

# 灭幽汤对 HP 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠模型中 NF- $\kappa$ B p65 蛋白, IL-8 的表达的影响

喻斌, 夏蓉, 王小娟\*, 郭璇, 徐寅, 杜中华, 罗燕, 尹娇  
(湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

**[摘要]** 目的: 建立幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠模型, 探讨其与核因子 (NF)  $\kappa$ B p65 蛋白表达及下游的炎症因子白介素-8 (IL-8) 相关性, 及灭幽汤的作用。方法: 60 只 8 周龄 BALB/c 小鼠, 雌雄各半, 按体重分层随机分为 6 组: 正常组、模型组、灭幽汤组低、中、高剂量 (6.2, 12.4, 24.8 g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>)、胃三联组 (280 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>), 对实验组小鼠进行 HP 相关性胃炎脾胃湿热证造模: 适应性饲养 3 d 予高脂饲养, 第 11 天放入湿热箱中, 第 16 天接种 HP, 隔日灌胃 1 次, 共 3 次, 定植 2 周后以胶体金法检测血清 HP 抗体, 第 36 天药物组予相应浓度药物灌胃, 每天 1 次, 连续 14 d, 其他组正常饲养, 第 53 天处死所有小鼠。观察小鼠一般情况及进食量、饮水量、体重、肛温等变化, 光镜下 HE 染色观察胃黏膜情况并进行积分, 免疫组化法检测胃组织中 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 IL-8。结果: 与对照组比较, 模型组小鼠胃窦部胃黏膜慢性炎症积分, NF- $\kappa$ B p65 蛋白, IL-8 升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 中、高剂量灭幽汤组及胃三联组的胃窦部胃黏膜慢性炎症积分, NF- $\kappa$ B p65 蛋白, IL-8 降低 ( $P < 0.05$ ), 而低剂量灭幽汤组的变化无统计学差异。结论: HP 相关性胃炎脾胃湿热证发生的机制可能与 NF- $\kappa$ B p65 蛋白过度表达及 IL-8 升高而引发炎症反应相关; 灭幽汤可能通过抑制 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达及 IL-8 而发挥其抗炎作用。

**[关键词]** HP 相关性胃炎; 灭幽汤; 脾胃湿热; 核因子  $\kappa$ B p65 蛋白; 白介素-8

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)24-0146-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240146

## Effect of Mieyou Decoction on the Expression of NF- $\kappa$ B p65 Protein and IL-8 in HP Related Gastritis of Spleen Stomach Damp Heat Syndrome Mouse Model

YU Bin, XIA Rong, WANG Xiao-juan\*, GUO Xuan, XU Yin, DU Zhong-hua, LUO Yan, YIN Jiao  
(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[收稿日期]** 20140511(001)

**[基金项目]** 湖南省科技厅项目(2011SK3096); 湖南省自然科学基金重点项目(12JJ2046); 湖南省科普计划项目(2013KP0111)

**[第一作者]** 喻斌, 教授, 主任医师, 从事脾胃病研究, Tel: 13507314549

**[通讯作者]** \*王小娟, 教授, 主任医师, Tel: 0731-85369048, E-mail: 1609175798@qq.com

展开深入研究, 为进一步阐明厚朴药理作用奠定基础。

### [参考文献]

- [1] 彭博, 贺蓉, 李建荣, 等. 厚朴和凹叶厚朴对实验性胃肠动力障碍的药效作用差异研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2624.
- [2] 张永太, 吴皓. 厚朴药理学研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(5): 96.
- [3] 郭健, 晏仁义, 杨滨, 等. 炮制对厚朴主要化学成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 117.
- [4] 许腊英, 胡静, 翁德会, 等. 净厚朴与姜厚朴水煎液主

要药理学比较[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(11): 1503.

- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 235.
- [6] 王志刚, 刘凤林. 胃动素受体的研究进展[J]. 国外医学: 药学分册, 2001, 28(6): 344.
- [7] 魏睦南, 魏兰福, 邹百仓, 等. 胃肠动力中药作用机制研究[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(3): 163.

