

肠易激综合征国内实验研究现状的调查

吴晓亮, 孙建华

■背景资料

肠易激综合征(IBS)发病率较高, 罗马Ⅲ标准、成人IBS诊治新指南、我国肠易激综合征共识意见等一系列IBS诊断标准的更新, 掀起了国内IBS的研究热潮, 由于IBS机制尚不明确, 目前研究成果仍没有达成共识, 其研究内容和方法多样化, 缺乏统一的标准。

吴晓亮, 南京中医药大学 江苏省南京市 210029
孙建华, 江苏省中医院 江苏省南京市 210029
江苏省中医药领军人才基金资助项目, No. LJ200905
作者贡献分布: 本文由吴晓亮完成; 孙建华审校。
通讯作者: 孙建华, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中中路155号, 江苏省中医院针灸康复科, drjhsun@qq.com
收稿日期: 2010-09-07 修回日期: 2010-09-18
接受日期: 2010-09-25 在线出版日期: 2010-12-18

Irritable bowel syndrome: current state of experimental research in China

Xiao-Liang Wu, Jian-Hua Sun

Xiao-Liang Wu, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
Jian-Hua Sun, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Foundation for Chinese Medicine Leading Talents in Jiangsu Province, No. LJ200905
Correspondence to: Jian-Hua Sun, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. drjhsun@qq.com
Received: 2010-09-07 Revised: 2010-09-18
Accepted: 2010-09-25 Published online: 2010-12-18

Abstract

AIM: To conduct a systematic review examining the current state of experimental research of irritable bowel syndrome (IBS) in China.

METHODS: IBS is a functional disorder of the gastrointestinal tract. Although numerous studies have investigated the pathophysiologic processes underlying IBS, the mechanisms underlying the pathogenesis of IBS remain poorly understood. In the present study, the Wanfang Med Online and China Knowledge Resource Integrated Database were searched to retrieve relevant literature to find reported animal models of IBS and identify factors affecting the pathogenesis of IBS.

RESULTS: Approximately 62.86% of IBS-related studies investigated the role of neurotransmitters and neuropeptides in IBS. Animal models of IBS were developed frequently by a single method or combined use of two methods, and

rarely by combined use of multiple methods. There have been few studies conducting objective evaluation of the impact of animal gender and age on research findings obtained from animal models of IBS.

CONCLUSION: Researchers have not yet reached a uniform consensus about IBS-related experimental contents and the methods for development of animal models of IBS. More researchers tend to develop animal models of IBS by combined use of multiple methods with efforts to more truly mimic human IBS.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Mechanistic investigation; Animal model

Wu XL, Sun JH. Irritable bowel syndrome: current state of experimental research in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(35): 3818-3823

摘要

目的: 系统回顾性分析目前国内肠易激综合征(IBS)发病机制及建模研究。

方法: 通过检索万方医学数据库和中国知识资源综合数据库的资源目录, 寻找符合要求的实验研究文献, 结合国际研究进展分析所搜集的数据。

结果: 神经递质和神经肽在国内IBS实验中研究比例较大, 约62.86%; 单一方法建模与两种方法联合建模的应用比例相近, 而多种方法综合建模应用比例较低; 尚缺乏模型大鼠性别、年龄差异对IBS研究结果影响的客观评价。

结论: 建模方法和研究内容多样, 没有达成统一的共识。但已经从单一的方法建模逐渐向多种方法联合建模的方式转变, 试图建立能更好模拟临床患者的IBS综合模型以进行多机制的研究。

关键词: 肠易激综合征; 机制研究; 动物模型

吴晓亮, 孙建华. 肠易激综合征国内实验研究现状的调查. *世界华人消化杂志* 2010; 18(35): 3818-3823

■同行评议者

白爱平, 副教授, 南昌大学第一附属医院消化内科

http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3818.asp

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是指一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和(或)大便性状异常的功能性肠病, 该病缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常, 属于中医“泄泻”、“便秘”、“腹痛”范畴^[1]. 我国城市的患病率约为5%, 是一种世界范围内的多发病, 在欧美国家则为10%-20%^[2,3]. 罗马III标准的更新^[4], 2007年英国胃肠病学学会成人肠易激综合征诊治新指南的提出^[5], 以及我国肠易激综合征共识意见即长沙共识意见的重新修订^[6], 掀起了IBS的研究热潮. 本文通过检索最近3年内有关IBS实验研究的文献报道, 结合国际研究进展分析其研究内容和建模方法.

