



碘乙酰胺在消化系统疾病动物模型研究中的应用概况

李建锋¹, 谢胜^{2*}, 陈广文², 刘礼剑², 黄晓燕², 杨成宁², 李娟¹, 谢洁如²,
戴文杰¹, 陈明冰¹

(1. 广西中医药大学研究生学院, 南宁 530000; 2. 广西中医药大学第一附属医院消化内科, 南宁 530000)

【摘要】 碘乙酰胺是蛋白组学中半胱氨酸和组氨酸的烷基化试剂, 可抑制蛋白酶活力下降甚至消失而不使蛋白变性, 具有诱导细胞缺氧、黏膜损伤、焦虑和抑郁等作用, 可基本模拟消化系统疾病如慢性胃炎、功能性消化不良、溃疡性结肠炎的病理生理机制, 故目前广泛应用于慢性胃炎、功能性消化不良、溃疡性结肠炎动物模型的建立和研究。现就对其在消化系统疾病动物模型建立中的作用机制、造模方法等研究综述如下。

【关键词】 碘乙酰胺; 动物模型; 慢性胃炎; 功能性消化不良; 溃疡性结肠炎

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 04-0533-07

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.04.021

Research progress of the application of iodoacetamide in animal models of digestive diseases

LI Jianfeng¹, XIE Sheng^{2*}, CHEN Guangwen², LIU Lijian², Huang Xiaoyan², YANG Chengning², LI Juan¹,
XIE Jieru², DAI Wenjie¹, CHEN Mingbing¹

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China. 2. First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000)

Corresponding author: XIE Sheng. Email: xsh916566@126.com

【Abstract】 Iodoacetamide is the alkylation reagent of cysteine and histidine in proteomics, it can inhibit protease vigor and even disappear without protein degeneration, induce cell hypoxia, mucosal injury, anxiety and depression, can basically simulate digestive system diseases such as chronic gastritis, functional dyspepsia, ulcerative colitis pathophysiological mechanism. So it is widely used in the establishment and research of the animal models of chronic gastritis, functional dyspepsia and ulcerative colitis. In this paper, the mechanism and modeling method of the animal models of digestive system diseases are summarized as follows.

【Key words】 iodoacetamide; animal models; chronic gastritis; functional dyspepsia; ulcerative colitis

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

慢性胃炎 (chronic gastritis, CG)、功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 及溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是消化系统常见疾病, 占据消

化内科门诊半数以上, 发病率呈现逐年上升趋势, 严重危害人体身心健康, 加重医疗经济负担。目前, 这些疾病的病因及发病机制尚未完全明确, 因

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (No. 81460732); 广西研究生教育创新计划资助项目 (No. YJSP201736)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (No. 81460723), Innovation Project of Guangxi Graduate Education (No. YJSP201736)。

【作者简介】 李建锋 (1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脾胃病。

【通信作者】 谢胜 (1966—), 男, 教授, 主任医师, 博士、硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治脾胃病。Email: xsh916566@126.com

此,进一步深入研究这类消化系统疾病的发病机制及药物研发,相关动物模型的建立显得尤为重要。近年来动物研究发现烷基化试剂—碘乙酰胺可基本模拟消化系统疾病如慢性胃炎、功能性消化不良、溃疡性结肠炎的病理生理机制,碘乙酰胺可作为蛋白酶抑制剂抑制蛋白酶活力而不使蛋白变^[1],具有诱导细胞缺氧、黏膜损伤、焦虑和抑郁等作用,现将碘乙酰胺在 CG、FD、UC 动物模型建立中的作用机制、造模方法等研究进行综述。

1 碘乙酰胺的作用机制

碘乙酰胺(iodoacetamide, IA),是蛋白组学中半胱氨酸和组氨酸的烷基化试剂,其与半胱氨酸上的巯基(-SH)在室温下即可迅速发生 $R-SH + ICH_2CONH_2 \rightarrow R-S-CH_2CONH_2 + HI^{[1]}$ 不可逆反应。因此 IA 具有诱导细胞缺氧、黏膜损伤、焦虑和抑郁等作用。

1.1 IA 诱导细胞缺氧

IA 是磷酸肌酸激酶(creatine kinase, CK)的特异性抑制剂,CK 被抑制后,ATP 转运障碍^[2],则供能生成严重障碍,诱导细胞缺氧,并导致肌肉运动能力下降。且无氧代谢可造成酸中毒,在将加重 ATP 合成障碍,还将破坏细胞器和细胞,更进一步加重缺氧并诱导细胞死亡。

