

正加速度对大鼠实验性胃溃疡愈合质量影响的研究进展

赵 锐, 杨春敏, 陈 英, 李 静, 唐合兰

赵锐, 河北北方学院研究生院 河北省张家口市 075000
杨春敏, 陈英, 李静, 唐合兰, 中国人民解放军空军总医院干
部病房东楼消化科 北京市 100142
赵锐, 在读硕士, 主要从事航空航天医学消化系统方面的研究。
全军十二五后勤科研计划基金资助项目, No. AKJ11J004
作者贡献分布: 赵锐与杨春敏对此文贡献均等; 此课题由杨春敏
与赵锐提出和设计; 文献内容由陈英、李静及唐合兰给予建议
和完善; 本综述写作由赵锐完成; 杨春敏审核。
通讯作者: 杨春敏, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成
路30号, 中国人民解放军空军总医院干部病房东楼消化科。
chunmyang@sina.com
电话: 010-66928118-68141
收稿日期: 2014-01-17 修回日期: 2014-02-03
接受日期: 2014-02-18 在线出版日期: 2014-04-08

Progress in understanding effects of positive acceleration on quality of ulcer healing in rats with experimental gastric ulcer

Kun Zhao, Chun-Min Yang, Ying Chen, Jing Li, He-Lan Tang

Kun Zhao, Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China
Chun-Min Yang, Ying Chen, Jing Li, He-Lan Tang, Department of Gastroenterology General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China
Supported by: the Military Scientific and Technological Project during the "Twelfth Five-year" Period, No. AKJ11J004

Correspondence to: Chun-Min Yang, Professor, Chief Physician, General Hospital of Air Force of Chinese PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. chunmyang@sina.com

Received: 2014-01-17 Revised: 2014-02-03

Accepted: 2014-02-18 Published online: 2014-04-08

Abstract

Injuries associated with high-performance fighter aircrafts and spacecrafts are bringing serious challenges to pilots. Exposure to positive acceleration (+Gz) can increase the incidence and recurrence of peptic ulcer. Recurrence of ulcer is closely related to quality of ulcer healing (QOUH), and improving QOUH is considered to be the third leap of understanding of peptic ulcer and has become a hotspot of aerospace medicine research. In this paper, we review the recent advances in understanding the effects of +Gz exposure on QOUH in rats with experimental gastric ulcer in terms of

animal model development, QOUH assessment, and influencing factors for QOUH, with an aim to improve the protection against injuries caused by +Gz exposure, strengthen the pilot's overall ability to resist +Gz, and enhance the safety of flight.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; +Gz; Quality of ulcer healing; Research progress; Review

Zhao K, Yang CM, Chen Y, Li J, Tang HL. Progress in understanding effects of positive acceleration on quality of ulcer healing in rats with experimental gastric ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(10): 1359-1364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1359.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1359>

摘要

随着高性能战斗机和航天宇宙飞船的应用, 高空环境对飞行员的损伤给他们带来了严峻的挑战. 其中, 正加速度(+Gz)暴露后消化性溃疡的发病率和复发率在进一步提高. 溃疡复发是现代医学的难点, 与溃疡愈合质量(quality of ulcer healing, QOUH)密切相关, 提高QOUH被认为是消化性溃疡认识的第3次飞跃, 已成为目前航天航空医学的主要研究热点. 本文从胃溃疡动物模型的建立、溃疡愈合质量的评价、+Gz对溃疡愈合质量影响的相关因素、实际应用等方面, 对+Gz对大鼠实验性QOUH影响的研究进展进行综述, 旨在促进相关的应用基础研究和提高针对高+Gz损伤的胃肠防护, 进而增强飞行员的整体抗+Gz能力, 提高飞行的安全性.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 消化性溃疡; +Gz; 溃疡愈合质量; 研究进展; 综述

核心提示: 消化性溃疡是飞行员的常见疾病, 复发率高, 提高溃疡愈合质量(quality of ulcer healing, QOUH)被认为是消化性溃疡认识的第3次飞跃, 在基础和临床方面都取得了突破性的进展, 关于加速度对胃溃疡愈合质量影响的研究

■背景资料

随着高性能战斗机和航天宇宙飞船的应用, 高空环境对飞行员的损伤给他们带来了严峻的挑战. 据资料统计, 在航空航天医学中, 消化系统、骨骼系统及心脑血管系统疾病位居飞行员住院原因的前3位, 其中, 正加速度暴露后消化性溃疡的发病率和复发率在进一步提高. 溃疡复发是现代医学的难点, 与溃疡愈合质量密切相关. 近年来, 国内外相关研究在逐渐的增多, 主要以动物为对象的实验研究, 并取得了一定的进展, 这将为飞行员的胃肠防护和溃疡病的治疗提供理论依据和新的观点.

