

吸烟与消化性溃疡

(综述)

药理学教研室

顾刚果 综述

雍定国 耿宝琴校

经研究表明,消化性溃疡与吸烟有着密切的关系。本文综述吸烟与消化性溃疡的流行病学、临床治疗的关系及诱发加重消化性溃疡的可能机理等,以说明吸烟与消化性溃疡的关系。

一、吸烟与消化性溃疡流行病学的关系

早在1927年Barnett发现被调查的男性消化性溃疡病人中吸烟者为82%,而对照组则为75%(当时作者用 $P=0.01$ 作为指标进行显著性测验,认为无差别。但后人用 $P=0.05$ 作指标,发现有显著意义^[1,2]),从而开创了吸烟与消化性溃疡关系的研究。

到目前为止,已发表了许多有关吸烟与消化性溃疡关系的流行病学调查资料。这些资料可归纳为以下几点:①消化性溃疡患者中吸烟的比率显著高于对照组^[1,2];吸烟患者中消化性溃疡的发病率明显高于不吸烟者^[3~5];②消化性溃疡病人中吸烟者的死亡率高于不吸烟者^[6,7];③开始吸烟的年龄越小则消化性溃疡的发病率越高。而消化性溃疡病人中吸烟者的吸烟数量与无消化性溃疡吸烟者的吸烟数量之间没有差别^[1,2,5]。

二、吸烟对消化性溃疡病程的影响

1.吸烟对消化性溃疡自愈的影响:消化性溃疡病人即使不用药物治疗,仅调整饮食和作适当的休息,亦有部分病人可自愈。在一些实验中发现,服用安慰剂的对照组病人吸烟患者的自愈率低于不吸烟患者。如Peterson^[8],Korman^[9],Porro^[10]等

报道对照组中不吸烟患者的自愈率分别为69%(9/13)、36%(4/11)、50%(10/20),而吸烟患者的自愈率分别为32%(8/25)、0(0/14)、26%(15/62)。

2.吸烟对消化性溃疡的药物治疗的影响:一些临床资料表明在用 H_2 受体阻断剂和抗酸药治疗十二指肠溃疡时,吸烟患者的治愈率明显低于不吸烟患者^[9~11]。Herman^[12]在一组抗酸药治疗胃溃疡的实验中观察到经过治疗,不吸烟患者比吸烟患者的胃溃疡面积明显缩小。如果吸烟患者在消化性溃疡的治疗过程中停止吸烟,则可以提高治愈率。Doll^[2]报道了40名消化性溃疡患者停止吸烟后治愈率为75%,而不停止吸烟患者的治愈率为58%。在另一组实验中停止吸烟的消化性溃疡患者的治愈率为86%,仅减少吸烟量而不完全停止吸烟患者的治愈率为61%。

3.吸烟与消化性溃疡复发的关系:中村孝司等^[13]对542名消化性溃疡病人作了多年随访。发现胃溃疡复发率:吸烟者为54%(97/181),不吸烟者为21%(21/109);十二指肠溃疡复发率:吸烟者为46%(64/121),不吸烟者为41%(20/49);胃、十二指肠溃疡复发率吸烟者为81%(75/93),不吸烟者为39%(15/38)。吸烟者消化性溃疡的复发率明显高于不吸烟者。但这种高复发率在不同吸烟数量的患者之间没有差别。

三、吸烟诱发消化性溃疡的可能机理

1. 吸烟及尼古丁诱发实验动物消化性溃疡: Robert⁽¹⁴⁾曾报道用尼古丁作大鼠致溃疡实验,发现用0.12N盐酸进行大鼠胃、十二指肠灌流时十二指肠溃疡发生率为31%,而当用0.12N盐酸进行胃、十二指肠灌流的同时加用尼古丁则溃疡发生率可达93%。

在用五肽胃泌素诱发清醒猫十二指肠溃疡的实验中观察到,五肽胃泌素加用尼古丁使猫发生十二指肠溃疡,其溃疡面积是单独使用五肽胃泌素的二倍⁽¹⁵⁾。

Toon⁽¹⁶⁾在吸烟致狗消化性溃疡的实验中进一步模拟了人吸烟的情况。预先给实验狗作气管插管并保留之。通过气管插管给狗吸烟。其中每天吸烟5支共60天的狗及每天给组织胺一次共5天的狗,实验结束解剖时均未发现胃、十二指肠有任何损害。但每天吸烟5支同时加用组织胺的5只狗,解剖时则发现其中3只狗有十二指肠损害。当每天吸烟量增加到10支同时加用组织胺时,5只狗全部发生胃或十二指肠损害。

