刘昊,李文静,王馨媛,等. 基于数据挖掘的功能性消化不良动物模型的评价［J］. 中国实验动物学报, 2023, 31(4): 478-491.
Liu H, Li WJ, Wang XA, et al. Analysis of the application characteristics of functional dyspepsia animal models based on data mining［J］. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(4): 478-491.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.04.008

基于数据挖掘的功能性消化不良动物模型的评价

刘昊[1],李文静[1],王馨媛[1],肖洪玲[2*]

(1. 天津中医药大学研究生院,天津　301600;2. 天津中医药大学护理学院,天津　301600)

【摘要】　目的　通过系统的文献检索,收集、整理并分析现存的功能性消化不良动物模型制备方法与常用检测指标,以完善其模型的制备与评价。**方法**　以“功能性消化不良,动物模型”“functional dyspepsia,animal model”等为检索词,在中国知网、万方、维普和中国生物医学、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase 数据库进行检索,检索时间为建库至 2022 年 6 月 21 日。**结果**　共纳入 71 篇文献,包括中文 63 篇和英文 8 篇。研究对象均为鼠类,雌雄皆有选择,年龄在 1 ~ 84 d。造模方式共有 32 种,其中单因素造模 7 种,多因素造模 25 种。造模周期从 6 ~ 98 d。检测指标涵盖一般情况,胃肠功能和精神状态等主要方面。**结论**　(1)功能性消化不良的动物模型主要以 6 ~ 8 月龄的雄性 SD 大鼠为造模对象,造模方式以单因素的夹尾刺激法和多因素的不规则饮食+夹尾刺激法为主,选择最多的检测指标分别为胃排空/残留率,实验动物一般情况和小肠推进比。(2)成模标准尚无统一规定,造模因素的选择仍需进一步的探究。

【关键词】　功能性消化不良;动物模型;评价指标;综述
【中图分类号】Q95-33　　**【文献标识码】**A　　**【文章编号】**1005-4847（2023）04-0478-14

Analysis of the application characteristics of functional dyspepsia animal models based on data mining

LIU Hao[1], LI Wenjing[1], WANG Xinai[1], XIAO Hongling[2*]

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China.
2. School of Nursing, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600)
Corresponding author: XIAO Hongling. E-mail: dingxiyuan303@sina.com

【Abstract】　Objective　Through a systematic literature search, we collected, organized and analyzed the existing method for preparing animal models of functional dyspepsia and commonly used assays to improve model research method. **Methods**　The search terms “functional dyspepsia, animal model” and “functional dyspepsia, animal model” were search CNKI, WanFang, VIP and SinoMed, PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases, and the search time was from the establishment of the database to June 21, 2022. **Results**　A total of 71 articles were included, including 63 articles in Chinese and 8 articles in English. The subjects of the study were all rats, with male and female selection, and the age ranged from 1 day to 84 days. There were 32 modeling method, including 7 single-factor modeling and 25 multi-factor modeling. Modeling cycles ranged from 6 to 98 days. Test indicators covered the general situation, gastrointestinal function and mental state and other major aspects. **Conclusions**　(1) For animal models of functional dyspepsia, male SD rats of 6 ~ 8 months old are mainly used for modeling, and the modeling method are mainly single-factor tail-clamping stimulation and multi-factor irregular diet+tail-clamping stimulation. The most selected detection indicators are gastric emptying/residual rate, general conditions of the experimental animals and small intestinal propulsion ratio,

[**基金项目**]国家自然科学基金(81403312)。
Funded by National Natural Science Foundation of China(81403312).
[**作者简介**]刘昊(1997—),男,硕士,研究方向:功能性消化不良相关研究。Email:liuhao1953@outlook.com
[**通信作者**]肖洪玲,女,博士,教授,研究生导师,研究方向:功能性消化不良相关研究。Email:dingxiyuan303@sina.com

respectively. (2) There is no unified regulation on modeling standard, and the selection of modeling factors needs further investigation.

【Keywords】 functional dyspepsia; animal models; evaluation indicators; review

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

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种以胃和十二指肠功能障碍为特点的非器质性疾病,症状表现为上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)和餐后窘迫综合征(postprandial distress syndrome, PDS)两种类型。近年来,新冠病毒的流行加重了公众焦虑抑郁的情绪,导致罹患 FD 的人群增多,原有 FD 症状加重[1],演变为不可忽视的公共卫生问题,国内外学者对 FD 发病机制和治疗方法的研究也随之增加。目前,FD 的治疗方法包括幽门螺杆菌根除[2]、质子泵抑制剂[3]和促胃动力药[4]等,艾灸[5]、针刺[6]和心理干预[7]等补充替代疗法也起到一定作用,但 FD 的一线治疗方案仍以药物干预为主[8]。作为研究 FD 的重要手段,稳定而可靠的 FD 动物模型是开展相关研究的关键和基础,但目前模型动物的品系和造模方式尚未有统一标准[9]。因此,本研究对已有的 FD 动物实验文献进行收集、整理和分析,通过探讨动物种类、造模方式及主要检测指标的选择依据,旨在提供科学且可重复的 FD 动物模型制备方法。

1　资料与方法

1.1　数据来源

以“功能性消化不良”和“动物模型”为主题,在中国知网、万方、维普和中国生物医学数据库进行检索;以“functional dyspepsia”“non-ulcer dyspepsia”“epigastric pain syndrome”“postprandial distress syndrome”“models, animal”“laboratory animal model”“animal model”“experimental animal model”为关键词,在 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase 数据库进行检索。检索时间为建库至 2022 年 6 月 21 日,共检索到期刊文献 311 篇。

1.2　文献筛选标准

(1)纳入标准:研究功能性消化不良并造模成功的动物实验文献;(2)排除标准:学位论文、会议和综述;资料不全的文献。最终纳入符合标准的文献 71 篇,文献检索流程见图 1。

1.3　统计学分析

实验动物名称、种类等均按照《实验动物和动物实验技术》进行规范,将收集的实验动物种类、造模方式、造模周期、检测指标等录入 Excel 2019 建立数据库,对纳入文献的研究结果采用频数和百分比进行统计描述,对数据进行整理、统计和分析。

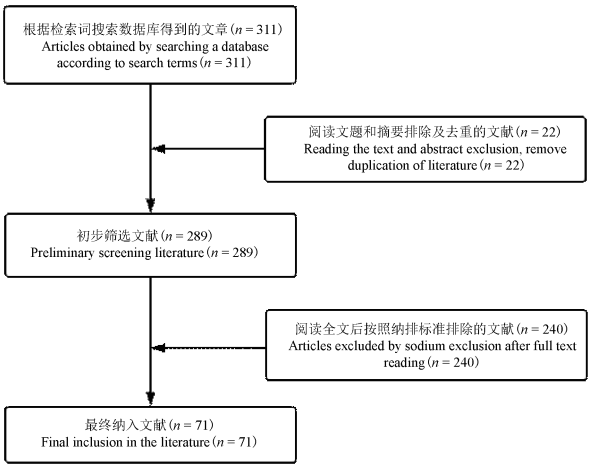

图 1　文献检索流程图

Figure 1　Document retrieval flow chart

2　结果

2.1　实验动物选择

71 篇文献涉及的造模动物种类均为鼠类,共有 3 种品系,包括 SD 大鼠(40 次,56.34%)、Wistar 大鼠(27 次,38.03%)和 KM 小鼠(4 次,5.63%),具体见表 1。动物性别主要选择雄性(34 次,47.89%),雌雄各半(25 次,35.21%),具体见表 2。动物年龄多选用 6 ~ 8 月龄(12 次,16.90%),但有 33 篇文献未对实验动物年龄进行描述(33 次,46.48%),具体见表 3。

