فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۵، شماره ۱، بهار و تابستان ۸۰

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

افسانه الیاسی[۱]، شهره مجد[۱]، حسین الیاسی[۲]

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 می‌باشد که مصرف سیستمیک آن سبب کاهش ترشح افزایش یافته اسید در موش صحرایی می‌گردد. 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 معنی‌داری 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 می‌گرفت.

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثرات مهاری D- گلوکز داخل معدی بر هایپراسیدیتی احتمالاً به دلیل اثرات مداخله‌گر و تعدیل کننده‌ای است که گلوکز در مسیرهای داخل سلولی ساخت اسید در سلول‌های پریتال بر جای می‌گذارد.

واژه‌های کلیدی : D- گلوکز داخل معدی، کرباکول، هیستامین، اسید معده.

مقدمه

افزایش ترشح اسید شناخته شده‌ترین عامل ایجاد اولسرهای پپتیک در دستگاه گوارش می‌باشد [۹]. این افزایش را می‌توان با استفاده از شیوه‌های متعدد از جمله مصرف داروها یا مواد غذایی خاص، تا حد زیادی کنترل نمود. کربوهیدرات‌ها 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 تشرح اسید می‌شوند [۱۰، ۱۱، ۱۲ و ۱۶].

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 ۱۹۹٤ انجام شد، مشخص گردید که تزریق D- گلوکز وریدی به درون ورید پورت، منجر به کاهش ترشح اسید افزایش یافته ناشی از تتراگاسترین می‌شود [۱۵]. مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهد که D- گلوکز داخل معدی می‌تواند هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین را به میزان قابل توجهی کاهش دهد که این امر احتمال وجود مکانیسمی داخل معدی را برای کنترل ترشح اسید مطرح می‌نماید [۱]. از سوی دیگر مطالعات نشان می‌دهد که مسیرهای 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 [٦، ۸ و ۱۷]. تحقیق حاضر به بررسی نقش D- گلوکز داخل معدی بر هایپراسیدیتی ناشی از دو عامل مهم ترشح اسید یعنی کرباکول و هیستامین می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش : در این آزمایشات از موش‌های صحرایی نر از نژاد Sprague Dawly با میانگین وزنی ۲۵۰-۱۹۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه در گروه‌های ٦ تایی در شرایط کنترل شده درجه حرارت و نور طبیعی نگهداری می شدند. موش‌ها از ۲٤ 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 (۱ µg/ ۱۰۰ g/h) و هیستامین (۰/۵ µg/ ۱۰۰ g/h) 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.

نحوه آزمایش : در ابتدای کار معده با سرم فیزیولوژی ۰/۹٪ با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد 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<۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

نتایج

- بررسی انفوزیون وریدی سالین 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 دریافت کننده سالین 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 ژوگولار، نشان داده شد که D- گلوکز هیچگونه تأثیر معنی‌داری بر روی ترشح اسید پایه معده ندارد.

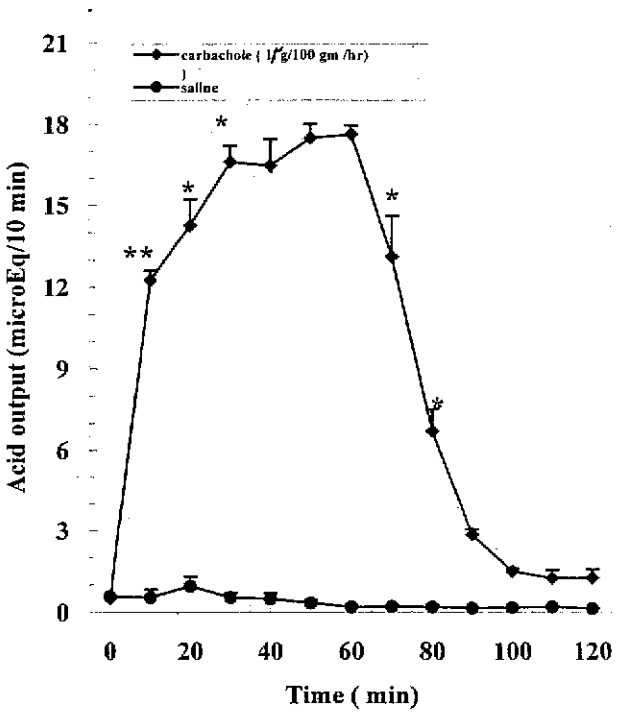
- هایپراسیدیتی ناشی از کرباکول : انفوزیون وریدی کرباکول با دوز (۱ µg / ۱۰۰ g/h)، نشان داد که ترشح اسید معده توسط کرباکول افزایش معنی‌داری یافته (P<۰/۰۰۱) و پس از ۳۰ دقیقه به حداکثر می‌رسد و سپس تا دقیقه ۶۰ در حد ثابتی مانده و پس از آن دچار کاهش معنی‌داری می‌شود (شکل ۱) که در دقیقه ۱۰۰ پس از انفوزیون 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<۰/۰۱) (شکل ۲).

