

去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用及机制研究

万 军, 包奇昌

江西中医药高等专科学校, 江西 抚州 344000

摘 要: **目的** 探讨去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护作用及机制, 为临床应用提供数据。 **方法** 选取雄性健康 SD 大鼠, 采用乙酸烧灼法建立胃溃疡模型。将 40 只模型大鼠随机分为模型组, 去氢吴茱萸碱低、高 (6.25、12.5 mg/kg) 剂量组和阳性对照 (奥美拉唑 10 mg/kg) 组, 另取 10 只健康大鼠设为假手术组。各组大鼠 ig 相应剂量药物, 假手术组与模型组大鼠则给予等量生理盐水。14 d 后, 比较各组大鼠的胃溃疡面积、胃溃疡抑制率、胃黏膜修复因子、血清氧化应激因子、血清炎症因子、胃组织相关蛋白水平。 **结果** 与模型组比较, 去氢吴茱萸碱可显著降低胃黏膜溃疡面积 ($P < 0.05$ 、0.01), 显著升高胃溃疡抑制率; 可有效促进胃组织中三叶因子 1 (TFF1) 和胃组织表皮生长因子 (EGF) 水平的增加 ($P < 0.05$ 、0.01); 可明显降低大鼠血清中丙二醛 (MDA)、环氧酶 2 (COX-2)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和白细胞介素 (IL-6) 水平; 明显提高血清中谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性 ($P < 0.05$ 、0.01); 同时大幅下调胃组织中 Rho、ROCK1、ROCK2 和 NF- κ B 的表达水平 ($P < 0.05$ 、0.01)。 **结论** 去氢吴茱萸碱可通过抗氧化应激、抗炎症因子对大鼠胃溃疡产生明显改善作用, 其潜在作用机制可能与调控 Rho/NF- κ B 信号通路有关。

关键词: 去氢吴茱萸碱; 胃溃疡; 氧化应激; 炎症因子; Rho/NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.52 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)18-4698-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.013

Protective effect of dehydroevodiamine on gastric mucosa of rats with experimental gastric ulcer and its mechanism

WAN Jun, BAO Qi-chang

Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

Abstract: Objective To investigate the protective effect and mechanism of dehydroevodiamine on gastric mucosa of rats with experimental gastric ulcer and its mechanism, so as to provide objective data for clinical application. **Methods** Male SD rats were selected and the gastric ulcer model was established by acetic acid cauterization. Forty model rats were randomly divided into model group, dehydroevodiamine low-dose (6.25 mg/kg) group, dehydroevodiamine high-dose (12.5 mg/kg) group, and positive control (omeprazole 10 mg/kg) group. Another 10 healthy rats were selected as the sham group. The rats in each group were ig the corresponding dose of drugs, while the rats in the sham group and the model group were given the same amount of normal saline. After the end of experiment for 14 d, the area and inhibition ratio of gastric ulcer, repair factor of gastric mucosa, serum oxidative stress factor, inflammatory factor, and gastric tissue-related protein levels were compared. **Results** Compared with the model group, dehydroevodiamine could decrease the area of gastric ulcer significantly ($P < 0.05$, 0.01), and increase the inhibition ratio of gastric ulcer significantly. Dehydroevodiamine could increase the trefoil factor family 1 (TFF1) and stomach tissue epidermal growth factor (EGF) significantly ($P < 0.05$, 0.01), and could decrease the serum malondialdehyde (MDA), cyclooxygenase 2 (COX-2), tumor necrosis factor (TNF- α) and IL-6. Dehydroevodiamine could increase the activity of glutathione peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) ($P < 0.05$, 0.01), and could decrease the expression levels of Rho, ROCK1, ROCK2 and NF- κ B in gastric tissues ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** Dehydroevodiamine can significantly improve gastric ulcer in rats through anti-oxidative stress and anti-inflammatory factors, and its potential mechanism may be related to the regulation of Rho/NF- κ B signaling pathway.

