

文章编号:1005-6947(2007)04-0350-03

· 基础研究 ·

# dbcAMP-Ca 对内囊出血并应激性胃溃疡大鼠血浆和胃组织中 PACAP 的影响

林汉昇<sup>1</sup>, 罗晓阳<sup>2</sup>

(广东省东莞市太平人民医院 1. 普通外科 2. 神经外科, 广东 东莞 523900)

**摘要:**目的 探讨二丁酰环腺苷酸 (dbcAMP-Ca) 对大鼠内囊出血合并应激性胃溃疡的治疗作用及机制。方法 用放射免疫分析 (RIA) 方法测定内囊出血大鼠 dbcAMP-Ca 治疗前后血浆及胃组织匀浆中垂体腺苷酸环化酶激活肽 (PACAP) 含量的变化。结果 内囊出血时血浆 PACAP 明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 胃组织匀浆中 PACAP 明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 而用 dbcAMP-Ca 治疗后血浆 PACAP 明显低于内囊出血组 (出血组) ( $P < 0.01$ ), 胃组织匀浆中 PACAP 高于出血组 ( $P < 0.01$ )。结论 血浆及胃组织匀浆中 PACAP 可能是参与内囊出血后应激性胃溃疡发生过程中的一个重要因素, dbcAMP-Ca 对大鼠内囊出血并应激性胃溃疡有治疗作用。 [中国普通外科杂志, 2007, 16(4): 350-352]

**关键词:** 二丁酰环腺苷酸; 脑出血/并发症; 内囊; 垂体腺苷酸环化酶激活肽; 胃溃疡, 应激性  
**中图分类号:** R743.34; R573.1 **文献标识码:** A

## Effect of dbcAMP-Ca on PACAP in plasma and stomach tissues of rats with gastric stress ulcers induced by internal capsule hemorrhage

LIN Han-sheng, LUO Xiao-yang

(1. Department of General Surgery 2. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Taiping, Dongguan, Guangdong 523900, China)

**Abstract: Objective** To investigate the therapeutic effects and mechanism of dbcAMP-Ca in treatment of rats with gastric stress ulcers induced by internal capsule hemorrhage. **Methods** The levels of pituitary adenylate cyclase activating poly-peptide (PACAP) in plasma and stomach tissues of rats with cerebral hemorrhage and treated by dbcAMP-Ca after 24h were determined by RIA. **Results** The level of PACAP in plasma of cerebral hemorrhage group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), and the level of PACAP in stomach tissues of cerebral hemorrhage group was lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). The level of PACAP in plasma of treatment group was significantly lower than that in cerebral hemorrhage group ( $P < 0.01$ ). and the level of PACAP in stomach tissues of treatment group was higher than that in cerebral hemorrhage group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** PACAP may play some important role in gastric stress ulcers induced by internal capsule hemorrhage, and dbcAMP-Ca has an important effect in treatment of rats with gastric stress ulcers induced by internal capsule hemorrhage.

[ Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(4): 350-352 ]

**Key words:** dbcAMP-Ca; Cerebral Hemorrhage/compl; Internal Capsule; Pituitary Adenylate Cyclase Activating Poly-peptide; Gastric Ulcer, Stress

**CLC number:** R743.34; R573.1

**Document code:** A

收稿日期:2006-04-17; 修订日期:2007-01-31。

作者简介:林汉昇,男,广东人,广东省东莞市太平人民医院副主任医师,主要从事普通外科临床疾病方面的研究。

通讯作者:罗晓阳 E-mail:lx2005158@sina.com

应激性溃疡上消化道出血在自发性脑出血中发生率高达 30%<sup>[1]</sup>,其机理是各种应激因子作用于中枢神经系统和胃肠道,通过神经内分泌与消化系统相互作用,使黏膜屏障完整的保护因子与攻击因子的平衡发生失调与破坏,最终导致黏膜

病变<sup>[2]</sup>。本研究通过建立大鼠内囊出血导致的应激性溃疡模型,用放射免疫分析(RIA)方法测定二丁酰环腺苷酸( dbcAMP-Ca) 治疗后血浆及胃组织匀浆中垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)含量的影响,进一步探讨 dbcAMP-Ca 对应激性胃溃疡的作用机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 模型制作及分组

成年 SD 大鼠 30 只(SPF 级别),体重(150±10)g,雌雄不拘,由广东省医学实验动物中心提供。随机分为对照组、内囊出血组(出血组)和 dbcAMP-Ca 治疗组(治疗组),每组 10 只。每只动物均以单笼标准饲养 24h。

1.1.1 对照组 大鼠离尾尖 2cm 处断尾放血 0.3mL,断端予以止血,饲养 24h 后断头放血 4mL,予肝素抗凝,以 3 500r/min 离心 10min,分离出血浆 3mL,加入抑肽酶,置于贮液管 -40℃ 保存;断头后立即取出胃,将 0.2g 胃组织用于匀浆,其余置于 10% 甲醛溶液中浸泡 72h,用于病理学检查。