■同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

■ 研发前沿

消化性溃疡是消化系统常见疾病,本病病程长,在加速度暴露的特殊条件下复发率高,极易并发出血、穿孔。研究认为加速度作用将导致胃溃疡愈合延迟,相关因素如胃黏膜血流、生长因子、胃肠激素、氧自由基及细胞增殖等是目前研究的热点,但与消化性溃疡相关的各基因是否相互影响及飞行员溃疡病的高复发率仍待解决,因此此项研究方兴未艾。

给临床工作者以新的启示。如考虑利用以生长因子或信号传导通路中酶、信使等为靶点开发新的药物,在基因水平加强胃肠防护,开展多基因的协同研究等探讨新的有效防护措施并应用于临床治疗,以提高QOUH,为飞行员飞行安全保驾护航。

赵锐, 杨春敏, 陈英, 李静, 唐合兰. 正加速度对大鼠实验性胃溃疡愈合质量影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(10): 1359-1364 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1359.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1359>

0 引言

高空飞行时飞行员暴露于活动空间局限、低气压及正加速度(+Gz)负荷等特殊环境中,合并超强度的工作负荷和心理压力,会诱发身体发生不同程度的病理损伤。美国、日本等曾有关于飞行员疾病谱的报道^[1,2],超载负荷对飞行员的损伤已成为威胁飞行安全的一个重要因素,为此,各国非常重视。据资料统计,在航空航天医学中,消化系统、骨骼系统及心脑血管系统疾病位居飞行员住院原因的前3位^[3],且有文献报道^[4],消化系统疾病占飞行员内科疾病的6.6%,其中消化性溃疡在空降兵人员的检出率高达30.6%,两年半复发率高达56%。消化性溃疡是消化系统常见疾病,本病病程长、复发率高,在加速度暴露的特殊条件下极易并发出血、穿孔,对飞行员的工作安全造成威胁。近年来,国内外相关研究在逐渐的增多,其中多数是以动物为对象进行的实验研究,并取得了一定的进展,这将为飞行员的胃肠防护和溃疡病的治疗提供理论依据和新的观点,本文就国内外的相关研究综述如下。

1 动物模型

研究加速度对QOUH的影响定离不开溃疡模型的建立,一个理想而稳定的实验模型也是后期实验成功的关键。

1.1 大鼠实验性胃溃疡模型 迄今为止,大鼠胃溃疡模型的建立方法已有多种,如:冰乙酸性、水浸应激性、幽门结扎性、水杨酸性、乙醇性、利血平性^[5]。但近年来大多数学者利用如下方法制备模型。

1.1.1 慢性胃溃疡模型制备:目前常用的造模方法是Okabe^[6]方法(即乙酸烧灼致胃溃疡模型的方法),乙酸致胃溃疡模型成模于1969年,此后,因其在病理特征和愈合机制方面与人类溃疡高度

相似而被广泛应用^[7],具体为:大鼠造模前24 h禁食不禁水,麻醉后腹部剃毛、消毒,于剑突下沿腹正中线打开腹腔,手术切口长约2 cm,暴露出胃,将内径约5 mm,长约30 mm的硅胶管紧贴在胃前壁浆膜面胃小弯角切迹下方约5 mm处(避开血管),向管内注入100%的乙酸0.1 mL,1 min后迅速吸去残存的乙酸,用生理盐水冲洗受乙酸侵蚀的胃壁,将大网膜缝在乙酸涂抹处表面,缝合腹壁。Naito等^[8]、Takenchi等^[9]通过黏膜下注射乙酸制造了大鼠胃溃疡模型。

近年来,许多相关实验根据不同实验条件调整为常用的3种方法,一种是在大鼠胃窦前壁浆膜面,用直径5-6 mm的玻璃管垂直压定后,玻璃管内滴入0.1 mL的冰乙酸,保留1 min后,吸出乙酸,生理盐水冲洗后缝合。一种是用直径5 mm的滤纸片浸渍冰乙酸贴敷到大鼠胃窦前壁的浆膜面30 s 2次,生理盐水冲洗后缝合。还有一种就是在大鼠胃窦部浆膜下近肌层处注射冰乙酸^[10]。

