

doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.05.016

马来酸伊索拉定对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的保护作用

马志琳¹, 牟方宏¹, 崔梅花¹, 戴立娜¹, 侯晓琳¹, 齐长海²

航天中心医院 北京大学航天临床医学院 1. 消化科; 2. 病理科 北京 100049

【摘要】 目的 探讨马来酸伊索拉定对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤的保护作用及其机制。方法 60只健康雄性Wistar大鼠随机分成5组:空白对照组、阿司匹林损伤组、马来酸伊索拉定保护组、硫糖铝保护组、奥美拉唑保护组。各保护组分别用马来酸伊索拉定(10 mg/kg)、硫糖铝(600 mg/kg)及奥美拉唑(10 mg/kg)提前给大鼠灌胃,阿司匹林损伤组用生理盐水(9 mg/ml)灌胃,再用阿司匹林(150 mg/kg)灌胃致急性胃黏膜损伤,测量各组胃黏膜溃疡指数(UI)、黏膜损伤积分(EDS)、胃黏膜血流值、一氧化氮(NO)、氨基己糖、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量,并在显微镜及电镜下观察胃黏膜组织学改变。结果 马来酸伊索拉定保护组各项检测指标显示:UI、EDS明显低于阿司匹林损伤组($P < 0.01$),高于奥美拉唑保护组($P < 0.05$),略低于硫糖铝保护组($P > 0.05$);胃黏膜血流值明显高于阿司匹林损伤组和硫糖铝保护组($P < 0.05$),略低于奥美拉唑保护组($P > 0.05$);NO含量明显高于阿司匹林损伤组($P < 0.01$)和奥美拉唑保护组($P < 0.05$),略低于硫糖铝保护组($P > 0.05$);氨基己糖含量明显高于阿司匹林损伤组($P < 0.01$),低于奥美拉唑保护组($P < 0.05$),略高于硫糖铝保护组($P > 0.05$);IL-1、TNF- α 含量明显低于阿司匹林损伤组、奥美拉唑保护组及硫糖铝保护组($P < 0.01$)。结论 马来酸伊索拉定可以增加胃黏膜血流、NO及氨基己糖含量,同时抑制炎症性细胞因子IL-1、TNF- α 的产生,对阿司匹林所致大鼠急性胃黏膜损伤有明显的预防保护作用。

【关键词】 马来酸伊索拉定;阿司匹林;胃黏膜损伤;保护作用

中图分类号: R573

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2016)05-0542-05

收稿日期: 2015-08-08

Protective effects of Maleate irsogladine on Aspirin-induced gastric mucosal injury in rats

MA Zhilin¹, MOU Fanghong¹, CUI Meihua¹, DAI Li'na¹, HOU Xiaolin¹, QI Changhai²

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Aerospace Center Hospital, Aerospace Clinical Medical College, Peking University, Beijing 100049, China

【Abstract】 Objective To investigate the protective effects of Maleate irsogladine on Aspirin-induced gastric mucosal injury in rats, and to explore the potential pathogenesis. **Methods** Sixty healthy male Wistar rats were randomly divided into 5 groups: control group, Aspirin injured group, Maleate irsogladine protected group, Sucralfate protected group, and Omeprazole protected group. The 3 protected groups were treated with Maleate irsogladine (10 mg/kg), Sucralfate (600 mg/kg), and Omeprazole (10 mg/kg) respectively before gastric mucosal injury was induced. Then the ulcer index (UI), epithelial damage scoring (EDS), gastric mucosal blood flow, the contents of nitric oxide (NO), hexosamine, interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected in each group, the pathological changes on histological sections and ultrastructural sections of gastric mucosa were assessed under microscope or electron microscope. **Results** The indexes of Maleate irsogladine protected group indicated that the UI and EDS were significantly decreased compared with Aspirin injured group ($P < 0.01$), increased compared with Omeprazole protected group ($P < 0.05$), decreased compared with Sucralfate protected group ($P > 0.05$). The gastric mucosal blood flow was significantly increased compared with Aspirin injured group and Sucralfate protected group ($P < 0.05$), decreased compared with Omeprazole protected group ($P > 0.05$). The content of NO was significantly increased compared with Aspirin injured group ($P < 0.01$) and Omeprazole protected group ($P < 0.05$), decreased compared with Sucralfate protected group ($P > 0.05$). The content of hexosamine was significantly increased compared with Aspirin injured group ($P < 0.01$), decreased compared with Omeprazole protected group ($P < 0.05$), increased compared with Sucralfate protected group ($P > 0.05$). The contents of IL-1 and TNF- α were significantly decreased compared with Aspirin

