

牛磺酸对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响

余良主, 王帮华, 黄碧兰, 唐琼, 丁洁琼

余良主, 王帮华, 黄碧兰, 唐琼, 丁洁琼, 湖北省咸宁学院医学院生理教研室 湖北省咸宁市 437100

通讯作者: 余良主, 437100, 湖北省咸宁市, 咸宁学院医学院生理教研室. yuliangyu73@163.com

电话: 0715-8161471

收稿日期: 2006-12-25 接受日期: 2007-01-20

Effect of taurine on gastric ulcer in pylorus-ligated rats

Liang-Zhu Yu, Bang-Hua Wang, Bi-Lan Huang, Qiong Tang, Jie-Qiong Ding

Liang-Zhu Yu, Bang-Hua Wang, Bi-Lan Huang, Qiong Tang, Jie-Qiong Ding, Department of Physiology, Medical School of Xianning College, Xianning 437100, Hubei Province, China

Correspondence to: Liang-Zhu Yu, Department of Physiology, Medical school of Xianning College, Xianning 437100, Hubei Province, China. yuliangyu73@163.com

Received: 2006-12-25 Accepted: 2007-01-20

Abstract

AIM: To explore the effect of taurine on the pylorus ligation-induced gastric ulcer in rats and its mechanism.

METHODS: Rat model of gastric ulcer was made by pylorus ligation method. A total of 45 Wistar rats were randomly and averagely divided into 3 groups: normal control group, ulcer model group and taurine-treated group. Six hours later, all the rats were killed, and the gastric mucosal ulcer index (UI), total acidity of gastric juice, pepsin activity and H^+ , K^+ -ATPase activity in parietal cells were measured.

RESULTS: In comparison with the normal control group, the ulcer model group showed an increase in UI (35.3 ± 3.7 vs 0 , $P < 0.01$), total acidity of gastric juice (28.56 ± 3.81 mmol/L vs 20.34 ± 4.40 mmol/L, $P < 0.01$), pepsin activity (7.58 ± 1.58 μ g/(mL · min) vs 5.83 ± 1.22 μ g/(mL · min), $P < 0.01$) and H^+ , K^+ -ATPase activity of parietal cells (8.86 ± 1.50 U/mg vs 6.95 ± 1.03 U/mg, $P < 0.01$). However, in the treated group, the gastric mucosal injury was attenuated, and the value of gastric mucosal UI (15.4 ± 3.6 vs 35.3 ± 3.7 , $P < 0.01$), total acidity of gastric juice (19.58 ± 3.68 mmol/L

vs 28.56 ± 3.81 mmol/L, $P < 0.01$), pepsin activity [6.36 ± 1.45 μ g/(mL · min) vs 7.58 ± 1.58 μ g/(mL · min), $P < 0.05$] and H^+ , K^+ -ATPase activity of parietal cells (7.62 ± 1.46 U/mg vs 8.86 ± 1.50 U/mg, $P < 0.05$) were decreased significantly as compared with those in the model group.

CONCLUSION: Taurine can alleviate gastric ulcerative injury in pylorus-ligated rats, which may be related to the inhibitory effect of taurine on the secretion of gastric acid and pepsin.

Key Words: Rat; Gastric ulcer; Pylorus; Taurine; Gastric acid; Pepsin; ATPase

Yu LZ, Wang BH, Huang BL, Tang Q, Ding JQ. Effect of taurine on gastric ulcer in pylorus-ligated rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(13):1545-1548

摘要

目的: 探讨牛磺酸对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响及其机制。

方法: 采用结扎大鼠幽门的方法建立大鼠胃溃疡模型。45只Wistar大鼠随机分为三组, 即正常对照组、溃疡模型组和牛磺酸处理组。经6 h后各组大鼠处死, 检测三组大鼠胃黏膜溃疡指数(UI)、胃液总酸度、胃蛋白酶活性和壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性。

