

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 28 日 第 26 卷 第 30 期 (Volume 26 Number 30)



30 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

目次

2018年10月28日 第26卷 第30期 (总第614期)

述评

- 1735 Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长森

基础研究

- 1742 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

- 1748 miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

临床研究

- 1758 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

- 1765 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

文献综述

- 1772 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

临床实践

- 1778 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

- 1784 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

消 息

- 1747 《世界华人消化杂志》正文要求
1757 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1764 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1771 《世界华人消化杂志》栏目设置
1788 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

席惠君, 海军军医大学第一附属医院, 副主任护师, 硕士研究生导师, 主攻护理教育和内镜的感染控制方向, 近5年来, 以第一作者或通讯作者共发表学术论文19篇, 其中中文核心期刊13篇, SCI收录6篇, 累计IF = 18.745, 单篇最高IF = 4.16. 主编副主编著作9部, 获批专利10项, 并获得军队医疗成果三等奖及学校教学成果二等奖. 2016年获评上海市“左英”护理奖, 并当选“左英”联合会副主任委员.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

EDITORIAL

- 1735 Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

Yang Y, Wang K, Wang CM

BASIC RESEARCH

- 1742 Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

Qiu L, Hu Y, Deng ZM

- 1748 MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J

CLINICAL RESEARCH

- 1758 Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H

- 1765 Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW

REVIEW

- 1772 Etiology related irritable bowel syndrome animal models

Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL

CLINICAL PRACTICE

- 1778 Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

Yang JF, Chen S, Xia HW

- 1784 Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

Wang CY, Long F

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui-Jun Xi, Deputy Chief Nurse, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

张方, 翁志军, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利, 上海市
针灸经络研究所针灸免疫室 上海市 200030

吴璐一, 上海市气功研究所 上海市 200030

张方, 研究实习生, 研究方向为针灸治疗肠腑疾病的基础与临床研究.

基金项目: 国家973计划项目课题, No. 2015CB554501; 上海市青年科技
英才扬帆计划项目, No. 18YF1421600; 上海市卫生和计划生育委员会科研课
题, No. 20174Y0015; 上海市自然科学基金项目, No. 16ZR1433500; 上
海市卫生和计划生育委员会科研课题, No. 201540167.

作者贡献分布: 本文综述由张方完成; 翁志军与吴璐一参与修改; 资料搜
集由包春辉与杨玲完成; 资料筛选由张方与赵敏完成; 刘慧荣、吴焕淦
及周次利负责审核.

通讯作者: 周次利, 副研究员, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针
灸经络研究所针灸免疫室. zhoucili2010@126.com
电话: 021-64690267

收稿日期: 2018-08-10

修回日期: 2018-09-15

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

Etiology related irritable bowel syndrome animal models

Fang Zhang, Zhi-Jun Weng, Lu-Yi Wu, Chun-Hui Bao, Ling Yang, Min Zhao, Huan-Zhen Wu, Hui-Rong Liu, Ci-Li Zhou

Fang Zhang, Zhi-Jun Weng, Chun-Hui Bao, Ling Yang, Min Zhao, Huan-Zhen Wu, Hui-Rong Liu, Ci-Li Zhou, Department of Acupuncture and Immunity, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shanghai 200030, China

Lu-Yi Wu, Shanghai Qigong Research Institute, Shanghai 200030, China

Supported by: National 973 Program, No. 2015CB554501; Shanghai Youth Science and Technology Talents Sailing Project, No. 18YF1421600; Shanghai Health Planning Commission Research Project, No. 20174Y0015; Shanghai Natural Science Foundation Project, No. 16ZR1433500; Shanghai Health and Shanghai Health and Planning Committee Project, No. 201540167.

