

# 一氧化氮在雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤保护中的作用

乐桥良, 林克荣, 张志坚

## ■背景资料

一氧化氮合成酶(NOS)广泛存在于胃肠道中,其产物NO可增加胃肠道黏膜上皮屏障、刺激上皮细胞分泌黏液和碳酸氢盐、减少中性粒细胞黏附、增加肥大细胞稳定性、抗自由基作用及增加黏膜血流量等调节胃肠道黏膜防御功能,对胃肠道黏膜损伤有重要保护作用。PPI通过抑制胃壁细胞分泌小管的H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶,抑制胃酸分泌治疗消化性溃疡,但对胃黏膜亦有保护作用,这方面研究较少,其机制目前不清楚。有关NO是否介导雷贝拉唑对胃黏膜保护作用尚未见报道。

乐桥良, 林克荣, 张志坚, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化科 福建省福州市 350025

通讯作者: 乐桥良, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院消化科。leqiang@sohu.com  
电话: 0591-87893856

收稿日期: 2006-06-02 接受日期: 2006-09-01

## Role of nitric oxide in the protective effect of rabeprazole on gastric mucosal lesions in rats

Qiao-Liang Le, Ke-Rong Lin, Zhi-Jian Zhang

Qiao-Liang Le, Ke-Rong Lin, Zhi-Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Qiao-Liang Le, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, 156 Xi'erhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. leqiang@sohu.com

Received: 2006-06-02 Accepted: 2006-09-01

## Abstract

**AIM:** To explore the role of nitric oxide (NO) in the protective effect of rabeprazole on the gastric mucosal lesions in rats.

**METHODS:** Before gastric mucosal lesion was made in rats by pure alcohol, rabeprazole (20 mg/kg) was administered into the gastric chamber and N<sup>ω</sup>-nitro-*l*-arginine methyl ester (*l*-NAME, 4 mg/kg), *l*-arginine (250 mg/kg) and *d*-arginine (250 mg/kg) were injected into the vein. Gastric mucosal blood flow (GMBF) was assessed with laser Doppler flowmetry (LDF); gastric mucosal and serum NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> were measured by cadmium granulation reduction and colorimetric method; and the changes of ulcer index and the severity of tissue necrosis as well as neutrophil infiltration were observed.

**RESULTS:** The Ulcer index of the rabeprazole group was markedly lower than that in the controls (5.5 ± 0.5 vs 25.2 ± 2.3, *P* < 0.01), and the degrees of tissue necrosis and neutrophil infiltration were significantly milder (necrosis ++ - +++/≤+: 1/9 vs 8/2, *P* < 0.01; infiltration ++ -

+++/≤+: 3/7 vs 9/1, *P* < 0.01). The protective effect of rabeprazole was significantly decreased by prior administration of *l*-NAME. The inhibitory effect of *l*-NAME was antagonized by prior administration of *l*-arginine, but not *d*-arginine. Rabeprazole administered into the gastric chamber obviously increased GMBF, gastric mucosal and serum NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, which was prevented by pretreatment with *l*-NAME, but the antisecretory effect of rabeprazole was not affected by *l*-NAME.

**CONCLUSION:** Rabeprazole can exert important protection against gastric mucosal lesions in rats mediated by nitric oxide, and the action of rabeprazole against gastric acid secretion contributes little to the protective effect.

**Key Words:** Nitric oxide; Rabeprazole; Gastric mucosal lesion; Cytoprotection

Le QL, Lin KR, Zhang ZJ. Role of nitric oxide in the protective effect of rabeprazole on gastric mucosal lesions in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(28):2796-2800

## 摘要

**目的:** 探讨一氧化氮(NO)在雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤保护中的作用。

**方法:** 在乙醇诱导大鼠胃黏膜损伤前, 预先给予雷贝拉唑(20 mg/kg)灌胃, *l*-硝基-精氨酸甲酯(*l*-NAME, 4 mg/kg)、*l*-精氨酸(250 mg/kg)及*d*-精氨酸(250 mg/kg)iv。采用激光多普勒血流计(LDF)测定胃黏膜血流量(GMBF), 采用镉粒还原和比色法测定胃黏膜和血浆NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量, 并观察胃黏膜损伤指数(UI)、溃疡坏死组织和中性粒细胞浸润严重程度的变化。

