

## 瑞巴派特对门脉高压性胃病胃黏膜中瘦素表达的影响

徐可树, 李琪, 周霞

### ■背景资料

国外临床应用显示, 瑞巴派特作为一种黏膜保护剂, 对慢性肝病引起的胃黏膜病变具有一定疗效, 但其机制尚不清楚。瘦素作为一种新的胃肠激素发挥胃黏膜保护作用。我们主要通过观察瑞巴派特对门脉高压性胃病治疗的临床疗效及对胃黏膜中瘦素表达的影响, 从而探讨瑞巴派特对门脉高压性胃病胃黏膜的保护作用机制。

徐可树, 李琪, 周霞, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

通讯作者: 徐可树, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. xuzou@medmail.com.cn  
电话: 027-67119890

收稿日期: 2005-12-08 接受日期: 2005-12-31

### Influence of Rebamipide on leptin expression in gastric mucosa with portal hypertensive gastropathy

Ke-Shu Xu, Qi Li, Xia Zhou

Ke-Shu Xu, Qi Li, Xia Zhou, Department of Digestive Disease, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Dr. Ke-Shu Xu, Department of Digestive Disease, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xuzou@medmail.com.cn  
Received: 2005-12-08 Accepted: 2005-12-31

### Abstract

**AIM:** To investigate the influence of Rebamipide on the expression of leptin in gastric mucosa with portal hypertensive gastropathy, and to evaluate its role in the prevention of gastric mucosal injury.

**METHODS:** Thirty healthy subjects and thirty patients were involved in this study. The former were randomized into normal control and normal intervention group, and the latter into blank control and trial group (15 for each). Normal intervention and trial group were treated with Rebamipide. Endoscopy was performed and the level of leptin mRNA expression in gastric mucosa was examined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) before and after the treatment.

**RESULTS:** At baseline, the expression of leptin mRNA was significantly higher in blank control and trial group than that in normal control group ( $0.816 \pm 0.132$ ,  $0.803 \pm 0.143$  vs  $0.344 \pm 0.202$ ,  $P < 0.05$ ). After 4 wk treatment with Rebamipide, the level of leptin mRNA expression in trial

group was markedly higher than that in blank control and normal intervention group ( $1.120 \pm 0.237$  vs  $0.867 \pm 0.170$ ,  $0.397 \pm 0.199$ ,  $P < 0.01$ ). In the trial group, the endoscopic pathological appearance was alleviated in 12 of 14 patients in comparison with 0 of 12 in the blank control group.

**CONCLUSION:** Rebamipide may protect gastric mucosa against injury in portal hypertensive gastropathy by increasing the expression of leptin.

**Key Words:** Rebamipide; Leptin; Portal hypertensive gastropathy

Xu KS, Li Q, Zhou X. Influence of Rebamipide on leptin expression in gastric mucosa with portal hypertensive gastropathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(3):346-349

### 摘要

**目的:** 观察瑞巴派特对门脉高压性胃病胃黏膜中瘦素表达的影响, 评价其对门脉高压性胃病的胃黏膜保护作用。

**方法:** 将患者随机分为正常对照组、正常干预组、空白对照组及试验组各15例, 其中正常干预组及试验组给予口服瑞巴派特治疗。治疗前后内镜检查对比, 用RT-PCR法分别检测治疗前后胃黏膜组织中瘦素mRNA的表达水平。

**结果:** 0 wk时, 正常对照组瘦素mRNA表达量为 $0.344 \pm 0.202$ , 空白对照组 $0.816 \pm 0.132$ , 实验组 $0.803 \pm 0.143$ , 与正常对照组相比, 空白对照组与实验组的瘦素mRNA的表达有差异( $P < 0.05$ ); 4 wk时, 空白对照组瘦素mRNA表达量为 $0.867 \pm 0.170$ , 试验组为 $1.120 \pm 0.237$ , 正常干预组为 $0.397 \pm 0.199$ , 与空白对照组相比, 试验组瘦素mRNA的表达增多; 与正常干预组相比, 试验组在治疗后其瘦素mRNA的表达显著升高( $P < 0.01$ )。内镜检查前后对比: 药物治疗4 wk时试验组14例中胃黏膜的内镜表现不同程度改善12例(12/14), 而空白对照组无一例改善。

