

黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠炎症因子及HGF/c-Met信号通路的影响*

韩运宗 陈思清 刘琴 周姝 蔺晓源 周赛男[△]

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2024)01-0022-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.01.005

【摘要】 目的 观察黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠炎症因子及HGF/c-Met信号通路的影响。方法 将60只大鼠随机分为4组,即正常组、模型组、黄芪建中汤组[黄芪建中汤6.8 g/(kg·d)]、奥美拉唑组[奥美拉唑肠溶胶囊4.2 mg/(kg·d)],每组15只大鼠。正常组除外,其他组采用耗气破气法结合饥饱失常法进行大鼠脾胃虚寒证模型造模,再采用冰醋酸法建立大鼠胃溃疡模型。比较各组大鼠体质量、溃疡指数;HE染色观察大鼠胃组织病理学变化;采用酶联免疫吸附法检测血清中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量;免疫组化法检测胃组织中肝细胞生长因子(HGF)、肝细胞生长因子受体(c-Met)表达;荧光定量PCR检测胃组织HGF、c-Met mRNA水平。结果 与正常组相比,模型组大鼠体质量降低,溃疡指数升高,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量升高,HGF升高,HGF、c-Met mRNA升高($P<0.05$);与模型组相比,黄芪建中汤组和奥美拉唑组大鼠体质量升高,溃疡指数降低,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 降低,HGF升高,HGF、c-Met mRNA升高($P<0.05$)。结论 黄芪建中汤可以通过抑制炎症因子、调节HGF/c-Met通路的表达促进胃黏膜修复。

【关键词】 胃溃疡 黄芪建中汤 脾胃虚寒证 HGF/c-Met通路 大鼠

Effects of Huangqi Jianzhong Decoction on Inflammatory Factors and HGF/c-Met Signaling Pathway in Rats with Gastric Ulcer of Spleen-stomach Deficiency and Cold Syndrome Han Yunzong, Chen Siqing, Liu Qin, Zhou Shu, Lin Xiaoyuan, Zhou Sainan. *The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410007, China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effects of *Huangqi Jianzhong Decoction* on inflammatory factors and HGF/c-Met signaling pathway in rats with gastric ulcer of spleen-stomach deficiency and cold syndrome. **Methods:** 60 rats were randomly divided into 4 groups: normal group, model group, *Huangqi Jianzhong Decoction* group [*Huangqi Jianzhong Decoction* 6.8 g/(kg·d)] and omeprazole group [omeprazole enteric-coated capsules 4.2 mg/(kg·d)], with 15 rats in each group. Except for the normal group, the other groups were established with the spleen-stomach deficiency cold syndrome model by the method of qi depletion and qi destruction combined with the method of hunger and satiety disorder, and the rat gastric ulcer model was established with glacial acetic acid method. The body weight and ulcer index of rats in each group were compared. HE staining was used to observe the pathological changes of gastric tissue. The levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression of hepatocyte growth factor(HGF) and hepatocyte growth factor receptor(c-Met) in gastric tissue was detected by immunohistochemistry. The mRNA levels of HGF and c-Met in gastric tissue were detected by real-time PCR. **Results:** Compared with the normal group, the body weight of the model group was decreased, the ulcer index was increased, the contents of IL-6, IL-1 β , TNF- α were increased, HGF was increased, HGF and c-Met mRNA were increased ($P<0.05$); compared with the model group, the body weight of the rats in *Huangqi Jianzhong Decoction* group and omeprazole group was increased, the ulcer index was decreased, IL-6, IL-1 β and TNF- α were decreased, HGF, HGF and c-Met mRNA were increased ($P<0.05$). **Conclusion:** *Huangqi Jianzhong Decoction* can promote the repair of gastric mucosa by inhibiting inflammatory factors and regulating the expression of HGF/c-Met pathway.