第一作者简介: 马志琳 硕士, 研究方向: 消化内科疾病的诊治, 现在北京市门头沟区医院消化科工作。E-mail: mzl19880918@163.com

通讯作者: 崔梅花, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 消化内科疾病及消化内镜诊治的相关研究。E-mail: cuimeih@sina.com

injured group, Omeprazole protected group and Sucralfate protected group ($P < 0.01$). **Conclusion** Maleate irsogladine can increase gastric mucosal blood flow, the contents of NO, hexosamine and reduce the levels of IL-1 and TNF- α , it has a significant protective effect on rats with acute gastric mucosal injury induced by Aspirin.

【Key words】 Maleate irsogladine; Aspirin; Gastric mucosal injury; Protective effects

消化性溃疡是世界范围内最常见的消化系统疾病之一,是指在各种致病因子的作用下,黏膜发生的炎性反应与坏死性病变,病变可深达黏膜肌层,其中以胃、十二指肠溃疡最为常见^[1]。系列危险因素均可导致消化性溃疡的发生,目前研究最多的是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和非甾体类抗炎药对胃黏膜损伤所致的消化性溃疡。由于根除 *H. pylori* 治疗的普及和人们生活水平的提高,世界范围内 *H. pylori* 感染呈下降趋势^[2]。Goh 等^[3]指出,在临床实践中 *H. pylori* 感染诱发的溃疡比例逐渐下降,与此同时,非甾体类抗炎药尤其是长期小剂量阿司匹林应用导致的消化性溃疡比例明显升高。阿司匹林是最常见的非甾体类抗炎药之一,目前如何避免或减少阿司匹林类药物对胃黏膜的损伤是临床密切关注及迫切需要解决的问题。

马来酸伊索拉定是近年应用于临床的一类胃黏膜保护剂,其抗溃疡的疗效得到了临床验证。而马来酸伊索拉定是否可应用于预防或治疗阿司匹林所致的胃黏膜损伤,尚未见报道。本研究观察了马来酸伊索拉定对阿司匹林致大鼠急性胃黏膜损伤的预防保护作用,并探讨了相关机制,为进一步拓展该胃黏膜保护剂的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性 Wistar 大鼠 60 只,体质量 180 ~ 220 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

1.2 实验药品、试剂及设备 主要实验药品及试剂包括马来酸伊索拉定(原料,日本新药株式会社)、硫糖铝口服混悬液(北京优华药业有限公司)、奥美拉唑镁肠溶片(洛赛克,阿斯利康制药有限公司)、阿司匹林泡腾片(巴米尔,阿斯利康制药有限公司)、ELISA 法检测试剂盒(北京中昊时代生物技术中心);主要实验设备包括光学显微镜(CH20BIMF200,奥林巴斯公司)、透射电子显微镜(JEM-4230,日本电子株式会社)、激光多普勒血流仪(PeriFlux5000,瑞典 Perimed 公司)、紫外分光光度计(UA2100,日本岛津公司)、酶标仪(TECAN Infinite f200,瑞士帝肯)、低温离心机(5810R,德国艾本德股份公司)。

1.3 实验动物处理 将所有动物按随机数字法分成 5 组,每组 12 只,分别为空白对照组、阿司匹林损伤

组、马来酸伊索拉定保护组、硫糖铝保护组、奥美拉唑保护组。实验前均禁食 24 h,自由饮水,将后 4 组大鼠分别予生理盐水(9 mg/ml)、马来酸伊索拉定(10 mg/kg)、硫糖铝(600 mg/kg)、奥美拉唑(10 mg/kg)灌胃,继续禁食禁水 12 h,再予相同药物及剂量灌胃 1 次,0.5 h 后予阿司匹林(150 mg/kg)灌胃,而空白对照组给予等量生理盐水灌胃,1 h 后 3% 戊巴比妥腹腔注射麻醉。

1.4 胃黏膜血流值检测 沿剑突下腹部正中切开腹壁,钝性分离鼠胃,保持胃部血流供应的完整性,于脾胃端剪开鼠胃,将激光多普勒血流仪探头置于胃窦部,通过生物信号采集与处理系统将血流仪信号转换成血流灌注量单位(PU),得到其黏膜血流值。

