

# 胃肠宁颗粒对乙酸致小鼠慢性胃溃疡模型的影响

吴白芬<sup>1,2</sup>,浦仕彪<sup>1</sup>,尚李<sup>1</sup>,尚怡<sup>1</sup>,周志宏<sup>1</sup>

(1. 云南中医药大学 中药学院,云南昆明 650500; 2. 云南经济管理学院 医学院,云南昆明 650106)

**摘要:**通过乙酸注射法建立小鼠胃溃疡模型,实验动物随机分为模型组、阳性对照组和胃肠宁颗粒低、中、高剂量组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)水平,同时检测胃组织中前列腺素E2(PGE2)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)的质量分数变化,以评估胃肠宁颗粒对胃黏膜保护及溃疡愈合的影响。与对正常对照组相比,模型组小鼠血清中SOD、GSH-PX及NO显著降低、MDA明显增加( $P < 0.01$ ),模型组小鼠胃组织匀浆中PGE2、VEGF、EGF、b-FGF水平明显下降( $P < 0.01$ )。与模型组相比,各给药组均可明显提升血清SOD、GSH-PX、NO水平( $P < 0.05/0.01$ ),明显降低MDA的质量分数( $P < 0.05/0.01$ ),各给药组均可明显提升胃组织中b-FGF的水平( $P < 0.05/0.01$ ),其中,胃肠宁颗粒中、低剂量组还可增加EGF水平( $P < 0.05$ )。胃肠宁颗粒对乙酸致慢性胃溃疡小鼠有明显保护作用,其机制可能与提升抗氧化能力、改善损伤局部的微循环、提高修复因子的表达有关。

**关键词:**胃肠宁颗粒;慢性胃溃疡;石斛;白芨;美洲大蠊

**中图分类号:**R961.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-8513(2025)02-0191-06

慢性胃溃疡作为现代医学病名,虽未直接见于中医古籍,但其临床表现与中医“胃脘痛”“痞满”“吐酸”“嘈杂”等病证高度契合,故可归属上述病证范畴。中医学认为,本病主要因饮食不节、寒温失调、情志不畅等因素损伤脾胃所致,其发病机制及病理变化较为复杂<sup>[1]</sup>。中医药在胃溃疡的病因病机阐释、临床辨证论治及药物干预等方面具有独特理论体系和丰富临床经验,在疾病预防和治疗中展现出显著优势。近年来,随着现代研究方法的引入,中药对胃黏膜保护作用的实验研究取得显著进展,其作用机制逐步阐明,为传统中药治疗胃溃疡提供了日益丰富的科学依据。

基于云南省已故名中医吴生元教授的临床经验方胃肠宁颗粒,本文采用乙酸诱导胃溃疡模型这一经典的慢性溃疡模型<sup>[2]</sup>,对优化组方进行了系统的药效学及作用机制研究<sup>[3]</sup>,旨在深入阐明其药效特点及作用机理,为临床合理用药及新药开发提供科学依据。

## 1 实验材料

### 1.1 实验仪器

DENVER instrument 电子分析天平;HX602Z 电子天平;Multiskan go 全波长酶标仪;Biofuge 冷冻离心机;Milli-Q 超纯水机;Tissuelyser II 高速组织破碎仪;0~150 mm 数显游标卡尺;BCD-248WBJV 型海尔冰箱;10~100  $\mu$ L、100~1 000  $\mu$ L 移液器;烧杯、量筒、剪刀、眼科弯镊、止血钳及其它耗材均为国产。

### 1.2 实验试剂

实验所用主要试剂及配制方法如下,冰乙酸(分析纯,500 mL/瓶,天津市风船化学试剂科技有限公司,批号 20180510),实验前用纯水配制成体积分数为 20% 溶液,按 20  $\mu$ L/只的剂量用于小鼠慢性胃溃疡造模。氢

收稿日期:2023-01-20.

基金项目:云南省生物医药重大科技专项(2019ZF005).

