

侯雨君,赵映,蒋慧灵,等. 联合法诱导内脏高敏感模型的比较研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(3): 343-349.

Hou YJ, Zhao Y, Jiang HL, et al. Visceral hypersensitivity model of irritable bowel syndrome established by combined methods: a comparative study [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(3): 343-349.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.03.006

联合法诱导内脏高敏感模型的比较研究

侯雨君¹,赵映¹,蒋慧灵¹,谭玉¹,张薇³,李瑛²,郑倩华^{1*}

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院/第三附属医院,成都 610075; 2. 成都中医药大学研究生院,成都 610075;
3. 什邡市人民医院中医科,四川 德阳 618499)

【摘要】目的 观察母婴分离联合机械刺激法和药物联合慢性应激法建立的肠易激综合征内脏高敏感性模型的效应,并探讨上述两种方法的优劣。**方法** 将SD幼鼠、成年鼠随机分为母婴分离联合机械刺激组(CRD组)和空白对照组(CRD对照组)、药物联合慢性应激组(CUMS组)与空白对照组(CUMS对照组),模型建立后,观察大鼠一般情况与大便情况,采用腹壁撤退反射(AWR)与内脏痛阈值评价大鼠内脏敏感性,十字迷宫实验与旷场实验评价大鼠焦虑抑郁状态,在上述评价后,取大鼠远端结肠进行病理观察。**结果** 与对应对照组相比,两个模型组大鼠AWR评分增高、内脏痛阈值降低、粪便含水量增高。其中,药物联合CUMS组的IBS内脏高敏感大鼠的十字迷宫开臂停留时间缩短,旷场实验活动总距离与中心停留时间减少。**结论** 两种造模方式诱导的模型均出现IBS内脏高敏感性和粪便性状改变,可较好地模拟IBS临床症状,且更趋向于腹泻型IBS;药物联合CUMS能更好地复制IBS的情绪功能障碍。

【关键词】 肠易激综合征;内脏高敏感;母婴分离;结肠扩张;慢性不可预知轻度应激;模型评价

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022)03-0343-07

Visceral hypersensitivity model of irritable bowel syndrome established by combined methods: a comparative study

HOU Yujun¹, ZHAO Ying¹, JIANG Huiling¹, TAN Yu¹, ZHANG Wei³, LI Ying², ZHENG Qianhua^{1*}

(1. School of Acupuncture-Moxibustion/Third Affiliated Hospital, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075, China. 2. Graduate School, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075. 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Shifang People's Hospital, Deyang 618499)

Corresponding author: ZHENG Qianhua. E-mail: zhengqianhua@cducm.edu.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of a visceral hypersensitivity model in rats with irritable bowel syndrome established by neonatal maternal separation combined with colorectal distension and drugs with chronic stress, and to discuss their features. **Methods** Two-day-old and two-month-old Sprague-Dawley rats were randomly divided into CRD, control, and CUMS groups. After establishing the model, the general conditions, stools, visceral sensitivity, and anxiety-depression-like behavioral changes were evaluated. Colonic tissue was obtained for pathological examination.

【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),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),成都中医药大学基金项目(ZRYY1740)。

Funded by Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81804207), National Key R&D Project (2019YFC1712100, 2019YFC1712103), Science Research Foundation of the Educational 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】侯雨君(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:功能性肠病的临床及机制研究。Email:meizanbei@163.com

【通信作者】郑倩华(1984—),女,副教授,博士,研究方向:功能性肠病的临床及机制研究。Email:zhengqianhua@cducm.edu.com

Result Both model groups had a higher AWR score, lower visceral pain threshold, and changed fecal characteristics and water content. The CUMS group had a shorter open arm residence time of the elevated plus maze test and shorter total distance and central area residence time of the open field test. **Conclusions** Both models showed visceral hypersensitivity and fecal changes, which agreed with the clinical symptoms of IBS, and are more inclined to the diarrhea type. Additionally, the CUMS group model had emotional changes.