1 材料和方法

1.1 材料 检索中国知网、万方医学数据库等国内核心数据库, 检索词为: 肠易激综合征、IBS、动物模型、实验研究、脑-肠轴、神经免疫等, 检索日期: 2007-07-01/2010-07-01. 排除IBS临床试验、现象研究等非实验性研究.

1.2 方法 通过检索和筛选, 共有57篇IBS实验研究类国内核心数据库收录文献符合纳入标准, 啮齿类动物大鼠为实验动物, 研究内容以机制研究和建模研究为主, 主要涉及腹泻型和便秘型两个亚型, 分别录入各篇文献中的IBS分型、研究目的、建模方法、标本部位、动物种类等具体信息, 以含有观察指标或建模方法等相应资料的文献篇数为计数依据, 统计其在国内IBS实验研究中所占的比例. 如在国内IBS机制研究中主要选取的动物标本包括结肠黏膜、外周血、脊髓和脑组织, 频次统计结果为结肠黏膜组织44次, 血液标本26次, 脊髓组织9次, 脑组织10次, 脑组织中涉及海马、下丘脑、前扣带回、脑干、丘脑、中缝背核等部位.

2 结果

2.1 不同机制研究在国内IBS实验研究中所占比例

2.1.1 神经递质和神经肽表达水平的研究比例: 神经递质和神经肽表达水平的研究在国内IBS实验研究中所占比例较大, 约为62.86%, 其中P物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)及其受体(5-HTR)和血管活性肠肽

表 1 神经递质和神经肽在国内IBS实验研究中的比例

观察指标	n	比例(%)
5-羟色胺(5-HT)及其受体(5-HTR)	8	11.43
乙酰胆碱(Ach)	0	0.00
脊髓背角N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体P物质(SP)	1	1.43
9	12.85	
血管活性肠肽(VIP)	7	10.00
胆囊收缩素(CCK)	1	1.43
神经肽Y(NPY)	2	2.86
降钙素基因相关肽(CGRP)	4	5.72
促肾上腺皮质激素(ACTH)	1	1.43
肾上腺皮质激素	1	1.43
胃动素(MOT)	3	4.29
生长抑素(SS)	5	7.14
一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)	2	2.86
总计	44	62.86

一篇实验研究中多同时观察几项指标, 故总基数统计为70, 大于文献发表篇数57.

表 2 神经免疫等其他机制在国内IBS实验研究中的比例

观察指标	n	比例(%)
TNF	2	2.86
IL-1β	3	4.29
IL-4	1	1.43
IL-10	1	1.43
IL-8	1	1.43
肥大细胞	2	2.86
c-fos基因	4	5.72
Cajal间质细胞(ICC)	2	2.86
雌二醇(E2)	1	1.43
兴奋区	1	1.43
肠道菌丛潜生体(CGC)	1	1.43
总计	19	27.14

一篇实验研究中多同时观察几项指标, 故总基数统计为70, 大于文献发表篇数57.

(vasoactive intestinal peptide, VIP)的研究比例均超过10%(表1).

2.1.2 神经免疫等其他机制的研究比例: 神经胶质细胞、L-型钙通道、P2X4受体、辣椒素受体和神经营养因子类BDNF及其受体TrkB等IBS神经转导机制的研究报道所占比例仅有10%, 神经免疫等其他机制的研究比例为27.14%, 其中细胞因子和c-fos基因水平的研究比例较大(表2).

2.1.3 大鼠结肠、脊髓和脑组织中均有表达水平研究的指标及其比例: 在大鼠结肠、脊髓和

■ 研发前沿

IBS的病理生理学基础主要包括: 肠道动力和肠道平滑肌功能障碍、内脏感觉异常、脑-肠轴、精神心理因素、消化系激素及全肠道感染、小肠细菌过度生长或小肠细菌移位等, 其发病机制尚未完全了解, 其中与内脏感觉异常、脑-肠互动等密切相关的神经递质、神经肽等的观察为国内近年来研究的热点. 缺乏公认统一的IBS模型, 已经从单一方法转向多种方法联合, 综合神经、内分泌、免疫和心理等多因素制备动物模型.