[责任编辑 聂淑琴]

**[ Abstract ] Objective:** To study effect of Mieyou decoction on the expression of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p65 protein and IL-8 in *Helicobacter pylori* (HP) related gastritis of spleen stomach damp heat syndrome mouse model. **Method:** Sixty BALB/c mice, half male and half female, were randomly divided into 6 groups: control group, model group, Mieyou decoction low, medium, high dose groups (6.2, 12.4, 24.8 g·kg<sup>-1</sup>), gastric triad group (0.28 g·kg<sup>-1</sup>). The model was established by high fat feeding and heat box in eleventh days, on sixteenth days with HP was inoculated, and serum HP antibody was detected using colloidal gold method, on thirty-sixth days corresponding drugs were given for 14 days, the other groups received normal feeding. All the mice were sacrificed on fifty-third days. The general condition of mice was observed, and the food and water intake, body weight, body temperature changes were observed. HE staining was used to observe the gastric mucosa and integral opticalens, the expression of NF- $\kappa$ B p65 protein was assayed by immunohistochemistry serum IL-8 was determined by ELISA. **Result:** Compared with control group, the model group increased antral gastric mucosa of acute and chronic inflammation score and expression of NF- $\kappa$ B p65 protein and IL-8 ( $P < 0.05$ ); compared with the model group, the Mieyou decoction middle and high dose group decreased gastric triad antral gastric mucosa of acute and chronic inflammation score and expression of NF- $\kappa$ B p65 protein and IL-8 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Mieyou decoction may exert its anti-inflammatory effects through inhibition of NF- $\kappa$ B p65 protein expression and IL-8.

**[ Key words ]** *Helicobacter pylori* associated gastritis; Mieyou decoction; spleen stomach damp heat syndrome; nuclear factor- $\kappa$ B p65 protein; interleukin-8

薛生白在《湿热病篇》中曰:“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热”。在脾胃湿热证的发生发展过程中,与外部湿热环境、内部脾胃损伤以及病原微生物的感染等密切相关<sup>[1]</sup>,以往研究以“肥甘饮食”制造内湿,以“湿热环境”制造外湿,以“生物致病因子”模拟客邪<sup>[2]</sup>建立动物模型模型,而脾胃病的发生与幽门螺旋杆菌(HP)有密切的关系,故在其基础上予 HP 作为“生物致病因子”建立脾胃湿热证模型更贴近临床。核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) p65 蛋白具有直接作用转录设备而激活基因转录功能,其通过调控白介素(IL)-8 等化学趋化因子的表达,引发炎症浸润和损伤,导致疾病的发生,而脾胃湿热证的发生可能与多种细胞因子有关,故本研究拟建立 HP 相关性胃炎脾胃湿热证 BALB/c 小鼠模型,探讨其与 NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达及下游的炎症因子 IL-8 有相关性,研究灭幽汤<sup>[3-4]</sup>的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物、饲料与细菌** SPF 级 BALB/c 小鼠 60 只,8 周龄,体质量 20~30 g,雌雄各半,动物购自南京君科生物科技有限公司,合格证号 SCXK(苏)2011-0003。高脂饲料(普通饲料+8%蜂蜜+12%猪油)由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供。HP 为悉尼标准菌株(Sydney strain 1, SSI),SSI 含有细胞毒素相关基因(cagA)蛋白和空泡细胞毒素(vacA),HP 菌液密度为  $1 \times 10^9$  cfu/mL,由湖南中医药大学基础医学院病原免疫学教研室提供。

**1.2 药品及制备** 灭幽汤(黄芩 10 g,蒲公英 15 g,三七 10 g,白及 10 g,青皮 10 g,陈皮 10 g,乌贼骨 10 g),以上药材均购于湖南省药材公司饮片加工厂,经湖南中医药研究院鉴定,符合药典标准;药物浸泡 30 min 后,加水没过药面 5 cm,武火煎至沸腾后改文火,继续煎煮 20 min,取汁另置。继续加水,煎煮沸腾后,文火续煎 20 min,取汁。2 次药汁合并后浓缩至含生药  $2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,并用离心机去除药汁中残渣,4 ℃ 保存。枸橼酸铋钾(丽珠医药,批号 1212248),替硝唑(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,批号 121004),克拉霉素(杭州中美华东制药有限公司,批号 121101)。

**1.3 仪器及试剂** HT7700 透射电镜(日立高新技术公司),LEICA DMLB2 型双目显微镜(德国 LEICA),湿热箱(自制)<sup>[5]</sup>。胶体金法幽门螺杆菌检测试剂盒[艾康生物技术(杭州)有限公司,批号 201203139],IL-8 ELISA 试剂盒(长沙唯尔生物公司,批号 E07253),一抗兔抗鼠 NF- $\kappa$ B p65(武汉博士德生物工程有限公司,批号 BA0610),生物素标记二抗试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 sp9002)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及造模方法** 60 只小鼠,雌雄各半,按体重分层随机分为 6 组:对照组、模型组、灭幽汤组(低、中、高剂量)、胃三联组,每组 10 只。

