Archive of SID

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱/۱۶
سال یازدهم، شماره ۵۱، صفحات ۱۷۱ تا ۱۷۷، مرداد و شهریور ۱۳۸۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۵/۱۰

نقش گیرندهٔ D_1 دوپامینی بر ترشح تحریک شدهٔ اسید معده ناشی از هیستامین در رت نر

طیب قاسمی[۱]،دکتر افسانه الیاسی[۲*]

چکیده

سابقه و هدف: *دوپامین در مجاری گوارشی نقش واسطه‌ای مهمی دارد. شواهدی از حضور گیرنده‌های D_1 در سطح سلول‌های پاریتال تولید کننده اسید معده در دست است. تعدادی از پژوهش‌ها اثر ممانعت از ایجاد زخم را برای گیرنده‌های D_1 دوپامینی عنوان می‌کنند که ناشی از کاهش ترشح اسید معده است. هدف از مطالعه حاضر تعیین عامل گیرنده‌های D_1 و H_2 از طریق اثر گیرنده D_1 بر روی ترشح تحریک شده ناشی از هیستامین است.*

مواد و روش‌ها: *بعد از بیهوش کردن موش‌های صحرایی سفید بزرگ یک لوله پلی‌اتیلنی از راه دهان و مری وارد معده حیوانات کرده و کانول دیگری از طریق مکان اتصال پیلور و دئودنوم به داخل معده فرستاده شد. پس از شستشوی معده، میزان اسید شیره معده با وارد کردن سالین فیزیولوژیک $37^{\circ}C$ تیتر گردید. تیتراسیون هر ده دقیقه به مدت ۹۰ دقیقه توسط $NaOH$ ۰/۰۱ N انجام شد.*

یافته‌ها: *انفوزیون وریدی (ورید ژوگولار) هیستامین (۰/۸ mg/ ۱۰۰ g/h) افزایش معنی‌داری را در ترشح اسید معده به وجود آورد. حداکثر ترشح اسید در دقیقه ۳۰ شروع و تا پایان آزمایش ادامه می‌یافت. تجویز داخل صفاقی (۱ mg/kg) SKF۳۸۳۹۳ (Tocris) سبب کاهش (حدود ۵۰٪) در میزان اسید ترشح شده توسط هیستامین گردید. این اثر با تجویز SCH۲۳۳۹۰ (Tocris) در دوز ۰/۱ mg/kg از بین رفت. تجویز داخل صفاقی SCH۲۳۳۹۰ تنها، در دوزهای ۱، ۰/۵ و ۰/۰۱ میلیگرم به ازای هرکیلوگرم اثری بر روی ترشح تحریک شده اسید معده نداشت.*

نتیجه‌گیری: *به احتمال قوی گیرنده D_1 سیستم دوپامینرژیک در مکانیزم تنظیمی دخیل در ترشح اسید معده با گیرنده H_2 هیستامینی موجود در غشای سلول پاریتال تعامل دارد.*

واژگان کلیدی: ***دوپامین، هیستامین، ترشح اسید معده، دوپامین D1 گیرنده***

مقدمه

(DA) در دستگاه معدی ـ روده‌ای دوپامین به عنوان واسطه در ترشح اگزوکرین (۱)، جذب مایعات (۲)، حرکت (۳)، جریان خون (٤) و محافظت از سلول در پستانداران نظیر انسان (۵) عمل می‌کند. حضور گیرنده‌های دوپامینی در سلول‌های مربوط به دستگاه گوارش I نشان داده شده است (٦و۱). همچنین سلول‌های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز در سراسر دستگاه گوارش حضور دارد و DA در ارگان‌های مزانتریک ساخته می‌شود(۵، ۷و ۸). ظرفیت بالای تولید DA توسط سلول‌های این دستگاه منعکس کنندهٔ آزادسازی آگونیست اندوژنی برای اتوکرین یا پاراکرین دوپامینرژیکی غیرنورونی و موضعی است (۷و۹). اعمال DA در درجه اول به فعالیت دو زیر گروه گیرنده DA در غشای سلول‌های سلسله اعصاب مرکزی به نام گیرنده‌های D_1 و D_2 نسبت داده می‌شود (۱۰). گیرنده‌های DA در غشای سلول بافت‌های محیطی مانند عروق خونی، کلیه، غدد آدرنال و دستگاه گوارش وجود دارند که به دلیل شباهت‌های ساختمانی با گیرنده‌های دوپامینی نورون‌های مرکزی به صورت DA_1 و DA_2 نمایش داده می‌شوند (۱۱). در حال حاضر دو عضو خانواده گیرنده D_1 به نام گیرنده‌های D_1A و D_1B و سه عضو خانوادهٔ گیرنده

۱.کارشناس ارشد فیزیولوژی. گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب. دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲*. نویسنده مسؤول: دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب. دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی. آدرس برای مکاتبه : اوین ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، صندوق پستی: ۱۸۱ـ ۱۹۳۳۸. نمابر: ۲۲٤۲۲٦۵۲، E-mail:afeliassi@hotmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

D_2 به نام‌هایD_2 ، D_3 و D_4 شناسایی شده‌اند.

