维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0035-03

降钙素基因相关肽对消化性溃疡的作用探讨

王 立[1]，张晓恒[2]，高渝军[2]、李荣亨[2]

（1. 重庆医科大学临床学院消化内科；2. 重庆医科大学临床学院中医科 重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨降钙素基因相关肽在消化性溃疡发病机制中的作用。方法：本文采用放免法测定了46例胃十二指肠溃疡病患者、15例正常对照的血浆及组织中CGRP的含量和其与溃疡面积的相关性。结果：在各溃疡组血浆CGRP的浓度与正常组比较均降低。溃疡活动期血浆CGRP浓度较低、与对照组比较有显著性差异$P<0.01$。愈合期含量较高、疤痕期浓度逐渐恢复、与对照组比较无显著性差异$P>0.05$。溃疡边缘粘膜组织中CGRP的含量明显低于自身正常粘膜组织及对照组粘膜组织中的含量，且粘膜组织中CGRP的含量与溃疡面积无相关性($r=0.2526$、$P>0.05$)。结论：本组试验结果提示，降钙素基因相关肽在消化性溃疡的修复中可能起着重要的作用。且低水平的降钙素基因相关肽可能是溃疡形成的因素之一。

【关键词】降钙素基因相关肽；消化性溃疡；内窥镜

【中国图书分类法分类号】R573.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-04-16

Study of the effect of the calcitonin gene-related peptide on the pathogenesis of peptic ulcer

Wang Li ,et al

(Department of Gastroenterology , College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: To study the effect of the calcitonin gene-related peptide on the pathogenesis of peptic ulcer. *Methods* : In this article, the concentrations of calcitonin gene-related peptide in gastric mucosa and peripheral plasma were assessed by radioimmunoassay in 46 patients with peptic ulcer and 15 healthy adults. The relationship between CGRP concentrations in plasma or mucosa and the area of ulcer was examined. *Results*: The results showed that plasma calcitonin gene-related peptide concentrations were reduced ($P<0.01$ compared with normal) in the ulcer groups. Plasma CGRP concentrations in active stages of ulcer were significantly less than those in normal subjects, and those in healing stages were significantly greater than those in normal subjects ($P<0.01$), and those in scarring stages of ulcer were gradually restored .CGRP level of ulcer mucosa was different from CGRP level of its normal mucosa and the mucosa of control groups (2.5289±2.576 pmol/L/g; 7.374±6.7045 pmol/L/g, $P<0.01$; and 5.4515±1.7784pmol/L/g, $P<0.01$).There was no correlation between the calcitonin gene-related peptide concentrations in mucosal specimens from ulcer margins and the area of ulcer ($r=0.2526$, $P>0.05$). *Conclusion* : Our studies suggest that CGRP might participate in a restoration mechanism of ulcer; and locally reduced calcitonin gene-related peptide may be an important factor contributing to the pathogenesis of peptic ulcer.

【Key words】 Calcitonin gene-related peptide; Peptic ulcer; Endoscopes

降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）是80年代初由Amara和Rosenfeld等[1]应用基因重组技术发现的一种由37个氨基酸组成的生物活性肽。经多年的研究发现CGRP广泛分布于中枢和外周神经系统，尤其是感觉神经元的末梢和胃肠道的壁内神经丛。是迄今为止发现的最强有力的舒张血管物质。CGRP具有调节胃肠道粘膜的血流、分泌及运动等功能。国内外大量动物实验证实CGRP在维持胃肠道的完整性、抵御外来伤害方面、可能起重要的作用。为探讨CGRP在消化性溃疡发病机制中的作用，本文检测了消化性溃疡患者血浆及粘膜组织中CGRP的含量、以期了解CGRP在消化性溃疡发病机制中及溃疡愈合时所起的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

经我院胃镜室胃镜检查确诊的胃十二指肠溃疡46例，其中胃溃疡12例，十二指肠溃疡28例，复合溃疡6例。男34

作者介绍：王 立（1960- ），女，副主任医师，硕士，主要研究方向：消化系统疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

例，女12例；年龄20－70岁，平均44.15岁。正常对照组为同期经胃镜检查无阳性发现者15例；男8例，女7例；年龄19－60岁，平均为33.33岁。实验组及对照组患者均无呼吸系统、心血管系统、肾脏或肝脏疾病，近期内亦无服用解热镇痛药或其它药。

消化性溃疡严重程度的判断采用Sakitas内镜分期标准法[2]将溃疡分为三个期。活动期具有厚的白苔敷盖在溃疡基底部，溃疡边缘粘膜充血、水肿明显；愈合期可见溃疡基底部有薄白苔，其内有新生的上皮；疤痕期基底无白苔，被红色新生的上皮所替代。

溃疡直径用活检钳来测量(Olympus FB25K，张开直径约0.5cm)。溃疡面积用πr^2计算。

1.2　标本采集

经胃镜诊断溃疡后，在溃疡边缘取粘膜组织3块，并在距溃疡边缘约5cm以上处取相对正常粘膜组织约3块，作为自身对照。将获取的粘膜组织称重，立即放入1ml 1N醋酸溶液内，略作碾磨，然后在100℃水浴中煮沸10min，超声匀浆，以3000转/min离心15min，收集上清液，用磷酸缓冲液稀释后直接测CGRP的含量。

