

海参蒸煮液对小鼠酒精性胃溃疡的预防作用

蔡维震¹, 张雷¹, 丁宁², 王庆慧¹, 胡炜³, 王静凤^{1*}

¹中国海洋大学 山东青岛 266000

²青岛墨尔文中学 山东青岛 266000

³山东好当家海洋发展股份有限公司 山东威海 264200)

摘要 目的:探究海参蒸煮液(SCCL)对急性酒精性胃溃疡小鼠的预防保护效果及作用机制。方法:采用 85%乙醇灌胃诱导急性胃溃疡小鼠模型;评估小鼠胃组织形态、计算溃疡指数;H&E 染色观察小鼠胃黏膜病理变化;测定氧化应激和炎症因子相关生化指标,评估 SCCL 对急性酒精性胃溃疡小鼠的抗氧化和抗炎能力;采用 qRT-PCR 法测定胃组织 MAPK/NF- κ B 信号通路相关基因表达。结果:与模型组相比,SCCL 组胃溃疡指数、胃黏膜细胞损伤程度显著降低,胃组织氧化应激因子、炎症因子趋于正常水平,并下调了 MAPK/NF- κ B 相关基因的表达。结论:海参蒸煮液可通过保护小鼠胃黏膜,改善机体氧化应激、炎症水平等方面来预防保护酒精诱导的急性胃溃疡。

关键词 海参蒸煮液;酒精性胃溃疡;氧化应激;炎症因子;MAPK/NF- κ B 信号通路

文章编号 1009-7848(2022)11-0173-08 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.11.019

胃肠道疾病属于全球卫生流行病之一,据统计,全球有 5%~10%的人群患有从胃炎到胃癌不同程度的疾病^[1]。胃溃疡是常见的胃肠道疾病,病理原因复杂,并且随着生活中酗酒、暴饮暴食、压力、药物等因素,胃溃疡发病率在逐年提高。流行病学显示,饮酒人群消化道相关疾病的发生率远远高于非饮酒人群,且急性酒精性胃溃疡的发病率更为显著^[2]。研究表明,乙醇对胃黏膜的影响与其浓度相关^[3-4]。胃组织吸收乙醇含量(14 mg/mL)时就可直接造成小鼠胃黏膜出血;当小鼠被给予 75%的酒精时,发现小鼠胃组织病变严重,胃黏膜充血、坏死。乙醇作为胃损伤的侵袭因子之一不可忽视,尽管临床有质子泵抑制剂、抗酸剂、抗组胺剂等药物,但具有的肝肾损伤、造血功能异常等副作用阻碍了胃溃疡药物的有效使用。亟需寻找到一种安全有效、副作用小的物质来预防、治疗胃溃疡等胃肠道疾病。

历代本草文献记载海参有抗凝血、抗肿瘤、降血脂、抗疲劳等多种生理功效。近期研究发现海参及海参提取物对黏膜免疫也有一定的保护作用^[5]。

海参硫酸软骨素被证明可以明显降低大鼠胃出血情况,保护胃黏膜的完整性^[6]。Li 等^[7]研究表明海参肠可以增强大鼠胃黏膜保护因子水平,降低吡啶美辛引起的胃黏膜损伤。海参在加工过程中会产生大量废液,称为海参蒸煮液,富含多糖、皂苷、氨基酸、胶原蛋白等多种营养物质^[8]。随着海参产量逐年增加,海参蒸煮液的产量也越来越多。目前海参蒸煮液一般作为废液排放,污染环境。据统计,1 t 海参蒸煮液经济价值可高达 20 多万元,每年排放的海参蒸煮液估值在 100 亿元以上^[9]。目前研究表明,海参蒸煮液所含的多肽、多糖具有降血压^[10]、抗炎^[11]、调节免疫^[12]等功效,然而,海参蒸煮液在预防治疗胃溃疡等疾病方面鲜有报道。为实现海参蒸煮液的高值化利用,本研究探讨其对急性酒精性胃溃疡小鼠的预防保护作用。

1 材料与方法

1.1 材料、仪器与试剂

1.1.1 实验动物及原料 本实验采用 SPF 级雄性 ICR 小鼠,动物合格证号:SCXK(鲁)20190003;小鼠周龄:4~5 周。动物实验期间自由摄食、饮水,饲养环境温度 22~24 °C,湿度为 40%~50%,昼夜 12 h 交替。海参蒸煮液干粉,由山东好当家海洋发展股份有限公司提供。

收稿日期:2021-11-20

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC0311203)

