

张薇,赵映,郑倩华,等. 肠易激综合征内脏高敏模型不同制作方法的比较研究[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 503-509.

Zhang W, Zhao Y, Zheng QH, et al. Methods for establishing rat models of irritable bowel syndrome visceral hypersensitivity[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 503-509.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.04.010

肠易激综合征内脏高敏模型不同制作方法的比较研究

张薇,赵映,郑倩华*,黎明,张健强,李瑛,蔡定均

(成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610072)

【摘要】 目的 研究不同方法制作 IBS 内脏高敏幼鼠模型,并对其内脏敏感性 & 稳定性进行评价。**方法** 将出生后第 2 天的 SD 大鼠幼鼠随机分成母婴分离组(A 组)、不可预测性母婴分离组(B 组)和空白对照组(C 组)。造模成功后,观察大鼠一般情况 & 大便情况,并通过腹壁撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分 & 内脏痛阈值测定大鼠内脏高敏性及持续性,检测结束后,取大鼠结肠组织进行病理检测。**结果** 各组间体重、结肠病理组织检测无显著差异($P > 0.05$);与 A 组 & C 组比较, B 组大鼠大便颗粒增多、粪便含水量增加;与 C 组相比, A 组 & B 组大鼠的 AWR 评分更高,且在 9 周龄时达到峰值,而在 11 周龄, A 组 & B 组大鼠 AWR 评分较之前降低;在 5 ~ 9 周龄期间,与 C 组比较, A 组 & B 组引起的内脏痛阈值更低。**结论** 母婴分离 & 不可预测性母婴分离均可模拟出 IBS 内脏高敏性模型,其中不可预测性母婴分离模型更适合制作腹泻型 IBS 模型。同时, IBS 内脏高敏存在时间依赖性,模型稳定期多为造模结束后到大鼠 9 周龄以内。

【关键词】 肠易激综合征;内脏高敏;母婴分离;模型评价

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020)04-0503-07

Methods for establishing rat models of irritable bowel syndrome visceral hypersensitivity

ZHANG Wei, ZHAO Ying, ZHENG Qianhua*, LI Ming, ZHANG Jianqiang, LI Ying, CAI Dingjun

(Acupuncture and Tuina College, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Corresponding author: ZHENG Qianhua. E-mail: zhengqianhua@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 Objective To assess visceral hypersensitivity and constancy of visceral hypersensitivity models of irritable bowel syndrome (IBS) in rats. **Methods** Two-day-old Sprague-Dawley rat pups were randomly divided into the neonatal maternal separation group (group A), the unpredictable neonatal maternal separation group (group B), and the control group (group C). After successful modeling, the rats' general conditions and stools were observed, and their visceral hypersensitivity and constancy were determined via the abdominal wall withdrawal reflex and visceral pain threshold. After testing, the rats' colonic tissue was taken for pathological examination. **Results** Body weight and colonic pathological examinations did not differ between the groups ($P > 0.05$). Compared with groups A and C, rats in group B had increased stools and stool water content. Compared with groups B and C, the abdominal withdrawal reflex (AWR) threshold was highest in the group A rats and peaked at 9 weeks of age. The visceral pain threshold did not differ between groups A and B but was lower in both groups compared with that of group C ($P > 0.05$). **Conclusions** Both the neonatal

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金项目(81804207),四川省教育厅一般项目(18ZB0198),成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(BSH2018015),成都中医药大学校基金项目(ZRYY1740)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81804207), Scientific Research Foundation of the Education Department of Sichuan Province (18ZB0198), Chengdu University of Traditional Chinese Medicine “Xinglin Scholar” Academic Research Talent Upgrade Plan (BSH2018015), Project of University Fund of Chengdu University of Chinese Medicine (ZRYY1740).

【作者简介】 张薇(1994—),女,硕士研究生,主要从事针刺治疗肠易激综合征机制研究。Email: zhangwei@stu.cdutcm.edu.cn

【通信作者】 郑倩华(1984—),女,博士,博士后,讲师,主要从事针灸治疗胃肠病的临床及机制研究。Email: zhengqianhua@cdutcm.edu.cn

maternal separation and the unpredictable neonatal maternal separation models simulated the IBS visceral hypersensitivity model. The unpredictable neonatal maternal separation model better simulated a diarrheal IBS model. The visceral hypersensitivity model was time-limited, and the optimal experimental time was within 9 weeks of age.

