

正丁酸盐诱导的大鼠非炎症性结肠致敏模型

叶建明, 胡品津, 薛存宽, 何学斌, 蒋朋, 汪晓珍

■背景资料

IBS的内脏致敏模型的制作方法很多,常用方法是用幼鼠给予机械或炎症性刺激、部分束缚刺激,费时较长,且一些炎症刺激物质如芥子油、三硝基苯磺酸(TNBS)、肠道感染等,可能造成肠道黏膜损害,与IBS真实情况不完全相符。本课题组采用正丁酸盐灌肠制作的非炎症性内脏高敏感模型制作时间短,无结直肠黏膜损害,且各项指标符合要求,在研究IBS的内脏高敏感中有一定的意义。

叶建明, 中山市人民医院消化内科 广东省中山市 528403
胡品津, 中山大学附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080
薛存宽, 何学斌, 蒋朋, 华中科技大学同济医学院老年医学研究所 湖北省武汉市 430077
汪晓珍, 中山市人民医院儿科 广东省中山市 528403
广东省中医药局建设中医药强省科研基金资助项目, No. 2007290
作者贡献分布: 叶建明与胡品津对此文所作贡献均等; 此课题由叶建明与胡品津设计; 研究过程由叶建明、胡品津、薛存宽、何学斌、蒋朋及汪晓珍操作完成; 研究所用缙草波春由薛存宽提供; 数据分析由叶建明完成; 本论文写作由叶建明完成。
通讯作者: 叶建明, 副主任医师, 528402, 广东省中山市石岐区孙文中路2号, 中山市人民医院消化内科. yjm3839@sina.com
电话: 0760-8840528
收稿日期: 2009-02-15 修回日期: 2009-04-10
接受日期: 2009-04-20 在线出版日期: 2009-05-28

A butyrate-induced model of non-inflammatory colonic hypersensitivity in rats

Jian-Ming Ye, Pin-Jin Hu, Cun-Kuan Xue, Xue-Bin He, Peng Jiang, Xiao-Zhen Wang

Jian-Ming Ye, Department of Gastroenterology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528402, Guangdong Province, China

Pin-Jin Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun-Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Cun-Kuan Xue, Xue-Bin He, Peng Jiang, Institution of Geriatric Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430020, Hubei Province, China

Xiao-Zhen Wang, Department of Pediatrics, Zhongshan people's Hospital, Zhongshan 528402, Guangdong Province, China

Supported by: the Foundation of Administration of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province on constructing advantageous province of Traditional Chinese Medicine, No. 2007290

Correspondence to: Jian-Ming Ye, Department of Gastroenterology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528402, Guangdong Province, China. yjm3839@sina.com

Received: 2009-02-15 Revised: 2009-04-10

Accepted: 2009-04-20 Published online: 2009-05-28

Abstract

AIM: To investigate Butyrate-enema's efficacy on visceral hypersensitivity in rats and to explore a new method of establishing a model of non-inflammatory colonic hypersensitivity in rats.

METHODS: Rats of the model group received

enemas of 1 mL of butyrate solution (300 mmol/L) twice a day for 6 d. After 3 d or 6 d when the model of visceral hypersensitivity was built, scores of abdominal withdrawal reflex (AWR) in colorectal distention (CRD) were recorded. Hypersensitivity parameters were determined. Meanwhile, the pressure thresholds of initial sensation and most endurance thresholds were recorded. Macroscopic and histologic activities of MPO and counting of mast leukocyte and eosinophile granulocyte were performed on colonic mucosa tissue at the end of the experiment.

RESULTS: Macroscopic and histologic activities of MPO analyses, counting of mast leukocyte and eosinophile granulocyte were not significantly different between control group and experimental group. At day 6, there was a significant increase in scores of CRD in experimental group against control group for the most pressure ($t = 9.25, P < 0.01$). There were a significant increase in average and highest pressure of colorectal motion in experimental group against control group ($t = 36.71, 15.02$, both $P < 0.01$).

CONCLUSION: Butyrate-enema may lead to colonic hypersensitivity while not bring damages to colonic mucosal structure. Colonic hypersensitivity has no correlation with mast cells.

