

PROSTAGLANDINS : GASTROINTESTINAL RESEARCH

ฉวีวรรณ พุกกะสุพันธ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

CHAWEWAN PRUCKSUNAND

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Mahidol University, Bangkok

SUMMARY

Prostaglandins (PGs) are a group of 20-carbon oxygenated fatty acids that are present in most mammalian cells and tissues. Although their highest concentration is found in seminal fluid, the gastrointestinal mucosa contains relatively large amounts. Prostacyclin (PGI_2) is the most abundant PG formed by the gastric mucosa. It was suggested that PGI_2 and PGE_2 also present in the mucosa, may affect the regulation of gastric mucosal blood flow and acid secretion.

Some PGs affect gastrointestinal functions. PGE_1 , PGE_2 , and PGA_1 as well as certain methyl analogs of PGE_2 inhibit gastric secretion in animals and humans, prevent ulcer formation in animals, and reportedly accelerate ulcer healing in humans. The antiulcer effect is presumed to be due to the antisecretory activity of these compounds.

A property of PGs was discovered, called "cytoprotection" which designates the property of many PGs to protect the mucosa of the stomach and the intestine from becoming inflamed and necrotic, when this mucosa is exposed to noxious agents. This property is separate, and unrelated to gastric secretion.

Summary of the observations that led to the concept of cytoprotection and its mechanism has collected here:

1. PGs may stimulate mucus secretion. Some evidence suggests that certain PGs stimulate synthesis and release of gastric mucus. Newly formed mucus could provide a physical shield against irritants found in the gastric lumen.

2. PGs may affect the sodium pump. Sodium is normally transported from the mucosal side of gastrointestinal mucosal cells to the serosal side. The property of PGs in stimulating the sodium pump was proposed as a possible mechanism for cytoprotection.

3. PGs may activate adenylate cyclase. Several PGs stimulate adenylate cyclase activity in the gastric mucosa of several species. PGE₂ stimulates formation of cyclic AMP in nonparietal cells, these nonparietal cells originate from the surface epithelium, where cytoprotections take place.

4. PGs may act on the gastric mucosal circulation. Several PGs affect blood flow may explain the cytoprotective effect of PGI₂.

5. PGs may protect the gastric mucosal barrier. Several PGs of the E type as well as PGI₂ were shown to protect the gastric mucosal barrier. Cytoprotection may result from a tightening of the gastric mucosal barrier.

ในขณะที่วงการแพทย์แขนงรักษาโรคแผลกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น มีสิ่งตื่นเต้นเร้าใจ ทั้งในแง่การทดลองใช้ และในแง่พิสูจน์ผลของยานี้ว่ามีคุณภาพล้ำหน้ากว่ายาใด ๆ ทั้งหมดที่ใช้กันในอดีตจริงหรือ สิ่งที่ถูกตั้งคือ ผลิตภัณฑ์ของ Prostaglandins (PGs) ผู้เขียนมีความสนใจศึกษาความเป็นมาของการใช้ PGs ในการรักษาแผลกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กจึงได้รวบรวมข้อมูลผลการวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับทบาทของ PGs ในระบบทางเดินอาหาร เพื่อเป็นแนวทางให้นักวิชาการผู้สนใจเกี่ยวกับโรคแผลกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กในการศึกษาค้นคว้าต่อไป นอกจากนี้อาจมีประโยชน์ในการพัฒนาสมุนไพรของไทยเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคดังกล่าวด้วย

PGs เป็นสารประเภท oxygenated fatty acids โมเลกุลประกอบด้วยคาร์บอน ๒๐ อะตอม พบสารชนิดนี้กว่า ๒๐ ชนิด ตามธรรมชาติในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อและในเซลล์ต่าง ๆ ได้แก่ seminal fluid ปอด กล้ามเนื้อ ผังหลอดเลือด รวมทั้งเยื่อผนังกระเพาะอาหารและลำไส้ซึ่งที่ผนังกระเพาะอาหาร และลำไส้มีพบเป็นจำนวนมากมีใช้น้อย

มีหลักฐานว่า Prostaglandin I₂ (PGI₂) และ Prostaglandin E₂ (PGE₂) สร้างที่เยื่อเมือกในกระเพาะอาหารของสัตว์หลายชนิด(๑-๓) จึงเชื่อว่าสารทั้งสองนี้มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของกระเพาะอาหารและลำไส้เกี่ยวกับการหลั่งของกรดและการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร (๓-๖) การเพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือก

เชื่อว่าเกิดจากการที่ PGI_2 และ PGE_2 มีคุณสมบัติเป็น potent vasodilators ซึ่งทำให้ความดันเลือดลดลงเมื่อได้รับยานี้ (๕) การยับยั้งการหลั่งกรดของกระเพาะอาหาร พบได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน (๕-๘) อนุพันธ์ของ PGE_2 มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดด้วยเช่นกัน (๗-๘) PGI_2 , PGE_2 และอนุพันธ์จะลดการหลั่งกรดได้ภายใน ๑๕-๒๐ นาที ในหนูที่ได้รับ pentagastrin 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ เป็นสารกระตุ้นการหลั่งกรด (๑๐) PGs ที่มีฤทธิ์แรงคือ ๑๖,๑๖ dimethyl PGE_2 ในการเป็น antiulcer และ cytoprotection (๑๑) ให้ผลดีเมื่อบริหารโดยการกิน และให้ผลเร็วกว่าบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แสดงว่ายาออกฤทธิ์เฉพาะที่ต่อเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร

จากการทดลองในสุนัข PGI_2 และ PGE_2 มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด PGI_2 เพิ่มการไหลเวียนเลือดในเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร ส่วน PGE_2 มีฤทธิ์ตรงกันข้าม (๔) แต่การทดลองในหนูพบว่า PGI_2 และ PGE_2 ลดการหลั่งกรด แต่เพิ่มการไหลเวียนเลือดในเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร โดยที่ PGI_2 มีผลต่อการไหลเวียนของเลือดมากกว่า PGE_2 (๕) รายละเอียดเกี่ยวกับผลของ PGs ต่อการทำงานของ oxyntic cell หรือ parietal cell adenylate cyclase อยู่ในเอกสารอ้างอิง หมายเลข ๑๒-๑๔

histamine กระตุ้น adenylate cyclase ของ parietal cell ทำให้มีการหลั่ง cyclic AMP เพิ่มขึ้น PGE_2 และ PGI_2 ใช้ในขนาดน้อย ๆ จะยับยั้งการหลั่ง cyclic AMP ใน parietal cell ได้ (๑๓) มีผู้เสนอว่าควรศึกษาายที่มีผลต่อ pepsin ด้วย เพราะเกี่ยวข้องกับการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (๑๐)

PGs A, E, I และอนุพันธ์มีผลยับยั้งการหลั่งกรดในสัตว์และคน เรียกผลนี้ว่า antisecretory effect และพบว่าสามารถป้องกันการเกิดแผลในคนและสัตว์ที่ได้รับ noxious agents (๑๑, ๑๕-๑๗) นอกจากนี้ PGs ยังช่วยเร่งการหายของแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก (๑๘-๒๐) ในระยะต่อมาได้มีการกล่าวถึงผลของ PGs ในด้าน cytoprotection คือ ป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ไม่ให้อักเสบ หรือเกิดแผลเมื่อได้รับ noxious agents

การป้องกันการเกิดแผลและเร่งการหายของแผล อาจเกิดจากผล antisecretory หรือ cytoprotection แต่เชื่อว่าเกิดจากผลอย่างหลังมากกว่าโดยที่ผลทั้งสองนี้มีความแตกต่าง

กัน เพราะพบว่า PGs มีผล antisecretory เมื่อให้ยาขนาดสูง แต่ให้ผล cytoprotection เมื่อให้ยาในขนาดต่ำกว่ามาก (๑, ๑๑) ซึ่งในขนาดที่ให้ผล cytoprotection เต็มที่นั้นจะไม่มีผล antisecretory แสดงว่าผลทั้งสองอาจเกิดจากกลไกที่ต่างกัน

ได้มีการเสนอสมมุติฐานเกี่ยวกับกลไกในการทำให้เกิด cytoprotection ดังนี้ (๑, ๑๑, ๒๑, ๒๒)

๑. กระตุ้นการหลั่งเมือก (mucus)
๒. เพิ่ม sodium pump จาก mucosal side ของผนังกระเพาะอาหาร ไปสู่ serosal side
๓. กระตุ้น adenylate cyclase ของ nonparietal cells
๔. เพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่เยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร
๕. พิทักษ์รักษา gastric mucosal barrier ไว้โดยตรง หมายถึง การที่ทำให้เซลล์ของเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารมีความมั่นคง เซลล์อยู่ในสภาพสมบูรณ์และทนทานต่อสารต่าง ๆ เช่น กรด ต่าง น้ำร้อน แอลกอฮอล์ และยาบรรเทาอาการชักเส็บ