作者简介:吴白芬(1991-),女,硕士,讲师.主要从事中药资源的开发与利用研究.

通信作者:周志宏(1971-),男,研究员,硕士生导师.主要从事中药质量控制研究.

氧化钾(分析纯,500 g/瓶,天津市风船化学试剂科技有限公司,批号20170109)。pH 0.5~5.0精密试纸(上海三爱思试剂有限公司,批号20190212)。质量分数0.9%氯化钠注射液(500 mL/瓶,国药准字H53020469,昆明南疆制药有限公司,批号A170114d),用于小鼠胃内注射及洗胃操作。

麻醉剂配制方法为戊巴比妥钠(德国FLUK公司进口分装,批号20181225)用氯化钠注射液配制成5 mg/mL溶液,按10 mL/kg体积腹腔注射,麻醉剂量为50 mg/kg;水合氯醛(分析纯,250 g/瓶,山东西亚化学工业有限公司,批号119957)用氯化钠注射液配制成36 mg/mL溶液,按10 mL/kg体积腹腔注射,麻醉剂量为360 mg/kg。

检测试剂盒包括超氧化物歧化酶(SOD,批号20190510)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX,批号20191015)、一氧化氮(NO,批号20191017)、丙二醛(MDA,批号20181202)、胃蛋白酶(批号20191108)测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;血管内皮生长因子(VEGF)、前列腺素E<sub>2</sub>(PEG<sub>2</sub>)、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)试剂盒购自上海源叶生物技术有限公司(批号201909)。

### 1.3 实验动物

本研究使用的实验动物均为由成都达硕实验动物有限公司提供的SPF级雄性ICR小鼠,动物周龄为5~8周,体重范围为22~36 g。实验动物生产许可证号为SCXK(川)2015-030,发证机构为四川省科学技术厅。所有实验操作均严格按照实验动物伦理和福利要求进行。

### 1.4 受试药物

基于均匀设计试验优选结果,将美洲大蠊提取物混合物、白芨及石斛按3:1:1的质量比称取后,置于无菌容器中充分搅拌混匀,制备成胃肠宁最佳组方实验样品,作为本研究的受试药物。根据预实验结果,设置高、中、低3个给药剂量(2.0、1.0、0.5 g/kg)。临用前,分别用纯化水配制成0.1、0.05、0.025 g/mL浓度的混悬液,按20 mL/kg的给药容积对小鼠进行灌胃给药。

阳性对照药选用盐酸雷尼替丁胶囊和康复新液,配制方法如下:

(1)盐酸雷尼替丁胶囊(国药准字H13022482,石家庄四药有限公司,批号LN18051401),实验时用纯化水研磨配制成2.5 mg/mL混悬液,按50 mg/kg剂量进行灌胃给药;

(2)康复新液(国药准字Z51021834,四川好医生攀西药业有限责任公司,批号190305),实验时用纯化水稀释一倍至0.5 mL/mL,按5 mL/kg剂量进行灌胃给药。

## 2 实验方法

### 2.1 动物模型构建及分组

实验动物经适应性饲养1周后,选取体重30~36 g的雄性ICR小鼠160只。造模前禁食24 h(自由饮水)。采用随机数字表法选取10只作为假手术组,其余150只用于造模。具体操作如下:腹腔注射50 mg/kg戊巴比妥钠麻醉后,将小鼠仰卧位固定,75%酒精消毒手术区域。在无菌条件下,于剑突下腹白线右侧作约1 cm切口,暴露胃窦部。使用微量注射器吸取体积分数20%冰醋酸20  $\mu$ L,沿胃窦部前壁肌层与浆膜层间注射,至注射部位出现半透明隆起。随后将胃复位,逐层缝合切口。假手术组除不进行冰醋酸注射外,其余操作同造模组。

