

乙醇性胃粘膜损伤及其保护作用的研究进展

张雅博¹, 阮研硕², 赵晓红^{1*}, 刘畅¹

(1. 北京联合大学应用文理学院功能食品科学技术研究院, 北京 100191;

2. 首都师范大学生命科学学院, 北京 100037)

摘要: 本文主要对乙醇的特点及其在胃肠道中的代谢, 乙醇对胃粘膜的损伤作用, 对胃粘膜防御因子和自由基的影响, 胃粘膜保护机制, 以及保护胃粘膜的药物和生物活性物质的研究进展作简要介绍。

关键词: 乙醇; 胃粘膜; 损伤; 保护; 药物; 生物活性物质

The research progress of gastric mucosal damage induced by ethanol and its protective effects

ZHANG Ya-Bo¹, RUAN Yan-Shuo², ZHAO Xiao-Hong^{1*}, LIU Chang¹

(1. Research Institute for Science and Technology of Functional Foods, College of Applied Arts and Sciences, Beijing Union University, Beijing 100191, China; 2. College of Life Science, Capital Normal University, Beijing 100037, China)

ABSTRACT: This review briefly introduced the characteristics and its metabolism of ethanol in the gastrointestinal tract, ethanol-induced gastric mucosa damage, effects on gastric mucosal defensive factors and free radicals, gastric mucosal protection mechanism, and the protective effects of drugs and bioactive substances against ethanol-induced gastric mucosa damage.

KEY WORDS: ethanol; gastric mucosa; damage; protective effect; drug; bioactive substance

1 引言

胃溃疡(gastric ulcer disease, GUD)是一种常见的胃肠道疾病且发病率有日益增加的趋势。据报道全球大约 1450 万人患此病, 死亡大约 400 万人^[1]。胃粘膜损伤是胃溃疡发生的早期病变, 与通过 H^+ , K^+ -ATP 酶作用导致盐酸分泌过度^[2]、幽门螺旋杆菌(*H. pylori*) 寄居损伤粘膜层^[3]、由非固醇类抗炎药所致环氧化酶酶系抑制^[4]以及活性氧所致氧化应激^[5]等因素有关。研究显示饮酒人群的消化道疾病发生率明显高于非饮酒人群, 且急性乙醇性胃粘膜损伤的发病率日趋增高^[6], 因此酒精作为胃粘膜损伤因子也是不容忽视的致病因子。如何预防和治疗胃粘膜损伤及有关胃粘

膜保护机制的研究日益受到人们广泛关注, 因此本文就乙醇性胃粘膜损伤及针对胃粘膜保护作用的研究进展作综述介绍。

2 乙醇的特点及在胃肠道中的代谢

乙醇的结构简式为 C_2H_5OH , 俗称酒精, 是酒的主要成分。饮酒后, 乙醇很快通过胃和小肠的毛细血管进入血液。大约有 25%左右的乙醇是通过胃部扩散吸收, 而其余 75%左右的乙醇是由小肠和静脉完成^[7]。

乙醇对机体的损伤不仅是乙醇本身, 还有代谢效应的影响。乙醇在胃肠道的代谢由多种酶系参与, 包括乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)的各种

*通讯作者: 赵晓红, 博士, 研究员, 主要研究方向为功能食品与食品毒理。E-mail: xiaohong@buu.edu.cn

*Corresponding author: ZHAO Xiao-Hong, Researcher, Beijing Union University, No.197, Beitucheng West Road, Haidian District, Beijing 100191, China. E-mail: xiaohong@buu.edu.cn

同工酶、细胞色素 P450 和过氧化氢酶。通过代谢,乙醇转化为乙醛,乙醛很有可能介导局部毒性作用,并有乙醛对胃肠道致癌的相关报道^[6]。现在对胃内 ADH 活性很多学者持有不同的意见,认为胃内 ADH 活性与性别、饮酒量、年龄、吸烟及药物等均有相关性,胃粘膜 ADH 活性与饮酒量呈负相关,胃体 ADH 生物活性较胃窦高^[8-9]。现已公认胃 ADH 活性较低的人,血中酒精浓度较高。机体摄入的酒精有 90% 以上在肝脏代谢,在肝细胞主要经 ADH 作用氧化为乙醛,然后在线粒体内经乙醛脱氢酶(ALDH)氧化成乙酸而降解。在乙醇代谢过程中,ADH 起到重要作用,根据血液 ADH 含量可以判断乙醇在体内的代谢速度^[10]。不仅如此,乙醇代谢还可以导致胃及其周围组织的损伤,引起细胞凋亡,引发一系列病变^[11]。