1.1.2 急性胃溃疡模型制备:国外Robert等^[11]用750 mL/L乙醇1 mL灌胃的方法制备胃溃疡模型,国内李莉等^[12]亦用乙醇诱导的方法制备急性胃溃疡模型,目前认为此方法较其他胃溃疡模型制备方法简单,不用手术,溃疡发生率高。并且乙醇引起的胃黏膜急性损伤机制明确。也有学者^[13]采用束缚水浸应激法制作的应激性溃疡模型:将动物装入鼠筒,头部向上垂直浸于恒温水箱,水位至大鼠剑突部位,保持水温22℃±0.5℃,浸泡8 h。

1.2 加速度处理模型 近年来,国外如英国、日本、朝鲜及国内学者多数利用离心机模拟加速度暴露进行相关实验研究^[14-17]。离心机是在地面条件下模拟飞行中持续加速度的设备,有附带的计算机进行程序控制,可以模拟出不同加速度值、增长率和作用时间,目前也有不同长度转臂的离心机如1、2 m等,可以根据实验需要适当选择。用特制的固定装置承载大鼠,俯面固定于离心机转臂远端,大鼠头朝向离心机轴心方向,每只大鼠专用1个固定盒,保证加速度作用的方向。

2 胃溃疡愈合质量的评价指标

国外学者Augsten等^[18]于1991年在夏威夷国际会议上首次提出QOUH的概念,指出溃疡之愈合不仅需黏膜上层的修复,还需黏膜下组织的修复与重建。评价QOUH不仅要强调溃疡局部再生组织结构成熟度,更要重视其功能成熟度及

防御能力[包括胃黏膜血流量、胃黏膜前列腺素(postaglandins, PGs)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体以及多种细胞因子表达]^[19]。

2.1 黏膜损伤和再生程度的评价

2.1.1 溃疡损伤指数和溃疡面积: 溃疡损伤指数计分参考GUTH^[20]标准: 正常胃黏膜为0分, 点状损伤计1分, 病损<1 mm计2分, 1-2 mm计3分, 2-3 mm计4分, 依次类推, 损伤宽度>2 mm, 损伤指数计分加倍。即得到大鼠黏膜损伤指数。范勤等^[21]采用上述计分方法研究+Gz暴露对大鼠胃黏膜损伤的影响。

溃疡面积的测定: 由贲门注射10%甲醛溶液10 mL, 30 min后, 沿胃大弯剪开胃体, 用游标卡尺(精确度0.02 mm)测量通过溃疡中心的最大横径和最大纵径, 分别记为d1和d2, 根据公式 $S = \pi \times (d1/2) \times (d2/2)$, π 取3.14, 计算溃疡面积^[22]。

2.1.2 内镜下再生黏膜成熟度的评价: Takemoto等^[23]对溃疡的分期标准是: 以白苔存在时为再生期(R期), 白苔消失后为瘢痕期(S)。R0期溃疡边缘无再生绒毛; R1期溃疡边缘可见少量再生绒毛; R2期溃疡边缘可见粗大颗粒状再生绒毛。Sa期溃疡瘢痕中央部分凹陷; Sb期瘢痕中央凹陷消失, 再生绒毛呈粗大颗粒状; Sc期瘢痕中央凹陷消失, 再生绒毛呈细颗粒状, 瘢痕部黏膜平坦, 接近正常黏膜形态。

2.2 再生黏膜组织成熟度的评价 目前多采用组织定向石蜡包埋, HE染色方法, 光镜下观察再生黏膜的组织学情况。(1)上皮组织: 用再生黏膜的厚度, 腺体的高度和数量、排列状况、囊状扩张程度及腺细胞的形态、分化程度衡量;(2)肉芽组织: 用成纤维细胞的数量、新生血管的数量、分布构象及黏膜肌层的再生状况、炎性细胞浸润程度来衡量^[19]。根据pan^[24]分级标准, 再生黏膜成熟类型按优、良、差分级。优: 绒毛或上皮完整, 腺体数量多、结构形成较好, 毛细血管较多, 炎性细胞浸润少; 良: 绒毛矮小、粗糙或上皮完整性较差, 腺体数量较少, 结构紊乱, 毛细血管较少, 中度炎性细胞浸润; 差: 仅有几个新生上皮细胞, 上皮完整性极差, 绒毛和腺体结构无或少, 毛细血管网少, 大量炎性细胞浸润。葛喜方等^[25]利用该指标评价了不同药物治疗消化性溃疡的疗效。

