

胃黏膜损伤相关疾病中药的研究现状及其开发思路

许海玉^{1,2}, 赵平^{1,2}, 张铁军^{2*}, 刘昌孝³, 许浚²

1 天津中医药大学, 天津 300193;

2 天津药物研究院中药现代研究部, 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193;

3 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要 胃黏膜损伤相关疾病都是一些常见病、多发病, 属中医“胃痞”、“胃脘痛”的范畴。为了发挥中医药在治疗胃黏膜损伤相关疾病的作用, 提高研发水平, 从流行病学、发病机制、药物干预途径和治疗胃黏膜损伤相关疾病的中药新药开发思路 4 个方面进行综述。

关键词 胃黏膜损伤相关疾病; 中药; 新药开发

中图分类号: R573 R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2010) 04-0302-05

Research status and development thoughts of gastric mucosal injury and related diseases treated with Chinese materia medicine

XU Hai-yu^{1,2}, ZHAO Ping^{1,2}, ZHANG Tie-jun², LIU Chang-xiao³, XU Jun²

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2 Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Techniques for TCM, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

3 State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract The gastric mucosal injury and related diseases that called stomach flatulence or epigastralgia in traditional Chinese medicine were common and frequent diseases. To make the traditional Chinese medicine play its role in the treatment of gastric mucosal injury and related diseases, and to improve the level of research, four aspects including epidemiology, pathogenesis, the approach of drug intervention and the new drug development thoughts of gastric mucosal injury and related diseases have been reviewed in this paper.

Key words gastric mucosal injury and related diseases; Chinese materia medica; new drug development

胃部疾病以胃黏膜损伤为典型特征, 所以胃部疾病又称胃黏膜损伤相关疾病。现在认为, 胃黏膜损伤相关疾病是由于胃中防御因子与攻击因子之间失去平衡而造成胃黏膜发生疾病, 在中医学中被称为“胃痞”、“胃脘痛”, 常伴有“呕吐”、“返酸”等症状^[1-2]。本文从流行病学、发病机制、药物干预途径和治疗胃黏膜损伤相关疾病的中药新药开发思路 4 个方面进行总结。

1 流行病学

胃黏膜损伤相关疾病都是一些常见病、多发病,

主要包括急性胃黏膜疾病、慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜脱垂、胃癌等疾病, 而且不同疾病的流行病学有各自的特点, 具体表现如下。

慢性胃炎是一种常见病, 其发病率在各种胃病中居首位, 占门诊胃镜检查病人的 80%~90%^[3]。本病起病缓慢, 时轻时重, 病程较长。临床表现为上腹疼痛、饱胀、嗝气、返酸、烧心、恶心、呕吐、食欲不振、乏力等。严重者可出现明显消瘦、贫血等症状。慢性胃炎的发病率常常和年龄有关系, 有资料表明 20~40 岁的人群中 47% 的人胃黏膜尚属

收稿日期: 2010-04-23

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划资助项目 (2006BAI06A01, 2007BAI41B06)

作者简介: 许海玉, 男, 湖南永兴人, 在读博士, 主要研究方向为中药学及其中药药代动力学。

* 通讯作者 张铁军 Tel: (022) 23006848 E-mail: tiezheng4@sina.com

正常,而60岁以上的人群中只有18%的在正常范围。国外有人估计此病发病率占全部人口的30%,我国尚未见报道,但江苏49 226例纤维胃镜检查发现,慢性胃炎占54.92%,亦有报道胃镜检查的病人中80%~90%有胃黏膜的炎症,且男性多于女性。

消化性溃疡是常见病、多发病,可发生于任何年龄,发病率占人口的10%~12%。经过胃镜确诊的消化性溃疡占住院病人的0.31%,其中胃溃疡和十二指肠溃疡之比为1:3。可发生在任何年龄,但青壮年为多,男性多于女性,两者之比约为3:1,中国南方高于北方。若防治不当,可引起严重的并发症,如大出血、胃穿孔或幽门梗阻,因此,积极防治本病有着重要意义。

