

- [10] MA J, MEI J, LU J, et al. Ligustilide promotes apoptosis of cancer-associated fibroblasts *via* the TLR4 pathways [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 135: 110991.
- [11] LANG F, QU J, YIN H, et al. Apoptotic cell death induced by z-ligustilide in human ovarian cancer cells and role of NRF2 [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121: 631-638.
- [12] 杨超, 张彦收, 张庚, 等. 青蒿琥酯对乳腺癌细胞的生长抑制作用及其机制研究 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(8): 804-809.
- [13] SU P, VEERARAGHAVAN V P, KRISHNA MOHAN S, et al. A ginger derivative, zingerone—a phenolic compound—induces ROS-mediated apoptosis in colon cancer cells (HCT-116) [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33(12): e22403.
- [14] KARIMI GALOUGAHI K, ANTONIADES C, NICHOLLS S J, et al. Redox biomarkers in cardiovascular medicine [J]. Eur Heart J. 2015, 36(25): 1576-1582.
- [15] ZHAO H, YAN C, HU Y, et al. Sphere-forming assay vs. organoid culture: determining long-term stemness and the chemoresistant capacity of primary colorectal cancer cells [J]. Int J Oncol, 2019, 54(3): 893-904.
- [16] JIANG F, QIU Q, KHANNA A, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer [J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(3): 330-338.
- [17] LE MAGNEN C, BUBENDORF L, RENTSCH C A, et al. Characterization and clinical relevance of ALDH bright populations in prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19): 5361-5371.
- [18] VOUTSADAKIS I A. The pluripotency network in colorectal cancer pathogenesis and prognosis: an update [J]. Biomark Med, 2018, 12(6): 653-665.

【责任编辑：侯丽颖】

黄芪多糖对乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤的修复机制

陈自泓^{1,2}, 黄可儿¹

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 2. 广州白云山星珠药业有限公司, 广东广州 510931)

摘要:【目的】探讨半仿生提取的黄芪多糖对乙醇诱导大鼠胃黏膜损伤的修复作用及机制。【方法】将50只雄性SD大鼠随机分成正常组, 模型组, 胃乃安组, 黄芪多糖低、高剂量组, 每组10只。各组分别灌胃给药, 1次/d, 连续2 d。末次给药2 h后, 除正常组外, 其余各组分别按照1.4 mL/只灌胃给予无水乙醇诱导急性胃黏膜损伤。1 h后处死大鼠, 取胃进行胃黏膜损伤评分和病理损伤评分, 免疫组织化学法检测凋亡信号通路B细胞白血病2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3(Caspase-3)的蛋白表达。【结果】黄芪多糖高、低剂量组均能显著降低胃黏膜的损伤分数和病理损伤评分($P < 0.05$), 呈剂量依赖关系。与正常组比较, 模型组大鼠胃黏膜组织中抑凋亡蛋白Bcl-2的表达水平降低($P < 0.05$), 促凋亡蛋白Bax和Caspase-3的表达水平增加($P < 0.01$)。与模型组比较, 黄芪多糖低、高剂量组胃黏膜组织中抑凋亡蛋白Bcl-2的表达水平增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 促凋亡蛋白Bax和Caspase-3的表达水平降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。【结论】半仿生提取黄芪多糖对乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤具有明显的修复作用, 可通过升高抑凋亡蛋白Bcl-2的表达, 降低促凋亡蛋白Bax和Caspase-3的表达发挥作用。

关键词: 黄芪多糖; 半仿生提取; 胃黏膜保护; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)12-2750-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2021.12.033

收稿日期: 2021-08-12

作者简介: 陈自泓(1981-), 男, 硕士研究生, 主管中药师; E-mail: 434328219@qq.com

通讯作者: 黄可儿(1962-), 女, 博士, 医学研究员; E-mail: hke8989@163.com

基金项目: 广州中医药大学“双一流学科建设学科研究项目”(编号: 2021XK33); 广州中医药大学第一附属医院“创新强院科研项目之院内制剂开发项目”(编号: 2019ZJ02)

Repair Mechanism of Astragalus Polysaccharide on Ethanol-Induced Gastric Mucosa Injury in Rats

CHEN Zi-Hong^{1,2}, HUANG Ke-Er¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China;

