

蒋慧灵,郑倩华,赵映,等. 结直肠扩张法诱导大鼠内脏高敏感模型制作概述 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(4): 528-534.
Jiang HL, Zheng QH, Zhao Y, et al. Establishment of a rat colorectal distension-induced model of visceral hypersensitivity [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(4): 528-534.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.04.015

结直肠扩张法诱导大鼠内脏高敏感模型制作概述

蒋慧灵¹, 郑倩华^{1*}, 赵映¹, 张薇¹, 侯雨君¹, 谭玉¹, 李瑛², 蔡定均¹

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学研究生院, 成都 610072)

【摘要】 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,以反复发作的腹痛、排便习惯改变及大便性状改变为主要临床特征。目前 IBS 病因及发病机制虽尚未明确,但内脏高敏性是其重要的病理特征之一被广泛接受,同时内脏高敏也是 IBS 患者腹痛、腹胀等临床症状的重要病因。因此,成功模拟 IBS 患者内脏高敏感性成为了 IBS 相关动物实验的一个重要环节。建立一种客观稳定的内脏高敏动物模型亦变得尤为重要。结直肠扩张法(colorectal distention, CRD)以其模型内脏高敏感性持续稳定而应用广泛。CRD 通过持续的机械刺激因素造成大鼠内脏高敏感,并且结直肠无明显病理改变。通过对 CRD 的操作、存在问题及应对方法进行讨论,总结各实验造模方法在实验对象、球囊种类、扩张方式等相关因素方面的差异,为使用 CRD 进行内脏高敏模型制作的研究者们提供参考,为建立客观、可靠且重复性好的内脏高敏动物模型提供研究思路。

【关键词】 肠易激综合征;结直肠扩张;内脏高敏;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 04-0528-07

Establishment of a rat colorectal distension-induced model of visceral hypersensitivity

JIANG Huiling¹, ZHENG Qianhua^{1*}, ZHAO Ying¹, ZHANG Wei¹, HOU Yujun¹, TAN Yu¹, LI Ying², CAI Dingjun¹

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

2. Graduate School, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610072)

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

【Abstract】 Irritable bowel syndrome (IBS) is a common intestinal disease characterized by recurrent abdominal pain and changes in the feces and/or defecatory habits. However, although the etiology and pathogenesis of IBS remain unclear, visceral hypersensitivity is widely accepted to be an important pathogenetic factor. Therefore, it is important to be able to study an appropriate animal model of visceral hypersensitivity. Colorectal distension (CRD) is widely used for this purpose because it induces persistent and stable visceral hypersensitivity through continuous mechanical stimulation that is not associated with obvious pathological changes in the rectum, which is consistent with the pathological characteristics of IBS. In the present paper, we discuss the surgical procedure, the limitations of CRD, the various experimental devices and expansion method used, and other related factors in order to provide a reference for researchers who wish to use CRD-based models of visceral hypersensitivity.

【Keywords】 irritable bowel syndrome (IBS); colorectal distension (CRD); visceral hypersensitivity; animal model

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

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金项目(81804207), 国家重点研发计划项目(2019YFC1712100, 2019YFC1712103), 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(BSH2018015)。

Funded by Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81804207), National Key R&D Project (2019YFC1712100, 2019YFC1712103), Chengdu University of Traditional Chinese Medicine “Xinglin Scholar” Academic Research Talent Upgrade Plan (BSH2018015).

【作者简介】 蒋慧灵(1996—), 女, 硕士, 研究方向: 针刺治疗肠易激综合征机制研究。Email: 1456858816@qq.com

【通信作者】 郑倩华(1984—), 女, 博士, 博士后, 副教授, 研究方向: 针灸治疗胃肠病的临床及机制研究。

Email: zhengqianhua@cdutcm.edu.cn

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的慢性功能性肠病,以反复发作的腹痛,伴排便习惯改变和(或)粪便形状改变为主要临床表现。最新的研究表明,根据罗马IV标准,IBS 全球总体患病率约为 3.8%^[1],就医疗费用及生活质量而言,IBS 的全球影响也是不可忽略的^[2]。目前研究表明 IBS 的发病与内脏高敏感、胃肠动力异常、脑-肠轴相互作用、肠道菌群紊乱及代谢异常、肠道感染与炎症、精神心理因素、遗传、肠道通透性增高等相关^[3],内脏高敏是 IBS 重要的病理机制之一,其主要表现为引起内脏疼痛或不适的阈值降低,内脏感受器对生理性刺激敏感性增强及对伤害性刺激的反应性增强^[4]。目前,内脏高敏常作为 IBS 的特征性指标^[5],也是 IBS 临床症状的重要病因之一,因此研究出一套持续稳定、客观、可重复性好及操作简单的内脏高敏动物模型制备方法尤为重要。

