

胃肠道黏膜保护临床专家共识 (2021 年,福州)

中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组

通信作者:李景南,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科 100730,

Email: lijn2008@126.com, 电话: 010-69155017

【引用本文】 中文: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(12): 798-811. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20210930-00524. 英文: Gastrointestinal Hormone and Mucosal Barrier Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus of clinical experts on gastrointestinal mucosal protection (2021, Fuzhou) [J]. Chin J Dig, 2021, 41(12): 798-811. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20210930-00524.

【摘要】 胃肠道黏膜覆盖全胃肠道,具有重要的生理学作用。黏膜屏障与损伤是消化道疾病的共同发病机制,但临床诊断、病因诊断、治疗策略和黏膜保护剂的规范使用等方面仍缺乏深入、系统的认识。本共识基于循证医学证据,在胃黏膜屏障与防护的概念、生理作用、胃肠道黏膜损伤与相关疾病的发生机制、黏膜保护剂的分类和合理应用方面达成共识,旨在为胃肠道黏膜保护的临床应用提供依据。

【关键词】 胃肠道黏膜;黏膜损伤;黏膜屏障;黏膜保护剂

DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20210930-00524

Consensus of clinical experts on gastrointestinal mucosal protection (2021, Fuzhou)

Gastrointestinal Hormone and Mucosal Barrier Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Li Jingnan, Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China, Email: lijn2008@126.com, Tel: 0086-10-69155017

【Abstract】 The gastrointestinal mucosa covers the entire gastrointestinal tract. With important physiological functions, the injuries of mucosal barrier are the common pathogenesis of gastrointestinal diseases. However, there still lacks in-depth and systematic understanding in clinical diagnosis, etiological diagnosis, treatment strategies and the standardized use of mucosal protective agents. Based on medicine-based evidence, this consensus has reached an agreement on the concept of gastric mucosal barrier and protection, physiological functions, gastrointestinal mucosal injury and related diseases, and the classification and application of mucosal protective agents. The consensus provides a significant reference for clinical treatment of gastrointestinal mucosal protection.

【Key words】 Gastrointestinal mucosa; Mucosal injury; Mucosal barrier; Mucosal protective agent

DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20210930-00524

胃肠道黏膜覆盖全部胃肠道,具有重要的生理学作用。既往研究主要聚焦在胃黏膜的损伤与防护,近来随着检查方式的进步,肠道黏膜尤其是小肠黏膜的损伤机制和屏障保护也日益受到关注。黏膜屏障与损伤是消化道疾病的共同发病机制,不仅涉及糜烂、溃疡等黏膜受损,同时也会导致胃肠动力、消化吸收、肠道微生态等异常。由于黏膜损伤临床表现多样、缺乏特异性,除内镜检查外尚无特异性检

查方法,给临床诊断带来困难。因此,除密切关注攻击因子(胃酸、幽门螺杆菌、药物、免疫)外,更应重视黏膜屏障的防护;除密切关注胃黏膜外,更应重视全胃肠道黏膜;除密切关注抑酸等治疗外,更应关注黏膜保护剂的规范应用。

本共识作为国内第 1 个聚焦全胃肠道黏膜保护的专家意见,主要由中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组的 7 位专家撰写共识初稿并形

成草案,由部分专家和本学组成员于 2021 年 6 月 5 日在福州对共识草案进行讨论并发表修改建议,最终通过网上投票方式通过。本共识条款的循证医学等级和推荐等级标准依据国际通用标准确定。

本共识从胃肠道黏膜屏障与保护、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 3 个方面进行阐述,并以 25 条陈述的形式加以概括。根据循证医学原则并参考国内外制定共识的方法学,本共识按照证据等级和推荐等级将纳入的研究进行分类并推荐,其中证据等级分为 I、II、III、IV,推荐等级为 A(强)、B(中)、C(弱)、D(不推荐)。见表 1 和 2。按照改良 Delphi 法,某项陈述的同意率(即投票表决等级为 A 或 B 的人数占投票总人数的比例) > 85% 则认为本共识专家组在该项陈述上达成共识。见表 3。

表 1 本共识的证据等级定义

证据等级	定义
I	至少有 1 项随机对照研究或总结多项随机对照研究的 meta 分析
II	至少有 1 项设计良好的对照研究或其他类型的准试验研究
III	设计良好的非试验性描述研究,如比较研究、相关性研究等
IV	专家委员会的报告或观点,以及权威专家的临床经验

表 2 本共识的推荐等级定义

推荐等级	定义
A(强)	有支持该陈述的高质量证据
B(中)	有支持该陈述的一般证据
C(弱)	有支持该陈述的较弱证据,有其他的推荐基础
D(不推荐)	有不支持或驳倒该陈述的研究证据

表 3 本共识专家针对陈述的投票表决等级定义

投票表决等级	定义
A	完全接受
B	有某些保留意见的接受
C	有较多保留意见的接受
D	有一定保留意见的反对或拒绝
E	完全反对或拒绝

一、胃肠道黏膜屏障与防护

【陈述 1】胃肠道是人体最大的黏膜屏障,是立体网络防护结构,包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障,也包括内分泌和神经系统。

证据等级: I; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100.0%

胃肠道代表人体最大的黏膜表面,是人体最大的屏障器官。胃肠道黏膜屏障是一个立体的防护结构,由机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障共同构成^[1]。机械屏障指完整的彼此紧密连接的肠

黏膜上皮结构,由肠黏膜上皮细胞及其分泌的黏液、细胞间紧密连接、上皮基膜和上皮表面的菌膜共同构成,是物理性屏障。化学屏障由胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、黏蛋白,以及肠腔内正常寄生菌产生的抑菌物质构成,具有灭活病原微生物的作用和润滑作用,以保护胃肠道黏膜免受物理化学损伤。免疫屏障包括天然免疫屏障和适应性免疫屏障,由肠黏膜淋巴组织、细胞和肠黏膜表面的分泌型抗体构成。生物屏障由正常的肠道菌群构成,其与宿主的微空间结构形成既相互依赖又相互作用的微生态系统,是对抗病原体的重要的功能性保护屏障^[2-3]。目前研究表明,肠道微生态不仅参与了生物屏障,同时也参与了机械、化学和免疫屏障^[4]。同时,胃肠道作为人体最大的内分泌器官,各种激素分泌与胃肠道黏膜屏障功能密切相关。胃肠道也具有丰富的神经系统,对胃肠道及其与身体其他部位的通讯非常重要。有研究表明肠神经系统参与胃肠道的食物抗原递呈、细菌位置变化等过程^[5-6],同时焦虑和(或)抑郁等情绪变化也影响到黏膜屏障功能^[7]。临床医师应意识到胃肠道疾病中黏膜屏障功能障碍的潜在研究价值,其或可作为未来治疗的靶点^[8]。

【陈述 2】胃黏膜屏障和保护主要与“黏液-碳酸氢盐-磷脂”屏障、上皮细胞间连接和胃液成分有关。

证据等级: I; 推荐等级: A; 陈述同意率: 100.0%

“黏液-碳酸氢盐-磷脂”屏障是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胃酸反渗透,以及防止胃蛋白酶渗透导致的上皮细胞水解中发挥重要作用^[9]。黏液与三叶因子肽一起分泌,三叶因子肽在细胞内黏蛋白的合成和组装中起作用。阿司匹林和胆盐等能破坏黏液凝胶层和磷脂层,导致胃酸反渗透和黏膜损伤^[10]。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和水溶性有害物质的因素,紧密连接形成的封闭结构能够阻止酸和蛋白酶的反渗透。上皮细胞的修复与更新有赖于正常的胃黏膜血供,其中一氧化氮与前列腺素 E2 的作用尤其重要^[11]。前列腺素还具有抑制胃酸分泌,以及刺激黏液和碳酸氢盐分泌等作用^[12]。

在病原微生物防护方面,胃液所含的许多成分包括酸、免疫球蛋白和乳铁蛋白等能够减少定居在胃中的细菌^[13]。因此,病原微生物很少能在胃内酸性环境中存活,但幽门螺杆菌是个例外。此外,分泌到胃黏膜表面的黏液既可以作为润滑剂减少食物对胃的机械性损伤,也能有效降低细菌接近胃上皮的能力。