1.2 IA 诱导黏膜损伤

研究发现内生巯基(-SH)化合物,如谷胱甘肽对保护胃黏膜发挥着重要作用^[3],它们能够防止活性氧(reactive oxygen species, ROS)及其代谢物参与胃黏膜损伤^[4]。IA 特异抑制了巯基(-SH),从而使巯基(-SH)失去保护黏膜的作用,进而导致黏膜损伤。

1.3 IA 介导蛋白质变性

蛋白质分子中各氨基酸通过肽键及二硫键结合成具有一定顺序的肽链称为一级结构。二硫键起着稳定蛋白结构及抑制聚集的作用^[5]。IA 具有抑制巯基(-SH)的作用,致使二硫键断裂,多肽链伸展开来,使蛋白质高级结构发生变化,从而失去生物活性。

1.4 IA 诱导焦虑和抑郁

IA 诱导雌性小鼠胃炎的表现出与高架十字迷宫测试(elevated plus maze test, EPMT)中所评估的焦虑相关的行为增加^[6]。Luo 等^[7]研究发现用 IA 处理的雌性小鼠中皮质酮的循环水平降低,而焦虑

抑郁相关行为指标显著增强,但在雄性小鼠中没有显著变化。同时指出,可能是长期胃炎增强焦虑样行为,并引起下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(hypothalamic - pituitary - adrenal axis, HPA or HTPA axis)的习惯化以性别依赖方式有关,其中 IA 对焦虑和 HPA 轴活性的影响是由外周作用部位引起的。Painsipp 等^[8]研究中发现,IA 诱导雌性大鼠胃炎中 HPA 轴过度活跃,而 HPA 轴过度活跃是焦虑抑郁症患者的共同表现^[9-10],并表明 IA 诱导的胃炎通过神经内分泌(HPA 轴)途径导致雌性大鼠的焦虑和抑郁样行为。

2 IA 在在消化系统疾病动物模型建立中的应用

2.1 慢性胃炎

CG 由多种原因引起的胃黏膜的慢性炎性反应,当前我国 CG 患病率接近 90%^[11],并且 CG 伴肠上皮化生发生胃癌的危险度增加^[12],在临床上应引起高度重视,故 CG 物模型的构建对深入研究该病的相关机制显得尤为重要。

IA 具有诱发轻度胃炎的作用,并产生在感觉和酸分泌功能显著变化反应,国外学者在建立慢性胃炎大鼠模型中已多次应用^[13-14]。且慢性胃炎与饮食因素密切相关^[15],而采用 IA 化学刺激损伤胃黏膜以拟人类因不良饮食习惯来造成的慢性胃炎,这种模拟病因的方式能很好地反映慢性胃炎发展的真实情况。陈娟等^[16]用 0.07% 的 IA 溶液代替饮水自由饮用 4 周以诱导胃炎模型,发现 IA 组肉眼可见胃黏膜明显充血水肿、红斑点、呈线状或片状,病理炎症中可观察到胃黏膜毛细血管扩张淤血,在胃小凹区、固有腺底部直至黏膜肌层见不同程度的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞浸润;Lee 等^[17]用 0.1 mL 0.15% 的 IA 灌胃,同时以 0.15% 的 IA 与 2% 蔗糖的混合液代替饮水自由饮用建立 CG 雄性大鼠模型。结果发现 IA 组大鼠胃黏膜损伤在 1 d 后已经很明显,并持续了整个实验的 7 d,胃组织表面可见中度胃损伤,而 MPO 活性显著提高;Luo 等^[7]选用 8 ~ 9 周龄 SD 大鼠,予 0.1% 的 IA 溶液代饮水饮用 7 d 以诱导胃炎模型,发现 IA 组的 MPO 活性显著增加,研究同时发现,IA 诱导的胃炎症可通过神经内分泌途径导致雌性大鼠的焦虑和抑郁样行为;Painsipp 等^[18]选用 8 ~ 16 周龄、体重 25 ~ 35 g 的 OF1 品系雄性和雌性小鼠,以 0.1% 的 IA 溶液代饮用水饮用 7 d 诱导胃炎模