1.1.2 内囊出血组(出血组) 首先于大鼠离尾尖 2cm 处断尾放血 0.3mL,断端予以止血。将放出的 0.3mL 血按大鼠立体定向核团定位的数据注射入右侧内囊,制作出大鼠内囊出血模型<sup>[3]</sup>。本组与对照组饲养 24h 后的实验步骤相同。

1.1.3 dbcAMP-Ca 治疗组(治疗组) 大鼠内囊出血模型的制作同上述出血组。手术完成后 1, 12, 18, 22h 分别给予 dbcAMP-Ca 1.0mg/kg 腹腔

注射,手术后 24h 的实验步骤与上两组相同。

### 1.2 胃组织匀浆的制备和 PACAP 的提取及检测

称取 0.2g 的胃组织,按 W/V ± 1/20 加入 0.1mol 醋酸(0.2g/4mL),煮沸 10min,匀浆 10min,以 3 500r/min 离心 10min,取上清液;沉渣加入 0.1mol 醋酸 1mL,再次匀浆 10min,以 3 500r/min 离心 10min,取上清液。两次上清液混合,加入抑肽酶,置于贮液管 -40℃ 保存待测。

### 1.3 病理学检查

取胃幽门部组织,置于 10% 甲醛溶液中浸泡 72h,常规石蜡包埋切片,HE 染色,光镜观察组织的病理学变化。

### 1.4 血浆及胃组织匀浆 PACAP 的测定

采用 RIA 方法测定血浆及胃组织匀浆 PACAP 的含量(单位 ng/L)。PACAP 药盒购自 Peninsula 公司,测定均按说明书操作。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件,用 *t* 检验进行显著性比较。

## 2 结 果

### 2.1 各组组织病理学变化

(1) 对照组胃黏膜未见损伤性病理改变。(2) 出血组:胃黏膜明显充血,表面附有少量血痂及多量散在的点状或线状糜烂、出血及溃疡形成(图 1)。胃黏膜损伤主要累及胃幽门部。(3) 治疗组:胃黏膜充血减退,无明显出血,溃疡大部分愈合(图 2)。

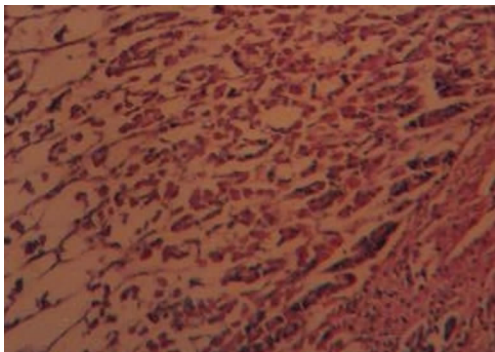


图 1 出血组胃黏膜组织(HE×400)

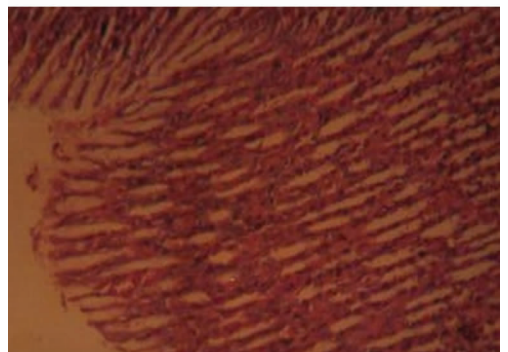


图 2 治疗组胃黏膜组织(HE×400)

### 2.2 各组血浆和胃组织匀浆中 PACAP 含量

出血组血浆 PACAP 明显高于对照组( $P < 0.01$ ),胃组织匀浆中 PACAP 明显低于对照组( $P < 0.01$ );治疗组血浆 PACAP 明显低于出血组( $P < 0.01$ ),胃组织匀浆中 PACAP 明显高于出血组( $P < 0.01$ )(表 1)。

表 1 血浆及胃组织匀浆 PACAP 水平(ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

分组	血浆	胃组织匀浆
对照	25.16 ± 4.41 †	21.64 ± 4.31 †
出血	56.58 ± 5.24	6.75 ± 2.06
治疗	42.62 ± 3.91 †	14.23 ± 2.85 †

注:† 与出血组比较, $P < 0.01$

### 3 讨论

PACAP 是存在于丘脑中的一种具有极强激活垂体细胞腺苷酸环化酶活性的神经肽,属于分泌素、胰高血糖素、血管活性肠肽(VIP)和生长激素释放激素(GHRH)家族的新成员,有 PACAP-38 和 PACAP-27 两种活性形式。PACAP 的 mRNA 存在于下丘脑,并在下丘脑合成 PACAP,然后通过垂体门静脉系统到达垂体,刺激垂体细胞增强腺苷酸环化酶的活性,释放生长激素(GH)、催乳素(PRL)、促肾上腺皮质激素和促黄体生成激素(LH)。