1.5 溃疡指数(ulcer index, UI)测定 切下全胃,沿大弯侧剪开,用生理盐水将胃黏膜表面冲洗干净,按 Guth 标准^[4]计算损伤指数:胃黏膜损伤长度 < 1 mm 为 1 分,1 ~ 2 mm 为 2 分,2 ~ 3 mm 为 3 分,3 ~ 4 mm 为 4 分,> 4 mm 则分段计分,病灶宽度 > 2 mm 时评分乘以 2;最终计算全胃病灶总的评分即为胃黏膜 UI。

1.6 组织病理改变及黏膜损伤积分测定 于胃窦小弯侧取胃全层组织,放入 4% 多聚甲醛溶液中固定,经常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋,制成大小约 5 μ m 石蜡切片,HE 染色后于光学显微镜下观察胃黏膜组织病理学情况。用黏膜损伤积分(epithelial damage scoring, EDS)计数^[5]描述胃黏膜损伤的组织形态学分级:黏膜正常为 1 分,黏膜表层细胞受损为 2 分,损伤累及腺体细胞为 3 分,黏膜糜烂、出血或溃疡形成为 4 分。

1.7 超微结构改变 用刀片切取 0.1 cm \times 0.1 cm 胃窦部胃黏膜样本组织,置 4% 戊二醛固定液中固定,经脱水、浸透、包埋、聚合、超薄切片及染色,于透射电镜下行超微病理观察。

1.8 一氧化氮(NO)、氨基己糖、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的测定 将胃黏膜轻轻刮下,置于 2 ml 生理盐水中,研磨成组织匀浆,离心(3 000 r/min, 15 min),取上清液,用 ELISA 法测定 NO、氨基己糖、IL-1、TNF- α 含量,具体测定方法按试剂盒说明进行。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件包进行分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 ANOVA 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大体观察 空白对照组胃黏膜光滑、柔软,呈橘红色,无明显充血、水肿、糜烂;阿司匹林损伤组胃黏膜明显充血、水肿,可见不同程度条索样片状及点状糜烂、出血及溃疡形成;马来酸伊索拉定与硫糖铝保护组可见胃黏膜轻度水肿,偶见点状糜烂、线形充血;奥美拉唑保护组胃黏膜光滑,未见明显片状充血糜烂,偶见散在点状充血。实验过程中,无大鼠死亡。

2.2 病理组织学改变 空白对照组胃黏膜结构完整、

连续,腺管排列整齐,未见明显炎性细胞浸润,黏膜层及固有层无或稍轻微水肿;阿司匹林损伤组胃黏膜充血、水肿、糜烂,黏膜层及固有层可见大量炎性细胞浸润(以淋巴细胞为主,少量中性粒细胞),胃腺管结构紊乱;马来酸伊索拉定及硫糖铝保护组胃黏膜上皮层结构完整连续,黏膜层偶可见轻度水肿、充血,少量炎性细胞浸润;奥美拉唑保护组胃黏膜上皮层、固有层及肌层结构连续,未见明显水肿,偶散见炎性细胞浸润(见图1)。

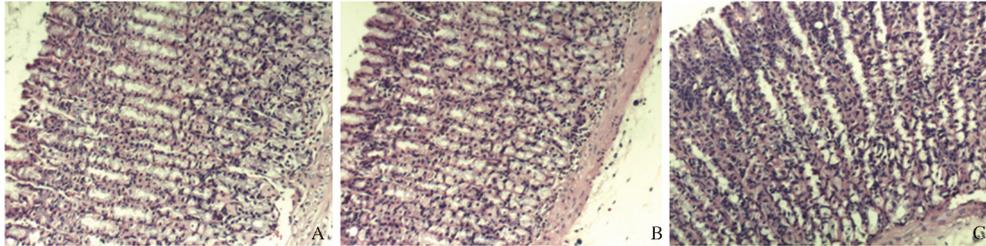


图1 实验大鼠胃黏膜病理组织学改变(HE 100×) A:空白对照组;B:阿司匹林损伤组;C:马来酸伊索拉定保护组

Fig 1 Histological sections of the gastric mucosa in experimental rats (HE 100×) A: control group; B: Aspirin injured group; C: Maleate irsogladine protected group

