the Gastrointestinal Hormone and Mucosal Barrier Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association formulated the first expert consensus on gastrointestinal mucosal protection in China, which was offi-

引用本文：李景南. 关注胃肠道黏膜屏障，规范黏膜保护剂应用——《胃肠道黏膜保护临床专家共识（2021年，福州）》解读 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 796-799. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0256.

cially published at the end of 2021. This paper interprets the background, process and main content of this consensus, so as to raise awareness among medical staff, and standardize clinical diagnosis and treatment.

[Key words] gastrointestinal mucosa; mucosal barrier; mucosal protective agent; consensus

Med J PUMCH, 2022, 13(5):796–799

胃肠道黏膜屏障与保护是一个古老的话题，但近年来，临床和基础研究更集中于攻击因子导致的免疫异常、肠道微生态等领域，对于黏膜屏障的防护机制重视程度不够。胃肠道黏膜作为机体内外环境的分水岭，其完整性具有重要屏障作用。黏膜损伤几乎与所有胃肠道疾病存在密切相关性，是疾病发生发展的共同病理生理学基础^[1]。临幊上不仅表现为黏膜糜烂、溃疡，同时也可引起胃肠动力和消化吸收障碍，或肠道微生态失衡等。因此，在关注攻击因子的同时，也应更多关注自身黏膜的屏障功能。此外，近年来针对黏膜功能的研究主要聚焦于胃黏膜方面，随着胶囊内镜、小肠镜的问世，肠道黏膜尤其是小肠黏膜的屏障功能和损伤机制也日益受到关注。

然而目前，针对黏膜屏障及其保护的研究非常匮乏。为提高对胃肠道黏膜屏障的认识，规范临床诊治策略和黏膜保护剂的应用，中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组在国内外相关共识/指南较少的情况下，查阅了大量文献资料，在消化病学分会众多专家教授的共同讨论下，根据循证医学原则并参考国内外共识制订方法，撰写了我国第一部聚焦全胃肠道黏膜保护的专家共识，于2021年12月发表于《中华消化杂志》^[2]。

《胃肠道黏膜保护临床专家共识（2021年，福州）》（下文简称“共识”）围绕胃肠道黏膜屏障与防护、胃肠道黏膜损伤与相关疾病、黏膜保护剂的分类和合理应用三大部分展开讨论，并以25条陈述意见的形式呈现，为临床胃肠道黏膜保护剂的应用作出了权威指导，对于规范我国胃肠道黏膜保护诊疗具有重要意义。

1 胃肠道黏膜屏障与防护

此部分内容共9条陈述意见，对胃黏膜和肠道黏膜屏障分别进行论述，既包含经典内容，又涵盖了与临床相关的最新研究进展。

黏膜屏障是机体抵御病原体侵犯、维持内环境稳态的一线屏障，胃肠道黏膜屏障从黏膜表面、上皮细胞至黏膜下毛细血管、神经递质，再到外周神经连接的中枢系统，构成立体网络防护结构，发挥其重要的

保护功能。“黏液-碳酸氢盐-磷脂”屏障构成胃黏膜防御的第一道防线，在保护胃黏膜上皮组织免受酸反渗透，以及防止胃蛋白酶渗透导致的上皮水解中发挥重要作用。上皮细胞与细胞之间的连接是胃黏膜防御的第二道屏障，上皮细胞的完整性和磷脂的疏水性是抵御酸性和水溶性有害物质的重要因素，细胞间紧密连接形成的封闭结构能够阻止酸和蛋白酶的反渗。胃液所含有的胃酸、免疫球蛋白和乳铁蛋白等成分，能够减少定植在胃内的细菌。分泌至胃黏膜表面的黏液既可作为润滑剂，减少食物对胃的机械性损伤，也可有效降低细菌接近胃上皮细胞的能力^[3]。

共识重点指出，肠道黏膜屏障的保护特点与胃黏膜不完全相同，黏液和肠上皮细胞的特殊结构是肠道黏膜屏障的主要特点。肠道黏膜不同的细胞类型在黏膜屏障中发挥不同的作用。由杯状细胞分泌的黏蛋白作为主要成分的黏液层是肠道黏膜屏障的第一道防线，主要发挥阻隔病原微生物与肠道黏膜直接接触的作用。小肠与结肠的黏液层构成不同，小肠的黏液层较为紧密，分泌具有抗菌作用的保护性多肽，且相对无菌；而结肠具有结构疏松的黏液层，是肠道微生态赖以生存的重要基础。肠上皮细胞及其间的链接复合物在调节分子转运过程中发挥主要作用。M细胞等免疫细胞构成免疫屏障，而肠道黏膜中的内分泌细胞分泌胆囊收缩素、三叶肽等多种胃肠激素，通过调控黏膜血流、刺激细胞修复等多种机制维持黏膜屏障的完整性^[4-5]。

