

硫普罗宁对颅脑损伤模型大鼠库欣溃疡的预防作用研究

张 彬*,刘兴波#,凌协安(辽宁医学院附属第一医院神经外科,辽宁 锦州 121001)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1960-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.15

摘 要 目的:研究硫普罗宁(TPN)对颅脑损伤模型大鼠库欣溃疡的预防作用。方法:将大鼠随机分为假手术组、模型组、西咪替丁(4 mg/kg)组和TPN低、中、高剂量(2、4、6 mg/kg)组,每组25只。除假手术组外,其余各组大鼠建立颅脑损伤模型,并腹腔注射相应药物。于建模后12、24、36 h对各组大鼠行改良神经损害严重程度评分(mNSS);并于建模后36 h处死大鼠,观察并计算各组大鼠胃黏膜出现库欣溃疡的发病率,检测各组库欣溃疡大鼠的胃液pH值、胃前壁组织黏液层厚度与胃黏膜中前列腺素E₂(PGE₂)、丙二醛(MDA)、白介素8(IL-8)含量及IL-8 mRNA表达;观察胃黏膜的病理变化,计算溃疡指数(UI)。结果:与假手术组比较,其余各组大鼠的mNSS评分均明显增加($P<0.05$);溃疡大鼠的胃液pH值、黏液层厚度、PGE₂含量均明显减小,UI和MDA、IL-8含量及IL-8 mRNA表达均明显增加($P<0.05$)。与模型组比较,TPN低、中、高剂量组大鼠建模后24、36 h的mNSS评分均明显减小($P<0.05$);西咪替丁组和TPN低、中、高剂量组大鼠的溃疡发病率均明显减小($P<0.05$);溃疡大鼠的胃液pH值、黏液层厚度、PGE₂含量均明显增加,UI和MDA、IL-8含量及IL-8 mRNA表达均明显减小($P<0.05$),且与TPN剂量呈正相关。溃疡病理变化严重程度:模型组>TPN低剂量组>西咪替丁组=TPN中剂量组>TPN高剂量组>假手术组。结论:硫普罗宁可降低颅脑损伤模型大鼠库欣溃疡的发病率,对库欣溃疡具有预防作用;其机制可能与改善神经系统功能、增加黏液层厚度、抑制胃酸分泌、增加胃黏膜PGE₂含量、抑制氧自由基反应等有关。

关键词 硫普罗宁;颅脑损伤;库欣溃疡;预防作用;大鼠

Preventive Effects of Tiopronin on Cushing's Ulcer in Rats with Craniocerebral Injury

ZHANG Bin, LIU Xing-bo, LING Xie-an (Dept. of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the preventive effects of tiopronin (TPN) on Cushing's ulcer in rats with craniocerebral injury. METHODS: Rats were randomly divided into sham-operated group, model group, cimetidine group (4 mg/kg), low-dose TPN group, medium-dose TPN group and high-dose TPN group (2, 4 and 6 mg/kg) with 25 rats in each group. Except for sham-operated group, craniocerebral injury model was induced in other groups, and they were given relevant medicine intraperitoneally. mNSS score was performed 12 h, 24 h and 36 h after modeling. The rats were killed 36 h after modeling. Gastric mucosa ulcer was observed and the incidence of Cushing's ulcer was calculated. The pH value of gastric juice and the thickness of gastric slime layer were determined. The contents of prostaglandin E₂ (PGE₂), MDA and IL-8 in the gastric mucosa were determined. mRNA expressions of IL-8 in gastric mucosa were determined. Pathological change of gastric mucosa was observed, and ulcer index (UI) was also calculated. RESULTS: Compared with sham-operated group, the scores of mNSS increased significantly in other groups ($P<0.05$); pH value of gastric juice, thickness of slime layer and PGE₂ content decreased significantly, while UI, MDA, content and mRNA expression of IL-8 increased significantly ($P<0.05$). Compared with model group, mNSS score and the incidence of Cushing's ulcer in cimetidine group, low-dose, medium-dose and high-dose TPN groups 24, 36 h after modeling decreased significantly ($P<0.05$); pH value of gastric juice, thickness of slime layer and PGE₂ content increased significantly, and UI, MDA, the content and mRNA expression of IL-8 decreased significantly ($P<0.05$), positively associated with TPN content. Pathological change of ulcer in descending order were model group>low-dose TPN group>cimetidine group=medium-dose TPN group>high-dose TPN group>sham-operated group. CONCLUSIONS: Tiopronin could reduce the incidence of Cushing's ulcer and have preventive effects on Cushing's ulcer in rats with craniocerebral injury. The mechanism may be related to the promotion of neurological function, the increase of thickness of gastric slime layer and PGE₂ content, the inhibition of oxygen free radical reaction, etc.