第一作者:蔡维震,男,硕士生

通信作者:王静凤 E-mail: jfwang@ouc.edu.cn

1.1.2 试剂与药品 前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂,PGE₂)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)等试剂盒,南京建成生物工程研究所;无水乙醇,国药集团化学试剂有限公司;M-MLV 逆转录酶,美国 Promega 公司;引物,上海生工生物工程股份有限公司合成;其它试剂均为国产分析纯级。

1.1.3 仪器与设备 Mili-Q Synthesis 超纯水系统,美国 Milipore 公司;GL-20M 型高速离心机,上海卢湘仪离心机仪器公司;680 型酶标仪,美国 Bio-Rad 公司;SZ61 型解剖镜,日本 Olympus 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及模型建立 24 只小鼠适应性喂养后随机分为正常组(N),模型组(M),海参蒸煮液低剂量组(SCCL-L,50 mg/kg),海参蒸煮液高剂量组(SCCL-H,100 mg/kg)。正常、模型组灌胃生理盐水,灌胃体积均为 10 mL/kg bw,预灌胃 15 d,期间小鼠自由摄食和饮水。

末次灌胃前 1 d 禁食 22 h 后,同时再禁水 4 h,进行灌胃海参蒸煮液,正常、模型组灌胃生理盐水。1 h 后模型组、海参蒸煮液组分别灌胃 10 mL/kg bw 的 85%乙醇建立急性酒精性胃溃疡模型;再经 1 h 后小鼠麻醉后摘眼球取血,分离血清,用于生化指标测定。摘取胃部,沿胃大弯剪开,生理盐水漂洗干净,取部分置于 10%的中性甲醛固定,

部分置于-80 °C保存待用。

1.2.2 血清抗氧化酶、氧化产物等生化指标测定

血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)等测定方法均按相应试剂盒说明书进行。

1.2.3 胃组织 TNF-α、IL-1β、PGE₂、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等生化指标测定 使用生理盐水按料液比 1:9 制备 10%的胃组织匀浆液,离心,收集上清液。采用试剂盒检测 TNF-α、IL-1β、PGE₂ 含量,用普通商品试剂盒测定 GSH-Px、SOD 等活性。

1.2.4 胃形态学观察 胃组织摘取后,沿胃大弯剪开胃壁,生理盐水涮洗干净,4%的多聚甲醛固定 24 h。SZ61 型解剖镜观察固定后的胃组织形态并成像;以 Olympus Image Pro Plus 图像处理软件统计胃溃疡面积占比^[6];采用魏晴等^[13]的方法计算溃疡指数:观察胃黏膜出血区域、溃疡面状态,测量各个溃疡面长径,长径≤1 mm 者计为 1 分;>1~2 mm 者计为 2 分;>2~3 mm 者计为 3 分;>3~4 mm 者计为 4 分;>4 mm 者计为 5 分,各溃疡面计分之之和为溃疡指数。胃组织 H&E 染色,用 BH-2 型显微镜观察组织形态并成像。

1.2.5 qRT-PCR 法检测胃组织 *TNFR1*、*NF-κB* 等基因表达 使用 TRIzol 提取胃组织总 RNA。以 *β-actin* 为内参基因来表征目的基因相对表达量,引物序列见下表。

表 1 反转录 PCR 引物序列

Table 1 Oligonucleotide primer sequences for quantitative RT-PCR

| 目的基因 | 上游引物(5'-3') | 下游引物(5'-3') |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| <i>JNK</i> | 5'-TGGGCATGGGCTACAAAGAG-3' | 5'-AGCTCTCCCATGATGCAACC-3' |
| <i>ERK</i> | 5'-TCCAACCTCCTGCTGAACAC-3' | 5'-CCAACGTGTGGCTACGTACT-3' |
| <i>P38</i> | 5'-CAGTCCTGAGGTTCTGGCAAA-3' | 5'-TCCATGGAAGACACTGCTGAG-3' |
| <i>TNFR1</i> | 5'-GCTGTTGCCCTGGTTATCT-3' | 5'-ATGGAGTAGACTTCGGGCCT-3' |
| <i>TRAF2</i> | 5'-TCAGGTGTGCATCCATCTCTCT-3' | 5'-CTGGAAGGCCGAACACTACTCT-3' |
| <i>IKK</i> | 5'-GGTTTCGGGAACGTCAGTCT-3' | 5'-GGATTCATGGCACCATCGC-3' |
| <i>NF-κB</i> | 5'-TGAAAGGCCCAATGATGCT-3' | 5'-TGCTCCCGTTGTTATGGTC-3' |
| <i>β-actin</i> | 5'-GGCTGTATTCCCCTCCATCG-3' | 5'-GTTGGGGTTTGCTCTCTCCC-3' |

