doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.007

黄芩苷对慢性萎缩性胃炎模型鼠 OPG/RANKL 轴的影响 *

牛 静 孙 金 张 迪 任 茜 周 伦 武倩雯 马忠英△

（中国人民解放军空军军医大学第一附属医院 药剂科 陕西 西安 710032）

摘要 目的：探讨黄芩苷对慢性萎缩性胃炎模型鼠 OPG/RANKL 轴的影响。**方法：**将建模成功的大鼠(n=42)平分为三组 - 模型组、雷尼替丁组与黄芩苷组，黄芩苷组灌胃 6.3 g/kg 体重的黄芩苷溶液(5 mg·kg^{-1})，雷尼替丁组灌胃 6.3 g/kg 体重的雷尼替丁生理盐水溶液(150 mg·kg^{-1})，模型组灌胃与同容积的生理盐水，记录不同时间点 OPG/RANKL 轴表达变化情况。**结果：**雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的体重高于模型组(P<0.05)，黄芩苷组高于雷尼替丁组(P<0.05)。雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的胃黏膜组织评分低于模型组(P<0.05)，黄芩苷组低于雷尼替丁组(P<0.05)。雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的血清 NO 与 SOD 含量高于模型组 (P<0.05)，黄芩苷组高于雷尼替丁组 (P<0.05)。雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的胃窦组织 OPG、RANKL 蛋白相对表达水平高于对照组，黄芩苷组高于雷尼替丁组(P<0.05)。**结论：**黄芩苷治疗慢性萎缩性胃炎模型鼠能激活 OPG/RANKL 轴，提高血清 NO 与 SOD 含量，能减少胃黏膜组织损伤，提高大鼠体重。

关键词：黄芩苷；慢性萎缩性胃炎；大鼠；OPG/RANKL 轴；氧化应激

中图分类号：R-33；R573.32 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2021)08-1434-04

Effects of Baicalin on OPG/RANKL Axis of Chronic Atrophic Gastritis Model Rats*

NIU Jing, SUN Jin, ZHANG Di, REN Qian, ZHOU Lun, WU Qian-wen, MA Zhong-ying△

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University (the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University), Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of baicalin on OPG/RANKL axis of chronic atrophic gastritis model mice. **Methods:** The successfully modeled rats (n=42) were equally divided into three groups-model group, ranitidine group and baicalin group. Baicalin group was given intragastrically 6.3 g/kg baicalin solution (5 mg·kg^{-1}); the ranitidine group was given intragastrically with 6.3 g/kg body weight ranitidine saline solution (150 mg·kg^{-1}); the model group was given intragastrically with the same volume of saline solution.OPGRANKL axis expression changes were recorded at different time points. **Results:** The body weight of the ranitidine group and the baicalin group were higher than that of the model group 2 and 4 weeks after treatment (P<0.05), and the baicalin group was higher than the ranitidine group (P<0.05). The gastric mucosal tissue scores of the ranitidine group and the baicalin group were lower than the model group 2 and 4 weeks after treatment (P<0.05), and the baicalin group was lower than the ranitidine group (P<0.05). The serum NO and SOD levels of the ranitidine group and the baicalin group were higher than those of the model group 2 and 4 weeks after treatment(P<0.05), and the baicalin group was higher than the ranitidine group (P<0.05). The relative expression levels of OPG and RANKL protein in gastric antrum tissue in the ranitidine group and the baicalin group were higher than those in the model group 2 and 4 weeks after treatment (P<0.05), and the baicalin group was higher than the ranitidine group (P<0.05). **Conclusion:** In the treatment of chronic atrophic gastritis model mice, baicalin can activate OPG/RANKL axis, increase serum NO and SOD content, reduce gastric mucosal tissue damage, and increase rat body weight.

Key words: Baicalin; Chronic atrophic gastritis; Rats; OPG/RANKL axis; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R573.32 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)08-1434-04

前言

慢性萎缩性胃炎(chomc atrophic gastritis，CAG)为慢性胃炎的主要类型之一，为胃黏膜上皮遭受反复损害导致固有层腺体的减少的慢性胃部疾病[1]。该病在临床上的病理特征为胃黏膜上皮和腺体萎缩、黏膜基层增厚、黏膜变薄、伴幽门腺化生和肠腺化生，具有病因病机复杂多变等特征，可严重影响患者的身心健康[2,3]。现代医学对慢性萎缩性胃炎尚缺乏理想的治疗措

* 基金项目：陕西省重点研发计划项目(2019-SF-219)

