

γ -氨基丁酸对大鼠实验性胃溃疡及胃粘膜屏障的影响

雍定国 耿宝琴 顾刚果 (浙江医科大学药理教研组, 杭州 310006)

提要 大鼠预先 im γ -氨基丁酸(GABA)后能抑制消炎痛溃疡、应激性溃疡及结扎幽门溃疡的形成, 缩小醋酸溃疡的面积, 其抑制率分别为 50, 69, 55 及 50%, 与各对照组比差异显著。GABA 可使胃壁粘液糖蛋白量增多, 使 [^3H]TdR 参入胃组织量增加, 且增加胃组织 DNA 量, 这与 GABA 防止胃粘膜损伤作用有关。

关键词 γ -氨基丁酸; 胃溃疡; 糖蛋白; 脱氧核糖核酸; 胃液; 胃酸; 胃蛋白酶; [^3H]胸腺嘧啶脱氧核苷

γ -氨基丁酸(GABA)能神经元在胃酸分泌的中枢调节中起重要作用, 如脑室内注射 GABA 激动剂蝇蕈醇(muscimol)和 β -对氯- γ -氨基丁酸(baclofen)均能增加胃酸分泌⁽¹⁾, GABA 能刺激胃酸和胃蛋白酶的分泌⁽²⁾, GABA 有抗大鼠实验性醋酸胃溃疡的作用⁽³⁾, 本研究的目的是在多种实验性大鼠胃溃疡模型上证实 GABA 的抗实验性胃溃疡作用, 并探讨其抗溃疡作用的可能机制。

材料与方 法

药物 GABA 注射液(南通制药厂), 1g/5 ml. 消炎痛(北京制药三厂), 以 1%羧甲基纤维素(CMC)液配制成 1%消炎痛悬液。10%醋

酸溶液, 以冰醋酸(杭州叶绿素厂, AR)加蒸馏水制成。

实验性胃溃疡 大鼠 160-260 g, 本校动物房繁殖, ♀ ♂ 不拘, 共用 131 只。每一实验随机分为治疗组和对照组, 治疗组于每日 8 AM 及 2 PM 时 im GABA 100 mg/kg, 一般共 5 次, 个别于每项中另外指明, 对照组则 im 生理盐水。实验期间大鼠禁食不禁水。

1. 消炎痛诱发胃溃疡 大鼠 20 只, 按文献⁽⁴⁾法略作修改。于第 3 次 im GABA 时背部 sc 1%消炎痛悬液 20 mg/kg, 于第 5 次 im GABA 后 1 h 再给消炎痛悬液一次, 5 h 后处死, 取出胃, 以 1%福尔马林液 10 ml 注入腹腔内, 再将胃浸入 1%福尔马林液内固定 10 分钟后, 检数胃粘膜溃疡。抑制率 = (对照组胃溃疡数 - 治疗组胃溃疡数) / 对照胃溃疡数。

2. 束缚水浸应激胃溃疡 大鼠 14 只, 于第 4 次 im GABA 后开始禁食, 第 5 次 im GABA 后 1 h 按文献⁽⁵⁾法产生应激溃疡。16 h 后处死, 如 1 法计数胃粘膜溃疡数及计算抑制率。

3. 结扎幽门胃溃疡 大鼠 20 只, 禁食不禁水, 12 h 后 im GABA 或盐水。第 5 次 im GABA 后 5-6 h 按文献⁽⁶⁾法结扎幽门, 术后

19 h 处死, 如 1 法检数胃粘膜¹溃疡计算抑制率。

4. 醋酸诱发胃溃疡 大鼠 20 只, 禁食不禁水, 24 h 后按文献⁽⁶⁾法制备醋酸胃溃疡, im GABA 或盐水共 8 d, 第 9 d 的 8 AM 处死, 测量胃溃疡纵横径, 取其相乘积表示溃疡面积。并计算溃疡面积抑制率。另外测量胃溃疡的容积⁽⁶⁾。