术后2 h小鼠开始苏醒,观察到竖毛、蜷缩等行为学改变。术后第3天统计显示,模型组死亡24只,剔除状态欠佳者4只,最终纳入实验动物122只,成模率为81.33%。将成功造模小鼠按体重随机分为6组( $n=20$ ):模型对照组、雷尼替丁组(30 mg/kg)、康复新组(10 mL/kg)、胃肠宁高剂量组(2.0 g/kg)、中剂量组(1.0 g/kg)和低剂量组(0.5 g/kg),剩余2只纳入模型对照组。各组动物每日灌胃给药1次,连续14 d,假手术组和模型对照组给予等体积纯化水(20 mL/kg)。

### 2.2 血样、组织样本采集及指标检测

末次给药后,动物禁食12 h(自由饮水),采用摘眼球法采集血样。血液样本经4 000 r/min离心10 min后分离血清,-80  $^{\circ}$ C保存备用,用于SOD、MDA、NO及GSH-PX等氧化应激指标的测定。采血后,采用颈椎脱臼法处死动物。迅速打开腹腔取出胃组织,沿胃大弯剪开,使用精密pH试纸测定胃液pH值。随后将胃组织置于预冷的生理盐水中漂洗,展平于滤纸上。采用电子数显游标卡尺测量胃溃疡面的最大横径(D<sub>1</sub>)和最大纵径(D<sub>2</sub>),按公式 $UI = D_1 \times D_2$ 计算溃疡指数(ulcer index, UI),并计算各组溃疡抑制率<sup>[4]</sup>。

组织样本采集方法如下,于溃疡边缘区域截取约5 mm  $\times$  5 mm组织块用于病理学检测,置于质量分

数10%中性甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋、切片,进行HE染色,光学显微镜下观察胃组织病理学改变;于溃疡对侧区域取约80 mg组织用于分子生物学检测,加入9倍体积生理盐水制备10%组织匀浆,4 000 r/min离心10 min后取上清,采用ELISA法测定PGE<sub>2</sub>、VEGF、EGF、b-FGF质量分数。

## 2.3 实验结果

### 2.3.1 对一般状况的影响

如表1所示,假手术组小鼠在整个实验期间表现正常,其外观整洁、行为活跃,体重呈持续增长趋势,且无死亡病例。与假手术组相比,模型组小鼠出现明显异常表现,包括精神状态萎靡、被毛蓬松、活动减少,体重增长显著减缓( $P < 0.05$ ),且出现7例死亡(死亡率32%)。解剖结果显示,死亡动物均存在胃内大量出血或穿孔等严重病理改变。与模型组比较,各给药组小鼠的一般状况均有不同程度改善。其中,胃肠宁颗粒低剂量组未出现死亡病例,其余给药组死亡1~2例。统计分析显示,胃肠宁颗粒高、低剂量组的死亡率显著降低( $P < 0.05$ )。在体重增长方面,各给药组均较模型组有所改善,其中以胃肠宁颗粒高剂量组最为显著( $P < 0.05$ )。

