

本文引用:韩 严,杨宗保,程燕彬,陈宝华,黄婉仪,王 超.基于¹H-NMR研究齐刺法对急性胃黏膜损伤小鼠代谢的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1232-1238.

基于¹H-NMR研究齐刺法对急性胃黏膜损伤小鼠代谢的影响

韩 严¹,杨宗保²,程燕彬²,陈宝华²,黄婉仪³,王 超^{1*}

(1.湖南中医药大学针灸推拿学院,湖南 长沙 410208;2.厦门大学医学院中医系,福建 厦门 361005;
3.福建中医药大学针灸学院,福建 福州 350000)

[摘要] **目的** 采用核磁共振氢谱(¹H nuclear magnetic resonance spectra, ¹H-NMR)技术探讨齐刺法对急性胃黏膜损伤小鼠代谢的影响。**方法** 将24只SPF级小鼠随机分为正常组、模型组、足三里组和三阴交组,每组6只。适应性饲养1周,采用束缚-冷浸法制备急性胃黏膜损伤模型。造模成功后,足三里组和三阴交组在鼠板上固定电针(4Hz,50Hz)30 min,并分别电针足三里穴和三阴交穴;正常组和模型组用鼠板固定30 min,所有小鼠每日干预1次,共7 d。实验结束后,光镜下观察胃黏膜形态;检测小鼠胃组织¹H-NMR谱,利用模式识别方法分析各组代谢物差异,用正交偏最小二判别分析(OPLS-DA)模型和独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 筛选潜在的生物代谢标志物。**结果** 正常组小鼠胃黏膜结构完整,上皮细胞排列整齐,未见溃疡。与正常组比较,模型组小鼠胃黏膜表皮细胞脱落,溃疡灶明显;胆碱、乙醇胺含量增加($P<0.05$),甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量减少($P<0.05$)。与模型组相比,足三里组小鼠胃黏膜炎性细胞减少,表皮细胞增殖;胆碱、乙醇胺含量减少($P<0.05$),甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量增加($P<0.05$)。与模型组相比,三阴交组小鼠胃黏膜上皮细胞增多,粒细胞、肥大细胞减少;胆碱、乙醇胺减少,甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量增加,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与三阴交组相比,足三里组小鼠胃黏膜结构较为完整,腺体排列整齐,无明显充血水肿,溃疡灶呈明显愈合趋势;胆碱、乙醇胺、丙氨酸含量下降($P<0.05$),甘油、谷氨酸、谷氨酰胺含量增加($P<0.05$)。**结论** 电针足三里可有效回调急性胃黏膜损伤小鼠胃相关代谢物表达水平,促进胃黏膜损伤修复,恢复代谢通路稳定。

[关键词] 急性胃黏膜损伤;¹H-NMR;齐刺法;电针;足三里;代谢组学

[中图分类号]R245

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.10.011

Study on Effects of Triple Needling on the Metabolism of Acute Gastric Mucosal Injury in Mice Based on ¹H-NMR

HAN Yan¹, YANG Zongbao², CHENG Yanbin², CHEN Baohua², HUANG Wanyu³, WANG Chao^{1*}

(1. College of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Hunan University of Chinese Medicine, Changsham Hunan 410208, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Xiamen University School of Medicine, Xiamen, Fujian 361005, China;

3. College of Acupuncture and Moxibustion, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of triple needling on the metabolism of acute gastric mucosal injury in mice by using ¹H nuclear magnetic resonance spectra (¹H-NMR). **Methods** A total of 24 SPF mice were randomly divided into

[收稿日期]2020-06-08

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(81973934)。

[作者简介]韩 严,男,在读硕士研究生,研究方向:经脉-脏腑相关规律与机制研究。

[通讯作者]*王 超,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:592436380@qq.com。