* 基金项目:湖南省自然科学基金科卫联合项目(2022JJ70031);湖南省中医药科研计划重点项目(2021203);湖南中医药大学中医学一级学科开放性基金项目(2018ZYX13);湖南中医药大学中医学世界一流培育学科(2023)

[△]通信作者

【Key words】 Gastric ulcer; *Huangqi Jianzhong Decoction*; Spleen-stomach deficiency cold syndrome; HGF/c-Met Pathway; Rats

胃溃疡是人群中常见的消化系统疾病,患病率高^[1]。当胃黏膜的保护性因素和侵袭性因素之间不平衡时,就会发生胃溃疡^[2]。其病理特征是胃黏膜和黏膜下层被破坏损伤,可侵犯浆膜层甚至血管,严重时可导致出血^[3]。胃黏膜损伤是引起胃溃疡的直接原因。目前西医治疗胃溃疡以药物为主,主要包括抑酸药、黏膜保护剂、根除HP治疗等。其中质子泵抑制剂(PPI)是使用最广泛的一类药物^[4],但有研究表明长期使用PPI可能与一些疾病的发生有关,如心血管疾病^[5]、骨质疏松症^[6]、艰难梭菌结肠炎^[7]等。中药治疗该病有疗效确切、安全性高的特点^[8]。胃溃疡的典型表现是周期性和节律性的上腹部疼痛、反酸,可归属于中医“胃痛”“嘈杂”“胃疡”范畴^[9]。《金匱要略》中最早有黄芪建中汤的记载,其作用是温中健脾、和胃止痛,在临床上可治疗脾胃虚寒证胃溃疡。研究证实黄芪建中汤可促进胃黏膜的修复愈合^[10],但具体机制尚不明确。有研究报道^[11],在胃溃疡边缘组织可发现肝细胞生长因子(HGF)含量增高,HGF具有促进多种细胞增殖的作用,肝细胞生长因子受体(c-Met)是HGF特异性受体。笔者观察黄芪建中汤对脾胃虚寒证胃溃疡大鼠炎症因子及HGF/c-Met信号通路的影响,并研究其机制。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性成年大鼠60只,体质量(200±10)g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物合格证号:SCXK(湘)2019-0004。正常饲养7d后开始造模。饲养温度24~26℃,湿度50%~70%。

1.2 实验药物

黄芪建中汤:黄芪22g,白芍18g,桂枝9g,炙甘草6g,生姜9g,大枣6枚(擘),饴糖30g,均购于湖南中医药大学第一附属医院门诊中药房。中药汤液制备方法:常规煎煮后去渣,滤出药液,加热浓缩至1g/mL,待冷却后置于4℃保存备用。小承气汤:大黄12g,厚朴6g,枳实9g,均购于湖南中医药大学第一附属医院门诊中药房。制备方法同黄芪建中汤,浓缩至1g/mL,置于4℃保存备用。奥美拉唑肠溶胶囊(阿斯利康制药有限公司,批号02002750),用双蒸水配制成含药量为0.208mg/mL的混悬液,现用现配。

1.3 试剂与仪器

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(武汉华美生物工程公司);白细胞介素-1 β (IL-1 β)试剂盒(武汉华美生物工程公司);白细胞介素-6(IL-6)试剂盒(武汉华美生物工程公司);mRNA逆转录试剂盒

(中国北京康为世纪公司);miRNA逆转录试剂盒(中国北京康为世纪);抗HGF抗体(美国abcam);抗c-Met抗体(美国Proteintech);Trizol(美国Thermo)。台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,货号:H1650R);多功能酶标分析仪(深圳市汇松科技发展有限公司,货号:MB-530);荧光定量RCP仪(美国Thermo,货号:QuantStudio1);电泳仪(中国北京六一,货号:DYY-2C);水平琼脂糖电泳槽(中国北京六一,货号:DYCP-31DN);摇床(其林贝尔,货号:TS-92);恒温箱(北京六一,货号:DYY-6C);切片刀(莱卡,货号:M199);切片机(浙江金华益迪试验器材,货号:YD-315);包埋机(常州中威电子仪器,货号:BMJ-A);显微镜(Motic,货号:BA210T)。

1.4 分组与造模

将60只大鼠按随机数字表法分成4组,即正常组、模型组、奥美拉唑组、黄芪建中汤组,每组15只。正常组隔日蒸馏水灌胃,剂量10mL/(kg·d),每日不限饮食。其余各组首先以小承气汤为致虚药,用耗气破气法结合饥饿失常法复制大鼠脾胃虚寒模型^[12]。小承气汤以10g/(kg·d)剂量进行灌胃,隔日1次,灌胃当日禁食,次日不限饮食,共计10d。随后禁食不禁水24h,于第11日用国际公认的冰醋酸法建立大鼠胃溃疡模型^[13]。