【**Keywords**】 irritable bowel syndrome (IBS); visceral hypersensitivity; neonatal maternal separation; model evaluation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,以腹痛、排便习惯改变及粪便性状异常为主要临床表现^[1]。流行病学研究发现,IBS 影响约 11% 的全球人口,在中国 IBS 患病率为 0.82% ~ 11.5%^[2]。现代研究表明 IBS 的发病与内脏感觉过敏、胃肠动力学失常、精神因素、感染因素等相关^[3]。其中内脏高敏作为 IBS 最主要的病变特征之一,其主要表现为内脏组织对生理性刺激及伤害性刺激的敏感性及反应性增强^[4]。在课题组前期研究中发现,IBS 内脏高敏的造模方法较多,虽各有优势,但都缺乏对模型内脏高敏状态的稳定性和持续性进行深入研究。另外,目前研究 IBS 内脏高敏所使用的幼鼠模型最常用的造模方法为新生期母婴分离(neonatal maternal separation, NMS)法^[5-6],然而这种造模方式尚不完善^[7],且刺激因素相对单一。因此,我们将 NMS 造模方法与慢性不可预测性应激^[8]当中的时间应激相结合,并把此模型称之为不可预测性母婴分离模型,将其与传统母婴分离模型相比较,评估内脏高敏性及稳定性和持续性上有何异同,为 IBS 内脏高敏幼鼠模型的研究和该病的相关治疗研究提供思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

2 日龄清洁级 SD 大鼠 30 只,雌雄各半,体重(8 ± 2.5)g,由成都中医药大学实验动物研究中心提供【SCXK(川)2019-11】,动物在成都中医药大学 SPF 级实验动物中心饲养【SYXK(川)2019-049】,室内温度 18 ~ 24℃,湿度 50% ~ 70%,昼夜节律 12 h: 12 h。所有操作均符合成都中医药大学实验伦理学要求(成都中医药大学动物伦理备案号:2019-06),并且实验操作过程中按实验动物使用的 3R 原则给予人道关怀。

1.1.2 试剂与仪器

二甲苯(AR 级),批号:20181020,福晨(天津)化学试剂有限公司;苏木素染液,批号:G1005-1,武

汉赛维尔生物技术有限公司;伊红染液,批号:G1001,武汉赛维尔生物技术有限公司;盐酸(AR 级),批号:20180118,成都市科龙化工试剂厂生产;中性树胶,批号:BL704 A, Biosharp 生物公司;转轮式切片机(徕卡-2016,德国);TSJ-II 型全自动封闭式组织脱水机(常州市中威电子仪器有限公司,中国);BMJ-III 型包埋机(常州郊区中威电子仪器厂,中国);PHY-III 型病理组织漂烘仪(常州市中威电子仪器有限公司,中国);数码三目摄像显微镜(BA400Digital,麦克奥迪实业集团有限公司,中国);图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 (Media Cybernetics 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

每只幼鼠与哺乳母鼠共同饲养于塑料笼内,幼鼠在出生后第 22 天断奶,第 30 天分笼,并进行雌雄分离。哺乳母鼠自由进食与饮水。采用随机数字表将幼鼠随机分成母婴分离组(A 组)、不可预测性母婴分离组(B 组)和空白对照组(C 组),每组 10 只,雌雄各半。

1.2.2 肠易激综合征内脏高敏性模型的建立

A 组:乳鼠在出生后 2 ~ 21 d 每天与母鼠分离 3 h(9:00-12:00)。B 组:乳鼠在出生后 2 ~ 21 d 每天与母鼠分离 3 h,每天随机安排分离时间刺激,分离时间段为:①9:00-12:00;②14:00-17:00;③19:00-22:00,且每个分离时间段不连续出现 3 d,使动物不能预料分离刺激的发生。C 组:乳鼠在出生后 2 ~ 21 d 与母鼠一直共同饲养,不做任何分离处理。

