

应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展

张爽, 刘海峰, 张成岗

张爽, 辽宁医学院研究生院 辽宁省锦州市 121000
刘海峰, 武警总医院消化内科 北京市 100039
张成岗, 中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所 北京市 100850
刘海峰, 主任医师, 教授, 多年来一直从事医、教、研的一线工作, 具有扎实的消化专业知识并对专业发展的最新动态有较全面和深入的了解, 对胃肠道及肝胆胰常见病和疑难病的诊治具有丰富的临床经验。
武警部队科研基金资助项目, No. WZ2008005
作者贡献分布: 本文综述由张爽完成, 刘海峰、张成岗审核。
通讯作者: 刘海峰, 主任医师, 教授, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院消化内科。haifengliu333@163.com
电话: 010-88276547
收稿日期: 2009-04-27 修回日期: 2009-05-20
接受日期: 2009-05-25 在线出版日期: 2009-06-18

Research progress in mechanism of stress-induced gastric mucosal lesions

Shuang Zhang, Hai-Feng Liu, Cheng-Gang Zhang

Shuang Zhang, School of Postgraduate, Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China
Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China
Cheng-Gang Zhang, Department of Neurobiology, Institute of Radiation Medicine, Academy of Chinese PLA Military Medical Sciences, Beijing 100850, China
Correspondence to: Professor Hai-Feng Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. haifengliu333@163.com
Received: 2009-04-27 Revised: 2009-05-20
Accepted: 2009-05-25 Published online: 2009-06-18

Abstract

The stress-induced gastric mucosal lesions, appearing as a consequence of surgical trauma, shocks and burns, are serious clinical complication that results in the imbalance between the aggressive factors promoting mucosal damage and the gastric mucosal defense mechanisms. The pathology of stress-induced gastric mucosal lesions show extensive and superficial erosion. Recent studies indicate that stress ulceration is a complex process, and it may be caused by many factors, such as neuro-endocrine disorders, gastric mucosal barrier damage, injury factors increase, apoptosis, etc. This paper reviews the pathogenesis of stress-induced gastric mucosal lesions.

Key Words: Stress-induced gastric mucosal lesions; Mechanism; Neuro-endocrine disorders; Gastric mucosal barrier damage; Injury factors; Apoptosis

Zhang S, Liu HF, Zhang CG. Research progress in mechanism of stress-induced gastric mucosal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(17): 1697-1701

摘要

应激性胃黏膜损伤(stress-induced gastric mucosal lesions)是由于手术创伤、休克、烧伤等应激引起胃黏膜保护机制与损伤机制发生失衡而出现的以溃疡或糜烂为特征的严重并发症。其病理表现为胃黏膜广泛而表浅的糜烂, 发病机制复杂, 尚未完全阐明。目前认为是由神经内分泌失调、胃黏膜保护屏障受损、损伤因子增强、细胞凋亡等多因素共同作用的结果。本文对此作一简要综述。

关键词: 应激性胃黏膜损伤; 机制; 神经内分泌紊乱; 胃黏膜屏障受损; 损伤因素; 凋亡

张爽, 刘海峰, 张成岗. 应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(17): 1697-1701
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1697.asp>

0 引言

应激性胃黏膜损伤(stress-induced gastric mucosal lesions)又名应激性溃疡(stress ulceration, SU), 是指由于强烈而持久的应激, 如创伤、休克、烧伤、手术等引起胃黏膜保护机制与损伤机制发生失衡而出现的溃疡或糜烂。该疾病主要表现为上消化道出血, 更有甚者可以发生穿孔及急腹症, 病死率高, 预后凶险^[1-2]。目前国内外的研究显示, 应激性胃黏膜损伤是由神经内分泌失调, 胃黏膜保护屏障的破坏、胃黏膜损伤因素增强、细胞凋亡等因素共同作用而产生的一种严重的身心应激并发症。本文综合大量国内外关于其研究现状的报道, 介绍如下。

1 神经内分泌失调

1.1 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary)

■背景资料

应激性胃黏膜损伤是一种临床常见的以胃黏膜糜烂、溃疡、出血为特征的身心应激并发症。近年来对于其发病机制的探讨日渐深入。研究结果表明应激性胃黏膜损伤是由多因素共同作用的结果。