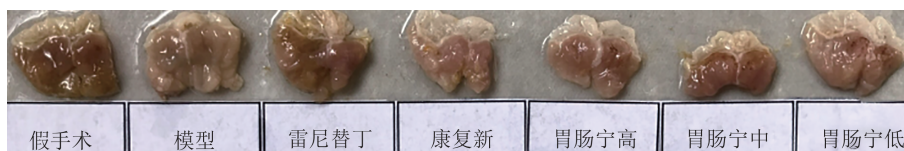
表1 对乙酸致胃溃疡小鼠一般状况的影响

组别	剂量	动物数	死亡数	死亡率/%	给药前体重/g	给药7 d体重/g	给药14 d体重/g
假手术	20 mL/kg	10	0	0	28.72 ± 2.46	33.89 ± 2.18	35.13 ± 1.90
模型	20 mL/kg	22	7	32.0	28.21 ± 2.33	31.20 ± 2.47 <sup>▲</sup>	32.45 ± 3.11 <sup>▲</sup>
雷尼替丁	30 mg/kg	20	3	15.0	28.31 ± 2.61	32.35 ± 3.20	33.04 ± 2.88
康复新	10 mL/kg	20	2	10.0	29.02 ± 3.52	32.96 ± 3.85	34.51 ± 3.36
胃肠宁颗粒高	2.0 g/kg	20	1	5.0*	28.76 ± 2.73	33.25 ± 3.30*	34.61 ± 2.86*
胃肠宁颗粒中	1.0 g/kg	20	2	10.0	28.75 ± 2.68	32.81 ± 2.89	34.38 ± 3.01
胃肠宁颗粒低	0.5 g/kg	20	0	0**	28.28 ± 2.66	32.44 ± 3.34	33.60 ± 3.42

注:与假手术组相比:▲ $P < 0.05$ ;与模型组相比:\*/\*\* $P < 0.05/0.01$ ,统计学差异采用 $\bar{x} \pm SD$ 表示。

### 2.3.2 胃溃疡形态学观察及胃液分析

如图1所示,模型组小鼠腺胃部呈现典型的圆形或椭圆形火山口样溃疡,其特征为周边组织隆起、中央凹陷,溃疡底部可见灰白色炎症坏死渗出物覆盖。与假手术组相比,模型组溃疡面积显著增加( $P < 0.01$ ),但胃液pH值未见明显改变( $P > 0.05$ )。



假手术组、模型组纯水20 mL/kg;雷尼替丁30 mg/kg;康复新10 mL/kg;胃肠宁高2.0 g/kg;胃肠宁中1.0 g/kg和胃肠宁低0.5 g/kg

图1 乙酸致小鼠胃溃疡图示

如表2所示,经药物干预后,各治疗组胃溃疡形态学特征显著改善,主要表现为溃疡面趋于平坦,底部可见新生肉芽组织形成。定量分析结果表明,与模型组比较,各给UI均显著降低( $P < 0.05$ ),其中以胃肠宁颗粒高剂量组的改善最为显著。

表2 对模型小鼠溃疡指数及胃液pH值的影响

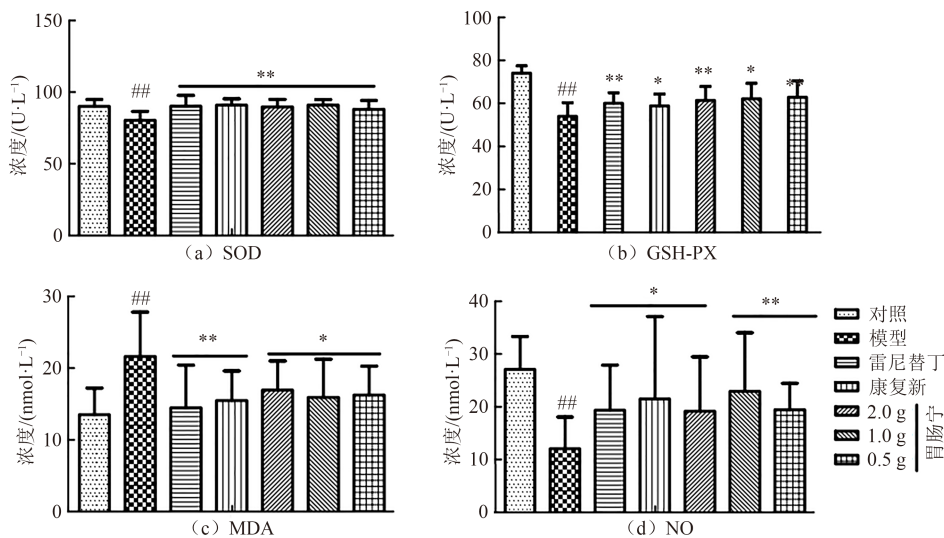
组别	动物数	剂量	胃液pH	溃疡指数/mm <sup>2</sup>	抑制率/%
假手术	10	20 mL/kg	2.55 ± 0.37	0.00 ± 0.00	—
模型	15	10 mL/kg	2.60 ± 0.63	15.34 ± 13.17 <sup>▲▲</sup>	—
雷尼替丁	17	30 mg/kg	2.76 ± 0.87	6.31 ± 5.10*	58.84
康复新	18	10 mL/kg	2.83 ± 0.79	5.82 ± 9.59*	62.07
胃肠宁颗粒高	19	2.0 g/kg	2.95 ± 0.85	3.95 ± 3.65**	74.24
胃肠宁颗粒中	18	1.0 g/kg	2.94 ± 0.89	4.52 ± 5.85**	70.55
胃肠宁颗粒低	20	0.5 g/kg	3.33 ± 1.03*	4.19 ± 5.71**	72.68

