

旋覆代赭汤对 RE 模型大鼠食管黏膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的影响

唐丽明¹, 张鹏², 贾瑞明², 戚经天², 袁红霞^{2*}

(1. 天津市南开区三潭医院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学文理学院, 天津 300193)

[摘要] **目的:**观察旋覆代赭汤对反流性食管炎(RE)模型大鼠食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性的影响,探讨 RE 食管黏膜细胞能量代谢障碍与黏膜损伤的关系以及旋覆代赭汤治疗 RE 的作用机制。**方法:**将 96 只雄性 Wistar 大鼠随机分成 6 组,即假手术组、模型组、旋覆代赭汤组高、中、低剂量组($24, 12, 6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)及西药对照组(奥美拉唑 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} + 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 莫沙必利),每组 16 只。采用“食管-十二指肠端侧吻合术”制备胃及十二指肠液混合 RE 模型。从术后第 3 天开始,假手术组、模型组给予生理盐水灌胃,药物治疗组分别给予旋覆代赭汤高、中、低剂量、西药(奥美拉唑 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} +$ 莫沙必利 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃,连续 7 天,记录大鼠体重变化及死亡情况,于第 8 天处死大鼠留取标本,观察食管下段黏膜大体及病理组织学变化;化学法检测食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 和 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性。**结果:**与假手术组比,模型组大鼠体重明显减轻($P < 0.05$),食管黏膜肉眼及镜下病理改变明显,评分增高($P < 0.05$);食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性显著降低($P < 0.05$);与模型组及西药组比,旋覆代赭汤高、中剂量组大鼠死亡率明显降低($P < 0.05$);与模型组比,旋覆代赭汤高、中剂量组、西药组肉眼及病理评分显著降低($P < 0.05$);食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性明显提高($P < 0.05$)。**结论:**旋覆代赭汤能明显提高 RE 大鼠食管黏膜细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,从而保持食管黏膜细胞完整性,减轻黏膜损伤。

[关键词] 反流性食管炎; 旋覆代赭汤; $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶; $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶
[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0220-05
[doi] 10.11653/syfy2013200220

Effects of Xuanfu Daizhe Decoction on $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ Activity of Esophageal Mucosa in Reflux Esophagitis Rats

TANG Li-ming¹, ZHANG Peng², JIA Rui-ming², QI Jing-tian², YUAN Hong-xia^{2*}

(1. Tianjin Santan Hospital of Nankai District, Tianjin 300193, China;
2. Arts and Sciences College of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To observe $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ activity of esophageal mucosa in reflux esophagitis (RE) rats, and to investigate the fundamental pathogenesis of RE and the therapeutic mechanism in treating RE with Xuanfu Daizhe decoction. **Method:** Ninty six male Wistar rats were divided into 6 groups: sham operation group, model group, Xuanfu Daizhe decoction high, middle and low dose group ($24, 12, 6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and western medicine (OME $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ plus Mosapride $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, 16 rats each group. Esophagus-duodenum anastomosis was used to establish rat RE model. From 3 days after operation, NS was given to the sham operation group rats and model group rats by gavage feeding; Xuanfu Daizhe decoction and western medicine (OME $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ plus mosapride $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was given to the medicine treated groups, and execute all rats in the 8th day, then observe mucous gross change of lower esophagus with eyes and optical microscope. At last, detect the expression of enzymatic activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ by chemical methods.

[收稿日期] 20130624(009)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173243);天津市自然科学基金项目(11JCYBJC11400)
[通讯作者] *袁红霞,博士,博士后,研究员,教授,主任医师,Tel:022-59596253; E-mail: yhx1877@163.com

Result: Compared with sham operation group, the mortality of the model group was higher; the pathological changes and score were increased; the $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ of esophageal mucosa were decreased. The mortality of the high and middle dose group of Xuanfu Daizhe decoction treated group was decreased significantly compared with the model group ($P < 0.05$). The rats weight of Xuanfu Daizhe decoction treated group were increased significantly compared with the model group ($P < 0.05$). The pathological changes and score were all reduced in Xuanfu Daizhe decoction high and middle dose group ($P < 0.01$); both $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ of esophageal mucosa were increased in Xuanfu Daizhe decoction high and middle dose group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Xuanfu Daizhe decoction could increase the activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ and $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$, and protects the cellular integrity of esophageal mucosa, reducing the esophageal mucosal injury of RE.

