

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (Volume 13 Number 14)



14/2005

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2005 年 7 月 28 日 第 13 卷 第 14 期 (总第142期)

述 评	1645 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究 姚希贤, 崔东来 1650 胃肠道生理功能的再认识与肠衰竭 丁连安, 黎介寿
胃 癌	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众
肝 癌	1658 Maxizyme对肝癌突变抑癌基因p53的抑制作用 李岩, 林菊生, 孔心涓 1663 肝癌组织中TGF- β 1、TGF- β 1R II和NF- κ B的表达 缪林, 张锁林, 季国忠, 范志宁, 刘政, 张平, 杨春 1667 肝细胞癌组织和外周血中肿瘤/睾丸抗原SSX-2和SSX-5的表达 吴力群, 王新建, 张斌, 卢云, 杨金镛 1673 肝细胞肝癌患者肿瘤/睾丸抗原SSX-1及NY-ESO-1mRNA的表达意义 吴力群, 王新建, 卢云, 张斌, 杨金镛 1679 重组人内皮抑素真核表达载体pCD-sEndo的构建和表达 邵俊伟, 刘然义, 易继林, 卢绮萍, 黄文林 1684 蛋白质芯片飞行质谱技术检测体外培养的肝癌细胞株与转染HBV的肝癌细胞株蛋白质的差异表达 丁守怡, 钱冬萌, 闫志勇, 宋旭霞, 牟文凤, 王斌
病毒性肝炎	1688 酵母双杂交技术筛选白细胞cDNA文库中新基因NS2TP蛋白结合蛋白基因 张黎颖, 成军, 邓红, 郭江, 郭风劲, 王巧侠 1692 抗HBV多聚酶TP区VH抗体体外可抑制HBV复制 于俊岩, 兰林, 王宇明, 丁世涛 1696 黑龙江地区乙型肝炎病毒耐药变异与基因型 李迪, 张淑云, 谷鸿喜, 程险峰, 王晓燕 1700 丙型肝炎病毒非结构蛋白2反式调节基因NS2TP的克隆化 张黎颖, 成军, 邓红, 刘妍, 王琳
基础研究	1705 苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用 路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚 1713 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用 刘静冰, 秦叔逵, 李进 1717 消炎痛和阿斯匹林对C57BL/6和Balb/c小鼠胃酸分泌的效应 王昌成 1721 ^{103}Pd 诱导犬胆管增殖平滑肌细胞凋亡及对相关基因的影响 何贵金, 吴荣, 高沁怡, 许书河, 高红, 姜维国, 蒋涛, 戴显伟, 马凯
文献综述	1725 热休克蛋白家族与肝癌的关系 吴顺华, 成军, 郑玉建 1731 HCV的基因型及其变异与肝细胞癌的关系 韩苏夏, 刘正稳, 马瑾璐 1734 移植肝细胞基因调控研究 林勇, 曾欣 1737 三氧化二砷治疗肝癌的分子机制 吴顺华, 成军, 郑玉建 1744 丁酸钠抗肿瘤作用的新进展 崔路佳, 高善玲, 裴风华 1747 聚乙二醇 α -干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展 周平, 谢仁江 1750 人类免疫缺陷病毒与黏膜免疫 杨贵波, 邵一鸣
研究快报	1760 胰腺外分泌功能研究大鼠模型的建立 陈小燕, 李兆申, 屠振兴, 曹晓鹏 1762 乳杆菌细胞壁表面黏附相关蛋白的提取和鉴定 王斌, 魏泓 1766 幽门螺杆菌和促胃液素在胃癌前病变中的作用 郑宗茂, 吴灵飞, 冯家琳, 李国平, 王炳周 1768 表皮生长因子及其受体mRNA在胃溃疡发生与愈合过程中的表达 谭永港, 舒晴, 邱猛进, 张永锋 1770 巢式PCR-RFLP法对湖南省乙型肝炎病毒Bj和Ba基因亚型的初步鉴定 温志立, 谭德明, 杨铁一, 徐铿 1773 阿霉素对胃癌细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的影响 邢承忠, 路平, 郭晓临, 刘瑾, 徐惠绵, 袁媛 1776 BALB/C小鼠炎症性肠病动物模型建立方法探讨 刘敬军, 郑长青, 潘丽丽, 闻英, 胡刚正