【陈述 3】黏液和肠上皮细胞的特殊结构是肠黏膜屏障的主要特点。

证据等级:II;推荐等级:A;陈述同意率:93.8%

肠道是机体与外界进行物质交换的重要场所,肠黏膜屏障能有效防止病原微生物入侵机体。黏液屏障是第一道防线,主要发挥阻隔病原微生物与肠黏膜直接接触的作用^[8]。黏液层主要为高度糖基化的黏蛋白,形成覆盖肠上皮的凝胶状筛状结构,其中黏蛋白-2 是杯状细胞分泌的最为丰富的黏蛋白。小肠的黏蛋白为单层疏松的非附着黏液,不能单独阻止细菌穿透,潘氏细胞产生的抗菌肽在其黏液屏障中发挥主要作用^[14];结肠的黏液屏障由疏松的外层黏液和致密的内层黏液构成,疏松的外层黏液允许共生细菌长期定植,致密的内层黏液能够阻止细菌渗透^[15-16]。

肠上皮细胞形成的连续极化单层结构将肠腔与黏膜固有层隔开,在缺乏特异性转运蛋白的情况下,细胞膜对亲水性物质不具有通透性,使得这类分子通过肠上皮细胞高度受限。因此,位于肠上皮细胞之间的连接复合物(紧密连接、黏附连接、桥粒)在调节分子转运中发挥主要作用^[17-18]。此外,免疫屏障和微生物屏障也参与肠黏膜屏障的维护。值得注意的是,肠黏膜屏障不应被视为一种静态结构,而是高度动态变化的,其对内外刺激均有反应。

【陈述 4】胃肠激素通过多种机制参与胃肠道黏膜屏障维护。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

胃肠激素是由胃肠内分泌细胞产生的一大类调节多肽,具有多种生理功能,可通过调控免疫屏障、机械屏障和生物屏障等功能发挥屏障保护作用。生长抑素、胃饥饿素(ghrelin)能够抑制细菌、毒素等诱导的多种炎症细胞因子的分泌,减轻胃肠道炎症。血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)可通过调节免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞、3 型天然淋巴细胞)释放多种炎症因子,参与胃肠道免疫屏障维护^[19-20]。生长抑素、VIP 和胰高血糖素样肽-2 可通过调节上皮细胞间紧密连接蛋白的表达和分布,调控肠道机械屏障功能^[21-22]。生长抑素可通过 Notch-Hes1 信号通路调控杯状细胞黏蛋白-2 的表达和分泌,调控肠道黏液屏障功能^[23];VIP 可通过调控杯状细胞的数量和功能影响肠道黏蛋白的分泌和肠道细菌的黏附,调节肠道菌群^[24-25]。

【陈述 5】缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IR)是胃肠道黏膜屏障损伤的重要机制之一。

证据等级:I;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

胃肠道屏障对 IR 尤为敏感,是应激性溃疡发生的重要病理生理学基础。严重创伤、手术和危重疾病(包括消化系统疾病)等都容易诱发胃肠道缺血^[26],导致胃肠上皮细胞凋亡。IR 过程中产生的大量活性氧自由基和诱发的炎症介质级联效应,导致亚细胞损伤、细胞间紧密连接破坏、黏膜渗透性增高^[27-28]。

IR 诱发的氧化应激还会损伤胃肠道黏液屏障,主要表现为黏液减少和黏液特性改变。缺氧导致的酸性环境破坏与碳酸氢盐屏障相关^[29],活性氧等自由基会破坏黏液中的糖基大分子,使得黏液失去黏性、疏水性和屏障功能^[30]。结肠 IR 尤其是发生在左半结肠的 IR 的预后通常优于小肠 IR^[31],与再灌注过程中杯状细胞的“复合胞吐运动”和黏液层的厚度相关。IR 引起的胃肠道黏膜屏障功能失调也被认为与胰酶活化、中性粒细胞黏附和钙超载等相关^[32]。

【陈述 6】黏膜免疫稳态在胃肠黏膜防护中发挥重要作用。

证据等级:I;推荐等级:A;陈述同意率:96.9%

胃肠道黏膜免疫系统是一个独立于系统性免疫的独特免疫器官^[33]。为了维持选择性营养吸收和抵御外部环境功能的平衡,胃肠道黏膜内有大量免疫细胞严格调节免疫反应,阻止持续的炎症状态并维持屏障功能^[34]。胃肠黏膜免疫细胞网络由上皮层、固有层和肠道相关淋巴组织组成,后者还包括肠系膜淋巴结、派尔集合淋巴结和分离淋巴滤泡^[35-36]。胃肠上皮细胞通过分泌一系列趋化因子和细胞因子募集并激活中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞,调节局部免疫反应,进而抵抗肠道感染,促进肠道损伤后黏膜修复^[37]。例如,肠道免疫球蛋白 A 抗体通过高亲和力和低亲和力模式平衡免疫保护和免疫耐受^[38];由辅助性 T 细胞 1 和辅助性 T 细胞 17 驱动的炎症反应保护宿主免受有害微生物的侵害,而其过度激活与肠道炎症的发病机制有关;在适应性免疫细胞中,叉头框蛋白 P3⁺ 调节性 T 细胞抑制效应 T 细胞的不适当激活,促进黏膜耐受^[39]。另外,肠道免疫细胞还通过参与维持健康的微生物群落加强上皮屏障功能。胃肠道免疫一旦失衡,即无法区分无害的食物抗原和共生细菌与潜在的病原体,可能导致胃肠道功能障碍和疾病,包括炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)、肠易激综合征,以及过敏性和 B 细胞淋巴增殖性疾病等^[39-42]。

【陈述 7】胃肠道干细胞参与消化道黏膜上皮更新与修复。

证据等级:III;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

消化道黏膜是机体代谢最旺盛的组织之一。生理状态下,胃肠黏膜上皮细胞只需 2~6 d 即可完全更新 1 次。干细胞具有 2 个重要的特点,一是具有自身增殖潜能,二是具有分化成多种细胞的潜能。位于隐窝基底部的富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, Lgr5)⁺ 柱状细胞即为胃肠道干细胞^[43],在 Notch 信号通路的调节下,可以分化为分泌上皮细胞和吸收上皮细胞,参与胃肠道黏膜屏障维护。处于静息状态的储备干细胞在白介素-22 等细胞因子刺激下快速转变为活跃的 Lgr5⁺ 干细胞,并进行增殖和分化^[44]。一些祖细胞在 Notch 等信号通路参与下分化形成 Lgr5⁺ 干细胞,补充干细胞数量。培养 Lgr5⁺ 干细胞能获得包含杯状细胞、潘氏细胞、吸收上皮细胞和神经内分泌细胞的小肠类器官^[45-46]。肠道类器官移植后能够促进受损的肠黏膜愈合,其可能是重建黏膜上皮屏障的新方法^[47]。

【陈述 8】肠道菌群在胃肠道黏膜屏障功能和维护中发挥重要作用。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

胃肠道黏膜屏障中的黏液层分为两部分:内层为紧密连接层,分泌具有抗菌作用的保护性多肽,且相对无菌;外层更厚而疏松,有大量的肠道菌群及其产物。肠腔内则有更加丰富的菌种和菌量^[3,8]。肠道微生物的密度从近端肠道到远端肠道有所增高。这些肠道菌群除参与黏附外,与宿主的黏蛋白、黏多糖之间有复杂的双向作用,并且对调节肠道黏液层的屏障功能也有重要作用,共同参与黏膜屏障的维护^[3]。肠道菌群通过抵御外来微生物的定植、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^[48]。例如某些特定细菌及其产物如脂多糖等,可导致 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)-2、TLR-4、TLR-5 和核因子- κ B 通路的激活,黏蛋白-2 表达和分泌的增加,从而增加黏液分泌和加强屏障维护。在肠炎的小鼠模型中发现,嗜黏蛋白-阿克曼氏菌在肠上皮细胞黏附后可增强上皮细胞层的完整性^[49]。因此,由各种原因导致的肠道菌群失调也是肠黏膜屏障损伤的重要因素之一。

【陈述 9】亚洲人群胃酸最大分泌量低于西方人群,在消化性溃疡等酸相关性黏膜损伤的发病机制

中,黏膜防御和修复功能受损为主要病因。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

胃黏膜损害与防御因素失衡学说是目前较为公认的酸相关黏膜损伤的机制^[50]。胃黏膜的损害因素包括胃酸、胃蛋白酶对胃黏膜的侵袭作用,幽门螺杆菌感染,以及包括非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、糖皮质激素、氯吡格雷等药物应用等;胃黏膜的防御因素包括“黏液-碳酸氢盐-磷脂”屏障、前列腺素的保护作用 and 上皮细胞间的紧密连接。当黏膜的损害因素的作用大于防御因素时,即可出现酸相关黏膜损伤如消化性溃疡。近年来研究发现,亚洲人群壁细胞的数量少于西方人群,胃酸最大分泌量低于西方人群,因此,对亚洲人群来说,黏膜防御和修复功能受损是酸相关黏膜损伤的主要原因之一^[51-52]。近年来,随着质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 与抗幽门螺杆菌治疗方案的不断升级,在关注损伤因子的同时,加强黏膜屏障保护的治疗策略在酸相关黏膜损伤中的作用日益受到重视。