2. Guangzhou Baiyunshan Xinzhu Pharmaceutical Co. Ltd, Guangzhou 510931 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the protective effect and mechanism of Astragalus polysaccharide (APS) extracted by semi-bionic extraction against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. **Methods** Fifty male SD rats were randomly divided into the normal group, the model group, the *Weinaian* group, the APS low-dose group and high-dose group, with 10 rats in each group. Each group was given intragastric administration once a day for 2 consecutive days. Two hours after the last administration, all the groups were given anhydrous ethanol at 1.4 mL per mouse to induce acute gastric mucosal injury except for the normal group. One hour later, the rats were executed and the stomachs were taken for scoring of gastric mucosal injury and pathological injury. The protein expression of apoptotic signaling pathway B cell leukemia 2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax) and cysteine aspartic acid-specific protease 3 (Caspase-3) were detected by immunohistochemical method. **Results** The injury scores and pathological injury scores of gastric mucosa were significantly decreased in both APS low-dose group and high-dose group ($P < 0.05$) in a dose-dependent manner. Compared with the normal group, the expression level of anti-apoptotic protein Bcl-2 in gastric mucosa of the model group was decreased ($P < 0.05$), and the expression levels of pro-apoptotic protein Bax and Caspase-3 were increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the expression level of anti-apoptotic protein Bcl-2 in gastric mucosa tissues of the APS high-dose and low-dose groups were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the expression levels of pro-apoptotic protein Bax and Caspase-3 were decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The APS extracted by semi-bionic extraction can significantly repair the ethanol-induced gastric mucosa injury in rats by increasing the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 and decreasing the expression of pro-apoptotic proteins Bax and Caspase-3.

Keywords: Astragalus polysaccharide (APS); semi-bionic extraction; gastric mucosal protection; rats

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) 的干燥根, 具有补气升阳、固表止汗、利水消肿的作用。现代药理研究表明, 由单味中药黄芪研发的口服制剂黄芪精可以降低乙醇诱导的胃黏膜损伤小鼠胃黏膜损伤分数, 有明显的保护胃黏膜的作用^[1]; 还有研究表明, 黄芪水煎液能明显减轻胃溃疡大鼠胃黏膜损伤, 对溃疡的抑制具有一定的量效关系^[2]。黄芪多糖是黄芪的主要成分之一, 临床上研究应用较广泛, 大量体内外实验及临床研究表明, 黄芪多糖具有调节免疫力^[3]、抗肿瘤^[4]、降脂^[5]、抗心力衰竭^[6]等作用, 但对其是否具有保护胃黏膜的作用及相关机制, 则鲜有报道。半仿生提取法是张兆旺等^[7-8]根据“化学成分等值不一定生物等效”提出的一种新兴的提取技术。该技术既重视单体成

分, 又注重中药复方的整体作用, 可尽量多地保留有效成分, 缩短生产周期。本课题组前期优化了半仿生提取的黄芪多糖的工艺^[9]。本研究进一步探讨半仿生提取的黄芪多糖改善乙醇诱导大鼠胃黏膜损伤的作用及机制, 以期阐明黄芪防治消化系统疾病的传统应用提供科学理论依据, 对指导临床治疗胃病中药用药及开发新药提供一定的参考价值。现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 **实验动物** SPF级SD雄性大鼠50只, 体质量180~220 g, 由广州中医药大学实验动物中心提供, 动物质量合格证号: 44005800009586。饲养于广州中医药大学动物实验中心, 动物实验证号: 00214897。饲养环境: 温度20~25℃, 相对湿度40%~70%, 昼夜节律12 h/12 h, 动物自由进食、

饮水。

1.2 药物 黄芪药材购自广州采芝林药业有限公司,经广州中医药大学中药鉴定研究室张丹雁教授鉴定为蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根;胃乃安胶囊,由广州白云山中一药业有限公司生产,批号:Z00003。

1.3 试剂与仪器 兔抗鼠B细胞白血病2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3(Caspase-3)抗体(美国Cell Signaling Technology公司);兔链霉亲和素(Streptavidin)-辣根过氧化物酶(HRP)试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司);SP-9001生物素标记山羊抗兔免疫球蛋白(IgG)、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)检测试剂盒(北京中杉金桥有限公司)。SHA-B恒温振荡器(常州澳华仪器有限公司);LXJ-1B低速大功率多管离心机(上海安亭科学仪器厂);LGJ-25C冷冻干燥机[四环福瑞科仪科技发展(北京)有限公司];TC-15恒温电热套(海宁市华星仪器厂)。