**结果:** 与模型损伤组比, 雷贝拉唑组大鼠UI明显降低(5.5 ± 0.5 vs 25.2 ± 2.3, *P* < 0.01), 溃疡坏死组织和中性粒细胞浸润程度明显减轻(坏死物质++ → +++/≤+: 1/9 vs 8/2, *P* < 0.01; 中性粒细胞++ → +++/≤+: 3/7 vs 9/1, *P* < 0.01)。预先用*l*-NAME处理后, 雷贝拉唑保护胃黏膜损伤作用明显减弱; *l*-NAME抑制作用可被*l*-精氨

酸拮抗, 而不被*d*-精氨酸拮抗. 向胃内灌注雷贝拉唑, 可增加GMBF、胃黏膜和血浆 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ , *L*-NAME可逆转这种作用, 但对雷贝拉唑抑制酸分泌作用无明显影响.

**结论:** 雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤保护作用与NO有关, 而与雷贝拉唑抑制酸分泌作用无关.

**关键词:** 一氧化氮; 雷贝拉唑; 胃黏膜损伤; 细胞保护

乐桥良, 林克荣, 张志坚. 一氧化氮在雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤保护中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(28):2796-2800 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2796.asp>

## 0 引言

雷贝拉唑(rabeprazole)是人工合成的新一代质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI), 对酸分泌有显著的抑制作用<sup>[1-3]</sup>; 同时对胃黏膜具有保护作用<sup>[4-13]</sup>, 但这方面作用机制尚未完全阐明. 一氧化氮(nitric oxide, NO)是扩血管物质, 可增加胃黏膜血流量(GMBF), 对胃黏膜具有保护作用<sup>[14-23]</sup>. 本实验研究NO在雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤保护中的作用, 以探讨雷贝拉唑对胃黏膜保护作用的可能机制.

## 1 材料和方法

1.1 材料 纯种、♂、健康SD大鼠(上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供), 体质量215-265 g, 实验前禁食24 h, 但不禁水. 雷贝拉唑是西安杨森制药有限公司提供的产品, *L*-硝基-精氨酸甲酯(*N* $\omega$ -nitro-*L*-arginine methyl ester, *L*-NAME)为Sigma公司产品, *L*-精氨酸、*d*-精氨酸为上海华美工程公司产品. 镉粒为上海亭新工厂产品, 甘氨酸、亚硝酸盐为上海试剂一厂产品, 硫酸铜、*N*-1-奈乙胺盐酸盐为上海试剂三厂产品, 对氨基苯磺酸为上海山海科技研究所产品, 硫酸、硫酸锌、氢氧化钠、酚红为上海试剂二厂产品. XHF-1高速分解器为上海金山生化仪器厂产品, TG<sub>328</sub> B型分析天平为上海天平仪器厂产品, 801型离心机为上海手术器械厂产品, 724微机型可见分光光度计为上海光学仪器厂产品, 眼科手术器械一套. 激光多普勒血流计(LDF), LDF-III型, 南开大学制造, 技术参数如下: He-Ne光源, 功率2 mW, 输出功率>1 mW, 光纤长2.5 m, 测定范围为1 mm半球区域, 量程选×1档, 时间常数1 s档, 频率为4 kHz.

1.2 方法 大鼠禁食24 h后, 30 g/L戊巴比钠(4 mg/

kg) ip麻醉, 用无水乙醇1 mL灌胃, 制备胃黏膜损伤模型, 1 h后腹正中切口进入腹腔, 沿胃大弯处剪开胃, 并进行各项实验指标测定. 取SD大鼠100只, 分为6组, I-IV组每组20只, V, VI组每组10只. I组: 假手术组, 作为正常对照; II组: 损伤模型组, 作为损伤对照; III组: 雷贝拉唑组, 在用无水乙醇灌胃30 min前, 向胃内灌注雷贝拉唑(20 mg/kg). IV组: *L*-NAME组, 用雷贝拉唑灌胃前20 min, iv *L*-NAME(4 mg/kg); V组: *L*-精氨酸(*L*-arginine)组, 在iv *L*-NAME 15 min前, iv *L*-精氨酸(250 mg/kg); VI组: *d*-精氨酸(*d*-arginine)组, 在iv *L*-NAME 15 min前, iv *d*-精氨酸(250 mg/kg). I-IV组又各分成2小组, 每小组10只, 其中1小组用于胃酸、胃黏膜血流量、胃黏膜和血浆 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 测定, 另1小组用于胃黏膜损伤指数判定和组织学观察. 对照组给予等量的生理盐水.