型,在肉眼观察中,IA 组小鼠的胃、空肠和结肠黏膜改变无明显差异,并在宏观上呈现正常,但 IA 组小鼠中 MPO 活性显著升高($P < 0.01$),组织学分析显示,IA 组小鼠的胃黏膜的腔侧显示结构性损伤,特征在于黏膜的腔侧被从上皮脱落的松散的黏膜细胞覆盖;Takeeda 等^[18]选用体重在 200 ~ 230 g 的雄性 SD 大鼠,将浓度为 0.1% IA 溶液代饮用水给予大鼠饮用 5 d 诱导胃炎。实验观察到饮用第 3 天时,即引起胃黏膜糜烂性病变,且损伤严重,并发现黏膜和黏膜下层中性粒细胞浸润。饮用至第 5 天时,大鼠体重较饮用前相比明显下降($P < 0.05$);Piqueras 等^[19]选用 6 ~ 8 周雄性瑞士 CD-1 小鼠,每只每天予 0.1 mL 0.1% 的 IA 灌胃,同时以 0.1% 的 IA 与 2.0% 蔗糖的混合液替饮水自由饮用 6 d。结果在镜下观察到 IA 组大鼠胃黏膜下层具有炎症浸润,包括肥大细胞、淋巴细胞和中性粒细胞;与对照组相比,IA 组胃排空率差异无显著性($P > 0.05$);但基础胃酸分泌明显增加($P < 0.05$);而在体重、饮食量、饮水量均明显下降($P < 0.05$)。

以 IA 溶液灌胃或/和代水自由饮用诱导的胃炎模型,结果均能发现 MOP 水平升高,MOP 被广泛地作为粒细胞浸润到各种组织(包括胃肠道)的生化标志物^[20],其水平的升高反映炎症相关的嗜中性粒细胞和单核细胞浸润到组织中,故在实验中均可在组织学下发现黏膜固有层中等发现炎症细胞浸润。在 IA 诱导的胃炎模型中,大鼠在饮水量、体重、基础胃酸分泌及肉眼观察下的胃黏膜病变损伤程度等方面均有差异性,这些差异性可能与动物品系、IA 溶液浓度、造模时间及 IA 的使用方式的不同相关。此外,在研究中发现,IA 诱导可雌性大鼠的焦虑和抑郁样行为,并且这种焦虑和抑郁行为可能诱导雌鼠的胃炎比雄鼠更严重,这一发现将可运用于临床上 CG 患者常伴发焦虑或抑郁状态的研究。同时研究表明,与化学刺激物如阿司匹林、消炎痛、乙醇等造成的胃黏膜急性重度损伤模型相比,IA 造成的是轻度胃黏膜损伤,且造模时间较短,是慢性浅表性胃炎的可靠模型^[21]。

2.2 功能性消化不良

FD 当前全球患病率为 10% ~ 30%^[22],胃十二指肠运动功能紊乱和内脏高敏感是 FD 的重要病理生理学机制,而 FD 患者的抑郁、焦虑情绪和睡眠障碍发生率更高^[23],故精神心理因素与 FD 的发病机制密切相关。IA 在诱发轻度胃炎的同时,并产生

在感觉和运动功能显著变化^[24],并可导致并加重雌性大鼠的焦虑和抑郁样行为^[7-8]。故采用 IA 诱导 FD 动物模型,这种模拟 FD 发病的方式能很好地反映 FD 发展的真实情况。

