

## بررسی اثر D- گلوکز داخل معدی بر هایپراسیدیتی ناشی از هیستامین و کرباکول در موش صحرائی نر

افسانه الیاسی<sup>۱</sup>، شهره مجد<sup>۱</sup>، حسین الیاسی<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

۲- مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی طالقانی، بخش داخلی

### چکیده

تحقیقات نشان داده است که گلوکز یکی از عوامل کنترل کننده ترشح اسید معده می باشد که مصرف سیستمیک آن سبب کاهش ترشح افزایش یافته اسید در موش صحرائی می گردد. در مطالعات اخیر ما نشان دادیم که D- گلوکز داخل معدی قادر است هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین را کاهش دهد.

در این پژوهش اثر D- گلوکز داخل معدی بر هایپراسیدیتی ناشی از کرباکول و هیستامین مورد بررسی قرار گرفت و سپس با اثر آن بر روی هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین مقایسه گردید.

انفوزیون وریدی کرباکول با دوز (۱ µg/ ۱۰۰ g/h) و هیستامین با دوز (۰/۵ mg/ ۱۰۰ g/h) باعث افزایش ترشح اسید گردید که به ترتیب پس از ۴۰ و ۶۰ دقیقه به حداکثر رسیده و سپس در حد ثابتی باقی ماند. تجویز D- گلوکز داخل معدی در زمان حداکثر ترشح اسید توانست هایپراسیدیتی ناشی از هیستامین و کرباکول را به میزان معنی داری کاهش دهد اما این کاهش در گروه کرباکول به طور قابل توجهی کمتر از گروه هیستامین و گروه پنتاگاسترین بود که به موازات این تحقیق مورد بررسی قرار می گرفت.

بنابراین می توان نتیجه گرفت که اثرات مهار D- گلوکز داخل معدی بر هایپراسیدیتی احتمالاً به دلیل اثرات مداخله گر و تعدیل کننده ای است که گلوکز در مسیرهای داخل سلولی ساخت اسید در سلول های پرییتال بر جای می گذارد.

**واژه های کلیدی:** D- گلوکز داخل معدی، کرباکول، هیستامین، اسید معده.

### مقدمه

نمود. کربوهیدرات ها و به ویژه گلوکز موجود در رژیم غذایی، با ورود به دوازدهه، ورود به خون و یا از طریق وریدی سبب کاهش قابل توجهی در ترشح اسید می شوند [۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۶].

افزایش ترشح اسید شناخته شده ترین عامل ایجاد اولسره های پپتیک در دستگاه گوارش می باشد [۹]. این افزایش را می توان با استفاده از شیوه های متعدد از جمله مصرف داروها یا مواد غذایی خاص، تا حد زیادی کنترل

## مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: در این آزمایشات از موش‌های صحرایی نر از نژاد Sprague Dawley با میانگین وزنی ۱۹۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه در گروه‌های ۶ تایی در شرایط کنترل شده درجه حرارت و نور طبیعی نگهداری می‌شدند. موش‌ها از ۲۴ ساعت پیش از شروع آزمایشات از غذا محروم می‌شدند اما آب کافی در دسترس آنها قرار می‌گرفت.

**داروها:** D-گلوکز، کرباکول و سود تیترازول (ساخت سیگما)، هیستامین و متیل اورانژ (ساخت Merck)، نرمال سالین ۰/۹٪ (انستیتو پاستور) و آب مقطر.