表 1　FD 模型动物种类及频次

Table 1　Species and frequency of functional dyspepsia model animals

种类 Strain	频数(次) Frequency (Times)	频数/总数(%) Frequency/Total (%)
Sprague Dawley 大鼠 Sprague Dawley rats	40	56.34
Wistar 大鼠 Wistar rats	27	38.03
KM 小鼠 KM mice	4	5.63
合计 Total	71	100.00

表 2 FD 模型动物性别及频次

Table 2 Sex and frequency of functional dyspepsia model animals

性别 Sex	频数(次) Frequency(Times)	频数/总数(%) Frequency/Total(%)
雄性 Male	34	47.89
雌性 Female	3	4.23
雌雄各半 Half male and half female	25	35.21
雌雄兼用 Both male and female	4	5.63
未提及 Not mentioned	5	7.04
合计 Total	71	100.00

表 3 FD 模型动物年龄及频次

Table 3 Age and frequency of functional dyspepsia model animals

年龄 Age	频数(次) Frequency(Times)	频数/总数(%) Frequency/Total(%)
1 d	2	2.82
3 d	1	1.41
6 d	2	2.82
7 d	7	9.86
10 d	2	2.82
21 d	1	1.41
21 ~ 28 d	2	2.82
30 d	2	2.82
42 d	1	1.41
42 ~ 56 d	1	1.41
56 d	10	14.08
60 d	1	1.41
56 ~ 84 d	1	1.41
70 d	1	1.41
70 ~ 84 d	2	2.82
84 d	2	2.82
未提及 Not mentioned	33	46.48
合计 Total	71	100.00

2.2 造模方式

71 篇文献共有 32 种造模方式,其中单因素造模方式 7 种,使用最多的为夹尾刺激法(19 次,26.76%);多因素造模方式 25 种,使用最多的为不规则饮食+夹尾刺激法(11 次,15.49%)(见表 4)。

2.3 造模周期

71 篇文献共存在 17 种造模时间,其中以 7 d 为周期进行造模最多(18 次,25.35%),其次为 14 d(15 次,21.13%)和 21 d(8 次,11.27%)(见表 5)。

2.4 检测指标

71 篇文献共涉及 102 种检测指标,累计频数 346 次,其中胃排空/残留率检测最多(41 次,11.56%),其次为一般情况(40 次,11.56%),排名第三为小肠推进比(28 次,8.09%),具体见表 6。

3 讨论

目前 FD 的发病机制尚未明确,越来越多的研究表明,FD 可能是多种致病因素共同作用而产生,包括心理疾病[10]、幽门螺旋杆菌感染[2]、十二指肠嗜酸性粒细胞增多[11]、不良饮食习惯[12]和肠-脑相互作用障碍(disorders of gut-brain interaction, DGBI)[13]等,因此,在造模方式的选择中应当有针对性的选择干预因素和造模周期,并根据造模方式的特点选择合适的动物品系、性别和生长阶段,检测指标应根据 FD 的症状表现和具体研究目的进行选择。

3.1 造模动物属性

3.1.1 动物种类

文献挖掘结果表明,目前 FD 造模选取的动物品种以大鼠为主,其中 SD 大鼠和 Wistar 大鼠为主要选择品系,也有 4 篇文献[14-17]选取 KM 小鼠进行造模。选择鼠类的原因在于其饲养成本低,易于繁殖且生长速度快。与 SD 大鼠相比,Wistar 大鼠更易受应激因素影响[18],干预效果更明显。但 SD 大鼠生长发育较 Wistar 更快,且对性激素敏感程度高。

3.1.2 动物年龄

71 篇文献共包含 16 种不同的年龄阶段,从出生后 1 d 的新生大鼠到 12 周的成年大鼠均有。其中,选择出生后 7 d 的幼鼠及 6 ~ 8 周的成年大鼠进行研究最为频繁。研究发现,早期生活事件会导致大鼠成年后产生抑郁行为[19],而选择幼鼠进行早期母婴分离也会导致成年后抑郁状态。同时,不同年龄阶段的动物胃肠敏感性不同,在大鼠幼年时期进行干预更易导致成年后的 FD 症状。而选择成年大鼠则更贴近 FD 患者的真实胃肠状态。

3.1.3 动物性别

造模动物多选择雄性为主,也有部分文献选择雌雄各半或雌性兼用。研究表明,在人类群体中相比于男性,女性更易产生 FD 症状[20],而动物实验发现雌性动物更易受精神因素的影响[21-22],这可能是由于焦虑、抑郁情绪通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothala mic-pituitary-adrenal axis, HPA)中激素

表 4　FD 动物模型造模因素及方式

Table 4　Model factors and method of functional dyspepsia animal model

	造模因素 Modeling factors	造模方式 Modeling method	频数(次) Frequency (Times)	频数/总数(%) Frequency/ Total(%)
单因素 Single factor	物理因素刺激 Physical stimulation	夹尾刺激 Tail clamping stimulus	19	26.76
		碘乙酰胺蔗糖混合液 Iodoacetamide sucrose mixture	3	4.23
		番泻叶灌胃 Folium sennae intragastrically	1	1.41
		利血平腹腔注射 Intraperitoneal injection of reserpine	1	1.41
		食醋 Table vinegar	1	1.41
	化学因素刺激 Chemical stimulation	稀盐酸 Dilute hydrochloric acid	1	1.41
	早期生活事件 Early life events	母婴分离 Separation of mother and child	1	1.41
	慢性不可预见性刺激 Chronic unpredictable stimulation	不规则饮食+冰水游泳+热环境+水平震荡+夹尾刺激+明暗颠倒 Irregular diet+iced water swimming+hot environment+horizontal oscillation+tail-clamping stimulation+light and dark reversed	1	1.41
		不规则饮食+过度倦劳+束缚+倒悬摇晃+夹尾刺激 Irregular diet+excessive fatigue+restraint+upside down shaking+tail stimulation	1	1.41
多因素 Multiple factors	物理因素刺激 Physical stimulation	不规则饮食+夹尾刺激 Irregular diet+tail stimulation	11	15.49
		不规则饮食+夹尾刺激+冰水饮用 Irregular diet+tail stimulation+iced water to drink	1	1.41
		不规则饮食+夹尾刺激+跑步 Irregular diet+tail stimulation+running	1	1.41
		不规则饮食+夹尾刺激+束缚+游泳 Irregular diet+tail stimulation+restraint+swimming	1	1.41
		不规则饮食+夹尾刺激+游泳 Irregular diet+tail stimulation+swimming	1	1.41
		不规则饮食+束缚+游泳 Irregular diet+restraint+swimming	1	1.41
		不规则饮食+噪音刺激 Irregular diet+noise stimulation	1	1.41
		夹尾刺激+跑步 Tail clamping stimulation+running	1	1.41
	物理因素刺激+化学因素刺激 Physical stimulation+chemical stimulation	不规则饮食+稀盐酸 Irregular diet+dilute hydrochloric acid	5	7.04
		不规则饮食+左旋精氨酸 Irregular diet+L-arginine	1	1.41
		不规则饮食+夹尾刺激+碘乙酰胺蔗糖混合液 Irregular diet+tail clamping stimulation+iodoacetamide sucrose mixture	1	1.41
		不规则饮食+夹尾刺激+番泻叶 Irregular diet+tail irritation+folium sennae	1	1.41
		不规则饮食+夹尾刺激+稀盐酸 Irregular diet+tail stimulation+dilute hydrochloric acid	2	2.82
		不规则饮食+碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立 Irregular diet+iodoacetamide sucrose mixture+standing on a small platform	1	1.41
		不规则饮食+碘乙酰胺蔗糖混合液+游泳+左旋精氨酸 Irregular diet+iodoacetamide sucrose mixture+swimming+L-arginine	1	1.41
		碘乙酰胺+夹尾刺激 Iodoacetamide+tail-clamping stimulation	2	2.82