1.5 干预方法

造模后模型组继续隔日上午给予致虚药并当日禁食,次日恢复饮食,共持续20d。治疗组大鼠在模型组基础上每日下午予治疗药物[奥美拉唑4.2mg/(kg·d),黄芪建中汤6.8g/(kg·d)]。正常组隔日上午及每日下午蒸馏水灌胃。各组灌胃剂量均为10mL/(kg·d)^[12]。

1.6 检测指标及方法

1.6.1 一般情况 每日观察大鼠的精神状态、姿势、皮毛色泽、活动度、对束缚的反应性、眼裂黏膜色泽、耳郭色泽以及粪便等全身情况。大鼠体质量增长情况测量:实验开始后隔日上午7:00用电子秤称量大鼠体质量,并根据体质量调整给药量。计算各组大鼠体质量增长情况并进行比较。

1.6.2 评估胃黏膜损伤溃疡指数 参照Guth标准^[14]:斑点状糜烂<1mm为1分;糜烂长度1~2mm为2分;糜烂长度2~3mm为3分;糜烂长度3~4mm为4分;依次类推。宽度>2mm时分值×2,最后以全胃病灶分数总和计算Guth评分。

1.6.3 HE染色 观察胃黏膜形态计算胃黏膜溃疡评分后,将胃部组织进行固定,经过脱蜡、染色、脱水、封片等步骤后,行4 μ m切片,对切片进行HE染色,封片后显微镜下观察胃黏膜形态。

1.6.4 ELISA法检测血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平
全血标本离心后取上清液进行检测,分别使用IL-6、IL-1 β 、TNF- α ELISA试剂盒,按照说明书操作,经过加样、温育、加酶标试剂、显色等步骤,用酶标仪在450 nm波长依序测量各孔的光密度。

1.6.5 PCR检测胃组织HGF、c-Met mRNA的表达
Trizol法提取组织细胞总RNA,以组织总mRNA为模板,逆转录cDNA。设计引物序列由上海生工公司合成,详见表1。95℃预变性10 min,随后进行40个循环:95℃变性15 s,60℃退火/延伸30 s。采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}进行RNA相对表达量分析。

表1 RT-qPCR引物序列

基因	引物序列(5'-3')	产物长度(bp)
HGF	F:TAGCGATTGGGCTGAGTCTT	130
	R:GCCGGGCTGAAAGAATCAAAG	
c-Met	F:GTCCTACATTGATGTCCTGGGAG	200
	R:TGCACTCCAGAGGCATTTCC	
β -actin	F:ACATCCGTAAGACCTCTATGCC	223
	R:TACTCCTGCTTGCTGATCCAC	

1.6.6 免疫组化检测胃组织HGF、c-Met表达
取胃组织切片脱蜡至水,浸入枸橼酸盐缓冲液,加热至沸腾后,冷却至室温,PBS洗涤3次;加入1%高碘酸,灭活内源性酶,PBS冲洗3次;滴加稀释的一抗(1:50),4℃过夜,PBS冲3次;滴加二抗,37℃孵育30 min,PBS冲洗3次;滴加显色剂DAB工作液,室温孵育显色;脱水后中性树脂封片,显微镜观察并测量平均光密度(MOD)。

1.7 统计学处理

实验数据均采用SPSS25.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布且满足方差齐性时,采用单因素方差分析方法进行组间比较,两两比较采用LSD法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体质量比较

见表2。造模前各组大鼠体质量差异无统计学意义($P>0.05$);经造模及相应药物处理后,与正常组比较,模型组、黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠体质量明显降低($P<0.05$);与模型组比较,黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠体质量明显升高($P<0.05$)。实验前后各组大鼠体质量增长量相比,与正常组比较,模型组、黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠体质量增长值明显降低($P<0.05$);与模型组比较,黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠体质量增长值明显升高($P<0.05$)。黄芪建中汤组各指标与奥美拉唑组相比,无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 各组大鼠溃疡指数比较

见表3。正常组大鼠未见明显溃疡病灶;与正常

表2 各组大鼠体质量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	处理前体质量	处理后体质量	体质量增长
正常组	3	263.90 \pm 6.22	442.17 \pm 8.64 [△]	178.27 \pm 2.55 [△]
模型组	3	263.97 \pm 6.64	304.83 \pm 13.90*	41.87 \pm 20.40*
奥美拉唑组	3	264.10 \pm 6.17	340.77 \pm 6.60 [△]	76.77 \pm 12.66 [△]
黄芪建中汤组	3	263.67 \pm 3.84	339.50 \pm 9.40 [△]	75.83 \pm 11.78 [△]