KEY WORDS Tiopronin; Craniocerebral injury; Cushing's ulcer; Preventive effects; Rats

库欣溃疡(Cushing's ulcer),是指颅脑损伤后的应激性溃疡,可见于食管、胃和十二指肠,是颅脑损伤的常见并发症,发生率高达45%^[1]。颅脑损伤后,原发性以及继发性的脑损伤均

可作为应激原,刺激机体产生强烈的应激反应,导致应激性胃溃疡的产生。胃黏膜的糜烂、出血是应激性胃溃疡主要表现,病情较重时可出现穿孔,病变若侵及大血管,也可引起大出血。硫普罗宁(Tiopronin, TPN)近年来在临床上应用广泛,主要用于脂肪肝、肝硬化、急性胰腺炎、消化道肿瘤、有机磷中毒的急救^[2]等治疗,在库欣溃疡的临床治疗中应用甚少。TPN对库欣溃疡是否有预防、治疗作用以及其具体作用机制尚不明

* 硕士研究生。研究方向:颅脑外伤、颅内占位的基础与临床研究。电话:0416-4197883。E-mail: yiqibeishang@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:神经外科。电话:0416-4197883。E-mail: SW4197656@163.com

确,因此本文初步研究 TPN 对颅脑损伤模型大鼠库欣溃疡的预防作用及其机制。

1 材料

1.1 仪器

9700 型 Abipcr 基因扩增仪(美国 ABI 公司);倒置显微镜(日本 Olympus 公司);Cias-1000 细胞图像分析系统(北京恒太图像视觉有限公司);PowerPac3000 电泳仪、EC-120 电泳槽(美国 Bio-Rad 公司);超速离心机(美国 Sigma 公司)。

1.2 药品与试剂

TPN 注射用粉末(批号:1209001,规格:每支 100 mg)、西咪替丁注射液(批号:110613,规格:0.2 g/2 ml)均由国药集团国瑞药业有限公司提供;兔抗人 Bcl-2 多克隆抗体(上海沪峰生物科技有限公司);TaKaRa RNA、逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒(上海索莱宝生物科技有限公司);人前列腺素 E₂(PGE₂)、丙二醛(MDA)、白介素 8(IL-8)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海连硕生物科技有限公司)。

1.3 动物

成年 SD 大鼠 150 只,♂,体质量(240±20)g,由辽宁医学院实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(辽)2003-0007。

2 方法

2.1 分组与给药

将大鼠随机分为假手术组、模型组、西咪替丁(4 mg/kg)组和 TPN 低、中、高剂量(2、4、6 mg/kg)组,每组 25 只。除假手术组外,其余各组大鼠采用改良的 Feeney 自由落体法^[3]建立颅脑损伤模型;假手术组大鼠仅行颅骨开窗及封闭术,不损伤脑组织。建模后,各组大鼠腹腔注射相应药物,36 h 后颈椎脱臼法处死。

2.2 改良神经损害严重程度评分(mNSS)^[4]

于建模后 12、24、36 h 对各组大鼠行 mNSS,分数越高,损害越严重。

2.3 溃疡发病率、胃液 pH 值、黏液层厚度、溃疡指数(UI)的测定

各组大鼠处死后,观察其胃黏膜是否出现库欣溃疡,并计算各组大鼠溃疡发病率。将出现库欣溃疡的大鼠剖腹并游离胃,贲门段、幽门端用止血钳夹闭,于胃小弯侧剪一切口,取胃液 2 ml,加酚红指示剂 2 滴,0.01 mol/L 氢氧化钠滴定测得胃液 pH 值。取库欣溃疡大鼠胃小弯处前壁组织,按文献^[5]方法测定黏液层厚度。取溃疡周围胃黏膜组织,常规脱水、包蜡、切片、苏木精-伊红(HE)染色后,显微镜下观察胃黏膜的病理变化,按文献方法^[6-7]测定 UI。