【Keywords】 irritable bowel syndrome (IBS); visceral hypersensitivity; neonatal maternal separation; colorectal distension; chronic unpredictable mild stress; model evaluation

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

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)常以腹部不适以及粪便性状改变为主要临床特征,在全世界发病率约为 11%^[1]。由于其迁延不愈的特点,IBS 严重影响了患者的生活质量,并造成了巨大的医疗与经济负担^[2]。内脏高敏性是肠道对刺激敏感性增强的一种现象,是 IBS 区别于其他功能性肠病的重要特征,主要表现为腹痛和腹胀^[3]。建立稳定、重复性好的 IBS 内脏高敏感模型,对于 IBS 的病因病理研究、临床诊断与治疗有着重要意义。课题组前期研究发现,IBS 内脏高敏感的动物模型制备方法较多,各有优缺点^[4]。目前,常用方法包括幼鼠的母婴分离(neonatal maternal separation, NMS)^[5]与结直肠扩张(colorectal distension, CRD)^[6],成年鼠的慢性不可预知性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)与灌胃或灌肠给药^[7-9]。由于单一造模方法可能在模型稳定性、持续性和模拟 IBS 亚型方面存在缺陷^[10],本研究通过联合造模方法,即分别采用幼鼠母婴分离联合机械刺激和成年鼠药物联合慢性应激诱导 IBS 内脏高敏感模型。通过评价内脏高敏感状态、粪便特征以及焦虑抑郁状态等指标,比较两种不同联合制作的 IBS 内脏高敏感模型,为 IBS 内脏高敏感动物模型的制备方法及动物选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

20 只 2 日龄清洁级 SD 大鼠,雌雄各半,体重 5 ~ 7 g;20 只 2 月龄成年清洁级 SD 大鼠,雌性,体重 230 ~ 250 g,均购于成都中医药大学实验动物研究中心【SCXK(川)2019-11】,饲养于成都中医药大学 SPF 级实验动物中心【SYXK(川)2019-049】,昼夜节律与湿度恒定,温度 20 ~ 25℃。实验方案与动物饲养均符合成都中医药大学动物伦理要求(成都中医药大学动物伦理备案号:2019-06)。

1.1.2 主要试剂与仪器

无水乙醇(批号:GB678-90);二甲苯(批号:20210101);苏木素染液(批号:ZH202509);伊红染液(批号:CR2011064);盐酸(批号:20201118);中性树胶(批号:70120150);番泻叶(生产许可证:川 20100094);切片机(徕卡 2016,德国);包埋机(常州郊区中威电子仪器厂,中国);显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司,中国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

幼鼠与哺乳母鼠共同饲养,出生后第 22 天断奶,第 30 天分笼,并进行雌雄分离。将幼鼠随机分为母婴分离联合结直肠扩张组(CRD 组)和对照组(CRD 对照组),各组 10 只,雌雄各占一半。成年大鼠饲养于金属笼内,随机分为药物联合慢性应激组(CUMS 组)与对照组(CUMS 对照组),各组 10 只,均为雌性。

1.2.2 模型的建立

CRD 组:幼鼠出生后每天与母鼠分离 3 h,持续 21 d,第 8 天将自制球囊插入幼鼠结直肠对其进行直肠扩张,共持续 14 d。CRD 对照组:幼鼠在出生后与母鼠共同饲养,不做任何处理。CUMS 组:CUMS 共包含 7 种应激方式:束缚 120 min;孤养 24 h;拥挤 24 h;距尾端 1 cm 夹尾 20 min;45℃温水游泳 10 min;足底电击 15 min 和震荡摇摆 1 h。以上应激方法每日通过抽签随机选取 1 种进行,每种应激方法出现 2 次并且不连续出现。应激 30 min 后,使用浓度为 0.3 g/mL 番泻叶浸剂予以 10 mL/kg 剂量灌胃,1 次/日,共持续 14 d。CUMS 对照组:以 10 mL/kg 剂量生理盐水每日灌胃。