1.4 黄芪多糖的半仿生提取 称取黄芪药材200 g打粉,溶解于6 L模拟胃液中,在100℃条件下提取1 h,提取液离心取上清,得到模拟胃液提取液。沉淀溶于6 L模拟肠液中,在100℃条件下提取1 h,提取液离心取上清,得到模拟肠液提取液。合并模拟胃液提取液与模拟肠液提取液浓缩至相对密度约1.09,放冷。加入4倍量的95%乙醇,4℃静置过夜,离心收集沉淀,无水乙醇、丙酮交替洗涤2次,溶解回收无水乙醇及丙酮干净后冷冻干燥即得。

1.5 分组、造模与给药 适应性喂养1周后,将大鼠随机分为5组,分别为正常组,模型组,胃乃安组,黄芪多糖低、高剂量组,每组10只。黄芪多糖低、高剂量组分别给予半仿生黄芪多糖10 g/kg(生药量)和20 g/kg(生药量)灌胃,胃乃安组给予3 g/kg胃乃安胶囊粉灌胃,正常组及模型组给予等体积的纯净水灌胃,1次/d,连续2 d。末次给药前全部大鼠禁食不禁水24 h。末次给药2 h后,除正常组外,其余各组大鼠分别灌胃无水乙醇1.4 mL只诱导急性胃黏膜损伤。1 h后处死大鼠,开腹取胃。

1.6 大鼠胃黏膜损伤(肉眼)情况的测定 胃黏膜损伤评分:沿胃大弯剪开,浸洗后,展开置于预冷的滤纸上,肉眼观察胃黏膜损伤情况并拍照,

并用卡尺对损伤部位进行测量。参考Guth标准^[10],进行胃黏膜大体评分:未出现明显损伤,计0分;斑点糜烂,计1分;糜烂长度1 mm,计2分;糜烂长度1~2 mm,计3分;糜烂长度2~3 mm,计4分;糜烂长度3 mm,计5分。宽度>1 mm时分值乘以2。各分值累计相加为该只大鼠胃黏膜损伤总分值。

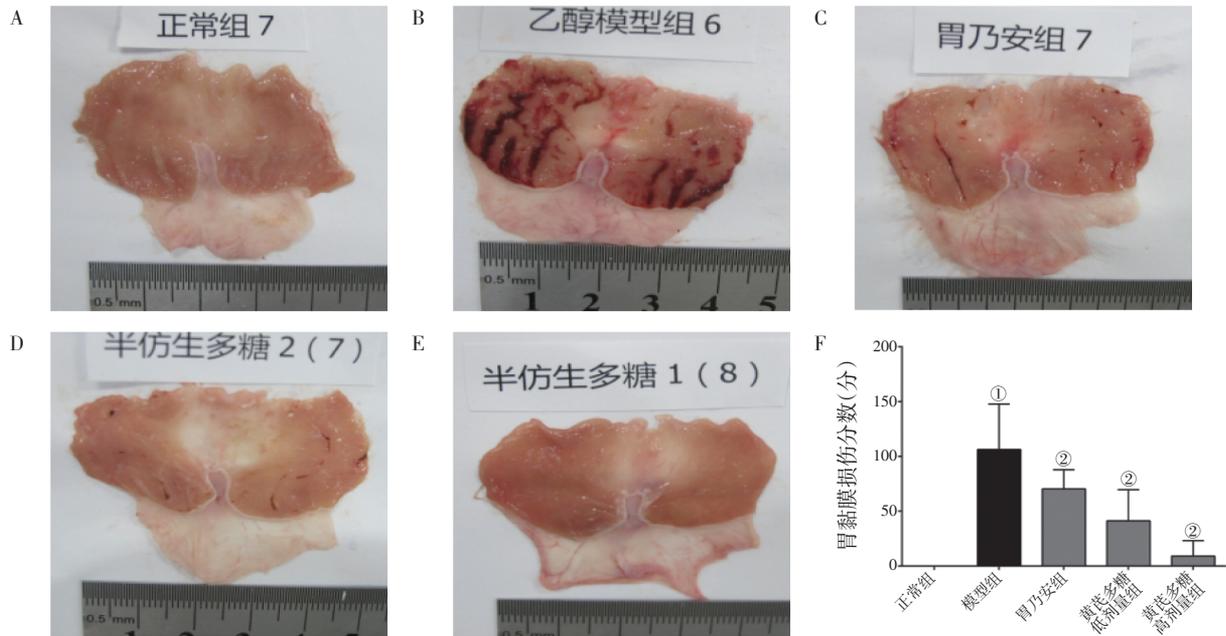
1.7 苏木素-伊红(HE)染色法观察胃黏膜的病理学变化及评分 剪取1 cm×0.3 cm条状胃组织,置于中性福尔马林缓冲液中固定24~26 h。经包埋、过梯度乙醇脱水、二甲苯透明后,切片,调整切片厚度为4 μm。HE染色,封片。在光镜下观察及评分:通过黏膜损伤的深度与损伤占黏膜的面积评分,比较大鼠胃黏膜损伤程度的差异。损伤深度≤1/3,计1分;1/3<损伤深度<2/3,计2分;损伤深度≥2/3,计3分。1%≤损伤面积<30%,计1分;30%≤损伤面积<60%,计2分;60%≤损伤面积<90%,计3分;损伤面积≥90%,计4分。光镜下胃黏膜损伤指数=损伤深度评分×损伤面积评分。