Key words: dehydroevodiamine; gastric ulcer; oxidative stress; inflammatory; Rho/NF- κ B signaling pathway

收稿日期: 2020-07-16

作者简介: 万 军 (1981—), 男, 江西抚州人, 硕士, 讲师, 主治中医师, 主要从事中医脾胃病和肾病的诊治和研究。

Tel: 13879490464 E-mail: 32622131@qq.com

消化性溃疡是临床常见的发生在胃与十二指肠的溃疡,其门诊新症发病率约占 0.19%,1 年内复发率约为 1.5%^[1]。胃溃疡是临床常见、发病率较高、难治愈性的消化性溃疡,其发病机制主要为胃黏膜表面的“损伤因子”和“保护因子”之间的失衡,胃消化液将胃黏膜消化从而导致黏膜基层组织损伤^[2]。应激状态、物理和化学刺激的条件均可诱发胃溃疡,而胃酸分泌异常是引起溃疡的主要原因^[3]。临床胃溃疡患者常采用 H₂ 受体阻滞剂和质子泵抑制剂等药物进行干预,但因其不良反应、复发率高等问题使得胃溃疡的治疗策略受到限制。因此寻找新的胃溃疡治疗药物具有重大意义。

胃溃疡属中医“胃脘痛”“胃痞满”范畴,常因情绪失畅、脾胃虚弱或饮食不节等原因造成,引起脾胃受伤、食物滞留而产生反酸、恶心与嗝气等症状,久而久之则可致胃痛和呕吐^[4]。中医常用辨证疗法,使其到达活血化瘀、脾升胃降、通则不痛的功效^[5]。吴茱萸属芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth., 石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实,始载于《神农本草经》。其性热,味辛、苦,具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻等功效,临床用于寒凝疼痛、胃寒呕吐或虚寒泄泻等疾病的治疗^[6-7]。从 20 世纪 60 年代起,国内外学者从吴茱萸中分离出各类生物碱、柠檬苦素、黄酮和酚酸等。而药理学研究发现吴茱萸具有良好的镇痛、抗菌、止呕、止泻和抗肿瘤作用,且其在抗胃溃疡方面疗效明确^[8-10]。目前,去氢吴茱萸碱的研究主要集中在大脑功能保护方面^[11-12],然而其是否参与了吴茱萸的抗胃溃疡活性尚不明确。因此,本课题组拟建立胃溃疡大鼠模型,深入挖掘去氢吴茱萸在胃溃疡治疗方面的作用及机制,为胃溃疡的治疗提供新的策略,也为吴茱萸的临床应用夯实科学依据。

1 材料

1.1 动物

清洁级健康雄性 SD 大鼠 (180~200 g),8 周龄。北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号 SCXK(京)2016-0011。大鼠饲养于层流架中,每组 10 只,自由进食饮水,(23±2)℃,湿度 45%~65%,12 h/12 h 昼夜交替。

1.2 实验试剂及仪器

去氢吴茱萸碱(质量分数≥98%,产品批号

FY2221-B,南通飞宇生物科技有限公司);奥美拉唑胶囊(产品批号 20150725,哈药集团三精制药诺捷有限责任公司);丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、环氧化酶-2(COX-2),均购自南京建成生物工程研究所;三叶因子 1(TFF1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和表皮细胞生长因子(EGF),美国 Sigma-Aldrich 公司;细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒(P0028)购自上海碧云天生物技术有限公司;Ras 同源蛋白(Rho)、Rho 相关激酶 1(ROCK1)、Rho 相关激酶 2(ROCK2)和核转录因子(NF-κB),均购自美国 Abcam 公司;彩色预染蛋白质 marker、蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒、PVDF 膜等均购自武汉博士德生物工程有限公司;电泳仪、电泳槽均购自美国 E-C Apparatus 公司;Western blotting 转膜系统、Gel Doc 凝胶成像仪均购自美国 Bio-Rad 公司;ELx808 酶标仪购自美国 Biotek 公司;3K15 离心机购自德国 Sigma 公司。

2 方法

2.1 模型建立、分组和给药

将 SD 大鼠适应性喂养 5 d 后禁食不禁水 24 h,ip 3%戊巴比妥钠 0.01 mL/100 g 体质量进行麻醉。0.5%碘伏对大鼠腹部皮肤消毒,随后沿左肋下缘开腹,将胃轻轻拉出。于胃窦前壁小弯侧肌层和浆膜层之间注射 50 μL 冰乙酸,直至出现白色不透明隆,逐层缝合腹壁^[13]。另取 10 只进行手术但未注射冰乙酸的大鼠作为假手术组。继续饲养 5 d,取 40 只造模成功大鼠(食欲下降、活动减少、四肢无力)分为模型组,去氢吴茱萸碱低、高(6.25、12.5 mg/kg)剂量组和阳性对照(奥美拉唑 10 mg/kg)组。各给药组大鼠 ig 相应剂量药物,模型组和假手术组 ig 等量生理盐水。各组大鼠每日给药 1 次,连续 2 周。