2. 吸烟及尼古丁对胃酸、胃蛋白酶的影响: 吸烟或给予尼古丁对于胃酸分泌的影响已有不少报道。研究对象有动物、胃或十二指肠溃疡病人及正常人。研究方法有,测定吸烟或给予尼古丁后对于基础胃液分泌及对组织胺、五肽胃泌素刺激胃酸分泌的影响。但到目前为止,尚无比较一致的意见。实验结果存在明显的差异,即使胃酸分泌增加^(17,18),无变化^(15,19~21)及减少^(22,23)三种情况。这种差异可能是由于机体对胃酸分泌调节的复杂性所造成的。中枢神经系统、外周神经末梢释放的化学介质及近年来研究较多的胃肠道激素都在胃酸分泌调节中起重要作用。

组织胺和胃泌素是两个重要的促进胃酸分泌的物质。Svensson⁽²⁴⁾研究了尼古丁对胃粘膜组织胺合成的影响,发现给大鼠注射尼古丁后胃粘膜的组织胺合成增加。而吸烟

对于血液中胃泌素的浓度无影响⁽²⁵⁾。

Coope⁽²⁶⁾观察了十二指肠病人吸烟后对胃蛋白酶分泌及浓度的作用,认为无影响。而Jeremy则发现,大鼠在用组织胺诱导胃酸分泌后给尼古丁,在抑制胃液分泌的同时也抑制胃蛋白酶的分泌。

3. 吸烟及尼古丁对于胰液及胆汁的分泌的影响: 吸烟或尼古丁对于胰液和胆汁的分泌具有明显的影响。Bochenek⁽²⁷⁾观察了胃及十二指肠溃疡病人吸烟后,对于十二指肠液流出量及碳酸氢盐浓度的影响。发现吸烟后30分钟,十二指肠液流出量明显减少和碳酸氢盐的浓度显著下降;75分钟后这种抑制作用达到最大程度。到150分钟才恢复到吸烟前水平。Murthy在十二指肠溃疡病人和正常人实验中也同样发现吸烟能抑制基础胰液分泌。同时测定了血中胰泌素的浓度,认为吸烟对血液中胰泌素的浓度无影响。

Konturek⁽²¹⁾则观察了尼古丁对胰泌素引起狗胰液分泌的抑制作用。这种抑制作用与尼古丁的剂量呈明显的量效关系。尼古丁100 μ g/kg可抑制胰泌素引起胰液分泌的62%。在同一实验中亦发现尼古丁对狗胆汁的分泌亦有明显抑制作用。Bynum⁽²⁷⁾在一组健康人的实验中,发现吸烟量一天一包吸烟三年以下者,吸烟时由胰泌素引起的胰液分泌量和碳酸氢盐量明显比不吸烟时减少。而在一些吸烟超过一天一包,吸烟三年以上者,则在不吸烟时由胰泌素引起的胰液分泌和碳酸氢盐量比不吸烟对照组明显减少。说明长期大量吸烟,对胰泌素引起的胰液分泌的抑止呈一慢性过程。

4. 吸烟及尼古丁对胃粘液及胃粘膜血流的影响: 胃粘膜分泌的粘液有防止H⁺返流的作用,是胃粘膜的重要屏障。Cooper⁽²⁸⁾对十二指肠溃疡病人和正常人吸烟后胃内粘液量作了测定,认为吸烟对胃粘液的分泌无影响。同时亦观察到吸烟对H⁺、Na⁺的返流

无影响。

胃粘膜血流量对于清除返流入粘膜的 H^+ 和胃粘膜组织细胞的营养作用有着密切关系。实验表明,吸烟和尼古丁对胃粘膜血流无影响⁽²¹⁾。

四、小结

综上所述,吸烟及烟的主要成分尼古丁与消化性溃疡有着密切关系,表现在吸烟使消化性溃疡的发病率增加,消化性溃疡的自愈率和药物治愈率下降,使消化性溃疡的治疗变得困难。吸烟还使消化性溃疡更易复发。Doll等通过18万余人吸烟与各种疾病的死亡率关系的调查后,将胃溃疡与吸烟的关系和吸烟与肺癌的关系一同归于“极为密切”一类,将十二指肠溃疡与吸烟的关系归于“很密切”一类。