ผลของ PGs ต่อการหลั่งเมือก

ฤทธิ์ป้องกันมิให้ผนังกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กเกิดแผลเมื่อถูกกับ noxious agents เกิดจาก PGs กระตุ้นให้มีการหลั่งเมือก (๒๓-๒๖) เชื่อว่าเมือกทำหน้าที่เป็น physical barrier ระหว่างเยื่อผนังกับสารระคายต่าง ๆ เหล่านั้น ฤทธิ์นี้เป็นฤทธิ์เฉพาะที่ เพราะพบว่า ทำให้มีการหลั่งเมือกได้ดี เมื่อบริหาร PGs โดยการกิน (๑๑) และมีการหลั่งเร็วภายใน ๑-๓๐ นาทีหลังให้ เมือกที่หลั่งใหม่ ๆ นี้จะมีคุณสมบัติเป็น barrier ที่ดี พบว่า mucus granules เพิ่มขึ้นหลังกิน PGE_2 ได้ ๑ ชั่วโมง โดยการทำให้ biopsy และดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ (๒๓) หรือโดยการย้อมสี alcian blue ซึ่งจะติดสี acid mucopolysaccharides ของ mucus granules (๒๔)

adenylate cyclase คือเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง cyclic AMP ภายในเซลล์ (๒๗) จากการทดลองในสุนัขพบว่า PGE_2 ($10^{-4}M$) และ PGI_2 ($10^{-5}M$) ลดระดับ

cyclic AMP ใน parietal cell แต่เพิ่มระดับของสารนี้ใน nonparietal cell (๑๓, ๒๘, ๒๙) ในการศึกษาแบบ in vitro พบว่า PGI_2 และ PGE_2 กระตุ้น adenylate cyclase ใน nonparietal cell ที่ได้จากเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารที่ได้จากผู้ป่วย peptic ulcer (๓๐) แต่ histamine กระตุ้นเอนไซม์นี้ที่อยู่ใน parietal cell (๓๑) ดังนั้น PGs จึงเพิ่มการหลั่งของน้ำหลั่งที่เป็นด่างและเมือกจาก nonparietal cell ของกระเพาะอาหาร (๒๕, ๓๒, ๓๓)

ผลของ PGs ต่อ sodium pump

PGs เพิ่ม sodium pump ของเซลล์เยื่อเมือก ทำให้เซลล์สามารถทำงานได้ตามปกติ PGs ทำให้ active transport ของโซเดียมเพิ่มขึ้นจากผนังด้าน mucosa ไปยังด้าน serosa (๓๔, ๓๕) การขนส่งนี้ต้องใช้พลังงานจากกลไกที่มี cyclic AMP เพิ่มขึ้น (๓๖)

ตามปกติ เซลล์จะต้องขนส่งโซเดียมจากด้าน mucosa ไปสู่ serosa แต่ noxious agents ยับยั้งการขนส่งโซเดียม ทำให้โซเดียมและน้ำคั่งอยู่ในเซลล์ เซลล์จึงบวมน้ำ และประกอบกับภาวะที่มีกรดอยู่ในกระเพาะอาหารด้วยก็ทำให้เกิดการตายของเซลล์และมีแผลเสื่อออกได้ (๓๗-๓๘) PGs บล็อกขบวนการเกิดแผลจากสารเหล่านี้ได้โดยรักษาสภาพปกติของเซลล์ในการขนส่งโซเดียมให้คงอยู่ปกติ และบล็อกกันไม่ให้เกิดแผล (๔๐-๔๒)