注:与对照组相比:▲▲ $P < 0.01$ ;与模型组相比:\*/\*\* $P < 0.05/0.01$ ,统计学差异采用 $\bar{x} \pm SD$ 表示。

胃液分析显示,在调节胃液 pH 值方面,胃肠宁颗粒低剂量组表现出显著效果( $P < 0.01$ ),而其他给药组虽呈现降低胃液酸度的趋势,但差异未达到统计学意义( $P > 0.05$ ). 结合胃组织病理学观察结果,提示胃肠宁颗粒可能通过以下机制促进胃溃疡愈合:(1)减少胃穿孔发生率;(2)缩小胃黏膜出血面积;(3)促进新生肉芽组织形成;(4)改善局部微环境. 综合疗效评估结果表明,胃肠宁颗粒在促进乙酸诱导的小鼠胃溃疡愈合方面优于阳性对照药物雷尼替丁和康复新,这一优势在溃疡指数改善和胃黏膜修复程度方面均得到体现.

### 2.3.3 胃肠宁颗粒对胃溃疡氧化应激指标及血管内皮功能的影响

如图 2 所示,与假手术组比较,模型组小鼠血清中 SOD、GSH - PX 及 NO 水平显著降低( $P < 0.01$ ),而 MDA 质量分数明显升高( $P < 0.01$ ),提示乙酸诱导的胃溃疡模型小鼠存在明显的氧化应激损伤和血管内皮功能障碍. 药物干预后,各给药组均能显著改善上述指标,显著提升血清 SOD、GSH - PX 活性( $P < 0.01$ );明显增加 NO 水平( $P < 0.01$ );有效降低 MDA 质量分数( $P < 0.01$ ). 上述结果表明,胃肠宁颗粒对乙酸致胃溃疡小鼠的保护作用可能通过以下机制实现,增强胃黏膜抗氧化能力,清除氧自由基;抑制脂质过氧化反应,减少 MDA 生成;改善微循环,促进溃疡局部血管新生;促进胃黏膜上皮细胞增殖,加速组织修复. 综合以上发现,胃肠宁颗粒通过多靶点、多途径发挥抗胃溃疡作用,对慢性胃溃疡具有显著的治疗效果.



## $P < 0.01$ ,与对照组相比;\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,与模型组相比

图 2 胃肠宁颗粒对胃溃疡氧化应激指标的影响

### 2.3.4 对胃组织中各指标的影响

由表 3 可知,与对正常组相比,模型组小鼠胃组织匀浆中 PGE2、VEGF、EGF、b - FGF 水平明显下降( $P < 0.01$ ). 与模型组相比,各给药组均可明显提升胃组织中 b - FGF 的水平( $P < 0.05/0.01$ ),其中,胃肠宁颗粒中、低剂量组还可增加 EGF 水平( $P < 0.05$ );所有给药组对 PGE2、VEGF 水平均无明显影响( $P > 0.05$ ). 提示,胃肠宁颗粒对乙酸致胃溃疡小鼠的保护作用与提高胃组织中 b - FGF 和 EGF 的表达有关.

