

胃食管反流病动物模型制备的研究进展

杨芸峰, 浦斌红

背景资料
胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的消化系统疾病, 为明确该病的发生、发展规律及机制, 或研发新的治疗方法, 越来越多的学者投入于相关动物实验研究。而由于GERD病机复杂, 要制备合理、公认的动物模型, 成为相关科学实验的难点。

杨芸峰, 浦斌红, 上海市徐汇区枫林街道社区卫生服务中心
上海市 200030

杨芸峰, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗消化内科疾病的研究。

作者贡献分布: 资料收集与写作过程由杨芸峰完成; 修改与审校由浦斌红完成。

通讯作者: 浦斌红, 副主任医师, 200030, 上海市徐汇区枫林街道双峰路450号, 上海市徐汇区枫林街道社区卫生服务中心。
yyfzhj@163.com

收稿日期: 2014-04-26 修回日期: 2014-05-20

接受日期: 2014-05-29 在线出版日期: 2014-07-28

Progress in development of animal models of gastroesophageal reflux disease

Yun-Feng Yang, Bin-Hong Pu

Yun-Feng Yang, Bin-Hong Pu, Shanghai Xuhui District Fenglin Street Community Health Service Center, Shanghai 200030, China

Correspondence to: Bin-Hong Pu, Associate Chief Physician, Shanghai Xuhui District Fenglin Street Community Health Service Center, 450 Shuangfeng Road, Fenglin Street, Xuhui District, Shanghai 200030, China. yyfzhj@163.com

Received: 2014-04-26 Revised: 2014-05-20

Accepted: 2014-05-29 Published online: 2014-07-28

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a clinically common refractory chronic disease of the digestive tract, with elusive pathogenesis and poor clinical curative effect. Scholars have developed various animal models to study this disease, and the animal models are prepared mainly by changing gastrointestinal tract anatomy to induce reflux esophagitis or by exogenously pouring acid to induce esophagitis. The former includes damage to the lower esophageal sphincter, pyloric ligation of the duodenum, anastomosis of the esophagus with the duodenum or lower esophagus jejunum, and mechanical expansion. Various preparation methods can induce different degrees of esophageal lesions, but each has its disadvantages in the actual research. The development of animal models should be based on the experimental purposes and requirements to choose suitable animals and reasonable operation, and take effective measures

so as to prevent postoperative complications and lower mortality, improve the utilization rate, and prepare ideal animal models to meet the needs of research.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Animal models; Review

Yang YF, Pu BH. Progress in development of animal models of gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3036-3040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3036>

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)是临床常见的消化系统难治性慢性疾病, 其病机纷杂, 临床疗效尚局限。学者们纷纷投入本病的相关动物实验研究, 目前实验选用的动物模型, 其制备方法主要分为改变自身胃肠道解剖结构反流诱导食管炎及外源性灌酸诱导食管炎, 而前者又包括破坏食管下括约肌、结扎幽门或十二指肠、吻合食管十二指肠或空肠、机械扩张食管下端等。各种制备方法都能不同程度的形成相应的食管病变, 但在实际研究中各有其弊端。应根据不同的实验目的及要求, 确定适合的研究动物, 选择合理的术式, 并采取有效措施预防术后并发症, 降低非预期死亡率, 以提高所制备模型的使用率, 制备符合研究需要的理想动物模型。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 动物模型; 综述

核心提示: 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)动物模型的各种制备方法都在实际研究中各存利弊。应根据实验目的及要求, 确定适合的研究动物, 选择合理的术式, 并预防术后并发症, 降低非预期死亡率, 以制备符合研究需要的理想动物模型。

杨芸峰, 浦斌红. 胃食管反流病动物模型制备的研究进展. 世界

同行评议者
程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

华人消化杂志 2014; 22(21): 3036-3040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3036>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的消化系统疾病,其症状表现多样^[1],极易反复,严重影响患者生活质量,是一种难治的慢性疾病^[2]。该病主要是由胃和十二指肠内容物,特别是酸性胃液和胆汁反流至食管,引起食管炎症性病变,临床可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)/反流性食管炎(reflux diseases, RE)或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管(Barrett esophagus, BE)等^[3,4]。发病原因及机制尚未明确,可能有食管蠕动的异常、一过性下食管括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)、胃排空延迟、内脏高敏感性、食管持久收缩、食管黏膜屏障异常等^[5-7]。目前对本病的治疗有内科药物及外科介入等,但临床疗效尚且局限^[8-10]。为了更科学的明确GERD的发生、发展规律及机制,或研发新的治疗方法,越来越多的学者投入于本病的相关动物实验研究。而由于GERD病机复杂,要制备合理、公认的动物模型,成为相关科学实验的难点,本文对近年来建立GERD动物模型的研究进展作一综述。