1.2.3 观察指标

(1)一般情况:分别在造模结束后与造模结束后 14 d 对所有组别的大鼠进行体重测量,评估大鼠的精神状态、毛发光泽度与活动度。

(2) 粪便情况: 分别在造模结束以及造模结束 14 d 后观测各组大鼠的粪便性状与粪便含水量。采用 Bristol 量表对粪便形状进行评价, 评分标准为: 1 分, 单个的硬团; 2 分, 表面凹凸干硬的香肠状; 3 分, 干裂的香肠状; 4 分, 柔软的香肠状; 5 分, 团块状; 6 分, 糊状; 7 分, 水样便^[11]。对所有组别大鼠进行单笼饲养, 自由进食与饮水, 共收集 8 h 粪便, 每 2 h 收集 1 次。粪便称重后放入 200℃ 烤箱内烘烤 1 h, 取出再次称重, 计算粪便含水量。粪便含水量为干湿重之差占湿重的百分比。

(3) 内脏高敏感程度评价: 腹壁撤退反射 (abdominal withdrawal reflex, AWR): 参考陈颖等^[12]总结的方法, 实验前 24 h 禁食不禁水, 麻醉后大鼠将大鼠放入自制透明容器中, 将润滑后的自制球囊导管缓慢插入大鼠肛门 4.5 cm 并固定。等待大鼠苏醒后, 向球囊中匀速充气, 使压力分别达到 20、40、60 和 80 mmHg。每个压力梯度保持 30 s, 并由不清楚分组信息的实验人员观察记录 AWR 评分。评分标准: 0 分: 大鼠情绪基本稳定, 无明显行为变化; 1 分: 大鼠情绪出现不稳定, 偶尔转头; 2 分: 大鼠腹部肌肉轻微收缩, 未离开地面; 3 分: 大鼠腹部强烈收缩, 从地面抬起; 4 分: 大鼠背部弓起, 腹壁与会阴完全离开地面。共测量 3 次, 最终结果取平均值。

内脏痛阈值: 将大鼠放入固定器中并且插入球囊导管 (方法同 AWR), 向球囊内充气使压力从 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, 待大鼠安静后, 加压直至大鼠腹部收缩较强, 并抬离地面 (即 AWR 评分为 3 分) 时的最低压力值作为内脏痛阈值。共测量 3 次, 最终结果取平均值。

(4) 焦虑抑郁样行为测试: 十字迷宫实验 (elevated plus maze test, EPMT): 参考郭晋良等^[13]的方法, 将大鼠放置于仪器一侧开臂的尽头, 记录 300 s 大鼠活动情况后得出大鼠进入开放臂时间、进入封闭臂时间以及在中央区域停留时间, 计算出 OT% 值, OT% 值大鼠焦虑水平成反比。OT% 值计算方法: (开放臂时间/开放臂时间 + 封闭臂时间) × 100%。

旷场实验 (open field test, OFT) 参考张传领等^[14]的方法, 将大鼠放于旷场实验箱中央区域, 记录 300 s 内大鼠的相关活动情况, 得到活动总距离

与中央区域活动时间, 总距离和中央区域活动时间与大鼠抑郁水平呈反比。

(5) 病理观察: 检测结束后, 处死大鼠, 取 1 cm 左右的远端结肠, 4% 多聚甲醛中固定, 石蜡包埋, 切片后使用苏木精伊红试剂染色, 光镜下观察炎性细胞浸润程度, 并按结肠病理组织评价炎症分级^[10]。

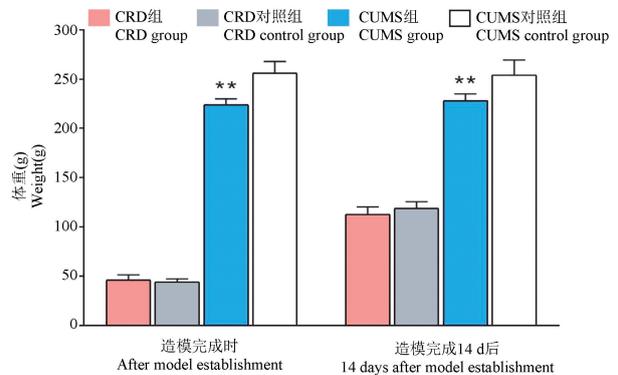
1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析, 正态性分析后, 符合正态分布的数据使用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 与单因素方差分析进行描述。不满足正态分布的数据使用中位数 (P_{25}, P_{75}) 与秩和检验进行描述。以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