表 3 对胃组织中各指标的影响

组别	剂量	动物数	PGE2/(ng·L <sup>-1</sup> )	VEGF/(ng·L <sup>-1</sup> )	EGF/(ng·L <sup>-1</sup> )	b - FGF/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	20 mL/kg	7	120.41 ± 7.04	45.68 ± 4.29	187.29 ± 2.66	7.22 ± 0.30
模型	20 mL/kg	14	108.69 ± 9.04 <sup>▲▲</sup>	38.93 ± 3.22 <sup>▲▲</sup>	167.15 ± 16.38 <sup>▲▲</sup>	6.30 ± 0.70 <sup>▲▲</sup>
雷尼替丁	30 mg/kg	14	106.32 ± 11.37	40.08 ± 3.77	171.24 ± 13.90	7.07 ± 0.75 <sup>**</sup>
康复新	10 mL/kg	14	107.58 ± 12.12	38.82 ± 3.71	167.51 ± 12.13	6.94 ± 0.76 <sup>*</sup>
胃肠宁颗粒高	2.0 g/kg	14	106.34 ± 8.63	40.82 ± 4.60	172.33 ± 8.69	6.97 ± 0.45 <sup>**</sup>
胃肠宁颗粒中	1.0 g/kg	14	108.18 ± 7.88	38.72 ± 3.94	179.45 ± 10.34 <sup>*</sup>	7.17 ± 0.61 <sup>**</sup>
胃肠宁颗粒低	0.5 g/kg	14	104.20 ± 8.50	37.26 ± 2.29	178.76 ± 6.88 <sup>*</sup>	6.98 ± 0.69 <sup>*</sup>

注:与对照组相比:▲▲ $P < 0.01$ ;与模型组相比:\*/\*\* $P < 0.05/0.01$ ,统计学差异用 $\bar{x} \pm SD$ 表示.

### 2.3.5 胃组织病理学观察

HE染色结果见图3,假手术组胃黏膜结构完整(黄色箭头),黏膜层上皮细胞(红色箭头)呈单层柱状排列,细胞形态规整,排列紧密,未见明显缺损或脱落现象;固有层(绿色箭头)结构清晰,未见炎性细胞浸润,胃腺体形态规则,分布均匀.模型组呈现典型胃溃疡病理改变,黏膜层明显变薄,局部上皮细胞脱落,形成黏膜缺损区.固有层可见大量炎性细胞浸润,部分区域伴有淋巴滤泡形成.胃腺体排列紊乱,数量显著减少,部分腺体结构破坏.各给药组胃黏膜病理改变较模型组明显改善,黏膜上皮结构基本恢复,细胞排列趋于整齐;固有层胃腺体数量显著增加,排列整齐,部分腺体呈囊状扩张;浆膜层结构完整,仅见少量炎性细胞浸润.

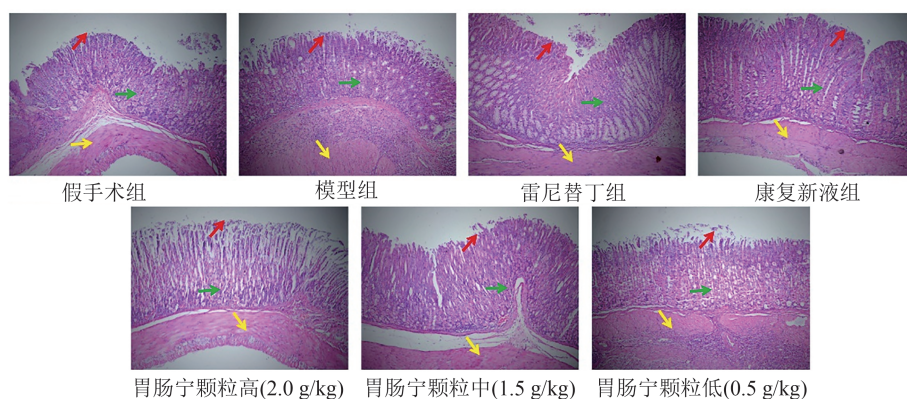


图3 胃溃疡组织病理学观察

## 3 讨论

胃肠宁颗粒是我省已故名中医吴生元教授的临床经验方,其组成成分主要是美洲大蠊、白芨和铁皮石斛三味药,具有抗菌消炎、保护消化道粘膜、收敛止血、促进溃疡组织修复、养阴健胃等作用,对消化性溃疡同样有效显著疗效.在已有的研究<sup>[5-7]</sup>中发现白芨、美洲大蠊和石斛均对溃疡均有一定的改善作用.