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

组比较,模型组、黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠胃溃疡指数明显升高($P<0.05$);与模型组比较,黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠胃溃疡指数明显降低($P<0.05$)。黄芪建中汤组各指标与奥美拉唑组相比,无统计学差异($P>0.05$)。

表3 各组大鼠溃疡指数比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	溃疡指数
正常组	3	0 [△]
模型组	3	7.26 \pm 1.03*
奥美拉唑组	3	3.63 \pm 1.36 [△]
黄芪建中汤组	3	3.87 \pm 1.10 [△]

2.3 各组大鼠胃黏膜组织病理变化比较

见图1。镜下观察各组大鼠胃黏膜,正常组大鼠胃黏膜组织完整,腺体规则,皱襞清晰,未见明显炎症细胞浸润;模型组大鼠胃黏膜可见溃疡,肌层缺损,腺体减少,有明显炎症细胞浸润;奥美拉唑组及黄芪建中汤组大鼠胃黏膜溃疡情况较模型组好转,腺体基本规则,有少量炎症细胞浸润。

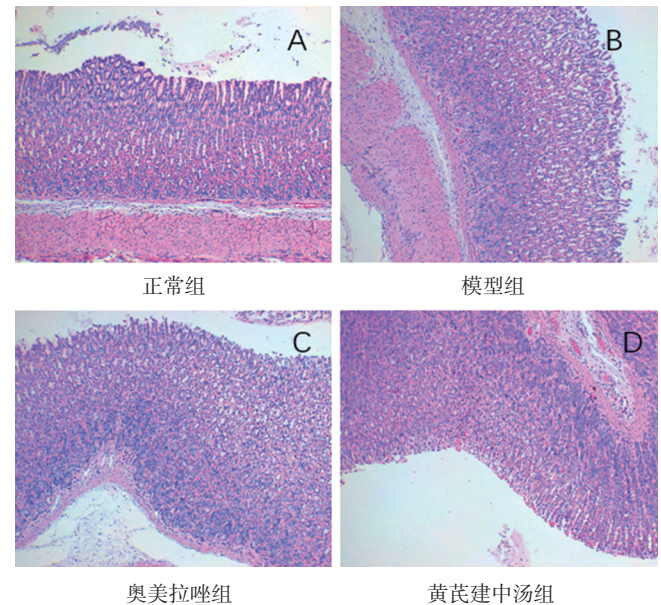


图1 各组大鼠胃组织病理变化(HE染色,100倍)

2.4 各组大鼠血清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平比较

见表4。与正常组比较,模型组、黄芪建中汤组、

奥美拉唑组大鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平明显下降($P < 0.05$)。与奥美拉唑组比较,黄芪建中汤组大鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 均升高($P < 0.05$)。

表4 各组大鼠血清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平的比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6	IL-1 β	TNF- α
正常组	3	38.57 \pm 3.24 [△]	215.78 \pm 8.30 [△]	7.46 \pm 0.59 [△]
模型组	3	90.40 \pm 5.18 [*]	1 045.45 \pm 55.09 [*]	29.04 \pm 2.77 [*]
奥美拉唑组	3	53.10 \pm 3.53 ^{*△}	433.88 \pm 21.13 ^{*△}	13.29 \pm 2.14 ^{*△}
黄芪建中汤组	3	72.84 \pm 3.81 ^{*△#}	582.73 \pm 22.80 ^{*△#}	19.10 \pm 1.46 ^{*△#}

注:与奥美拉唑组比较,^{*} $P < 0.05$ 。下同。

2.5 各组大鼠胃组织HGF与c-Met蛋白水平的比较

见表5。与正常组比较,模型组、黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠胃组织HGF蛋白水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠胃组织HGF蛋白水平明显升高($P < 0.05$);且黄芪建中汤组HGF与奥美拉唑组比较,无显著差异($P > 0.05$)。各组间c-Met蛋白水平无明显差异($P > 0.05$)。

表5 各组大鼠胃组织HGF与c-Met蛋白水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HGF	c-Met
正常组	3	0.032 \pm 0.002 [△]	0.039 \pm 0.001
模型组	3	0.047 \pm 0.002 [*]	0.043 \pm 0.002
奥美拉唑组	3	0.071 \pm 0.002 ^{*△}	0.050 \pm 0.007
黄芪建中汤组	3	0.062 \pm 0.003 ^{*△}	0.043 \pm 0.002