胃黏膜脱垂病在临床上不多见,好发于30~60岁的男性患者,但由于病情严重时黏膜脱垂可产生幽门梗阻、出血及坏死,故需积极进行防治^[4]。

胃癌依然是全球最为常见的人类癌症,胃癌的发病率在不同国家和地区差别很大,美国、加拿大、新西兰、澳大利亚和热带国家较低,而日本、智利、中国、冰岛较高。在过去50年中,世界上许多国家包括日本在内,胃癌的发病率和死亡率均已下降,但在此期间,其总的5年生存率无明显提高。我国的胃癌发病率比较高,居我国恶性肿瘤的首位,以西北地区(青海、宁夏、甘肃)和东南沿海地区(江苏、浙江、福建、上海)发病率最高,而广东、广西、贵州发病率较低。据资料统计,男性胃癌发病率高于女性,男女之比为2.3:1~3.6:1,年龄大多数在40岁以上,每年死于胃癌的患者超过16万,占消化道肿瘤的1/2。近年来,胃癌的防治研究工作取得了很大的进展,病因研究、早期级中西医结合治疗均获得一定成效。提高胃癌的早期诊断率,将能大大提高治疗效果和5年的生存率,而胃癌一级预防的措施包括饮食调节方面的一些做法均尚待确认^[5]。

2 发病机制

在发病机制方面,中医和西医的认识不一样。中医是朴素的辩证唯物论,用人文的视角来审视胃黏膜损伤相关疾病,从阴阳、五行、六淫、七情病因学等方面探讨病因病机;西医则从遗传因素、物理化学致病因素、微生物致病因素、不良生活方式致病因素等探讨病因病机。

2.1 对胃黏膜损伤相关疾病发病机制的传统认识

中医认为引起胃黏膜损伤的原因很多,主要可

以分为禀赋不足、外感六淫、饮食所伤、劳逸过度、七情失调、他病传变等。禀赋不足是指人之生禀受于父母的精气。父母多病体衰,精气亏虚,皆可导致子女精气禀赋不足。故出生后,多表现为形体懦弱,脏腑失健,抵抗力低下,尤以脾胃系统的功能低下最为突出。外感六淫是指中医认为“风”“寒”“暑”“湿”“燥”“热”都是致病邪气,都可以引起胃病,但常见的是风寒邪气,人感受寒邪以后,气血凝滞、流行不畅,胃中阳气不能舒展,使肌肉收缩痉挛,产生胃病。饮食不节是指进食时间无规律,特别是偏嗜某种食物、不洁食物等。胃是一个消化器官,任何一种饮食不正常都可以引起胃的病变。有些人由于工作忙、经常出差等原因,进食不规律,饥饱失常,食物不洁,食有偏嗜引起饮食停滞,胃气受阻,谷浊之气不能和降,导致胃病。情志失调指精神因素与胃病的关系。七情指喜、怒、忧、思、悲、恐、惊,其中以忧、思、怒对脾胃影响较大。在临床当中也常常发现精神紧张、焦虑不安、忧思悲伤以及气郁恼怒等情志因素都可以引起胃病。

2.2 对胃黏膜损伤相关疾病发病机制的现代认识

西医认为胃黏膜损伤相关疾病与幽门螺杆菌的感染和胃黏膜屏障作用的损坏有关。

2.2.1 幽门螺杆菌的感染

幽门螺杆菌 *H. pylori* (HP) 是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子^[6-7],并且是胃腺癌及胃黏膜相关恶性淋巴瘤(MALT)的诱发因素之一。国际癌症研究中心(IARC)于1994年将 *H. pylori* 列为I类致癌因子。HP致病因子及致病机制是研究的热点。HP感染可诱导胃上皮细胞产生白细胞介素-8(IL-8),而IL-8是强有力的中性粒细胞趋化与活化因子。HP感染会增加上皮间巨噬细胞分泌IL-1、肿瘤坏死因子- α (TNE- α)等,此类细胞因子也可通过激活IL-8的转录因子而增加其分泌,使大量中性粒细胞聚集于感染局部,造成胃黏膜上皮细胞损伤^[8];HP感染可促使宿主产生不具有免疫保护作用的抗体及特异性T细胞克隆,病理上反映为胃黏膜局部淋巴细胞及单核细胞浸润;HP可促进慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生及异型增生的形成,与胃癌发生的早期阶段密切相关,其主要机制为HP感染增加胃上皮细胞的增殖与凋亡^[9],环氧化酶-2(COX-2)是黏膜炎症的上皮细胞生长的重要调节物质,能影响前列腺素(PG)的合成^[10]。从而使胃黏膜的防御能力降低。环氧化酶基因的表达是对HP

