

文章编号: 1005-0957 (2022) 07-0720-07

• 动物实验 •

针刺对胃溃疡大鼠胃黏膜损伤及MEK/ERK通路相关蛋白表达的影响

汪婧修, 梁娟

(十堰市妇幼保健院, 十堰 442000)

【摘要】 目的 通过观察针刺对应激性胃溃疡(SGU)大鼠表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)- α 含量和丝裂原活化蛋白激酶的激酶(MEK)/胞外信号调节激酶(ERK)信号通路相关蛋白表达的影响,探索针刺修复SGU胃黏膜损伤的作用及可能机制。**方法** 58只雄性SD大鼠随机分为空白组10只、模型组12只、针刺治疗组12只、药物对照组12只及针刺对照组12只。采用束缚-冷应激(WRS)法制备SGU大鼠模型,针刺治疗组针刺大鼠中脘及双侧足三里穴,药物对照组予奥美拉唑肠溶片溶液(0.2 mg/kg),针刺对照组针刺中脘及足三里旁开5 mm处,连续治疗7 d。应用Guth法计算大鼠胃黏膜损伤指数(UI),HE染色及酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组大鼠胃黏膜形态学改变及血清中EGF、TGF- α 含量变化。Western blot分析大鼠胃黏膜组织中pMEK、pERK及ZO-1、Occludin的蛋白表达。**结果** 模型组大鼠UI值较空白组显著增高($P < 0.01$);胃黏膜损伤明显,可见充血、水肿、伴有糜烂;大鼠血清中EGF、TGF- α 水平较空白明显降低($P < 0.01$);胃黏膜组织中pMEK、pERK、及ZO-1、Occludin的蛋白表达较空白组显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,针刺治疗组和药物对照组UI值显著下降($P < 0.01$),能有效改善大鼠胃黏膜损伤,显著升高大鼠血清中EGF、TGF- α 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),同时显著上调胃黏膜组织中pMEK、pERK及ZO-1、Occludin的蛋白表达($P < 0.01$)。针刺对照组与模型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 针刺能够促进SGU大鼠胃黏膜损伤的修复,其经穴效应具有特异性,作用机制可能与调节MEK/ERK信号通路相关。

【关键词】 应激;胃溃疡;针刺疗法;穴,中脘;穴,足三里;MEK/ERK信号通路;大鼠

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.07.0720

Effects of Acupuncture at Zhongwan (CV12) and Zusanli (ST36) on Gastric Mucosal Injury and MEK/ERK Pathway-related Protein Expression in Gastric Ulcer Rats WANG Jingxiu, LIANG Juan. *Shiyan Maternal and Child Health Hospital, Shiyan 442000, China*

[Abstract] Objective To explore the role and possible mechanism of acupuncture in the repair of gastric mucosal injury in stress gastric ulcer (SGU) by observing the effects of acupuncture at Zhongwan (CV12) and Zusanli (ST36) on the contents of epidermal growth factor (EGF) and transforming growth factor (TGF)- α and the expression of proteins pertinent to mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway in SGU rats. **Method** Fifty-eight Sprague-Dawley (SD) rats were randomized into a blank group ($n=10$), a model group ($n=12$), an acupuncture treatment group ($n=12$), a medication control group ($n=12$), and an acupuncture control group ($n=12$). The SGU model was established using the restraint cold stress method. The acupuncture treatment group received acupuncture at Zhongwan and bilateral Zusanli acupoints. The medication control group was offered the solution of Omeprazole enteric-coated tablets (0.2 mg/kg). The acupuncture