2.4 胃黏膜中 PGE₂、MDA、IL-8 含量的测定

刮取库欣溃疡大鼠胃黏膜组织,冰生理盐水冲洗后,置入液氮保存。测定时,将胃黏膜组织于液氮中取出,按 ELISA 试剂盒说明进行操作,测定胃黏膜组织中 PGE₂、MDA、IL-8 含量。

2.5 胃黏膜中 IL-8 mRNA 表达的检测

采用 Trizol 试剂提取库欣溃疡大鼠胃黏膜组织中 IL-8 mRNA 进行 RT-PCR 检测,引物如下,IL-8 上游引物:5'-ATGACTTCCAAGCTGGCCGTGGCT-3',下游引物:5'-TCTCAGCCCTCTTCAAACTTCTC-3';β-肌动蛋白(β-actin)上游引物:5'-GATATCAGCAGCTCCTCAT-3',下游引物:5'-GGCAGCTCGTAGATCTTCTC-3'。扩增条件:变性:92℃ 1 min,退火:60℃ 1 min,72℃ 2 min 反复循环 30 次,72℃ 延长 10 min,结束 PCR 反应。PCR 产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳,

凝胶成像系统检测目的条带,β-actin 为内参,以目标条带的吸光度与内参的比值表示 IL-8 mRNA 的表达。

2.6 统计学处理

计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理。两两比较采用 *t* 检验;组间比较采用单因素方差分析;溃疡发病率的比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 mNSS 评分比较

与假手术组比较,其余各组大鼠建模后 12、24、36 h 的 mNSS 评分均明显增加(*P* < 0.05)。与模型组比较,TPN 低、中、高剂量组大鼠建模后 24、36 h 的 mNSS 评分均明显减小(*P* < 0.05)。与西咪替丁组比较,TPN 低、中、高剂量组大鼠建模后 24、36 h 的 mNSS 评分均明显减小(*P* < 0.05)。与 TPN 低剂量组比较,TPN 中、高剂量组大鼠建模后 24、36 h 的 mNSS 评分均明显减小(*P* < 0.05)。与 TPN 中剂量组比较,TPN 高剂量组大鼠建模后 24、36 h 的 mNSS 评分均明显减小(*P* < 0.05)。各组大鼠建模后不同时间点的 mNSS 评分比较见表 1。

表 1 各组大鼠建模后不同时间点的 mNSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, *n* = 25)

组别	mNSS 评分			<i>F</i>	<i>P</i>
	建模后 12 h	建模后 24 h	建模后 36 h		
假手术组	0.360 ± 0.490	0.364 ± 0.487	0.360 ± 0.490	0.001	0.999
模型组	10.000 ± 1.258*	10.120 ± 1.269*	10.040 ± 1.306*	0.057	0.945
西咪替丁组	9.995 ± 1.226*	9.988 ± 1.145*	9.955 ± 1.236*	0.046	0.961
TPN 低剂量组	9.760 ± 1.331*	9.360 ± 1.350**Δ	8.880 ± 1.333**Δ	3.544	0.034
TPN 中剂量组	9.720 ± 1.137*	8.680 ± 1.405**ΔS	8.120 ± 1.167**ΔS	10.678	0.000
TPN 高剂量组	9.960 ± 1.098*	7.920 ± 0.910**ΔSΔ	7.400 ± 1.154**ΔSΔ	40.788	0.000

与假手术组比较: **P* < 0.05; 与模型组比较: [#]*P* < 0.05; 与西咪替丁组比较: ^Δ*P* < 0.05; 与 TPN 低剂量组比较: ^S*P* < 0.05; 与 TPN 中剂量组比较: ^Δ*P* < 0.05

vs. sham-operated group: **P* < 0.05; vs. model group: [#]*P* < 0.05; vs. cimetidine group: ^Δ*P* < 0.05; vs. low-dose TPN group: ^S*P* < 0.05; vs. medium-dose TPN group: ^Δ*P* < 0.05

3.2 溃疡发病率比较

假手术组、模型组、西咪替丁组和 TPN 低、中、高剂量组大鼠的库欣溃疡发病率分别为 0.84%、52%、56%、52%、28%。与模型组比较,其余各组大鼠的库欣溃疡发病率均明显减小(*P* < 0.05)。与西咪替丁组比较,TPN 高剂量组大鼠的库欣溃疡发病率明显减小(*P* < 0.05)。与 TPN 低、中剂量组比较,TPN 高剂量组大鼠的库欣溃疡发病率均明显减小(*P* < 0.05)。