Key Words: Butyrate; Irritable bowel syndrome; Visceral; Hypersensitivity; Wistar rats; Rectal distension

Ye JM, Hu PJ, Xue CK, He XB, Jiang P, Wang XZ. A butyrate-induced model of non-inflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(15): 1552-1557

摘要

目的: 研究正丁酸盐结肠灌注对大鼠结肠敏感性的影响, 探讨结肠致敏模型制作的新方法。

方法: Wistar大鼠每天接受浓度为300 mmol/L 丁酸盐1 mL从肛门灌肠2次, 共6 d。分别在造模3、6 d后以半定量的方法观察大鼠对直肠

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室; 蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

扩张(CRD)的反应, 进行结肠敏感性评估, 记录初始感觉压力和最大耐受压力. 实验后处死大鼠, 取距肛门10 cm的结直肠, 观察肠黏膜损伤指数, 病理检查观察组织病理改变.

结果: 模型组和盐水对照组均未见黏膜及黏膜下层组织结构破坏, 黏膜下嗜酸性粒细胞计数、肥大细胞计数无显著差异. 造模6 d模型组结肠运动最大压力较盐水对照组明显升高, 差异有显著意义($t = 9.25, P < 0.01$). 模型组初始压力感觉及最大耐受压力较盐水对照组明显降低, 差异有显著意义($t = 36.71, 15.02$, 均 $P < 0.01$).

结论: 正丁酸盐灌肠可以使结肠敏感性增加, 不破坏结肠黏膜组织结构, 结肠黏膜致敏与肥大细胞无关.

关键词: 正丁酸盐; 肠易激综合征; 内脏; 高敏性; 大鼠; 直肠扩张

叶建明, 胡品津, 薛存宽, 何学斌, 蒋朋, 汪晓珍. 正丁酸盐诱导的大鼠非炎症性结肠致敏模型. 世界华人消化杂志 2009; 17(15): 1552-1557
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1552.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的病因和发病机制并不完全清楚, 主要与肠道动力异常、内脏感觉异常、炎症、脑肠肽、遗传因素、食物因素以及近几年提出的肠道神经内分泌网络调控失常有关. 对于IBS的研究模型的制作有许多方法, 一些是通过刺激中枢(如新生期精神应激、创伤后应激紊乱), 一些通过刺激外周(如感染和炎症), 这些可对动物造成暂时或永久性损害^[1]. 上述模型只是模仿了IBS的某些生理特征, 有较大的局限性. 以往IBS被认为是由于肠功能紊乱和痛感异常所引起, 但近年来许多研究显示IBS与内脏的高敏感性异常现象有关, 内脏敏感性增高是IBS的重要病理生理特征之一, 是胃肠运动紊乱、腹痛及症状多样化的原因^[2]. 内脏高敏感性动物模型的建立有许多方法, 常用方法是用幼鼠给予机械或炎症性刺激、部分束缚刺激, 费时较长, 需8-21 d, 且一些炎症刺激物质如芥子油、三硝基苯磺酸(TNBS)、肠道感染等, 可能造成肠道黏膜损害, 与IBS真实情况不完全相符^[3-4]. Bourdu *et al*^[5]报道用正丁酸盐(butyrate)以不同浓度(8-1000 mmol/L)给成年大鼠灌肠, 发现造模仅3 d, 各项

指标符合要求, 除内脏敏感性增加外, 皮肤痛觉敏感性亦增加, 同时无肠黏膜损害. 我们以300 mmol/L丁酸盐进行如下实验, 观察丁酸盐对大鼠结肠内脏敏感性的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 Spague-Dawley ♂ 大鼠16只, 平均体重250 g, 由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供. 丁酸钠($C_4H_7O_2Na$)厦门农牧发展有限公司产, 批号2003.1456, 多聚甲醛, Sigma-Aldrich Chemie GmbH.

1.2 方法

1.2.1 正丁酸盐溶液配制: 正丁酸盐用pH为6.9的磷酸缓冲液配制成300 mmol/L溶液备用.

1.2.2 分组及造模: 将动物分为实验组及对照组, 各8只. 实验前让动物先适应环境1 wk, 1笼4只. 根据动物福利相关法律要求尽可能避免、减少动物不适. 丁酸盐(Butyrate)灌肠: 大鼠每天接受300 mmol/L丁酸盐从肛门灌肠2次, 每次1 mL, 共6 d. 灌肠管为直径2 mm的血管成形气囊代替Fogarty catheter管, 插入肛门深度为7 cm.