■相关报道

Eutamene等用非局部炎症急性束缚应激结合急性避水应激成功制备了便秘型IBS大鼠模型。

表 3 国内大鼠结肠、脊髓和脑组织中均有表达水平研究的指标及其比例 $n(\%)$

观察指标	n	结肠	血	脊髓	脑组织
5-HT及5-HTR	8(11.43)	7(15.90)	1(3.85)	1(11.11)	3(30.00)
CGRP	4(5.72)	2(4.54)	2(7.69)	1(11.11)	2(20.00)
NPY	2(2.86)	1(2.27)	1(3.85)	1(11.11)	1(10.00)
c-fos	4(5.72)	1(2.27)	0(0.00)	1(11.11)	3(30.00)
基数	70(100.00)	44(100.00)	26(100.00)	9(100.00)	10(100.00)

基数为统计总值, 如结肠标本选用频次的统计结果为44次。

表 4 国内单一方法建模应用比例

建模方法	n	比例(%)
非伤害性结直肠扩张(CRD)	6	23.07
新生儿母婴分离法(MS)	1	3.85
丁酸钠溶液灌肠法	1	3.85
乙酸灌肠法	1	3.85
冰水灌胃法	6	23.07
生理盐水灌胃法	1	3.85
结肠醋酸慢性刺激法	6	23.07
旋毛线虫一过性肠道感染模型	1	3.85
三硝基苯磺酸诱导的内脏痛觉超敏模型	1	3.85
福氏志贺菌感染后IBS大鼠模型	1	3.85
腹腔注射鸡卵清Alb法	1	3.85
总计	26	100.00

总计为单一方法建模类实验研究次数总和。

脑组织中均有表达水平观察的指标包括5-HT及5-HTR、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和c-fos, 其中结肠组织的局部表达水平的观察占有较高比例(表3)。

2.2 不同建模方法在国内IBS模型实验中所占比例 单一方法建模在国内IBS模型实验中所占比例为43.33%, 其中非伤害性结直肠扩张(colorectal distension, CRD)、结肠醋酸慢性刺激法和冰水灌胃法应用比例较高(表4)。两种方法联合建模所占比例为45.00%, 其中番泻叶煎剂灌胃法结合束缚应激刺激法应用比例较高, 发现肢体束缚应激法多与其他方法联合建模(表5)。而多种方法综合建模应用比例较低, 仅为11.67%。

2.3 模型大鼠性别、年龄及种类的选择比例 在IBS模型实验中, 选用较多的模型大鼠是SD大鼠, 占38.60%, 其次为成年SD大鼠和成年Wistar大鼠, 多数实验中未区分大鼠性别, 选用♀大鼠模型的研究只占3.51%, WKY大鼠在国内IBS实

表 5 国内两种方法联合建模应用比例

建模方法	n	比例(%)
新生儿母婴分离复合避水应激法	2	7.41
慢性束缚联合夹尾刺激法	5	18.52
冷-束缚应激法	2	7.41
醋酸-电刺激法	1	3.70
CRD联合旋毛线虫一过性肠道感染法	2	7.41
慢性结肠刺激结合夹尾刺激法	3	11.11
番泻叶煎剂灌胃结合束缚应激刺激法	8	29.63
传统肢体束缚结合结直肠伤害性扩张刺激(CI)	1	3.70
乙酸灌肠加束缚应激法	1	3.70
结直肠伤害性扩张刺激(CI)结合醋酸灌肠	1	3.70
诱导CGC结合川椒浸液灌胃法	1	3.70
总计	27	100.00

总计为两种方法联合建模类实验研究次数总和。

验中没有相关报道(表6)。

3 讨论

IBS的病理生理学基础主要包括: 肠道动力和肠道平滑肌功能障碍、内脏感觉异常、脑-肠轴、精神心理因素、胃肠道激素及全肠道感染、小肠细菌过度生长或小肠细菌移位等^[7]。Abe等^[8]发现其发病为多种因素相互作用所致。其中与内脏感觉异常、脑-肠互动等密切相关的神经递质、神经肽表达变化的观察为国内近年来研究的热点, 其他IBS神经转导机制以及神经营养因子类、雌激素类、Cajal间质细胞等均有研究^[9-12], 近年来神经免疫类肥大细胞和细胞因子、早癌基因类c-fos和细菌微生态CGC等相关机制的探索逐渐增多^[13-17]。5-HT及其受体和神经肽在IBS机制中的作用得到证实, 英国新指南^[5]指出5-HT3拮抗剂能够改善全身症状、腹泻和腹痛等, 而5-HT4激动剂能够改善全身症状、便秘和腹胀

