

清热解毒消痈生肌方药抗胃溃疡机制研究进展

花梦, 董文秀, 孙丽, 才丽平*

(辽宁中医药大学基础医学院, 沈阳 110847)

[摘要] 胃溃疡是消化系统常见病、多发病,目前西医在对胃溃疡发病机制的认识及治疗策略上均取得较大进展,但仍存在西药的不良反应及治疗后复发等问题。中药在胃溃疡治疗中具有一定的优势。胃溃疡活动期患者中医辨证分型以毒热证型为主,采用“清热解毒、消痈生肌”治则,使用复方中药消痈溃得康治疗,临床疗效显著,动物实验亦显示具有促进溃疡愈合作用。消痈溃得康的抗胃溃疡机制包括抑制炎症;促进生长因子、三叶因子(TFF-2)表达;促进前列腺素 E_2 (PGE_2)释放等。消痈溃得康由黄芪、黄连、蒲公英、苦参、浙贝母、海螵蛸、白及、人参、柴胡、甘草组成,其中多数单味中药的提取物也被证明具有抗胃溃疡的作用。研究表明:甘草及其提取物不仅能够直接杀灭幽门螺旋杆菌(Hp),还可以通过抑制Hp与胃壁的黏附,减轻Hp感染;黄连、蒲公英、甘草可以减轻胃溃疡的炎症反应;白及甘露聚糖、蒲公英、柴胡皂苷可以抑制胃酸的分泌;蒲公英乙醇提取物、白及中酚类物质、白及多糖琥珀酸酯、黄连总生物碱均具有抗氧化作用;海螵蛸、浙贝母通过促进胃黏液的分泌,海螵蛸能够同时增加一氧化氮(NO)含量而起到保护胃黏膜的作用;人参根提取物可以诱导热休克蛋白27(HSP27)的表达,保护模型大鼠胃黏膜;黄芪可以促进表皮生长因子(EGF)及其受体(EGFR)的表达,促进胃黏膜组织修复,提高溃疡愈合质量。复方中药消痈溃得康处方工艺优化及机制阐明将进一步提高中药治疗胃溃疡的疗效。

[关键词] 清热解毒消痈生肌; 消痈溃得康; 胃溃疡; 机制

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0210-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080210

Progresses in Anti-gastric Ulcer Mechanism of Qingre Jiedu Xiaoyong Shengji Prescriptions HUA Meng, DONG Wen-xiu, SUN Li, CAI Li-ping* (*Laboratory of Molecular Biology, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China*)

[Abstract] Gastric ulcer is a common disease in digestive system. Although modern medicine has made great progresses in the pathogenesis and treatment of gastric ulcer, many problems still exists, such as the side-effects of drugs and the recurrence after treatment. Traditional Chinese medicine (TCM) has its advantages in gastric ulcer treatment. TCM doctors find that most of the patients with gastric ulcer in active state (GUIAS) exhibit ‘toxin-heat’ syndrome. Thus in the treatment of GUIAS, they follow the principle of Qingre Jiedu Xiaoyong Shengji prescriptions. Xiaoyong Kuide Kang prescription has shown significant clinical effect on GUIAS patients. Using the Xiaoyong Kuide Kang prescription by following the principle of Qingre Jiedu Xiaoyong Shengji Prescriptions therapeutic strategy, significant clinical effect has been proved, which is also can be testified in Animal experiments. The mechanisms include inhibiting inflammation, increasing the expression of growth factors and trefoil factors, and promoting the release of prostaglandin E_2 and so on. The Xiaoyong Kuide Kang consists of Astragali Radix, Coptidis Rhizoma, Taraxaci Herba, Sophorae Flavescentis Radix, Fritillariae Thunbergil Bulbus, Sepiae Endoconcha, Bletillae Rhizoma, Ginseng Radix et Rhizoma, Bupleuri Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma. Most of the single medicine extracts in the prescription have also been confirmed effective against gastric ulcer. It has been reported that liquorice and its extracts can not only kill *Helicobacter pylori* (Hp) directly but also inhibit Hp adhering to the stomach wall, thus relieving the infection; Coptidis Rhizoma, Taraxaci

[收稿日期] 20140922(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173380)

