



Effect of esophageal distension on gastric secretions in rat and the possible mechanism

Seyyed Ali Mard*, Mohamad Kazem GharibNaseri

Dept. Physiology, Ahwaz Jondy Shapour Med. Sci. Univ., Ahwaz, Iran.

Abstract

Introduction: The effect of esophageal distension (ED) on gastric motility has been well documented, but a few investigations have been carried out on the effect of ED on gastric secretion. The aim of this study was to investigate the effect of ED on gastric acid and pepsin secretion and the mechanism(s) involved.

Methods: Male adult Wistar rats (200-240 g) were anesthetized with urethane (1.2 g/kg, i.p.) and underwent tracheostomy and laparotomy. A catheter was inserted in the stomach through duodenum for gastric distension and gastric washout. Esophagus was distended by a balloon (0.3 ml, 10 min). Gastric acid secretion was stimulated by gastric distension (by saline 1.5 ml/100 g of B.W.), pentagastrin (20 µg/kg, i.p.) or insulin (0.6 IU/kg, i.p.). Pepsin secretion was stimulated by carbachol (20 µg/kg, i.p.). Effects of cervical vagotomy and reserpine (1 mg/kg, i.p.) were also investigated.

Results: Gastric distension-, pentagastrin- and insulin-stimulated gastric acid secretion were decreased by esophageal distension ($P < 0.001$, $P < 0.05$ and $P < 0.05$, respectively). Carbachol-induced pepsin secretion was also attenuated by esophageal distension ($P < 0.05$). Cervical vagotomy abolished the inhibitory effect of ED on gastric distension-induced acid secretion. In reserpinized rats, ED reduced the basal gastric acid secretion ($P < 0.05$).

Conclusion: Results indicated that the ED decreased gastric acid output. The vagus nerve was involved in the inhibitory effect of the ED on gastric acid secretion but the adrenergic system did not play role.

Keywords: Esophageal distension, Gastric secretions, reserpine, Vagus nerve, Rat.

* Corresponding Author Email: a_mard2003@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

اثر اتساع مری بر ترشحات معده در موش صحرایی و مکانیزم احتمالی آن

سید علی مرد*، محمد کاظم غریب‌ناصری

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

دریافت: فروردین ۸۶ بازبینی: اردیبهشت ۸۶ پذیرش: خرداد ۸۶

چکیده

هدف: مطالعات فراوانی در مورد اثر اتساع مری بر فعالیت حرکتی معده وجود دارد در حالی که در مورد اثر آن بر فعالیت ترشحات معده اطلاعات بسیار کمی در دسترس است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر اتساع مری بر ترشح اسید و پپسین معده و مطالعه مکانیزمهای درگیر می‌باشد.

روش‌ها: از موش‌های صحرایی نر، نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۴۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات پس از بیهوشی تراکتوستومی شدند. بعد از لاپاراتومی، معده از طریق دئودنوم جهت شستشو و اتساع لوله گذاری شد. همچنین جهت اتساع مری (۱۰ دقیقه و به میزان ۰/۳ ml)، یک بالون در انتهای مری سینه‌ای قرار داده شد. تحریک ترشح اسید معده بوسیله اتساع معده توسط محلول سالین، انسولین و پنتاگاسترین و جهت تحریک ترشح پپسین معده از کارباکول استفاده شد. اثرات واگوتومی و تجویز رزربین بر عملکرد اتساع مری نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اتساع مری، ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع، انسولین و پنتاگاسترین را بطور معنی داری کاهش داد. همچنین اتساع مری، ترشح تحریک شده پپسین توسط کارباکول را کاهش داد. پس از واگوتومی، اثر مهاری اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع از بین رفت. در حیواناتی که بلوک کننده سیستم اعصاب آدرنژیک (رزربین) دریافت کرده بودند، اتساع مری ترشح پایه اسید معده را بطور معنی داری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که اتساع مری ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد و در این تأثیر مهاری اعصاب واگ دخالت داشته اما سیستم عصبی آدرنژیک نقشی در آن ایفاء نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی: اتساع مری، ترشحات معده، رزربین، عصب واگ، موش صحرایی

مقدمه

آدرنژیک غیر کولینرژیک (NANC) عصب واگ نقش مهمی ایفا می‌کنند [۲۲]. همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن فیبرهای آوران حساس به اتساع (distension sensitive) از طریق مسیرهای عصبی غیر آدرنژیک غیر کولینرژیک که به فوندوس معده می‌روند می‌توانند منجر به مهار حرکتی معده شوند [۲۲ و ۲۸]. این رفلکس مهاری معده، با فعال شدن گیرنده‌های مکانیکی که دارای آستانه تحریک پائین بوده و در عصب واگ دیواره مری وجود دارند، شروع می‌شود [۳]. این رفلکس نیازمند وجود ارتباط رفلکسی واگی-واگی بین مری، ساقه مغز و

اتساع مری در هنگام بلع مروی منجر به ایجاد یک رفلکس مهاری بسیار قوی در معده می‌گردد که "رفلکس شلی پذیرنده" نامیده می‌شود [۵]. این رفلکس موجب می‌شود تا ورود غذا سبب افزایش شدید فشار داخلی معده نگردد. در ایجاد رفلکس مذکور فیبرهای عصبی مهاری غیر

a_mard2003@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: در این تحقیق موش‌های صحرایی نر از نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۴۰ گرم انتخاب شدند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای $22 \pm 2^\circ\text{C}$ نگهداری می‌شدند. موش‌ها دسترسی آزاد به غذای فشرده (خوراک دام تهران) و آب داشتند ولی ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش فقط از غذا محروم می‌شدند.