ผลของ PGs ต่อ adenylate cyclase

PGs มีผล cytoprotection โดยกระตุ้น adenylate cyclase ที่พบในเยื่อเมือกกระเพาะอาหารของสัตว์หลายชนิด (๓๕, ๔๓, ๔๔) แต่ PGs และ histamine กระตุ้น adenylate cyclase ของเซลล์คนละชนิดกัน (๓๑, ๔๓) โดยที่ PGs กระตุ้นการสร้าง cyclic AMP ใน nonparietal cell (๒๘, ๒๙, ๔๕) cyclic AMP ทำหน้าที่เป็น mediator ทำให้เซลล์เยื่อเมือกของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กดำรงสภาพแข็งแรงทนทานต่อสารระคายต่าง ๆ (๓๕) โดยเซลล์ยังมีชีวิตทำหน้าที่ได้ตามปกติ เช่น ควบคุม Na^+ flux และหลั่งสารต่อต้าน noxious agents ต่าง ๆ เช่น การหลั่งเมือก ดังได้กล่าวมาแล้ว (๔๖, ๔๗)

ผลของ PGs ต่อการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก

การที่การไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กเพิ่มขึ้น ทำให้กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กมีความต้านทานต่อ noxious agents โดยเลือดจะนำอาหารและออกซิเจนมาสู่เซลล์พร้อมกับนำของเสียหรือสารพิษออกไปจากเซลล์

มีรายงานว่า PGs หลายชนิดทั้ง I และ E เพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือก และสามารถป้องกันกระเพาะอาหารและลำไส้ไม่ให้เกิดแผล (๔๘-๕๑) การศึกษาทำโดยวัด clearance ของ ^{14}C -aminopyrine พบว่า PGI_2 เพิ่มการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือก และลดอัตราการเกิดแผลของกระเพาะอาหารโดยแอลกอฮอล์ได้ (๔๘) และจากการศึกษาโดยใช้วิธีต่าง ๆ เช่นการวัด gastric vascular perfusion pressure, electromagnetic flow probe และ radioactive microsphere technique พบว่า PGI_2 และ PGE_2 ทำให้การไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น โดยที่ ๒ วิธีหลังให้ผลแม่นยำกว่าการวัด clearance ของ aminopyrine (๔๘-๕๑)

จากการใช้ fluoroscopy ศึกษา microcirculation ของเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร พบว่า dimethyl PGE_2 รักษาอัตราการไหลเวียนของเลือดให้ปกติอยู่ได้แม้ในกระเพาะอาหารจะมีสารแอลกอฮอล์อยู่ด้วย แสดงว่าต้านฤทธิ์ทำลายกระเพาะอาหารของแอลกอฮอล์ได้ (๕๒) ถ้าหากจะมี PGs บางชนิดมีผลลดการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือก ผลเช่นนี้เป็นผลตามหลังผลลดการสังเคราะห์ของ PGs นั้น ไม่ใช่ผลโดยตรงต่อการไหลเวียนของเลือด (๕๓, ๕๔)

PGs ที่มีผล cytoprotection นั้นหลายชนิดที่ไม่มีผลลดการสังเคราะห์ ขนาดที่มีผล cytoprotection ต่ำกว่าขนาดที่ลดการสังเคราะห์หลายเท่า ขนาดของ ๑๖, ๑๖ dimethyl PGE_2 ที่มีผล cytoprotection (E.D.₅₀ ในหนู = 0.05 ug/Kg) ต่ำกว่าขนาดที่มีผลลดการสังเคราะห์ถึง ๕๐๐ เท่า (๑๑) ผล cytoprotection ของ PGs เชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดในเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารนั่นเอง (๔๘, ๔๙, ๕๖)

ผลของ PGs ต่อ mucosal barrier

mucosal barrier หมายถึงเยื่อหุ้มของเซลล์ที่อยู่ในเยื่อเมือกและ junctional complex ทำหน้าที่เป็นด่านกันอันตราย จากสารระคายต่าง ๆ PGs จะเสริมความแข็งแรงแก่ gastric mucosal barrier ให้ทนทานต่อสารที่มาสัมผัสกับผนังกันนี้โดยตรง โดยพบว่า PGs ป้องกันเซลล์ของชั้นเยื่อเมือกที่อยู่ใต้ชั้น surface epithelium ลงไปจนตลอดความหนาของเยื่อเมือกที่เปิดติดกับชั้นใต้เยื่อเมือก แต่เซลล์ที่อยู่บนพื้นผิว (monolayer surface epithelium) ไม่ได้ถูกป้องกันโดย PGs (๕๗)