作者简介:汪婧修(1900—),女,主管护师,Email:505467900@qq.com

通信作者:梁娟(1983—),女,主管护师,Email:406131583@qq.com

control group received acupuncture at 5 mm away from Zhongwan and bilateral Zusanli. The interventions all lasted for seven consecutive days. The Guth method was used to calculate the rat's gastric mucosal ulcer index (UI). HE staining and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were adopted to detect the morphological changes in rats' gastric mucosa and serum EGF and TGF- α contents. Western blot was used to analyze the protein expression of pMEK, pERK, ZO-1, and Occludin in rats' gastric mucosa. **Result** Compared with the blank group, the model group rats showed a significantly increased UI ($P < 0.01$), with notable gastric mucosal injuries, presenting congestion, swelling, and erosion, together with significantly decreased serum EGF and TGF- α levels ($P < 0.01$) and markedly decreased protein expression of pMEK, pERK, ZO-1, and Occludin in the gastric mucosa ($P < 0.01$). Compared with the model group, the UI dropped notably in the acupuncture treatment group and medication control group ($P < 0.01$), the gastric mucosal injuries were improved, the serum EGF and TGF- α levels increased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the protein expression of pMEK, pERK, ZO-1, and Occludin increased markedly in the gastric mucosa ($P < 0.01$). There were no significant differences between the acupuncture control group and the model group ($P > 0.05$). **Conclusion** Acupuncture at Zhongwan and Zusanli can boost the repair of gastric mucosal injuries. The acupoint effect is specific and the mechanism may be associated with the regulation of MEK/ERK signaling pathway.

[Key words] Stress; Stomach ulcer; Acupuncture therapy; Point, Zhongwan (CV12); Point, Zusanli (ST36); MEK/ERK signaling pathway; Rats

应激性胃溃疡(stress gastric ulcer, SGU)是机体在应激状态下所出现的一种急性胃黏膜病变,临床表现为胃底和胃体部黏膜表浅溃疡、糜烂或出血^[1]。其发病机制仍未完全明确,目前尚没有针对性的治疗药物。近年来,针灸对 SGU 的治疗效果受到广泛关注,针刺治疗起效迅速,且具有副作用小,价格低廉的优势,作为西药的替代疗法在 SGU 的临床治疗中发挥作用^[2]。“合募配穴”为 SGU 治疗的重要指导思想,足三里为足阳明胃经的合穴,胃腑的下合穴,中脘为胃之募穴,二者配合应用能够促进胃黏膜愈合,减少溃疡复发,对 SGU 具有确切的临床疗效^[3]。丝裂原活化蛋白激酶的激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号途径能够调控紧密连接蛋白表达,对于胃黏膜的损伤与修复具有重要影响,与 SGU 的发生密切相关^[4]。已有研究^[5]表明,艾灸足三里和中脘穴能够上调大鼠胃组织 MEK/ERK 通路蛋白的表达,从而促进脾虚证胃黏膜的修复。因此,本实验以 MEK/ERK 通路为研究指标,通过束缚-冷应激法建立 SGU 大鼠模型,观察针刺中脘、足三里对 SGU 的治疗效果及其修复胃黏膜损伤的相关机制,同时设立针刺对照组,比较中脘、足三里“合募配穴”与针刺非经穴的疗效差异。

1 材料及方法

1.1 实验动物

58 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(200 \pm 20)g,均购自湖北省实验动物研究中心,动物合格证号为 SCXK(鄂)2015-0018。饲养于室温 18~25 $^{\circ}$ C,相对湿度 45%~55%环境中,实验前适应性饲养 1 周。动物实验经十堰市妇幼保健院实验动物伦理委员会审核通过,实验过程中严格遵守实验动物饲养和使用原则。

1.2 药品及试剂

奥美拉唑肠溶片(20 mg/片)购自阿斯利康制药有限公司,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)ELISA 试剂盒(货号 m1003029)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- α ELISA 试剂盒(货号 m1002895)购自上海酶联生物科技有限公司,总蛋白检测试剂盒(货号 QBCA)购自 Sigama 公司, Anti-pMEK(货号 ab96379)、Anti-pERK(货号 ab201015)、Anti-ZO-1(货号 ab190085)、Anti-Occludin(货号 ab216327)购自美国 Abcam 公司, Anti- β -actin(货号 MAB8929)购自美国 R&D 公司。

1.3 模型制备

采用束缚-冷应激法制备大鼠应激性胃溃疡模型^[6]。大鼠造模前 24 h 禁食不禁水,大鼠乙醚麻醉后仰卧束缚在鼠板上,将鼠板直立浸于温度为 20 $^{\circ}$ C 的水

箱中,水平面与胸骨剑突部位齐平,水浸 10 h 后将鼠板取出,大鼠松绑。肉眼观察大鼠胃黏膜充血、水肿、潮红,胃体部出现数处斑点状糜烂、溃疡及出血,组织病理检测见胃黏膜炎细胞浸润,黏膜缺损,为造模成功。

