

瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉

■背景资料

解热镇痛药是一类具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用的药物, 都是通过抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸的转化而作用。研究发现, 解热镇痛类药物对胃黏膜具有损伤作用, 易引起胃溃疡、胃肠道出血等不适症状, 严重者可能造成患者死亡。而其作用机制主要与增加氧化应激产物有关, 可经血红素氧合酶1调控体内相关因子的激活。

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉, 四川大学华西药学院临床药学研究中心 四川省成都市 610041
王传伟, 临床药师, 主要从事临床药学研究。
四川省卫生厅科研基金资助项目, No. 120058
作者贡献分布: 课题的设计、数据分析及论文写作由王传伟与蒋学华完成; 王凌与陈路佳提供试剂; 黄永辉参与研究过程。
通讯作者: 蒋学华, 教授, 610041, 四川省成都市人民南路三段17号, 四川大学华西药学院临床药学研究中心。
jiangxuehua3486@126.com
电话: 028-85501628
收稿日期: 2015-01-26 修回日期: 2015-03-16
接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-06-08

Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury

Chuan-Wei Wang, Ling Wang, Lu-Jia Chen, Xue-Hua Jiang, Yong-Hui Huang

Chuan-Wei Wang, Ling Wang, Lu-Jia Chen, Xue-Hua Jiang, Yong-Hui Huang, Research Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: Health Department of Sichuan Province Scientific Research Foundation, No. 120058
Correspondence to: Xue-Hua Jiang, Professor, Research Center of Clinical Pharmacy, West China School of Pharmacy Sichuan University, 17 the Third Section of Renmin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. jiangxuehua3486@126.com
Received: 2015-01-26 Revised: 2015-03-16
Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-06-08

■同行评议者

斯拉甫·艾白, 教授, 研究员, 主任药师, 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所

Abstract

AIM: To explore the protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury and the mechanism related with hemeoxygenase (HO-1) *in vitro*.

METHODS: Gastric mucosal epithelial cells in exponential phase were divided into four groups: a blank group, an injury group, a low-concentration rebamipide group and a high-concentration rebamipide group. The rebamipide groups were pretreated with rebamipide prior to injury induction. Cell proliferation was assessed by MTT assay. Western blot analysis was used to detect the expression of HO-1. The contents of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were also assayed.

RESULTS: The cell survival rates in the blank group, injury group and drug treatment groups were $97.22\% \pm 2.01\%$, $60.33\% \pm 1.88\%$ and $72.34\% \pm 1.03\%$, respectively, showing a significant difference ($P < 0.05$). The MDA content in the injury group increased compared to the blank group, but drug pretreatment significantly decreased the MDA content to $1.88 \text{ nmol/mg} \pm 0.13 \text{ nmol/mg}$ and $1.55 \text{ nmol/mg} \pm 0.16 \text{ nmol/mg}$ ($t = 9.567, 7.332$; $P = 0.009, 0.032$). After drug treatment, SOD contents in the low-concentration group and high-concentration group were significantly improved ($10.23 \text{ U/mg} \pm 1.77 \text{ U/mg}$ and $12.09 \text{ U/mg} \pm 2.01 \text{ U/mg}$, respectively) compared with the injury group ($P < 0.05$). HO-1 expression in the injury group was slightly higher than that in the control group, and after drug treatment, expression of HO-1 was significantly increased (0.88 ± 0.10 vs 0.34 ± 0.03 , 1.34 ± 0.28 vs 0.88 ± 0.10) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Rebamipide could reduce drug induced GES-1 cell injury through the activation of HO-1 to suppress oxidative stress responses.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rebamipide; Hemeoxygenase 1; Anti-pyretic analgesics

Wang CW, Wang L, Chen LJ, Jiang XH, Huang YH. Protective effect of rebamipide on drug-induced gastric mucosal epithelial cell injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2588-2593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2588>

摘要

目的: 本文旨在在体外水平上研究瑞巴派特与血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)相互作用, 从而抑制药物所致的胃黏膜上皮细胞损伤的作用。