کارباکول، پنتاگاسترین، انسولین، رزپرین، پیپسین، هموگلوبین گاوی، تری کلرواستیک اسید و یورتان از شرکت Sigma (آمریکا)، اسید استیک گلاسیال و کلرور سدیم از شرکت مرک (آلمان) خریداری شدند.

گروه‌های آزمایشی: جهت انجام این تحقیق تعداد ۶۰ سر موش صحرایی انتخاب شده و به صورت تصادفی در شش گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. گروه‌ها عبارت بودند از: (a) گروه‌هایی که اثر اتساع مری را بر ترشح اسید و پیپسین معده نشان می‌دهند که شامل (۱) اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده بوسیله اتساع معده (۲) اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده بوسیله انسولین (۳) اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده بوسیله پنتاگاسترین (۴) اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده پیپسین معده بوسیله کارباکول و (b) گروه‌هایی که مکانیزم‌های احتمالی اثر اتساع مری بر ترشح اسید معده را نشان می‌دهند که شامل (۱) اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده بوسیله اتساع معده پس از واگوتومی (قطع دو طرفه اعصاب واگ گردنی). (۲) اثر اتساع مری بر ترشح اسید معده در حیواناتی که رزپرین دریافت کرده بودند.

جهت انجام آزمایشات، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی داروی بیهوشی یورتان ($1/2\text{g/kg}$) بیهوش می‌گردید [۴]. در حین انجام آزمایش، جهت بررسی عمق بیهوشی هر ۳۰-۴۵ دقیقه از رفلکس عقب کشیدن پای حیوان توسط نیشگون گرفتن پنجه پا استفاده می‌شد. در صورت مثبت بودن این رفلکس دوز مکمل از ماده بیهوشی یورتان ($0/4\text{g/kg}$) بصورت داخل صفاقی جهت حفظ سطح مناسب بیهوشی تزریق می‌گردید. در طول اجرای آزمایش، درجه

معده می‌باشد [۲۲]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که مسیرهای رفلکسی واگی- واگی در کنترل ترشح معده نیز نقش دارند [۶]. از طرف دیگر، مطالعات فزاینده‌ای پیشنهاد می‌کنند که نیتریک اکساید (NO) بعنوان یک میانجی شیمیایی در دستگاه گوارش در برخی اعصاب غیر آدرنژیک غیر کولینرژیک عمل نموده و برخی اعمال معده را مانند ترشح اسید، تعدیل و تنظیم می‌کند [۱۴و۸]. مطالعات جدیدتر پیشنهاد می‌کنند که نیتریک اکساید بعنوان یک میانجی مهاری غیرآدرنژیک غیرکولینرژیک (NANC) نقش کلیدی در دستگاه گوارش ایفاء می‌کند [۲۹و۲۰]. همچنین بررسی‌ها نشان داده‌اند که شلی پذیرنده معده و شلی سازشی معده ناشی از اتساع مری نیز در معده جدا شده کوچک هندو [۲۹و۷] و همچنین در سگ‌های بیهوش شده با دخالت NO و از طریق فیبرهای مهاری غیر کولینرژیک غیرآدرنژیک انجام می‌شود [۱۶]. بررسی‌ها همچنین نشان داده‌اند که NO ترشح اسید معده در پاسخ به اتساع معده [۱۵]، YM-14673 (آنالوگ TRH) و پنتاگاسترین را کاهش می‌دهد [۱۴]. نویسندگان این مقاله در مطالعه دیگری نشان دادند که ال- آرژینین که پیش ساز NO می‌باشد، ترشح تحریک شده اسید معده در پاسخ به اتساع مری را کاهش می‌دهد [۱۱]. همچنین L-NAME (مهار کننده آنزیم NO سینتاز)، از اثر مهاری اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده (ناشی از اتساع معده) جلوگیری کرد که نشان می‌دهد بخشی از اثر مهاری اتساع مری از طریق NO اعمال می‌گردد [۱۱]. تحریک سیستم عصبی سمپاتیک ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد (۳ و ۲۱). در مطالعه حاضر جهت نشان دادن اثر اتساع مری بر ترشح اسید معده از محرک‌های مختلفی که برخی از آنها بیشتر جنبه فیزیولوژیک داشته (مثل اتساع معده) و برخی بیشتر جنبه غیر فیزیولوژیک دارند (مانند انسولین که با ایجاد هیپوگلیسمی محرک فاز سری ترشح اسید معده است)، استفاده شده است (۲۴ و ۲۵). همچنین با توجه به اینکه ترشح اسید معده عمدتاً تحت تأثیر سیستم عصبی اتونوم قرار دارد جهت بررسی مکانیزم اثر اتساع مری بر ترشحات معده، اثر اتساع مری در حضور و عدم حضور این سیستم‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

معده شده و پس از ۱۰ دقیقه تخلیه می‌گردید و این عمل بصورت متوالی تا انتهای آزمایش ادامه داشت. محتویات تخلیه شده معده از نظر میزان اسید توسط تیتراسیون اتوماتیک (PHM, Radiometer, Copenhagen, Denmark) با محلول سود ۰/۰۱ نرمال اندازه‌گیری می‌شد و بصورت μEqH^+ در ۱۰ دقیقه بیان می‌شد.