近年来，随着对肠道微生态认识的不断深入，发现肠道菌群作为生物屏障，不仅能抵御外来微生物的定植，还可分泌黏液因子和相关代谢产物、激活免疫细胞产生抗体和细胞因子、促进细胞间紧密连接和黏膜修复，参与胃肠道黏膜的生物、化学、免疫和机械屏障的维护。同时，作为人体最大的独特免疫器官，胃肠道黏膜内存在大量免疫细胞，严格调节机体的免疫反应，阻止持续的炎症状态并维持屏障功能^[5-6]。同时，共识还阐述了经典的“缺血再灌注”对胃肠道黏膜损伤的相关机制，干细胞在消化道黏膜上皮细胞更新与修复中的作用等前沿内容。

众所周知，不同地域、不同人种的胃肠道黏膜存在较大差异。亚洲人群的酸最大分泌量低于西方人

群，在酸相关的上消化道疾病发病机制中，黏膜防御和修复功能受损多为主要病因。质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）的问世和研发多源于欧美国家，而黏膜保护剂多来源于日本，也从另一个方面表明，亚洲人群胃肠道黏膜屏障功能的受损可能在胃部疾病的发生中发挥更为重要的作用^[7]。

2 胃肠道黏膜损伤与相关疾病

胃肠道黏膜屏障功能受损的病因包括内在和外在多种因素，且黏膜受损几乎与所有胃肠道疾病的发生发展密切相关。此部分内容共7条陈述意见，聚焦具有代表性的疾病，结合临床热点问题，阐明黏膜损伤的病因及与相关疾病的关系。

胃肠道黏膜损伤的病因包括理化、感染、心理、应激等多种因素，其中重点指出，消化系统易受情绪因素的影响，长期精神紧张、焦虑或情绪波动可通过上调糖皮质激素相关信号通路，激活肥大细胞，释放肿瘤坏死因子等炎症因子，导致胃肠道黏膜损伤^[8]。2019年，中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组在全国38家医院针对胃镜明确存在糜烂的4800例慢性胃炎患者展开调查显示，心理因素（包括紧张、焦虑、抑郁等）与饮食因素（包括辛辣、刺激性食物）在病因方面的占比相近，分别为34%和32%，说明胃黏膜损伤并非完全由饮食因素主导，心理因素同样可导致损伤发生^[9]。目前认为脑-肠互动异常导致的功能性胃肠病，其是否存在心理因素引起的胃肠道黏膜损伤而出现相关临床症状，值得进一步深入研究。

随着我国人口老龄化进程加快和心脑血管、代谢免疫性疾病的发生率不断升高，药物所致黏膜损伤的诊治和预防日益引起关注。共识明确指出，药物不仅可引起胃黏膜损伤，还可对小肠，甚至结肠黏膜造成损伤。部分药物可对消化道黏膜产生直接损害作用，同时也可通过改变胃肠道血流分布，分泌释放炎症因子等多种途径导致黏膜的进一步损伤。研究表明，长期服用非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID）超过1年的患者中，22%~81%可发生小肠黏膜损伤^[10]。因此，临幊上除关注胃黏膜外，还应关注药物相关全胃肠道黏膜损伤的诊断和防治。

在胃肠道黏膜损伤与相关疾病发生方面，共识重点阐述了长期禁食和肠外营养、多器官功能衰竭对肠道黏膜屏障功能的影响，以及黏膜屏障功能受损在急慢性胃炎、幽门螺杆菌感染、炎症性肠病等疾病发生

发展中的作用。同时，胃肠道黏膜损伤可继发于自身免疫性疾病、过敏性疾病等多种疾病。另一方面，消化道黏膜屏障的保护和维持，对于全身性疾病的治疗大有裨益。

随着肿瘤发病率的逐渐增高，肿瘤治疗相关胃肠道黏膜损伤应予以关注。肿瘤治疗相关黏膜损伤决定其治疗方法能否继续实施，对患者的预后产生重要影响。放疗引起的黏膜损伤，如放射性直肠炎、放射性食管炎等，目前尚无有效的治疗方法，其黏膜保护和修复应该是关注的重点之一。此外，化疗引起的胃肠道症状，如恶心、呕吐，以及目前广泛应用的免疫靶向治疗导致的腹泻等，均与化疗直接或间接导致的胃肠道黏膜损伤有关^[11-12]。目前，这些方面在临幊上尚缺乏普遍关注。因此，积极预防和有效治疗胃肠道黏膜损伤是肿瘤患者更好地接受治疗的保障，对于改善患者预后具有重要意义。

3 黏膜保护剂的分类和合理应用

既然胃肠道黏膜损伤与多种疾病的发生发展密切相关，合理规范应用黏膜保护剂是临幊面临的主要问题。此部分内容共9条陈述意见，主要阐述黏膜保护剂的分类及规范应用，为临幊医生正确使用黏膜保护剂提供了参考依据。