如图 1 所示, 两个时间点 CRD 组与 CRD 对照组比较, 体重无明显差异; CUMS 组与 CUMS 对照组比较, 体重明显降低, 且差异具有显著性 ($P < 0.01$)。CUMS 组与 CRD 组大鼠均出现精神较差、毛发枯槁、活动度与饮食减少等情况。



注: 与对应对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。(下图/表同)

图 1 不同时间点各组体重比较

Note. Compared with their corresponding control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. (The same in the following figures and tables)

Figure 1 Comparison of body weight at different time points

2.2 粪便情况

如表 1 所示, 在造模完成时, CRD 组与 CUMS 组的大便性状与大便含水量 ($P < 0.05$) 均高于对应对照组, 且差异具有显著性 ($P < 0.01$)。造模 14 d 后, CRD 组的大便性状 ($P < 0.01$) 与大便含水量 ($P < 0.05$) 均高于 CRD 对照组, 且差异具有显著性; CUMS 组的大便性状与大便含水量均高于 CUMS 对照组, 且差异具有显著性 ($P < 0.01$)。

表 1 不同时间点各组粪便情况比较

Table 1 Comparison of fecal conditions at different time points

| 组别 Groups | 造模完成 After establishing model | | 造模 14 d 后 14 days after establishing model | |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------|
| | 大便性状 Stool characters | 大便含水量 (%) Water content (%) | 大便性状 Stool characters | 大便含水量 (%) Water content (%) |
| CRD 组 CRD group | 4.30 ± 0.48** | 0.61 ± 0.05** | 4.40 ± 0.70* | 0.67 ± 0.07* |
| CRD 对照组 CRD control group | 2.70 ± 0.95 | 0.41 ± 0.16 | 3.30 ± 1.25 | 0.53 ± 0.20 |
| CUMS 组 CUMS group | 5.90 ± 0.32** | 0.78 ± 0.41** | 5.10 ± 0.88** | 0.77 ± 0.09** |
| CUMS 对照组 CUMS control group | 4.20 ± 0.63 | 0.59 ± 0.11 | 4.00 ± 0.00 | 0.55 ± 0.12 |

2.3 内脏高敏感情况

2.3.1 腹壁撤退反射评价

如图 2 所示,在造模完成时,与对应对照组相比,两个模型组各梯度 AWR 评分均升高,差异具有显著性。造模 14 d 后,CRD 组与 CRD 对照组低压力梯度(20,40 mmHg)无显著性差异;与 CUMS 对照组相比,CUMS 组各压力梯度明显降低,差异具有显著性。与 CRD 组相比,CUMS 组 AWR 总体评分更高,且可持续到造模完成 14 d 后。

2.3.2 内脏痛阈值

如图 3 所示,在造模完成时与造模 14 d 后,与对应对照组比较,两个模型组内脏痛阈值更低,且差异具有显著性。CUMS 组比 CRD 组阈值更低。

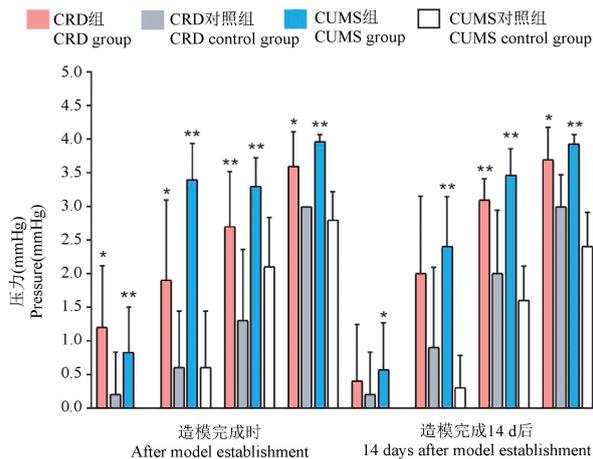


图 2 不同时间点各组 AWR 比较

Figure 2 Comparison of AWR of rats at different time points

2.4 焦虑抑郁情况

2.4.1 十字迷宫实验

如图 4 所示,两个时间点与 CRD 对照组相比,CRD 组 OT% 值无显著性差异。与 CUMS 对照组相比,CUMS 组 OT% 值降低,在造模完成时,差异具有

