

加味四逆散对慢性心理性应激胃溃疡模型 大鼠胃黏膜的保护作用

谢慧臣^{1,2}, 刘芬^{1,2*}, 杨强²

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 湖北民族学院医学院, 湖北恩施 445000)

[摘要] **目的:**建立大鼠慢性心理性应激胃溃疡模型,观察加味四逆散(JWSNS)对模型大鼠胃黏膜形态、血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)、血清皮质醇(CORT)和黏膜血流量等的影响,探讨其保护胃黏膜的机制。**方法:**Wistar 大鼠随机分为正常组,模型组,加味四逆散高、中、低剂量(10,5,2.5 g·kg⁻¹)组,奥美拉唑(3.0 × 10⁻³ g·kg⁻¹)组,除正常组外,其余各组采用 10 种不可预知刺激法建立慢性大鼠心理性应激胃溃疡模型,灌胃给药 4 周后,常规 HE 染色观察胃组织形态学改变及胃黏膜溃疡指数(UI),多道生理记录仪检测胃黏膜血流量(GMBF),放免 γ 计数器检测血浆 ACTH,血清 CORT 的变化。**结果:**模型组大鼠胃黏膜弥漫出血、溃疡糜烂,其胃黏膜 UI,血浆 ACTH,血清 CORT 与正常组比较均明显升高($P < 0.01$),GMBF,胃黏膜修复有效率与正常组比较均明显下降($P < 0.01$),加味四逆散高、中、低剂量组大鼠胃黏膜损伤较模型组不同程度减轻,其胃黏膜 UI,血浆 ACTH,血清 CORT 与模型组比较均明显下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),而 GMBF,胃黏膜修复有效率与模型组比较均明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论:**慢性心理性应激对大鼠胃黏膜有明显损伤作用,加味四逆散能显著减轻心理性应激导致的胃黏膜损伤,有效减低溃疡指数,调整神经内分泌功能,增加 GMBF 和提高胃黏膜修复能力。

[关键词] 加味四逆散; 心理性应激; 胃黏膜血流量; 黏膜溃疡指数; 促肾上腺皮质激素; 皮质醇

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0252-05

Protective Effect of Jiawei Sini San on Gastric Mucosal in Rat Model of Gastric Ulcer Induced by Chronic Psychological Stress

XIE Hui-chen^{1,2}, LIU Fen^{1,2*}, YANG Qiang²

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Medical College of Hubei National Institute, Enshi 445000, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a rat model of gastric ulcer by chronic psychological stress, observation the effects of Jiawei Sini San (JWSNS) on gastric mucosal morphology, plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH), serum cortisol (CORT) and blood flow in gastric mucosal of model rats, and study the mechanism of protection. **Method:** Wistar rats were randomly divided into 5 groups: normal group, model group, JWSNS small, middle, big doses (10, 5, 2.5 g·kg⁻¹) groups, omeprazole (3.0 mg·kg⁻¹) group. Besides normal group, gastric ulcer was induced by chronic psychological stress in other groups using 10 unpredictable stimulation methods in four weeks. After two weeks of the stress, the treatment groups were ig given the drugs (in 2 mL of volume) accordingly, while the blank control group and model group were gavaged with normal saline of 2 mL daily After 4 weeks, morphological changes in gastric tissue were observed, gastric mucosa ulcer index (UI), gastric mucosal blood flow (GMBF), plasma ACTH and serum CORT were determined. **Result:** After 4 weeks, gastric mucosa in model group showed diffuse bleeding ulcer. Compared with the normal group, the gastric mucosa

[收稿日期] 20120307(015)

[基金项目] 湖北省教育厅科学研究计划重大项目(Z20092901);湖北民族学院博士科研启动基金项目(20110112)

[第一作者] 谢慧臣,博士研究生,副教授,从事经方防治消化系统疾病的临床与基础研究,Tel:15971741068,E-mail: xiehc_2004@yeah.net

[通讯作者] *刘芬,博士研究生,讲师,从事中药炮制与方剂的临床及实验研究,Tel:13972405805,E-mail: liuflower813@hotmail.com

injury was obvious, UI, plasma ACTH, serum CORT were significantly higher ($P < 0.01$), while GMBF, gastric mucosa repair rate were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, JWSNS dose groups showed reduced gastric mucosal injury, the gastric mucosal UI, plasma ACTH, serum CORT were significantly decreased ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), while GMBF, gastric mucosa repair rate were increased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** Chronic psychological stress could damage gastric mucosa significantly in rats, inducer gastric mucosal UI, elevate plasma ACTH and serum CORT, decrease GMBF and gastric mucosa repair ability. JWSNS could reduce significantly psychological stress-induced gastric mucosal injury, effectively reduce the ulcer index, regulate neuroendocrine function, increase GMBF and improve mucosal repair capacity.

