

## 反流性食管炎大鼠模型造模方法简述

程正义, 张 娇, 王凤云, 唐旭东, 李保双

程正义, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700  
张娇, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029  
王凤云, 唐旭东, 李保双, 中国中医科学院西苑医院消化科 北京市 100091

程正义, 主要从事消化系统疾病中医药防治的研究。

北京市科委科研基金资助项目, No. Z141100002214012

作者贡献分布: 论文写作由程正义与张娇共同完成; 王凤云修改; 唐旭东与李保双指导。

通讯作者: 唐旭东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院消化科。  
txdly@sina.com

电话: 010-62835001

收稿日期: 2015-04-21 修回日期: 2015-08-03

接受日期: 2015-08-10 在线出版日期: 2015-10-08

### Rat models of reflux esophagitis

Zheng-Yi Cheng, Jiao Zhang, Feng-Yun Wang,  
Xu-Dong Tang, Bao-Shuang Li

Zheng-Yi Cheng, Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Jiao Zhang, Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Bao-Shuang Li, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z141100002214012

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com

Received: 2015-04-21 Revised: 2015-08-03

Accepted: 2015-08-10 Published online: 2015-10-08

### Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) refers to the reflux of gastric contents into the esophagus, which causes discomfort symptoms

and (or) a group of complications. GERD is a functional gastrointestinal disorder, which is clinically common and easy to recur. Reflux esophagitis (RE) is an important type of GERD. During the study of pathological and physiological changes of GERD and the development of drugs, animal models were used frequently. Due to the existence of organic changes in RE, it is easy to develop animal models of RE to study its pathogenesis, therefore there are more reports of animal models of RE in the study of GERD. Currently, there are two kinds of methods to develop animal models of RE; one is acute esophageal perfusion, and the other is surgical operation to cause the reflux of gastric contents. The surgical procedures to cause reflux of gastric contents into the esophagus in rats were divided into three types, namely, simple acid reflux, pure alkaline reflux and mixed-type reflux.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Reflux esophagitis; Rats; Animal model

Cheng ZY, Zhang J, Wang FY, Tang XD, Li BS. Rat models of reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(28): 4515-4521 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4515.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4515>

### 摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管而引起不适症状和/或并发症的一组疾病。GERD是一种临床常见的、容易复发的功能

### ■背景资料

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种临床常见的、容易复发的功能性胃肠病,有关GERD的研究逐年增多。作为研究GERD病理生理变化以及开发治疗性药物的手段,需要较多的用到实验动物模型。反流性食管炎(reflux diseases, RE)[或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)]因其存在器质性病变,易于通过动物模型研究其发病机制,故而在有关GERD的动物实验报告中占据多数。目前研究GERD也多从RE入手。

### ■同行评议者

陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 郑培永, 研究员, 上海中医药大学脾胃病研究所, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科

## ■ 研发前沿

2003年新加坡共识中,与会专家同意非酸反流在RE的发病中起到重要作用,目前有关RE的研究逐渐侧重到混合反流引起的发病机制上来。目前亟待解决的问题之一是研究胆汁、肠液、胰液等反流物引起发病的比例。

性胃肠病。反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是GERD的一个重要的分型。作为研究GERD病理生理变化以及开发治疗性药物的手段,需要较多的用到实验动物模型。RE因其存在器质性病变,易于通过动物模型研究其发病机制,故而在有关GERD的动物实验报告中占据多数。RE动物模型的制备主要分为两种,一种是急性离体或在体食管灌注试验研究,另一种是慢性实验,通过胃肠道手术建立反流动物模型。RE大鼠模型制备主要包括单纯酸性反流、单纯碱性反流和酸碱混合反流3种术式。

© 2015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; 反流性食管炎; 大鼠; 模型

**核心提示:** 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)的一种重要分型,因其存在器质性病变,易于通过动物模型研究其发病机制,动物实验较多的用到大鼠。本文结合作者实际造模经验对以手术方法制备大鼠RE模型的3种不同方法做一陈述。