■同行评议者

吕宾, 教授, 浙江中医学院附属医院(浙江省中医院、浙江省东方医院)消化科

■相关报道

艾灸急性应激性溃疡组大鼠的足三里穴,检测胃黏膜中HSP70 mRNA含量,结果显示,其HSP70的表达明显高于未给予艾灸的应激组大鼠。

-adrenal, HPA)轴 应激可以引起HPA轴活动增强,导致肾上腺肥大,血清皮质酮(即糖皮质激素)分泌增加^[3]。糖皮质激素对应激性胃黏膜损伤的影响较复杂。传统观点认为,在应激过程中,HPA轴兴奋引起糖皮质激素释放以对抗应激,促进溃疡的产生,对机体产生有害影响。糖皮质激素可以使胃壁细胞数目增多,胃酸和胃蛋白酶分泌增多,导致胃黏膜糜烂、溃疡愈合延迟^[4]。同时糖皮质激素还抑制胃黏膜细胞更新,破坏胃黏膜的完整性。然而,另有学者认为糖皮质激素是一种保护性激素,是天然的胃黏膜保护因子。支持这种观点的学者利用RU-38486(糖皮质激素受体阻滞剂)阻断大鼠的糖皮质激素受体后发现,皮质酮释放减少导致胃黏膜发生显著损伤^[5]。Filaretova *et al*^[6]认为,HPA轴兴奋所释放的糖皮质激素主要是通过调节血糖水平及人体血压来维持机体的动态平衡,而达到维持胃黏膜完整性的目的。同时,还可以通过与前列腺素(prostaglandins, PGs)、NO等胃黏膜保护性物质联合作用,以增加黏膜血流量、促进黏液分泌、增强胃蠕动及降低胃内微小血管渗透性等因素达到保护胃黏膜的作用。以上两种对立观点说明糖皮质激素对胃黏膜的影响较复杂,有待深入研究探讨。

1.2 交感-肾上腺髓质系统 此系统也参与了应激性胃黏膜损伤的发生。研究者给予大鼠慢性疲劳应激,并在此动物模型的基础上检测脾脏中 β -肾上腺受体的水平,结果发现此受体水平下调。说明应激引起交感-肾上腺髓质系统兴奋,血中儿茶酚胺浓度升高,导致组织细胞上暴露在高浓度的儿茶酚胺中的受体下调^[7]。儿茶酚胺分泌增多,可以引起胃黏膜下血管收缩,使胃黏膜血流量明显减少,胃黏膜内PGE₂合成减少,从而削弱了黏膜屏障功能,促进胃黏膜损伤的发生。另外,室旁核、海马、下丘脑外侧部对于SU的形成具有重要意义^[8]。同时,多巴胺及5-HT、胃泌素、血管活性肠肽等也参与到应激反应的发生中来^[9]。

2 黏膜屏障的损伤

2.1 胃黏膜血流量 胃黏膜血流量(gastric mucosal blood flow, GMBF)下降是应激性胃黏膜损伤发生的中心环节。给予大鼠水浸束缚应激后,采用激光多普勒流量计评定GMBF,所有的结果均显示这种急性胃黏膜损伤与GMBF的减少相伴行^[10]。而单纯给予束缚应激虽然可以使胃酸分泌增加,但是却没有胃黏膜损伤。这可能是

由于水浸应激降低了大鼠的核心体温,增加了血液黏滞度,而使GMBF下降而引起^[11]。GMBF下降导致SU发生的机制可能为:强烈应激引起HPA轴功能亢进和交感-肾上腺髓质兴奋,导致糖皮质激素及儿茶酚胺分泌增多,由于糖皮质激素的允许作用,使儿茶酚胺作用增强,胃肠道黏膜及黏膜下血管强烈收缩,导致血流量明显下降,胃黏膜缺血缺氧。又由于胃黏膜细胞自身糖原储备量有限,对缺血缺氧异常敏感。此时胃黏膜上皮细胞内ATP合成障碍,丧失了正常的生理功能,导致黏液、HCO₃⁻分泌减少,屏障保护功能遭到破坏。GMBF减少还导致胃黏膜抵御H⁺的反渗能力下降, H⁺在胃黏膜蓄积,引起胃黏膜受损。用血管紧张素 I 受体阻滞剂阻断冷束缚应激大鼠胃黏膜动脉内皮上的AT1受体,可以使GMBF升高40%-50%,从而减少70%-80%的SU发生^[12]。