2.2 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃溃疡的影响

待大鼠处死后取出胃体,将各组大鼠的胃分为 2 份,并分别进行如下操作:取 1 份胃剖开,采用游标卡尺对溃疡长度(d_1)和宽度(d_2)进行测量,设溃疡最大直径为 d_1 ,以其垂直的最宽长度为 d_2 ,并计算胃溃疡面积(S)和胃溃疡抑制率^[14]。随后将胃进行固定,经过常规脱水、透明、浸蜡与包埋等步骤,切成 4 μm 薄片,对其进行 HE 染色,中性树胶封片,置于显微镜下进行观察、拍摄。同时,

用生理盐水清洗另 1 份胃, -80°C 存放, 用于后续胃组织蛋白检测。

$$S = \pi \cdot d_1/2 \cdot d_2/2$$

$$\text{胃溃疡抑制率} = (S_{\text{模型}} - S_{\text{给药}}) / S_{\text{模型}}$$

2.3 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜修复因子的影响

对大鼠采用腹部主动脉取血, 静置 30 min 后低温离心 (3 500 r/min) 5 min, 分离上层血清并与 -20°C 保存。根据试剂盒说明书检测血清中 TFF1 和 EGF 水平。

2.4 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠血清生化指标的影响

对大鼠采用腹部主动脉取血, 静置 30 min 后低温离心 (3 500 r/min) 5 min, 分离上层血清并与 -20°C 保存。根据试剂盒说明书检测血清中氧化应激因子 MDA、GSH-Px、SOD 和炎症因子 COX-2、TNF- α 、IL-6 水平。

2.5 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃组织相关蛋白水平的影响

取胃组织溶于裂解缓冲液中, 根据 BCA 试剂盒说明书对蛋白浓度进行测定。经上样缓冲液孵育后, 各组取等量蛋白使用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 随后转移到聚偏二氟乙烯膜。经 5% BSA 封闭后入 Rho、ROCK1、ROCK2 和 NF- κB 一抗 (1:1 000) 在 -4°C 冰箱孵育过夜。次日在常温条件下滴加二抗 (1:2 000) 孵育 30 min, 化学发光蛋白检测试剂盒显影成像。使用 Image J 软件对蛋白表达进行半定量, β -Tubulin 作为内参。

2.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件包进行数据统计。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 One-way ANOVA 方差分析。

3 结果

3.1 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃溃疡的影响与模型组比较, 去氢吴茱萸碱低、高剂量组和

奥美拉唑组大鼠胃黏膜溃疡面积明显缩小 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且去氢吴茱萸碱高剂量组和奥美拉唑组的改善作用最为明显 ($P < 0.01$)。且去氢吴茱萸碱高剂量组和奥美拉唑组的胃溃疡抑制率分别为 (52.88 ± 6.43) %、(57.02 ± 4.33) %, 略高于去氢吴茱萸碱低剂量组, 见表 1。HE 染色显示模型组大鼠的胃黏膜受损严重, 坏死性病变深入黏膜, 黏膜下层广泛水肿, 白细胞浸润进入黏膜下层。不同质量浓度的去氢吴茱萸碱处理后, 胃黏膜总溃疡面积、水肿及白细胞浸润减少。同样奥美拉唑治疗的大鼠, 存在表面上皮黏膜的轻度破坏, 但不存在深层黏膜损伤。见图 1。

表 1 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃溃疡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effects of dehydroevodiamine on gastric ulcer in rats with experimental gastric ulcer ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	胃溃疡面积/mm ²	胃溃疡抑制率/%
假手术	—	—	—
模型	—	12.02 ± 0.43	—
去氢吴茱萸碱	6.25	$9.72 \pm 0.91^*$	36.27 ± 5.89
	12.50	$6.81 \pm 0.55^{**}$	52.88 ± 6.43
奥美拉唑	10	$6.45 \pm 0.77^{**}$	57.02 ± 4.33