2.3 再生黏膜功能成熟度的评价 通过黏膜血流测定, 糖蛋白含量测定及糖构成分析, 各种相关激素(如前列腺素、胃泌素、生长抑素)、生长因

子及腺苷的定量分析, 检测再生上皮细胞分泌黏液的功能及受体表达状况评价^[19]。近几年来, 关于再生黏膜功能成熟度评价的研究相对比较系统全面, 但正加速度暴露对QOUH影响的研究较少, 其机制还未明确, 本课题组成员将计划从信号转导和基因分子水平进行更深入的研究。

3 加速度对QOUH影响的相关因素

影响QOUH的因素至今仍未阐明, 主要与攻击因子和保护因子两方面有关, +Gz暴露使机体产生剧烈的应激反应和血液动力学改变, 目前的研究^[26]认为加速度作用将导致胃溃疡愈合延迟, 加重胃黏膜的损伤。主要涉及到胃的运动、分泌、血流、生长因子、胃肠激素、氧自由基及细胞增殖与凋亡等多种因素, 对其中主要的几项影响因素综述如下。

3.1 胃黏膜血流量(gastric mucosal blood flow, GMBF) GMBF可为黏膜细胞提供氧、营养物质及胃肠肽类激素等维持其正常功能, 还可及时有效地清除细胞代谢产物和过量的 H^+ 逆弥散, 以维护局部微环境的相对稳定^[27]。胃黏膜血流与QOUH密切相关, Wang等^[28]研究阿司匹林对QOUH影响时应用激光多普勒血流仪检测胃黏膜血流的变化, 结果表明阿司匹林组胃黏膜血流显著降低, 溃疡愈合延迟。Yeomans等^[29]认为非甾体类抗炎药抑制肉芽组织中微血管形成, 造成溃疡愈合延迟。在+Gz暴露情况下, 首先, 由于惯性力作用, 血液发生移位, 机体通过自主神经调节作用减少胃肠道血供而优先满足大脑的需要。其次, 应激状态下交感神经与迷走神经兴奋, 前者导致黏膜血管收缩、痉挛; 后者则使黏膜下动静脉短路开放^[30]; 同时, Keynan等^[31]认为高空飞行期间加速度和缺氧可导致血管壁的损伤, 诱发静脉血栓, 从而导致微循环障碍。以上变化均致使胃黏膜缺血、缺氧, 能量供应不足, 加重黏膜上皮细胞损伤, 从而影响QOUH。

3.2 胃肠激素 胃泌素(gastrin, GAS)主要是由胃窦和小肠上部黏膜的G细胞分泌, 生长抑素(somatostatin, SS)分布广泛, 在消化系统中, 主要由D细胞分泌。GAS和SS是胃酸和胃肠激素分泌的主要调节激素, 并且具有营养因子的效应。另外, GAS和SS也相互调节, SS可抑制GAS分泌, 而GAS即可通过D细胞上的GAS受体直接刺激SS分泌, 也可通过刺激胃酸分泌间接刺激SS释放。目前发现GAS和SS与胃溃疡的发病有密切的关系^[32]。

钟学军等^[33]报道5 Gz值组、+10 Gz值组及

■相关报道

目前关于持续加速度对溃疡愈合质量的影响的研究较少, 本课题组前期实验对加速度条件下胃肠激素含量的变化进行研究, 但目前国内尚未基因水平和信号传导的相关报道。

■创新盘点

本文比较系统、全面的对+Gz对大鼠实验性QOUH影响的研究进展进行综述,重点总结了对溃疡愈合质量的评价、+Gz对溃疡愈合质量影响的相关因素,并把动物实验与飞行员溃疡病的实际应用相结合提供新的思路。

重复暴露组胃窦、十二指肠黏膜组织SS含量较对照组显著升高,同时+10 Gz值组、重复暴露组胃肠黏膜损伤加重; Li等^[34]报道复杂特技飞行时,飞行后即刻、6 h血清胃泌素明显升高,与飞行前比较有显著差异. 研究结果提示GSA和SS含量的变化可能是飞行人员胃肠功能性疾病和十二指肠球部溃疡发病率较高的一个重要原因.