[**Key words**] reflux esophagitis; Xuanfu Daizhe decoction; $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$; $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$

反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 是指由于胃、十二指肠内容物反流入食管而引起食管黏膜损伤的一种慢性难治性疾病,严重影响患者生活质量^[1-4],且有向 Barrett 食管和食管腺癌发展的危险^[5-9]。西医对 RE 的治疗以抑酸、促胃肠动力等药物为主,但存在着复发率高、长期服药副作用大等问题^[10-15]。中医采用“旋覆代赭汤”为基本方加减治疗各型 RE,取得了显著疗效^[16]。本实验通过观察旋覆代赭汤对 RE 大鼠模型食管黏膜组织形态学、食管黏膜能量代谢相关 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性的观察,从能量代谢角度研究该方治疗 RE 的作用机制,为其临床治疗提供新的理论指导。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 96 只,体重 (200 ± 20) g,由中国医科院放射医学研究所提供(合格证号 MA-2012-112)。

1.2 药品 中药药材全部由北京康仁堂药业有限公司提供,经天津市南开医院研究所鉴定。

1.3 试剂与仪器 病理包埋、染色等所需基本试剂均由天津市南开医院研究所提供。考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒、超微量 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶测定试剂盒、超微量 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶测定试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。EMUC6 型莱卡 (LEICA) 超薄切片机,UV755B 型紫外分光光度计(上海精密科学仪器公司)。

2 方法

2.1 药品制备 ①旋覆代赭汤制备 根据《伤寒论》第 161 条原方剂量折算,由旋覆花(包煎)、代赭石(先煎)、生姜、姜半夏、人参、炙甘草、大枣 4 枚组成,煎煮浓缩成 $24 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 溶液。根据人与动物给药剂量换算,以大鼠每日给药剂量为生药 $24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作为高剂量,中、低剂量依次倍比稀释。

②奥美拉唑、莫沙必利混悬液的制备:新络纳-枸橼酸莫沙比利分散片(成都华盛药业有限公司产品)、力沛-奥美拉唑肠溶胶囊,均研为极细粉末后,前者配制成质量浓度为 $0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 混悬液,后者配置成 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 混悬液,根据人与动物体表面积换算,大鼠每日给药剂量为:枸橼酸莫沙比利 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、奥美拉唑 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,灌胃给予。

2.2 动物分组 将 96 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 6 组,即假手术组、模型组、旋覆代赭汤组高、中、低剂量组 ($24, 12, 6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 及西药对照组(奥美拉唑 + 莫沙必利 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 16 只。

2.3 模型制作 术前 24 h 禁食不禁水,采用改良的“食管-十二指肠端侧吻合术”^[17]。术后 24 h 禁食不禁水,术后 3 d 内,每天腹腔注入盐酸左氧氟沙星注射液 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 防止感染。假手术组只取上腹部正中剑突下约 0.5 cm 处开腹,将胃提出,约 10 min 后关腹,术后操作同模型组。

2.4 给药 假手术组大鼠于实验开始 3 天后用生理盐水按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,每日 1 次,7 d 后处死。模型组于造模后 3 d 用生理盐水按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,每日 1 次,7 d 后处死。旋覆代赭汤高、中、低剂量组、西药对照组于造模术后 3 d 开始,每日以相应剂量灌胃 1 次,连续 7 d 后,第 8 天处死各组动物进行指标检测。

2.5 取材 以上各组动物处死前,均禁食 24 h 不禁水,之后用 10% 水合氯醛 ($3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) ip 麻醉,常规开腹后迅速取出食管组织,将食管纵切 2 份,一份放入 10% 福尔马林固定液,另一份剥离食管黏膜层,称重后用生理盐水制备 10% 匀浆, 4°C , $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心 15 min,取上清待测。