在胃溃疡的整个发病历程中,慢性氧化应激起着非常重要的作用.当胃黏膜受化学刺激出现急性损伤时,可产生大量的氧自由基,对胃粘膜造成氧化损伤,促进胃溃疡发生<sup>[8]</sup>.SOD、GSH - PX是体内抑制和防御自由基损伤的主要抗氧化酶,具有消除氧自由基、维持氧化与抗氧化系统平衡的作用,其活力反映了机体清除自由基的能力;MDA则是反映体内脂质过氧化的程度,可间接反映氧自由基对胃粘膜的损伤程度<sup>[9]</sup>.在本次研究中发现胃肠宁颗粒可明显提高乙酸溃疡模型小鼠的血清SOD、GSH - PX活力,以及使MDA质量分数降低,表明其抗溃疡作用可能与提升抗氧化能力有关.

NO作为神经递质和调节介质,可通过调节胃肠粘膜局部血液循环、抑制胃酸分泌、清除自由基、抑制血小板聚集及调节胃肠蠕动等机制达到保护胃肠粘膜的作用<sup>[10-11]</sup>.大量临床研究<sup>[12]</sup>表明,胃溃疡患者血液中NO质量分数大量下降,其水平高低与疾病状态和治疗效果密切相关.PGE2为公认的细胞保护因子,具有抑制胃酸分泌,增加胃粘膜粘液及碳酸氢盐分泌和增加粘膜血流的作用,从而改善微循环,促进胃粘膜修复<sup>[13]</sup>.胃肠宁颗粒可明显提高乙酸溃疡模型小鼠血液中的NO水平,但对胃组织中PEG2无明显影响,表明胃肠宁颗粒的抗溃疡作用可能与提高NO水平相关,而与PEG2无明显相关性.

EGF是多功能细胞因子,对细胞具有强烈促分裂作用,可通过与EGFR结合引起磷酸化反应,从而促进细胞代谢、细胞骨架重构、蛋白脂酶活化等,最终使得上皮细胞的增殖、分化、粘附和迁移等活动加强,实现上皮细胞再生,加速溃疡病灶的愈合<sup>[14]</sup>.bFGF可通过增加溃疡组织中微血管的密度、促进上皮细胞增殖来加速溃疡愈合;bFGF还可以刺激不同组织中和细胞系中COX - 2的表达,使前列腺酸合成增加,对细胞增殖和溃疡愈合至关重要<sup>[15-17]</sup>.而VEGF则被证实参与胃溃疡愈合过程中新血管的生成,促进

局部微循环重建<sup>[18]</sup>。胃肠宁颗粒可明显增加乙酸溃疡模型小鼠胃组织中EGFR及bFGF的表达,表明胃肠宁颗粒的抗溃疡作用可能与促进胃黏膜上皮细胞的增殖、迁移,血管的生成,胃粘膜组织的重建等有关。

#### 4 结语

通过构建乙酸诱导的小鼠慢性胃溃疡模型,系统评估了胃肠宁颗粒的干预效果及其潜在作用机制。实验结果表明,胃肠宁颗粒可明显提高乙酸溃疡模型小鼠的血清中SOD、GSH - PX、NO的活力,以及使MDA含量降低,同时胃肠宁颗粒可明显增加乙酸溃疡模型小鼠胃组织中EGFR及b - FGF的表达。胃肠宁颗粒在治疗乙酸诱导的小鼠慢性胃溃疡模型中展现出多靶点、多途径的治疗优势。这些发现不仅印证了胃肠宁颗粒在传统中医药理论中的“健脾和胃、化痰生肌”功效,也为其临床应用提供了科学依据。胃肠宁颗粒的疗效机制与现代医学对胃溃疡病理过程的认识高度契合。其通过抑制炎症反应、减少氧化应激损伤、加速黏膜修复的协同作用,可能为慢性胃溃疡的治疗提供一种更为安全且综合的解决方案。未来研究可结合代谢组学与网络药理学,深入挖掘其药效物质基础,同时拓展至临床随机对照试验,以验证动物实验结论的普适性。本文为中医药现代化提供了实证案例,揭示了复方中药在复杂疾病干预中的独特价值。随着精准医学与系统生物学的发展,胃肠宁颗粒有望成为胃溃疡综合治疗体系中的重要组成部分,为患者提供更个性化、更可持续的健康管理方案。