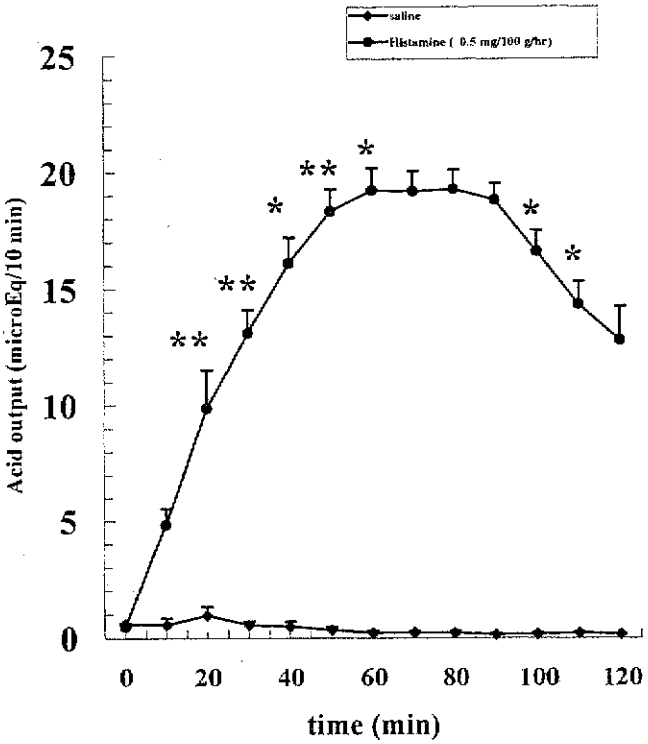
- هایپراسیدیتی ناشی از هیستامین : انفوزیون وریدی با دوز (۰/۵ mg / ۱۰۰ g/h)، نشان داد که ترشح اسید معده تحت تحریک هیستامین افزایش معنی‌داری یافته (P<۰/۰۱) و پس از دقیقه ۵۰ به حداکثر می‌رسد و تا دقیقه ۹۰ در حد ثابتی باقی می‌ماند. سپس کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۱) که این کاهش تا دقیقه ۱۲۰ ادامه 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<۰/۰۰۱) (شکل ٤).

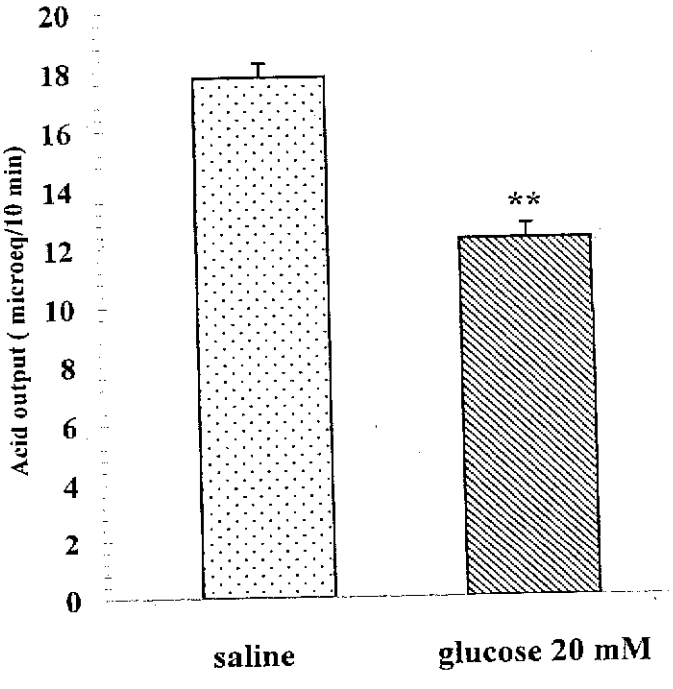
- مقایسه اثر D- گلوکز در هایپراسیدیتی ناشی از سه ماده محرک ترشح اسید معده : نتایج به دست آمده در این مطالعه و مطالعه‌ای که تحت اثر پنتاگاسترین به موازات این بررسی انجام شد [۱]، نشان می‌دهد که بین