感染的直接反应。胃黏膜屏障损伤是诸多胃黏膜疾病的共同病理改变,是胃病诊治工作的核心。胃黏膜炎症损害浅层会导致浅表性胃炎和糜烂性胃炎,损害深层则产生胃溃疡和萎缩性胃炎,萎缩性胃炎可由浅表性胃炎发展而来,同时常出现肠腺化生和不典型增生等癌前病变,进一步可发展为胃癌。

2.2.2 胃黏膜屏障作用的损坏

胃黏膜保护屏障共分为5层,第1层包括黏液、碳酸氢盐、表面活性磷脂及免疫球蛋白,该层物质由胃黏膜分泌,又称为黏液屏障;第2层主要是指胃上皮细胞顶膜与细胞间紧密连接,它能防止氢离子反渗,是形成胃组织与胃腔间pH陡峭梯度的关键,又称胃黏膜屏障;第3层是指胃黏膜血流,血流充足才能运输氧和营养成分,并维持胃黏膜的功能和结构更新,促进黏液生成和分泌,以将壁细胞产生的碳酸氢根离子运输至上皮细胞分泌入黏液层;第4层是黏膜免疫系统,包括肥大细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞等,感受异物或有害成分,形成炎症性反应;第5层涉及黏膜损伤后的修复,如胃腺生成、神经再生和微循环重建等,它包括许多细胞和调控因子,如上皮细胞、成纤维细胞、血内皮细胞、免疫细胞等。以上5个层次是互相联系、互相影响的,并接受神经-体液因素调节。

胃黏膜攻击因子主要有:①胃酸和胃蛋白酶:胃酸在 $\text{pH}<3$ 的条件下不仅能使胃蛋白酶原激活成胃蛋白酶,产生自身消化作用,还会使氢离子反渗,直接损伤胃黏膜;②胆汁:反流入胃可洗涤黏液,脂解胃上皮细胞膜,破坏黏液屏障和胃黏膜屏障,造成胃黏膜损伤;③细菌及毒素:特别是幽门螺杆菌在幽门区定植,产生毒素和具有毒性的酶类,损伤胃黏膜;④药物:如非类固醇类抗炎药(NSAID)和皮质类固醇等均可直接破坏胃黏膜屏障;⑤免疫损伤:当受到致病原侵袭时,警戒细胞感受异物成分,释放炎性介质,增加粒细胞浸润,产生氧自由基致胃黏膜损伤;⑥应激因素:当机体遭受严重创伤、烧伤或严重器官功能衰竭时,会产生应激反应,丘脑-垂体-肾上腺系统亢奋,分泌大量胃酸导致急性胃黏膜病变;⑦刺激性饮食:咖啡、浓茶、尼古丁、乙醇等均可刺激泌酸,并破坏胃黏膜屏障。

不同的攻击因子引起胃黏膜病变的机制不同,但它们有一个共同的机制就是防护因子与攻击因子失衡导致的基本病理生理过程。当攻击因子增强或

防护因子减弱时,胃屏障就会遭到破坏,引起氢离子反渗,肥大细胞释放组胺,并刺激壁细胞加强泌酸,进一步加重了氢离子反渗,导致恶性循环,同时还会刺激嗜铬细胞分泌5羟色胺,后者与组胺协同引起胃黏膜微循环障碍,于短期会出现充血、水肿等炎症反应,长期则可导致糜烂与溃疡形成。