[**Key words**] Jiawei Sini San; psychological stress; gastric mucosa blood flow; mucosal ulcer index; adrenocorticotrophic hormone; cortisol

心理应激引起内分泌神经系统发生反应,大量临床与实验研究证明,应激反应导致1 000余种体内生理学、病理学变化,体内多个系统均受到影响^[1-2]。应激性溃疡(stressulcer, SU)又称急慢性胃黏膜损伤,临床上发病率很高,但是,迄今为止,其发生的确切机制仍不十分清楚,所以防治效果并不理想。因此,对心理应激机制进行深入的研究,找寻对应激损伤有对抗效应的药物对于人类身心健康的维护意义重大。加味四逆散是临床多年使用的验方,源于《伤寒论》四逆散,具有疏肝理脾的功效,可用于肝胃不和引起的胃痛、腹痛等。对治疗各型胃炎及各型消化性溃疡均有很好的疗效^[3-4]。本研究采用慢性心理应激大鼠模型,观察加味四逆散对模型大鼠胃组织形态、胃黏膜血流量(GMBF)、黏膜溃疡指数(UI)、神经内分泌相关指标等的影响,探讨其胃黏膜保护作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康清洁级雄性Wistar大鼠60只,10~12周龄,(200±20)g,购于湖北中医药大学动物实验室,许可证号SKSF(鄂)20110018。

1.2 药物与试剂 加味四逆散(柴胡8g,枳实15g,白芍15g,郁金6g,白及6g,砂仁12g,炙甘草6g)购于湖北中医药大学附属医院中药房。按照中药常规煎法制成相当于生药1g·mL⁻¹的药液,4℃冰箱保存备用。给药前,将药液配制成为所需的药液。奥美拉唑片,山东齐鲁药业有限公司生产,批号110709254,给药前蒸馏水配成0.3g·L⁻¹。促肾上腺皮质激素(ACTH)试剂盒、皮质醇(CORT)放免试剂盒均购于南京建成生物有限公司,批号分别为S10870062, S10930054。

1.3 仪器 XSP-300型-双目显微镜(上海蔡康光学仪器有限公司);YZB1675-2006-多道生理记录仪(四川锦江电子科技有限公司);SN-695型放免γ计

数器(上海日环光电仪器有限公司);DL-010-低温离心机(常州市博宏高科试验设备有限公司)。

2 方法

2.1 模型制备 参照文献制备不可预知的慢性心理应激胃溃疡大鼠模型^[5],选取10种不可预知的刺激因素对大鼠施以刺激。潮湿垫料加倾斜饲养:以倾斜鼠笼后底部能看到水设为垫料的标准潮湿程度,将鼠笼倾斜至30度以上,持续24h。热水泳:将大鼠放到水温48℃左右,水深35cm的热水中10min。禁食24h。电击:电刺激的参数以BL410生物机能系统进行调控,电流控制在0.1mA,每分钟3次,连续刺激15min。行为束缚2h;大鼠以1%戊巴比妥钠(15mg·kg⁻¹)腹腔内注射麻醉后仰位绑在手术台上,等待大鼠清醒后计时开始。陌生物品:随机选择烧杯、铁架、或发声的收音机等,放入鼠笼24h。昼夜颠倒:白天用黑布盖住鼠笼持续12h,天黑后取下并打开白炽灯,照射过夜并持续12h。陌生气味:将医用棉花蘸取冰醋酸放入玻璃小瓶中,瓶口开放,放入鼠笼24h。冰水泳:将大鼠放入水温4℃,水深40cm冰水中10min。禁水24h。每天从10种刺激方法中随机选取1种,每组大鼠相邻2d的刺激不能重复;每天上午9点钟将刺激更换,刺激连续坚持4周。