1.2.3 观察指标

(1) 一般情况

造模结束后,在大鼠 5 周龄、7 周龄、9 周龄和 11 周龄时对所有组别的大鼠进行体重测量,并且观测所有组别大鼠的精神状态、皮毛色泽、活动度及进食量,并将以上指标作详细记录。进食量检测方法为:将各组大鼠进行单笼饲养,称取 24 h 前后饲料重量,进食量(g)=原有饲料量(g)-剩余量(g)。

(2) 大便情况

造模结束后,在大鼠 11 周龄时观测各组大鼠的大便颗数及粪便性状,采用 Bristol 大便分型量表^[9]判断粪便性状,评分标准为:1 分,分离的硬团;2 分,团块状;3 分,干裂的香肠状;4 分,柔软的香肠状;5 分,软的团块;6 分,泥浆状;7 分,水样便。并测定粪便含水量,方法如下:对所有组别大鼠分笼单只饲养,在自由进食与饮水的情况下,每隔 2 h 收集各组大鼠粪便一次,共收集 12 h 粪便,使用电子天平称得湿重后,放入 50℃ 烤箱内烘烤 6 h 后,取出称干重,计算粪便含水量。含水量=(湿重-干重)×100%。

(3) 内脏高敏测定

造模结束后,在大鼠 5 周龄、7 周龄、9 周龄和 11 周龄时进行不同压力下结直肠扩张(colorectal distention, CRD)刺激,并使用腹壁撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分及内脏痛阈值进行评价,以评估其内脏敏感性。

腹壁撤退反射评分:实验前 24 h 禁食但不禁水,单手抓握大鼠后轻揉其肛口,排尽粪便后,用少量乙醚麻醉。将麻醉后的大鼠放入自制的大鼠固定器中(清醒后大鼠在该固定器中只能上下运动,无法前后活动及转身),将涂抹石蜡油的球囊导管轻柔插入大鼠肛门,使球囊末端距肛门约 1 cm,并用胶带将导管与鼠尾根部固定。待大鼠清醒并能适应环境后,向球囊内迅速充气,使球囊扩张压在短时间内分别达到 20、40、60 和 80 mmHg。每个压力梯度保持 30 s,并观察记录 AWR 评分。使用腹壁撤退反射评分,评分标准:0 分:给予扩张刺激时大鼠的情绪基本稳定;1 分:给予扩张刺激时大鼠变的相对不稳定,偶尔扭动头部;2 分:腹背部肌肉轻微收缩但腹部未抬离地面;3 分:腹背部肌肉强烈收缩并把腹部抬离地面;4 分:腹部肌肉强烈收缩,腹部呈弓形并把腹部、会阴部抬离地面^[10]。每次检测重

复 3 次,评分过程采用盲法评价,避免人为的主观影响。

内脏痛阈值:将大鼠放入固定器中并插入球囊导管(方法与腹壁撤退反射一致),向球囊内迅速充气,压力从 0 mmHg 每次匀速递增 5 mmHg,每次扩张持续 30 s 以观察大鼠的反应,待大鼠安静 1 min 后,反复多次加压直至大鼠腹部抬起和背部拱起(即 AWR 评分为 3 分)时的最低压力值作为内脏痛阈值^[11]。每个压力值重复 3 次检测,取平均值整个检测过程中为防止球囊对大鼠肠粘膜有所损害,球囊压力控制在 0 ~ 80 mmHg 之间。

(4) 大鼠结肠组织病理观察

在上述检测结束后,使用颈椎脱臼法处死大鼠后,迅速取距肛门 4 ~ 5 cm 处约 1 cm 的远端结肠,用 4% 多聚甲醛中固定,石蜡包埋,切片,用苏木精-伊红染色,在光学显微镜下观察切片:炎性细胞(主要是中性粒细胞)在全层中浸润化及浸润的程度,各细胞间质之间的水肿情况,并根据结肠病理组织评价炎症分级^[12]标准进行评分,如表 1 所示。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对实验数据进行统计学分析。首先对数据进行正态性分析,符合正态分布的数据采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用单因素方差分析进行比较。由于多个时间点比较,故组间和组内差异同时采用重复测量进行比较。不满足正态分布的数据采用中位数(P25, P75)描述,采用秩和检验进行比较,以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

