

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

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 9 月 18 日      第 26 卷      第 26 期      (Volume 26 Number 26)



## 26 / 2018

ISSN 1009-3079



《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. 本刊被美国国际检索系统《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)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

1529 肝癌的肝再生微环境的研究进展及展望

李瀚旻

1537 肠神经胶质细胞与胃肠道运动功能研究进展

许英, 谢明征, 梁国刚

### 基础研究

1545 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响

金志元, 汪凯

### 临床研究

1551 超早期、早期胃镜检查对上消化道出血患者止血效果的影响

张亚娟, 孟凡涛, 姜飒, 郑瑞精

1556 急性下消化道出血的临床特征及急诊肠镜诊断策略研究

何银云, 陆烨, 刘奇

### 文献综述

1562 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展

孙鑫, 宋明全

### 学术活动报告

1567 甘肃省第八届胆道肿瘤学术研讨会报告

高鹏, 杨晓军

### 临床实践

1569 基于压疮危险因素评估表下的分层护理干预对预防消化内科晚期癌症患者压疮的影响

邵桃艳, 李永红

## 消 息

- 1536 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1544 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1566 《世界华人消化杂志》正文要求  
1574 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

## 封面故事

金黑鹰, 医学博士、中西医结合专业博士后, 南京中医药大学第二附属医院(江苏省第二中医院)肛肠中心主任、主任医师、教授、博士生导师, 对复杂疑难肛肠疾病、结直肠肿瘤、炎症性肠病和盆底疾病诊治有较高造诣, 提出了肛周脓肿的三间隙引流手术、骶尾部藏毛窦对口Y皮瓣手术, 主要研究方向为结直肠疾病的早期诊断和中医药防治研究. 获得国家自然科学基金资助课题3项、江苏省自然科学基金资助课题2项, 发表论文130余篇, 其中SCI收录杂志31篇, 主编专著6部、参编6部. 获2010江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省优秀医学人才、江苏省医学拔尖人才、江苏省中医领军人才等荣誉称号, 担任《中华胃肠外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《世界华人消化杂志》编委.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-09-18

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

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

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:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://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: 010-85381892

传真: 010-85381893

《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. 本刊被美国国际检索系统《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)》和《超星期刊域出版平台(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90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

### EDITORIAL

- 1529 Liver regeneration microenvironment in liver cancer: Research progress and prospect

*Li HM*

- 1537 Enteric glial cells and gastrointestinal motility

*Xu Y, Xie MZ, Liang GG*

### BASIC RESEARCH

- 1545 Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage complicated and acute stress gastric mucosal injury

*Jin ZY, Wang K*

### CLINICAL RESEARCH

- 1551 Effect of ultra-early and early gastroscopy on hemostasis in patients with upper gastrointestinal bleeding

*Zhang YJ, Meng FT, Jiang Y, Zheng RJ*

- 1556 Clinical features of acute lower gastrointestinal bleeding and its diagnostic strategy with emergency enteroscopy

*He YY, Lu Y, Liu Q*

### REVIEW

- 1562 Endoscopic treatments for esophageal gastric varices bleeding

*Sun X, Song MQ*

### ACADEMIC ACTIVITIES

- 1567 Report of the eighth international conference on biliary tumors in Gansu province

*Gao P, Yang XJ*

### CLINICAL PRACTICE

- 1569 Effect of stratified nursing intervention in preventing pressure ulcers in patients with advanced cancer in department of gastroenterology

*Shao TY, Li YH*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 26 Sept 18, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hei-Ying Jin, Professor and Chief of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 23 Nanhu Road, Nanjing 210017, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 18, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**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

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://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  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响

金志元, 汪凯

金志元, 汪凯, 潮州市第一人民医院神经内科 浙江省潮州市 313000

金志元, 主治医师, 研究方向为缺血性脑血管病.

作者贡献分布: 金志元负责课题设计、主导课题研究及论文撰写; 汪凯负责资料收集与提供部分实验器材.