湿热证动物实验中多以环境因素+饮食因素+

大肠埃希菌<sup>[6-7]</sup>、伤寒沙门菌感染<sup>[8-9]</sup>造成湿热模型,而临床上 HP 在脾胃湿热证中有重要意义,因此本研究在前人的基础上利用 HP 作为生物性外邪脾胃湿热证动物模型。小鼠适应性饲养 3 d 后造模,具体方法如下:予高脂饲料饲养,第 11 天放入湿热箱中[温度(32±2)℃,湿度 95%]每天 6 h,第 16 天接种 HP,所有小鼠在给予 HP 菌液灌胃前,先禁食不禁水 24 h,模型组及药物组小鼠灌注 HP 菌液 0.3 mL/只,灌胃后 4 h 给予食物和水,隔日灌胃 1 次,共 3 次,最后 1 次接种结束后,饲养条件维持不变,定植 2 周后以胶体金法检测血清 HP 抗体,第 36 天药物组予相应浓度药物灌胃,每天 1 次,连续 14 d,其他组正常饲养,第 53 天处死所有小鼠。HP 相关性胃炎脾胃湿热证模型复制成功标志:①小鼠一般生理表现:小鼠皮毛潮湿,毛发疏松粗糙欠光泽滑顺,活动量减少、懒动,喜聚集,不思饮食饮水,体重减轻,反应迟钝,肛温升高,小便黄,大便溏;②小鼠抽样以胶体金法检测 HP 显示阳性。

**2.2 给药方法** 检测模型成功后,按照小鼠与人临床用药剂量、体型系数公式  $dB = dA \times RB/RA \times (WA/WB)^{1/3}$  计算小鼠用药剂量,灭幽汤组小鼠给予低、中、高剂量灭幽汤 6.2, 12.4, 24.8 g·kg<sup>-1</sup>灌胃,胃三联组小鼠按照剂量 280 mg·kg<sup>-1</sup>(铋剂 220 mg + 替硝唑 500 mg + 克拉霉素 250 mg, 2 次/d)灌胃,1 次/d。模型组与空白组分别给予等体积蒸馏水灌胃。

**2.3 观察指标** 根据脾胃湿热证的临床特点及动物症状辨别的可行性,观察小鼠精神状况、饮食、饮水、皮毛色泽、反应能力、大小便情况、肛温、体重。

#### 2.4 标本采集和指标检测

**2.4.1 标本采集** 所有小鼠禁食禁水 24 h 后采用颈椎脱臼法处死,正中开腹,心脏取血 5 mL,试管中不加抗凝剂,将血样静置,析出血清,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min 后取血清, -20℃ 保存,用于测 IL-8;取出全胃,沿大弯切开,暴露胃黏膜,取部分胃窦、胃体黏膜组织沿胃用冰生理盐水冲洗干净后放入 4% 多聚甲醛中 4℃ 固定 24 h,石蜡包埋,切片。

**2.4.2 检测 HP** HE 染色后光镜下观察胃黏膜病理形态并参照人非萎缩性胃炎的分类法和悉尼系统直观模拟评分法<sup>[10]</sup>进行积分,急性炎性细胞(中性粒细胞)浸润为主为活动性炎症,以慢性炎性细胞(单个核细胞,主要是淋巴细胞、浆细胞)浸润为主时称慢性炎症,根据炎细胞的数量、种类及浸润胃壁

的深度分为 3 级并记分:无炎症 0 分,轻度炎症 1 分,中度炎症 2 分,重度炎症 3 分。

**2.4.3 测 NF-κB p65 蛋白表达** 用正常山羊血清和 PBS 代替一抗作空白对照以检查免疫反应的特异性,具体方法见说明书,每张切片随机观察 3 个高倍视野,计算黄褐色阳性表达的面密度(阳性表达总面积/统计区域总面积)表示,以此表示 NF-κB p65 蛋白的表达,进行半定量分析。