a normal group (C), a model group (M), a Zusanli (ST36) group (Z) and a Sanyinjiao (SP6) group (S), with 6 mice in each group. After one week of adaptive feeding, an acute gastric ulcer model was prepared by the restraint-cold immersion method. After successful modeling, the Z group and the S group fixed electroacupuncture (4 Hz, 50 Hz) on the mouse board for 30 minutes, and perform electroacupuncture at Zusanli (ST36) and Sanyinjiao (SP6). The C group and the M group were fixed with a mouse plate for 30 minutes, and all mice were intervened once a day for 7 days. After the intervention, the morphology of the gastric mucosa was observed under the light microscope; the $^1\text{H-NMR}$ spectrum of the mouse gastric tissue was detected. The differences in metabolites were analyzed using pattern recognition methods, and the orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) model and independent sample t test were used to screen potential bio-metabolic markers with $P < 0.05$. **Results** In the C group, the structure of the gastric mucosa was intact, and the epithelial cells were arranged neatly, and no ulcer was seen. Compared with the C group, the gastric mucosal epidermal cells of the M group were shed and the ulcer focus was obvious, in which the content of choline and ethanolamine increased ($P < 0.05$), and the content of glycerin, alanine, glutamic acid and glutamine decreased ($P < 0.05$). Compared with the mice in the M group, the inflammatory cells in the gastric mucosa of the Z group decreased and the epidermal cells proliferated. The content of choline and ethanolamine decreased ($P < 0.05$), and the content of glycerin, alanine, glutamic acid and glutamine increased ($P < 0.05$). Compared with mice in the M group, the gastric mucosal epithelial cells in the S group increased, and granulocytes and mast cells decreased. Choline and ethanolamine decreased; glycerin, alanine, glutamic acid and glutamine increased, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with the S group, the structure of the gastric mucosa in the Z group was relatively intact, with neatly arranged glands. There was no obvious congestion and edema, and the ulcers showed an obvious healing trend; choline, ethanolamine, and alanine content decreased ($P < 0.05$). The contents of glycerol, glutamate, and glutamate aminoamide increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Electroacupuncture "Zusanli (ST36)" can effectively regulate the expression level of gastric related metabolites in mice with acute gastric mucosal injury, promote the repair of gastric mucosal injury, and restore the stability of metabolic pathways.

[**Keywords**] acute gastric mucosal injury; $^1\text{H-NMR}$; triple needling; electroacupuncture; Zusanli (ST36); metabonomics

胃黏膜损伤与多种疾病相关,根据其临床表现,中医学多认为与“胃脘痛”“呕吐”等相关,是消化系统常见病,进一步发展可导致胃黏膜溃疡、坏死和腺体萎缩、穿孔、癌变等恶性病变,更是多种严重胃肠疾病的始动病理环节^[1]。胃黏膜损伤具有高发病率、高复发率等特点,是临床的棘手问题,而且在损伤后局部或者整体出现氨基酸、糖和脂质等代谢紊乱,甚至衍生出其他脏腑疾病,例如肝胆炎症。近些年,电针治疗胃黏膜损伤^[2]相关报道较多。研究表明^[3]中医电针胃经穴对胃运动、胃相关外周神经、胃分泌等皆能起到显著调节恢复作用。齐刺法是一种传统的针刺手法,其操作特点是:病变部位的正中直刺一针,再在其左右(上下)各斜刺(直刺)一针。由于三针齐下,故名为齐刺,又叫做三刺。它具有增强疏通经络、行气止痛的功效,对于急性病症具有加强治疗作用的效果。

代谢组学是针对生物或细胞所有代谢物进行定量和定性分析的学科,它从机体的整体代谢状态观察生物体生理和病理代谢产物的变化^[4],与中医学整体观念相契合,是一种新兴的代谢检测技术手段。

代谢组学研究方法种类很多,常用的包括气相色谱-质谱联用技术(GC/MS)、液相色谱-质谱联用技术(LC/MS)、核磁共振(NMR)^[5]技术,其中 NMR 技术是通过将液态生物样品置于高磁场环境中,获得代谢物的峰,通过分析峰归属以及峰值可确定代谢物的种类与含量^[6],是研究代谢组学最常见的分析工具。

足三里为足阳明经的下合穴,且足阳明经是后天之本,气血生化之源,多气多血,与胃腑关系密切。三阴交为足太阴、足少阴、足厥阴经交会穴,为临床常用穴。足太阴脾经与足阳明胃经互为表里经,燥湿相济,升降相因,在功能上相辅相成。本论文研究齐刺足三里穴对急性胃黏膜损伤小鼠的代谢影响及促进胃黏膜损伤修复的分子机制。

1 材料与amp;方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 KM 小鼠 24 只,鼠龄 6~8 周,体质量 18~22 g 购自吴氏实验动物中心,实验动物合格证号:SCXK(京)2014-0004。在厦门大学实验动物中心适应性饲养 1 周后进行实验,饲养室温度(20 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,

相对湿度(65±5)%,自然光暗周期。整个实验过程获得厦门大学实验动物伦理委员会的批准,并且符合国家科技部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[7]操作规范。