1.2.6 数据分析 结果采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析,LSD 法进行组间差异比较,以 $P<0.05$ 具有显著性意义,每组检测指标 $n \geq 3$, n 为小鼠只数。

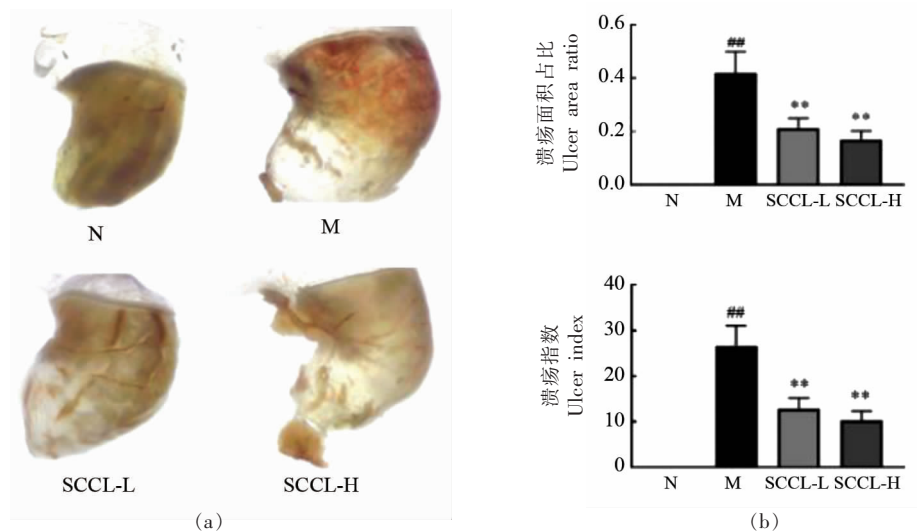
2 结果

2.1 SCCL 对急性酒精性胃溃疡小鼠溃疡指数的影响

通过观察各组小鼠胃组织病变情况及计算胃溃疡指数,评估 SCCL 对酒精性胃溃疡的预防保

护作用。由图 1 可知,正常组小鼠胃组织胃壁形态正常,平整,无出血性病变。模型组胃黏膜出血点明显,肿胀,溃疡面积占比 41.8%,溃疡指数为 26.67 ± 4.37 。SCCL 干预组小鼠胃组织溃疡病变明

显改善,胃黏膜光滑、平整,无大面积出血现象,溃疡面积及胃溃疡指数显著下降 ($P < 0.01$),其中 SCCL-H 组胃黏膜保护率高达 62%,显示出良好的胃黏膜保护作用。



注: #. 与正常组比较, $P < 0.05$; ##. 与正常组比较, $P < 0.01$; *. 与模型组比较, $P < 0.05$; **. 与模型组比较, $P < 0.01$; 下同。

图 1 各组胃组织(部分)解剖图($8 \times, n=6$)

Fig.1 Anatomical diagram of gastric tissue (part) of mice in each group ($8 \times, n=6$)

2.2 SCCL 对急性酒精性胃溃疡小鼠胃组织病理变化的影响

小鼠胃组织 H&E 染色切片如图 2 所示,正常小鼠胃黏膜上皮细胞完整、连续性好,腺体排列整齐;固有层细胞排列致密有序,层次清晰。模型组胃黏膜组织正常结构丧失,出现柱状上皮细胞脱落和炎症细胞浸润现象,固有层壁细胞排列稀疏,凌乱,黏膜层受损较为严重。SCCL 组胃黏膜损伤明显减轻,上皮细胞正常有序,固有层壁细胞排列致密,其中 SCCL-H 组胃黏膜状态与正常组无明显差异,表明 SCCL 预先灌胃对乙醇摄入后小鼠胃组织具有一定的保护作用。

2.3 SCCL 对酒精性胃溃疡小鼠氧化应激的影响

SOD、GSH-Px 是机体内重要的抗氧化酶;MDA 可反应体内脂质氧化产物水平,本研究以上述 3 个指标来评估 SCCL 对酒精诱导胃溃疡小鼠氧化应激的影响。由图 3 可知,酒精干预后,模型组血清及胃黏膜组织的 SOD、GSH-Px 活力较正常组显著下降 ($P < 0.01$),MDA 含量明显升高 ($P < 0.01$)。SCCL 组 SOD、GSH-Px 酶活力显著改善,其