**2.4.4 检测 IL-8** 检测具体方法见说明书。计算以对照品的浓度为横坐标,吸光度(A)为纵坐标,在坐标纸上绘出标准曲线,用对照品的浓度与 A 计算出标准曲线的直线回归方程式,将样品的 A 代入方程式,计算出样品浓度,再乘以稀释倍数,为样品的实际浓度。

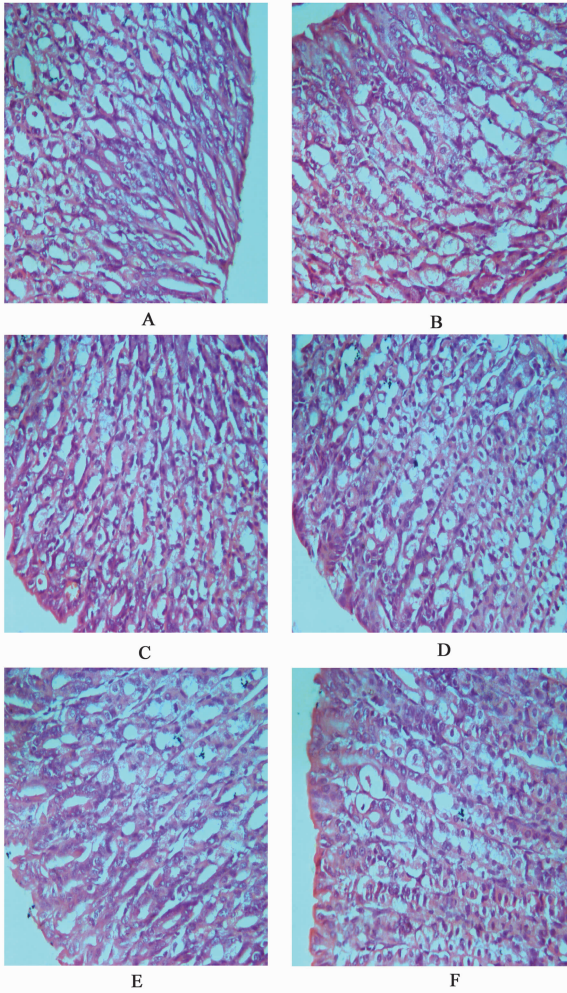
**2.5 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示;实验数据中的计数资料均先经正态性、方差齐性检验,满足则多组比较采用单因素方差分析统计方法,不满足采用秩和检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 基本情况** 对照组小鼠精神状况可,饮食饮水量正常,大小便正常,皮毛光滑、有色泽,肛温无明显波动,体重稍增长;模型组、灭幽汤组、胃三联组小鼠前期精神状况可,饮食饮水量增加,体重增加,小便略黄,大便正常;放入湿热箱后小鼠食量饮水减少,皮毛潮湿,喜聚集,小便黄,大便较湿;接种 HP 后期小鼠懒动不思饮食饮水,活动减少,反应欠灵敏,肛温升高,大便溏,体重减轻,小便黄,毛色疏松粗糙欠光泽;后期模型组、低剂量灭幽汤组小鼠与接种 HP 后状态无明显变化,灭幽汤中、高剂量组、胃三联组在予药物灌胃后精神状况较前好转,饮食饮水量增加,大便日渐变硬,小便淡黄,其肛温较对照组无明显差异,体重较模型组稍有增长。

**3.2 胃黏膜病理学检查及 HP 定植** 光镜下胃黏膜病理学观察(图 1):对照组胃黏膜表面光滑,无明显充血水肿、糜烂,上皮细胞连续性好,腺体排列整齐,黏膜层次结构清楚;模型组、低剂量灭幽汤组小鼠胃黏膜多为充血肿胀,表面欠光整,腺体排列较紊乱,可见较多的嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞浸润,未见糜烂,模型组符合慢性非萎缩性胃炎表现,中、高剂量灭幽汤组及胃三联组胃黏膜表面光滑,黏膜完整性较模型组好,受损黏膜更局限更表浅,少数有轻度充血水肿,腺体排列整齐。胃窦部黏膜炎症程度积分见表 1。电镜下检测 HP 定植情况:

对照组均未观测到 HP 定植,采用秩和检验,总体变化有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 灭幽汤 6.2 g·kg<sup>-1</sup>组;  
D. 灭幽汤 12.4 g·kg<sup>-1</sup>组;E. 灭幽汤 24.8 g·kg<sup>-1</sup>组;  
F. 胃三联 0.28 g·kg<sup>-1</sup>组