通讯作者: 金志元, 主治医师, 313000, 浙江省潮州市吴兴区广场后路158号, 潮州市第一人民医院神经内科. [gu0639629@163.com](mailto:gu0639629@163.com)

收稿日期: 2018-06-23

修回日期: 2018-07-19

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-09-18

## Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage and acute stress gastric mucosal injury

Zhi-Yuan Jin, Kai Wang

Zhi-Yuan Jin, Kai Wang, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Yuan Jin, Attending Physician, Department of Neurology, Huzhou First People's Hospital, 158 Gonghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. [gu0639629@163.com](mailto:gu0639629@163.com)

Received: 2018-06-23

Revised: 2018-07-19

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-09-18

## Abstract

### AIM

To analyze the protective effect of angiotensin II AT1 receptor blocker (ARB) against gastric mucosal lesions in

rats with intracerebral hemorrhage combined with acute stress mucosal injury.

### METHODS

Thirty-six healthy male Sprague-Dawley rats were selected from our laboratory Animal Center and randomly divided into either a treatment group (18 rats) or a control group (18 rats). After intracerebral hemorrhage was induced in rats, the treatment group was given telmisartan, and the control group was given equal amount of normal saline. Serum norepinephrine (NE) and epinephrine (E) contents were detected and the gastric mucosal ulcer index (UI) was calculated. Immunohistochemistry was used to detect proliferative cell nuclear antigen (PCNA) in rat gastric mucosa (proliferative cell nuclei). Apoptotic cells were detected by transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL).

### RESULTS

There was no significant difference in the scores of cerebral apoplexy between the treatment group and the control group ( $P > 0.05$ ). After 1, 3, and 5 d of treatment, serum E and NE levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The UI values of the treatment group on days 1, 3, and 5 were  $3.86 \pm 1.14$ ,  $20.19 \pm 1.28$ , and  $13.86 \pm 1.25$ , respectively, which were significantly lower than those of the control group ( $6.03 \pm 1.16$ ,  $24.03 \pm 1.31$ , and  $17.10 \pm 1.28$ , respectively;  $P < 0.05$ ). After 1, 3, and 5 d of treatment, the number of PCNA positive cells in the treatment group was significantly higher than that of the control group, while the number of apoptotic cells was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

ARB can reduce serum contents of NE and E in rats with

intracerebral hemorrhage, decrease apoptotic cells in the gastric mucosa, and increase the number of proliferating cells, thus exerting a therapeutic effect against acute stress gastric mucosal lesions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cerebral hemorrhage; Angiotensin II type 1 receptor antagonist; Gastric mucosa; Apoptosis

Jin ZY, Wang K. Protective effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist against gastric mucosal lesions in rats with cerebral hemorrhage complicated and acute stress gastric mucosal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(26): 1545-1550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1545.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1545>

## 摘要

### 目的

分析AT1受体拮抗剂(angiotensin II AT1 receptor blockers, ARB)对脑出血大鼠伴急性胃黏膜病变的保护作用。

### 方法

选取由本院实验动物中心提供健康雄性SD大鼠36只, 随机数字表法将大鼠分成两组, 治疗组(18只)与对照组(18只), 制备脑出血大鼠模型, 检测大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量, 计算胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI), 免疫组化检测大鼠胃黏膜内增殖细胞核抗原表达状况, 原位末端标记检测凋亡细胞数。

### 结果

治疗组和对照组大鼠脑中风评分对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 给药1、3、5 d治疗组UI值分别为3.86分±1.14分、20.19分±1.28分、13.86分±1.25分, 低于对照组的6.03分±1.16分、24.03分±1.31分、17.10分±1.28分, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

ARB可降低脑出血大鼠血清内NE、E含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脑出血; 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂; 胃黏膜; 细胞凋亡

**核心提要:** 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂可降低脑出血大鼠血清内去甲肾上腺素、肾上腺素含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用。