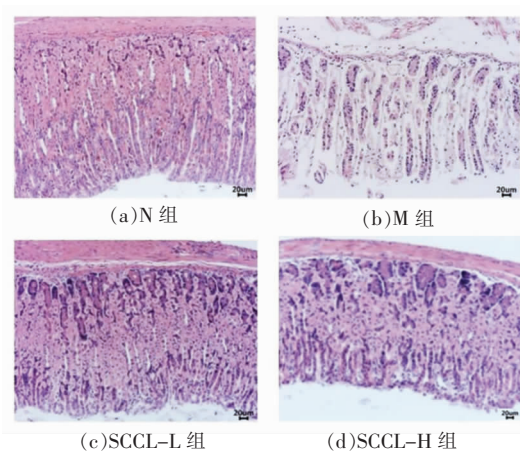


图 2 各组胃黏膜组织形态学($100 \times$)

Fig.2 Histological morphology of gastric mucosa of mouse($100 \times$)

中高剂量组血清、胃匀浆 SOD 酶活力值较模型组分别增加了 50.10%、65.91% ($P < 0.01$); 血清 MDA 含量较模型组降低了 43.47%,与正常组相比无显著性差异,提示 SCCL 可以改善酒精对胃黏膜组织的氧化应激。

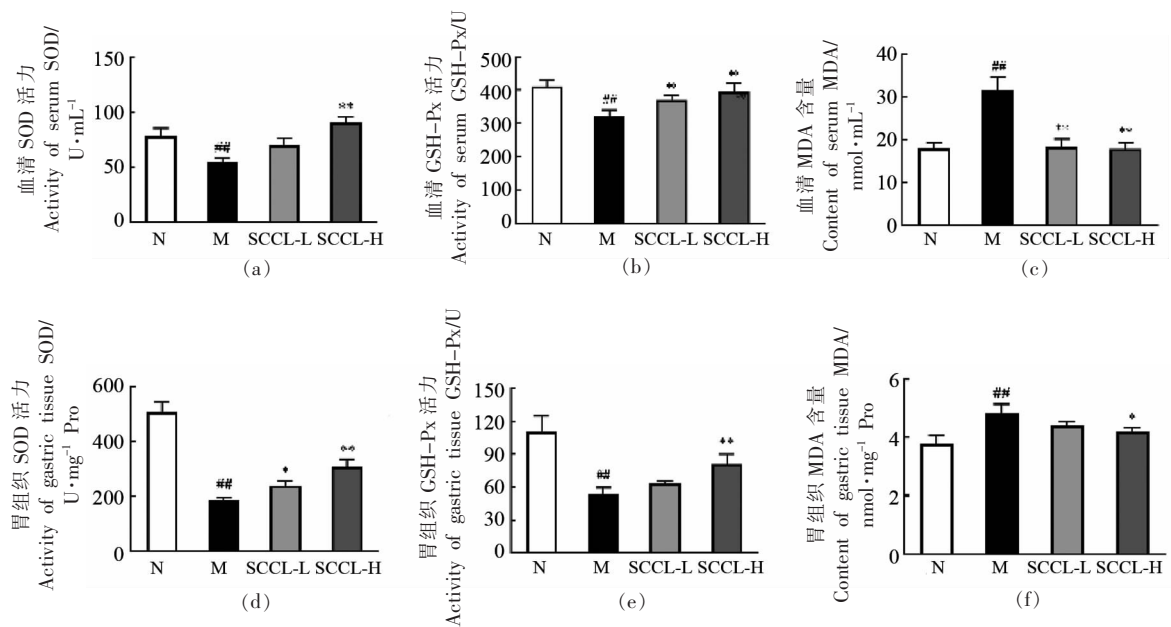


图3 SCCL对血清及胃组织SOD、GSH-PX活力和MDA含量的影响

Fig.3 Effects of SCCL on activity of SOD, GSH-PX and MDA contents in serum and gastric tissue

2.4 SCCL对急性酒精性胃溃疡小鼠胃组织PGE₂和TNF-α、IL-1β的影响

胃溃疡发生的主要原因为胃黏膜的侵袭因子与胃黏膜防护因子的失衡。PGE₂是重要的胃黏膜防护因子之一,可以抑制胃酸分泌,促进受损胃黏膜修复等。如图4所示,与正常组相比,模型组小鼠胃组织PGE₂含量显著减少($P<0.01$),下降了37.35%;SCCL预灌胃15d,可以显著改善酒精诱导的胃组织PGE₂水平,低、高剂量组PGE₂含量较模型组分别增加了24.87%($P<0.05$)、53.93%($P<$

0.01),呈现明显的剂量依赖关系且高剂量组PGE₂含量趋于正常水平。

TNF-α、IL-1β作为重要的促炎介质参与胃溃疡的发生,在胃黏膜损伤过程中扮演着重要角色。与正常组相比,大量酒精摄入会造成胃组织产生大量炎症因子,TNF-α、IL-1β分泌显著增加($P<0.01$)。SCCL组胃组织炎症因子水平显著下降;与模型组相比,SCCL-H组TNF-α、IL-1β含量分别下降了36.45%($P<0.01$)、36.90%($P<0.01$),其中IL-1β的含量与正常组无明显差异。