临床经验	1779 社会因素对老年人群幽门螺杆菌感染的影响 张玫, 汤哲, 汤欣, 蔡玲, 牛小羽, 孙书春 1781 口服药物致食管溃疡22例 王孟春, 张丽瑶, 钟琳琳 1782 经内镜乳头括约肌预切开术在困难ERCP中的应用 王庆, 秦明放, 勾承月, 李宁, 王震宇, 邹富胜 1785 肠镜检查肠道准备无效率的影响因素 蔡文智, 智发朝, 李凤伶, 陈秀云, 姜泊 1787 中国人与非洲黑人 <i>H. pylori</i> 相关胃十二指肠疾病发生情况比较及分析 廖常奎, Geojanna GA 1790 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华 1792 幽默疗法辅助治疗慢性萎缩性胃炎53例 阮鹏, 阮浩然 1794 肝炎肝硬化患者血清IL-10、IL-18水平及意义 谭永港, 刘俊, 丁世华, 刘新民 1797 暴发性胰腺炎时腹腔室隔综合征的联合治疗40例 孙早喜, 孙诚谊
致 谢	1800 致谢世界华人消化杂志编委
封面故事	1652 AGS细胞系中12-LOX的表达及其抑制剂对细胞增殖的影响 黄彩云, 陈丰霖, 李建英, 陈治新, 王小众 世界华人消化杂志 2005;13(14):1652-1657 http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v13/i14/1652.htm
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005 American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005 ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

<div>世界华人消化杂志</div> <div>Shijie Huaren Xiaohua Zazhi</div> <div>吴阶平 题写封面刊名 陈可冀 题写版权刊名 (半月刊) 创 刊 1993-01-15 改 刊 1998-01-25 出 版 2005-07-28 原刊名 新消化病学杂志</div> <div>名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生 编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁 英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪</div>	<div>编辑 世界华人消化杂志编辑委员会 030001, 山西省太原市双塔西街77号 出版 世界胃肠病学杂志社 100023, 北京市2345信箱 E-mail: wcjd@wjgnet.com http://www.wjgnet.com 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893 印刷 北京科信印刷厂 发行 国内: 北京报刊发行局 国外: 中国国际图书贸易总公司 (100044, 北京市399信箱) 订购 全国各地邮电局 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部 (100023, 北京市2345信箱) 电话: 010-85381901 传真: 010-85381893</div>	<div>世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.</div> <div>特别声明 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.</div> <div>2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有</div>
--	---	---

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期24.00元 全年576.00元	1401004000050

www.wjgnet.com

消炎痛和阿斯匹林对 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠胃酸分泌的效应

王昌成

王昌成, 淮安市第二人民医院消化科 江苏省淮安市 223002
王昌成, 男, 1964 - 03 - 06 生, 江苏省泗阳县人, 汉族, 1991 年上海第二医科大学消化内科硕士, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的基础和临床研究.
通讯作者: 王昌成, 223002, 江苏省淮安市第二人民医院消化科.
wangchangcheng8001@163.com
收稿日期: 2005-04-26 接受日期: 2005-05-15

Effects of indomethacin and aspirin on gastric acid secretion in C57BL/6 and Balb/c mice

Chang-Cheng Wang

Chang-Cheng Wang, Department of Gastroenterology, Huaian Second People's Hospital, Huaian 223002, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Dr. Chang-Cheng Wang, Department of Gastroenterology, Huaian Second People's Hospital, Huaian 223002, Jiangsu Province, China. wangchangcheng8001@163.com
Received: 2005-04-26 Accepted: 2005-05-15

Abstract

AIM: To investigate the effects of indomethacin and aspirin on the gastric acid secretion and gastric lesions in C57BL/6 and Balb/c mice.