3.3 UI、黏液层厚度、胃液 pH 值变化

与假手术组比较,其余各组溃疡大鼠的 UI 均明显增加,黏液层厚度和胃液 pH 值均明显减小(*P* < 0.05)。与模型组比较,西咪替丁组和 TPN 低、中、高剂量组溃疡大鼠的 UI 均明显减小,黏液层厚度和胃液 pH 值均明显增加(*P* < 0.05)。与西咪替丁组比较,TPN 低、高剂量组溃疡大鼠的 UI、黏液层厚度、胃液 pH 值均有明显差异(*P* < 0.05)。与 TPN 低、中剂量组比较,TPN 高剂量组溃疡大鼠的 UI 均明显减小,黏液层厚度、胃液 pH 值均明显增加(*P* < 0.05)。各组溃疡大鼠的 UI、黏液层厚度、胃液 pH 值比较见表 2。

表2 各组溃疡大鼠的UI、黏液层厚度、胃液pH值比较($\bar{x} \pm s$)
 Tab 2 Comparison of ulcer index, the thickness of gastric slime layer and pH value of gastric juice in rats of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UI	黏液层厚度, μm	胃液pH
假手术组	25	0	75.371 $\pm$ 7.460	1.987 $\pm$ 0.260
模型组	21	33.265 $\pm$ 5.572*	43.345 $\pm$ 6.024*	0.685 $\pm$ 0.315*
西咪替丁组	13	19.185 $\pm$ 8.272**	61.327 $\pm$ 5.181**	1.503 $\pm$ 0.177**
TPN低剂量组	14	27.113 $\pm$ 7.339** Δ	52.156 $\pm$ 5.336** Δ	1.033 $\pm$ 0.104** Δ
TPN中剂量组	13	21.079 $\pm$ 7.593** Δ	62.681 $\pm$ 7.219** Δ	1.498 $\pm$ 0.133** Δ
TPN高剂量组	7	12.542 $\pm$ 7.076** Δ Δ	69.601 $\pm$ 6.680** Δ Δ	1.756 $\pm$ 0.210** Δ Δ

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与西咪替丁组比较: $^{\Delta}P < 0.05$; 与TPN低剂量组比较: $^{\Delta}P < 0.05$; 与TPN中剂量组比较: $^{\Delta}P < 0.05$

vs. sham-operated group: * $P < 0.05$; vs. model group: # $P < 0.05$; vs. cimetidine group: $^{\Delta}P < 0.05$; vs. low-dose TPN group: $^{\Delta}P < 0.05$; vs. medium-dose TPN group: $^{\Delta}P < 0.05$

3.4 胃黏膜中PGE₂、MDA、IL-8含量比较

与假手术组相比,其余各组溃疡大鼠的胃黏膜中PGE₂含量均明显减小,MDA、IL-8含量均明显增加($P < 0.05$)。与模型组比较,西咪替丁组和TPN低、中、高剂量组溃疡大鼠的胃黏膜中PGE₂含量均明显增加,MDA、IL-8含量均明显减小($P < 0.05$)。与西咪替丁组比较,TPN低、高剂量组溃疡大鼠的胃黏膜中PGE₂、MDA、IL-8含量均有统计学差异($P < 0.05$)。与TPN低、中剂量组比较,TPN高剂量组溃疡大鼠的胃黏膜中PGE₂含量均明显增加,MDA、IL-8含量均明显减小($P < 0.05$)。各组溃疡大鼠胃黏膜中PGE₂、MDA、IL-8含量比较见表3。

表3 各组溃疡大鼠胃黏膜中PGE₂、MDA、IL-8含量比较($\bar{x} \pm s$)
 Tab 3 Comparison of PGE₂, MDA, IL-8 in gastric mucosa of each group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PGE ₂ , pg/mg	MDA, mmol/ml	IL-8, pg/mg
假手术组	25	369.425 $\pm$ 40.338	2.093 $\pm$ 0.734	11.689 $\pm$ 6.329
模型组	21	285.224 $\pm$ 31.112*	6.913 $\pm$ 0.631*	52.714 $\pm$ 8.360*
西咪替丁组	13	315.114 $\pm$ 30.791**	4.454 $\pm$ 0.754**	34.033 $\pm$ 7.136**
TPN低剂量组	14	298.224 $\pm$ 28.924** Δ	5.844 $\pm$ 0.581** Δ	43.882 $\pm$ 5.382** Δ
TPN中剂量组	13	310.508 $\pm$ 35.840** Δ	4.660 $\pm$ 0.617** Δ	37.033 $\pm$ 6.694** Δ
TPN高剂量组	7	338.922 $\pm$ 30.880** Δ Δ	3.870 $\pm$ 0.647** Δ Δ	28.508 $\pm$ 9.304** Δ Δ