与假手术组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$, 下表同

$^{##}P < 0.01$ vs sham group; $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs model group, same as below table

3.2 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃黏膜修复因子的影响

与假手术组比较, 模型组大鼠血清 TFF1 和 EGF 水平略有增加, 但差异并不明显。与模型组比较, 去氢吴茱萸碱低、高剂量组和奥美拉唑组大鼠 TFF1 和 EGF 水平均明显增加 ($P < 0.05$ 、 0.01)。在 TFF1 表达方面, 去氢吴茱萸碱高剂量组和奥美拉唑组的上调作用较强 ($P < 0.01$); 而在 EGF 表达方面, 去氢吴茱萸碱低、高剂量组和奥美拉唑组的作用均较

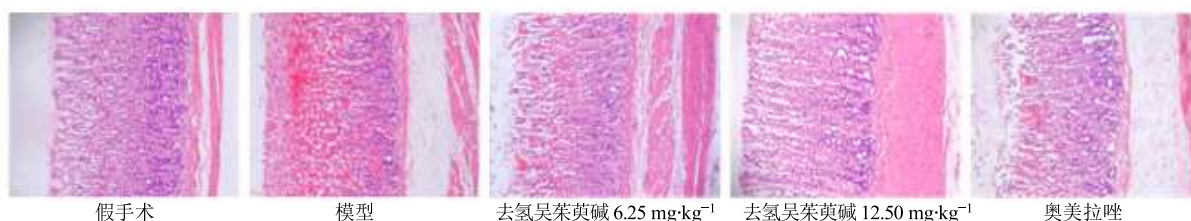


图 1 去氢吴茱萸碱对胃溃疡大鼠胃黏膜的影响

Fig. 1 Effects of dehydroevodiamine on ulceration in gastric ulcer rats

为显著, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠血清氧化应激因子的影响

与假手术组比较, 模型组大鼠血清 MDA 水平显著提升 ($P < 0.01$), GSH-Px 和 SOD 水平显著下降 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 去氢吴茱萸碱低、高剂量组和奥美拉唑组大鼠 MDA 水平明显下降 ($P < 0.05$ 、 0.01), GSH-Px 和 SOD 水平明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。见表 3。

3.4 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠血清炎症因子的影响

与假手术组比较, 模型组大鼠血清 COX-2、TNF- α 和 IL-6 水平显著增加, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 去氢吴茱萸

碱低、高剂量组和奥美拉唑组大鼠 COX-2、TNF- α 和 IL-6 水平明显下降, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01)。见表 4。

表 2 去氢吴茱萸碱对胃溃疡大鼠胃黏膜修复因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of dehydroevodiamine on levels of gastric mucosa repair factor in rats with experimental gastric ulcer ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TFF1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	EGF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
假手术	—	3.39 ± 0.36	4.23 ± 0.48
模型	—	3.84 ± 0.42	4.61 ± 0.39
去氢吴茱萸碱	6.25	4.82 ± 0.34*	6.88 ± 0.60**
	12.50	7.17 ± 0.56**	10.69 ± 1.08**
奥美拉唑	10	6.84 ± 0.60**	9.98 ± 1.18**

表 3 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠血清氧化应激因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of dehydroevodiamine on serum oxidative stress factor in rats with experimental gastric ulcer ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	GSH-Px/(U·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
假手术	—	3.34 ± 0.61	11.88 ± 1.18	64.51 ± 8.91
模型	—	21.35 ± 2.53 ^{##}	4.56 ± 0.76 ^{##}	21.79 ± 3.96 ^{##}
去氢吴茱萸碱	6.25	16.27 ± 1.77*	5.00 ± 0.91	32.08 ± 4.62*
	12.50	9.72 ± 1.52**	7.25 ± 1.23*	48.36 ± 4.22**
奥美拉唑	10	9.32 ± 1.06**	7.99 ± 1.15*	49.30 ± 3.38**

表 4 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠血清炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of dehydroevodiamine on serum inflammatory cytokines in rats with experimental gastric ulcer ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	COX-2/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
假手术	—	10.87 ± 1.13	5.55 ± 1.02	2.38 ± 0.30
模型	—	27.71 ± 2.72 ^{##}	9.34 ± 0.74 ^{##}	7.54 ± 0.51 ^{##}
去氢吴茱萸碱	6.25	22.13 ± 0.97*	8.05 ± 0.64	5.54 ± 0.60*
	12.50	15.42 ± 0.73**	6.43 ± 0.64**	4.21 ± 0.27**
奥美拉唑	10	15.17 ± 1.06**	6.65 ± 0.35**	4.64 ± 0.26**