金志元, 汪凯. 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(26): 1545-1550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i26/1545.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i26.1545>

## 0 引言

脑出血为临床较为常见疾病, 且临床患者通常会并发急性应激性胃黏膜病变, 表现为胃黏膜糜烂、充血、出血、水肿和产生溃疡等。当前对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变者一般使用质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)或者H<sub>2</sub>受体阻断剂(histamine 2 receptor antagonists, H<sub>2</sub>RA)进行治疗, 但临床疗效不太理想, 引起患者相关并发症较多<sup>[1,2]</sup>。血管紧张素 II 1型受体拮抗剂(angiotensin II AT1 receptor blockers, ARB)是传统降压药物, 临床已在肾脏病、糖尿病及心血管疾病等方面广泛使用。ARB经过结合血管紧张素 II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT<sub>1</sub>R)来发挥影响, AT<sub>1</sub>R主要在肾上腺、心、肾、脑、胃肠道及血管等器官内表达。相关动物实验显示在冷水-束缚诱使大鼠胃溃疡模型内ARB可使大鼠胃黏膜微循环得到改善, 胃黏膜血流量增大, 进而对胃黏膜起到保护作用<sup>[3-5]</sup>。因此, 本文通过分析ARB对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜病变保护影响, 为临床患者治疗提供一些实验室依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取由本院实验动物中心提供健康雄性SD大鼠36只, 6 wk龄, 体重在180-220 g间, 平均195.27 g±15.72 g, 饲养大鼠室内温度在23-26 °C间, 湿度在40%-60%间, 光照周期为12 h:12 h, 适应性喂养1 wk后开始实验。

**1.1.1 试剂、药品:** 原位末端标记(transference-mediated - dUTP nicd end labeling, TUNEL)细胞凋亡原位检测试剂盒(由南京凯基生物科技公司生产)、增殖细胞核抗原(proliferative cell nuclei antigen, PCNA)多克隆一抗(由北京中山公司生产)、替米沙坦(由德国勃林格殷格翰公司生产, 生产批号: 187415)。

**1.1.2 仪器:** BCD-243G冷藏冷冻箱(由河南新飞公司生产)、smartline1000高压液相色谱泵(德国诺尔公司

表 1 各组大鼠脑中风评分及血清去甲肾上腺素、肾上腺素含量状况对比( $n = 18$ )

分组	脑中风评分(分)	血清E含量(ng/L)			血清NE含量(ng/L)		
		给药1 d	给药3 d	给药5 d	给药1 d	给药3 d	给药5 d
治疗组	2.58 ± 1.19	463.20 ± 15.62	405.16 ± 13.28	227.95 ± 13.51	642.10 ± 23.45	589.04 ± 20.23	497.16 ± 20.85
对照组	2.61 ± 1.21	564.28 ± 15.83	510.27 ± 13.72	348.16 ± 13.54	693.27 ± 23.16	629.84 ± 20.51	533.09 ± 20.74
$t$	1.259	12.074	14.992	13.042	12.895	13.607	10.442
$P$	0.294	0.016	0.008	0.002	0.038	0.021	0.009

NE: 去甲肾上腺素; E: 肾上腺素。

生产)、石英自动双重纯水蒸馏器(由江苏丹阳门石英玻璃厂生产)、S-3800全自动免疫组化染色仪(美国Dakocytomstion公司生产)、CS-IV摊片烤片机(由孝感电子仪器厂生产)、Leica-rm2135石蜡切片机(由德国莱卡公司生产)。