1.8 采用免疫组织化学法检测胃黏膜组织Bcl-2、Bax、Caspase-3蛋白表达 将切片分别经二甲苯、乙醇洗脱,再经抗原修复后,用正常羊血清工作液封闭10 min,然后将配好的Bcl-2、Bax、Caspase-3一抗工作液(1:50稀释)滴加在组织上,37℃恒温箱中孵育2 h,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤。在切片组织上滴加生物素标记山羊抗兔的二抗后,滴加HRP标记的链霉亲和素结合的二抗,PBS洗涤3次,滴加DAB显色液,PBS漂洗3次,滴加苏木素,二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜下观察。应用Image-Pro[®]Plus 6.0系统进行图像分析,测定平均光密度(IOD)值。

1.9 统计方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。若数据方差齐,多组比较采用单因素方差分析,组间比较采用LSD法;若方差不齐,采用Dunnett's检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胃黏膜损伤(肉眼)分数比较 图1结果显示:与正常组比较,模型组的肉眼胃黏膜损伤分数显著升高,差异有统计学意义($P <$



A. 正常组; B. 模型组; C. 胃乃安组; D. 黄芪多糖低剂量组; E. 黄芪多糖高剂量组; F. 各组胃黏膜损伤(肉眼)分数的比较

① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.01$, 与模型组比较

图1 各组大鼠胃黏膜损伤(肉眼)情况比较

Figure 1 Comparison of gastric mucosal injury (by the naked eye) of rats in various groups

0.01); 与模型组比较, 胃乃安组, 黄芪多糖低、高剂量组及胃乃安组肉眼观察的胃黏膜损伤分数显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄芪多糖低、高剂量组肉眼观察的胃黏膜损伤分数与胃乃安组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组大鼠胃黏膜组织病理学形态比较

图2-A~E结果显示: 正常组大鼠胃黏膜组织细胞排列紧密、有序, 细胞结构清晰, 腺体完整; 模型组大鼠胃黏膜上皮细胞脱落、坏死, 腺体排列紊乱, 黏膜下层水肿, 炎性细胞浸润, 腺体扩张, 有红细胞外渗; 胃乃安组可见少量上皮细胞脱落, 损伤情况较模型组轻, 黄芪多糖低、高剂量组损伤情况较轻。

图2-F结果显示: 与正常组比较, 模型组光镜下胃黏膜损伤指数显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪多糖低、高剂量组及胃乃安组光镜下胃黏膜损伤指数显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄芪多糖低、高剂量组光镜下胃黏膜损伤指数与胃乃安组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