续表 4

造模因素 Modeling factors		造模方式 Modeling method	频数(次) Frequency (Times)	频数/总数(%) Frequency/ Total(%)
多因素 Multiple factors	物理因素刺激+化学因素刺激 Physical stimulation+chemical stimulation	碘乙酰胺蔗糖混合液+夹尾刺激 Iodine acetamide sucrose mixture+tail stimulation	2	2.82
		碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立 Iodoacetamide sucrose mixture+standing on a small platform	3	4.23
		番泻叶+高脂饮食+束缚+游泳 Senna+high-fat diet+restraint+swimming	1	1.41
		高脂+大黄煎剂+束缚+游泳 High fat+rhubarb decoction+bound+swimming	1	1.41
	物理因素刺激+早期生活事件 Physical stimulation+early life events	母婴分离+束缚 Separation of mother and child+restraint	1	1.41
	物理因素刺激+化学因素刺激+早期生活事件 Physical stimulation+chemical stimulation+early life events	母婴分离+碘乙酰胺+小平台站立 Separation of mother and child+iodoacetamide+standing on a small platform	1	1.41
		母婴分离+碘乙酰胺蔗糖混合液+游泳 Maternal and infant separation+iodoacetamide sucrose mixture+swimming	1	1.41
合计 Total			71	100.00

表 5 造模时间、方式及频次

Table 5 Modeling time, method and frequency

造模时间 Modeling time	频数(次) Frequency (Times)	频数/总数(%) Frequency/ Total(%)	造模方式 Modeling method	频数(次) Frequency (Times)
6 d	2	2.82	碘乙酰胺蔗糖混合液 Iodoacetamide sucrose mixture	2
7 d	18	25.35	夹尾刺激 Tail clamping stimulus	17
			不规则饮食+夹尾刺激 Irregular diet+tail stimulation	1
8 d	1	1.41	不规则饮食+碘乙酰胺蔗糖混合液+游泳+左旋精氨酸 Irregular diet+iodoacetamide sucrose mixture+swimming+L-arginine	1
10 d	5	7.04	不规则饮食+稀盐酸 Irregular diet+dilute hydrochloric acid	1
			番泻叶+高脂饮食+束缚+游泳 Senna+high-fat diet+restraint+swimming	1
			食醋 Table vinegar	1
			不规则饮食+夹尾刺激+跑步 Irregular diet+tail stimulation+running	1
			夹尾刺激+跑步 Pinch tail stimulation+running	1
12 d	2	2.82	不规则饮食+左旋精氨酸 Irregular diet+L-arginine	1
			利血平腹腔注射 Intraperitoneal injection of reserpine	1
13 d	1	1.41	碘乙酰胺蔗糖混合液+夹尾刺激 Iodine acetamide sucrose mixture+tail stimulation	1
14 d	15	21.13	不规则饮食+夹尾刺激 Irregular diet+tail stimulation	6
			不规则饮食+夹尾刺激+稀盐酸 Irregular diet+tail stimulation+dilute hydrochloric acid	2
			不规则饮食+稀盐酸 Irregular diet+dilute hydrochloric acid	2
			不规则饮食+噪音刺激 Irregular diet+noise stimulation	1

续表 5

造模时间 Modeling time	频数(次) Frequency (Times)	频数/总数(%) Frequency/ Total(%)	造模方式 Modeling method	频数(次) Frequency (Times)
14 d	15	21.13	不规则饮食+束缚+游泳 Irregular diet+restraint+swimming	1
			不规则饮食+夹尾刺激+番泻叶 Irregular diet+tail irritation+folium sennae	1
			不规则饮食+夹尾刺激+游泳 Irregular diet+tail stimulation+swimming	1
			稀盐酸 Dilute hydrochloric acid	1
15 d	1	1.41	番泻叶 Folium sennae	1
21 d	8	11.27	夹尾刺激 Tail clamping stimulus	2
			不规则饮食+冰水游泳+热环境+水平震荡+夹尾刺激+明暗颠倒 Irregular diet+iced water swimming+hot environment+horizontal oscillation+tail-clamping stimulation+light and dark reversed	1
			不规则饮食+夹尾刺激+束缚+游泳 Irregular diet+tail stimulation+restraint+swimming	1
			不规则饮食+夹尾刺激+冰水饮用 Irregular diet+tail stimulation+iced water to drink	1
			不规则饮食+过度倦劳+束缚+倒悬摇晃+夹尾刺激 Irregular diet+excessive fatigue+restraint+upside down shaking+tail stimulation	1
			高脂+大黄煎剂+束缚+游泳 High fat+rhubarb decoction+bound+swimming	1
28 d	5	7.04	不规则饮食+夹尾刺激 Irregular diet+tail stimulation	1
			不规则饮食+夹尾刺激 Irregular diet+tail stimulation	3
			不规则饮食+稀盐酸 Irregular diet+dilute hydrochloric acid	2
42 d	2	2.82	不规则饮食+夹尾刺激+碘乙酰胺蔗糖混合液 Irregular diet+tail clamping stimulation+iodoacetamide sucrose mixture	1
			碘乙酰胺蔗糖混合液 Iodoacetamide sucrose mixture	1
46 d	4	5.63	母婴分离+碘乙酰胺蔗糖混合液+游泳 Maternal and infant separation+iodoacetamide sucrose mixture+swimming	1
			碘乙酰胺蔗糖混合液+夹尾刺激 Iodine acetamide sucrose mixture+tail stimulation	1
			碘乙酰胺+夹尾刺激 Iodoacetamide+tail-clamping stimulation	1
47 d	1	1.41	碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立 Iodoacetamide sucrose mixture+standing on a small platform	1
			碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立 Iodoacetamide sucrose mixture+standing on a small platform	1
49 d	2	2.82	碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立 Iodoacetamide sucrose mixture+standing on a small platform	1
			碘乙酰胺+夹尾刺激 Iodoacetamide+tail-clamping stimulation	1
56 d	2	2.82	母婴分离+碘乙酰胺+小平台站立 Mother-infant separation+iodoacetamide+small platform standing	1
			母婴分离 Mother-infant separation	1
60 d	1	1.41	不规则饮食+碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立 Irregular diet+iodoacetamide sucrose mixture+standing on a small platform	1
98 d	1	1.41	母婴分离+束缚 Separation of mother and child+restraint	1
合计 Total	71	100.00		71