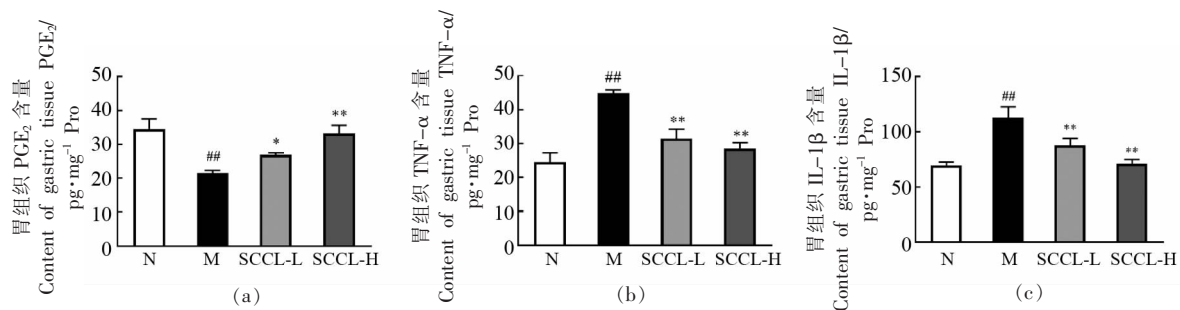


图4 SCCL对胃组织PGE₂、TNF-α、IL-1β的影响

Fig.4 Effects of SCCL on PGE₂, TNF-α and IL-1β in gastric tissue

2.5 SCCL对急性酒精性胃溃疡小鼠胃组织MAPK/NF-κB信号通路的影响

胃溃疡炎症反应的发生与MAPK/NF-κB的

激活有关。本研究通过qRT-PCR测定了胃组织中炎症相关基因的表达。如图5所示,大量酒精摄入,模型组胃组织中P38、ERK、JNK、TNFR1、

TRAF2、*NF-κB*、*IKK* 等基因表达显著升高 ($P < 0.01$); 而 SCCL 干预 15 d, 上述炎症相关基因表达较模型组明显降低 ($P < 0.05$); 其中 SCCL-H 组

TNFR1、*IKK* 基因表达分别下降了 48.03%, 66.62%, 提示 SCCL 能够显著抑制胃溃疡炎症相关基因表达。

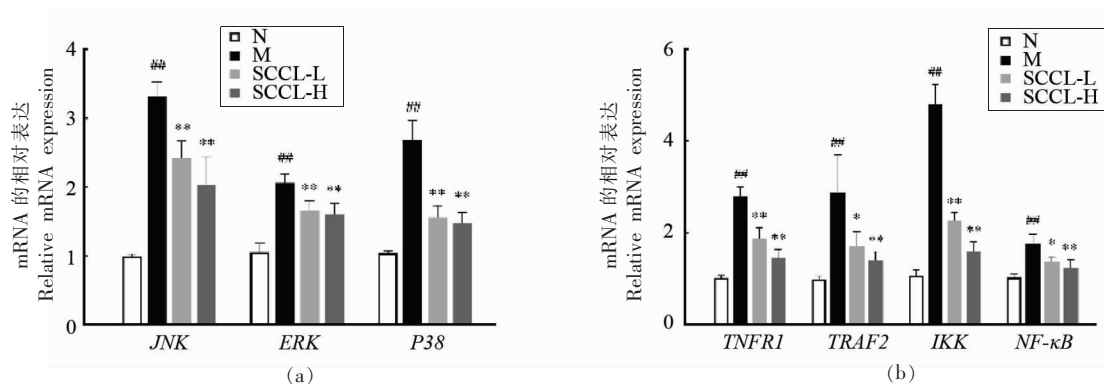


图 5 SCCL 对胃组织 MAPK/NF-κB 信号通路相关基因表达的影响

Fig.5 Effect of SCCL on gene expression of gastric MAPK/NF-κB signaling pathway

3 讨论

酒精是常见胃肠疾病的诱导因素之一, 其摄入过量可以直接损伤胃黏膜组织, 诱导胃黏膜充血、水肿、缺氧、甚至糜烂性病变成溃疡。研究表明, 氧化应激在胃溃疡等胃肠疾病中起着重要作用, *NF-κB* 在介导上述事件中扮演着关键角色^[14], 调节 MAPK/*NF-κB* 信号通路可能是预防治疗酒精性胃溃疡的有效措施。海参蒸煮液可能为胃溃疡的新型治疗候选物, 有证据表明海参蒸煮液具有潜在的抗炎和抗氧化特性^[15-16]。酒精诱导的小鼠急性胃溃疡模型可以模拟人类饮酒过量导致的胃溃疡疾病, 经常被用来筛选具有抗溃疡活性的药物。本研究通过小鼠急性酒精性胃溃疡模型验证了 SCCL 对胃黏膜具有较好的保护作用。