3.5 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃组织相关蛋白水平的影响

与假手术组比较, 模型组大鼠胃组织中 Rho、ROCK1、ROCK2 及 NF- κ B 的表达水平显著上调 ($P < 0.01$)。经给药后各组大鼠胃组织中 Rho、ROCK1、ROCK2 及 NF- κ B 的表达水平降低, 与模型组比较差异明显 ($P < 0.05$ 、 0.01)。在调控 Rho、ROCK1 和 NF- κ B 表达方面, 以去氢吴茱萸碱高剂量和奥美拉唑的下调作用较为强烈 ($P < 0.01$); 而

在调控 ROCK2 表达方面, 去氢吴茱萸碱高、低剂量和奥美拉唑组的作用均较为显著 ($P < 0.01$)。见图 2。

4 讨论

消化性溃疡通常认为是发生在胃与十二指肠的慢性溃疡, 是一种胃肠相关的多发病、常见病, 其主要表征为血液流动减少、嗜中性粒细胞浸润, 氧化应激和炎症细胞因子的分泌激增等^[15-16]。目前临床胃溃疡治疗常用抗酸药、质子泵抑制剂、H₂ 受体

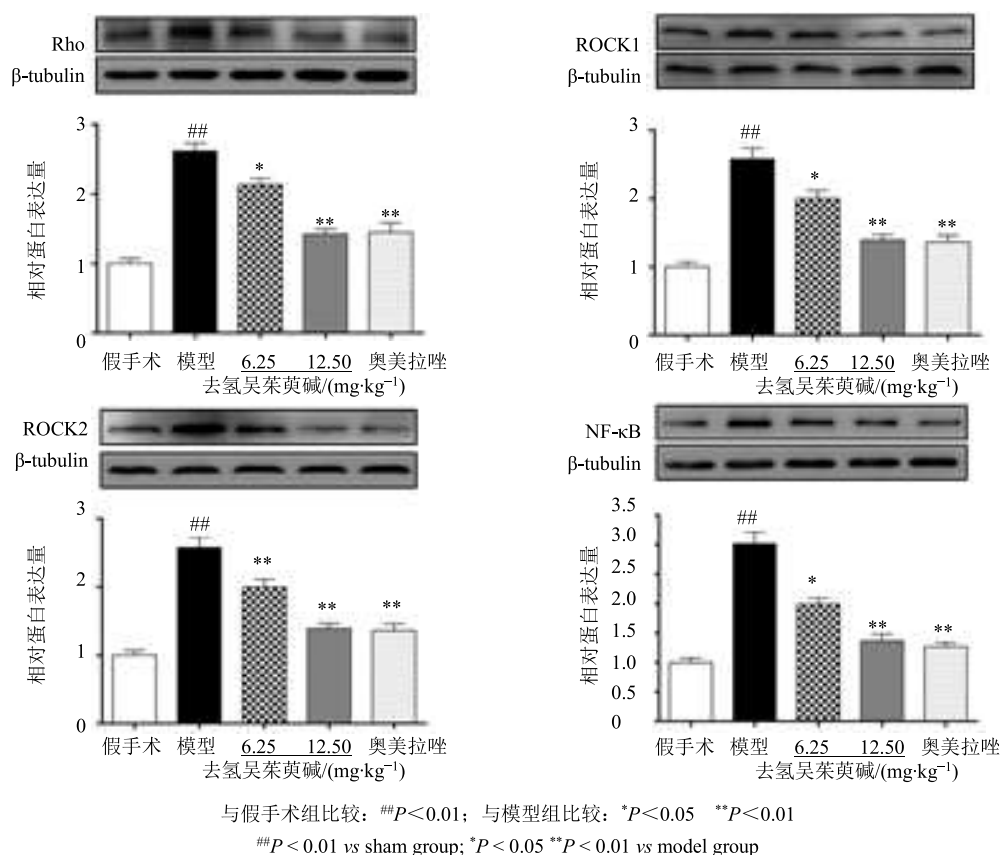


图 2 去氢吴茱萸碱对实验性胃溃疡大鼠胃组织相关蛋白水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effects of dehydroevodiamine on related protein levels in Rho/NF-κB pathway of gastric ulcer rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