方法: 将处于对数生长期的细胞分为4组, 分别为空白组、损伤组、低浓度组以及高浓度组。分别给予单纯损伤处理或添加预保护处理, 使用细胞增殖检测法、免疫印迹蛋白检测法等对细胞增殖功能、HO-1的蛋白表达以及细胞内丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量进行测定。

结果: 细胞增殖实验中, 空白组、损伤组以及药物处理组(低浓度和高浓度)存活率分别为 $97.22\% \pm 2.01\%$ 、 $60.33\% \pm 1.88\%$ 、 $72.34\% \pm 1.03\%$, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 损伤组的MDA含量升高, 而经药物预处理后, MDA含量下降为 $1.88 \text{ nmol/mg} \pm 0.13 \text{ nmol/mg}$ 和 $1.55 \text{ nmol/mg} \pm 0.16 \text{ nmol/mg}$, 与损伤组比较差异有统计学意义($t = 9.567$ 、 7.332 , $P = 0.009$ 、 0.032)。药物进行处理后, 低浓度组和高浓度组SOD分别提高为($10.23 \text{ U/mg} \pm 1.77 \text{ U/mg}$)和($12.09 \text{ U/mg} \pm 2.01 \text{ U/mg}$), 与损伤组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$); HO-1经过免疫印迹蛋白检测技术检测损伤组的蛋白稍高于对照组, 经药物处理后HO-1的表达量明显升高(0.88 ± 0.10 vs 0.34 ± 0.03 , 1.34 ± 0.28 vs 0.88 ± 0.10)。统计学处理后显示两组间差异均有统计学意义, 且具有剂量依赖性($t = 5.869$ 、 9.122 , $P = 0.017$ 、 0.008)。

结论: 瑞巴派特可激活HO-1抑制氧化应激反应, 从而减轻药物引起的对GES-1细胞的损伤作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瑞巴派特; 血红素氧合酶1; 解热镇痛药

核心提示: 本文对瑞巴派特对解热镇痛药物造成胃黏膜损伤的保护作用进行了相关机制以及通路的探索, 结果证明瑞巴派特可有效保护细胞能量代谢过程正常运行, 抑制丙二醛(malondialdehyde)等氧化产物的产生并促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)的抗氧化酶的释放, 而保护作用可能通过上调血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1)通路介导, 从而减轻药物引起的胃黏膜上皮细胞GES-1氧化应激损伤。

王传伟, 王凌, 陈路佳, 蒋学华, 黄永辉. 瑞巴派特对药物所致胃黏膜上皮细胞GES-1损伤的保护作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2588-2593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2588.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2588>

0 引言

解热镇痛药是一类具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用的药物, 都是通过抑制环氧化酶的活性, 从而抑制花生四烯酸的转化而作用^[1]。研究^[2-4]发现, 解热镇痛类药物对胃黏膜具有损伤作用, 易引起胃溃疡、胃肠道出血等不适症状, 严重者可能造成患者死亡。而其作用机制主要与增加氧化应激产物有关, 可经血红素氧合酶1调控体内相关因子的激活。瑞巴派特(膜固思达片)是用于治疗胃溃疡以及急慢性胃炎的常用药物, 虽然既往研究^[5]证明瑞巴派特可通过解除阿司匹林等解热镇痛药引起的前列腺素的抑制, 但其与血红素氧合酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)的关系目前鲜有报道。本文即在体外水平上研究瑞巴派特与HO-1相互作用从而抑制药物所致的胃黏膜上皮细胞的损伤的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃黏膜上皮细胞系GES-1购自中国科学院; 瑞巴派特、阿司匹林购自武汉宏信康精细化工有限公司; 细胞增殖与细胞毒性检测试剂盒(cell counting kit 8, CCK8)、蛋白提取试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、HO-1酶联免疫吸附试验试剂盒(ELISA)购自南京凯基生物科技发展有限公司; HO-1抗体购自美国Proteintech公司; DMEM细胞培养液购自中国Thermo公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: GES-1细胞在高糖DMEM(含

■ 研究前沿

瑞巴派特(膜固思达片)是用于治疗胃溃疡以及急慢性胃炎的常用药物, 虽然既往研究证明瑞巴派特可通过解除阿司匹林等解热镇痛药引起的前列腺素的抑制, 但其与血红素氧合酶1的关系目前鲜有报道。