1.2 分组与处理

按照随机数字表法将24只小鼠分为正常组、模型组、足三里组、三阴交组,每组6只。适应性饲养1周后,进行造模。造模成功后,足三里组和三阴交组用鼠板固定并分别电针(4 Hz,50 Hz)足三里穴和三阴交穴,穴位定位参考实验针灸学和模拟人体经络穴位的动物穴位定位法^[8]。使用汉医牌一次性无菌针灸针(0.18 mm×13 mm)行齐刺法,深度约为5 mm,连接电针治疗仪,两组极线分别接一侧的足三里穴或三阴交穴。采用疏密波(疏波时间5 s,密波时间10 s,负载电压2~4 V,脉冲宽度0.5 ms,疏波4 Hz,密波50 Hz),强度以毫针针体出现轻微震颤为度,电针时间30 min。正常组和模型组用鼠板固定30 min。所有干预每日1次,共7 d。

1.3 造模方法

采用国际公认的束缚-冷浸法^[9]建立急性胃黏膜损伤模型。造模前将小鼠禁食不禁水24 h,然后固定在鼠板浸入水箱中,水位浸没剑突位,水箱温度保持在20℃,10 h后解除束缚冷浸。预实验小鼠予以断头处死,摘出全胃,沿胃底剪开暴露胃腔,肉眼明显可见黏膜潮红色充血、多处斑点状糜烂,光镜下可见黏膜缺损、炎性细胞浸润、上皮细胞脱落,则说明模型复制成功^[10]。

1.4 样本采集与处理

标本采集之前,各组小鼠均禁食不禁水24 h,之后予以10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉,置于冰层上,迅速剖开腹腔,取出全胃,沿胃大弯剪开,使用0.9%生理盐水清洗,于冰层上平铺展开,以片状斑点糜烂为中心剪出2 cm×2 cm组织块,放入4%多聚甲醛中固定24 h。剩余胃体分别快速投放液氮桶中,之后一并移入-80℃冰箱保存。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 光镜观察胃黏膜 于-80℃冰箱中取出2 cm×2 cm组织块并在-20℃冰箱中解冻,之后置于冰层上将其修剪为1 cm×0.5 cm大小,常规石蜡包埋、切片、烘干,依次经过二甲苯、梯度酒精、伊红、苏木

精染色并清洗多余染料,均匀涂抹中性树胶,覆以盖玻片,于光镜下查看。

1.5.2 代谢组学检测胃黏膜组织 于-80℃冰箱中取出组织块并在-20℃冰箱中解冻,之后置于冰层上,电子天平称取(100±10) mg组织放入1.5 mL无菌微量离心管(EP管)中,充分剪碎后加入300 mL双蒸水(ddH₂O)和600 mL甲醇,涡旋混合30 s,匀浆器将组织块均碎,随后加入300 mL氯仿,涡旋30 s,超声5 min,离心(15 min,1 3000 r/min,4℃),取上清液650 μL移入1.5 mL新的EP管中,全程均在碎冰层中操作。之后于氮吹仪中浓缩完全干燥加入内含0.015%总悬浮颗粒(TSP)的重水(D₂O)溶液600 μL,避免晃动,取500 μL溶液移至干燥的5 mm NMR管中,盖好橡胶圈,送至Bruker 600 MHz光谱仪,采用Carr-Purcell-Meiboom-Gill(CPMG)脉冲序列;具体扫描参数设置为:谱宽12.019 kHz,弛豫时间320 ms,扫描次数64次,Fid转换LB=0.3 Hz,PW=30℃(12.7 μs),RD=1.0 s。所有代谢物均按照人类代谢组数据库(<http://www.hmdb.ca/>)查找。

1.6 统计学分析

通过MestReNova V9.0.1软件(Mestrelab Research, Santiago de Compostella,西班牙)对组织样品所有核磁共振氢谱技术(¹H-NMR)谱图进行基线校正和相位调整。以0.0 ppm处的TSP单峰作为参考,随后对所有谱图进行峰对齐,移除δ 4.67~4.95 ppm段以排除水的影响,谱图以0.01 ppm的步长在δ 0.76~8.99 ppm的区域内进行积分,并将每个谱的积分值进行归一化,然后将归一化数据导入SIMCA-P 14.1软件中进行多元统计分析。先用主成分分析(PCA)对所有组别进行直观的组间分离,然后用正交偏最小二判别分析(OPLS-DA)最大化组间差异。同时,OPLS-DA模型通过模型适应性(R²)和预测能力(Q²)的参数来评估,并使用S-plot图分析潜在的变量。最后,根据样本OPLS-DA模型变量的重要性(VIP≥1)以及t检验(P<0.05)获取潜在的生物标志物。

