

表皮生长因子和降钙素基因相关肽在高频电磁场 治疗急性胃损伤中作用研究

亓新 刘 莉 明旭昌 刘瑶娟

(第四军医大学唐都医院 西安 710038)

摘要 目的:探讨高频电磁场(high-frequency electromagnetic fields, HEMFs)暴露治疗急性胃损伤的作用机制。方法:选用健康SD大鼠,以Indomethacin灌胃法复制胃粘膜急性损伤模型,观察40.68MHz HEMFs(波长为7.3m)暴露(微热量,30~50mA,15min,1/d)治疗1或6次后,大鼠胃粘膜损伤程度(胃损伤指数和病理损伤积分)、胃粘膜血流量、血浆表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)水平。结果:HEMFs暴露1次后,胃粘膜血流量较对照组明显升高($p < 0.05$),大鼠胃粘膜损伤程度、血浆EGF和CGRP水平较对照组均无显著性差异($p > 0.05$);HEMFs暴露6次后,胃粘膜损伤程度较对照组明显改善($p < 0.05$),胃粘膜血流量显著升高($p < 0.05$),血浆EGF和CGRP水平较对照组无显著性差异($p > 0.05$)。结论:HEMFs暴露治疗大鼠胃粘膜急性损伤可能与其增加胃粘膜血流量有关,与血EGF和CGRP无关。

关键词:高频电磁场;大鼠;胃粘膜急性损伤;胃粘膜血流量;表皮生长因子;降钙素基因相关肽

中图分类号:O441.4 文献标识码:A

Study of Role of EGF and CGRP in Exposure of HEMFs in Treating Acute Gastric Mucosal Injuries in Rats

DING Li-xin, LIU Li, MING Xu-chang, LIU Yao-juan

(Department of Physical Medicine, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

ABSTRACT Objective: To elucidate the treatment mechanism of the exposure of high-frequency electromagnetic fields (HEMFs) to acute gastric mucosal injuries in rats. **Methods:** The models of acute gastric mucosal injuries were replaced with the gastric gavage of indomethacin in healthy SD rats. The rats in experiment groups were exposed to 40.68MHz HEMFs (30~50mA) for 15 minutes, 1/d, while rats in control groups were exposed to HEMFs without electric current output. After exposed to HEMFs once or for six times, the degree of gastric mucosal injury (injury index and integral of pathological diagnosis), gastric mucosal blood flow (GMBF), and the levels of epidermal growth factor (EGF) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in plasma were observed. **Results:** After exposed to HEMFs once, the level of the rats' GMBF in experiment group was much higher than that in control group ($p < 0.05$), the degree of gastric mucosal injuries (DGMI) and the levels of EGF and CGRP in plasma in experiment group showed no significant difference from those in control group ($p > 0.05$). After exposed to HEMFs for six times, the degree of gastric mucosal injuries was significantly reduced ($p < 0.05$), and GMBF increased ($p < 0.05$), but there was no marked difference in the levels of EGF and CGRP between experiment and control groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** The therapeutic mechanism of HEMFs on acute gastric mucosal injuries in rats is related to the increase of GMBF, not to EGF and CGRP in plasma.

Key words: High-frequency electromagnetic fields; Rat; Acute gastric mucosal injury; Gastric mucosal blood flow; Epidermal growth factor; Calcitonin gene-related peptide

已证实^[1-4],对于胃炎性疾病,高频电磁场(high-frequency electromagnetic fields, HEMFs)暴露具有良好的治疗效应。有关胃炎性疾病的发病机制,已肯定有多种因素参与其病理生理发生和发展。据文献报道^[5-9],机体内表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)对于胃粘膜具有良好的保护效应。EGF和CGRP是否参与HEMFs的治疗作用机制?目前尚未见相关报道。本文采用HEMFs暴露治疗大鼠胃粘膜急性损伤同时,观察血浆EGF和CGRP水平的变化,旨在探讨HEMFs治疗胃炎性疾病的作用机制。

1 材料与方法

健康SD大鼠40只,12~13月龄,体重200~270g,雌雄不限,均由第四军医大学实验动物中心提供。完全随机化等分成四组:对照组I、实验组I和对照组II、实验组II。四组大鼠均以Indomethacin(安徽合肥制药厂生产),25mg/kg剂量一次

