

# 大鼠组织及血清钙含量与 十二指肠溃疡关系

张志伟\* 陈国桢 刘世强 袁世珍

(孙逸仙纪念医院消化疾病研究室)

**提 要** 将 125 只大鼠分成 5 组, 分别给予如下处理: ①半胱胺, ②半胱胺+异搏定, ③半胱胺+钙, ④钙, ⑤对照。在解剖显微镜下评价十二指肠溃疡 (DU) 发生率和程度; 用原子吸收光谱分析法测定钙含量。结果表明: ①半胱胺诱发 DU 的大鼠其十二指肠粘膜钙含量高于对照组, 但胃粘膜钙含量和血清钙无变化; ②钙阻剂异搏定能降低半胱胺所致的 DU 发生率及严重程度并伴有十二指肠粘膜钙含量降低; ③钙能增加半胱胺所致 DU 发生率及严重程度并使十二指肠粘膜钙含量增加; ④十二指肠粘膜钙含量与 DU 严重程度显著相关。提示十二指肠粘膜钙的聚集在大鼠 DU 发生中可能起重要作用。

**关键词** 十二指肠溃疡 十二指肠粘膜钙含量 胃粘膜钙含量 血清钙 大鼠

研究证明, 钙与消化性溃疡 (PU) 发病机理中的重要因素 (胃酸、胃蛋白酶、胃泌素等) 有密切关系<sup>[1-5]</sup>; 临床上亦发现甲状腺功能亢进所致高血钙的病人中, PU 发生率较高<sup>[6,7]</sup>; 钙通道阻滞剂的作用也提示钙在 PU 发病过程中的可能性<sup>[8,9]</sup>。此外, 组织细胞内钙聚积, 被认为是许多病理过程中组织细胞不可逆损伤的共同通路<sup>[10,11]</sup>。因此, 本研究试图通过实验性十二指肠溃疡 (DU), 探讨胃、十二指肠粘膜及血清钙含量与 DU 发病的关系。

## 材 料 和 方 法

### 动物分组和处理

125 只雄性 SD 大白鼠, 体重 120~180 克, 随机分为以下 5 组, 每组 25 只, 分组处理如下:

1. 对照组 (Gr. Con) 蒸馏水 0.2ml 皮下注射, 每 3 小时 1 次, 共 2 次, 生理盐水 2ml 腹腔注射 1 次。

2. 半胱胺组 (Gr. Cys) 10% 盐酸半胱胺溶液 (军事医学科学院放射医学研究所提供) 17mg/100g 体重皮下注射, 每 3 小时 1 次, 共 2 次, 腹腔注射同 Gr. Con。

3. 异搏定加半胱胺组 (Gr. V+C) 皮下注射同 Gr. Cys, 异搏定 (德国 Knoll 公司产品, 以 1:24 溶于生理盐水) 0.3mg/100g 体重腹腔注射 1 次。

4. 钙加半胱胺组 (Gr. C+C) 皮下注射同 Gr. Cys, 钙 (常药二厂生产的 10% 葡萄糖酸钙以 1:1 溶于生理盐水) 6mg/100g 体重腹腔注射每天 1 次, 连续 7 天。

5. 钙组 (Gr. Ca) 皮下注射同 Gr. Con, 腹腔注射同 Gr. C+C。

### DU 产生和观察

动物于皮下注射 48 小时后, 取血并处

\* 硕士研究生

死，剖腹分离胃和十二指肠，于胆总管开口处横断十二指肠并沿十二指肠系膜侧和胃大弯侧剪开，置解剖显微镜下观察十二指肠病变情况，记录后于病灶周围约2mm内取活检，余组织留作测钙用。

DU严重程度以溃疡计分记录：0级，正常粘膜；1级，粘膜充血；2级，粘膜出血、糜烂；3级，粘膜溃疡；4级，穿透性溃疡。此外，每组动物分别计算DU发生率、平均溃疡计分、平均溃疡个数以及溃疡指数(UI)， $UI = DU \text{ 发生率}(\%) / 10 + \text{平均溃疡计分}(\text{级}) + \text{平均溃疡个数}(\text{个/动物})^{[12]}$ 。