1.2.1 胃黏膜损伤指数判定 按Guth标准计算溃疡指数(ulcer index, UI), 处死动物, 取出胃及十二指肠, 沿大弯侧剪开后, 展平, 按溃疡或糜烂面积大小给予计分: 斑点状糜烂为1分, 糜烂<1 mm为2分, 糜烂介于1-2 mm之间为3分, 糜烂为2-4 mm为4分, 糜烂>4 mm为5分.

1.2.2 组织学观察 全胃用40 g/L甲醛固定, 制成石蜡切片, HE染色光镜下观察, 评定标准如下: (1)坏死物质: 未见为0, 仅在溃疡底面边缘有少许为(+), 薄层覆盖整个溃疡底为(++), 厚层覆盖为(+++). (2)中性粒细胞浸润: 未见为0, 偶见(+), 明显(+++), 介于后两者之间为(++).

1.2.3 GMBF测定 采用LDF测定GMBF, 开机预热30 min调出LDF-III GMBF测定程序, 从胃大弯处作一小切口, 用LDF的探头轻轻垂直地接触胃黏膜表面, 待血流稳定后, 在胃体大小弯、胃窦大小弯取4点测定GMBF, 取其平均值, 以激光多普勒信号电压值(mV)表示血流量的相对数值.

1.2.4  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量测定 用钝性刀片刮取胃黏膜, 组织匀浆, 离心后取上清液, -20℃贮存待测; 取外周血2 mL, EDTA抗凝, 离心后取上清液, -20℃贮存待测;  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量采用镉粒还原和比色法测定<sup>[24]</sup>.

1.2.5 胃液pH测定 取胃液2 mL, 加酚红指示剂2滴, 黄色表示有胃酸存在. 用0.1 mol/L氢氧化钠滴定至粉红色. 所耗氢氧化钠毫升数乘以50, 即为胃酸浓度(mmol/L), 并换算成pH.

**统计学处理** 多组计量资料之间比较采用方差分析, 组间两两比较用 $q$ 检验; 方差不齐时, 用秩和检验. 计数资料之间采用 $\chi^2$ 检验.

## ■创新盘点

本研究结果显示, NOS拮抗剂*L*-NAME可明显减弱雷贝拉唑对胃黏膜损伤保护作用, *L*-NAME抑制作用可被NO前体*L*-精氨酸拮抗, 而不被*d*-精氨酸(非有效前体)拮抗; 雷贝拉唑可增加胃黏膜血流量(GMBF)、胃黏膜和血浆 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ , *L*-NAME可逆转这种作用, 但对雷贝拉唑抑制酸分泌作用无明显影响. 表明NO通过增加GMBF介导了雷贝拉唑对胃黏膜损伤保护, 而与雷贝拉唑抑制酸分泌作用无关.

### ■同行评价

本文科学性、先进性好, 实验设计合理, 结论可靠。

## 2 结果

2.1 UI测定 损伤模型组大鼠UI( $25.2 \pm 2.3$ )比正常对照组(0)明显升高( $P < 0.01$ ); 雷贝拉唑组与损伤模型组比明显降低( $P < 0.01$ ); *l*-NAME组与损伤模型组比无明显差异( $P > 0.05$ ), 而比雷贝拉唑组明显升高( $P < 0.01$ ); *l*-精氨酸组与损伤模型组和*l*-NAME组比均明显降低( $P < 0.01$ ), *d*-精氨酸组与损伤模型组和*l*-NAME组比均无明显差异, 而比雷贝拉唑组明显升高( $P < 0.01$ )(表1)。

2.2 胃组织学观察 损伤模型组大鼠溃疡底部可见大量坏死物质, 周围组织中中性粒细胞浸润明显; 雷贝拉唑组溃疡底部坏死物质和周围组织中中性粒细胞浸润均比损伤模型组明显减轻( $P < 0.01$ ); *l*-NAME组溃疡底部坏死物质和周围组织中中性粒细胞浸润与损伤模型组比均无明显差异( $P > 0.05$ ), 而比雷贝拉唑组严重( $P < 0.01$ ); *l*-精氨酸组与损伤模型组和*l*-NAME组比二者均明显减轻( $P < 0.01$ ), 与雷贝拉唑组比无明显差异( $P > 0.05$ ), *d*-精氨酸组与损伤模型组和*l*-NAME组比二者均无明显差异, 而比雷贝拉唑组严重( $P < 0.01$ )(表1)。