■ 相关报道

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是机体内氧自由基的自然天敌, 是生物体内重要的抗氧化酶。可通过清除氧自由基的释放降低其对细胞的损伤并积极的参与修复受损细胞。

10%小牛血清、1%青霉素、1%链霉素)中放置于37℃含20 mL/L CO₂的培养箱中培养, 定期更换培养液。当细胞长至培养皿底80%-90%时换1:4传代继续培养^[6]。

1.2.2 细胞分组及处理: 将处于对数生长期的细胞分为6个组, 用不同浓度(0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 mmol/L)的瑞巴派特处理后2 h加阿司匹林进行损伤^[7-9], 制成曲线求得起效剂量0.5 mmol/L和最高效应剂量1.0 mmol/L进行后续实验。将处于对数生长期的细胞分为4组, 分别为空白组、损伤组(阿司匹林 20 mmol/L)、低浓度组(瑞巴派特0.5 mmol/L预处理后2 h加阿司匹林处理)以及高浓度组(瑞巴派特1.0 mmol/L预处理后2 h加阿司匹林处理)。

1.2.3 细胞毒性以及增殖状态检测: 将细胞消化后按1×10⁶/L稀释铺于96孔板中, 每孔100 μL, 加药培养24 h后在每孔中加入10 μL CCK8试剂。设立培养液为空白对照组, 每组共设5个复孔。全部试剂加入后在培养箱内培养2 h, 用酶标仪检测每孔的吸光度值, 并根据说明书计算细胞存活率。将实验进行3次求得平均值与标准差。

1.2.4 细胞SOD以及HO-1的检测: 按以上方法对细胞进行药物处理后收集细胞, 使用试剂盒中裂解液对细胞处理, 于4℃离心后提取上清液按试剂盒所需量进行检测, 所有实验分别独立进行3次, 实验取平均值及标准差。

1.2.5 使用Western blot蛋白印迹法检测细胞中HO-1的表达量: 药物处理细胞后作用试剂盒对细胞蛋白进行提取, 离心后使用BCA定量法测定细胞蛋白浓度。与蛋白上样缓冲液混后煮10 min充分变性蛋白, 最后放于-20℃度保存。配制SDS-PAGE蛋白凝胶, 按浓度计算80 μg蛋白的上样量分别进行电泳和PVDF转膜, 加入一抗封闭过夜。第2天对一抗进行洗涤后加入HRP标记的二抗充分与一抗反应, 使用Odyssey软件对蛋白表达进行半定量分析, 以GAPDH为内参蛋白标准计算灰度值进行比较。

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0进行处理, 计量数据以mean±SD表示, 使用 t 检验, 组间比较使用单因素方差分析(AVONA检验), 计数资料使用 χ^2 检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 瑞巴派特可有效减弱阿司匹林对GES-1

细胞的损伤作用 细胞存活率可有效的评价药物对细胞的不良反应, 药物处理24 h后用CCK8对其进行检测, 空白组存活率为97.22%±2.01%, 而损伤组为50.44%±1.90%, 保护药组的存活率分别为低浓度组60.33%±1.88%、高浓度组72.34%±1.03%。将损伤组与空白组相比, 损伤组细胞存活率大大降低($t = 18.456$, $P = 0.002$); 而将药物处理组分别与损伤组相比, 均有明显的保护作用($t = 20.456$, 23.675 , $P = 0.001$, 0.002), 以上差异均有统计学意义。

2.2 瑞巴派特可有效降低GES-1细胞MDA和SOD的产生 MDA因氧化应激损伤而产生, 可引起蛋白质、核酸等大分子聚合引起细胞损伤。与空白相比, 损伤组的MDA含量升高, 差异具有统计学意义($t = 8.567$, $P = 0.002$), 而经药物预处理后, MDA含量下降为1.88 nmol/mg±0.13 nmol/mg和1.55 nmol/mg±0.16 nmol/mg, 与损伤组比较差异有统计学意义($t = 9.567$, 7.332 ; $P = 0.009$, 0.032)。而SOD则能在新陈代谢过程中清除有害物质, 对人体具有重要保护作用。正常细胞中, 空白组含量为14.67 U/mg±1.55 U/mg, 而损伤组SOD含量大大降低($t = 11.908$, $P = 0.000$)。药物进行处理后, 低浓度组和高浓度组分别提高为10.23 U/mg±1.77 U/mg和12.09 U/mg±2.01 U/mg, 两组间的差异均有统计学意义($t = 11.908$ 、 8.568 、 6.980 ; $P = 0.000$ 、 0.027 、 0.017)。具体结果如表1。