از میان گیرنده‌های مذکور، حضور گیرندهٔ D_1A در لایه‌های سلول عضلانی و سلول‌های اپی‌تلیال مری، معده، روده‌های کوچک و بزرگ نشان داده شده است (۱۲). حضور زیر نوع‌های گیرنده‌های DA در دستگاه گوارش ممکن است حاکی از نقش تعدیل کنندگی DA در اعمال این دستگاه باشد. در گذشته محققین این عملکرد را به DA نسبت داده بودند. در خصوص اعمال سیستم دوپامینی در دستگاه گوارش گزارش‌های متعدد حاکی از نقش DA در مهار فشار قسمت تحتانی مری (۱)، انقباض عضله صاف حلقوی و مهار عضلهٔ صاف طولی معده (۱۳)، کاهش فشار داخل معدی و حرکت آنتروم (۱۶-۱۴) و اثر شل‌کنندگی روی ژوژنوم موش (۱۷و ۱۸) بوده‌اند که احتمالاً این اثرات از طریق گیرنده‌های DA_1 میانجی می‌گردد (۱۲). مطالعات گلاوین و همکاران در سال ۱۹۹۵ نشان داد که اثرات محافظتی دوپامین و آگونیست‌های آن بر روی زخم‌های اتونومیک از طریق گیرنده D_1 موجود در سلول‌های عصبی و یا بافتی در محیط و مرکز اعمال می‌شود(۱۹). دزایی و همکاران در همان سال نشان دادند که تحریک گیرندهٔ D_1 موجب مهار زخم‌های حاصل از استرس و تحریک گیرندهٔ D_2 موجب بروز اثر Proulcerogenesis می‌شود(۲۰). محققین متعددی نشان دادند که آگونیست انتخابی گیرندهٔ D_1 سبب کاهش ترشح اسید معده می‌گردد (۱۹و۲۱).

ووگان، پروتیین گیرنده D_1A و mRNA آن را در غده‌های معدی شامل سلول‌های ترشح کننده اسید و سلول‌های نوروآندوکرینی سراسر فوندوس، جسم معده و نواحی پیلوری معده به وضوح نشان داده و دلایل مستدلی را در این مورد که زیر نوع گیرنده D_1A دوپامینی سلول‌های مذکور، حداقل تاحدی، این عمل معدی را میانجی می‌کند به دست داده است (۱۲).

با توجه به نکات فوق به ویژه در خصوص اهمیت دوپامین و گیرنده D_1 محیطی و مرکزی در محافظت از معده در مقابل ایجاد زخم‌های معده و همچنین نقش آن در ترشح اسید معده و فقدان اطلاعات در مورد تعامل این گیرنده با سایر گیرنده‌ها این مطالعه جهت بررسی تعامل گیرندهٔ D_1 با گیرنده H_2 هیستامینی در کنترل ترشح اسید معده در حالت تحریک سیستم هیستامینی انجام شد.

مواد و روش‌ها

هیستامین (Merck) در دوز (۰/۸ mg/۱۰۰g/h) در محلول سرم فیزیولوژیک حل شد. داروی محرک ترشح اسید و سرم فیزیولوژی (سالین) (۰/٤ ml/۱۰۰g/h) توسط پمپ میکروانفوزیون (Stoelting) با سرعت حداکثر تا ۱ ml/h انفوزیون گردید (۱ mg/kg و ۰/۱) SKF۳۸۳۹۳ (Tocris) و (۰/۱ mg/kg و ۰/۰۵ و ۰/۰۱) SCH۲۳۳۹۰ (Tocris) در آب مقطر حل و به طور داخل صفاقی تزریق شد. جهت بیهوش کردن حیوانات از محلول تزریقی کتامین (Rotex) گزیلازین (Alfasen) به ترتیب در دوز mg/kg ۷۵ و mg/kg ۱۰ به صورت داخل صفاقی استفاده شد و دوز نگهدارنده بیهوشی در طول آزمایش به مقدار دوز اولیه، هر ۳۰ دقیقه تکرار شد.