3 乙醇对胃组织的损伤作用

3.1 乙醇对胃粘膜的损伤

乙醇是常见的强烈的致伤性胃粘膜攻击因子。饮酒 6 h 后,胃的大体和光镜下观察可见胃粘膜出现斑片状红斑、糜烂、瘀点及炎性渗出物^[12]。乙醇是一种有机溶剂,对胃粘膜有很强的腐蚀性,破坏表面黏液层和黏液细胞,进而破坏胃粘膜的正常代谢所需的生理环境。乙醇在胃粘膜代谢为乙醛后,乙醛与胃蛋白结合,参与了对胃粘膜的损伤。乙醇可以使中性粒细胞浸润于胃粘膜,并释放髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、氧自由基、活性氧化代谢产物如超氧化阴离子(O_2^-)、蛋白酶并粘附于血管内皮造成大血管闭塞等方式导致粘膜损伤。低度酒精还会刺激胃酸分泌。Lenz 等^[13]的实验发现,5%乙醇及威士忌酒就能明显增加基础胃酸分泌。低浓度酒精性饮料促进胃泌素释放,而强烈刺激胃酸分泌有两条途径:一是增加壁细胞内钙离子浓度,二是刺激嗜铬细胞释放组织胺。此外,潘龙瑞等^[14]发现乙醇灌胃后模型组比正常小鼠胃组织中内皮素(endothelin, ET)含量明显升高。ET 与 NO 是血液中相互对立的血管调节因子,在急性胃粘膜损伤中起着十分重要的作用,是目前最强的血管收缩因子,通过打开钙离子通道,提高胞浆中钙离子浓度,发挥收缩血管的作用。ET 通过缩血管作用诱发一系列病理变化,导致胃粘膜缺血、缺氧,诱发或加重损伤。

3.2 乙醇对胃粘膜防御因子的影响

乙醇对胃粘膜有破坏作用,并且削弱胃粘膜防御因子的保护作用。胃粘膜防御因素主要包括:粘膜屏障、粘膜的微循环、胃粘膜中表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、前列腺素和一氧化氮的含量等^[15]。

胃粘膜屏障是指胃粘膜具有阻止胃腔内 H^+ 向组织内弥散及组织内 Na^+ 向胃腔内弥散的特性。现有实验表明乙醇浓度在 14% 以上时,可显著破坏胃粘膜屏障的形态结构与功能^[16]。当以 40% 乙醇处理胃粘膜后,反映胃粘膜屏障的跨膜电位差明显降低, Na^+ 、 K^+ 向胃腔内弥散增加,而胃腔内 H^+ 反渗也增加。乙醇可以引起胃粘膜下血管内皮损伤,使血管扩张,小血管破裂、粘膜下出血等改变,进一步破坏粘膜屏障^[6]。胃粘膜良好的血液循环可以提供丰富的营养和祛除体内有害代谢物质,对胃粘膜的完整起到重要的保护作用。当乙醇刺激胃粘膜时会刺激胃蠕动,使肌肉收缩时挤压血管,造成局部缺血,使胃粘膜血流量减少,从而影响胃粘膜的正常微循环,损伤其防御屏障的形成,导致胃粘膜损伤。

EGF 是胃肠道重要的保护因子之一,对胃和十二指肠损伤具有强烈的保护作用,是调节溃疡愈合的重要中介因子。EGF 减少可使胃粘膜细胞更新不良、防御能力减弱。乙醇还可抑制 EGF 对胃粘膜损伤的反应性^[16]。

前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 及 NO 是胃粘膜重要的调控介质,在多种原因引起的胃粘膜损伤时都有改变。这两个指标已被许多研究学者应用于指示胃粘膜损伤^[17]。

乙醇还会使胃粘膜中的 NO 和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)显著减少,从而明显削弱了胃粘膜屏障的防御功能。但是,高利忠等^[18]发现在乙醇性胃粘膜损伤的实验中 NOS 的活性异常增高,产生过多的 NO。认为是在乙醇的刺激作用下,诱生型 NOS 的活性大增,可持续大量释放 NO,直至底物耗尽。过多的 NO 可形成自由基,损伤胃粘膜细胞,加重溃疡。