2.3 瑞巴派特可有效降低GES-1细胞HO-1的表达 血红素氧合酶是血红素降解的限速酶, 具有抗氧化、抗炎等作用, 其表达可有效地阻止炎症过程对组织的损伤作用。在正常细胞中, HO-1沉默表达, 而经过Western blot技术检测损伤组中HO-1的蛋白稍高于对照组, 经药物处理后HO-1的表达量明显升高(0.88 ± 0.10 vs 0.34 ± 0.03 , 1.34 ± 0.28 vs 0.88 ± 0.10)。统计学处理后显示两组间差异均有统计学意义, 且具有剂量依赖性($t = 5.869$, 9.122 ; $P = 0.017$, 0.008)。具体结果如表2。

3 讨论

解热镇痛类药物能够治疗多种系统疾病, 是各科医生常用药物, 其化学结构复杂但均可通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)影响前列

表 1 瑞巴派特对MDA和SOD的影响 (mean ± SD)

分组	MDA(nmol/mg)	t值	P值	SOD(U/mg)	t值	P值
空白组	0.77 ± 0.02	—	—	14.67 ± 1.55	—	—
损伤组	3.08 ± 0.22	8.567	0.002 ^a	7.34 ± 0.79	11.908	0.000 ^a
低浓度组	1.88 ± 0.13	9.567	0.009 ^c	10.23 ± 1.77	8.568	0.027 ^c
高浓度组	1.55 ± 0.16	7.332	0.032 ^e	12.09 ± 2.01	6.980	0.017 ^e

^aP<0.05 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 损伤组; ^eP<0.05 vs 低浓度组. MDA: 丙二醛; SOD: 超氧化物歧化酶.

表 2 瑞巴派特对HO-1表达的影响 (mean ± SD)

分组	HO-1/GAPDH	t值	P值
空白组	0.10 ± 0.01	—	—
损伤组	0.34 ± 0.03	11.987	0.001 ^a
低浓度组	0.88 ± 0.10	5.869	0.017 ^c
高浓度组	1.34 ± 0.28	9.122	0.008 ^e

^aP<0.05 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 损伤组; ^eP<0.05 vs 低浓度组. HO-1: 血红素氧合酶1.

腺素等的释放, 从而抑制炎症反应^[10,11]. 但因其抑制花生烯酸的转化同时, 此类药物可促进白三烯等促炎因子的释放, 从而增加体内的氧化应激产物导致胃黏膜损伤, 甚至穿孔出血. 因此, 合理应用解热镇痛类药物并辅以相关拮抗药物以减少其对胃肠系统的损伤尤为重要^[12]. 本文即选用解热镇痛药中最常用药物阿司匹林致胃黏膜损伤, 以探索瑞巴派特是否对其造成的损伤具有保护作用.

细胞增殖是判断细胞活性的一个重要指标^[13], 在应用解热镇痛药时, 细胞存活率较低. 这说明, 解热镇痛药可激活或抑制细胞内相关通路介导细胞发生死亡, 使其不易继续增殖. 而在加入瑞巴派特进行预保护后, 两组细胞的残废率大大降低, 且高浓度组效果优于低浓度组. 这说明, 瑞巴派特有效地保护了阿司匹林造成的胃黏膜上皮细胞GES-1的损伤, 使其尽可能的保护增殖活力. 正常的氧化代谢所产生的能量是细胞正常增殖的必要条件, 而阿司匹林干扰了其正常氧气供应从而产生氧化应激产物造成细胞死亡, 瑞巴派特作为一种抗氧化剂, 可有效抑制活性氧自由基以及相关炎症细胞因子的产生, 使细胞维持正常的能量供应从而继续正常存活. 其浓度高低与药物抑制能力有关, 因此高浓度显示出对GES-1细胞更好的保护作用.

