维普资讯 http://www.cqvip.com

85-87

钙通道阻滞剂对胃粘膜的保护作用

钙通道阻滞剂，胃粘膜，保护

临床学院内科 周旭春 综述 王宜燕 审校

中图分类号 R493.7 R972

钙离子(Ca^{2+})不仅在心肌、骨骼肌的兴奋收缩偶联中起重要作用，其对平滑肌的作用也日益受到重视。细胞内游离钙浓度的变化可影响肌肉收缩、递质和激素的合成及分泌、影响细胞膜的通透性及细胞增殖。跨膜钙转运和细胞内转运系统在维持细胞内钙浓度的恒定上起着重要作用。大量$Ca^{-}2$内流，引起细胞内钙超载，使氧化磷酸化受阻。游离脂肪酸、超氧自由基过多，损伤线粒体，引起细胞坏死。钙通道阻滞剂通过阻滞Ca^{2+}内流，防止细胞内钙超负荷所引起的细胞损伤。

近年有报道试用硝苯啶(NFD)等钙通道阻滞剂治疗食管痉挛、贲门关弛缓症、食管溃疡、胃炎和消化性溃疡、肝硬化门脉高压、胰腺炎胆道痉挛、顽固性呕吐、呃逆、胃肠痉挛性腹痛、腹泻、肠激惹综合征及胃镜、肠镜检查前用药。本文就钙通道阻滞剂用于治疗消化性溃疡及其对胃粘膜的保护作用进行简要综述。

1 钙通道阻滞剂对胃酸分泌的影响

胃酸分泌的过程是组胺、胆碱能递质和胃泌素刺激相应的组胺H_2受体，胆碱能受体及胃泌素受体，经第二信使，即胞浆Ca^{2+}、环磷酸腺苷(cAMP)介导，分泌盐酸。其中，乙酰胆碱和胃泌素主要通过胞浆Ca^{2+}介导胃酸分泌，而组胺通过cAMP介导。同时Ca^{2+}也可调节肥大细胞的通透性，引起组胺释放增加，促使胃酸分泌增加，在此过程中，组胺的释放增加与Ca^{2+}摄入多少相平行。而组胺H_2受体、胆碱能受体及胃泌素受体三者之间互相关联，互相制约或促进。Smith[1]发现人体十二指肠腺苷酸环化酶活性与Ca^{2+}有关。因此，细胞内钙与泌酸的几个刺激因子及壁细胞泌酸密切相关。

临床实验证明口服或静脉注射钙剂后可使胃酸分泌增加。Behar[2]给十二指肠溃疡(DU)患者口服碳酸钙或十二指肠局部给予碳酸钙，可引起胃酸排出增加，但血钙无变化。临床上使用碳酸钙作为制酸剂治疗消化性溃疡患者，可引起胃酸反跳也支持作者的实验。Christiansen[3]给正常人和DU患者静脉内注射葡萄糖酸钙及合成胃泌素后，可使胃酸分泌增加，DU患者联合使用二者时，胃酸分泌量明显高于正常人。在使用等剂量的钙剂情况下，正常人和DU患者对胃泌素要求的半数最大胃酸反应有效量的减少，而DU患者减少得更为明显，作用认为用钙剂可使壁细胞对胃泌素的敏感性增加，胃酸分泌增加，该作用在DU患者较健康人明显。临床观察发现许多甲状旁腺机能亢进患者有高血钙症，常伴有胃酸分泌增加，其消化性溃疡的发病率也增加。

各种钙通道阻滞剂通过不同的方式影响胃酸分泌。NFD通过以下方式抑制胃酸分泌。Mccoll[4]给正常人口服NFD 30mg后，其基础胃酸排出量较对照组明显减少，抑制基础酸分泌37%，作者还发现NFD抑制小剂量五肽胃泌素刺激的胃酸分泌，但对增大五肽胃泌素刺激的胃酸分泌的抑制作用则弱，作者认为跨膜Ca^{2+}流参与基础酸和五肽胃泌素刺激的胃酸分泌过程，NFD与五肽胃泌素可竞争相应的受体，钙通道阻滞剂竞争性地抑制胃泌素刺激的酸分泌。Bouclier[5]发现给大鼠腹腔内注射NFD，可选择性地抑制组胺刺激的胃酸分泌。