现有 IBS 动物模型制作方法较多,如结直肠球囊扩张、病原体感染、炎性刺激物致炎、母婴分离及改变胃肠激素等方法^[6],其中 CRD 以其模型内脏高敏感性持续稳定而应用最为广泛^[7]。CRD 通过采用机械刺激因素造成大鼠慢性内脏高敏,其模型特点为操作简单,结论可靠,模型内脏高敏感性明显增高且持续稳定,并且大鼠结直肠无明显病理改变。本文对 CRD 诱导的 IBS 内脏高敏模型的制备方法进行整理与分析,为建立更有效稳定的 IBS 内脏高敏动物模型提供研究思路,综述如下。

1 CRD 基本操作步骤

将球囊蘸少许医用石蜡油以润滑后,轻柔地从大鼠肛门插入至结直肠,固定球囊,扩张球囊,维持一定时间,给予直肠腔内物理性的压力刺激,然后放气收回球囊。每次刺激前可先轻柔大鼠肛门,促使其排便,减少加压过程中大鼠排便对 CRD 的影响。采用连续多天多次的重复性机械刺激方式制作慢性内脏高敏感模型。

2 实验对象的选择

文献回顾发现,CRD 主要采用清洁级大鼠作为实验对象,以 SD 大鼠^[8-30]及 Wistar 大鼠^[31-36]使用最多。其中以 SD 大鼠乳鼠使用频率最高,其次为 SD 成年大鼠。

2.1 大鼠乳鼠 CRD 模型制备方法

2000 年,Al-Chaer 等^[26]首次通过 CRD 制备出

慢性内脏高敏大鼠模型,该模型采用 SD 大鼠雄性乳鼠为实验大鼠。具体方法为:于大鼠出生后 8 ~ 21 d 给予结直肠球囊扩张刺激,期间乳鼠与母鼠不分笼。球囊采用血管成形术球囊(长 20 mm,直径 3 mm),通过注水(0.3 mL)的方式扩张球囊,保持球囊压力 60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa,用血压计测量)。每天 2 次,每次持续 1 min,2 次间隔 30 min,在 1 h 内完成 2 次扩张。CRD 结束后 2 周为休息期,即不进行任何刺激及操作。乳鼠出生后第 26 天与母鼠分笼。该模型大鼠乳鼠内脏敏感神经元兴奋性明显增高,同时结肠组织无明显可识别病理变化,符合 IBS 功能性肠病的病理特点。此后该造模方法在国际范围内广泛应用。

2.2 成年大鼠 CRD 联合其他因素模型制备方法

成年大鼠 CRD 多与其他刺激因素联合造模,使获得的模型更加稳定可靠。其他刺激因素包括:母婴分离、醋酸灌肠、束缚、番泻叶灌胃、夹尾刺激等。由于 CRD 模型内脏高敏感性稳定可靠,同时上述刺激因素单一,仅模拟 IBS 某一方面,如母婴分离较好地模拟 IBS 致病因素,但在模拟 IBS 胃肠道功能紊乱症状方面具有局限性。因此,上述刺激因素常自由组合使用,目前常用组合方式包括:母婴分离+醋酸灌肠+CRD、CRD+肢体束缚、番泻叶及冰醋酸灌肠+固定器束缚+CRD+夹尾刺激等方法。

陶丽媛等^[16]采用 CRD 联合肢体束缚法成功建立 IBS 内脏高敏模型,选择 8 周龄 SD 大鼠造模。造模第 1 ~ 14 天,每天同一时间进行 CRD,每天 2 次,连续 2 周;第 10 ~ 14 天,联合肢体束缚(限制肩、双前肢及胸部,不限制头部的活动);每次束缚持续 2 h,连续 5 d。该模型的内脏敏感持续性不如乳鼠期结直肠扩张,模型正常饲养至 18 周龄时,接受相同 CRD 刺激后内脏敏感性没有增高,反而低于 8 周龄时期,这提示大鼠内脏敏感性随周龄增加而下降,同时对相同刺激的耐受性也随周龄增加而提高。