3.3 乙醇对胃粘膜自由基的影响

乙醇在 ADH 的催化下生成乙醛,乙醛在黄嘌呤氧化酶作用下生成氧自由基导致胃粘膜损伤。自由基反应与溃疡的发生、发展有着密切关系。Yashimura

等^[19]研究表明,鼠胃腔灌注乙醇后胃黏膜脂质过氧化物(LPO)增加,自由基清除剂别嘌呤醇能缓解酒精性胃黏膜损伤,提示乙醇引起的胃黏膜损伤与氧自由基有关。但其详细机制有待进一步研究^[20]。自由基对胃黏膜的损伤主要是氧自由基脂质过氧化的损害,可通过其代谢产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)在组织中的升高来表示损伤程度。张俊杰等^[21]发现乙醇性胃黏膜损伤的大鼠胃黏膜中MDA较对照组高,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GPX)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性均较对照组降低。乙醇诱导的胃损伤的发病机制包括活性氧类如过氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基等诱导胃黏膜氧化损伤^[8]。乙醇性胃损伤与引起脂质过氧化增加有关,导致抗氧化酶活性降低^[8,16]、抑制环氧化酶^[13,16,1822-25]、抑制前列腺素合成^[15,23]。一方面酒精减少粘膜生成、胃粘膜血流量、重碳酸盐分泌、内源性谷胱甘肽和前列腺素水平;另一方面增加组胺释放、钙离子内流,自由基和白三烯生成^[14]。因此,酒精作为一种氧化诱导剂导致溃疡发生。

4 胃粘膜的保护机制

4.1 前列腺素 E₂(PGE₂)的作用

研究认为 PGE₂ 是细胞保护因子,在胃粘膜防御机制中起重要作用,PGE₂ 是胃粘膜上皮细胞不断合成和分泌的由不饱和脂肪酸组成的活性物质,对其自身有较强的保护作用^[26]。保护机制包括:(1)减少 H⁺ 逆向弥散,保护胃粘膜屏障;(2)刺激胃粘膜表面活性磷脂的分泌,增加粘膜表面粘液厚度,增强对损伤刺激的修复功能;(3)刺激粘膜基底细胞向表面移行,促进胃粘膜上皮细胞再生;(4)增加粘膜血流量;(5)抑制肥大细胞脱颗粒,稳定溶酶体膜等;(6)刺激多种生长因子的产生而促进组织修复^[27]。急性乙醇性胃粘膜损伤时,粘膜中的 PGE₂ 显著减少,其保护功能减弱。研究发现 PGE₂ 类似物或能刺激 PGE₂ 合成的药物能减少溃疡复发^[28]。另外, PGE₂ 类药物还能与细胞膜上的特异性受体结合,阻断胃酸的分泌。

4.2 一氧化氮(NO)的作用

一氧化氮是由一氧化氮合酶催化产生的一种神经介质和信使分子,有很强的胃粘膜保护作用,与胃溃疡修复之间存在着密切联系。其粘膜保护作用的机

制几乎涉及胃粘膜屏障的各个方面:(1)NO 参与调节胃酸和胃黏液的分泌及碳酸氢盐的生成;(2)NO 可有效地舒张血管、增加胃粘膜血流量、对抗内皮素的缩血管作用,从而在维持粘膜完整性和粘膜防御中直接发挥作用;(3)NO 对溃疡愈合也有促进作用^[29];(4)NO 刺激胃组织释放血管活性肽(vasoactive peptide, VIP),增加 cGMP 的浓度,使胃底平滑肌舒张,解除对胃粘膜血管的压迫,进一步增加胃粘膜血流量(gastric mucosal blood flow, GMBF),保护胃粘膜。同时, NO/cGMP 途径还能直接保护胃壁细胞免受乙醇诱导的细胞毒作用,减少由钙离子介导的胃蛋白分泌^[30]。

4.3 抗氧化的作用

II 相酶通常是指醌还原酶(quinone reductase, QR)、谷胱甘肽-S 转移酶(Glutathione-S transferase, GSTs)和尿苷磷酸葡萄糖醛酸转移酶(Uridine phosphate glucuronic acid transferase, UDPGT)等,这些酶绝大部分涉及对有害物质的解毒及抗氧化损伤作用,对细胞具有保护作用。大鼠胃腺 QR 含量相对较高,这可能与其密切接触醌类物质,维持机体正常生理功能有关。酒精在诱发大鼠胃粘膜损伤的同时会导致 QR 活性明显降低,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量增加,而预先服用 II 相酶单功能诱导剂则可显著防止由乙醇造成的胃粘膜损伤,并减少 MDA 含量。因此, II 相酶在保护胃粘膜自身结构完整性及对抗自由基损伤方面具有重要作用。另一方面,已知 GSH 是胃粘膜保护的一个重要因素,是重要的防御因子,在清除氧自由基、维持细胞钙稳定等方面具有重要作用。GSH-PX 已被证实,若其活性增加将起到保护胃粘膜的作用^[31],而 GSH-Px 减少可能为损伤后的继发反应结果,加剧了粘膜损伤^[32]。