我们应抓住胃黏膜损伤的主要机制,针对胃黏膜损伤的主要矛盾,对攻击因子采取抑制措施,对防护因子采取扶持和加强方法,以尽快治愈胃黏膜损伤性病变。

3 药物干预途径

中药对胃黏膜屏障保护的研究,有复方的研究,有单味中药及中药有效成分提取物的研究及其保健品的研究,主要通过以下途径进行干预。

3.1 增强胃黏膜屏障功能

中药能增强胃黏膜屏障功能,其机制有以下几个方面:(1)增强胃黏液——碳酸氢盐屏障,如常江等^[11]通过对大鼠乙醇性急性胃黏膜损伤的研究,采用Corne和Bolton的阿辛蓝染色法测定证实,丹参可促进胃壁结合黏液分泌,先后用消炎痛抑制和外源性PGE1反抑制实验,提示其促进黏液分泌作用可能部分是由刺激内源性的前列腺素(PGs)合成和释放所介导;(2)胃黏膜细胞保护作用——中药作为一种外源物质可促进胃上皮细胞更新,增强防御功能,也可诱导内源性保护因子,如前列腺素(PGs)等的产生和释放,发挥细胞保护作用,如张丽红等^[12]采用大鼠胃黏膜失血(休克)/再灌注模型,静注丹参提取物(DSEF)可明显降低黏膜损伤指数及细胞内钙水平,增加6-keto-PGF1/TXB2比值,抑制钙内流,恢复细胞的正常能量代谢,从而保护胃黏膜;(3)改善胃黏膜血流和微循环——黏膜血流量减少和微循环障碍,细胞物质及能量代谢将发生紊乱,细胞结构和完整性遭破坏而致胃黏膜损伤,中药改善胃黏膜血流和微循环,随时带走反流入黏膜的 H^+ ,保证黏膜细胞的快速新陈代谢而不断提供丰富的氧和营养物质,如李和泉等^[13]用反射光谱法、氢气清除法,研究川芎嗪(TMP)对大鼠胃黏膜血液动力学的影响,结果是,TMP对胃黏膜缺血及微循环障碍的血液灌注有明显改善作用,表现为静注TMP后黏膜表层微循环血流量(ΔEr),Hb氧饱和度及胃黏膜血流量(GMBF)增加;(4)清除自由基——自由基是体内的正常代谢产物,在病理状态下,自由基生成过多或清除障碍,便会造

成机体损害,中药对 OFR 引起的胃黏膜损伤有良好的保护作用,如鄢顺琴等^[14]实验发现胃痛灵(WTL)可防止乙醇致大鼠胃黏膜急性损伤,使大鼠红细胞、血浆及胃黏膜组织内 SOD 活性增高,丙二醛(MDA)明显下降,证明 WTL 可通过酶及非酶系两大途径清除自由基,抑制脂质过氧化。

3.2. 抗 HP

随着中药抗 HP 的优势越来越显现,寻求抗 HP 有效的中药越来越受人们的重视,抗 HP 的中药不断被发现。一方面中药可以使 HP 的毒力削弱,使其致病性下降,甚或转化为无毒的 HP^[15],另一方面中药表现为增强黏膜的保护作用、抗酸、抗 HP 等多种综合治疗作用。刘波等^[16]对黄连、枳实、紫草等分别进行抗 HP 研究,证明上三味药对 HP 均有一定的杀灭作用。谭圣娥等^[17]用疡必愈止痛片(木香、九香虫、栀子等)治疗消化性溃疡 25 例,疗程为 4 周,HP 阴转率 71.43%,且对胃脘痛止痛效果好。童玉梅等^[18]用胃宁汤防治溃疡病复发显示良好的效果,并对 HP 的根除率达到 76.67%。

3.3 促进胃黏膜 PGE 合成

多种胃黏膜损伤均伴有胃黏膜 PGE 合成减少,某些中药的胃黏膜保护作用与其提高胃黏膜 PGE₂ 的水平有关。张丽红等^[19]采用大鼠胃黏膜失血(休克)/再灌注模型,静注丹参提取物(DSEF)可明显降低黏膜损伤指数及细胞内钙水平,增加 6-keto-PGF/TXB₂ 比值,抑制钙内流,恢复细胞的正常能量代谢,从而保护胃黏膜。丹参提取物 iv 对大鼠失血再灌引起的胃体部黏膜损伤有明显的抑制作用,同时能显著提高胃体部前列腺素水平。丹参水溶液 ig 可对抗乙醇引起的胃黏膜过氧化脂质(LPO)升高,并使 SOD、GSH-Px 活性明显升高^[20]。川芎嗪注射液对乙醇所致胃黏膜脂质过氧化产物丙二醛(MDA)升高有降低作用^[21]。许多中药及其有效成分有增强该屏障的作用。刘良等^[22]预先以党参煎剂给大鼠 ig,能有效防止无水乙醇、0.6 mol/L HCl 和 0.2 mol/L NaOH 引起的胃黏膜损伤,其抗损伤的有效成分为水溶性部分 VII~II,进一步研究表明 VII~II 能明显提高正常大鼠胃壁结合黏液量,减少无水乙醇所致的胃黏膜电位差下降。