作者简介：牛静(1986)，女，本科，初级中药师，研究方向：临床试验质量控制、临床试验项目管理，

电话：13289830728，E-mail：niujing202007@163.com

△ 通讯作者：马忠英(1978)，女，硕士研究生，主管药师，研究方向：药物临床研究，电话：18602916377，E-mail：xjyyyljd@fmmu.edu.cn

(收稿日期：2020-10-09 接受日期：2020-10-31)

施，以对症治疗、缓解症状为主，使用保护胃黏膜、增强胃动力、抗幽门螺杆菌等药物，具有治疗周期长、疗效有效、花费高、不良反应多等不足[4,5]。该病在中医学上可被归为"痞证"、"积滞"、"腹胀"、"胃脘痛"、"嘈杂"等范畴，药物所伤、劳倦过度、外邪侵袭、饮食不节、情志失调可影响脾胃运化功能，久致使气血生化失常，胃络失养[6,7]。黄芪是健脾益气类中药的代表药物，具有托毒生肌、补气固表之功效[8]。而黄芩苷是黄芪主要成分之一，为一种单体皂苷类化合物，可促进胃粘膜细胞增殖，抑制胃粘膜细胞凋亡，从而发挥保护胃粘膜的作用[9,10]。OPG/RANKL 轴是影响机体内环境的重要信号通路，OPG 为一种可溶性糖蛋白，是胃功能重建的关键因子[11]；RANKL 可以促进破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞，并增强其活性，也有一定的胃保护功能 [12]。本文具体探讨了黄芩苷对慢性萎缩性胃炎模型鼠 OPG/RANKL 轴的影响，希望为治疗慢性萎缩性胃炎提供理论及实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要研究材料

实验用清洁级雄性 Wistar 大鼠 60 只(n=48，体重 200~240 g)购于南京君科生物工程有限公司（动物合格证编号：SYXK20200021)，实验期间保证大鼠自由饮水和进食，室内温度设定为 20℃~24℃，相对湿度 45%~65%。饮用水采用清洁级自来水，饲料购自南京君科生物工程有限公司。实验过程中所有动物处置方式符合动物伦理学标准。黄芩苷生理盐水溶液由成都思科华生物技术有限公司，NO、SOD 检测试剂盒购自大连 TAKARA 公司，抗 OPG 抗体、抗 RANKL 抗体购自美国 sigma 公司，雷尼替丁购自赛诺菲安万特制药有限公司，N- 甲基 -N'- 硝基 -N- 亚硝基胍(MNNG)购自日本东京化成工业发展有限公司。

1.2 动物建模与分组

所有大鼠都给予建立慢性萎缩性胃炎模型，每日自由饮用 2 %水杨酸钠溶液，每日灌胃 120 μg/mL MNNG)，每周禁食 1 次，每次 18 h，持续应用 4 w。将建模成功的大鼠(n=42)平分为三组 - 模型组、雷尼替丁组与黄芩苷组，每组根据在治疗后 2 w 与 4 w 各分为两个亚组，每组 7 只。雷尼替丁组：灌胃 6.3 g/kg 体重的雷尼替丁生理盐水溶液(150 mg·kg^{-1})，1 次 /d，共 4w；黄芩苷组：灌胃 6.3 g/kg 体重的黄芩苷溶液(5 mg·kg^{-1})，1 次 /d，共 4 w；模型组：灌胃与同容积的生理盐水，1 次 /d，共 4 w。

1.3 观察指标

(1)在治疗第 2 w、第 4 w 测定与记录大鼠的体重。(2)处死大鼠后，取胃黏膜组织，制成病理切片后进行评分，轻度(2 分)：固有腺体数减少数量 < 原有腺体的 1/3；中度(4 分)：固有腺体数减少数量在原有腺体的 1/3-2/3 之间；重度(6 分)：固有腺体数减少数量 > 原有腺体的 1/3，仅残留少数腺体甚或完全消失。(3)取处死动物的心脏血，血液离心取上清，采用全自动生化分析仪测定血清 NO、SOD 含量。(4)取处死动物的胃窦黏膜组织，提取总蛋白，采用 Western blot 检测 OPG、RANKL 蛋白表达水平。

1.4 统计方法

全部实验数据均采用 SPSS 18.00 统计软件包处理，计量数据采用均数± 标准差表示，两两对比为 t 检验，多组间对比为单因素方差分析，以 P<0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 大鼠一般情况对比

模型组：大鼠毛色干枯无光泽，体重减轻，大便不成形，动物的活动及饮食相应减少。

雷尼替丁组与黄芩苷组：大鼠毛色渐润泽，摄食、体重等相应增加，活动也趋于正常。

2.2 大鼠体重对比

雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的体重高于模型组(P<0.05)，黄芩苷组高于雷尼替丁组(P<0.05)，见表 1。

表 1 三组治疗后不同时间点的体重对比(g，$\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of body weight at different time points after treatment among three groups (g, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	2 weeks after treatment	4 weeks after treatment
Model group	7	266.34± 12.48	287.09± 14.28
Ranitidine group	7	278.98± 21.00*	309.87± 13.11*
Baicalingroup	7	289.11± 13.748*#	317.87± 15.66*#
F		12.933	18.723
P		0.000	0.000

Note: compared with the model group, *P<0.05; compared with the ranitidine group, #P<0.05.