阻断剂和抗菌药等,但一系列不良反应日趋严重。因此寻求一种对生理性胃酸分泌和机体菌群影响较小且安全高效的药物迫在眉睫。研究显示天然植物化学提取物具有非营养性的生物学作用,如抗氧化、抗衰老和抗菌等,这些天然产物可提高机体抵抗力,改善心脑血管和消化系统损伤,甚至可下调肿瘤的发生^[17],因此有望从天然产物中挖掘出高效、安全的抗胃溃疡药物。在临床前胃溃疡实验研究中通常采用乙酸型大鼠模型,该模型与临床特点类似如形态、修复过程接近、持续时间久等^[18],适用于药物抗胃溃疡的药效评价和药理机制研究。因此,本课题采用乙酸造模法建立胃溃疡大鼠模型,继而开展关于去氢吴茱萸碱治疗胃溃疡的药效评价及机制研究。

氧化应激可产生大量自由基与活性氧簇,加剧组织脏器损伤,是机体应对外界伤害性刺激的一种应激反馈。研究表明胃黏膜在损伤刺激(如强酸、酒精等)下可产生氧化应激反应,导致抗氧化因子(SOD、GSH-Px)与氧化因子(MDA)失衡,继而损伤胃黏膜,形成胃溃疡、病情绵延难愈^[19]。实验

结果显示去氢吴茱萸碱可有效增加体内 SOD、GSH-Px 水平,降低 MDA 水平,继而调节机体氧化/抗氧化平衡。在溃疡组织中,炎症因子如 TNF- α 、IL-1 大量释放可激活促炎级联反应,诱导 COX-2 生成,继而加剧胃黏膜损伤、抑制溃疡修复。而通过下调 COX-2 表达可抑制胃酸分泌、促进溃疡愈合^[20]。研究结果表明去氢吴茱萸碱可有效抵抗炎症因子 TNF- α 、IL-1 和 COX-2 释放异常而造成的胃黏膜损伤。同时,EGF 作为内源性化合物,在维持胃黏膜完整方面发挥重要作用,可保持胃黏膜完整性、促进胃黏膜自愈,有效缩小溃疡面积并增加血流量^[21-22]。TFF1 属胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽,主要由胃黏膜上皮细胞表达,具有物理屏障功能,可有效抵抗外界刺激对胃黏膜的破坏^[23]。本研究发现,去氢吴茱萸碱能明显增加胃组织中 EGF 和 TFF1 的表达量。由此提示,去氢吴茱萸碱可通过调节机体抗氧化/氧化平衡、改善体内炎症反应,促进胃黏膜修复,最终对胃黏膜溃疡产生保护作用。Rho 家族是一类小 G 蛋白,参与多种细胞信号传导。Rho 激酶(ROCK)作为 Rho 信号通路的效应分子,主要包括

ROCK1 和 ROCK2 两种亚型, 它们在调控单核/巨噬细胞趋化、黏附、增生和炎症反应等方面发挥重要作用^[24]。Rho/ROCK 还可激活 NF- κ B 信号通路, 而 NF- κ B 分布在各种细胞, 参与氧化应激和炎症反应的调节, 继而有效促炎介质 (TNF- α 、IL-6) 的分泌^[25-26]。结果表明去氢吴茱萸碱可有效下调胃组织中 Rho、ROCK1、ROCK2 和 NF- κ B 的表达水平。提示去氢吴茱萸碱可通过介导 Rho/NF- κ B 信号, 继而发挥抗胃溃疡中炎症反应及氧化应激的作用。

综上所述, 去氢吴茱萸碱可通过抑制 Rho/NF- κ B 信号传导, 调控胃溃疡大鼠体内炎症反应, 改善氧化应激, 继而防止胃黏膜损伤。同时促进胃局部的 TFF1 和 EGF 的释放, 加速胃黏膜修复。因此去氢吴茱萸碱可通过抑制胃黏膜损伤、促进胃黏膜修复, 从而发挥治疗胃黏膜溃疡的作用。