采集静脉血3ml置入含有10%EDTA(60μl)的试管中，混匀，在4℃下以3000转/min离心10min，分离血浆并加1000IU抑肽酶混匀后保存在-20℃待测。

1.3　CGRP的测定方法

血浆及组织的CGRP测定均采用放免法测定，药盒从解放军总医院东亚免疫技术研究所购进。严格按照说明书进行操作。其灵敏度为15pg/ml，可测范围20－1200pg/ml。每个样本均作平行管。将样品加入1.1×1.1放免专用圆底塑料管内，加^{125}I-CGRP混均24h以后，最后用PR试剂分离游离的与结合的^{125}I-CGRP，在4℃下以3000转/min离心20min，吸弃上清液，用美国CANBRA公司产的COBRA-1型自动r计数仪测定其沉淀物的cpm数。

在测定时以CGRP标准浓度为横坐标，Bi/Bo为纵坐标绘制标准曲线，并根据标准曲线计算出每升血浆或每克组织CGRP免疫反应物质的浓度，浓度以pmol/L或pmol/L/g表示。

1.4　统计学方法

实验数据以$\bar{x}\pm s$表示，统计方法采用方差分析，Newman-Keuls检验、配对t检验及直线相关分析。

2　结　果

在各实验组血浆CGRP均有不同程度的降低、与正常对照组比较具有显著性差异，其P值分别小于0.01（见表1）。

溃疡活动期血浆CGRP浓度（12.0493±3.5553，$n=40$）较低，与对照组（20.8221±2.4537，$n=15$）比较有显著性差异（$P<0.01$，$q=10.6976$）；分别与愈合期（22.9749±5.5951，$n=12$）及疤痕期（20.9207±4.0198，$n=7$）比较亦有显著性差异($P<0.01$，q分别为21.1541，7.9942)。愈合期血浆CGRP较疤痕期及对照组均较高，但P值均大于0.05，无显著性差异（见图1）。

表1　各组血浆CGRP的含量（pmol/L）

转染天数	n	$\bar{x}\pm s$
胃溃疡组	12	10.9761±3.0601△
十二指肠球部溃疡组	28	12.5092±3.70229△
复合性溃疡组	6	10.9932±2.8927△
对照组	15	20.8221±2.4537*

**与对照组比较$P<0.01$；△溃疡组间比较$P>0.05$

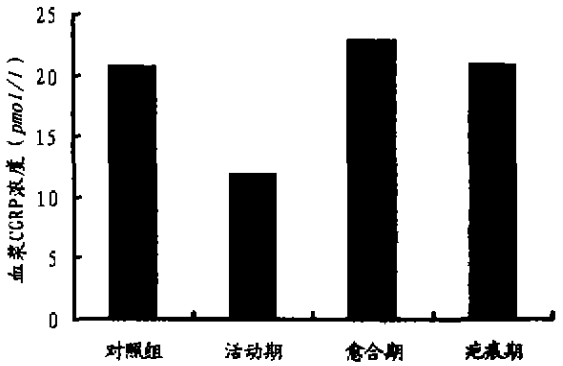


图1　血浆CGRP在溃疡各期中的含量（pmol/l）

溃疡边缘粘膜组织内CGRP含量明显降低，与自身正常粘膜组织相比亦有显著差异($P<0.01$，$q=22.9915$)，与正常对照组粘膜组织比较有明显的差异($P<0.01$，$q=10.7968$)(见表2)；自身正常粘膜组织内CGRP的含量较对照组粘膜组织中的含量要高，这可能与溃疡的修复有关。病灶粘膜组织内CGRP的含量与溃疡面积(0.3752±0.4212)的大小无相关性($r=0.2526$，$P>0.05$)。这些均提示低水平的降钙素基因相关肽可能参与了溃疡的形成，而与溃疡的严重程度无关。

表2　胃粘膜组织CGRP的含量（pmol/L/g）

	溃疡边缘粘膜组织	自身正常粘膜组织
溃疡组	2.5289±2.576*△	7.374±6.7045△
对照组		5.4515±1.7784

*与自身正常粘膜组织比较$P<0.01$;
△与对照组粘膜组织比较$P<0.01$

3　讨　论

维普资讯 http://www.cqvip.com

人的胃十二指肠球部粘膜24h完全浸泡在含腐蚀性很强的盐酸和含有能水解蛋白质的胃蛋白酶的胃液中，并且常与各种对胃粘膜有损害的物质接触，然而，正常人却能保持胃十二指肠粘膜的完整性，说明机体存在着自身防御的机制。一旦粘膜的防御机制被减弱，或（和）对粘膜有攻击作用的因素增强，粘膜就会受到损伤，进而形成溃疡。有研究证明多种胃肠肽和胃肠激素参与了胃粘膜的这些保护机制和攻击因素[3]。