4 治疗胃黏膜损伤相关疾病的中药新药开发思路

4.1 以中医药理论为基础,结合现代研究成果指导新药的研究开发

祖国医学博大精深,有着数千年的临床经验,

对胃黏膜疾病的病因病机有较深刻的阐述。胃黏膜疾病属于“脾胃病”范畴,称之为“胃脘痛”、“嘈杂”、“吞酸”、“呕吐”、“痞满”、“呃逆”、“嗳气”等,其基本病机是脾胃受纳、运化和升降失常,气血瘀阻不通,依据中医理论,参照四诊所见,确定中医证型,施予相应方药,这是当前临床上最通用的治疗方式。在治法上多采用通法,使气血调畅,纳运复常,其痛自愈。但还须辨虚实寒热,分别给出治法。寒凝者当散寒行气,食积者当消积导滞,阴津亏虚者当养阴益胃。在辨证论治的同时,注意药物的适当选择,对提高疗效起到十分重要的作用,如气滞时当选用理气药,寒凝时当选用温中药,食积时当选用消食药等。

近几年有些学者根据胃镜及胃黏膜的病理变化与中医的辨证相对照,借以探讨中医各证型的实质,使中医辨证客观化,从而更好地指导治疗。如胃镜下见胃黏膜苍白、灰白或红白相兼以白为主者,可视为气血亏虚不能荣养胃黏膜而致胃腺体萎缩的表现;胃黏膜有渗出糜烂充血者,可视作脾失健运,湿浊不化而内蕴脾胃;伴胆汁反流者,又当属肝胆气机郁结,横逆犯胃,胃气上逆而致;病理报告见肠腺化生或不典型增生者,考虑其病理性块状物为瘀血所致。胃镜下所见胃黏膜的病理变化与多数学者对慢性胃炎病机的认识不谋而合。慢性胃炎病机特点为虚实夹杂与气血失调两方面:虚重在脾气(阳)虚弱和胃阴不足;实主要指湿浊、郁热瘀血阻滞。气血失调,表现为气滞和血瘀,气滞为肝胃气滞,血瘀为胃脘气滞血瘀。

由于本病多和其他脏腑病变病情交错,且相互影响,因此在临证时仅从舌、脉及主诉收集资料,有时疗效并不明显,特别是病人的自觉症状与胃镜病理变化往往不一致,有人自觉病情较重而胃镜报告并未如病者感觉的那么严重,而部分萎缩性胃炎已发展至胃癌前病变,患者的自觉症状却一般,甚至无任何胃病的症状,这给中医临床辨证带来了一定困难。近年来把胃镜的病理特征作为辨证的依据治疗慢性胃炎的报道逐渐增多,弥补了中医宏观辨证的不足,有助于提高辨证用药的疗效。

随着分子生物学的飞速发展,如分子生物学、信息系统等使中医学对胃黏膜损伤的发生发展从分子、基因、细胞凋亡等角度更加深入地研究,揭示其胃黏膜保护作用机制,并在此基础上探索分析胃黏膜损伤的中医病机,使中医学对胃黏膜损伤发

生发展过程的认识,能够形成一个比较系统的理论体系,并以此为契机,发挥中医的特色和优势,使胃黏膜损伤的中医治疗,走出滞留在传统理论研究基础上的困境,为创立具有中国特色胃黏膜损伤的新治疗体系奠定理论基础,从临床上探索出符合国情、行之有效的新的治疗方案,特别是防治胃癌这一难关上,可望获得某些突破性的进展。

4.2 根据中医辨证分型,辨证与辨病相结合,细化新药的开发,是提高胃黏膜疾病中药新药市场竞争优势的关键

一般可将脾胃病分为5个证型,即脾胃虚弱型(含虚寒)、肝胃不和型、胃阴不足型、脾胃湿热型、胃络瘀血型。辨证与辨病相结合,根据胃黏膜相进行分析,认为肝胃不和型胃黏膜多红白相兼,以白为主;脾胃湿热型胃黏膜充血、水肿、糜烂;脾胃虚弱型胃黏膜苍白,多有中度以上萎缩;胃阴不足型胃黏膜有肠上皮化生、异形增生。但现在辨证分型依据还存在不同,证型缺乏规范化标准,有待进一步完善和规范。

以中医的辨证分型论治胃黏膜损伤不仅临床症状可明显改善,而且病理组织改变也可获得不同程度的逆转。在《黄帝内经》的辨证思维方法和医圣张仲景的辨证论治原则指导下,国内外学者继承发扬了中医药治疗“胃溃疡”的重要思想,并结合了近年来中医对胃黏膜损伤相关疾病辨证论治的实际,以传统方剂为基础,提出了不同的分型治疗的方药。