#### 参考文献:

- [1] 李曦明,陈文娜. 中医药“以痛论治”消化性溃疡浅析[J]. 光明中医,2006,21(11):11 - 13.
- [2] AMAGASE K, OKABE S. Acetic acid ulcers: a new method for producing solitary chronic ulcers in rat stomachs by intraluminal application of acetic acid solution[J]. *Inflammopharmacology*, 2002, 10(4 - 6):385 - 389.
- [3] 浦仕彪,王钺涵,杨竹雅,等. 均匀设计法对临床方剂胃肠宁颗粒组方优化研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2021,30(4):343 - 346.
- [4] 江月斐,李奕祺,陈少芳,等. 半夏泻心汤加味对模型大鼠胃溃疡愈合的影响[J]. 福建中医学院学报,2009,19(5):55.
- [5] 吕娜,李广志,沈连刚,等. 美洲大蠊化学成分及生物活性的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2017,17(16):3184 - 3190.
- [6] 梁宇轩,何晓梅,朱富成,等. 白及主要生物活性物质及药理作用研究进展[J]. 湖南农业科学,2018(3):107 - 109.
- [7] 梁楚燕,李焕彬,侯少贞,等. 铁皮石斛护肝及抗胃溃疡作用研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2013,15(2):233 - 237.
- [8] 施华秀,任建林. 氧自由基与胃黏膜损伤[J]. 世界华人消化杂志,2005,3(21):2582 - 2585.
- [9] 瞿春莹,李定国,汪余勤,等. 壳聚糖对胃溃疡大鼠血清中MDA、SOD及GSH - PX的影响[J]. 上海医药,2008,29(5):219 - 222.
- [10] 马高峰,田丽华. 一氧化氮与利血平致大鼠胃黏膜损伤的关系[J]. 中国病理杂志,1997,21(4):185.
- [11] MASUDA E, KAWANO S, NAGANO K, et al. Endogenous nitric oxide modulates ethanol - induced gastric mucosal injury in rats[J]. *Gastroenterology*, 1995,108(1):58 - 64.
- [12] 严海密,高锦孝,胡佩琪,等. 消化性溃疡患者血清、胃液一氧化氮含量[J]. 世界华人消化杂志,1999,7(7):627.
- [13] REES W D, TURNBERY L A. Biochemical aspects of gastric secretiocrin[J]. *Gastroenterol*, 2008,10:521.
- [14] 刘建平,卜涛,白建乐,等. EGF、TGF及EGFR在大鼠胃溃疡自愈过程中的表达及意义[J]. 中国药理学通报,2003,19(10):1185 - 1187.
- [15] POHLE T, SHAHIN M, DOMSCHKE W, et al. Efect of basic fibroblast growth factor on gastric uleer healing and its own mRNA expression[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999,13(1):1543 - 1551.
- [16] LUO J C. Non - ulcerogenic dose of dexamethasone delays gastric ulcerhealing in rats [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003,307(2):692 - 698.
- [17] LUO J C, SHIN V Y, LIU E S L, et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2004,485(1/3):275 - 281.
- [18] TAKAHASHI M, MAEDA S, OGURA K, et al. The possible role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in gastric ulcer healing: effect of sofalcone on VEGF release *in vitro*[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1998,27:178 - 182.