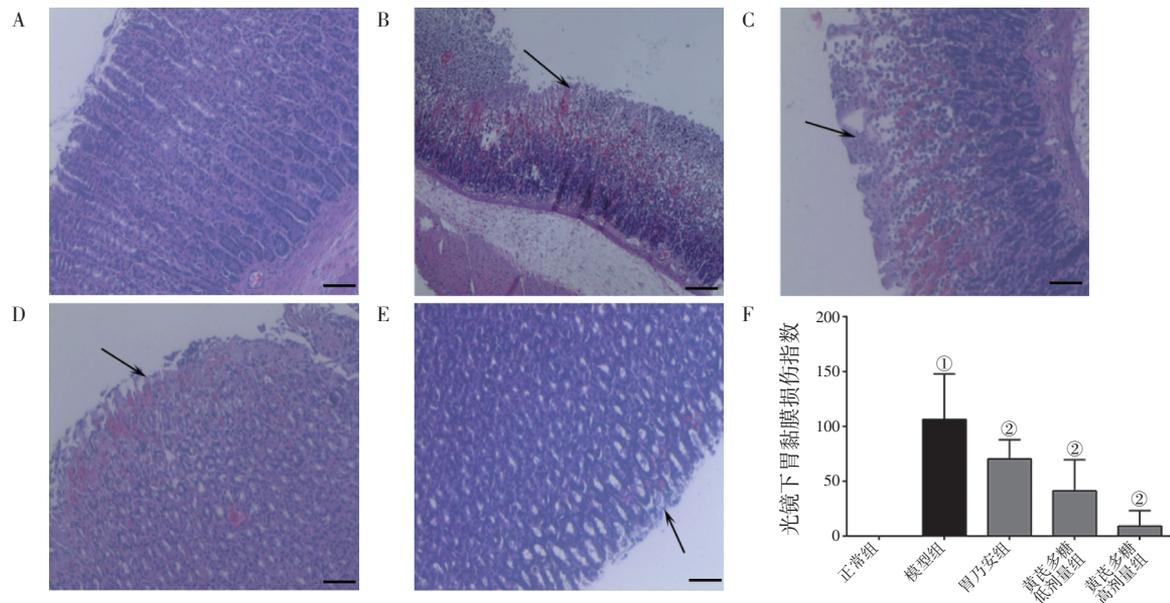
2.3 各组大鼠胃黏膜组织 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达比较 图3~5结果显示: 与正常组比较, 模

型组大鼠胃黏膜组织中抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平降低($P < 0.05$), 促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达水平升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪多糖低、高剂量组及胃乃安组大鼠胃黏膜组织中抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达水平降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 黄芪多糖低、高剂量组胃黏膜组织 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 的表达水平与胃乃安组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

无水乙醇或高浓度乙醇作为一种高刺激性攻击因子, 当乙醇的浓度或摄入量超过胃黏膜可承受的范围, 将对胃黏膜正常的生理代谢环境产生一系列的影响, 如促使胃黏膜屏障发生失衡、胃酸分泌失调、激发炎症因子及炎症细胞的浸润和释放、改变胃黏膜微循环状态以及影响胃肠激素如一氧化氮(NO)与前列腺素(PGE2)的释放、诱导细胞凋亡等, 从而引起一系列胃黏膜的损害。而介导胃黏膜细胞凋亡可能是乙醇诱导胃黏膜生物性损伤的关键病理机制之一^[11-14]。