**جراحی و کانول گذاری حیوان:** حیوانات پس از توزین با مقدار مناسب کتامین (۲/۲۵ mg/kg) بیهوش شده و به منظور برقراری تهویه مناسب، نای حیوان با ایجاد منفذی بر روی آن باز می‌شد. به منظور وارد کردن محلول‌های مختلف یک لوله پلی اتیلنی از طریق مری وارد معده حیوان کرده و سپس با ایجاد برش در ناحیه اپیگاستر، شکم حیوان باز و معده در دسترس قرار می‌گرفت. جهت استخراج شیره معده و اسید مترشحه، یک کانول پلاستیکی از محل اتصال پیلور به دوازدهه وارد معده نموده و برای اطمینان از عدم خروج هر نوع ماده‌ای از معده به درون روده اطراف محل کانول به دقت با استفاده از نخ بخیه، بسته می‌شد. در این مطالعه افزایش ترشح اسید توسط انفوزیون مداوم کرباکول (۱۰۰ g/h / ۱ μg) و هیستامین (۱۰۰ g/h / ۰/۵ μg) به درون ورید ژوگولار با استفاده از میکروست، صورت گرفت.

**سنجش میزان اسید:** برای تعیین اسیدیته محلول‌های به دست آمده از تیتراسیون با سود ۰/۰۱ نرمال و با کمک معرف متیل اورانژ، استفاده شد و اسیدیته محلول‌های فوق بر حسب میکرواکی والان در ۱۰ دقیقه به دست آمد.

Kadekaro و همکاران در سال ۱۹۷۷ نشان دادند

که ایجاد سایتوگلوکوپنی در نورون‌های هسته دسته منزوی با استفاده از 2-deoxy-D-Glucose، باعث افزایش ترشحات اسیدی معده می‌شود که این عمل را با واسطه تحریک نورون‌های DMNV و از طریق ارتباطات بین این دو بخش و سپس افزایش فعالیت سیستم کولینرژیک نزولی از DMNV به معده انجام می‌دهد [۱۰]. Axeison در سال ۱۹۸۷ گزارش نمود که ایجاد هایپوگلیسمی سیستمیک (به عنوان مثال پس از تزریق انسولین)، اثری مشابه با سایتوگلوکوپنی داشته و سبب افزایش ترشحات اسیدی معده می‌شود [۳].

در بررسی‌های دیگری که توسط Sakaguchi در سال ۱۹۹۴ انجام شد، مشخص گردید که تزریق D-گلوکز وریدی به درون ورید پورت، منجر به کاهش ترشح اسید افزایش یافته ناشی از تراگاسترین می‌شود [۱۵]. مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهد که D-گلوکز داخل معده می‌تواند هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین را به میزان قابل توجهی کاهش دهد که این امر احتمال وجود مکانیسمی داخل معده را برای کنترل ترشح اسید مطرح می‌نماید [۱]. از سوی دیگر مطالعات نشان می‌دهد که مسیره‌های داخل سلولی ترشح اسید برای هر یک از مواد محرک ترشح اسید متفاوت می‌باشد. به این معنی که کرباکول با افزایش کلسیم و هیستامین با افزایش cAMP داخل سلولی و گاسترین نیز عمدتاً از طریق افزایش آزادسازی هیستامین، سبب افزایش ترشح معده می‌شوند [۶، ۸ و ۱۷]. تحقیق حاضر به بررسی نقش D-گلوکز داخل معده بر هایپراسیدیتی ناشی از دو عامل مهم ترشح اسید یعنی کرباکول و هیستامین می‌پردازد.

ژوگولار، نشان داده شد که D- گلوکز هیچگونه تأثیر معنی‌داری بر روی ترشح اسید پایه معده ندارد.

- **هایپراسیدیتی ناشی از کرباکول:** انفوزیون وریدی کرباکول با دوز (100 g/h / 1 μg)، نشان داد که ترشح اسید معده توسط کرباکول افزایش معنی‌داری یافته ( $P < 0/001$ ) و پس از ۳۰ دقیقه به حداکثر می‌رسد و سپس تا دقیقه ۶۰ در حد ثابتی مانده و پس از آن دچار کاهش معنی‌داری می‌شود (شکل ۱) که در دقیقه ۱۰۰ پس از انفوزیون وریدی به حد پایه رسید.