2.2 胃黏膜屏障 该屏障是由紧密连接的上皮细胞和富含HCO₃⁻的黏液凝胶叠加而成,起润滑和保护黏膜的作用。此屏障还能有效中和H⁺,阻止胃蛋白酶和H⁺的逆向弥散以及阻止胃腔内其他有害物质的损害。在严重创伤、败血症、休克等状态下,黏液, HCO₃⁻分泌减少, H⁺扩散至胃黏膜内,引起胃黏膜屏障受损。蛋白酶激活受体-2(protein-activated receptor-2, PAR-2)激动剂可以通过刺激辣椒素敏感神经元,而发挥胃黏膜保护作用。给予大鼠PAR-2激动剂后,检测其氨基己糖含量较阴性组明显增高。而用阻断感觉神经元的辣椒素后, PAR-2激动剂对于胃黏膜的保护作用消失。PAR-2激动剂还可以诱导NO的分泌,使胃黏膜下血管扩张,增加胃黏膜血流量,从而发挥对胃黏膜的保护作用^[13]。

2.3 胃黏膜保护性物质 前列腺素、表皮生长因子、三叶肽家族等物质均有保护胃黏膜的作用^[14],其中PGs为最重要的一种。实验表明,预先给予大鼠前列腺素,可预防致溃疡剂量的阿司匹林、乙酸等所致的显微镜下胃黏膜损害。其机制可能与其能够直接刺激黏膜细胞增生、延长黏膜细胞生命周期、防止有害物质对消化系上皮细胞损伤刺激胃十二指肠黏膜基底细胞向表面移行、促进黏膜修复有关。但PGs并不能加速急性黏膜损伤后的重建。也有其他学者认为PGs可能通过维护和重建微循环保持胃黏膜细胞的完整性而起到保护胃黏膜的作用。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)家族是一种重要的维持机体保持自身稳定性的蛋白,可以使

细胞保持正常生理功能, 具有胃黏膜保护作用. HSP70是HSP家族中的一名重要成员. 艾灸足三里穴具有保护胃黏膜、抗击损伤的作用. 艾灸急性应激性溃疡组大鼠的足三里穴, 检测胃黏膜中HSP70 mRNA含量, 结果显示, 其HSP70的表达明显高于未给予艾灸的应激组大鼠^[15-16]. 由此可见, 应激导致胃黏膜保护性物质含量减少、引起胃黏膜屏障受损, 是SU发生的一重要因素.

3 胃黏膜损伤因素相对增强

3.1 胃酸 正所谓“无酸不成溃疡”, 胃酸与SU的发生、发展有着密不可分的关系. 有学者用水浸束缚(water-immersion restraint stress, WRS)法应激大鼠, 检测他们胃液的pH值, 发现大鼠经WRS后, 其胃液的酸性增强、pH值明显降低、而胃壁细胞内的 H^+-K^+-ATP 酶活性、壁细胞数及胃溃疡指数(ulcer index, UI)均较对照组增高($P=0.0001$)^[17-18]. 给予大鼠酸性乙醇后, 虽然测试到其基础胃酸分泌率没有明显改变, 但是胃内组胺却较未暴露于酸性乙醇组大鼠显著增高, 引起细胞损伤的脂质过氧化反应也同时增强, 继而胃黏膜发生损伤^[19]. 胃酸之所以能导致SU的发生是由于: 应激引起黏液、 HCO_3^- 分泌减少, 黏膜屏障遭到破坏, 其中和胃酸能力下降, 从而使胃内 H^+ 浓度相对较高, H^+ 渗入胃黏膜内的量较黏膜未破损时增加, 最终引起胃黏膜损伤.