由表 2 中所示,各组大鼠间体重无显著性差异($P > 0.05$)。由于不同性别大鼠在发育过程中体重

表 1 结肠病理组织评价炎症分级

Table 1 Evaluation of colonic pathological tissue inflammation grade

分级 Systematics	表现 Performance
-(0 分) 0 mark	无炎症,固有层中无中性粒细胞浸润,间质无水肿 No inflammation, no neutrophil infiltration in the propria, no edema in the interstitial
+(1 分) 1 mark	轻度,固有层少量中性粒细胞浸润,轻度或无间质水肿 Mild, with a small amount of neutrophil infiltration in the lamina propria, mild or no interstitial edema
++(2 分) 2 marks	中度,固有层中等量粒细胞浸润,间质中度水肿 Moderate, moderate granulocyte infiltration in the lamina propria, moderate interstitial edema
+++ (3 分) 3 marks	重度,固有层中有量到大量中性粒细胞弥漫性浸润,严重间质水肿 Severe, moderate to large neutrophil diffuse infiltration in the lamina propria, severe interstitial edema

增长会存在差异,因此我们对各组同性别大鼠的体重做了比较,结果显示在 7 周龄及 11 周龄时,各组同性别大鼠间体重无显著性差异($P > 0.05$) (见图 1)。此外,与 C 组比较,A 组和 B 组大鼠精神较差,毛发枯黄无光泽,活动减少,且进食量也有所减少(表 3)。

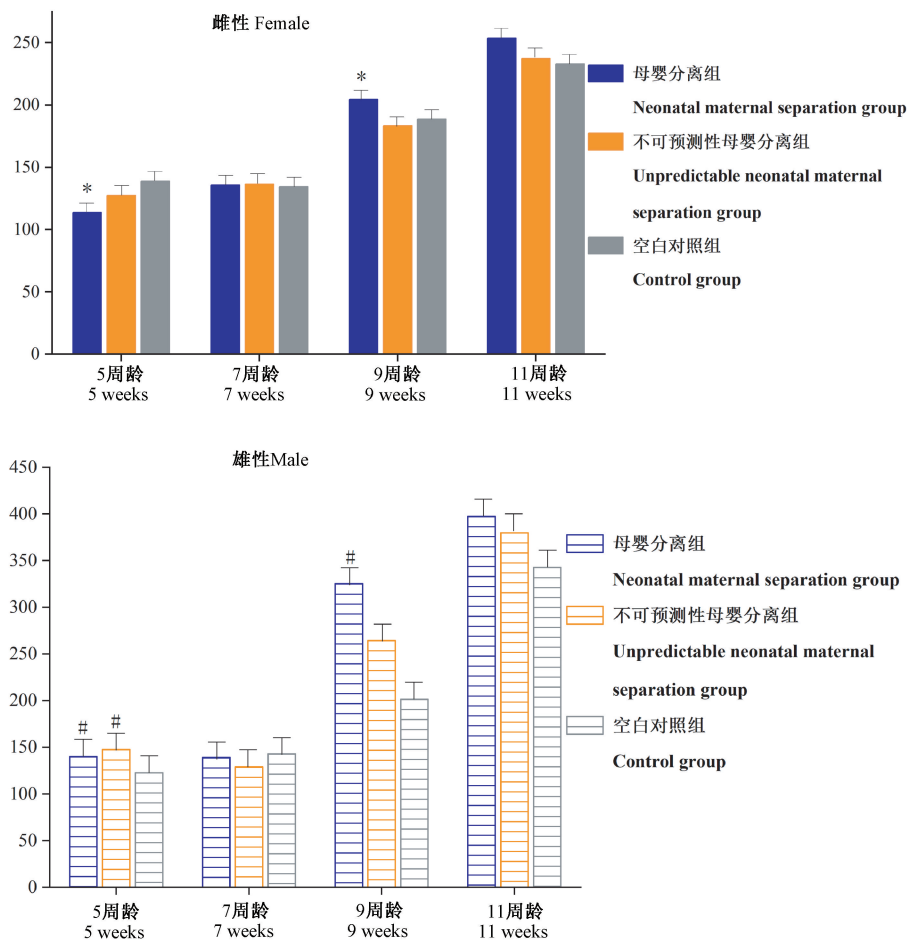
2.2 大便情况

如表 4 所示,与 C 组比较,B 组在大便颗数及粪便含水量上均有增加,且差异有显著性($P < 0.05$);另外,A 组与 B 组两两比较显示,B 组大鼠大便颗数、粪便含水量增加更多,且有显著性差异($P < 0.05$)。