1.4 分组及干预

58 只 SD 大鼠按体质量随机分为空白组、模型组、针刺治疗组、药物对照组及针刺对照组,空白组 10 只,其余各组各 12 只。除空白组外,其余大鼠均采用 WRS 法制备 SGU 模型。造模过程中,各组大鼠均未见死亡情况,每组取 2 只大鼠验证模型成功后,针刺治疗组参照《实验针灸学》^[7]中大鼠常用针灸穴位定位取穴,于造模成功第 2 天取大鼠中脘(脐中上 20 mm 处)及双侧足三里(膝关节后外侧,腓骨小头下 5 mm 处)给予针刺治疗,每次 30 min,每 5 min 捻转行针 30 s,每日 1 次,持续治疗 7 d。针刺对照组针刺中脘及足三里旁开 5 mm 处非穴位对照点,疗程同针刺治疗组。药物对照组给予奥美拉唑肠溶片溶液 0.2 mg/kg 灌胃治疗,每日 1 次,连续灌胃 7 d。模型组固定于鼠板而不予针刺处理,每次 30 min,每日 1 次。空白组正常喂养,不予处理。

1.5 指标检测

1.5.1 胃黏膜损伤指数(ulcer index, UI)检测

治疗后,各组大鼠腹腔注射水合氯醛[400 mg/(kg·bw)]麻醉,腹主动脉取血后结扎贲门和幽门,向胃内注射 10 mL 生理盐水,将全胃取出后,置于生理盐水中再次固定 20 min。沿胃大弯剪开,冲洗胃内容物后铺平,立体显微镜下以目镜测微尺测量胃黏膜损伤长度。参照 GUTH P H 等^[8]所制定的方法计算胃黏膜损伤指数(UI),斑点状糜烂计 1 分;糜烂损伤长度<1 mm 计 2 分;长度 1~2 mm 计为 3 分;长度>2 mm 且≤ 4 mm 计为 4 分;长度>4 mm 计为 5 分;当宽度>1 mm 时,计分按 2 倍计算,UI=胃黏膜各处糜烂分值相加的总和。

1.5.2 胃黏膜组织形态学观察

UI 测量后,将大鼠胃组织于 10%多聚甲醛中固定 48 h 后取出,常规脱水、透明后进行石蜡包埋,选取大鼠溃疡明显处作 5 μm 厚切片,再经烘片、脱蜡至水、苏木素-伊红染色、70%盐酸乙醇分化、脱水透明后用中性树胶封片,光学显微镜下观察大鼠胃黏膜组织的形态学变化。

1.5.3 血清中 EGF、TGF-α 含量检测

采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immun-

osorbent assay, ELISA)检测各组大鼠血清中 EGF、TGF-α 的含量。大鼠腹腔注射水合氯醛(400 mg/kg)麻醉,腹主动脉取血,3 000 r/min 离心后取血清,置于 -20 °C 冰箱待测。血清于常温下放置 1 h 后,3 000 r/min 离心 15 min,按 ELISA 试剂盒说明书要求配置标准品及试剂,加入样品稀释剂 40 μL,抗体 100 μL,血清 10 μL,37 °C 温箱中孵育 1 h,洗涤液清洗 5 次,加入显色液 100 μL,37 °C 避光孵育 15 min,加入终止液 50 μL,酶标仪 450 nm 下检测各组反应孔 OD 值。建立标准曲线,计算各样本 EGF、TGF-α 含量。

1.5.4 胃黏膜组织 pMEK、pERK 及 ZO-1、Occludin 蛋白表达检测

取大鼠胃黏膜组织 100~200 mg,剪碎后置于裂解液中,使用组织匀浆器冰上匀浆,4 °C 离心机 12 000 r/min 离心 20 min,提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。进行制胶、上样、电泳、转膜和封闭后,加入稀释的 pMEK、pERK、Occludin、β-actin(1:1 000)及 ZO-1(1:500)一抗 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜, HRP 标记的二抗(1:5 000)37 °C 孵育 1 h, TBST 洗膜。ECL 发光液孵育后,凝胶成像分析系统曝光图像,计算目标蛋白与相应内参的光密度比值,分析蛋白含量。

1.6 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布,用均数±标准差表示;多组间比较采用单因素方差分析;方差齐组间两两比较用 LSD 检验,方差不齐则采用 GamesHowell 分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 大鼠一般情况观察