กลไกการทำลาย gastric mucosal barrier เกิดจากการที่มีการซึมกลับของ H^+ เข้าสู่เซลล์ของเยื่อเมือก ขณะเดียวกัน Na^+ และ K^+ ก็ต้องเคลื่อนออกมาสู่ lumen ของกระเพาะอาหารเป็นการแลกเปลี่ยน ผลของ H^+ เข้าเซลล์ทำให้ผนังเยื่อเมือกอักเสบหรือรุนแรงถึงเป็นแผลได้ (๕๘) แอสไพรินเป็นสารทำให้เกิดการซึมกลับของ H^+ พบว่า dimethyl PGE_2 ป้องกันการเกิดแผลของ mucosal barrier จากแอสไพรินได้ (๕๙) การให้ dimethyl PGE_2 ทางปากซึ่งยาจะออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่เยื่อเมือกโดยตรงหรือบริหารโดยการฉีด จะป้องกันการทำลาย mucosal barrier จากสารระคายได้ ทั้งในสัตว์ทดลอง (๖๐) และในคน (๖๑)

กลไกในการป้องกัน gastric mucosal barrier โดย PGs อาจเป็นไปได้ดังนี้

๑. PGs ป้องกันฤทธิ์ทำลาย gastric mucosal barrier จาก lysosomal cathepsin D enzyme ได้

lysosomal enzyme พบในอวัยวะและเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ดับ ไต เม็ดเลือดขาว (PMN) และเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร เป็นต้น ตามปกติเอนไซม์จะอยู่ใน lysosomes ในภาวะเครียด พบว่ามีสาร serotonin (5-HT) ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัว มีผลให้เยื่อเมือกของกระเพาะอาหารขาดเลือดและออกซิเจน จะมี lysosomal cathepsin D enzyme ซึ่งเป็น proteolytic enzyme ถูกปล่อยออกมาจากเซลล์ของเยื่อเมือกมาทำลายเซลล์รอบ ๆ มีผลทำให้ gastric mucosal barrier ถูกทำลาย (มีการซึมกลับของ H^+) จึงมีแผลเกิดขึ้น

เมื่อบริหาร PGE_1 ในขนาด 75 $\mu g/Kg$ สัตว์ได้ผิวหนังของหนูจำนวน ๔ ครั้ง จะ

ป้องกันการทำลาย gastric mucosal barrier จาก serotonin ได้ โดย PGE₁ ไปยับยั้งการปล่อย lysosomal cathepsin D enzyme จากเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (๖๒)

๒. PGE₂ เพิ่มความหนาของเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก และจำนวนของเซลล์ในเยื่อเมือก ก็เพิ่มขึ้นด้วย

จากการทดลองในหนู โดยให้ ๑๖, ๑๖ dimethyl PGE₂ 100µg/Kg และ 5µg/Kg ทุก ๘ ชม. เข้าสู่กระเพาะอาหารโดยตรง ซึ่งเป็นวิธีให้เฉพาะที่ เป็นเวลานาน ๒๑ วัน สำหรับขนาด 5 µg/Kg เป็นขนาดที่ไม่ยับยั้งการหลั่งกรด แต่มีผล cytoprotection พบว่าเยื่อเมือกหนาขึ้น โดยมี connective tissue และ epithelial cell เพิ่มทุกบริเวณของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่ที่บริเวณ gastric antrum หนามากที่สุด และพบว่ามี การแบ่งตัวของเซลล์มาก (๖๓) แต่ผลดังกล่าวนี้ต้องให้ PGE₂ เป็นเวลานาน การให้ในระยะสั้น ๆ เพียง ๔๘ ชั่วโมงไม่เห็นผล แม้จะให้ขนาดสูงกว่าคือ 0.2 mg/Kg (๖๔) . เพราะยังไม่เพิ่มการสังเคราะห์โปรตีนและดีเอ็นเอ

๓. PGs ทำให้ mucosal fold แบนราบลง ดังนั้นโอกาสที่จะเกิดแผลจึงลดลง จากการสังเกตพบว่า ลักษณะแผลที่พบในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กเป็นรูปยาวรี (linear pattern) ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดหรือสารระคายประสาทใด แผลมักเกิดในบริเวณที่เป็น mucosal fold นั้นเอง mucosal fold เป็นบริเวณที่ไวต่อการเกิดแผล เพราะเป็นบริเวณที่มีจุดอ่อนในการเคลื่อนไหว มีการยืดและหักพับง่าย (๖๕) มีข้อบกพร่องทาง permeability โดยมีค่า potential difference ต่ำ (๖๖) และบกพร่องในปริมาณของเลือดที่มาเลี้ยง ส่วนที่เป็น mucosal fold มีลักษณะแปลกไปจากบริเวณอื่นของเยื่อเมือก เกิดแผลในบริเวณนี้ได้ง่าย PGs ทำให้ mucosal fold แบนราบลง และมีโอกาสในการเกิดแผลน้อยลง