图 1 灭幽汤对 HP 相关脾胃湿热模型小鼠胃黏膜病理学改变的影响(HE, ×400 倍)

表 1 灭幽汤给药 14 d 后对 HP 相关性胃炎模型小鼠胃窦部黏膜慢性炎症、活动性炎症积分及 HP 定植的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	慢性炎症 /分	活动性炎症 /分	HP 阳性 /只
对照	-	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0
模型	-	1.6 ± 0.8 <sup>1)</sup>	1.4 ± 0.8 <sup>1)</sup>	10
灭幽汤	6.2	1.3 ± 0.7 <sup>1)</sup>	1.1 ± 0.7 <sup>1)</sup>	9
	12.4	0.5 ± 0.7 <sup>2,3)</sup>	0.3 ± 0.5 <sup>2,3)</sup>	3
	24.8	0.5 ± 0.5 <sup>2,3)</sup>	0.4 ± 0.3 <sup>2,3)</sup>	4
胃三联	0.28	0.4 ± 0.5 <sup>2,3)</sup>	0.2 ± 0.4 <sup>2,3)</sup>	1

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,与灭幽汤低剂量比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ (表 2 同)。

3.3 胃组织 NF-κB p65 蛋白,IL-8 的表达情况 正常组小鼠胃组织中 NF-κB p65 蛋白、血清中 IL-8 有极少量表达。与正常组比较,模型组小鼠 NF-κB p65 蛋白,IL-8 表达增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组比较,中、高剂量灭幽汤组及胃三联组小鼠 NF-κB p65 蛋白,IL-8 表达降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 灭幽汤给药 14 d 后对 HP 相关性脾胃湿热模型小鼠胃组织中 NF-κB p65 蛋白,IL-8 的表达情况( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	NF-κB p65 / × 10 <sup>-3</sup> μm <sup>2</sup>	IL-8 /ng·L <sup>-1</sup>
正常	-	37.78 ± 18.80	0.60 ± 0.11
模型	-	67.93 ± 22.34 <sup>1)</sup>	0.73 ± 0.08 <sup>1)</sup>
灭幽汤	6.2	67.83 ± 10.13 <sup>1)</sup>	0.71 ± 0.06 <sup>1)</sup>
	12.4	44.54 ± 17.05 <sup>2,3)</sup>	0.60 ± 0.13 <sup>2,3)</sup>
	24.8	49.53 ± 9.82 <sup>2,3)</sup>	0.59 ± 0.06 <sup>2,3)</sup>
胃三联	0.28	46.83 ± 11.62 <sup>2,3)</sup>	0.62 ± 0.11 <sup>2,3)</sup>

#### 4 讨论

脾胃湿热证是临床工作中常见的脾胃病证型之一,多数研究发现 HP 相关性胃炎中以脾胃湿热证证型最为常见<sup>[11-12]</sup>,因而建立 HP 相关性胃炎脾胃湿热证这一病症结合的动物模型有实际的意义。李杲在《脾胃论》中提出“内伤脾胃,百病由生”的学术论点。意识到湿热的产生,“皆由饮食、劳倦,损其脾胃,乘天暑而病作也”,先由饮食、起居等引起正气不足,脾胃虚弱,又遇“长夏,湿热大盛,蒸蒸而炽”,湿热邪气乘虚而入,形成湿热内停,治以健脾除湿的清暑益气汤,叶天士认为“外邪入里,里湿为合,在阳旺之躯,胃湿恒多;在阴盛之体,脾湿亦不少,然其化热则一。”认为感受湿热病邪,与内湿而导致脾胃病的发生,现代研究表明外邪包含了病原微生物等在内,HP 可能是邪气之一<sup>[13-14]</sup>,故以高脂饮食 + 湿热环境 + HP 种植复制 HP 相关性胃炎脾胃湿热证动物模型,同时以方测证,予不同剂量清热利湿之灭幽汤治疗后,中、高剂量灭幽汤组小鼠与模型组比较在饮食、饮水、体重、肛温等方面有好转,且精神状况、反应能力、皮毛光泽等与对照组无明显差异,从反面证明了模型的可行性。