2.6 检测指标

2.6.1 大鼠死亡率、体重观察 每日记录大鼠的死亡数目、体重、毛色、精神状态、进食及活动改变情

况。测量大鼠体重时取治疗后体重减去治疗前体重的变化值。

2.6.2 食管黏膜大体及镜下病理观察 取自胃食管交界上 0.5 cm 处向咽喉部截取 1.5 ~ 2.0 cm 长食管,冰盐水漂洗管腔,肉眼观察大体表现并进行 RE 分级,然后分别取食管下段小块组织,10% 福尔马林固定,常规病理切片,行 HE 染色,光镜观察进行病理评分(大体表现及病理评分标准参考 2004 年中华医学会消化内镜分会颁布的《反流性食管炎诊断及治疗指南》)^[18]。

2.6.3 食管黏膜组织 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性测定 取食管组织约 1.5 ~ 2.0 cm,冰生理盐水冲洗,食管组织剥离黏膜层,经滤纸拭干,准确称重,以生理盐水匀浆,4 ℃ 离心取上清液,考马斯亮蓝法测定蛋白浓度。两种酶活性测定按试剂盒说明进行,单位以微摩尔磷/毫克蛋白/小时(μmol·mg⁻¹·h⁻¹)表示。

2.7 统计学处理 使用 SPSS for Windows 13.0 统计软件对数据进行统计学分析,实验数据为计量资料者,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;组与组之间比较采用成组 *t* 检验;实验数据为计数资料,采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠死亡率及体重变化 旋覆代赭汤高、中剂量组大鼠死亡率较模型组明显降低(*P* < 0.01, *P* < 0.05),旋覆代赭汤高、中剂量组与西药组比较,大鼠死亡率明显降低(*P* < 0.01, *P* < 0.05)。实验后模型组大鼠的体重明显低于实验前(*P* < 0.01);旋覆代赭汤组高、中、低剂量体重变化与模型组比较,显著降低;旋覆代赭汤高、中剂量组大鼠体重变化显著低于西药组(*P* < 0.01)。

表 1 各组大鼠死亡率及体重变化比较($\bar{x} \pm s, n = 16$)				
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	死亡数 /只	死亡率 /%	体重变化 /g
假手术组	—	0	0	42.3 ± 5.3 ¹⁾
模型		4	25	-53.4 ± 3.4
旋覆代赭汤	24	0	0 ^{1,3)}	-3.5 ± 0.6 ^{1,3)}
	12	1	6.25 ^{2,4)}	-5.8 ± 3.2 ^{2,4)}
	6	3	18.7	-31.8 ± 5.9 ²⁾
西药	0.012	3	18.7	-44.5 ± 6.1

注:与模型组比较¹⁾ *P* < 0.01, ²⁾ *P* < 0.05;与西药组奥美拉唑 10 mg·kg⁻¹ + 莫沙必利 2 mg·kg⁻¹ 比较³⁾ *P* < 0.01, ⁴⁾ *P* < 0.05(表 2 同)。

3.2 食管黏膜大体病理 由表 2 可见,与假手术组比较,模型组大鼠食管黏膜肉眼积分明显升高(*P* < 0.01);旋覆代赭汤高、中剂量组及西药组大鼠食管黏膜肉眼积分较模型组明显降低(*P* < 0.05)。

表 2 各组大鼠食管黏膜肉眼分级及积分($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	<i>n</i>	各组肉眼分级分布情况/只					评分
			0 级	I a 级	I b 级	II 级	III 级	
假手术	—	16	15	1	0	0	0	0.06 ± 0.27 ¹⁾
模型	—	12	0	0	4	5	3	1.95 ± 0.60 ¹⁾
旋覆代赭汤	24	16	0	5	9	2	0	1.21 ± 0.23 ^{2,4)}
	12	15	0	3	10	1	1	1.50 ± 0.45 ^{2,4)}
	6	13	0	1	8	3	1	1.80 ± 0.19
西药	0.012	13	0	1	9	2	1	1.63 ± 0.36 ²⁾

3.3 食管黏膜病理组织学 由表 3 可见,与假手术组比,模型组大鼠食管黏膜病理评分显著升高(*P* < 0.01);旋覆组高、中剂量组及西药组大鼠食管黏膜病理积分较模型组明显降低(*P* < 0.05)。