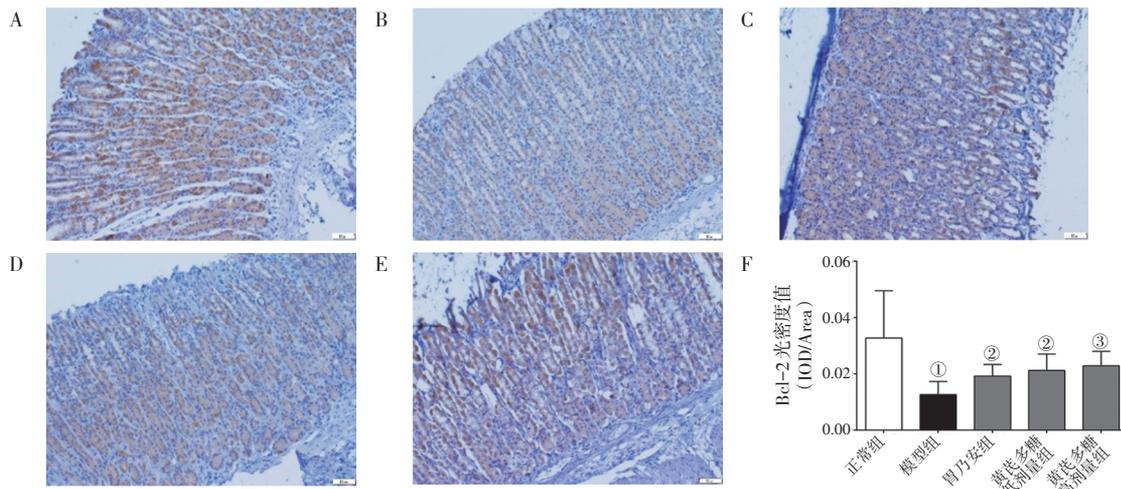
胃黏膜细胞的凋亡及增殖是胃黏膜保护机制



A. 正常组; B. 模型组; C. 胃乃安组; D. 黄芪多糖低剂量组; E. 黄芪多糖高剂量组; F. 各组光镜下胃黏膜损伤分数的比较
① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.01$, 与模型组比较

图2 各组大鼠胃黏膜组织病理学形态比较(HE染色, $\times 200$)

Figure 2 Comparison of pathological morphological features of gastric mucosa tissues of rats in various groups (by HE staining, $\times 200$)



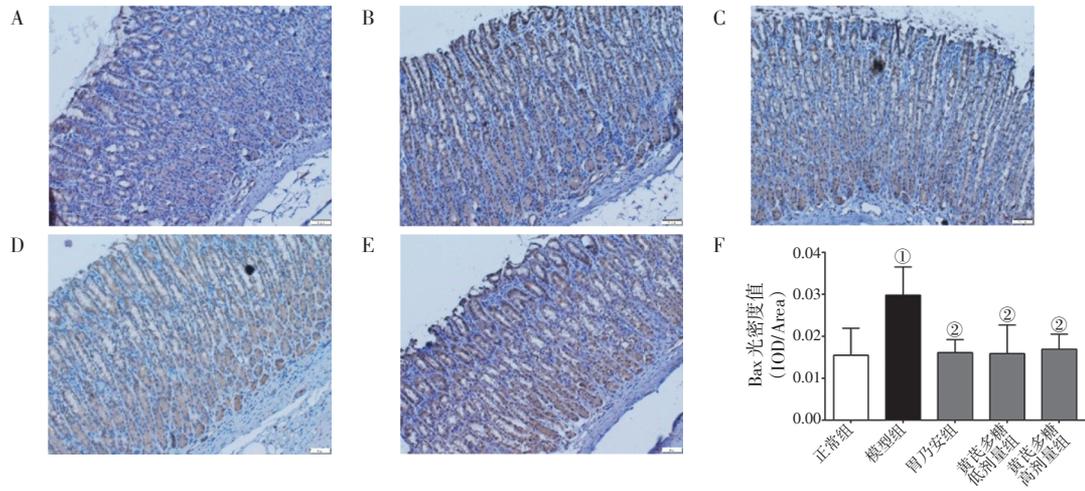
A. 正常组; B. 模型组; C. 胃乃安组; D. 黄芪多糖低剂量组; E. 黄芪多糖高剂量组; F. 各组 Bcl-2 光密度值的比较
① $P < 0.05$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

图3 各组大鼠胃黏膜组织 Bcl-2 蛋白表达比较(免疫组织化学法, $\times 200$)

Figure 3 Comparison of Bcl-2 protein expression in gastric mucosa of rats in various groups (by immunohistochemical method, $\times 200$)

的重要方面。有关研究显示, 细胞凋亡与急性胃黏膜损伤的发生有密切关系^[15], 细胞凋亡过度而细胞增殖受抑必将破坏胃黏膜的完整性, 最终造成胃黏膜损伤。Bax 和 Bcl-2 是目前已知的一对重要的正负细胞凋亡调节基因^[16]。Bcl-2 在有关凋亡的