二、胃肠道黏膜损伤与相关疾病

【陈述 10】胃肠道黏膜损伤可由理化、感染、应激、心理等多种因素导致。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

长期饮浓茶、烈酒、咖啡,或食用过热、过冷或过于粗糙的食物,均可破坏黏膜屏障,造成胃肠道黏膜反复损伤和炎症。烟草中的尼古丁不仅可影响胃黏膜的血液循环,还可导致幽门括约肌功能紊乱,造成胆汁反流;各种原因导致的胆汁、胰液和肠液反流均可破坏黏膜屏障,从而造成胃黏膜慢性炎症改变。

在全身感染、严重创伤、颅内高压、重大手术、休克、过度紧张劳累等应激状态下,交感神经和迷走神经兴奋,前者使胃黏膜血管痉挛收缩、血流量减少,后者则使黏膜下动静脉短路开放,黏膜缺血缺氧加重,导致胃黏膜上皮损害,发生糜烂和出血^[53]。

长期精神紧张、焦虑或情绪波动者因迷走神经长期兴奋,影响胃十二指肠分泌、运动和黏膜血流的调节。消化系统很容易受到情绪因素的影响,其运动与分泌功能主要受神经内分泌系统的调节,而这 2 个系统的中枢与情绪中枢的皮质下整合中心具有相同的解剖位置^[54]。有研究表明,胃酸分泌过多也与心理因素具有相关性^[55]。长期精神紧张、焦虑或情绪波动会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^[56]。

【陈述 11】药物,尤其是 NSAID、抗血小板药

物、糖皮质激素和化学治疗药物,可通过各种局部或全身、直接或间接作用引起全消化道黏膜损伤,包括小肠和结肠黏膜。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

NSAID 可通过局部作用和全身作用导致黏膜损伤。其对消化道黏膜表面有直接损害作用。此外,NSAID 进入血液循环后,抑制环氧合酶-1 活性,减少对胃黏膜具有保护作用的前列腺素合成,引起黏膜血供减少,影响胃黏膜的修复和重建,导致黏膜糜烂、溃疡形成。其他抗血小板药物如氯吡格雷通过阻断血小板膜上的二磷酸腺苷受体发挥抗血小板作用。与阿司匹林不同,二磷酸腺苷受体拮抗剂并不直接损伤消化道黏膜,而是通过抑制血小板源性生长因子和血小板释放的血管内皮生长因子生长,阻碍新生血管生成和影响溃疡愈合^[57]。NSAID 所致小肠黏膜损伤的临床症状缺乏特异性,除上述机制外,还与肠道菌群、TLR 激活和局部炎症因子释放有关^[58]。近来有研究发现,心理应激可以加重 NSAID 类药物引起的小肠黏膜损伤,这一作用与肠道微生态失衡、糖皮质激素受体信号通路激活导致的黏膜通透性增加有关^[59]。

化学治疗药物引起的胃肠道黏膜损伤的主要机制如下:细胞毒药物可直接损伤上皮细胞的 DNA,造成组织损伤,继而形成并释放具有毒性的活性氧代谢产物,引起细胞凋亡;一系列信号通路与转录因子被激活,直接损伤胃肠道黏膜上皮细胞,使其完整性遭到严重破坏,并引起免疫细胞增殖和分化异常,以及免疫调控异常,干扰肠黏膜的细胞免疫和体液免疫,促进炎症介质的释放,诱发炎症反应^[60]。此外,化学治疗药物引起胃肠道黏膜损伤还可能与其导致胃肠道菌群失衡有关,其可引起胃肠道菌群的移位或过度生长,破坏正常菌群对胃肠道的保护功能^[61]。

【陈述 12】长期禁食或依靠肠外营养者,可因肠黏膜缺少食物和消化道激素刺激,造成肠绒毛萎缩和黏膜更新修复能力降低,损害肠黏膜屏障。

证据等级:III;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

长期禁食或依靠肠外营养者,在缺乏肠内营养的情况下,黏膜结构明显改变,导致胃肠道黏膜屏障功能受损。Demehri 等^[62]的研究表明,禁食或肠外营养时,肠道黏膜的超微结构发生改变,致密的糖蛋白网络丢失。当肠黏膜缺乏食物和消化道激素刺激时,各种受体的 mRNA 表达会减少,这种细胞感知机制的改变被认为是由肠外营养过程中细胞内稳态紊乱引起的,是最终导致肠黏膜萎缩的重要途径之

一^[63]。氨基酸在肠道组织新陈代谢和微生物利用中发挥重要作用,长期禁食或依靠肠外营养会因为缺乏氨基酸等营养物质,严重抑制肠道的修复功能^[64]。

【陈述 13】对于多脏器功能衰竭患者,应重视胃肠道黏膜屏障的保护,避免肠源性感染加重全身炎症反应综合征。

证据等级:I;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

肠道是机体最大的细菌和内毒素的贮存库。多器官功能衰竭的患者发生胃肠道功能衰竭时,肠道的屏障功能受到削弱和损害,大量细菌和内毒素经门静脉和肠系膜淋巴系统侵入人体循环,导致肠源性感染,激活中性粒细胞-单核巨噬细胞系统,启动或促进全身炎症反应综合征和多器官功能障碍的发生与发展^[65]。胃肠道黏膜屏障的受损在该循环中发挥了关键作用,重视胃肠道黏膜的保护有助于减轻全身炎症反应综合征,阻止多器官功能衰竭的进展;早期肠内营养、微生态制剂应用、增加内脏黏膜的灌注等是目前认为有效的保护胃肠道黏膜的措施^[66-67]。

【陈述 14】慢性胃炎是胃黏膜对各种损伤的反应过程,幽门螺杆菌可通过多种机制损伤胃黏膜。

证据等级:I;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

胃炎是各种原因引起的胃黏膜炎症,是胃黏膜对各种损伤的反应过程,包括上皮损伤、黏膜炎症反应和上皮再生,通常可分为急性胃炎、慢性胃炎和特殊类型胃炎。急性胃黏膜病变指在各种应激和非应激作用下,全身性的神经体液内分泌因素发生变化,导致内脏和黏膜灌注不足,胃酸和胃蛋白酶分泌增加,胃黏膜缺血和缺氧导致微循环障碍、屏障受损。同时,由于迷走神经异常兴奋,壁细胞激活,胃黏膜内脂质过氧化物含量升高、氧自由基产生增加,进一步导致并加重胃黏膜损伤^[68]。慢性胃炎以淋巴细胞浸润为主要病理特点,幽门螺杆菌、胆汁、NSAID (包括阿司匹林)等药物和乙醇可通过不同机制损伤胃黏膜,引起慢性胃炎^[69]。

幽门螺杆菌可以突破胃内防御屏障而在胃黏膜中长期定居,继而分泌各种致病因子,影响胃肠激素和胃酸的分泌,引发机体的免疫和炎症反应。其损伤机制包括幽门螺杆菌的致病因素、免疫损伤机制、自由基损伤机制和胃酸损伤机制^[70]。幽门螺杆菌的主要毒力因子,包括尿素酶、细胞毒素相关蛋白 A、空泡毒素 A 等,在诱导黏膜炎症中起着重要作用^[71]。幽门螺杆菌感染后可诱发机体固有免疫和适应性免疫反应,引起局部炎症细胞释放,促进炎症

信号通路激活,使机体微环境紊乱、机体免疫力降低,从而诱导黏膜损伤^[72]。

【陈述 15】肠黏膜损伤及其屏障功能障碍是 IBD 的重要病理生理机制和临床表现,黏膜损伤可导致黏膜屏障受损,黏膜屏障受损又可诱导黏膜炎症反应。

证据等级:Ⅰ;推荐等级:A;陈述同意率:96.9%

IBD 是肠道的慢性非特异性炎症,由多因素导致肠道黏膜的损伤,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。肠黏膜损伤及其屏障功能障碍是 IBD 的重要病理生理机制和临床表现。结肠隐窝底部存在肠道干细胞,其分裂和增殖后产生的子细胞可到达隐窝顶端,并分化为成熟的上皮细胞,维持肠黏膜上皮细胞的更新与修复^[73]。在 IBD 中,肠黏膜上皮细胞正常的更新与再生修复过程因黏膜炎性损伤常常被破坏或中断^[74]。另一方面,杯状细胞和 Paneth 细胞作为分泌性肠道上皮细胞,各自行使着分泌黏液和抗菌因子的功能,与黏液层共同维持肠黏膜屏障。在溃疡性结肠炎的病理条件下,杯状细胞减少,进而造成黏蛋白-2 分泌减少、黏液层缺失^[75]。Paneth 细胞也会出现功能障碍,引起溃疡性结肠炎特征性的黏膜损伤^[76]。早期研究提示,克罗恩病患者同样也会因杯状细胞减少而出现黏液层消失^[77]。位于固有层的基质细胞,在纤维化和黏膜愈合中同样发挥重要作用。近期研究表明,部分免疫细胞趋化因子可诱导 2 型细胞因子的产生增加,可能使得尚未明确作用的部分成纤维细胞亚群加重溃疡性结肠炎^[78]。因此,旨在增强上皮屏障功能的方法可能成为 IBD 的有效治疗策略^[79]。