Correspondence to: Ci-Li Zhou, Associate Researcher, Department of Acupuncture and Immunity, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. zhoucili2010@126.com

Received: 2018-08-10

Revised: 2018-09-15

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common chronic functional disease of the gastrointestinal tract. Its incidence is increasing worldwide. However, its etiology and pathogenesis are not clear yet, although some factors, such as visceral hypersensitivity, intestinal infection, mental state, gastrointestinal hormones, intestinal flora, and genetic factors, are widely accepted. Great progress has been made in the study of animal models related to the etiology and pathogenesis of IBS. This article summarizes the domestic and international etiology related animal models of IBS, in order to provide reference for choosing appropriate animal models in the basic research of IBS.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Pathogenesis; Animal model

Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL. Etiology related irritable bowel syndrome animal models. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1772-1777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1772>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于慢性

功能性肠道疾病, 其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。目前病因和发病机制尚不完全明确, 较为公认的病因包括内脏高敏感、肠道感染、精神心理、胃肠激素、肠道菌群紊乱、基因遗传等因素。因此, 研究者研发了多种与IBS病因相关的动物模型, 取得了重大研究进展并普遍应用于基础实验研究。本文概括总结了目前与IBS病因相关的国内外通用的动物模型的制作方法, 以期为IBS基础研究的动物模型选择提供参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 内脏高敏感; 病因; 动物模型

核心提要: 临床观察及流行病学调查证实肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病有逐渐上升趋势。本文综述了与病因相关的IBS动物模型, 如内脏高敏感相关的IBS动物模型、肠道感染相关的IBS动物模型、精神心理因素相关的IBS动物模型和胃肠激素改变相关的IBS动物模型等, 以期为IBS的基础研究提供依据。

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周炎利. 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1772-1777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1772>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床消化内科常见疾病, 以腹痛腹泻、腹部不适, 并伴排便习惯、大便性状改变, 排便后症状改善, 持续存在或间歇发作为主要临床表现, 但又缺乏形态学及生物化学指标异常改变的一组临床综合征^[1,2]。该疾病与其他功能性肠道疾病有症状重叠的特点, 诊断时多依靠症状、体征以及排除诊断, 需要排除溃疡性结肠炎、Crohn病、胃肠道肿瘤等其他能引起上述症状的疾病^[3,4]。IBS在世界范围内患病率都比较高, 流行病学资料显示: IBS在全球范围内的患病率为1.1%-29.2%, 西方国家的患病率为6.0%-29.2%, 东方国家为1.1%-19.9%^[5], 中国为0.82%-11.5%^[6]。IBS作为一种常见的消化系统疾病, 其腹痛、排便习惯改变等临床特点给人们的日常生活和工作带来了极大不便, 不仅降低了人们的生活质量, 而且浪费了巨大的人力、物力和财力。然而迄今为止, 尚未对其病因和发病机制进行系统阐述, 但与多种因素高度相关, 包括内脏高敏感、情绪心理、胃肠激素、肠道菌群、感染、基因遗传等因素。自20世纪以来, 大量学者对IBS的病因、发病机制和动物模型进行了大量的基础

研究, 已取得了重大进展, 在机制研究中研发出多种动物模型, 然而并未形成公认的可以同时再现多种病因的动物模型。本文概括总结了近年来IBS的病因及相关动物模型的研究进展, 综述如下。