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与西咪替丁组比较: $^{\Delta}P < 0.05$; 与TPN低剂量组比较: $^{\Delta}P < 0.05$; 与TPN中剂量组比较: $^{\Delta}P < 0.05$

vs. sham-operated group: * $P < 0.05$; vs. model group: # $P < 0.05$; vs. cimetidine group: $^{\Delta}P < 0.05$; vs. low-dose TPN group: $^{\Delta}P < 0.05$; vs. medium-dose TPN group: $^{\Delta}P < 0.05$

3.5 胃黏膜组织的病理形态学变化

假手术组溃疡大鼠胃黏膜上皮细胞完整,腺体排列整齐,大小基本一致,未见黏膜出血;模型组溃疡大鼠胃黏膜上皮细胞可见明显不完整,腺体严重萎缩,腺体间隙明显增宽,可见大量炎细胞浸润;西咪替丁组与TPN中剂量组溃疡大鼠间胃黏膜组织病理形态变化差别不大,即胃黏膜上皮细胞中度不完整,胃黏膜上皮细胞中度萎缩,腺体间隙中度增宽,中度炎性细胞浸润;TPN中剂量组溃疡大鼠的胃黏膜组织病理形态变化较TPN低剂量组轻;TPN高剂量组溃疡大鼠的胃黏膜上

皮细胞轻度不完整,腺体轻度萎缩,腺体间隙轻度增宽,炎性细胞浸润较少。总体来说,溃疡病理变化严重程度:模型组>TPN低剂量组>西咪替丁组=TPN中剂量组>TPN高剂量组>假手术组。各组溃疡大鼠胃黏膜组织病理切片显微镜图见图1。

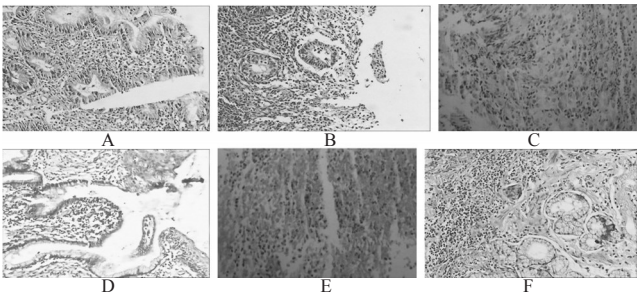


图1 各组大鼠胃黏膜组织病理切片显微镜图
 A.假手术组;B.模型组;C.西咪替丁组;D.TPN低剂量组;E.TPN中剂量组;F.TPN高剂量组

Fig 1 Microscopic images of pathological section of gastric mucosa of rats in each group

A. sham-operated group; B. model group; C. cimetidine group; D. low-dose TPN group; E. medium-dose TPN group; F. high-dose TPN group

3.6 胃黏膜中IL-8 mRNA表达比较

假手术组、模型组、西咪替丁组和TPN低、中、高剂量组溃疡大鼠胃黏膜中IL-8 mRNA表达分别为0.096 $\pm$ 0.819、0.803 $\pm$ 0.680、0.421 $\pm$ 0.613、0.557 $\pm$ 0.715、0.435 $\pm$ 0.541、0.231 $\pm$ 0.617。与假手术组比较,其余各组溃疡大鼠胃黏膜中IL-8 mRNA表达均明显增加($P < 0.05$);与模型组比较,西咪替丁组和TPN低、中、高剂量组溃疡大鼠胃黏膜中IL-8 mRNA表达均明显减小($P < 0.05$);与西咪替丁组比较,TPN低剂量组溃疡大鼠胃黏膜中IL-8 mRNA表达明显增加($P < 0.05$),TPN高剂量组溃疡大鼠胃黏膜中IL-8 mRNA表达明显减小($P < 0.05$);与TPN低、中剂量组比较,TPN高剂量组溃疡大鼠胃黏膜中IL-8 mRNA表达明显减小($P < 0.05$)。