【陈述 16】胃肠道黏膜损伤可继发于系统性疾病,如肿瘤、自身免疫病、过敏性疾病等。

证据等级:Ⅱ;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

作为机体内外环境的水岭,胃肠道黏膜的完整性具有重要的屏障作用^[80]。除胃肠道疾病外,其他胃肠外疾病,如肿瘤、自身免疫病、过敏性疾病等,也可引起胃肠道黏膜缺血、缺氧改变,导致黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接和腺体分泌功能受损,进而出现胃肠道黏膜损伤^[81]。血液系统肿瘤,如淋巴瘤、多发性骨髓瘤可因肿瘤细胞胃肠道浸润导致黏膜损伤引起消化道症状,而针对肿瘤的放射治疗和化学治疗同样可以引起胃肠道黏膜损伤。放射治疗过程可对快速增长的黏膜上皮造成损伤,产生消化道毒性,导致消化道黏膜损伤。而化学治疗药物可直接或间接损害胃肠道黏膜,导致黏膜炎症、溃疡和隐窝上皮细胞凋亡^[82]。自身免疫病和过敏性疾病同样

可引起胃肠道黏膜损伤。淀粉样变性累及消化道时,淀粉样蛋白沉积于胃肠道黏膜肌层、黏膜下层和固有肌层,导致胃肠道出血、运动障碍、梗阻或蛋白丢失性肠病^[83]。硬皮病消化道的主要病理学异常包括平滑肌萎缩和消化道壁纤维化,从而导致胃肠道运动功能障碍^[84-85]。结节病和 Wegner 肉芽肿则可引起胃黏膜层或深层的慢性肉芽肿性病变。嗜酸性胃肠炎的发病与某些外源性或内源性的物质引起的机体过敏有关,其造成消化道损伤最重要的因素是嗜酸性粒细胞的浸润和脱颗粒作用^[86-87]。

三、黏膜保护剂的分类和合理应用

【陈述 17】黏膜保护剂根据药代动力学作用方式分为内源性和外源性黏膜保护剂,根据药物的结构和作用机制主要分为硫氢键类、铝镁剂、铋剂类、柱状细胞稳定剂和胃肠激素类等。

证据等级:Ⅲ;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

国际上对黏膜保护剂的概念尚未形成共识,关于肠黏膜保护剂研究与应用较少,而关于胃黏膜保护剂作用机制研究与应用较为成熟。一般具有以下作用的可称胃黏膜保护剂^[88]:①促进胃黏液的分泌和增加碳酸氢盐含量;②增加胃黏膜血流量;③稳定上皮细胞膜和溶酶体,减少细胞自溶;④促进前列腺素、生长因子等释放和上皮细胞更新,增强黏膜屏障;⑤具有中和胃酸或抑制胃蛋白酶活性的作用,有些具有抑制幽门螺杆菌生长的作用。近年来根据黏膜保护剂药代动力学作用方式将其分为外源性和内源性黏膜保护剂^[89]。硫氢键类、铝镁剂、铋剂类属于外源性黏膜保护剂,主要通过促进黏液分泌和增加碳酸氢盐含量起到黏膜保护作用;柱状细胞稳定剂和胃肠激素类属于内源性黏膜保护剂,主要通过稳定细胞膜、增加黏膜保护因子、增加黏膜血流、抗氧化等机制发挥作用,除保护胃黏膜外,对小肠黏膜可能也有一定保护作用^[90-91]。

【陈述 18】外源性黏膜保护剂通过促进黏液分泌和增加碳酸氢盐含量起到胃黏膜保护作用。

证据等级:Ⅱ;推荐等级:A;陈述同意率:96.9%

各类铝镁剂、铋剂类属于外源性黏膜保护剂,主要通过局部作用,起到中和胃酸、降低胃蛋白酶活性和增强黏膜屏障的作用。硫糖铝为硫氢键类代表药物,在酸性条件下解离为带负电荷的八硫酸蔗糖,与溃疡面上带正电荷的蛋白质结合,形成保护性屏障,吸附胆汁酸,阻止胃酸、胃蛋白酶的侵蚀^[92]。铝碳酸镁的活性成分为水化碳酸氢氧化镁铝,具有特殊层状网络结构,通过可逆性结合胆酸灭活胃蛋白酶和卵磷脂等有害物质来发挥作用^[93]。铋剂包括枸橼酸铋

钾、胶体果胶铋等。在酸性环境下,胶体铋在溃疡基底肉芽组织形成一层坚固的氧化铋胶体保护膜,从而隔绝胃酸、胃蛋白酶、胆汁酸等对胃黏膜的损伤。

【陈述 19】内源性黏膜保护剂主要通过稳定细胞膜、增加黏膜下保护因子、增加黏膜血流、抗氧化等机制发挥作用。

证据等级:II;推荐等级:A;陈述同意率:96.9%

内源性黏膜保护剂主要包括替普瑞酮、瑞巴派特、伊索拉定、依卡倍特钠、聚普瑞锌、胃肠激素类和谷氨酰胺类药物。内源性黏膜保护剂作用于黏膜屏障的不同靶点,在多方面提供保护作用。替普瑞酮通过增加黏膜组织一氧化氮合酶和一氧化氮的含量,促进局部内源性前列腺素的合成,上调热休克蛋白 70 的表达,促进防御和黏膜修复^[94-96]。瑞巴派特可通过促进前列腺素合成、抑制髓过氧化物酶活性并提高超氧化物歧化酶的活性,发挥抑制炎症和抗自由基作用^[90,97]。伊索拉定可强化黏膜上皮细胞的紧密连接,防止有害物质透过黏膜,提高胃黏膜细胞内环磷酸腺苷、前列腺素和黏膜糖蛋白含量,也可提高一氧化氮、氨基己糖含量,抑制肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的产生,抑制中性粒细胞产生的自由基,起抗氧化作用^[98-99]。依卡倍特钠与胃黏膜损伤部位游离出来的白蛋白、纤维蛋白等血浆蛋白结合,促进胃黏膜愈合,并可提高胃黏膜前列腺素和氨基己糖的水平^[100]。聚普瑞锌可维持黏膜稳定、刺激黏膜合成,抗氧化和诱导热休克蛋白 70 的表达,起到保护胃肠黏膜作用^[101]。胃肠激素类以前列腺素为代表,包括吉法酯、索法酮等药物,通过升高胃黏膜的前列腺素水平、抑制炎症因子释放、刺激分泌黏液和碳酸氢盐、改善黏膜血流量、促进细胞更新和稳定细胞膜等机制发挥黏膜保护作用^[102-103]。谷氨酰胺通过促进黏液分泌和上皮细胞的增殖和修复,提供能量,对胃肠道黏膜,尤其小肠黏膜有明显的保护作用,这类药物包括 L-谷氨酰胺呱仑酸钠(麦滋林)、复方谷氨酰胺(谷参)等^[104]。此外中医药在胃肠道黏膜保护中也有重要作用,但作用机制有待进一步明确。

【陈述 20】胶囊内镜检查显示部分内源性黏膜保护剂对 NSAID 类药物导致的小肠黏膜损伤具有保护作用。动物实验对相关机制进行了探讨。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:96.9%

随着胶囊内镜、小肠镜检查的开展,NSAID 所致的小肠黏膜损伤逐渐引起关注。小肠黏膜损伤的机制与胃黏膜有所不同,因此,内源性黏膜保护剂在小肠黏膜损伤预防和治疗中的作用成为临床研究的