جهت انجام آزمایش‌ها از موش سفید بزرگ آزمایشگاهی، نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۳۰±۲۰۰ گرم که از انستیتو تحقیقاتی پاستور ایران تهیه شده بود استفاده گردید. حیوانات در حیوانخانهٔ گروه فیزیولوژی در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت ۲±۲۲ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. حیوانات به آب تصفیه شده شهری و غذای آماده دسترسی داشتند. زمان انجام آزمایش‌ها بین ساعات ۷ صبح تا ۷ بعدازظهر بود.

حیوانات از ۱۲ تا ۱۸ ساعت قبل از آزمایش از غذا محروم گشته ولی آب به مقدار کافی در دسترس آنها قرار داشت. پس از بیهوش کردن حیوانات جهت در دسترس قرار دادن نای حیوان و ورید ژوگولر، پوست ناحیه جلو گردن از قسمت فوقانی جناق برداشته شد و با ایجاد شکافی عرضی روی نای حیوان، راه تنفسی به بیرون باز گردید. در ادامهٔ کار با ایجاد برش طولی در ناحیهٔ اپی‌گاستر، شکم حیوان باز شد و معده در دسترس قرار گرفت. جهت خارج کردن شیرهٔ معده و اسید مترشحه، یک کاتتر پلی‌اتیلینی از طریق دئودنوم و کاتتر دیگری از طریق دهان ـ مری وارد معده گردید و با سالین ۳۷ درجه سانتی‌گراد معده حیوان شستشو شد و پس از ۲۰ دقیقه استراحت اسید پایه و تحریک شده هر ده دقیقه یکبار تا مدت دو ساعت اندازه‌گیری شد. انفوزیون وریدی داروی محرک ترشح اسید (هیستامین) و یا سالین فیزیولوژیک از طریق ورید ژوگولر انجام شد. در تمام مدت آزمایش با استفاده از یک حرارت سنج مقعدی دمای بدن حیوان کنترل شد و در صورت لزوم برای جلوگیری از افت دمای حیوان از یک حوله گرم و یا لامپ حرارتی برای گرم کردن استفاده گردید. در پایان آزمایش‌ها، حیوانات با تزریق دوز بالای داروی بیهوشی کشته شدند.

برای تعیین اسیدیته محلول‌های جمع‌آوری شده از معده از روش تیتراسیون با سود تیترازول (Sigma) ۰/۰۱ نرمال با کمک بورت مدرج با دقت ۰/۰۱ میلی‌لیتر و معرف متیل‌اورانژ (Merck) استفاده

www.SID.ir

Archive of SID

شـد. سـپس بـا انجام محاسبات، اسیدیته محلول‌های فوق بر حسب میکرواکی‌والان در ۱۰ دقیقه به دست آمد.

بـه منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از ملاک‌های آماری تی غیر مزدوج و Two–Way ANOVA و در مـواردی کـه اخـتلاف بین گروهها معنـی‌دار بـود از post test tukey اسـتفاده شـد. نـتایج به صورت Mean ± S.E.M مقـدار ترشـح اسـید بر حسب میکرواکی‌والان بر ۱۰ دقـیقه نمـایش داده شـد. در همـهٔ آزمونها، سطح معنی‌دار بودن اختلاف‌ها کمتر از P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بـه مـنظور به دست آوردن منحنـی سیر زمانی اثر هیستامین بر روی ترشح اسید مـــــعده، هیستامین (۰/۸ mg/ ۱۰۰ g/h) به مدت ۱۲۰ دقـیقه انفوزیـون گـردید. مـیـزان ترشـــح اسید به طور معنـی‌داری نسـبت بـه گـروه شاهد افزایش یافت. زمان شروع حداکثـر تـرشح اسیـــد، در دقیقـــه ۳۰ مشاهده گردید. میـزان آن ۸ µEq /۱۰ min ±۰/۱۱ و در گـــروه مشـاهده µEq /۱۰ min ۲±۰/۳ بـود کـه بـا P< ۰/۰۰۰۱ معنـی‌دار بـوده و تـا پایـان آزمـایش ادامه یافت. گروه شـاهد، انفوزیـون وریـدی سالین را دریافت نمودند. تعداد نمونه در گروه کنترل و گروه آزمایش ٦ عدد بود (شکل ۱).