4 讨论

TPN,是一种新型富含游离巯基的甘氨酸衍生物,具有抗炎、抗过敏的作用。TPN能够抑制细胞三磷酸腺苷(ATP)水解酶的活性,清除氧自由基,还能降低血管的通透性^[7-8]。本实验中,与模型组比较,TPN各剂量组大鼠库欣溃疡发病率明显减小,证明TPN对库欣溃疡有预防、治疗作用,下面对TPN预防库欣溃疡的具体机制作初步探讨。

颅脑损伤后,机体交感神经兴奋,体内大量儿茶酚胺物质释放,造成胃肠道平滑肌收缩,胃黏膜血流量迅速减少,使得胃黏膜上皮细胞内能量缺乏,从而导致胃黏膜上皮细胞分泌功能障碍,分泌黏液减少,黏液-碳酸氢盐屏障遭到破坏,中和胃酸的能力下降,导致胃溃疡的发生^[9]。胃黏膜上皮细胞能量代谢障碍,又可增强胃黏膜上皮细胞内氧自由基反应,氧自由基可以破坏细胞膜以及内质网、溶酶体的结构,从而引起胃黏膜的损伤^[10]。MDA是氧自由基反应代谢产物不饱和脂肪酸的降解产物,可以反映体内氧自由基代谢产物的水平^[11]。TPN可降低细胞内ATP水解酶的活性,使细胞内ATP含量升高,从而改善胃黏膜上皮细胞代谢功能,使黏膜上皮分泌功能恢复正常,修复遭到破坏的黏液-碳酸氢盐屏障,保护胃黏膜不受胃酸

损害。另外TPN结构中所含的游离巯基可以对抗胃黏膜上皮细胞内氧自由基反应,从而对库欣溃疡大鼠胃黏膜起到保护作用。与模型组比较,TPN各剂量组大鼠胃黏膜黏液层厚度明显增加,MDA含量显著减小,提示TPN能够保护大鼠胃黏膜,并且能抑制大鼠胃黏膜内的氧自由基反应。

胃酸是库欣溃疡的一个重要致病因素^[12]。颅脑损伤后,脑组织出现缺血、缺氧及能量代谢障碍,氧自由基反应增强,造成脑组织细胞膜通透性增加,导致脑组织水肿;而脑组织水肿所致的颅内压增高又可以刺激副交感神经系统,使乙酰胆碱和胃泌素释放过多,使得胃酸分泌过多、胃液pH降低^[13]。Kim GH等^[14]认为TPN是一种神经系统保护剂,对颅脑损伤后脑组织缺血、缺氧有治疗作用。与模型组比较,TPN各剂量组大鼠mNSS评分显著降低,提示TPN可以改善大鼠受损脑组织功能障碍,这与文献^[14]的观点一致;而TPN各剂量组大鼠胃液pH较模型组明显升高,提示TPN可以抑制大鼠胃酸的过度分泌。但TPN抑制大鼠胃酸分泌的机制尚不清楚,笔者认为大鼠脑外伤后,脑组织缺血、缺氧,导致颅内压增高,TPN可以改善脑组织缺血、缺氧的状况,从而降低颅内压,减轻对副交感神经系统的刺激,减少乙酰胆碱和胃泌素的分泌,从而抑制胃酸的过度分泌。

PGE₂具有降低外周血管阻力、增加胃黏膜血流量、促进胃黏液和碳酸氢盐分泌的作用,是重要的胃黏膜保护剂^[15]。实验中,TPN各剂量组大鼠胃黏膜PGE₂含量明显高于模型组,由此可见,TPN预防库欣溃疡的另一个途径可能是通过升高胃黏膜PGE₂含量完成的。IL-8是中性粒细胞的趋化因子,在胃黏膜内可以引起一系列炎症反应,从而损伤胃黏膜。有研究表明^[16-17],IL-8介导的炎症反应是引起胃溃疡的重要因素。与假手术组相比,模型组和TPN低、中剂量组大鼠的胃黏膜病理切片中,笔者发现中性粒细胞浸润较多;而与模型组比较,TPN各剂量组大鼠的胃黏膜上皮中性粒细胞浸润较轻。与假手术组相比,模型组和TPN各剂量组大鼠胃黏膜IL-8含量及IL-8 mRNA表达均增加;而且与模型组相比,TPN各剂量组胃黏膜IL-8含量及IL-8 mRNA表达明显降低。由此推断TPN可以通过抑制IL-8介导的炎症反应,从而起到对库欣溃疡预防、治疗的作用。