- **تجویز D- گلوکز داخل معدی در شرایط ترشح:** افزایش یافته اسید ناشی از کرباکول: تجویز D- گلوکز ۲۰ mM داخل معدی پس از رسیدن ترشحات اسیدی به حد ثابت، سبب ایجاد کاهش معنی‌داری در ترشح اسید معده می‌گردد ( $P < 0/001$ ) (شکل ۲).

- **هایپراسیدیتی ناشی از هیستامین:** انفوزیون وریدی با دوز (100 g/h / 0/5 mg)، نشان داد که ترشح اسید معده تحت تحریک هیستامین افزایش معنی‌داری یافته ( $P < 0/001$ ) و پس از دقیقه ۵۰ به حداکثر می‌رسد و تا دقیقه ۹۰ در حد ثابتی باقی می‌ماند. سپس کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P < 0/001$ ) که این کاهش تا دقیقه ۱۲۰ ادامه داشت اما به حد پایه نرسید (شکل ۳).

- **تجویز D- گلوکز داخل معدی در شرایط ترشح:** افزایش یافته اسید ناشی از هیستامین: تجویز D- گلوکز ۲۰ mM داخل معدی پس از رسیدن ترشحات اسیدی معده به حد ثابت، منجر به ایجاد کاهش معنی‌داری در ترشح اسید گردید ( $P < 0/001$ ) (شکل ۴).

- **مقایسه اثر D- گلوکز در هایپراسیدیتی ناشی از سه ماده محرک ترشح اسید معده:** نتایج به دست آمده در این مطالعه و مطالعه‌ای که تحت اثر پنتاگاسترین به موازات این بررسی انجام شد [۱]، نشان می‌دهد که بین

**نحوه آزمایش:** در ابتدای کار معده با سرم فیزیولوژی ۰/۹٪ با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد شستشو داده می‌شد تا مایع خارج شده کاملاً شفاف می‌گردید. سپس به فواصل زمانی ۱۰ دقیقه بر حسب گروه تحت آزمایش، محلول‌های مورد نظر از قبیل سرم فیزیولوژی و یا D- گلوکز وارد معده و سپس محتویات معده آسپیره می‌شد. در تمام مدت آزمایش درجه حرارت بدن حیوان با کمک یک دماسنج رکتال سنجیده و با استفاده از لامپ حرارتی در دمای ثابت ۳۷ درجه سانتی‌گراد تنظیم می‌گردید.

**تجزیه و تحلیل آماری:** به منظور بررسی نتایج از ملاک‌های آماری Student t-test، Paired t-test و آنالیز واریانس یک طرفه، استفاده گردید. در هر آزمون آماری  $P < 0/05$  به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