应用要点

药物可以减轻相关非甾体抗炎药对胃黏膜的损伤, 这对必须使用此类药物的应用意义非常重要, 在之后的研究中, 应力求筛选出更为快速、安全、有效的药物, 最大减少治疗过程中的不良反应.

MDA和SOD是常用的衡量体内氧化代谢反应的指标, 其升高与降低代表体内氧化水平的变化^[14-17]. MDA是膜脂过氧化指标, 在损伤组内, MDA的含量显著增高, 说明线粒体呼吸链受到阻断而线粒体代谢障碍. 而在药物处理组内, MDA的含量均有不同程度的降低且与药物浓度成反比, 这说明药物有效的抑制的发生在细胞膜上的脂质过氧化反应而使线粒体代谢功能恢复. SOD是机体内氧自由基的自然天敌, 是生物体内重要的抗氧化酶. 可通过清除氧自由基的释放降低其对细胞的损伤并积极的参与修复受损细胞. 损伤组SOD的含量减少而不同浓度药物组含量升高, 说明药物可以促进SOD的释放发挥良好的抗氧化作用. 细胞增殖与氧化反应产生的代谢密切相关, 而MDA和SOD作为体内氧化代谢反应的重要标志均从不同方面反映了在药物处理的细胞内, 阿司匹林造成了能量代谢障碍被瑞巴派特有效改善, 可对细胞的正常功能运转起到有效的维持作用. 其药物作用通路可能通过HO-1等重要的HO等介导.

HO-1广泛分布在动物多种组织细胞中, 与氧化应激反应具有重要关系系统, 其可将血红素转变为胆素素、CO等, 对各种刺激因子具有较高的适应性反应^[18-20]. 在应激状态下, HO-1表达上调可有效抑制蛋白质氧化、脂质过氧化从而减轻细胞损伤, 因此激活HO-1的表达可能是抑制炎症反应的一个重要药物靶点^[21]. 在本研究中, 我们通过免疫蛋白印迹法检测四组细胞内HO-1的表达, 可发现正常细胞HO-1的表达处于较低状态, 而损伤组, HO-1轻度激活以适应氧化应激的损伤作用. 而在两种浓度的药物处理组, HO-1的表达明显上升, 与损伤组差异具有统计学意义. 这说明瑞巴派特有效地激活了HO-1的活性表达, 参与了保护阿司匹林造成的细胞损

同行评价

本研究设计合理, 方法正确, 结果可靠, 有较好的学术价值。

伤作用. HO-1上级相关通路基因众多, 瑞巴派特作为重要的抗氧化剂, 可能通过Nrf2、Keap1以及ROS等激活, 相关通路还需要进一步探索^[22]。

总之, 本文对瑞巴派特对解热镇痛药物造成胃黏膜损伤的保护作用进行了相关机制以及通路的探索, 结果证明瑞巴派特可有效保护细胞能量代谢过程正常运行, 抑制MDA等氧化产物的产生并促进SOD的抗氧化酶的释放, 而保护作用可能通过上调HO-1通路介导, 从而减轻药物引起的胃黏膜上皮细胞GES-1氧化应激损伤。