胃酸及胃蛋白酶活力测定 用酚酞为指示剂, 以 0.01 N NaOH 滴定胃总酸量, 则胃酸分泌速率 = 胃酸总量/观察时间 mmol/h。按文献⁽⁷⁾法略作修改测定胃蛋白酶活力, 结果以酪氨酸 $\mu\text{g}/\text{min}$ 表示。

测定附着于胃壁的粘液中糖蛋白量⁽⁸⁾。

测定 [³H]TdR 参入大鼠胃组织 DNA⁽⁹⁾。

闪烁液组成为 0.5% ppo, 0.005% popop, 8% 萘溶于二甲苯:二氧六环:乙醇等容量的混合液中。以二苯胺法测定胃组织中 DNA 含量⁽¹⁰⁾。

结 果

对消炎痛诱发大鼠胃溃疡、束缚水浸应激胃溃疡、结扎幽门胃溃疡的影响 预先 im GABA 100 mg/kg 共 5 次, 使胃溃疡数减少,

Tab 1. Effects of GABA on number of gastric ulcers in rats ($\bar{x} \pm \text{SD}$) ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Inducer	Rx	Rats	Ulcers
Indomethacin	NS	10	24 \pm 9
	GABA	10	12 \pm 2***
Restraint	NS	7	17 \pm 6
	GABA	7	5 \pm 4**
Pyloric ligation	NS	10	47 \pm 11
	GABA	10	21 \pm 11***

Tab 2. Effects of GABA on volume of gastric juice, acid output and pepsin activity ($\bar{x} \pm \text{SD}$) * $p > 0.05$

Group	Rats	Gastric juice(ml)	Acid output (mmol/l)	Acid secretion (mmol/h)	Pepsin (tyrosin $\mu\text{g}/\text{min}$)
Control	8	13 \pm 5	32 \pm 12	0.22 \pm 0.1	26 \pm 20
GABA	8	11 \pm 6*	32 \pm 7*	0.15 \pm 0.08*	19 \pm 16*

其抑制率分别为 50, 69, 55%(表 1)。

对醋酸诱发大鼠胃溃疡的影响 大鼠胃浆膜下注射醋酸产生胃溃疡后 im GABA 100 mg/kg bid 共 8 d, 可使胃溃疡面积由 0.30 \pm 0.12 mm² 缩小到 0.15 \pm 0.07 mm² ($p < 0.05$), 抑制率为 50%, 胃溃疡的容积由 18 \pm 8 μl 减少到 9 \pm 5 μl ($p < 0.05$)。

对结扎幽门性胃溃疡大鼠的胃液量、胃酸及胃蛋白酶分泌的影响 im GABA 对此种胃溃疡大鼠的胃液分泌量、胃酸及胃蛋白酶分泌的影响与对照组相比无明显差异(表 2)。

对胃溃疡大鼠胃壁粘液糖蛋白量的影响 结扎幽门胃溃疡及醋酸胃溃疡大鼠胃壁粘液糖蛋白量均比对照组增多, 前者由 0.13 \pm 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ 胃组织增至 0.21 \pm 0.06 $\mu\text{g}/\text{g}$ 胃组织 ($p < 0.05$), 后者由 0.05 \pm 0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 胃组织增至 0.11 \pm 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ 胃组织 ($n = 10, p < 0.01$)。

对 [³H]TdR 参入大鼠胃组织 DNA 及胃组织 DNA 含量的影响 im GABA 使 [³H]TdR 参入醋酸性胃溃疡胃组织 DNA 的量增多, 参入率对照组为 837 \pm 288 cpm/100 mg 胃组织 ($n = 8$), 而治疗组增至 1899 \pm 592 cpm/100 mg 胃组织 ($n = 9$), 两组相差非常显著。另外, 使胃组织 DNA 含量也增高, 对照组胃 DNA 含量为 208 \pm 55 $\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ 胃组织 ($n = 8$), 治疗组为 308 \pm 76 $\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ 胃组织 ($n = 9$), 两者相差亦非常显著。

讨 论

本文结果表明 im GABA 对多种实验性大鼠胃溃疡有效, 其对大鼠醋酸性胃溃疡的效应与文献⁽⁴⁾结果相符. im GABA 100 mg/kg 有保护实验性大鼠胃溃疡作用, 而对胃酸及胃蛋白

酶分泌无抑制作用. 然以 1 M GABA 溶液灌注离体大鼠胃⁽²⁾, 或以 GABA 400 或 800 mg/kg 给大鼠 iv 以及 GABA 500 µg/kg 作脑室内注射 10 µl, 均有促进胃酸分泌作用⁽¹¹⁾. 由此可知 im GABA 抗大鼠实验性胃溃疡的作用不是通过减少胃酸、胃蛋白酶分泌而实现的.