热点。一项前瞻性、随机对照研究,纳入 40 例因服用双氯芬酸钠导致小肠黏膜损伤的患者,发现替普瑞酮能有效预防因服用双氯芬酸钠所致的小肠黏膜损伤^[105]。多中心、随机、双盲对照研究发现,瑞巴派特不仅对低剂量阿司匹林和其他 NSAID 类药物所致的小肠黏膜损伤有治愈作用,还可以提高血清白蛋白水平,改善营养状况^[106-107]。随机对照研究也发现,与奥美拉唑相比,短期服用伊索拉定能更加有效地抑制 NSAID 引起的小肠黏膜损伤^[99];聚普瑞锌能显著减少由低剂量阿司匹林导致的小肠黏膜糜烂和(或)溃疡的发生^[106];高剂量的依卡倍特钠也能显著减少由 NSAID 引起的小肠病变数量,有效预防小肠黏膜损伤^[107]。

内源性黏膜保护剂对药物导致小肠黏膜损伤的机制研究目前多为动物实验。替普瑞酮通过增加大鼠小肠黏膜中的黏蛋白含量、黏膜血管内皮生长因子含量,以及减轻自由基损伤等机制,保护肠道黏膜免受洛索洛芬钠引起的溃疡风险和小肠上皮屏障损伤^[94,108]。在吡啶美辛所致小肠黏膜损伤的动物研究中发现,瑞巴派特通过抑制炎症因子,提高血清前列腺素 E2、表皮生长因子水平,增加小肠中三叶因子 3 的表达来缓解小肠黏膜损伤^[109];伊索拉定的保护作用可能与黏液分泌增加或对磷酸二酯酶的抑制作用有关^[110];聚普瑞锌则可能通过抑制活性氧的产生,增加热休克蛋白 70 表达、抑制小肠细胞凋亡起到保护作用^[111-112]。

【陈述 21】应根据病因、黏膜损伤的部位和严重程度选择相应药物和疗程。内源性黏膜保护剂应足疗程应用,在特定情况下应注重全胃肠道黏膜保护。

证据等级:I;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

黏膜保护剂应用的疗程应根据黏膜损伤病因和不同黏膜保护的作用机制决定。幽门螺杆菌根除治疗和消化性溃疡治疗应遵循相关指南建议的治疗疗程。对于应激相关性黏膜损伤,建议危重患者^[113]和有应激相关性胃肠道危险因素者预防性使用 PPI 或 H₂ 受体阻滞剂,可减少应激性胃黏膜损伤^[114],在特定情况下应注重全胃肠道黏膜保护。在各种病因导致的糜烂性胃炎治疗中,黏膜保护剂的疗效与 PPI 相当;在缓解腹胀、嗝气等症状方面,黏膜保护剂的疗效优于 PPI。替普瑞酮等内源性黏膜保护剂疗程为 4 周的疗效明显优于疗程为 2 周时^[115],慢性萎缩性胃炎患者应用替普瑞酮治疗 1 年可显著改善黏膜组织学病变^[116]。在 NSAID 导致黏膜损伤的治疗中,胃溃疡等胃黏膜损伤首选 PPI,但临床研究表明 PPI 会增加 NSAID 所致小肠损伤的风险^[117-118]。

加拿大胃肠病学学会指出,使用 NSAID 且胃肠道并发症风险中等增加者需注重黏膜保护剂的使用^[119]。PPI 与米索前列醇^[120]或替普瑞酮^[121]联合使用可以预防和治疗 NSAID 相关的胃和小肠损伤。疗程应根据 NSAID 的使用情况决定,必要时应长期应用内源性黏膜保护剂预防胃肠道黏膜损伤。建议需应用 NSAID 的老年高危患者^[122]检测和根除幽门螺杆菌,避免饮酒,并使用 PPI 以减少溃疡出血的发生。对于抗栓治疗等导致的胃肠道黏膜损伤患者,可选择 PPI、H₂ 受体阻滞剂和黏膜保护剂进行个体化治疗;抑酸药和米索前列醇也能有效防治抗栓治疗所致的胃肠损伤^[123]。放射治疗、化学治疗等特殊治疗相关肠道黏膜损伤防治策略支持硫糖铝等外源性黏膜保护剂的灌肠治疗^[124]。

【陈述 22】谷氨酰胺通过降低肠黏膜通透性、抑制肠道黏膜萎缩的发生,在肠道黏膜防护中起到重要作用。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:93.8%

谷氨酰胺是一种“条件性必需”氨基酸,是肠道上皮细胞快速分裂的主要能量来源^[125]。谷氨酰胺耗尽会使肠上皮细胞萎缩和通透性增加,补充谷氨酰胺可恢复肠黏膜通透性,减少细菌和毒素移位^[126]。多项研究表明,甘氨酸谷氨酰胺强化肠外营养治疗可预防术后患者的肠黏膜通透性被破坏,减轻 5-氟尿嘧啶引起的肠黏膜通透性改变和感染导致的肠易激综合征伴腹泻患者肠黏膜通透性增加^[127-128]。临时口服谷氨酰胺可降低高温环境中运动导致的肠黏膜通透性增加,以保持肠黏膜完整性^[129]。欧洲临床营养和代谢学会推荐对于重症急性胰腺炎、烧伤等重症患者,应在肠内营养开始后立即给予额外的肠内谷氨酰胺保护肠道黏膜,避免肠源性感染的发生^[130]。值得注意的是,体内可以合成谷氨酰胺,只有在应激条件(如大手术、创伤或败血症)下,当谷氨酰胺消耗量超过最大产生量,肠道功能才对谷氨酰胺产生依赖,所以谷氨酰胺对慢性黏膜损伤的作用有待临床研究的进一步证明^[131]。

【陈述 23】不同黏膜保护剂可以联合应用,必要时可以与 PPI 联合应用,但应注意不良反应的发生。

证据等级:III;推荐等级:B;陈述同意率:93.8%

治疗胃肠黏膜损伤除消除损害因素外,还应增强黏膜保护。加拿大胃肠病学学会指出,具有很高风险的患者可同时使用 2 种保护药物^[119]。研究表明,替普瑞酮与其他不同机制的黏膜保护剂(铋剂、硫糖铝、贝前列素)联用可更明显地改善胃黏膜炎症,且不良反应较少^[132-133]。黏膜保护剂也可与 PPI 联用。幽

门螺杆菌一线根除方案包括含铋剂的四联疗法,且铋剂能够改善 PPI 三联疗法根除幽门螺杆菌的效果^[134]。黏膜保护剂与 PPI 联合使用时,应注意不良反应的发生^[135]。铝剂与其他药物(如布洛芬)联合使用,会降低其联合使用药物的生物利用度和吸收^[136]。

【陈述 24】含铋、锌等元素的黏膜保护剂对幽门螺杆菌有一定的抑制作用。

证据等级:II;推荐等级:A;陈述同意率:100.0%

部分黏膜保护剂对幽门螺杆菌有一定的抑制作用。关于铋剂的多项临床随机对照试验提示,水杨酸铋根除幽门螺杆菌的效果优于红霉素^[137],胶体次枸橼酸铋可成功根除 50% 以上的十二指肠溃疡患者的幽门螺杆菌感染^[138],铋剂可杀灭幽门螺杆菌标准株和临床分离的幽门螺杆菌耐药株且具有剂量依赖性,也可增强抗生素如替硝唑对幽门螺杆菌的杀菌作用^[139-140]。对于存在耐药性的幽门螺杆菌感染者,铋剂可将幽门螺杆菌根除率提高 30% ~ 40%^[139-141]。一项随机对照研究发现,含锌黏膜保护剂聚普瑞锌具有较高的幽门螺杆菌根除率,其不良反应发生率低于铋剂,患者耐受性优于铋剂。根除幽门螺杆菌的三联方案中加入聚普瑞锌可明显提高根除率,且毒性无明显增加^[142-143]。因此,目前我国根除幽门螺杆菌共识指南中推荐四联治疗方案为一线治疗方法。

【陈述 25】益生菌、膳食纤维等通过改善肠道微生态环境,产生丁酸等短链脂肪酸,起到保护肠道黏膜的作用。

证据等级:II;推荐等级:B;陈述同意率:100.0%

肠道菌群及其代谢产物与宿主形成复杂的相互作用网络,参与维护人体的生理学功能,对人体维持健康和内环境稳态产生重要作用,这些动态相互作用的失调是许多疾病重要的驱动因素^[144]。特定的营养素和益生菌可用于维持或提高黏膜屏障的保护功能。枯草杆菌、屎肠球菌二联制剂通过促进肠上皮紧密连接蛋白表达,调节巨噬细胞和肥大细胞活化,以及降低炎症因子水平,对肠道黏膜起到保护作用^[145-146]。膳食纤维被认为在保护肠黏膜屏障、调节肠道菌群方面均有积极作用^[147]。益生菌可从不可消化吸收的膳食纤维中发酵产生短链脂肪酸,如醋酸、丙酸、丁酸^[148]。这些代谢物不仅参与调节黏膜的免疫稳态和机体整体的免疫稳态,还会通过刺激黏蛋白-2 的表达来增加黏液的产生和分泌,从而增强其保护肠道黏膜的作用。例如,乳酸菌制剂可以促进肠上皮的黏蛋白-3 和黏蛋白-2 的产生;长双歧杆菌可以重启黏液的产生;罗伊氏乳杆菌可以增