程正义, 张娟, 王凤云, 唐旭东, 李保双. 反流性食管炎大鼠模型造模方法简述. 世界华人消化杂志. 2015; 23(28): 4515-4521  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4515.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4515>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管而引起不适症状和/或并发症的一组疾病,包括食管内和食管外两类综合征。其出现的典型症状主要有烧心、反流(含酸味或仅酸水称反酸)等,可伴发食管外症状,如咳嗽、哮喘等。部分患者可无症状,但有反流性食管炎(reflux diseases, RE)[或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)]和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)<sup>[1]</sup>。临床上GERD可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、RE和BE等3种类型<sup>[2,3]</sup>。RE是指内镜下可见食管远段黏膜破损。是GERD的一种重要分型。

GERD是一种临床常见的、容易复发的功能性胃肠病。GERD的发病机制目前尚不十分明确,依GERD2003年新加坡共识<sup>[4]</sup>,与会专家同意动力和感觉异常以及非酸反流

在反流疾病中发挥致病作用,而幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与否与GERD的发病之间并无必然联系。动力异常是指消化系动力障碍,在诸多引起消化系动力障碍的原因中,一过性食管下括约肌松弛(transient esophageal sphincter relaxation, TLESR)被认为是引起胃食管反流的主要原因<sup>[5]</sup>。感觉异常则指的是神经精神异常可以通过影响食管运动、食管内脏敏感性、胃酸分泌以及其他行为特征引发或加重GERD。因此GERD的产生和发展被认为是一个涉及物理、化学、精神和神经等多方面因素的过程<sup>[5]</sup>。

近年来关于GERD的研究逐渐增多。作为研究GERD病理生理变化以及开发治疗性药物的手段之一,实验动物模型也较多用于GERD的研究中。作为GERD的重要分型之一,RE因其存在器质性病变,易于通过动物模型研究其发病机制,故而在有关GERD的动物实验报告中占据多数。

目前RE动物模型的制备中,实验动物的选取主要是大鼠(包括SD大鼠和Wistar大鼠)、长耳大白兔及狗等。实验类型主要有两种,一种是离体或在体食管灌注试验研究,属急性实验,主要明确食管内反流液中的损伤因子及其作用机制,此类方法操作相对简单,动物成活率高,但由于灌注物与复杂的体内反流物不同,无法准确模拟疾病形成的自然病理过程;另一种是通过胃肠道手术建立反流动物模型的研究,属慢性实验,主要明确长期食管内反流的病理结局及其发病机制。胃肠道手术制备模型手术过程复杂,创伤较大且手术时间长,动物病死率较高,需熟练的手术操作技能和选择能耐受手术的动物,且某些模型术式需行全胃切除或胃旷置使消化系结构及生理功能严重受损,影响动物术后营养状态及生存质量<sup>[6]</sup>。但是相比较在体或离体灌注,手术制备反流性疾病模型更加贴近反流疾病的自然病理过程。实验证实酸性反流、酸碱混合反流和单纯碱性反流均可引起食管炎的发生<sup>[7,8]</sup>。本文试对以手术方法制备大鼠RE模型作一综述。

## 1 单纯酸性反流大鼠RE动物模型制备

**1.1 破坏食管下括约肌** 在引起消化系动力障碍的诸多因素中,一过性食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛被认为是引起

胃食管反流的主要原因。LES是食管下段近贲门处的特异性环形括约肌, 通过手术破坏LES, 可以导致食管下段压力降低, 从而导致食管下段功能失调, 引起胃内容物反流。故而在以手术方式制备单纯胃酸反流大鼠模型时, 学者们常采取以贲门肌切开术式建立反流模型。

1.1.1 LES切除: 1970年科学家通过行食管胃吻合术, 切除胃食管括约肌, 建立滑脱型食管裂孔疝, 制备了第1个GERD动物模型。这是当时应用最多的模型, 应用于大型动物狗的身上, 给了大鼠反流性疾病模型以启发<sup>[5]</sup>。

1.1.2 植入支架扩张LES: 唐旭东等<sup>[9]</sup>在实验的基础上探索建立一种新的实验性RE的动物模型, 提出贲门钢圈置入固定术, 即在大鼠胃底部胃大弯侧取一横向切口, 放入预先制作的钢丝圈(内径0.35 cm, 长0.5-0.6 cm)于大鼠贲门处, 用无创缝合线缝合固定。使用此种方法成功得到大鼠RE模型, 经病理切片观察, 食管黏膜出现炎症表现, 但病变程度较轻。