2.2 分组及给药 大鼠按体重随机分为6组:正常组,模型组,加味四逆散高、中、低剂量组,奥美拉唑组。实验周期共4周,前2周除正常组外统一进行造模,从第3周开始灌胃治疗。最后一次给药后禁食24h,然后处理大鼠。

2.3 药物剂量与配制 加味四逆散按等效临床剂量和体表面积公式计算出大鼠每日用药剂量为5.0g·kg⁻¹,此剂量作为中剂量,其1/2和2倍量分别为低剂量(2.5g·kg⁻¹)和高剂量(10.0g·kg⁻¹)。奥美拉唑组按3.0×10⁻³g·kg⁻¹灌胃,空白对照组及模

型组给予生理盐水,均为每日 1 次。

2.4 指标检测

2.4.1 胃黏膜血流量(GMBF)检测

末次给药后禁食不禁水 24 h,测量时先将各组大鼠用 1% 戊巴比妥钠(25 mg·kg⁻¹)腹腔注射麻醉,麻醉后将其快速固定,将腹壁经剑突下正中切开,然后将胃轻轻从腹腔中拉出,固定并暴露胃部,在胃前壁靠近大弯一侧找到少血管区域,在此横行切开一个 0.5 cm 的切口,插入 GMBF 探头,轻轻地接触胃黏膜并注意垂直于胃黏膜表面,在胃体大小弯、腺胃窦大小弯随机取 4 点测定 GMBF,取值注意要待显示器稳定后才能开始。每只大鼠每点须测量 1 min,然后取 4 点的平均值,以电压值多普勒信号(mV)代表相对的血流量数值。

2.4.2 血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)、血清皮质醇(CORT)检测

胃黏膜血流量检测完毕后,将大鼠脱颈椎处死,迅速打开腹腔,腹主动脉采血,低温离心机离心 5 min(3 600 r·min⁻¹, 4 ℃),然后将分离的血浆和血清分装、保存(-20 ℃)。按试剂盒说明书所述步骤以自动放免仪测血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)、血清皮质醇(CORT)值。

2.4.3 胃黏膜溃疡指数(UI)计算

待采血完毕,迅速摘取胃体用蒸馏水洗去其外表面血迹,将胃壁大弯剪开并外翻黏膜面,轻轻地用蒸馏水冲洗黏膜面上及胃腔内的污物及血迹,内面向上平展胃黏膜于洁净纱布上,用 10 倍放大镜仔细观察胃黏膜损伤情况,并仔细记录,在腺胃区就黏膜出血情况,点线状糜烂等进行计数,累积积分评估胃黏膜 UI(按 Guth 标准)^[6],评分标准如下:1 分:斑点糜烂;2 分:糜烂长度 < 1 mm;3 分:1 ~ 2 mm;4 分:2 ~ 3 mm;5 分:> 4 mm;如病灶宽于 2 mm,以上分数乘 2,溃疡指数等于全胃各病灶分数的总和。

2.4.4 胃黏膜病理组织学观察及损伤程度评级

腺胃区黏膜损伤明显处无菌条件下取 1 块 0.5 cm × 1.0 cm 组织,蒸馏水冲洗干净,用 10% 甲醛溶液将标本固定 48 h,常规石蜡包埋,切片,H-E 染色;在光镜下观察胃黏膜组织病变,摄像并进行胃黏膜组织形态学分级,评级标准及有效性判断如下:0 级:胃黏膜层次清楚,结构正常,腺体整齐排列,细胞排列紧密,黏膜下层毛细血管无扩张淤血及出血倾向。I 级:镜下见胃黏膜水肿充血轻,黏膜完整性较好,受损黏膜表浅局限,出血较少,黏膜下层血瘀较轻,未见明显溃疡。II 级:上皮细胞肿胀明显,胃黏膜腺体间隙扩大,胃黏膜溃疡破坏黏膜下层,未达