表 6 国内IBS模型大鼠选用比例

大鼠种类	雄性(%)	雌性(%)	雌雄各半(%)	未区分性别(%)	n(%)
成年Wistar大鼠	9	0	3	4	16(28.07)
成年SD大鼠	8	2	1	6	17(29.82)
SD乳鼠	3	0	3	16	22(38.60)
保虫昆明鼠	0	0	0	2	2(3.51)
WKY大鼠	0	0	0	0	0(0.00)
总计n(%)	20(35.09)	2(3.51)	7(12.28)	28(49.12)	57(100.00)

■ 创新盘点

本文就国内近年来IBS实验研究的现状做了系统总结, 统计其研究频率, 相对客观地分析了国内研究重点及进展, 结合国际最新研究进展分析了IBS研究规律, 以更好地指导进一步研究。

等, 选择性5-HT再吸收抑制剂则能够改善全身症状。5-HT及5-HTR、CGRP、NPY和*c-fos*在大鼠结肠、脊髓和脑组织中均有表达水平的变化, 与IBS脑-肠互动机制关系密切。

国内研究应用的IBS动物模型主要有内脏敏感类模型、应激类模型、认知模型、脑-肠互动模型、中医证型类模型等。外周致敏类IBS动物模型应用比例较高, 其中内脏敏感性模型约占64.91%, 而如运用参与脑-肠互动机制的激素复制IBS致中枢兴奋性增高类模型的建模方法研究较少。目前尚没有公认统一的IBS模型, 但已经从单一方法转向多种方法联合, 综合神经、内分泌、免疫和心理等多因素制备动物模型。

最早的IBS模型制备方法有物理刺激、化学刺激、炎症感染等方法, 方法单一, 种类繁多, 缺乏公认、复制率高的理想模型, 不能较好的模拟IBS患者的临床表现及发病机理。但适合于单因素的研究分析, 如CRD、母婴分离和冰水灌胃模型等。CRD模型作为较早的物理刺激方法, 得到广泛应用, 常结合回撤反射评分作为内脏痛敏模型的评价方法。母婴分离模型则被证实与神经心理免疫轴的相关性, 流行病学调查显示, 早期不良生活事件是一种不良的应激反应系统, 可能增加对IBS的易感性, 母婴分离模型在系统评价中证实该模型可诱导改变脑-肠轴形成, 常用于研究压力有关疾病诸如抑郁和IBS的可能机理^[18]。冰水灌胃模型作为较少的IBS便秘型模型制备方法之一, 简便易行, 近年来应用较多, 为丰富及进一步研究IBS病理生理有着重要意义, 主要适用于肠道动力障碍类研究。病原体 and 化学物质诱导的感染炎症类模型则常用于感染后继发IBS研究的动物模型^[19]。

两种方法联合建模在国内IBS实验中的应用比例已经超过单一方法建模, 应用较多的为番泻叶煎剂灌胃法结合束缚应激刺激法^[20,21]和慢性束缚联合夹尾应激刺激法^[22], 其中肢体束

缚应激法可诱导心理焦虑类模型, 可联合其他因素的刺激, 成功诱导IBS躯体心理综合模型, Spence等^[23]发现处于高压力和焦虑水平的患者在急性胃肠炎发作后易继发IBS, 而IBS患者更易有焦虑及抑郁倾向, 部分抑郁抑制类药物也对IBS治疗有效。另外, 脑功能成像兴奋区对应内脏敏感刺激的不同表达也为其提供了有力的证据^[24]。例如Eutamene等^[25]用非局部炎症急性束缚应激结合急性避水应激成功制备便秘型IBS大鼠模型。传统肢体束缚结合结肠伤害性扩张刺激^[26]和乙酸灌肠加束缚应激制备内脏敏感性IBS大鼠模型^[27], 均有系统模型评价, 肯定了其可行性。这类建模方法操作较为简便, 干扰因素明确, 在建模研究中发挥重要作用, 与单一模型相比, 更接近临床发病, 然而IBS作为一种神经免疫、心理躯体、内脏高敏以及肠功能异常的综合性疾病, 目前研制的模型仍显薄弱。近年来国内外尝试多种方法综合建模, 以集合IBS有关的生理、认知、应激行为等各个组成部分。国内现用的方法有直肠内给予芥子油结合轻度束缚和母婴分离刺激应激法、樟脑丸特殊气味结肠扩张结合肢体束缚刺激法、慢性应激模型结合束缚方法和急慢性应激法等^[28-30]。新的方法一直在探索, 如利用基因敲除技术等遗传学方法和技术建立重复性较好、精确的转基因IBS动物模型等^[31,32]。

