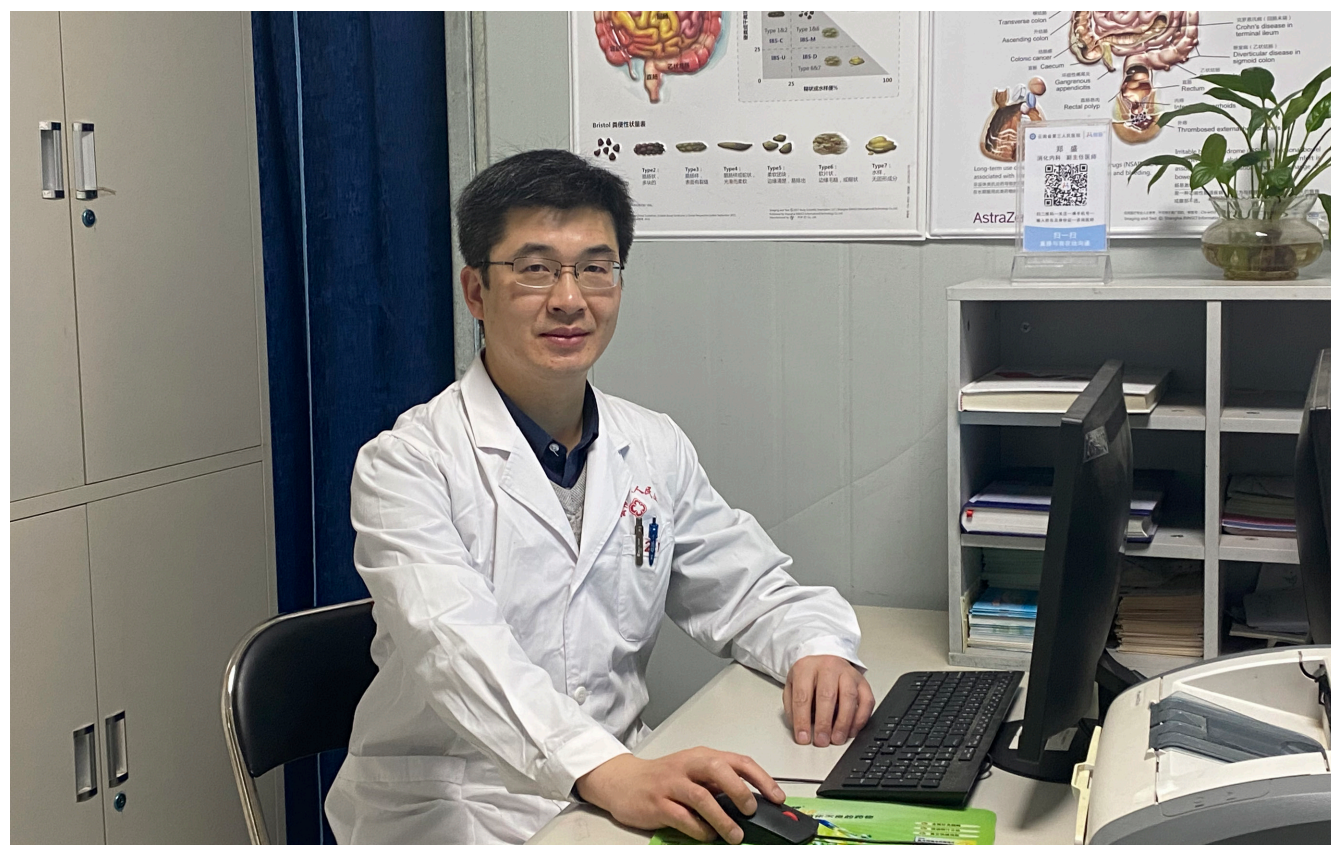


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 7 月 8 日 第 29 卷 第 13 期 (Volume 29 Number 13)



13 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 677 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展
白秀梅, 杨薇
- 684 人工智能与炎症性肠病
陈垒, 李德春

基础研究

- 690 LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究
徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺
- 701 木犀草素对吡哌美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用
王煦, 张娜, 王婷