**结论:** 瑞巴派特可通过增加胃黏膜中的瘦素表达, 对门脉高压性胃病的胃黏膜起保护作用。

**关键词:** 瑞巴派特; 瘦素; 门脉高压性胃病

徐可树, 李琪, 周震. 瑞巴派特对门脉高压性胃病胃黏膜中瘦素表达的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(3):346-349  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/346.asp>

## 0 引言

门脉高压性胃病是肝硬化门脉高压的重要并发症, 也是并发上消化道出血的常见原因之一, 国外有文献报道门脉高压所致胃黏膜病变达4%-8%<sup>[1]</sup>, 国内有资料显示, 68.6%的肝硬化门脉高压患者有胃黏膜改变<sup>[2]</sup>. 其发病机制复杂, 其中胃黏膜防御能力下降是一重要因素<sup>[3]</sup>. 关于胃黏膜保护治疗在门脉高压性胃病中应用的文献尚不多见. 瑞巴派特是一种胃黏膜保护剂, 国外临床应用显示其对慢性肝病引起的胃黏膜病变也有一定疗效, 但机制尚不清楚. 近来研究表明瘦素对胃黏膜具有保护作用, 我们主要通过观察瑞巴派特对门脉高压性胃病治疗的临床疗效及对胃黏膜中瘦素表达的影响, 从而探讨瑞巴派特对门脉高压性胃病胃黏膜的保护作用机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 60例患者: 年龄18-75岁, 性别及住院或门诊病例不限; 肝硬化患者内镜证实有胃黏膜充血、水肿、糜烂等门脉高压性胃病; 就诊前2 wk内未行抗*H. pylori*治疗; 同意参加本试验. 患者被随机分为4组: 正常对照组、正常干预组、空白对照组及试验组各15例. 正常对照组与正常干预组均为正常健康人, 前者不服用任何药物而后者服用瑞巴派特; 空白对照组及试验组均为门脉高压性胃病患者, 前者不服用药物而后者服用瑞巴派特. 各组均不得合并应用质子泵抑制剂、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、生长抑素及其衍生物以及其他胃黏膜保护剂. 病例入选后, 对其症状、内镜情况进行记录, 同时在胃黏膜病变处或其周围2 cm取活检3块. 然后予患者服用瑞巴派特(商品名: 膜固思达, 由日本大冢中国天津有限公司提供), 服用方法为300 mg/d, 分三次服用, 疗程4 wk. 4 wk后进行复查, 操作同前。

### 1.2 方法

**1.2.1 门脉高压性胃病内镜判断标准** 参考McCormack *et al*<sup>[4]</sup>的分类标准, 轻度: (1)黏膜出

现淡红色细斑点或猩红热样疹; (2)黏膜皱襞表面呈条索状发红; (3)黏膜呈mosaic样改变. 重度: 散在的樱桃红斑点及(或)弥漫性出血性病变。

**1.2.2 胃黏膜病变改善, 分3级** 好转: 胃黏膜皱襞红肿渗出灶完全消失; 改善: 局限于胃窦、体或底部一个区域的胃黏膜皱襞轻度细微红色样斑点灶, 无剥脱感; 无效: 胃黏膜仍无明显变化。

**1.2.3 RT-PCR法检测瑞巴派特治疗前后胃黏膜组织中瘦素mRNA表达** 按Trizol说明书操作提取胃组织总RNA, 将RNA用MMLV逆转录酶合成cDNA, 在25 μL反应体系中分别加入8.3 × 10<sup>7</sup> nkat/L的LA Taq酶0.5 μL, 10×缓冲液2.5 μL, 4×dNTP混合物(各10 mmol/L)1 μL, 模板DNA 2 μL, MgCl<sub>2</sub>(25 mmol/L)2.0 μL, 灭菌双蒸水16.4 μL. 瘦素特异性引物(上海博亚公司合成)各0.3 μL, 上游引物为5'-TTG TTG GGG CAG TGG TAAG-3', 下游引物为5'-AGC AGG ATG GTG GCA GAC-3', PCR反应条件: 94℃预变性5 min, 94℃变性30 s, 50℃退火30 s, 72℃延伸45 s, 最后72℃延伸5 min, 共35个循环. 扩增片段为431 bp, β-actin作内参照, PCR产物4 μL经1.5 g/L琼脂糖凝胶电泳检测, 以瘦素/β-actin条带的灰度比值进行半定量分析。