پس از خاتمه جراحی و شستشوی معده، در تمامی آزمایشها، حداقل ۶۰ دقیقه دوره بهبودی (Recovery) در نظر گرفته می‌شد تا ترشح اسید در این مدت به مقدار تقریباً ثابت برسد. سپس ۳ نمونه متوالی ۱۰ دقیقه‌ای از محلول شستشوی معده جمع‌آوری شده و مقدار میانگین اسید آنها به عنوان ترشح پایه تلقی می‌گردید (۲).

جهت اندازه‌گیری پیسین نمونه‌های آزمایش ابتدا هموگلوبین گاوی ۲/۵ در صد به مقدار ۲ میلی لیتر، اسید کلریدریک ۰/۳ نرمال به مقدار ۰/۵ میلی لیتر و شیر معده (۰/۵ میلی لیتر) به طور جداگانه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار می‌گرفتند و سپس با هم مخلوط شده و در یک لوله آزمایش قرار می‌گرفتند. پس از مخلوط کردن، به منظور انکوباسیون به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده می‌شدند. در انتهای زمان انکوباسیون جهت توقف واکنش به هر یک از نمونه‌ها ۵ میلی لیتر تری کلرواستیک اسید (۰/۳ نرمال) اضافه می‌گردید. سپس تمامی نمونه‌ها جهت فیلتراسیون از کاغذ صافی (Filtrack, 388, Germany) عبور داده می‌شد و در پایان با استفاده از اسپکتروفتومتر UV (Unico, UV-2100, Nerjersy USA) میزان دانسیته نوری (Optical density) هر یک از نمونه‌ها در طول موج ۲۸۰ نانومتر قرائت می‌شد [۴]. نتایج بدست آمده با منحنی استاندارد پیسین که قبلاً تهیه شده بود مقایسه و بصورت میکروگرم پیسین نشان داده می‌شد.

به منظور بررسی دخالت عصب واگ در بروز اثرات اتساع مری بر ترشح اسید معده، در مطالعه حاضر عصب واگ در سطح گردن (cervical vagotomy) قطع می‌گردید. بدین منظور پس از باز نمودن و کنار زدن عضلات ناحیه گردنی و پدیدار شدن اعصاب واگ راست و چپ و جدا نمودن آنها از شریان کاروتید، این اعصاب به صورت دو طرفه

حرارت بدن حیوان با استفاده از یک دماسنج مقعدی کنترل می‌گردید و با کمک یک پتوی برقی (Harvard, UK) در دمای 37°C حفظ می‌شد. جهت تسهیل در تنفس حیوان، نای در ناحیه گردن به کمک کاتتر پلی اتیلن (با قطر خارجی ۲mm) لوله‌گذاری شد. عمل لاپاراتومی جهت شستشو و اتساع معده انجام می‌شد بدین ترتیب که پس از برش طولی شکم کاتتر پلی اتیلن (با قطر خارجی ۳ mm) از طریق ابتدای دوازدهه در داخل معده قرار داده می‌شد و در محل اسفنکتر پیلور با نخ بخیه محکم می‌گردید. در شروع هر آزمایش، معده توسط محلول سرم فیزیولوژی (سالین) با دمای 37°C و pH برابر ۷، چندین بار شستشو داده می‌شد تا محلول خروجی از معده کاملاً شفاف گردد.

یک بالون متصل به یک لوله (با قطر خارجی ۱mm) از طریق دهان در بخش انتهایی مری قرار داده می‌شد بطوریکه فاصله مرکز بالون از دندان‌های پیشین حیوان ۸-۹cm بود. جهت تأیید محل قرارگیری بالون در داخل مری، در انتهای هر آزمایش، قفسه سینه حیوان باز می‌گردید و محل از نزدیک مورد بررسی قرار می‌گرفت. اتساع بالون با آب (۰/۳ ml) مری را به طول ۹ mm و قطر ۴ mm متسع می‌نمود. نشان داده شده است که این میزان اتساع موجب ایجاد فشاری معادل ۱۴ تا ۱۸ میلی متر جیوه در داخل مری می‌گردد که این مقدار فشار، فقط گیرنده‌های مکانیکی با تحریک پذیری پائین را تحریک نموده که مشابه انقباضات پرستالتیک مری ناشی از عمل بلع بوده ولی گیرنده‌های درد را تحریک نمی‌کند [۲۳].

در این مطالعه از سه محرک مختلف جهت تحریک ترشح اسید معده استفاده شد که عبارت بودند از: اتساع معده (۱/۵ ml) به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن بدن توسط محلول سالین با دمای 37°C و pH=۷ [۱۷]، انسولین (IU/kg, ۰/۶ i.p.) [۱۸] و پنتاگاسترین (۲۰ $\mu\text{g/kg}$, i.p.) [۹] و جهت تحریک ترشح پیسین معده از کارباکول (۲۰ $\mu\text{g/kg}$, i.p.) استفاده شد [۲۷]. تزریقات مواد فوق یکبار (Bolus) در ابتدای آزمایش صورت می‌گرفت.

جهت بررسی میزان ترشح اسید معده از روش شستشو (Washout) استفاده شد. بدین منظور محلول سالین (۱ ml) با دمای 37°C و pH برابر ۷ از طریق کاتتر پیلوری وارد

(bilateral) قطع می‌شد. یک ساعت پس از واگوتومی میزان ترشح اسید معده به صورت متوالی اندازه‌گیری می‌شد (۱۴) و زمانی که حداقل در طی ۳ دوره متوالی ۱۰ دقیقه‌ای ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع معده به مقدار ثابت می‌رسید مری متسع می‌گردید.

