

简述功能性消化不良动物模型的建立与评价方法

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨雪

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组目前尚无器质性原因可究的持续性或反复发作性的消化不良症候群。其动物模型的建立与评价方法不一。本文从该病动物模型的建立与评价两方面进行综述, 为其相关研究的发展提供思路。

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨雪, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010

吴震宇, 张恒玉, 杨雪, 北京中医药大学 北京市 100029

吴震宇, 北京中医药大学在读博士, 中医药防治脾胃系疾病的临床及基础研究。

北京市科委课题“仁术健脾理气颗粒临床前研究”基金资助项目, No. Z131100002513012

北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助项目, No. ZYLX201411

北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金资助项目, No. 2011-2-13

作者贡献分布: 张声生论文审核; 吴震宇负责论文撰写; 吴震宇、张恒玉及杨雪负责文献搜集整理。

通讯作者: 张声生, 教授, 主任医师, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心。
zhss2000@163.com
电话: 010-52176634

收稿日期: 2015-08-17

修回日期: 2015-09-07

接受日期: 2015-09-11

在线出版日期: 2015-11-18

Establishment and evaluation of animal models of functional dyspepsia

Zhen-Yu Wu, Sheng-Sheng Zhang, Heng-Yu Zhang, Xue Yang

Zhen-Yu Wu, Sheng-Sheng Zhang, Heng-Yu Zhang, Xue Yang, Center for Digestive Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China

Zhen-Yu Wu, Heng-Yu Zhang, Xue Yang, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: Beijing Municipal Science & Technology Commission Fund for Preclinical Study of “Ren Shu

Jian Pi Li Qi Granule”, No. Z131100002513012; Beijing Hospital Administration Special Fund for Clinical Medicine Development, No. ZYLX201411; High Level Health Technical Personnel Training Program of Beijing Health System, No. 2011-2-13

Correspondence to: Sheng-Sheng Zhang, Professor, Chief Physician, Center for Digestive Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, 23 Meishuguan Back Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zhss2000@163.com

Received: 2015-08-17

Revised: 2015-09-07

Accepted: 2015-09-11

Published online: 2015-11-18

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a group of persistent or recurrent dyspepsia syndrome in which the organic matter has not been found. According to the different symptoms of FD, it belongs to “Weipi” or “stomachache” in Chinese medicine. At present, there are many different methods for the establishment and evaluation of FD animal models. This paper summarizes the existing FD animal models from two aspects: establishment and evaluation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional dyspepsia; Animal model; Establishment; Evaluation

Wu ZY, Zhang SS, Zhang HY, Yang X. Establishment and evaluation of animal models of functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(32): 5190-5195
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5190.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5190>

■同行评议者

唐文富, 教授, 主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组目前尚无器质性原因可究的持续性或反复发作性的消化不良症候群。根据其症状表现不同, 归属于中医“胃痞”、“胃脘痛”等范畴。目前FD动物模型的建立及评价方法各异, 本文主要从建立与评价两方面综述现有的FD动物模型。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 功能性消化不良; 动物模型; 建立方法; 评价方法

核心提示: 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)动物模型的单因素造模与多因素造模方法都各自存在一定的优点与缺陷, 双因素造模是相对折中的选择。其动物模型的常用评价方法基本覆盖了FD的主要病理特征, 但仍需不断更新与改良。

吴震宇, 张声生, 张恒玉, 杨雪. 简述功能性消化不良动物模型的建立与评价方法. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5190-5195
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5190.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i32.5190>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指一组目前尚无器质性原因可究的持续性或反复发作性的消化不良症候群^[1]。现代医学认为, 胃排空延缓、内脏高敏感与胃顺应性降低是本病重要的病理生理改变^[2]; 中医学根据FD的临床症状特点, 认为本病病位在胃, 与肝脾两脏密切相关, 情志不畅和饮食不节是主要诱因, 而脾虚气滞是中心病理环节^[3,4]。目前已有多位国内外学者从中西医不同角度出發, 应用不同造模方法, 建立了多种FD动物模型, 其评价方法与指标也各有侧重。这些FD动物模型的建立与评价方法各有优势, 也各有缺陷。本文试从动物模型的建立与评价两方面综述现有的FD动物模型, 试图为建立更理想的FD动物模型提供思路。