1 制备动物模型的分类

GERD系由多种因素引起上消化道动力紊乱,主要涉及食管、胃动力的异常改变,目前国内外学者根据本病相关物理、化学因素,结合实验要求制备相关动物模型,其方法主要可概括为两大类:改变自身胃肠道解剖结构反流诱导食管炎及外源性灌酸诱导食管炎^[11]。

1.1 改变自身胃肠道解剖结构

1.1.1 破坏食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)的模型: LES是食管与胃交界处一生理性括约肌,该处为相对高压区,可防止胃、十二指肠内容物反流入食管。通过手术切开LES,降低了食管下段高压带压力,破坏其正常生理功能而导致胃食管反流。

20世纪70年代,McMahon等^[12]通过切除LES,行胃食管吻合术,制备了第1个GERD动物模型,随之贲门肌切开术所建立动物模型被广泛应用。近些年来,学者们通过不断的实验研

究,对该种模型的制备积累了丰富的经验,根据不同动物的解剖结构特点McMahon等^[12]、Gawad等^[13]、Poorkhalkali等^[14]分别对狗、猪、猫的LES进行手术切开,均制备了有效、可靠的GERD动物模型。Elton等^[15]通过手术,对兔的贲门肌切开或部分切开,经对比发现仅仅贲门肌部分切除术即可产生有效的胃食管反流模型,可用于检测抗反流操作的有效性。但目前本法较少被单独使用。

1.1.2 结扎幽门或十二指肠的模型: 研究显示,酸性胃内容物与碱性十二指肠内容物皆可引起食管黏膜损伤^[16]。通过对动物进行外科手术,完全或不完全性结扎幽门、十二指肠,使排空障碍,内压增高,引起内容物的反流。

郑朝旭等^[17]将40只♀Wistar大鼠随机分为2组,运用不同管径内支架并部分幽门加前胃结扎制备大鼠反流性食管炎模型的差异,通过研究得出结论:采用部分幽门加前胃结扎可成功建立反流性食管炎大鼠模型,幽门结扎后管径与大鼠存活率密切相关。Tugay等^[18]通过结扎大鼠幽门和Treitz韧带远端的部分空肠,分别建立酸反流及混合反流的动物模型。Katada等^[19]结扎大鼠十二指肠乳头远端和前胃与胃体的交界处,消除胃的储存功能,胃液和十二指肠液反流而导致食管炎。Omura等^[20]模拟胃排空障碍伴幽门狭窄,在大鼠幽门部放置Nelson环,并结扎前胃与胃体交界处,从而形成胃酸反流,目前使用较多。

1.1.3 吻合食管、十二指肠或空肠的模型: 经食管、十二指肠或空肠吻合术后,使十二指肠内容物直接反流入食管,导致单纯碱侵蚀性食管炎。汪涛等^[21]将大鼠十二指肠与食管下段进行端侧吻合,用不同的手术方式建立胃十二指肠混合反流模型,研究显示:全层间断密集缝合是此模型最佳的吻合方式。Katada^[22]、刘小河等^[23]、袁红霞等^[24]都通过食管十二指肠端一侧吻合术,成功建立十二指肠食管反流模型, Kawaura等^[25]对狗行全胃切除术联合食管空肠吻合术,结果显示动物模型产生Barrett食管。曹丽霞^[26]将“食管、十二指肠端侧吻合术”进行改进,运用“四壁四针”间断吻合术式进行造模,结果改进术式的模型在增加存活率的基础上成功又发了反流性食管炎及Barrett食管。

1.1.4 机械扩张食管下端的模型: 在食管下端装入扩张设备,通过模拟贲门失弛缓症原理,强行过度扩张使部分食管平滑肌,造成食管下段松

研发前沿
GERD动物模型的各种制备方法都能不同程度的形成相应的食管病变,但在实际研究中各有其弊端。应根据不同的目的及要求,确定适合的研究动物,选择合理的术式,同时预防动物术后并发症,降低非预期死亡率,以提高所制备模型的使用率,从而制备符合研究需要的理想动物模型。