1 IBS相关病因

内脏高敏感是指引起内脏疼痛或不适的刺激阈值明显降低, 肠道对各种机械、化学等伤害性刺激反应增强, 包括内脏痛觉过敏、痛觉异常, 对扩张刺激的敏感性增强、反应性增加的现象^[7], 是目前公认的IBS病因和发病机制之一, 临床^[8]和动物^[9]实验都证实了内脏高敏感在胃肠道内脏痛中扮演重要角色; 肠道感染也被认为是诱发IBS的独立危险因素, 在IBS的发病中也发挥重要作用^[10], 有3.7%-36%的急性细菌性胃肠炎患者最终发展为IBS^[11]; 精神心理因素是IBS发生的另一个重要因素, 有研究表明30%-50%的IBS患者存在不同程度的心理障碍或精神异常的表现^[12], 包括个性改变、焦虑、抑郁、瘾病、精神症状躯体化等, 但也包括因情绪过度紧张或应激后形成本病; 胃肠激素作为一类胃肠功能调节肽, 能够通过内分泌、旁分泌、腔分泌这三种方式作用于靶细胞, 对胃肠道的诸多生理功能起着调控作用^[13], 研究发现某些胃肠激素的分泌异常会对胃肠动力、内脏敏感性及胃肠道免疫反应有一定影响, 在IBS的病理生理过程中起重要作用^[14]; 肠道菌群是微生物栖息在肠道的复杂生态系统的总称^[15], 随着细菌核糖体方面16sRNA检测技术的发展, 已发现IBS患者肠道菌群结构与健康人群存在着较大差异, 也有研究发现, IBS患者大肠杆菌的含量明显增加, 铜绿假单胞菌数量较健康人显著升高, 肠道益生菌如双歧杆菌和乳酸菌较健康人减少等等^[16,17]; 基因遗传因素在IBS发病中同样发挥了重要作用, 部分IBS患者在一定程度上存在家族聚集性^[18], IBS的患病风险在一级亲属以及二级、三级亲属间有增加趋势, 说明IBS有家族聚集类的基因组成部分^[19]; 其他如性别、食物药物因素也与IBS的发生发展也密切相关: 最新文献报道表明我国IBS发病率有升高趋势, 其中女性构成比占61.2%, 男性构成比占38.8%, 男女比例约1:1.6^[20]; IBS的发生可能与患者对某种或多种食物不耐受或过敏有关, 如乳糖、酒、牛奶及其他生冷、辛辣、油腻的食物^[21], 而抑酸药物、抗生素、 β 受体阻滞剂、非甾体类消炎药、硝酸甘油类药物等可诱发IBS, 但药物与IBS的关系是互为因果关系, 还是混杂有其他因素的影响, 尚不能定论^[22]。

2 IBS病因相关动物模型

2.1 直结肠球囊扩张诱发IBS动物模型 现代研究表明,

内脏高敏感可作为IBS的特征性指标^[23], 因此研究出与之相应的动物模型就显得尤为重要. 2000年, AL-chaer等^[24]人研发出一种慢性内脏高敏感大鼠模型, 至今还在国际范围内广泛使用. 本疾病模型采用机械性刺激因素造成了成年鼠时期持续存在的内脏高敏感性. 具体方法为: 对出生第8天的雄性乳鼠, 采用球囊内注水的方法给予直结肠球囊扩张刺激, 通过血压计检测等同于60 mmHg的压力刺激, 每天2次, 每次持续1 min, 2次之间间隔30 min, 共刺激2 wk, 第26天母乳鼠分笼饲养, 刺激结束后的2 wk内不进行任何刺激, 第6周采用腹部撤回反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分来鉴定模型. 这个模型严格依赖于对结肠的操作, 然而, 成年动物结肠黏膜没有观察到组织病理学变化. 但是新生结肠过敏(neonatal colonic irritation, nCI)能导致成年动物的神经兴奋性和通透性改变, 以及内脏过敏^[25]. 此造模方法的优点是可引起大鼠内脏敏感性显著增高, 结论可靠, 模型稳定性强^[26]; 缺点是实验动物周龄小, 操作不当易导致动物死亡, 且模型制备时间长, 造模的球囊还没有形成一个统一标准.

2.2 病原体感染后形成IBS动物模型 病原体感染后形成的IBS模型: 该模型主要采用寄生虫感染法制作IBS动物模型^[27]. 常用啮齿类柠檬酸杆菌、空肠弯曲杆菌、旋毛虫感染法, 其中旋毛虫感染法最为常见. 取已感染旋毛虫大鼠的肌肉剪碎后, 用2.5%胃蛋白酶+0.5%盐酸混合液消化, 置于37 °C消化12-20 h, 然后经筛过滤, 滤液用生理盐水反复沉淀洗涤3-5次, 收集旋毛虫幼虫胞囊悬于生理盐水中, 造模时每只小鼠给予0.1 mL含350-400个幼虫的生理盐水混悬液灌胃, 感染后第8周用腹部撤回反射及结肠传输功能试验鉴定模型^[28]. 旋毛虫感染也被用于在大鼠和小鼠中产生长期结肠过敏. 在感染后8 wk, 大鼠的腹直肌放电反应明显增强, 谷氨酸受体表达增加^[29], 小鼠的AWR评分升高^[30], 可通过多种益生菌菌株抑制^[31]. 病原体感染后动物模型与人体感染后IBS的病理表现较相似, 较好地模仿了感染后持续神经肌肉功能紊乱、内脏敏感性增高, 但病原体炎症在动物选择上有种属特异性, 重复性差. 此外, 在使用感染后模型应采取额外的预防措施以保护实验者免受病原体侵害. 在每一种刺激引起的炎症中, 结肠炎症恢复后并不一定表现出对球囊扩张过敏, 因此, 需要在恢复期监测初始炎症损伤的急性效应(如大便/腹泻、体重减轻、隐性或显性出血), 以帮助预测哪些动物可能出现炎症后结肠过敏. 最理想的情况是, 在测试治疗干预前应该评估结肠扩张的敏感性, 只有那些经证实的结肠过敏的动物才会被用于后续的测试.