临床研究

- 707 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用
贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁
- 715 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析
杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 720 m⁶A甲基化修饰在肝癌中的研究进展
金松, 朱小年, 谭盛葵
- 726 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展
杨晨茜, 姚冬梅

临床实践

- 733 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析
朱晓佳, 吴璋莹, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力
- 741 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用
任慧, 顾立强, 陈晶晶

消 息

- 683 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
725 《世界华人消化杂志》修回稿须知
732 《世界华人消化杂志》正文要求
740 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

郑盛, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 云南省第三人民医院消化内科行政副主任, 云南省医学高层次后备人才培养对象. 长期从事消化内科临床工作, 研究方向为干细胞治疗终末期肝病、炎症性肠病的基础和临床研究; 消化内镜技术的临床应用. 发表科研论文30余篇, 其中SCI收录7篇; 获国家实用新型专利5项; 主持、参与多项省、厅级科研项目; 2018年获云南省科技进步特等奖1项.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 13 July 8, 2021

EDITORIAL

- 677 Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances
Bai XM, Yang W
- 684 Artificial intelligence and inflammatory bowel disease
Chen L, Li DC

BASIC RESEARCH

- 690 LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis
Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y
- 701 Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats
Wang X, Zhang N, Wang T

CLINICAL RESEARCH

- 707 Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease
Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S
- 715 Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment
Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 720 Advances in research of m⁶A methylation in hepatocellular carcinoma
Jin S, Zhu XN, Tan SK
- 726 Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury
Yang CX, Yao DM

CLINICAL PRACTICE

- 733 Efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm
Zhu XJ, Wu ZX, Dai HM, Leng F, Ye CG, Yang L
- 741 Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients
Ren H, Gu LQ, Chen JJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 13 July 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Sheng Zheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, No. 292 Beijing Road, Guandu District, Kunming 650011, Yunnan Province, China. zheng_sheng523@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date July 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

木犀草素对吡哌美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用

王煦, 张娜, 王婷

王煦, 张娜, 王婷, 浙江省台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

王煦, 药师, 主要从事临床药学方面研究.

作者贡献分布: 此课题由王煦与王婷设计; 研究过程由王煦与张娜操作完成; 研究所用试剂由王煦与王婷提供; 数据分析由王煦完成; 本论文写作由王煦和王婷完成.

通讯作者: 王煦, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区下里桥西路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院. wangxu5244@126.com

收稿日期: 2021-03-31

修回日期: 2021-04-30

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats

Xu Wang, Na Zhang, Ting Wang

Xu Wang, Na Zhang, Ting Wang, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xu Wang, Pharmacist, Luqiao Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 1 Xialiqiao West Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. wangxu5244@126.com

Received: 2021-03-31

Revised: 2021-04-30

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

Abstract

BACKGROUND

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs can lead to gastric ulcer. However, there are many side effects associated with the commonly used therapeutic agents for gastric ulcer.

AIM

To investigate the protective effect of luteolin (Lut) on indomethacin (IND)-induced gastric ulcer in rats and the underlying mechanisms.

METHODS

Forty male Wistar rats were randomly divided into a control group, a model group, and low-, medium-, and high-dose Lut groups, with eight rats in each group. A rat gastric ulcer model was established by intragastric administration of IND (40 mg/kg) for 14 d. The low-, medium-, and high-dose Lut groups were given 1 mg/kg, 10 mg/kg, and 100 mg/kg Lut by gavage for 14 d. The control group was given the same volume of carboxymethylcellulose. The macroscopic morphology of the gastric mucosa was observed visually. The pathological changes of the gastric mucosa were examined by HE staining. Apoptosis in the gastric mucosa was detected with the ApopTag Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit. The levels of superoxide dismutase (SOD), reduced glutathione (GSH), and malondialdehyde (MDA) in the gastric mucosa were determined with commercial kits.

RESULTS

Lut administration could reduce IND-induced gastric ulcer in a dose-dependent manner, improve the pathological morphology of gastric mucosal tissues, reduce the apoptosis of gastric mucosal epithelial cells, increase the levels of SOD and GSH in gastric mucosal tissues, and decrease the level of MDA.