乙醇具有较强的腐蚀性和脱水性, 可直接破坏胃黏膜屏障, 降低胃黏膜血流量, 引发胃黏膜微循环障碍、胃黏膜上皮细胞病变等。阮研硕等^[17]发现预灌胃岩藻多糖可以改善酒精诱导的大鼠胃黏膜组织, 降低胃溃疡指数, 与本研究结果一致。通过胃组织外观形态及胃组织切片 H&E 染色发现, 小鼠一次性摄入大量酒精可以明显造成胃黏膜破坏、黏膜上皮细胞损伤等; 猜测可能为海参蒸煮液中的岩藻多糖降低了酒精对胃黏膜的直接刺激, 减少酒精对胃黏膜的氧化损伤, 进而使胃黏膜损伤程度及溃疡指数显著降低。胃黏膜上皮细胞氧

化损伤是酒精性胃溃疡的重要特征之一, 胃组织的首过代谢作用会生成部分乙醛, 乙醛会在黄嘌呤氧化酶的作用下生成大量 ROS, 导致胃黏膜细胞氧化受损^[18]。MDA 是脂质的过氧化产物, 反映细胞膜和细胞器膜的氧化损伤程度。SOD、GSH-Px 为重要的抗氧化酶, 可以清除体内的氧自由基, 平衡机体氧化应激水平。Wang 等^[19]研究发现海参岩藻聚糖硫酸酯可以显著改善酒精导致胃黏膜组织 SOD、GSH-Px 等酶活力下降的现象; Xu 等^[20]发现不同分子质量的海参岩藻多糖均对胃黏膜有一定的保护作用, 可降低酒精性胃溃疡胃组织中 MDA 的含量。

PGE_2 是胃黏膜重要的防御因子, 能刺激胃黏膜液分泌, 增加胃黏膜血流量, 促进胃组织再生^[21-22]。本研究表明乙醇诱导的胃溃疡组 PGE_2 含量显著降低, 用 SCCL 预处理显著增加了 PGE_2 水平, 改善了胃黏膜稳态, 从而发挥对胃黏膜的保护作用。胃组织 $TNF-α$ 、 $IL-1β$ 含量反映了胃黏膜细胞炎症程度, $TNF-α$ 等会进一步引起级联反应加重酒精对胃黏膜的损害^[23]。本研究通过酶联免疫反应试验发现酒精会诱导胃组织分泌 $TNF-α$ 、 $IL-1β$ 等炎症因子, 而 SCCL 干预可以明显降低炎症因子含量, 改善机体炎症水平。

为了进一步说明 SCCL 是如何调节氧化应激、改善机体的炎症水平, 采用 qRT-PCR 法测定

了 MAPK/NF- κ B 信号通路关键基因的表达。先前的研究表明活性氧介导乙醇诱导的胃组织炎症中 MAPK 级联反应^[24], MAPK 通路是由 ERK、JNK、P38 组成的细胞信号转导通路, 在调控细胞和组织损伤触发的炎症进程中起着关键作用^[25]。本研究发现摄入乙醇可显著增加 MAPK 相关基因等表达, 相反, SCCL 预处理显著抑制了 ERK/JNK/P38 等 mRNA 的表达; SCCL 对上述 MAPK 机制的调节与其对酒精引发胃黏膜损伤的保护作用相一致。众多研究表明, MAPK 级联激活和 NF- κ B 信号转导通路是炎症调节所必需的^[26-28], TNF- α 作为胃溃疡常见的炎症攻击因子之一, 作用糖基化受体 TNFR1 后募集接头蛋白 TRAF2, 然后促使 I κ -B α 降解并磷酸化 NF- κ B 激活入核, 诱导一系列炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达, 引起级联放大反应, 加重胃黏膜的损伤, 影响溃疡愈合进程。结果表明, SCCL 可显著抑制 TNF- α 刺激后胃黏膜组织 TNFR1/TRAF2/IKK/NF- κ B 的 mRNA 表达, 提示 SCCL 可能是通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路的激活进而减少促炎细胞因子的产生从而起到预防保护酒精性胃溃疡作用。

4 结论

海参蒸煮液预防胃溃疡的作用机制可能是通过增强机体胃黏膜完整性、改善氧化应激和炎症水平, 从而减少酒精直接对胃组织造成的氧化损伤及炎症级联反应, 提示海参蒸煮液具有开发为预防保护胃溃疡食品或药品的潜能。