به منظور بررسی دخالت سیستم سمپاتیک در بروز اثرات اتساع مری بر ترشح اسید معده، حیوانات ۲۴ ساعت قبل از آزمایش رزپین را به مقدار (۱ mg/kg, i.p.) دریافت می‌کردند [۳۰]. جهت آماده سازی رزپین، ابتدا رزپین (۸۰ mg) در اسید استیک گلاسیال (۰/۳ ml) حل شد و سپس با استفاده از آب مقطر، حجم محلول به ۸۰ میلی لیتر رسانده می‌شد [۳۰].

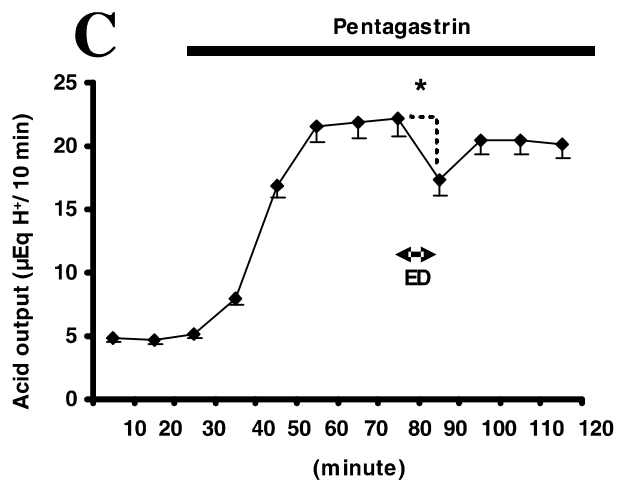
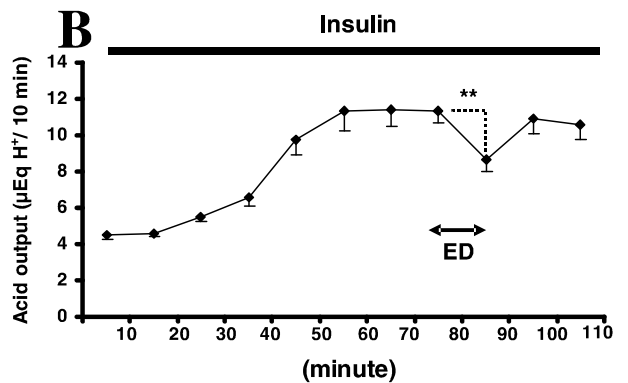
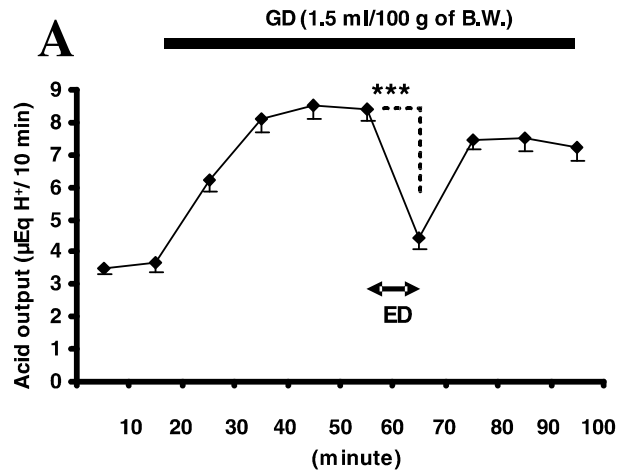
نتایج گروه‌های مختلف آزمایش بصورت Mean±SEM (میانگین ترشح اسید یا پپسین در دوره زمانی ۱۰ دقیقه) محاسبه شد و جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج از آزمون Student t-test استفاده گردید. در همه آزمون‌ها سطح معنی دار اختلافها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

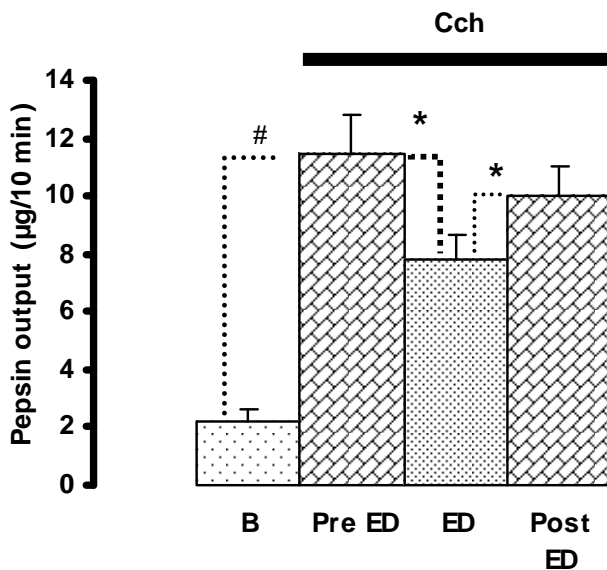
همانطوریکه در نمودار (A) نشان داده شده است، اتساع معده بوسیله محلول سالین به طور پیش رونده منجر به افزایش برون ده ترشح اسید معده گردید که پس از ۳۰ دقیقه به حداکثر رسید. همچنین اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) ترشح تحریک شده اسید معده در پاسخ به اتساع معده را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل (قبل از اتساع مری) کاهش داد ($P < 0.001$, $n=10$).