METHODS: The total acid volume (mL), acidity ($[H^+]$ mmol/L) and total 3-hour acid output ($\mu\text{mol/h}$) were determined after intraperitoneal administration of indomethacin and aspirin in the two different strains of mice by pylorus ligation technique and the gastric lesions were evaluated by Lanza score. Histamine-stimulated $[^{14}\text{C}]$ -aminopyrine accumulation was used to determine the changes of gastric acid secretion in the two strains of mice *in vitro*.

RESULTS: In baseline, total acid volume and total 3-hour acid output were significantly different between C57BL/6 and Balb/c mice (0.82 ± 0.06 vs 2.32 ± 0.18 , $P < 0.001$; $P = 0.377$), while the acidity was not ($P = 0.377$). In C57BL/6 mice, after administration of indomethacin, the total acid volume and total 3-hour acid output were 2.08 ± 0.16 and 2.9 ± 0.4 respectively, which were significantly higher than those in baseline (both $P < 0.001$), while the acidity wasn't ($P = 0.11$); After administration of aspirin, the total acid volume, acidity and total 3-hour acid output were 1.5 ± 0.3 , 16.1 ± 1.4 and 8.7 ± 2.7 respectively, which were all markedly increased as compared with those in baseline ($P = 0.03$, 0.009 , 0.03). In Balb/c mice, after administration of

indomethacin, the total acid volume and acidity were 3.4 ± 0.3 and 5.8 ± 1.0 respectively, which were obviously higher than those in baseline ($P = 0.007$, 0.01), while the total 3-hour acid output wasn't ($P = 0.16$); After administration of aspirin, the total acid volume, acidity and total 3-hour acid output were all not significantly different from those in baseline ($P = 0.15$, 0.15 , 0.7). After administration of indomethacin, the Lanza scores in C57BL/6 and Balb/c mice were 12.6 ± 0.9 and 16.4 ± 1.1 respectively ($P = 0.03$), and after administration of aspirin, those were 10.4 ± 1.0 and 11.0 ± 1.1 respectively ($P = 0.91$). Disintegrations per second (DPS) of gastric glandular cells were significantly lower in C57BL/6 mice than that in Balb/c ones when different concentrations of histamine were used (10^{-5} mol/L: 30.8 ± 8.5 vs 120.8 ± 23.0 , $P = 0.006$; 10^{-4} mol/L: 45.1 ± 7.1 vs 236.1 ± 48.7 , $P = 0.005$; 10^{-3} mol/L: 37.9 ± 5.3 vs 199.4 ± 35.2 , $P = 0.002$).

CONCLUSION: The gastric acid secretion is significantly different between C57BL/6 and Balb/c mice. Different effects of indomethacin and aspirin on gastric acid secretion exist between the two strains of mice.

Key Words: Indomethacin; Aspirin; C57BL/6; Balb/c; Gastric acid

Wang CC. Effects of indomethacin and aspirin on gastric acid secretion in C57BL/6 and Balb/c mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2005;13(14):1717-1720

摘要

目的: 观察非甾体类抗炎药消炎痛和阿斯匹林对 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠胃酸分泌的影响及胃黏膜损害的效应。

方法: 应用幽门结扎术, 测定消炎痛(40 mg/kg)和阿斯匹林(250 mg/kg) *ip* 后 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠总胃酸分泌量(mL), 胃酸度($[H^+]$ mmol/L)以及 3 h 总酸度($\mu\text{mol/h}$)并应用 Lanza score 评分观察药物对胃黏膜的损害程度. 同时应用 $[^{14}\text{C}]$ -氨基比林蓄积试验观察 2 种小鼠离体胃对组胺刺激的效应。

结果: 在基础状态下, C57BL/6 和 Balb/c 小鼠的总胃酸分泌量和总酸度显著不同(0.82 ± 0.06 vs 2.32 ± 0.18 ; $P < 0.001$; 2.9 ± 0.4 vs 9.7 ± 1.6 , $P = 0.005$), 而胃酸度没有显著差别($P = 0.377$). 在 C57BL/6 小鼠, 腹腔内应用消炎痛后总胃酸分泌量和总酸度与基础水平