CGRP是一个参与多种功能调节的神经肽，具有神经递质、神经调质、自分泌和旁分泌的功能。分布在整个消化道粘膜层、粘膜下和肌间神经丛、小血管周围和胰腺，以胃粘膜层内的密度最高[4,10]。CGRP对胃肠道的作用主要有抑制胃酸分泌、减缓胃肠的蠕动、增加胃肠粘膜的血流量和刺激生长抑素的释放[5~8]。Evangelist S[9]等在溺水诱发的溃疡动物模型的胃粘膜组织中，发现CGRP的含量很低。如果预先在静脉内灌注CGRP，溺水形成的溃疡明显减少。而用辣椒素（capsaicin）功能性阻断传入神经，CGRP的这种保护作用就被抑制。这些均提示内源性和外源性CGRP具有保护胃粘膜的作用，避免了溃疡的形成。

本组试验显示溃疡病患者血浆及病灶粘膜组织中CGRP含量较对照组明显减低，且溃疡边缘粘膜组织CGRP含量明显低于其自身相对正常的粘膜组织的CGRP含量。溃疡活动期血浆及粘膜组织内CGRP的含量低是因还是果，目前并不很清楚，有待进一步研究。粘膜组织中CGRP的含量与溃疡面积大小无相关性，其r值为0.2526，$P>0.05$。也许低水平的CGRP是溃疡形成的一个因素，而与溃疡的严重程度无关。距溃疡有一定距离的所谓正常粘膜组织内CGRP的含量较溃疡粘膜组织内的含量要高，同时较正常组粘膜组织内CGRP含量亦高，其P值<0.01。这些现象均提示CGRP的舒张血管、增加血流量可能在修复溃疡方面起作一定的作用。Miller CA[10]等亦曾发现CGRP可诱导受损的离体小鼠胃粘膜组织进行修复、愈合，促进胃粘膜的完整性。在溃疡各期中血浆CGRP有不同程度的改变，活动期降低最明显，愈合期增高，疤痕期逐渐恢复至正常。这些现象显示CGRP通过内分泌在溃疡的修复、愈合起作某些作用。

血浆及组织内的CGRP可能是由于溃疡在形成过程中产生的一些炎性介质或内皮素等因素刺激对辣椒素敏感的感觉神经元，致这些神经兴奋，引起CGRP释放。从本组试验可看出CGRP既可通过内分泌亦可通过旁分泌在发挥作用。CGRP可与胃肠道粘膜细胞上的受体结合，而发挥其生物学效应。抑制胃酸分泌、增加胃粘膜的血流量及刺激生长抑素的释放。这些均有助于溃疡的愈合。

简而言之，局部胃粘膜组织的降钙素基因相关肽可能因某种因素的影响而下降，低水平的降钙素基因相关肽可能是溃疡形成的一个因素。当溃疡形成后，局部组织的缺血缺氧、炎性物质及其它肽类物质，可刺激辣椒素样感觉神经，引起CGRP的释放。后者有强烈的抑制胃液分泌、刺激胃肠激素的释放和调节胃肠的血流量，从而促进溃疡的愈合。

参 考 文 献

[1] Amara SG, Jones V, Rosenfeld MG, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression gengerates mRNAs encoding differentpolypeptide products[J]. Nature, 1982;298:240-244.

[2] Whittle BJR, Esplugues JV. Induction of rat gastric damage by the endothelium-derived peptide, endothelin[J]. Br J Pharmacol, 1988; 95:1011-3.

[3] Playford RJ. Peptide and gastrointestinal mucosal in tegrity[J]. Gut, 1995,37:595-597.

[4] 周 吕. 肠神经系统脑肠肽[J]. 中华消化杂志, 1996;16:287-289.

[5] Rossowski WJ, Jiang NY, Coy DH. Adrenomedullin, amylin, calcitonin gene-related peptide and their fragments are potent inhibitors of gastric acid secretion in rats[J]. Eur J Pharmacol, 1997;336(1): 51-63.

[6] Katsoulis S, Conlon MJ. Calcitonin gene-related peptides relax guinea-pig and rat gastric smooth muscle[J]. Eur J Pharmacol, 1989; 161:129-134.

[7] Bauerfeind P, Hof R, Hof A. et al. Effect of hCGRP I and II on gastric blood flow and acid secretion in anesthetized rabbits [J]. Am J Physiol, 1989; 256(s): 145-149.

[8] Bunnett NW, Helton WS, Debas HT, et al. CGRP stimulates the release if pro-somatostatin derived peptides from the gastric fundus[J]. Am J Physiol, 1990; 258(s): 316-319.

[9] Evangelist S, Renzi D. A protective role for calcitonin gene-related peptide in water-immersion stress induced gastric ulcers in rats[J]. Pharmacol Res, 1997; 35(4): 347-350.

[10] Miller CA, Nakashima M, Gittes GK. Calcitonin gene-related peptide upregulates the restitution of rat gastric mucosa in vitro[J]. J Surg Res, 1995;58(4): 421-424.