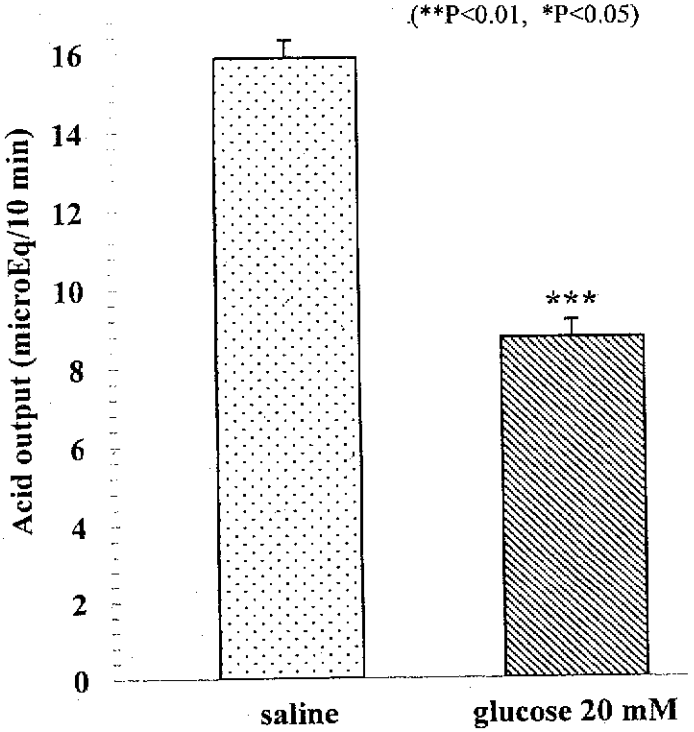
شکل ۱- تأثیر انفوزیون وریدی کرباکول (1µg/100g/h) بر ترشح اسید معده در مقایسه با سالین نرمال.



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



شکل ۲- تأثیر تجویز D – گلوکز (20 mM) داخل معدی بر ترشح اسید معده (**P<۰/۰۱).



شکل ٤- مقایسه تجویز D ـ گلوکز داخل معدی (20 mM) در شرایط ترشح افزایش یافته اسید ناشی از هیستامین با سالین نرمال (***P<0.001).

بـه محـرک ترشـح اسـید اختـلاف معنـی‌داری در مـیزان حداکثر ترشح اسـید معـده وجـود نـدارد (جـدول ۱). بـه منظور بررسـی مـیزان مؤثـر بـودن D- گلوکـز در کـاهش هایپراسیدیتی ناشی از هیستامین، کرباکول و پنتـاگاسـترین کاهش اسید به دنبال تجویز داخـل معـدی D- گلوکـز در سه گروه فوق، با یکدیگر مقایسه شد. نتـایج حـاکی از آن است که بین گروه کربـاکول بـا پنتـاگاسترین و همچنیـن کرباکول بـا هیسـتامین، اختـلاف معنـی‌داری وجـود دارد (P<۰/۰۰۱). در حـالی کـه بیـن گروه هیسـتامین و پنتاگاسترین اختلاف معنی‌داری وجود ندارد (جدول ۱).

جـدول ۱ : میـانگین ترشـح اسـید افزایـش یافتـه ناشـی از پنتاگاسترین، هیسـتامین و کربـاکول بـر حسـب µEq/۱۰ min پیش از تجویز گلوکز و مقایسه درصد کاهش ترشح اسید به دنبال تجویز داخل معدی D- گلوکز در هر گروه. نتـایج حـاکی از آن است که بین گروه کرباکول با پنتاگاسترین و همچنین کرباکول با هیستامین، اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P<۰/۰۰۱).