2.3 GMBF 损伤模型组大鼠GMBF与正常对照组比明显降低( $P < 0.01$ ), 雷贝拉唑组与损伤模型组比明显升高( $P < 0.05$ ), *l*-NAME组与损伤模型组比无明显差异( $P > 0.05$ ), 而比雷贝拉唑组明显降低( $P < 0.05$ )(表2)。

2.4  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量 损伤模型组大鼠胃黏膜和血浆 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 比正常对照组均非常显著增加( $P < 0.01$ ); 雷贝拉唑组比正常对照组非常显著增加( $P < 0.01$ ), 亦比损伤模型组明显增加( $P < 0.05$ ); *l*-NAME组与雷贝拉唑组比显著减少( $P < 0.01$ ), 而与正常对照组比无明显差异( $P > 0.05$ , 表2)。

2.5 胃液pH 损伤模型组大鼠胃液pH与正常对照组比明显降低( $P < 0.05$ ), 雷贝拉唑组与损伤模型组比明显升高( $P < 0.01$ ), *l*-NAME组与雷贝拉唑组比无明显差异( $P > 0.05$ , 表2)。

## 3 讨论

雷贝拉唑是人工合成的质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI), 通过抑制胃壁细胞分泌小管的 $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATP酶, 使胃酸分泌的最终步骤阻断, 其抑制作用强而持久, 从而可以治疗消化性溃疡<sup>[1-3]</sup>。有研究表明, 雷贝拉唑对胃黏膜损伤具有保护作用<sup>[4-13]</sup>; Watanabe *et al*<sup>[4]</sup>报道雷贝拉唑能有效预防乙醇引起大鼠胃体和胃窦的胃黏膜损

表1 各组大鼠胃黏膜损伤指数变化和组织学观察( $n = 10$ )

分组	UI (mean $\pm$ SD)	坏死物质		中性粒细胞	
		$\leq +$	$++/+++$	$\leq +$	$++/+++$
II	$25.2 \pm 2.3$	2	8	1	9
III	$5.5 \pm 0.5^b$	9	1 <sup>b</sup>	7	3 <sup>b</sup>
IV	$24.7 \pm 2.3^d$	2	8 <sup>d</sup>	2	8 <sup>d</sup>
V	$5.6 \pm 0.7^b$	8	2 <sup>b</sup>	8	2 <sup>b</sup>
VI	$25.0 \pm 2.6^d$	2	8 <sup>d</sup>	2	8 <sup>d</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs II组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs III组。

表2 I-IV组大鼠GMBF、胃黏膜和血浆 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 及胃液pH的变化(mean  $\pm$  SD,  $n = 10$ )

分组	GMBF (mV)	胃黏膜 $\text{NO}_2^-/$ $\text{NO}_3^-$ (nmol/L)	血浆 $\text{NO}_2^-/$ $\text{NO}_3^-$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	pH
I	$323 \pm 46$	$0.37 \pm 0.03$	$29.94 \pm 2.06$	$3.52 \pm 0.52$
II	$197 \pm 22^b$	$0.69 \pm 0.06^b$	$54.56 \pm 4.24^b$	$2.34 \pm 0.36^a$
III	$298 \pm 41$	$0.89 \pm 0.07$	$82.41 \pm 6.38$	$6.73 \pm 0.74$
IV	$192 \pm 25^c$	$0.43 \pm 0.06^d$	$32.68 \pm 3.45^d$	$6.82 \pm 0.73$

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs I, III组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs III组。