灌胃,以复制胃粘膜急性损伤模型^[10]。灌胃后,即进行HEMFs暴露治疗。采用国产CDL-I型超短波治疗机,频率为40.68MHz,波长为7.3m,两个板状电极15cm×20cm。治疗时,大鼠单只置于特制的木盒中(20cm×20cm×20cm),两电极板均垂直地面并作对置平行状分别固定在木盒两对立面壁上,治疗机面板毫安表显示输出电流为30~50mA(氖灯接触电极表面显示微热量),治疗时间15min,1/d。其中实验组I和对照组I大鼠只治疗1次;实验组II和对照组II共治疗6次。对照组大鼠HEMFs暴露条件相同,但暴露治疗时均无电流输出。所有大鼠均统一饲养。在取血前24h开始禁食,但不限饮水。

HEMFs暴露结束后以846合剂(第四军医大学实验动物中心提供)1ml/kg麻醉大鼠,沿剑突下腹正中线解剖开腹腔,暴露出胃体,在胃体前壁切开约0.5cm切口,将激光多普勒血流仪(南开大学电子仪器厂生产)的探头固定在胃体大弯粘膜上,待数值稳定后记录,以激光多普勒信号的电压值(mV)作为胃粘膜血流量相对数值^[11]。测试后,缝合胃壁切口,结扎胃幽门部位,用4%福尔马林液8ml注入胃腔中,再结扎胃贲门部,取下整体胃。30min后,剪开胃大弯,以Guth标准判定胃损伤指数,同时取胃粘膜组织行常规石蜡切片,以Mascuda标准进行胃损伤程度累计积分。

作者简介:丁立新,副主任医师,副教授,从事理疗临床和科研工作

(收稿日期:2006-02-20 接受日期:2006-03-26)

胃取出后即将大鼠断头取血 3ml, 置于内含 10% EDTA - Na2 和抑肽酶各 100ul 的试管中, 于 4℃ 3500r/min 离心 15min, 分离血浆于 - 70℃ 存放待测用。血浆 EGF 和 CGRP 水平测试用放射免疫法, 药盒由北京北方生物技术研究所以供给。

实验数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用卡方、t 检验, $p < 0.05$ 定为差异有统计学意义。

2 结果

4 组大鼠性别比及体重均无显著性差异($p > 0.05$)。对

照组 I 和实验组 I 胃粘膜损伤指数和病理损伤积分均不存在显著性差异($p > 0.05$), 实验组 I 胃粘膜血流量显著高于对照组 I ($p < 0.05$), 两组血浆 EGF 和 CGRP 水平均无明显差异($p > 0.05$)。

实验组 II 胃粘膜损伤指数及病理损伤积分均显著低于对照组 II ($p < 0.05$), 胃粘膜血流量实验组 II 明显高于对照组 II ($p < 0.05$), 但血浆 EGF 和 CGRP 水平两组间却不存在显著性差异($p > 0.05$) (表 1, 2)。

表 1 HEMFs 暴露 1 次后胃粘膜损伤程度、胃粘膜血流量及血浆 EGF 和 CGRP 水平($\bar{x} \pm s$)
Table 1 The levels of DGMI, GMBF, EGF and CGRP in the plasma after exposure to HEMFs once($\bar{x} \pm s$)

组别	胃损伤指数	病理损伤积分	胃粘膜血流量(mV)	EGF(ug/l)	CGRP(ng/l)
实验组 I	39.65±9.95	15.55±6.11	57.73±9.88 [△]	0.28±0.08	123.8±22.94
对照组 I	38.25±11.98	16.25±5.49	41.84±10.01	0.27±0.13	130.3±26.95

[△] $p < 0.05$ 与对照组 I 比较
Compared control group I with [△] $p < 0.05$

表 2 HEMFs 暴露 6 次后胃粘膜损伤程度、胃粘膜血流量及血浆 EGF 和 CGRP 水平($\bar{x} \pm s$)
Table 2 The levels of DGMI, GMBF, EGF and CGRP in the plasma after exposure to HEMFs six times($\bar{x} \pm s$)

组别	胃损伤指数	病理损伤积分	胃粘膜血流量(mV)	EGF(ug/l)	CGRP(ng/l)
实验组 II	15.90±6.28 [△]	7.16±2.37 [△]	59.27±10.32 [△]	0.29±0.15	122.6±29.80
对照组 II	28.71±8.80	11.97±4.96	43.58±15.20	0.31±0.11	123.1±25.16

[△] $p < 0.05$ 与对照组 II 比较
Compared control II with [△] $p < 0.05$

3 讨论

胃炎症性疾病在临床上乃常见病、多发病。其发病机制虽然比较复杂, 但机体内有多种因素参与其病理生理发生和发展过程^[5-11]。已证实^[1-4], HEMFs 暴露可有效地治疗胃炎症性疾病, 但对其作用机制却了解甚少。目前认为 HEMFs 暴露时, 由于其电磁振荡效应可调节植物神经功能, 从而解除胃组织内血管痉挛, 从而增加局部血供量^[1]。有作者报道, HEMFs 暴露对大鼠胃粘膜急性损伤也具有治疗效应, 但这一效应与体内血管内皮素、一氧化氮及自由基并无关系, 而这三者均参与胃粘膜炎症的病理生理机制。