3.2 胃肠动力障碍 应激可以引起胃肠运动增强. 创伤应激后大鼠的胃窦收缩强度明显加大, 正常情况下应当出现的静止期和收缩期交替的周期性变化消失, 而出现收缩频率、幅度增加, 胃动力指数也较应激前明显在增加($P<0.01$)^[20]. 可能是由于应激引起HPA轴活动加强, 糖皮质激素分泌增加, 同时迷走神经兴奋性增强、儿茶酚胺分泌增加, 以上几种因素共同作用导致胃肠蠕动亢进, 蠕动幅度加大, 胃肠道肌层的微血管受到挤压而加重黏膜缺血缺氧, 而引起溃疡产生.

3.3 免疫反应 应激可以抑制免疫系统. 躯体应激和心理应激均可对细胞因子的产生发生影响. 军事演习前后, 检测军人血清IL-2、IL-6、IL-8、TNF水平发现: 军演后战士外周血中IL-2下降, IL-6、IL-8、TNF增加^[21-22]. 正常情况下, 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)可以抑制炎症介质的合成与释放. 给予大鼠水浸束缚应激后发现其血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)及胃液中分泌型IgA均明显减少, 提示应激

抑制了机体局部乃至全身的免疫反应^[23]. 神经内分泌与免疫系统, 两者为双向调控关系, 共同构成神经-内分泌-免疫网络体系, 此体系的功能失调是引起SU发生的重要因素, 其机制可能为: 应激激活了HPA轴及交感-肾上腺髓质轴, 分别释放糖皮质激素及儿茶酚胺, 从而诱导免疫细胞凋亡、抑制免疫细胞的增殖、干扰细胞因子生成及抗原呈递细胞的特异性调节T细胞的能力、抑制抗体生成、增加细胞的溶解反应等^[24-27]. 以上这些因素共同构成一个复杂体系, 最终引发胃黏膜损伤.

3.4 氧自由基损伤 正常情况下, 胃黏膜内的ATP分解产生次黄嘌呤, 后者可被黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)氧化为黄嘌呤而最终生成尿酸, 此时XO的活性很低. 一旦发生应激反应, GMBF下降, 胃黏膜缺血, 组织中原有的高浓度黄嘌呤脱氢酶迅速转变为XO. 此时, 虽然有多余的酶作用物(次黄嘌呤)和已激活的酶(XO)存在, 但由于缺乏分子氧, 氧化反应在缺血的情况下还不能进行. 由于胃自身具有适应性保护功能, 在胃黏膜损伤后, 黏膜下微动脉扩张, 以增加GMBF. 但当再灌注时, 立即向组织提供了分子氧, 从而产生了超氧自由基甚至羟自由基. 这些代谢物通过损伤细胞膜和线粒体的脂质过氧化而产生细胞损害, 引发胃黏膜损伤^[28]. 褪黑素(melatonin, MT)是由松果体产生及释放的一种生物活性物质, 在胃肠道内具有高度活性. MT可以预防应激导致的急性胃黏膜损伤, 同时也可以加速由NOS-NO、COX-PGE₂系统活性增强引起的慢性胃溃疡的愈合. 由于其具有强烈的抗炎、抗氧化作用, 褪黑素有可能成为治疗急性应激性胃黏膜损伤及加速慢性胃溃疡愈合的特效药物^[29-30].

4 胃黏膜细胞凋亡

近些年发现, 凋亡有可能参与SU的发生. 正常情况下胃黏膜细胞的凋亡与增殖共同调节以维持胃黏膜细胞的结构和功能的稳态. 应激造成胃内局部细胞新陈代谢障碍, 使细胞的凋亡速度大于增殖速度而导致胃黏膜屏障功能受损. 实验证实, 应激源持续存在导致大量胃黏膜细胞发生凋亡, 具有保护性作用的nNOS表达明显低于正常水平, 而通过损伤DNA产生凋亡作用的iNOS的表达却逐渐增强. 此说明在SU发生过程中, nNOS的表达受到抑制. iNOS诱导合成大量的NO, 其具有明显细胞毒作用, 促进胃黏膜

■应用要点

应激性胃黏膜损伤是多种致病因素共同作用于胃肠黏膜的结果, 临床医生在工作中应考虑多种因素, 而采用联合用药.