李依洁等^[28]采用番泻叶灌胃联合冰醋酸灌肠+固定器束缚、CRD+夹尾刺激,成功建立脾肾阳虚证腹泻型 IBS 模型。具体如下:选择 4 周龄 SD 大鼠造模,造模周期共 4 周。全周期(4 周)予番泻叶浓缩剂灌胃,每次每只 2.0 ~ 2.5 mL,每天 1 次;于造模前 2 周注入 0.5%冰醋酸,剂量从 0.2 mL 开始,逐渐增加至 0.5 mL,同时以大鼠固定器束缚大鼠,时间从 0.5 h 逐渐加至 1 h;于造模后 2 周进行结直肠扩张,每次扩张持续 3 ~ 5 min,每天 2 次,同时联合采

用卵圆钳夹尾刺激。该造模方法以大鼠固定束缚、夹尾刺激联合 CRD 进行行为学应激,诱导肝郁因素;以番泻叶灌胃、冰醋酸灌肠进行化学性刺激,模拟脾虚因素,番泻叶及冰醋酸寒凉之物,极易损伤机体阳气,日久累及肾阳,最终出现脾肾阳虚证^[28]。该方法以长周期、多种刺激因素模拟了 IBS 患者的病程演变,是较为理想的模型制备方法。

由于成年大鼠 CRD 造模时采用多种刺激因素(化学刺激、物理刺激及心理应激等)联合,刺激量本身较大,因此与乳鼠 CRD 模型相比,联合其他因素造模时 CRD 机械刺激量相应减少,其扩张频率及扩张持续时间均缩短。

3 CRD 之间的差异

3.1 压力的产生

3.1.1 球囊种类

目前 CRD 模型常用的球囊主要有以下几种:经皮冠状动脉成形术球囊 (PTCA 球囊)^[10,12-14,17-18,20,26]、血管成形术球囊^[16-17,21,25,32,36]、人血管重建气囊^[8,11,15,22,25,30]、双腔儿科导尿管 (6F)^[9,28,32-34,36]、一次性无菌双腔导尿管 (8F)^[16,24] 及自制球囊^[19,23,27,29,31,35]。其中因 PTCA 球囊延展性好且不易破裂最常用。

3.1.2 球囊插入深度

目前 CRD 模型的球囊插入深度差异较大,尚未有明确统一的标准。查阅现有文献发现,对球囊深度的描述包括定位、根据球囊大小确定深度及具体深度三类。如球囊插入至结直肠^[14];将人血管重建气囊 (2 mm × 2.5 mm) 全部插入^[8,30];插入距肛门 2 ~ 3 cm^[9,28,32]、1 cm^[16]。由于各模型选择的球囊不同,以及实验动物年龄的差异,因此球囊插入深度差异较大,从 2 cm 变化至 7 cm,若不考虑球囊种类,仅从插入深度来看,插入深度大致分为 3 类:2 cm^[19,23]、3 ~ 5 cm^[17,24,27,29,34-35]、6 ~ 7 cm^[9,29,31,36]。其中 3 ~ 5 cm 最常用,由于该长度球囊刚好达到大鼠的结肠部位。

3.1.3 扩张持续时间

多数模型的建立均参照 Al-Chaer 等^[26]的方法,每次扩张持续 1 min,少数采用 30 s。若重复多次,则每次间隔 30 min 或 5 min^[9]。若扩张持续时间过短,模型的内脏高敏性不明显,模型制备不成功;如果扩张持续时间过长,易引起肠道粘膜局部缺血,导致造模失败。

3.2 压力的检测

3.2.1 扩张压力值的选择

目前压力值主要有两类:固定型及阶梯式渐进型。固定型压力值主要采用 Al-Chaer 等^[26]方法的压力值,即 60 mmHg,使用频率最高。阶梯渐进型即扩张压力随着大鼠年龄的增加而增加,以避免乳鼠结肠损伤甚至死亡,降低其他因素对模型的影响,提高造模成功率。李延青等^[35]发现由于乳鼠周龄较小,在进行 CRD 刺激时,易造成乳鼠内脏损伤甚至死亡。因此,李延青等^[35]选择 8 日龄及 15 日龄 Wistar 大鼠,在进行 CRD 之前,提前确定乳鼠结肠刺激的最适压力,以减少实验偏差及乳鼠死亡数量,最终确定 8 日龄大鼠结肠刺激压力为 30 mmHg (弱刺激组)、45 mmHg (强刺激组),15 日龄大鼠结肠刺激压力为 60 mmHg。同时在造模时根据大鼠年龄选择压力值,大鼠出生后 8 ~ 14 d 选择 30 mmHg (弱刺激组) 及 45 mmHg (强刺激组),大鼠出生后 15 ~ 21 d 选择 60 mmHg。结果显示 30 mmHg 与 45 mmHg 两组之间均造成慢性内脏高敏且实验结果无明显差异,这提示应用 CRD 造模时,可以选择最小压力刺激,仍可以造成慢性内脏高敏性,同时可降低死亡率。唐影^[15]在大鼠出生后 8 ~ 10 d 予以 40 mmHg,11 ~ 12 d 予以 60 mmHg,13 ~ 14 d 予以 80 mmHg,避免了早期过高的压力对乳鼠结肠造成的机械性创伤(如出血、破裂等)。