CONCLUSION

Lut can alleviate IND-induced gastric ulcer in rats, and the mechanism may be related to the inhibition of gastric epithelial cell apoptosis and antioxidant stress.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Luteolin; Indomethacin; Gastric ulcer

Citation: Wang X, Zhang N, Wang T. Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(13): 701-706

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/701.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.701>

摘要

背景

长期服用非甾体抗炎药可导致胃溃疡。但目前常用的胃溃疡的治疗剂存在诸多副作用。

目的

探讨木犀草素(luteolin, Lut)对吲哚美辛(indomethacin, IND)所致大鼠胃溃疡的防护作用及其相关机制。

方法

40只雄性Wistar大鼠按照随机数字法分为对照组、模型组、低、中和高剂量Lut组, 每组纳入8只大鼠。通过IND(40 mg/kg)的灌胃给药14天构建大鼠胃溃疡模型; 低、中和高剂量Lut组采用IND(40 mg/kg)的给药, 同时用1 mg/kg、10 mg/kg和100 mg/kg的Lut灌胃给药14 d; 对照组给予同等体积的羧甲基纤维素。肉眼观察胃粘膜组织的大体形态; HE染色检查胃粘膜组织的病理学改变; ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡染色检测胃粘膜组织中的细胞凋亡; 试剂盒法检测胃粘膜组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。

结果

Lut给药可以剂量依赖的方式减轻IND诱导的胃溃疡, 改善胃粘膜组织的病理学形态, 降低胃粘膜上皮细胞凋亡水平, 增加胃粘膜组织中SOD和GSH的水平并降低MDA水平。

结论

Lut能减轻IND诱导的大鼠胃溃疡, 且其机制可能与其抑制胃粘膜上皮细胞凋亡以及抗氧化应激作用相关。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 木犀草素; 吲哚美辛; 胃溃疡

核心提要: 木犀草素(luteolin, Lut)对吲哚美辛(indomethacin, IND)诱导的大鼠胃溃疡具有防护作用, 且这一作用可能与其抗氧化和抗胃粘膜上皮细胞凋亡有关。

文献来源: 王煦, 张娜, 王婷. 木犀草素对吲哚美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用. *世界华人消化杂志* 2021; 29(13): 701-706

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/701.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.701>

0 引言

胃溃疡主要是由于胃中的保护性因子和破坏性因子失衡引起的胃黏膜受损而造成的胃内壁的溃疡, 是常见的上消化道疾病^[1,2]。长期使用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是导致胃溃疡的主要原因之一^[3,4]。吲哚美辛(indomethacin, IND)是一种广泛使用的NSAIDs, 但长期服用该类物质能导致胃粘膜完整性丧失相关的胃损伤, 其机制包含产生氧化应激、抑制粘液产生和诱导胃黏膜细胞凋亡等^[5]。虽然, 质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)和2型组胺(type 2 histamine, H2)受体拮抗剂已被用于防治NSAIDs诱导的胃溃疡, 但是长期使用PPI或H2受体拮抗剂依然具有诸多不良反应^[6]。天然药物因具有靶点多和毒副作用低的特点, 尤其是从中筛选具有抗氧化和修复胃黏膜的天然药物分子可能会为发现新的有效的抗NSAIDs诱导的胃溃疡的药物。

木犀草素(luteolin, Lut)是一种广泛存在于水果、蔬菜和草药中具有抗肿瘤、抗肝毒性、抗过敏、抗炎、抗氧化和加快伤口愈合等多种药理活性的生物类黄酮^[7]。根据Lut的药理活性推测其可能具有抗胃溃疡的作用, 而其对IND诱导的胃溃疡的具体作用尚不清晰。因此, 本研究采用IND所致胃溃疡大鼠模型来探讨Lut对IND诱导的胃溃疡的作用并分析其机制, 以期Lut是否可作为治疗IND诱导的胃溃疡的替代药物提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 动物实验与试剂 40只6-7周龄无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性维斯塔尔(Wistar)大鼠(体重190-220 g)购自浙江维通利华实验动物技术有限公司(生产许可证号: SCXK(浙)2019-0001)。IND片(批准文号: 国药准字H14020549; 产品编号: 014202046946)购于临汾奇林药业有限公司; Lut(纯度>98%; 货号: 49968)购自美国Sigma公司; 羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose, CMC; 货号: A50147)购自生工生物工程(上海)股份有限公司; ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡检测试剂盒(S7100)购自美国Millipore Chemicon公司; 铜锌/锰-超氧化物歧化酶(copper zinc/manganese-superoxide dismutase, CuZn/Mn-SOD)活性检测试剂盒(货号: S0103)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione disulfide, GSSG)检测试剂盒(货号: S0053)、丙