参考文献

- 1 Kase S, Shinohara T, Kase M. Histological observation of goblet cells following topical rebamipide treatment of the human ocular surface: A case report. *Exp Ther Med* 2015; 9: 456-458 [PMID: 25574215]
- 2 Takeuchi K, Takayama S, Hashimoto E, Itayama M, Amagase K, Izuhara C. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 Suppl 4: 37-46 [PMID: 25521732 DOI: 10.1111/jgh.12774]
- 3 田笑笑, 杜浩, 郑玉峰, 周清, 张瑜, 白艳丽. 埃索美拉唑与瑞巴派特联合使用在预防非甾体抗炎药相关性胃黏膜损伤中的疗效研究. *中国全科医学* 2013; 16: 2407-2409
- 4 罗晓霞. 莫沙比利联合瑞巴派特治疗慢性萎缩性胃炎124例临床研究. *实用医学杂志* 2012; 28: 3452-3453
- 5 Enami A, Masuda N, Yamamura J, Mizutani M, Yasojima H, Shikata A, Masaoka M, Takada S, Bamba N, Yamamoto M, Abe M, Makiyama K. [Therapeutic effect of rebamipide for oral mucositis associated with FEC therapy for breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1407-1412 [PMID: 25434444]
- 6 Fukuda K, Ishida W, Tanaka H, Harada Y, Fukushima A. Inhibition by rebamipide of cytokine-induced or lipopolysaccharide-induced chemokine synthesis in human corneal fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1751-1755 [PMID: 25138760 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305425]
- 7 斯庆图娜拉, 王江滨, 李红艳, 王静, 张永贵. 瑞巴派特对胃黏膜组织PGE2含量的影响. *中国实验诊断学* 2010; 14: 1078-1079
- 8 M K PD, D N S V R, Koppal S, Byatnal AR, Rukmangada T, Byatnal AA. Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer - a comparative study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: ZC119-ZC122 [PMID: 25584301 DOI: 10.7860/JCDR/2014/10295.5202]
- 9 Kase S, Shinohara T, Kase M. Effect of topical rebamipide on human conjunctival goblet cells. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1021-1022 [PMID: 25124952 DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.431]

- 10 Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, Kang YM, Rew JS, Park YW, Lee SK, Lee YC, Park W, Lee DH. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver* 2014; 8: 371-379 [PMID: 25071901 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.4.371]
- 11 刘思良, 田字彬, 刘希双, 武军, 孔心涓. 瑞巴派特治疗慢性糜烂性胃炎疗效观察. *中国全科医学* 2007; 10: 790-792
- 12 Pradhan R, Tran TH, Choi JY, Choi IS, Choi HG, Yong CS, Kim JO. Development of a rebamipide solid dispersion system with improved dissolution and oral bioavailability. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 522-533 [PMID: 24895145]
- 13 Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, Ogawa T, Ohda Y, Tomita T, Hida N, Fukui H, Hori K, Watari J, Nakamura S, Miwa H. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1885-1890 [PMID: 24659236]
- 14 马湘宁. 锡类散与瑞巴派特灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效比较. *中国中医药科技* 2014; 21: 129
- 15 Takahashi Y, Ichinose A, Kakizaki H. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 807-812.e2 [PMID: 24412123 DOI: 10.1016/j.ajo.2013.12.027]
- 16 Wood RC, Wyatt JE, Bullins KW, Hanley AV, Hanley GA, Denham JW, Panus PC, Harirforoosh S. Effects of rebamipide on nephrotoxicity associated with selected NSAIDs in rats. *Eur J Pharmacol* 2013; 720: 138-146 [PMID: 24365796 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.035]
- 17 Bunno M, Gouda K, Yamahara K, Kawaguchi M. A case-control study of esomeprazole plus rebamipide vs. omeprazole plus rebamipide on post-ESD gastric ulcers. *Jpn Clin Med* 2013; 4: 7-13 [PMID: 23966811 DOI: 10.4137/JCM.S11320]
- 18 Kimura K, Morita Y, Orita T, Haruta J, Takeji Y, Sonoda KH. Protection of human corneal epithelial cells from TNF- α -induced disruption of barrier function by rebamipide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2572-2760 [PMID: 23482463 DOI: 10.1167/iovs.12-11294]
- 19 Liu J, Shen-Tu J, Wu L, Dou J, Xu Q, Zhou H, Wu G, Hu X. Development of a simple LC-MS/MS method for determination of rebamipide in human plasma and its application to a bioequivalence study. *Pharmazie* 2012; 67: 906-911 [PMID: 23210239]
- 20 Mizukami K, Murakami K, Hirashita Y, Hisamatsu A, Ogawa R, Uchida M, Nakagawa Y, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 216-220 [PMID: 23170050 DOI: 10.3164/jcbs.12-27]
- 21 Kashima T, Akiyama H, Miura F, Kishi S. Resolution of persistent corneal erosion after administration of topical rebamipide. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1403-1406 [PMID: 22969286 DOI: 10.2147/OPHTH.S35122]
- 22 Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, Park MK, Oh HJ, Park JS, Kim EK, Cho ML, Park SH, Kim HY, Min JK.

Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic

activity in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 1426-1438 [PMID: 22890185 DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.002]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)