**胃、十二指肠粘膜组织及血清钙含量测定**

胃及十二指肠标本经纯水冲洗3次后分离粘膜部分，105℃烘至恒重，加入混合酸(优级纯高氯酸和盐酸1:4)1ml，过夜后100℃水浴30分钟，纯水定容为5ml待测。取0.2ml血清以纯水稀释至2ml待测。

此外，实验过程中所用器具均经硝酸浸泡过夜及纯水反复冲洗后使用。组织及血清钙含量以HATACHI 180-70型原子吸收分光光度计测定，结果以mg/kg dw(干重)和mmol/L表示。

**统计学分析方法** 采用卡方分析，t检验，Ridit及Spearman法分析。

**结 果**

**DU发生和严重程度**

Gr. Cys的DU发生率、平均溃疡计分、平均溃疡个数及溃疡指数均明显高于Gr. Con；Gr. V+C和Gr. C+C的上述指标分别低于或高于Gr. Cys，其差异也有显著性；Gr. Ca的上述指标与Gr. Con比较无显著差异(表1)。

**组织及血钙含量**

Gr. Cys的十二指肠粘膜组织钙含量明显高于Gr. Con；Gr. V+C和Gr. C+C的上述指标分别低于或高于Gr. Cys，其差异也有显著性；Gr. Ca的上述指标与Gr. Con比较无显著差异(表2)。

Gr. Cys的胃粘膜组织钙含量以及血钙含量与Gr. Con和Gr. V+C比较均无显著差异；Gr. C+C和Gr. Ca的上述指标明显高于Gr. Con；Gr. C+C的上述指标也高于Gr. Cys，其差异有显著性(表2)。

表1 各组DU发生和严重程度比较

组 别	动物只数	DU发生率 (%)	平均溃疡计分 (0~4)	平均溃疡个数 (个/动物)	溃疡指数 (UI)
Gr. Con	23	0	0.22	0	0.22
Gr. Cys	21	23.81*+	1.43*+	0.29*+	4.10
Gr. V+C	23	0	0.52	0	0.52
Gr. C+C	20	55.00*△	0.25*△	0.80*△	8.55
Gr. Ca	24	0	0.46	0	0.46

•表示各组与Gr. Con比较时 P<0.05  
+表示Gr. Cys与Gr. V+C比较时 P<0.05  
△表示Gr. C+C与Gr. Cys比较时 P<0.05

表2 各组胃、十二指肠粘膜组织钙及血清钙含量比较

组别	十二指肠粘膜组织钙含量 (mg/kg dw)	胃粘膜组织钙含量 (mg/kg dw)	血清钙含量 (mmol/L)
Gr. Con	237.13±30.25	171.18±24.00	254 ±0.18
Gr. Cys	267.80±43.45*+	183.07±23.42	2.14±0.23
Gr. V+C	246.46±20.76	172.95±21.80	2.04±0.21
Gr. C+C	297.45±40.19 <sup>△</sup>	258.92±46.07 <sup>△</sup>	2.36±0.25 <sup>△</sup>
Gr. Ga	240.02±27.46	209.17±33.01*	2.30±0.15*

\* + △等符号意义同表1 dw (dry weight) 干重, 表4同

组织钙含量与血清钙含量的比值

Gr. Cys、Gr. V+C以及Gr. C+C的十二指肠粘膜组织钙含量与血清钙含量的比值(D/S)均明显高于Gr. Con; Gr. Ca的D/S与Gr. Con比较无显著差异(表3)。

Gr. Cys的胃粘膜组织钙含量与血清钙含量的比值(G/S)与Gr. Con和Gr. V+C比较均无显著差异; Gr. C+C和Gr. Ca的G/S明显高于Gr. Con; Gr. C+C的G/S也高于Gr. Cys, 其差异有显著性(表3)。