虽然到目前为止,吸烟或尼古丁对于消化性溃疡的这些不利影响的机理尚不十分清楚,但已经建立了不少与吸烟或尼古丁有关的动物消化性溃疡模型。吸烟或尼古丁虽然不能直接引起动物消化性溃疡,但在盐酸、组织胺、胃泌素等同时存在的情况下,可诱发或加重动物的消化性溃疡。

消化性溃疡的发生一般认为是攻击因子与防御因子之间的不平衡所造成的。所谓攻击性因子是指胃酸、胃蛋白酶以及返流入胃内的十二指肠液等。所谓防御性因子是指阻止 H^+ 返流的粘膜屏障、粘液屏障、胃粘膜血流及十二指肠内能中和胃酸的硷性液体。无论是攻击因子的增强还是防御因子的削弱都可导致消化性溃疡的发生。有不少实验研究探讨了吸烟对于引起消化性溃疡的所谓攻击性因子及防御性因子的影响。发现吸烟对于胰液和胆汁的分泌有抑制作用。另外吸烟对胰泌素引起胰液分泌亦有明显的抑止。胰液和肝胆汁是十二指肠液的主要组成部分,其中碳酸氢盐是缓冲进入十二指肠的胃酸的重要成分。吸烟对于胰液和胆汁分泌的抑止作用,可能是引起十二指肠溃疡的一个重要

原因。

吸烟作为消化性溃疡的一个病因是完全可以预防的。在青少年中开展不吸烟教育是减少消化性溃疡发病的一个重要措施。有资料表明,开始吸烟的年龄越小则以后消化性溃疡的发生率越高。对消化性溃疡患者应劝其戒烟。在消化性溃疡活动期和治疗时必须停止吸烟,以利治疗。

参 考 文 献

1. Monson RR. *Gastroenterology* 1970; 58: 337.
2. Doll R. *Lancet* 1958; 1: 657.
3. Edwards F, et al. *Lancet* 1959; 1: 196.
4. Friedman GD, et al. *New Engl J Med* 1974; 290: 469.
5. Paffendarger RS, et al. *Amer J Epidemiol* 1974; 100: 307.
6. Hammond EC, et al. *JAMA* 1958; 166: 1296.
7. Doll R, et al. *Brit Med J* 1964; 1: 1460.
8. Peterdon WL, et al. *New Engl J Med* 1977; 297: 341.
9. Korman MG, et al. *Digestive Disease* 1982; 27: 8.
10. Porro BG. *Brit Med J* 1981; 283: 235.
11. Korman MG, et al. *Gastroenterology* 1981; 80: 1451.
12. Herman RP, et al. *Amer J Dig Dis* 1973; 18: 1.
13. 中村孝司, 他. *日本消化器病学会雑誌* 1983; 80: 2493.
14. Robert A, et al. *Nature* 1971; 233: 497.
15. Konturek SJ, et al. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 674.
16. Toon RW, et al. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77: 866.
17. Steigmann F, et al. *Amer J Gastrent* 1954; 22: 399.
18. Piper DW, et al. *Lancet* 1959; 1: 696.
19. Schnedorf JG. *JAMA* 1939; 112: 893.
20. Whitcoss DP, et al. *Scand J Gastroent* 1974; 9: 399.
21. Konturek SJ, et al. *Gastroenterology* 1971; 60: 1098.
22. Thompson JH. *Dig Dis* 1970; 15: 209.
23. Wikinson AR, et al. *Lancet* 1972; 1: 320.
24. Svensson S-E, et al. *Brit J Pharmaca Chemother* 1968; 33: 570.
25. Murthy SNS, et al. *Gastroenterology* 1977; 73: 753.
26. Cooper P, et al. *New Engl J Med* 1956; 255: 17.
27. Bynum TM, et al. *Gut* 1972; 13: 361.
28. Cooper P, et al. *Gastroenterology* 1957; 33: 959.