2.6 各组大鼠胃组织HGF mRNA与c-Met mRNA表达水平的比较

见表6。与正常组比较,模型组、黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠胃组织HGF mRNA与c-Met mRNA水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,黄芪建中汤组、奥美拉唑组大鼠胃组织HGF mRNA、c-Met mRNA水平明显升高($P < 0.05$)。与奥美拉唑组比较,黄芪建中汤组HGF、c-Met mRNA均显著降低($P < 0.05$)。

表6 各组大鼠胃组织HGF mRNA与c-Met mRNA表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HGF mRNA	c-Met mRNA
正常组	3	0.33 \pm 0.05 [△]	0.26 \pm 0.03 [△]
模型组	3	0.72 \pm 0.04 [*]	0.49 \pm 0.06 [*]
奥美拉唑组	3	0.99 \pm 0.03 ^{*△}	0.97 \pm 0.04 ^{*△}
黄芪建中汤组	3	0.86 \pm 0.01 ^{*△#}	0.72 \pm 0.02 ^{*△#}

3 讨论

胃溃疡是严重影响患者生活质量的一种疾病,严

重时会危及生命。目前认为发病因素与幽门螺旋杆菌感染、胃蛋白酶和胃酸分泌过多、饮酒、非甾体消炎药等造成黏膜破坏、黏膜修复功能下降有关。黏膜损伤与修复不足是发病关键^[15-16]。研究表明,HGF/c-Met通路在修复胃肠道黏膜、调节免疫方面具有重要意义^[17]。HGF在人体中分布广泛,具有促进多种细胞DNA合成及细胞分裂的作用。HGF与细胞膜上的特异性受体c-Met结合后发挥作用。HGF与c-Met结合,激活细胞内的酪氨酸蛋白激酶,进一步磷酸化有丝分裂素激活蛋白激酶等靶蛋白分子,并经过信号的逐级放大,改变特定基因及蛋白质的表达或功能,进而调控细胞的增殖、分化^[18]。

胃溃疡往往伴随炎症反应的发生^[17],炎症细胞可迁移到溃疡及其周围区域,通过释放炎症因子来促进胃黏膜损伤。IL-6、IL-1 β 和TNF- α 是重要的炎症因子^[19],可诱导损伤胃黏膜,加重溃疡。IL-6具有抗炎和促炎双重作用,还具有促进多种细胞增殖分化的功能。IL-1发挥作用主要依靠IL-1 β ,其可激活多种炎症因子参与免疫应答,常与TNF- α 共同促进炎症发生。TNF- α 是炎症期间迁移的巨噬细胞释放的主要促炎细胞因子,可以通过刺激区域的中性粒细胞浸润,抑制溃疡黏膜周围的胃微循环,延缓胃溃疡愈合^[20]。

根据胃溃疡的典型临床症状,可归属于中医“胃痛”“嘈杂”“胃痞”等疾病范畴。其中,脾胃虚寒证是该病的常见证型之一。脾胃同居中焦,脏腑互为表里,为气机升降关键枢纽,故脾胃病变常相互影响。先天禀赋不足,或后天失养,饥饱失常,劳倦过度,久病正气亏虚等,均可致脾阳不足,虚寒内生;脾胃受损可出现多种不适症状,如胃脘部疼痛、得温痛缓、四肢倦怠乏力、畏寒怕冷、四肢不温、饮食减少、大便溏稀等。针对该病因病机,治法应为温中健脾、和胃止痛。《金匱要略》中最早有黄芪建中汤的记载“虚劳里急,诸不足,黄芪建中汤主之”。黄芪建中汤由黄芪、桂枝、芍药、大枣、生姜、甘草、饴糖组成。方中黄芪、大枣健脾益气,桂枝、生姜温中散寒,芍药、饴糖缓急止痛,甘草调和诸药,兼有缓急止痛之功。全方合用,共奏温中健脾,和胃止痛之功效。因此,黄芪建中汤可以很好地治疗脾胃虚寒证胃溃疡。