2.3 炎性刺激物致炎后形成IBS动物模型 炎症后IBS模

型(也简称PI-IBS): 该模型主要通过化学物质刺激动物肠道来模拟IBS炎症这一病因, 常用的化学物质包括三硝基苯磺酸(TNBS)、乙酸^[32]、酵母聚糖等, 通过灌肠或灌胃方式给药, 其中以TNBS动物模型应用最广泛^[33]. 由于实验动物品系不同, TNBS的灌肠剂量也不相同, 如6周龄的Wistar和SD大鼠的给药剂量是30 mg/0.25 mL每只, 4 wk龄的C57小鼠的给药剂量是13 μg/0.1 mL每只, 给药一次, 于造模28 d后鉴定模型^[27,33-34]. 炎症后IBS模型可模拟PI-IBS的内脏高敏感、肠道动力紊乱、免疫异常等特点, 但不能确定炎症消退后感觉异常状态的持续时间, 且对同一品种动物也没有形成统一的TNBS剂量和模型评估时间点^[33-35]. 在急性结肠炎恢复后, 根据对大体形态、组织学和/或组织免疫激活标记物(细胞因子)的观察, 发现实验动物可能对结肠扩张产生超敏反应. TNBS灌肠后导致的结肠超敏与谷氨酸受体表达改变有关^[36], 在大鼠中, TNBS诱导的结肠炎诱发的内脏高敏感可持续存在14-112 d; 在小鼠中, TNBS诱导的结肠炎诱发的内脏高敏感可以持续存在14-28 d.

2.4 早期生活应激诱发IBS动物模型 早期生活应激(early Life stress, ELS)包括童年时的忽视、身体虐待和性虐待等, 越来越多临床研究证据表明, ELS病史是成人诸多疾病发展的一个危险因素^[37,38], 包括但不限于胃肠道疾病如IBS, 受影响的患者在童年时期的不良经历可能是正常人的2-4倍^[39]. 这些结果表明儿童期虐待史与大脑和肠道之间的异常双向沟通有关, 为ELS和成人胃肠道疾病症状之间的联系提供了可能的解释. 尽管ELS与胃肠道相关的异常并导致成人的生活质量下降有很强的相关性, 但是ELS是如何导致这些变化的机制仍不清楚. 虽然在动物模型中不能完全模拟人的ELS经历的复杂性质, 但ELS的动物模型是我们理解新生儿不良经历如何改变脑肠交互的重要工具, 这种交流可能导致内脏感知异常的发展.

与ELS相关的一个典型IBS动物模型是母婴分离: 实验动物为出生第2-14天的幼鼠, 每天母子分离180 min(幼鼠从母鼠笼中取出, 放入5 cm×15 cm盒中, 环境温度为32.0 °C±0.5 °C, 与母鼠分离结束后返回母鼠笼中), 从第15天开始不进行任何操作, 幼鼠在出生第22天后断奶, 并分笼饲养, 于第8周或体重达到250 g左右时进行模型鉴定^[40]. 母婴分离诱导的IBS模型较好地模拟了早期精神心理因素对于IBS的影响, 模型制作方法简单、容易成功^[41], 且更为符合Rome III标准提出的生物-社会-心理医学模式, 但大鼠并未出现肠道动力改变, 也没有排便习惯改变及大便性状异常, 仍具有一定的局限性^[42]. 但实验研究中多数对成年大鼠进行应激造模. 应激诱导的IBS动物模型种类较多, 包括束缚应激、拥挤