表 2 不同时间点各组大鼠体重比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$, g)

Table 2 Comparison of the weight of rats in different groups at different time points($\bar{x} \pm s$, $n = 10$, g)

组别 Groups	5 周龄 5 weeks	7 周龄 7 weeks	9 周龄 9 weeks	11 周龄 11 weeks
母婴分离组 Neonatal maternal separation group	121.52 ± 13.63	136.58 ± 4.69	240.67 ± 60.01	296.76 ± 74.02
不可预测性母婴分离组 Unpredictable neonatal maternal separation group	135.47 ± 13.37	133.47 ± 8.31	215.73 ± 49.83	294.34 ± 74.77
空白对照组 Control group	130.72 ± 12.11	138.63 ± 11.25	195.00 ± 39.92	287.78 ± 64.12
<i>P</i>	0.069	0.406	0.149	0.958



注:与空白对照组大鼠比较, * $P < 0.05$, # $P < 0.05$ 。

图 1 各组间同性别大鼠在不同年龄段的体重(g)比较

Note. Compared with the Control group, * $P < 0.05$, # $P < 0.05$.

Figure 1 Comparison of body weight (g) of rats of the same sex between different groups at different ages

表 3 各组大鼠进食量比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$, g)Table 3 Comparison of food intake of rats in each group($\bar{x} \pm s$, $n = 10$, g)

组别 Groups	5 周龄 5 weeks	7 周龄 7 weeks	9 周龄 9 weeks	11 周龄 11 weeks
母婴分离组 Neonatal maternal separation group	4.00 $\pm$ 0.000	4.20 $\pm$ 1.033	2.80 $\pm$ 1.135 *	3.60 $\pm$ 0.966
不可预测性母婴分离组 Unpredictable neonatal maternal separation group	4.60 $\pm$ 0.843	3.80 $\pm$ 1.033	2.40 $\pm$ 1.647 *	4.20 $\pm$ 1.033
空白对照组 Control group	4.60 $\pm$ 0.843	4.40 $\pm$ 0.966	4.40 $\pm$ 0.966	5.00 $\pm$ 0.000

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$ 。Note. Compared with Control group, * $P < 0.05$.表 4 各组大鼠大便颗粒数、性状及含水量比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)Table 4 Comparison of the number of stool particles, characters and water content of rats in each group($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别 Groups	大便颗粒(颗) Stool particles(Pieces)	大便性状(分) Stool characteristics(marks)	粪便含水量(%) Fecal water content(%)
母婴分离组 Neonatal maternal separation group	6.400 $\pm$ 5.720 [▲]	4.323 $\pm$ 0.74	1.124 $\pm$ 1.160 [▲]
不可预测性母婴分离组 Unpredictable neonatal maternal separation group	15.700 $\pm$ 8.520 *	3.887 $\pm$ 0.35	2.581 $\pm$ 1.190 *
空白对照组 Control group	6.900 $\pm$ 5.950 [▲]	3.847 $\pm$ 0.27	0.789 $\pm$ 0.700 [▲]

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$;与不可预测性母婴分离组比较, [▲] $P < 0.05$ 。(下表同)Note. Compared with Control group, * $P < 0.05$. Compared with unpredictable neonatal maternal separation group, [▲] $P < 0.05$. (The same in the following Tables)

2.3 内脏高敏测定

2.3.1 腹壁撤退反射评分

由图 2 所示,与 C 组相比, A 组及 B 组大鼠 AWR 评分更高,且在 9 周龄时达到峰值,而在 11 周龄, A 组及 B 组大鼠 AWR 评分较之前降低。此外,各组同周龄大鼠 AWR 评分比较,在 5 ~ 9 周龄期间,以 A 组大鼠的 AWR 评分最高。