## 1.2 方法

1.2.1 实验分组: 依据随机数字表法将大鼠分成两组, 治疗组(18只)与对照组(18只)。制备模型: 依据李中秋等<sup>[6]</sup>人的方法制备脑出血大鼠模型, 手术前12 h禁止饮食, 4 h禁止饮水。腹腔注入10%水合氯醛麻醉, 立体定位仪内将大鼠仰卧位固定, 常规消毒, 选取两眼间线和双耳间线正中1 cm纵切口, 暴露前颅与冠状缝。在前颅的前1 mm中线右边3 mm位置钻圆孔, 直径是1.5 mm, 达到硬脑膜表层。抽取2  $\mu$ L IV型胶原酶, 沿着钻孔垂直进针到硬脑膜下的5.5 mm位置, 胶原酶缓慢推注到右脑尾巴状核区内。在停针2 min后退至硬脑膜下3 mm位置, 在停针2 min后全部退出, 使用医用骨蜡将颅脑钻孔封闭, 皮肤缝合。

1.2.2 成功造模准则: 使用Bederson等<sup>[7]</sup>人6级五分评分法, 等大鼠清醒以后进行评分, 其得分 $\geq 1$ 分则说明成功造模。

1.2.3 大鼠给药: 将30 mg/kg替米沙坦溶在2 mL生理盐水中, 治疗组在成功造模2 h以后开始灌胃给药, 对照组的大鼠每天使用等剂量生理盐水灌胃, 每天一次, 连续灌胃5 d, 以上操作均有同一工作人员在同一时间内进行。实验期间各大鼠一般状况良好, 给药1、3、5 d每组分别选取6只大鼠处死、取材。

1.2.4 观察指标: (1)大鼠麻醉以后, 常规消毒, 腹主动脉抽血, 高效液相色谱-电化学检测器对血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量检测; (2)取剑突下横指下正中纵行1 cm切口, 将胃切除, 剪开胃大弯, 10倍放大镜下对胃黏膜受损状况进行计算, 使用Gutn等<sup>[8]</sup>人标准对胃黏膜受损指数评定, 即点状病变为1分; 病变长度 $<1$  mm为2分; 1-2 mm为3分; 2-4 mm为4分; 病变 $>4$  mm为5分; 病灶宽度 $>1$  mm时

分值 $\times 2$ 。将所有分值相加即为此只大鼠胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI); (3)取胃黏膜受损最明显位置5 mm $\times$ 8 mm组织切块, 石蜡包埋, HE染色后在光镜下察看, 一只动物选取不连续切片5张, 一个切片随机选取5个视野; (4)免疫组化检测大鼠胃黏膜内PCNA表达状况, PCNA主要在细胞核内表达, 细胞核内有团块或者棕褐色颗粒是阳性细胞, 光镜400倍视野下计算阳性细胞数量; (5)TUNEL检测凋亡细胞数, 正常细胞是蓝紫色, 凋亡细胞是棕色, 400倍视野下计算阳性细胞数量。

**统计学处理** 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 正态性资料采用独立样本 $t$ 检验, 非正态分布资料采用非参数检验, 给药1、3、5 d数据采用重复测量方差检验,  $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠脑中风评分(Bederson评分)及血清NE、E含量状况 治疗组和对照组大鼠脑中风评分对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.2 各组大鼠测定UI及胃黏膜大体观察 对照组大鼠第一天胃黏膜水肿充血, 产生出血点, 主要分布在胃小弯侧, 伴随时间增加而加重, 发生溃疡病灶、糜烂, 在第三天时最显著, 表征是病灶面积变大、数量变多, UI数值变大, 在第五天时损伤变轻, 病灶面积变小、数量变少, UI数值减少; 和对照组相比, 治疗组大鼠1、3、5 d时胃黏膜病灶面积、数量都比对照组少(图1)。

给药1、3、5 d治疗组UI值分别为3.86分 $\pm$ 1.14分、20.19分 $\pm$ 1.28分、13.86分 $\pm$ 1.25分, 低于对照组的6.03分 $\pm$ 1.16分、24.03分 $\pm$ 1.31分、17.10分 $\pm$ 1.28分, 差异均有统计学意义( $t = 14.072$ 、10.278、13.552,  $P = 0.019$ 、0.014、0.006)。