1.2.3 模型评估: 在造模3、6 d后进行. 用20 g/L的异氟烷(isoflurane)麻醉, 麻醉后放入40 cm×40 cm的盒内, 用长9 cm血管成形气囊, 插入距肛门7 cm处, 气囊可测压. 直肠扩张(colorectal distension, CRD)的压力为1.33、2.66、3.99、5.32、6.65、7.98 kPa, 以半定量的方法观察大鼠对CRD的反应. 评分标准为: 0分, 对CRD无反应; 1分, 简单的头部运动, 而后不动; 2分, 腹部肌肉收缩; 3分, 腹部肌肉收缩提起; 4分, 部分身体弓起, 胯部上提. 上述观测10 min. 记录初始感觉压力和最大耐受压力. 初始感觉压力即大鼠对结肠压力升高开始有行为反应时的压力. 最大耐受压力为大鼠在出现身体弓起, 胯部上提时的结肠压力.

1.2.4 标本留取: 实验结束后, 用30 g/L戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 剂量0.1 mL/100 g, 剪开颈总动脉插管灌注生理盐水, 剪开腹主动脉放血, 血放尽后予40 g/L多聚甲醛冲洗固定, 30 min后, 分别留取横结肠、直肠标本(2-3cm). 标本放入40 g/L多聚甲醛中固定, 梯度脱水、浸蜡, 制成蜡块备用.

1.2.5 观察结直肠病理改变: 处死大鼠后, 取距直肠15 cm肠段, 观察肠段损伤指数, 并留标本病理检查, HE染色, 用显微镜观察并予嗜酸性粒细胞和肥大细胞计数. 肉眼观用modified Morris

■**研发前沿**
IBS内脏高敏感模型制作方法很多, 但如何接近其发病机制而又制作简便、费时少是目前研究的热点.

■相关报道

Bourdu *et al*报道用正丁酸盐(butyrate)以不同浓度(8-1000 mmol/L)给成年大鼠灌肠,发现造模仅3 d,各项指标符合要求,除内脏敏感性增加外,皮肤痛觉敏感性亦增加,同时无肠黏膜损害。

scoring method: 0分,无损伤;1分,局部糜烂,但无溃疡;2分,有1处溃疡和炎症;3分,2处或/更多的地方有炎症或溃疡。

1.2.6 结肠运动压力变化:在结肠内插入测压气囊后,给予一定的初始压力(囊内注入0.2 mL生理盐水,初始压力为40 mmHg),连接压力换能器,用苹果计算机分析,记录时间为10 min. 分别记录平均压力、最大压力(均为记录压力减去基础压力)。

1.2.7 嗜酸性粒细胞和肥大细胞计数:在放大400倍的条件下,随机观察固有膜层10个视野,计数嗜酸性粒细胞和肥大细胞个数,表达为每视野平均细胞个数。

1.2.8 肠黏膜髓过氧化物酶(MPO)活性测定:大鼠处死后,取冻存结肠黏膜层组织称质量,在4℃下制成匀浆,收集上清液,用BECKMAN DU650分光光度计测定其在 A_{437nm} 值,并换算为酶活性单位(IU/g上清蛋白)。

统计学处理 统计数字以mean±SD表示,数据用方差分析、*t*检验分析,统计资料用统计表和图表示,所有资料用SPSS11.0统计软件分析。

2 结果

2.1 丁酸盐灌肠对各项生理参数的影响 用丁酸盐灌肠,与等量生理盐水灌肠比较,观察大鼠6 d内各项指标变化,发现体质量以及食物摄取、水摄取、尿量、粪干质量与体质量之比差异均无显著性($P>0.05$,表1)。

2.2 丁酸盐灌肠对结肠黏膜的影响 在4 wk实验结束后取结肠黏膜肉眼观察、放大镜下观察并检测MPO活性,予肥大细胞及嗜酸性粒细胞计数,结果显示:与生理盐水对照组比较,差异均无显著性($P>0.05$,表2)。

2.3 盐水对照组和模型组结肠组织改变 结肠组织石蜡包埋HE染色后,分别放大×40和×100倍观察,模型组和盐水对照组均未见黏膜及黏膜下层组织结构破坏(图1)。

2.4 第3、6天不同压力直肠扩张对模型的影响 压力为0、1.33、7.98 kPa时,两组积分无差异(标准差为0),在压力为2.66 kPa时积分差异无显著意义($t = -1, P>0.05$)、压力为3.99、5.32及6.65 kPa时,模型组较对照组积分明显升高,差异均有显著意义($t_1 = -4.58, P<0.01$; $t_2 = -3.66, P<0.01$; $t_3 = -3.06, P<0.05$,表3)。