همانطوریکه در نمودار (B) نشان داده شده است میزان ترشح اسید معده پس از تجویز انسولین به طور پیش رونده افزایش یافت و ۵۰ دقیقه پس از تزریق انسولین (۰/۶ IU/kg, i.p.) به حداکثر رسید. همچنین، همانطوریکه در نمودار (B) نشان داده شده است اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) ترشح تحریک شده اسید توسط انسولین را بطور معنی دار کاهش داد ($P < 0.05$, $n=10$).

همانطوریکه در نمودار (C) مشاهده می‌شود، تجویز پنتاگاسترین (۲۰ μg/kg, i.p.) ترشح پایه اسید معده را به طور معنی داری افزایش داد ($P < 0.001$). از طرف دیگر، اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) این پاسخ تحریکی ترشح اسید معده به پنتاگاسترین را بطور معنی داری کاهش داد ($P < 0.05$, $n=10$).



نمودار ۱ - A: اثر اتساع مری (۰/۳ ml، ۱۰ دقیقه) بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع [*** $P < 0.001$] در مقایسه با حالت کنترل (دوره زمانی قبل از اتساع مری)، GD (1.5 ml/100 g of B.W.)، $n=10$ ؛ اتساع معده (۱/۵ ml) به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن بدن توسط محلول سالین؛ **B:** اثر اتساع مری (۰/۳ ml، ۱۰ دقیقه) بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط انسولین [** $P < 0.01$] در مقایسه با حالت کنترل (دوره زمانی قبل از اتساع مری)، $n=10$ ؛ اتساع مری، انسولین (۰/۶ IU/kg)؛ **C:** اثر اتساع مری (۰/۳ ml، ۱۰ دقیقه) بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط پنتاگاسترین [** $P < 0.05$] در مقایسه با حالت کنترل (دوره زمانی قبل از اتساع مری)، $n=10$ ؛ ED: اتساع مری، پنتاگاسترین (۲۰ μg/kg, i.p.).



نمودار ۲- اثر اتساع مری (۰/۳ ml، ۱۰ دقیقه) بر ترشح تحریک شده پپسین معده توسط کارباکول [**P<0.01, ***P<0.001 در مقایسه با حالت کنترل (دوره زمانی قبل از اتساع مری)، n=10. Cch: کارباکول (۲۰ µg/kg, i.p.)، B: ترشح پایه پپسین، Pre ED: قبل از اتساع مری، Post ED: بعد از اتساع مری، ED: اتساع مری.

اثر تحریکی اتساع معده بر ترشح اسید را می‌کاهد. احتمالاً این اثر مهارتی اتساع مری می‌تواند ناشی از مهار فیبرهای تحریکی عصب واگ و یا فعال شدن فیبرهای مهارتی واگ باشد. بدلیل اینکه اثر مهارتی اتساع مری بر ترشح اسید تحریک شده توسط اتساع معده با تخلیه بالون مروی قابل برگشت بود، این امر پیشنهاد می‌کند که این عمل مهارتی با دخالت مسیرهای عصبی باشد. همچنین پس از قطع دو طرفه اعصاب واگ گردنی اثر مهارتی اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید ناشی از اتساع معده، حذف شد که نشان می‌دهد اثر مهارتی اتساع مری بر ترشح اسید معده از طریق اعصاب واگ اعمال می‌شود.

پنتاگاسترین به عنوان آنالوگ هورمون گاسترین، ترشح اسید معده را به طور مستقیم از طریق تحریک سلول‌های دیواره‌ای (پاریتال) و همچنین از طریق افزایش رهایش هیستامین از سلول‌های شبه انتروکرومافین (ECL)، افزایش می‌دهد [۱۰]. تحقیق حاضر نشان داد که اتساع مری پاسخ تحریکی پنتاگاسترین بر ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد. بنظر می‌رسد اثر مهارتی اتساع مری بر عملکرد تحریکی پنتاگاسترین می‌تواند ناشی از فعال نمودن مسیرهای مهارتی واگ مانند تحریک رهایش برخی از میانجی‌های مهارتی مثل نیتربیک اکساید و یا

همانطوریکه در نمودار ۲ نشان داده شده است، میزان ترشح پپسین، پس از تجویز کارباکول بطور معنی داری افزایش یافت (۰/۳ ml، ۱۰ دقیقه، $P<0.001$, n=10). همچنین اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) ترشح تحریک شده پپسین معده در پاسخ به تجویز کارباکول را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل (قبل از اتساع مری) کاهش داد ($P<0.05$, n=10).