巴西学者报道^[35]从牛蒡根中提取的倍半萜内酯可显著增加血清中的SS而降低GAS从而提高QOUH. 周学俭等^[36]的研究显示养胃颗粒各治疗组的血清GAS、SS含量均较模型组升高($P<0.01$),认为养胃颗粒能够明显促进大鼠血清GAS、SS的分泌,增强胃黏膜的防御机能.

总之,从损伤、防御及治疗各方面都表明GAS、SS和QOUH密切相关,可通过调节这两种激素的含量来影响胃黏膜的功能.

3.3 生长因子 在胃溃疡愈合过程中,多种生长因子及其受体是高度表达的,如EGF、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[19]. 他们在上皮细胞增殖、移行,纤维结缔组织修复以及新生血管的形成中发挥着重要的作用.

在众多生长因子中,目前研究最多、最受重视的仍是EGF及EGFR. EGF主要由唾液腺和十二指肠Brunner腺产生,已有研究表明他可以抑制胃酸分泌,促进溃疡愈合^[37]. 本课题组前期实验结果提示^[21]+Gz暴露使胃液EGF表达减少可能是胃黏膜损伤、溃疡愈合延迟的重要机制之一. 国外也有类似的报道^[38],应激性胃溃疡患者胃液EGF含量较正常明显降低,当溃疡愈合时,其胃液EGF含量亦明显增高;日本学者^[39]通过建立兔胃溃疡模型的研究亦证实EGF可以促进溃疡愈合EGF与胃溃疡愈合、黏膜组织修复密切相关.

其次, TGF- α ^[40]是EGF家族中另一参与胃黏膜损伤后修复的主要调节器. 国外学者^[41]曾建立大鼠胃溃疡模型,测定胃溃疡周围黏膜TGF- α 的表达量, TGF- α 随溃疡面的愈合而不断增加. 国内亦有消化性溃疡患者血清和胃液中TGF- α 的含量明显降低的报道^[42]. 总之, TGF- α 在胃肠道中可参与调节黏膜上皮的更新和黏膜损伤的修复,是维持黏膜完整性的重要介质,被称为“黏膜完整肽”^[19]. 因此,可考虑使用外源性生长因子促进溃疡愈合.

3.4 花生四烯酸代谢产物前列腺素等 PGs是花

生四烯酸的主要代谢产物,具有保护胃黏膜及抗炎作用,并可通过刺激细胞的增殖、血管生成、细胞外基质的重建而加速溃疡的愈合和提高QOUH^[19]. 笔者近期的实验结果^[26]显示随着+Gz值增加,胃黏膜中PGE2含量降低,相应组的组织结果提示再生上皮变薄,腺体高度下降,腺体囊状扩张加重;而康复新液组PGE2含量高于同G量处理组,且黏膜修复较好. Qi等^[43]证实,瑞巴派特与奥美拉唑合用比单用能更有效地增强PGE2表达,从而提高乙酸性大鼠QOUH. Chai等^[44]证明景茂愈溃胶囊可通过提高组织PGE2的含量,作为保护性因子,加快溃疡愈合速度,提高组织修复能力,保证QOUH. 这些研究提示无论是+Gz损伤还是药物的保护均可以通过调节PGE2含量而影响QOUH.

3.5 炎症介质和自由基的损害作用 消化性溃疡本身是一种严重的炎症反应,加速度暴露对机体不仅造成机械性损伤,还是一种应急刺激,将导致炎症因子增加,使机体发生级联炎症反应,从而降低QOUH. 美国学者^[45]研究显示免疫反应炎症因子影响大鼠胃溃疡的愈合;李燕玉等^[46]研究证实高+Gz重复暴露后大鼠血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)增加,而黄芪组与对照组相比则明显降低,认为黄芪通过减少细胞炎症因子水平而发挥保护作用.

除此之外,当胃黏膜发生炎症或溃疡时,自由基的生成能力超过其清除能力,使之在黏膜局部蓄集,对慢性胃、十二指肠溃疡有致病作用^[47]. 本课题组研究结果^[48]显示+Gz暴露可加重胃黏膜损伤,通过检测胃黏膜组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平变化,发现氧自由基可能是其损伤的重要机制之一. Naito等^[8]通过黏膜下注射乙酸制造大鼠胃溃疡模型,然后给予氧自由基清除剂治疗,结果显示清除氧自由基或抑制黄嘌呤氧化酶作用能提高QOUH. 所以关于溃疡的抗炎和清除自由基的治疗将给临床工作者以新的启示.