2.3.2 内脏痛阈值

由表 5 所示,与 C 组比较,在 5 ~ 9 周龄期间, A 组和 B 组引起腹部抬起与背部拱起的压力值更低,但是在 11 周龄时痛阈值较 C 组更高。

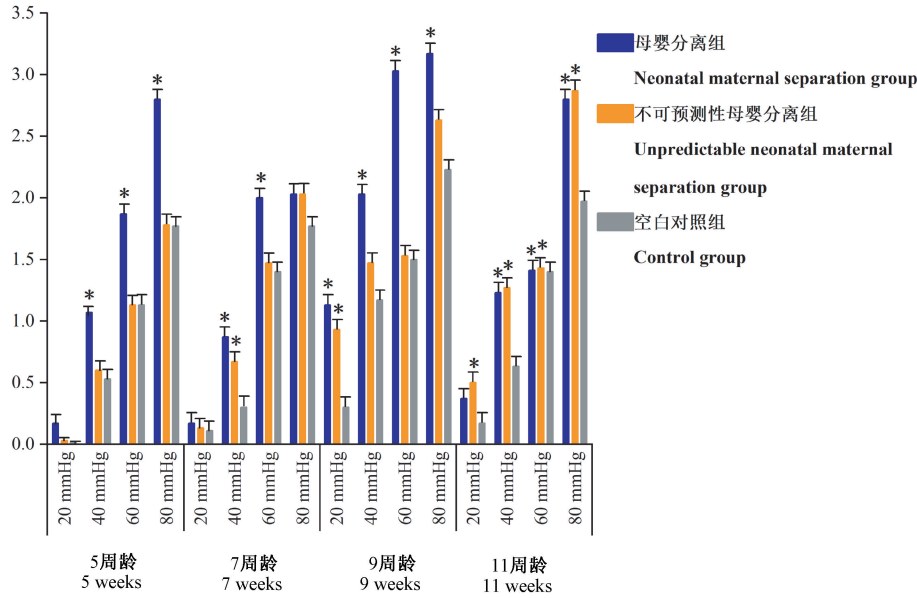
2.4 大鼠结肠组织病理观察

如图 3 所示, A 组和 B 组动物结肠组织形态较为完整,分层较为明显,结构清晰;黏膜层结构完整,单层柱状上皮细胞排列紧密,形态正常,胞质染色均匀,胞核轮廓清晰,未见变性或坏死脱落,部分动物固有层内少量肠腺出现变性坏死,长单管状结构消失,少量炎细胞呈小灶状聚集,包括中性粒细胞及淋巴细胞;间质内未见明显水肿;黏膜下层可见少量炎细胞散在分布;黏膜下层、肌层和外膜连接紧密,结构完整清晰,其他未见明显病理变化。C 组未见异常。最后统计结果显示,与 C 组相比, A 组和 B 组病理评分稍有升高,但均不具有统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究将新生期母婴分离的造模方法与慢性不可预测性应激当中的时间应激相结合,制作了不可预测性母婴分离模型。旨在将母婴分离这一种单一因素的造模方法与其他刺激因素相结合,更能体现出 IBS 发病复杂性的特点。同时,大量实验中母婴分离模型的分离时间相对固定(一般为上午)^[13-14],此分离时间存在局限性,易对幼鼠产生耐受,故我们在母婴分离模型中加入了时间随机这一不可预测性应激刺激,使幼鼠不能提前感知母婴分离刺激的到来,不易产生耐受。

从本研究的结果可以看出,母婴分离法与不可预测性母婴分离法均可复制 IBS 模型,但各自的侧重点不同,从大便情况来看,与母婴分离组及空白对照组比较,不可预测性母婴分离组大鼠大便颗粒数更多,多为软稀便,且粪便含水量增加更多,这说明与其余两组相比,不可预测性母婴分离模型更符合制作腹泻型 IBS 模型。而从 IBS 内脏高敏测定上,与空白对照组和不可预测性母婴分离组大鼠比较, 5 ~ 9 周龄期间,母婴分离组大鼠的 AWR 评分最高,这说明母婴分离组的内脏高敏程度高于其余两组,更适合制作 IBS 内脏高敏模型。从 IBS 内脏高敏持续性测定可以看出,内脏高敏状态具有时间依赖