สรุป

ยาพวก PGs อาจเป็นยารักษา peptic ulcer ที่ดีชนิดหนึ่ง ข้อเสียคือ ราคาแพง และทำให้ท้องเดิน ในประเทศไทยมีการวิจัยทางคลินิกอยู่ในปัจจุบัน . ตวยายังไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด

เอกสารอ้างอิง

1. Robert, A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 77 : 761-767, 1979.
2. Moncada, S., Vane, J.R. and Whittle, B.J.R. Relative potency of prostacyclin, prostaglandins E_1 and D_2 as inhibitors of platelet aggregation in several species. *J. Physiol.* 273 : 2-4p, 1977.
3. Moncada, S. et al. Formation of prostacyclin (PGI_2) and its product, 6-oxo- $PGF_{1\alpha}$ by the gastric mucosa of several species. *J. Physiol.* 275 : 4p, 1977.
4. Vane, J.R. and Bergström, S. Prostacyclin. Raven Press, New York, 1979, 173.
5. Whittle, B.J.R. et al. Actions of prostacyclin (PGI_2) and its product, 6-oxo- $PGF_{1\alpha}$ on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. *Prostaglandins* 15 : 955-967, 1978.
6. Main, I.H.M. and Whittle, B.J.R. Investigation of the vasodilator and antisecretory role of prostaglandins in the rat gastric mucosa by use of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.* 53 : 217, 1975.
7. Robert, A.R. et al. Gastric antisecretory and antiulcer properties of PGE_2 , 15-methyl PGE_2 and 16, 16-dimethyl PGE_2 . Intravenous, oral and intrajejunal administration. *Gastroenterology* 70 : 359, 1976.
8. Karim, S.M.M. et al. Effect of orally and intravenously administered prostaglandin 15(R)-15 methyl E_2 on gastric secretion in man. *Adv. Biosci.* 9 : 255-264, 1973.
9. Robert, A., Nylander, B. and Andersson, S. Marked inhibition of gastric secretion by two prostaglandin analogs given orally to man. *Life Sci.* 14 : 533-538, 1974.
10. Vane, J.R. and Bergstrom, S. Prostacyclin. Raven Press, New York, 1979, 159.
11. Robert, A. et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats ; prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77 : 433-443, 1979.
12. Main, I.H.M. and Whittle, B.J.R. Prostaglandin E_2 and the stimulation of rat gastric acid secretion by dibutyryl cyclic $3', 5'$ -AMP. *Eur. J. Pharmacol.* 26 : 204, 1974.
13. Soll, A.H. Specific inhibition by prostaglandins E_2 and I_2 of histamine-stimulated (^{14}C) aminopyrine accumulation and cyclic adenosine monophosphate generation by isolated canine parietal cells. *J. Clin. Invest.* 65 : 1222-1229, 1980.
14. Wollin, A.W., Soll, A.H. and Samloff, I.M. Actions of histamine, secretin, and prostaglandin E_2 on cyclic AMP production by isolated canine fundic mucosal cells. *Am. J. Physiol.* 237 : E437-E443, 1979.