空白组大鼠精神状态良好,灵活喜动,摄食摄水及二便正常,毛发光泽柔顺。造模操作后,模型组、针刺治疗组、针刺对照组及药物对照组大鼠均见精神不振,状态萎靡,摄食摄水量较前明显减少,体质量下降,部分大鼠大便溏薄,毛色无光,容易脱落。随着治疗进行,针刺治疗组、药物对照组大鼠精神状态逐渐改善,摄食摄水量及体质量稳定增加,毛发逐渐恢复光泽,便溏表现逐渐好转。针刺对照组大鼠一般情况虽较模型组有所改善,但改变不及针刺治疗组、药物对照组明显。

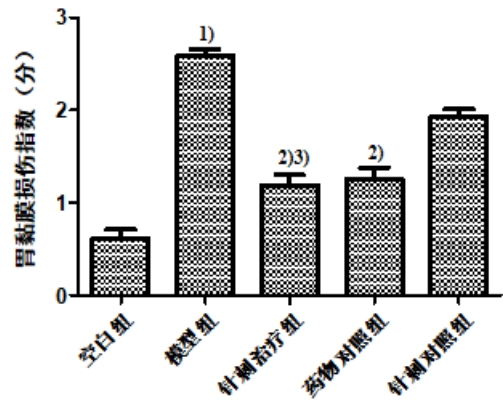
2.2 5 组大鼠胃黏膜 UI 值比较

与空白组比较,模型组大鼠胃黏膜 UI 值明显升高

($P < 0.01$)。与模型组比较, 针刺治疗组和药物对照组大鼠胃黏膜 UI 值明显降低 ($P < 0.01$), 针刺对照组胃黏膜 UI 值虽较模型组有所降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。针刺治疗组大鼠胃黏膜 UI 值明显低于针刺对照组 ($P < 0.01$)。详见图 1。

2.3 5 组大鼠胃黏膜形态学观察

光镜下可见, 空白组大鼠胃黏膜上皮结构清晰, 黏膜腺体排列规整, 未见炎细胞浸润; 模型组大鼠与空白组比较胃黏膜损伤明显, 黏膜下层充血水肿、炎性细胞浸润, 黏膜上皮细胞坏死, 可见深层黏膜破坏; 经治疗后, 针刺治疗组与药物治疗组大鼠黏膜下层水肿明显减轻, 未见明显炎性细胞浸润及黏膜组织破坏; 针刺对照组大鼠黏膜下层可见轻度水肿和炎细胞浸润, 黏膜上皮和深层破坏较模型组减轻。详见图 2。



注: 与空白组比较 ¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较 ²⁾ $P < 0.01$; 与针刺对照组比较 ³⁾ $P < 0.01$, $\bar{x} \pm s, n = 10$