伤, 在乙醇引起的溃疡模型中, 也能明显改善其UI; Suzuki *et al*<sup>[5]</sup>报道雷贝拉唑对*H. pylori*引起的蒙古沙鼠胃黏膜损伤有细胞保护作用的同时能加强细胞保护适应, 预先给阿司匹林、氯化氨或应激造成的实验性胃黏膜损伤的大鼠胃内灌注雷贝拉唑, 能明显减轻胃黏膜损伤<sup>[6]</sup>, 对胆汁反流和应激引起的胃黏膜损伤雷贝拉唑亦有很好的保护作用<sup>[7-8]</sup>; Laheij *et al*<sup>[9]</sup>报道雷贝拉唑能明显减轻阿司匹林引起的胃黏膜损伤及胃肠道反应, Shimatani *et al*<sup>[10]</sup>发现雷贝拉唑对NSAIDs引起十二指肠球部溃疡有明显防治作用, 雷贝拉唑对危重患者应激性胃黏膜损伤及胃黏膜出血有很好的预防作用<sup>[11]</sup>, 对于志愿者口服阿司匹林引起的胃黏膜损伤潘托拉唑也有保护作用<sup>[12-13]</sup>。本实验结果显示, 预先用雷贝拉唑给由乙醇诱导胃黏膜损伤大鼠灌胃, 与损伤模型组比, 胃黏膜损伤指数明显降低, 病理组织观察, 其溃疡坏死物质和周围中性粒细胞浸润亦明显减少, 表明雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤具有保护作用。

NO是由血管内皮细胞产生血管舒张因子<sup>[14-15]</sup>, 近年来有报道, NO对胃黏膜损伤有保护作用<sup>[14-23]</sup>; Konturek *et al*<sup>[16]</sup>发现NO介导了vit C保护健康志愿者口服阿斯匹林诱导的胃黏膜

损伤; NO抑制剂L-NAME能增加水应激的胃黏膜损伤, 而NO前体L-精氨酸能明显减轻这种胃黏膜损伤<sup>[17-19]</sup>; NO可减轻由乙醇诱导的实验性胃黏膜损伤的严重程度<sup>[20-23]</sup>, Kalia *et al*<sup>[20]</sup>预先用L-NAME(NOS抑制剂)处理大鼠, 发现会加重由乙醇诱导的胃黏膜损伤, 并且这种胃黏膜损伤能被L-精氨酸逆转, 而不被D-精氨酸逆转, 另外, L-NAME能明显降低大鼠GMBF和胃黏膜血红蛋白含量<sup>[21]</sup>, 表明NO对胃黏膜损伤有保护作用. 我们用L-NAME预先处理大鼠, 能明显升高雷贝拉唑降低的胃黏膜损伤指数, 溃疡底部坏死物质增多, 周围中性粒细胞浸润也非常明显, 在L-NAME给药15 min前给予L-精氨酸则能抑制这种损伤作用, 表明NO介导了雷贝拉唑对胃黏膜的保护作用.

本实验结果显示, 向胃内灌注雷贝拉唑, 能明显增加胃黏膜和血浆NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>含量, 同时GMBF亦升高, 而在雷贝拉唑灌胃前20 min给予L-NAME则能逆转这种作用. 本实验结果还显示, 雷贝拉唑能显著提高胃液pH, 抑制胃酸分泌, 而L-NAME则对雷贝拉唑抑制胃酸分泌的作用无明显影响.

总之, 雷贝拉唑对大鼠胃黏膜损伤具有保护作用, NO通过增加GMBF参与了这种保护作用, 而与雷贝拉唑抑制胃酸分泌作用无关.