1 FD动物模型的建立方法

1.1 单因素造模

1.1.1 碘乙酰胺灌胃法: 目前国际上较为公认的FD造模方法为碘乙酰胺灌胃法^[5,6], 其具体方法为: SD大鼠7 d起, 给予0.1%碘乙酰胺与2%

蔗糖的混合液0.2 mL灌胃, 1次/d, 持续6 d, 后正常饲养, 至大鼠8-10 wk时造模完成, 表现为模型动物内脏敏感性升高及胃顺应性下降。

目前认为, 早期炎症刺激是导致FD患者内脏高敏感形成的重要原因之一, 根据这一致病原理, 应用碘乙酰胺灌胃引起早期炎症反应从而建立模型的方法较好地模拟了FD患者胃敏感性升高、顺应性降低等病理表现。国内学者也逐渐采用该造模方法建立FD模型, 并将该动物模型的中医证候归类于中医脾虚证中^[7]。

1.1.2 夹尾应激法: 目前国内应用最多的FD造模方法为“夹尾刺激法”^[8]。具体方法为: 用长海绵钳夹大鼠尾巴远端1/3处, 以不破皮为度, 令其暴怒并与同笼其他大鼠厮打, 每次刺激30 min, 每隔3 h刺激1次, 4次/d, 连续7 d结束。为避免因抓伤引起感染, 每次造模结束后用0.5%的碘伏涂擦大鼠受伤部位。7 d后出现进食量减少, 胃排空率降低, 且可见动物紧张易怒, 体形渐瘦, 溏便, 毛发枯黄, 暗哑毛糙, 一定程度上模拟中医肝郁脾虚证。也有国内学者^[9-11]在该模型基础上进行改良, 将夹尾次数调整为2次/d, 夹尾时间为30 min/次, 总共刺激时间延长至3 wk。相对于持续1 wk的郭氏夹尾刺激法, 改良后的3 wk夹尾刺激法更加符合FD的慢性发病过程。

情绪刺激也是FD的常见致病因素之一, 夹尾应激法一定程度地模拟了这一发病机制。该方法的缺点是实验员的操作手法对实验结果影响较大, 可能引起大鼠刺激程度的不同, 尚需对夹尾操作手法进行进一步的规范化与标准化, 故以该方法建立FD模型的研究人员仍以国内学者为主。然而, 该方法在模拟FD主要病因、症状的同时也模拟了FD患者紧张、焦虑等病理状态, 并且是为数不多的模拟了FD患者肝郁气滞中医证候的造模方法, 故也逐渐被国外学者所接受^[12]。

1.1.3 束缚应激法: 岳利峰等^[13]运用束缚应激法建立FD大鼠模型, 具体方法为: 每日将大鼠束缚于特制的束缚架上3 h, 连续束缚21 d, 每天束缚时间点不定。该模型可以导致大鼠焦虑、进食量减少、消瘦、腹泻等症状表现, 可以认为该模型基本符合FD肝郁脾虚证表现。

夹尾应激与束缚应激均可建立FD大鼠肝郁模型, 其造模方法均基于FD的心理应激发病

■ 研究前沿

胃排空延缓、内脏高敏感与胃顺应性降低是本病重要的病理生理改变, 如何围绕这三点病理基础进行动物模型的建立与评价是该领域中的热点, 如何将国内外与中西医在该领域中的研究进展有机结合是亟待研究的问题。

■ 相关报道

碘乙酰胺灌胃造模法已成为国际公认的方法, 较好地模拟了胃敏感性升高、顺应性降低等病理表现。通过应用恒压器进行模型评价, 也是相对客观的评价方法。

■ 创新盘点

本文从模型的建立与评价两方面, 对现有的FD动物模型进行了较全面的综述, 对国内外、中西医的造模与评价方法及进行了分述, 又进行了归纳与总结, 为探索更好的FD模型建立与评价方法提供了思路。