شکل ۱- منحنی سیر زمانی اثر هیستامین بر روی ترشح اسید معده.

*ترشح تحریک شده اسید ناشی از انفوزیون وریدی هیستامین(۰/۸ mg/۱۰۰ g/h) که در دقیقه ۳۰ به حداکثر رسید و تا پایان زمان آزمایش (دقیقه ۱۲۰) در این سطح باقی ماند، با P< ۰/۰۰۰۱ **** نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود. گروه شاهد، سالین را بصورت انفوزیون وریدی دریافت نمود، نقاط بیانگر Mean ± SEM در مقدار ترشح اسید n = ٦ است.*

تـــزریق داخـــل صـــفاقی SKF۳۸۳۹۳ در دو دوز ۱ mg/kg و ۰/۱ همـزمان بـا شروع انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰ g/h) انجـام شد. در حالیکه ۰/۱ SKF۳۸۳۹۳ mg/kg تأثیر معنی‌داری بر روی ترشـح تحـریک شده اسید نداشت، دوز ۱ mg/kg آن، بشدت اسـید را کـاهش داد، بـه نحـوی که حداکثر ترشح اسید همچنان در دقـیقه ۳۰ ظاهر شد. اما میزان آن µEq/۱۰ min ۰/۸± ٤/۵۸ بـــود کـه با P< ۰/۰۰۰۱ نسبت به گروه کنترل (µEq/ ۱۰ min ۱/۰۵ ± ۱۰/۱٦) کـاهش یافـت . گـروه کنـترل، گـروه دریافت کنندهٔ سالین داخـل صـفاقی، همـزمان بـا انفوزیـون وریدی هیستامین بود تعداد نمونه در گروههای آزمایش و شاهد ٦ عدد بود (شکل ۲).

شکل ۲- منحنی سیر زمانی اثر SKF۳۸۳۹۳ بر روی ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین.

*SKF۳۸۳۹۳ به صورت داخل صفاقی در دوزهای ۱ mg/kg و ۰/۱ همزمان با انفوزیون وریدی هیستامین به کار رفت. SKF۳۸۳۹۳ ۱ mg/kg از دقیقه ۳۰، تا پایان آزمایش میزان اسید را نسبت به گروه شاهد کاهش داد (P< ۰/۰۰۰۱ ****). در گروه شاهد، همزمان با انفـوزیـون وریـدی هیستامین، سالین به طور داخل صفـاقـی به کار رفت. نقـاط بیانگر Mean ± SEM در n = ٦ است.*

SCH۲۳۳۹۰ در دوزهـای ۰/۰۱ mg/kg و ۰/۱ بـه صـورت داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰ g/h) بـه کار رفت. هیچ یک از دوزهای SCH۲۳۳۹۰ از جمله دوز ۰/۱ mg/kg آن از زمـان شروع حداکثر ترشح اسید یعنـی دقیقه ۳۰ (۱۳/۲ ± ۱/۳ µEq/۱۰ min) نسبت به گروه شاهد (µEq/۱۰ min ۱± ۱۱/۳) تأثیر معنی‌داری نداشت و این اثر تا پایان آزمایش (دقیقه ۹۰) ادامـه داشت. در گروه شاهد، ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون وریدی هیسـتامین، سـالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. تعداد نمونه در هـر یـک از گـروه‌های سالین و SCH۲۳۳۹۰ برابر با ٦ عدد بود (شکل ۳).

SCH۲۳۳۹۰ در سـه دوز ۰/۱ mg/kg و ۰/۰۵ و ۰/۰۱ بـه صورت داخـل صـفاقی، ۳۰ دقـیقه قـبل از انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰ g/h) و همـــزمان بـــا هیســـتامین، SKF۳۸۳۹۳ در دوز ۱ mg/kg بـه صـورت داخل صفاقی به کار رفت. SCH۲۳۳۹۰ اثر

www.SID.ir

Archive of SID

کـاهش‌دهندگـی SKF۳۸۳۹۳ را روی اسید به شدت مهار کرد. این اثـر از زمان حداکثر ترشح اسید (دقیقه ۳۰) شروع شد. به نحوی که مـیزان ترشح اسید در دقیقه ۳۰ در گروه شاهد از ۰/۸ µEq/۱۰min ± ٤/٥ بـه µEq/۱۰ min ۱/۱± ۱۳/۰۹ رسـید کـه بـا P<۰/۰۰۰۱ معنـی‌دار بـود. ایـن اثـر تـا دقـیقه ۱۲۰ ادامه یافت. اثر مهارکنندگی SCH۲۳۳۹۰ بیـن سـه دوز بـه کار رفتهٔ آن، معنی‌دار نبود. در گروه شـاهد، سالین داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون هیستامین، و SKF۳۸۳۹۳ همـزمان بـا انفوزیـون بـه کـار رفـت. تعداد نمونه در گروههای شاهد و آزمایش ٦ عدد بود (شکل ٤).