加黏液层的厚度^[3]。

黏膜是机体抵御病原体侵犯、维持内环境稳定的一线屏障,同时也是炎症、肿瘤等疾病的好发部位。胃肠道黏膜作为人体最大的黏膜屏障器官,不仅通过消化吸收功能提供人体各个器官所需的营养,还通过如肠-肝轴、肠-肺轴、肠-脑轴和神经-内分泌功能等与其他脏器发生联系,影响相关器官的功能,以及疾病的发生、发展与预后。进一步探讨加强黏膜保护的措施,强化对胃肠道黏膜屏障如免疫屏障、生物屏障等的研究,对防治疾病具有重要临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):姜海行(广西医科大学第一附属医院消化内科),李景南(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),蔺蓉(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),王春晖(四川大学华西医院消化内科),徐桂芳(南京大学医学院附属鼓楼医院消化科),徐严(吉林大学中日联谊医院消化内科),张炳勇(河南省人民医院消化内科)

编写秘书:杨莹韵(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科)

参与本共识讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):陈旻湖(中山大学附属第一医院消化内科),陈其奎(中山大学孙逸仙纪念医院消化内科),董卫国(武汉大学人民医院消化内科),关幸求(北京大学深圳医院消化内科),霍晓霞(河北医科大学第二医院消化内科),姜海行(广西医科大学第一附属医院消化内科),李景南(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),李乾(中南大学湘雅医院消化内科),李渊(北京大学第三医院消化科),李真(山东大学齐鲁医院消化内科),林志辉(福建省立医院消化内科),蔺蓉(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),刘雪梅(遵义医科大学附属医院消化内科),南琼(昆明医科大学第一附属医院消化内科),聂勇战(空军军医大学西京医院消化内科),任建林(厦门大学附属中山医院消化内科),孙菁(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科),汪芳裕(东部战区总医院消化内科),汪兴伟(陆军军医大学大坪医院消化内科),王承党(福建医科大学附属第一医院消化内科),王春晖(四川大学华西医院消化内科),王良静(浙江大学医学院附属第二医院消化内科),王小众(福建医科大学附属协和医院消化内科),吴开春(空军军医大学西京医院消化内科),吴晰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),熊华(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),徐灿(海军军医大学第一附属医院消化内科),徐桂芳(南京大学医学院附属鼓楼医院消化科),杨莹韵(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),俞清翔(天津医科大学总医院消化内科),张炳勇(河南省人民医院消化内科),张开光(中国科学技术大学附属第一医院安徽省立医院消化内科),郑浩轩(南方医科大学南方医院消化内科),邹多武(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科)

参 考 文 献

[1] Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense [J]. *Faseb J*, 1996, 10(7): 731-740. DOI: 10.1096/fasebj.10.7.8635690.

[2] Okumura R, Takeda K. Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2016, 92(9): 423-435. DOI: 10.2183/pjab.92.423.

[3] Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232-2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.

[4] Stange EF, Schroeder BO. Microbiota and mucosal defense in IBD: an update [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(10): 963-976. DOI: 10.1080/17474124.2019.1671822.

[5] Rakhilin N, Barth B, Choi J, et al. Simultaneous optical and electrical *in vivo* analysis of the enteric nervous system [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11800. DOI: 10.1038/ncomms11800.

[6] Ohno T, Hattori Y, Komine R, et al. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(1): 215-225. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.001.

[7] Guzmán-Mejía F, Godínez-Victoria M, Vega-Bautista A, et al. Intestinal homeostasis under stress siege [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5095. DOI: 10.3390/ijms22105095.

[8] Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1516-1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.

[9] Yandrapu H, Sarosiek J. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17(6): 24. DOI: 10.1007/s11894-015-0452-2.

[10] Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1): 41-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.

[11] De Souza GF, Taladriz-Blanco P, Velloso LA, et al. Nitric oxide released from luminal *s*-nitroso-*N*-acetylcysteine increases gastric mucosal blood flow [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4109-4123. DOI: 10.3390/molecules20034109.

[12] Takeuchi K. Gastric cytoprotection by prostaglandin E2 and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(1): 3-14.

[13] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4): 1547-1565. DOI: 10.1152/physrev.00004.2008.

[14] Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): e338. DOI: 10.1038/emmm.2017.20.

[15] Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(10): 639-649. DOI: 10.1038/nri.2016.88.

[16] Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(9): 927-934. DOI: 10.1007/s00109-017-1557-x.

[17] Zihni C, Mills C, Matter K, et al. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(9): 564-580. DOI: 10.1038/nrm.2016.80.

[18] Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(1): a029314. DOI: 10.1101/cshperspect.a029314.

[19] Abad C, Martínez C, Juarranz MG, et al. Therapeutic effects of

- vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): 961-971. DOI: 10.1053/gast.2003.50141.
- [20] Seillet C, Luong K, Tellier J, et al. The neuropeptide VIP confers anticipatory mucosal immunity by regulating ILC3 activity [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(2): 168-177. DOI: 10.1038/s41590-019-0567-y.
- [21] Morampudi V, Conlin VS, Dalwadi U, et al. Vasoactive intestinal peptide prevents PKC ϵ -induced intestinal epithelial barrier disruption during EPEC infection [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(5): G389-G402. DOI: 10.1152/ajpgi.00195.2014.
- [22] Dong CX, Zhao W, Solomon C, et al. The intestinal epithelial insulin-like growth factor-1 receptor links glucagon-like peptide-2 action to gut barrier function [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(2): 370-379. DOI: 10.1210/en.2013-1871.
- [23] Song S, Li X, Geng C, et al. Somatostatin stimulates colonic MUC2 expression through SSTR5-Notch-Hes1 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 1070-1076. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.034.
- [24] Hokari R, Lee H, Crawley SC, et al. Vasoactive intestinal peptide upregulates MUC2 intestinal mucin *via* CREB/ATF1 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289(5): G949-G959. DOI: 10.1152/ajpgi.00142.2005.
- [25] Moro F, Levenez F, Durual S, et al. Secretion of the trefoil factor TFF3 from the isolated vascularly perfused rat colon [J]. *Regul Pept*, 2001, 101(1/3): 35-41. DOI: 10.1016/s0167-0115(01)00257-9.
- [26] Hergenhan S, Holtkamp S, Scheiermann C. Molecular interactions between components of the circadian clock and the immune system [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(12): 3700-3713. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.12.044.
- [27] Inoue K, Oyamada M, Mitsufuji S, et al. Different changes in the expression of multiple kinds of tight-junction proteins during ischemia-reperfusion injury of the rat ileum [J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2006, 39(2): 35-45. DOI: 10.1267/ahc.05048.
- [28] Fukui A, Naito Y, Handa O, et al. Acetyl salicylic acid induces damage to intestinal epithelial cells by oxidation-related modifications of ZO-1 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(8): G927-G936. DOI: 10.1152/ajpgi.00236.2012.
- [29] Grootjans J, Hundscheid IH, Lenaerts K, et al. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon [J]. *Gut*, 2013, 62(2): 250-258. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301956.
- [30] Fishman JE, Levy G, Alli V, et al. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(1): G57-G63. DOI: 10.1152/ajpgi.00170.2012.
- [31] Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszcak MC. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(10): 2245-2252. DOI: 10.1038/ajg.2010.217.
- [32] Qin X, Sheth SU, Sharpe SM, et al. The mucus layer is critical in protecting against ischemia-reperfusion-mediated gut injury and in the restitution of gut barrier function [J]. *Shock*, 2011, 35(3): 275-281. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181f6aaf1.
- [33] Wershil BK, Furuta GT. Gastrointestinal mucosal immunity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(2 Suppl): S380-383. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.023.
- [34] Rohrhofer J, Zwirzitz B, Selberherr E, et al. The impact of dietary sphingolipids on intestinal microbiota and gastrointestinal immune homeostasis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 635704. DOI: 10.3389/fimmu.2021.635704.
- [35] Slack E, Balmer ML, Macpherson AJ. B cells as a critical node in the microbiota-host immune system network [J]. *Immunol Rev*, 2014, 260(1): 50-66. DOI: 10.1111/imr.12179.
- [36] 黄志寅, 唐承薇. 肠道微生态与肠黏膜免疫 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 405-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.05.005.
- [37] Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity [J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(9): 677-696. DOI: 10.1016/j.it.2018.04.002.
- [38] Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses [J]. *Immunity*, 2008, 28(6): 740-750. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.001.
- [39] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 490-500. DOI: 10.1038/nri2785.
- [40] Van Wijk F, Cheroute H. Intestinal T cells: facing the mucosal immune dilemma with synergy and diversity [J]. *Semin Immunol*, 2009, 21(3): 130-138. DOI: 10.1016/j.smim.2009.03.003.
- [41] Scalfaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46 Suppl: S12-17. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849.
- [42] Öhman L, Törnblom H, Simrén M. Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(1): 36-49. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.200.
- [43] Barker N, Van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5 [J]. *Nature*, 2007, 449(7165): 1003-1007. DOI: 10.1038/nature06196.
- [44] Buczacki SJ, Zecchini HI, Nicholson AM, et al. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5 [J]. *Nature*, 2013, 495(7439): 65-69. DOI: 10.1038/nature11965.
- [45] Tomic G, Morrissey E, Kozar S, et al. Phospho-regulation of Atoh1 is required for plasticity of secretory progenitors and tissue regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(3): 436-443. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2018.07.002.
- [46] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche [J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265. DOI: 10.1038/nature07935.
- [47] Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, et al. Reconstruction of the human