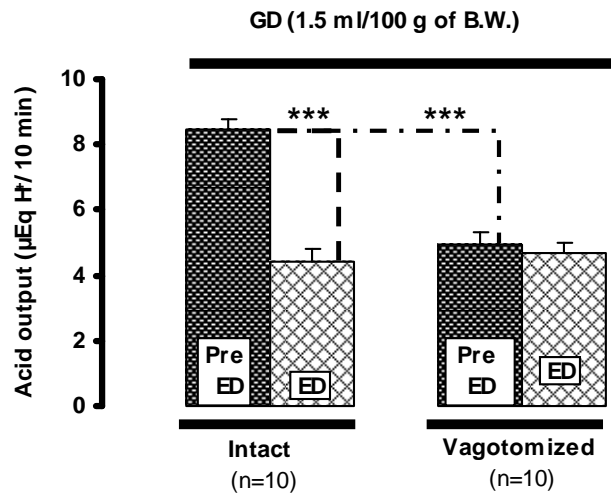
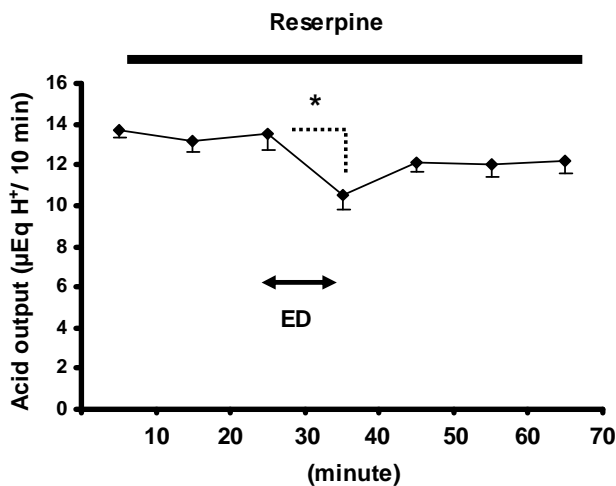
جهت بررسی نقش رفلکس‌های واگی در اثر مهارتی اتساع مری بر ترشح اسید، یک گروه از حیوانات در ابتدای آزمایش واگوتومی شدند و اثر اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع در آنها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که قطع اعصاب واگ، میزان ترشح اسید در پاسخ به اتساع معده را بطور معنی داری کاهش می‌دهد ($P<0.001$ و n=10). پس از واگوتومی، اثر مهارتی اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع معده حذف شد (نمودار ۳).

همانطوریکه در نمودار ۴ نشان داده شده است، در حیواناتی که رزپین دریافت کرده بودند اتساع مری (۱۰ دقیقه، ۰/۳ ml) ترشح اسید معده را بطور معنی داری نسبت به حالت کنترل (قبل از اتساع مری) کاهش داد ($P<0.05$, n=10).

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اتساع مری ترشح اسید و پپسین معده را در پاسخ به محرک‌های مختلف کاهش می‌دهد. علاوه بر این نشان داد که در بروز این اثرات مهارتی عصب واگ نقش دارد.

مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن فیبرهای آوران حساس به اتساع (distension sensitive) از طریق مسیرهای عصبی غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک که به فوندوس معده می‌روند می‌توانند منجر به مهار معده شوند [۲۲ و ۲۸]. علاوه بر این نشان داده شده است که شلی پذیرنده در معده در نتیجه فعال شدن گیرنده‌های مکانیکی که دارای آستانه تحریک پائین بوده و در عصب واگ دیواره مری وجود دارند، شروع می‌شود [۲۳]. همچنین بررسی‌ها نشان داده‌اند که اتساع معده منجر به تحریک ترشح اسید معده می‌گردد [۹ و ۱۹]. علاوه بر این، نشان داده شده است که تحریک ترشح اسید معده در پاسخ به اتساع عمدتاً از طریق روندهای وابسته به اعصاب کولینرژیک واگ انجام می‌گیرد [۱۵ و ۱۹]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اتساع مری،



نمودار ۴- اثر اتساع مری (۳ml/۰.۰۱۰ دقیقه) بر ترشح اسید معده در حیوانات دریافت کننده رزرسین (۱ mg/kg, i.p.) در مقایسه با حالت کنترل (دوره زمانی قبل از اتساع مری) ED، n=10.

نمودار ۳- مقایسه اثر مهارى اتساع مری بر ترشح تحریک شده اسید معده بوسیله اتساع معده در حیوانات با اعصاب واگ دست نخورده (intact, n=10) و حیواناتی که اعصاب واگ آنها در سطح گردن قطع شده است (vagotomized, n=10). ED: اتساع مری، GD (1.5 ml/100 g of B.W.): اتساع معده (۱/۵ ml) به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن بدن توسط محلول سالین). Pre ED: قبل از اتساع مری در مقایسه با حالت کنترل (دوره زمانی قبل از اتساع مری). (***) P<0.001.

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که اتساع مری ترشح تحریک شده پپسین ناشی از کارباکول را کاهش می دهد. در ایجاد این اثر مهارى نیز ممکن است میانجی های عصبی مهارى رها شده از پایانه های فیبرهای عصبی غیر کولینرژیک غیر آدرنرژیک عصب واگ نقش داشته باشد. دخالت سیستم عصبی در مهار ترشح پپسین ناشی از اتساع مری بوسیله این حقیقت حمایت می شود که پس از تخلیه بالون مروی، ترشح پپسین به حالت قبل از اتساع مری بر می گردد (نمودار ۲).

آزاد کردن پاراکرینی سوماتوستاتین از سلول های D غدد معدی باشد. گزارش شده است که نیتریک اکساید ترشح تحریک شده اسید توسط هیستامین را مهار می کند [۱].