本实验结果显示:内囊出血时,大鼠血浆 PACAP 明显高于对照组,这可能与下列因素有关:(1)脑出血后脑组织缺血、缺氧等因素刺激神经原大量释放 PACAP。(2)脑出血后因血肿压迫、脑组织移位等对下丘脑、皮层、杏仁、海马、纹状体等部位 PACA 较高区域的刺激和挤压,使 PACAP 释放增加。(3)脑出血后血肿周围神经原缺血、坏死及破裂,使 PACAP 溢出增加。(4)PACAP 主要来源于中枢和外周神经系统,许多炎性细胞,如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、多形核细胞均可释放 PACAP<sup>[4]</sup>。脑出血、应激等可引起炎性细胞增加、聚集,释放 PACAP 增多。(5)脑出血时血管破裂、血管内皮细胞释放 PACAP 增加。本实验还显示:内囊出血,大鼠在血浆 PACAP 明显升高的同时,大鼠胃黏膜明显充血,表面附有少量血痂及散在多量的点状或线状糜烂、出血及溃疡形成,损伤主要累及胃幽门部。此结果可能与脑出血后脑组织缺血、缺氧等因素刺激神经原大量释放 PACAP,提高 PACAP 受体介导的一系列反应有关,致使胃酸及胃泌素分泌增加,从而产生胃应激性溃疡。

cAMP 是由 ATP 经腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)转化而来,作为第二信使在中枢神经系统发挥重要作用。当脑积液(CSF)中 cAMP 减少时,脑膜血管对刺激的扩张反应减弱,导致血管持续痉挛,脑组织缺血加重,从而引起脑损伤<sup>[5-6]</sup>。dbcAMP-Ca 是 cAMP 的衍生物,与 cAMP 具有相似的生理功能和作用机制,并且具有亲脂性,可通过细胞膜在细胞内发挥作用。

本实验治疗组经 dbcAMP-Ca 治疗后大鼠血浆 PACAP 明显低于出血组,是由于 dbcAMP-Ca 致 cAMP 增加,保护了脑损伤。基于上述结果,笔者

认为脑出血后在 dbcAMP-Ca 与 PACAP 相互作用下,微循环得以改善,保护了神经细胞。

内囊出血伴有胃黏膜损伤和出血,大鼠胃组织匀浆中 PACAP 明显降低。其可能由于:(1)脑出血后,胃局部 PACAP 释放进入胃液,造成胃组织中 PACAP 水平下降。(2)与脑出血、应激时交感神经过度兴奋,迷走神经相对抑制,对 PACAP 释放促进作用减弱有关。胃组织、胃黏膜内 PACAP 显著下降,必然对胃酸及胃泌素分泌的抑制作用减弱,导致胃酸及胃泌素增加。本实验治疗组治疗后大鼠胃组织匀浆 PACAP 明显高于出血组,是由于:cAMP(第二信息分子)→蛋白激酶(PKA),蛋白激酶通过蛋白质酶磷酸化调节细胞内代谢,促进蛋白质合成,增加脂肪氧化分解,增加糖异生,提高糖利用及营养物质转换率;另一方面引起细胞内 cAMP/cGMP 改变,促进基因表达,促使细胞生长、增殖<sup>[7]</sup>。光镜下治疗组大鼠胃黏膜充血减退,无明显出血,溃疡大部分愈合。提示 dbcAMP-Ca 有改善黏膜微循环,促进胃粘液分泌和溃疡修复的作用。

基于上述结果,笔者认为 dbcAMP-Ca 在脑出血后应激性胃溃疡出血形成过程中起到了稳定的保护作用。

#### 参考文献:

- [1] 朱旭星,王光助,应光荣,等.抑酸药预防高血压脑出血并发胃肠出血 116 例[J].世界华人消化杂志,2002,10(9):987.
- [2] 李明杰,郑英键.对“应激性溃疡”的再认识[J].中国普通外科杂志,2006,15(9):702-704.
- [3] Braas KM, May V. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptides directly stimulate sympathetic neuron neuropeptide Y release through PAC1 receptor isoform ctivation of specific intracellular signaling pathways[J]. J Biol Chem, 1999, 274(39): 27702-27710.
- [4] 董艳,何成,陈秀青,等.垂体腺苷酸环化酶激活肽减轻一氧化氮介导的谷氨酸神经毒作用[J].中国神经科学杂志,2000,16(2):130-133.
- [5] Husson I, Mesples B, Bac P, et al. Melatonergic neuroprotection of the murine periventricular white matter against neonatal excitotoxic challenge[J]. Ann Neurol, 2002, 51(1): 82-92.
- [6] 刘汉楚,常立文,陈晔,等.脑脊液中 cAMP 浓度与新生儿窒息后脑损伤关系的临床研究[J].中国当代儿科杂志,2003,5(5):431-434.
- [7] 魏寿江,王崇树,王严庆,等.重组人生长激素对人结肠癌移植瘤裸鼠 CEA, cAMP 及 cGMP 的影响[J].中国普通外科杂志,2003,12(11):819-822.