

大黄素对胃肠道黏膜损伤保护作用的机制研究进展

熊婉媛^{1,2}, 郑英¹, 卢利霞¹, 朱博兰¹, 于晓辉¹

1. 中国人民解放军兰州军区兰州总医院 消化内科, 甘肃 兰州 730050

2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

摘要: 大黄素是一种蒽醌衍生物, 具有抑菌、抗炎、抗纤维化、保护胃肠道黏膜屏障等功效。大黄素能通过多种作用机制对胃肠道黏膜产生保护作用, 具体体现在其可减少缺血后再灌注损伤、抑制炎症的产生、清除或抑制氧自由基、调节胃肠道内分泌、促进损伤后修护、保护细胞间紧密连接等, 研发以大黄素为主要成分的新型胃肠道黏膜保护剂, 可为胃肠道黏膜损伤性疾病的治疗提供新的治疗手段。

关键词: 大黄素; 胃肠道黏膜; 损伤; 防治

中图分类号: R913

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)09-2466-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.067

Research progress on protective mechanism of emodin on gastrointestinal mucosal injury

XIONG Wan-yuan^{1,2}, ZHENG Ying¹, LU Li-xia¹, ZHU Bo-lan¹, YU Xiao-hui¹

1. Department of Gastroenterology, Chinese PLA Lanzhou Military Region Lanzhou General Hospital, Lanzhou 730050, China

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Emodin is an anthraquinone derivative with antibacterial, anti-inflammatory, antifibrotic, and protective gastrointestinal mucosa barriers. Emodin can protect gastrointestinal mucosa through various mechanisms, including reducing ischemia-reperfusion injury, inhibiting the production of inflammation, removing or inhibiting oxygen free radicals, regulating gastrointestinal endocrine secretion, promoting post-injury repair, and protecting intercellular tightness, etc. The development of new gastrointestinal mucosa protective agent with emodin as the main ingredient can provide a new treatment method for the treatment of gastrointestinal mucosal injury.

Key words: emodin; gastrointestinal mucosa; injury; prevention

大黄作为我国广泛应用的一味中药, 最初记载于《神农本草经》, 已有二千多年的历史, 为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf.或药用大黄 *R. officinale* Baill.的干燥根和根茎。其性味苦寒, 归大肠、脾、胃、肝、心经, 具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经等功效^[1]。其有效成分为大黄素、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素等^[2], 其中大黄素属蒽醌衍生物, 具有缓泻、抑菌、抗炎、抗纤维化、保护胃肠道黏膜屏障等功效^[3]。

胃肠道黏膜直接与外界相通, 极易出现损伤及

病变。诸多因素都可以导致胃肠道黏膜病变的产生, 最主要还是通过以下机制导致胃肠黏膜损伤^[4]: 胃肠道黏膜微循环障碍; 促炎因子的作用; 氧自由基的作用; 神经内分泌失调; 胃肠道黏膜上皮细胞增殖减少, 更新缓慢; H^+ 的逆扩散; 自噬与凋亡; 胃肠道黏膜的上皮细胞紧密连接减弱。虽然现在胃肠道黏膜的保护性因子也有很多, 如前列腺素(PG)^[5]、一氧化氮(NO)^[6]、超氧化物歧化酶(SOD)^[7]、转化生长因子 α (TGF- α)^[8]、三叶草因子家族(TFF)^[9]、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)^[10]、血红素氧合酶(HO-1)^[11]等。但当这些保护性因子减少, 物理、

收稿日期: 2018-05-15

作者简介: 熊婉媛(1993—), 湖南安化人, 在读硕士研究生。E-mail: 379276518@qq.com

*通信作者 于晓辉, 主任医师。E-mail: yuxiaohui528@126.com

化学、病毒等损伤因子在体内聚集并达到一定量,致使保护性因子与损伤因子之间的平衡被破坏,胃肠道黏膜损伤就会发生。如果长期无法得到有效治疗,便会进展为其他胃肠道疾病。目前,治疗胃肠道黏膜损伤的药物并不少见,但现有的胃肠道黏膜保护药物或多或少存在一些不足,还需深入研发一些廉价有效的胃肠道黏膜保护剂,尤其从传统中药中提取更有效的化合物,是目前临床用药亟需的开发方向。而大黄素作为大黄的有效成分,具有保护胃肠道黏膜屏障、促进胃肠道黏膜损伤修复的功能,有望成为治疗胃肠道黏膜损伤的一线药物。故本文对大黄素保护胃肠道黏膜屏障,促进胃肠道黏膜损伤修复的研究进展进行综述。