**统计学处理** 各组间数据采用 $\chi^2$ 检验与*t*检验。

## 2 结果

在60例受试者中, 共有54(90%)例患者完成试验, 脱落原因为患者未按期复诊. 其中试验组14例, 空白对照组12例, 正常对照组14例, 正常干预组14例. 试验组中, 男9例, 女5例, 年龄25-65岁, 平均39.8岁; 空白对照组中, 男8例, 女4例, 年龄23-62岁, 平均41.1岁; 正常对照组中, 男8例, 女6例, 年龄17-60岁, 平均40.9岁; 正常干预组中, 男9例, 女5例, 年龄18-61岁, 平均40.2岁. 经统计学处理, 四组在性别、年龄上均无统计学差异( $P>0.05$ ).

RT-PCR法检测瑞巴派特治疗前后胃黏膜组织中瘦素mRNA表达, 四组中瘦素mRNA表达情况见图1: 瘦素mRNA的长度为431 bp, β-actin的长度为194 bp. RT-PCR法半定量分析结果见表1: 0 wk时, 空白对照组及实验组与正常对照组相比, 瘦素mRNA的表达有显著性差异( $P<0.05$ ); 4 wk时, 试验组与正常干预组相比, 瘦素mRNA的表达有显著性差异( $P<0.01$ ); 试验组与空白对照组相比, 瘦素mRNA的表达有显著性差异( $P<0.05$ ); 试验组在治疗前后, 其瘦素mRNA的表

### ■研发前沿

瘦素与胃组织生理功能及胃疾患有着密切关系, 瘦素具有加速溃疡愈合, 促进损伤胃黏膜修复的作用, 但在门脉高压性胃病中瑞巴派特与胃黏膜瘦素之间的关系目前未见报道。

### ■创新盘点

瑞巴派特治疗门脉高压性胃病患者后, 其病变部位的瘦素表达升高, 因此推测瑞巴派特可能通过增加病变局部胃组织中的瘦素表达来发挥胃黏膜保护作用。

### ■应用要点

瑞巴派特是一种胃黏膜保护剂,国外临床应用显示其对慢性肝病引起的胃黏膜病变也有一定疗效。我们通过研究瑞巴派特对门脉高压性胃病胃黏膜瘦素表达的影响,探讨其对门脉高压性胃病胃黏膜的保护作用机制,为瑞巴派特在门脉高压性胃病中的临床应用提供实验依据。

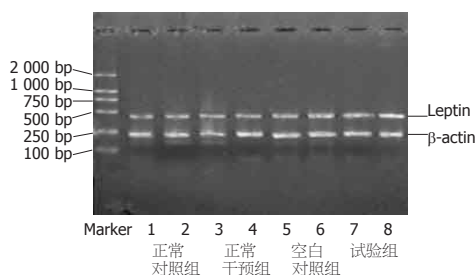


图1 RT-PCR法检测瑞巴派特治疗前后胃黏膜组织中瘦素mRNA表达。1, 3, 5, 7: 各组0 wk时瘦素mRNA表达; 2, 4, 6, 8: 各组4 wk时瘦素mRNA表达。

表1 RT-PCR法半定量分析

组别	n	瘦素mRNA	
		0 wk	4 wk
正常对照组	14	0.344 ± 0.202	0.376 ± 0.158
正常干预组	14	0.381 ± 0.200	0.397 ± 0.199
空白对照组	12	0.816 ± 0.132 <sup>a</sup>	0.867 ± 0.170
试验组	14	0.803 ± 0.143 <sup>a</sup>	1.120 ± 0.237 <sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 实验组, 正常对照组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常干预组;

<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 0 wk。

表2 瑞巴派特治疗后门脉高压性胃病胃黏膜改变

	n	胃黏膜改变		
		好转	改善	无效
试验组	14	3 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	2
空白对照组	12	0	0	12