机制, 但两者孰优孰劣尚需要进一步对比实验予以证实。

1.1.4 酸刺激法: 曹峰等^[14]采用冰稀盐酸灌胃法, 给予大鼠0.5 mol/L的冰稀盐酸按0.8 mL/100 g剂量灌胃, 1次/d, 持续2 wk, 建立了稳定的FD模型, 并认为该模型符合FD中医胃虚水停证的临床特点。也有学者用4 °C食醋按10 mL/kg给予大鼠灌胃, 1次/d, 连续10 d, 结果发现, 模型组大鼠血浆MOT水平、小肠推进比、胃内排空率较正常组均有下降^[15,16]。Keto等^[17]采用五肽胃泌素造模法, 刺激大鼠自身胃酸分泌增加而建立FD模型。

与酸刺激法相对应的, 也有学者应用碱刺激法^[18], 但有比较研究^[19]发现, 酸刺激法造模所制备的模型较碱刺激更为稳定。酸刺激法造模的原理可能是稀酸可以进入胃黏膜下层, 刺激胃肠平滑肌收缩, 从而抑制胃蠕动^[20]。也有研究表明, 0.15-0.50 mol/L的盐酸可以刺激胃分泌, 延缓胃排空^[21]。

1.1.5 其他单因素造模方法: 除以上几种FD动物模型建立方法外, 还有其他单因素造模方法, 如采用吗啡、阿托品及抗肿瘤药物灌胃法^[22-27]。此外, Sun等^[28]应用胃内电极植入法造模, 具体方法为: 在狗胃大弯浆膜层植入起搏电极, 改变胃电节律, 从而模拟FD患者胃电节律紊乱的病理状态。但这些造模方法与FD的实际临床发病过程相差较远, 故未被广泛使用。

1.2 复合因素造模法 由于单一刺激建立动物模型易产生动物机体耐受性, 且多数单因素造模方法仅模拟FD的某些单一特征, 难以全面模拟FD复杂的病因病机及症状表现, 存在一定的局限性, 限制了FD相关动物实验的发展与创新, 故也有部分学者采用双因素及多因素联合刺激法建立FD动物模型。

1.2.1 双因素造模方法: 有学者以不规则喂养联合酸刺激法建立了胃电节律失常动物模型, 具体方法为: 动物单日进食, 双日禁食, 自由饮水(每升水加10 mol/L盐酸10 mL)^[29,30]。韩秋艳等^[31]联合应用夹尾刺激法及大黄灌胃法建立FD大鼠模型, 具体方法为: 3次/d夹尾刺激, 每次30 min, 持续3 d, 3 d后夹尾刺激改为2次/d, 每次15 min, 并开始联合应用大黄灌胃, 2次/d, 夹尾联合大黄灌胃共持续10 d, 造模总共13 d。

1.2.2 多因素造模方法: 郭建丽等^[32]应用慢性束缚联合饮食失节及孤养的方法, 建立了符合中

医肝郁脾虚证的FD动物模型。具体方法为: 将大鼠放入自制的束缚笼中, 令其身躯及四肢不能自由活动, 每笼1只, 每天束缚6 h, 持续3 wk, 期间每周不定时禁食2 d。肖政华^[33]运用多种刺激方式交替干预, 建立了肝脾气滞型FD小鼠模型, 具体方法为: (1)食物剥夺24 h; (2)饮水剥夺合并空瓶刺激12 h; (3)倒悬30 min; (4)束缚30 min; (5)夹尾1 h; (6)明暗颠倒24 h; (7)湿笼饲养24 h; (8)超声刺激2 h; (9)强迫游泳45 °C, 5 min。每天随机选取上述9种刺激中的1种, 连续刺激21 d, 相邻的2 d不允许使用同种刺激, 每种刺激方法平均使用2-3次。D'Aquila等^[34]选取多种刺激因素对大鼠进行干预: (1)禁食24 h; (2)束缚30 min; (3)超声刺激2 h; (4)夹尾1 h; (5)明暗颠倒24 h。随机选取1种, 造模3 wk, 相邻的2 d不允许使用同种刺激。