表 6 检测指标分类及频次

Table 6 Classification and frequency of test indexes

检测指标 Detection Indicator	具体指标 Specific indicators	频数(次) Frequency(Times)	占比(%) Frequency/Total(%)
整体情况 Overall situation	一般情况 General run of things	40	11.56
	进食量 Food-intake	14	4.05
	进食饮水量 Food and water	18	5.20
	糖水消耗实验 Sugar water consumption experiment	6	1.73
	旷场实验 Open field experiment	5	1.45
	3 h 摄食量 3 h food consumption	2	0.58
	抓力时间 Grabbing time	2	0.58
	强迫游泳时间 Forced swimming time	1	0.29
	血常规 Routine blood test	1	0.29
	肝肾功 Liver and kidney function	1	0.29
胃肠功能 Gastrointestinal function	胃排空率/残留率 Gastric emptying rate/residual rate	41	11.85
	小肠推进比 Small intestine propulsion ratio	28	8.09
	胃肠平滑肌收缩频率 Gastrointestinal smooth muscle contraction frequency	3	0.87
	胃肌电图 Gastric electromyography	3	0.87
	胃离体肌条张力 Gastric isolated muscle strip tension	2	0.58
	胃十二指肠电活动 Gastroduodenal electrical activity	1	0.29
	胃敏感性 Gastric sensitivity	4	1.16
	胃顺应性 Gastric compliance	1	0.29
	胃液游离酸度及总酸度 Free acidity and total acidity of gastric juice	1	0.29
	胃蛋白酶活性 Pepsin activity	1	0.29
形态学检查 Morphological examination	胃组织病理学形态 Pathological morphology of gastric tissue	11	3.18
	胃肠组织病理学形态 Pathological morphology of gastrointestinal tissue	7	2.02
	十二指肠组织病理学形态 Histopathological morphology of duodenum	1	0.29
	下丘脑组织病理学形态 Histopathological morphology of duodenum	1	0.29
细胞学检查 Cytologic examination	ICCs	4	1.16
	嗜酸性粒细胞 Eosinophilic granulocyte	2	0.58
	Cx43	2	0.58
	$CD3^+$	1	0.29
	肥大细胞 Mast cell	1	0.29
	杯状细胞 Goblet cell	1	0.29
血清生化指标 Serum biochemical indexes	MTL	13	3.76
	GAS	13	3.76
	CCK	5	1.45
	VIP	4	1.16
	D-木糖排泄率 D-xylose excretion rate	3	0.87
	SP	2	0.58
	LA	2	0.58
	IL-2	2	0.58
	IL-6	2	0.58
	NO	2	0.58
	SS	1	0.29
	AMS	1	0.29
	PGE2	1	0.29
	IL-α	1	0.29
	IL-4	1	0.29
	IL-1β	1	0.29
	LEP	1	0.29
	NT	1	0.29
	LDH	1	0.29
	CNP	1	0.29
	Ghrelin	1	0.29
	消化酶 Digestive enzyme	1	0.29

续表 6

检测指标 Detection Indicator	具体指标 Specific indicators	频数(次) Frequency(Times)	占比(%) Frequency/Total(%)
血浆生化指标 Plasma biochemical indexes	MTL	8	2.31
	SP	2	0.58
	CCK	1	0.29
	MOT	1	0.29
	SST	1	0.29
	Ghrelin	1	0.29
	5-HT	1	0.29
	CRF	1	0.29
	COR	1	0.29
相关蛋白表达 Expression of related proteins	NO	3	0.87
	mTOR	3	0.87
	Ghrelin	2	0.58
	CRF	2	0.58
	LEP	2	0.58
	CRF	2	0.58
	IREI	1	0.29
	TRAF2	1	0.29
	AMPKα	1	0.29
	MOT	1	0.29
	SST	1	0.29
	iNOS	1	0.29
	NPR-β	1	0.29
	cAMP	1	0.29
	cGMP	1	0.29
	MTL	1	0.29
	CCK	1	0.29
	MTL	1	0.29
	CCK	1	0.29
	MUC2	1	0.29
	CRF	1	0.29
	PGE2	1	0.29
	p-P38MAPK	1	0.29
	NF-κB65	1	0.29
	TRH	1	0.29
相关 mRNA 表达 Related mRNA expression	VIP	7	2.02
	CCK	5	1.45
	SP	2	0.58
	NF-κB	2	0.58
	MTL	2	0.58
	GAS	2	0.58
	IREI	1	0.29
	TRAF2	1	0.29
	AMPKα	1	0.29
	mTOR	1	0.29
	p-P38MAPK	1	0.29
	MUC2	1	0.29
	MLCK	1	0.29
	EP1	1	0.29
	EP4	1	0.29
	TLR9	1	0.29
合计 Total		71	100.00

和脑肠肽的正常水平,从而导致胃肠功能障碍。因此,选择雌性动物进行造模更可能产生阳性结果。

3.2 造模方式及周期

对全部文献中 32 种造模方式进行整理后分析,可分为单因素刺激和多因素刺激两类造模方式:单因素刺激包括物理因素刺激、化学因素刺激、慢性不可预知性刺激和早期生活事件共 4 种,多因素刺激则为以上 4 种因素中选取 2 种或 3 种联用。其中,共有 27 篇文献选择单因素造模法,44 篇文献采用多因素复合造模法。通过不同指标检测均判定为造模成功。

单因素造模方式中夹尾刺激[23-40]选择最多,主要通过夹尾后产生的应激反应,导致 HPA 兴奋增高,并出现焦虑抑郁情况。目前,研究者多复制郭海军等[41]的夹尾刺激法进行造模,即用海绵钳夹住大鼠尾巴远端 1/3 处,每次 30 min,每日 4 次,持续 1 周。但也有学者发现,短期高频率的应激刺激会导致大鼠胃黏膜发生器质性改变,可以减少每日刺激频率,延长造模周期来进行模型改良[42]。碘乙酰胺(iodoacetomide,IA)蔗糖混合液灌胃[43-45]也是常用的单因素造模方式,选取幼年大鼠进行灌胃,利用 IA 将胃肠组织蛋白烷基化的特性[46],使胃肠内壁受刺激产生炎症反应导致内脏高敏感,影响其正常发育,成年后大鼠均发生不同程度的胃肠功能障碍。但碘乙酰胺作为烷基化试剂,会对动物的胃肠黏膜造成损伤,并导致内壁产生不同程度水肿,易造成实验动物死亡,实验中需要对造模参数进行精确把控,现多采用 0.1% 的 IA 与 2.0% 的蔗糖混合后进行灌胃[47],结果表明实验组大鼠胃敏感度增高,顺应性降低,成年后胃肠功能多有不同程度障碍。需要注意的是,采用单因素刺激造模持续时间短,往往不能代表 FD 患者的真实情况;此外,选用单一造模因素可能会导致实验动物耐受度增强,不利于进行长期实验,影响模型的成功制备。