相关报道
GERD系由多种因素引起上消化道动力紊乱,主要涉及食管、胃动力的异常改变,目前国内外学者根据本病相关物理、化学因素,结合实验要求制备相关动物模型,其方法主要可概括为两大类:改变自身胃肠道解剖结构反流诱导食管炎及外源性灌酸诱导食管炎。

创新盘点
本文对近年来国内外建立GERD动物模型的研究进展进行综述,并分析各种制备方法的利弊,建议应根据不同的实验目的及要求,确定适合的研究动物,选择合理的术式,提高所制备模型的使用率,制备符合研究需要的理想动物模型。

弛或失去张力,从而降低LES压力,削弱抗反流机制,诱导胃食管反流。

廖旭等^[27]在10只新西兰兔的胃食管交界处装入气囊,行食管气囊扩张术,建立胃食管反流病动物模型。对扩张前后的食管压力及胃食管反流进行比较,结果显示,术后6只动物出现明显的反流,造模的成功率达60%。唐旭东等^[28]在大鼠贲门处置入自制钢丝圈,用无创缝合线缝合固定,制备实验模型,并通过对照研究发现:该种钢圈固定方式能成功制作出反流性食管炎模型,虽病变程度较轻,但手术难度较小,且损伤轻,死亡率低。

1.1.5 技术联合制备的模型:在GERD的实验中,学者们也常常联合上述相关手术技术制备动物模型。李春婷等^[29]为了研究健脾疏肝方对反流性食管炎大鼠模型食管组织病理及增殖细胞核抗原的影响,其参照相关国外造模方法并稍作改进,采用“不全幽门结扎+贲门肌切开术”成功制作了GERD的动物模型。王志勇等^[30]在研究中将实验组和各治疗组SD大鼠的Treitz韧带远端1 cm处肠管半结扎并纵行切开胃食管交界处贲门肌,制备十二指肠胃食管反流性食管炎模型。许树长等^[31]、于强等^[32]采用部分贲门肌切开加幽门半缝扎术成功制备酸RE动物模型,并有效应用于相关实验研究。程艳梅等^[33]采用下食管括约肌切开术加十二指肠半结扎术建立混合反流性食管炎大鼠模型。该模型已广泛应用于糜烂性胃食管反流病的病理机制研究。

1.2 外源性灌酸或胆汁诱导食管炎通过外源性将酸、胃蛋白酶或胆汁灌入,直接通过化学刺激损伤食管黏膜,从而建立简单的急性或亚急性食管炎动物模型。

White等^[34]、Page等^[35]将酸或酸、胃蛋白酶混合物间断灌予动物食管远端,之后观察发现食管黏膜可见糜烂、增生、水肿、坏死、溃疡等病变,组织学检查示食管上皮显著脱落。此后该模型于国内被学者们广泛应用。朱生樑等^[36]在研究丁香降气方对混合反流性食管炎家兔下食管括约肌钙通道调控机制中,将胃管自开口器小孔插入家兔食管至LES上方约5 cm处固定,外端连接一次性输液管,通过酸和胆汁的混合灌注,成功制备家兔混合反流性食管炎模型。汪忠镐等^[37]通过切开SD大鼠胃壁在食管贲门端逆向插入输液软管,输注相关溶液,形成疑似的食管高位反流,以满足实验要求。程艳梅等^[38]运用食管酸灌注的方法成功复制了NERD大鼠模型。王

宏伟等^[39]参照国内外相关文献^[40,41],通过酸和胆汁混合灌注制备了家兔混合反流性食管炎模型,并用该模型开展了一系列有效的研究。

2 结论

理想的GERD动物模型制备方法,(1)要求食管病变形率高,符合研究需要;(2)也须保证实验动物有较高的存活率和生存质量,使其满足实验要求与伦理要求;此外,制备方法的实际操作应尽可能的简单易行。