多因素的造模方法虽然可以较全面地模拟FD患者的复杂发病机制及临床表现, 但与双因素造模方法相比较, 其模型建立程序随刺激种类的增多而复杂, 模型的稳定性也随刺激种类增多而难以保证。

总之, FD动物模型的单因素造模方法程序相对简单, 通常可以从某一侧面模拟FD的发病机制及症状表现; 而复合因素的造模方法能够更为全面地模拟FD发病因素的多样化、复杂化, 但刺激因素过多的造模方法, 造模流程复杂, 所建立模型的稳定性相对难以保证。

2 FD动物模型的评价方法

2.1 胃排空的评价方法

2.1.1 灌胃法检测胃排空率: 有学者采用淀粉糊剂灌胃检测大鼠胃排空率^[35,36]。具体方法为: 大鼠禁食水24 h, 然后用1 g/mL的淀粉糊剂以10 mL/kg灌胃, 静置1 h后, 断头处死, 剖开腹腔, 用线结扎贲门和幽门, 紧贴结扎线剪断食管和十二指肠, 将胃取出。用天平称胃质量并作记录; 然后剪开胃壁, 用蒸馏水洗去胃内容物, 用滤纸将水吸干, 再称量空胃的质量, 最后计算胃排空率: 胃排空率 = [灌胃量 - (胃质量 - 胃净质量)] / 灌胃量 × 100%。也有学者在此基础上改进, 以半固体营养糊代替淀粉糊灌胃, 测得胃排空率^[37,38]。半固体营养糊的制备: 取羧甲基纤维素钠(CMC-Na)10 g溶于200 mL蒸馏水中, 分别加入16 g奶粉、8 g糖、8 g淀粉、4 mL碳素墨水及蒸馏水, 每加一次搅拌均匀, 配制

成300 mL黑色半固体糊状物, 冰箱冷藏, 用前2 h取出, 恢复至室温。半固体营养糊与单纯淀粉糊相比较, 更能够模拟食物的理化特性。

也有学者应用酚红灌胃检测大鼠胃排空率^[39,40]。具体方法为: 大鼠禁食1 d, 第2天以10%酚红灌胃(1 mL/100 g)30 min后处死大鼠。剖腹, 结扎贲门和胃窦并取下整胃, 沿胃大弯切开, 以蒸馏水冲洗胃内容物最终定容为6 mL。再加入0.15 mol/L的Ba(OH)₂ 2 mL搅拌, 静置10 min, 再加入5%ZnSO₄ 2 mL振荡5 min, 以3000 r/min离心1 min。吸取4 mL, 加入10%NaOH 0.5 mL混合, 分光光度计在560 nm波长下测定各组吸光度值, 查出酚红含量, 推算胃排空功能: 胃排空率 = (1-实测酚红吸光度/标准酚红吸光度) × 100%。此外, 也有学者应用相同原理, 以2%葡聚糖蓝2000溶液0.4 mL/只灌胃, 定量检测胃排空^[41]。

虽然采用酚红灌胃检测酚红吸光度的方法较为精确, 但糊剂更能模拟食糜在胃内的状态, 因此考虑到检测方法的精确性及灌胃物质与食糜状态的相似性两方面, 有学者将糊剂灌胃与酚红灌胃结合, 以酚红糊(1 mL/100 g大鼠, 酚红浓度为10%, 每15 mL加1 g面粉加热成糊)灌胃^[42]。目前现有的几种灌胃法检测胃排空率的稳定性、准确性及可操作性还有待比较实验证实其各自优劣。

2.1.2 自主进食法检测胃排空率: 李晓玲等^[43]参照国外文献^[44]进行大鼠胃排空检测: 大鼠8 wk时和给药结束后进行胃排空检测, 将各组大鼠单笼饲养, 胃排空前禁食12 h, 不禁水, 于次日给予3 h食量(15 g/只), 3 h后记录剩余食量, 计算3 h摄食量(3 h摄食量 = 15 g-3 h后剩余食量)。然后禁食、水, 3 h后检测胃排空。6 h后胃排空率的计算公式: 胃排空率(%) = [100-(3 h胃内食物残余量/3 h摄食量)] × 100%。