多因素造模方式中,不规则饮食+夹尾刺激[48-58],不规则饮食+稀盐酸[15,59-62]和碘乙酰胺蔗糖混合液+小平台站立[63-65]选择较多。不规则饮食通过模拟饮食失调,使大鼠处于饥饱失常状态,与夹尾刺激联用更符合 FD 的病理机制,成模效果优于单纯夹尾刺激。稀盐酸可抑制胃肠蠕动,延缓胃排空水平[66]。与碘乙酰胺类似,采用稀盐酸造模易对大鼠造成器质性损害,现多在水中加入10 mol/L 稀盐酸 10 mL[59,67]稀释后供大鼠自由饮用,通过破坏大鼠胃肠的酸碱平衡,产生内脏高敏感状态,与不规则饮食联用从饮食失调和内脏高敏模拟 FD 患者的日常情况。小平台站立同样会使大鼠产生应激反应,同时为了防止从小平台跌落入水,大鼠需始终保持清醒状态,在应激的基础上造成过度倦劳,产生焦虑抑郁情绪。也有学者采用慢性不可预见性刺激进行造模[68-69],需要注意的是干预因素增多并不会增加造模成功的概率。相反,采取的刺激方式越多,造模难度越大,造模过程中需要控制的变量越多。对于模型成功的评价,是某单一因素产生作用还是多种联合产生作用难以做出明确的推断。

综上所述,单因素造模法简单易行、成模较快,但维持时间短、动物易产生耐受性,且只能从单一方面模拟 FD 患者的发病机制,而多因素复合造模更贴近 FD 患者发病的真实情况。干预因素的选择尚无统一标准,具体选择何种刺激因素联合使用仍需更多的实验予以证明。

3.3 检测指标

文献挖掘的结果表明,大鼠的一般情况如毛发色泽、活动度、大便性状、体重等为检测最多的外在指标,可通过肉眼观测直接获得。造模成功的大鼠多表现为毛色枯黄不顺、活动度降低、大便稀溏秽臭、体重减轻。但此类指标尚无统一的衡量标准,主要依据研究者的个人经验予以判断。不可否认的是,大鼠的一般情况仍是最直接且便于获取的观测指标,研究者可基于此对实验动物的成模情况进行初步评价。

胃排空[17]、残留率[70]和小肠推进比为检测最多的胃肠道指标,将胃肠运动功能进行量化后观测,判断成模的效果。具体的操作方式是将自制的营养性半固体糊中加入少量碳末混合后进行灌胃,然后取胃肠进行检测。造模成功的大鼠表现为胃排空延缓、小肠推进比降低。也有学者认为,灌胃产生的刺激会对大鼠精神状态产生不同程度的影响,改变胃排空状态[71],而计算 3 h 自由摄食量[72]可以更好地模拟日常饮食状态,并且减少灌胃不当造成的意外死亡。另外,由于 FD 无器质性病变的病理特点,取胃肠组织进行形态学检查,观察有无溃疡炎症等病理学改变,从病理机制上证明造模是否成功。

由于 FD 症状的特殊性,患者负性的情绪变化常与胃肠道症状伴随出现[73],因此对实验动物心理

状况的检测也同样重要。目前,糖水消耗实验[58]和旷场实验[74]常用于检测大鼠焦虑抑郁情况,造模成功的大鼠糖水消耗量减少,水平活动范围缩小,垂直站立次数减少。另外,进食饮水量的减少同样可以表明大鼠情绪状况的改变。但是,单纯出现焦虑抑郁的情况并不能表明造模成功,应结合胃肠道功能检测进行判断。

胃排空延迟、胃顺应性降低和内脏高敏感是 FD 的主要病理机制[75],实验动物的一般情况和情绪负性变化也是不可忽视的症状表现。另外根据不同研究的目的,采用透射电镜观测胃肠 Cajal 细胞[69]和 Cx43 间质细胞[28]结构变化的细胞学检查,采用 ELISA 试剂盒检测血液中 MTL[51]、GAS[76]和 CCK[77]等胃肠激素含量的血清学检查,采用 Western Blot 检测胃肠组织中相关蛋白表达[29,49-50]的分子生物学检查,以及采用 RT-PCR 检测相关 mRNA 表达[51,78]的基因学检查也有所选择。由于 FD 发病机制的复杂性,症状涵盖消化、神经等多个系统的多维性,单一指标的检测结果并不能作为造模成功的标准。因此,应选择对应的指标进行检测,胃肠功能、精神心理状态和病理形态是选择检测指标的 3 个主要范围。

3.4　FD 动物模型的发展与展望

依据发表时间对纳入文献进行整理后发现,早期的研究者多倾向于单因素造模方式,如夹尾刺激;随着 FD 可能的发病机制和肠脑轴概念的提出,FD 模型的制备方式也随之改变,由单因素造模法逐步转变为多因素复合造模法,由单纯的物理刺激转变为多系统与多维度的复合刺激来模拟 FD 的产生。随着时间的推移,检测指标的选择也愈发广泛。研究者的目光不再局限于实验动物的外在表现和胃肠动力学指标,血清学检查、细胞学检查和分子生物学检查逐渐增多,蛋白组学、细胞组学和基因组学的研究方法也被更多学者采用,这表明对 FD 的研究方向正从器官水平向细胞和分子水平不断深入,造模成功的评判标准也更具有可信度。综上所述,对 FD 动物模型的研究仍处于不断更新与完善的过程中,但仍存在以下问题:①缺少统一且量化的造模因素与相应的造模周期;②检测指标多依据研究者的经验和研究目的进行选择,缺少统一的模型评判标准;③应结合西医病情与中医症状的特点,制作“病症结合”的动物模型,完善模型的完整度。

参　考　文　献(References)

[1] Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based survey [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(7): 1820-1827.

[2] Shah R, Dhir V, Banka NH. Su1262-prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia and effects of eradication on symptoms-urban Indian scenario [J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 523.

[3] Ito M, Yamamoto Y, Saito S, et al. Efficacy of acotiamide and concomitant PPI therapy in the real-world clinical practice of functional dyspepsia [J]. J Gastroen Hepatol, 2019, 34: 254.

[4] Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(1): 8-21.

[5] 刘迈兰, 周芝根, 李波, 等. 针刺与艾灸治疗功能性消化不良: 随机对照研究 [J]. 中国针灸, 2017, 37(9): 943-946.
Liu ML, Zhou ZG, Li B, et al. Effect difference between acupuncture and moxibustion for functional dyspepsia: a randomized controlled trial [J]. Chin Acup Moxib, 2017, 37(9): 943-946.

[6] Kwon CY, Ko SJ, Lee B, et al. Acupuncture as an add-on treatment for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Med, 2021, 8: 682783.

[7] Teh KKJ, Ng YK, Doshi K, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in functional dyspepsia: a pilot randomized trial [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(8): 2058-2066.

[8] 李军祥, 陈誩, 李岩. 功能性消化不良中西医结合诊疗共识意见(2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12): 889-894.
Li JX, Chen J, Li Y. Consensus opinion on diagnosis and treatment of functional dyspepsia with integrated traditional Chinese and western medicine (2017) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2017, 25(12): 889-894.