Liu 等^[25]选用 10 日龄雄性 SD 大鼠,每天给予 0.2 mL 的 0.1% IA 与 2.0% 蔗糖的混合液连续灌胃 6 d,发现 IA 组大鼠在对胃气囊扩张(GD)的行为反应、神经反应得分均显著增加($P < 0.001$),而传入神经活化阈值、胃容量均显著较低($P < 0.001$),该实验证实了对新生儿期的胃刺激可导致成年期的慢性胃过敏和胃运动功能障碍,为 FD 的发病机制研究提供了一个潜在的动物模型。Liu 等^[26]以同样造模方式对大鼠焦虑、抑郁行为进行研究,发现在抑郁、焦虑样行为测试中,IA 组糖水偏好百分比、攀爬和游泳行为、开放手臂上行走距离百分比及 30 min 测试期间总行程均明显降低($P < 0.05$);而 5 min 内不动性显著增加($P < 0.01$);进一步证实了经 IA 处理可诱发大鼠焦虑和抑郁样行为。张声生等^[27-30]选用 SPF 级 10 日龄的 SD 雄性幼鼠,予 0.1% IA 与 2.0% 蔗糖的混合液 0.2 mL 灌胃,连续 6 d 诱导 FD 模型,灌胃结束后各组大鼠正常饲养至 7 周龄,以夹尾刺激法^[31-32]对模型组大鼠刺激 1 周,实验发现模型组大鼠 3 h 摄食量、胃排空率、胃顺应性、胃肌条收缩平均频率和振幅变化率、胃体 GHSR 蛋白表达均显著降低($P < 0.01$);模型组大鼠胃敏感性、胃及脊髓中 5-HT 含量及脊髓 c-fos mRNA 表达均明显升高($P < 0.05$)。唐旭东等^[33-35]选用 10 日龄的 SD 雄性幼鼠,予 0.1% IA 与 2.0% 蔗糖的混合液 0.2 mL 灌胃,连续 6 d 诱导 FD 模型,灌胃结束后大鼠正常饲养至 6 周龄予改良多平台造模法^[36]进行疲劳诱发,连续 14 d。实验发现模型组大鼠体重、进食量、饮水量、糖水偏好百分比、大鼠的抓握力、胃排空率、小肠推进率、血清 D-木糖排泄率、胃动素含量、胃体纵行肌肌条振幅(平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、Max-Min 振幅)、胃窦环行肌肌条振幅(Max 振幅、Max-Min 振幅、平均周期频率)均明显降低($P < 0.05$);大鼠胃敏感性、乳酸值、胃体纵行肌肌条平均周期频率均明显升高($P < 0.05$);而胃窦环行肌肌条平均振幅、Min 振幅无显著性($P > 0.05$)。黄穗平等^[37-38]选用出生 3 d 的 SPF 级 SD 雄性幼鼠,于幼鼠 10 ~ 16 d 时给予 0.1% IA 与 2.0% 蔗糖的混合液 0.2 mL 灌胃,以诱导 FD 模型,灌胃结束后大鼠正常饲养至 8 周龄后

予采用水环境小平台站立法联合饥饿失常法^[39-40]以诱导脾虚证 FD 模型,连续 14 d,造模结束后,与正常组比较,模型大鼠体重、胃排空率显著降低($P < 0.01$)。

新生儿时期胃肠功能是一个特别脆弱的时间窗口,故对新生儿时期胃肠进行轻度刺激可导致持续到成年期慢性胃过敏和运动紊乱。因此,实验中均选用幼鼠进行,并以 0.2 mL 的 0.1% IA 与 2.0% 蔗糖的混合液连续灌胃 6 d 诱导 FD 模型。实验发现,参与调节胃肠道运动调控的重要神经递质和旁分泌信号分子 GHSR^[41]水平明显降低,故 IA 可能对 GHSR 具有抑制作用,从而造成胃肠动力及胃酸分泌功能障碍,进而诱发 FD。此外,在研究中发现中枢神经系统以及胃肠道 5-HT、c-fos 表达均明显升高,5-HT、c-fos 表达的升高均可影响神经信号通路的改变而导致内脏敏感性增高^[42],这可能与 IA 对脑肠轴及其调节的相关胃肠激素有密切相关^[43]。故 IA 能较好地模拟出 FD 内脏高敏感、胃顺应性降低、胃排空延缓三大病理机制,是建立 FD 的良好模型。

2.3 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(UC)是以局限于结肠的弥漫性黏膜炎症为特征的慢性疾病^[44]。据推测我国 UC 患病率约为 11.6/10 万^[45],且具有一定的癌变倾向^[46],是当前世界医学领域研究的重点、难点之一。故构建契合 UC 发病特点动物模型对深入研究该病机制及药物研发至关重要。IA 可诱导结肠炎症模型,且所诱导的溃疡性结肠炎在黏膜损伤、炎症、腹泻及出血等症状与人类相似^[24],能相对较好模拟结肠病变的发病机理。

Rachmilewitz 等^[24]以 6% IA 0.1 mL 溶于 1 mL 1% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液注入体量为 200 ~ 250 g 的 SD 雄性大鼠回肠,结果成功诱导 UC 模型,为 UC 的发病机制研究提供了一个潜在的动物模型。Levine 等^[47]选用雄性 Wistar 大鼠,以 3% IA 0.1 mL 溶于 1 mL 1% CMC-Na 溶液给大鼠灌肠,发现 IA 组结肠可见混合性炎性渗出物的局灶性浅表黏膜溃疡,部分表现出隐窝脓肿在固有层的显着炎症浸润,与对照组比较,IA 组炎症严重程度的参数,炎症面积、肉眼炎症严重程度和显微镜下结肠炎评分均显著升高($P < 0.05$);Hajj 等^[48] 6% IA 0.1 mL 溶于 1 mL 1% CMC-Na 溶液给大鼠灌肠,并于灌肠 48 h 后接种 0.2 mL 含有 4×10^8 个大肠埃希菌