مقایسـهٔ اثـر SCH۲۳۳۹۰ ۰/۱ mg/kg بـر روی کاهش ترشح اسید توسـط SKF۳۸۳۹۳ در زمان حداکثر ترشح اسید (دقیقه ۳۰) (min ۱۰/µEq ۱/۰۱± ۱۳) نشـان داد کـه بین میزان ترشح اسید در چنین شـرایطی بـا مـیـزان تـرشـح اسیـد در گـروهی که تنـها سـالیـن به جـای SKF۳۸۳۹۳ دریافت کرده بودند (۱۱/٥ ±۱ µEq/۱۰min) تفـاوت معنـی‌داری وجـود ندارد. به عبارت دیگر، SCH۲۳۳۹۰ به طـور کـامل اثر SKF۳۸۳۹۳ را مهار می‌کند و اسید تحریک شده را بـه حـد اولـیه بـر مـی‌گـرداند. ایـن اثر در تمام طول زمان آزمایش مشاهده می‌شد. تعداد نمونه ٦ عدد بود (شکل ٥).

شکل ۳- منحنی اثر SCH۲۳۳۹۰ بر روی ترشح اسید تحریک شده در طول زمان حداکثر ترشح اسید.

تزریق داخل صفاقی mg/kg ۰/۱ و ۰/۰۱ SCH۲۳۳۹۰، ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون وریدی هیستامین (۰/۸ mg/۱۰۰ g/h) از شروع زمان حداکثر ترشح اسید (دقیقه ۳۰) تا پایان آزمایش (دقیقه ۹۰) هیچگونه تأثیر معنی‌داری روی ترشح اسید نسبت به گروه شاهد نداشت. گروه کنترل، سالین داخل صفاقی را ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون وریدی هیستامین دریافت نمودند. هـر نقطه بیانگـر Mean ± SEM در ٦ = n در هر یک از گروهها است.

شکل۴- منحنی اثر SKF ۳۸۳۹۳ در حضور SCH ۲۳۳۹۰ بر روی ترشح تحریک شده اسید ناشی از هیستامین.

*تزریق SCH ۲۳۳۹۰ در دوزهای mg/kg ۰/۱ و ۰/۰۵ و ۰/۰۱ که ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون هیستامین و تزریق داخل صفاقی (۱ mg/kg) SKF۳۸۳۹۳ انجام شد. میزان ترشح اسید را به شدت افزایش داد. این اثر از زمان حداکثر ترشح اسید (دقیقه ۳۰) تا پایان آزمایش (دقیقه ۱۲۰) با P< ۰/۰۰۰۱ **** نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود. هر نقطه بیانگر Mean ± SEM در n = ٦ در هر یک از گروهها است.*

شکل ۵- مقایسه اثر SCH ۲۳۳۹۰ بر روی ترشح کاهش یافته اسید توسط SKF ۳۸۳۹۳ با سالین.

(۰/۱ mg/kg) SCH ۲۳۳۹۰، به طور کامل اثر کاهش دهندگی SKF۳۸۳۹۳ را مهار نموده و میزان اسید تحریک شده توسط هیستامین به حد اولیه آن می‌رسد. این اثر در یکی از زمانهای حداکثر ترشح اسید (دقیقه ۳۰) نمایش داده شده است.
هر نقطه بیانگر Mean ± SEM در ٦ = n در هر یک از گروهها است.