组织及血钙含量与DU严重程度的相关性

所有动物根据有无外源性钙给予分为两大组: ①无外源性钙给予组(Gr. N-Ga), 包括Gr. Con, Gr. Cys及Gr. V+C; ②外源性钙给予组(Gr. -Ca), 包括Gr. C+C和Gr. Ca。

无论Gr. N-Ca或Gr. -Ca的十二指肠粘膜组织钙含量均与DU严重程度显著相关; 而各组的胃粘膜组织钙和血清钙含量均与DU严重程度无显著相关(表4)。

表3 各组胃、十二指肠粘膜组织钙含量与血清钙含量比值的比较

组别	D/S	G/S
Gr. Con	111.70±19.56	82.36 ±14.59
Gr. Cys	125.81±22.77*	85.57 ±15.75
Gr. V+C	121.28±11.03*	85.17 ±16.55
Gr. C+C	126.53±11.35*	110.14±22.85 <sup>△</sup>
Gr. Ca	105.85±13.63	93.03 ±14.71*

\* △等符号意义同表1

D/S表示十二指肠粘膜组织钙含量(mg/kg dw)/血清钙含量(mmol/L)

G/S表示胃粘膜组织钙含量(mg/kg dw)/血清钙含量(mmol/L)

表4 胃、十二指肠粘膜组织钙及血清钙含量与DU严重程度的相关关系

DU严重程度 (溃疡计分0~4)	十二指肠粘膜组织钙含量 (mg/kg dw)		胃粘膜组织钙含量 (mg/kg dw)		血清钙含量 (mmol/L)	
	Gr. N-Ca	Gr. Ca	Gr. N-Ca	Gr. Ca	Gr. N-Ca	Gr. Ca
0	238.14	240.61	169.01	219.89	2.14	2.30
1	256.75	255.40	188.98	208.59	2.07	2.39
2	262.35	285.17	177.32	241.58	1.99	2.41
3	287.32	302.15	192.62	244.33	2.20	2.33
4	340.56	303.29	197.07	382.02	2.24	2.10
	$r_s=1^*$	$r_s=1^*$	$r_s=0.8$	$r_s=0.9$	$r_s=0.2$	$r_s=0.3$

\* 表示  $P < 0.05$

$r_s$  表示等级相关系数

Gr. N-Ca 表示无外源性钙给予组, 包括Gr. Con、Gr. Cys、Gr. V+C

Gr. Ca 表示有外源性钙给予组, 包括Gr. C+C和Gr. Ca

## 讨 论

本文实验结果表明,半胱胺诱导的大鼠实验性DU其十二指肠粘膜组织钙含量明显增高;加用异搏定(阻止组织细胞内钙聚积)<sup>[13]</sup>可降低十二指肠粘膜组织钙含量,同时DU的发生和严重程度明显减弱;而加用钙剂则升高十二指肠粘膜组织钙含量,同时DU的发生和严重程度明显加重。此外,十二指肠粘膜组织钙含量与DU严重程度存在显著正相关,可见十二指肠粘膜组织钙聚积在大鼠实验性DU的发生过程中起着重要的作用。

钙如何促使DU形成目前还不清楚。已知钙可以刺激胃酸、胃蛋白酶和胃泌素的分泌,且可以逆转酸对胃窦释放胃泌素的反馈抑制作用,此机制失常在DU发病机理中十分重要<sup>[1~5]</sup>。钙通道阻滞剂能改善局部粘膜血流供应,增加前列腺素合成,减少白三烯生成以及抑制胃肌收缩,也提示钙在DU发生中的可能作用<sup>[8,9]</sup>。此外,有作者观察了多种毒素对鼠肝细胞的作用,结果发现所有毒素均须在细胞外液Ca<sup>++</sup>存在时才能损伤肝细胞,并认为细胞内钙聚积是细胞不可逆损伤的最后共同通路<sup>[10]</sup>。本文结果显示半胱胺处理的动物其十二指肠粘膜组织钙含量与血清钙的比值(D/S)明显增高,提示钙从血转移至十二指肠粘膜组织增多,造成十二指肠粘膜组织内钙聚积,这或许是半胱胺致DU的作用环节。