2.3 各组大鼠胃黏膜组织形态学改变状况 对照组的大鼠第一时光镜下能够看到胃黏膜水肿、充血, 有炎性



表 2 大鼠胃黏膜增殖细胞核抗原阳性细胞数量及TUNEL凋亡数状况( $n = 18$ )

分组	增殖细胞核抗原阳性细胞(个/400倍视野)			TUNEL凋亡细胞(个/400倍视野)		
	给药1 d	给药3 d	给药5 d	给药1 d	给药3 d	给药5 d
治疗组	113.02 ± 13.28	66.05 ± 10.27	75.22 ± 10.84	17.51 ± 6.18	106.73 ± 15.48	60.94 ± 15.26
对照组	89.27 ± 13.67	45.41 ± 10.62	55.42 ± 10.71	26.85 ± 6.13	162.01 ± 15.73	105.10 ± 15.72
<i>t</i>	12.083	14.906	11.773	12.905	13.475	13.053
<i>P</i>	0.029	0.031	0.015	0.028	0.019	0.013

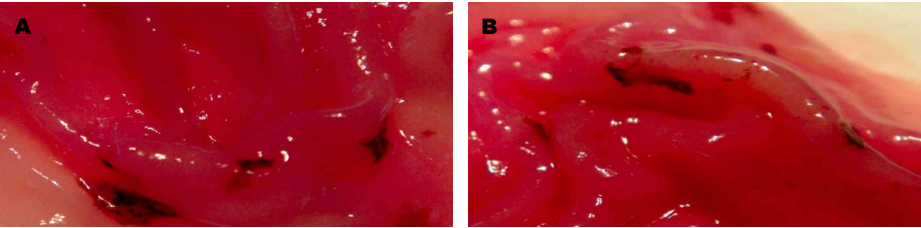


图 1 各组大鼠3 d时胃黏膜大体观察. A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜; B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜.

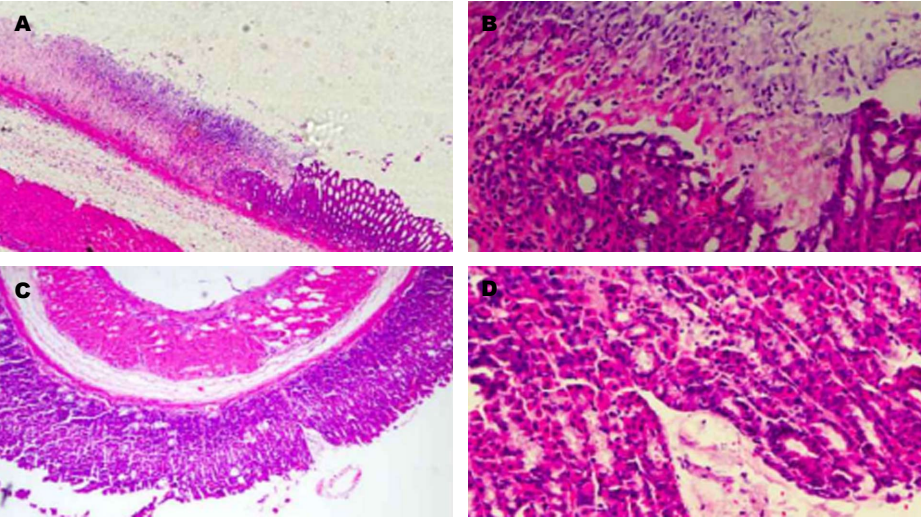


图 2 各组大鼠3 d时胃黏膜HE染色. A: 对照组3 d时胃黏膜HE染色( $\times 40$ ); B: 对照组3 d时胃黏膜HE染色( $\times 200$ ); C: 治疗组3 d时胃黏膜HE染色( $\times 40$ ); D: 治疗组3 d时胃黏膜HE染色( $\times 200$ ).

细胞浸润, 且腺体排列紊乱, 伴随时间增大而加重, 炎性细胞变多, 腺体和上皮组织坏死, 血管闭塞、黏膜掉落, 在第三天时最严重, 第五天时大鼠体内水肿减轻, 炎性细胞变少; 治疗组的大鼠1、3、5 d时其胃黏膜受损状况均优于对照组(图2).