研究结果显示,黄芪建中汤组和奥美拉唑组HGF水平高于模型组且差异有统计学意义;但各组间c-Met水平差异无统计学意义,这与Ha X等^[21]的研究结果相同;黄芪建中汤组和奥美拉唑组HGF mRNA与c-Met mRNA表达水平较模型组高;黄芪建中汤组和奥美拉唑组溃疡指数较模型组低,差异均有统计学意义。模型组IL-6、IL-1 β 和TNF- α 均有大量表达,黄芪建中汤组和奥美拉唑组IL-6、IL-1 β 和TNF- α 较模型组均有不同程度的下降,且差异有统计学意义。

HGF/c-Met 通路的高表达有益于胃黏膜的修复; IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子在胃溃疡的发生发展中起了重要作用。黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证胃溃疡大鼠后,可见 HGF mRNA、HGF 水平升高,IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平下降,推测黄芪建中汤治疗脾胃虚寒证胃溃疡机制可能是通过提高 HGF mRNA 水平,进而增加 HGF 表达,影响 HGF/c-Met 通路促进胃黏膜修复;抑制炎症因子可能也是其作用机制。本研究结果发现,各组间 c-Met mRNA 表达量存在差异,但各组间 c-Met 蛋白水平差异无统计学意义,其原因有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] LANAS A, CHAN F. Peptic ulcer disease[J]. Lancet, 2017, 390(10094):613-624.

[2] 朱菲菲,赵雅媚,陈邦培,等. 辣蓼治疗胃溃疡作用机制的网络药理学研究[J]. 中国中医急症, 2023, 32(1): 11-14, 25.

[3] ABD-ELDAYEM AM, ALNASSER SM, ABD-ELHAFEEZ H H, et al. Therapeutic versus preventative use of ginkgo biloba extract (EGb 761) against Indomethacin-Induced gastric ulcer in mice[J]. Molecules, 2022, 27(17):5598.

[4] CRYER B, MAHAFFEY KW. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment[J]. J Multidiscip Healthc, 2014, 7:137-146.

[5] PANG J, WU Q, ZHANG Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2019, 23: 100317.

[6] ZHOU B, HUANG Y, LI H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 339-347.

[7] JANARTHANAN S, DITAH I, ADLER DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(7): 1001-1010.

[8] 李泰城. 加味黄芪建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡患者的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(13): 165-167.

[9] 中华中医药学会脾胃病分会,张声生,王垂杰. 消化性溃疡

中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9):4089-4093.

[10] 陈小娟. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠的治疗效应及作用机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2020.

[11] TARNAWSKI AS, AHLUWALIA A. The critical role of growth factors in gastric ulcer healing: the cellular and molecular mechanisms and potential clinical implications [J]. Cells, 2021, 10(8):1964.

[12] 陈小野,吕爱平,苏祖训,等. 大鼠醋酸性胃溃疡和脾虚证证病结合模型的病理研究[J]. 中医杂志, 1991, 32(2):45-48.

[13] 顾俊骏,李兴华. 外源性一氧化氮调控MEK/ERK信号通路促进胃溃疡大鼠黏膜修复的实验观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(22):2378-2382.

[14] GUTH PH, AURES D, PAULSEN G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat: Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine [J]. Gastroenterology, 1979, 76(1): 88-93.

[15] KUNA L, JAKAB J, SMOLIC R, et al. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options[J]. J Clin Med, 2019, 8(2):179.

[16] GONG M, LI QF, GUO H, et al. Protective effect of active components of Eucommia ulmoides leaves on gastric ulcers in rats: Involvement of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. J Food Sci, 2022, 87(7):3207-3222.

[17] 袁翠林,汪湘,潘建锋. 清肠汤联合心身同治法对热盛血瘀型溃疡性结肠炎HGF/c-MET表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2):247-250.

[18] 杨雷. 血管新生与细胞生长因子概论[M]. 上海:同济大学出版社, 2019:165-167.

[19] 巩子汉,王强,段永强,等. 白及多糖对胃溃疡模型大鼠胃组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及JNK、p38 MAPK基因蛋白表达水平的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4):90-95.

[20] MOUSA MA, EL-SAMMAD E, HASSAN SK, et al. Antiulcerogenic effect of Cuphea ignea extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1):345.

[21] HA XQ, PENG JH, ZHAO HB, et al. Enhancement of gastric ulcer healing and angiogenesis by hepatocyte growth factor gene mediated by attenuated salmonella in rats [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(2): 186-194.

(收稿日期 2023-06-14)