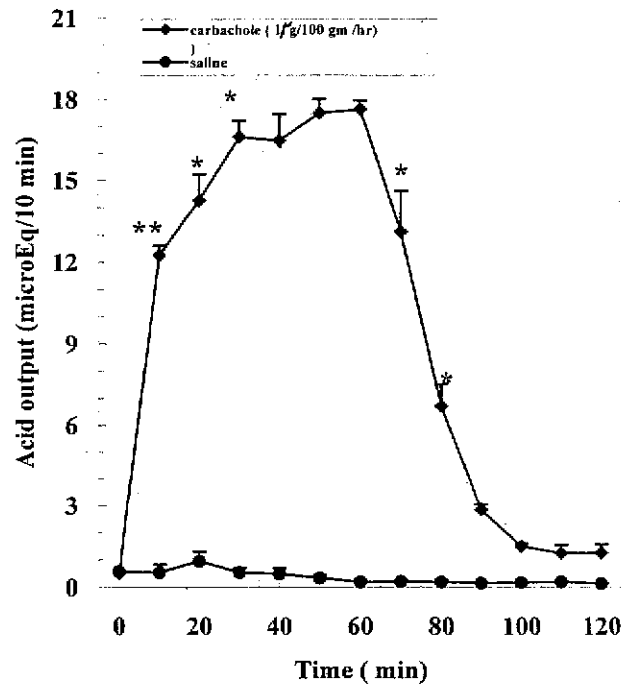
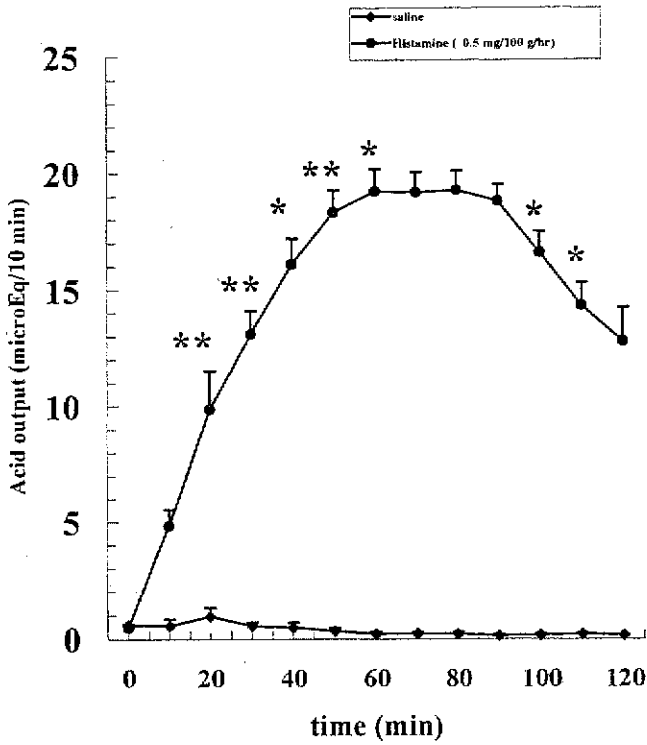
## نتایج

- **بررسی انفوزیون وریدی سالیین ۰/۹٪ بر ترشح اسید پایه (بدون استفاده از مواد محرک):**

به منظور بررسی اثر D- گلوکز بر روی میزان ترشح اسید پایه در شرایط بیهوشی انفوزیون وریدی سرم فیزیولوژی ۰/۹٪ به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. نتایج هیچگونه افزایش معنی‌داری را در ترشح اسید معده در مدت آزمایش نشان نمی‌داد (منحنی گروه دریافت‌کننده سالیین در شکل ۱).

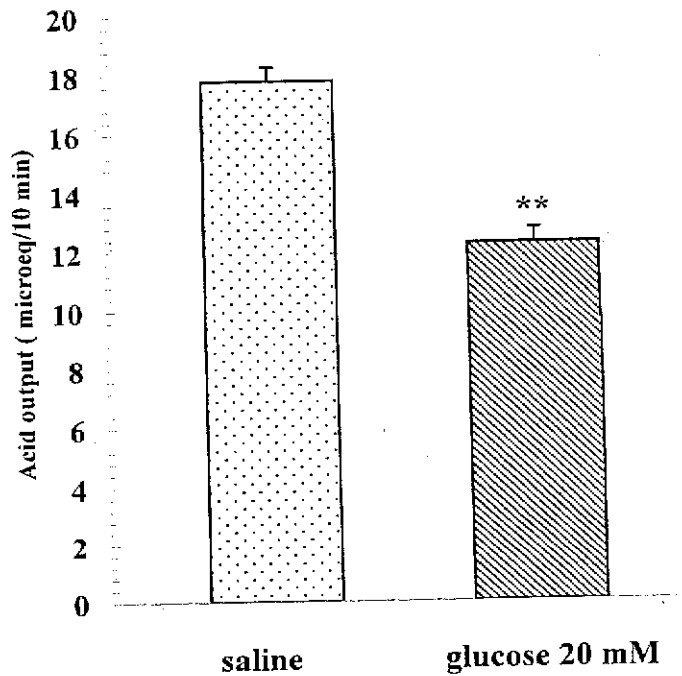
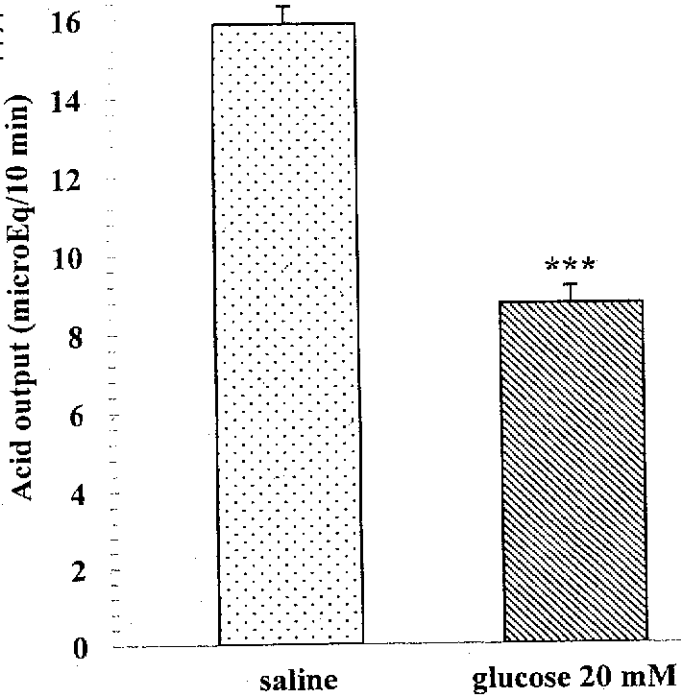
- **بررسی تأثیر تجویز D- گلوکز داخل معدی بر ترشح اسید پایه (بدون استفاده از مواد محرک):**