相比差异显著(2.08 ± 0.16 vs 0.82 ± 0.06 , $P < 0.001$; 9.4 ± 1.1 vs 2.9 ± 0.4 , $P < 0.001$), 而胃酸度也没有显著差异($P = 0.11$);腹腔内应用阿斯匹林后总胃酸分泌量, 胃酸度以及总酸度分别为 1.5 ± 0.3 、 16.1 ± 1.4 和 8.7 ± 2.7 , 与基础水平相比均有显著差异($P = 0.03$, 0.009 , 0.03);在 Balb/c 小鼠, 腹腔内应用消炎痛后总胃酸分泌量, 胃酸度以及总酸度分别为 3.4 ± 0.3 、 5.8 ± 1.0 和 6.5 ± 1.2 , 前二者与基础水平相比有显著差异($P = 0.007$, 0.01);腹腔内应用阿斯匹林后总胃酸分泌量, 胃酸度以及总酸度与基础水平相比均没有显著差异($P = 0.15$, 0.15 , 0.7).应用消炎痛后, C57BL/6 和 Balb/c 小鼠 Lanza score 分别为 12.6 ± 0.9 和 16.4 ± 1.1 ($P = 0.03$);应用阿斯匹林后, C57BL/6 和 Balb/c 小鼠 Lanza score 为 10.4 ± 1.0 和 11.0 ± 1.1 ($P = 0.91$).应用 [^{14}C]-氨基比林蓄积试验观察 2 种小鼠离体胃对组胺刺激的效应, 发现 C57BL/6 小鼠对不同浓度组胺刺激的效应显著低于 Balb/c 小鼠(10^{-5} mol/L: 30.8 ± 8.5 vs 120.8 ± 23.0 , $P = 0.006$; 10^{-4} mol/L: 45.1 ± 7.1 vs 236.1 ± 48.7 , $P = 0.005$; 10^{-3} mol/L: 37.9 ± 5.3 vs 199.4 ± 35.2 , $P = 0.002$)

结论: C57BL/6 和 Balb/c 小鼠的胃酸分泌生理功能存在显著差异.消炎痛和阿斯匹林对 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠的胃酸分泌功能和胃黏膜损害产生不同的效应.

关键词: 消炎痛; 阿斯匹林; C57BL/6; Balb/c; 胃酸

王昌成. 消炎痛和阿斯匹林对 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠胃酸分泌的效应. 世界华人消化杂志 2005;13(14):1717-1720
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1717.asp>

0 引言

胃酸分泌是由涉及到内分泌, 神经分泌和旁分泌机制的中枢和外周通路调控的. 非甾体类抗炎药是临床上应用最广泛的药物之一, 可抑制胃黏膜中前列腺素的合成使胃酸分泌增加, 因此常常导致胃黏膜的损害. 我们应用幽门结扎术, 通过腹腔内应用消炎痛和阿斯匹林, 观察他们对 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠离体胃酸分泌功能的影响. 同时应用 [^{14}C]-氨基比林蓄积试验观察小鼠离体胃对组胺刺激后胃酸分泌的生理学效应.

1 材料和方法

1.1 材料 雄性 C57BL/6 (31-50g, 52wk) 和 Balb/c (22-31 g, 52 wk) 小鼠在加拿大 McMaster 大学动物实验中心喂养, 温度 21-23°C, 湿度 40-50%. 所有动物实验前禁食 24 h, 自由饮水. 实验中动物的应用经过 McMaster 大学动物研究伦理委员会批准.

1.2 方法 动物于禁食 24 h 后, 按照 Shay *et al*^[1] 方法, 在轻度麻醉下打开腹腔, 找到幽门并在其远端结扎, 迅速关闭腹腔. 然后腹腔内给予消炎痛 40 mg/kg