گروه	میانگین ترشح اسید (µEq/۱۰ min) پیش از تجویز گلوکز (n =٦)	درصد کاهش ترشح اسید (n =٦)
پنتاگاسترین	۱۷/۵۳ ± ۰/۸	٤۸ ± ۳/۳
هیستامین	۱۵/۸۸ ± ۰/٤	٤٤/۷ ± ۲/٦
کرباکول	۱۷/۸۱ ± ۰/۵	۲۸/۸ ± ۲/۷ *

بحث

ارتباط بین ترشح اسید معده و اولسر پپتیک توسـط مطالعات بسیاری از محققین به اثبات رسـیده اسـت [١٤]. در مطالعات قبلی نشان دادیم که D- گلوکز داخل معـدی، قادر به کاهش هایپراسیدیتی ناشی از پنتاگاسترین می‌باشـد و با توجه به نوع تکنیک به کار گرفته شده، احتمال وجود مسیر داخل معدی کنترل کننده ترشح اسید توسـط گلوکـز را مطرح نمودیـم و یکـی از مکانیسـم‌های پیشـنهادی مـا تحریک پیامبرهای ثانویه و یا بر هم کنش گلوکز با عوامـل درون سـلولی می‌باشـد [۱]. حـال بـا توجـه بـه اینکـه مکانیسـم‌های سـلولی تحریـک ترشـح اسـید توسـط سـه محـرک ترشـح اسـید یعنـی پنتـاگاسـترین، کربـاکول و هیستامین با یکدیـگر متفـاوت اسـت، ایـن سـؤال مطـرح می‌گردد که آیا گلوکز داخل معدی هایپراسیدیتی ناشـی از کرباکول و هیستامین را نیز کاهش می‌دهد؟ نتایج مطالعات مـا نشـان داد کـه D- گلوکـز داخـل معـدی، می‌تواندهایپراسیدیتی ناشی از کرباکول و هیسـتامین را بـه میزان معنی‌داری کاهش دهد. احتمال دارد گلوکز با کمـک یک سیستم انتقال دهنـده وارد سـلول‌های پریتـال شـده و سپس با تبدیل شدن به ATP، کانال‌های پتاسیمی وابسـته به ATP که وجود آنها در سلول های اپی تلیال به اثبـات رسیده است [۲] را بسته و با ایجاد دپولاریزاسیون مـانع از ترشح یون‌های کلـر و در نـهایت کـاهش سـاخت اسـید، گردد. تحقیقات زیادی نشان داده اسـت کـه هیسـتامین بـا افزایش ساخت cAMP سیتوزولی به عنوان پیامبر ثانویـه سبب افزایش ترشح اسید می‌شود [۸ و ۱۷]. در حـالی کـه این مسیر داخل سـلولی بـرای کربـاکول عمدتـاً از طریـق افزایش مـیزان کلسـیم سـیتوزولی مـی باشـد [۸ و ۱۳] و گاسترین نیز عمده اثر خود را در افزایش ترشـح اسـید بـا واسطه ترشح هیستامین از سلول‌های انتروکرومافین اعمـال نموده و در واقع این هیستامین است که بقیه مسیر را ادامـه می‌دهد [٤ و ۷]. ما در تحقیقات خود مشاهده کردیـم کـه علی رغم اینکه میزان هایپراسـیدیتی ناشـی از کربـاکول و هیستامین و همچنیـن گاسـترین [۱] در دوزهـای بـه کـار گرفته شده یکسان می‌باشـد، مـیزان کـاهش ترشـح اسـید ناشـی از D- گلوکـز در گروه دریـافت کننـده کربـاکول،

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 شده و کلر را به خارج از سلول ترشح می‌کنند [۵]. احتمال وجود چنین کانال‌هایی در غشاء [illegible] سلول‌های پریتال 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

[۱] 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 exygen 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 controling 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 [Ca2+] by secretagogue stimulation of canine gastric parietal cells, ***Am. J. Physiol,*** 262 (1992) 420-426.

[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 secrection, ***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 cytoglucopoenia 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, ***Carcer 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 solitatius 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.