بحث

نتایج ما نشان داد که تزریق SKF۳۸۳۹۳، آگونیست انتخابی گیرنده D_1، سـبب کاهش معنی‌دار ترشح اسیـــد تـــحریک شده می‌گردد (P<۰/۰۰۰۱)، از آنجایـــی کـــه ایـــن اثـــر توســـط SCH۲۳۳۹۰، آنتاگونیسـت انتخابـی گـیرنده D_1 مهار می‌شود می‌توان بیان کرد که اثـر SKF۳۸۳۹۳ از طـریق گـیرنده D_1 دو پامینـی عمل می‌کند. در خصـوص مکـان ایـن گیرنده و نقش SKF۳۸۳۹۳ در کاهش ترشح تحـریک شده اسید ناشی از هیستامین می‌توان نقش گیرنده‌های D_1 نـورون‌هـای مرکـزی و DA_1 سـلول‌هـای محیطـی را مطرح نمود. شـواهد رو بـه افـزایش نشان‌دهندهٔ نقش سلسله اعصاب مرکزی در تعدیـل عملکـرد روده‌ای ـ معـدی و پاسـخ به زخم‌های این نواحی مـی‌باشـد (۲۲ و ۲۳). مطالعـات پیشـین نـیز ارتـباط ظاهری را بین دوپامین مغزی و بیماریهای محیطی معده پیشنهاد می‌کرده، به نحوی

www.SID.ir

Archive of SID

کـه در بـیماری پارکینسون که با کاهش دوپامین همراه است بیماری زخـم معـده بیشـتر از حالـت معمـول مشـاهده می‌شود (۲٤) و در بـیماران اسـکیزوفرن کـه دوپامیـن مغـزی بالایـی دارنـد بـه ندرت زخـم‌های معدی پیشرفته دیده می‌شود (۲۵). تزریق مـستقیم DA (۲٦)، یـا آپومرفیـن (۲۷) به داخل هسته مرکزی آمیگدال ضایعات معـدی حاصـل از اسـترس را کـاهش مـی‌دهد، در حالی که تزریق هالوپـریدول یـا کلوزاپیـن (آنتاگونیسـت‌های DA) به همان نواحی مغـزی، عمـل محافظتی آگونیست‌های دوپامین را در مقابل صدمات حاصـل از اسـترس از بیـن مـی‌بـرد وضـایعات معـدی را حتـی در حیوانات سالم به وجود می‌آورد (۲۸). احتمالاً اثرات فوق از طریق گـیرنده‌هـای D_1 موجـود در غشـای سـلول اعمال می‌شود، گالوین نشـان داد کـه تحـریک گـیرنده‌های D_1 نورون‌های مزولیمبیک مغز موجـب کـاهش زخـم و ترشح اسید معده می‌گردد (۲۹). بنابراین، ایـن احـتمال وجـود دارد که SKF۳۸۳۹۳ از طریق تحریک گیرندهٔ D_1 سـلول‌های مرکزی سبب تعدیل مسیرهای عصبی منتهی به معده و کاهش ترشح اسید شده باشد.

هـم‌چنیـن مطالعـات چندی حضور گیرنده‌های دوپامینی محیطی را روی سیسـتم اعصـاب روده‌ای ـ معـدی (۱٤ و ۱۵) و در مطالعـه دیگـری حضور گیرنده DA_1 را در سلول‌های بافتی دستگاه گوارش (۱۲) نشـان می‌دهد. مشخص شده است که دستگاه گوارش قادر به سـنتز DA (۵، ۷و ۸) نـیز بـوده کـه مـنعکس کنندهٔ حضور سیستم اتوکرین یا پاراکرین دوپامینرژیکی غیر نورونی و موضعی است (۷و ۹). هـم‌چنیـن در مطالعـه دیگری سنتز دوپامین در قسمتهای مربوط بـه سـلول‌های غده‌ای و غیرغده‌ای معده، دئودنوم، ژوژنوم، ایلئوم و کولـون پروکسـیمال و دیسـتال مـوش بزرگ صحرایی مورد بررسی قـرار گرفـته اسـت (۳۰). یافـته‌ها این فرضیه را پیشنهاد می‌کنند که مجـاری دسـتگاه گـوارش جزیـی سیستم کاتکول‌آمینرژیک محیطی اسـت کـه در آن DA به صورت هورمون اتوکرین یا پاراکرین عمل می‌نماید و توسط گونژوگه شدن غیرفعال می‌شود (۳۱).

با توجه به شواهد این احتمال وجود دارد که SKF۳۸۳۹۳ علاوه بر گـیرنده‌هـای D_1 سلول‌های مرکزی، قادر به اثر کاهش‌دهندگی روی ترشـح تحـریک شـده اسـید از طـریق تحریک گیرنده DA_1 غشای سـلول‌هـای محیطـی موجود بر روی اعصاب سیستم گوارشی یا بر روی سـلول‌هـای بافتـی آن باشـد. پـژوهش‌هـای اتصـال لیگـند، گـیرنده‌هـای DA_1 را در موکوزای معدهٔ rat (۵و۳۲) و انسان (۳۳) نشـان مـی‌دهد و در همین رابطه مطالعات ایمونوهیستوشیمی حاکی از کـاهش مـیزان دوپامیـن موکوزای معده به دنبال زخم‌های معدی بـوده اسـت (۳٤). گـروه‌هـای متعددی نیز نشان دادند که آگونیست انتخابـی D_1 سبب کاهش و آنتاگونیست‌های آن سبب افزایش تولید اسـید معـده مـی‌شـوند. اغلـب نـتایج مطالعـات انجـام شده در این خصـوص، احـتمال مـی‌دهـند که اثر آنتی اولسروژنیک دوپامین، در ارتباط با کاهش ترشح اسید معده از طریق گیرنده D_1 باشد.