[第一作者] 花梦, 硕士, 从事中药抗胃溃疡分子机制的研究, Tel:18004019100, E-mail:764069684@qq.com

[通讯作者] *才丽平, 医学博士, 教授, 博士生导师, 从事中药抗胃溃疡分子机制的研究, Tel:18004010335, E-mail:cai-liping@163.com

Herba and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma can reduce inflammation associated with gastric ulcer; Bletillae Rhizoma mannan, Taraxaci Herba and saikoside can inhibit the secretion of gastric acid; some extracts have the antioxidant effect, such as dandelion ethanol extracts, phenolic compounds and polysaccharide succinic acid ester from Bletillae Rhizoma, and the total alkaloids from Coptidis Rhizoma as well; thunberg fritillary bulb and cuttlefish bone both can increase mucus secretion to protect gastric mucosa, the former can also increase the nitric oxide (NO) production; Ginseng Radix et Rhizoma root extract can protect gastric mucosa by inducing heat shock protein 27 (HSP27); Astragali Radix can promote the expression of epidermal growth factor and its receptor, accelerate the repair gastric mucosa and improve the quality of ulcer healing. Optimizing the process and elucidating the mechanism of Xiaoyong Kuide Kang would further improve the therapeutic efficacy of traditional Chinese medicine on gastric ulcer.

[Key words] Qingre Jiedu Xiaoyong Shengji prescriptions; Xiaoyong Kuide Kang; gastric ulcer; mechanisms

消化性溃疡是指发生于胃和十二指肠的溃疡,世界上约 10% 的人口一生中曾有罹患本病的经历。前瞻性的的大样本调查统计显示,在全球,消化性溃疡的门诊新症发病率约为 0.01% ~ 0.19% (住院数据为 0.03% ~ 0.17%),1 年内复发率为 0.12% ~ 1.5% (住院数据 0.10% ~ 0.19%)^[1]。胃溃疡和十二指肠溃疡的发病比率约为 1:2 ~ 3。现代医学认为胃溃疡的发生是由于胃黏膜表面的“损伤因子”和“保护因子”之间的失衡,其中幽门螺旋杆菌(Hp)感染被认为是引起胃溃疡的主要危险因素。故胃溃疡的治疗主要使用合成药物消除 Hp、抑制胃酸分泌率和保护胃黏膜。在我国,自然人群的 Hp 感染率约为 54.76%,现症感染率范围为 42% ~ 64%,平均为 55%^[2]。有文献报道,在对 Hp 阳性胃溃疡患者的治疗中,三联疗法的治愈率仅为 50%^[3]。此外,长期使用西药抗生素治疗容易使 Hp 产生耐药性;而质子泵抑制剂不仅价格较贵,并且还有诸如可引起社区获得性肺炎、增加骨折的发生风险、降低抗凝血药物的疗效等多种副作用以及不良反应。

胃溃疡属于中医胃痛、痞满、呕吐、便血、吐血等疾病范畴。传统的中医辨证将胃溃疡分为肝胃不和型、脾胃虚寒型、肝胃郁热型、瘀血阻络型、胃阴亏虚型 5 个证型。581 例胃溃疡活动期患者的流行病学调查结果显示 83% 的胃溃疡活动期患者属于中医“毒热”证型^[4]。周学文教授采用“清热解毒、消痈生肌”复方中药-消痈溃得康治疗胃溃疡(活动期)^[5]。消痈溃得康以黄芪、黄连为君药,奏清热燥湿,泻火解毒,补益脾胃,敛疮生肌之功;蒲公英、苦参、海螵蛸等为臣药,清热解毒,散结消肿;白及、人参、柴胡等为佐药,消痈生肌,补益中气;使以甘草缓急止痛,调和诸药。全方共奏清热解毒、消痈生肌、护脾和胃、托毒生肌之功效^[6]。本文通过整理分析国内外近年来相关文献,对“清热解毒消痈生肌”方药抗胃溃疡的作用机制进行全面综述。