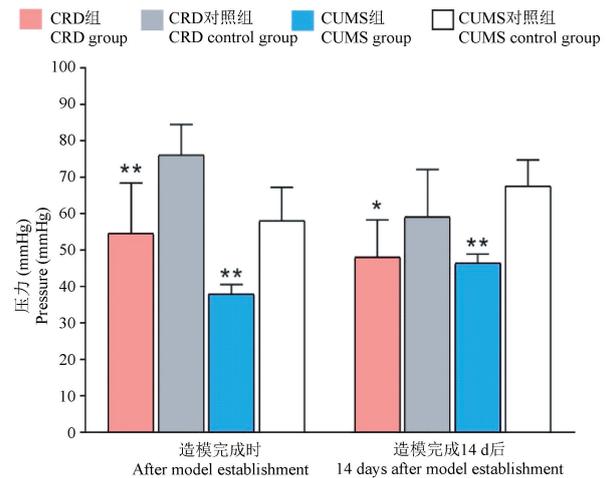


图 3 不同时间点内脏痛阈值比较

Figure 3 Comparison of visceral pain thresholds of rats at different time points

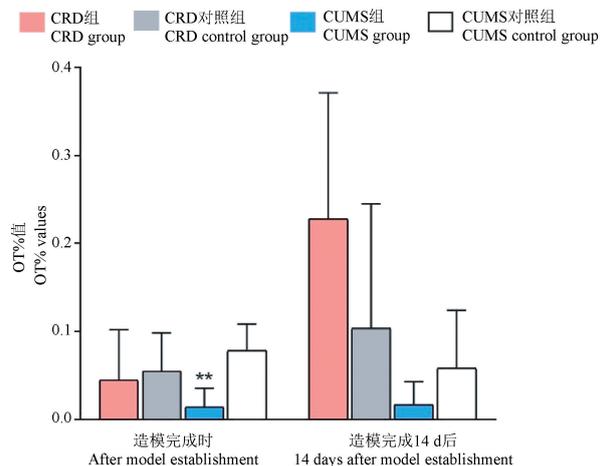


图 4 不同时间点十字迷宫 OT% 值比较

Figure 4 Comparison of OT% values of rats at different time points

显著性($P < 0.01$)。CUMS 组 OT% 值低于 CRD 组并在造模 14 d 后仍保持较低水平。

2.4.2 旷场实验

如图 5 所示,两个时间点 CRD 组与 CRD 对照组总距离与中心停留时间差异无显著性;与 CUMS 对照组相比,CUMS 组在两个时间点的总距离与中心停留时间缩短,且造模完成时,总距离差异具有显著性($P < 0.05$);与对应对照组比较,两模型组中心停留时间差异不具有显著性。与 CRD 组相比,CUMS 组活动总距离与中心停留时间更短。

2.5 病理观察

如图 6 所示,各组结肠组织结构完整,黏膜层、黏膜下层和肌层分层清晰;黏膜层上皮致密,未见明显坏死;固有层内可见大量大肠腺,黏膜下层、肌层和外膜连接紧密,未见明显病理变化;CRD 组周围疏松结缔组织内可见散在分布的淋巴细胞、中性粒细胞或嗜酸性粒细胞,病理评分稍有升高,但无显著性差异。