- colon epithelium *in vivo* [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2): 171-176, e1-e5. DOI: 10.1016/j.stem.2017.11.012.
- [48] Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6402. DOI: 10.3390/ijms21176402.
- [49] Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2259. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02259.
- [50] 胡伏莲. 消化性溃疡发病机制的现代理念 [J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(3): 189-190.
- [51] Wirth HP, Yang M. Different pathophysiology of gastritis in East and West? A Western perspective [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(3): 113-122. DOI: 10.1159/000446300.
- [52] Leong RW. Differences in peptic ulcer between the East and the West [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2009, 38(2): 363-379. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.010.
- [53] Kemmerly T, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(6): 583-588. DOI: 10.1097/MOG.000000000000124.
- [54] Zipfel S, Sammet I, Rapps N, et al. Gastrointestinal disturbances in eating disorders; clinical and neurobiological aspects [J]. *Auton Neurosci*, 2006, 129(1/2): 99-106. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.07.023.
- [55] Feldman M, Walker P, Goldschmiedt M, et al. Role of affect and personality in gastric acid secretion and serum gastrin concentration. Comparative studies in normal men and in male duodenal ulcer patients [J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(1): 175-180. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91798-9.
- [56] Ilchmann-Diounou H, Menard S. Psychological stress, intestinal barrier dysfunctions, and autoimmune disorders: an overview [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1823. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01823.
- [57] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012 更新版) [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(3): 264-270. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027.
- [58] 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(5): 481-495. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8.
- [59] Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability *via* glucocorticoid receptor signaling [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 61-71. DOI: 10.1007/s00535-016-1205-1.
- [60] Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, et al. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(2): 239-251. DOI: 10.1007/s00280-008-0732-8.
- [61] Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, et al. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora; evidence and implications of change [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(1): 79-83. DOI: 10.2174/138920009787048419.
- [62] Demehri FR, Krug SM, Feng Y, et al. Tight junction ultrastructure alterations in a mouse model of enteral nutrient deprivation [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1524-1533. DOI: 10.1007/s10620-015-3991-3.
- [63] Xiao W, Feng Y, Holst JJ, et al. Glutamate prevents intestinal atrophy *via* luminal nutrient sensing in a mouse model of total parenteral nutrition [J]. *Faseb J*, 2014, 28(5): 2073-2087. DOI: 10.1096/fj.13-238311.
- [64] Yeung AT, Gellatly SL, Hancock RE. Multifunctional cationic host defence peptides and their clinical applications [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(13): 2161-2176. DOI: 10.1007/s00018-011-0710-x.
- [65] Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure [J]. *Arch Surg*, 1990, 125(3): 403-404. DOI: 10.1001/archsurg.1990.01410150125024.
- [66] Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Houdijk AP, et al. Clinical significance of translocation [J]. *Gut*, 1994, 35(1 Suppl): S28-34. DOI: 10.1136/gut.35.1_suppl.s28.
- [67] Fay KT, Ford ML, Coopersmith CM. The intestinal microenvironment in sepsis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt B): 2574-2583. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.03.005.
- [68] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急性胃黏膜病变急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(10): 1072-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.10.004.
- [69] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(上)(2006, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(1): 45-50.
- [70] Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, et al. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review) [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(1): 5-18. DOI: 10.3892/ijo.2012.1701.
- [71] Denic M, Touati E, De Reuse H. Review: pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2020, 25 Suppl 1: e12736. DOI: 10.1111/hel.12736.
- [72] Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(1): 306-323. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.009.
- [73] Yin X, Farin HF, Van Es JH, et al. Niche-independent high-purity cultures of *Lgr5*⁺ intestinal stem cells and their progeny [J]. *Nat Methods*, 2014, 11(1): 106-112. DOI: 10.1038/nmeth.2737.
- [74] 许伟民, 杜鹏. 溃疡性结肠炎黏膜损伤与再生修复的分子调控机制 [J]. *中华炎性肠病杂志*, 2017, 1(2): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.02.016.
- [75] Van Der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. *Muc2*-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that *MUC2* is critical for colonic protection [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(1): 117-129. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.020.
- [76] Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(5): 356-368. DOI: 10.1038/nrmicro2546.
- [77] Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis

- [J]. *Gut*, 1994, 35(3): 353-359. DOI: 10.1136/gut.35.3.353.
- [78] Kinchen J, Chen HH, Parikh K, et al. Structural remodeling of the human colonic mesenchyme in inflammatory bowel disease [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 372-386. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.067.
- [79] Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2652-2664. DOI: 10.1056/NEJMra2002697.
- [80] Leaphart CL, Tepas JJ 3rd. The gut is a motor of organ system dysfunction [J]. *Surgery*, 2007, 141(5): 563-569. DOI: 10.1016/j.surg.2007.01.021.
- [81] 许媛. 急性胃肠黏膜损伤:病理生理与治疗 [J]. 中华重症医学电子杂志, 2016, 2(1): 16-20. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2016.01.005.
- [82] Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis [J]. *Cancer*, 2003, 98(7): 1531-1539. DOI: 10.1002/cncr.11671.
- [83] Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(10): 608-617. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.147.
- [84] Onuora S. Abnormal gut transit linked to gastrointestinal symptoms in SSc [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(12): 668. DOI: 10.1038/s41584-020-00537-3.
- [85] McMahan ZH, Tucker AE, Perin J, et al. The relationship between gastrointestinal transit, Medsger GI severity, and UCLA GIT 2.0 symptoms in patients with systemic sclerosis [J/OL]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, (2020-10-16) [2021-09-29]. <https://doi.org/10.1002/acr.24488>.
- [86] Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(2): 175-188. DOI: 10.1007/s12016-015-8489-4.
- [87] Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 271-280. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30005-0.
- [88] 姒健敏. 胃黏膜保护剂的药理作用和应用评价 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11): 756-757.
- [89] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南(2019年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(9): 768-775. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200706-00785.
- [90] 刁磊, 梅俏, 许建明, 等. 瑞巴派特对非甾体抗炎药损伤小肠黏膜通透性的保护作用 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(6): 413-415. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.06.017.
- [91] 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(18): 1936-1946. DOI: 10.2174/1381612824666180516101531.
- [92] Shindo K, Iizuka M, Sasaki K, et al. Sucralfate prevents the delay of wound repair in intestinal epithelial cells by hydrogen peroxide through NF- κ B pathway [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(5): 450-461. DOI: 10.1007/s00535-006-1787-0.
- [93] 沈飞, 冀子中, 陈淑洁, 等. 铝碳酸镁对实验性胃溃疡的疗效及其机制探讨 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(3): 151-155. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.03004.
- [94] 伍双蝶, 王启仪, 沙卫红. 阿司匹林和氯吡格雷所致大鼠小肠黏膜的损伤及替普瑞酮的保护作用 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(5): 382-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.05.010.
- [95] Hirakawa T, Rokutan K, Nikawa T, et al. Geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in cultured guinea pig gastric mucosal cells and rat gastric mucosa [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(2): 345-357. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690199.
- [96] Umegaki E, Kuramoto T, Kojima Y, et al. Geranylgeranylacetone, a gastromucoprotective drug, protects against NSAID-induced esophageal, gastroduodenal and small intestinal mucosal injury in healthy subjects: a prospective randomized study involving a comparison with famotidine [J]. *Intern Med*, 2014, 53(4): 283-290. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1572.
- [97] Tamawski AS, Chai J, Pai R, et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(2): 202-209. DOI: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
- [98] Kyoji T, Oka M, Noda K, et al. Phosphodiesterase inhibition by a gastroprotective agent irsogladine: preferential blockade of cAMP hydrolysis [J]. *Life Sci*, 2004, 75(15): 1833-1842. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.03.022.
- [99] 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. DOI: 10.1186/1471-230X-13-85.
- [100] Kinoshita M, Tamaki H. Possible mechanism of increase in gastric mucosal PGE2 and PGI2 generation induced by ecabet sodium, a novel gastroprotective agent [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(1): 83-90. DOI: 10.1023/a:1018885005109.
- [101] 杨晓鸥, 钱家鸣, 陈蕾. 聚普瑞锌诱导 HSP70 保护大鼠胃黏膜损伤 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(1): 50-53. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2014.01.014.
- [102] 方莉, 孟立娜, 吕宾, 等. 吉法酯预防双氯芬酸所致小肠损伤的实验研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(9): 890-893. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2013.09.017.
- [103] Gyires K. Gastric mucosal protection: from prostaglandins to gene-therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(2): 203-215. DOI: 10.2174/0929867053363478.
- [104] Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20(1): 86-91. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000339.
- [105] 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(4): 280-284. DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.005.