二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(货号: S0131S)和二辛可宁酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白浓度测定试剂盒(货号: P0012S)购自上海碧云天生物科技有限公司。

1.2 动物分组与处理 将所有大鼠饲养在SPF级动物房的动物饲养笼里, 给予普通颗粒饲料饲养, 所有大鼠自由饮水饮食。经过适应饲养3 d后, 将所有大鼠分为5组, 即对照组、模型组、低中高剂量Lut组, 每组纳入8只大鼠。实验前, 将IND片磨成粉末, 然后用CMC制成20 mg/mL糊状物。按照文献方法^[8], 模型组大鼠采用IND(40 mg/kg)的连续14天灌胃给药诱发胃溃疡; 低中高剂量Lut组大鼠均在IND灌胃2 h后, 分别用1 mg/kg、10 mg/kg和100 mg/kg的Lut灌胃给药14 d(Lut的剂量参考文献^[9]); 对照组和模型组给予灌胃等体积CMC。

1.3 胃溃疡指数评估 给药方案结束后, 用10%水合氯醛(0.4 mL/100g)腹腔麻醉大鼠, 打开腹腔, 收集胃。用解剖剪沿胃大弯将胃剪开, 并用PBS冲洗干净, 并拍照。按照Guth法^[10]统计各组大鼠的胃溃疡指数。

1.4 胃粘膜组织SOD、GSH、MDA水平测定 用RIPA对胃粘膜组织匀浆后, 用BCA蛋白浓度测定试剂盒检测匀浆液中蛋白浓度。取匀浆液分别按照试剂盒说明书步骤测定大鼠匀浆液中SOD、GSH和MDA水平, 然后用测定的匀浆液中蛋白浓度将匀浆液中SOD、GSH和MDA水平标准化为mg蛋白中SOD、GSH和MDA水平。

1.5 HE染色 将每只大鼠胃粘膜组织固定在10%福尔马林中, 并按常规法包埋在石蜡中。切下5 μ m厚的切片, 经常规脱蜡至水后, 并用苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin, HE)染色。随后用光学显微镜对胃粘膜的HE染色的连续切片进行胃粘膜病变评分。评分标准: 按照充血、出血和上皮细胞变性坏死的面积(0<S \leq 20%, 20%<S \leq 40%, 40%<S \leq 60%, 60%<S \leq 80%, 80%<S \leq 100%)分别计为1、2、3、4、5分。胃粘膜病变总积分=充血积分+出血积分 \times 2+上皮细胞变性坏死积分 \times 3。

1.6 凋亡的测定 取石蜡包埋的胃粘膜切片(5 μ m厚), 经常规脱蜡至水后, 根据制造商的说明书步骤, 使用ApopTag过氧化物酶原位细胞凋亡检测试剂盒对样品切片进行染色。在光学显微镜下观察凋亡阳性染色百分比。每只大鼠任选10张胃粘膜切片, 每张切片至少任选5个视野, 取平均值作为每只大鼠胃粘膜凋亡指数。

统计学处理 数据表示为均数 \pm 标准差(mean \pm SD), 各组数据比较采用单因素方差分析, 各组均数两两比较采用Bonferroni法。以P值<0.05时, 认为差异具备统计学意义。

2 结果

2.1 各组胃黏膜的大体形态与胃溃疡指数的比较 宏观

表 1 各组胃溃疡指数的比较(mean \pm SD, n=8)

组别	胃溃疡指数
Control	0
Model	6.35 \pm 1.04 ^a
Low-dose Lut	5.28 \pm 0.73 ^{ab}
Medium-dose Lut	3.24 \pm 0.52 ^{ac}
High-dose Lut	1.42 \pm 0.28 ^{ac}