با تجویز داخل معدی D- گلوکز با غلظت ۲۰ mM، ۴۰ دقیقه پس از انفوزیون سرم فیزیولوژی از طریق ورید



شکل ۳- تأثیر آنفوزیون وریدی هیستامین (0.5mg/100g/h) بر ترشح اسید معده در مقایسه با سالین نرمال (\*\*P<0.01, \*P<0.05)

شکل ۱- تأثیر آنفوزیون وریدی کرباکول (1μg/100g/h) بر ترشح اسید معده در مقایسه با سالین نرمال.



شکل ۴- مقایسه تجویز D- گلوکز داخل معدی (20 mM) در شرایط ترشح افزایش یافته اسید ناشی از هیستامین با سالین نرمال (\*\*P<0.001)

شکل ۲- تأثیر تجویز D- گلوکز (20 mM) داخل معدی بر ترشح اسید معده (\*\*P<0.01)

مسیر داخل معدی کنترل کننده ترشح اسید توسط گلوکز را مطرح نمودیم و یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی ما تحریک پیامبرهای ثانویه و یا بر هم کنش گلوکز با عوامل درون سلولی می‌باشد [۱]. حال با توجه به اینکه مکانیسم‌های سلولی تحریک ترشح اسید توسط سه محرک ترشح اسید یعنی پنتاگاسترین، کرباکول و هیستامین با یکدیگر متفاوت است، این سؤال مطرح می‌گردد که آیا گلوکز داخل معدی هایپراسیدیتی ناشی از کرباکول و هیستامین را نیز کاهش می‌دهد؟ نتایج مطالعات ما نشان داد که D-گلوکز داخل معدی، می‌تواند هایپراسیدیتی ناشی از کرباکول و هیستامین را به میزان معنی داری کاهش دهد. احتمال دارد گلوکز با کمک یک سیستم انتقال دهنده وارد سلول‌های پری‌تال شده و سپس با تبدیل شدن به ATP، کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP که وجود آنها در سلول‌های اپی تلیال به اثبات رسیده است [۲] را بسته و با ایجاد دیپولاریزاسیون مانع از ترشح یون‌های کلسیم و در نهایت کاهش ساخت اسید، گردد. تحقیقات زیادی نشان داده است که هیستامین با افزایش ساخت cAMP سیتوزولی به عنوان پیامبر ثانویه سبب افزایش ترشح اسید می‌شود [۸ و ۱۷]. در حالی که این مسیر داخل سلولی برای کرباکول عمدتاً از طریق افزایش میزان کلسیم سیتوزولی می‌باشد [۸ و ۱۳] و گاسترین نیز عمده اثر خود را در افزایش ترشح اسید با واسطه ترشح هیستامین از سلول‌های انتروکرومافین اعمال نموده و در واقع این هیستامین است که بقیه مسیر را ادامه می‌دهد [۴ و ۷]. ما در تحقیقات خود مشاهده کردیم که علی‌رغم اینکه میزان هایپراسیدیتی ناشی از کرباکول و هیستامین و همچنین گاسترین [۱] در دوزهای به کار گرفته شده یکسان می‌باشند، میزان کاهش ترشح اسید ناشی از D-گلوکز در گروه دریافت کننده کرباکول،