2.4 大鼠胃黏膜PCNA阳性细胞数量及TUNEL凋亡数状况 给药1、3、5 d后治疗组的大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2, 图3和4).

### 3 讨论

胃黏膜的正常结构由细胞凋亡和增殖间动态平衡来保

持, 任何对胃黏膜细胞凋亡与增殖间平衡破坏因素都会造成疾病出现<sup>[9-12]</sup>. 传统观点以为急性应激性胃黏膜病变为细胞被动坏死进程. 目前伴随提出凋亡观念和凋亡在疾病病理生理内影响研究显示, 急性应激性胃黏膜病变进程中有细胞凋亡参加. 相关研究已经证实细胞凋亡过多、增殖过少为应激性溃疡主要起病因素<sup>[13-16]</sup>.

本文研究显示, 给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 对照组大鼠第一时光镜下能够看到胃黏膜水肿、充血, 有炎性细胞浸润, 且腺体排列紊乱, 伴随时间增大而加重, 炎性细胞变多, 腺体和上皮组织坏死, 血管闭塞、黏膜掉落, 在第三天时最严重, 第五天时大鼠体内水肿减轻, 炎性细胞变少; 治疗

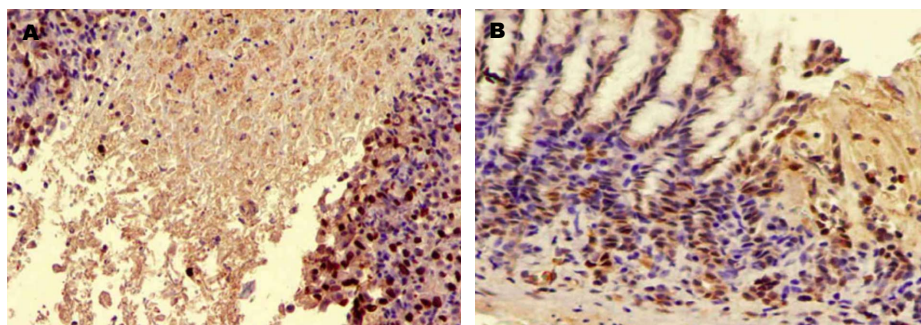


图 3 各组大鼠3 d时胃黏膜增殖细胞核抗原表达(免疫组化染色). A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜增殖细胞核抗原表达( $\times 200$ ); B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜增殖细胞核抗原表达( $\times 200$ ).

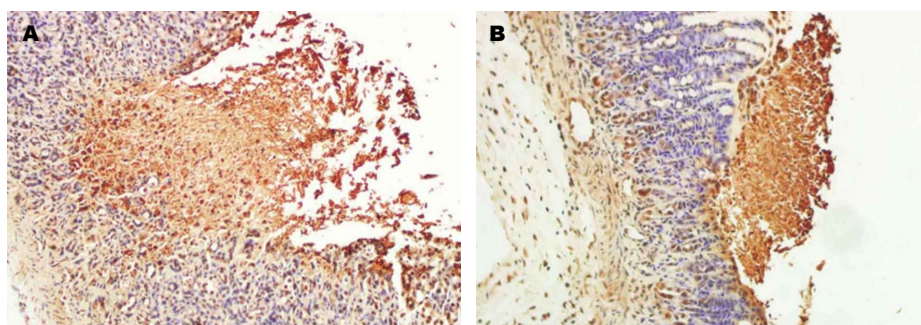


图 4 各组大鼠3 d时胃黏膜凋亡细胞表达(TUNEL染色). A: 对照组大鼠3 d时胃黏膜凋亡细胞表达( $\times 200$ ); B: 治疗组大鼠3 d时胃黏膜凋亡细胞表达( $\times 200$ ).