4.3 开发胃黏膜疾病中药新剂型

胃滞留型制剂是近几年迅速发展起来的一种剂型,它通过滞留制剂在胃中缓慢持久地释放药物,改善药物的吸收,提高药物的生物利用度,而且有胃的靶向作用,对胃部疾病的治疗起到了积极的作用。它可以分为漂浮型胃内滞留系统、膨胀型胃内滞留系统和生物黏附型胃内滞留系统等类型^[23]。把这种新剂型应用于治疗胃黏膜损伤相关疾病的新药的研究开发中,将对胃部疾病的治疗起到了积极的作用。

参考文献

- [1] 白音人,莫日根.苦参碱对大鼠实验性胃黏膜损伤的保护作用[J].中草药,1996,27(12):729-731.
- [2] 耿志国,郑世玲.白芨对盐酸引起的大鼠胃黏膜损伤的保护作用[J].中草药,1990,21(2):24-26.
- [3] 柴可夫.慢性胃炎[M].北京:科学出版社,2000.
- [4] Yakabi K, Nakamura T. Acute gastroduodenal mucosal

- lesion [J]. *Nippon Rinsho*, 1998, 56 (9): 2336-2342.
- [5] 王立新.胃粘膜保护机制研究进展[J].胃肠病,2000,5(4):246-247.
- [6] 杨利剑.幽门螺杆菌与上消化道疾病的关系[J].数理医药学杂志,2002,15(4):363-365.
- [7] Vandeplas Y. *Helicobacter pylori* infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6 (1): 20-31.
- [8] De Bernard M, Arico B, Papini E, et al. *Helicobacter pylori* toxin VacA induces formation by acting in the cell cytosol [J]. *Mol Microbiol*, 1997, 26: 655-674.
- [9] Moss S F, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori* [J]. *Gut*, 1996, 38: 498-501.
- [10] Crbtree J E. Gastric mucosal inflammatory response to *Helicobacter pylori* [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 10 (Suppl): S29-37.
- [11] 常江,邓长生,沈佩弟,等.丹参对大鼠乙醇性胃粘膜损伤的保护作用的研究[J].中国病理生理杂志,1994,10(1):27-29.
- [12] 张丽红,李和泉.丹参提取物F对胃粘膜失血/再灌注损伤的保护作用[J].中国病理生理杂志,1993,9(5):641-643.
- [13] 李和泉,常青,聂桦,等.川芎嗪对不同大鼠胃粘膜血液动力学的影响[J].中国病理生理杂志,1991,7(3):294-296.
- [14] 鄢顺琴,凤良元,陈向涛.胃痛灵胃粘膜保护作用机理研究[J].安徽中医学院学报,1995,14(3):58-60.
- [15] 陆为民.仁术健胃颗粒对慢性萎缩性胃炎患者HP及其CagA基因的影响[J].天津中医药,2003,20(1):26-28.
- [16] 刘波.5种中药制剂杀灭幽门螺杆菌的实验研究[J].中国新药杂志,2002,11(6):457-459.
- [17] 谭圣娥,程丑夫,刘潮,等.疡必愈止痛片治疗治疗消化溃疡24例临观察[J].中医杂志,2001,42(7):423-424.
- [18] 童玉梅,程砚田,郭立茹.宁胃汤抗消化性溃疡复发机理的临床探讨[J].中医药学刊,2005,23(5):943-943.
- [19] 张丽红,姚常柏,张秉均,等.丹参提取物对大鼠胃粘膜再灌注损伤的影响[J].中华医学杂志,1998,78(8):638-639.
- [20] 邓长生,黄梅芳,高志清,等.丹参对大鼠急性胃粘膜损伤后LPO、SOD及GSH-Px含量的影响[J].湖北医科大学学报,1995,16(2):121-123.
- [21] 刘志坚,胡伟.川芎嗪注射液对大鼠胃粘膜损伤的保护作用[J].中药药理与临床,1998,14(3):17-18.
- [22] 刘良,王建华,侯宁.党参及其有效成分抗胃粘膜损伤作用与机制IV、党参部位提取物VII-II对胃粘膜屏障的影响[J].中药药理与临床,1990,6(2):11-14.
- [23] 许海玉,张铁军,赵平,等.中药缓控释制剂的研究现状及研发思路[J].药物评价研究,2010,33(1):30-35.