1 对胃肠道黏膜缺血再灌注的影响

肠缺血再灌注(IIR)是创伤、感染、休克等多种疾病必经的病理生理过程,IIR可导致肠黏膜结构及功能障碍、通透性增加和肠道内毒素移位入血等^[12],加重胃肠黏膜的损伤,故改善IIR这一病理生理过程,对于提高原发疾病的治愈率至关重要。在IIR的过程中,卡巴胆碱、三磷酸腺苷等均能发挥防治作用,而大黄素是近年来的研究重点。白小武等^[13]发现,大黄素可以使肠黏膜细胞凋亡减少,保护肠黏膜细胞间紧密连接结构使其破坏降低,进而维持肠黏膜屏障的完整性,降低肠黏膜通透性,这证实了大黄素对肠道缺血再灌注所致的肠黏膜屏障损伤具有保护作用。张俏等^[14]研究发现,大黄素可抑制外周血人可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)及TNF- α 、肝细胞核转录因子 κ B(NF- κ B)的表达,减轻肠道及全身炎症反应,从而阻断肠缺血再灌注损伤的发生发展过程。李永红等^[15]研究发现,大黄素也可抑制急性坏死性胰腺炎模型大鼠小肠中NF- κ B活性,降低小肠内TNF- α 、IL-1 β 的水平,对急性胰腺炎肠道损伤产生保护作用。韦志军等^[16]发现大黄素能使肠缺血再灌注后肥大细胞活化脱颗粒释放的TNF- α 减少,使小鼠小肠黏膜结构破坏减少,从而起到防治肠缺血再灌注损伤的作用。总之,大黄素可通过抑制NF- κ B和TNF- α 等炎症因子的表达,而减少IIR所造成的胃肠黏膜损伤。

2 抑制胃肠道黏膜的炎症反应作用

各种原因导致的器官损伤均会启动炎症的级联反应,损伤的靶器官会释放大量的炎症因子,TNF- α 便是其中之一。研究表明急性放射性肠炎可刺激TNF- α 增多,大量TNF- α 会导致NO的生成过量,

高浓度NO会导致细胞破坏和组织损伤。另外急性药物中毒除了损伤肝脏、肾脏等脏器,也可造成药物性肠炎,其主要就是因为损伤的靶器官释放如TNF- α 等的炎症因子过多,故抑制炎症因子的大量释放是缓解胃肠道黏膜损伤的重要瓶颈。目前,已有研究表明姜黄素、左金丸等均是能降低炎症因子释放、保护胃肠道黏膜的药物^[17]。近年来,大黄素抗炎作用也引起了重视,王玉等^[18]研究发现,大黄素可降低TNF- α 表达,减少NO生成,具有明显的抑制炎症的作用。刘雷等^[19]研究表明,大黄素能明显减轻急性坏死性胰腺炎大鼠的胰腺组织水肿、脂肪坏死和出血,降低炎性细胞浸润。而大黄素的这种抗炎作用可能是通过多种信号通路实现的,研究发现NF- κ B通路就是显著的一条。祁蕾^[20]研究发现,大黄素可通过抑制NF- κ B和HIF-1 α -COX-2信号通路而减轻肠道和全身炎症反应,其中肠上皮细胞HIF-1 α -COX-2信号通路是由脂多糖(LPS)所激活,使低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达量增高,从而导致细胞缺氧及肠黏膜损伤。王林等^[21]研究发现,大黄素能抑制胰腺NF- κ B信号通路活化,下调IL-1 β 、IL-6和IL-8等炎症因子的释放,达到保护胃肠道黏膜的作用。还有研究发现某些蛋白的异常表达也会促进胃肠道黏膜炎症的发生,如TREM就是其中一个,该蛋白是一类与DAPI2具有相关性免疫球蛋白超家族跨膜受体,且高表达于髓样细胞^[22],在炎症信号通路中,是一个关键性放大器^[23]。张俏等^[14]研究发现,大黄素可抑制外周血sTREM-1的表达,减轻肠道及全身炎症反应,从而保护肠道黏膜细胞。以上研究结果均提示大黄素不但具有显著的抗炎作用,而且这种抗炎机制是通过调控特定的信号通路抑制炎症因子的大量释放,从而对胃肠道黏膜损伤产生保护作用的。