به محرک ترشح اسید اختلاف معنی داری در میزان حداکثر ترشح اسید معده وجود ندارد (جدول ۱). به منظور بررسی میزان مؤثر بودن D-گلوکز در کاهش هایپراسیدیتی ناشی از هیستامین، کرباکول و پنتاگاسترین کاهش اسید به دنبال تجویز داخل معدی D-گلوکز در سه گروه فوق، با یکدیگر مقایسه شد. نتایج حاکی از آن است که بین گروه کرباکول با پنتاگاسترین و همچنین کرباکول با هیستامین، اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ). در حالی که بین گروه هیستامین و پنتاگاسترین اختلاف معنی داری وجود ندارد (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین ترشح اسید افزایش یافته ناشی از پنتاگاسترین، هیستامین و کرباکول بر حسب  $\mu\text{Eq}/10 \text{ min}$  پیش از تجویز گلوکز و مقایسه درصد کاهش ترشح اسید به دنبال تجویز داخل معدی D-گلوکز در هر گروه. نتایج حاکی از آن است که بین گروه کرباکول با پنتاگاسترین و همچنین کرباکول با هیستامین، اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).

گروه	میانگین ترشح اسید پیش از تجویز گلوکز ( $\mu\text{Eq}/10 \text{ min}$ ) (n = 6)	درصد کاهش ترشح اسید (n = 6)
پنتاگاسترین	$17.53 \pm 0.8$	$48 \pm 2.3$
هیستامین	$15.88 \pm 0.4$	$44.7 \pm 2.6$
کرباکول	$17.81 \pm 0.5$	$28.8 \pm 2.7^*$

## بحث

ارتباط بین ترشح اسید معده و اولسر پپتیک توسط مطالعات بسیاری از محققین به اثبات رسیده است [۱۴]. در مطالعات قبلی نشان دادیم که D-گلوکز داخل معدی، قادر به کاهش هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین می‌باشد و با توجه به نوع تکنیک به کار گرفته شده، احتمال وجود

شده و کلر را به خارج از سلول ترشح می‌کنند [5]. احتمال وجود چنین کانال‌هایی در غشاء این سلول‌های پرییتال نیز مطرح می‌باشد. لذا کاهش cAMP از طریق D-گلوکز می‌تواند سبب بسته شدن این کانال‌ها و کاهش ترشح اسید باشد.

بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که احتمالاً D-گلوکز بیشترین دخالت را در مسیر داخل سلولی وابسته به هیستامین از طریق تأثیر بر cAMP به انجام می‌رساند و تحقیقات بیشتر می‌تواند تأییدی بر وجود یک مکانیسم درون معدی برای کنترل و کاهش ترشح اسید معده توسط گلوکز باشد.

### منابع

[1] الیاسی، ا. مجد، ش. الیاسی، ح. بررسی تأثیر D-گلوکز داخل معدی بر هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین در موش صحرایی، پژوهنده (در دست چاپ)

[2] Ashcroft, S. J.H. and Ashcroft, F.M., Properties and functions of ATP-sensitive  $K^+$  channels, *Cell. Signal*, 2 (1990) 197-214.

