维普资讯 http://www.cqvip.com

255-257

(13)

胃粘膜一氧化氮合成酶与血清胃泌素在十二指肠溃疡的变化

R573.102

临床学院消化科 姜 政* 余剑平 刘纯伦 王丕龙 刘新才
重庆职工医学院 汪志群

提 要 为探讨一氧化氮合成酶(NOS)在十二指肠溃疡(D U)的变化及其意义，我们观察了29例幽门螺杆菌(HP)阳性的活动期DU患者，在抗HP治疗前后的胃粘膜NOS活性及空腹血清胃泌素浓度的变化，并与12例非溃疡性消化不良患者进行比较。结果显示：活动期DU患者胃粘膜NOS活性及血清胃泌素浓度明显高于抗HP治疗后的愈合期DU患者($P<0.001$和$P<0.05$)。愈合期DU患者胃粘膜NOS活性及胃泌素浓度与对照组无显著差异($P>0.05$)；HP根除者与未根除者NOS变化无明显差异($P>0.05$)。而胃泌素浓度在HP根除者明显下降($P<0.001$)。提示：活动期DU患者NOS活性升高可能具有调节胃泌素分泌而有益于溃疡愈合。

关键词 一氧化氮合成酶；胃泌素；十二指肠溃疡
中图分类号 R573.1

一氧化氮由一氧化氮合成酶(NOS)催化左旋精氨酸产生，并参与人体内多种生理和病理生理过程。胃粘膜上皮细胞、内皮细胞及氮能神经等组织内均有NOS存在。所产生的内源性一氧化氮对胃粘膜血流、胃酸分泌的影响在基础研究中已有报道[1-4]，但在消化性溃疡中的作用，其临床资料甚少。为此，我们观察了幽门螺杆菌(HP)阳性的活动期十二指肠溃疡(DU)患者，经三联疗法治疗前后胃粘膜NOS活性和空腹血清胃泌素浓度的变化。

1 病人与方法

1.1 病人 胃镜确诊的活动期DU，于胃窦大弯侧距幽门2～3cm处钳取胃粘膜4块，分别用于快速尿素酶试验、涂片(Gram's 染色)HP镜检、HP－PCR及胃粘膜NOS测定。凡快速尿素酶试验、HP涂片及HP－PCR均阳性者为入选病例。共入选29例，男性21例，女性8例，平均年龄39.5岁，平均病程6.9年。入选者同时采空腹静脉血3ml作血清胃泌素测定。12例非溃疡性消化不良患者作对照，男性7例，女性5例，平均年龄36岁，检测指标同前。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 DU组接受小剂量三联疗法。包括TDB 5ml(含铋100mg)、四环素25omg、甲硝唑200mg，每日三次，疗程14天。疗程结束后停药四周进行全面复查。

1.2.2 疗效评定 溃疡愈合指胃镜复查肉眼见溃疡消失或瘢痕形成者；溃疡较治疗前缩小或增大均为未愈合。HP根除指复查快速尿素酶试验、HP镜检和HP－PCR三项检查均阴性；凡其中一项仍阳性者为HP未根除。

1.2.3 胃粘膜NOS测定 将胃粘膜标本加入预冷胞浆缓冲液2ml，在冰浴中用玻璃匀浆器研磨3分钟，以MSE超声匀浆器间歇超声20秒，在4°C及10,000g离心30分钟。取上清液用于NOS活性和蛋白质测定。氧合血红蛋白(Hbo_2)制备参照Know等方法[5,6]。胞浆NOS活性测定参照Feelisk及Noack原理加以改良[7]。即Nos催化L－精氨酸生成的一氧化氮与Hbo_2反应生成MetHb(2秒种内完成)其吸光度发生变化。酶促反应体系含2.5μmol Hbo_2、200 μmol $CaCl_2$、1mmol $MgCl_2$、100μmol L－精氨酸、50mmol L－缬氨酸(抑制精氨酸酶)、100μmol NADPH、40mmol磷酸钾缓冲液(pH=7.2)。加放20%(V/V)胞浆提取物，用岛津UV－265双波长分光光度计在37°C、401nm和421nm波长下监测10分钟，吸光度变化代表NOS含量。组织蛋白含量用酚试剂法测定。酶单位u=nmol/min/mg蛋白。