3 对胃肠道黏膜氧自由基的抑制或清除作用

氧自由基对胃肠道黏膜的损伤作用已成为共识,而超氧化物歧化酶(SOD)可清除体内超氧阴离子自由基,达到抗衰老、增加机体对外界环境的适应能力、提高机体对多种疾病的抵抗能力等生理作用^[24]。维生素E、褪黑素等也是明确的具有清除自由基作用的药物,钩藤、天麻也有此功效。故具有清除氧自由基的药物是减轻胃肠道黏膜损伤的一个重要方面。研究表明大黄素亦可清除氧自由基,如张艳超等^[25]对低氧环境下的大鼠用大黄素灌胃,发现大黄素可以提高大鼠脑组织中SOD活性,证

实了大黄素具有清除氧自由基的作用。另外, Sharma 等^[26]研究发现, 大黄素可以有效的清除小鼠脾脏因 γ 辐射诱导产生的自由基, 从而保护受辐射的脾脏, 避免脾脏的免疫细胞死亡和 DNA 损伤。大黄素预处理也同样可抑制 γ 辐射诱导的细胞凋亡和死亡, 故大黄素对氧自由基具有明显的抑制及清除作用。

4 抑制胃肠道黏膜细胞的自噬及凋亡

自噬和凋亡是胃肠道黏膜细胞变性和坏死的重要形式, 通常认为自噬对正常的机体是一种保护机制, 通过自噬的自发作用清除对机体有损伤的外来抗原、炎症因子等, 以保障机体内环境的平衡。有报道^[27]认为自噬可以参与调节胃肠道黏膜的机械屏障, 清除胞内细菌, 抑制炎症等过程, 故自噬能明显促进胃肠道黏膜修复。郑英等^[28]发现在低氧环境下大黄素具有促进大鼠小肠隐窝上皮细胞 IEC-6 细胞分裂, 上调自噬相关基因 Beclin-1 及 LC3 表达的作用, 由此认为大黄素可通过促进自噬对低氧环境下的胃肠道黏膜细胞产生保护作用。目前, 关于大黄素促进自噬的研究报道虽很少, 但现有的研究表明大黄素具有抗炎、抗衰老、清除自由基等作用, 而这些作用均有自噬参与, 故大黄素保护胃肠道黏膜的机制与自噬一定相关, 值得进行深入研究。

对于胃肠道黏膜损伤来说, 凋亡也是其发生的重要机制之一。赵宏贤等^[29]研究发现伴有胃黏膜损伤的糖尿病大鼠, 会高表达与胃黏膜上皮细胞凋亡相关的 Caspase12 蛋白, 对大鼠 ig 大黄素 8 g/L, 5 mL/kg, 1 次/d, Caspase12 蛋白表达下调, 内质网应激明显缓解, 胃黏膜损伤减轻, 该研究提示大黄素可通过抑制 Caspase12 蛋白表达, 进而抑制胃黏膜凋亡, 达到保护胃黏膜的作用。但也有研究^[30]认为大黄素抑制胃肠道黏膜细胞凋亡的机制与内质网应激途径无关, 即便如此这些研究都表明大黄素具有保护胃肠道黏膜的作用, 而且与凋亡抑制相关, 这为深入研发以抑制胃肠道黏膜凋亡为基础的大黄素新药建立了理论依据和实验基础。另外, 线粒体呼吸链细胞色素 C (cyt c) 也参与细胞凋亡的调节, 吴学平等^[31]研究表明糖尿病大鼠损伤的胃黏膜上皮细胞中高表达 cyt c, 从而认为胃黏膜损伤与 cyt c 介导的胃黏膜上皮细胞凋亡密切相关。该研究又对模型大鼠 ig 大黄素 8 g/L, 5 mL/kg, 1 次/d, 发现大黄素可降低胃黏膜细胞 cyt c 蛋白的表达, 减轻大鼠胃黏膜损伤, 缓解糖尿病胃病^[32], 其机制可能是大黄