2.1.3 其他检测方法: 有学者用0.85%氯化钠稀释成浓度为0.1 mCi/mL的^{99m}Tc-DTPA溶液3 mL灌胃, 置于双探头SPECT下动态采集图像90 min, 每分钟采集1帧图像, 共90帧。采集完毕, 勾画胃的轮廓, 计算机运用自带软件(GASTRIC EMPTYING)处理后获得胃排空-时间曲线, 通过曲线找出相对应的胃半排时间, 并任意选取2次同时检测的大鼠, 由图初步比较胃半排时间和放射性核素在胃内的残留率^[45]。杨斌等^[46]以犬胃大弯浆膜层电极植入术

造模, 于距幽门40 cm空肠近端行一造瘘口, 通过造瘘管收集食糜, 监测其胃排空率。

各种胃排空检测方法各有利弊, 但相较于其他几种方法, 大鼠自主进食法检测胃排空率的方法对动物的刺激度小, 对实验结果的影响低^[43]。且该方法还可以观察大鼠进食量变化, 对FD大鼠食欲减退、进食量减少、胃排空延缓等表现均有所体现。

2.2 胃敏感性检测方法 目前FD动物模型胃敏感性的检测方法并不多, 通常是以动物对胃扩张刺激的行为学及电生理反应为观察指标^[5,47-49]。而对实验动物的胃扩张刺激主要是通过电子恒压器对动物胃内气囊加压, 使气囊扩张来实现的。胃内气囊通常为无延展性质材料制成, 一端连接有导气管, 气囊仅可通过导气管与外界通气。实验前通过手术植入胃内气囊, 检测时将导气管连接于电子恒压器, 使其分阶段对胃内气囊加压, 同时观察大鼠行为表现, 记录腹壁撤离(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分。或可同时记录大鼠颈部肌电, 辅以评价其胃敏感性。虽然各文献描述的手术及检测方法大致相同, 但气囊形状体积和具体加压程序却并不统一。

有学者应用5-5.5 cm的长条形气囊, 加压程序为: 分4次加压, 每次加压维持10 min, 且每次加压较上次加压增加5 mmHg, 每2次加压期间休息2 min, 首次压力为10 mmHg, 末次压力为25 mmHg^[47]。也有学者应用直径2.0-2.5 cm, 最大容积7 mL的小气囊, 加压程序为: 分4次加压, 每次加压维持20 s, 且每次加压较上次加压增加20 mmHg, 每2次加压期间休息5 min, 首次压力为20 mmHg, 末次压力为80 mmHg^[5]。另外, 也有国内学者模拟国外手术植入胃内气囊的方法检测大鼠胃敏感性, 但该研究在大鼠术后第2天进行敏感性检测, 而不给予大鼠足够的恢复时间, 因此大鼠手术创口的感觉异常可能在一定程度上影响了实验结果^[48]。

在本实验方法中, 胃内气囊的形状与直径直接影响了实验结果。实验中胃内气囊直径需大于动物胃的内径, 否则可能出现气囊已完全扩张, 却不能对胃壁造成相应压力的情况; 而就气囊形状而言, 长条形的气囊会在胃内出现不规则折叠, 气囊扩张时可能对胃壁造成不均匀施压, 从而对实验结果造成影响。然而, 胃本身也并不是规则形状, 目前还没有研究应用与

应用要点

本文对现有的FD动物模型进行了总结, 并分别简单评述了其优、缺点, 在前人基础上, 进一步探讨了这些造模、评价方法的改良思路, 对FD相关动物实验的设计提供了客观的参考, 并提出了作者团队的一些建议。

■名词解释

胃排空延缓: 食物由胃排入十二指肠的过程时间变长, 称为胃排空延缓;

内脏高敏感: 指内脏对外界刺激的反应过强, 出现各种临床症状;