图 1 5 组大鼠胃黏膜 UI 值比较

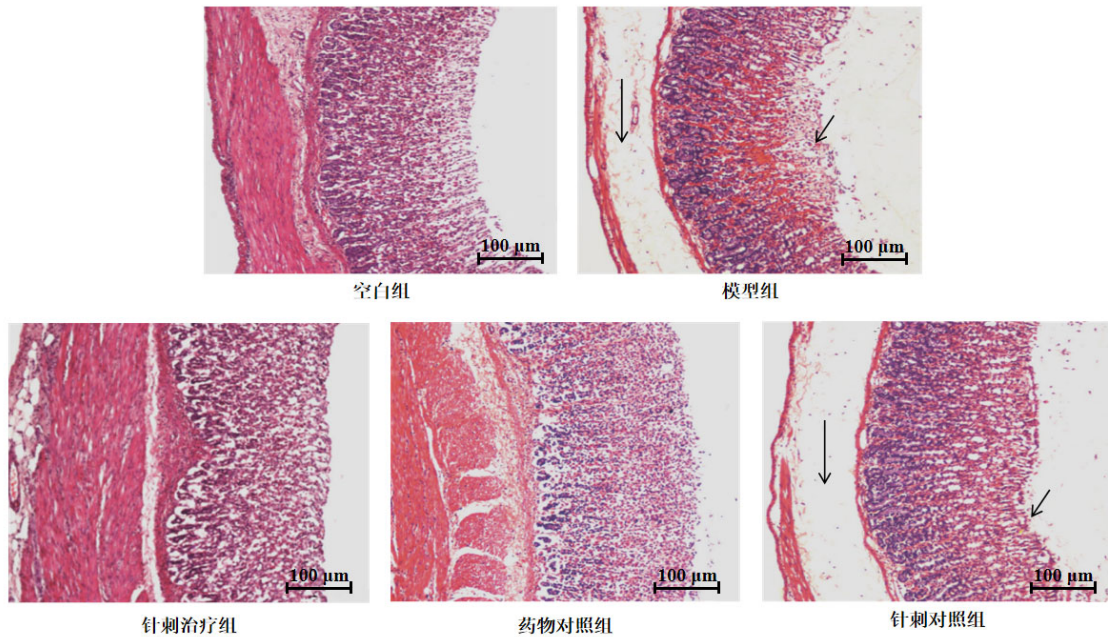


图 2 大鼠胃黏膜组织病理形态学改变

2.4 5 组大鼠血清 EGF、TGF- α 含量比较

表 1 5 组大鼠血清 EGF、TGF- α 含量比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mg}$)

组别	n	EGF	TGF- α
空白组	10	3.63 \pm 1.08	13.50 \pm 2.36
模型组	10	0.68 \pm 0.54 ¹⁾	5.75 \pm 1.26 ¹⁾
针刺治疗组	10	1.59 \pm 0.85 ¹⁾²⁾⁴⁾	9.83 \pm 1.12 ²⁾³⁾⁴⁾
药物对照组	10	1.62 \pm 0.89 ¹⁾²⁾	9.44 \pm 2.01 ¹⁾³⁾
针刺对照组	10	0.92 \pm 0.46 ¹⁾	7.02 \pm 1.54 ¹⁾

注: 与空白组比较 ¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较 ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与针刺对照组比较 ⁴⁾ $P < 0.05$

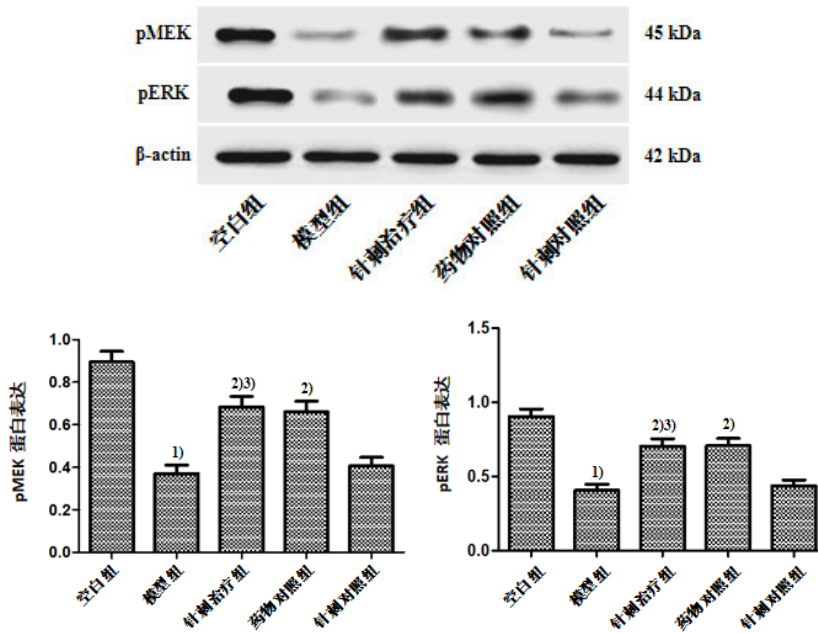
模型组大鼠血清 EGF、TGF- α 的含量较空白组明显

降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 针刺治疗组、药物对照组血清 EGF、TGF- α 的含量明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。针刺对照组大鼠血清中 EGF、TGF- α 含量较模型组有所升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。针刺治疗组对血清 EGF、TGF- α 水平的改善明显优于针刺对照组 ($P < 0.05$)。详见表 1。

2.5 5 组大鼠胃黏膜组织 pMEK、pERK 蛋白水平比较

模型组大鼠胃黏膜组织中 pMEK、pERK 的蛋白表达较空白组显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 针刺治疗组、药物对照组大鼠胃黏膜组织中 pMEK、pERK 的蛋白表达均明显增高 ($P < 0.01$)。针刺对照组的表达较模