2.3 大鼠胃黏膜组织评分对比

雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的胃黏膜组织评分低于模型组(P<0.05)，黄芩苷组低于雷尼替丁组(P<0.05)，见表 2。

2.4 血清 NO 与 SOD 含量对比

雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的血清 NO 与 SOD 含量高于模型组(P<0.05)，黄芩苷组高于雷尼替丁组(P<0.05)，见表 3。

2.5 OPG、RANKL 蛋白相对表达水平对比

雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的胃窦组织 OPG、RANKL 蛋白相对表达水平高于对照组，黄芩苷组高于雷尼替丁组(P<0.05)，见表 4。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎是消化系统难治病，在临床上主要表现为胃脘不适、食纳不振、胀满、隐痛、嗳气、形体消瘦、面色萎黄等[13,14]。当前治疗该病无特效药，中医药整体治疗疗效甚佳，不但能缓解症状，在延缓疾病方面也有一定优势。黄芪为临床上

表 2 三组治疗后大鼠胃黏膜组织评分(g,$\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of gastric mucosal tissue scores after treatment among three groups (g, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	2 weeks after treatment	4 weeks after treatment
Model group	7	5.36± 0.11	5.20± 0.11
Ranitidine group	7	2.83± 0.09*	2.58± 0.14*
Baicalingroup	7	1.67± 0.14*#	1.54± 0.18*#
F		19.723	20.742
P		0.000	0.000

Note: compared with the model group, *P<0.05; compared with the ranitidine group, #P<0.05.

表 3 三组治疗后不同时间点的血清 NO 与 SOD 含量对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum NO and SOD levels among three groups at different time points after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NO(μmoL/L)		SOD(U/mL)	
		2 weeks after treatment	4 weeks after treatment	2 weeks after treatment	4 weeks after treatment
Model group	7	8.14± 0.24	8.78± 0.32	132.76± 12.47	137.87± 13.00
Ranitidine group	7	14.09± 1.44*	15.02± 1.11*	187.65± 13.02*	189.00± 12.47*
Baicalingroup	7	17.87± 1.41*#	18.09± 1.24*#	197.88± 12.64*#	200.76± 14.11*#
F		9.813	9.113	17.382	17.725
P		0.000	0.001	0.000	0.000

Note: compared with the model group, *P<0.05; compared with the ranitidine group, #P<0.05.

表 4 三组治疗后不同时间点的胃窦组织 OPG、RANKL 蛋白相对表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of relative expression levels of OPG and RANKL proteins in gastric antrum tissues among three groups at different time points after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	OPG		RANKL	
		2 weeks after treatment	4 weeks after treatment	2 weeks after treatment	4 weeks after treatment
Model group	7	1.03± 0.12	1.19± 0.14	0.98± 0.18	1.00± 0.10
Ranitidine group	7	2.18± 0.02*	2.31± 0.11*	1.87± 0.16*	1.99± 0.25*
Baicalingroup	7	3.27± 0.18*#	3.33± 0.17*#	3.18± 0.19*#	3.33± 0.17*#
F		9.133	8.724	9.013	9.284
P		0.001	0.002	0.001	0.001

Note: compared with the model group, *P<0.05; compared with the ranitidine group, #P<0.05.

常见的传补气良药，黄芪苷是黄芪药理活性主要物质之一，也是一种单体皂苷类化合物，也被作为黄芪质量检测标志物[15]。黄芩苷可通过抑制胃粘膜细胞凋亡，对胃粘膜损害具有较好保护作用，可促进胃粘膜细胞增殖[16]。本研究显示雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的体重高于模型组，黄芩苷组高于雷尼替丁组；雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的胃黏膜组织评分低于模型组，黄芩苷组低于雷尼替丁组，表明黄芩苷治疗慢性萎缩性胃炎模型鼠能减少胃黏膜组织损伤，提高大鼠体重。当前也有研究显示黄芩苷对大鼠胃粘膜损害具有较好保护作用，应用黄芩苷组大鼠的胃粘膜仅有局部损伤，能减少胃粘膜损伤面积，模型组大鼠的胃粘膜损伤程度较重[17,18]。