[3] Axelson, J., Hakanson, R. and Hedenbro, L., Insulin - induced gastric ulcers in the rat, *Scand. J. Gastroenterol*, 22 (1987) 737-742.

[4] Berglindh, T., Helander, H.F. and Obrink, K.J., Effects of secretagogues on oxygen consumption, aminopyrine accumulation and morphology in isolated gastric glands, *Acta Physiol Scand*, 97 (1976) 401-414.

[5] Colin Jones, D.G. and HimSworth, R.L., The location of the chemoreceptor controlling gastric acid secretion during hypoglycemia, *J. Physiol Lond*, 205 (1970) 397-409.

[6] Delvalle, J., Tsunoda, Y., Williams, J.A. and Yamade, T., Regulation of  $[Ca^{2+}]$  by secretagogue stimulation of canine gastric parietal cells, *Am. J. Physiol*, 262 (1992) 420-426.

کمتر از دو گروه دیگر است.

بنابراین احتمال دارد که D-گلوکز به طریقی برای مثال با اتصال به گیرنده‌های خود در غشاء سلول و ساخت پیامبرهای ثانویه با اثر متضاد در ساخت cAMP لازم برای فعال شدن کانال‌های یونی و پمپ  $K^+, H^+$ -ATPase ایجاد اختلال نماید.

تحقیقات نشان داده است که دسته‌ای از کانال‌های کلر وابسته به cAMP تحت عنوان CFTR، در غشاء لومینال سلول‌های اپی تلیال مناطق متعدد بدن وجود دارند که در حضور ATP و با افزایش میزان cAMP سیتوزولی و نهایتاً فعال شدن پروتئین کیناز A، فسفریله

[7] Ferris, C.D., and Snyder, S.N., Inositol 1,4,5 - triphosphate activated calcium channels, *Annu. Rev. Physiol*, 54 (1992) 469-488.

[8] Hersey, S.J., and Sach, G., Gastric acid secretion, *Physiol Rev.*, 75 (1995) 155-189.

[9] Johnson, L.R., Gastric secretion. In: Johnson, L.R., *Gastrointestinal Physiology*, (1991) 66-84.

[10] Kadekaro, M., Timo - Iaria, C., and Vicentini, M.D.L.M., Gastric secretion provoked by functional cytoglucoopenia in the nuclei of the solitary tract in the cat, *J. Physiol*, 299 (1980) 397-407.

[11] Lewin, M.J. The Somatostatin receptor in the GI tract, *Annu. Rev Physiol*, 54 (1992) 455-468.

[12] Mac Gregor, I.L., Deveny, C., Way, L.W., and Meyer, J.H., The effect of acute hyperglycemia on meal - stimulated gastric, biliary, and pancreatic secretion, and serum gastrin, *Gastroenterol.*, 70 (1976) 197-205.

[13] Paul, A., Machen, T. Intracellular  $Ca^{2+}$  regulation during secretagogues stimulation of parietal cell, *Am. J. Physiol*, 254 (1988) 130-140.

- [14] Rerfeld, J., Bardram, L., Hiisted, L., Gastrin in human bronchogenic carcinoma: Constant expression but variable processing of progastrin, *Cancer Res.*, 49 (1989) 2840-2843.
- [15] Sakaguchi, T., Sandoh, N., Enhanced gastric acid secretion induced by gastrin can be suppressed by glucose injected into the portal vein in rats, *Bioch Pharmacol*, 48 (1994) 205-206.
- [16] Sakaguch, I., Sato, Y., D-glucose anomers in the nucleus of the tractus solitarius can reduce gastric acid secretion of rats, *Exp. Neurol.*, 95 (1987) 525-529.
- [17] Shamburek, R.D., Schubert, M.L., Pharmacology of gastric acid inhibition, *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, (1993) 23-54.