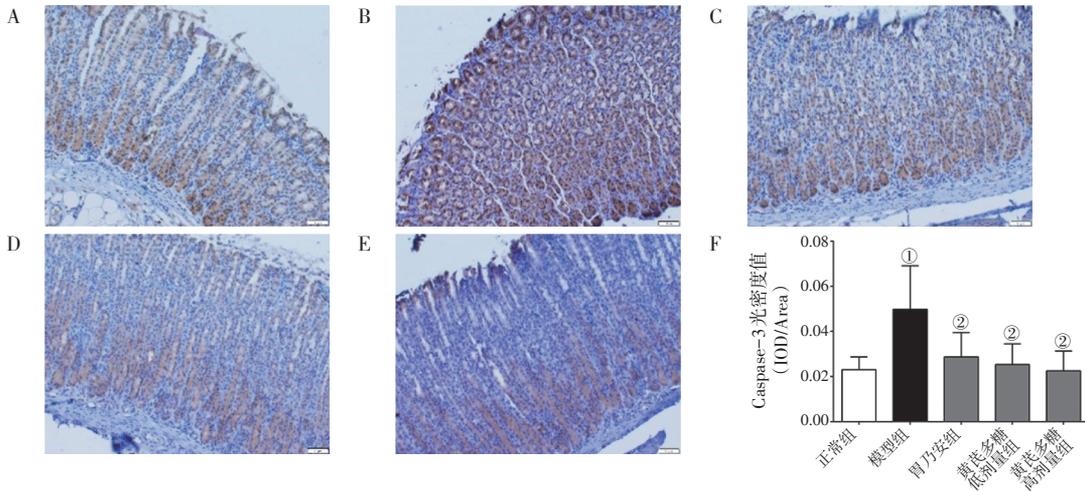
机制中被广泛研究, Bcl-2 定位于线粒体、内质网上, Bcl-2 能通过控制线粒体膜通透性来调节细胞死亡, 其能通过阻止细胞色素 c 从线粒体中释放或者通过与凋亡激活因子结合来抑制 Caspase 活性及 Bcl-2 的过表达, 减少活性氧簇 (ROS) 的产生, 进



A. 正常组; B. 模型组; C. 胃乃安组; D. 黄芪多糖低剂量组; E. 黄芪多糖高剂量组; F. 各组 Bax 光密度值的比较
 ① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.01$, 与模型组比较

图 4 各组大鼠胃黏膜组织 Bax 蛋白表达比较(免疫组织化学法, $\times 200$)

Figure 4 Comparison of Bax protein expression in gastric mucosa of rats in various groups (by immunohistochemical method, $\times 200$)



A. 正常组; B. 模型组; C. 胃乃安组; D. 黄芪多糖低剂量组; E. 黄芪多糖高剂量组; F. 各组 Caspase-3 光密度值的比较
 ① $P < 0.01$, 与正常组比较; ② $P < 0.01$, 与模型组比较

图 5 各组大鼠胃黏膜组织 Caspase-3 蛋白表达比较(免疫组织化学法, $\times 200$)

Figure 5 Comparison of Caspase-3 protein expression in gastric mucosa of rats in various groups (by immunohistochemical method, $\times 200$)

一步减轻因 ROS 损伤而引起的细胞凋亡^[17]。

Bcl-2 抑制细胞凋亡, 而 Bax 能与 Bcl-2 形成二聚体蛋白酶促进细胞凋亡。Bax 位于细胞质中, 当凋亡发生时, Bcl-2 和 Bax 蛋白通过调节关键蛋白酶 Caspase 的激活来影响细胞存活。Caspase 的激活最终导致细胞凋亡。该级联反应的一个关键步骤是激活 Caspase-3, 在生理状态下, Caspase-3 以无活性 pro-Caspase-3 存在, 当凋亡发生时, 它会切割多种底物, 如 DNA 修复酶、聚合酶^[18]。可见,

Bax、Bcl-2、Caspase-3 的异常表达与胃黏膜细胞的凋亡密切相关。

本研究结果显示: 乙醇诱导大鼠胃黏膜上皮细胞脱落、坏死, 腺体排列紊乱, 黏膜下层水肿, 炎性细胞浸润, 腺体扩张, 有红细胞外渗, 胃黏膜损伤(肉眼与光镜观察)分数升高。进一步通过免疫组织化学实验发现, 与正常组比较, 模型组胃黏膜组织 Bcl-2 表达降低, Bax 和 Caspase-3 的表达升高。表明乙醇诱导成功致大鼠胃黏膜组