结果: 与正常对照组相比, 溃疡模型组大鼠UI值(35.3 ± 3.7 vs 0 , $P < 0.01$)和胃液总酸度增大(28.56 ± 3.81 mmol/L vs 20.34 ± 4.40 mmol/L, $P < 0.01$), 同时胃液胃蛋白酶活性 [7.58 ± 1.58 μ g/(mL · min) vs 5.83 ± 1.22 μ g/(mL · min), $P < 0.01$]和壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性升高(8.86 ± 1.50 U/mg vs 6.95 ± 1.03 U/mg, $P < 0.01$); 而应用牛磺酸则减轻了大鼠应激性胃黏膜损伤, UI值(15.4 ± 3.6 vs 35.3 ± 3.7 , $P < 0.01$)和胃液总酸度减小(19.58 ± 3.68 mmol/L vs 28.56 ± 3.81 mmol/L, $P < 0.01$), 胃液胃蛋白酶活性 [6.36 ± 1.45 μ g/(mL · min) vs 7.58 ± 1.58 μ g/(mL · min), $P < 0.05$]和壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性(7.62 ± 1.46 U/mg vs 8.86 ± 1.50 U/mg, $P < 0.05$)降低。

结论: 牛磺酸具有抗大鼠幽门结扎型胃溃疡

■背景资料

牛磺酸是一种含硫的 β 氨基酸, 是机体细胞内含量最丰富的自由氨基酸。近年研究发现, 牛磺酸对应激性胃黏膜损伤及氯乙烷、布洛芬所致胃黏膜损伤有保护作用, 其机制与抗氧化应激作用有关。牛磺酸在体内应用时无毒副作用和无抗原性, 其对胃溃疡的防治作用及机制值得深入探讨。

■ 研发前沿

胃溃疡是临床上的常见疾病,其发生机制与多种局部损伤因子有关,其中包括胃酸分泌过多和胃蛋白酶自消化作用。针对这些因素设定相应的治疗策略成为当前防治胃溃疡病的热点。

的作用,其机制可能与抑制胃酸及胃蛋白酶分泌有关。

关键词: 大鼠; 胃溃疡; 幽门; 牛磺酸; 胃酸; 胃蛋白酶; ATP酶

余良主, 王帮华, 黄碧兰, 唐琼, 丁洁琼. 牛磺酸对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响. 世界华人消化杂志 2007;15(13):1545-1548
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1545.asp>

0 引言

胃溃疡(gastric ulcer, GU)是临床上的常见疾病,其发生机制比较复杂,研究认为是由于胃腔内损伤因子与胃黏膜内保护机制间作用失衡所致^[1]。这些局部损伤因子包括胃酸分泌过多和胃蛋白酶自消化作用。牛磺酸是一种含硫的 β 氨基酸,是机体细胞内含量最丰富的自由氨基酸。近年研究发现,牛磺酸在体内有广泛的生理药理作用,包括维持细胞内外渗透压平衡、调节细胞钙稳态、清除氧自由基、直接膜稳定作用等^[2],对心肌缺血、肝炎及脑、肺脏器损伤具有一定的防治作用,然而其机制尚不清楚。在此,我们通过采用结扎幽门建立大鼠GU模型,观察牛磺酸对幽门结扎型大鼠GU的影响,并探讨其防治原理,为临床防治GU和开发新药提供线索。

1 材料和方法

1.1 材料 δ 45只健康Wistar大鼠(由咸宁学院实验动物中心提供),体质量250-300 g,常规饲料喂养,自由进水。721型分光光度计(上海第三分析仪器厂),牛磺酸(黄冈永安药业有限公司,批号515517), H^+ , K^+ -ATP酶活性测定试剂盒及胃蛋白酶活性测定试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

1.2 方法 将 δ 45只健康Wistar大鼠随机分为正常对照组($n = 15$),溃疡模型组($n = 15$)及牛磺酸处理组($n = 15$)。各组大鼠实验前禁食24 h。溃疡模型参照Ye *et al*^[3]方法,即于造模术前第7天开始,牛磺酸处理组大鼠通过胃管灌饲牛磺酸,剂量为100 mg/kg体质量,每天一次,共7 d;正常对照组和溃疡模型组灌饲同等容积的生理盐水。在最后一次给药完毕的1 h后,牛磺酸处理组和溃疡模型组大鼠,在麻醉状态下,打开大鼠的腹腔,暴露胃,在幽门下穿线将幽门结扎;正常对照组大鼠不作结扎,其他操作同溃疡模型组。结扎后各组大鼠均经十二指肠注射药液1次,正常