基于以上考虑,国内外学者制备的GERD的模型虽都能不同程度的形成相应的食管病变,但在实际研究中各有其弊端。如破坏食管下括约肌的GERD动物模型,此法不能确定反流物的酸碱成分,而相关手术后幽门功能失调及胃肠蠕动紊乱等原因可能导致十二指肠胃反流增加,此法仅能造成胃食管反流而不能造成单纯十二指肠食管反流。况且GERD患者多无明显的食管解剖结构破坏,故此类动物模型并未完全符合GERD患者的发病。另一方面,该制备方法的创伤较大,动物死亡率较高。结扎幽门或十二指肠的GERD动物模型,此类模型动物不能长期喂养,存活期短,仅适用于短期实验研究,不利于进一步研究GERD的发生、发展。尽管存在诸多弊端,但国内近年来采用“不全幽门结扎+贲门肌切开术”制备GERD模型仍十分普遍^[42-48]。食管、十二指肠或空肠吻合术制备的GERD动物模型,其实验动物术后存活率取决于手术技巧,且手术完全改变了消化系统的解剖结构,其治疗效果的评价有一定局限性。机械扩张食管下端的GERD动物模型,如食管气囊扩张等法,其操作较简单,对动物自身结构损伤小,基本不改变动物解剖结构,符合GERD的发病机制,但因相关研究尚未成熟,目前应用较少。外源性灌酸或胆汁诱导的GERD动物模型,此类方法受灌注持续时间、灌注物、复杂的体内反流物的影响,另一方面,人食管炎的产生是一个涉及多方面因素的慢性过程,单纯通过化学刺激损伤食管黏膜,并完全符合GERD的自然病理规律。该模一般用于食管黏膜损害和防御机制的研究,并可用于评价药物治疗效果。

总之,对于GERD的实验研究,应根据不同的目的及要求,确定适合的研究动物,选择合理的术式,制备符合研究需要的理想动物模型。如王雯等^[49]根据相关研究目的,用贲门成形+幽门结扎+胃空肠Roux-en-Y吻合术、全胃切除+食

管十二指肠吻合术及单纯食管十二指肠吻合术, 分别制作单纯胃液食管反流、单纯十二指肠内容物食管反流及十二指肠内容物混合食管反流大鼠模型, 并应用相应的动物模型, 成功完成实验研究。其次, GERD的动物模型的生存率受术前、术中及术后诸多因素影响, 术后死亡原因有梗阻、感染、窒息、出血、吻合口漏和穿孔等^[50]。因此, 应不断完善模型术式, 总结实验中需要注意的问题^[51], 采取有效措施预防术后并发症, 降低非预期死亡率, 以提高所制备模型的使用率, 使实验研究更具科学性。