1 消痈溃得康促进胃溃疡愈合作用

为了验证消痈溃得康的临床疗效,进行了前瞻性的多中心、大样本、随机对照、双盲双模拟的临床试验,采用胃镜检查进行疗效评价。270 例完成前后胃镜检查的患者进入符

合方案集分析。其中试验组 137 例,总有效率 97.97%^[7]。中医证候量化评分综合疗效判定结果显示:患者胃脘灼痛症状、泛酸症状、急躁易怒症状、嘈杂症状、口苦症状、舌苔改善等单项症状疗效评价均优于对照组,试验组用药 14 d 末临床痊愈率为 45.1%,总有效率为 99.3%;对照组临床痊愈率为 6.9%,总有效率为 91.0%^[8]。

为了观察消痈溃得康促进实验性大鼠胃溃疡愈合作用,采用胃黏膜局部投予乙酸的方法制备“毒热证”胃溃疡模型,溃得康组术后 24 h 后开始经口投予消痈溃得康,给药后不同时间取材,观察胃溃疡愈合情况:与模型组相比,术后第 1,4,8,12 d 溃疡平均面积明显减小。提示“消痈溃得康”对乙酸所致大鼠胃溃疡模型有良好的治疗作用^[9]。

2 消痈溃得康促进胃溃疡愈合的机制

“毒热”为胃溃疡活动期的主要病因^[10],消痈溃得康的“清热解毒”作用可能与其抑制 Hp,抑制炎症细胞浸润、降低炎症介质释放等降低伤害性因素有关。临床研究结果证明:胃溃疡活动期毒热证患者 Hp 的感染率高达 94%,试验组 Hp 根除率为 39.5%,消痈溃得康明显抑制胃 Hp^[11]。消痈溃得康明显降低血清白介素 6 (IL-6) 及白介素 8 (IL-8)^[12],肿瘤坏死因子(TNF- α)的水平^[13];降低胃溃疡模型大鼠血清胃泌素含量,从而达到抑制胃酸、促进溃疡愈合的作用^[14]。

消痈溃得康的“托里生肌”作用可能与其提高前列腺素 E₂(PGE₂),生长因子等有益于黏膜修复的因素和一氧化氮(NO)等胃黏膜血流调节因子有关。消痈溃得康提高血清或胃组织 PGE₂ 水平^[13, 15],三叶因子(TFF)-2^[16-17],表皮生长因子(EGF)的表达^[18],从而促进黏膜表面黏液分泌,维护胃黏膜的完整性,加强胃黏膜的屏障作用^[15]。消痈溃得康颗粒还可以通过影响大鼠血清 NO,一氧化氮合酶(NOS)的含量,起到抗氧化,保护胃黏膜,调节胃黏膜血流量和胃酸分泌的作用^[19]。

3 清热解毒消痈生肌组方中单味药的抗胃溃疡作用

消痈溃得康由黄芪、黄连、蒲公英、苦参、浙贝母、海螵蛸、白及、人参、柴胡、甘草组成。其中甘草、人参、黄芪、柴

胡、白及单味药及其提取物本身被报道具有抗胃溃疡作用。

甘草味甘,性平。归心、肺、脾、胃经。具有补脾益气、清热解毒、缓急止痛、调和诸药等功效。甘草的水提取物或甘草酸明显减小吡啶美辛诱导的大鼠胃溃疡面积^[20]。

人参味甘,微苦,性微温。归脾、肺、心、肾经。具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智之功效。人参头的丁醇提取物可以增加盐酸-乙醇、吡啶美辛、幽门结扎胃溃疡模型大鼠胃黏液的分泌,具有保护胃黏膜的作用^[21]。

黄芪味甘,性微温。归肺、脾经。具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌的功效。黄芪水提物对吡啶美辛、幽门结扎法所致的胃溃疡具有抑制作用^[22];黄芪注射液可以减轻水浸束缚应激法所致的大鼠胃黏膜细胞损伤及组织水肿,改善溃疡指数^[23];黄芪水煎液可以促进大鼠乙酸所致胃溃疡的愈合作用^[24];黄芪乙醇提取物也具有抗胃溃疡的作用,这一作用可能与其中的毛蕊异黄酮的成分有关^[25]。

柴胡味辛,苦,性微寒。归肝、胆、肺经。具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气的功效。柴胡中的多糖成分具有促进大鼠乙酸所致胃溃疡的愈合作用^[26]。柴胡皂苷可以明显降低应激所致大鼠胃溃疡、冰醋酸致大鼠胃溃疡和幽门结扎大鼠胃溃疡的溃疡指数^[27]。