对照组和溃疡模型组注射同等容积的生理盐水,然后缝合腹壁切口,常规消毒。放回饲养笼,禁食水,经6 h后各组大鼠处死,结扎贲门,将胃取出,沿胃大弯侧剪开后展开,用小棉球轻轻将胃黏液及血凝块擦掉,观察胃黏膜损伤的程度和形态。胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI)测定:按Guth标准^[4]计算溃疡指数。溃疡指数按黏膜溃疡或糜烂长度(mm)计算:斑点状糜烂为1分,糜烂 <1 mm为2分,糜烂介于1-2 mm为3分,糜烂2-4 mm为4分,糜烂 >4 mm为5分。糜烂宽度 >1 mm则分值 $\times 2$ 。胃液总酸度值测定:取胃时,将全部胃液抽出置于离心管中离心,3000 r/min,20 min,取部分上清液(其余部分上清液用于胃蛋白酶活性测定),用0.1 mol/L NaOH溶液滴定测量胃液的总酸度^[5]。胃液胃蛋白酶活性测定:取部分上清胃液,按照试剂盒说明测定胃蛋白酶活性(氨基酸还原法)。壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性测定:用玻璃片刮下胃黏膜放入冻存管内,于 -70°C 保存待测,用于测定 H^+ , K^+ -ATP酶活性。将已制备的胃黏膜准确称质量后加49倍生理盐水,用组织匀浆机制成质量分数为1/50的胃黏膜匀浆。按照 H^+ , K^+ -ATP酶活性测定试剂盒说明进行操作。

统计学处理 所有资料均用mean \pm SD表示,应用SPSS10.0统计软件进行分析,多组均数比较采用ANOVA检验。 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 牛磺酸对大鼠UI的影响 溃疡模型组UI值较正常对照组显著升高($P < 0.01$);与溃疡模型组相比,牛磺酸处理组UI值明显下降($P < 0.01$,表1)。提示幽门结扎可诱导胃黏膜损伤发生,而牛磺酸则明显减轻幽门结扎后胃黏膜损伤的作用。

2.2 牛磺酸对大鼠胃液总酸度值及壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性的影响 溃疡模型组大鼠胃液总酸度值较正常对照组明显增大($P < 0.01$),而壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性较之后者明显升高($P < 0.01$);与溃疡模型组相比,牛磺酸处理组胃液总酸度值明显减小($P < 0.01$), H^+ , K^+ -ATP酶活性降低($P < 0.05$,表1)。提示幽门结扎后大鼠胃壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性升高,胃酸分泌增多;而牛磺酸可以对抗幽门结扎后所致的壁细胞 H^+ , K^+ -ATP酶活性升高,削弱胃酸分泌,减少胃酸分泌。

2.3 牛磺酸对大鼠胃液胃蛋白酶活性的影响 溃疡模型组大鼠胃液胃蛋白酶活性较正常对照组

表 1 各组溃疡指数(UI)、胃液总酸度值、壁细胞H⁺, K⁺-ATP酶活性和胃液胃蛋白酶活性的测定结果(Mean ± SD, n = 15)

分组	溃疡指数	胃液总酸度值 (mmol/L)	壁细胞H ⁺ , K ⁺ -ATP酶活性 [U/mg(protein)]	胃液胃蛋白酶活性 [μg/(mL · min)]
正常对照组	0	20.34 ± 4.40	6.95 ± 1.03	5.83 ± 1.22
溃疡模型组	35.3 ± 3.7 ^b	28.56 ± 3.81 ^b	8.86 ± 1.50 ^b	7.58 ± 1.58 ^b
牛磺酸处理组	15.4 ± 3.6 ^d	19.58 ± 3.68 ^d	7.62 ± 1.46 ^c	6.36 ± 1.45 ^c

^bP<0.01 vs 正常对照组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 溃疡模型组.