采用破坏LES或者胃食管结合部及其周围解剖组织的方法造成胃食管反流, 可以较好的研究单纯酸性反流引起GERD的机制, 也有利于评价抗反流手术方式。

1.2 幽门结扎术 幽门结扎术式出发点在于限制胃内容物的排空, 胃内压力增高, 从而使胃内容物反流入食管而引起食管病变, 有完全幽门结扎和不完全幽门结扎两种。

1.2.1 完全幽门结扎术: 制备单纯酸性反流大鼠RE模型可采取幽门结扎, 完全幽门结扎术法适用于短期RE的研究。如Wetscher等<sup>[10]</sup>采取完全幽门结扎的方法制成RE模型, 造成了理想的酸性反流的RE模型, 此种方法反映的是急性的食管损害, 由于实验动物存活时间短、观察时间短, 并不能很好地反映食管长期的慢性损害的发展过程。许树长等<sup>[11]</sup>参考Wetscher的方法, 复制了单纯胃酸反流的大鼠RE模型, 此种方法的造模大鼠难以持续喂养, 多在术后很快死亡的不足, 故学者多采用部分幽门结扎术建立慢性酸性RE动物模型。

1.2.2 部分幽门结扎术: Omura等<sup>[12]</sup>通过在大鼠幽门部位放置一个18 Fr的Nelaton环, 并以丝线结扎前胃, 通过模拟胃排空障碍伴幽门狭窄, 从而导致胃酸反流入食管, 成功得到大鼠RE模型。Nahata等<sup>[13]</sup>也采取上述前胃结扎和部分幽门结扎的方法, 成功复制了上述大鼠RE模型。

郑朝旭等<sup>[14]</sup>在前胃结扎和部分幽门结扎的方法上做了探索, 并比较了不同管径的部分幽门结扎法对大鼠RE发病率、存活率等的影响。通过内支架支撑幽门及部分幽门及前胃结扎的方法, 即在距幽门1 cm处胃壁切开小孔, 置入内支架, 结扎幽门环, 将结扎线缝合固定于浆肌层, 抽出内支架后缝合胃切开处, 并且将前胃排空, 用丝线完全结扎前胃建立单纯胃酸反流的大鼠RE模型, 并且在此基础上比较不同管径(3.7 mm和2.9 mm), 在行前胃结扎、减少胃容量的基础上, 用大于大鼠幽门管径(3.7 mm)及小于幽门管径(2.9 mm)的两种内支架支撑行幽门结扎, 探讨幽门结扎内径大小对RE模型的存活率、食管炎发生率及营养状况的影响, 以便选择采用合适的结扎内径行幽门结扎建立大鼠RE模型。两组食管炎发生率差异无显著性意义, 但3.7 mm内支架组存活率高, 说明了应用3.7 mm管径内支架比2.9 mm管径结扎建立大鼠RE模型更安全, 而诱导RE的效果基本一致。实验结果提示, 选择合适的幽门结扎管径, 才能提高前胃结扎+部分幽门结扎法的大鼠RE炎症发生率和存活率。

邹方明<sup>[15]</sup>也采取了不同幽门管径限制幽门舒张并在此基础上合并了结扎前胃以限制胃容量的方法制作了单纯酸性反流的RE模型。采用自制的分别为3.9、4.2和4.5内径的幽门夹, 将幽门夹置入大鼠幽门部位后, 将固定线另一端结扎2/3的胃底, 一方面可以限制幽门夹脱落和移位, 另一方面减小了胃容量。在比较了不同内径造成RE模型的效果后, 得出以4.2 mm直径幽门夹形成幽门不全梗阻、同时结扎2/3胃底形成的大鼠模型有较高的长期存活率及高RE发生率的结论, 这种术式创伤较小, 没有对消化管腔进行切开缝合, 操作比较简单。

总之, 我们认为部分幽门结扎术RE模型的造模方法, 可以成功的得到大鼠RE模型, 但是存在着幽门管径限制没有统一标准, 具体操作时有待于更细致的模型评价, 并且建议部分幽门结扎联合贲门肌切开或前胃部分结扎的方法, 以期更成功的得到RE模型。