(EPEC)菌落单位的悬浮液,每周灌肠 1 次,实验周期 30 d。与对照组相比,模型组大鼠体重增长率明显降低($P < 0.05$);而肉眼观察溃疡评分、MPO 活性评分、TNF- α 的表达显著升高($P < 0.05$)。表明使用 IA 和肠致病性大肠埃希菌构建的 UC 模型,非常类似于人类 UC 的发病情况;Deng 等^[49]以 6% IA 0.1 mL 溶于 1 mL 1% CMC-Na 溶液灌肠建立成年 UC SD 雌性大鼠模型,与对照组相比,IA 组的血管内皮生长因子(VEGF)、内皮抑制素、血管抑制素、TNF- α 显著增加($P < 0.05$)。Cai 等^[50]选用 SPF 级、体重 150 ~ 160 g 的雌性 SD 大鼠以 6% IA 0.1 mL 溶于 1 mL 1% CMC-Na 溶液灌肠建立 UC 模型,大鼠出现腹泻、血便、倦怠、毛发无光泽、体重下降,结肠局部扩张,多有连续广泛的溃疡,HE 染色可见黏膜层腺体紊乱、腺体减少、透壁炎症及溃疡,肠组织中的 MPO 活性升高。

综上所述,在 IA 诱导 UC 模型的研究中,单次剂量 3% 或 6% IA 即可诱导良好的重现性结肠损伤,无论是肉眼观察还是镜下观察均可发现明显炎症。VEGF 可增加结肠黏膜的血管通透性,以致损伤部位的炎症细胞浸润,从而促进持续的慢性炎症^[51];TNF- α 是一种原型促炎细胞因子和在涉及溃疡性结肠炎发病机制中各种炎性过程的关键调节因子。实验发现大鼠结肠中 VEGF、TNF- α 显著增加,或表明 IA 可能通过上调 VEGF、TNF- α 的表达以促进炎症浸润,从而诱导 UC 的发生。此外,有研究指出^[51],在 IA 灌肠后 1 至 2 h 即可观察到血管通透性增加、大量的黏膜水肿等最初表现,6 ~ 12 h 可致糜烂和溃疡,7 ~ 14 d 则表现为广泛的急性和慢性炎症。故可根据时段获取相应形态学病变组织样品用于相应研究,IA 诱导 UC 模型具有一定优势。

3 小结

IA 是一种烷基化试剂,其作用于胃肠组织大分子组织蛋白使其发生烷基化而丧失生理功能,导致胃肠壁组织的损伤及胃肠动力的改变,以诱导 CG、FD、UC 的发生。IA 建立的消化系统疾病动物模型具有以下优点:(1)剂量浓度较低,使用浓度在 0.07% ~ 6% 不等;(2)造模时间较短,一般在 1 ~ 7 d 左右;(3)能诱导胃肠黏膜及功能改变,可基本模拟 CG、FD、UC 等消化系统疾病发病病理生理机制;(4)可诱导焦虑抑郁状态,以用于心理精神因素

与消化系统疾病关系的相关研究;(5)为中医构建“病证结合”动物模型提供了良好的前期基础。但其中仍然存在一定的问题,需要我们重视。因动物种属、体质量、IA 剂量、实验周期与麻醉状态等因素的差异,对动物的胃肠道损伤、功能改变的程度及时效也不尽相同,因而影响着造模成功与否。而在以往的实验研究中,多应用此类动物模型进行相应病理机制的分子生物学研究,但较少对 IA 进行药理学研究。如何制定标准的造模参数,保证模型的稳定性及相应实验的可行性与准确性,需要我们对 IA 诱导动物模型的造模影响因素进行深入的探讨,以为消化系统疾病的研究提供更为科学可靠的动物模型。

参 考 文 献(References)