与对照组比较: ^aP<0.01; 与模型组比较: ^bP<0.05, ^cP<0.01. Lut: 木犀草素。

表 2 各组胃粘膜病变总积分的比较(mean \pm SD, n=8)

组别	胃粘膜病变总积分
Control	0
Model	21.35 \pm 4.16 ^a
Low-dose Lut	16.75 \pm 3.25 ^{ab}
Medium-dose Lut	9.86 \pm 2.34 ^{ac}
High-dose Lut	4.25 \pm 1.06 ^{ac}

与对照组比较: ^aP<0.01; 与模型组比较: ^bP<0.05, ^cP<0.01. Lut: 木犀草素。

表 3 各组胃粘膜凋亡阳性染色面积的比较(% , mean \pm SD, n=8)

组别	胃粘膜凋亡阳性染色面积
Control	3.52 \pm 1.48
Model	51.26 \pm 6.34 ^a
Low-dose Lut	21.34 \pm 5.13 ^{ab}
Medium-dose Lut	14.51 \pm 2.16 ^{ab}
High-dose Lut	9.35 \pm 2.37 ^{ab}

与对照组比较: ^aP<0.01; 与模型组比较: ^bP<0.01. Lut: 木犀草素。

观察图像(图1)显示, 对照组胃粘膜形态正常; 模型组胃粘膜显示大片充血红斑和条索状或斑状出血斑; 低剂量Lut组胃粘膜明显充血和条索状出血, 但相对模型组有所减轻; 中剂量Lut组胃粘膜显示少量红肿和散在出血情况; 高剂量Lut组胃粘膜未见明显水肿, 但存在少量出血点。胃溃疡指数统计结果(表1)显示, 与对照组比较, 模型组胃溃疡指数明显增加; 与模型组比较, Lut能剂量依赖性地降低IND诱导的胃溃疡指数。综述结果显示, Lut给药能改善IND所致的胃溃疡的外观和指数。

2.2 各组胃黏膜组织病理形态学与胃粘膜病变总积分比较 HE染色结果(图2)显示, 对照组胃粘膜结构完整正常和腺体排列整齐; 模型组表层上皮脱落、胃粘膜腺上皮的严重破坏(包括糜烂、粘膜下水肿、炎性细胞浸润、组织间严重充血和局灶性出血)、粘膜腺体结构分辨不清和排列不整齐甚至丧失; 低剂量Lut组胃粘膜表

表 4 各组胃粘膜组织中SOD、GSH和MDA水平的比较(mean ± SD, n = 8)

组别	SOD level (UI/mg)	GSH level (UI/mg)	MDA level (nmol/mg)
Control	112.63 ± 16.75	22.37 ± 3.12	0.48 ± 0.16
Model	35.42 ± 4.19 ^a	8.57 ± 1.46 ^a	4.47 ± 0.48 ^a
Low-dose Lut	47.25 ± 7.22 ^{ab}	10.37 ± 1.04 ^{ab}	3.13 ± 0.31 ^{ac}
Medium-dose Lut	61.23 ± 7.53 ^{ac}	12.69 ± 2.11 ^{ac}	2.56 ± 0.29 ^{ac}
High-dose Lut	78.47 ± 6.21 ^{ac}	16.78 ± 2.35 ^{ac}	1.76 ± 0.23 ^{ac}

SOD: 超氧化物歧化酶; GSH: 还原型谷胱甘肽; MDA: 丙二醛; 与对照组比较: ^a*P*<0.01; 与模型组比较: ^b*P*<0.05, ^c*P*<0.01. Lut: 木犀草素.

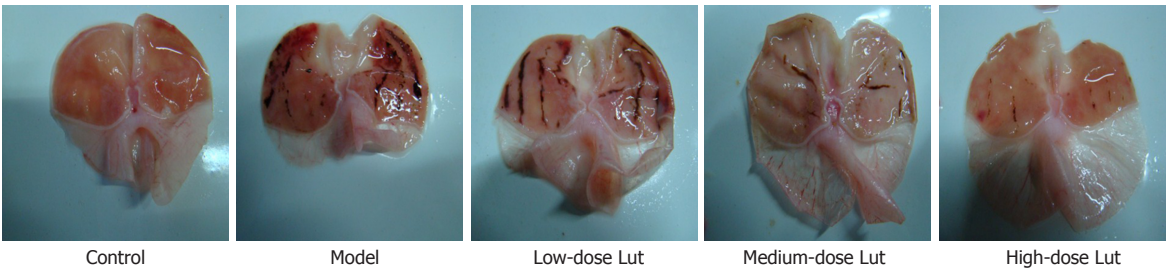


图 1 各组大鼠的胃黏膜代表性的大体肉眼外观形态. Lut: 木犀草素.