15. Cohen, M.M. Mucosal cytoprotection by prostaglandin E₂. *Lancet* 2 : 1253, 1978.
16. Cohen, M.M., Cheung, G. and Lyster, D.M. Prevention of aspirin-induced fecal blood loss prostaglandin E₂. *Gut* 21 : 602-606, 1980.
17. Gilbert, D.A. et al. Prevention of acute aspirin-induced gastric mucosal injury by 15-R-15 methyl prostaglandin E₂ : an endoscopic study. *Gastroenterology* 86 : 339-345, 1984.
18. Fung, W.P., Karim, S.M.M. and Tye, C.Y. Effect of 15 (R) 15 methyl-prostaglandin E₂ methyl ester on healing of gastric ulcers. Control endoscopic study. *Lancet* 2 : 10-12, 1974.
19. Gibinski, K. et al. Double-blind clinical trial on gastroduodenal ulcer healing with prostaglandin E₂ analog. *Gut* 12 : 636-639, 1977.
20. Vantrappen, G. et al. A multicenter trial of 15(R)-15-methyl-prostaglandin E₂ in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 78 : 1283, 1980.
21. Miller, T.A. and Jacobson, E.D. Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandins. *Gut* 20 : 75-87, 1979.
22. Paton, W., Mitchell, J. and Turner, P. Proceedings of IUPHAR 9 th International Congress of Pharmacology. vol. 3. Macmillan, London, 1984, 355.
23. Fung, W.P., Lee, S.K. and Karim, S.M.M. Effect of prostaglandin 15(R)-15-methyl E₂-methyl ester on the gastric mucosa in patients with peptic ulceration. An endoscopic and histological study. *Prostaglandins* 5 : 465-472, 1974.
24. Bolton, J.P., Palmer, D. and Cohen, M.M. Effect of the E₂ prostaglandins on gastric mucosa production in rats. *Surg. Forum* 27 : 402-403, 1976.
25. Bolton, J.P., Palmer, D. and Cohen, M.M. Stimulation of mucosa and nonparietal cell secretion by the E₂ prostaglandins. *Am. J. Dig.* 23 : 359-364, 1978.
26. Nezamis, J.E. and Robert, A. Gastric mucus may mediate the cytoprotective effect of prostaglandins. *Gastroenterology* 78 : 1228, 1980.
27. Lewis, P.J. and O'Grady, J. *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*. Raven Press, New York, 1981, 219.
28. Soll, A.H. and Whittle, B.J.R. Activity of prostacyclin, a stable analogue, 6 β - PGI₁ and 6-ox-PGF_{1α} on canine isolated parietal cell. *Br. J. Pharmacol.* 66 : 97-98P, 1979.
29. Wollin, A.W., Soll, A.H. and Samloff, I.M. Actions of histamine, secretin, and prostaglandin E₂ on cyclic AMP production by isolated canine fundic mucosal cells. *Am. J. Physiol.* 237 : E437-E443, 1979.
30. Simon, B. and Kather, H. Modulation of human gastric mucosa adenylylate cyclase activity by prostacyclin. *Digestion* 19 : 137-139, 1979.

31. Thompson, W.J. Chang, L.K. and Jacobson, E.D. Rat gastric mucosal adenylyl cyclase. *Gastroenterology* 72 : 244-250, 1977.
32. Nompleggi, D. et al. Cytoprotection and the effect of methyl PGF_{2α} on gastric parietal and non-parietal secretion. *Gastroenterology* 78 : 1228, 1980.
33. Kauffman, G.L., Reeve, J.J. and Grossman, M.I. Gastric bicarbonate secretion : effect of topical and intravenous 16,16-dimethyl prostaglandin E₂. *Am. J. physiol.* 239 : G44-G48, 1980.
34. Bowen, J.C. et al. Electrophysiological effect of burimamide and 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ on the canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 68 : 1480-1484, 1975.
35. Chaudhury, T.K. and Jacobson, E.D. Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. *Gastroenterology* 74 : 58-63, 1978.
36. Hall, W.J. et al. Endogenous prostaglandins, adenosine 3' : 5' -monophosphate and sodium transport across isolated frog skin. *J. Physiol (Lond)* 258 : 731-753, 1976.
37. Sernka, T.J. et al. Effects of ethanol on active transport in the dog stomach. *Am. J. Physiol.* 226 : 397-400, 1974.
38. Kuo, Y.J. et al. Effect of ethanol on permeability and ion transport in the isolated dog stomach. *Am. J. Dig. Dis.* 19 : 818-824, 1974.
39. Kuo, Y.J. and Shanbour, L.L. Inhibition of ion transport by bile salts in canine gastric mucosa. *Am. J. Physiol.* 231 : 1433-1437, 1976.
40. Jacobson, E.D. and Thompson, W.J. Cyclic AMP and gastric secretion : the illusive second messenger. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 7 : 199-230, 1976.
41. Jacobson, E.D. Chaudhury, T.K. and Thompson, W.L. Mechanism of gastric mucosal cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 70 : 897, 1976.
42. Schiessel, R. et al. PGE₂ stimulates gastric chloride transport : possible key to cytoprotection. *Nature* 283 : 671-673, 1980.
43. Wollin, A., Code, C.F. and Dousa, T.P. Evidence for separate histamine and prostaglandin sensitive adenylate cyclase (AC) in guinea pig gastric mucosa (GM). *Clin. Res.* 22 : 606 A, 1974.
44. Thompson, W.J. and Jacobson, E.D. Comparison of the effects of secretory stimulants and inhibitors on gastric mucosal adenylyl cyclases of various species. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 154 : 377-381, 1977.
45. Soll, A.H. Prostaglandin inhibition of histamine-stimulated aminopyrine uptake and cyclic AMP generation by isolated canine parietal cells. *Gastroenterology* 74 : 1146, 1978.
46. Cohen, M.M. Prostaglandin E₂ prevents gastric mucosal barrier damage. *Gastroenterology* 68 : 876, 1975.