2.3 超微病理改变 空白对照组细胞间排列紧密,微绒毛整齐,腺体细胞核居中,细胞质内细胞器排列整齐,结构完整,线粒体嵴结构清晰;阿司匹林损伤组细胞间隙增加,细胞连接欠清晰,细胞表面微绒毛水肿,偶见细胞核变形,线粒体肿胀,嵴数量减少、模糊不清,内质网水肿、扩张,部分可见空泡;马来酸伊索拉定保

护组细胞排列尚紧密,可见细胞连接,细胞质内细胞器结构完整,偶见线粒体、内质网轻度水肿;硫糖铝保护组细胞表面微绒毛整齐,偶见线粒体轻度肿胀,个别线粒体嵴消失;奥美拉唑保护组腺体细胞核无变形,偶见线粒体水肿,内质网结构规整(见图2)。

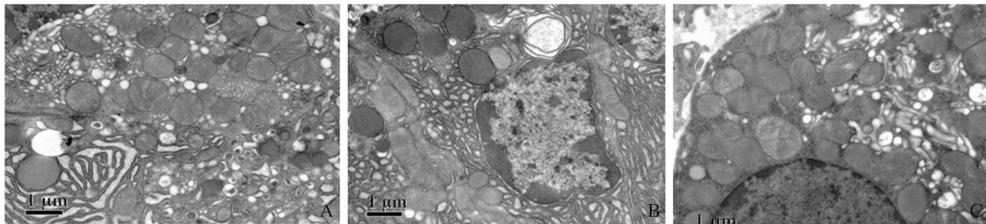


图2 实验大鼠胃黏膜超微病理改变(20 000×) A:空白对照组;B:阿司匹林损伤组;C:马来酸伊索拉定保护组

Fig 2 Ultrastructural sections of the gastric mucosa in experimental rats (20 000×) A: control group; B: Aspirin injured group; C: Maleate irsogladine protected group

2.4 各组 UI、EDS、胃黏膜血流值比较 各保护组 UI 及 EDS 明显低于阿司匹林损伤组,差异有统计学意义($P < 0.01$);马来酸伊索拉定保护组 EDS 高于奥美拉唑保护组,差异有统计学意义($P < 0.05$);略低于硫糖铝组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各保护组的胃黏膜血流值明显高于阿司匹林损伤组,差异有统计学意义($P < 0.01$);马来酸伊索拉定保护组黏膜血流值高于硫糖铝保护组,差异有统计学意义($P < 0.01$);略低于奥美拉唑保护组,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表1)。

2.5 各组 NO、氨基己糖、IL-1、TNF-α 含量比较 各

保护组的 NO 含量明显高于阿司匹林损伤组($P < 0.01$);马来酸伊索拉定保护组含量高于奥美拉唑保护组,差异有统计学意义($P < 0.05$);略低于硫糖铝保护组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各保护组的氨基己糖含量明显高于阿司匹林损伤组($P < 0.01$);马来酸伊索拉定保护组含量低于奥美拉唑保护组,差异有统计学意义($P < 0.05$);略高于硫糖铝保护组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各保护组的 IL-1、TNF-α 含量明显低于阿司匹林损伤组($P < 0.01$);马来酸伊索拉定保护组含量低于奥美拉唑保护组及硫糖铝保护组,差异均有统计学意义($P < 0.01$,见表2)。

表1 各组实验大鼠 UI、EDS、胃黏膜血流值比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of UI, EDS and blood flow of gastric mucosa among five groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UI(分)	EDS(分)	胃黏膜血流值(PU)
空白对照组	12	1.75 ± 1.35	1.08 ± 0.31	538.94 ± 26.10
阿司匹林损伤组	12	11.92 ± 3.42*	3.75 ± 0.34*	109.28 ± 44.50*
马来酸伊索拉定保护组	12	5.17 ± 1.64 ^{#b}	2.09 ± 0.53 ^{#b}	379.88 ± 91.23 ^{#a}
硫糖铝保护组	12	5.25 ± 2.34 [#]	2.14 ± 0.67 [#]	230.06 ± 70.37 [#]
奥美拉唑保护组	12	4.58 ± 1.08 [#]	1.44 ± 0.45 [#]	401.80 ± 85.24 [#]

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与阿司匹林损伤组比较, $\#P < 0.05$;与硫糖铝保护组比较, $\#aP < 0.05$;与奥美拉唑保护组比较, $\#bP < 0.05$ 。