胃顺应性降低: 指胃(尤其是近端胃)随内容物增多、压力升高而生理性扩张的能力下降。

胃形状完全一致的气囊进行检测。

2.3 胃顺应性检测方法 胃顺应性主要以胃内容积与压力比值来表示, 与胃敏感性检测方法相一致, 目前FD动物模型的胃顺应性检测方法也主要是应用电子恒压器对动物胃内球囊进行扩张, 从而检测球囊容积与压力比值, 但胃内气囊植入方法各异, 加压程序也不尽相同。

有学者通过胃底手术植入胃内气囊, 其气囊体积约为7 mL。加压程序为: 对大鼠胃内气囊分阶段加压, 以1 mmHg为起始压力, 维持10 min后, 每分钟压力升高1 mmHg直至10 mmHg, 再维持10 min^[5]。也有学者采用相对无创的检测方法, 经大鼠食道植入胃内气囊, 气囊最大体积约为20 mL。加压程序为: 分10次加压, 每次加压维持30 s, 且每次加压较上次加压增加5 mmHg, 每2次加压期间休息3 min, 首次压力为5 mmHg, 末次压力为50 mmHg^[6]。

相较于以往应用注射器手动对胃内球囊加压检测动物胃顺应性的方法^[50], 应用电子恒压器的可以有效避免因研究员的操作对实验结果造成误差, 可控性及客观性明显提高。在气囊植入方法的选择上, 经食道植入气囊的方法对动物的损伤更小。在气囊容积的选择上, 气囊体积过小, 不能有效反应真实的胃内容积; 气囊体积过大, 则可能引起动物贲门及幽门梗阻。与敏感性检测相类似, 有创的胃顺应性检测方法也应在手术后给予大鼠足够的恢复时间。有学者在经胃底手术切口植入小鼠胃内气囊术后30 min即进行胃顺应性检测, 其手术切口对实验结果所造成的影响还需进一步对比实验证实^[51]。

3 结论

由于FD病因病机的复杂性、症状表现的多样性, 其动物模型的建立及评价方法尚处于不断探索与改良阶段。就目前已存在的模型建立方法而言, 单因素造模方法简单易行, 但所体现的致病因素及症状表现通常过于单一。多因素造模的方法虽然一定程度上更符合本病临床, 但操作复杂, 可控性差。相对单因素和多因素造模方法而言, 双因素造模方法可能是相对折中的选择。而目前FD模型的主要评价方法包括了胃排空检测、胃敏感性检测和胃顺应性检测, 基本覆盖了FD的主要病理生理改变, 但检测手段仍在不断更新与改良中。总而言之, FD

动物模型的建立与评价方法还不能完全模拟本病临床, 有待进一步的探索研究。

4 参考文献

- 1 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 2 徐茜茜, 张艳丽, 姚树坤. 功能性消化不良患者近端胃适应性功能检测技术的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2530-2536
- 3 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见. *中华中医药杂志* 2010; 25: 722-725
- 4 薛丁文, 孟静岩. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. *光明中医* 2013; 28: 864-866
- 5 Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, Song GQ, Chen JD, Pasricha PJ. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation. *Gastroenterology* 2008; 134: 2070-2079 [PMID: 18448102 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.093]
- 6 Römer M, Painsipp E, Schwetz I, Holzer P. Facilitation of gastric compliance and cardiovascular reaction by repeated isobaric distension of the rat stomach. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 399-409 [PMID: 15916627 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00649.x]
- 7 李晓玲, 张声生, 杨成. 仁术健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃排空功能及Ghrelin、5-HT、CGRP的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 355-359
- 8 郭海军, 林洁, 李国成, 李亦武, 陶秀良, 罗树星. 功能性消化不良的动物模型研究. *中国中西医结合消化杂志* 2001; 9: 141-142
- 9 于文靖, 陈苏宁, 李慎贤, 吴艳惠. 胃痛消痞方对功能性消化不良大鼠血清及胃肠组织中CCK、VIP的影响. *实用药物与临床* 2012; 15: 461-463
- 10 包海兰, 梁靓靓, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型FD大鼠胃泌素和生长抑素的影响. *实用药物与临床* 2012; 15: 691-694
- 11 吴艳慧, 于文靖, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠血清及胃窦组织中NT、SP含量的影响. *实用药物与临床* 2012; 15: 613-615
- 12 Wei W, Li X, Hao J, Zhang R, Guo J, Zong Y, Lu Y, Qu S, Tian J. Proteomic analysis of functional dyspepsia in stressed rats treated with traditional Chinese medicine "Wei Kangning". *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1425-1433 [PMID: 21054522]
- 13 岳利峰, 王玲, 赵健, 陈昌乐, 奚胜艳, 王琦. 肝郁脾虚证大鼠双侧海马CA1区注射AMPA后行为的变化及逍遥散的调节作用. *北京中医药大学学报* 2012; 35: 817-821
- 14 曹峰, 傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃液体排空及胃窦一氧化氮及乙酰胆碱酯酶的影响. *中国中医急症* 2009; 18: 256-257
- 15 陈苏宁, 梁靓靓, 史业东. 胃痛消痞方对脾胃虚寒型功能性消化不良大鼠胃肠动力和胃动素的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 699-702
- 16 彭成, 罗亮. 过食酸味所致脾虚机理的实验研究. *山东中医学院学报* 1989; 13: 373-374
- 17 Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, Yamano M, Yokoyama T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 147-153, e88 [PMID: 22066725]