- [106] Watari I, Oka S, Tanaka S, et al. Effectiveness of polaprezinc for low-dose aspirin-induced small-bowel mucosal injuries as evaluated by capsule endoscopy: a pilot randomized controlled study [J]. *BMC gastroenterol*, 2013, 13: 108. DOI: 10.1186/1471-230X-13-108.
- [107] Ota K, Takeuchi T, Kojima Y, et al. Preventive effect of ecabet sodium on low-dose aspirin-induced small intestinal mucosal injury: a randomized, double-blind, pilot study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19 (1): 4. DOI: 10.1186/s12876-018-0923-7.
- [108] Iwai T, Ichikawa T, Kida M, et al. Protective effect of geranylgeranylacetone against loxoprofen sodium-induced small intestinal lesions in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 652(1/2/3): 121-125. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.11.020.
- [109] 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(3): 183-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200722-00453.
- [110] Kamei K, Kubo Y, Kato N, et al. Prophylactic effect of irsogladine maleate against indomethacin-induced small intestinal lesions in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(10): 2657-2666. DOI: 10.1007/s10620-008-0199-9.
- [111] Omatsu T, Naito Y, Handa O, et al. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(7): 692-702. DOI: 10.1007/s00535-010-0213-9.
- [112] Qin Y, Naito Y, Handa O, et al. Heat shock protein 70-dependent protective effect of polaprezinc on acetylsalicylic acid-induced apoptosis of rat intestinal epithelial cells [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 49(3): 174-181. DOI: 10.3164/jebn.11-26.
- [113] Levy MM, Baylor MS, Bernard GR, et al. Clinical issues and research in respiratory failure from severe acute respiratory syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(5): 518-526. DOI: 10.1164/rccm.200405-621WS.
- [114] Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(1): 5-33. DOI: 10.1093/ejcts/ezx314.
- [115] 杨莹韵, 李渊, 张海芳, 等. 北京地区慢性萎缩性胃炎伴糜烂患者 277 例的病因和治疗现状 [J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(Z1): 27-32. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210718-00390.
- [116] 裘力锋, 赵岚, 方燕飞, 等. 应用定标活组织检查评价替普瑞酮联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎的疗效 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(4): 231-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.01.004.
- [117] Nadatani Y, Watanabe T, Suda W, et al. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury *via* reducing *Lactobacillus johnsonii* [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17490. DOI: 10.1038/s41598-019-53559-7.
- [118] Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(6): 809-815. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.022.
- [119] Targownik LE, Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users: guidelines for appropriate use in chronic illness [J]. *Can Fam Physician*, 2006, 52(9): 1100-1105.
- [120] Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11): 2908-2918. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02200.x.
- [121] 石莎, 高辉, 王晗, 等. 非甾体抗炎药相关大鼠小肠上皮屏障损伤发生机制及其药物干预效果 [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(10): 680-685. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.006.
- [122] Tarnawski AS, Ahluwalia A. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury and delayed healing: clinical implications [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(42): 4721-4727. DOI: 10.3748/wjg.v24.i42.4721.
- [123] 蓝宇, 路国涛. 抗血小板治疗导致胃肠道损伤及其防治的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(17): 1489-1494.
- [124] Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy [J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4423-4431. DOI: 10.1002/encr.33100.
- [125] Schepach W, Loges C, Bartram P, et al. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(2): 429-434. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90168-6.
- [126] Van Der Hulst RR, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity [J]. *Lancet*, 1993, 341(8857): 1363-1365. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90939-e.
- [127] Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial [J]. *Gut*, 2001, 48(1): 28-33. DOI: 10.1136/gut.48.1.28.
- [128] Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome [J]. *Gut*, 2019, 68(6): 996-1002. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315136.
- [129] Pugh JN, Sage S, Hutson M, et al. Glutamine supplementation reduces markers of intestinal permeability during running in the heat in a dose-dependent manner [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2017, 117(12): 2569-2577. DOI: 10.1007/s00421-017-3744-4.
- [130] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [131] Wang B, Wu G, Zhou Z, et al. Glutamine and intestinal barrier function [J]. *Amino Acids*, 2015, 47(10): 2143-2154. DOI: 10.1007/s00726-014-1773-4.
- [132] 贾渭, 蔡波, 白宏兴, 等. 胶体果胶铋颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016,

- 31(11): 1741-1745. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-5515. 2016. 11. 013.
- [133] 郭云丽, 纪东世. 替普瑞酮联合硫糖铝治疗慢性非萎缩性胃炎伴糜烂的疗效及安全性分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(4): 640-642. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2159. 2016. 04. 045.
- [134] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(5): 310-316. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2019. 05. 008.
- [135] Piper DW. A comparative overview of the adverse effects of antiulcer drugs [J]. Drug Saf, 1995, 12(2): 120-138. DOI: 10. 2165/00002018-199512020-00005.
- [136] Lam SK, Hu WH, Ching CK. Sucralfate in *Helicobacter pylori* eradication strategies [J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1995, 210: 89-91.
- [137] McNulty CA, Gearty JC, Crump B, et al. Campylobacter pyloridis and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1986, 293(6548): 645-649. DOI: 10. 1136/bmj. 293. 6548. 645.
- [138] Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori* [J]. Lancet, 1988, 2(8626/8627): 1437-1442. DOI: 10. 1016/s0140-6736(88)90929-4.
- [139] Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication [J]. Helicobacter, 2010, 15(3): 233-238. DOI: 10. 1111/j. 1523-5378. 2010. 00758. x.
- [140] Zhang W, Chen Q, Liang X, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy [J]. Gut, 2015, 64(11): 1715-1720. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-309900.
- [141] Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(8): 768-775. DOI: 10. 1111/apt. 13128.
- [142] Tan B, Luo HQ, Xu H, et al. Polaprezinc combined with clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated gastritis: a prospective, multicenter, randomized clinical trial [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175625 (2017-04-13) [2021-09-29]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175625>.
- [143] Kashimura H, Suzuki K, Hassan M, et al. Polaprezinc, a mucosal protective agent, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increases the cure rate of *Helicobacter pylori* infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13(4): 483-487. DOI: 10. 1046/j. 1365-2036. 1999. 00510. x.
- [144] Mccarville JL, Chen GY, Cuevas VD, et al. Microbiota metabolites in health and disease [J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 147-170. DOI: 10. 1146/annurev-immunol-071219-125715.
- [145] Zhang HL, Li WS, Xu DN, et al. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2554-2562. DOI: 10. 3892/etm. 2016. 3686.
- [146] Guo L, Meng M, Wei Y, et al. Protective effects of live combined *B. subtilis* and *e. faecium* in polymicrobial sepsis through modulating activation and transformation of macrophages and mast cells [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1506. DOI: 10. 3389/fphar. 2018. 01506.
- [147] 魏薇, 李晓青, 费贵军. 膳食纤维对功能性便秘症状的影响 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(11): 845-848. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2019. 11. 016.
- [148] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. Cell, 2016, 165(6): 1332-1345. DOI: 10. 1016/j. cell. 2016. 05. 041.

(收稿日期:2021-09-30)

(本文编辑:许海燕)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学杂志社对一稿两投问题的处理声明如下。① 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字表达和讨论叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种刊物的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。② 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。③ 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。④ 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。⑤ 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。⑥ 一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告。对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学系列杂志发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。