素能抑制胃黏膜上皮细胞 cyt c 的释放减少, 进而抑制线粒体途径激活, 减少胃黏膜上皮细胞凋亡。此外, 通过重症胰腺炎大鼠模型的实验研究发现, 大黄素对重症胰腺炎所致的肠黏膜屏障损伤也具有保护作用, 其机制主要是通过下调 Bax (促凋亡因子) 基因的表达, 从而抑制肠黏膜细胞过度凋亡, 减轻肠黏膜屏障的损害, 以及降低肠道内毒素的易位, 最终达到保护胃肠道黏膜的作用^[33-34]。

总之, 大黄素保护胃肠道黏膜的重要机制就是促进自噬, 抑制凋亡, 从而缓解胃肠道黏膜损伤的进程, 达到修复胃肠道黏膜的目的。

5 促进损伤后胃肠道黏膜上皮细胞的增殖

胃肠道黏膜的损伤与胃肠道黏膜的上皮细胞的损伤密切相关, 有研究发现胃肠道黏膜上皮细胞的损伤会减少黏液分泌导致胃肠道黏膜屏障的破坏, 进而损伤胃肠道黏膜。目前, 用于促进上皮细胞修复的药物如瑞巴派特, 其可能通过上调胃肠道黏膜保护性因子 TFF1 蛋白的表达, 从而参与调控胃肠道黏膜细胞损伤修复^[35]。而对于损伤的胃肠道黏膜上皮细胞, 大黄素是否能起到修复作用, 也有学者进行了研究^[18], 他们发现大黄素作用于大鼠急性放射性肠炎模型时, 可明显提高肠组织中二胺氧化酶的活性, 以促进肠黏膜细胞损伤后快速愈合。而二胺氧化酶是人类和所有哺乳动物肠黏膜上层绒毛细胞中具有高度活性的细胞内酶, 其活性高低与绒毛高度及黏膜细胞核酸、蛋白合成密切相关, 具有保护肠黏膜, 加速受损后肠黏膜细胞修复, 促进快速愈合功能。另外, 有研究报道 PGE2 可通过促进上皮细胞修复和发挥保护胃肠道黏膜的作用^[36-37], 郝宗艳等^[38]发现大黄素可通过升高 PGE2 水平对胃肠道黏膜具有潜在的保护作用。这些研究均提示大黄素能促进损伤后胃肠道黏膜上皮细胞的增殖而发挥保护作用。

6 对胃肠道黏膜上皮紧密连接的直接保护作用

胃肠道黏膜上皮紧密连接是形成其保护机制的重要方面, 有些研究发现紧密连接具有选择性屏障、维持栅栏功能等作用。一旦胃肠道上皮紧密连接发生变异、减少或缺失, 胃肠上皮间隙的通透性就会增加, 许多如细菌、内毒素及大分子物质可通过紧密连接进入体循环, 进而引发一系列的胃肠道疾病。

热休克蛋白 (HSP) 是生物体 (或离体、培养细胞) 在不良环境因素作用下所产生的一组具有高度保守性的应激蛋白^[39], 它对胃肠道黏膜损伤具有

修复作用,有研究发现 HSPs 家族是细胞骨骼蛋白的分子伴侣,具有维持肠黏膜上皮细胞的完整性及其正常的肠屏障功能^[40]。大黄素既然有直接的促进胃肠道黏膜损伤修复的作用,同样可能与胃肠道黏膜上皮的紧密连接相关,施琳琳等^[41]研究发现大黄素能促使肠黏膜上皮细胞 HSP70 的高表达,加强肠黏膜上皮之间的紧密连接,从而发挥修复胃肠道黏膜损伤的作用。