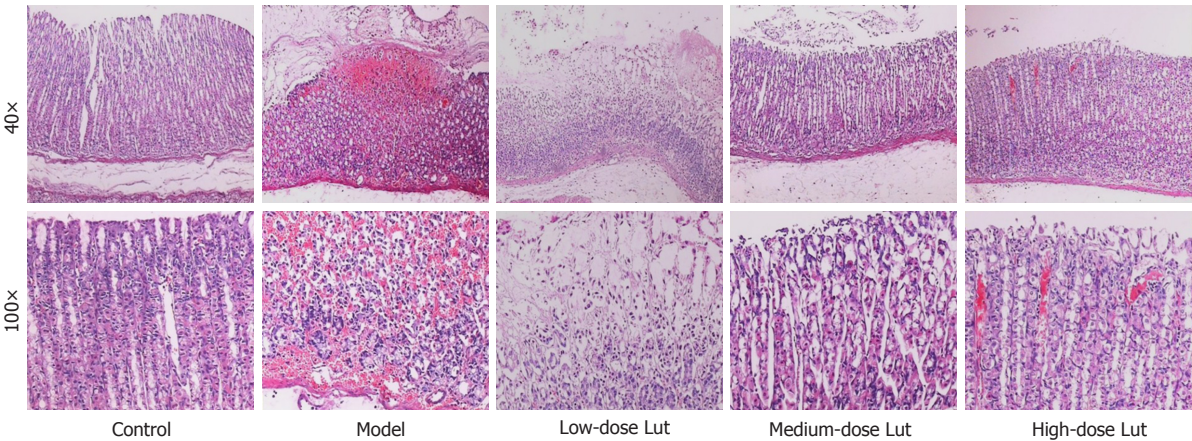


图 2 各组胃黏膜组织代表性的HE染色图像. Lut: 木犀草素.



图 3 各组胃黏膜代表性的ApoptTag过氧化物酶原位细胞凋亡检测盒染色图像. Lut: 木犀草素.

层上皮呈片状脱落, 组织间有水肿和出血情况, 粘膜腺上皮部分破坏、腺体结构边界模糊和排列不整齐, 但上述情况较模型组有所减轻; 中剂量Lut组胃粘膜表层上皮和腺上皮部分破坏, 组织间水肿和出血情况明显减少, 粘膜腺体结构边界趋向清晰且排列趋向整齐; 高剂量

Lut组胃粘膜腺上皮基本完整, 但组织间有少量出血点, 粘膜腺体结构完整且排列整齐. 胃粘膜病变总积分统计结果(表2)显示, 与对照组比较, 模型组胃粘膜病变总积分明显增加; 与模型组比较, Lut能剂量依赖性地降低IND诱导的胃粘膜病变总积分. 以上结果显示, Lut给药

能改善IND所致的胃黏膜组织的病理形态。

2.3 各组胃黏膜组织凋亡面积比较 胃黏膜凋亡染色结果(图3、表3)显示, 对照组胃黏膜存在极少量散在的凋亡阳性染色(棕黄), 与对照组比较, 模型组胃黏膜凋亡阳性染色面积明显增加, 且多数富集在腺体; 与模型组比较, Lut组胃黏膜凋亡阳性染色面积明显减少, 其中低剂量Lut组胃黏膜凋亡阳性染色多富集于腺体、中和高剂量Lut组多富集于表层上皮, 且高剂量组效果最优。

2.4 各组胃黏膜组织氧化应激水平比较 ELISA结果(表4)显示, 与对照组比较, 模型组胃黏膜组织中SOD和GSH水平明显降低而MDA水平明显增高; 与模型组比较, Lut以剂量依赖的方式增加胃黏膜组织中SOD和GSH的水平并降低胃黏膜中MDA水平。