3.4 食管黏膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性 由表 4 可知,与假手术组比,模型组食管黏膜 2 种酶活性显著降低(*P* < 0.01);旋覆组高、中剂量组及西药组食管组织 2 种酶活性较模型组明显增高(*P* < 0.05)。

4 讨论

ATPase 是一种广泛存在于哺乳动物组织细胞膜上的生物酶,与物质的运送、能量的转换以及信息的传递关系密切^[19]。细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶及 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶不仅为细胞形态和功能正常提供条件,更重要的是它能建立一种势能贮备,为细胞内外物质的主动转运提供条件^[20-22]。本实验采用混合反流性食管炎动物模型,通过观察旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜病理组织形态

表 3 各组大鼠食管黏膜病理分级及积分($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	各组病理分级				病理评分/分
			分布情况/只				
			正常	轻度	中度	重度	
假手术	—	16	15	1	0	0	0.06 ± 0.27
模型	—	12	0	1	7	4	$2.12 \pm 0.69^{1)}$
旋覆代赭汤	24	16	0	13	3	0	$1.01 \pm 0.12^{2)}$
	12	15	0	12	2	1	$1.21 \pm 0.61^{2)}$
	6	13	0	10	1	2	1.85 ± 0.31
西药 ³⁾	0.012	13	0	11	1	1	$1.35 \pm 0.65^{2)}$

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ 奥美拉唑 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 莫沙必利 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (表 4 同)。

表 4 大鼠食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	$\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性($\bar{x} \pm s$)	
			$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$	$\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$
假手术	—	16	0.78 ± 0.07	0.96 ± 0.11
模型	—	12	$0.28 \pm 0.05^{1)}$	$0.31 \pm 0.05^{1)}$
旋覆代赭汤	24	16	$0.70 \pm 0.11^{2)}$	$0.81 \pm 0.13^{2)}$
	12	15	$0.63 \pm 0.08^{2)}$	$0.74 \pm 0.15^{2)}$
	6	13	0.39 ± 0.09	0.42 ± 0.12
西药 ³⁾	0.012	13	$0.57 \pm 0.04^{2)}$	$0.56 \pm 0.14^{2)}$

学、食管组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性,从细胞能量代谢的角度研究该方治疗 RE 的作用机制,为临床寻找更好地治疗策略和途径提供思路和方法。

实验结果显示,RE 模型大鼠体重减轻显著,大鼠食管黏膜下端显示明显炎症改变,光镜可见黏膜及黏膜下有不同程度的炎细胞浸润,部分黏膜出现溃疡,且有不同程度的糜烂、部分鳞状上皮有不典型增生;RE 大鼠食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性明显降低,而经旋覆代赭汤大、中剂量治疗 7 天后,食管黏膜组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性均明显恢复。关于 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性改变影响细胞能量代谢的机制,目前认为,细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性明显降低时,细胞外 Na^+ 、 Ca^{2+} 进入膜内,二者竞争性抑制,由于渗透压的关系,水分子进入胞膜内,引起细胞肿胀,破坏细胞结构,这也是 RE 时食管黏膜上皮细胞损伤的重要分子机制。

另外,经药物治疗后的旋覆代赭汤大、中剂量

组与模型组比较,大鼠死亡率显著降低;食管黏膜组织形态学上,食管黏膜肉眼、光镜下表现均改善明显。

因此可以推测,旋覆代赭汤能够明显提高反流性食管炎大鼠食管黏膜细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性,从而保持食管黏膜细胞完整性,这也是保持和提高食管上皮细胞吸收营养物质的前提条件。此机制也可能是旋覆代赭汤通过益气健脾,调节能量代谢,维持食管下括约肌舒缩的正常功能的现代机制。总之,本研究从较新的角度探讨了旋覆代赭汤对 RE 的作用机制,即该方可能通过调节脾胃气机升降,起到调节细胞能量代谢的作用,从而改善食管下括约肌的舒缩功能,减少胃和十二指肠内容物反流的发生,从而减少炎症因子刺激,促进食管黏膜损伤的恢复。

[参考文献]

[1] Moraes-Filho J P. Refractory gastroesophageal reflux disease[J]. Arq Gastroenterol,2012,49(4):296.