1.2.3 部分幽门结扎+贲门肌切开术: 许树长等<sup>[16]</sup>在研究了国外关于完全幽门结扎法制备RE模型后, 提出采取半幽门结扎+贲门肌切开术制备大鼠RE模型, 在与完全幽门结扎+贲门肌切开术比较后, 显示术后24、48、72 h大鼠

#### ■ 相关报道

王瑞华和李兆申等分别采取了不同的造模方法制成了单纯酸性反流或酸碱混合性反流, 并且针对不同反流原因引起的疾病轻重及其发病机制进行了探索。



**■ 创新盘点**

本文以反流物的性质: 单纯胃酸、单纯碱性物、酸碱混合反流将不同的手术方法进行了分类, 方便研究者根据所要研究的不同方向选取不同的手术方法以制成不同性质反流物引起的不同病因的RE模型, 以进行更深一步的研究。

食管下段pH值两组之间无明显差异, 而半幽门结扎组的继续喂养的大鼠食管炎的病理表现继续存在, 提示可能得到大鼠的RE模型。于强等<sup>[17]</sup>针对许树长的半幽门结扎法做出了改进, 采取了改良的方法固定了结扎幽门的管径, 即采取固定值限定了幽门舒缩活动的范围, 但是此实验方法仅仅观察了术后48 h大鼠的状态, 作者提出在病理、生理上符合RE的疾病标准。唐艳萍等<sup>[18]</sup>又继续改进, 采取了从幽门外放置金属棒的方法进行结扎, 减少了从胃部穿刺入幽门的创伤。

针对上述造模方法持续不断改进, 目前我们看到国内许多学者<sup>[19-25]</sup>在研究药物干预单纯酸性反流的食管炎时, 很多都采用上述造模方法, 目前来说, 部分幽门结扎法联合贲门肌切开是单纯胃酸反流的大鼠RE模型较常用的方法。

**1.3 食管胃底吻合术** 张亚肖<sup>[26]</sup>、王仁峰<sup>[27]</sup>在制作单纯酸性反流的大鼠RE模型时, 采用了新的设计, 采取将大鼠食管下段距胃食管交接部位0.5 cm处与胃大弯侧和胃底近食管下段处做切口行侧侧吻合, 得到了单酸性反流的大鼠RE模型, 但是在与酸碱混合反流术式比较时, 食管黏膜上皮凋亡的改变不如混合反流术式明显。

**1.4 单纯胆汁反流** 肝胆汁是一种弱碱性物质, 而经过胆囊内贮存后的胆汁呈现出弱酸性。由于手术制备大鼠RE模型是有创手术, 大鼠易出现术后感染, 成活率不高, 且考虑到单纯造成胆汁反流入食管的手术难度较大, 所以单纯胆汁反流的大鼠RE模型制备方法的文献较少见。但有往兔子食管内灌注胆汁、酸等物质以破坏食管黏膜的报道<sup>[28]</sup>。

## 2 单纯碱性反流大鼠RE动物模型制备

在认识到十二指肠内容物反流对食管黏膜损伤的重要性之后, 有学者探讨建立单纯碱性反流模型, 研究十二指肠内容物对食管黏膜的作用。

**2.1 单纯十二指肠液碱性反流** 食管十二指肠吻合术通过将胃切除, 食管与十二指肠进行端侧吻合, 使十二指肠内容物直接进入食管, 从而得到单纯碱性反流物进入食管, 导致食管炎。Katada等<sup>[29]</sup>通过食管十二指肠端侧吻合术建立十二指肠食管反流模型。通过术后观察, 显示十二指肠食管反流可引起伴有增生的食管损害。王瑞华等<sup>[30]</sup>采取全胃切除+食管空肠吻

合的方法, 即切除胃, 封闭十二指肠近端, 显露Treitz韧带以下4 cm空肠, 将食管端侧缝合于空肠上, 得到单纯小肠液反流入食管的大鼠RE模型, 在与其他两组(保留胃部将食管与空肠吻合组以及保留胃部将食管与十二指肠吻合组)比较后得出结论显示十二指肠及小肠液体可造成食管黏膜损害, 但酸与胆汁共同反流对大鼠食管黏膜造成的损害更严重。而王雯等<sup>[31]</sup>采用全胃切除+食管十二指肠吻合术, 在得到RE大鼠模型并与贲门成形+幽门结扎+胃空肠Roux-en-Y吻合术组和食管十二指肠端侧吻合术组比较之后, 得到的实验结果显示单纯十二指肠内容物反流较胃十二指肠混合反流对食管损伤更重。

