维普资讯 http://www.cqvip.com

15. Kirk LM, Harry KG, Clyde AH, et al. Musculoskeletal applications of nuclear magnetic resonance. Radiology 1983,147:161-171.
16. Kean DM, Worthington BS, Preston BJ, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the knee: examples of normal anatomy and pathology. Br J Radiol, 1983,56:355-364.
17. Reicher MA, Rauschning W, Gold RH, et al. High-resolution magnetic resonance imaging of the knee joint: normal anatomy. AJR, 1985,15:895-902.
18. 李文元,杨秀军,庄海越.膝关节半月板撕裂的MRI诊断价值.现代医用影像学,1999,8(2):60-62.
19. Rose PM, Demlow TA, Szumowski J, et al. Chondromalatia Patellae: Fat-Supressd MR Imaging. Radiology, 1994,193(2):437-440.
20. Prescher A, Adam G. Cross-sectional anatomy of the knee. Surg Radiol Anat. 1990,12:19-29.
21. 李克,陈星荣.盘状半月板的MRI表现.中华放射学杂志,1993,2(4):250-253.
22. 马兆龙,王唯析,董志宏,等.膝关节的断层影像解剖学研究.解剖学报,1998,7(增刊):126-128.
23. Stone KR, Stoller DW, Irving SG, et al. 3D MRI volume sizing of knee meniscus cartilage. Arthroscopy, 1994,10(6):641-644.
24. 张绍祥,刘正津,何光篪,等.生物塑化薄层连续断面的计算机三维重建.解剖学报,1996,27(2):113-118.

(收稿:2000-04-28)

一氧化氮在胃溃疡发病机制中的作用

凌娜佳* 梅 峰* 陈维佩**

消化性溃疡疾病,尤其是胃溃疡是一种十分常见的消化系统慢性疾病,传统观点认为胃液和胃蛋白酶的消化作用是溃疡形成的基本因素,现在的研究则认为,消化性溃疡的发病机制绝非单一因素,而是包括了分子生物学,遗传学,环境学等多方面的因素,而在分子生物致病机理研究中,一氧化氮(NO)作为一种胃肠粘膜保护因子而越来越受到人们的关注,其研究也不断地证实了NO与胃溃疡的发生有着密切关系,它在胃粘膜保护与损伤中有着双重性。本文就NO与胃溃疡疾病的关系作一综述。

一、一氧化氮的生理特点与生物效应

一氧化氮是L-精氨酸在一氧化氮合酶(NOS)的作用下,生成胍氨酸时其胍基氮被羟化而成的一种血管活性物质。其中NOS具有两种形态:固有型(cNOS)和诱生型(iNOS)。cNOS是许多正常组织中基本存在的一种酶,其主要存在于血管内皮细胞,神经细胞和血小板中,它可因各种激素,化学及机械因素作用于细胞而活化[1],其合成的NO寿命极短(几秒到几分钟);i-NOS以存在于白细胞等炎症细胞的细胞质中为代表,包括心肌细胞、肝细胞、神经细胞、小神经胶质细胞、中性白细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞[2],它只在细胞受到刺激被激活后才表达,生成的NO能持续相对较长时间(几小时到几天),诱导iNOS的刺激物包括血红素、IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-2、内毒素等[3]。

iNOS催化合成的NO是一种稳定的,中等水溶性的有色气体,半衰期短,进入靶细胞后,作用于体内鸟苷酸环化酶,使三磷酸鸟苷酸转化成5-环化磷酸鸟苷酸(cGMP)[4],从而发挥生理作用,如介导平滑肌舒张,调节胃粘液分泌,阻止血小板聚集和中性白细胞粘附等;而大量NO渗入靶细胞后,则通过使核糖核苷酸还原酶失活,抑制细胞DNA生成,或通过脱氨基作用直接损伤DNA,从而发挥细胞毒作用和杀菌机制。

二、NO与胃溃疡

1.适量NO对胃肠粘膜的保护作用

据研究认为NO对胃肠粘膜的保护功能主要是通过粘膜血流调节来实现的。NO也称作内皮细胞松弛因子,正常情况下由cNOS催化所得,是重要的胃粘膜血管扩张介质。有研究证实乙酰胆碱和缓激肽等介质引起的胃粘膜血流增加均依赖于血管内皮细胞释放NO[5],这表明,NO不但可通过舒张血管平滑肌而达到直接扩血管的作用,而且它还可能是其他血管介质的协同剂或终末介质。NO还可作为介导因子抑制中性粒细胞活化和抑制血小板聚集、粘附,防止了微血管损伤,这与其增加粘膜血流和修复粘膜损伤有着密切联系。NO还可通过调节胞内cGMP而发挥调节胃粘液分泌的作用。有人对狗做了活体实验后认为,内源性NO还参与了胃酸分泌的刺激调节,其机制可能是部分地由促胃酸激素和胃血流变化所介导[6]。NO的形成还可能是机体或细胞抵御外来病原的第一道防线,它可直接作用于微生物(细菌、病毒)、寄生虫、肿瘤细胞、同种异体抗原等,同时启动机体其他免疫防御系统,如巨噬细胞、中性粒细胞,它还可不被超氧阴离子所活化,并被超氧化物歧化酶保护,能与氧自由基发生反应,因而NO还是一种有效的氧自由基清除剂[7]。Hutcheson等的研究也表明了NO具有维持血管完整性,降低血管通透性的作用[8]。此外,NO还是抑制性非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经的传递和调节介质[9],胃底基础张力,