7 结语

大黄素能通过多种作用机制对胃肠道黏膜产生保护作用,无论是基因层面,还是细胞间作用均有相应的影响机制,这体现了大黄素对胃肠道黏膜保护机制的多层面和多角度。大黄素廉价易取,且极具我国地方特色。故研发以大黄素为主要成分的新型胃肠道黏膜保护剂,可为胃肠道黏膜损伤性疾病提供新的治疗手段。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 23.
- [2] 龚小红, 赵梦杰, 党 珏, 等. 基于主成分分析不同产地大黄 13 个成分量的比较研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4994-4999.
- [3] 刘 晗, 高 云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(12): 1552-1555.
- [4] 钟 娃, 阚方巨, 李庆明. 急性胃黏膜病变与胃黏膜保护研究进展 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2006, 11(2): 109-113.
- [5] Takeuchi K, Komatsu Y, Nakamori Y, et al. A rat model of ischemic enteritis: pathogenic importance of enterobacteria, iNOS/NO, and COX-2/PGE2 [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(27): 4048-4056.
- [6] Brzozowski T, Magierowska K, Magierowski M, et al. Recent advances in the gastric mucosal protection against stress-induced gastric lesions. Importance of renin-angiotensin vasoactive metabolites, gaseous mediators and appetite peptides [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(27): 3910-3922.
- [7] Qader S W, Abdulla M A, Chua L S, et al. Pharmacological mechanisms underlying gastroprotective activities of the fractions obtained from polygonum minus in sprague dawley rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1481-1496.
- [8] Konturek P C, Brzozowski T, Pajdo R, et al. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55(2): 325-336.
- [9] Ortizmasiá D, Hernández C, Quintana E, et al. iNOS-derived nitric oxide mediates the increase in TFF2 expression associated with gastric damage: role of HIF-1 [J]. *FASEB J*, 2010, 24(1): 136-145.
- [10] Szabo S, Deng X, Tolstanova G, et al. Angiogenic and anti-angiogenic therapy for gastrointestinal ulcers: new challenges for rational therapeutic predictions and drug design [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(16): 1633-1642.
- [11] Cheng Y T, Wu S L, Ho C Y, et al. Beneficial effects of Camellia Oil (*Camellia oleifera* Abel.) on ketoprofen-induced gastrointestinal mucosal damage through upregulation of HO-1 and VEGF [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(3): 642-650.
- [12] Guan J, Li H, Lv T, et al. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) mediates ischemic preconditioning-induced ischemic tolerance via attenuating apoptosis in rat brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(3): 560-566.
- [13] 白小武, 嵇 武, 丁博文, 等. 大黄素对肠黏膜屏障损伤的保护作用及机制研究 [J]. 东南国防医药, 2012, 14(1): 12-15.
- [14] 张 俏, 孙学童, 冯秋鹏, 等. 大黄素对肠缺血再灌注损伤小鼠 TREM-1 受体及炎症介质表达的实验研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 374-376.
- [15] 李永红, 何馥倩, 黄宗文, 等. 大黄素对急性坏死性胰腺炎大鼠肠道损伤的保护作用 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2010, 41(6): 1012-1015.
- [16] 韦志军, 吴先平, 甘小亮, 等. 大黄素对小鼠缺血再灌注肠黏膜肥大细胞活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 167-170.
- [17] 周祥羽, 岳 贺, 李春苑, 等. 左金丸对胃热证大鼠炎症因子、氧化应激因子及凋亡因子的影响 [J]. 中药与临床, 2017, 8(2): 49-52.
- [18] 王 玉, 周冬枝, 夏欣欣, 等. 大黄素对急性放射性肠炎肠黏膜屏障的保护作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(2): 248-252.
- [19] 刘 雷, 庄丽维. 大黄素对急性坏死性胰腺炎的防治作用 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(5): 852-855.
- [20] 祁 蕾. 大黄素通过抑制 NF- κ B 和 HIF-1 α 信号通路改善缺氧和 LPS 诱导的肠上皮屏障损伤 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [21] 王 林, 余亮科, 王 原, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障的分子保护机制 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2319-2320.
- [22] SzánthóE, Szabó Z, Varga J, et al. Btk is a positive regulator in the TREM-1 /DAP12 signaling pathway [J]. *Blood*, 2011, 118(4): 936-945.
- [23] Lee H J, Shin H S, Hui W J, et al. Correlation between soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and endoscopic activity in intestinal Behcet's disease [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(4): 960-966.