47. Wallace, J.L. and Cohen, M.M. Gastric mucosal protection with chronic mild restraint : role of endogenous prostaglandin. *Am. J.Physiol.* 247 (2Pt 1) G : 127-32, 1984.
48. Konturek, S.J. and Robert, A. Cytoprotection of canine gastric mucosa by prostacyclin : possible mediation by increased mucosal blood flow. *Digestion* 25 : 155-163, 1982.
49. Kauffman, G.L. and Whittle, B.J.R. Gastric vascular actions of prostanooids and the dual effect of arachidonic acid. *Am. J.Physiol.* 242 : G582-G587, 1982.
50. Gerber, J.G. and Nies, A.S. Canine gastric mucosal vasodilation with prostaglandins and histamine analogs. *Dig.Dis.Sci.* 27 : 870-874,1982.
51. Cheung, L.Y. Topical effects of 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ on gastric blood flow in dogs. *Am. J.Physiol.* 238 : G514-G519, 1980.
52. Allen, A. *The Upper Gastrointestinal Tract.* Raven Press, New York, 1984, 285.
53. Konturek, S.J. et al. The influence of prostacyclin on gastric mucosal blood flow in resting and stimulated canine stomach. *Gastroenterology* 76 : 1173, 1979.
54. Jacobson, E.D. Comparison of prostaglandin E₁ and norepinephrine on the gastric mucosal circulation. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 133 : 516-519, 1970.
55. Konturek, S.J. et al. Cytoprotection of the canine gastric mucosa by prostacyclin : possible mediation by increased mucosal blood flow. *Gastroenterology* 76 : 1173, 1979.
56. Boughton-Smith, N.K., Vane, J.R. and Whittle, B.J.R. Effects of prostacyclin (PGI₂), PGI₁ and 6-ox-PGF_{1α} on the rat gastric mucosa. *Br. J.Pharmacol.* 62 : 413p, 1978.
57. Lacy, E.R. and Ito, S. Microscopic analysis of ethanol-induced damage to rat gastric mucosa treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology* 83 : 619-625, 1982.
58. Davenport, H.W. et al. Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. *Gastroenterology* 47 : 142-152, 1964.
59. Allen, A. *The Upper Gastrointestinal Tract.* Raven Press, New York, 1984, 371.
60. Tepperman, B.L., Miller, T.A. and Johnson, L.R. Effect of 16,16-dimethyl-prostaglandin E₂ on ethanol-induced damage to canine oxyntic mucosa. *Gastroenterology* 75 : 1061-1065, 1978.
61. Muller, P. et.al. Prevention of aspirin-induced drop in gastric potential difference with 16,16-dimethyl prostaglandin E₂. *Lancet* i : 333-334, 1981.
62. Ferguson, W.W. et. al. Protective effect of prostaglandin E₁ (PGE₁) on lysosomal enzyme release in serotonin-induced gastric ulceration. *Ann.Surg.* 177 : 648-654, 1973.

63. Reinhart, W.H., Muller, O. and Halter, P. Influence of long - term 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ treatment on the rat gastrointestinal mucosa. Gastroenterology 85 : 1003-10, 1983.
64. Johnson, L.R. and Guthrie, P. Effect of cholecystokin and 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ on RNA and DNA of gastric and duodenal mucosa. Gastroenterology 70² : 59-65, 1976.
65. Mersereau, W.A. and Hinchey, E.J. Synergism between acid and gastric contractile activity in the genesis of ulceration and hemorrhage in the phenylbutazone - treated rat. Surgery 90 : 516-22, 1981.
66. Mersereau, W.A. and Hinchey, E.J. Role of gastric mucosal folds in formation of focal ulcers in the rat. Surgery 91 : 150-55, 1982.