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组。

达有显著性差异( $P < 0.01$ )。

胃镜结果试验组与空白对照组胃黏膜改变情况见表2。胃镜表现: 试验组治疗前胃窦和/或胃体水肿糜烂, 甚至呈mosaic样改变, 药物治疗4 wk后胃镜下所见上述表现明显减轻或改善。

### 3 讨论

糜烂、充血和出血是门脉高压性胃病的常见表现, 其发病机制尚不完全清楚, 研究表明与以下因素有关: 胃部静脉向门静脉回流受阻, 造成胃部淤血并引起胃黏膜抵御有害因子攻击的能力降低, 易导致继发损伤<sup>[5]</sup>; 多种血管活性物质增加, 包括一氧化氮、胰高血糖素、前列环素、血管活性肽、五羟色胺、组胺、血浆内皮素、肿瘤坏死因子和胃泌素等等; 肝硬化患者因肝脏功能的损害, 合成前列腺素PGE2减少, 胃黏膜防御能力降低、内毒素血症和H<sup>+</sup>反渗透增加<sup>[3]</sup>,

使胃黏膜易受损害。

瑞巴派特是一种胃黏膜保护剂, 研究表明瑞巴派特通过刺激胃黏膜内源性前列腺素合成<sup>[6]</sup>、增加胃黏液糖蛋白复合物和促进损伤部位单层上皮细胞增殖; 此外能抑制*H. pylori*诱导的中性粒细胞激活, 抑制、清除胃部自由基, 从而明显改善胃黏膜损伤, 起保护胃黏膜作用<sup>[7,8]</sup>。多年临床已证实瑞巴派特对胃溃疡、急、慢性胃炎的胃黏膜病变均有较好的疗效, 对慢性肝病引起的胃黏膜病变也有一定作用<sup>[9-11]</sup>。我们观察了瑞巴派特对门脉高压性胃病患者内镜改善情况。用药4 wk后, 比较各组治疗前后的胃镜表现可见实验组治疗后胃黏膜的损伤情况有所减轻, 因此瑞巴派特在一定程度上也可改善门脉高压性胃病患者的胃黏膜变化, 但对正常健康人不产生作用。

瘦素是肥胖基因编码主要由脂肪细胞合成的一种多肽类激素。研究表明, 胃黏膜也可分泌瘦素, 且表达瘦素受体。瘦素存在于胃黏膜的壁细胞、主细胞和基底部内分泌细胞内, 对胃黏膜具有保护作用<sup>[12-14]</sup>。瘦素具有拟促上皮生长因子的作用, 同时可增加黏膜血流量<sup>[15]</sup>、促进毛细血管形成。有学者通过大鼠模型研究证实, 瘦素mRNA及蛋白质的表达水平在酒精等诱发的急性胃黏膜损害区明显增高, 而在未受累的黏膜区无明显改变<sup>[16]</sup>。我们对胃黏膜组织中瘦素mRNA表达水平的检测发现, 0 wk时, 空白对照组及实验组瘦素mRNA的表达比正常对照组高; 用药4 wk时, 试验组瘦素mRNA比空白对照组高; 试验组在治疗前后, 其瘦素mRNA的表达明显升高。门脉高压性胃病患者胃黏膜病变部位的瘦素mRNA表达较正常健康人高, 这可能是胃黏膜组织为抵抗外来胃黏膜损伤因素而产生的一种代偿性反应。瑞巴派特治疗门脉高压性胃病患者后, 其病变部位的瘦素mRNA表达进一步升高, 推测瑞巴派特对胃黏膜保护作用可能还通过增加病变局部胃组织中的瘦素表达来发挥作用, 对比显示对正常胃组织则无此作用。至于瑞巴派特是通过何种途径促使病变局部胃组织中的瘦素表达增加, 则有待于进一步研究。

### 4 参考文献

- Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49: 866-872
- 金瑞, 武聚山, 吕福靖, 丁惠国, 张斌. 慢性重型肝炎伴胃黏膜病变及门脉高压性胃病的研究. *中国实用内科杂志* 2003; 23: 98-99