或阿斯匹林 250 mg/kg, 3 h 后结扎食管下端, 收集胃内容物离心后记录胃液量, 同时用 0.1 mol/L NaOH 滴定 50 μL 样本至 pH 7.0 (Extech pH, Canada) 测定胃酸度 ($[\text{H}^+]$ mmol/L) 以及 3 h 总酸量 ($\mu\text{mol/h}$). 打开胃腔, 按照 Lanza *et al*^[2] 评分观察胃黏膜损害程度: (0 没有可见的糜烂; 1 + 1 个出血或糜烂; 2 + 2-10 出血或糜烂; 3 + 11-25 出血或糜烂; 4 + >25 出血或糜烂或一个任何大小的侵入性溃疡). 按照 Berglindh^[3] 的方法准备胃腺体, 动物被杀死后, 迅速取出胃并沿胃小弯打开, 放在 37°C pH 7.3 含纯氧的 PBS 中, 用钝刀轻轻刮取小鼠胃黏膜, 用含纯氧的 PBS 洗涤 2 次 (1 400 r/min, 5 min), 将刮取的胃黏膜置于含有 2 g/L 葡萄糖, 1 g/L 小牛血清白蛋白 (BSA, Sigma A-7888, USA), 0.25 g/L II-s 型大豆胰酶抑制剂 (Sigma T-9128) 和 0.23 g/L IV 型胶原酶 (Sigma C-5138) 的 PBS (应用前充入 950 mL/L O_2 和 50 mL/L CO_2 气体至少 15 min) 溶液中. 然后置小鼠胃黏膜于 100 mL 含有消化酶的 PBS 中 37°C 30 min (同时用磁棒约 100 r/min 均匀搅动). 酶消化结束后, 用尼龙网 (孔径 500 μm , Small Parts Inc, USA) 过滤残渣以及未消化的胃黏膜, 然后用不含消化酶的 PBS 中洗涤 3 次 (2 000 r/min, 5 min), 最后将胃腺体标本置于含有 2 g/L 葡萄糖, 2 g/L 小牛血清白蛋白, 1.2 mmol/L MgSO_4 和 1 mmol/L CaCl_2 的 15 mL 纯氧 PBS 中准备使用. 应用 [^{14}C]-弱碱氨基比林蓄积试验测定胃酸, 将 0.5 mL 胃腺体加入含有 25 μL 不同浓度组胺 (10^{-5} mol/L, 10^{-4} mol/L, 10^{-3} mol/L) 和 20 μL (相当于 0.25 μCi) 氨基比林 (Amersham Pharmacia Biotech, Canada; specific activity 4255 GBq/mol) 试管中孵育 60 min 并予以旋转, 应用 25 μL 蒸馏水为空白对照. 孵育结束后, 用含有 2 g/L 葡萄糖, 2 g/L 小牛血清白蛋白, 1.2 mmol/L MgSO_4 和 1 mmol/L CaCl_2 的 PBS 洗涤 3 次 (2 600 r/min, 5 min), 然后样本被转至闪烁计数管中同时加入 1 mL 组织溶解剂 (NCS-2, Amersham) 过夜. 第 2 d 样本中加入 10 μL 冰醋酸和 4 mL 闪烁液 (ACS, Amersham) 后置于 Bechman LS 5801 (USA) 闪烁计数器中测定胃酸含量, 结果用胃腺体细胞每秒钟衰变数 (DPS) 表示.

统计学处理 按每 100 g 体重计算, 用均数 \pm 标准误差表示, 各组之间总胃酸分泌量 (mL), 胃酸度 ($[\text{H}^+]$ mmol/L), 测 3 h 酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 以及 DPS 用 GraphPad InStat 3 统计软件进行非配对 *t* 检验 (双尾法); Lanza score 评分用 Mann-Whitney U 检验. $P < 0.05$ 认为具有统计学差异.

2 结果

2.1 胃酸分泌 在基础状态下, C57BL/6 ($n = 10$) 和

Balb/c ($n = 9$) 小鼠的总胃酸分泌量 (mL), 胃酸度 ($[H^+]$ mmol/L) 和酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 分别为 0.82 ± 0.06 vs 2.32 ± 0.18 ($t = 8.174$, $P < 0.0001$), 10.4 ± 1.3 vs 12.3 ± 1.7 ($t = 0.907$, $P = 0.377$) 和 2.9 ± 0.4 vs 9.7 ± 1.6 ($t = 4.275$, $P = 0.0005$).