型组有所增高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。针刺治疗组大鼠 pMEK、pERK 蛋白表达明显高于针刺对照组 ($P<0.01$)。详见图 3。



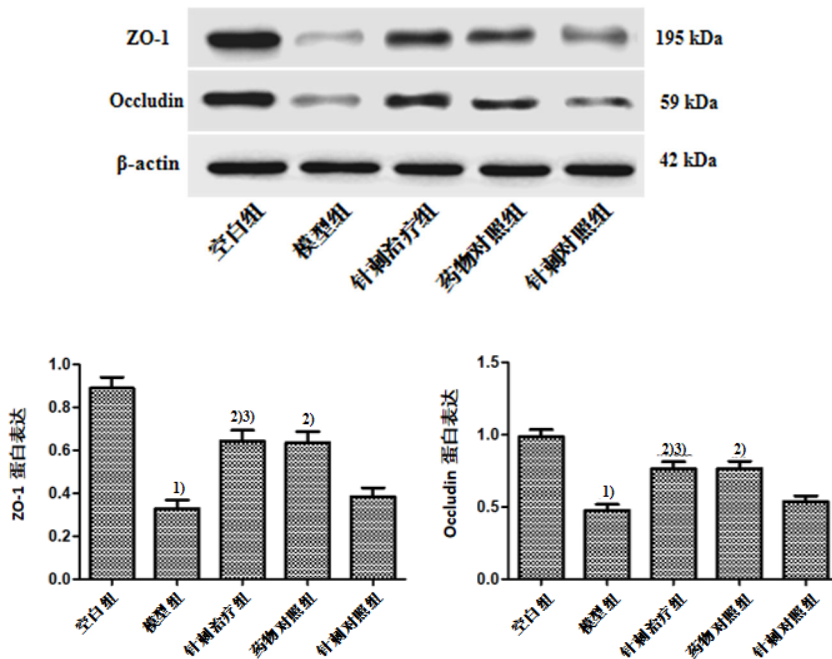
注:与空白组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.01$;与针刺对照组比较³⁾ $P<0.01$, $\bar{x} \pm s, n=3$

图 3 5组大鼠胃黏膜组织中 pMEK、pERK 蛋白水平比较

2.6 5组大鼠胃黏膜组织 ZO-1、Occludin 蛋白水平比较

模型组大鼠胃黏膜组织中 ZO-1、Occludin 的蛋白表达较空白组明显降低 ($P<0.01$)。针刺治疗组、药物对照组与模型组比较, ZO-1、Occludin 的表达明显升

高 ($P<0.01$)。针刺对照组 ZO-1、Occludin 的表达较模型组有所升高,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。针刺治疗组大鼠 ZO-1、Occludin 的蛋白表达明显高于针刺对照组 ($P<0.01$)。详见图 4。



注:与空白组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.01$;与针刺对照组比较³⁾ $P<0.01$, $\bar{x} \pm s, n=3$

图 4 5组大鼠胃黏膜组织 ZO-1、Occludin 蛋白水平比较

3 讨论

应激性胃溃疡(stress gastric ulcer, SGU)是指机体在创伤、烧伤、休克、寒冷等各种应激状态下所出现的一种急性胃黏膜病变,临床一般表现为胃底和胃体部黏膜表浅溃疡、糜烂或出血^[1]。随着经济、科技水平不断提高,人们的心理压力逐渐增大,导致 SGU 的发病率逐年增长。如今,奥美拉唑等质子泵抑制剂(PPIs)已广泛应用于 SGU 的治疗,但长期服用 PPIs 可导致胃黏膜屏障功能受损,肠道菌群紊乱等不良反应,还能影响维生素 C、维生素 B12 的吸收,增加胃癌与血液相关疾病的发病几率^[9]。近年来,针刺及电针经大量临床和实验研究证实,治疗 SGU 疗效确切,且具有经济、毒副作用小的优势^[2]。