慢性萎缩性胃炎在中医学上以＂痞＂及＂胀＂居多，病机在于＂结而不散＂，病变核心在于脾。该病的发生机制还不明确，不过与氧化应激存在一定的相关性[19]。SOD 可清除超氧阴离子自由基，是对机体氧化和抗氧化系统平衡发挥重要作用的抗氧化酶，也保护细胞免受损害[20,21]。NO 由血管内皮细胞产生，是胃肠粘膜防御的重要的因素之一，具有调节免疫应答、扩张血管等多种功能。NO 分泌增加可减少胃酸分泌，减少氧自由基的产生，提高胃粘膜的屏障保护作用，从而减轻机体的炎症反应[22,23]。本研究显示雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的血清 NO 与 SOD 含量高于模型组，黄芩苷组高于雷尼替丁组，表明黄芩苷治疗慢性萎缩性胃炎模型鼠能提高血清 NO 与 SOD 含量，也可能是黄芩苷对胃粘膜发挥保护作用的有效途径之一[24,25]。

OPG 是由间充质细胞衍生的细胞分泌的一种糖蛋白，广泛存在于甲状腺、肠、骨组织、心脏、胃等组织中，其可抑制破骨细胞的增殖分化，抑制骨吸收[25-27]。OPG 可与 RANKL 竞争性结合，阻断信号传导，抑制破骨细胞的活性，减少破骨细胞的增殖分化与成熟，调节骨重建平衡[28,29]。RANKL 能与 RANK 结合后，激活胞质内的信号传导，延长破骨细胞的存活时间，抑制破骨细胞的凋亡，延长破骨细胞的存活时间[30,31]。本研究显示雷尼替丁组与黄芩苷组治疗后 2 w 与 4 w 的胃窦组织 OPG、RANKL 蛋白相对表达水平高于对照组，黄芩苷组高于雷尼替丁组，表明黄芩苷治疗慢性萎缩性胃炎模型鼠能激活 OPG/RANKL 轴，从而使萎缩性胃炎黏膜细胞的凋亡受到促进作用，发挥胃保护作用。本研究也存在一定的不足，大鼠样本量较小，没有进行多

个时间点的动态分析，也没有进行治疗前分析，将在后续研究中进行探讨。

总之，黄芩苷治疗慢性萎缩性胃炎模型鼠能激活OPG/RANKL轴，提高血清NO与SOD含量，能减少胃黏膜组织损伤，提高大鼠体重。

参考文献(References)

[1] Avila-Carrasco L, Majano P, Sánchez-Toméro JA, et al. Natural Plants Compounds as Modulators of Epithelial-to-Mesenchymal Transition [J]. Front Pharmacol, 2019, 10(5): E715

[2] He P, Wu Y, Shun J, et al. Baicalin Ameliorates Liver Injury Induced by Chronic plus Binge Ethanol Feeding by Modulating Oxidative Stress and Inflammation via CYP2E1 and NRF2 in Mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 20(17): 4820-4824

[3] Ishfaq M, Chen C, Bao J, et al. Baicalin ameliorates oxidative stress and apoptosis by restoring mitochondrial dynamics in the spleen of chickens via the opposite modulation of NF-κB and Nrf2/HO-1 signaling pathway during Mycoplasma gallisepticum infection [J]. Poult Sci, 2019, 98(12): 6296-6310

[4] Li J, Qiao Z, Hu W, et al. Baicalin mitigated Mycoplasma gallisepticum-induced structural damage and attenuated oxidative stress and apoptosis in chicken thymus through the Nrf2/HO-1 defence pathway [J]. Vet Res, 2019, 50(1): E83

[5] Perruchot MH, Gondret F, Robert F, et al. Effect of the flavonoid baicalin on the proliferative capacity of bovine mammary cells and their ability to regulate oxidative stress[J]. PeerJ, 2019, 7(13): e6565

[6] Qian Y, Chen Y, Wang L, et al. Effects of baicalin on inflammatory reaction, oxidative stress and PKDl and NF-kB protein expressions in rats with severe acute pancreatitis1[J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 33 (7): 556-564

[7] Zhong J. Baicalin ameliorates chronic mild stress-induced depression-like behaviors in mice and attenuates inflammatory cytokines and oxidative stress[J]. Vet Res, 2019, 52(7): e8434

[8] De Oliveira AF, Da Luz BB, Werner MFP, et al. Gastroprotective activity of a pectic polysaccharide fraction obtained from infusion of Sedum dendroideum leaves[J]. Phytomedicine, 2018, 41(13): 7-12