**2.2 单纯胰液碱性反流** 近年来的研究结果越来越倾向于GERD, 尤其在RE的发病过程中, 非酸反流是一个非常重要的致病因素。多数学者认为胆汁是引起RE较为重要的原因, 因此有研究<sup>[32]</sup>认为胰液反流对食管损伤的作用被忽视和低估, 有必要建立合理的动物模型研究单纯胰液反流对食管的损伤作用。

李达周等<sup>[32]</sup>专门研究了单纯胰液反流对食管黏膜的损伤作用, 采用大鼠行全胃切除术+食管十二指肠端侧吻合术+胆管空肠吻合术的方法。作者在以往的全胃切除+食管十二指肠端侧吻合术式动物模型的基础上, 再把胆汁引向回肠, 使单纯胰液反流成为食管炎的主要致病因素。实验组均出现RE, 提示十二指肠内容物反流所致RE中胰液占据着重要的作用, 可能与胰液中含有大量的消化酶有关。Pera等<sup>[33]</sup>通过不同术式建立模型, 发现单纯胆汁反流、单纯胰液反流及胆汁胰液混合反流的动物诱发食管癌模型中, 食管癌只出现于胰液反流组和胰液胆汁混合反流组, 而单纯胆汁反流组未出现, 他们认为对RE患者消除胰液和胆汁的反流可以抑制其从不典型增生向腺癌的发展, 这一点也说明胰液在RE的发生发展中起着重要作用<sup>[34]</sup>。

## 3 酸碱混合反流大鼠RE动物模型制备

因食管、胃及肠道的病生理特性, 目前尚无十分肯定的证据证实GERD的发生就是单纯酸性反流或是单纯碱性反流造成, 所以酸碱混合反流的发病机制仍然是RE研究的重要方面。目前大鼠RE模型制备方式酸碱混合反流手术方式(术式)有如下几种。

3.1 食管空肠吻合术和/或食管十二指肠吻合术 酸碱混合反流手术方法采取保留胃, 通过使胃酸和肠液都能反流入食管从而得到混合反流的模型。食管空肠吻合术与食管十二指肠吻合术这两种不同术式的区别主要在于反流吻合口距离胆管和胰腺开口的远近。

王瑞华等<sup>[30]</sup>比较了两种术式, 第一种即食管空肠吻合, 将食管下端侧面吻合于Treitz氏韧带以下4 cm处, 以使胃酸与小肠液充分混合再反流入食管下段; 第二种即食管十二指肠吻合, 将食管下端端侧吻合于十二指肠胆管开口附近, 使胃酸和胆汁可反流入食管下段; 作者于术中保留了迷走神经和幽门, 避免了十二指肠液反流入胃引发胃炎而影响胃酸分泌, 保证了胃酸的持久分泌。经过病理组织切片评估实验结果, 在与全胃切除食管空肠吻合的单纯碱性反流模型比较之后, 发现糜烂溃疡、鳞状上皮异型增生、RE和食管腺癌的发生方面, 保留全胃食管空肠吻合和保留全胃食管十二指肠吻合所导致的胃空肠食管反流、胃十二指肠食管反流高于后者, 提示酸碱混合反流对大鼠的黏膜损伤更严重。王雯等<sup>[34]</sup>通过断开大鼠食管下端将食管下端与十二指肠进行端侧吻合术制成大鼠RE模型, 通过与单纯胃液反流、单纯十二指肠内容物反流比较后, 得出胃液及十二指肠内容物反流无论单独或混合存在均能造成明显食管黏膜损伤, 且随时间延长而加重, 其中十二指肠内容物的作用更为强烈, 可能在GERD及其并发症的发生中具有重要意义。程艳梅等<sup>[35]</sup>、冯云霞等<sup>[36]</sup>、时昭红等<sup>[37,38]</sup>、崔含<sup>[39]</sup>、陈杰等<sup>[40]</sup>、于凤海等<sup>[41]</sup>、李兆申等<sup>[42]</sup>在相关研究中, 都成功的复制了食管十二指肠混合反流的模型, 这种模型在有关RE的混合反流的机制研究中较为常用。