پـژوهش اخـیر (۱۲) بـه وضـوح نشـان می‌دهد که گیرنده DA_1 و mRNA آن در غـده‌های معدی (شامل سلول‌های ترشح کننده اسید و سـلول‌هـای نوروآندوکریـن) در سراسر فوندوس، جسم و نواحی پـیلور معده وجود دارد. حضور گیرنده‌های DA در روی سلول‌های نوروآندوکریـن ایـن احـتمال را بـالا مـی‌برد که DA، عمل و تولید هورمـون را تعدیـل می‌کند. از طرفی این احتمال نیز هست که DA ترشـح اسـید معـده را از طـریق مکانـیزم‌های اتوکرین یا پاراکرین، تعدیـل کـند بـه عنوان مثال، تولید ترشح اسید از طریق فعال کردن گـیرنده‌هـای شـبه D_1 مسـتقر روی نـورون‌هـای کلینرژیک و روی بعضـی سلول‌های غیرنورونی که اخیراً در معده موش شناسایی شده است (۳۵).

به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً تحریک گیرنده‌های D_1 موجـود در غشـای سلول‌های سلسله اعصاب مرکزی و محیطی بـه ویژه گیرنده‌های D_1 سطح سلول‌های ترشح کننده اسید و تعامل آنها با گیرنده‌های H_2 هیستامین، سبب کاهش ترشح اسید می‌شود.

REFERENCES

1.Willems JL, Buylacert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. Pharmacol Rev. 1985;37:165-216.

2. Donowitz M, Cusolito S, Battisti L, Fogel R, Sharp GGW: Dopamine stimulation of active Na and Cl absorption in rabbit ileum. J Clin Invest. 1982; 69:1008-16.

3. Marzio L, Neri N, Pieramico O, Delle MD, Peeters TL, Cuccurullo F. Dopamine interrupts gastrointestinal fed motility pattern in humans. Dig Dis Sci. 1990; 35: 327-32.

www.SID.ir

Archive of SID

4. Kullmann r, Breull WR, Reinsberg J, Wasserman K, Konopatzki A. Dopamine produces vasodilation in specific regions and layers of the rabbit gastrointestinal tract. Life Sci. 1983; 32:2115-22.

5. Daxirs RR. Teuchert-Noodt G, Kampen WU. Demonstration of dopamine-immunoreactive cells in the gastrointestinal tract of gerbils (Meriones unguiculatus). J Histochem Cytochem. 1992; 40:1197-1201.

6. Sandrock AW. Identification binding properties of dopamine receptors in the rat gut: possible role in experimental duodenal ulcerogenesis. Gastronterology. 1981; 80:1362.

7. Eisenhofer G, Aneman A, Friberg P, Hooper D, Fandriks L, Lonroth H, et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract, J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:3864-71.

8. Gaudin C, Ruget G, Selz F, Cuche JL. Free and conjugated catecholamines in digestive tissues of rats. Life Sci. 1985; 37:1469-74.

9. Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Holmes C, Goldstein DS, Friberg P. Production and metabolism of dopamine and norepinephrine in mesenteric organs and liver of seine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 1995; 268:G641-G649.

10. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature. 1979; 277: 93-6.

11. Goldberg LI, Kohli JD, Glock D. Conclusive evidence for two subtypes of perihperal dopamine receptors. In Dopaminergic Systems and Their Regulation, G Woodruff, Poat, P Roberts (eds) London, MacMillan, 1986; pp: 195-212.

12. Vaughan CJ, Aherne AM, Lane E, Power O, Cavey RM, O'connell DP.: Identification and regional distribution of the dopamine D (1A) receptor in the gastrointestinal tract. Am J Physiol Regul integr Comp Physiol. 2000; 279:599-609

13. Kurosawa S, Hasler WL, Torres G, Wiley JW, Owyang C. Characterization of receptors mediating the effects of dopamine on gastric smooth muscle. Gastroenterology. 1991; 100:1224-31.