1.2.4 血清胃泌素测定 用放免法测定。药盒由北京原子能研究所提供，本院核医学科检测。

2 统计学处理

计量资料用平均值(标准差)表示。配对资料用Student's检验，非配对资料用Mann－Whi-

*男，1965－06出生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

tenyu检验。$P<0.05$定为有统计学差异。

3 结果

3.1 十二指肠溃疡愈合及HP根除率 29例活动期十二指肠溃疡，经三联疗法治疗后，28例溃疡愈合，愈合率为96.6%；HP根除22例，根除率为75.8%。

3.2 胃粘膜NOS活性 DU组胃粘膜NOS测定结果(表1)，显示29例HP阳性活动期DU治疗前胃粘膜NOS活性83.45(12.35)u与治疗后56.31(13.82)u相比，显著增高($P<0.001$)。同期测定12例非溃疡性消化不良患者胃粘膜NOS活性为51.00(8.80)u，与DU组治疗后胃粘膜NOS活性比较无显著差异($P>0.05$)。DU组治疗后在HP根除者胃粘膜NOS活性55.53(9.78)u与HP未根除者胃粘膜NOS活性58.43(23.45)u比较无显著差异($P<0.05$)。

附表1 十二指肠溃疡治疗前后胃粘膜NOS活性(u)

分 组	治疗前	治疗后	P值
十二指肠溃疡 ($n=29$)	83.45(12.35)	56.31(13.82)	<0.001
HP根除组 ($n=22$)	84.00(10.75)	55.63(9.78)*	<0.001
HP未根除组 ($n=7$)	81.71(17.40)	58.43(23.45)*	<0.001

u=nmol·min^{-1}·mg^{-1}蛋白

*$P>0.05$

3.3 血清胃泌素浓度 DU组血清胃泌素测定结果(表2)，29例HP阳性活动期DU，治疗前空腹血清胃泌素47.24(12.42)pg/ml。明显高于治疗后41.30(10.40)Pg/ml($P<0.05$)。而12例非溃疡性消化不良患者空腹血清胃泌素为40.04(13.90)Pg/ml与DU组治疗后比较无显著差异($P>0.05$)。DU组治疗后HP根除者血清胃泌素39.52(10.31)pg/ml较治疗前50.13(11.47)Pg/ml下降更为显著($P<0.001$)；在HP未根除者治疗后血清胃泌素为45.75(9.16)Pg/ml，高于治疗前38.13(11.48)Pg/ml，但统计学上无明显差异($P>0.05$)。

附表2 十二指肠溃疡治疗前后空腹血清胃泌素(pg/m)

分 组	治疗前	治疗后	P值
十二指肠溃疡 ($n=29$)	47.24(12.42)	41.30(10.40)	<0.05
HP根除组 ($n=22$)	50.13(11.47)	39.52(10.31)**	<0.001
HP未根除组 ($n=7$)	38.13(11.48)	45.75(9.16)**	>0.05

**$P>0.05$

4 讨论

一氧化氮合成酶可分为结构酶(cNOS)和诱导酶(iNOS)两种。本文所检测为两种酶之总和。由于结构酶(cNOS)含量极低，故测定结果主要反映胃粘膜iNOS含量[3]。

动物体外实验资料显示，一氧化氮的供体S－Nitroso－N－acetyl－Penicillamine (SNAP)可抑制大鼠离体壁细胞的酸分泌。其抑制强度与SNAP剂量呈正相关[3]。Takeuchi等在研究牛磺胆酸钠损伤的大鼠胃粘膜模型中，观察了一氧化氮对胃酸分泌的影响。发现胃粘膜受损伤后酸分泌显著降低。若事先静脉给予NOS抑制剂L－N-AME，动物的酸分泌则不受其影响，因此认为，受损伤的胃粘膜可刺激释放内源性一氧化氮。而内源性一氧化氮则抑制了胃酸分泌[4]。观察组29例活动期DU患者胃粘膜NOS活性增高，平均高于对照组1.6倍。可能由于活动期溃疡的存在，刺激了胃粘膜而导致NOS活性增高。而高活性的NOS可催化L－精氨酸生成更多的一氧化氮。一氧化氮抑制了十二指肠溃疡增高的胃酸分泌，有益于溃疡愈合。当溃疡愈合后，胃粘膜所受刺激消失，NOS活性显著下降。29例活动期DU，治疗后28例溃疡愈合。愈合者的胃粘膜NOS活性平均水平较活动期明显降低，由82.46(11.36)u降至54.46(9.78)u，与对照组比较无显著差异($P>0.05$)。提示活动期DU胃粘膜NOS活性增高，可能参与了溃疡愈合机制，对胃粘膜具有保护作用。