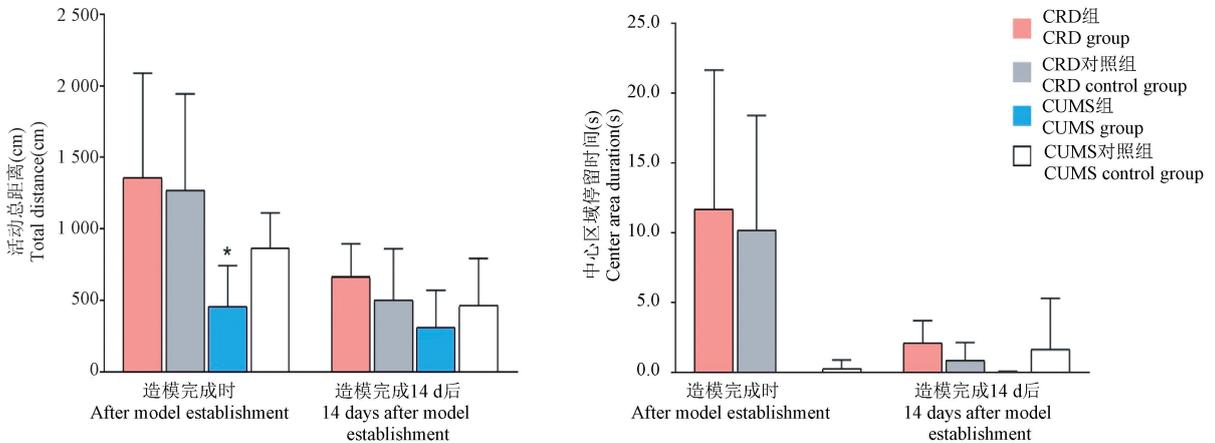
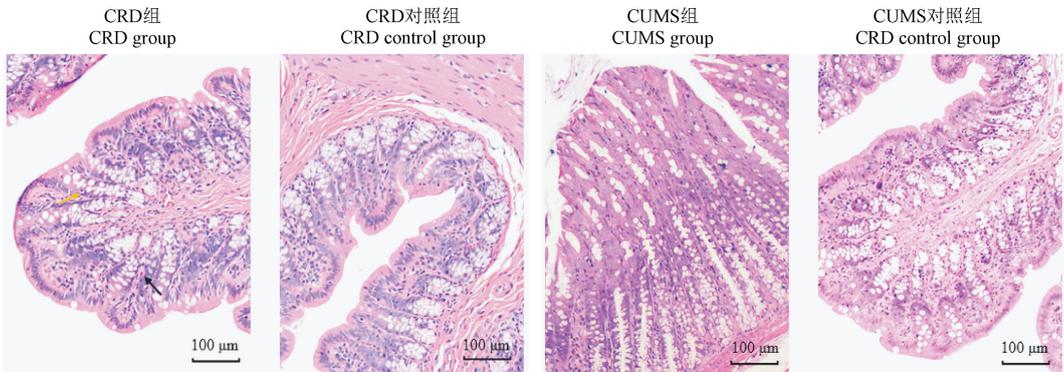


图 5 不同时间点旷场活动总距离与中心区域停留时间比较

Figure 5 Comparison of total distance and center area duration of OFT of rats at different time point



注:黄色箭头:淋巴细胞;黑色箭头:中性粒细胞。

图 6 各组结肠组织病理光镜观察图

Note. Yellow arrow. Lymphocyte infiltration. Black arrow. Neutrophils.

Figure 6 Pathological observation in different groups

3 讨论

母婴分离应激法是模拟临床上 IBS 患者童年生活的缺失而引起模型动物胃肠敏感性增高的常用造模方法,此法在模拟排便次数与粪便性状方面有一定局限性^[4],因此往往需要叠加其他形式的应激;CRD 已被证明可以有效地诱发幼鼠内脏高敏感状态,但造模周期较长^[15],且幼鼠死亡率高;CUMS

运用广泛,不易产生耐受,可使实验动物的内脏敏感性增高并发生焦虑抑郁样行为改变,但影响肠道传输功能不明显^[16];使用番泻叶进行灌胃可以使模型动物敏感性增高,并造成腹泻,且不会产生药物依赖性,但对动物情绪指标影响较小^[17]。因此,采用两种造模方式联合可避免单一造模方式的缺陷,并且能建立更加符合临床特征的 IBS 模型^[18]。