■名词解释

应激性胃黏膜损伤: 又称应激性溃疡, 是指由于强烈而持久的应激, 如创伤、休克、烧伤、手术等引起胃黏膜保护机制与损伤机制发生失衡而出现的溃疡或糜烂。

细胞发生凋亡^[31-32]。此外, 细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)信号转导途径、BAX及Bcl-2等均参与细胞凋亡过程^[32-35]。达喜(Talcid)、喜克溃(Misoprostol)可通过增加胃黏膜血流量, 以促进黏液分泌, 中和胃酸, 促进细胞间隙连接蛋白43(CX43)的表达, 使黏膜细胞分裂、分化、生存能力加强, 减少胃黏膜细胞凋亡率^[36-38]。

5 结论

SU是多种致病因素共同作用于胃肠黏膜产生的, 临床医生在工作中应考虑到上述因素, 而采用联合用药, 但具体剂量与药物配伍方案还应建立在一定的动物及临床试验基础上。

6 参考文献

- Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik M, Kwiecien S, Drozdowicz D, Mazurkiewicz-Janik M, Bielanski W, Pawlik WW. Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 53-64
- Nithiwathanapong C, Reungrongrat S, Ukarapol N. Prevalence and risk factors of stress-induced gastrointestinal bleeding in critically ill children. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6839-6842
- Rai D, Bhatia G, Sen T, Palit G. Anti-stress effects of Ginkgo biloba and Panax ginseng: a comparative study. *J Pharmacol Sci* 2003; 93: 458-464
- 许涛, 李兆申, 彭国林, 范群铭, 黄文. 军事应激对新兵消化道疾病相关激素水平的影响. *解放军医学杂志* 2007; 32: 193-195
- Filaretova LP. [Activation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system as important gastroprotective component of stress reaction] *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2006; 92: 249-261
- Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J Pharmacol Sci* 2007; 104: 195-201
- 刘雁峰, 王天芳, 杨维益, 颜光涛, 武建军. 复合应激因素致“慢性疲劳”模型大鼠脾脏β-肾上腺素能受体变化的研究. *中国中医基础医学杂志* 2000; 6: 372-374
- Kromin AA, Zenina Olu. [Hypothalamic control of the myoelectric activity of the gastric antrum in rabbits during acute emotional stress] *Eksp Klin Gastroenterol* 2007; (5): 71-76, 165
- Wesołowska A, Kowalska M. Influence of serotonin 5-HT(7) receptor blockade on the behavioral and neurochemical effects of imipramine in rats. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 464-474
- Kwiecień S, Brzozowski T, Konturek SJ. Brzozowski T, Konturek SJ. Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 39-50
- 彭国林, 李兆申, 湛先保, 屠振兴, 曹晓鹏, 满晓华, 龚艳芳. 水浸束缚应激大鼠胃壁细胞形态和分泌功能的研究. *胃肠病学* 2005; 10: 138-142
- Bregonzio C, Armando I, Ando H, Jezova M, Baiardi G, Saavedra JM. Anti-inflammatory effects of angiotensin II AT1 receptor antagonism prevent stress-induced gastric injury. *Am J Physiol*