4.4 肽类物质的作用

许多肽类物质参与了胃粘膜保护和胃肠粘膜损伤的修复过程,不同肽类物质的作用也不尽相同。一类具粘膜保护作用的肽是三叶肽(trifolipeptide)家族,主要由解痉多肽(SP)、乳癌相关肽(pS2)和肠三叶因子(ITF)组成,它们的共同特征是具有由 6 个半胱氨酸残基和 3 个二硫键连接起来形成的三叶状结构。如果敲除小鼠的 pS2 和 ITF 基因,其胃肠道粘膜则易遭受损伤^[33]。聂时南等^[34]发现,解痉多肽可能与应激性胃粘膜适应性细胞保护有关。

4.5 药物对胃粘膜的保护作用

4.5.1 中药

中医中药对乙醇性胃粘膜损伤的保护研究越来越多。具有保护作用的中药包括补益药如黄芪、甘草、党参、白术、干地黄等; 活血化瘀药如丹参、川芎、大黄、五灵脂等。具有保护作用的中药有效成分如新鲜天麻、党参炔苷、海藻糖、姜黄素、单味五叶草煎液、川木香、獐芽菜苦苷、积雪草提取物、小檗碱等^[22]。

具有胃粘膜保护作用的复方制剂, 如鸦胆子油乳剂, 对大鼠无水乙醇型胃溃疡具有明显的保护作用。其机制可能是通过增加大鼠血清和胃组织中 NO 含量和 NOS 活性, 减轻胃粘膜的损伤^[35]。中药复方剂在防治急性乙醇性胃粘膜损伤方面作用比较全面。主要是从以下几种途径来实现其胃粘膜保护作用的: (1) 抑制胃酸、胃蛋白酶分泌; (2) 强化胃粘膜 - 粘液屏障作用; (3) 改善胃粘膜血液循环; (4) 抑制杀灭幽门螺杆菌(*Hpylori*, Hp); (5) 诱导胃粘膜内源性保护因子的合成和释放, 增强胃粘膜细胞保护作用; (6) 抗自由基损伤; (7) 促进胃粘膜更新^[22]。

4.5.2 西药

西药中主要是质子泵抑制剂和胃粘膜保护剂。乐桥良等^[23-36]发现向胃内灌注质子泵抑制剂, 如兰索拉唑、奥美拉唑和埃索美拉唑, 可增加胃粘膜血流量 (gastric mucosa blood flows, GMBF), 但对抑制胃酸分泌作用无明显影响。此外, 近年来胃粘膜保护剂的作用逐渐受到重视, 其不仅能使损伤的粘膜上皮修复, 还能使粘膜下组织结构修复和重建。胃粘膜保护剂保护胃粘膜的机制大致相同: 促进胃粘液和碳酸氢盐的分泌, 促进前列腺素合成, 增加胃粘膜血流, 促进生长因子的合成等^[37]。常用的胃粘膜保护剂有前列腺类衍生物、铋剂、替普瑞酮、硫糖铝、铝碳酸镁和砒的衍生物等^[38]。合理选择和使用胃粘膜保护剂对巩固疗效, 防止复发有重要意义。