2.5 造模3、6 d对结肠运动平均压力、最大压力及最大耐受压力的影响 造模3 d平均压力较

表 1 丁酸盐灌肠对各项生理参数的影响 (mean ± SD)

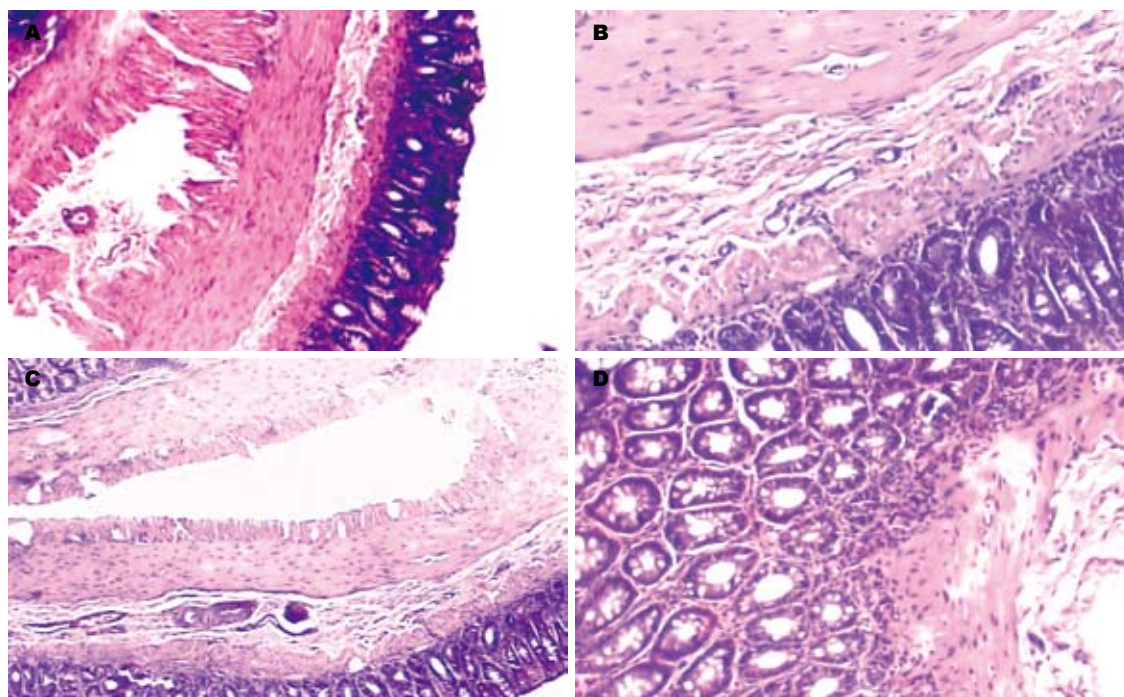
	0 d	3 d	6 d
体质量(g)			
丁酸盐	235 ± 3	260 ± 3	280 ± 4
生理盐水	253 ± 5	270 ± 6	285 ± 7
食物摄取/体质量			
丁酸盐	0.11 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01
生理盐水	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01
水摄取/体质量			
丁酸盐	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01
生理盐水	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01
尿量/体质量			
丁酸盐	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
生理盐水	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01
粪干质量/体质量			
丁酸盐	17 ± 2	18 ± 1	15 ± 1
生理盐水	15 ± 1	14 ± 1	16 ± 1

表 2 丁酸盐对结肠黏膜的影响

	生理盐水	丁酸盐肉眼损伤
评分		
Morris Score	0	0
MPO活性(IU/g蛋白)	ND	ND
组织学改变	无	无
肥大细胞	0.3 ± 0.01	0.2 ± 0.01
嗜酸性粒细胞	4.4 ± 1.20	3.6 ± 0.50