表2 各组实验大鼠 NO、氨基己糖、IL-1、TNF- α 含量比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of NO, hexosamine, IL-1 and TNF- α levels among five groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO ($\mu\text{mol/m}$)	氨基己糖 (mg/ml)	IL-1 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
空白对照组	12	16.87 ± 1.37	6.11 ± 0.36	111.40 ± 6.39	104.71 ± 4.64
阿司匹林损伤组	12	5.32 ± 0.33*	1.56 ± 0.14*	280.73 ± 6.98*	255.84 ± 8.35*
马来酸伊索拉定保护组	12	10.26 ± 0.41 ^{#b}	3.41 ± 0.13 ^{#b}	168.93 ± 5.99 ^{#ab}	130.97 ± 10.89 ^{#ab}
硫糖铝保护组	12	10.74 ± 0.64 [#]	3.38 ± 0.22 [#]	205.05 ± 6.35 [#]	174.40 ± 4.19 [#]
奥美拉唑保护组	12	9.12 ± 0.38 [#]	3.84 ± 0.43 [#]	217.55 ± 4.93 [#]	192.37 ± 5.51 [#]

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与阿司匹林损伤组比较, $\#P < 0.05$;与硫糖铝保护组比较, $\#aP < 0.05$;与奥美拉唑保护组比较, $\#bP < 0.05$ 。

3 讨论

大量循证医学研究^[6-7]已证实抗血小板治疗对血栓栓塞性疾病一级和二级预防的益处,增龄、糖尿病、高血压、缺血性心脏病等高危因素使服用阿司匹林的人越来越多。阿司匹林等抗血小板药物是“双刃剑”,一方面抑制血小板活化和血栓形成,降低了心脑血管的发病率,另一方面损伤消化道黏膜,引起消化道不适、消化不良等,甚至导致消化性溃疡形成,重者可引起消化道大出血、消化道穿孔等危及生命的并发症。近期研究^[8]表明,每日服用75~300 mg的阿司匹林,可使消化性溃疡的发病风险增加2~4倍。随着胶囊内镜及双气囊小肠镜检查的临床应用,长期口服小剂量阿司匹林和/或非甾体类抗炎药导致的小肠黏膜损伤也备受瞩目。研究^[9-11]表明,55%~68%服用非甾体类抗炎药的患者伴有小肠黏膜损伤。质子泵抑制剂及H₂受体拮抗剂等抗酸药可有效预防阿司匹林导致的胃黏膜损伤,然而,也有研究^[12]显示,奥美拉唑、兰索拉唑、法莫替丁等抗酸药对阿司匹林所致的小肠黏膜损伤几乎没有预防作用。因此,胃黏膜保护药用于预防阿司匹林致胃肠黏膜损伤越来越受到广泛关注。

马来酸伊索拉定是一类新型胃黏膜保护药,在治疗胃溃疡、胃炎、预防胃癌等方面效果显著^[13]。研究^[14]显示,除了胃黏膜保护作用,马来酸伊索拉定还可以预防吲哚美辛致大鼠小肠黏膜病变的进展,可预防非甾体类抗炎药诱发的食管、胃、小肠等消化道黏膜

的损伤,且效果优于奥美拉唑^[15]。本研究中,我们用阿司匹林成功构建了动物胃黏膜损伤模型,观察了马来酸伊索拉定对阿司匹林致大鼠急性胃黏膜损伤的保护作用,结果显示马来酸伊索拉定对阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤有明显保护作用,其保护作用与硫糖铝大致相同,略低于奥美拉唑;并进一步探讨了该药的胃黏膜保护机制,为临床应用该胃黏膜保护剂提供一定的实验依据。

胃黏膜血流可以反映胃黏膜微循环状态,充足胃黏膜血流为维持屏障的黏膜细胞提供氧气和养料,清除代谢废物和二氧化碳,对胃黏膜产生保护作用。许多急慢性胃黏膜损伤的模型中,将胃黏膜血流值作为评估胃黏膜保护作用的重要指标。本研究显示马来酸伊索拉定保护组黏膜血流值明显高于阿司匹林损伤组,高于硫糖铝保护组,与奥美拉唑保护组的差异无统计学意义。提示马来酸伊索拉定可增加胃黏膜血流,改善黏膜微循环,发挥胃黏膜保护作用,其改善微循环效果强于硫糖铝,与奥美拉唑相似。