3.2.2 压力测定仪器的选择

压力测定仪器以血压计^[8,21,25,29-31]、压力泵 (计)^[35] 和检压计^[11,15] 为主。

3.3 CRD 刺激频率与周期

目前进行 CRD 的周期主要有两大类:连续性 CRD 刺激和间断 CRD 刺激。连续性 CRD 刺激指每天进行 CRD 刺激,每天 1 次^[10-12,14-15,18,21-22,24,30]、2 次^[16,19,20,26,28,31] 或 3 次^[9,34,36]。如大鼠出生后第 8 ~ 21 天^[17-21,23,32],持续 2 周;出生后第 8 ~ 14 天^[11,15,35] 或第 15 天^[8,22,25],持续 1 周左右;间断 CRD 刺激指间隔固定天数(一般间隔 2 d)进行 CRD 刺激,如出生后在第 8、10、12 天或第 14 天^[10,12-14] 给与刺激。连续性 CRD 刺激刺激量较大,其模型内脏高敏性更加持续稳定,但连续的 CRD 刺激易造成大鼠结肠病理损伤,如粘膜破损等,动物死亡率较高^[35]。间断 CRD 刺激给予实验动物一定的休息期,刺激量较小,不易对大鼠结肠粘膜造成损伤,不易造成动物死亡,但其内脏高敏性持续时间较

短,因此间断 CRD 刺激常与其他刺激因素联合,以增加造模成功率。

4 模型评价指标

目前主要采用腹壁撤退反射^[37]及腹外斜肌放电检测^[8,11,15,25]评价模型内脏高敏感性;采用一般情况^[9,14,28,31,32]、粪便情况^[11,26,30]及肠道动力检测^[12,17,18,21,32]评价模型胃肠道紊乱症状及粪便情况;采用结直肠组织病理学^[18,19,21,22,24,25,28,30-32,35]评价模型结直肠组织情况。

5 讨论

CRD 方法操作简单,无需麻醉,重复性好;且造模后内脏高敏性持续稳定。乳鼠 CRD 后出现慢性内脏高敏,且可持续至其成年。CRD 造模后动物可出现毛发干枯毛躁,粪便性状改变等,且肠道无明显炎症等器质性的病理学变化,符合 IBS 的长期慢性病程及临床症状,也符合 IBS 属于功能性肠病的特点。

CRD 通过直肠腔内扩张产生的机械刺激因素直接作用于结直肠平滑肌细胞,引起肠道内外周感受器敏感性增高,从而导致脊髓背角神经元兴奋性增加,产生痛敏化反应,引起中枢神经系统对伤害性刺激传入扩大化并产生记忆,从而引起模型慢性内脏高敏性持续存在^[38]。由于新生期接受反复的 CRD 刺激,导致结肠粘膜基础离子转运增加,可能直接导致肠腔内含水量增加,同时长期的 CRD 刺激会引起平滑肌过度收缩,从而导致新生期乳鼠成年后大便疏松、水样便增加,且结肠内无明显炎症及组织学变化。因此,乳鼠 CRD 被认为是 IBS-D 的合适模型^[2]。Al-Chaer 等^[26]研究发现成年大鼠进行 CRD 刺激不会产生慢性内脏高敏,可能的解释是新生儿期神经系统与成年期神经系统相比拥有长期可塑性。因此,以成年大鼠为实验对象的 CRD 造模法,多采取联合其他刺激因素的方式使慢性内脏高敏性持续且稳定。

单一的刺激因素如母婴分离、醋酸灌肠、束缚、番泻叶灌胃、夹尾等仅模拟 IBS 病因症状等某一方面,均有一定的局限性。如夹尾能较好地模拟 IBS 致病因素及胃肠道功能紊乱症状,但其模型内脏高敏性持续时间较短,在模拟 IBS 慢性病程方面具有局限性^[39];醋酸灌肠可致腹痛腹泻等临床症状,但模型结直肠组织可见炎症粘连^[40];慢性束缚应激为