- 18 邱赛红, 李飞艳, 尹健康, 罗跃龙, 吴红娟, 肖锦仁. 两种大鼠脾胃虚寒模型制备方法的比较研究. 湖南中医学院学报 2004; 12: 30-33
- 19 陈艳芬, 陈蔚文, 李茹柳. 大鼠寒热型胃黏膜损伤模型的研究. 中国药理与临床 2002; 18: 44-46
- 20 Schuligoi R, Jovic M, Heinemann A, Schöninkle E, Pabst MA, Holzer P. Gastric acid-evoked c-fos messenger RNA expression in rat brainstem is signaled by capsaicin-resistant vagal afferents. *Gastroenterology* 1998; 115: 649-660 [PMID: 9721162 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70144-1]
- 21 Holzer P, Painsipp E, Jovic M, Heinemann A. Acid challenge delays gastric pressure adaptation, blocks gastric emptying and stimulates gastric fluid secretion in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 45-55 [PMID: 12588468 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00382.x]
- 22 李冀, 刘蔚雯, 肖洪彬, 李胜志, 胡晓阳. 枳术汤治疗功能性消化不良的配伍研究. 中华中医药学刊 2007; 25: 199-201
- 23 郝建军. 胃必欢颗粒治疗功能性消化不良的实验研究. 武汉: 湖北中医学院, 2005
- 24 段嘉川. 中药复方芎术颗粒治疗功能性消化不良的药效机理研究. 成都: 成都中医药大学, 2002
- 25 曾玲, 江永苏. 胃消合剂治疗功能性消化不良疗效观察及机理研究. 重庆医学 2004; 33: 612-614
- 26 Lee TH, Kim KH, Lee SO, Lee KR, Son M, Jin M. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from corydalis tuber, enhances gastrointestinal motor function. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 917-924 [PMID: 21659472 DOI: 10.1124/jpet.111.182048]
- 27 Takeda H, Sadakane C, Hattori T, Katsurada T, Ohkawara T, Nagai K, Asaka M. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. *Gastroenterology* 2008; 134: 2004-2013 [PMID: 18439428 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.078]
- 28 Sun Y, Chen JD. Gastric electrical stimulation reduces gastric tone energy dependently. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 154-159 [PMID: 15764145 DOI: 10.1080/00365520410009582]
- 29 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立. 世界华人消化杂志 1998; 6: 612-613
- 30 Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, Piao JH, Li X, Gao L, Wang XQ. [Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2013; 38: 1067-1070 [PMID: 23847959]
- 31 韩秋艳, 吴文尧, 王敏. 肝郁脾虚证动物模型的建立. 贵阳中医学院学报 2001; 23: 59-61
- 32 郭建丽, 冯玛莉, 宋美卿, 百灵. 情志刺激致大鼠肝郁脾虚证模型的研究. 中华中医药杂志 2012; 27: 2976-2978
- 33 肖政华. 四磨汤对功能性消化不良患者的临床疗效及模型小鼠Ghrelin、GHSR表达的影响. 长沙: 湖南中医药大学, 2012
- 34 D'Aquila PS, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav* 1994; 56: 861-867 [PMID: 7824585 DOI: 10.1016/0031-9384(94)90316-6]
- 35 陈思维, 薛淑英, 王敏伟. 介绍一种简易实验性胃排空测定方法. 中国药理学通报 1994; 10: 317
- 36 林江, 唐静芬, 蔡淦. 枳实消痞丸对大鼠胃排空影响的实验研究. 中华消化杂志 1999; 19: 45-47