2 结果

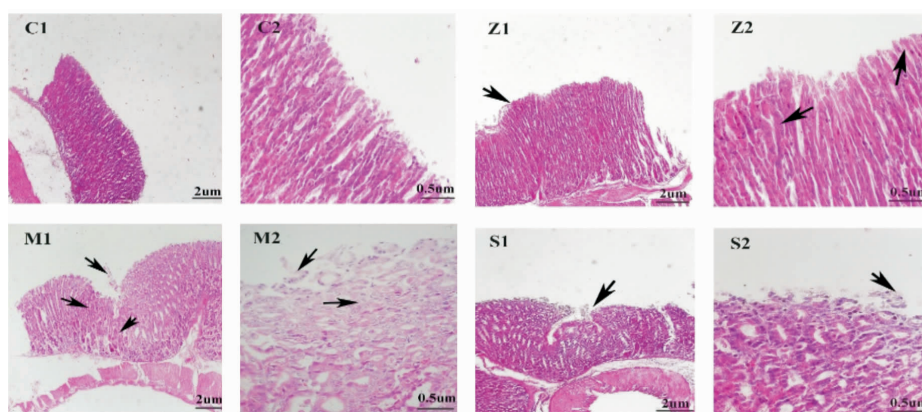
2.1 小鼠胃黏膜组织病理学观察

正常组小鼠胃黏膜上皮完整,上皮细胞排列整

齐,腺体排列紧密,形状大小正常,未见溃疡性损害(图 1-C)。模型组小鼠胃黏膜出现明显溃疡灶,黏膜细胞稀疏甚至出现空洞,大量细胞坏死、脱落,腺体排列紊乱,大部分腺体结构被破坏,其间有大量炎性细胞浸润,组织间存在明显充血与水肿(图 1-M)。足三里组小鼠胃黏膜结构明显改善,腺体结构清晰,排列整齐,组织间仍有少量炎性细胞浸润,无明显充血及水肿(图 1-Z)。三阴交组小鼠胃黏膜结构略有改善,但仍有部分胃黏膜脱落,腺体结构排列紊乱,其间仍可见炎性细胞浸润,组织充血及水肿(图 1-S)。

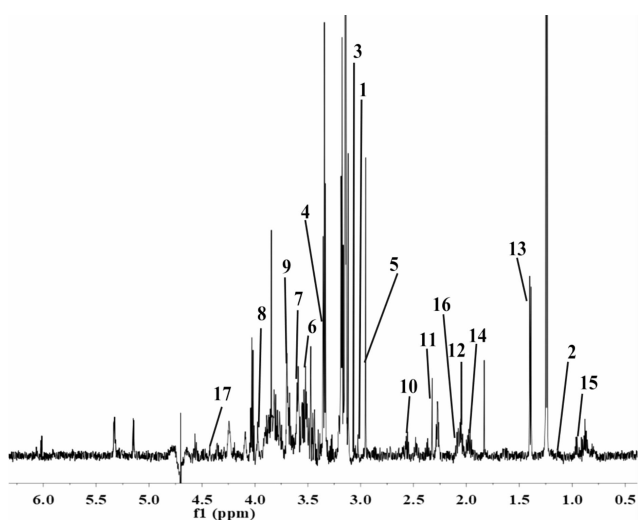
2.2 胃组织代谢物表达

2.2.1 胃组织 ¹H-NMR 谱图表达 胃组织典型 ¹H-NMR 谱图如图 2 所示。谱图中的主要代谢物是根据人类代谢组学数据库(HMDB:http://www.hmdb.ca/)、已经发表的文献以及本课题组前期所积累的数据库所确定的,共鉴定出 17 种主要标志代谢物。见表 1。
2.2.2 胃组织代谢轮廓分析 由于 ¹H-NMR 谱图的复杂性,肉眼观察各组之间差异并不明显,因此,为了对各组数据的差异做出更好评估,使用 OPLS-DA 对各组数据进行聚类分析,用来寻找正常组与模型组、模型组与足三里组、足三里组与三阴交组之间可能存在的变量。在胃组织的代谢样本中,可以



注:C.正常组;M.模型组;Z.足三里组;S.三阴交组

图 1 小鼠胃黏膜病理组织情况(HE 染色)