IBS临床流行病学调查显示, 男女发病率比例为1:2, 发病年龄在20-40岁, 报道性别差异主要存在于大脑疼痛处理过程中, 这一点在脑功能成像的研究中得到证实, 女性对内脏痛敏应激的表现为更多的情感机制的参与, 而男性则涉及注意力和认知的差异, 但大脑反应为对内脏刺激的抑制作用是一致的^[33]。因此在试验研究中应当注意区别。国内部分研究已经注意到IBS模型大鼠区分雌雄作对照观察, 但仅有12.28%。幼鼠以其较高的可塑性常被选用制备

■应用要点

本文系统地总结了国内机制研究的重点及趋势和IBS模型应用情况,分析了进一步研究的方向和建模方法的选择,能更好地把握IBS机制研究的切入点和研究方法,为IBS脑-肠互动机制的探讨提供了依据。

IBS模型,但尚缺乏大鼠性别、年龄差异对IBS实验结果影响的评估。保虫昆明鼠多用于制备感染后IBS模型,而WKY大鼠在国内IBS动物实验中尚无报道。O'Mahony等^[34]发现WKY大鼠与SD大鼠相比,在IBS内脏高敏感及脑-肠互动研究中对应激刺激更具备灵敏性,Gibney等^[35]认为CRD所致WKY大鼠前额叶皮层的活动类似于IBS患者,认为该大鼠模型能充分模拟IBS患者,比SD和Wistar大鼠模型更适合IBS脑-肠轴功能失调的研究。

IBS作为中医药的优势病种之一,除临床观察外,研究其作用机制已变得日趋重要。在本次检索结果中,中医证型建模多为腹泻型IBS肝郁脾虚型和脾胃虚寒型。中药治疗IBS的动物实验研究文献占49.12%,组方多为痛泻要方。针刺治疗IBS的实验文献为5.26%,相关报道较少,且多从选穴和止痛机制分析针刺对IBS内脏痛敏^[36-38]的作用机制。而对其脑-肠互动调控作用的研究较少,针刺和中药作为IBS有效的治疗方法,其作用机制的研究价值巨大。

4 参考文献

- 张声生,李乾构,魏玮,来要良. 肠易激综合征中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 1062-1065
- Spinelli A. Irritable bowel syndrome. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 15-33
- Xiong LS, Chen MH, Chen HX, Xu AG, Wang WA, Hu PJ. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in South China: stratified randomized study by cluster sampling. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1217-1224
- 张万岱. 功能性胃肠病罗马标准的简介和解读. 世界华人消化杂志 2008; 16: 120-124
- 张文静. 成人肠易激综合征诊治新指南. 现代消化及介入诊疗 2007; 12: 141
- 孙菁,袁耀宗. 肠易激综合征: 罗马 III 标准与我国共识意见解读. 医学与哲学·临床决策论坛版 2008; 29: 12-16
- 孔庆建,张辉,孙波,张德军. 肠易激综合征的病因与发病机制. 中国煤炭工业医学杂志 2006; 9: 1033-1034
- Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A, Kamm M. Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome—an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 830-840
- 夏德雨,王景杰,陆松鹤,王胜智,颜云龙,王伟,黄裕新. 直肠扩张刺激引起IBS大鼠痛行为学以及骶髓DCN中神经元和胶质细胞的变化. 胃肠病学和肝病杂志 2007; 16: 589-594
- 王景杰,王胜智,夏德雨,颜云龙,王伟,黄裕新. 结肠扩张刺激对P2X4受体在IBS大鼠神经中枢中表达的影响. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 813-817
- 赖华梅,诸琦,王静,张明均. 脑源性神经营养因子在乳鼠结肠扩张刺激诱导的慢性内脏高敏感和肠道动力异常中的作用. 胃肠病学 2008; 13: 223-227
- 韩真,王运东. 腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道Cajal间质细胞的变化及意义. 中国病理生理杂志