在 C57BL/6 小鼠, 腹腔内应用 ($n = 7$) 消炎痛后总胃酸分泌量 (mL), 胃酸度 ($[H^+]$ mmol/L) 和酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 分别为 2.08 ± 0.16 vs 0.82 ± 0.06 ($t = 8.281$, $P < 0.0001$), 13.4 ± 1.0 vs 10.4 ± 1.3 ($t = 1.689$, $P = 0.11$) 和 9.4 ± 1.1 vs 2.9 ± 0.4 ($t = 6.222$, $P < 0.0001$); 腹腔内应用 ($n = 8$) 阿斯匹林后总胃酸分泌量 (mL), 胃酸度 ($[H^+]$ mmol/L) 以及酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 分别为 1.52 ± 0.32 vs 0.82 ± 0.06 ($t = 2.348$, $P = 0.03$), 16.1 ± 1.4 vs 10.4 ± 1.3 ($t = 2.993$, $P = 0.009$) 和 8.7 ± 2.7 vs 2.9 ± 0.4 ($t = 2.366$, $P = 0.03$). 在 Balb/c 小鼠, 腹腔内应用 ($n = 7$) 消炎痛后总胃酸分泌量 (mL), 胃酸度 ($[H^+]$ mmol/L) 和酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 分别为 3.4 ± 0.31 vs 2.32 ± 0.18 ($t = 3.173$, $P = 0.007$), 5.8 ± 1.0 vs 12.3 ± 1.7 ($t = 3.005$, $P = 0.01$) 和 6.5 ± 1.2 vs 9.7 ± 1.6 ($t = 1.493$, $P = 0.16$); 腹腔内应用 ($n = 7$) 阿斯匹林后总胃酸分泌量 (mL), 胃酸度 ($[H^+]$ mmol/L) 和酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 分别为 3.1 ± 0.5 vs 2.32 ± 0.18 ($t = 1.514$, $P = 0.15$), 9.1 ± 0.8 vs 12.3 ± 1.7 ($t = 1.506$, $P = 0.15$) 和 8.9 ± 1.1 vs 9.7 ± 1.6 ($t = 0.389$, $P = 0.7$).

2.2 小鼠胃 Lanza score 评分 应用消炎痛后, C57BL/6 ($n = 7$) 和 Balb/c ($n = 7$) 小鼠 Lanza score 分别为 12.6 ± 0.9 vs 16.4 ± 1.1 ($P = 0.03$); 应用阿斯匹林后, C57BL/6 ($n = 8$) 和 Balb/c ($n = 7$) 小鼠 Lanza score 分别为 10.4 ± 1.0 vs 11.0 ± 1.1 ($P = 0.91$).

2.3 小鼠对组胺刺激的效应 C57BL/6 ($n = 15$) 小鼠对组胺刺激的效应显著低于 Balb/c 小鼠 ($n = 14$) [组胺浓度 10^{-5} mol/L, 10^{-4} mol/L 和 10^{-3} mol/L 时胃腺体细胞每秒钟衰变数 (DPS) 分别为 30.8 ± 8.5 vs 120.8 ± 23.0 ($t = 3.674$, $P = 0.006$), 45.1 ± 7.1 vs 236.1 ± 48.7 ($t = 3.88$, $P = 0.005$) 和 37.9 ± 5.3 vs 199.4 ± 35.2 ($t = 4.542$, $P = 0.002$); 空白对照组 C57BL/6 和 Balb/c 的 DPM 分别为 17.1 ± 6.2 和 20.3 ± 4.1 ($t = 0.423$, $P = 0.68$).

3 讨论

酸分泌在许多食管, 胃和十二指肠疾病的发病机制中起至关重要的作用. 在动物模型和人类如非甾体类抗炎药诱发的糜烂和溃疡中, 胃黏膜的分泌状态可能与他们不同的形态学变化密切相关. 非甾体类抗炎