汪涛等<sup>[43]</sup>对胃十二指肠混合反流模型的手术方式进行了探索, 在将食管贲门处与胃断开, 将胃旷置, 食管下段吻合于十二指肠距幽门1 cm处侧壁的基础上, 针对端侧吻合手法分别采取了全层间断缝合组、全层间断+浆肌层包埋缝合组、全层间断密集缝合组3种手术方法, 比较RE的发生率及组织学改变, 3组均无显著性差异, 但是在比较主要死亡原因如吻合口瘘、梗阻、肺部及腹腔感染等原因时, 全层间断密集缝合组要优于另外两组, 得出结论提示全层间断密集缝合是模型最佳的吻合方式。曹

丽霞等<sup>[44]</sup>、梁新生等<sup>[45]</sup>在汪涛建立方法的基础上, 又做了进一步的改进, 采取了“四壁四针”的全层间断吻合法, 缩短了手术时间, 降低了死亡率。

3.2 半或全结扎空肠法 借鉴结扎幽门的方法, Tugay等<sup>[46]</sup>通过结扎Treitz韧带远端1 cm的空肠, 建立混合性反流模型, 但是因为术后24 h得到观察指标后就处死大鼠, 所以模型的成功与否仍有待商榷。王志勇等<sup>[47]</sup>采取了半结扎Treitz韧带远端1 cm的空肠肠管的方法, 又联合了贲门肌切开术制备混合反流的RE模型, 并进行了药物干预的探索。程艳梅等<sup>[48]</sup>、马淑颖等<sup>[49]</sup>在相关研究中, 采取十二指肠半结扎术合并食管贲门肌切开术建立混合性RE大鼠模型, 并且将其用于RE的病理机制研究。

3.3 十二指肠胃食管混合反流+胆管结扎法 无胆汁的十二指肠液合并胃酸反流 关于RE的研究, 十二指肠胃食管反流(duodeno gastro esophageal reflux, DGER)的研究也是一个重要的方面。DGER与酸的关系上有两种观点, 一种认为反流物酸性降低可能加强未结合胆酸及胰蛋白酶的食管损伤作用, 另一观点却认为反流物pH升高时, 因无酸的协同, 十二指肠内容物对食管黏膜的损伤作用较轻, 单纯DGER可引起症状但常不会发生食管炎<sup>[50]</sup>。张茹等<sup>[51]</sup>针对上述观点设计了DGER+胆管结扎造成无胆汁的十二指肠胃食管反流, 在于其他实验组比较之后, 得出不含胆汁的DGER所致食管损伤最轻的结论, 作者认为胆汁在造成食管黏膜损伤中起着较大的作用, 并且胆汁、胰液和胃液三者之间有着协同增强作用。

## 4 结论

GERD的病因目前尚不十分明确, 有关反流物的认识经历了一个从单纯胃酸、胃内容物到胃酸和十二指肠液酸碱混合的过程, 虽然非酸反流是引起GERD一个重要原因已经达成共识<sup>[4]</sup>, 但结合胃食管反流的病生理和临床表现, 以及采取抑酸治疗能够使部分胃食管反流患者症状得到改善来看, 酸碱混合反流仍然是GERD的重要发病机制。

以我们采取上述学者的食管十二指肠侧侧吻合术式和食管空肠侧侧吻合术式以造得大鼠RE模型的模型摸索经验来看, 在同批次同一个时间点取食管下段组织, 食管空肠侧侧吻

## ■名词解释

食管十二指肠(或空肠)端侧吻合: 将食管从贲门处剪断, 将食管的断端吻合于十二指肠(或空肠)的侧壁上, 此时可以选择将胃从幽门处切断将胃拿掉, 或者胃上口进行荷包包埋, 只是将胃旷置; 食管十二指肠侧侧吻合术: 不剪断食管和十二指肠的连接, 只是将十二指肠提到食管位置, 将食管和十二指肠侧壁剪开小口, 然后将两口吻合; Fr: 导管的单位, 原本是测量周长的单位, 是一位法国医生发明的, 为英文French的简写。3 F = 3 mm 周长, 又因周长 =  $3.14 \times \text{直径}$ , 所以直径1 F  $\approx$  0.33 mm。