表 1 病因相关肠易激综合征动物模型制作存在的优缺点

病因相关IBS动物模型	模型优点	模型不足
结肠球囊扩张诱发IBS动物模型	结论可靠, 模型稳定性强	实验动物周龄小, 操作难度较大
病原体感染后形成IBS动物模型	行为学表现明显	操作不当易致实验人员感染
炎性刺激物致炎后形成IBS动物模型	模型制作方法简便、可重复	不能确定炎症消退后内脏高敏感状态的持续时间, 且对同一品种动物也没有形成统一的TNBS剂量和模型评估时间点
ELS刺激诱发IBS动物模型	模型制作方法简单、容易成功, 且更为符合Rome III标准提出的生物-社会-心理医学模式	动物模型中不能完全模拟人的ELS经历的复杂性质
胃肠激素改变诱发IBS动物模型	操作比较简单, 药物剂量能够统一, 是一个有前景的动物模型	模型的稳定性及可重复性需进一步验证

IBS: 肠易激综合征; ELS: 早期生活应激。

应激、避水应激、冷应激、热应激、游泳致疲劳、慢性激怒、电刺激、禁食禁水、夹尾致痛、高速震荡等。其中比较常用的是束缚应激: 实验动物为出生第8天的大鼠, 30%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉后, 采用纸带对前肩、前上肢及胸部进行束缚, 只限制对搔抓头面部, 不控制其活动。自大鼠清醒后开始计时, 束缚时间为2 h, 1次/d, 共14 d。造模结束后2 wk内不进行任何操作, 2 wk后再开始鉴定模型^[43,44]。应激导致的IBS动物模型能较好的模拟人类IBS症状, 如模型大鼠出现胃肠运动亢进、内脏敏感性增高、神经精神活动失调的病理表现^[26], 但造模方法中应激刺激强度不统一, 由于应激的强度不同也有可能产生应激性溃疡, 不利于研究。

2.5 胃肠激素改变诱发IBS动物模型 胃肠激素直接诱导的动物模型, 主要包括脑室/鞘内微注射动物模型和腹腔注射动物模型, 目前应用比较成熟的是促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)诱导的IBS动物模型。Taché等^[45]对清醒状态下的大鼠、狗脑室微注射CRF后, 观察发现胃排空减弱, 胃、十二指肠移动性运动复合波减弱, 小肠推进功能降低, 结肠蠕动增强。国内有研究报道, 给大鼠下丘脑室旁核内微注射CRF复制模型, 发现可促进结肠运动, 可以促使实验动物胃肠道发生类似应激状态下的反应^[46]。还有给予清醒状态下SD大鼠和C57B1小鼠腹腔注射CRF1激动剂Cortagine(10 μg/kg)模拟腹泻型IBS动物模型^[47]。此造模方法相对比较简单, 药物剂量能够统一, 能更好的研究IBS的发病机制, 只是目前还没有明确该模型的稳定性及可重复性, 模型制作相对不成熟, 但仍是一个有前景的动物模型。

以上针对几种单因素诱导IBS模型制作进行介绍, 各种动物模型制作中存在的优缺点进行简要对比如表1。

3 其他

IBS的动物模型种类较多, 结肠球囊扩张、病原体感染、炎性刺激物致炎、ELS刺激、胃肠激素改变等诱发的模型是国内外常用的动物模型。此外还有一些与病因相关的动物模型, 如肠道菌群失调动物模型: 给大鼠腹腔注射头孢呋辛钠10 mg/mL, 1 mL/d, 连续3 d, 停药7 d后, 再用川椒浸液灌胃刺激, 2次/d, 连续3 d, 川椒浸液3 d的总量(mL):大鼠体重(g) = 1:8^[48], 能成功建立IBS动物模型, 该方法诱导的IBS动物模型能较好的模拟肠道动力的改变、大便性状及次数的改变, 在研究肠道菌群在IBS发病机制中的作用有重要意义; 基因敲除动物模型: 该模型选择的实验动物比较单一, 是与研究因素相关的基因敲除的动物, 造模方法多为化学药物刺激, 如乙酸、酵母多糖^[49]等, 该动物模型对证实基因遗传因素在IBS的发生发展中发挥作用起决定性作用。