非损伤应激且接近人的心理应激^[41],但易对实验动物产生耐受。CRD 模型内脏高敏性稳定可靠,但其在模拟 IBS 致病因素等方面具有局限性。因此,CRD 联合其他刺激因素可以较全面地模拟 IBS 病因、病机、临床症状等方面,从而获得稳定可靠的模型。

当然 CRD 也有一定的局限性,如采用乳鼠作为对象进行造模时,因乳鼠周龄较小,机体各系统较脆弱,操作难度大,且造模周期长,死亡率较高。对于成年鼠,由于采用单一 CRD 造模稳定性欠佳,内脏高敏持续性不如乳鼠,所以往往联合其他刺激因素进行造模。刺激因素的增加,导致不可控因素增加,使得造模操作难度加大。目前 CRD 尚未有统一的操作标准,在采用的球囊种类、扩张压力、造模周期等方面均存在较大差异。这些差异可能是由于实验所选择的动物年龄、以及所涉及临床亚型不同所造成;也有可能是 CRD 的广泛应用,研究者们在最初 CRD 造模方法基础上不断改进,从而产生的差异。

目前 CRD 与中医辨证相关研究较少,笔者阅读文献后发现,在模拟 IBS 中医证型方面多采用联合其他刺激因素造模,母婴分离、束缚及夹尾等刺进模拟致病因素,产生行为学应激,诱导肝郁因素;番泻叶灌胃联合冰醋酸灌肠,番泻叶及冰醋酸均为寒性之物,损伤脾阳,日久及肾,肾阳亦不足;CRD 优势在于延长模型稳定性。因此,CRD 联合其他刺激因素主要用于模拟肝郁脾虚证和脾肾阳虚证。但目前尚无 CRD 模型的中医证型客观评价指标,各证型也缺乏统一的造模标准。同时,根据大便性状 IBS 可分为四个亚型包括腹泻型 (IBS-D)、便秘型 (IBS-C)、混合型 (IBS-M) 以及不确定型 (IBS-U)。临床诊治 IBS 患者时,确定患者所患亚型为治疗的前提与疗效的保证。本团队前期研究发现,单一使用 CRD 造模难以确定模型的 IBS 亚型,同一批经 CRD 方法造模的大鼠可出现各种亚型,因此在研究 IBS 具体某一亚型时,不宜单一使用 CRD 造模,可联合其他刺激因素。

6 小结

动物实验是科研先导,建立成功的动物模型是实验成功的关键环节。综上所述,根据实验对象的选择,可将结直肠扩张法分为乳鼠 CRD 和成年大鼠 CRD 联合其他刺激因素两大类。随着 IBS 相关研

究的进一步发展,研究者们根据不同的实验目的,可以选择合适的造模方法。目前中医证型的 IBS 模型制备方法尚不成熟,缺乏客观的 IBS 中医证型的评价标准,使用 CRD 动物模型研究 IBS 中医证型的模型评价指标等方面对于中医研究 IBS 具有重要科学意义。

参 考 文 献(References)