NF-κB 是炎症和免疫反应过程中普遍存在的一类重要的转录因子,在许多基因的启动子和增强子中都存在功能性 NF-κB 的结合位点,可以启动和调节众多与炎症免疫反应有关的细胞因子和炎症介质的基因转录及调控,它主要激活形式是由 p65 和

p50 构成的异源二聚体,其中 NF- $\kappa$ B p65 蛋白具有直接作用转录设备而激活基因转录功能,在 NF- $\kappa$ B 蛋白家族起重要作用,NF- $\kappa$ B p65 通过调控 IL-8 等化学趋化因子的表达,从而募集大量的单核巨噬细胞、中性粒细胞,引发炎症浸润和损伤,胃黏膜炎症扩大。IL-8 是重要的趋化性细胞因子,可以促进炎症细胞趋化以及诱导细胞增殖,主要作用是趋化并激活中性粒细胞,使中性粒细胞定向游走到反应部位并释放一系列活性产物,导致并扩大机体局部炎症反应,从而导致疾病的发生。本研究发现建立的模型组中发现 NF- $\kappa$ B p65 蛋白及 IL-8 表达升高,且胃黏膜炎症积分高于其他组,可能由于 NF- $\kappa$ B p65 蛋白及 IL-8 过度表达导致胃黏膜损伤及症状的产生,同时在脾胃湿热证中 NF- $\kappa$ B p65 蛋白可能体现出类似于作用体内邪气的力量<sup>[15]</sup>;中、高剂量灭幽汤组、胃三联组 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达降低,胃黏膜炎症减轻,脾胃湿热证症状得到改善甚至消失,可能与抑制 NF- $\kappa$ B p65 表达,减轻炎症,达到治疗目的。

因此 NF- $\kappa$ B p65 蛋白过度表达使下游 IL-8 表达升高而引发炎症反应可能是 HP 相关性胃炎脾胃湿热证发生重要机制之一,清热利湿灭幽汤可能通过抑制 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达,减轻炎细胞浸润,减轻黏膜炎症反应作用,调节机体免疫功能,取得治疗效果。

#### [参考文献]

[1] 武一曼,葛振华,周凡,等. 胃泌素、生长抑素与脾胃湿热证慢性浅表性胃炎的相关性研究[J]. 中医杂志,2004,45(3):56.  
[2] 李华锋,林兴栋. 温病湿热证模型的研究思路[J]. 湖北中医杂志,2012,34(7):33.  
[3] 王小娟,郭建生,李倩,等. 灭幽汤对湿热型幽门螺杆菌

菌相关性胃炎的疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(1):67.  
[4] 王小娟,郭建生,李倩,等. 灭幽汤对湿热型胃炎伴幽门螺杆菌感染胃黏膜上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2007,15(4):258.  
[5] 王小娟,喻斌,郭建生,等. 简易节能型恒定湿热试验装置[P]. 中国专利:201320293029.4,2013-10-23.  
[6] 吕文亮,程方平,黄廷荣. 燥湿运脾汤对脾胃湿热中阻证作用的实验研究[J]. 湖北中医杂志,2002,24(4):8.  
[7] 陈爽白,常淑枫,肖照岑,等. 湿热证大鼠模型的复制及三仁汤对其影响的实验观察[J]. 天津中医,2002,19(2):38.  
[8] 吴仕九,杨运高,杨钦河,等. 温病湿热证动物模型的研制及清热祛湿法机理的探讨[J]. 中国中医药科技,1999,6(2):65.  
[9] 文小敏,廖荣鑫,彭胜权,等. 三仁汤对脾胃湿热证,湿偏重证大鼠胃动素、胃泌素作用的实验研究[J]. 新中医,2005,37(9):94.  
[10] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识研究[J]. 胃肠病学,2006,11(11):683.  
[11] 吴晋兰. 222 例慢性胃炎患者中医证型分析研究[J]. 中华中医药学刊,2011(10):2306.  
[12] 李骁峰. 慢性胃炎胃痛的胃镜黏膜象中医证候相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.  
[13] 李艳君,吴和木. 幽门螺杆菌致病机制的现代研究与中医辨证[J]. 现代中西医结合杂志,2004,13(6):833.  
[14] 万娉娉,李捷,祖宝宏. 中医胃病辨证与幽门螺杆菌、胃黏膜及舌苔脉象的相关性观察[J]. 光明中医,2012,27(10):1985.  
[15] 胡玲,崔娜娟,罗琦,等. 慢性胃炎脾胃湿热证与热休克蛋白 70 和核因子- $\kappa$ B 炎症通路表达的关系[J]. 广州中医药大学学报,2010,27(6):587.

[责任编辑 聂淑琴]