4 实际应用

消化性溃疡是多因素综合作用导致的身心疾病^[49]. 飞行员暴露于高+Gz、低氧等特殊环境中,使溃疡病成为他们的高发病,航天航空医学界对此病也更加的重视. 目前, QOUH的评价指标更全面、更系统,这有利于临床工作者对溃疡

的严重程度和愈合修复情况做出更准确的判断; 同时对影响QOUH相关因素的研究也必将推动临床防治方面的进步, 如应用基因工程开发出生长因子类药物, 或以生长因子为新的药物靶点, 运用现代医学技术开发出具有调节激素水平功效的药物等。

因为飞行员工作环境和压力的特殊性, 在开发新型药物治疗的同时, 应对飞行员进行宣传和培训, 缓解工作时高紧张状态, 以提高QOUH, 减少溃疡复发。同时, 针对飞行员溃疡病的高发性, 预防也固然重要, 目前认为适应性训练可提高机体自身免疫力和应激抵抗能力^[50], 但相关研究较少, 其标准的训练方法和具体机制仍是一个热议的话题。

5 结论

+Gz暴露从多方面影响QOUH, 对飞行安全造成威胁。目前随着各国航天航空医学界对本病的重视, 在基础和临床方面都取得了突破性的进展, 但目前的相关研究多数以动物实验为主, 已被证实的理论应用于飞行员还需进一步研究保证, 而且消化性溃疡相关的各基因是否相互影响及飞行员溃疡病的高复发率仍待解决, 因此此项研究方兴未艾, 将更加广泛和深入的从分子生物学角度解释+Gz的损伤机制, 开展多基因的协同研究, 探讨新的有效防护措施并应用于临床治疗, 以提高QOUH, 为飞行员飞行安全保驾护航。