肌层,黏膜下层微循环淤滞,病理变化较明显。III 级:胃黏膜出血明显、大片状脱落及坏死,连续性黏膜中断,形成溃疡,呈火山口状,有的溃疡甚至深达肌层,溃疡处腺体完全破坏,周边细胞变性、肿胀,下层黏膜组织水肿疏松,黏膜下层血管明显淤滞(注:给药组镜下黏膜损伤在 I 级以下为有效,II 级以上为无效)。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,等级资料采用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜微循环血流量的影响

与模型组比较,正常组、加味四逆散高、中、低组、奥美拉唑组的平均 GMBF 值明显升高($P < 0.01$);与奥美拉唑组比较,加味四逆散高、中剂量组的平均 GMBF 值显著升高($P < 0.05$);与低剂量组比较,加味四逆散高剂量组平均 GMBF 值显著升高($P < 0.05$),结果见表 1。

表 1 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜微循环血流量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	平均 GMBF /BPU
正常	-	10	50.17 ± 5.29 ¹⁾
模型	-	8	9.60 ± 2.60
加味四逆散	2.5	9	40.15 ± 1.55 ¹⁾
	5.0	10	45.21 ± 1.09 ^{1, 2)}
	10.0	10	48.01 ± 2.97 ^{1, 2, 3)}
奥美拉唑	3 × 10 ⁻³	10	42.01 ± 2.32 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与奥美拉唑组比较²⁾ $P < 0.05$;与加味四逆散低剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 加味四逆散对模型大鼠血浆 ACTH 和血清 CORT 含量变化的影响

与模型组比较,正常组、加味四逆散低、中、高组、奥美拉唑组大鼠血浆 ACTH 和血清 CORT 含量不同程度降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与奥美拉唑组比较,加味四逆散高、中剂量组血浆 ACTH 和血清 CORT 含量进一步降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与低剂量组比较,加味四逆散中、高剂量组血浆 ACTH 和血清 CORT 含量进一步降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),结果见表 2。

3.3 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜形态学的影响

3.3.1 胃黏膜大体形态变化

正常组大鼠胃黏膜无损伤,色润红。模型组大鼠大小不等量的积血积于胃腔,血痂附于表面黏膜,腺胃部见弥漫出血点、溃疡糜烂。加味四逆散高剂量组大鼠胃黏膜损伤减

表2 加味四逆散对模型大鼠血浆 ACTH 和血清 CORT 含量变化的影响 ($\bar{x} \pm s$) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	ACTH	CORT
正常	-	10	265.2 ± 101.3 ²⁾	7.27 ± 1.87 ²⁾
模型	-	8	817.2 ± 143.4	17.05 ± 3.81
加味四逆散	2.5	9	504.9 ± 105.6 ¹⁾	12.54 ± 1.02 ¹⁾
	5.0	10	390.4 ± 211.1 ^{2,3,5)}	10.21 ± 2.60 ^{1,3,5)}
	10.0	10	310.1 ± 161.2 ^{2,4,6)}	8.76 ± 1.85 ^{2,4,6)}
奥美拉唑	3×10^{-3}	10	495.8 ± 152.4 ¹⁾	12.11 ± 1.29 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与奥美拉唑组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ (表3, 4同)。

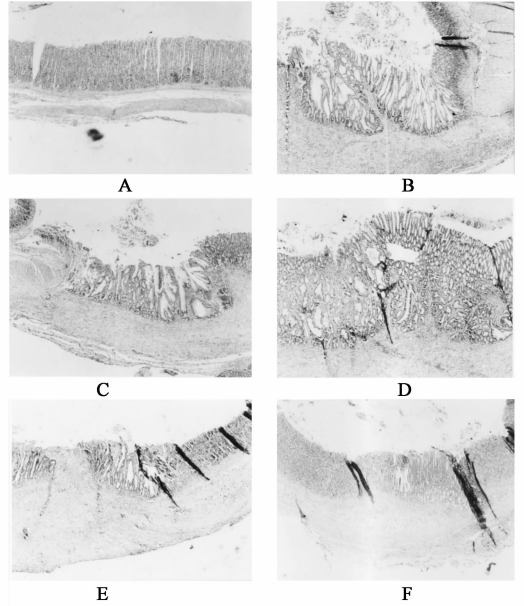
轻明显,胃腔血性积液未见,腺胃区黏膜少许散在的炎性斑点,加味四逆散中、低剂量组大鼠胃黏膜损伤亦不同程度减轻。与模型组比较,各用药组、正常组胃黏膜溃疡指数均有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与奥美拉唑组比较,加味四逆散大、中剂量组有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与低剂量组比较,加味四逆散大、中剂量组及正常组有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),结果详见表3。