- 2008; 24: 2263-2264, 2271
- 唐洪梅,李得堂,黄樱华,丘振文. 肠激安方抑制肠易激综合征模型大鼠肥大细胞的实验研究. 中药新药与临床药理 2008; 19: 464-466
- 徐海珍,谢建群,施斌,张涛. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎性细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志 2007; 41: 69-72
- 吕宾,蒋霞,丁瑞峰,张璐. 内脏高敏感大鼠脑干降钙素基因相关肽、c-fos基因表达的研究. 胃肠病学 2007; 12: 681-684
- 孙刚,杨云生,彭丽华,王巍峰. 肠易激综合征大鼠内脏敏感性异常与结肠及中枢神经系统5-HT和c-fos表达的关系. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 313-317
- 朱雪萍,陈卫昌,朱晓黎,武庆斌. 幼鼠肠易激综合征模型肠道微生态的对照研究. 实用儿科临床杂志 2007; 22: 530-531
- O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 263-267
- 朱力阳,彭成,谢晓芳,王嫣虹. 化学刺激引起的两种大鼠内脏高敏感性模型的建立. 中国药理学通报 2010; 26: 267-270
- 李冬华,李春淼,李伍善,邹志东,张炎. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽的影响. 时珍国医国药 2007; 18: 2098-2099
- 费晓燕,谢建群,郑昱,吴大正,袁建业. 疏肝饮对腹泻型肠易激综合征模型大鼠胃动素和胆囊收缩素的影响. 上海中医药杂志 2008; 42: 63-65
- 石君杰,戴玉英,王海云,徐发莹. 慢性束缚及夹尾刺激致大鼠肠易激综合征模型的建立及其内脏敏感性评价. 中国中西医结合消化杂志 2008; 16: 87-90
- Spence MJ, Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut* 2007; 56: 1066-1071
- Johnson AC, Myers B, Lazovic J, Towner R, Greenwood-Van Meerveld B. Brain activation in response to visceral stimulation in rats with amygdala implants of corticosterone: an fMRI study. *PLoS One* 2010; 5: e8573
- Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, Fioramonti J, Cohen M, Bryant AP, Kurtz C, Currie MG, Mayer EA, Bueno L. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 312-e84
- Ma XP, Tan LY, Yang Y, Wu HG, Jiang B, Liu HR, Yang L. Effect of electro-acupuncture on substance P, its receptor and corticotropin-releasing hormone in rats with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5211-5217
- 安钰,白殿卿,付健,孙晓宁. 乙酸灌肠加束缚应激致大鼠肠易激综合征模型的建立及其评价. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1548-1551
- 朱雪萍,陈卫昌,朱晓黎,董宁征. 脑肠肽、脑肠轴在肠易激综合征模型中作用机制研究. 临床儿科杂志 2008; 26: 236-239
- 王伟岸,钱家鸣,潘国宗,温淑豪,张艳萍. 脑-肠互动指向性条件应激肠易激综合征动物模型的建立. 中华消化杂志 2004; 24: 590-593
- Lü H, Qian JM, Jin GL, Zhou DF, Shen YC. [The establishment of an animal model of gut-brain interaction in irritable bowel syndrome for the evaluation of visceral sensation, motility and psychological behavior.] *Zhonghua Neike Zazhi* 2009; 48:

1035-1039

31 Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 979-986

32 Camilleri M, Andrews CN, Bharucha AE, Carlson PJ, Ferber I, Stephens D, Smyrk TC, Urrutia R, Aerssens J, Thielemans L, Göhlmann H, van den Wyngaert I, Coulie B. Alterations in expression of p11 and SERT in mucosal biopsy specimens of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 17-25

33 Wang Z, Guo Y, Bradesi S, Labus JS, Maarek JM, Lee K, Winchester WJ, Mayer EA, Holschneider DP. Sex differences in functional brain activation during noxious visceral stimulation in rats. *Pain* 2009; 145: 120-128

34 O'Mahony SM, Bulmer DC, Coelho AM, Fitzgerald P, Bongiovanni C, Lee K, Winchester W, Dinan TG, Cryan JF. 5-HT(2B) receptors modulate visceral hypersensitivity in a stress-sensitive animal model of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 573-578, e124

35 Gibney SM, Gosselin RD, Dinan TG, Cryan JF. Colorectal distension-induced prefrontal cortex activation in the Wistar-Kyoto rat: implications for irritable bowel syndrome. *Neuroscience* 2010; 165: 675-683

36 Tian SL, Wang XY, Ding GH. Repeated electroacupuncture attenuates chronic visceral hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat irritable bowel syndrome model. *Life Sci* 2008; 83: 356-363

37 Liu HR, Wang XM, Zhou EH, Shi Y, Li N, Yuan LS, Wu HG. Acupuncture at both ST25 and ST37 improves the pain threshold of chronic visceral hypersensitivity rats. *Neurochem Res* 2009; 34: 1914-1918

38 Xu GY, Winston JH, Chen JD. Electroacupuncture attenuates visceral hyperalgesia and inhibits the enhanced excitability of colon specific sensory neurons in a rat model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1302-e125

■同行评价
本文选题恰当, 为临床医师对IBS模型的选择提供帮助.

编辑 曹丽鸥 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.