临床上 IBS 患者常出现因内脏感觉异常、胃肠

功能紊乱导致食欲减退,进而出现体重停止增长甚至减轻的情况,且常伴有焦虑、抑郁等情绪变化。因此,本研究从一般情况、粪便情况、内脏高敏感情况、焦虑抑郁样行为变化这几个方面评价模型效应。在造模后 14 d 进行再评价的主要原因是:以针刺为例,目前多数针刺研究的干预周期为 14 d,因此,模型的持续性能维持到干预结束是准确评价针刺效应的先决条件;造模完成时,幼鼠尚未成年,而母婴分离模型存在时间依赖性,随着年龄增长内脏敏感性逐渐降低,在成年后内脏高敏感状态消失^[10],故选择在造模 14 d 再评价,以评估大鼠自愈性对模型效应的影响。

实验结果显示,CUMS 和 CRD 均可使大鼠内脏敏感性增高,CUMS 组增高更明显,持续性更好,并伴有焦虑抑郁样行为改变;两个模型组均有腹泻型肠易激综合征的表现。前期研究发现,使用番泻叶灌胃可使动物肠黏膜屏障功能受损,肠道通透性升高,炎症物质增加刺激肠道初级传入神经,从而引起内脏敏感性升高^[19-20];此外,不可预知的应激可有效防止动物产生耐受,因此 CUMS 组内脏敏感性更加稳定。由于幼鼠死亡率高,操作难度大且造模周期长,因此,选用成年鼠进行联合造模是在节约时间与成本的前提下,建立典型、持续性好、成功率高的模型的最佳选择。

本研究也存在一定的局限性,使用腹壁撤退反射及内脏痛阈值评价内脏高敏感状态存在一定主观性,且评价时间点欠缺,观察模型持续性方面存在一定局限性。因此,本研究采取的 AWR 与三分阈值共同评价内脏敏感性可一定程度上避免主观性,后期可加入腹外斜肌肌电^[21]或脊髓诱发电位^[22]等相对客观指标进行评判;同时增加时间节点并延长观察周期,以便更全面地观察模型持续性效应。

本研究选择联合造模思路,分别制作了母婴分离联合机械刺激与药物联合慢性应激法 2 种 IBS 内脏高敏感模型,并从一般情况、内脏高敏感情况、焦虑抑郁状态几方面评价了模型效应,结果显示,CUMS 组大鼠出现焦虑抑郁样行为变化,粪便形状改变,内脏高敏感持续性较好,而 CRD 组在后期对低压力梯度(20、40 mmHg)敏感性变低,提示大鼠可能存在自愈,内脏高敏感程度仅为轻中度。综上所述,两种造模方式均可制作出较符合临床特征的 IBS 模型,而药物灌胃联合慢性应激建立的大鼠模

型内脏高敏感性稳定,且有明显的焦虑抑郁情绪及腹泻型 IBS 表现,该法能够更好地建立符合 IBS-D 特征的内脏高敏感模型。

参 考 文 献(References)

- [1] Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome [J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 71-80.
- [2] Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16014.
- [3] Larauche M, Mulak A, Taché Y. Stress and visceral pain: from animal models to clinical therapies [J]. Exp Neurol, 2012, 233 (1): 49-67.
- [4] 张薇,郑倩华,蒋一路,等. 肠易激综合征内脏高敏动物模型的研究现状 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5655-5658.
Zhang W, Zheng QH, Jiang YL, et al. Research status on animal models of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(11): 5655-5658.
- [5] Riba A, Olier M, Lacroix-Lamandé 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: 403-415.
- [6] 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.
- [7] 罗丹妮,赵妍,陈颖,等. 肝郁脾虚型 IBS-D 大鼠模型的建立与评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 197-201.
Luo DN, Zhao Y, Chen Y, et al. Establishment and evaluation of IBS-D model rats with liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(1): 197-201.
- [8] 张涛,方健松,黄晓燕,等. 束缚-应激联合辣素灌胃建立大鼠腹泻型肠易激综合征模型及评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(3): 1-7.
Zhang T, Fang JS, Huang XY, et al. Establishment and evaluation of a rat model of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by restraint-stress combined with capsaicin administration [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(3): 1-7.
- [9] 庄肇滕,王霄腾,吕宾. 乙酸联合束缚应激对大鼠内脏敏感性及其肠道肥大细胞状态的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(10): 73-77, 93.
Zhuang ZM, Wang XT, Lv B. Influence of intra-colonic infusion of acetic acid irritation combined with chronic external bondage stress on the visceral sensitivity and mast cell state in the colon of rats [J]. Chin J Comp Med, 2014, 24(10): 73-77, 93.
- [10] 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 visceralhypersensitivity