[9] 陶睿智, 顾任钧, 夏雅雯, 等. 功能性消化不良动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 283-290.
Tao RZ, Gu RJ, Xia YW, et al. Progress of animal models of functional dyspepsia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 283-290.

[10] Li W, Zhu C, Li Y, et al. A study on the clinical characteristics of functional dyspepsia patients with or without depression [J]. Asian J Surg, 2022, 45(1): 605-606.

[11] Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1521-1531.

[12] Goyal O, Nohria S, Batta S, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet *versus* traditional dietary advice for functional dyspepsia: a randomized controlled trial [J]. J Gastro Hepatol, 2022, 37(2): 301-309.

[13] Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2017, 23(2): 151-163.

[14] 张丛敏, 朱晓静, 魏金铠, 等. 神曲消食口服液对功能性消化不良小鼠胃肠运动的影响及机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 83-88.
Zhang CM, Zhu XJ, Wei JK, et al. Effects and mechanism of Shenqu Xiaoshi oral liquid on gastrointestinal motility in mice with functional dyspepsia [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 83-88.

[15] 王颖, 张宝文, 苑讯. 加减香砂六君子汤对功能性消化不良小鼠血清白细胞介素的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(6): 710-712.
Wang Y, Zhang BW, Yuan X. Effect of the addition and subtraction Xiangsha Liujunzi Decoction on the serum interleukin level in mice with functional dyspepsia [J]. J Bengbu Med Coll, 2017, 42(6): 710-712.

[16] 刘富林, 易健, 刘柏炎, 等. 超微枳术丸对功能性消化不良小鼠胃肠运动及 MTL、GAS 的影响 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(4): 594-595, 604.
Liu FL, Yi J, Liu BY, et al. Effects of ultramicro Zhizhu pill on gastrointestinal movement, MTL and GAS in mice with functional dyspepsia [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2011, 20(4): 594-595, 604.

[17] 于静, 庞佳昱, 贾子晔, 等. 功能性消化不良成年小鼠模型的制备方法 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(32): 5158-5161.
Yu J, Pang JY, Jia ZY, et al. Preparing an adult mouse model of functional dyspepsia [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(32): 5158-5161.

[18] Bassett SA, Young W, Fraser K, et al. Metabolome and microbiome profiling of a stress-sensitive rat model of gut-brain axis dysfunction [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14026.

[19] Liu H, Patki G, Salvi A, et al. Behavioral effects of early life maternal trauma witness in rats [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 81: 80-87.

[20] Ford AC, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. Gut, 2015, 64(7): 1049-1057.

[21] 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.

[22] Scholl JL, Afzal A, Fox LC, et al. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats [J]. Physiol Behav, 2019, 211: 112670.

[23] 赵鲁卿, 常雄飞, 张声生. 健脾理气方对功能性消化不良大鼠十二指肠 MLCK 和 PGE2-cAMP 通路的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(3): 335-339.
Zhao LQ, Chang XF, Zhang SS. Effects of Jianpi Liqi formula on MLCK and PGE2-cAMP signal path in the duodenum of rats with functional dyspepsia [J]. J Capit Med Univ, 2019, 40(3): 335-339.

[24] 刘惠武, 严红梅, 许丹, 等. 消胀颗粒对功能性消化不良大鼠胃排空及胃肠激素的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(4): 231-233, 239.
Liu HW, Yan HM, Xu D, et al. Effect of Xiaozhang Granule on gastric emptying in rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2021, 29(4): 231-233, 239.

[25] 郝宗艳, 李欣, 李玲. 大黄素对功能性消化不良大鼠相关指标影响的实验研究 [J]. 新中医, 2017, 49(5): 1-3.
Hao ZY, Li X, Li L. Experimental study of effect of emodin on correlated indexes of FD rats [J]. J New Chin Med, 2017, 49(5): 1-3.

[26] 翟春涛, 张世霞, 李聚林. 助运除满汤对功能性消化不良(FD)大鼠模型部分免疫功能的影响 [J]. 山西中医学院学报, 2009, 10(5): 14-16.
Zhai CT, Zhang SX, Li JL. Effect of Zhuyun chuman decoction on immunological function of functional dyspepsia rats [J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2009, 10(5): 14-16.

[27] 常雄飞, 赵鲁卿, 贾梦迪, 等. 健脾理气方对功能性消化不良模型大鼠十二指肠 TLR9/NF-κB/iNOS 通路的影响 [J]. 北京中医药, 2018, 37(7): 606-609.
Chang XF, Zhao LQ, Jia MD, et al. Effect of Jianpi Liqi Formula on TLR9-NF-κB-iNOS pathway in the duodenum of functional dyspepsia rats [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2018, 37(7): 606-609.

[28] Zhang G, Xie S, Hu W, et al. Effects of electroacupuncture on interstitial cells of Cajal (ICC) ultrastructure and connexin 43 protein expression in the gastrointestinal tract of functional dyspepsia (FD) rats [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2021-2027.

[29] 吴艳慧, 于文靖, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型 FD 大鼠血清及胃窦组织中 NT、SP 含量的影响 [A]. 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会论文汇编 [C]; 2012.
Wu YH, Yu WJ, Chen SN. Effects of Weitong Xiaopi Prescription on NT and SP contents in serum and gastric sinus tissue of FD rats with liver-depression and spleen-deficiency [A]. The 24th National Academic Exchange Meeting on Spleen and Gastrointestinal Diseases of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine [C]; 2012.

[30] 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 [A]. 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会 [C]; 2012.
Bao HL, Liang LL, Chen SN. Effects of Weitong Xiaopi Prescription on gastrin and growth inhibitory hormone in FD rats with liver-depression and spleen-deficiency [A]. The 24th National Academic Exchange Meeting on Spleen and Gastrointestinal Diseases of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine [C]; 2012.

[31] 祝捷, 李宇航, 王庆国, 等. 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 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(6): 335-337.
Zhu J, Li YH, Wang QG, et al. Effect of Banxia Xiexin Decoction on gastric emptying and plasma motilin in rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2005,

20(6): 335-337.

[32] 许丹, 于红刚. 气滞胃痛颗粒对功能性消化不良大鼠 MTL、GAS 的影响 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(16): 1938-1939.
Xu D, Yu HG. Effect of Qizhi Weitong Granules on the expression of motilin and gastrin in serum in rats with functional dyspepsia [J]. J Med Theory Pract, 2012, 25(16): 1938-1939.

[33] 许丹, 于红刚, 金战勇, 等. 消食口服液对功能性消化不良大鼠胃肠动力、NO 和 P 物质的影响 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(5): 561-562, 580.
Xu D, Yu HG, Jin ZY, et al. Effects of Xiaoshi oral liquid on the expression of gastrointestinal motility, nitric oxide and substance P in rats with functional dyspepsia [J]. J Med Theory Pract, 2013, 26(5): 561-562, 580.

[34] 吴洪斌, 许丹, 鲍文菁, 等. 消食口服液对功能性消化不良大鼠胃排空的影响 [J]. 吉林中医药, 2012, 32(11): 1140-1142.
Wu HB, Xu D, Bao WJ, et al. Effect of Xiaoshi oral liquid on gastric emptying in rats with functional dyspepsia [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2012, 32(11): 1140-1142.