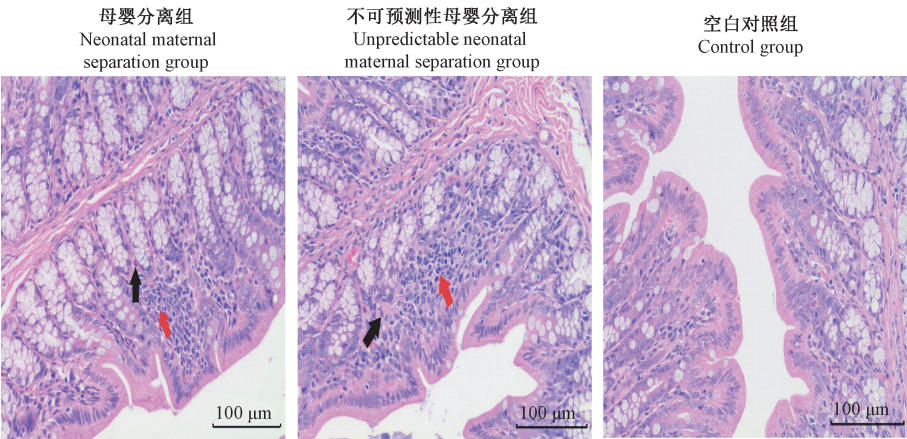
注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$ 。
图 2 不同时间点不同直肠扩张压力下各组大鼠 AWR 的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Note. Compared with Control group, * $P < 0.05$.

Figure 2 Comparison of AWR of rats in different groups under different rectal dilatation pressure at different time points ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

表 5 不同时间点各组大鼠内脏痛阈值的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$, mmHg)

Table 5 Comparison of visceral pain thresholds of rats in different groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$, mmHg)

组别 Groups	5 周龄 5 weeks	7 周龄 7 weeks	9 周龄 9 weeks	11 周龄 11 weeks
母婴分离组 Neonatal maternal separation group	69.67 ± 10.83	68.67 ± 7.40	55.67 ± 12.77*▲	74.67 ± 4.77
不可预测性母婴分离组 Unpredictable neonatal maternal separation group	72.00 ± 4.21	66.00 ± 15.78	76.80 ± 5.18	75.97 ± 4.66
空白对照组 Control group	74.00 ± 5.16	75.00 ± 8.18	76.90 ± 8.18	73.00 ± 6.75



注:中性粒细胞(↑);淋巴细胞浸润(↑)。
图 3 各组结肠组织病理光镜观察图($\times 400$, 标尺 = 100 μm)
Note. Neutrophils (↑). Lymphocyte infiltration (↑).

Figure 3 Pathological observation of colonic tissue in each group ($\times 400$, Scale bar = 100 μm)

性。在造模后,大鼠呈现出内脏高敏状态,且在 9 周龄时达到峰值,而在大鼠 11 周龄时有所下降。这一现象提示在研究 IBS 幼鼠模型内脏高敏状态时,应严格注意时间。造模后,模型在 9 周龄之前呈现出稳定的内脏高敏状态,在这之后便出现内脏高敏自愈倾向。同时,这一现象也提示在研究相关干预措施对内脏高敏状态的治疗作用中,应该充分考虑模型自愈可能带来的效力评价准确性、客观性问题。从实验结果可以看出,幼鼠在造模结束后,内脏高敏敏感性仅能维持到成年后 3 周内,而幼鼠模型需在其成年后(即 8 周龄)才能施加干预措施,因此我们在造模后施加干预措施时,应在幼鼠模型成年后 3 周以内施加,才能准确观测到干预措施对模型内脏高敏状态的影响。

综上所述,母婴分离法及不可预测性母婴分离法均可模拟 IBS 内脏高敏模型,但各具优劣及其适合的研究症状。此外,本研究发现幼鼠模型内脏高敏状态存在时间依赖性,最佳研究时间为大鼠 9 周龄以内。本研究创新性的制作不可预测性母婴分离模型,弥补了传统母婴分离模型分离时间存在耐受性不足,并且观察了该模型的内脏高敏持续性,这在前期文献研究中鲜有研究及说明,对今后该疾病的模型评价及干预措施研究提供证据。