参 考 文 献

- [1] SHI H, WANG F Y. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer *in vivo/vitro*[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 592-600.
- [2] 徐颖, 王斌, 姜启兴, 等. 壳寡糖对酒精诱导的大鼠肠道损伤的干预作用[J]. 食品科学, 2021, 42(3): 158-164.
XU Y, WANG B, JIANG Q X, et al. Intervention effect of chitooligosaccharide on alcohol-induced intestinal damage in rats[J]. Food Science, 2021, 42(3): 158-164.
- [3] 王永学. 中医不同方药对大鼠急性酒精性胃黏膜损伤防治作用的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
WANG Y X. Experimental study on preventive and therapeutic effects of different traditional Chinese medicine prescriptions on acute alcoholic gastric mucosal injury in rats[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2013.
- [4] TANAKA K, NISIMOTO K, TOMISATO W, et al. Adaptive cytoprotection induced by pretreatment with ethanol protects against gastric cell damage by NSAIDs[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2004, 49: 210-217.
- [5] 李学敏. 海参及海参岩藻聚糖硫酸酯对小鼠黏膜免疫的调节作用[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2014.
LI X M. Regulating effects of sea cucumber and sea cucumber fucoidan on mucosal immunity in mice[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2014.
- [6] 刘艳青, 李国云, 高焱, 等. 海参硫酸软骨素对大鼠酒精性胃溃疡的保护作用[J]. 食品科学, 2011, 32(19): 201-204.
LIU Y Q, LI G Y, GAO Y, et al. Protective effect of chondroitin sulfate from sea cucumber against alcohol-induced gastric ulcer in rats[J]. Food Science, 2011, 32(19): 201-204.
- [7] LI X Y, QIAO X J, ZHANG C P, et al. Protective effect of holothurian intestine against indomethacin induced gastric mucosal damage in rats [J]. Journal of Ocean University of China, 2017, 16: 547-554.
- [8] 陈德玲. 海参加工液的高值化综合利用[D]. 大连: 大连理工大学, 2013.
CHEN D L. High-valued and comprehensive utilization of waste liquor of processing sea cucumber[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2013.
- [9] 王婧媛, 王联珠, 孙晓杰, 等. 海参加工工艺、营养成分及活性物质研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(11): 2749-2755.
WANG J Y, WANG L Z, SUN X J, et al. Research progress on processing technology, nutritive components and active substances of sea cucumber [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2018, 9(11): 2749-2755.
- [10] 孙美玲, 殷廷, 张钦, 等. 海参水煮液中 ACE 抑制肽的分离纯化[J]. 大连工业大学学报, 2019, 38(1): 15-18.
SUN M L, YIN T, ZHANG Q, et al. Purification