[35] 王垂杰, 姜巍. 功能性消化不良肝郁模型大鼠胃动素与 Cajal 间质细胞的关系研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2500-2501.
Wang CJ, Jiang W. The relational study of the motilin of functional dyspepsia (FD) model rats with liver-qi depression with interstitial cell of Cajal [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2009, 27(12): 2500-2501.

[36] 王垂杰, 姜巍. 和胃理气方对功能性消化不良肝郁模型大鼠胃排空和小肠推进的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(12): 6-7.
Wang CJ, Jiang W. Effect of heliqi recipe on gastric emptying and small intestinal propulsion in rats with functional dyspepsia and liver depression [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2009, 11(12): 6-7.

[37] 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 [A]. 世界中医药学会联合会消化病专业委员会首届消化病国际学术大会 [C]; 2010.
Wang CJ, Jiang W. Relationship between impaired gastric emptying and ultrastructure of gastric smooth muscle in rats with functional dyspepsia and liver depression model [A]. The First International Congress on Gastroenterology of the World Federation of Chinese Medicine Societies (WFCMS) Gastroenterology Committee [C]; 2010.

[38] 姜巍, 王垂杰. 肝郁型功能性消化不良大鼠胃肠运动障碍与胃肠激素关系的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 408-409.
Jiang W, Wang CJ. Relations of gastrointestinal motor dysfunction and gastrointestinal hormones in functional dyspepsia model rats with liver-qi depression [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2016, 43(2): 408-409.

[39] 李莉, 贾庆玲, 王煜姣, 等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良大鼠胃组织线粒体功能及线粒体自噬的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 26-34.
Li L, Jia QL, Wang YJ, et al. Effect of Chaihu Shugansan on Mitochondrial Function and Mitophagy in Gastric Tissue of Rats with Functional Dyspepsia [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(23): 26-34.

[40] 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 [A]. 第四届中医药继续教育高峰论坛 [C]; 2011.
Chen SN, Liang LL, Shi YD. Influence of Weitong xiaopi Decoction on gastrointestinal motility and plasmamotilin levels in rats with functional dyspepsia caused by spleen-stomach deficiency-cold [A]. The Fourth Summit on Continuing Education in Chinese Medicine [C]; 2011.

[41] 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]. Chin J Integr Tradit West Med Gastro Spleen, 2001, 9(3): 141-142.

[42] 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 等. 复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(2): 210-214.
Wang YJ, Ling JH, Zhang YQ, et al. Establishment of a rat model of functional dyspepsia by a compound method [J]. World Chin J Dig, 2014, 22(2): 210-214.

[43] Zhou J, Li S, Wang Y, et al. Effects and mechanisms of auricular electroacupuncture on gastric hypersensitivity in a rodent model of functional dyspepsia [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174568.

[44] Wu YY, Zhong ZS, Ye ZH, et al. D-galacturonic acid ameliorates the intestinal mucosal permeability and inflammation of functional dyspepsia in rats [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 538-548.

[45] 常玉娟, 曹敏敏, 刘燕君, 等. 胃康宁对功能性消化不良大鼠胃排空及血浆胃肠激素水平的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(9): 1249-1252.
Chang YJ, Cao MM, Liu YJ, et al. Effect of Weikangning on gastric emptying and gastrointestinal hormone in rats with functional dyspepsia [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37(9): 1249-1252.

[46] 李建锋, 谢胜, 陈广文, 等. 碘乙酰胺在消化系统疾病动物模型研究中的应用概况 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(4): 533-539.
Li JF, Xie S, Chen GW, et al. Research progress of the application of iodoacetamide in animal models of digestive diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26(4): 533-539.

[47] 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.

[48] 王丹. 六味安消对功能性消化不良模型大鼠胃运动的影响 [J]. 贵阳医学院学报, 2012, 37(2): 145-147, 151.

Wang D. The influence of Liuwei anxiao on gastric motility of the functional dyspepsia rats [J]. J Guiyang Med Coll, 2012, 37(2): 145-147, 151.

[49] 唐雷, 徐派的, 张红星, 等. 电针对功能性消化不良大鼠胃窦 AMPKα 及 mTOR 的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 196-199.
Tang L, Xu PD, Zhang HX, et al. Influence of electroacupuncture on AMPKα and mTOR expression in gastric antrum of rats with functional dyspepsia [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2019, 28(2): 196-199.

[50] 康朝霞, 张红星, 徐派的, 等. 电针对功能性消化不良大鼠胃窦 ghrelin 及 mTOR 的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(17): 1553-1557.
Kang ZX, Zhang HX, Xu PD, et al. Influence of electroacupuncture on ghrelin and mTOR expression in the gastric antrum of rats with functional dyspepsia [J]. World Chin J Dig, 2017, 25(17): 1553-1557.

[51] Wu L, Lai Y, Wang Y, et al. Maillard reaction products of stir fried *Hordei fructus germinatus* are important for its efficacy in treating functional dyspepsia [J]. J Med Food, 2020, 23(4): 420-431.

[52] 祁燕, 董骏, 易静婷, 等. 调胃消痞方对功能性消化不良大鼠胃肠动力及胃肠激素的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(12): 63-66.
Qi Y, Dong J, Yi JT, et al. Effect of Tiaoxiaopi Formula on gastrointestinal motility and gastrointestinal hormones in rats with functional dyspepsia [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2017, 38(12): 63-66.

[53] 陈婕, 张津玮, 杨岩, 等. 肝郁脾虚型 FD 大鼠模型的建立及评价 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(8): 132-134.
Chen J, Zhang JW, Yang Y, et al. Establishment and evaluation of liver and spleen deficiency FD rats model [J]. Chin Med Mod Distance Educ Chin, 2017, 15(8): 132-134.

[54] 周红, 邵征洋, 连俊兰. 脾虚肝旺型功能性消化不良幼鼠模型的建立与评价 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(4): 17-20.
Zhou H, Shao ZY, Lian JL. Establishment and evaluation of the model of functional dyspepsia young rats in spleen-deficiency and liver-hyperaction [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2017, 13(4): 17-20.

[55] 赵龙, 刘蔚, 高盈竹, 等. 柴芍胃炎颗粒对功能性消化不良模型大鼠胃肠动力的影响 [A]. 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会 [C]; 2012.
Zhao L, Liu W, Gao YZ, et al. Effect of Chaishaoweiyan granules on gastrointestinal motility in rats with functional dyspepsia model [A]. The 24th National Academic Exchange Meeting on Spleen and Gastrointestinal Diseases of the Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine [C]; 2012.

[56] 王煜姣, 凌江红, 张钰琴, 等. 疏肝理气法对功能性消化不良大鼠行为学及胃肠动力的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 999-1001.
Wang YJ, Ling JH, Zhang YQ, et al. Establishment of a rat model of functional dyspepsia by a compound method [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(4): 999-1001.

[57] 陈兴玲, 胡毓秀, 王剑超, 等. 莪术对功能性消化不良大鼠胃窦组织中神经递质含量的影响 [J]. 浙江医学, 2017, 39(17): 1469-1471.
Chen XL, Hu YX, Wang JC, et al. Effect of curcuma zedoary on contents of neurotransmitters in gastric antrum of rats with functional dyspepsia [J]. Zhejiang Med J, 2017, 39(17): 1469-1471.