NO、氨基己糖在胃黏膜保护中起着举足轻重的作用,它们能改善胃黏膜血液循环,抑制中性粒细胞的黏附,清除氧自由基,增强胃黏液-碳酸氢盐屏障,发挥胃黏膜保护作用。消化道黏膜炎性损伤时,中性粒细胞及淋巴细胞浸润刺激细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12的合成及释放^[16-18]。本研究显示马来酸伊索拉定保护组NO含量明显高于阿司匹林损伤组,高于奥美拉唑保护组,与硫糖铝保护组的差异

无统计学意义;马来酸伊索拉定保护组氨基己糖含量明显高于阿司匹林损伤组,与硫糖铝保护组相当,略低于奥美拉唑保护组;马来酸伊索拉定保护组 IL-1、TNF- α 含量显著低于阿司匹林损伤组,低于奥美拉唑保护组及硫糖铝保护组。以上结果提示马来酸伊索拉定可通过增加 NO、氨基己糖含量,同时抑制 IL-1、TNF- α 的产生而发挥胃黏膜保护作用。

总之,本研究结果提示马来酸伊索拉定对阿司匹林所致大鼠急性胃黏膜损伤有很好的预防保护作用,其机制是通过增加胃黏膜血流、NO、氨基己糖含量,同时抑制 IL-1、TNF- α 的产生而实现的,其保护效果在某些检测指标方面甚至优于奥美拉唑。此研究结果为新型胃黏膜保护剂马来酸伊索拉定在临床中的进一步推广应用提供了一定的理论和实验依据,但还有待进一步深入研究及临床验证。

参考文献

- [1] Editorial Board of Chinese Journal of Digestion. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease (2013, Shenzhen) [J]. Chin J Dig, 2014, 34(2): 73-76.
中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年,深圳) [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(2): 73-76.
- [2] Goh KL, Wong HT, Lim CH, et al. Time trends in peptic ulcer, erosive reflux oesophagitis, gastric and oesophageal cancers in a multiracial Asian population [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(7): 774-780.
- [3] Goh KL, Chan WK. Commentary: changing aetiology of peptic ulcers [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(3): 291-292.
- [4] Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotected effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine [J]. Gastroenterology, 1979, 76(1): 88-93.
- [5] Cui MH, Hu FL, Dong XH. Preventive effects of gastric mucosal protected on H. pylori CCS-induced gastric mucosal lesion in rats [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2004, 12(2): 355-358.
崔梅花, 胡伏莲, 董欣红. 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(2): 355-358.
- [6] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation-myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23): 2205-2241.
- [7] Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(7): 645-681.
- [8] Iwamoto J, Saito Y, Honda A, et al. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(11): 1673-1682.
- [9] Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(1): 55-59.
- [10] Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(2): 133-141.
- [11] Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury [J]. J Gastroenterol, 2009, 44(9): 879-888.
- [12] Nonoyama K, Nakagawa K, Amagase K, et al. New method of inducing intestinal lesions in rats by intraduodenal administration of aspirin [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25 Suppl 1: S15-S22.
- [13] Hiraishi H, Haruma K, Miwa H, et al. Clinical trial: irsogladine maleate, a mucosal protected drug, accelerates gastric ulcer healing after treatment for eradication of Helicobacter pylori infection—the results of a multicentre, double-blind, randomized clinical trial (IMPACT study) [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(8): 824-833.
- [14] Michiyo A, Kikuko A, Toshiko M, et al. Irsogladine: overview of the mechanisms of mucosal protected and healing promoting actions in the gastrointestinal tract [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(1): 106-114.
- [15] Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S, et al. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study [J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 85.
- [16] Liu Y, Tian X, Gou L, et al. Protective effect of L-citrulline against ethanol-induced gastric ulcer in rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 34(2): 280-287.
- [17] Choi HS, Lim JY, Chun HJ, et al. The effect of polaprezinc on gastric mucosal protection in rats with ethanol-induced gastric mucosal damage: comparison study with rebamipide [J]. Life Sci, 2013, 93(2-3): 69-77.
- [18] Li WF, Hao DJ, Fan T, et al. Protected effect of chelerythrine against ethanol-induced gastric ulcer in mice [J]. Chem Biol Interact, 2014, 208: 18-27.

(责任编辑: 李 健)