# 同行评价

本文研究问题具有一定的实用性, 阐述的论点明确, 观点新颖, 对“反流性食管炎大鼠模型造模”研究的国内外现状基本清楚, 论据充分。

合术式(即将大鼠食管下段侧面吻合于距幽门约4-6 cm的空肠侧面)的食管黏膜肉眼观察出现了黏膜的破损和溃疡面, 食管皱襞增粗且不连续, 食管黏膜发白发绀或发红, 毛细血管增粗肉眼可见, 而食管十二指肠侧侧吻合术式的食管黏膜肉眼观察上述改变不明显, 仅有少数食管下段发红。行病理切片观察, 两种术式都可见食管下黏膜炎症改变, 即淋巴细胞和中性粒细胞等炎症细胞浸润。食管空肠侧侧吻合术式有较明显上皮缺损, 黏膜下组织水肿以及毛细血管扩张的表现。食管空肠侧侧吻合术式RE改变约出现在第3周, 第4周时黏膜破损溃疡改变明显; 食管十二指肠侧侧吻合术式约于第4周出现明显的炎症改变, 两种术式食管炎症均随时间延长而加重。

由模型探索经验食管空肠侧侧吻合术式炎症改变较重, 可推断酸碱混合反流是造成RE的重要原因, 其中反流物中的碱性物质胆汁、胰液的因素可能要重于胃酸和肠液, 这再一次证实新加坡共识非酸反流在反流性疾病中发挥重要的致病作用, 也是临床上抑酸治疗效果不好的RE患者的重要发病机制, 是RE发病机制的重要研究方向。