3 讨论

长期服用NSAIDs导致的胃溃疡是临床上常见的上消化道疾病之一, 其主要的病理形态学特征为胃黏膜损伤^[1,2]。IND是一种常用的NSAIDs, 因此本研究选用IND诱导的大鼠胃溃疡模型来探讨Lut的抗NSAIDs诱发的胃溃疡的作用。在动物模型中, 胃黏膜损伤指数和组织形态病理学是观察胃黏膜损伤程度的最直观指标^[11]。本研究显示, Lut能剂量依赖性地降低胃黏膜损伤指数和改善IND诱导的胃黏膜病理形态改变, 表明Lut能减轻IND引起的大鼠胃溃疡, 其对胃黏膜发挥保护作用。

另外, 胃黏膜上皮细胞分泌的黏液能防止胃酸和胃蛋白酶对胃黏膜的损害; 而胃黏膜上皮细胞受损则会使得黏液分泌降低, 导致胃酸和胃蛋白酶对胃黏膜的损害加重^[12]。因此, 胃黏膜上皮细胞凋亡是导致胃黏膜损伤的重要机制, 也是胃溃疡形成过程中的重要环节之一。已有研究表明, 抑制胃黏膜上皮细胞的凋亡能减轻胃黏膜损伤, 并抑制胃溃疡的进展^[13]。本研究表明, Lut可以剂量依赖性地降低胃黏膜细胞的凋亡, 表明Lut在IND诱导的大鼠胃溃疡模型中对胃黏膜上皮细胞具有保护作用。

氧化应激在各种因素导致的胃溃疡的发病和进展中均起着重大作用。氧自由基是胃溃疡的关键致病因子之一, 氧自由基过高不仅不利于胃黏膜创面的愈合, 其还能加剧溃疡创面的扩大^[14]。胃溃疡的机体氧化应激状态体现在促氧化系统的氧自由基和MDA水平急剧升高以及抑氧化系统的SOD和GSH水平急剧降低^[14,15]。SOD是机体内清除氧自由基关键因素, 在胃溃疡疾病中发挥胃黏膜保护作用^[14-16]。GSH可维持机体内氧化还原状态, 保护机体组织和细胞免受氧化应激损伤, 其同样也是重要的氧自由基清除的主要分子之一^[15,16]。MDA是脂质过氧化的产物, 在胃溃疡疾病中其含量可反应胃黏膜受氧

化损伤的程度^[14,15]。本研究显示, Lut组的胃黏膜组织中SOD和GSH水平明显提高而MDA水平明显降低, 说明Lut可能通过清除IND诱导的大鼠胃黏膜组织的氧自由基, 从而抑制氧化应激反应对胃黏膜的损伤, 达到对胃黏膜的保护作用。

4 结论

综上所述, Lut能改善IND诱导的大鼠胃溃疡, 且其机制可能与其抑制胃黏膜上皮细胞凋亡以及抗氧化应激作用相关。另外, 本研究还提示, Lut可能是潜在的用于治疗NSAIDs诱导的胃溃疡的替代药物。

文章亮点

实验背景

吲哚美辛(indomethacin, IND)引起的胃溃疡的机制包含氧化应激、抑制粘液生成和诱导胃黏膜细胞凋亡等。

实验动机

木犀草素(luteolin, Lut)具有抗炎、抗氧化和加快伤口愈合等多种药理活性, 提示其可能具有修复胃黏膜损伤的作用, 而其在胃溃疡中的作用尚不清楚。

实验目标

探索Lut对IND引起的胃溃疡是否具有防护作用, 并分析其机制。

实验方法

按照文献方法, 通过灌胃IND构建大鼠胃溃疡模型, 并给予Lut治疗。收集胃, 通过肉眼观察胃大体形态, 用HE染色法观察胃组织病理学形态, 通过试剂盒法检测胃组织中氧化应激水平和胃黏膜细胞凋亡水平。