将六腑的下合穴与本经募穴配合使用,以治疗六腑病证的配穴方法称为“合募配穴”^[10]。下合穴主治内腑,偏于通降,募穴亦偏重于内腑或阳经病邪,合募配合,可起到升降相合,调畅气机的作用。《内经》中首次提出“合治内腑”,《难经·六十七难》提出“阳病行阴,故令募在阴”的理论,使“合募配穴”成为针灸治疗腑病的重要指导思想^[11]。足三里为足阳明胃经的合穴,胃腑的下合穴,为治疗胃腑疾患的首选穴。中脘为胃之募穴,亦善治脏腑病变。中脘及足三里配合能够促进胃气生成及运行,调理中焦,调畅气机及运脾化湿,治疗 SGU 临床应用广泛,疗效显著^[12]。徐小茹等^[13]分析总结了近 10 年针灸治疗 SGU 的取穴规律,发现取穴以四肢部位为主,以胸腹部为辅,其中足三里与中脘合募配穴的应用频次占 54.54%。

经穴主治的特异性是针刺疗法应用的依据和基础,也是其发挥疗效的关键因素。人体的主要穴位区微血管、神经分支丰富,多沿经脉循行走行。针刺刺激经穴与非穴区,作用有明显差异^[14]。本实验通过束缚-冷应激法制备大鼠 SGU 模型,观察中脘、足三里“合募配穴”对 SGU 的治疗作用,并设立针刺对照组,观察针刺经穴与非经穴的疗效差异。实验结果得出,中脘、足三里针刺治疗能够降低 UI 值,改善大鼠胃黏膜损伤,且治疗效果明显优于针刺对照组。提示中脘、足三里配合能够促进 SGU 损伤胃黏膜的修复,其经穴效应具有特异性。表皮生长因子(EGF)是一种单链多肽物质,广泛分布于人体多种组织,具有抑制胃酸分泌,促进上皮细胞增殖的作用,并能保护胃黏膜免受损伤因子的破坏^[15]。转化生长因子 α (TGF- α)是 EGF 家族中的一种具

有调节胃黏膜损伤后修复作用的主要调节肽,能够通过自分泌促进上皮细胞、内皮细胞等多种细胞的有丝分裂,调节壁细胞酸分泌功能,维持胃黏膜完整性^[16]。本实验中,模型组大鼠血清 EGF 和 TGF- α 水平最低,针刺治疗组大鼠 EGF、TGF- α 的水平随其症状的改善而明显升高,提示针刺中脘、足三里能够促进 SGU 大鼠内源性 EGF、TGF- α 的合成与释放,参与胃黏膜细胞增殖及黏膜结构的重建,从而促进 SGU 愈合。

另一方面,EGF 和 TGF- α 通过与表皮生长因子受体(EGFR)相互作用,能引起两个及多个受体聚集,使酪氨酸激酶活化,激活丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/胞外信号调节激酶(ERK)途径^[17]。活化的 MEK/ERK 可调节胃黏膜上皮细胞的增殖、分化和凋亡,参与胃炎、胃溃疡的发生,及胃黏膜的防御与修复过程^[18]。本实验选择 MEK/ERK 通路作为研究指标,观察针刺中脘、足三里对其相关蛋白表达的调控作用。结果可见,与模型组比较,针刺治疗组可显著上调大鼠胃黏膜 pMEK 和 pERK 的表达,提示针刺中脘、足三里参与 SGU 胃黏膜修复的机制可能与激活 MEK/ERK 通路相关。此外,MEK/ERK 通路可通过调节闭合蛋白(Occludin)和紧密粘连蛋白-1(ZO-1)的表达来维持胃黏膜紧密连接,恢复胃黏膜屏障功能^[19]。研究^[20]表明,ERK 特异性抑制剂干预后,pERK 的表达降低,ZO-1 的表达随之降低。MEK/ERK 信号通路激活,则 ZO-1 的表达增加,从而促进了胃黏膜的修复。YANG R 等^[21]发现,阻断 ERK1/2 的磷酸化进程,则 ZO-1、Occludin 的表达显著下调。机体在应激状态下,胃黏膜屏障功能受到破坏,细胞间紧密连接结构受损,细胞间通透性增加,导致胃黏膜损伤^[21]。在本实验中,模型组大鼠胃黏膜 ZO-1 和 Occludin 的表达均明显降低,提示胃黏膜上皮屏障功能损伤,黏膜防御功能下降。中脘、足三里针刺治疗显著增加了 ZO-1 和 Occludin 的表达,从而使大鼠胃黏膜屏障功能得到有效恢复,减轻了黏膜病理损伤,与病理染色结果一致。针刺治疗组对以上指标的改善效果均优于针刺对照组,同样说明了中脘、足三里经穴效应的特异性。