对异搏定(VER)抑制胃酸分泌的机理研究较多。Bouclier[4]给大鼠腹腔内注射VER，可减少五肽胃泌素刺激的酸分泌。Kirkegoard[5]给健康人静脉注射VER2.0mg/h可竞争性抑制小剂量胃泌

维普资讯 http://www.cqvip.com

素刺激的胃酸分泌反应;而对大剂量胃泌素引起的胃酸分泌无抑制作用。注人葡萄糖酸钙后可部分拮抗此抑制作用，同时VER以剂量依赖的方式抑制组胺刺激的胃酸分泌。

其他钙通道阻滞剂如硫氮 酮，有人[4]认为可减少五肽胃泌素刺激引起的胃酸分泌，对组胺刺激的胃酸分泌无效。

2 钙通道阻滞剂与胃泌素

胃酸和胃泌素有反馈协调作用。消化性溃病病人此反馈作用常失调，导致高胃酸。多数学者认为NFD和VER可减少胃泌素释放。Fiddion Green[5]发现VER呈剂量依赖性减少胃泌素的释放， 而补充钙剂， 胃泌素释放增加。Fiddian—Green认为钙参与了胃窦胃泌素释放的刺激分泌偶联。但McColl[6]认为NFD口服不影响正常人基础和餐后胃泌素浓度变化。

3 钙通道阻滞剂与胃蛋白酶

非甾体类抗炎药通过增加细胞内Ca^{2+}浓度，直接刺激主细胞分泌胃蛋白酶原，导致胃粘膜损伤。Miyamoto[8]发现VER通过调节细胞内钙及通过细胞内钙进一步激活钙调蛋白支链，影响胃蛋白酶原的分泌。Brage[9]却认为钙通道阻滞剂VER不影响大鼠胃蛋白酶原的分泌。

4 钙通道阻滞剂对前列腺素的影响

前列腺素(PG)对胃粘膜有保护作用。PG可预防各种损伤因子导致的胃粘膜损伤。钙通道阻滞剂NFD对PG的影响，目前国外尚未见报道。国内有文献报道[10]采用组织破碎经放免法测定，发现用NFD半小时后不增加大鼠胃粘膜PGE_2的合成。VER对PG的影响报道较多。Ota[11]认为VER，硫氮 酮可以刺激PGI_2、PGE_2的合成，作用大小呈剂量依赖性。Augustel[12]认为VER可影响花生四烯酸的代谢，抑制脂质氧化酶，减少白三烯的合成，促进前列腺素合成增加，发挥胃粘膜保护作用。Cabano[13]证实给大鼠腹腔内注射VER，可减少无水乙醇所致的胃粘膜损伤，对溃疡的抑制作用与VER呈剂量依赖性。VER可减少幽门结扎的胃酸分泌及胃运动。作者发现VER的胃粘膜保护作用可为消炎痛和碘乙酰胺拮抗，因此，VER的作用与前列腺素和巯基有关。

5 钙通道阻滞剂与胃运动及胃动素

活动性十二指肠球部溃疡病人有胃肠道功能紊乱，导致十二指肠球腔高酸及酸清除减少，从而导致愈合期溃疡容易复发，转为活动期。各种致坏死物质可增加胃运动，而抑制高频胃收缩可抑制胃糜烂形成。胃平滑肌舒张使单位面积致死物质量减少，同时可减少胃血管压迫，增加胃粘膜血供，保护胃粘膜。Bspharm[14]给正常人口服NFD 10mg可延迟胃排空。总之，NFD抑制Ca^{2+}内流、舒张胃平滑肌，协调胃肠运动，减少酸及致坏死剂对胃肠粘膜的损伤，从而保护胃粘膜。

人胃壁的收缩与胃动素有关，胃动素与起源于人胃窦的消化间期复合体Ⅳ相有关。有人发现胃炎与DU患者均伴有不同程度的胃粘膜损害和血浆胃动素上升。但也有人认为消化性溃疡胃动素含量正常。poitras[15]发现钙通道阻滞剂可阻滞实验狗由于注射合成胃动素诱发的肌肉收缩。至于钙通道阻滞剂对正常人及溃疡病人的胃动素的影响尚未见文献报道。