Gastrointest Liver Physiol 2003; 285: G414-G423

- 13 窦勇鹰, 谢立群, 李俊美, 华建平, 海鸥, 李华. 蛋白酶激活受体-2激动剂在大鼠应激性溃疡中的作用. *中华消化杂志* 2006; 26: 782-783
- 14 张金卓, 刘改芳. 胃黏膜防御机制的研究现状与进展. *中华临床医师杂志* 2007; 1: 441-443
- 15 Chang XR, Peng L, Yi SX, Peng Y, Yan J. Association of high expression in rat gastric mucosal heat shock protein 70 induced by moxibustion pretreatment with protection against stress injury. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4355-4359
- 16 Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135: 41-60
- 17 Li YM, Lu GM, Zou XP, Li ZS, Peng GY, Fang DC. Dynamic functional and ultrastructural changes of gastric parietal cells induced by water immersion-restraint stress in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3368-3372
- 18 Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 659-664
- 19 Olaleye SB, Adaramoye OA, Erigbali PP, Adeniyi OS. Lead exposure increases oxidative stress in the gastric mucosa of HCl/ethanol-exposed rats. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5121-5126
- 20 刘靖, 李兆申, 许国铭. 血管活性肠肽和胆囊收缩素-8对创伤应激后大鼠胃动力的影响. *第二军医大学学报* 2000; 21: 13-15
- 21 林文娟, 王东林, 潘玉芹. 抑郁症的心理神经免疫学研究: 细胞因子的作用. *心理科学进展* 2008; 16: 404-410
- 22 程传苗, 李兆申, 黄文, 范群铭, 徐正梅. 军事应激对军人心理和免疫内分泌系统的影响. *解放军医学杂志* 2007; 32: 189-190
- 23 唐艳萍, 武成, 李慧吉, 刘晋平, 薄敏敏, 梅妍. 应激状态对中枢神经递质及免疫功能的影响及干预. *中国中西医结合消化杂志* 2009; 17: 8-11
- 24 Vileikyte L. Stress and wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 49-55
- 25 赵福东, 董竞诚. 应激时内分泌变化对免疫功能影响的研究进展. *国外医学·内分泌学分册* 2005; 25: 241-243
- 26 Umriukhin AE, Kravtsov AN, Vetrile LA, Trekova NA, Evseev VA, Sudakov KV. Stress reactions in rats during immunization to serotonin. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140: 655-657
- 27 Shcherbak VA, Malezhik LP, Aksenova TA, Pateiuk AV. [Gastric cytomedines effects on immune response in acute immobilization stress in rats] *Patol Fiziol Eksp Ter* 2005; (3): 6-7
- 28 王志均. 细胞保护概念的由来及其发展. *基础医学与临床* 1994; 14: 1-5
- 29 Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 5: 51-66
- 30 Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Pawlik M, Kwiecien S, Drozdowicz D, Mazurkiewicz-Janik M, Bielanski W, Pawlik WW. Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 53-64
- 31 刘靖, 李兆申, 宛新建, 王雯. 大鼠应激性溃疡胃黏膜nNOS/iNOS表达对细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2127-2130
- 32 Wang L, Zhou Y, Peng J, Zhang Z, Jiang DJ, Li YJ. Role of endogenous nitric oxide synthase inhibitor

- in gastric mucosal injury. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 97-104
- 33 刘婧, 李兆申, 宛新建, 王雯. 大鼠应激性溃疡发病过程中不同抗溃疡药物对细胞凋亡和增殖的影响. *解放军医学杂志* 2004; 29: 964-966
- 34 Pathak SK, Basu S, Bhattacharyya A, Pathak S, Banerjee A, Basu J, Kundu M. TLR4-dependent NF-kappaB activation and mitogen- and stress-activated protein kinase 1-triggered phosphorylation events are central to *Helicobacter pylori* peptidyl prolyl cis-, trans-isomerase (HP0175)-mediated induction of IL-6 release from macrophages. *J Immunol* 2006; 177: 7950-7958
- 35 满晓华, 李兆申, 高军, 龚艳芳, 吴红玉, 金晶. 细胞外信号调节激酶在应激性溃疡发病中的作用. *第二军医大学学报* 2007; 28: 508-511
- 36 Liu J, Li ZS, Wan XJ, Wang W. [Expression and function of apoptosis-related genes Bcl-2/Bax and Fas/Fas L in the course of stress ulcer] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2003; 83: 504-509
- 37 刘婧, 李兆申. 大鼠应激性胃黏膜损伤时细胞发生凋亡. *基础医学与临床* 2007; 27: 1038-1042
- 38 Yeomans N, Wilson I, Långström G, Hawkey C, Naesdal J, Walan A, Wiklund I. Quality of life in chronic NSAID users: a comparison of the effect of omeprazole and misoprostol. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 328-334

■同行评价

本文综述了近年来关于应激导致胃黏膜损伤发生的机制, 从多环节分析讨论了相关的进展, 较为全面, 引用文献较新, 有较好的参考价值。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按 ●、○、■、□、▲、△ 顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 ¹ $P < 0.05$, ² $P < 0.01$; 第 3 套为 ³ $P < 0.05$, ⁴ $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(常务副总编辑: 张海宁 2009-06-18)