表3 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜形态及溃疡指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	胃黏膜溃疡指数 $/\text{分}$
正常	-	10	0.48 ± 1.86 ^{1,3)}
模型	-	8	24.42 ± 3.98
加味四逆散	2.5	9	14.08 ± 2.53 ¹⁾
	5.0	10	9.63 ± 2.98 ^{1,4,2)}
	10.0	10	5.16 ± 3.10 ^{1,5,3)}
奥美拉唑	3×10^{-3}	10	13.01 ± 3.07 ¹⁾

3.3.2 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜镜下组织形态学分级的影响 根据前述胃黏膜组织形态学评级标准,正常组大鼠胃黏膜评级多为0级;模型组大鼠胃黏膜评级多为损伤严重的Ⅲ级变化,其与预期的慢性应激致胃黏膜病变的组织病理学改变相符。奥美拉唑组大鼠胃黏膜损伤评级为多Ⅰ~Ⅱ级;加味四逆散低剂量组损伤评级大多为Ⅱ级;与模型组比较,加味四逆散中剂量组大鼠胃黏膜损伤评级多为Ⅰ级~Ⅱ级;与模型组比较,加味四逆散高剂量组大鼠胃黏膜损伤评级为多0级~Ⅰ级;与模型组比较,各用药组、正常组有效率均有显著性差异 ($P <$

0.01)。与奥美拉唑组比较,加味四逆散高剂量组有效率有显著性差异 ($P < 0.05$),与低剂量组比较,加味四逆散高、中剂量组及正常组有效率有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),各组大鼠胃黏膜组织形态学评级及有效率比较详见表4。



A. 正常组;B. 模型组;C. 奥美拉唑组;D. 加味四逆散 2.5 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;E. 加味四逆散 5.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;F. 加味四逆散 10.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

图1 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜组织形态学变化的影响(HE染色, $\times 50$)

表4 加味四逆散对模型大鼠胃黏膜镜下组织形态学分级的影响

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	分级					死亡率	有效率 $/\%$
			0级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	死亡		
正常	-	10	10	0	0	0	0	100 ^{3,1)}	
模型	-	8	0	0	1	7	2	0	
加味四逆散	2.5	9	0	4	5	0	1	44 ¹⁾	
	5.0	10	2	5	3	0	0	70 ^{1,2)}	
	10.0	10	5	4	1	0	0	90 ^{1,3,4)}	
奥美拉唑	3×10^{-3}	10	7	3	0	0	70 ¹⁾		

4 讨论

强烈或持续的生理、心理应激能够导致许多疾病的发生已是不争的事实,心身相关最敏感的器官-消化系统尤其容易受到情绪及内外环境刺激的影响,故发病率和病种居心身疾病之首,但目前临床上此类疾病的防治研究仍很欠缺。应激的本质就是对内外刺激适应的过程,应激引起人体的生理功能紊乱主要原因在于神经内分泌功能失调,其主要表

现方式如下:应激致中枢 HPA 轴异常激活→促肾上腺皮质激素释放激素分泌增强→促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平升高→皮质醇 (CORT) 水平增高→昼夜分泌节律改变→影响消化系统功能→应激性肠胃功能紊乱^[7]。此外,应激致大脑皮层调控失衡→植物神经紊乱→迷走神经兴奋→胃平滑肌过度紧缩→血管被压迫→胃肠道血循环滞^[8],而血循环常以 GMBF 表示。GMBF 是重要的胃黏膜保护屏障,大量文献报道原发性或继发性胃黏膜缺血是应激性溃疡形成的基本条件之一^[9]。祖国医学中,有学者认为,肝相当于应激调节中枢,肝主疏泄促进气血在全身的运行,调节脾胃气机的升降出入,对应激反应进行调适,肝藏血调控微循环合理分布^[10-11],因此,消化系身心疾病(常见症状如脘腹疼痛胀满、嗝气吞酸、大便秘泄,等)从中医来说与肝失疏泄密切相关,故肝对心理应激的调节具有决定性的影响,肝失疏泄可看作是消化系身心疾病的本源。在实际造模过程中,大量报道指出可预知应激会造成动物适应应激反应从而影响造模的效果。而身心刺激的不可预知性是造模过程中避免动物产生适应性的关键环节^[12];本实验中,我们将多种应激方法(包括热水泳,冰水泳,禁食,禁水,电击,行为束缚,等)通过慢性不可预知的方式随机组合,相邻两天不重复,不仅使动物无法预知下一次的刺激,从而很好地使动物避免发生心理适应,也可更逼真地模拟现实生活中情志因素引发心身疾病的过程,以此制作慢性心理性应激溃疡大鼠模型更为合理。