组的大鼠1、3、5 d时其胃黏膜受损状况均优于对照组, 给药1、3、5 d后治疗组的大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义, 说明脑出血大鼠的急性应激性胃黏膜病变在第三天时最严重, 随着时间推移而逐渐好转, 这可能是由于大鼠脑出血以后血清内NE、E含量较高造成胃黏膜连续缺血, 到第五天时伴随血清NE、E含量降低其缺血状况得到好转, 病变变轻. 脑出血时机体分泌CAs变多造成胃黏膜缺血进而致使胃黏膜攻击因子和防御因子失去平衡, 胃黏膜细胞凋亡变多而增殖变少, 最终造成出现胃黏膜病变<sup>[17-20]</sup>. 交感神经末梢AT<sub>1</sub>R兴奋会加速NE释放, 进而加速交感神经节神经传递能力, 机体肾上腺髓质AT<sub>1</sub>R兴奋会加速分泌CAs. 多种应激反应如炎症反应、固定、孤独和冷水-束缚等都会造成AT<sub>1</sub>R表达升高, 特别是穹隆下器官与下丘脑室旁核. 相关研究显示, 口服或者皮下注射ARB可以使外周与中枢内AT<sub>1</sub>R表达量降低, 使外周交感、中枢及HPA轴系统对于应激反应下降, 从而降低机体内ACTH与CRF释放, 最终阻止合成与释放CAs, 保持机体内环境稳固, 对组织器官其保护作用<sup>[21-23]</sup>.

总之, ARB可降低脑出血大鼠血清内NE、E含量, 降低胃黏膜凋亡细胞, 增大增殖细胞, 从而对大鼠急性应激性胃黏膜病变起到治疗作用.

## 文章亮点

### 实验背景

临床脑出血患者一般会并发急性应激性胃黏膜病变, 目前多采用H<sub>2</sub>受体阻断剂(histamine 2 receptor antagonists, H<sub>2</sub>RA)及质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPI)等进行治疗, 但患者临床疗效不太理想且并发症较多.

### 实验动机

相关动物实验显示在冷水-束缚诱使大鼠胃溃疡模型内血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂(angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor blockers, ARB)可使大鼠胃黏膜血流量增大, 胃黏膜微循环得到改善, 进而对胃黏膜起到保护作用.

### 实验目标

分析ARB对脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量及胃黏膜细胞影响.

### 实验方法

随机数字表法将本院实验动物中心提供的健康雄性SD大鼠36只分成治疗组(18只)与对照组(18只), 制备脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠模型, 免疫组化发检测大鼠胃黏膜内增殖细胞核抗原(proliferative cell nuclei



antigen, PCNA)表达状况, 检测大鼠血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)含量。

### 实验结果

给药1、3、5 d后治疗组大鼠血清E、NE含量均低于对照组, 给药1、3、5 d后治疗组大鼠PCNA阳性细胞数均高于对照组, TUNEL凋亡细胞数均低于对照组, 差异有统计学意义。

### 实验结论

ARB可显著降低脑出血合并急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜凋亡细胞及血清E、NE含量, 有模型大鼠起到治疗作用。

### 展望前景

由于人力及时间等限制, 本文研究显示ARB对脑出血大鼠胃黏膜保护机制可能和ARB与中枢及外周AT1R结合有联系, 在今后还需进一步学习相关理论知识, 并进行实验研究对其具体机制进行更深入探究。