注:1.乙醇胺;2.丙二酸甲酯;3.胆碱;4.甲醇;5.天冬酰胺;6.甘油;7.丝氨酸;8.磷酸肌酸;9.丙氨酸;10.天冬氨酸;11.谷氨酸;12.谷氨酰胺;13.乳酸盐;14.醋酸盐;15.极低密度脂蛋白;16.谷胱甘肽;17.肌苷

图 2 小鼠胃黏膜 17 个代谢物 ¹H-NMR 谱图

表 1 小鼠胃组织 ¹H-NMR 谱图所含主要标志代谢物

序号	代谢物	化学位移	特征基团
1	乙醇胺	3.15(t); 3.84(t)	CH ₂ NH ₂ ; CH ₂ OH
2	丙二酸甲酯	1.23(d)	CH ₃
3	胆碱	3.20(s); 3.52(m); 4.07(m)	CH ₃ ; N-CH ₂ ; O-CH ₂
4	甲醇	3.36(s)	CH ₃
5	天冬酰胺	2.88(dd);2.96(dd)	β-CH ₂ ; β-CH ₂
6	甘油	3.56(s)	CH ₂
7	丝氨酸	3.83(dd); 3.96(m)	CH; CH ₂
8	磷酸肌酸	3.93(s)	CH ₂
9	丙氨酸	1.48(d); 3.78(q)	CH ₃ ; CH
10	天冬氨酸	2.69(dd);2.82(dd)	β-CH ₂ ; β-CH ₂
11	谷氨酸	2.05(m)	β-CH
12	谷氨酰胺	2.14(m)	β-CH
13	乳酸盐	1.33(d); 4.11(q)	CH ₃ ; CH
14	醋酸盐	1.92(s)	CH ₃
15	极低密度脂蛋白	0.89(br)	CH ₃ -(CH ₂) _n -
16	谷胱甘肽	2.17(m); 2.55(m)	β-CH ₂ ; γ-CH ₂
17	肌苷	4.28(dd); 8.22(s)	CH(5); N-CH=N

注:s.单峰;d.双重峰;t.三重峰;q.四重峰;m.多重峰;dd.双双重峰;br.宽峰

直观地看出各组之间具有明显的离散,如图3-A所示,其中模型组与正常组分散比较明显,在图3-B和图3-D中两组之间分离程度明显,在图3-C中模型组与三阴交组并未表现出明显分离。

本研究共发现17个内源性差异代谢物,其中胆碱、乙醇胺、甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺在各组的表达量发生明显变化。采用S-plots分析及t检验进行进一步的比较分析,相对应的S-plots图见图4。结果发现与正常组相比,模型组胆碱、乙醇胺含量增加($P<0.05$),甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量减少($P<0.05$)(见图4-a);与模型组小鼠相比较,足三里组胆碱、乙醇胺含量减少($P<0.05$),甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量增加($P<0.05$)(见图4-b);与模型组比较,三阴交组胆碱、乙醇胺减少,甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量增加,但差异均无