- [1] Blanchard H, Kodandapani L, Mittl PR, et al. The three-dimensional structure of caspase - 8: an initiator enzyme in apoptosis [J]. Structure, 1999, 7(9): 1125 - 1133.
- [2] 刘瑛琪,任艺虹,李天德,等. 磷酸肌酸保护心肌细胞线粒体功能机制初探[J]. 军医进修学院学报, 2004, 25(1): 15 - 17.
Liu YQ, Ren YH, Li TD, et al. Preliminary study on mitochondrial function mechanism of myocardial cells in the protection of myocardial cells [J]. Acad J PLA Postgrad Med Sch, 2004, 25(1): 15 - 17.
- [3] Szabo S, Mozsik G. The biochemical pharmacology of sulfhydryl compounds in gastric mucosal injury and protection [M]. Elsevier Science Publishing, 1988: 425 - 436.
- [4] Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, et al. Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats [J]. Gut, 1993, 34(6): 732 - 737.
- [5] Niraula TN, Konno T, Li H, et al. Pressure-dissociable reversible assembly of intrinsically denatured lysozyme is a precursor for amyloid fibrils [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(12): 4089 - 4093.
- [6] Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review [J]. Behav Brain Res, 2001, 125(1-2): 141 - 149.
- [7] Luo J, Wang T, Liang S, et al. Experimental gastritis leads to anxiety- and depression-like behaviors in female but not male rats [J]. Behav Brain Funct, 2013, 9: 46.
- [8] Painsipp E, Wultsch T, Shahbazian A, et al. Experimental gastritis in mice enhances anxiety in a gender-related manner [J]. Neuroscience, 2007, 150(3): 522 - 536.
- [9] Abelson JL, Khan S, Liberzon I, et al. HPA axis activity in patients with panic disorder; review and synthesis of four studies [J]. Depress Anxiety, 2007, 24(1): 66 - 76.
- [10] Martin EI, Ressler KJ, Binder E, et al. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology [J]. Psychiatr Clin North Am, 2009, 32(3): 549 - 575.
- [11] Jiang JX, Liu Q, Mao XY, et al. Downward trend in the prevalence of Helicobacter pylori infections and corresponding frequent upper gastrointestinal diseases profile changes in Southeastern China between 2003 and 2012 [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1601.
- [12] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al; faculty members of KyotoGlobal Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. Gut, 2015, 64(9): 1353 - 1367.
- [13] Bielefeldt K, Ozaki N, Gebhart GF. Mild gastritis alters voltage-sensitive sodium currents in gastric sensory neurons in rats [J]. Gastroenterology, 2002, 122(3): 752 - 761.
- [14] Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, et al. Models of gastric hyperalgesia in the rat [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(3): G666 - G676.
- [15] 龚雪妍. 慢性胃炎发病与饮食的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2016.
Gong XY. Study on the correlation between the incidence and diet of chronic gastritis [D]. Beijing: master's thesis of Beijing university of traditional Chinese medicine, 2016.
- [16] 陈娟, 刘佳, 秦泽慧, 等. 新胃乃安片对胃黏膜损伤的作用 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 131 - 134.
Chen J, Liu J, Qin ZH, et al. Investigating effects of new Weinaian tablet in treatment of gastric mucosa injury [J]. Pharmacol Clin Chin Materia Med, 2013, 29(4): 131 - 134.
- [17] Lee SE, Song HJ, Park SY, et al. Effect of ECQ on Iodoacetamide-Induced Chronic Gastritis in Rats [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2013, 17(5): 469 - 477.
- [18] Takeeda M, Hayashi Y, Yamato M, et al. Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isoenzymes in mucosal defense of inflamed rat stomach [J]. J Physiol Pharmacol, 2004, 55: 193 - 205.
- [19] Piqueras L, Corpa JM, Martínez J, et al. Gastric hypersecretion associated to iodoacetamide-induced mild gastritis in mice [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2003, 367(2): 140 - 150.
- [20] Graff G, Gamache DA, Brady MT, et al. Improved myeloperoxidase assay for quantitation of neutrophil influx in a rat model of endotoxin-induced uveitis [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 1998, 39(3): 169 - 178.
- [21] 陈丽萍, 吴山力, Feh̄rErzs̄bet, 等. 碘乙酰胺诱导的大鼠胃炎中神经肽免疫阳性神经纤维的变化 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2007, 33(01): 75 - 77.
Chen LP, Wu SL, Feh̄rErzs̄bet, et al. Changes of immunoreactive nerve fibers in rats with iodoacetamide-induced gastritis [J]. J Jilin University (Medical Edition), 2007, 33(01): 75 - 77.
- [22] Voiosu TA, Giurcan R, Voiosu AM, et al. Functional dyspepsia today [J]. Maedica (Buchar), 2013, 8(1): 68 - 74.
- [23] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病