EGF 作为一种作用广泛的营养多肽, 它在降低胃粘膜损伤程度, 参与组织损伤修复过程中起着重要作用^[5]。据文献^[6,7], EGF 可使新生鼠胃鸟氨酸脱羧酶活性增高, 从而增加粘膜 DNA 的合成防止溃疡的形成。EGF 还可增加胃粘膜粘液蛋白的合成和分泌, 以促进上皮组织的修复。使用外源性 EGF 可显著增加血流量并参与粘膜早期的修复。因此, EGF 具有保护胃粘膜的作用。CGRP 是 1982 年发现的来自降钙素基因的一种神经肽, 它具有强大的舒张血管作用。此外, 还可通过调节某些胃肠激素的释放抑制胃酸分泌。CGRP 对胃粘膜也具有保护作用^[8-11]。

本研究参照文献通过 Indomethacin 灌胃来复制大鼠急性胃损伤模型。Indomethacin 作为一种非甾体类抗炎药, 一定的剂量可引起胃粘膜炎症性损伤^[12,13]。本研究表明, 虽然 40.68MHz HEMFs 暴露治疗 1 次对胃粘膜损伤尚无治疗效应, 但连续暴露 6 次后胃粘膜损伤得以明显改善。这一结果可为临床 HEMFs 治疗提供参照。研究还发现 HEMFs 暴露后大鼠胃粘膜血流量显著增加, 但 HEMFs 暴露无论是 1 或是 6 次, 对血浆 EGF 和 CGRP 水平均无明显的效应。结果表明, HEMFs 治疗促进胃粘膜炎症性损伤愈合之机制, 目前看来可能与其增加胃粘膜组织供血量有关。

参考文献

[1] 郭万学. 理疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 217- 234

[2] 张啸. 短波、超短波疗法对慢性胃炎的疗效观察[J]. 中华理疗杂志, 1986, 8(4): 206- 208

[3] Tsimmenan IaS, Kodurova IA, Vladiminskii EV. Physiotherapeutic treatment of gastroduodenal ulcer[J]. Klin Med Mosk, 2003, 81(7): 8 - 15

[4] Mileva K, Georgieva B, Radicheva N. About the biological effects of high and extremely high frequency electromagnetic fields[J]. Acta Physiol Pharmacol Bulg, 2003, 27(2- 3): 89- 100

[5] Brazzowski SJ, Konturck J, Majka A, et al. EGF, polyamines, and prostaglandins in healing of stress- induced gastric lesions in rats[J]. Dig Dis Sci, 1993, 38(2): 276- 288

[6] Kelly SM, Hunter JO. EGF stimulates synthesis and secretion of mucus glycoproteins in human gastric mucosa[J]. Clin Sci, 1990, 79(5): 425 - 427

[7] Wai MH, Bao WC, Annie WCK, et al. Effects of EGF on gastric blood flow in rats possible role in mucosal protection[J]. Gastroenterology, 1993, 104(6): 1605- 1610

[8] Wang X, Han CD, Fiscus RR. Calcitonin gene- related peptide causes endothelial- dependent cAMP, cGMP and vasorelaxant responses in rat abdominal aorta[J]. Neuropeptides, 1991, 21(2): 115- 124

[9] Tacho Y, Pappas T, Lauffenburger M, et al. CGRP stimulates somatostatin release from isolated perfused rat stomach[J]. Endocrinology, 1986, 118: 2144- 2145

[10] 丁立新. 磁场对血浆和胃粘膜内胃肠激素及胃动力效应的实验研究[J]. 生物磁学, 2006, 6(1): 34- 36

[11] 丁立新. 磁场对急性胃损伤的治疗效应及其机制的实验研究[J]. 生物磁学, 2006, 6(1): 50- 52

[12] Okada M, Niida H, Takeuchi K, et al. Role of prostaglandin deficiency in pathogenic mechanism of gastric lesions induced by indomethacin in rats[J]. Dig Dis Sci, 1989, 34(2): 694- 696

[13] 雷银雪, 李兆中, 湛先保, 等. 降钙素基因相关肽在大鼠应激性溃疡发生中的作用[J]. 第二军医大学学报, 1998, 19(5): 464- 466