此外, 中西医结合方法汲取了西医的疗效快速和中医的整体调节的优势, 减轻了西医的不良反应, 缩短了中医治疗的时间, 具有广泛的研究和使用前景。

4.6 生物活性物质对胃粘膜的保护作用

提高人群健康水平, 寻找对胃粘膜具有一定保护作用的功能食品及其生物活性物质现已成为人们关

注的热点问题之一。对乙醇性胃粘膜损伤保护作用的研究也有许多报道。不同生物活性物质可通过不同作用机制发挥保护胃粘膜的作用。有报道用酸化乙醇作用于大鼠后结果发现可引起粘膜溃疡、腔内出血、脂质过氧化和粘膜谷胱甘肽和 NO 水平降低, 但事先给予香油可减轻酸化乙醇所致的胃粘膜损伤^[39]。口服绿茶多酚提取物明显减轻由乙醇诱发的胃粘膜损伤, 此作用与环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型 NO 合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达降低、有丝分裂活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)失活有关^[40]。橄榄多酚通过增加抗氧化酶的活性发挥抑制酒精诱导的胃溃疡^[24,41]。*C. sieberiana* 根皮提取物具有抗乙醇性粘膜损伤的作用, 主要通过刺激和保持粘膜抗氧化酶, 如 SOD, CAT 和 GPx 活性以清除内源性自由基起到抗损伤作用, 且此作用也被血清中抗氧化水平增加、抑制 LPO 的增加结果所支持^[42]。黑种草 (*Nigella sativa*, NS) 及其成分百里醛 (thymoquinone, TQ) 具有预防胃粘膜受到乙醇性损伤的作用和促进溃疡愈合的作用, 且 NS 的作用较 TQ 好。通过抑制酒精诱导的胃组织组胺水平和髓过氧化物酶活性增加起到保护作用, 即抗过氧化、抗氧化和抗组胺作用^[43]。紫菜多糖对急性酒精灌胃致胃粘膜损伤具有一定的保护作用, 其保护机制可能与 SOD、NO、PGE2 有关^[28]。羊肚菌对急性乙醇性胃粘膜损伤的保护作用是增加胃粘液分泌与提高机体抗氧化能力有关^[44]。马尾松花粉对实验性大鼠胃粘膜有一定的保护作用, 其作用机制可能与降低乙醇致胃溃疡模型大鼠血清中 MDA 含量, 提高 NO 含量和 SOD 的活性有关^[45]。树舌多糖通过提高胃粘膜 PGE2 含量和胃粘膜血流量及胃粘液分泌来加强胃粘膜屏障^[46]。白及多糖对胃溃疡有明显的抑制作用, 可促进大鼠的溃疡愈合, 并呈一定的量效关系^[47]。另外还有从海南蒲桃 (*Syzygium cumini*) 提取的单宁酸、土豆蛋白水解物及栀子提取物等生物活性物质都对乙醇性胃粘膜损伤具有保护和抗溃疡的作用^[28,48-49]。

5 今后的研究方向

综上所述, 乙醇性胃粘膜损伤的发病机制一方面和攻击因子乙醇的直接毒害作用及其介导的粘膜血流紊乱、中性粒细胞浸润、胃酸内皮素分泌升高、

细胞内钙离子超载、自由基增高等因素有关,另一方面是削弱了胃粘膜防御因子的保护作用。胃粘膜自身防御机制在对抗胃粘膜损伤中起重要作用。此外,各种具有胃粘膜保护作用的中药、西药和生物活性物质均在不同方面发挥其保护作用。众多研究显示乙醇对胃粘膜损伤作用十分显著,但是目前对于其机制及保护方面的研究尚不完善,仍有许多方面需要进一步探讨和发现。根据乙醇性胃粘膜损伤和保护机制,积极研究开发胃粘膜保护剂和抗胃粘膜损伤的生物活性物质,将成为保护胃粘膜的有效途径之一。