白及味苦、甘、涩,性微寒。归肺、肝、胃经。具有收敛止血、消肺生肌之功效。白及多糖对胃溃疡有明显的抑制作用,可促进胃溃疡模型大鼠的溃疡愈合^[28]。

蒲公英味苦、甘,性寒。归肝、胃经,为清热解毒、消肿散结之佳品。蒲公英对应激性胃溃疡、幽门结扎法胃溃疡和无水乙醇所致的大鼠胃黏膜损伤模型均具有保护作用^[29]。

4 清热解毒消痈生肌组方中单味药及其提取物的抗胃溃疡作用机制

4.1 抗Hp作用 Marshall等^[30]提出Hp为胃溃疡的主要病因。Hp进入胃后,借助菌体一侧的鞭毛提供动力穿过黏液层;再通过其表面的黏附素,启动碳水化合物-碳水化合物或碳水化合物-蛋白类物质反应,黏附于胃黏膜表面;并分泌过氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT),以保护其不受中性粒细胞的杀伤。Hp在胃黏膜表面定植后,释放多种致病因子,进而损伤胃黏膜。Hp在胃黏膜损伤部位更容易定植,加重损伤程度,使溃疡不易愈合^[31]。Hp是导致消化性溃疡难治愈、易复发以及出血、穿孔等并发症的主要危险因素之一^[32]。由此可见,抑制Hp向胃损伤部位的“游动”、抑制Hp与胃组织的黏附和直接杀灭Hp均可以达到防治Hp感染的目的。

4.1.1 “清热解毒消痈生肌”组方中药的提取物对Hp的毒性作用 甘草中的甘草酸成分和黄酮类物质均可以直接杀灭Hp^[33]。富含黄酮的甘草提取物在大鼠实验中被证明有抗Hp的作用,这种抗菌作用是通过抑制蛋白质合成,抑制DNA回旋酶和二氢叶酸还原酶的机制而发挥作用^[34]。甘草次酸也有抗Hp的作用^[35]。临床研究也显示:Hp阳性的患者服用甘草根提取物60d,其呼出气¹³C检测和粪便Hp

抗体检测的转阴率明显高于安慰剂组,提示甘草提取物抗Hp作用具有很好的临床应用前景^[36]。

4.1.2 “清热解毒消痈生肌”组方中药的提取物抑制Hp的黏附作用 Hp对胃黏膜的伤害首先是黏附于胃黏膜上皮,抑制这种黏附则可能起到防治胃溃疡的作用。Wittschier等^[37]用荧光素标记Hp,再以甘草水提取物或多糖类组提取物预处理Hp,与人体正常胃黏膜组织切片共同孵育,观察药物对Hp黏附的影响。结果发现甘草的水提取物和粗多糖类物质能够抑制Hp黏附于胃组织表面^[34]。可能与外源性多糖类物质阻断了Hp表面黏附素与胃黏膜上皮细胞间的碳水化合物-碳水化合物或碳水化合物-蛋白类物质的反应有关,这为中药抗菌机制提供了新的视角。

4.2 “清热解毒消痈生肌”组方中药的提取物的抗炎作用 炎性细胞浸润及炎性因子参与溃疡发生和愈合过程。炙甘草的乙醇提取物具有明显的抗炎作用,能够抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞的活化^[38]。甘草酸和甘草的水提取物也具有明显的抗炎作用,能够减轻卡拉胶诱导的大鼠爪水肿面积^[20]。蒲公英的乙醇提取物在体外有直接的抗炎作用,能够减少脂多糖诱导的巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)的表达^[39]。黄连具有抑制幽门螺旋杆菌脂多糖引起的大鼠胃部炎症的作用,这种作用可能和抑制TNF- α 的生成有关^[40]。