- [1] Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 473-486.
- [2] Chaloner A, Rao A, Al-Chaer ED, et al. Importance of neural mechanisms in colonic mucosal and muscular dysfunction in adult rats following neonatal colonic irritation [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2010, 28(1): 99-103.
- [3] 曾渐瑜, 曾灏瑜, 白涛, 等. 肠易激综合征发病机制研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(2): 115-118.
Zeng JY, Zeng HY, Bai T, et al. Research advances in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *Chin J Pract Inter Med*, 2020, 40(2): 115-118.
- [4] Grundy D. What activates visceral afferents? [J]. *Gut*, 2004, 53: 5-8.
- [5] van Diest SA, Stanisor OI, de Jonge WJ, et al. Visceral hypersensitivity in IBS: from bench to bedside [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53: 34-35.
- [6] 张方, 翁志军, 吴璐一, 等. 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(30): 1772-1777.
Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, et al. Etiology related irritable bowel syndrome animal models [J]. *World Chin J Digestology*, 2018, 26(30): 1772-1777.
- [7] 余萍, 张成, 陈敏, 等. 肠易激综合征的动物模型选择分析及展望 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(1): 112-114.
Yu P, Zhang C, Chen M, et al. Analysis and outlook of irritable bowel syndrome animal model selection [J]. *Modern J Integr Tradit Chin West Med*, 2016, 25(1): 112-114.
- [8] 陈瑜, 林春, 唐影, 等. 雌激素对肠易激综合征模型雌鼠内脏痛觉敏感性的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(1): 35-38.
Chen Y, Lin C, Tang Y, et al. Effect of estrigen on the visceral hypersensitivity in female rats with irritable bowel syndrome [J]. *Chin J Pain Med*, 2009, 15(1): 35-38.
- [9] 韩亚飞. 基于 PLC- γ /TRPV1 轴介导的内脏高敏感性研究痛泻安肠方对腹泻型肠易激综合征大鼠的调控机制 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2018.
Han YF. Study on the regulation mechanism of tongxie anchang prescription on IBS-D rats based on visceral hypersensitivity mediated by PLC - γ /TRPV1 axis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2018.
- [10] 韩真, 王运东. 腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道 Cajal 间质细胞的变化及意义 [J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(11): 2263-2264, 2271.
Han Z, Wang YD. IBS-D model of rat intestinal Cajal interstitial cells change and meaning [J]. *Chin J Pathophys*, 2008, 24(11): 2263-2264, 2271.
- [11] 黄扬, 陈倩倩, 龚进, 等. SB203580 对慢性功能性内脏痛大鼠痛觉敏感性的抑制作用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(3): 341-346.
Huang Y, Chen QQ, Gong J, et al. Effect of SB203580 on visceral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome rats [J]. *Chin J Neuroanat*, 2018, 34(3): 341-346.
- [12] 赖华梅, 诸琦, 王静, 等. 脑源性神经营养因子在乳鼠结肠扩张刺激诱导的慢性内脏高敏感和肠道动力异常中的作用 [J]. *胃肠病学*, 2008, 13(4): 223-227.
Lai HM, Zhu Q, Wang J, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in alterations of visceral sensitivity and intestinal motility induced by neonatal colon irritation in rats [J]. *Chin J Gastroenter*, 2008, 13(4): 223-227.
- [13] 陆夏敏. 肠康方对肠易激综合征模型大鼠中枢神经系统 5-羟色胺转运体的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2015.
Lu XM. Implication for therapeutic effect of ChsngKsng Prescription on the expression of serotonin transporter in central nervous system of rats with irritable bowel syndrome [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2015.
- [14] 任杰, 樊欣钰, 范志巍, 等. 肠康方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肥大细胞的影响 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(3): 35-39.
Ren J, Fan XY, Fan ZW, et al. Effect of Changkang Formula on MC in rats with IBS-D [J]. *Inform Tradit Chin Med*, 2020, 37(3): 35-39.
- [15] 唐影. 两种慢性内脏高敏感模型的比较以及应激对内脏高敏感的影响 [D]. 福建: 福建医科大学; 2008.
Tang Y. Comparison of two models of chronic visceral hypersensitivity and the effect of stress on chronic visceral hypersensitivity [D]. Fujian: Fujian Medical University; 2008.
- [16] 陶雨媛, 吕宾, 李蒙, 等. 直肠扩张联合肢体束缚诱导大鼠内脏高敏感模型的持续性 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(10): 21-25, 内插 4.
Tao LY, Lv B, Li M, et al. Persistence of visceral hypersensitivity in the rat models induced by rectal distention combined with limb constraint [J]. *Chin J Comp Med*, 2013, 23(10): 21-25, Interpolation 4.
- [17] 王玮, 余保平, 李天津, 等. 卵巢激素对内脏高敏感大鼠背根神经节细胞上 5-HT3 受体的影响 [J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(11): 692-693.
Wang W, Yu BP, Li TJ, et al. Ovarian hormones for visceral hypersensitive rat dorsal root ganglion cells in 5-HT3 receptor [J]. *Chin J Dig*, 2005, 25(11): 692-693.
- [18] 王运东, 张俊秀, 牛小平, 等. C-Fos 在腹泻型肠易激综合征大鼠模型脊髓中的表达及意义 [J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30(1): 50-53.
Wang YD, Zhang JX, Niu XP, et al. Expression of C-Fos in spinal cord of diarrhea irritable bowel syndrome of rats and their