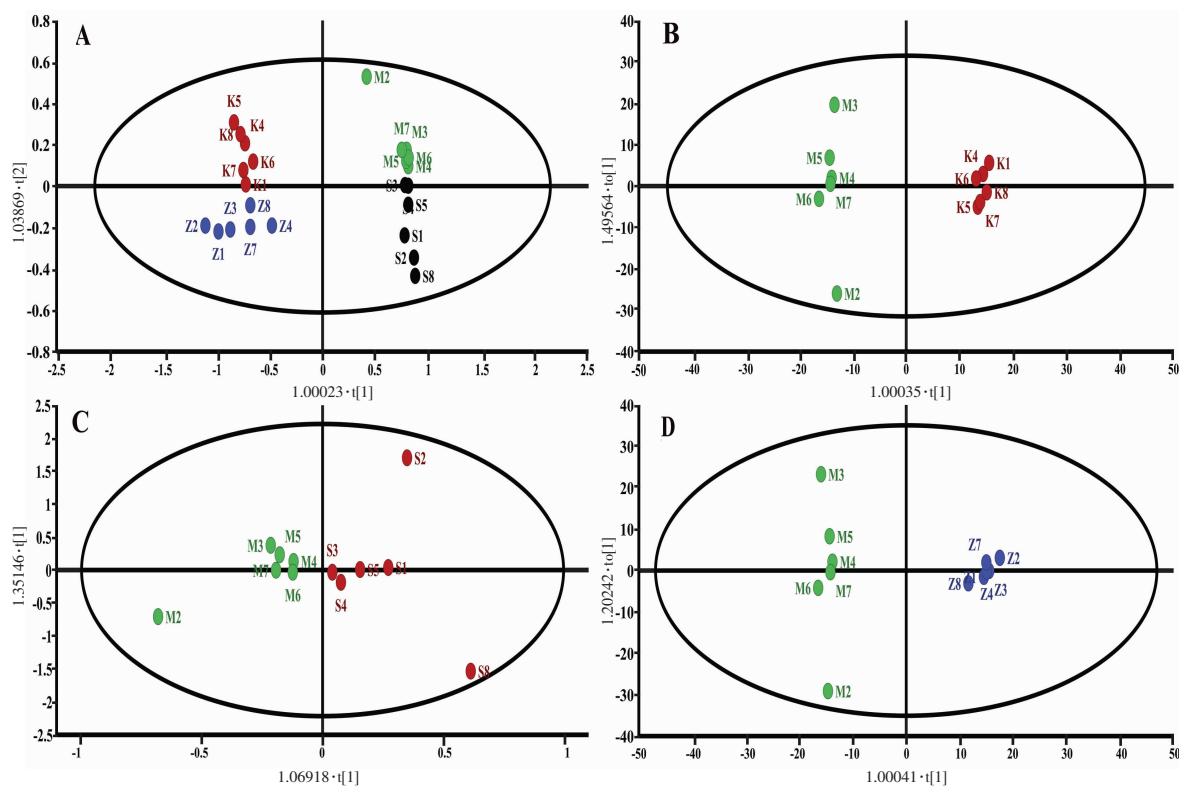
统计学意义($P>0.05$)。足三里组与三阴交组比较,胆碱、乙醇胺含量减少($P<0.05$),甘油、丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺含量增加($P<0.05$)。从表2各组小鼠差异代谢物的VIP值和P值可以看出6种特征代谢物在不同组别比较中的差异性,模型组与三阴交组的差异无统计学意义($P=0.762$),在图4-c中也有体现。

3 讨论

胃黏膜损伤是一种多因素、多途径参与的临床常见疾病,是一系列神经-内分泌异常改变引起胃壁屏障保护作用减弱和损伤增加的结果。针灸学是中医学的重要分支,针灸治疗胃黏膜损伤具有疗效明显、不良反应少等特点^[1]。本课题前期研究证明电针胃经穴能有效促进胃黏膜的损伤修复^[12]。