加味四逆散源于张仲景的经典名方四逆散,方中以疏肝理气之柴胡、枳实为君,臣以白芍、砂仁、白及柔肝健脾和胃、行气调中、兼以收敛,佐以郁金行气解郁,使以炙甘草调和诸药、补脾益气,有疏肝理脾、调和气血的功效。本研究以加味四逆散为代表方,研究疏肝理脾、调和气血之法抗身心应激的作用。实验发现,应激大鼠胃黏膜均发生程度不同的炎症反应甚至糜烂溃疡,胃黏膜微循环血流量 (GMBF) 下降,HPA 轴活性升高,血浆 ACTH 和血清 CORT 含量升高,提示大鼠慢性身心应激是有效的应激方式,同时也说明应激模型是成功的。实验结果显示予加味四逆散灌胃后能明显减轻模型大鼠镜下胃黏膜损伤并降低溃疡指数 (UI),有效阻止应激致 GMBF 下降,调节神经内分泌功能与 HPA 轴状态从而有效降低模型大鼠血中 ACTH 和 CORT 的浓度,增强了大鼠胃黏膜的抗应激反应能力,说明加味

四逆散有确切的抗应激性胃黏膜损伤和保护胃黏膜的作用,为加味四逆散在临床推广治疗消化系身心疾病提供了理论依据。本研究立足于中医情志致病的相关学说,并结合与消化系身心疾病有关的现代认识,初步建立了基本符合中医理论的慢性身心应激大鼠模型。如何将本课题中所涉及到的中医情志理论与西医心身应激学说进一步很好的融合尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王晓燕,孙建宁,林海,等. 养心开郁片对抑郁症模型大鼠行为活动的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(20):200.
- [2] 陈雅慧,兰忠平,惠起源. 胃肠动力障碍性疾病实验研究现状[J]. 延安大学学报:医学科学版, 2007,5(2):7.
- [3] 邢伟,张莉华,方步武,等. 理气开郁法板块方对慢性应激大鼠下丘脑和胃 P 物质的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009,15(1):77.
- [4] 郑旭锐,李长秦,孙守才,等. 加味四逆散对肝纤维化大鼠肝组织 IV 型胶原和 TGF β_1 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(21):218.
- [5] 王寅. 慢性心理应激大鼠模型的建立及评价研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2010,35(2):206.
- [6] 贺新红,张德兴,伍思琪. 心理应激对大鼠下丘脑与胃生长抑素 mRNA 细胞的影响[J]. 中国体视学与图像分析, 2000,5(3):129.
- [7] 富文俊,敖海清,孙琪,等. 逍遥散对慢性应激损伤大鼠促肾上腺皮质激素释放激素表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(19):216.
- [8] 舒晓亮,王晶,耿珊. 谷氨酰胺对应激大鼠肠屏障功能影响的实验研究[J]. 肠外与肠内营养, 2005,12(6):329.
- [9] 王梦,钱红美,陈玉俊. 四逆散提取物对胃溃疡及胃肠功能等作用研究[J]. 江苏中医药, 2003,24(9):55.
- [10] 高珍,寇俊萍,柴程芝,等. 逍遥丸对慢性束缚应激小鼠行为学和神经递质含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(16):174.
- [11] 魏宜霖,汤洁,李镇楠. 血管加压素对心理性应激大鼠胃排空的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2008,28(4):484.
- [12] 徐伟,孙维峰,梁静,等. 升降方对应激大鼠胃排空及胃肠激素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(23):171.

[责任编辑 李玉洁]