药如消炎痛和阿斯匹林等常可引起胃黏膜的损害, 他是导致消化道溃疡和出血的主要原因之一. 氨基比林蓄积试验是一种研究人类酸分泌^[4]和动物壁细胞或胃腺体^[3]的可靠方法. 应用 *H. felis* 感染的 Balb/c 小鼠发现局部酸产生对胃内 *Helicobacter* 种类的分布至关重要^[5-6]. 在这些小鼠, *H. felis* 主要局限于幽门和贲门, 仅在伴随药物性酸抑制的时候才侵犯胃体部. 与此相反, *H. felis* 感染的 C57BL/6 小鼠则趋向于定植在分泌胃酸的胃体黏膜, 导致壁细胞数量的减少和随之发生的胃萎缩^[7-9]. 这种小鼠对 *H. pylori* 感染反应的种系特异性差异主要由于参与主导免疫反应类型的不同, Balb/c 小鼠主要与 TH2 有关, 而 C57BL/6 主要与 TH1 有关^[10-11]. Kuroda *et al*^[12] 研究表明, 用 LPS 刺激后, Balb/c 小鼠腹膜和脾脏中巨噬细胞产生的 PGE_2 显著高于 C57BL/6 小鼠, 同时 Balb/c 和 C57BL/6 小鼠巨噬细胞中 COX-2 蛋白的表达明显不同. 他们认为, Balb/c 小鼠巨噬细胞产生大量 PGE_2 是由微粒体 PEG 合成酶和磷脂酶 A_2 而不是由 COX-2 调控的, 与 Th1 细胞受抑制有关. 本研究表明, 在基础状态下, Balb/c 小鼠的胃酸量和 3 h 总酸量显著高于 C57BL/6 小鼠, 胃酸度稍高于 C57BL/6 小鼠; 同时应用 $[^{14}\text{C}]$ -氨基比林蓄积试验观察两种离体小鼠胃对组胺刺激的效应, 发现 C57BL/6 小鼠对组胺刺激的效应显著低于 Balb/c 小鼠, 这些结果表明在基础状态下两种小鼠的胃酸分泌功能存在显著差异. 在 C57BL/6 小鼠, 应用消炎痛和阿斯匹林后胃酸产生显著增多; 在 Balb/c 小鼠, 应用消炎痛后胃酸产生显著增加, 但应用阿斯匹林后除了胃酸容量稍有增加外, 胃酸度和 3 h 总酸度却有减少, 提示两种不同基因特性的小鼠对非甾体抗炎药呈现不同的胃酸分泌效应. Kuroda *et al*^[12] 研究发现, Balb/c 小鼠巨噬细胞产生的 PGE_2 显著高于 C57BL/6 小鼠, 而 PGE_2 可抑制胃酸的分泌. Takeuchi *et al*^[13] 应用消炎痛等药物对 SD 大鼠进行研究, 发现口服 30 mg/kg 消炎痛在 8 h 内可引起明显的胃黏膜损害, 而同样剂量的选择性 COX-1 抑制剂 (SC-560) 和 COX-2 抑制剂 (rofecoxib) 却不引起明显的胃黏膜损害; 在给予消炎痛和 SC-560 后 2 h 内胃黏膜 PGE_2 含量较正常下降 20%, 而 rofecoxib 却未产生任何影响; 在幽门结扎术前 1 h 给予口服消炎痛 30 mg/kg 没有发现对大鼠的胃酸分泌产生效应 [对照组和消炎痛组的容量 (mL) 和酸度 ($\mu\text{mol/h}$) 分别为 7.1 ± 0.8 vs 6.7 ± 1.1 和 178.8 ± 12.4 vs 162.4 ± 8.4]. 同时我们应用 Lanza score 法对消炎痛和阿斯匹林引起的胃黏膜损害进行评价, 发现应用消炎痛后, C57BL/6 小鼠的 Lanza score 显著低于 Balb/c 小鼠 ($P = 0.03$); 但应用阿斯匹林后, C57BL/6 和 Balb/c 小鼠的 Lanza score 却

没有显著统计学差异. 我们认为这主要与基础状态下 Balb/c 小鼠胃酸分泌显著高于 C57BL/6 小鼠有关. 消炎痛和阿斯匹林同属于非选择性非甾体类抗炎药物, 其 COX-1/COX-2 比率有所不同, 这可能是导致他们对不同种系特异性小鼠产生不同效应的原因之一, 其确切机制有待于进一步的研究.