3 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1055/s-2007-963633]
- 2 Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-1909 [PMID: 12190152 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05912.x]
- 3 林三仁, 许国铭, 胡晶津, 胡品津, 周丽雅, 陈昱湖, 柯美云, 袁耀宗, 房殿春, 萧树东. 中国胃食管反流病共识意见(2006三亚). *胃肠病学* 2007; 12: 233-239
- 4 罗金燕. 胃食管反流病的临床类型及表现. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 41-42
- 5 薛艳, 周丽雅. 非糜烂性反流病的诊治进展. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 117-120
- 6 涂蕾, 侯晓华. 胃食管反流病的病因和发病机制. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 37-41
- 7 汤玉茗, 袁耀宗. 胃食管反流病发病机制若干进展. *国际消化病杂志* 2006; 26: 96-98
- 8 Fornari F, Sifrim D. Diagnostic options for patients with refractory GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 283-288 [PMID: 18625140 DOI: 10.1007/s11894-008-0057-0]
- 9 Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 658-664 [PMID: 18043675 DOI: 10.1038/ncpgasthep0979]
- 10 Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 656-664 [PMID: 15290657 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00288-5]
- 11 Kadirkamanathan SS, Yazaki E, Evans DF, Hepworth CC, Gong F, Swain CP. An ambulant porcine model of acid reflux used to evaluate endoscopic gastropasty. *Gut* 1999; 44: 782-788 [PMID: 10323878 DOI: 10.1136/gut.44.6.782]
- 12 McMahon RL, Ali A, Chekan EG, Clary EM, Garcia-Oria MJ, Fina MC, McRae RL, Ko A, Gandsas A, Pappas TN, Eubanks WS. A canine model of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2002; 16: 67-74 [PMID: 11961608 DOI: 10.1007/s00464-002-8703-3]
- 13 Gawad KA, Wachowiak R, Rempf C, Tiefenbacher WJ, Strate T, Achilles EG, Blöchl C, Izbicki JR. Ambulatory long-term pH monitoring in pigs. *Surg Endosc* 2003; 17: 1556-1560 [PMID: 12915968 DOI: 10.1007/s00464-002-9245-4]
- 14 Poorkhalkali N, Rich HG, Jacobson I, Amaral J, Migliori S, Chrostek C, Biancani P, Cabero JL, Helander HF. Chronic oesophagitis in the cat. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 904-909 [PMID: 11521978 DOI: 10.1080/003655201211157]
- 15 Elton C, Uppal R, Moore D, Goldspink G, Winslet M. Partial cardiomyectomy--an animal model of gastro-oesophageal reflux. *Int J Surg Invest* 1999; 1: 81-85 [PMID: 11817341]
- 16 王雯, 李兆申, 许国铭. 胃十二指肠反流物对实验鼠食管的致癌性研究. *中华消化杂志* 2000; 20: 240
- 17 郑朝旭, 林伟斌, 余俊峰, 陈流华. 反流性食管炎大鼠模型的制备: 不同管径内支架支撑幽门及前胃结扎. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 3705-3708
- 18 Tugay M, Yildiz F, Utkan T, Muezzinoğlu B, Erden F, Gacar N, Ulak G. Esophagitis impairs esophageal smooth muscle reactivity in the rat model: an in vitro study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2147-2152 [PMID: 14705820]
- 19 Katada K, Yoshida N, Iozaki Y, Tomatsuri N, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Prevention by rebamipide of acute reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S97-S103 [PMID: 16184428 DOI: 10.1007/s10620-005-2813-4]
- 20 Omura N, Kashiwagi H, Chen G, Yano F, Suzuki Y, Aoki T. Effects of ecabet sodium on experimentally induced reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 504-509 [PMID: 10905357 DOI: 10.1007/s005350070072]
- 21 汪涛, 陈杰, 刘斌, 龚均. 反流性食管炎大鼠模型的建立. *陕西医学杂志* 2004; 33: 677-679
- 22 Katada N, Hinder RA, Smyrk TC, Hiki Y, Kakita A. Duodenoesophageal reflux induces apoptosis in rat esophageal epithelium. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 301-310 [PMID: 10063915]
- 23 刘小河, 马艳红, 傅延龄. 黄芩汤对反流性食管炎模型大鼠氧化应激和胃肠激素的影响. *时珍国医国药* 2011; 22: 1778-1780
- 24 袁红霞, 史业骞, 刘清君, 杨幼新. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠IL-6及TNF- α 的影响. *辽宁中医杂志* 2012; 39: 3-5
- 25 Kawaura Y, Tatsuzawa Y, Wakabayashi T, Ikeda N, Matsuda M, Nishihara S. Immunohistochemical study of p53, c-erbB-2, and PCNA in Barrett's esophagus with dysplasia and adenocarcinoma arising from experimental acid or alkaline reflux model. *J Gastroenterol* 2001; 36: 595-600 [PMID: 11578062 DOI: 10.1007/s005350170042]
- 26 曹丽霞. 十二指肠胃食管反流动物模型的改进和完善. *天津中医药* 2009; 26: 134
- 27 廖旭, 宋洋, 朱惠明. 应用食管气囊扩张法建立胃食管反流动物模型研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 18: 257-260
- 28 唐旭东, 吴红梅, 王志斌, 邵燕, 胡宇驰. 大鼠实验性胃食管反流病RE模型的建立与探讨. *中国中医基础医学杂志* 2004; 10: 79-80
- 29 李春婷, 沈水杰, 杜斌. 健脾疏肝方对反流性食管炎大鼠模型食管组织病理及PCNA的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 733-736
- 30 王志勇, 许树长, 孔炫. 奥美拉唑联合超氧化物歧化酶治疗反流性食管炎的实验研究. *同济大学学报(医学版)* 2009; 30: 22-26, 57
- 31 许树长, 戴军, 胡运彪, 莫剑忠, 施尧, 陈锡美, 萧树东. 实验性酸性反流性食管炎动物模型制备的研究. *中华消化杂志* 1999; 3: 208-209
- 32 于强, 袁红霞, 崔乃强. 酸性反流性食管炎大鼠模型

应用要点

本文对近年来国内外建立GERD动物模型的研究进展进行综述, 并分析各种制备方法的利弊, 建议应根据不同的实验目的及要求, 确定适合的研究动物, 选择合理的术式, 采取有效措施预防术后并发症, 降低非预期死亡率, 以提高所制备模型的使用率, 制备符合研究需要的理想动物模型。