- 37 黄爱华, 迟玉广, 曾元儿. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响. 中药新药与临床药理 2012; 23: 612-615
- 38 周利, 程艳萍. 电针对功能性消化不良大鼠的胃排空和血浆Ghrelin的调节作用. 湖北中医杂志 2014; 36: 19-21
- 39 吴坚, 张星星, 沈洪. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空率和胃窦组织Ghrelin的影响. 四川中医 2014; 32: 70-72
- 40 叶仁群, 张光奇. 二金汤对实验性功能性消化不良大鼠胃排空和胃肠激素的影响. 山东中医药大学学报 2005; 29: 156-158
- 41 王垂杰, 姜巍. 功能性消化不良肝郁模型大鼠胃排空障碍与胃平滑肌超微结构的关系. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 86-88
- 42 祝捷, 李宇航, 王庆国. 半夏泻心汤对功能性消化不良大鼠胃排空及血浆胃动素的影响. 中华中医药杂志 2005; 20: 335-337
- 43 李晓玲, 张声生, 杨成, 汪正芳, 吴震宇, 齐英娜. 枳术丸对功能性消化不良大鼠胃排空功能及Ghrelin、5-HT、CGRP的影响. 北京中医药 2014; 33: 856-860
- 44 Martinez V, Barquist E, Rivier J, Taché Y. Central CRF inhibits gastric emptying of a nutrient solid meal in rats: the role of CRF2 receptors. *Am J Physiol* 1998; 274: G965-G970 [PMID: 9612279]
- 45 税典奎, 邱明义. 甘草煎剂建立胃动力低下大鼠模型的机制. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 388-390
- 46 杨斌, 宋耿青, 陈鑫, 王静, 郑建伟, 侯晓华. 胃多导电刺激及胃液体排空犬动物模型的建立. 中国实验动物学报 2014; 12: 223-226
- 47 Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. A model for evaluation of gastric sensitivity in awake rats. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 157-163 [PMID: 9614674 DOI: 10.1046/j.1365-2982.1998.00091.x]
- 48 章菲菲, 莫剑忠, 吕有灵, 陈胜良, 吕鸣, 张珏莹, 杨龙. CGRP在大鼠胃痛觉过敏形成机制中的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2484-2487
- 49 Arvidsson S, Larsson M, Larsson H, Lindström E, Martinez V. Assessment of visceral pain-related pseudo-affective responses to colorectal distension in mice by intracolonic manometric recordings. *J Pain* 2006; 7: 108-118 [PMID: 16459276 DOI: 10.1016/j.jpain.2005.09.003]
- 50 Xue L, Locke GR, Camilleri M, Schuurkes JA, Meulemans A, Coulie BJ, Szurszewski JH, Farrugia G. Effect of modulation of serotonergic, cholinergic, and nitrergic pathways on murine fundic size and compliance measured by ultrasonomicrometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G74-G82 [PMID: 16166345 DOI: 10.1152/ajpgi.00244.2005]
- 51 Monroe MJ, Hornby PJ, Partosoedarso ER. Central vagal stimulation evokes gastric volume changes in mice: a novel technique using a miniaturized barostat. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 5-11 [PMID: 14764200 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00464.x]

■同行评价

该文较为系统总结了FD的模型建立与评价方法, 引用参考文献较为全面. 从建立与评价两方面综述现有的消化不良动物模型, 条理清晰, 逻辑性强, 有一定新意, 对从事该领域的研究有一定的参考价值.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