## 参考文献

- 1 李岩, 陈治水, 危北海. 胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2010). 中国中西医结合杂志 2011; 31: 1550-1553
- 2 中华医学会主编. 临床诊疗指南: 消化系统疾病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 21-22
- 3 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]
- 4 张澍田, 于中麟. 亚太地区关于胃食管反流病的共识. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 63-65
- 5 陈莹, 王锋, 许树长. 胃食管反流病动物模型的研究现状. 胃肠病学 2006; 11: 568-570
- 6 杨路亭. 慢性胃食管反流病动物模型制备与HO-1在食管和肺组织中的表达及作用机制研究. 石家庄: 河北医科大学, 2006
- 7 Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995; 117: 699-704 [PMID: 7778033 DOI: 10.1016/S0039-6060(95)80015-8]
- 8 Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303-314 [PMID: 11232668]
- 9 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
- 10 Wetscher GJ, Perdakis G, Kretchmar DH, Stinson RG, Bagchi D, Redmond EJ, Adrian TE, Hinder RA. Esophagitis in Sprague-Dawley rats is mediated by free radicals. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1297-1305 [PMID: 7781451 DOI: 10.1007/BF02065542]
- 11 许树长, 胡运彪, 莫剑忠. 大鼠十二指肠胃食管反流性食管炎. 第四军医大学学报 2002; 23: 155-157
- 12 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 DOI: 10.1007/s005350070072]
- 13 Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G42-G53 [PMID: 22517773 DOI: 10.1152/ajpgi.00462.2011]
- 14 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
- 15 邹方明. 慢性反流性食管炎大鼠模型的建立及5-羟色胺4受体激动剂的抗食管黏膜炎症作用. 福州: 福建医科大学, 2012
- 16 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; 19: 63-64
- 17 于强, 袁红霞, 崔乃强. 酸性反流性食管炎大鼠模型的改良制备. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 74-75, 78
- 18 唐艳萍, 弓艳霞, 李淑红, 王瑞, 刘思邈, 李方儒, 魏玮. 复方白及糊对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜的影响. 中医杂志 2011; 52: 1312-1315, 1321
- 19 赵艳, 霍永利, 冯玉彦. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 182-185
- 20 李春婷, 沈水杰, 杜斌, 滑永志, 蒋凤荣, 印勇. 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
- 21 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
- 22 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
- 23 赵艳, 霍永利, 李博林. 化浊解毒方对反流性食管炎大鼠一氧化氮、血管活性肠肽及P物质的影响. 中医杂志 2015; 56: 607-610
- 24 向绍杰, 刘冉, 孟莉, 乔敏, 乔菊久, 李淼. 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
- 25 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
- 26 张亚肖. 反流性食管炎和抗胃食管反流手术动物模型的建立与实验研究. 石家庄: 河北医科大学, 2006
- 27 王仁峰. 反流对食管黏膜细胞凋亡相关因子作用的实验研究. 石家庄: 河北医科大学, 2009
- 28 Johnson LF, Harmon JW. Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 Suppl 1: 26-44 [PMID: 3090135 DOI: 10.1097/00004836-198606001-00006]
- 29 Katada K, Yoshida N, Isozaki 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]
- 30 王瑞华, 欧阳钦, 陈曦, 李国栋, 向军英. 建立三种大鼠反流性食管炎模型的方法. *浙江大学学报(医学版)* 2009; 38: 297-304
  - 31 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
  - 32 李达周, 王雯, 张志坚, 王蓉, 卢嘉臻. 单纯胰液反流对食管黏膜损伤的实验研究. *实验动物科学* 2011; 28: 13-14, 17, 74
  - 33 Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Fernandez PL, Cardesa A, Mohr U, Pairolero PC. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1386-1392; discussion 1392-1393 [PMID: 8512386]
  - 34 王雯, 许国铭, 李兆申, 邹多武, 朱爱勇, 于凤海. 胃及十二指肠液对食管黏膜损伤的实验研究. *中华消化杂志* 2000; 20: 20-22
  - 35 程艳梅, 朱生樑, 马淑颖, 王晓素, 方盛泉, 孙永顺, 张文静. 通降和胃方对大鼠混合反流性食管炎食管上皮的影响. *山西中医* 2005; 21: 46-48
  - 36 冯云霞, 时昭红, 张介眉, 郝建军, 陈洲, 张书. 调中颗粒对混合反流性食管炎大鼠食管黏膜3种胃肠激素的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2007; 15: 369-372
  - 37 时昭红, 张介眉, 郝建军, 冯云霞, 陈洲. 调中颗粒对混合反流性食管炎大鼠的疗效. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 695-700
  - 38 时昭红, 苏文, 张介眉, 郝建军, 冯云霞, 陈洲. 调中颗粒对大鼠混合反流性食管炎的治疗作用及其机制. *中西医结合学报* 2008; 64: 366-371
  - 39 崔含. 基于气机升降理论研究旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠血清FT<sub>4</sub>、TSH浓度影响. 天津: 天津医科大学, 2014
  - 40 陈杰, 王进海, 龚均, 汪涛, 程鹏. 药物干预治疗大鼠混合反流性食管炎的实验研究. *基础医学与临床* 2003; 23(Z1): 43-44
  - 41 于凤海, 王雯, 李兆申, 许国铭, 邹多武, 倪灿荣, 屠振兴, 龚燕芳. 一氧化氮及血管活性肠肽在实验性反流性食管炎发病机制中的作用. *第二军医大学学报* 2001; 22: 219-221
  - 42 李兆申, 王雯, 许国铭, 宛新建, 邹多武, 朱爱勇, 于凤海. 胃及十二指肠食管反流对致癌剂诱发大鼠食管肿瘤的影响. *第二军医大学学报* 2000; 21: 65-67, F004
  - 43 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
  - 44 曹丽霞, 袁红霞, 杨幼新, 代二庆, 赵强. 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: 134-136
  - 45 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
  - 46 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 DOI: 10.1023/B:DDA S.0000004518.98825.6c]
  - 47 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
  - 48 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: 77-80
  - 49 马淑颖, 朱生樑, 程艳梅, 孙永顺, 张文静, 孙曼萍, 黄雨稼. 疏肝和胃方对混合反流性食管炎大鼠一氧化氮合酶和血管活性肠肽的影响. *山西中医* 2006; 22: 48-50
  - 50 王雯, 李兆申, 许国铭. 十二指肠胃食管反流的临床意义和检测. *国外医学: 内科学分册* 1999; 26: 347-349, 353
  - 51 张茹, 龚均, 史冉庚, 王涛, 王莉. 胆汁反流对大鼠食管黏膜炎症损伤和凋亡的作用. *四川大学学报(医学版)* 2006; 37: 750-753

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