同行评价
本文具有一定指
导意义。

- 改良制备. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 74-75, 78
- 33 程艳梅, 刘春芳, 曹会杰, 张秀莲, 王高峰, 孙曼平, 朱生樑. 丁香降气方对反流性食管炎大鼠IL-8及其受体的影响. 上海中医药杂志 2012; 46: 77-79
- 34 White RJ, Morris GP, Cooke K, Paterson WG. Morphology and glycoconjugate content of opossum esophageal epithelium and glands: regional heterogeneity and effects of acid-induced mucosal injury and recovery. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1591-1604 [PMID: 16133956 DOI: 10.1007/s10620-005-2902-4]
- 35 Page AJ, O'Donnell TA, Blackshaw LA. P2X purinoceptor-induced sensitization of ferret vagal mechanoreceptors in oesophageal inflammation. *J Physiol* 2000; 523 Pt 2: 403-411 [PMID: 10699084 DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00403.x]
- 36 朱生樑, 马淑颖, 王宏伟, 王晓素, 程艳梅. 丁香降气方对混合反流性食管炎家兔下食管括约肌钙通道调控机制研究. 中医杂志 2009; 50: 237-240
- 37 汪忠镐, 高翔, 来运刚, 季峰, 张成超, 胡志伟, 宁雅婵, 李治全, 吴继敏, 卞策, 牛炎鑫. 咽喷嘴及3S现象: 胃食管气道反流的实验研究. 临床误诊误治 2011; 24: 5-7
- 38 程艳梅, 张秀莲, 王高峰, 刘春芳, 朱生樑. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病模型大鼠内脏敏感性外周机制的影响. 辽宁中医杂志 2012; 39: 2147-2149
- 39 王宏伟, 马淑颖, 朱生樑. 疏肝和胃中药对家兔LES钙通道调控机制研究. 时珍国医国药 2013; 24: 1071-1073
- 40 韩勇, 赵振元, 王云杰, 程庆书, 刘锟. 兔实验性食管炎模型的建立及评价. 第四军医大学学报 1999; 20: 152
- 41 Li Y, Wo JM, Ellis S, Ray MB, Jones W, Martin RC. A novel external esophageal perfusion model for reflux esophageal injury. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 527-532 [PMID: 16614962 DOI: 10.1007/s10620-006-3165-4]
- 42 查安生, 曹静. 健胃冲剂对反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素和胃动素分泌的影响. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 442-444
- 43 段飞, 魏明, 王小晓, 邵明义, 刘娟, 冯小艳, 连学雷. 奥瑞凝胶对反流性食管炎模型大鼠NOS及VIP表达的影响. 中药新药与临床药理 2013; 24: 544-547
- 44 胡雨峰, 俞晶华, 陈亮, 顾媛媛, 李春婷. 加味半夏厚朴汤对RE模型大鼠血MTL、SOD、MDA含量变化的影响. 南京中医药大学学报 2012; 28: 156-159
- 45 祁永福, 赵健雄, 王学习, 徐中, 许馨文, 王海林. 疏肝和胃降逆颗粒对反流性食管炎大鼠食管黏膜增生的影响. 时珍国医国药 2011; 22: 429-431
- 46 李少海, 王学习, 朱艳芳, 王学满, 王艳, 千维娜, 赵健雄. 疏肝和胃颗粒对单纯性酸反流大鼠食管下括约肌超微结构及胃肠激素水平的影响. 中药药理与临床 2013; 29: 143-146
- 47 王学习, 路莉, 李少海, 千维娜, 王艳, 祁永福, 赵健雄. 疏肝和胃颗粒对反流性食管炎大鼠平滑肌细胞收缩和血浆胃泌素、胃动素等的影响. 中成药 2013; 35: 394-398
- 48 向绍杰, 刘冉, 孟莉, 乔敏, 乔菊久, 李森. 盐酸伊托必利临床常用剂量对大鼠酸性反流性食管炎模型的影响. 实验动物科学 2011; 28: 15-17
- 49 王雯, 李兆申, 许国铭, 王烈, 邹多武. 不同方式建成3种反流性食管炎模型. 解放军医学杂志 2000; 25: 171-173
- 50 杨路亭, 刘红梅, 杨金良, 姜慧卿. 各种不同慢性食管反流模型制备手术后大鼠死因分析. 中国病理生理杂志 2007; 23: 825-827, 832
- 51 梁新生, 宋晨光, 袁红霞. 十二指肠胃食管反流动物模型的构建. 天津中医药 2012; 29: 69-71

编辑 田滢 电编 鲁亚静