盐水对照组无显著改变($t_1 = -1.744, P>0.05$)、造模6 d模型组结肠运动平均压力较盐水对照组明显升高,差异有显著意义($t_2 = -3.81, P<0.01$)。造模组6 d与3 d比较,差异无显著意义($t = 0.28, P>0.05$,图2A)。造模3 d结肠运动最大压力较盐水对照组无显著差异($t = -1.47, P>0.05$)、造模6 d模型组结肠运动最大压力较盐水对照组明显升高,差异有显著意义($t = -3.81, P<0.01$)。造模组6 d与3 d比较,差异无显著意义($t = 0.28, P>0.05$)(图2B)。造模3 d、6 d模型组最大耐受压力较盐水对照组明显降低,差异有显著意义($t_1 = 23.64, P<0.01$; $t_2 = 20.56, P<0.01$)。模型组6 d与3 d最大耐受压力比较差异无显著意义($t = -1.53, P>0.05$,图2C)。

2.6 造模3、6 d的初始压力感觉 模型组初始压力感觉较盐水对照组明显降低,差异有显著意义($t_1 = 2.96, P<0.05$; $t_2 = 3.87, P<0.01$)。模型组6 d与3 d的初始压力感觉比较差异无显著意义($t = 0.55, P>0.05$,图2D)。



■应用要点

正丁酸盐为体内常见的食物代谢产物, 与其他化学药物比较具有接近不良反应小、不引起结肠黏膜损害、符合IBS的优点。

图 1 两组大鼠结肠组织病理变化(HE染色). A: 对照组(×40); B: 对照组(×100); C: 实验组(×40); D: 实验组(×100).

表 3 不同压力直肠扩张积分(分)

时间(d)	分组	压力(kPa)					
		1.33	2.66	3.99	5.32	6.55	7.98
3	对照组	1.00 ± 0.00	1.25 ± 0.46	1.38 ± 0.52	1.63 ± 0.74	2.50 ± 0.53	3.63 ± 0.52
	实验组	1.00 ± 0.00	1.38 ± 0.52	2.13 ± 0.35	3.25 ± 0.46	3.50 ± 0.43	3.75 ± 0.46
6	对照组	1.00 ± 0.00	1.25 ± 0.71	1.37 ± 0.52	1.63 ± 0.74	2.50 ± 0.76	3.50 ± 0.53
	实验组	1.00 ± 0.00	1.63 ± 0.74	2.38 ± 0.92	3.50 ± 0.53	3.63 ± 0.74	3.75 ± 0.71

3 讨论

法国学者Bourdu *et al*^[5]用不同浓度的正丁酸钠(8-1000 mmol/L)灌肠3 d, 发现结肠及皮肤敏感性增加, 且对结肠黏膜无器质性损害, 对大鼠的各项生理参数如体质量、食物摄取、水摄取、尿量、干粪质量及粪的水含量等无影响. 杜亚平 *et al*^[6]用200 mmol/L的正丁酸盐灌肠18 d, 发现可诱导内脏过敏, 亦无结肠黏膜组织病理学改变.

Drossman *et al*研究认为^[7-8]肥大细胞广泛存在于人类胃肠道, 其分布及状态改变与胃肠道的敏感性有关, 心理压力、肠道感染和食物过敏是IBS症状的诱发因素, 且多解释为肥大细胞激活所致^[9-13]. 本研究结肠组织病理学检查未见组织有炎症改变, MPO活性无增加, 炎性细胞亦无增加, 反应大鼠代谢的各项生理指标如体质量、食物摄取、尿量、粪量、粪水含量等与盐水对照组无差异, 这与法国学者结果一致.

在评价直肠扩张时的内脏敏感性, 以腹部

回撤反射记录和衡量大鼠直肠球囊扩张的初始感觉、最大耐受感觉和平均压力在研究中广泛使用^[14], 我们选择非麻醉大鼠进行上述实验, 避免了麻醉对内脏感觉的影响.

本研究选用300 mmol/L丁酸盐造模, 分别于第3天和第6天对有关指标进行检测, 发现第3天和第6天, 对从0-60 mmHg不同压力的直肠扩张, 直肠扩张反应在压力为0和10 mmHg, 各组无差异, 随着压力逐步升高, 积分亦逐步增加. 直肠扩张的初始压力感觉和最大压力耐受阈值均明显降低, 直肠运动的平均压力和最大压力均升高. 造模6 d与3 d比较, 除结肠运动平均压力和最大压力升高更明显外, 其余主观指标均无显著差异. 从上述指标看造模后内脏敏感性有明显升高, 造模3 d各项指标均基本符合模型要求, 增加3 d造模时间模型敏感性有所增加, 但与3 d比较差异无显著性.