IBS动物模型除了单一因素动物模型, 常用的还有复合因素动物模型。例如心理刺激+药物导泻(束缚/电刺激/母婴分离+大黄/番泻叶)、心理刺激+肠道感染(束缚/夹尾/母婴分离+乙酸)、结肠球囊扩张+肠道感染(醋酸/芥子油/蓖麻油/旋毛线虫感染)、心理刺激+肠道感染+药物导泻(束缚/夹尾/母婴分离+醋酸+大黄/番泻叶)等。有学者认为复合因素复制的IBS模型大鼠在精神状况、体重、排便情况、直肠敏感性、肠推进运动等方面均符合IBS的诊断标准, 且更加贴近IBS临床上多病因、发病机制复杂的情况, 因此优于单因素动物模型^[40]。

4 结论

IBS的发生发展可能是多种因素共同作用的结果, 内脏高敏感、胃肠道感染、精神心理、胃肠激素、肠道菌

群、基因遗传等因素在IBS中的作用已得到证实, 相关的动物模型制作也逐渐成熟, 发病机制及相关治疗等研究已有长足的进展, 但仍有较多的问题需进一步研究解决。虽然目前IBS病因和发病机制的研究热点和重点是内脏高敏感和脑-肠轴异常, 但是基因遗传因素在IBS发病发展中的作用越来越受到重视, 其相关研究在探讨IBS易感性及对难治病例的基因型分析、临床新药筛选、个体化治疗等方面有重要意义, 与脑-肠轴有关的分子基因多态性在IBS的重要作用将是未来学者研究的重点和难点。另一方面, 由于IBS的诊断是以症状学为基础, 缺乏特异的生物学标志, 且其病因及发病机制尚未完全清楚, 临床表现也不尽相同, 因此确定一个公认的IBS动物模型比较困难, 且对动物模型的评判标准比较难以统一。单因素动物模型和复合因素动物模型比较, 前者不容易完整复制患者的病因、病机及临床症状, 但仅从IBS病理生理机制中的某一方面着手进行基础研究, 单因素动物模型不仅具有理论基础, 而且更合理; 复合因素复制的动物模型虽然比较接近临床患者的表现, 但在病因和发病机制的复杂化、多样化和个体化方面也存在一定的局限性。尽管如此, 深入对IBS病因、发病机制和动物模型的研究是非常重要的, 随着科学技术的不断进步, 有理由相信, 在不远的将来IBS动物模型制作会不断趋于完善, 能够比较全面的复制IBS患者的各种临床表现及发病机制, 对进一步开发针对发病环节的治疗方法和药物, 以及对IBS的诊断、个体化治疗、改善患者的生活质量及愈后等方面均有积极意义。