#### 4 参考文献

- Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, Mamone M, Santi ML, Testa R, Mansi C, Savarino V. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 281-287
- Hirano I, Zhang Q, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Four-day Bravo pH capsule monitoring with and without proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1083-1088
- Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y. Rabeprazole 10 mg twice daily is superior to 20 mg once daily for night-time gastric acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 113-122
- Watanabe T, Higuchi K, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26: 41-45
- Suzuki H, Miyazawa M, Nagahashi S, Sato M, Bessho M, Nagata H, Miura S, Ishii H. Rabeprazole treatment attenuated *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal lesion formation in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 787-795
- Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, Roeser K, Connor M, Brotze S, Wallner G, Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 357-365
- Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, Cremonini F, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 975-979
- Swiatkowski M, Budzynski J, Klopocka M, Grad K, Pulkowski G, Augustynska B, Suppan K, Fabisiak J. The effect of eight weeks of rabeprazole therapy on nitric oxide plasma level and esophageal pH and motility and motility nitric oxide plasma level in patients with erosive esophagitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR46-51
- Laheij RJ, Van Rossum LG, Jansen JB, Verheugt FW. Proton-pump inhibitor therapy for acetylsalicylic acid associated upper gastrointestinal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 109-115
- Shimatani T, Inoue M, Yokoya H, Daimaru Y. Evaluation of gastric acid secretion in two patients (each aged over 90 years) with *Helicobacter pylori*-negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-caused duodenal ulcers. *J Gastroenterol* 2003; 38: 164-169
- Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004; 26: 197-213
- Itagaki F, Homma M, Yuzawa K, Nishimura M, Naito S, Ueda N, Ohkohchi N, Kohda Y. Effect of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers with CYP2C19 mutations. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1055-1059
- Mondal U, Ganesan M, Pal TK, Jayakumar M, Chattaraj TK, Roy K, Banerjee SN. Bioequivalence study of rabeprazole sodium on healthy human volunteers. *J Indian Med Assoc* 2004; 102: 26, 28, 30
- Uchida M, Matsueda K, Shoda R, Muraoka A, Yamato S. Nitric oxide donating compounds inhibit HCl-induced gastric mucosal lesions mainly via prostaglandin. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85: 133-138
- Kwiecien S, Brzozowski T, Konturek PCh, Konturek SJ. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 761-773
- Konturek PC, Kania J, Gessner U, Konturek SJ, Hahn EG, Konturek JW. Effect of vitamin C-releasing acetylsalicylic acid on gastric mucosal damage before and after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Eur J Pharmacol* 2004; 506: 169-177
- Ohta Y, Nishida K. Protective effect of L-arginine against stress-induced gastric mucosal lesions in rats and its relation to nitric oxide-mediated inhibition of neutrophil infiltration. *Pharmacol Res* 2001; 43: 535-541
- Samini M, Moezi L, Jabarizadeh N, Tavakolifar B, Shafaroodi H, Dehpour AR. Evidences for involvement of nitric oxide in the gastroprotective effect of bromocriptine and cyclosporin A on water immersion stress-induced gastric lesions. *Pharmacol Res* 2002; 46: 519-523
- 乐桥良, 文晓冬. 大鼠应激性溃疡中一氧化氮的作用. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 815-816
- Kalia N, Bardhan KD, Reed MW, Jacob S, Brown

- NJ. L-Arginine protects and exacerbates ethanol-induced rat gastric mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 915-924
- 21 Ko JK, Cho CH, Lam SK. Adaptive cytoprotection through modulation of nitric oxide in ethanol-evoked gastritis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2503-2508
- 22 Sanchez S, Martin MJ, Ortiz P, Motilva V, Herrerias JM, Alarcon de la Lastra C. Role of prostaglandins and nitric oxide in gastric damage induced by metamizol in rats. *Inflamm Res* 2002; 51: 385-392
- 23 Gallego-Sandin S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Galvez-Mugica MA, Garcia AG, Pajares JM, Abad-Santos F. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1538-1544
- 24 乐桥良, 张志坚, 林克荣, 王雯. 潘托拉唑对胃黏膜损伤保护作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2480-2484

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

### 第十九届全国中西医结合消化会议征文通知

**本刊讯** 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2007-08下旬在石家庄市召开第十九届全国中西医结合消化学术交流会,并同时举办全国中西医结合消化疾病诊治新进展学习班。

#### 1 征文内容和要求

征文内容: (1)有关消化系统疾病包括食管、胃、肝、胰等诊疗、实验研究进展; (2)中西医结合对慢性肝炎(病)、肝纤维化临床诊治以及基础、实验研究; (3)中西医结合对消化系统肿瘤诊治经验与实验研究; (4)中西医结合对“淤血症”以及脾胃学说与脾虚证研究进展。征文要求: 来稿请附800字论文摘要,并附软盘或发电子邮件至211zyke@163.com或czs.xiaohua@163.com(尽量以电子邮件发送)。征文请于2007-06-30前邮寄。

#### 2 学习班招收对象

学习班招收对象: 从事中西医结合、中医或西医消化专业医师以上人员。参加学习班者授予国家继续教育学分12分; 在大会论文报告者另授继续教育学分6分。

#### 3 联系方式

(1) 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路45号 解放军第211医院中医科(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会), 邮编: 150080, 联系人: 李春雷, 贾云, 联系电话: 0451-57752440或86632450, 传真: 0451-86603878或0451-57752440; (2) 河北省石家庄和平西路215号河北医科大学附属第二医院, 邮编: 050000, 联系人: 姚希贤, 冯志杰, 联系电话: 0311-87222301或13333015658。