14. Van Nueten JM, Ennis C, Helsen L, Laduron PM, Janssen PAJ. Inhibition of dopamine receptors in the stomach: an explanation of the gastrokinetic properties of domperidone. Life Sci. 1978; 23:453-8.

15. Lanfranchi GA, Marzio L, Cortini C, Trento L, Labo G. Effect of dopamine on gastric motility in man: evidence for specific receptors. In: Gastrointestinal Motility in Health and Disease. HL Duthie, MD Baltimore (Eds) University, Park Press. 1978; pp: 161-71.

16. Bech K, Hovendal CP, Andersen D. Effect of dopamine on pentagstrin- stimulated gastric antral motility in dogs with gastric fistula. Scand J Gastroenterol. 1982; 17:103-7.

17. Cheng JT, Hsieh-Chen SC. Octopamine relaxes rabbit jejunal smooth muscle by selective activation of dopamine D1 receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1988; 338:373-8.

18. Lucchelli A, Boselli C, Chiari MC, Grana E. Analysis of the relaxing effect of dopamine on the isolated rat jejunum. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1986;279: 234-7.

19. Glavin GB, Hall AM. Central and peripheral dopamine D1/DA1 receptor modulation of gastric secretion and experimental mucosal injury. Gen Pharmacol. 1995; 26:1277-9.

20. Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. J Pharm Pharmacol. 1999; 51:187-92.

21. Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Gastric and duodenal anti-ulcer activity of SKF 38393, a dopamine D1- receptor agonist in rats. J Pharm Pharmacol. 1995; 47:734-738

22. Glavin G. Central dopamine and stress – induced gastric pathology. In Innervation of the Gut, Pathophysiological Implications, Y Tache, D Wingate, T Burks (Eds) CRC press, Boca Ration. 1994; pp: 37-9.

23. Billic I, Zoricici I, Anic T, Separovic J. Haloperidol stomach lesions attenuation by pentadecapeptide BPC 157, Dmeprazole, Bromocriptine, but not atroplne, Lansoprazole, pantoprazole, ranitidine, Cimetidine and misoprosto im mice. Life Sci. 2001; 68: 1905-1912.

24. Strang R. The association of gastro – duodenal ulceration and parkinson, disease. Med J Austral. 1965; 1: 842-843.

25. Szabo S. Dopamine disorder in duodenal unceration. Lancet. 1979; 2: 880-2.

26. Henke P, Ray A, Sullivan R. The amygdale; emotions and gut functions. Dig Dis Sci. 1991; 36: 1633-43.

www.SID.ir

Archive of SID

27. Ray A, Henke PG, Sullivan RM. Effects of intraamygdalar dopamine agonist and antagonist on gastric stress lesions in rats. Neurosci Lett. 1988; 84:302-6.

28. Glavin GB: Dopamine; A Stress modulator in the Brain and gut. Gen Pharmac. 1992; 23: 1023-26.

29. Glavin G. Intramesolimbic dopamine D1 receptor actibation reduces streess gastric jesions and gastric acid secretion. Expl Clin Gastroenterol, 1991; 1:55-60.

30. Bieira – Coelho MA, Soares- da- Silva P. Dopamine formation, from its immediate precursor 3,4-dihydroxyphenylalanine, along the rat digestive tract. Fundam Clin Pharmacol. 1993; 7: 235-43.

31. Goldstein DS, Mezey E, Yamamoto T, aneman A, Friberg P, Eisenhofer G. Is there a third peripheral catecholaminergic system? Endogenous dopamine as an autocrine/ paracrine substance derived from plasma DOPA and inactivated by conjugation. Hypertens Res 18, 1995; Suppl 1: S93-S99

32. Hernandez D. Isolation and purification of the dopamine receptor from rat gastric muscle. Gastroenterology. 1989; 96 A206 (Abstract).

33. Hernandez D, Mason G, Walker C, Valenzuela J. Dopamine receptors in human gastrointestinal mucosa. Life Sci. 1987; 41: 2717-23.

34. Kawakita N, Nagahata Y, Saitoh Y. Immunohistochemical study of dopamine in rat gastric mucosa with acute gastric ulcer. J Gastroenterol. 1994; 29: 695-702 .

35. Tsai LH, Cheng JT. Stimulatory effect of dopamine on acid secretion from the isolated rat stomach. Neurosci Res. 1995; 21:235-240.

www.SID.ir