* 作者单位:400038 重庆第三军医大学学员旅三队
** 第三军医大学外科应用解剖与手术学教研室

维普资讯 http://www.cqvip.com

食物进入胃后引起的胃生理性扩张及咽蠕动的生理性下行性抑制作用等均靠NO来调节。总之,NO可能从四个方面对胃肠粘膜起到保护的作用:①胃肠粘膜血流调节;②胃肠道分泌功能调节;③胃肠粘膜免疫防御保护屏障;④胃肠动力调节。

2.NO减少与胃肠粘膜损伤

NO舒血管作用与内皮素(ET)的缩血管作用构成了胃肠粘膜局部血液动力学重要的平衡机制,正常情况下两者处于动态平衡,且有着负反馈影响[10]。在应激状态时某些致溃疡因子的作用下或体内cNOS功能缺陷时,ET和NO的产生、释放发生了量的改变,动态平衡也就遭到破坏。研究表明,Hp-胃溃疡者(即排出了因感染时炎症介质刺激iNOS产生过量NO的因素)、其血浆(清)NO明显低于对照组,而ET则明显高于对照组,因而ET/NO的平衡失调、导致了NO的保护作用削弱、使得氧自由基的清除减少、血小板聚集、中性白细胞附壁增多以及胃粘膜血管强烈收缩、而造成胃粘膜缺血缺氧和酸中毒,同时胃的缺血缺氧又加重了内皮细胞的损伤从而进一步加重ET/NO释放的失衡,形成恶性循环,其最后结果是以损伤因子与保护因子失衡导致胃粘膜屏障的破坏而形成溃疡。

3.过量NO对胃粘膜的损伤

研究表明,NO不仅是一种血管舒张因子、还是一种重要的炎症介质。各种急、慢性炎症,全身炎症反应综合征及脓毒血症时,NO水平显著升高[1]。其机制可能是NOS具有氧辅助因子的结合部位,具有产生超氧化物的能力,当超量NO释放、机体内L-精氨酸相对缺乏,此时,过剩的iNOS可还原氧分子产生O_2和H_2O_2,生成的活性氧对组织和细胞具有损伤作用,同时,过量的NO很容易在O_2存在时转变为过氧化亚硝酸($OONO^-$),后者可分解为OH和NO_2,通过自由基链式反应导致含巯基蛋白和脂质氧化[11],从而引起了急慢性炎症。有研究认为Hp+胃溃疡患者血浆、胃粘膜中NO_2/NO_3含量明显升高,这是由于Hp感染激活单核巨噬细胞、中性粒细胞释放的细胞因子IL-1、IL-2、TNF以及Hp脂多糖、使外周血单核细胞、肺泡巨噬细胞、枯否细胞等受到激发,其iNOS诱导生成大量NO,因而,在Hp感染时、NO生成增多,在提高机体抵抗外来微生物能力的同时,也加重了机体正常组织的损伤,从而形成了消化性溃疡。Laszlo等[12]应用iNOS专一抑制剂氨^G-单甲基L-精氨酸(L-NMMA)可显著减少NO的生成,起到减轻胃肠粘膜损害的作用,从而证明了NO增多与胃粘膜损伤密切相关。

综上所述,NO在胃肠粘膜的损伤与保护中有着双重效应,即基础释放量的NO对胃肠粘膜起保护作用,使其免受血管因素和氧自由基的损伤;而低水平或高水平长时间NO释放,都可直接或间接引起组织细胞的损伤和胃粘膜屏障的破坏,从而形成消化性胃溃疡。

参 考 文 献

1. Forsterman U, Closs EI, Pollok JS, et al. Nitric oxide synthase: characterization, purfication, molecular cloning and functions. Hypertension, 1994,23(2):1121-1131.
2. Chartrain NA, Geller DA, Koty PP, et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. J Biolchem, 1994,269(9):6765-6772.
3. Davies MG, Fulton GJ, Hagen DO. Clinical biology of nitric oxide. Br J surg, 1995,82(12):1598-1610.
4. Moncada S, Higg A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med, 1993,329(26):2002-2012.
5. Anggard E. Nitric Oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet, 1994,343:1199-1206.
6. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, et al. Nitric oxide in gastroprotection by sucralfate, mild irritant, and nocloprost role of mucosal blood flow. Dig Dis Sci, 1994,39(3):593-600.
7. Beckman JS, Grow JP. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. Bio Chem Soctrans, 1993,21(3):330-341.
8. Hutcheson IR, Whittle BJR, Boughton-Smith NK. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in exdotoxin-inducedacute intestinal damage in the rat. Br J Pharmacol, 1990,101(4):815-820.
9. Mekirdy ML, Nckirdy HI, Johnson CD. Non-adrenergic noncholinergic inhibitory innerration shown by electrical field stimulation of isolated strips of human gall bladder muscle. Gut, 1994,35(3):412-416.
10. Moninier LF, Gourille AC, Mondots. Hemody namic and pharmacological exaluation of the vasodilator and vasocoustrictor effects of endothelin-1. Sarat J Pharmacol Exp Ther,1990,14:252-300.
11. 张忠兵.一氧化氮在消化系统的生成和分布及其临床意义.中华消化杂志,1994,14:236-239.
12. Laszlo F, Whittle BJR, Moncada S. Time-dependent enhancement of inhibition of endotoxin-induced vascular injury in rat intestinal by nitric oxide synthase inhibitors. Br J Pharmacol, 1994,111(8):1309-1315.
13. 王吉村,孙长光,等.一氧化氮在消化系统及其疾病中的作用.国外医学消化系统疾分册,1996,16(1):35-39.
14. 陈慎仁,陈林兴,陈少如.诱生型一氧化氮合酶与疾病.中国病理生理杂志,2000,16(2):179-183.
15. 吴承堂.一氧化氮与肠道损伤.中国普通外科杂志,1999,8(6):470-471.

(收稿:2000-05-08)