5 参考文献

- 1 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]
- 2 Sinagra E, Romano C, Cottone M. Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 486067 [PMID: 22956940 DOI: 10.1155/2012/486067]
- 3 吴淑娟, 潘建春. 肠易激综合征发病机制研究进展. 温州医科大学学报 2015; 45: 287-390 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.05.017]
- 4 邵亮, 吴华清. 肠易激综合征的治疗进展. 中国医药指南 2016; 14: 31-32 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2016.01.023]
- 5 Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 320-329 [PMID: 26095436 DOI: 10.5056/jnm14165]
- 6 Li DY, Dai YK, Zhang YZ, Huang MX, Li RL, Jia OY, Chen WJ, Hu L. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0189491 [PMID: 29253850 DOI: 10.1371/journal.pone.0189491]
- 7 Grundy D. What activates visceral afferents? *Gut* 2004; 53 Suppl 2: ii5-ii8 [PMID: 14960550 DOI: 10.1136/gut.2003.033415]
- 8 Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganie`re M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-1777 [PMID: 12055583]
- 9 Bercik P, Wang L, Verdú EF, Mao YK, Blennerhassett P, Khan WI, Kean I, Tougas G, Collins SM. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127: 179-187 [PMID: 15236184]
- 10 刘亮, 姚树坤. 肠易激综合征的可能相关致病因素和机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.033]
- 11 Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 43 [PMID: 25886744 DOI: 10.1186/s12876-015-0272-8]
- 12 Popa SL, Dumitrascu DL. Anxiety and IBS revisited: ten years later. *Clujul Med* 2015; 88: 253-257 [PMID: 26609253 DOI: 10.15386/cjmed-495]
- 13 Wouters MM, Boeckxstaens GE. Neuroimmune mechanisms in functional bowel disorders. *Neth J Med* 2011; 69: 55-61 [PMID: 21411840]
- 14 余超, 顾勤. 肠易激综合征与胃肠激素相关性中西医结合研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 240-242 [DOI: 10.13194/j.jlunivtcm.2013.04.242.yuch.086]
- 15 Young VB, Schmidt TM. Overview of the gastrointestinal microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 29-40 [DOI: 10.1007/978-0-387-09550-9_3]
- 16 吴高珏, 林琳. FODMAP饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展. 中国临床研究 2016; 29: 123-125 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.039]
- 17 王影, 李贞贞, 李先峰, 唐立. 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展. 中国微生态学杂志 2016; 28: 117-120 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201601030]
- 18 Kalantar JS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003; 52: 1703-1707 [PMID: 14633946]
- 19 Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut* 2015; 64: 215-221 [PMID: 24694578 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305705]
- 20 闫志辉, 崔立红, 王晓辉, 李超, 贺星, 弓三东. 肠易激综合征患者一般流行病学特征分析. 解放军医药杂志 2014; 26: 3-6 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.02.002]
- 21 李勤, 丰芬, 李源, 李青, 吴节. 肠易激综合征的流行病学研究近况. 湖南中医杂志 2014; 30: 143-145 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.03.079]
- 22 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 83-88
- 23 van Diest SA, Stanisor OI, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM. Visceral hypersensitivity in IBS: from bench to bedside. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 Suppl 2: S34-S35 [PMID: 22235465]
- 24 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385 DOI: 10.1053/gast.2000.19576]
- 25 Chaloner A, Rao A, Al-Chaer ED, Greenwood-Van Meerveld B. Importance of neural mechanisms in colonic mucosal and