- 学会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.
- Study Group of Gastrointestinal Motility, Study Group of Functional Gastrointestinal Disorders, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on the management of functional dyspepsia (2015, Shanghai) [J]. Chin J Dig, 2016, 36(4): 217-229.
- [24] Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E. Sulphydryl blocker-induced rat colonic inflammation is ameliorated by inhibition of nitric oxide synthase [J]. Gastroenterology, 1995, 109(1): 98-106.
- [25] Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, et al. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation [J]. Gastroenterology, 2008, 134(7): 2070-2079.
- [26] Liu L, Li Q, Sapolsky R, et al. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults [J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19498.
- [27] 吴震宇, 张声生, 李培彩, 等. 碘乙酰胺灌胃联合夹尾应激诱导大鼠 FD 模型的建立及评价 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(07): 462-466.
- Wu ZY, Zhang SS, Li PC, et al. Rat model of Functional dyspepsia resulting from iodoacetamide-treated and tail-squeezed [J]. China J Integr Trad West Med Dig, 2015, 23(07): 462-466.
- [28] 李培彩, 张声生, 吴震宇, 等. 枳实总黄酮苷对功能性消化不良模型大鼠内脏敏感性的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(12): 1027-1032.
- Li PC, Zhang SS, Wu ZY, et al. Effect of total flavonoid glycosides from Fructus Aurantii Immaturus on visceral hypersensitivity in rats with functional dyspepsia [J]. J Beijing Univ Trad Chin Med, 2016, 39(12): 1027-1032.
- [29] 吴震宇, 张声生, 卢小芳, 等. 枳实总黄酮苷提取物对功能性消化不良大鼠近端胃适应性的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(03): 188-193.
- Wu ZY, Zhang SS, Lu XF, et al. Effects of Aurantii fructus immaturus flavonoid on the proximal gastric accommodation of functional dyspepsia rats [J]. Chin J Integr Chin Western Med, 2016, 24(03): 188-193.
- [30] 李晓玲, 张声生, 杨成, 等. 枳术丸对功能性消化不良大鼠胃平滑肌收缩反应及胃促生长素受体蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 210-215.
- Li XL, Zhang SS, Yang C, et al. Effect of Zhizhu Pill on gastric smooth muscle contractile response and protein expression of growth hormone secretagogue receptor in functional dyspepsia rats [J]. Chin J Integr Trad Chin Western med, 2016, 36(2): 210-215.
- [31] Wei W, Li X, Hao J, et al. Proteomic analysis of functional dyspepsia in stressed rats treated with traditional Chinese medicine "Wei Kangning" [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(9): 1425-1433.
- [32] 郭海军, 林洁, 李国成, 等. 功能性消化不良的动物模型研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(3): 141-142.
- Guo HJ, Lin J, Li GC, et al. The animal model study of functional dyspepsia [J]. J Integr Chin Western Med, 2001, 9(3): 141-142.
- [33] 刘晶, 李峰, 唐旭东, 等. 功能性消化不良脾虚证动物模型的制作及评价 [J]. 环球中医药, 2015, 8(06): 701-705.
- Liu J, Li F, Tang XD, et al. Reconstruction and assessment of functional dyspepsia with spleen deficiency in TCM [J]. Glob Trad Chin Med, 2015, 8(06): 701-705.
- [34] 刘艳阳, 李峰, 刘晶, 等. 内脏敏感增高型功能性消化不良脾虚证动物模型的建立 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2218-2220.
- [35] 吕林, 唐旭东, 王凤云, 等. 胃动力障碍型功能性消化不良动物模型的建立 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(08): 944-949.
- Lyu L, Tang XD, Wang FY, et al. Establishment of model of functional dyspepsia with gastric motility disorders [J]. Chin J Integr Trad Chin Western Med, 2011, 37(08): 944-949.
- [36] Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat [J]. Physiol Behav, 2000, 68(3): 309-316.
- [37] 钟子劭, 黄穗平, 张望, 等. 脾虚证功能性消化不良大鼠胃窦平滑肌 CNP-NPRB-cGMP 通路改变及四君子汤的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 133-137.
- Zhong ZS, Huang SP, Zhang W, et al. Disorder in CNP-NPRB-cGMP pathway of gastric antral smooth muscle of functional dyspepsia model rats with spleen-deficiency syndrome and intervening mechanism of Sijunzi Tang [J]. Chin J Exp Trad Med Formul, 2013, 23(13): 133-137.
- [38] 钟子劭, 张海燕, 张望, 等. 四君子汤对脾虚证胃肠动力障碍大鼠胃平滑肌 CaM-MLCK 信号通路的机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(05): 95-99.
- Zhong ZS, Zhang HY, Zhang W, et al. Effect of Sijunzitang on CaM-MLCK Pathway in Rats with Spleen Deficiency and Gastrointestinal Motility Disorder [J]. Chin J Exp Trad Med Formulae, 2018, 24(05): 95-99.
- [39] 刘晶, 李峰, 唐旭东, 等. 功能性消化不良脾虚证动物模型的制作及评价 [J]. 环球中医药, 2015, 8(06): 701-705.
- Liu J, Li F, Tang XD, et al. Reconstruction and assessment of functional dyspepsia with spleen deficiency in TCM [J]. Glob Trad Chin Med, 2015, 8(06): 701-705.
- [40] 杨茜, 李峰, 马捷, 等. 水环境小平台建立脾虚证大鼠模型及其评价 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(5): 452-457.
- Yang Q, Li F, Ma J, et al. Establishment and evaluation of a spleen-deficiency rat model by small platform with water beneath [J]. Shandong J Trad Chin Med, 2016, 35(5): 452-457.
- [41] Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin [J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(3): 197-202.
- [42] Stasi C, Bellini M, Bassotti G, et al. Serotonin receptors and