4.3 “清热解毒消痈生肌”组方中药的提取物的抑制胃酸的作用 白及甘露聚糖能有效降低胃液总酸度及胃蛋白酶活性,起到抗模型大鼠胃溃疡的作用^[41]。同时,白及甘露聚糖还有一定的抗炎镇痛作用^[42];蒲公英不仅可以抑制胃酸酸度,还可以通过抑制大鼠胃液的分泌,显著的抑制胃酸的分泌^[43];柴胡皂苷可以明显降低应激所致大鼠胃溃疡、冰醋酸致大鼠胃溃疡和幽门结扎大鼠胃溃疡的溃疡指数,抑制胃酸分泌、增加胃液pH、减少胃液分泌以及降低胃蛋白酶活性^[27]。

4.4 “清热解毒消痈生肌”组方中药的提取物的抗氧化作用 体外应用DPPH(1,1-二苯基-2-三硝基苯肼,一种十分有效的自由基捕获剂)方法证明蒲公英的甲醇提取物^[39]、白及中的总酚类物质^[44]、白及多糖琥珀酸酯^[45]均具有抗氧化作用。黄连总生物碱在胃溃疡模型体内具有抑制胃黏膜羟基自由基(\cdot OH),丙二醛(MDA)含量、恢复SOD活性的作用^[46]。

4.5 “清热解毒消痈生肌”组方中药的提取物增加保护性因素的作用

4.5.1 增加胃黏液分泌 在胃黏膜表面有一层由黏液不断分泌的不可溶性黏液凝胶构成的胃黏膜屏障,使黏膜免受胃酸的腐蚀和胃蛋白酶的消化作用。人参皂苷Rb₁可以通过促进胃黏液的分泌,增加碳酸氢盐的分泌,从而降低胃酸性,起到保护胃黏膜的作用。而临床常用的雷尼替丁,作为一种H₂受体拮抗剂,在降低胃酸酸性的同时,也减少了胃黏液的分泌,这不利于胃黏膜屏障发挥保护作用^[21]。海螺蛸、浙贝母通过促进胃黏液的分泌起到降低乙醇所致大鼠胃溃

疡的溃疡指数,保护胃黏膜的作用^[47]。

4.5.2 增加 NO 含量 NO 的胃黏膜保护作用主要体现在两个方面:降低胃黏膜对损伤的敏感性和与其他保护因子协同作用,维持胃黏膜的完整性^[48-49]。海螵蛸对乙醇损伤的大鼠胃溃疡具有胃黏膜保护作用,这与其提高损伤胃黏膜 NO 含量有关^[50]。

4.5.3 诱导热休克蛋白 27 (HSP27) 的表达 热休克蛋白 (HSPs) 是在正常细胞生长过程中和病理条件下维持细胞完整性的关键因素之一,在胃肠道组织中起保护作用。以人参根的提取物预处理乙醇诱导的大鼠模型,结果发现人参根的提取物可以通过诱导 HSP27 的表达,起到保护模型大鼠胃黏膜的作用。并且,通过 RNA 干扰技术下调 HSP27 的表达,则可增加模型大鼠胃黏膜细胞的死亡^[51]。

4.5.4 促进 EGF 及其受体的表达 EGF 促进上皮增殖,保护胃黏膜免受损伤因子破坏,促进胃溃疡愈合。黄芪可以促进 EGF 及 EGFR 的表达,更好的修复胃黏膜组织,提高溃疡愈合质量^[24]。

5 展望

“清热解毒消痈生肌”方药治疗胃溃疡活动期,符合中医理论并具有良好的临床疗效和应用前景,其机制涉及抑制 Hp、抗炎、抗氧化、抑制胃酸等损伤因子的作用;提高 EGF、TFF-2 表达, PGE₂ 等保护性因素的水平,从而促进胃溃疡的愈合。由于中药复方的多组分、多靶点和多途径的特点,消痈溃得康中起到抗胃溃疡作用的有效成分是什么、药代动力学特点如何? 消痈溃得康对乙醇、应激、非甾体类抗炎药所致胃溃疡模型的有效性如何? 消痈溃得康在体外有促进胃黏膜上皮细胞和血管内皮细胞增殖的作用、如有作用其机制如何? 尚待深入研究。针对消痈溃得康不同成分的作用机制不同,如何优化组方和制备工艺,富集有效成分、阻断胃溃疡发病机制的各个环节,进一步提高其疗效将是今后研究的重点。

[参考文献]

[1] Sung J J, Kuipers E J, El-Serag H B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29 (9):938-946.