然而本研究尚存在一些不足,在研究中仅对模型的一般情况、大便性状、内脏敏感性及肠道病理情况进行测定,未针对模型的心理状态进行深入研究,在后期研究中可以增加高架十字迷宫、旷场试验等动物模型精神行为学的检测,以检测母婴分离模型及不可预测性母婴分离模型对幼鼠的精神活动有无影响。另外,使用腹壁撤退反射评分及内脏痛阈值进行内脏高敏评价具有一定的主观性,因此在后期可加入腹壁肌电活动或脊髓诱发电位等检测对内脏敏感性测定有更为客观的评价。本文对通过不同方法制作 IBS 内脏高敏幼鼠模型,并对其内脏高敏情况及模型持续性进行了评价,为今后 IBS 内脏高敏模型的建立、运用及治疗评价等基础研究提供思路。

参 考 文 献(References)

- [1] Ma J, Li J, Qian M, et al. The comprehensive pathophysiological changes in a novel rat model of postinflammatory visceral hypersensitivity[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12):13560-13571.
- [2] Ju T, Naliboff BD, Shih W, et al. Risk and protective factors related to early adverse life events in Irritable Bowel Syndrome[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(1):63-69.
- [3] Ceuleers H, Van Spaendonck H, Hanning N, et al. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(47):10275-10286.
- [4] Grundy D. What activates visceral afferents? [J]. *Gut*, 2004, 53(2): ii5-ii8.
- [5] Riba A, Olier M, Lacroix-Lamande S, et al. Early life stress in mice is a suitable model for Irritable Bowel Syndrome but does not predispose to colitis nor increase susceptibility to enteric infections[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73(10):403-415.
- [6] 林泽斯,王洪琦.肠易激综合征母婴分离模型应用进展[J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(4): 434-439.
Lin ZS, Wang HQ. Review of the application of neonatal maternal separation model in irritable bowel syndrome studies[J]. *Chin J Comp Med*, 2015, 23(4):434-439.
- [7] 林滨榕,吴斌,卓玲,等.幼鼠慢性内脏高敏感模型的建立及评价[J]. *福建医科大学学报*, 2010, 44(2): 116-119.
Lin BR, Wu B, Zhuo L, et al. Establishment and evaluation of a model of visceral hyperalgesia in young rats[J]. *J Fujian Med Univ*, 2010, 44(2): 116-119.
- [8] Chen Y, Zhao Y, Luo DN, et al. Electroacupuncture regulates disorders of gut-brain interaction by decreasing corticotropin-releasing factor in a rat model of IBS[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019:1759842.
- [9] Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32(9): 920-924.
- [10] 陈颖,赵妍,罗丹妮,等.腹壁撤退反射实验测量方法概述[J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(8): 89-93.
Chen Y, Zhao Y, Luo DN, et al. A summary of measurement methods for abdominal withdrawal reflex test[J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(8):89-93.
- [11] Anand KJ, Coskun V, Thirivikraman KV, et al. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups[J]. *Physiol Behav*, 1999, 66(4):627-637.
- [12] 滕卫军,杜小雪,丁明星,等.母婴分离致肠易激综合征大鼠模型的建立与评价[J]. *浙江医学*, 2016, 38(6): 412-415.
Teng WJ, Du XX, Ding MX, et al. Establishment of irritable bowel syndrome rat models with neonatal maternal separation method[J]. *Zhejiang Med J*, 2016, 38(6): 412-415.
- [13] 李延青,郭玉婷,左秀丽,等.肠易激综合征内脏感觉过敏动物模型的建立[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2003, 12(4): 332-335.
Li YQ, Guo YT, Zuo XL, et al. A animal model of chronic visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J]. *Chin J Gastroenter Hepatol*, 2003, 12(4):332-335.
- [14] 赵云.母婴分离应激致肠易激综合征的生物学特征及同型半胱氨酸损伤机制[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
Zhao Y. The biological basis of irritable bowel syndrome caused by maternal separation and injury role of homocysteine on intestinal epithelial barrier function[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2014.

[收稿日期] 2020-02-01