- significance [J]. *Int J Digest Dis*, 2010, 30(1): 50-53.
- [19] 王智君. 针刺对肠易激综合征及血压调控作用的研究 [D]. 上海: 复旦大学; 2009.
- Wang ZJ. The study of regulation of acupuncture for irritable bowel syndrome and blood pressure function [D]. Shanghai: Fudan University; 2009.
- [20] 姚矾, 韩真, 路亮. 褪黑激素及其受体对腹泻表现内脏高敏感大鼠胃肠道动力的影响 [J]. *胃肠病学*, 2010, 15(12): 721-724.
- Yao F, Han Z, Lu L. Effect of melatonin and its receptors on gastrointestinal motility in rats with diarrhea-predominant visceral hypersensitivity [J]. *Chin J Gastroenter*, 2010, 15(12): 721-724.
- [21] 张成. 从基因的差异性表达上探讨 IBS-D 内脏高敏性形成机制以及痛泻要方缓解 IBS-D 内脏高敏的机制 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2016.
- Zhang C. Exploring the formation mechanism of IBS-D visceral hypersensitivity and the mechanism of relieving the IBS-D visceral hypersensitivity by treating with TongXieYangFang from the differential expression of genes [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM; 2016.
- [22] 张晓燕, 吴斌, 杨燕珍, 等. 幼鼠结肠降钙素基因相关肽表达与内脏痛敏的相关性 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(4): 237-241.
- Zhang XY, Wu B, Yang YZ, et al. The relationship between the expression of CGRP in colon and visceral hyperalgesia in young rats [J]. *Chin J Pain Med*, 2011, 17(4): 237-241.
- [23] 周娟. 脊髓 NMDA 受体在 IBS 慢性内脏痛敏及针刺对其疗效中的作用 [D]. 上海: 复旦大学; 2008.
- Zhou J. Involvement of spinal NMDA receptor in IBS chronic visceral pain and acupuncture alleviating chronic visceral hypersensitivity [D]. Shanghai: Fudan University; 2008.
- [24] 周正华, 冀建斌, 王智超. 芍药甘草汤对肠易激综合征大鼠内脏高敏感性的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(5): 575-578.
- Zhou ZH, Ji JB, Wang ZC. Effects of Shaoyao Gancao Decoction on visceral hypersensitivity of irritable bowel syndrome rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2017, 37(5): 575-578.
- [25] 卓玲, 吴斌, 张睿. 幼鼠内脏痛觉高敏感性模型的建立及电生理学评价 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(19): 1487-1489.
- Zhuo L, Wu B, Zhang R. Establishment and electrophysiological evaluation on developing rats model of visceral hyperalgesia [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2009, 24(19): 1487-1489.
- [26] Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(5): 1276-1285.
- [27] 高志雄, 王威, 吕恩基, 等. 电针上巨虚对内脏痛敏大鼠 5-HT 与 AWR 评分的影响 [J]. *山西中医*, 2010, 26(4): 53-55.
- Gao ZX, Wang W, Lu EJ, et al. Influence of electroacupuncture on shang-ju-xu on 5-HT and AWR in rats with visceralgia [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2010, 26(4): 53-55.
- [28] 李洁洁, 苏晓兰, 杨晨, 等. 脾肾阳虚型肠易激综合征大鼠模型的建立与评价 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(8): 950-954.
- Li YJ, Su XL, Yang C, et al. Establishment and evaluation of Pi-Shen Yang Deficiency syndrome of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome at model [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2017, 37(8): 950-954.
- [29] 吕恩基, 高志雄, 王威. 成年大鼠肠易激综合征模型建立的新方法 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(9): 184-186.
- Lu EJ, Gao ZX, Wang W. Latest development of establishment rat model of irritable bowel syndrome [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2009, 11(9): 184-186.
- [30] 张睿, 吴斌, 林春, 等. 新生期结肠刺激及性别对幼鼠内脏痛敏感性的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2008, 14(3): 167-171.
- Zhang R, Wu B, Lin C, et al. Effect of neonatal colorectal irritation and gender on visceralgia sensibility in developmental rats [J]. *Chin J Pain Med*, 2008, 14(3): 167-171.
- [31] 何力. 痛泻要方“抑木”组分调控肠道菌群缓解 IBS-D 内脏高敏的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2019.
- He L. Experiment about the suppressing Mu component of Tongxieyao Fang regulating intestinal flora to relieve visceral hypersensitivity of IBS-D [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM; 2019.
- [32] 旺建伟, 胥风华, 殷越, 等. 痛泻要方对多因素复制肠易激综合征大鼠作用的方证相关研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 553-559.
- Wang JW, Xu FH, Yin Y, et al. Effects of Tongxie Yaofang Formula on multiple factors-induced rat model of irritable bowel syndrome based on the theory of correlation between formula and syndrome [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(2): 553-559.
- [33] 吴艳英, 任晓暄, 郭孟玮, 等. 电针足三里、合谷穴对 IBS 模型大鼠肠道痛敏及动力异常治疗效应的比较研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(6): 514-521.
- Wu YY, Ren XX, GUO MW, et al. Comparing effects of ST36 and LI14 on intestinal pain sensitivity and abnormal motility in IBS rat [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2017, 40(6): 514-521.
- [34] 周瑾, 崔晓, 王洋, 等. 电针内关、足三里对 IBS 模型大鼠行为学及结肠 5-HT_{2A} 受体表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2017, 23(1): 13-17, 21.
- Zhou J, Cui X, Wang Y, et al. Influence of electroacupuncture with “Neiguan” (PC6) and “Zusanli” (ST36) on behavior and 5-HT_{2A} receptors expression of colon tissue in IBS model rats [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 23(1): 13-17, 21.
- [35] 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.
- [36] 王珊, 郭孟玮, 高誉珊, 等. 电针“内关”“天枢”穴对肠易激综合征大鼠结肠动力及结肠 D2 受体的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(1): 24-28.
- Wang S, Guo MW, Gao YS, et al. Effect of electroacupuncture at "Neiguan" (PC 6) and "Tianshu" (ST 25) for colonic motility and D2 receptor in irritable bowel syndrome rats [J]. Acupunct Res, 2018, 43(1): 24-28.
- [37] Ness TJ, Gebhart GF. Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoreflexes in the rat [J]. Brain Res, 1988, 450(1-2): 153-169.
- [38] 安荣, 韩佩玉, 徐秋颖, 等. 肠易激综合征动物模型的建立及评价[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(5): 434-439.
- An R, Han PY, Xu QY, et al. Irritable bowel syndrome animal model establishment and evaluation [J]. J Xinxiang Med Univ, 2016, 33(5): 434-439.
- [39] 柳锋霖, 孙燕, 孙圣斌, 等. 急性束缚应激对大鼠结肠敏感性的影响[J]. 胃肠病学, 2006, 11(2): 99-102.
- Liu FL, Sun Y, Sun SB, et al. Effect of acute restraint stress on colonic sensitivity in rat [J]. Chin J Gastroenter, 2006, 11(2): 99-102.
- [40] 张北华. IBS-D 肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的建立与评价[D]. 北京: 中国中医科学院; 2013.
- Zhang BH. Establishment and evaluation of a rat model of IBS-D with liver depression and spleen deficiency syndrome [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences; 2013.
- [41] 马晓玲, 夏提古丽·阿不利孜, 石磊岭, 等. 慢性束缚应激联合特殊饮食制备腹泻性肠易激综合征 (IBS-D) 大鼠模型的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(7): 12-17.
- Ma XL, Xiatiguli Abulizi, Shi LL, et al. Establishment of diarrhea-predominant of irritable bowel syndrome (IBS-D) model rats by chronic restraint stress and a specialized diet [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(7): 12-17.