维普资讯 http://www.cqvip.com

观察组29例活动期DU均为HP阳性患者。胃粘膜NOS活性增高是否与HP感染有关，在观察了治疗后的结果，发现22例HP根除者与7例HP未根除者，虽然治疗前NOS活性均增高，但治疗后两者NOS活性均降低。在HP根除者与未根除者之间的胃粘膜NOS活性无显著差异($P>0.05$)。说明活动期DU胃粘膜NOS活性增高与HP感染无直接关系。

HP感染导致血清胃泌素增高已有报道，当HP根除后血清胃泌素可降至正常水平[9]。血清胃泌素的增高，可能由于慢性炎症细胞释放细胞因子刺激胃粘膜G细胞的胃泌素分泌增多，或因生长抑素分泌减少所致[10]。观察组病例HP均为阳性，空腹血清胃泌素在治疗前平均水平均显著高于治疗后及对照组($P<0.05$)，治疗后在HP根除者血清胃泌素水平下降更显著($P<0.001$)。提示HP感染或根除与DU患者血清胃泌素变化关系密切，而与胃粘膜NOS活性无关。由于治疗后的溃疡未愈合者及HP未根除者病例数太少，有待扩大病例进行进一步观察。

参 考 文 献

1.Masuda E, Sunao K, Kouichi N, et al. Gastroenterol 1995;108:58
2.Stroff T, Kambrecht N, Peskar BM, Eur J Pharmacol 1994;260:R1－2
3.Brown J.F, Hanson P.T, and Whittle BJR. Biochem Biophy Res Commun 1993;195:1354
4.Takeuchi K, Ohuchi T, Okabe S, Gastroenterol 1994;106(4Part 2): A192
5.Know RG, Salter M, Moncada S. Biochem Biophys Res Commun 1990;172:1042
6.叶应妩.等.主编.临床实验诊断学.人民卫生出版社.1989;969
7.Feelish M, Noack EA. Eur J Pharmacol 1987;139:19
8.Rachmilewitz D. Karmeli F. Eliakim R. et al. Gut 1994;35:1394
9.Dulciene M.M. Queiroz, Edilberto N. Mendes, Gifone A. Aocha, et al.Am J Gastroenterol 1993;88(8):1228
10.Mike D. Lancet 1993;342:384

(收稿日期 1997－11－03)

Changes of nitric oxide synthase and gastrin in duodenal ulcer

Jiang Zheng, et al
Department of Digestive, College of Clinical Medicine

29patients with active DU and H.Pylori(HP) positive,be fore and after triple therapy against HP, and 12 cases with non－ulcer dyspepsia as control were determined for Nitric Oxide Synthase(NOS) activity of gastric mucosa and fast serum gastrin level. Patients with active DU. before treatment, had an increased NOS activity of gastric mucosa and fast serum gastrin level than those after treatment and than the control (NOS:$P<0.001$,gastrin:$P<0.05$).NOS activity and gastrin level between the patients with healed DU after therapy and the control were of no significant difference (NOS:$P>0.05$,gastrin:$P>0.05$). Changes of NOS activity were not significant whether HP was eradicated or not($P>0.05$),but there was a significant decrease of gastrin level when HP was eradicated ($P<0.001$).Our findings suggest that increased NOS probablely promotes healing of DU by modulating gastrin secretion.

KEY WORDS Nitric Oxide Synthase; Gastrin; DU