- [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 503-509.
- [11] Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time [J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(9): 920-924.
- [12] 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.
- [13] 郭晋良, 仲启明, 吉海杰, 等. 探讨蛇床子催眠活性组分对 PCPA 失眠大鼠褪黑素合成限速酶 AANAT 的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 47-52.
Guo JL, Zhong QM, Ji HJ, et al. Regulation of hypnotic active components of cnidii fructus on melatonin synthesis rate-limiting enzyme AANAT in rats with PCPA-induced insomnia [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(14): 47-52.
- [14] 张传领, 邸桐, 王文婧, 等. 母婴分离应激对 rd 新生小鼠行为的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(4): 89-93.
Zhang CL, Di T, Wang WJ, et al. Effect of maternal separation stress on behavior of neonatal rd mice [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(4): 89-93.
- [15] 刘雁冰, 袁耀宗, 陶然君, 等. 大鼠肠道高敏性模型的建立及其内脏敏感性评估 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(1): 30-33.
Liu YB, Yuan YZ, Tao RJ, et al. Establishment of a rat model of gut hypersensitivity and for evaluation of visceral sensitivity [J]. Chin J Dig, 2003, 23(1): 30-33.
- [16] 吕红. 肠易激综合征脑肠交互作用模型的建立及其对内脏敏感性和心理行为影响机制的初步探索 [D]. 北京: 中国协和医科大学; 2003.
Lv H. The establishment of animal model of gut-brain interaction in irritable bowel syndrome and the study of visceral sensation and psychological stress mechanism [D]. Beijing: China Union Medical School; 2003.
- [17] 刘倩, 韩博宇, 苏晓兰, 等. 三种脾肾阳虚证腹泻型肠易激综合征大鼠模型比较 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(8): 959-965.
Liu Q, Han BY, Su XL, et al. Comparison of three types of diarrhea predominant IBS rat model with Pi-Shen Yang deficiency syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(8): 959-965.
- [18] 张庆业, 范丽霞, 闫雪, 等. 六组肠易激综合征大鼠模型的建立及其症状学评价 [J]. 海峡药学, 2012, 24(9): 20-23.
Zhang QY, Fan LX, Yan X, et al. The establishment and semiological identification in six groups of rat models of irritable bowel syndrome [J]. Strait Pharm J, 2012, 24(9): 20-23.
- [19] 姚俊鹏, 赵妍, 陈颖, 等. 电针对腹泻型肠易激综合征大鼠肠上皮黏膜屏障功能的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45(5): 357-362.
Yao JP, Zhao Y, Chen Y, et al. Effect of electroacupuncture on intestinal epithelial mucosal barrier function in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. Acupunct Res, 2020, 45(5): 357-362.
- [20] Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 345-349.
- [21] Fan F, Tang Y, Dai H, et al. Blockade of BDNF signalling attenuates chronic visceral hypersensitivity in an IBS-like rat model [J]. Eur J Pain, 2020, 24(4): 839-850.
- [22] 郭玉婷, 李延青, 杨军, 等. 肠易激综合征内脏感觉过敏大鼠脊髓诱发电位的研究 [J]. 胃肠病学, 2004, 9(6): 347-350.
Guo YT, Li YQ, Yang J, et al. Study on spinal evoked potentials of visceral hypersensitivity of rats of irritable bowel syndrome [J]. Chin J Gastroenter, 2004, 9(6): 347-350.

[收稿日期] 2021-09-14