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] 黄从新. 内科学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2011.
- [3] 李定格, 张增敏, 陈晓建, 等. 石榴叶水浸剂对大鼠胃酸分泌和实验性胃溃疡作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2003, 19(6): 23-24.
- [4] 林洁, 文颖娟, 白璐, 等. 加味左金汤对乙酸型胃溃疡大鼠胃黏膜损伤的保护作用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(8): 892-894.
- [5] 尚云青, 曹军, 俞捷, 等. 中医食疗辅助中医药治疗阴虚证胃溃疡疗效观察 [J]. *云南中医中药杂志*, 2013, 34(3): 31-32.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [7] 李冀, 蒋蕾, 毕君辉. 吴茱萸汤的临床应用及实验研究进展 [J]. *中医药信息*, 2008(5): 66-68.
- [8] 刘珊珊, 周兴清, 梁彩霞, 等. 吴茱萸水提取物化学成分研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(8): 66-72.
- [9] Hamasaki N, Ishii E, Tominaga K, et al. Highly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Wu-Chu-Yu), against *Helicobacter pylori* in vitro [J]. *Microbiol Immunol*, 2000, 44(1): 9-15.
- [10] Wang L, Hu C P, Deng P Y, et al. The protective effects of rutaecarpine on gastric mucosa injury in rats [J]. *Planta Med*, 2005, 71(5): 416-419.
- [11] Park C H, Lee Y J, Lee S H, et al. Dehydroevodiamine·HCl prevents impairment of learning and memory and neuronal loss in rat models of cognitive disturbance [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(1): 244-253.
- [12] Peng J H, Zhang C E, Wei W, et al. Dehydroevodiamine attenuates tau hyperphosphorylation and spatial memory deficit induced by activation of glycogen synthase kinase-3 in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 52(7): 1521-1527.
- [13] 孙凤莲, 宋于刚, 朱新生, 等. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作及溃疡自愈过程中胃窦的组织学观察 [J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(8): 578-581.
- [14] 林军, 陈家欢, 唐平, 等. 氢氧化铝抗实验性胃溃疡的研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2000, 17(3): 397-398.
- [15] Viana A, Fernandes H B, Silva F V, et al. Gastroprotective activity of *Cenostigma macrophyllum* Tul. var. *acuminata* Teles Freire leaves on experimental ulcer models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 316-323.
- [16] de Souza Almeida E S, Filho V C, et al. Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 630-636.
- [17] He P, Zhou R, Hu G, et al. Curcumin-induced histone acetylation inhibition improves stress-induced gastric ulcer disease in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1911-1916.
- [18] Okabe S, Pfeiffer C J. Effects of propantheline bromide and milk plus cheese on healing of chronic gastric ulcers in rats [J]. *Am J Dig Dis*, 1973, 18(9): 746-750.
- [19] Chen P, Shen Y, Shi H, et al. Gastroprotective effects of Kangfuxin-against ethanol-induced gastric ulcer via attenuating oxidative stress and ER stress in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 260: 75-83.
- [20] Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembinski M, et al. Involvement of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 activity in the therapeutic effect of ghrelin in the course of ethanol-induced gastric ulcers in rats [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(1): 95-106.
- [21] Yu Y, Jia T Z, Cai Q, et al. Comparison of the anti-ulcer activity between the crude and bran-processed *Atractylodes lancea* in the rat model of gastric ulcer induced by acetic acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 160: 211-218.
- [22] Cao M, Dong L, Chang X, et al. Effect of Mexican tea herb and pilular adina herb on conrescence of gastric mucosa in experimental gastric ulcer rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2007, 13(2): 132-136.
- [23] Dhar D K, Wang T C, Tabara H, et al. Expression of trefoil factor family members correlates with patient prognosis and neoangiogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18): 6472-6478.
- [24] Jung C H, Lee W J, Hwang J Y, et al. The role of Rho/Rho-kinase pathway in the expression of ICAM-1 by linoleic acid in human aortic endothelial cells [J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 1041-1048.
- [25] Chen T, Mou Y, Tan J, et al. The protective effect of CDDO-Me on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 55-64.
- [26] Hu R, Wang M, Ni S, et al. Salidroside ameliorates endothelial inflammation and oxidative stress by regulating the AMPK/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in AGEs-induced HUVECs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020: 172797.