织出现损伤与凋亡。

用半仿生法提取的黄芪多糖对乙醇诱导的胃黏膜损伤大鼠模型进行干预,结果发现,半仿生提取黄芪多糖对乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤具有防治作用,病理学表现为上皮细胞脱落减少、胃黏膜损伤减轻,并发现其可能通过升高抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达、降低促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达发挥保护胃黏膜的作用。另外,查阅文献研究^[19]也发现,黄芪多糖能通过降低 ROS、丙二醛(MDA)和 Bax 的水平,抑制 Caspase-3 的活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)等的表达保护人心脏微血管内皮细胞受到的缺氧损伤。故推测黄芪多糖可能是通过抑制细胞凋亡,从而发挥保护胃黏膜的作用。

综上所述,半仿生提取黄芪多糖对乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤具有明显的修复作用,可通过升高抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,降低促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达来发挥作用。

参考文献:

- [1] 赵维中,王宇翎.黄芪精对胃粘膜保护作用研究[J].基层中药杂志,1999,13(2):14-16.
- [2] 王丽娟,郭凯,董睿哲,等.黄芪对大鼠实验性胃溃疡的影响[J].时珍国医国药,2007,6(12):16-19.
- [3] 魏瑜,赵珍,张传标,等.黄芪多糖对系统性红斑狼疮小鼠免疫调节的影响[J].安徽医药,2021,25(5):863-867.
- [4] 石丽霞,李科,秦雪梅.黄芪多糖双向抗肿瘤作用机制的研究进展[J].山西中医药大学学报,2021,22(2):145-149.
- [5] 王春花,孙雪芳.黄芪多糖在小鼠肝脏脂肪变性中的作用[J].湖北农业科学,2021,60(8):121-125.
- [6] 卢丽颖,郑景辉,陈广琴.基于网络药理学和分子对接方法探讨黄芪多糖治疗慢性心力衰竭的作用机制[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(7):208-214.
- [7] 张兆旺,孙秀梅.“半仿生提取法”的特点与应用[J].世界科学技术-中药现代化,2000,2(1):35-38.
- [8] CHENG Y Q, SUN X M, ZHANG Z W, et al. Optimizing the best extraction condition of semi-bionic extraction for licorice by unifrom design[J]. Zhong Yao Cai, 2007, 30(5): 598-601.
- [9] 陈自泓,黄可儿.多指标正交设计优化黄芪半仿生提取工艺的研究[J].广州中医药大学学报,2019,36(11):1820-1826.
- [10] 王东旭,李茹柳,朱易平,等.从多胺及细胞连接蛋白角度探讨四君子汤防治胃黏膜损伤的作用机制[J].中药材,2018,41(12):2886-2891.
- [11] BATRAN R A, AL-BAYATY F, AL-OBAIDI M M J, et al. *In vivo* antioxidant and antiulcer activity of *Parkia speciosa* ethanolic leaf extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64751.
- [12] LUO X J, LIU B, DAI Z, et al. Expression of apoptosis-associated microRNAs in ethanol-induced acute gastric mucosal injury via JNK pathway[J]. Alcohol, 2013, 47(6): 481-493.
- [13] MEI X, XU D, XU S, et al. Novel role of Zn(II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers[J]. Chem Biol Interac, 2012, 197(1): 31-39.
- [14] PARK S W, OH T Y, KIM Y S, et al. Artemisia asiatica extracts protect against ethanol-induced injury in gastric mucosa of rats[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(6): 976-984.
- [15] QUE F G, GORES G J. Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist [J]. Gastroenterology, 1996, 110(4): 1238-1243.
- [16] OLTVAI Z N, MILLIMAN C L, KORSMEYER S J. Bcl-2 heterodimerizes *in vivo* with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death [J]. Cell, 1993, 74(4): 609-619.
- [17] BRUEY J M, BRUEY-SEDANO N, LUCIANO F, et al. Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1 [J]. Cell, 2007, 129(1): 45-56.
- [18] VINCE J E, DE NARDO D, GAO W, et al. The mitochondrial apoptotic effectors BAX/BAK activate caspase-3 and-7 to trigger NLRP3 inflammasome and caspase-8 driven IL-1 β activation [J]. Cell Rep, 2018, 25(9): 2339-2353. e4.
- [19] XIE L, WU Y, FAN Z, et al. Astragalus polysaccharide protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury: the role of PI3K/AKT, Bax/Bcl-2 and caspase-3 [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 904-910.

【责任编辑：侯丽颖】