实验中未发现半胱胺诱导的大鼠实验性DU其胃粘膜组织钙和血钙含量变化,两者均与DU严重程度不相关。有趣的是,单纯高血钙并不能诱发DU。本实验中单纯钙处理组血钙虽然增高,但不影响十二指肠粘膜组织钙含量及D/S,提示不能诱发DU的原因可能归于未能造成十二指肠粘膜组织钙聚积。而在高血钙基础上加用半胱胺,则由于

半胱胺可增加D/S,使十二指肠粘膜组织钙聚积更加严重,从而加强了半胱胺致DU的作用。

## 参 考 文 献

1. Forsell H & Olbe L. Gastric acid and bicarbonate secretion in man. *Dig Dis* 1986; 4 (3) : 147
2. George S. The parietal cell as a therapeutic target. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 118) : 1
3. Raufman J-P, et al. Increases in cellular calcium concentration stimulate pepsinogen secretion from dispersed chief cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 137 (1) : 281
4. Fiddian-Green R G, et al. Luminal calcium reverses acid inhibition of canine antral gastrin release in vitro. *Gastroenterology* 1980; 78 (5 part2) : 1164
5. Fiddian-Green R G, et al. Role of calcium in the stimulus-secretion coupling of antral gastrin release. *Endocrinology* 1983; 112 (2) : 753
6. Barreras R F & Donaldson R M. Role of calcium in gastric hypersecretion parathyroid adenoma and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1967; 276 : 1122
7. McGuigan J E, et al. Effect of parathyroidectomy on hypercalcemic hypersecretory peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1974; 66 : 269
8. Ghanayem B I, et al. Calcium channel blockers protect against ethanol—and indomethacin—induced gastric lesions in rats. *astroenterology* 1987; 92 : 106
9. Wait R B, et al. Verapamil attenuates stress—induced gastric ulceration. *J Surg Res* 1985; 38 (5) : 424
10. Schanne FAX, et al. Calcium dependence of toxic cell death; A final common pathway. *Science* 1979; 206 (No 4419) : 700
11. Cheung J Y, et al. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986; 314 : 1670.
12. Joffe S N, et al. Secretagogue—produced duodenal ulcers in the rats. *Br J Surg* 1977; 64 (3) : 218
13. 李兆萍,等. 异搏定对内毒素血症大鼠心、肝组织脂质过氧化和组织钙含量的影响. *生理学报* 1988; 8 (6) : 486

## THE RELATIONSHIP AMONG TISSUE CALCIUM, SERUM CALCIUM AND DUODENAL ULCER

Zhang Zhiwei Chen Guozhen Liu Shiqiang Yuan Shizhen

(Laboratory of Gastroenterology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital)

One hundred and twenty five rats were divided into five groups, each of which received different treatment as follow: ①cysteamine, ②cysteamine plus verapamil, ③cysteamine plus calcium, ④calcium, ⑤control. The frequency and severity of DU were evaluated by using a dissecting microscope; and the content of calcium was measured by atomic absorption spectroscopy (AAS). Our results showed that: ①rats with DU induced by cysteamine had higher calcium content of duodenal mucosa than control rats but not changeable in calcium content of gastric mucosa and serum calcium; ②calcium blockade with verapamil could reduce the frequency and severity of DU induced by cysteamine, accompanied with decrease in calcium content of duodenal mucosa; ③calcium could strengthen the frequency and severity of DU induced by cysteamine, accompanied with increase in calcium content of duodenal mucosa; ④a significant positive correlation between calcium content of duodenal mucosa and the severity of DU. We conclude that calcium cumulation in duodenal mucosa may play an important role in duodenal ulceration of rats.

**Key words** Duodenal ulcer Calcium content of duodenal mucosa Calcium content  
of gastric mucosa Serum calcium Rat