[2] 张万岱,胡伏莲,萧树东,等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2010, 15(5):265-270.

[3] Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? A randomized, controlled, prospective study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(1):111-117.

[4] 王垂杰,李晓斌,喻明,等. 胃溃疡活动期中证候的临床流行病学调查[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2011, 19(2):74-76.

[5] 周学文. 胃溃疡活动期的中医证治[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(9):1775-1776.

[6] 周学文,郑洪新.“毒热”与胃溃疡活动期[N]. *中国中医药报*, 2017-12-26(005).

[7] 李玉锋,王垂杰,周学文,等. 消痈溃得康颗粒治疗活动期胃溃疡 270 例[J]. *中医研究*, 2011, 24(1):35-37.

[8] 刘林,王垂杰,郑洪新,等.“以效证因”消痈溃得康治疗胃溃疡胃毒热证的随机双盲对照临床试验[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2012, 14(2):1399-1404.

[9] 才丽平,蒋宁,曲怡,等.“毒热证”胃溃疡大鼠模型的制备与评价[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(3):501-504.

[10] 郑洪新,王垂杰,王文萍,等.“胃溃疡”毒热期创新病因的系统研究[J]. *世界中医药*, 2014, 9(5):557-560, 567.

[11] 汤立东,王垂杰,周学文,等. 活动性胃溃疡及幽门螺杆菌与中医毒热证的关联研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(11):2218-2221.

[12] 姜巍,王垂杰,白光,等. 消痈溃得康颗粒对胃溃疡活动期患者血清 IL-6 及 IL-8 的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(5):815-817.

[13] 白光,王垂杰,姜巍,等. 消痈溃得康颗粒对胃溃疡活动期患者血清前列腺素及肿瘤坏死因子的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(11):2270-2272.

[14] 白析玮,曲怡,蒋宁,等. 消痈溃得康对乙酸致胃溃疡模型大鼠血清 GAS 及 MTL 含量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(8):188-190.

[15] 曲怡,才丽平,郑洪新,等. 中药消痈溃得康对乙酸胃溃疡模型大鼠 PGE₂ 及 EGF 含量的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(10):2255-2257.

[16] 蒋宁,郑洪新,才丽平,等. 中药消痈溃得康对乙酸胃溃疡模型大鼠 TFF-2 表达的影响[J]. *解剖科学进展*, 2010, 16(4):343-346.

[17] 王垂杰,王辉,李岩,等. 消痈溃得康颗粒对胃溃疡活动期(毒热证)胃黏膜组织中三叶因子、表皮生长因子表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(3):456-459.

[18] 孙云峰,王浩,蒋宁,等. 消痈溃得康对胃溃疡模型大鼠生长因子和凋亡相关因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(5):186-190.

[19] 白光,周学文. 消痈溃得康对乙酸型胃溃疡大鼠血清 NO, NOS 含量影响的实验研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(11):2132-2133.

[20] Aly A M, Al-Alousi L, Salem H A. Licorice: a possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2005, 6(1):E74-E82.

[21] Jeong C S, Hyun J E, Kim Y S. Ginsenoside Rb1: the anti-ulcer constituent from the head of *Panax ginseng* [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(11):906-911.

[22] 王丽娟,郭凯,董容哲,等. 黄芪对大鼠实验性胃溃疡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(6):