[2] Ergün M, Doean I, Unal S. Ineffective esophageal motility and gastroesophageal reflux disease: A close relationship? [J] Turk J Gastroenterol, 2012, 23 (6):627.

[3] Vleggaar F P, Siersema P D. Barrett's esophagus, reflux esophagitis, and eosinophilic esophagitis [J]. Gastrointest Endosc, 2012,76(3):496.

[4] Hongo M, Miwa H, Kusano M. Symptoms and quality of life in underweight gastroesophageal reflux disease patients and therapeutic responses to proton pump inhibitors [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27 (5):913.

[5] Estores D, Velanovich V. Barrett esophagus: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management[J]. Curr Probl Surg, 2013,50(5):192.

[6] Denver P, Donnelly M, Murray L J, et al. Psychosocial factors and their association with reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(11):1770.

[7] Picardo S L, Maher S G, O'Sullivan J N, et al. Barrett's to oesophageal cancer sequence: a model of inflammatory-driven upper gastrointestinal cancer [J]. Dig Surg, 2012,29(3):251.

[8] Villanacci V, Bassotti G, Salemm M, et al. Influence of genetics on tumoral pathologies: the example of the adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2012,104(11):592.

[9] Ladanchuk T C, Johnston B T, Murray L J, et al. Risk

of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma and reflux oesophagitis and the use of nitrates and asthma medications[J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(12):1397.

[10] Kusano M, Hongo M, Miwa H. Response to gastroesophageal reflux disease therapy: assessment at 4 weeks predicts response/non-response at 8 weeks[J]. Digestion, 2012,85(4):282.

[11] Rodrigues Jr L, Faria C M, Geocz S, et al. Helicobacter pylori eradication does not influence gastroesophageal reflux disease: a prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial [J]. Arq Gastroenterol, 2012,49(1):56.

[12] Kinoshita Y, Hongo M; Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study [J]. Am J Gastroenterol, 2012,107(4):522.

[13] Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted[J]. South Med J, 2012,105(11):613.

[14] Ament P W, Dicola D B, James M E. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors [J]. Am Fam Physician, 2012,86(1):66.

[15] Park J H, Park H, Lee D H, et al. A randomized, double blinded, clinical trial to assess the efficacy and cost effectiveness of omeprazole compared to rabeprazole in the maintenance therapy of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013,19(2):219.

[16] 史业骞,仇清蓉,袁红霞. 袁红霞辨证分型治疗反流性食管炎 86 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(1):111.

[17] 梁新生,刘清君,袁红霞. 旋覆代赭汤及其倍用甘补方对混合性反流性食管炎模型大鼠延髓神经核团 c-Fos 蛋白表达的影响[J]. 山西中医,2011,27(6):37.

[18] 中华医学会消化内镜学分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003 年) [J]. 中华消化内镜杂志,2004, 21(4):221.

[19] Clausen M J, Poulsen H. Sodium/Potassium homeostasis in the cell[J]. Met Ions Life Sci, 2013,12(1):41.

[20] Lang F, Hoffmann E K. Role of ion transport in control of apoptotic cell death [J]. Compr Physiol, 2012, 2(3):2037.

[21] Lauf P K, Heiny J, Meller J, et al. Canonical Bcl-2 motifs of the Na⁺/K⁺ pump revealed by the BH3 mimetic chelerythrine: early signal transducers of apoptosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 31(2/3):257.

[22] Maurya P K, Prakash S. Decreased activity of Ca⁺⁺-ATPase and Na⁺/K⁺-ATPase during aging in humans [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2013,170(1):131.

[责任编辑 聂淑琴]

欢迎订阅 2014 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。1994 年创刊,2002 年,被中国科学技术信息研究所的"中国科技论文统计源期刊"收录,成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升,已相继被《中国科学引文数据库》、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等知名检索系统收录。

本刊是中医药行业一本独具特色的学术期刊,其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有:中医动态、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、流行病学调查、临床论著、实验研究、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学、综述等。

本刊为月刊,大 16 开国际开本,136 页,国内外公开发行,每册定价 10 元,全年 120 元。国内邮发代号:82-670;国外代号:M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址:北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部,邮编:100700,电话:010-64014411-3278, E-mail:Lxx@mail.cintem.ac.cn。