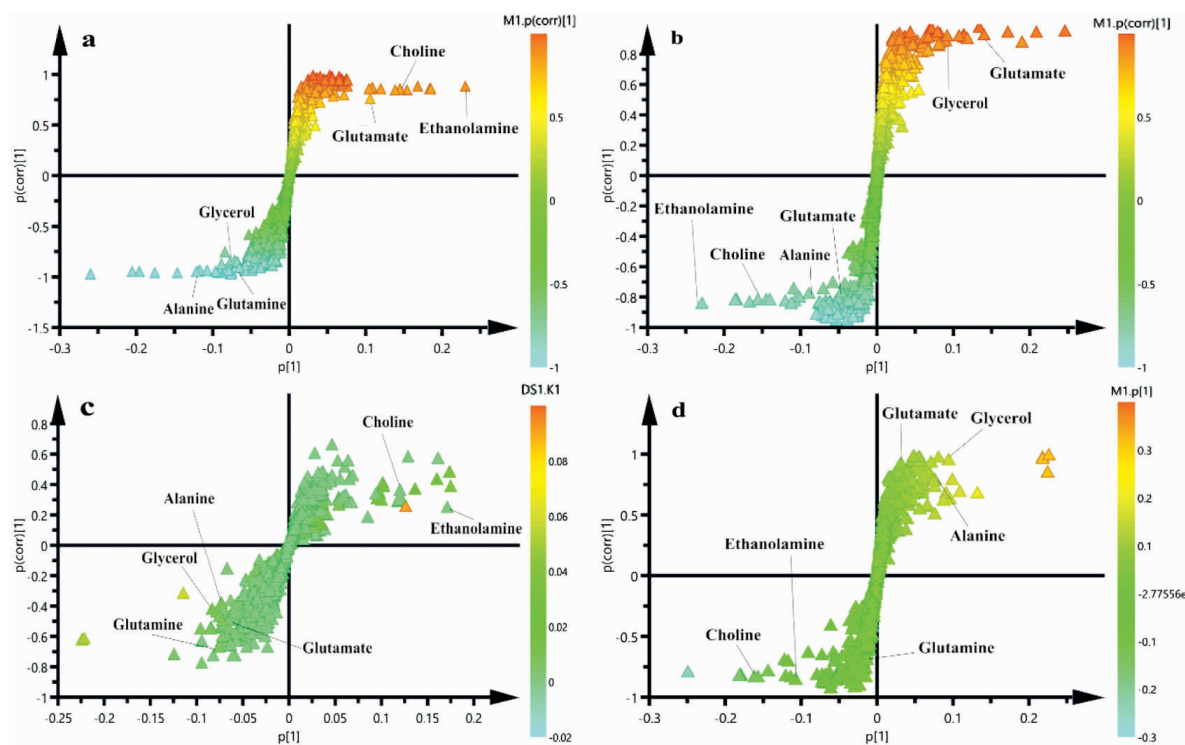
表2 各组小鼠差异代谢物VIP值和P值比较

组间比较	胆碱	乙醇胺	甘油	丙氨酸	谷氨酸	谷氨酰胺	P值
模型组与正常组	4.157	4.725	1.999	1.528	1.381	1.518	0.030
模型组与足三里组	3.114	3.406	2.202	1.586	1.586	1.772	0.006
模型组与三阴交组	4.150	4.540	1.166	1.739	1.534	1.310	0.762
足三里组与三阴交组	4.112	3.739	2.362	1.231	1.573	1.502	0.014



注:K.正常组;M.模型组;S.三阴交组;Z.足三里组;A代表所有样本 $R^2X=0.575$ cum, $R^2Y=0.332$ cum, $Q^2=0.235$ cum; B代表正常组与模型组, $R^2X=0.842$ cum, $R^2Y=0.998$ cum, $Q^2=0.821$ cum; C代表模型组与三阴交组, $R^2X=0.882$ cum, $R^2Y=0.975$ cum, $Q^2=0.863$ cum; D代表模型组与足三里组, $R^2X=0.847$ cum, $R^2Y=0.992$ cum, $Q^2=0.896$ cum

图3 胃黏膜组织¹H-NMR代谢轮廓的OPLS-DA得分图



注:a.正常组与模型组;b.模型组与足三里组;c.模型组与三阴交组;d.足三里组与三阴交组;Alanine.丙氨酸;Choline.胆碱;Ethanolamine.乙醇胺;Glycerol.甘油;Glutamate.谷氨酸;Glutamine.谷氨酰胺

图 4 小鼠相对应 S-plots 图

“十二刺法”中的第 4 种刺法称作“齐刺”。《灵枢·官针》：“四曰齐刺，齐刺者，直入一，傍入二，以治寒气小深者。或曰三刺，三刺者，治痹气小深者也。”齐刺法多针作用于患处，增强针感，促进经络感传，达到比单针此法更为显著的效果^[13]。

谷氨酸是机体神经系统中一种含量最丰富的快速兴奋性神经递质，谷氨酰胺则是谷氨酸类神经递质的前体^[14]，同时谷氨酰胺在维持胃肠黏膜的完整性中起着重要的作用^[15]。甜菜碱又称三甲基甘氨酸，存在于细胞内，维持蛋白质结构稳定和细胞膜完整性并且对脂质代谢具有突出调控作用^[16]，胆碱是甜菜碱合成的主要来源，是构成生物细胞膜的重要组成部分，具有维持细胞膜完整性及细胞信号传导功能^[17]。甘油是在脂肪中形成脂肪酸的骨架，甘油可以转化为葡萄糖，为细胞提供能量，当身体有储存的脂肪作为能量时，甘油和脂肪酸就会释放出来^[18]。丙氨酸参与葡萄糖-丙氨酸循环，在哺乳动物中，肌肉及其他组织分解氨基酸作为能量时，氨基会以谷氨酸的形式收集，并在丙氨酸氨基转移酶的作用下形成丙氨酸，丙氨酸被输送至肝脏，参与糖异生，形成葡萄糖，再次输送至其他组织^[19]。乙醇胺是卵磷脂的重要组