我们的研究结果表明, C57BL/6 和 Balb/c 小鼠胃酸分泌功能存在显著差异. 消炎痛和阿斯匹林对 C57BL/6 和 Balb/c 小鼠的胃酸分泌功能和胃黏膜损害产生不同的影响效应.

致谢:感谢加拿大 McMaster 大学 Ireneusz T Padol 和 Richard H. Hunt 教授.

4 参考文献

- 1 Shay H, Sun DC, Gruenstein M. A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterology* 1954;26:906-913
- 2 Lanza FL, Aspinall RL, Swabb EA, Davis RE, Rack MF, Rubin A. Double-blind, placebo-controlled endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus cimetidine on tolmetin-induced mucosal injury to the stomach and duodenum. *Gastroenterology* 1988;95:289-294
- 3 Berglindh T. Gastric glands and cells: preparation and in vitro methods. *Methods Enzymol* 1990;192:93-107
- 4 Mardh S, Norberg L, Ljungstrom M, Wollert S, Nyren O, Gustavsson S. A method for in vitro studies on acid formation in human parietal cells. Stimulation by histamine, pentagastrin

- and carbachol. *Acta Physiol Scand* 1985;123:349-354
- 5 Danon SJ, O'Rourke JL, Moss ND, Lee A. The importance of local acid production in the distribution of *Helicobacter felis* in the mouse stomach. *Gastroenterology* 1995;108:1386-1395
- 6 Lee A, Dixon MF, Danon SJ, Kuipers E, Megraud F, Larsson H, Mellgard B. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:461-465
- 7 Dial EJ, Hall LR, Romero JJ, Lechago J, Fox JG, Lichtenberger LM. Altered gastrin regulation in mice infected with *Helicobacter felis*. *Dig Dis Sci* 2000;45:1308-1314
- 8 Fox JG, Li X, Cahill RJ, Andrutis K, Rustgi AK, Odze R, Wang TC. Hypertrophic gastropathy in *Helicobacter felis*-infected wild-type C57BL/6 mice and p53 hemizygous transgenic mice. *Gastroenterology* 1996;110:155-166
- 9 Sakagami T, Dixon M, O'Rourke J, Howlett R, Alderuccio F, Vella J, Shimoyama T, Lee A. Atrophic gastric changes in both *Helicobacter felis* and *Helicobacter pylori* infected mice are host dependent and separate from antral gastritis. *Gut* 1996;39:639-648
- 10 van Doorn NE, Namavar F, Sparrius M, Stoof J, van Rees EP, van Doorn LJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori*-associated gastritis in mice is host and strain specific. *Infect Immun* 1999;67:3040-3046
- 11 Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. *Helicobacter*-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996;156:4729-4738
- 12 Kuroda E, Yamashita U. Mechanisms of enhanced macrophage-mediated prostaglandin E₂ production and its suppressive role in Th1 activation in Th2-dominant Balb/c mice. *J Immunol* 2003;170:757-764
- 13 Takeuchi K, Tanaka A, Hayashi Y, Kubo Y. Functional mechanism underlying COX-2 expression following administration of indomethacin in rat stomachs: importance of gastric hypermotility. *Dig Dis Sci* 2004;49:180-187

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005年第四次全国幽门螺杆菌学术会议征文通知

本刊讯 由中华医学会消化病学分会主办, 湖南省医学会、湖南省医学会消化病学专业委员会承办的第四次全国幽门螺杆菌学术会议定于 2005-10 月中旬在湖南省长沙市召开, 现将征文通知如下:

1 内容

文章内容包括: 幽门螺杆菌流行病学及其他传播途径、幽门螺杆菌的致病机理及其分子机制、幽门螺杆菌相关性疾病的研究、幽门螺杆菌与胃肠道外疾病、幽门螺杆菌与胃癌的研究进展、幽门螺杆菌诊治进展、幽门螺杆菌耐药研究进展.

2 论文寄送地址

湖南省长沙市湘雅路 87 号, 中南大学湘雅医院消化科 袁伟健教授 收; 邮编: 410008. 电话: 0731-4327106, 4327282. 请在信封上注明“全国幽门螺杆菌会议征文”.