明显升高($P<0.01$); 与溃疡模型组相比, 牛磺酸处理组胃液胃蛋白酶活性明显降低($P<0.05$, 表1). 提示幽门结扎后大鼠胃液胃蛋白酶活性升高、分泌增多; 而牛磺酸可以降低胃液胃蛋白酶活性, 减少胃液胃蛋白酶分泌.

3 讨论

溃疡病是一种以疼痛为主要临床表现的病症, 其病因病机至今尚未完全阐明. 但普遍认为其形成主要是攻击因子与防御因子之间失衡所致^[1]. 攻击因子主要指胃酸、胃蛋白酶、幽门螺杆菌、药物损害及氧自由基等^[6-7]; 防御因子通常有胃黏液-碳酸氢盐屏障、胃黏膜屏障、黏膜血流、细胞更新、前列腺素及表皮生长因子等. 胃酸和胃蛋白酶是主要的攻击因子, 可直接对胃黏膜产生损害^[8]; 同时, 胃酸能激活已分泌的胃蛋白酶, 两者协同作用, 对胃黏膜进行侵蚀和破坏. 而胃黏膜血流量(GMBF)改变在应激性溃疡发生机制中的作用, 近十多年来日益得到重视. 大多数学者认为, GMBF的减少是导致应激性胃黏膜糜烂出血和溃疡形成的主要原因^[9-10]. 氧化应激产生时, 氧自由基产生增加, 可导致胃黏膜细胞凋亡率增加, 加重胃黏膜损害和促进溃疡形成^[11]. 另外, 胃溃疡发生还与心理社会因素有关^[12]. 因此, 胃溃疡的发生是由多因素造成的, 针对这些因素设定相应的治疗策略成为当前防治溃疡病的热点.

我们当前实验即是在幽门结扎型大鼠胃溃疡模型上, 观察牛磺酸对大鼠胃溃疡中胃酸和胃蛋白酶分泌的影响. 我们观察到, 在幽门被结扎后大鼠胃黏膜溃疡指数增大, 同时伴胃酸和胃蛋白酶分泌增多, 以及胃黏膜壁细胞H⁺, K⁺-ATP酶活性升高. 因此, 幽门被结扎后大鼠确实产生了溃疡性胃黏膜损伤; 同时胃壁细胞被激活, H⁺, K⁺-ATP酶对H⁺转运功能增强, 故胃酸分泌增多. 而在大鼠溃疡发生前, 预先给予灌饲牛

磺酸, 则降低了溃疡发生后大鼠胃黏膜溃疡指数(UI), 使其胃酸和胃蛋白酶分泌减少, 并伴壁细胞H⁺, K⁺-ATP酶活性降低. 由此我们推测, 预先给予牛磺酸可防治大鼠胃溃疡性黏膜损伤, 其机制与抑制胃酸、胃蛋白酶分泌有关. 除此之外, 牛磺酸防治大鼠胃溃疡的机制, 尚与其抗氧化应激作用、抑制内皮素生成、增加胃黏膜血流量等有关^[13-17].

总之, 牛磺酸防治大鼠胃溃疡的作用机制有待进一步探索.

4 参考文献

- Synnerstad I, Johansson M, Nylander O, Holm L. Intraluminal acid and gastric mucosal integrity: the importance of blood-borne bicarbonate. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G121-G129
- 李金芳, 周荫庄, 屠淑洁. 牛磺酸对细胞的保护功能. 首都师范大学学报(自然科学版) 2006; 27: 63-66
- Ye RD, Yang QZ, Xiao W, Liu FE, Chen JK. Antiulcer effects of lycium barbarum polysaccharide in rats. *J Med Col PLA* 2005; 20: 161-164
- Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93
- 向明, 袁继红, 储潼, 张进芳, 郝长江. 乙酰谷氨酰胺锌抗实验性胃溃疡的作用研究. 中国药理学杂志 2001; 36: 666-668
- Shirasaka D. Helicobacter pylori VacA and gastric ulcer. *Int J Hematol* 2006; 84: 316-318
- Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A. Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1187-1202
- 陆国明, 李玉梅, 章明, 王启志. L-精氨酸对应激状态下大鼠胃黏膜损伤及壁细胞泌酸的影响. 中国药理学杂志 2005; 40: 1797-1800
- Kawano S, Tsuji S. Role of mucosal blood flow: a conceptional review in gastric mucosal injury and protection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: D1-D6
- 罗燕军, 于皆平. 胃粘膜血流变化的影响因素. 世界华人消化杂志 2001; 9: 671-674
- 汤净. 消化性溃疡患者血中LPO含量, SOD及GSH-PX活性观察. 世界华人消化杂志 2000; 8: 487-488
- Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond Helicobacter pylori and NSAIDs. *J Psychosom Res* 2006; 60: 407-412
- Hung CR. Effect of taurine on gastric oxidative