对模型的评价有许多方法, 常用的有直肠

■同行评价

本研究通过正丁酸盐灌肠诱导制作产生内脏高敏感大鼠模型,为IBS的研究提供了有效工具,有一定实用价值。

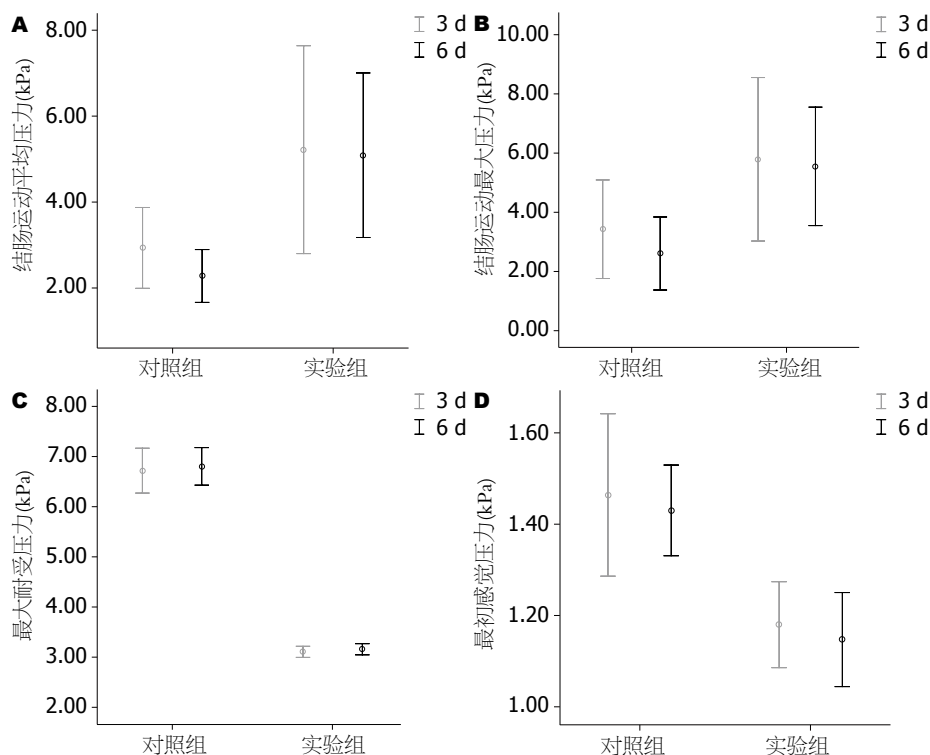


图2 造模3、6 d对结肠运动压力的影响。A: 平均压力; B: 最大压力; C: 最大耐受压力; D: 初始感觉压力。

扩张积分法、结肠动力检测法、对疼痛敏感性的皮肤针刺法、腹壁肌电活动记录法、脊髓诱发电位记录法及组织病理学检测^[3,15-16]等,以直肠扩张观察腹部回缩反射(AWR)最常用,能在某种程度上反应大鼠的内脏敏感性,且实验方法简便易行。本模型的成功在4方面有重要意义:(1)可直接用成年鼠造模,使实验简化,操作更容易;(2)用时较少,仅用3-6 d就可造模成功;(3)对黏膜无损害,更接近IBS的真实情况,更能反应IBS的实质;(4)不改变体质量、食物摄取、尿量、粪量等生理参数,符合IBS为功能性肠病的要求。一般认为IBS模型的内脏高敏感雌鼠更明显^[17],这与临床上常见的女性IBS患者对直肠扩张比男性更敏感是一致的^[18]。尽管本实验的所选大鼠为雄性,但实验结果符合要求。用正丁酸盐造模的原理主要是与正丁酸盐影响结肠黏膜下肽能C-纤维的敏感性有关,使肽能C-纤维发生可塑性改变。肽能C-纤维与IBS的内脏高敏感有明确的关系^[19],他直接影响脊髓背角的神经传导。如乳鼠用辣椒素破坏C-纤维,则正丁酸盐不能诱导形成IBS模型。当乳鼠用辣椒素预处理后,可下调脊髓伤害性信号输入,导致VR1辣椒素受体(TRPV1)选择性的消除。还可修饰调节脊髓背角对脊髓伤害的甩尾反射,TRPV1还广泛分布于脑组织及一些与伤害性反应有关的中枢组织,如导水管周围灰质、丘脑的神经元,真正确切