برخی شواهد فیزیولوژیک و آناتومیک نشان می دهند که نورون های حاوی آنزیم نیتریک اکساید سینتاز (NOS) در هسته پشتی حرکتی واگ (DMV) احتمالاً در پدیده شلی پذیرنده معده نقش دارند. علاوه بر این بررسی ها نشان داده اند که بخشی از نورون های هسته پشتی حرکتی واگ که حاوی NOS می باشند مستقیماً به فوندوس معده انشعاب پیدا می کنند [۳۱]. همچنین اخیراً نشان داده شد که در حضور مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سینتاز (L-NAME)، اتساع مری تأثیری بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع ندارد [۱۱]. از طرف دیگر مطالعه حاضر نشان داد که پس از واگوتومی اتساع مری تأثیری بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع ندارد همان طوری که پس از واگوتومی شلی پذیرنده در معده در پاسخ به اتساع مری بوجود نمی آید [۱۳]. بنابراین بنظر می رسد رفلکس شلی پذیرنده و مهار ترشح اسید در پاسخ به اتساع مری

هیپوگلیسمی ناشی از تزریق انسولین از طریق نورون های حساس به گلوکز هیپوتالاموس که به ساقه مغز انشعاب می دهند حس می شود [۲۴]. همچنین به طور همزمان گیرنده های محیطی گلوکز، اطلاعات را از طریق فیبرهای مرکز بر واگ به هسته دسته منزوی (NTS) می فرستند که یک مرکز مهم و کلیدی بین این فیبرها و هیپوتالاموس می باشد [۲۵]. چگونگی فعل و انفعال بین این دو مکانیزم درگیر هنوز مورد بحث است اما به خوبی اثبات شده است که پاسخ نهائی که توسط هر دو مسیر ایجاد می شود، تحریک ترشح معده از طریق فعال نمودن هسته حرکتی پشتی واگ (DMV) است [۲۴ و ۲۶]. در مطالعه حاضر نشان داده شد که اتساع مری ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از انسولین را کاهش می دهد. احتمالاً اتساع مری از طریق تحریک رهائش برخی از میانجی های عصبی مهارى مانند نیتریک اکساید، از اثر تحریکی انسولین بر ترشح اسید معده جلوگیری می نماید. همانطوریکه در نمودار (B) نشان داده شده، برگشت تأثیر مهارى پس از تخلیه بالون مروی، بیانگر دخالت یک سیستم عصبی مهارى می باشد.

منابع

- [1] Alada A, Salahdeen HM, Akande OO, Idolor GO, Influence of nitric oxide on histamine and carbachol-induced gastric secretion in the common African *toad-Bufo regularis*. *Nigerian J Physiol Sci* 20 (1-2) (2005) 74-78.
- [2] Beltran B, Barrachina DM, Mendez A, Quintero E, Esplugues JV, Synthesis of nitric oxide in the dorsal motor nucleus of the vagus mediates the inhibition of gastric acid secretion by central bombesin. *Br J Pharmacol* 127 (1999) 1603-1610.
- [3] Blair EL, Grund ER, Reed JD, Sanders DJ, Sanger G, Shaw B, The effect of sympathetic nerve stimulation on serum gastrin, gastric acid secretion and mucosal blood flow responses to meat extraction in anesthetized cats. *J Physiol* 253 (1975) 493-504.
- [4] Blandizi C, Colluci R, Carignami D, Lazzeri G, Tacca M, Positive modulation of pepsinogen secretion by gastric acidity after vagal cholinergic stimulation. *JPET* 283 (1997) 1043-50.
- [5] Cannon WB, Lieb CW, The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 29 (1911) 267-73.
- [6] Debas HT, Carvajal SH, Vagal regulation of acid secretion and gastrin release. *Yale J Biol Med* 67(3-4) (1994) 145-51.
- [7] Desai KM, Zembowicz A, Sessa WC, Vane JR, Nitroergic nerves mediate vagally induced relaxation in the isolated stomach of the guinea pig. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 (1991) 11490-94.
- [8] Esplugues JV, Barrachina MD, Beltran B, Calatayud S, Whittle BJR, Moncada S, Inhibition of gastric acid secretion by stress: A protective reflex mediated by cerebral nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (1996) 1483-84.
- [9] Eslupegeus JV, Ramos EG, Gil L, Eslupegeus J, Influence of capsaicin-sensitization afferent neurons on the acid secretory responses of the stomach in rat. *Brit J Pharmacol* 100 (3) (1990) 491-96.
- [10] Forte JG, Wolosin JM, Hcl production by the gastric oxintic cell. In: Johnson LR, editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1987, p. 853-63.
- [11] Gharib Naseri MK, Mard SA, Badavi M, Effect of esophageal distension on basal and stimulated gastric