■创新盘点

本文首次在幽门结扎型大鼠胃溃疡模型上, 观察到预先给予牛磺酸可防治大鼠胃溃疡性黏膜损伤, 其机制与抑制胃酸、胃蛋白酶分泌有关.

■同行评价

本研究方法和
技术有一定创新性。
实验设计合理,文
章的科学性、创
新性和可读性能
较好的反映我国
或国际胃肠病学
基础研究的先进
水平。

- stress and hemorrhagic erosion in brain ischemic rats. *Chin J Physiol* 2006; 49: 152-159
- 14 Zeybek A, Ercan F, Cetinel S, Cikler E, Saglam B, Sener G. Taurine ameliorates water avoidance stress-induced degenerations of gastrointestinal tract and liver. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1853-1861
- 15 Sener G, Sehirli O, Cetinel S, Midillioglu S, Gedik N, Ayanoglu-Dulger G. Protective effect of taurine against alendronate-induced gastric damage in rats.

Fundam Clin Pharmacol 2005; 19: 93-100

- 16 Balasubramanian T, Somasundaram M, Felix AJ. Taurine prevents Ibuprofen-induced gastric mucosal lesions and influences endogenous antioxidant status of stomach in rats. *ScientificWorldJournal* 2004; 4: 1046-1054
- 17 李小平, 徐家瑞. 牛磺酸防治大鼠急性胃粘膜损伤的实验研究. *中国现代医学杂志* 2000; 10: 9-10

电编 郭海丽 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第七届全国消化道恶性病变介入诊疗暨第四届 消化介入新技术研讨会会议及征文通知

本刊讯 第七届全国消化道恶性病变介入诊疗研讨会是卫生部“十年百项”适宜技术推广、上海市重大医学成果转化及国家级继续医学教育项目,为进一步提升国内消化系疾病尤其是消化道恶性病变介入诊治的技术水平,我们联合上海同仁医院、山东省立医院和山东省医学影像研究所,定于2007-09-21/25在山东省济南市举办第七届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入新技术研讨会,参会者可获得国家级一类继续医学教育学分12分。会议将以专题讲座、论文交流、操作演示及研讨沙龙多种形式相结合,安排相关学科的著名专家着重介绍消化道病变内镜治疗、介入放射学治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗的新理论、新技术和新方法。

1 征文内容

包括消化道恶性病变内镜治疗、介入放射治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等。消化系良性病变如门静脉高压、胆道结石、消化道出血等的内镜及介入新技术应用。消化病诊治边沿交叉学科与消化介入诊治新技术相关的论著、文献综述、临床经验、个案报告等各类稿件。

2 征文要求

专题讲座由组委会约稿,也可自荐,需全文。论著需1000字以内的标准论文摘要,经验交流、短篇报道等全文限1000字以内。所有稿件内容应科学、创新、实用、数据准确,书写规范,稿件应是未发表过的论文,优秀论文将安排在国家级杂志上发表。所有稿件一律要求电脑打印(WORD格式),邮寄者需附软盘;特别鼓励用E-mail投稿(用附件WORD格式)。截稿日期:2007-07-31。征集疑难病例:会议将安排专门时间研讨疑难病例,欢迎与会代表将临床中遇到的疑难病例带到会上讨论。通信地址:山东省立医院消化科张春清收,济南市经五路纬七路324号,邮编:250021。联系电话:0531-85186350,86701337;传真:0531-87902348;E-mail:zhchqing@medmail.com.cn。