参考文献

- [1] Srikanta BM, Siddaraju MN, Dharmesh SM. A novel phenol-bound pectic polysaccharide from *Decalepis hamiltonii* with multi-step ulcer preventive activity [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(39): 5196–5207.
- [2] Phull PS, Green CJ, Jacyna MR. A radical view of the stomach: the role of oxygen-derived free radicals and anti-oxidants in gastroduodenal disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 7(3): 265–274.
- [3] Odenbreit S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host [J]. *Int Med Microbiol*, 2005, 295(5): 317–324.
- [4] Khanna S, Madan M, Vangoori A, *et al.* Evaluation of glycolamide esters of indomethacin as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 4820–4833.
- [5] Repetto MG, Llesuy SF. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcer [J]. *Braz Med Biol Res*, 2002, 35(5): 523–534.
- [6] 罗永祥, 彭燕. 乙醇对胃粘膜损伤的机制研究概况[J]. *西南军医*, 2011, 13(1): 122–123.
Lou JX, Peng Y. Progress of mechanism researching of gastric mucosa [J]. *J Military Surgeon in Southwest China*, 2011, 13(1), 122–123.
- [7] 周源, 刘英姿, 李峰, 等. 獐芽菜苦苷对乙醇致小鼠胃溃疡的保护作用 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(20): 1768–1769.
Zhou Y, Liu YZ, Li F, *et al.* Protective effect of swertiamarin gastric ulcer in mice induced by ethanol [J]. *Chin J New Drugs*, 2008, 17(20): 1768–1769.
- [8] Parlesak A, Billinger MH, Bode C, *et al.* Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender age alcohol consumption and smoking in a Caucasian population [J]. *Alcohol Alcoholism*, 2002, 37(4): 388–393.
- [9] Jelski W, Chrostek L, Szmikowski M, *et al.* Activity of class I, II, III and IV alcohol dehydrogenase isoenzymes in human gastric mucosa [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(7): 1554–1557.
- [10] 侯彩云, 程超. 稻花香活力型白酒对大鼠血清 ADH 及脂质过氧化的影响 [J]. *酿酒科技*, 2008, 5: 53–55.
Hou CY, Cheng C. the effect of ADH lipid peroxidation of rat which is treated by wine Dao Huaxiang [J]. *Liquor-Making Sci Technol*, 2008, 5: 53–55.
- [11] 陈旭, 王建国. 乙醇在体内的代谢及对机体的损害[J]. *科技信息*, 2008, (35): 460.
Chen X, Wang JG. Ethanol metabolism in the body and damage to the organism [J]. *Sci Tech Inform*, 2008, 35: 460.
- [12] 何绍珍, 任建林. 乙醇对胃黏膜作用机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(21): 2591–2596.
He SZ, Ren JL. Progress of mechanism researching of gastric mucosa [J]. *World Chin J Digestol*, 2005, 13(21): 2591–2596.
- [13] Lenz HJ, Ferrari-Taylor J, Isenberg JI. Wine and five percent ethanol are potent stimulants of gastric acid secretion in humans [J]. *Gastroenterology*, 1983, 85: 1082–1087.
- [14] 潘龙瑞, 明章银, 蓝星莲等. 小檗碱对胃溃疡小鼠胃粘膜血管活性物质的影响[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(4): 771–772 .
Pan LR, Ming ZY, Lan XL, *et al.* Effect of berberine on vasoactive substances in gastric ulcer and gastric mucosa in mice[J]. *LishiZhen Med Materia Medica Res*, 2007, 18(4): 771–772.
- [15] 刘春水, 陆雪. 胃黏膜的防御因子[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(19): 229–230.
Liu CS, Lu X. Protective factors of gastric mucosa [J]. *Guide China Med*, 2010, 8(19): 229–230.
- [16] 李兆基, 湛先保. 胃粘膜损伤与保护[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004.
Li ZJ, Kan XB. Gastric mucosal injury and protection [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2004.
- [17] 曲宝戈, 潘锦敦. 长期饮酒胃黏膜病理改变与 PGE2 和 EGF 的关系[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(9): 96–102.
Qu BG, Pan JD. Relationship of pathological changes of gastric mucosa with Prostaglandin E2 and Epidermal growth factors in patients with chronic ethanol ingestion [J]. *Chin J Gastroenter Hepatol*, 2011, 20(9): 96–102.
- [18] 高利忠, 陈丁丁, 巢杰, 等. 次枸橼酸铋钾胃粘膜保护作用机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(9): 1069–1072.
Gao LZ, Chen LL, Chao J, *et al.* Study on Mechanism of the protective effect of bismuth potassium citrate gastric mucosa [J]. *Chin J Clinical Pharm Therap*, 2006, 11(9): 1069–1072.
- [19] Yoshimura T, Sugata H. Alcohol scavenges nitric oxide in gastric lumen [J]. *Nitric Oxide*, 2002, 6: 347–352.
- [20] Pohle T, Brzozowski T, Becker JC, *et al.* Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by Vitamin C [J]. *Aliment Pharm Therap*, 2001, 15: 677–687.
- [21] 张俊杰, 林庚庭, 周庚生, 等. 芩连合剂对实验性胃溃疡大鼠