的功能还不太清楚。肽能C-纤维含钙相关调节蛋白(CGRP),可被CGRP受体拮抗剂CGRP8-37阻断, Friese *et al*报道 μ 和 κ 鸦片受体激动剂可降低CGRP诱导的腹痛^[20]。NK1受体拮抗剂对疼痛阈值无影响,也意味着P物质无影响,不过也有相反的报道^[21]。普遍认为IBS的发病与食物因素有相当大的关系,一些食物以及一些食物的代谢产物可引起IBS及其他功能性胃肠病。研究发现部分IBS患者结肠正丁酸水平升高^[5],可能与摄食含某种纤维的食物有关,所以对待人们普遍认为的食物纤维对IBS有利的观点需区别对待。我们所用的正丁酸盐为体内常见的食物代谢产物,与其他化学药物比较具有接近不良反应小、不引起结肠黏膜损害、符合IBS的优点。

4 参考文献

- 1 Diop L, Raymond F, Fargeau H, Petoux F, Chovet M, Doherty AM. Pregabalin (CI-1008) inhibits the trinitrobenzene sulfonic acid-induced chronic colonic allodynia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1013-1022
- 2 Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i67-i71
- 3 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
- 4 Mayer EA, Naliboff BD, Chang L. Evolving pathophysiological model of functional

- gastrointestinal disorders: implications for treatment. *Eur J Surg Suppl* 2002; 3-9
- 5 Bourdu S, Dapigny M, Chapuy E, Artigue F, Vasson MP, Dechelotte P, Bommelaer G, Eschaliere A, Ardid D. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology* 2005; 128: 1996-2008
- 6 杜亚平, 刘谦, 钱伟, 侯晓华. 丁酸钠溶液灌肠对大鼠内脏感觉的影响. *胃肠病学* 2008; 13: 91-94
- 7 Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131
- 8 Austin GL, Dalton CB, Hu Y, Morris CB, Hankins J, Weinland SR, Westman EC, Yancy WS Jr, Drossman DA. A Very Low-Carbohydrate Diet Improves Symptoms and Quality of Life in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Mar 10. [Epub ahead of print]
- 9 董文珠, 邹多武, 李兆申, 许国铭, 邹晓平, 朱爱勇, 尹宁, 满小华. 肠易激综合征患者内脏高敏感性的机制研究. *中华消化杂志* 2004; 24: 18-22
- 10 康明祥, 贾红. 肠易激综合征内脏高敏感性机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1554-1558
- 11 Gui XY. Mast cells: a possible link between psychological stress, enteric infection, food allergy and gut hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 980-989
- 12 Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Mast cell degranulation induces delayed rectal allodynia in rats: role of histamine and 5-HT. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 727-737
- 13 陈文科, 邹益友, 李富军, 罗丹. 肠易激综合征精神心理因素、肠黏膜肥大细胞及5-羟色胺的变化. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 46-50
- 14 郭玉婷, 李延青, 庄明蕊, 欧阳建东, 夏培军, 左秀明, 张海燕, 匡荣光, 袁海鹏. 替加色罗治疗内脏高敏感大鼠前后感觉阈值的变化. *胃肠病和肝病杂志* 2004; 13: 377-380
- 15 王敬东. 脑-肠互动在肠易激综合征发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3299-3301
- 16 胡品津. 从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征. *中华消化杂志* 2003; 23: 261-262
- 17 任天华, 胡品津, 胡志远, 沈祖尧. 新生儿母婴分离对大鼠成年后结直肠扩张后5-羟色胺表达的影响. *中山大学学报(医学科学版)* 2004; 25: 234
- 18 Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 11-16
- 19 Mayer EA, Naliboff B, Lee O, Munakata J, Chang L. Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 2: 65-69
- 20 Friesen N, Diop L, Chevalier E, Angel F, Rivière PJ, Dahl SG. Involvement of prostaglandins and CGRP-dependent sensory afferents in peritoneal irritation-induced visceral pain. *Regul Pept* 1997; 70: 1-7
- 21 Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39-40

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (常务副总编辑: 张海宁 2009-05-28)