بوسیله فعال شدن یک مسیر عصبی ایجاد شود. از جمع‌بندی نتایج بالا می‌توان استنباط کرد که اتساع مری، علاوه بر مهار تحریک پذیری معده، ترشح اسید و پپسین را نیز مهار می‌کند. یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی درگیر در اثر مهار مری بر ترشح اسید معده می‌تواند سیستم اعصاب سمپاتیک باشد زیرا به خوبی اثبات شده است که تحریک این سیستم ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد [۲۱ و ۳]. جهت بررسی دخالت این سیستم، از رزپین که یک مسدود کننده فارماکولوژیک سیستم عصبی آدرنژیک می‌باشد استفاده شد که به وزیکول‌های ذخیره‌ای آدرنژیک در نورون‌های محیطی و مرکزی سمپاتیک و برای مدت طولانی متصل باقی می‌ماند این اتصال موجب می‌گردد فعل و انفعالی که انتقال دهنده‌های کاتکول آمینی وزیکولار را که ذخیره وزیکولی را تسهیل می‌نمایند مهار می‌کند. بنابراین پایانه‌های عصبی قدرت ذخیره سازی نورایی نفرین و دوپامین را از دست می‌دهند که نتیجه نهائی آن حذف فارماکولوژیک سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد [۱۲]. نتایج در این بخش نشان داد اتساع مری در حیواناتی که رزپین دریافت کرده بودند همچنان قادر به مهار ترشح اسید معده است که پیشنهاد می‌کند اثر مهار مری بر ترشح اسید معده نمی‌تواند از طریق مسیرهای عصبی آدرنژیک اعمال شود.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اتساع مری ترشح تحریک شده اسید و پپسین معده توسط برخی از محرک‌ها را کاهش می‌دهد و در این کاهش فیبرهای عصب واگ نقش داشته در حالی که سیستم عصبی سمپاتیک در آن بی‌تأثیر می‌باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند از حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز در اجرای این پژوهش تشکر نمایند. همچنین نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از همکاری صمیمانه خانم نیلوفر نیسی دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی و کارشناسان محترم گروه بیوشیمی سرکار خانم نوربهبهانی و جناب آقای جعفری سپاسگزاری نمایند.

- gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anaesthetized cats. *J Physiol* 219 (1971) 555-70.
- [22] Roger RC, Hermann GE, Travagli RA, Brainstem pathways responsible for oesophageal control of gastric motility and tone in the rat. *J Physiol* 542 (2) (1999) 369-83.
- [23] Sengupta JN, Kauver D, Goyal RK, Characteristics of vagal esophageal tension-sensitive afferent fibers in the opossum. *J Neurophysiol* 61 (1989) 1001-10.
- [24] Shiraishi T, Effect of lateral hypothalamic stimulation on medulla oblongata and gastric vagal neural responses. *Brain Res Bull* 5 (1980) 245-50.
- [25] Shiraishi T, Hypothalamic control of gastric acid secretion. *Brain Res Bull* 20 (1988) 791-97.
- [26] Shiraishi T, Kavashima M, Oo mura Y, Endogenous sugar acid control of hypothalamic neuron activity and gastric acid secretion in rats. *Brain Res Bull* 14 (1985) 431-38.
- [27] Suvitayavat W, Kodchawongs J, Thiravarapan S, Bunyapraphatsara N, Effects of *Yahom* on the gastric secretion in rat. *J Ethnopharmacol* 94 (2004) 331-38.
- [28] Travagli RA, Rogers RC, Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. V. Fast and slow extrinsic modulation of dorsal vagal complex circuits. *Am J Physiol-Gastrst L* 281 (2001) 595-601.
- [29] Uno H, Arakawa T, Fukuda T, Higuchi K, Hayakawa T, Kase Y, Takeda S, Kobayashi K, Evaluation of gastric adaptive relaxation in isolated stomach from the guinea-pig. *Jpn J Gastroenterol* 92 (1995) 1832-38.
- [30] Yamaji R, Yasuyo O, Sakamoto M, Takenoshita M, Mitsuaki O, Tsuyama S, α_2 - Adreno receptor-mediated antisecretory effect of hypoxia in conscious rat. *Biosci Biothech Bioch* 62 (3) (1998) 546-49.
- [31] Zheng ZL, Rogers RC, Travagli RA. Selective gastric projections of nitric oxide synthase-containing vagal brainstem neurons. *Neuroscience* 90 (1999) 685-94.
- acid secretion in rats. *Iran Biomed J (In Press)*.
- [12] Goodman LS, Gilman A, The pharmacological basis of therapeutics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Therapy of Hypertention*. 11th ed. McGraw-Hill; 2006, p. 851-856.
- [13] Jansson G, Extrinsic nervous control of gastric motility: An experimental study in the cat. *Acta Physiol Scand (suppl)* 326 (1969) 1-42.
- [14] Kato S, Kitamura M, Roman P, Takeuchi K, Takeuchi Koji, Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. *Brit J Pharmacol* 123 (1998) 839-46.
- [15] Kitamura M, Sugamoto S, Kawachi S, Kato S, Takeuchi K, Modulation by endogenous nitric oxide of acid secretion induced by gastric distension in rats: enhancement by nitric oxide synthase inhibitor. *JPET* 291 (1999) 181-87.
- [16] Meulemans A, Schuurkes J, Intralipid-induced gastric relaxation is mediated via NO. *Neurogastroent Motil* 7 (1995) 151-55.
- [17] Nabavizadeh Rafsanjani F, Vahedian J, The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on basal and distension-induced acid and pepsin secretion in rat. *Diabetes Res Clin Pr* 66 (1) (2004) 1-6.
- [18] Norlen P, Ericsson P, Kitano M, Ekelund M, Hakanson R, The vagus regulates histamine mobilization from rat stomach ECL cells by controlling their sensitivity to gastrin. *J Physiol* 564 (3) (2005) 895-905.
- [19] Noto T, Nagasaki M, Endo T, Role of vagus nerves and gastrin in the gastric phase of acid secretion in male anesthetized rats. *Am J Physiol* 272 (1997) 335-39.
- [20] Paterson CA, Anvari M, Tougas G, Huizinga JD, Nitrgergic and cholinergic vagal pathways involved in the regulation of canine proximal gastric tone: an *in vivo* study. *Neurogastroent Motil* 12 (2000) 301-6.
- [21] Reed JD, Sanders DJ, Splanchnic nerve inhibition of