- and characterization of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from the sea cucumber cooking water[J]. Journal of Dalian Polytechnic University, 2019, 38(1): 15–18.
- [11] ZHANG X Y, LI N, DONG X F, et al. Study on anti-inflammatory activity of polysaccharide extracts from sea cucumber processing liquor[J]. Food and Drug, 2018, 20(2): 81–85.
- [12] 孙昊, 李楠, 董秀芳, 等. 海参水煮液多糖提取物免疫调节活性的研究[J]. 食品科技, 2017, 42(12): 180–184, 190.
- SUN H, LI N, DONG X F, et al. Immunoregulatory activity of polysaccharide extracts from sea cucumber processing liquor[J]. Food Science and Technology, 2017, 42(12): 180–184, 190.
- [13] 魏晴, 梁珊珊, 熊瑞, 等. 艳山姜提取物对急性胃溃疡模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2190–2195.
- WEI Q, LIANG S S, XIONG R, et al. Study on the protective effect of alpinia zerumbet extract on acute gastric ulcer model mice[J]. China Pharmacy, 2020, 31(18): 2190–2195.
- [14] SANGIOVANNI E, VRHOVSEK U, ROSSONI G, et al. Ellagitannins from *Rubus* berries for the control of gastric inflammation: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. PLoS One, 2013, 8: e71762.
- [15] WANG S Q, LIU F X, WU J, et al. Study on optimization of extraction process and resistance to oxidation of polypeptide from sea cucumber waste liquid[J]. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 2020, 559(1): 012025.
- [16] 李楠, 冯丁丁, 熊欣, 等. 海参水煮液多糖体外免疫调节活性的研究[C]. 中国食品科学技术学会第十三届年会论文摘要集. 北京: 中国食品科学技术学会, 2016: 2.
- LI N, FENG D D, XIONG X, et al. Study on immunomodulatory activity of sea cucumber processing liquor polysaccharide *in vitro*[C]. Abstracts of the 13th Annual Meeting of CIFST. Beijing: Chinese Institute of Food Science and Technology, 2016: 2.
- [17] 阮研硕, 赵江燕, 李艳梅, 等. 岩藻多糖对急性酒精性胃黏膜损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2015, 15(1): 19–24.
- RUAN Y S, ZHAO J Y, LI Y M, et al. The protective effects of fucoidin on the ethanol-induced gastric mucosal lesion in rats[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2015, 15(1): 19–24.
- [18] MIKKO N, MIKKO S, Local acetaldehyde an essential role in alcohol-related upper gastrointestinal tract carcinogenesis[J]. Cancers, 2018, 10(1): 1–11.
- [19] WANG Y C, SU W, ZHANG C Y, et al. Protective effect of sea cucumber (*Acaudina molpadioides*) fucoidan against ethanol-induced gastric damage[J]. Food Chemistry, 2012, 133(4): 1414–1419.
- [20] XU X Q, CHANG Y G, XUE C H, et al. Gastric protective activities of sea cucumber fucoidans with different molecular weight and chain conformations: A structure-activity relationship investigation[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2018, 66(32): 8615–8622.
- [21] CHEN W C, WU D, JIN Y L, et al. Pre-protective effect of polysaccharides purified from *Hericium erinaceus* against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 159: 948–956.
- [22] DEMERDASHE A A, MENZE E T, ESMAT A, et al. Protective and therapeutic effects of the flavonoid pinocembrin in indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats: Impact of anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2021, 394(7): 1411–1424.
- [23] LIU Y Z, SUI D Y, FU W W, et al. Protective effects of polysaccharides from *Panax ginseng* on acute gastric ulcer induced by ethanol in rats[J]. Food & Function, 2021, 12: 2741–2749.
- [24] HIDEKAZU S, TOSHIHIRO N, HITOSHI T, et al. Roles of oxidative stress in stomach disorders[J]. Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition, 2012, 50(1): 35–39.
- [25] CI X X, REN R, XU K, et al. Schisantherin a exhibits anti-inflammatory properties by down-regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-treated RAW264.7 cells[J]. Inflammation, 2010, 33(2): 126–136.
- [26] YASIN D, KARABOA H, POLAT F R, et al. Royal jelly attenuates gastric mucosal injury in a rat ethanol-induced gastric injury model[J]. Molecular Biology Reports, 2020, 47: 8867–8879.
- [27] ZHONG J J, WANG Z F, XIE Q, et al. Shikonin ameliorates D-galactose-induced oxidative stress and

cognitive impairment in mice via the MAPK and nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 83: 106491.

[28] KO I G, HWANG J J, CHANG B S, et al. Poly-

deoxyribonucleotide ameliorates lipopolysaccharide - induced acute lung injury via modulation of the MAPK/NF- κ B signaling pathway in rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 83: 106444.

Preventive Effect of Sea Cucumber Cooking Liquid on Alcoholic Gastric Ulcer in Mice

Cai Weizhen¹, Zhang Lei¹, Ding Ning², Wang Qinghui¹, Hu Wei³, Wang Jingfeng^{1*}

¹*Ocean University of China, Qingdao 266000, Shandong*

²*Qingdao Malvern College, Qingdao 266000, Shandong*

³*Shandong Haodangjia Ocean Development Co. Ltd., Weihai 264200, Shandong*

Abstract Objective: To investigate the preventive and protective effect of SCCL on acute alcoholic gastric ulcer in mice and its mechanism. Methods: The mice model of acute gastric ulcer was established by intragastric administration of 85% ethanol after fasting. The macroscopic state of the gastric tissue was evaluated and the ulcer index was calculated. The pathological changes of gastric mucosa cells were observed by H&E staining. The biochemical indexes related to oxidative stress and inflammatory factors were measured to evaluate the anti-oxidation and anti-inflammatory ability of sea cucumber cooking liquid on mice with acute alcoholic gastric ulcer. The expression of MAPK/NF- κ B signaling pathway related genes in gastric tissues was determined by qRT-PCR. Results: Compared with model group, gastric ulcer index and gastric mucosal cell damage degree were significantly improved in SCCL group, oxidative stress factor and inflammatory factor in gastric tissue tended to normal levels, and the expression of MAPK/NF- κ B related genes were down-regulated. Conclusion: SCCL can prevent and protect alcohol-induced acute gastric ulcer by improving oxidative stress and inflammation levels in mice.

Keywords sea cucumber cooking liquid; alcoholic gastric ulcer; oxidative stress; inflammatory factor; MAPK/NF- κ B pathway