- 胃粘膜保护作用的机制研究[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2007, 22(11): 811-813.
- Zhang JJ, Lin GT, Zhou GS, *et al.* Protective effects of Oinlian mixture on the gastric mucosa of experimental gastric ulcer in rats mechanism research [J]. Chin J Trad Chin Med (the original Chin Med J), 2007, 22(11): 811-813.
- [22] 赵红晔, 王滨. 中药胃粘膜保护作用的研究现状与进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 4(29): 7.
- Zhao HH, Wang B. Research status and progress of gastric mucosal protection of traditional Chinese Medicine [J]. J QiQiHaEr Med College, 2008, 4(29): 7.
- [23] 乐桥良, 张捷, 张志坚. NO 在奥美拉唑对胃粘膜损伤保护作用中的机制[J]. 中华临床医药, 2002, 3(1): 32-34.
- Le QL, Zhang J, Zhang ZJ. NO in omeprazole on gastric mucosal system [J]. Chin Med Clin, 2002, 3(1): 32-34.
- [24] Dekanski D, Janicijevic-Hudomal S, Ristic S, *et al.* Attenuation of cold restraint stress-induced gastric lesions by an olive leaf extract [J]. Gen Physiol Biophys, 2009, 28: 135-142.
- [25] Kudoh K, Matsumoto M, Onodera S, *et al.* Antioxidative activity and protective effect against ethanol-induced gastric mucosal damage of a potato protein hydrolysate [J]. Nutr Sci Vitaminol, 2003, 49(6): 451-455.
- [26] Wallace JL. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research [J]. Am J Med, 2001, 110(1,suppl): S19-S23.
- [27] 孙晓艳, 常冰, 王炳元, 等. 急性酒精性胃粘膜损伤大鼠胃粘膜组织中 TNF- α 和血浆 PGE₂、血清 NO 的改变[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(8): 1108-1110.
- Sun XY, Chang B, Wang BY, *et al.* Acute ethanol-induced gastric mucosal injury in gastric mucosa of rats with TNF- α and plasma PGE₂, serum NO change [J]. Mod Med Heal, 2007, 23(8): 1108-1110.
- [28] 王高云, 时昭红, 张介眉. 促愈颗粒对胃溃疡患者胃液 EGF 含量和胃粘膜组织 PGE₂ 含量的影响[J]. 湖北中医杂, 2009, 7(31): 8.
- Wang GY, Shi ZH, Zhang JM. Effect of Cuyu Granule on the content of PGE₂ in patients with gastric ulcer and gastric mucosa [J]. Hubei Chin Med Complex, 2009, 7(31): 8.
- [29] 王成文, 董秀云, 林三仁. 健胃愈疡片保护大鼠胃粘膜促进胃溃疡愈合的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(4): 553-554.
- Wang CW, Dong XY, Lin SR. Effect of Jianweiyuyang on promoting the healing of gastric ulcer in rats [J]. World Chin J Digestol, 2005, 13(4): 553-554.
- [30] 梁桂宁. 紫菜多糖保护小鼠胃粘膜免受酒精急性损伤的机制研究[D]. 广西医科大学, 2009.
- Liang GN. Porphyra polysaccharide protect mice gastric mucosa from the research on the mechanism of acute damage of alcohol [D]. Guangxi Medical University, 2009.
- [31] Liu M, Chang XR, Yan J, *et al.* Eeffects of Moxibustion Pre treatment on GSH-Px,SOD and MDA in Gastric Mucosa of Rats with Stress Ulcer [J]. J Acupunct Tuina Sci, 2011, 9(1): 7-20.
- [32] 杨院平, 邓长生, 朱尤庆. 前列腺素缺乏条件下促胃动力药胃复安对大鼠胃粘膜的损伤作用与可能机制[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 5(10): 595-597.
- Yang YP, *et al.* Gastric mucosal ulcerogenic responses induced by prokinetic drug metoclopramide in rat under prostaglandin [J]. World Chin J Digestol, 2002, 5(10): 595-597.
- [33] 王立新. 胃粘膜保护机制研究进展[J]. 胃肠病学, 2000, 4: 246-247.
- Wang LX. Progress of protective mechanism of gastric mucosa [J]. Chin J Gastroenterol, 2000,4: 246-247.
- [34] 聂时南, 孙海晨, 钱晓明, 等. 解痉多肽在应激胃粘膜适应性保护中的作用[J]. 中国急救医学, 2008, 7(28): 621.
- Nie SN, Sun HC, Qian XM, *et al.* Role of the spasmolytic polypeptide in gastric mucosa adaptative cytoprotection from stress [J]. Chin J Crit Care Med, 2008, 7(28): 621.
- [35] 吴彬, 李岩. 鸦胆子油乳剂对大鼠无水乙醇型胃疡的影响[J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2008, 10(17): 4-5.
- Wu B, Li Y. Effect of Brucea javanica oil emulsion on the type of absolute alcohol gastric ulcer in rats [J]. Chin Comm Doc Med Prof Bimonthly, 2008, 10(17): 4-5.
- [36] 乐桥良, 张志坚, 林克荣. 一氧化氮在埃索美拉唑护中的作用[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(17): 1573-1575.
- Le QL, Zhang ZJ, Lin KR. NO in the supporting role of esomeprazole [J]. J Fourth Mil Med Univ, 2007, 28(17): 1573-1575.
- [37] 董秀云, 王立新, 周丽雅, 等. 胃粘膜保护剂的作用及其机制的研究[J]. 中华消化杂志, 2002, 9(22): 526-529.
- Dong XY, Wang LX. The effect and mechanism of gastric mucosal protective drugs [J]. Chin Digestol J, 2002, 9 (22): 526-529.
- [38] 朱国琴, 施瑞华. 胃粘膜保护剂的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2006, 26(5): 311-312.
- Zhu GQ, Shi RH. Progress of protective agent of gastric mucosa [J]. Int J Digest Dis, 2006, 26(5): 311-312.
- [39] Hsu DZ, Chu PY, Liu MY. Effect of sesame oil on acidified ethanol-induced gastric mucosal injury in rats [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33 (4): 423-427.
- [40] Lee JS, Oh TY, Kim YK, *et al.* Protective effects of green tea polyphenol extracts against ethanol-induced gastric mucosal damages in rats: stress-responsive transcription factors and MAP kinases as potential targets[J]. Mutat Res, 2005, 579 (1/2): 214.
- [41] Alirezaei M, Dezfoulian O, Neamati S, *et al.* Oleuropein prevents