大鼠 im GABA 后能使 [³H]TdR 参入胃组织 DNA 量增加, 也增加胃组织 DNA 含量, 文献⁽¹²⁾亦报道 GABA 有增加胃组织内 ATP 量及促进胃组织蛋白质合成的作用. 所以 GABA 的抗胃溃疡作用可能与其增强胃粘膜抵抗致溃疡因素的能力有关.

实验结果还表明 im GABA 能明显增加胃壁粘液糖蛋白量, 说明 GABA 能刺激胃粘液的分泌. 粘附于胃壁的为 HCO₃⁻ 所饱和的粘液层是胃粘膜屏障的重要成份⁽¹³⁾, 故 GABA 尚能通过增强胃粘膜屏障机能而发挥其抗胃溃疡作用.

综上所述, GABA 有抗大鼠实验性胃溃疡作用, 其作用除提高胃组织内部 ATP, DNA 量和促进胃组织蛋白质合成外, 可能与增加胃

壁粘液糖蛋白量, 从而增强胃粘膜屏障机能有关.

参 考 文 献

- 1 Goto Y, Watanabe K. *Jpn J Pharmacol* 1979, 29(suppl):90
- 2 Aono M, Moriga M, Uchino H. *Gastroenterol Jpn* 1981, 16:100
- 3 Мирзоян СА, Татевосян АТ. *Фармакол Токсикол* 1981, 44(1):88
- 4 耿宝琴、雍定国. *浙江医科大学学报* 1982, 11:171
- 5 雍定国、耿宝琴、顾刚果. 同上 1984, 13:26
- 6 郑芝田、王征英、林三仁, 等. *北京医学* 1979, 1:8
- 7 Anson ML. *J Gen Physiol* 1938, 22:79
- 8 Tache Y. *Gastroenterology* 1982, 83:75
- 9 Johnson LR, Guthrie P. *Ibid* 1976, 70:59
- 10 蔡武城、袁厚积. *生物物质常用化学分析法*, 第 1 版, 北京: 科学出版社, 1982, 120-1
- 11 Watanabe K, Watanabe H, Goto Y, Shimizu M. *Jpn J Pharmacol* 1983, 33:163
- 12 Татевосян АТ, Жеворкян ЖС, Отанесян АС, Мирзоян СА. *Фармакол Токсикол* 1982, 45(2): 48
- 13 Allen A, Garner A. *Gut* 1980, 21:249

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4) : 273-275

EFFECTS OF GABA ON GASTRIC ULCERS AND GASTRIC MUCOSAL BARRIER IN RATS

YONG Ding-guo, GENG Bao-qin, GU Gang-guo

(Dept Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT GABA diminished the number of the gastric ulcers induced by indomethacin 20 mg/kg, restraint or pyloric ligation. Pretreatment with GABA 100 mg/kg bid × 5 d lessened the ulcers in the 3 models by 50, 69 and 55%, respectively. The gastric ulcers induced by injecting 0.05 ml of 10% acetic acid into subserosal layer of the glandular stomach were also decreased by half under GABA 100 mg/kg bid × 8 d.

GABA stimulated the secretion of gastric mucus and increased the alcian blue binding to the gastric mucosa, which is a marker for mea-

asuring the gastric mucus glycoproteins. GABA enhanced [³H]TdR incorporation into gastric tissues and increased the contents of DNA as well. Since GABA did not influence the volume of gastric juice, acid and pepsin output, it is suggested that GABA protected stomach through enhancing the resistance of the mucus barrier to harmful factor.

KEY WORDS GABA; stomach ulcer; glycoproteins; DNA; gastric juice; gastric acid; pepsin; [³H]TdR