目前，国际上尚未对黏膜保护剂的概念形成共识，但相关作用机制和临床应用已较为成熟。根据黏膜保护剂的特点和药代动力学作用方式，可将其分为外源性和内源性。外源性黏膜保护剂主要包括硫氢键类、铝镁剂、铋剂类等，通过促进黏液分泌在病变局部形成覆盖膜，进而发挥保护作用。外源性黏膜保护剂一般不被人体吸收，具有起效快、作用时间短、不宜长期使用的特点。内源性黏膜保护剂包括柱状细胞稳定剂、胃肠激素类等，主要通过稳定细胞膜、增加黏膜保护因子、增加黏膜血流、抗氧化等机制，作用于黏膜屏障的不同靶点发挥保护作用。内源性黏膜保护剂可被人体吸收，并促进内源性前列腺素以及生长因子的合成释放，进而改变黏膜血供以起到保护和修复胃肠道黏膜的作用^[13]。因此，内源性黏膜保护剂不仅可对局部黏膜发挥保护作用，亦可对小肠、结肠等消化道黏膜起到全方位保护作用。

虽然胃肠道黏膜保护剂种类很多，但现有研究主要集中于胃黏膜的防护方面。随着对NSAID所致小肠黏膜损伤的认识，黏膜保护剂在小肠黏膜损伤中的应用也成为关注的热点问题。目前，仅有替普瑞酮、伊

索拉定等少数内源性黏膜保护剂的临床研究表明其对药物所致的小肠黏膜损伤具有预防和治疗作用^[14-15]。以小肠、结肠等部位的黏膜保护为靶点的药物仍有待进一步研究开发，内源性黏膜保护剂对小肠相关黏膜损伤的预防和治疗是临床研究的短板，需引起关注和重视，也是未来临床研究的主要方向之一^[16]。

我国属于胃病高发国家，2019年中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组在全国范围内开展的针对糜烂性胃炎的调查数据显示，80%以上的患者使用PPI等抑酸剂治疗，而黏膜保护剂的使用仅位居第二位^[9]。在临床疗效方面，黏膜保护剂与PPI相当，而在缓解腹胀、嗳气等症状方面，黏膜保护剂的疗效优于PPI。目前，我国普遍存在PPI等抑酸剂的不合理、过度应用^[9]。基于亚洲人群的研究表明，很多胃病的发生与黏膜屏障功能下降有关^[7]。因此，在临床实践过程中，医生应根据患者病因、黏膜损伤部位及严重程度选择治疗药物，进行个体化治疗；关于黏膜保护剂的应用疗程，则需结合患者黏膜损伤的病因及不同黏膜保护剂的作用机制决定。

4 小结

总之，胃肠道疾病的发生发展与黏膜屏障受损密切相关，而胃肠道疾病的最终结局均为黏膜受损，因此加强黏膜屏障功能的保护对于疾病的预防和治疗至关重要。临床研究在关注损伤因子的同时，也应关注黏膜屏障的保护。该共识的发布对于提高医务人员对胃肠道黏膜保护的认识，明确黏膜保护剂的应用指征并规范其临床应用具有重要意义。临床医生应关注人体最大的黏膜屏障器官，重视黏膜屏障的功能及完整性，全面了解疾病的发病机制，进行规范诊治，为患者提供更好的医疗服务。

利益冲突：作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans [J]. Gut, 2019, 68: 1516-1526.
- [2] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组. 胃肠道黏膜保护临床专家共识（2021年，福州）[J]. 中华消化杂志, 2021, 41: 798-811.
- [3] Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric

and Duodenal Mucosa: An Overview [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2015, 17: 24.

- [4] Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier [J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95: 927-934.
- [5] Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. Gut, 2020, 69: 2232-2243.
- [6] Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 6402.
- [7] Wirth HP, Yang M. Different Pathophysiology of Gastritis in East and West? A Western Perspective [J]. Inflamm Intest Dis, 2016, 1: 113-122.
- [8] Guzmán-Mejía F, Godínez-Victoria M, Vega-Baurista A, et al. Intestinal Homeostasis under Stress Siege [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 5095
- [9] 杨莹韵, 李渊, 张海芳, 等. 北京地区慢性非萎缩性胃炎伴糜烂患者277例的病因及治疗现状 [J]. 中华消化杂志, 2021, 41: 27-32.
- [10] Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review [J]. J Gastroenterol, 2020, 55: 481-495.
- [11] Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemo-therapy-induced mucositis [J]. Cancer, 2003, 98: 1531-1539.
- [12] Chulkina M, Beswick EJ, Pinchuk IV. Role of PD-L1 in Gut Mucosa Tolerance and Chronic Inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 9165.
- [13] Gyires K, Laszlo SB, Lazar B, et al. Similar and Distinct Mechanisms in the Protective Processes of Upper and Lower Gastrointestinal Tract [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24: 1936-1946.
- [14] Xiong L, Huang X, Li L, et al. Geranylgeranylacetone protects against small-intestinal injuries induced by diclofenac in patients with rheumatic diseases: a prospective randomized study [J]. Dig Liver Dis, 2015, 47: 280-284.
- [15] Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S, et al. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study [J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 85.
- [16] 韩涛涛, 陈楚岩, 王静, 等. 瑞巴派特对非甾体抗炎药相关小肠黏膜损伤的保护机制 [J]. 中华消化杂志, 2021, 41: 183-189.

(收稿：2022-05-06 录用：2022-06-06 在线：2022-06-10)

(本文编辑：李玉乐)