[收稿日期] 2020-12-30

新型骨髓增生异常综合征小鼠模型

中国医学科学院医学实验动物研究所肿瘤课题组的研究者在遗传多样性(CC)小鼠的研究中,发现并鉴定了一种新型的骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)小鼠模型——JUN 小鼠自发模型。

通过理化检测发现 CC 小鼠中的 JUN 小鼠品系外周血中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞数目降低。骨髓评估表明,髓中造血多能祖细胞(MPP)的分化发育异常是导致外周血细胞减少的原因。

与 MDS 患者血涂片进一步对比分析发现,在 JUN 小鼠中可找到 MDS 患者相应的异常细胞发育形态,尤其多见 MDS 特征性 Pseudo-Pelger-Huet 细胞。早期研究证实 Rps14 基因单倍体缺失可引起 MDS, JUN 小鼠的基因测序分析也发现了 MDS 相关突变基因 Rps14。此外, JUN 小鼠的 MDS 发病率高达 100%, 并且 86% 可向急性髓系白血病(acute myeloblastic leukemia, AML)转化。

这种自发 MDS 模型将有助于新药开发和促进新治疗方法的临床前评估。例如,临床试验中正在开发的 MDS 治疗药物,如激酶抑制剂、去乙酰化酶抑制剂和 DNA 甲基转移酶抑制剂等,可以在招募患者之前先在自发 MDS 小鼠模型中进行测试,以确保疗效。

综上所述, JUN 小鼠 MDS 模型将为研究 MDS 的发生发展和 MDS 向 AML 转化的机制提供一个更加清晰和有价值研究模型,加深了对异质性疾病潜在机制的认识,利于提高治疗 MDS 患者的能力。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2021, 4: 169-180)