西咪替丁是近年来在临床上广泛应用的预防库欣溃疡的药物。在本实验中,笔者不难发现,TPN高剂量组大鼠的指标均明显优于西咪替丁组,而且TPN中剂量组(常规剂量)对库欣溃疡的防治作用与西咪替丁组相比,也未见明显差别。加之TPN对损伤脑组织具有修复作用,尽管机制尚不明确,却是西咪替丁所不具备的。所以笔者认为,TPN对库欣溃疡的预防作用要优于西咪替丁。

综上所述,TPN可以降低大鼠库欣溃疡的发病率,对库欣溃疡有预防、治疗作用。TPN可以抑制ATP水解酶活性,其结构中含有可以抑制氧自由基反应的巯基,所以TPN可以抑制IL-8炎症反应,修复受损胃黏膜屏障。此外,TPN还可以抑制胃酸分泌,并增加胃黏膜中PGE₂的含量,这可能与TPN改善大鼠脑组织功能障碍有关。

参考文献

[1] 丁绪元,王树林,李粉根,等.立芷雪联合洛赛克治疗重型颅脑外伤合并上消化道出血的疗效观察[J].中国药房,

2005,16(24):1 888.

- [2] 肖雷.HPLC法测定硫普罗宁葡萄糖注射液硫普罗宁的含量[J].中国药房,2010,21(5):458.
- [3] 张荣军,游潮,蔡博文,等.Feeney法建立大鼠闭合性脑损伤模型及评估[J].中国修复重建外科杂志,2005,19(12):1 015.
- [4] Li Y, Chopp M, Chen J, *et al.* Intrastriatal transplantation of bone marrow nonhematopoietic cells improves functional recovery after stroke in adult mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(9):1 311.
- [5] 甘爱萍,胡晓英,陈宏慈.酒客乐对酒精性胃黏膜损伤的疗效及其机制的探讨[J].中国中西医结合消化杂志,2012,20(1):18.
- [6] 傅旭春,单海丽,白海波,等.姜百胃炎片对大鼠乙醇胃黏膜损伤模型的影响[J].浙江大学学报:医学版,2011,40(4):391.
- [7] Wang JQ, Zou YH, Huang C, *et al.* Protective effects of tiopronin against high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(6): 791.
- [8] 辛隽,刘亚玲.硫普罗宁治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J].中国药房,2008,19(23):1 810.
- [9] Alain BB, Wang YJ. Cushing's ulcer in traumatic brain injury[J]. *Chin J Traumatol*, 2008, 11(2):114.
- [10] 邱红梅,赖舒,尚京川,等.石榴皮鞣质对大鼠乙醇性胃黏膜损伤的保护作用研究[J].中国药房,2012,23(27):2 509.
- [11] 曾劲,曾伶,吴健鸿,等.尼美舒利对胃溃疡模型大鼠的保护作用研究[J].中国药房,2007,18(25):1 942.
- [12] Malfertheiner P. The intriguing relationship of Helicobacter pylori infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(5):459.
- [13] 孙邦勇,杨堃,蔡雄,等.重型颅脑损伤并发应激性胃溃疡的诊治分析[J].海南医学,2010,21(1):80.
- [14] Kim GH, Kellner CP, Hickman ZL, *et al.* A phase I clinical trial of tiopronin, a putative neuroprotective agent, in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(1):182.
- [15] Toller IM, Hitzler I, Sayi A, *et al.* Prostaglandin E2 prevents Helicobacter-induced gastric preneoplasia and facilitates persistent infection in a mouse model[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4):1 455.
- [16] Kajikawa H, Yoshida N, Katada K, *et al.* Helicobacter pylori activates gastric epithelial cells to produce interleukin-8 via protease-activated receptor 2[J]. *Digestion*, 2007, 76(3/4):248.
- [17] Ma YJ, Duan GC, Zhang RG, *et al.* Mutation of iceA in Helicobacter pylori compromised IL-8 induction from human gastric epithelial cells[J]. *J Basic Microbiol*, 2010, 50(Suppl 1):S83.

(收稿日期:2012-12-20 修回日期:2013-03-11)