- 1379-1380.
- [23] 曹焕军, 张成明, 孙永红, 等. 黄芪对大鼠应激性胃溃疡的预防作用[J]. 临床急诊杂志, 2008, 9(3): 161-163.
- [24] 李廷荃, 王晞星, 马贵同. 黄芪对大鼠胃溃疡愈合过程中表皮生长因子及其受体表达的影响[J]. 山西中医, 2007, 23(2): 61-63.
- [25] 刘小花, 梁瑾, 梁建娣, 等. 黄芪抗胃溃疡作用的谱效关系研究[J]. 中草药, 2012, 43(12): 2448-2452.
- [26] Matsumoto T, Sun X B, Hanawa T, et al. Effect of the antiulcer polysaccharide fraction from *Bupleurum falcatum* L. on the healing of gastric ulcer induced by acetic acid in rats[J]. *Phytother Res*, 2002, 16(1): 91-93.
- [27] 马海燕, 马玉奎. 柴胡皂苷治疗胃溃疡作用的研究[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(6): 318-319.
- [28] 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): 30-32.
- [29] 黄玲, 王建华, 劳绍贤. 党参、川芎、蒲公英及其配伍复方抗溃疡与抗胃粘膜损伤作用与机制研究[J]. 中药药理与临床, 1991, 7(3): 10-11.
- [30] Marshall B J, Warren J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. *Lancet*, 1984, 1(8390): 1311-1315.
- [31] Aihara E, Closson C, Matthis A L, et al. Motility and chemotaxis mediate the preferential colonization of gastric injury sites by *Helicobacter pylori* [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(7): e1004275.
- [32] Lau J Y, Sung J, Hill C, et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality [J]. *Digestion*, 2011, 84(2): 102-113.
- [33] Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al. Anti-helicobacter pylori flavonoids from licorice extract [J]. *Life Sci*, 2002, 71(12): 1449-1463.
- [34] Asha M K, Debraj D, Prashanth D, et al. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action [J]. *J Ethnopharma*, 2013, 145(2): 581-586.
- [35] Kim D H, Hong S W, Kim B T, et al. Biotransformation of glycyrrhizin by human intestinal bacteria and its relation to biological activities [J]. *Arch Pharm Res*, 2000, 23(2): 172-177.
- [36] Mukherjee M, Bhaskaran N, Srinath R, et al. Anti-ulcer and antioxidant activity of Gut Gard [J]. *Indian J Exp Biol*, 2010, 48(3): 269-274.
- [37] Wittschier N, Faller G, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *helicobacter pylori* to human gastric mucosa [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(2): 218-223.
- [38] Kim J K, Oh S M, Kwon H S, et al. Anti-inflammatory effect of roasted licorice extracts on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3): 1215-1223.
- [39] Jeon H, Kang H, Jung H, et al. Anti-inflammatory activity of *Taraxacum officinale* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(1): 82-88.
- [40] 鲁劲松, 刘玉庆, 李明, 等. 黄连总生物碱对大鼠胃黏膜损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1333-1336.
- [41] 王红英. 白及甘露聚糖对大鼠实验性胃溃疡的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4): 851-853.
- [42] 王红英. 白及甘露聚糖抗胃溃疡及抗炎、镇痛作用的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(1): 119-121.
- [43] 尤春来, 韩兆丰, 朱丹, 等. 蒲公英对大鼠胃酸分泌的抑制作用及其对胃酸刺激药的影响[J]. 中药药理与临床, 1994, 10(2): 23-26.
- [44] 翁夏蒙, 鲁光耀, 王鸯妮, 等. 白及愈伤组织总酚含量测定及抗氧化作用研究[J]. 中药材, 2013, 36(1): 32-35.
- [45] 王虎成, 孙燕, 俞樱露, 等. 白及多糖琥珀酸酯的抗氧化活性研究[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2012, 32(5): 597-599.
- [46] 李备, 刘华蓉, 潘永全, 等. 黄连总生物碱对乙醇致大鼠胃黏膜损伤的保护作用及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(1): 51-54.
- [47] 张正利, 龚晓娟, 杨以阜, 等. 5种制酸类中药对胃溃疡大鼠氨基己糖及前列腺素的影响[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(12): 73-76.
- [48] Sugata H, Ueno T, Shimosegawa T, et al. Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol-induced injury in rats [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37(2): 159-169.
- [49] Uno K, Iuchi Y, Fujii J, et al. *In vivo* study on cross talk between inducible nitric-oxide synthase and cyclooxygenase in rat gastric mucosa: effect of cyclooxygenase activity on nitric oxide production [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309(3): 995-1002.
- [50] 李莉, 龚晓娟, 杨以阜, 等. 5个制酸类中药对乙醇大鼠胃溃疡模型溃疡指数、NO的影响[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(12): 3-5.
- [51] Yeo M, Kim D K, Cho S W, et al. Ginseng, the root of *Panax ginseng* C. A. Meyer, protects ethanol-induced gastric damages in rat through the induction of cytoprotective heat-shock protein 27 [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(3): 606-613.

[责任编辑 邹晓翠]