their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome [J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(7): 613–621.

[43] 刘成全, 邓青, 谭志超, 等. 功能性消化不良脾虚证大鼠模型的建立及评价[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(03): 311–315.

Liu CQ, Deng Q, Tan ZC, et al. Establishment and assessment of a rat model of functional dyspepsia with spleen deficiency[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(03): 311–315.

[44] Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3): 501–523; quiz 524.

[45] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(08): 3585–3589.

Zhang SS, Shen H, Zheng K, et al. Consensus opinion of TCM diagnosis and treatment of ulcerative colitis (2017)[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 32(08): 3585–3589.

[46] 吕忠霖, 陈国江. 溃疡性结肠炎癌变机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(6): 882–857.

Lu ZL, Chen GJ. Progresses of research on mechanism of carcinogenesis in ulcerative colitis [J]. Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 882–857.

[47] Levine A, Kenet G, Bruck R, et al. Effect of heparin on tissue binding activity of fibroblast growth factor and heparin-binding epidermal growth factor in experimental colitis in rats [J]. Pediatr Res, 2002, 51(5): 635–640.

[48] Hajj Hussein IA, Tohme R, Barada K, et al. Inflammatory bowel disease in rats: bacterial and chemical interaction [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(25): 4028–4039.

[49] Deng X, Tolstanova G, Khomenko T, et al. Mesalamine restores angiogenic balance in experimental ulcerative colitis by reducing expression of endostatin and angiostatin: novel molecular mechanism for therapeutic action of mesalamine [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 331(3): 1071–1078.

[50] Cai SS, Zhu YQ, Zhu XW, et al. Therapeutic effects of muscovite on ulcerative colitis in rats [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93(28): 2220–2224.

[51] Tolstanova G, Khomenko T, Deng X, et al. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody reduces severity of experimental ulcerative colitis in rats: direct evidence for the pathogenic role of VEGF [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 328(3): 749–757.

[收稿日期] 2018-02-26

快讯

第十四届中国实验动物科学年会通知

——主题“实验动物科技创新 助力健康中国战略”

由中国实验动物学会主办、山东省实验动物学会承办的“第十四届中国实验动物科学年会(2018-青岛)”将于2018年10月9-12日在山东省青岛市香格里拉大酒店举行。

会议形式与内容

1. 大会报告:邀请国内外顶尖的专家、学者就实验动物科学及其相关学科的发展与展望、前沿与热点、理论与技术等方面做特邀报告。
 2. 专题报告:以实验动物各专业领域的研究内容进行学术交流。
 3. 学术沙龙:就实验动物科学发展中的关键问题进行学术研讨。
 4. 科普讲座:邀请实验动物科普专家举办实验动物科普知识讲座等。
 5. 技术培训:举办“实验动物福利操作技术规范培训班”、“实验动物标准宣贯培训班”(选择性参加,另见通知,参加者将授予中国实验动物学会继续教育学分)。
 6. 墙报交流:会议期间同时进行墙报论文交流。
 7. 表彰奖励:“ICLAS-CALAS 国际青年奖”、“中国实验动物学会科学技术奖”等奖项的颁发。
 8. 产品展示:同期举办“实验动物设备及动物实验相关产品展示会”。
- 有关信息请关注:中国实验动物学会网站: <http://www.calas.org.cn>