6 钙通道阻滞剂与胃粘膜屏障

当氧自由基增多，还原型各肽甘肽减少，跨胃粘膜电位差降低时，胃粘膜屏障受损，导致胃粘膜损伤，致溃疡形成。Ca^{2+}内流和脂质超氧化物形成有关。脂质超氧化物在粘膜缺血、细胞坏死中起了重要作用，钙通道阻滞剂通过减少细胞内钙，从而减少缺血再灌注损伤所致的胃粘膜糜烂。郑氏[16]发现VER可阻滞细胞外Ca^{2+}进入细胞内，维持正常的跨胃粘膜电位差，保护胃粘膜屏障，从而抗应激性及化学性刺激如乙醇、盐酸、阿斯匹林所导致的胃粘膜损伤。

7 钙通道阻滞剂对动物溃疡模型的

维普资讯 http://www.cqvip.com

预防作用

崔氏[10]发现NFD 10mg、20mg可减少大鼠乙醇和幽门结扎溃疡的发生。且预防作用大小与NFD剂量有关。

Ogle[11]发现VER可抗大鼠应激性溃疡。Ogle认为VER阻滞Ca^{2+}介导的胃酸分泌，减少应激时胃壁收缩，粘液耗竭减少，迷走神经活性降低，维持正常的胃粘膜血供。

Ghanayem[18]发现VER和硫氮 酮腹腔内注射可防止细胞内钙超载，壁细胞坏死及线粒体损伤，增加胃粘膜血供，从而抑制乙醇和消炎痛所致的大鼠实验性胃溃疡。少数文献报道[19]VER可加重乙醇所致大鼠溃疡，作者未讨论其机理。

VER可预防DU的发生。Zhong[20]发现半胱胺可引起大鼠十二指肠粘膜内高钙，从而导致DU发生，其DU的严重程度与粘膜内高钙呈正相关。VER可减少粘膜内高钙，预防大鼠DU发生。

8 钙通道阻滞剂治疗消化性溃疡

近年，有少数报道用钙通道阻滞剂治疗消化性溃疡。1988年倪氏[21]给予15例DU患者NFD 10 mg tid，疗程1月，愈合率80%，总有效率93.3%，但胃酸和胃泌素无改变。1993年万仁琼用NFD 10mg tid治疗消化性溃疡，发现疗效与泰胃美相似。

总之，钙通道阻滞剂抑制胃酸、胃泌素的分泌、降低胃蛋白酶活性，协调胃十二指肠运动，增加PG的合成，增加胃粘膜的保护作用，故可用于治疗消化性溃疡。

参 考 文 献

1.Smith JA, et al. Gut 1991;32:1308
2. Behar J, et al. Gut 1977;18:442
3. Christiansen J, et al. Gut 1984;25:174
4. McColl KEL. et al. Gut 1987;28:455
5. Bouclier M, Speeding M, Agents and Action 1985; 16:491
6. Kirkegaard P, et al. Scand J Gastrcenterol 1982;17:533
7. Fiddian－Green RG, et al. Endocrinology 1983;112: 753
8. Miyamoto T. Gut 1992;33:21
9. Brage R, et al. Br J Pharmacol 1986;89:627
10. 崔东来，等.中华消化杂志 1992;12:303
11.Ota S, et al. Dig Dis Sci 1993;38:1426
12. Augustel LJ, et al. J Surg Res 1990;49:34
13. Gutierrez cabano CA. Dig Dis Sci 1993;38:2043
14. Bspharm RAG, et al. Militany Medicine 1986;151: 438
15. Poitras P, et al. Gastroenterology 1987;92:658
16. 郑寿焕.延边医学院学报 1992;15:19
17. Ogle CW, et al. Eur J Pharmacol 1985;112:399
18. Gbanayem Bl, et al. Gastroenterology 1987; 92:106
19. Levine RA, et al. Clin Pharmacol Ther 1983;34:399
20. Zhang ZW, et al. Gastroenterology 1992; 102:A194.
21. 倪家璋，等.江苏医药 1988;14:31.

(收稿日期 1996－05－23)