[9] 王首帆,徐宜厚,徐爱琴,等.复方黄芩"水膜"外用治疗急性湿疹抗炎和抑制金葡菌的实验研究[J].世界中医药, 2019, 14(1): 81-84

[10] 杨骥,杨雪,杨洁,等.黄芩苷对狼疮鼠肾炎的治疗作用和对滤泡辅助T细胞的调控作用[J].中华皮肤科杂志, 2019, 52(3): 167-171

[11] Kale OE, Awodele O, Akindele AJ. Subacute and subchronic oral toxicity assessments of Acridocarpus smeathmannii (DC.) Guill. & Perr. root in Wistar rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 6(12): 161-175

[12] Kengkoom K, Tirawanchai NN, Angkhasirisap W, et al. Omeprazole preserves the RER in chief cells and enhances re-epithelialization of parietal cells with SOD and AQP-4 up-regulation in ethanol-induced gastritis rats[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5871-5880

[13] Kim YS, Jeong M, Han YM, et al. Combined Extracts of Artemisia and Green Tea, Mitigated Alcoholic Gastritis Via Enhanced Heat-shock Protein 27 [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 71(3): 132-142

[14] Kwon DA, Kim YS, Baek SH, et al. Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin- and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models [J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 543-549

[15] Liu CC, Chen JL, Chang XR, et al. Comparative metabolomics study on therapeutic mechanism of electro-acupuncture and moxibustion on rats with chronic atrophic gastritis (CAG)[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): e14362

[16] Azab SS, Abdel Jaleel GA, Eldahshan OA. Anti-inflammatory and gastroprotective potential of leaf essential oil of Cinnamomum glanduliferum in ethanol-induced rat experimental gastritis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 55(1): 1654-1661

[17] Bai Y, Chen Y, Chen Y, et al. Efficacy of Banxia Xiexin decoction in a rat model of chronic atrophic gastritis [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(6): 867-874

[18] 林少琴,张绍琴,陈思玉,等.中药组方黄芩汤抑制胃癌细胞增殖的实验研究[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2019, 9(6): 340-344

[19] Luo C, Sun Z, Li Z, et al. Notoginsenoside R1 (NGR1) Attenuates Chronic Atrophic Gastritis in Rats [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(13): 1177-1186

[20] Oswari L, Hidayat R, Fatmawati F, et al. Gambir Extract (Uncaria Gambir) Decreases Inflammatory Response and Increases Gastric Mucosal Integrity in Wistar Rats - Model Gastritis [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(19): 3149-3152

[21] Park JU, Kang JH, Rahman MaA. Gastroprotective Effects of Plants Extracts on Gastric Mucosal Injury in Experimental Sprague-Dawley Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 20 (13): 8759-8761

[22] Saremi K, Rad SK, Tayeby F, et al. Gastroprotective activity of a novel Schiff base derived dibromo substituted compound against ethanol-induced acute gastric lesions in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 20(1): e13

[23] Sohn YA, Hwang IY, Lee SY, et al. Protective Effects of Genipin on Gastrointestinal Disorders[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(2): 151-154

[24] 哈力达·巴合提汗,姚亚妮,韩雪洁,等.黄芩苷对帕金森病模型鼠大脑皮质及纹状体区缝隙连接蛋白36表达的影响 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(3): 218-222

[25] 杨宁,路强,袁梦克,等.黄芩素对缺氧诱导的视网膜神经胶质细胞中脯氨酸羟化酶2表达的抑制作用[J].中华实验眼科杂志, 2017, 35(11): 990-996

[26] De Araújo ERD, Guerra GCB, Araújo DFS, et al. Gastroprotective and Antioxidant Activity of Kalanchoe brasiliensis and Kalanchoe pinnata Leaf Juices against Indomethacin and Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats[J]. Biomed Res Int, 2018, 19(5): 115-119

[27] De Carvalho TG, Ferreira LS, Zucolotto SM, et al. The therapeutic effect of zerumbone on chronic gastritis via antioxidant mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2017, 14(3): 2505-2510

[28] Szabó IL, Szabó S, Helyes Z, et al. Impaired Interoception in a Preclinical Model of Functional Dyspepsia[J]. Int J Mol Sci, 2017, 62(9): 2327-2337

[29] Tastekin E, Ayvaz S, Usta U, et al. Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk [J]. Dig Dis Sci, 2018, 14(3): 671-678

[30] Yu C, Su Z, Li Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota is associated with gastric carcinogenesis in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126 (12): e110036

[31] Zhang J, Wang H. Morroniside protects against chronic atrophic gastritis in rat via inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9): 6016-6023