实验结果

Lut能降低胃溃疡指数, 改善IND所致的胃黏膜组织的病理形态, 降低胃黏膜凋亡水平和氧化应激水平。

实验结论

Lut具有改善IND所致胃溃疡的作用, 这一作用可能与其抑制胃黏膜凋亡和氧化应激相关。

展望前景

Lut是潜在的用于IND诱导的胃溃疡的防护剂或治疗剂。

5 参考文献

- 1 Baghdanian AH, Baghdanian AA, Puppala S, Tana M, Ohliger MA. Imaging Manifestations of Peptic Ulcer Disease on Computed Tomography. *Semin Ultrasound CT MR* 2018; 39: 183-

- 192 [PMID: 29571554 DOI: 10.1053/j.sult.2017.12.002]
- 2 Patel V, Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33: 42-44 [PMID: 31915425 DOI: 10.1055/s-0039-1695037]
- 3 Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* 2017; 40: 91-93 [PMID: 28798512 DOI: 10.18773/austprescr.2017.037]
- 4 Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 723-733 [PMID: 26775657 DOI: 10.1586/17474124.2016.1142872]
- 5 Bindu S, Mazumder S, Dey S, Pal C, Goyal M, Alam A, Iqbal MS, Sarkar S, Azhar Siddiqui A, Banerjee C, Bandyopadhyay U. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induces proinflammatory damage in gastric mucosa through NF- κ B activation and neutrophil infiltration: anti-inflammatory role of heme oxygenase-1 against nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 456-467 [PMID: 23892052 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.027]
- 6 Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, Gori G, Fornai M, Antonioli L, Ghisu N, Del Tacca M. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients. *Drugs Aging* 2008; 25: 197-208 [PMID: 18331072 DOI: 10.2165/00002512-200825030-00003]
- 7 Xu H, Yu W, Sun S, Li C, Zhang Y, Ren J. Luteolin Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Through Promoting Mitochondrial Autophagy. *Front Physiol* 2020; 11: 113 [PMID: 32116805 DOI: 10.3389/fphys.2020.00113]
- 8 Sabiu S, Garuba T, Sunmonu T, Ajani E, Sulyman A, Nurain I, Balogun A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of Spondias mombin and Ficus exasperata. *Toxicol Rep* 2015; 2: 261-267 [PMID: 28962358 DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.01.002]
- 9 Wei B, Lin Q, Ji YG, Zhao YC, Ding LN, Zhou WJ, Zhang LH, Gao CY, Zhao W. Luteolin ameliorates rat myocardial ischaemia-reperfusion injury through activation of peroxiredoxin II. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 3315-3332 [PMID: 29782637 DOI: 10.1111/bph.14367]
- 10 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93 [PMID: 361495]
- 11 Rahman Z, Dwivedi DK, Jena GB. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway. *Hum Exp Toxicol* 2020; 39: 547-562 [PMID: 31876185 DOI: 10.1177/0960327119895559]
- 12 Domschke W, Domschke S, Hagel J, Demling L, Croft DN. Gastric epithelial cell turnover, mucus production, and healing of gastric ulcers with carbenoxolone. *Gut* 1977; 18: 817-820 [PMID: 590840 DOI: 10.1136/gut.18.10.817]
- 13 Zhang Y, Xu H, He H, Li X, Feng M, He Y, Jiang W, Wang J, Xu D, Zou K. Total triterpenes from the fruits of *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury: involvement of TFF1-mediated EGF/EGFR and apoptotic pathways. *J Pharm Pharmacol* 2020; 72: 409-423 [PMID: 31863472 DOI: 10.1111/jphp.13207]
- 14 Beiranvand M, Bahramikia S. Ameliorating and protective effects mesalazine on ethanol-induced gastric ulcers in experimental rats. *Eur J Pharmacol* 2020; 888: 173573 [PMID: 32956646 DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173573]
- 15 Ajayi AF, Olaleye BS. Age-related changes in haematological parameters and biochemical markers of healing in the stomach of rats with acetic acid induced injury. *Toxicol Rep* 2020; 7: 1272-1281 [PMID: 32995300 DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.09.007]
- 16 Amirshahrokhi K, Khalili AR. Methylsulfonylmethane is effective against gastric mucosal injury. *Eur J Pharmacol* 2017; 811: 240-248 [PMID: 28666801 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.06.034]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