6 参考文献

- McCrary BF, Van Syoc DL. Permanent flying disqualifications of USAF pilots and navigators (1995-1999). *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1117-1121 [PMID: 12433238]
- Nakanishi K, Ohnishi N, Nakata Y, Hanada R, Kobayashi M, Ohashi K. Long-term disability among aviators in Japan Air Self-Defense Force: analysis of 260 cases. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: 966-969 [PMID: 14503675]
- 刘军莲, 高建义, 李勇枝, 盖宇清, 王力元, 任红茹, 郭辉, 潘燕燕. 飞行员疾病谱研究进展. *航天医学与医学工程* 2011; 24: 151-156
- 伍早安. 空降兵消化道溃疡胃镜检查与临床分析. *中华航空航天医学杂志* 2005; 16: 58-59
- 王凌娟, 张雯. 胃溃疡及实验性胃溃疡模型. *中国烧伤创疡杂志* 2001; 2: 122-124
- Okabe S, Pfeiffer CJ. Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 619-629 [PMID: 5032686 DOI: 10.1007/BF02231748]
- 才丽平, 蒋宁, 曲怡, 林庶茹, 韩荣春, 王浩, 郑洪新. 胃黏膜表面局部授予乙酸制备大鼠胃溃疡模型的方法. *解剖科学进展* 2011; 17: 8-11, 15
- Naito Y, Yoshikawa T, Matsuyama K, Yagi N, Arai M, Nakamura Y, Nishimura S, Yoshida N, Kondo M. Effects of oxygen radical scavengers on the quality of gastric ulcer healing in rats. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21 Suppl 1: S82-S86 [PMID: 8774996]
- Takeuchi K, Kato S, Takehara K, Asada Y, Yasuiro T. Role of nitric oxide in mucosal blood flow response and the healing of HCl-induced lesions in the rat stomach. *Digestion* 1997; 58: 19-27 [PMID: 9018006 DOI: 10.1159/000201419]
- 王英. 冰乙酸性大鼠胃溃疡模型制作方法比较. *实用诊断与治疗杂志* 2007; 21: 505-506
- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hancher AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77: 433-443 [PMID: 456839]
- 李莉, 龚晓娟, 杨以阜, 陈昶洲, 张正利. 5个制酸类中药对乙醇大鼠胃溃疡模型溃疡指数、NO的影响. *湖北中医杂志* 2012; 34: 3-5
- 项迎春, 傅旭春, 单海丽, 白海波, 扈荣. 姜百胃炎片对大鼠水浸应激胃溃疡模型的作用. *海峡药学* 2013; 25: 17-18
- Smith C, Goswami N, Robinson R, von der Wiesche M, Schneider S. The relationship between brain cortical activity and brain oxygenation in the prefrontal cortex during hypergravity exposure. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 114: 905-910 [PMID: 23372141 DOI: 10.1152/jappphysiol.01426]
- Kim HS, Kim YW. Expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase in rat kidneys exposed to high +Gz. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12: 269-272 [PMID: 23198944]
- Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Yanagida R. Cerebral circulation during mild +Gz hypergravity by short-arm human centrifuge. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 112: 266-271 [PMID: 22052869 DOI: 10.1152/jappphysiol.01232.2011]
- 赵洪礼, 吴战军, 孙跃, 谢艳娜. 高Gz值暴露对胃黏膜损伤的防治性研究. *实用医药杂志* 2010; 27: 245-247, 250
- Augsten K, Tonew E. [In vitro evaluation of antiviral inhibitors by means of a turbidity method (author's transl)]. *Acta Histochem* 1975; 53: 97-102 [PMID: 171906 DOI: 10.1097/00004836-199112001-00007]
- 柳越冬, 王娜, 陶弘武. 溃疡愈合质量的研究进展. *中华中医药刊* 2011; 29: 1484-1486
- 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]
- 范勤, 陈英, 杨春敏, 杜斌, 韩全利. Gz暴露对大鼠胃黏膜损伤及胃液表皮生长因子含量的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 228-231
- 丁慧波, 刘晓伟, 陈欣, 陈宛圆, 肖卫平, 董秋安, 徐丽. 维胃方对实验性大鼠胃溃疡血清NO和NOS的影响. *四川中医* 2007; 25: 15-17
- Takemoto T, Sasaki N, Tada M, Yanai H, Okita K. Evaluation of peptic ulcer healing with a highly magnifying endoscope: potential prognostic and therapeutic implications. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 Suppl 1: S125-S128 [PMID: 1940187 DOI: 10.1097/00004836-199112001-00020]
- Pan S, Liao CH. The histological maturity of regenerating mucosa of healed duodenal ulcer and ulcer recurrence after treatment with H2-antagonist. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 949-952 [PMID: 1973870 DOI: 10.1053/gast.2001.20916]
- 葛喜方, 亢峰. 达喜四联方案治疗消化性溃疡疗效观

■应用要点

动物实验的研究将为飞行员胃肠疾病的防护提供理论依据, QOUH的评价指标有利于临床工作者对溃疡的严重程度和愈合修复情况做出更准确的判断; 同时对影响QOUH相关因素的研究也必将推动临床防治方面的进步, 如应用基因工程开发出生长因子类药物, 或以生长因子为新的药物靶点, 运用现代医学技术开发出具有调节激素水平功效的药物等。