## 4 参考文献

- 刘艳艳. 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂的认知保护作用研究进展. 中国药房 2017; 28: 986-989 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.35]
- 邱月. 替米沙坦对脑出血急性应激性胃黏膜病变大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响. 中华老年心脑血管病杂志 2015; 17: 83-86 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.01.021]
- Wanderer S, Mrosek J, Gessler F, Seifert V, Konczalla J. Vasomodulatory effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist losartan on experimentally induced cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2018; 160: 277-284 [PMID: 29214400 DOI: 10.1007/s00701-017-3419-2]
- 张德绸. 大鼠脑出血后蛋白酶激活受体-1与细胞凋亡关系的实验研究. 重庆医学 2014; 1: 684-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.017]
- Li J, Luo J, Gu D, Jie F, Pei N, Li A, Chen X, Zhang Y, Du H, Chen B, Gu W, Summers C, Li H. Adenovirus-Mediated Angiotensin II Type 2 Receptor Overexpression Inhibits Tumor Growth of Prostate Cancer In Vivo. *J Cancer* 2016; 7: 184-191 [PMID: 26819642 DOI: 10.7150/jca.12841]
- 李中秋, 陆兵勋, 吕田明. 胶原酶IV肝素生理盐水立体定向注入尾状核建立脑出血大鼠模型. 临床军医杂志 2009; 37: 546-547
- Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 1986; 17: 472-476 [PMID: 3715945]
- 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]
- Huang MM, Guo AB, Sun JF, Chen XL, Yin ZY. Angiotensin II promotes the progression of human gastric cancer. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1056-1060 [PMID: 24424956 DOI: 10.3892/mmr.2014.1891]
- 严永兴. 大鼠脑出血后脑红蛋白在脑组织中的表达及其对细胞凋亡的影响. 心脑血管病防治 2014; 14: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2014.05.07]
- Wincewicz D, Braszko JJ. Angiotensin II AT1 receptor blockade by telmisartan reduces impairment of spatial maze performance induced by both acute and chronic stress. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16: 495-505 [PMID: 24622157 DOI: 10.1177/1470320314526269]
- 刘学文. 针刺干预实验性脑出血大鼠细胞凋亡的时效研究. 中国中医急症 2014; 23: 286-289 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.02.044]
- Smith MT, Anand P, Rice AS. Selective small molecule angiotensin II type 2 receptor antagonists for neuropathic pain: preclinical and clinical studies. *Pain* 2016; 157 Suppl 1: S33-S41 [PMID: 26785154 DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000369]
- 钟湘平. 早期脑出血后细胞凋亡与p75NTR、TrkA的相关性研究. 中国微侵袭神经外科杂志 2015; 20: 231-234 [DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2015.05.016]
- 徐春艳. 糖尿病肾病大鼠血管紧张素 II 1型受体自身抗体与肾脏损伤和细胞凋亡的关系. 微循环学杂志 2015; 1: 4-9 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2015.01.002]
- Chow BS, Koulis C, Krishnaswamy P, Steckelings UM, Unger T, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. The angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 is protective in experimental diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetologia* 2016; 59: 1778-1790 [PMID: 27168137 DOI: 10.1007/s00125-016-3977-5]
- 吴荣. 血管紧张素 II 1型受体拮抗剂在大鼠放射性心脏损伤中保护作用的研究. 中国医科大学学报 2015; 44: 20-26 [DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.01.005]
- 张凡喜. Dickkopf-1在脑出血大鼠神经元凋亡中的作用及机制研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2016; 23: 19-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.01.005]
- 于娟. 血管紧张素 II 2型受体对宫颈癌Hela细胞增殖及凋亡的影响. 中国医刊 2014; 1: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2014.11.013]
- 黎柏源. 基质衍生因子-1对大鼠脑出血后神经细胞凋亡的作用及其机制研究. 中国现代医学杂志 2015; 25: 21-25 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.01.005]
- 张继龙. 细胞凋亡在脑出血肠屏障功能障碍中的作用. 神经损伤与功能重建 2015; 3: 243-244 [DOI: 10.3870/sjsscj.2015.03.020]
- 杨兰. 急性脑出血患者卒中相关性肺炎发病的危险因素分析. 中国实用神经疾病杂志 2016; 19: 97-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.14.063]
- 鲍昕. 大鼠脑出血后血肿周围组织中p75NTR、TrkA的表达及其与细胞凋亡的关系. 陕西医学杂志 2014; 4: 1112-1115 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2014.09.003]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