- [24] 何献君, 梁晓冬, 吕晓峰, 等. 超氧化物歧化酶的应用研究状态 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(15): 37-39.
- [25] 张艳超, 张新颜, 程敬民, 等. 大黄素对缺氧性脑损伤大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(17): 1813-1816.
- [26] Sharma R, Tiku A B. Emodin, an anthraquinone derivative, protects against gamma radiation-induced toxicity by inhibiting DNA damage and oxidative stress [J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(4): 275-283.
- [27] 方健松, 马媛萍, 刘畅, 等. 自噬介导肠黏膜屏障维持肠道稳态在炎症性肠病中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1367-1369.
- [28] 郑英, 哈小琴, 王怡君, 等. 大黄素在低氧肠应激损伤中细胞自噬的保护作用 [J]. 陕西科技大学学报, 2015, 33(2): 134-138.
- [29] 赵宏贤, 胥建辉, 邹礼乐. 糖尿病大鼠胃黏膜内质网应激及大黄素调控 [J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(3): 239-242.
- [30] 陈霞, 赵宏贤, 王巧稚. 大黄素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障的保护作用及机制 [J]. 天津医药, 2015, 43(12): 1398-1400.
- [31] 吴学平, 金晓梅, 彭彦霄, 等. 凋亡相关基因 Bcl-2、Bax 及细胞色素 C 在糖尿病胃组织壁细胞中的表达 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2011, 20(2): 130-134.
- [32] 徐富翠, 赵宏贤, 杨晓红, 等. 糖尿病大鼠胃黏膜细胞色素 c 异常表达及大黄素调控 [J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(1): 83-86.
- [33] 赵金锋, 刘世宾, 罗静, 等. 大黄及丹参注射液对实验性急性胰腺炎小鼠小肠隐凹素-4 基因表达影响的研究 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(1): 34-35.
- [34] 宁建文, 季峰, 骆丹东, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜细胞凋亡和血清瘦素表达的影响 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(12): 1167-1173.
- [35] 陆宏梅, 段兆涛, 张振玉. 瑞巴派特对氯吡格雷所致人胃黏膜上皮细胞损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 胃肠病学, 2015, 20(1): 5-9.
- [36] Srikanta B M, Sathisha U V, Dharmesh S M. Alterations of matrix metalloproteinases, gastric mucin and prostaglandin E₂ levels by pectic polysaccharide of swallow root (*Decalepis hamiltonii*) during ulcer healing [J]. *Biochimie*, 2010, 92(2): 194-203.
- [37] Lee K J, Cha D Y, Cheon S J, *et al.* Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility like functional dyspepsia [J]. *Digestion*, 2009, 80(1): 58-63.
- [38] 郝宗艳, 李欣, 李玲. 大黄素对功能性消化不良大鼠相关指标影响的实验研究 [J]. 新中医, 2017, 49(5): 1-3.
- [39] Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H, *et al.* Protective effect of geranylgeranylacetone on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice [J]. *Mol Med*, 2006, 17(2): 229-234.
- [40] Kojima K, Musch M W, Ropeleski M, *et al.* *Escherichia coli* LPS induces heat shock protein 25 in intestinal epithelial cells through MAP kinase activation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(4): G645-G652.
- [41] 施琳琳, 徐虹, 陈建永, 等. 大黄素通过上调 HSP70 的表达保护门脉高压大鼠肠屏障功能的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3257-3260.