成部分，与细胞膜的组成有关^[20]。在该实验中，造模之后，胆碱和乙醇胺在模型组含量明显上调，而甘油、谷氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺含量明显下调，考虑急性应激破坏细胞膜完整性所致。大量的胆碱和乙醇胺游离在组织液中，而甘油、丙氨酸、谷氨酸和谷氨酰胺因无法继续参与膜内代谢故含量下降。干预结束后，胆碱和乙醇胺在足三里组含量明显下调，而甘油、谷氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺含量明显上调，考虑齐刺法电针足三里后联动神经-内分泌调节机制，加快神经递质的传导，促进胃黏膜内血流加速，一定程度上促进了细胞的修复，重塑黏膜组织所致。通过对三阴交组代谢物变化趋势的横向纵比较发现，虽然其差异无统计学意义，但从侧面提示针刺脾经穴也可对急性胃黏膜损伤具有一定修复意义，后期应当加以补充实验探究脾经穴对胃运动修复的作用，并探明信号通路转导。

综上所述，齐刺胃经穴可有效促进急性胃黏膜损伤修复。胃组织的代谢组学研究发现，急性胃黏膜损伤会影响机体的神经递质、氨基酸等代谢物表达水平。但是各相关差异物的信号通路以及彼此之间的代谢是否有影响关系目前尚不清楚，因此，相关的信号转导和通路研究是课题组今后的努力方向。

参考文献

- [1] 王旒靖,邵一轩,杨易陈,等.针刺对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群的影响[J].中国针灸,2020,40(5):526-532.
- [2] 邹 锋,黄荣增.采用电针、手针、“绝缘”手针刺刺激足三里对应激性胃溃疡大鼠胃功能影响的比较研究[J].湖北中医药大学学报,2019,21(4):5-7.
- [3] 马杭琨,李天娇,崔良慧,等.电针公孙和内关穴对胃溃疡大鼠血清SOD及胃窦前壁粘膜影响的实验研究[J].针灸临床杂志,2012,28(5):53-55.
- [4] 隆 琦,陈 楠.代谢组学在疾病中的应用进展[J].医学综述,2010,16(9):1300-1302.
- [5] 陈慧梅,刘志红.代谢组学及其研究方法和应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(1):59-64.
- [6] 王 凯,江 华,陈 伟,等.临床代谢组学及其应用[J].实用医院临床杂志,2015,12(6):160-163,164.
- [7] 史晓萍,宗阿南,陶 钧,等.《关于善待实验动物的指导性意见》的研究[J].中国医科大学学报,2007,36(4):493.
- [8] 李忠仁.实验针灸学[M].北京:中国中医药出版社,2003:314-319.
- [9] PRADEEPKUMAR SINGH L, KUNDU P, GANGULY K, et al. Novel role of famotidine in downregulation of matrix metalloproteinase-9 during protection of ethanol-induced acute gastric ulcer[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2007, 43(2): 289-299.
- [10] 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.
- [11] 杨宗保,王亚东,刘 密,等.电针胃经穴对胃溃疡大鼠胃黏膜组织代谢物谱表达的影响[J].中华中医药杂志,2017,32(3):1033-1036.
- [12] 张 媛,刘彩春,连林宇,等.电针促进胃黏膜损伤修复的时效关系及分子机制[J].中国针灸,2018,38(7):747-752.
- [13] 宁佳璐,史 玲.齐刺法临床应用研究进展[J].实用中医药杂志,2019,35(3):382-384.
- [14] FRANCO R, SCHONEVELD O J, PAPP A, et al. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases[J]. Archives of Physiology and Biochemistry, 2007, 113(4/5): 234-258.
- [15] YAMAMOTO T, SHIMOYAMA T, KURIYAMA M. Dietary and enteral interventions for Crohn's disease[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2017, 44: 69-73.
- [16] 周静雅,王丽君,侯孟君,等.甜菜碱对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏脂代谢的影响[J].营养学报,2014,36(4):371-376.
- [17] GLIER M B, GREEN T J, DEVLIN A M. Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2014, 58(1): 172-182.
- [18] NEELAND I J, HUGHES C, AYERS C R, et al. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis[J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2017, 67: 80-89.
- [19] PERRY R J, WANG Y L, CLINE G W, et al. Leptin mediates a glucose-fatty acid cycle to maintain glucose homeostasis in starvation[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 234-248.
- [20] MENG Q W, SUN S S, SUN Y C, et al. Effects of dietary lecithin and l-carnitine on fatty acid composition and lipid-metabolic genes expression in subcutaneous fat and longissimus thoracis of growing-finishing pigs[J]. Meat Science, 2018, 136: 68-78.

(本文编辑 匡静之)