[58] 姜巍, 周剑杰, 程寒, 等. 基于干细胞因子(SCF)/c-kit 信号通路探讨和胃理气方治疗功能性消化不良胃肠运动功能障碍的作用机制 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4): 766-773.
Jiang W, Zhou JJ, Cheng H, et al. Study on mechanism of stomach-harmonizing and qi-soothing recipe for gastrointestinal motility dysfunction of functional dyspepsia based on stem cell factor/c-kit signaling pathway [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2021, 38(4): 766-773.

[59] 禹玉洪, 张国伟, 杨晓宁, 等. 丁桂儿脐贴联合用药对功能性消化不良动物模型的影响 [A]. "好医生杯"中药制剂创新与发展论坛 [C]; 2013.
Yu YH, Zhang GW, Yang XN, et al. Influence of Dingguier Paste combination with other drugs on functional dyspepsia Model [A]. "Good Doctor Cup" Chinese medicine preparation innovation and development forum [C]; 2013.

[60] 刘蔚雯, 吴香新. 术连饮治疗功能性消化不良的实验研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(3): 37-38, 100.
Liu WW, Wu XX. Study on Zhulian Yin for treating functional dyspepsia [J]. Chin Med Pharm, 2013, 3(3): 37-38, 100.

[61] 魏兰福, 邹百仓, 魏睦新. 莪术对实验性功能性消化不良大鼠胃排空的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2003, 23(4): 350-352.
Wei LF, Zou BC, Wei MX. Effect of zedoary on gastric emptying function in experimental FD rats [J]. Acta Acad Med Nanjing, 2003, 23(4): 350-352.

[62] 胡鸿毅, 陈更新, 马贵同. 胃祺Ⅱ号方对实验性 FD 大鼠胃排空的影响与特点 [J]. 上海中医药大学学报, 2002, 16(1): 50-52.
Hu HY, Chen GX, Ma GT. Influence and feature of "stomach peace NO.2 formula" on empty stomach of experimental FD rats [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2002, 16(1): 50-52.

[63] 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(8): 944-949.
Lv L, Tang XD, Wang FY, et al. Establishment of model of functional dyspepsia with gastric motility disorders [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2017, 37(8): 944-949.

[64] 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(6): 701-705.
Liu J, Li F, Tang XD, et al. Reconstruction and assessment of functional dyspepsia with spleen deficiency in TCM [J]. Global

Tradit Chin Med, 2015, 8(6): 701-705.

[65] 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.
Liu YY, Li F, Liu J, et al. Establishment of animal model of spleen deficiency syndrome of functional dyspepsia with increased visceral sensitivity [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(11): 2218-2220.

[66] Holzer P, Painsipp E, Jocic M, et al. Acid challenge delays gastric pressure adaptation, blocks gastric emptying and stimulates gastric fluid secretion in the rat [J]. Neurogastroenterol Motil, 2003, 15(1): 45-55.

[67] 马建丽, 赵思俊, 王婷婷, 等. 丁桂儿脐贴对功能性消化不良大鼠和脾虚小鼠的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(7): 1067-1070.
Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, et al. Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia [J]. Chin J Chin Mater Med, 2013, 38(7): 1067-1070.

[68] 张茜, 孙丽霞, 汤皓, 等. 柴胡疏肝散对 FD 大鼠血清胃泌素和生长抑素的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2633-2635.
Zhang Q, Sun LX, Tang H, et al. Effect of Chaihu Shugan Powder on serum gastrin and somatostatin in FD rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(11): 2633-2635.

[69] 禄保平, 陈晓乐, 刘湘花. 胃香乐方对功能性消化不良大鼠胃动素及胃窦 Cajal 间质细胞超微结构的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(1): 118-120.
Lu BP, Chen XL, Liu XH. Effect of weixiangle prescription on motilin and gastric antrum Cajal interstitial cells ultrastructure of functional dyspepsia rats [J]. Chin Med Mod Distance Educ Chin, 2020, 18(1): 118-120.

[70] 龙晓芝, 耿耘, 曾代文, 等. 疏肝和胃汤水提醇沉液对肝郁脾虚功能性消化不良大鼠胃肠动力、MTL、GAS 及 Ghrelin 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2951-2954.
Long XZ, Geng Y, Zeng DW, et al. Influence of water extracting-alcohol precipitating solution of Shugan hewei decoction on gastrointestinal motility, MTL, GAS and ghrelin in functional dyspepsia rats models with liver depression with spleen insufficiency [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2016, 34(12): 2951-2954.

[71] 龙涛, 郭保君, 赵映, 等. 基于复合因素诱导功能性消化不良大鼠模型的研究评述 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(7): 102-106.
Long T, Guo BJ, Zhao Y, et al. Research and commentary on the rat model of functional dyspepsia induced by compound factors [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(7): 102-106.

[72] 吴震宇, 卢小芳, 张声生. 仁术健脾理气颗粒对功能性消化不良大鼠胃顺应性的影响 [J]. 北京中医药, 2020, 39(7): 684-688.
Wu ZY, Lu XF, Zhang SS. Effect of Renzhu Jianpi Liqi Granules on gastric accommodation of rats with functional dyspepsia [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2020, 39(7): 684-688.

[73] 姚学敏, 金颖, 徐华, 等. 功能性消化不良罗马Ⅳ标准亚型临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(13): 1582-1587.
Yao XM, Jin Y, Xu H, et al. Subtype characteristics of symptom-based Rome Ⅳ functional dyspepsia in adults: a clinical survey [J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(13): 1582-1587.

[74] 何杰滢, 桂蓓, 李梦秋, 等. 胃寒型功能性消化不良大鼠模型的构建 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 212-217.
He JY, Gui B, Li MQ, et al. Construction of functional dyspepsia models of Weihan syndrome in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(2): 212-217.

[75] 张声生, 赵鲁卿. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2595-2598.
Zhang SS, Zhao LQ. Consensus opinions of TCM diagnosis and treatment experts on functional dyspepsia (2017) [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(6): 2595-2598.

[76] 陈媛, 石宇, 郑华斌. 胃俞募穴对功能性消化不良大鼠下丘脑代谢产物的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4): 1-4.
Chen Y, Shi Y, Zheng HB. The effect of acupuncturing stomach Shu-Mu points on metabolites in the hypothalamus of rats with functional dyspepsia [J]. Pract J Clin Med, 2021, 18(4): 1-4.

[77] Liang Q, Yan Y, Mao L, et al. Evaluation of a modified rat model for functional dyspepsia [J]. Saudi J Gastroenterol, 2018, 24(4): 228-235.

[78] 马国珍, 宋瑞平, 舒劲, 等. 运脾颗粒对功能性消化不良大鼠胃肠运动及胃肠激素 SP、VIP 表达的影响 [J]. 新中医, 2018, 50(5): 5-10.
Ma GZ, Song RP, Shu J, et al. Yunpi Granules has effect on gastrointestinal motility and the expression of gastrointestinal hormone SP and VIP of rats with functional dyspepsia [J]. J New Chin Med, 2018, 50(5): 5-10.

[收稿日期] 2022-07-16