- ethanol-induced gastric ulcers via elevation of antioxidant enzyme activities in rats[J]. *Physiol Biochem*, 2012, 68 (4): 583.
- [42] Nartey ET, Ofosuhen M, Agbale CM. Anti-ulcerogenic activity of the root bark extract of the African laburnum “*Cassia sieberiana*” and its effect on the anti-oxidant defence system in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 247–255.
- [43] Mehmet K, Omer C, Hamdi U. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage [J]. *Arch Toxicol*, 2006, 80: 217–224.
- [44] 罗霞, 魏巍, 余梦瑶等. 尖顶羊肚菌对急性酒精性胃粘膜损伤保护作用研究[J]. *菌物学报*, 2011, 30(2): 319–324.
Luo X, Wei W, Yu MY, *et al.* Study of *Morchella Conica* on alcohol-induced acute gastric mucosal injury[J]. *Mycosystema*, 2011, 30(2): 319–324.
- [45] 李丽. 马尾松花粉的化学成分及其对胃粘膜的保护作用[D]. 辽宁中医药大学, 2010.
Li L. Chemical composition of *Masson pine pollen* and its protective effect on gastric mucosal [D]. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [46] 杨明, 孙红, 于德伟, 等. 树舌多糖对胃粘膜损伤大鼠胃粘膜 PGE2 含量及血流量和黏液分泌的影响[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(15): 1176.
Yang M, Sun H, Yu DW, *et al.* Tree tongue polysaccharide effect of damage of gastric mucosa in rats PGE2 content and blood flow of gastric mucosa and mucus secretion[J]. *Chin J Cancer*, 2005, 30(15): 1176.
- [47] 吕小波, 黄春球, 武正才, 等. 白及多糖对胃溃疡大鼠防治作用的实验研究[J]. *云南中医学院学报*, 2012, 35(1): 30.
Lv XB, Huang CQ, Wu ZC, *et al.* Experimental study of *Rhizoma Bletillae* polysaccharide on prevention and treatment of gastric ulcer in rats[J]. *J Yunnan Univ Trad Chin Med*, 2012, 35(1): 30.
- [48] Ramirez RO, Roa CC Jr. The gastroprotective effect of tannins extracted from duhat (*Syzygium cumini* Skeels) bark on HCl/ethanol induced gastric mucosal injury in Sprague-Dawley rats[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2003, 29(3/4): 253.
- [49] Lee JH, Lee DU, Jeong CS. *Gardenia jasminoides* Ellis ethanol extract and its constituents reduce the risks of gastritis and reverse gastric lesions in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47: 1127–1131.

(责任编辑: 赵静)

作者简介



张雅博, 本科, 主要研究方向为功能食品。

E-mail: 961807241@qq.com



赵晓红, 博士研究生, 研究员, 主要研究方向为功能食品与食品毒理。

E-mail: xiaohong@buu.edu.cn