- 3 邱香, 李传凤, 朴云峰. 门脉高压性胃病发病机制的研究进展. 临床肝胆病杂志 2004; 20: 123-124
- 4 McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, Triger DR. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985; 26: 1226-1232
- 5 Ohta M, Yamaguchi S, Gotoh N, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review. *Surgery* 2002; 131: S165-S170
- 6 Arakawa T, Watanabe T, Fukuda T, Yamasaki K, Kobayashi K. Rebamipide, novel prostaglandin-inducer accelerates healing and reduces relapse of acetic acid-induced rat gastric ulcer. Comparison with cimetidine. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2469-2472
- 7 Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 55-135
- 8 Yoshida N, Yoshikawa T, Inuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K, Miyajima T, Nakamura Y, Yagi N, Naito Y, Mukai F, Kondo M. Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1139-1144
- 9 Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, Isogai H, Isogai E, Aihara M, Kikuchi M, Asaka M, Yokota K, Oguma K, Fujii N, Hirai Y. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1895-1899
- 10 Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, Yamasaki K, Kobayashi H, Izumi Y, Oka S. Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compo-und, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 9-13
- 11 Nebiki H, Higuchi K, Arakawa T, Ando K, Uchida T, Ito H, Harihara S, Kuroki T, Kobayashi K. Effect of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2035-2065
- 12 姚红, 郝素珍, 原素梅, 崔雪萍, 刘俊. 胃黏膜瘦素和瘦素受体的表达及信号转导. 山西医科大学学报 2004; 35: 122-125
- 13 Konturek PC, Brzozowski T, Sulekova Z, Brzozowska I, Duda A, Meixner H, Hahn EG, Konturek SJ. Role of leptin in ulcer healing. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 87-97
- 14 Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793
- 15 Erkasap N, Uzuner K, Serteser M, Koken T, Aydin Y. Gastroprotective effect of leptin on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion is related to gastric histamine content in rats. *Peptides* 2003; 24: 1181-1187
- 16 Konturek PC, Brzozowski T, Sulekova Z, Meixner H, Hahn EG, Konturek SJ. Enhanced expression of leptin following acute gastric injury in rat. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 587-595

#### ■同行评价

瑞巴派特是一种胃黏膜保护剂, 对任何原因所致胃炎、胃溃疡和应激性反应性损伤等均具保护作用。然而对门脉高压性胃病患者是否有作用及其与瘦素关系, 文献中尚无相关报道, 因此, 研究结论具有进一步研究和临床参考价值。

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006 年版权归世界胃肠病学杂志社

#### ● 消息 ●

### 国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会 暨第三届全国普通外科主任论坛第一轮通知

本刊讯 第二届国际肝胆胰协会中国分会学术会议将于2006-10在武汉举行。

在各方面的大力支持下, 国际肝胆胰协会中国分会第一届学术研讨会已于2004-12在武汉成功举办, 与会代表一千余人, 中国人大副委员长吴阶平院士、国际肝胆胰前主席刘允怡教授、Jim Tooli教授, 国际肝胆胰协会候任主席Büechler教授和欧洲肝胆胰协会主席Broelsch教授等亲自到会。会议受到国内外专家及到会代表的一致赞赏, 并受到国际肝胆胰协会的通报好评, 会议取得巨大成功。

第二届会议将邀请国外和国内著名专家做专题讲座, 针对国际国内肝胆胰外科进展及近年来的热点、难点问题进行讨论; 并交流诊治经验, 推广新理论、新技术、新方法, 了解国内外肝胆胰疾病诊断、治疗发展趋势; 同时放映手术录像。大会热烈欢迎全国各地肝胆胰领域的内科、外科、影像科各级医师以及科研人员积极投稿和报名参加。

会议同时召开第三届全国普外科主任论坛, 因此也欢迎从事医疗卫生管理的各级医院正、副院长及正、副主任积极投稿和报名参加。

本次会议已列入2006年国家继续医学教育项目, 参会代表均授予国家级继续医学教育学分10分。

来稿要求: 寄全文及500-800字论文摘要, 同时寄论文的软盘一份或发电子邮件。以附件的形式发送至 chenxp@medmail.com.cn, 也可将稿件打印后寄至: 武汉市解放大道1095号, 武汉华中科技大学附属同济医院肝胆胰外科研究所张志伟、黄志勇副教授(收), 邮编: 430030; 联系电话: 027-83662599。