综上所述,中脘、足三里“合募配穴”治疗 SGU 疗效明确,其机制可能与激活 MEK/ERK 信号通路,促进细胞生长因子及紧密连接蛋白的表达相关。

参考文献

- [1] MATSUEDA K, TOYOKAWA T, SAKATA M, *et al.*

- Hemorrhagic stress-induced gastric ulcer in a healthy toddler[J]. *Intern Med*, 2018, 57(19):2833-2836.
- [2] 涂永梅, 郭耀光, 武志佳, 等. 针灸治疗胃溃疡的疗效评定进展[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(3):71-73.
- [3] 邢家铭, 盛雪燕, 张延菊, 等. 合募配穴理论在针灸治疗胃溃疡中的应用[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2):411-413.
- [4] THAKRE-NIGHOT M, BLIKSLAGER A T. Indomethacin induces increase in gastric epithelial tight junction permeability via redistribution of occludin and activation of p38 MAPK in MKN-28 Cells[J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(3):e1187325.
- [5] BI D Y, LIU Q, YI Z, et al. Effect of herbal cake-partitioned moxibustion on MEK1/2 and ERK1/2 expressions of gastric tissues in rats with spleen deficiency syndrome[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2017, 15(5):305-310.
- [6] 刘琼, 杨宗保, 王晨光, 等. 艾灸“梁门”“足三里”穴对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞相关蛋白质磷酸化水平的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(24):2129-2133.
- [7] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:255-257.
- [8] GUTH P H, AURES D, PAULSEN G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine[J]. *Gastroenterology*, 1979, 76(1):88-93.
- [9] HAASTRUP P F, THOMPSON W, SØNDERGAARD J, et al. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2):114-121.
- [10] 徐小茶, 刘畅, 韩明娟, 等. 针灸治疗胃溃疡取穴及配伍规律分析[J]. 中华针灸电子杂志, 2014, 3(6):32-36.
- [11] 耿丹, 马婷婷, 胡幼平, 等. 近年来针灸“合募配穴”研究进展与理论探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(10):77-79.
- [12] 温颂颂. 西医配合针刺足三里、中脘穴治疗慢性浅表性胃炎的疗效观察[J]. 中国疗养医学, 2019, 25(7):705-706.
- [13] 徐小茹, 刘畅, 韩明娟, 等. 针灸治疗胃溃疡取穴及配伍规律分析[J]. 中华针灸电子杂志, 2014, 3(6):32-36.
- [14] 田小平, 李瑛, 马婷婷, 等. 经穴与非经穴效应比较研究的现状与思考[J]. 中国针灸, 2008, 28(12):907-909.
- [15] BANG B W, MAENG J H, KIM M K, et al. Hemostatic action of EGF-endospray on mucosectomy-induced ulcer bleeding animal models[J]. *Biomed Mater Eng*, 2015, 25(1):101-109.
- [16] AKBARI G, MARD S A, KHOSHNAMEH S E, et al. Sodium hydrosulfide upregulates mRNA and protein expression of TGF- α in gastric mucosa in experimental model of stimulated gastric acid secretion in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(12):1385-1389.
- [17] DANG Z, SHANGGUAN J, ZHANG C, et al. Loss of protocadherin-17 (PCDH-17) promotes metastasis and invasion through hyperactivation of EGFR/MEK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):2527-2535.
- [18] ŠRÁMEK J, NĚMCOVÁ-FŮRSTOVÁ V, BALUŠÍKOVÁ K, et al. p38 MAPK is activated but does not play a key role during apoptosis induction by saturated fatty acid in human pancreatic β -cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2):159.
- [19] 顾俊骏, 李兴华. 外源性一氧化氮调控 MEK/ERK 信号通路促进胃溃疡大鼠黏膜修复的实验观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(22):2378-2382.
- [20] 严江波, 黄林英, 饶卓群, 等. MEK/ERK 信号通路对人结肠上皮细胞增殖的影响及其机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11):2006-2009.
- [21] YANG R, HARADA T, LI J, et al. Bile modulates intestinal epithelial barrier function via an extracellular signal related kinase 1/2 dependent mechanism[J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(5):709-717.

收稿日期 2021-11-21