■同行评价

本文对正加速度对大鼠实验性胃溃疡愈合质量影响的研究进展进行综述,选题贴近临床及基础,具有一定的理论意义。

- 26 陈璐, 陈英, 杨春敏, 范勤, 韩全利, 唐合兰, 李静. 持续正加速度对实验性大鼠胃溃疡愈合质量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1841-1846
- 27 Sato N, Kawano S, Tsuji S, Ogihara T, Yamada S. Gastric blood flow in ulcer diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 208: 14-20 [PMID: 7777796]
- 28 Wang GZ, Huang GP, Yin GL, Zhou G, Guo CJ, Xie CG, Jia BB, Wang JF. Aspirin can elicit the recurrence of gastric ulcer induced with acetic acid in rats. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 205-212 [PMID: 17595529 DOI: 10.3109/00365529509107756]
- 29 Yeomans ND, Garas G, Hawkey CJ. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs controversy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 791-805 [PMID: 11190064 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70147-3]
- 30 Jiménez D, Martín MJ, Pozo D, Alarcón C, Esteban J, Bruseghini L, Esteras A, Motilva V. Mechanisms involved in protection afforded by L-arginine in ibuprofen-induced gastric damage: role of nitric oxide and prostaglandins. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 44-53 [PMID: 11837731]
- 31 Keynan Y, Bitterman N, Bitterman H. Hypoxia-reoxygenation contributes to increased frequency of venous thromboembolism in air travellers. *Med Hypotheses* 2006; 66: 165-168 [PMID: 16229962 DOI: 10.1016/j.mehy.2005.05.048]
- 32 孙凤莲, 宋于刚, 谭汉荣. 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化. 世界华人消化杂志 2004; 12: 363-366
- 33 钟学军, 吴战军, 孙延平, 许刚, 徐奎浩, 田广庆. Gz值暴露后大鼠胃十二指肠黏膜及生长抑素含量的变化. 航天医学与医学工程 2005; 18: 148-150
- 34 Li M, Ma G, Qin S, Xu L, Zhang X. Effects of complex aerobics on serum insulin, cortisol, angiotensin II and gastrin in pilots. *Space Medicine & Medical Engineering* 1995; 8: 187-190
- 35 de Almeida AB, Luiz-Ferreira A, Cola M, Di Pietro Magri L, Batista LM, de Paiva JA, Trigo JR, Souza-Brito AR. Anti-ulcerogenic mechanisms of the sesquiterpene lactone onopordopicrin-enriched fraction from *Arctium lappa* L. (Asteraceae): role of somatostatin, gastrin, and endogenous sulfhydryls and nitric oxide. *J Med Food* 2012; 15: 378-383 [PMID: 22191571 DOI: 10.1089/jmf.2011.0025]
- 36 周学俭, 王香花. 养胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃泌素、生长抑素和前列腺素E2的影响. 浙江中医杂志 2013; 48: 363-364
- 37 Szabo S, Vincze A. Growth factors in ulcer healing: lessons from recent studies. *J Physiol Paris* 2000; 94: 77-81 [PMID: 10791686 DOI: 10.1016/S0928-4257(00)00146-7]
- 38 Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models—the history and state of the art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1321-1341 [PMID: 16079471 DOI: 10.1248/bpb.28.1321]
- 39 Fujisawa K, Miyamoto Y, Nagayama M. Basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor reverse impaired ulcer healing of the rabbit oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 358-366 [PMID: 12787043 DOI: 10.1034/j.1600-0714.2003.t01-1-00111.x]
- 40 贺建华. 生长因子在消化性溃疡愈合中的作用. 国外医学·消化分册 2003; 23: 12-15
- 41 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Ernst H, Drozdowicz D, Pajdo R, Hahn EG. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha during ulcer healing. Time sequence study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 6-15 [PMID: 9018760 DOI: 10.3109/00365529709025056]
- 42 胡义亭, 甄承恩, 邢国章, 张曼利, 张建生, 王鼎鑫, 卢亚敏. 消化性溃疡患者转化生长因子 α 、表皮生长因子和前列腺素E2的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 43-47
- 43 Qi Z, Jie L, Haixia C, Xiaoying Z. Effect of rebamipide on quality of peptic ulcer healing in rat. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1876-1883 [PMID: 19082723 DOI: 10.1007/s10620-008-0577-3]
- 44 Chai J, Norng M, Tarnawski AS, Chow J. A critical role of serum response factor in myofibroblast differentiation during experimental oesophageal ulcer healing in rats. *Gut* 2007; 56: 621-630 [PMID: 17068115 DOI: 10.1136/gut.2006.106674]
- 45 李红艳, 王道坤, 段永强, 李琼. 景民愈溃胶囊对大鼠胃溃疡愈合质量及PGE2、EGF的影响. 中医临床研究 2013; 5: 4-7
- 46 李燕玉, 徐丽梅, 张波, 刘又宁. Gz重复暴露后大鼠TNF- α 和IL-1 β 水平及肺组织mRNA表达变化. 军医进修学院学报 2006; 27: 218-219
- 47 张洪霞. 溃疡愈合质量及复发的研究进展. 中国临床医学 2007; 19: 305-306
- 48 邵颖铤, 杨春敏, 李静, 陈英, 范勤, 唐合兰, 贾敏, 王建昌, 辛益妹. 正加速度暴露下急性胃黏膜损伤胃组织中MDA、SOD水平的变化. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1733-1739
- 49 楚瑞阁, 郑林华, 谢斌, 张小萍. 情志影响消化性溃疡愈合质量的研究进展. 北京中医药 2008; 27: 147-148
- 50 李莉萍, 刘丽, 于立身, 罗超权. 离心机训练对大鼠不同组织mRNA表达的影响. 航天医学与医学工程 2004; 17: 184-188

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