- muscular dysfunction in adult rats following neonatal colonic irritation. *Int J Dev Neurosci* 2010; 28: 99-103 [DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2009.09.001]
- 26 余萍, 张成, 陈敏, 黄德铃. 肠易激综合征的动物模型选择分析及展望. *现代中西医结合杂志* 2016; 25: 112-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.01.042]
 - 27 Qin HY, Wu JC, Tong XD, Sung JJ, Xu HX, Bian ZX. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2011; 46: 164-174 [PMID: 20848144 DOI: 10.1007/s00535-010-0321-6]
 - 28 蔺蓉, 丁震, 马欢, 钱伟, 侯晓华. 旋毛虫感染后肠易激综合征大鼠内脏敏感性及CD4+/CD25+T细胞的变化特征. *中国中西医结合消化杂志* 2011; 19: 381-384
 - 29 Yang X, Sheng L, Guan Y, Qian W, Hou X. Synaptic plasticity: the new explanation of visceral hypersensitivity in rats with *Trichinella spiralis* infection? *Dig Dis Sci* 2009; 54: 937-946 [PMID: 19058006 DOI: 10.1007/s10620-008-0444-2]
 - 30 Long Y, Wang W, Wang H, Hao L, Qian W, Hou X. Characteristics of intestinal lamina propria dendritic cells in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 935-944 [PMID: 22141367 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07046.x]
 - 31 Wang H, Gong J, Wang W, Long Y, Fu X, Fu Y, Qian W, Hou X. Are there any different effects of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? *PLoS One* 2014; 9: e90153 [PMID: 24595218 DOI: 10.1371/journal.pone.0090153]
 - 32 Dolatabadi F, Abdolghaffari AH, Farzaei MH, Baeeri M, Ziarani FS, Eslami M, Abdollahi M, Rahimi R. The Protective Effect of *Melissa officinalis* L. in Visceral Hypersensitivity in Rat Using 2 Models of Acid-induced Colitis and Stress-induced Irritable Bowel Syndrome: A Possible Role of Nitric Oxide Pathway. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 490-501 [PMID: 29879761 DOI: 10.5056/jnm17035]
 - 33 苏敏. 肠安II号方对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导炎症后肠易激综合征(PI-IBS)大鼠肠黏膜免疫屏障的作用机制研究. 北京市: 中国中医科学院, 2014
 - 34 Castro J, Harrington AM, Garcia-Caraballo S, Maddern J, Grundy L, Zhang JM, Page G, Miller PE, Craik DJ, Adams DJ, Brierley SM. α -Conotoxin Vc1.1 inhibits human dorsal root ganglion neuroexcitability and mouse colonic nociception via GABAB receptors. *Gut* 2016; 1-12 [DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310971]
 - 35 严博, 邓莉, 陈建明. 肠易激综合征相关动物模型研究进展. *药学与临床研究* 2013; 21: 557-562 [DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2013.05.008]
 - 36 Suckow SK, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity. *Mol Pain* 2009; 5: 54 [PMID: 19772634 DOI: 10.1186/1744-8069-5-54]
 - 37 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 30144372 DOI: 10.1111/jgh.14446]
 - 38 Mohsenabadi H, Zanjani Z, Shabani MJ, Arj A. A randomized clinical trial of the Unified Protocol for Transdiagnostic treatment of emotional and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: evaluating efficacy and mechanism of change. *J Psychosom Res* 2018; 113: 8-15 [PMID: 30190053 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.003]
 - 39 Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 385-90.e1-3 [PMID: 22178460 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.018]
 - 40 Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, McRoberts JA, Mayer EA. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G307-G316 [PMID: 11804852 DOI: 10.1152/ajpgi.00240.2001]
 - 41 唐影. 两种慢性内脏高敏感大鼠模型的比较以及应激对内脏高敏感的影响. 福建医科大学, 2008
 - 42 林滨榕, 吴斌, 卓玲, 陈竞芳, 张睿. 幼鼠慢性内脏高敏感模型的建立及评价. *福建医科大学学报* 2010; 44: 116-119
 - 43 闫雪, 唐洪梅, 张庆业, 李得堂, 何嘉仑, 廖小红. 综合因素对肠易激综合征动物模型造模的影响. *现代医院(专业技术篇)* 2015; 15: 17-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2015.04.006]
 - 44 Williams CL, Villar RG, Peterson JM, Burks TF. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 611-621 [PMID: 2828144]
 - 45 Taché Y, Garrick T, Raybould H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology* 1990; 98: 517-528 [PMID: 2104814]
 - 46 刘清华. 肠易激综合征动物模型复制思路和方法. *国外医学(消化系疾病分册)* 2002; 22: 154-156
 - 47 Larauche MH, Yuan PQ, Gourcerol G, Wang LX, Pambukchian K, Brunnhuber S, Adelson DW, Million M, Rivier JE, Tache Y. S1824 Selective Peripheral Activation of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Receptor Type 1 (CRF 1) By Cortagine: A New Model of IBS-D-Like Symptoms in Rodents. *Gastroenterology* 2008; 134: A-277 [DOI: 10.1016/S0016-5085(08)61291-3]
 - 48 刘俊康, 陈杰, 吴小兰, 徐启旺. 细菌潜生体相关的IBS动物模型建立实验研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 243-246
 - 49 Liu SB, Zhang MM, Cheng LF, Shi J, Lu JS, Zhuo M. Long-term upregulation of cortical glutamatergic AMPA receptors in a mouse model of chronic visceral pain. *Mol Brain* 2015; 8: 76 [PMID: 26585043 DOI: 10.1186/s13041-015-0169-z]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

