

王雯,侯雨君,石云舟,等. 非甾体抗炎药致胃溃疡动物模型概述 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1084-1092.

WANG W, HOU Y J, SHI Y Z, et al. Review of animal models of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(8): 1084-1092.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.016

非甾体抗炎药致胃溃疡动物模型概述

王雯,侯雨君,石云舟,王路,郑倩华,周思远,陈颖,孙路强,
陈帅,鄢香芸,李艳秋,李瑛*

(成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610075)

【摘要】 胃溃疡是一种常见的消化系统疾病,长期服用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是致病的第二大重要原因。NSAIDs致胃溃疡动物模型是研究NSAIDs致胃肠道损伤发病机制、对应治疗方法和起效机制的有效载体,亦是实验的关键,而目前缺乏对NSAIDs致胃溃疡动物模型相关文献的整理与总结。本文就近10年来吲哚美辛和阿司匹林致胃溃疡动物研究相关文献进行整理,从实验动物选择、药物溶剂选择、具体造模方法等方面总结和对比分析,指出当前模型存在的问题:造模方式冗杂、造模细节不够完善、模型不够贴合于临床、药物之间缺乏对比研究等,提出可行的解决思路,以期为此领域的研究提供有效参考。

【关键词】 非甾体抗炎药;吲哚美辛;阿司匹林;胃溃疡;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2024)08-1084-09

Review of animal models of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer

WANG Wen, HOU Yujun, SHI Yunzhou, WANG Lu, ZHENG Qianhua, ZHOU Siyuan,
CHEN Ying, SUN Luqiang, CHEN Shuai, YAN Xiangyun, LI Yanqiu, LI Ying*

(College of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Corresponding author: LI Ying. E-mail: liying@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 Gastric ulcer is a common digestive system disease, and the long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is the second most important cause. NSAID-induced gastric ulcer animal models are key experimental tools for studying the pathogenesis, corresponding treatment method, and effective mechanisms of NSAID-induced gastrointestinal injury. However, there are currently a lack of reviews on NSAID-induced gastric ulcer animal models. This review summarizes and compares the relevant literature on animal research into indomethacin- and aspirin-induced gastric ulcers in the past 10 years, including the selection of experimental animals, drug solvents, and specific modeling method. The limitations of current models, such as the cumbersome modeling method, incomplete modeling details, inadequate models for clinical use, and lack of comparative drug research, are discussed. Feasible solutions are proposed with the aim of providing an effective reference for research in this field.

【Keywords】 NSAIDs; indomethacin; aspirin; gastric ulcer; animal model

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

【基金项目】 国家重点研发计划项目(2022YFC3500604),成都中医药大学“杏林学者”团队专项“针刺治疗功能性胃肠病效应机制研究”创新团队(XKTD2022008)。

Funded by National Key R&D Project(2022YFC3500604), Innovative Team of “Xinglin Scholars” from Chengdu University of TCM, Specializing in the Study of the Mechanism of Acupuncture Treatment for Functional Gastrointestinal Diseases(XKTD2022008).

【作者简介】 王雯,女,在读硕士研究生,研究方向:针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。Email: 1158001145@qq.com

【通信作者】 李瑛,女,教授,博士,研究方向:针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制。Email: liying@cdutcm.edu.cn

胃溃疡是世界范围内最常见的上消化道慢性疾病之一^[1],具有多发、易患、反复、难愈等特点。该病典型症状是饥饿不适、饱胀暖气、泛酸或者餐后定时的慢性中上腹疼痛,严重时可见黑便与呕血^[2],甚则诱发穿孔和癌变。流行病学显示,胃溃疡全球发病率高达 5% ~ 10%^[3],严重影响了患者的生活质量,加重了患者及社会的医疗负担,是亟待解决的健康问题。

药源性疾病逐渐引起社会广泛的关注。非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 因其显著的抗炎、镇痛作用而被广泛应用于临床,研究显示,全球每天有超过 3000 万人服用 NSAIDs^[4]。此类药物的副作用却不容忽视,长期使用 NSAIDs 会引起严重的胃肠道不良反应,具体表现为黏膜水肿、炎症、溃疡、出血甚至穿孔。据统计,约有 25% NSAIDs 长期服用者会并发胃溃疡^[5],同时,NSAIDs 也是复制胃溃疡动物模型的常用药物,因此,科学、有效的动物模型是进一步探索其副作用的前提和基础,亦为临床用药提供重要参考。

本文文献检索策略:以“非甾体抗炎药”“胃溃疡”“动物实验”“吡罗昔康”“消炎痛”“阿司匹林”“双氯芬酸”“萘普生”“布洛芬”等为中文关键词检索中国知网 (CNKI) 数据库;以“NSAIDs”“gastric ulcer”“animal model”“indomethacin”“aspirin”“naproxen”“ibuprofen”等为英文关键词检索 PubMed,检索策略为主题词加自由词,检索时间为建库至 2024 年 2 月,主要纳入与主题相关的近 10 年的文献,侧重基于 NSAIDs 致动物胃溃疡的机制研究。

1 药物种类

目前临床上常用 NSAIDs 可分为以下 4 类:(1) 选择性 COX-1 抑制剂,包括低剂量乙酰水杨酸类,如阿司匹林等;(2) 非选择性 COX 抑制剂,如吡罗昔康、双氯芬酸、布洛芬、吡罗昔康、萘普生等;(3) 选择性 COX-2 抑制剂,如美洛昔康、尼美舒利;(4) 高特异性 COX-2 抑制剂,如塞来昔布、罗非昔布等^[6](如表 1)。

表 1 NSAIDs 分类
Table 1 Classification of NSAIDs

药物分类 Classification of NSAIDs	代表药物 Representative drug
选择性 COX-1 抑制剂 Selective COX-1 inhibitors	低剂量乙酰水杨酸类 Low doses of acetylsalicylic acid
非选择性 COX 抑制剂 Non-selective COX inhibitors	吡罗昔康、双氯芬酸、布洛芬、吡罗昔康、萘普生 Indomethacin, diclofenac, ibuprofen, piroxicam, naproxen
选择性 COX-2 抑制剂 Selective COX-2 inhibitors	美洛昔康、尼美舒利 Meloxicam, nimesulide
高特异性 COX-2 抑制剂 Highly selective COX-2 inhibitors	塞来昔布、罗非昔布 Celecoxib, rofecoxib

检索出常用于胃溃疡相关研究的 NSAIDs 中英文文献总数:吡罗昔康 899 篇、阿司匹林 495 篇、布洛芬 54 篇、双氯芬酸 39 篇、塞来昔布 39 篇、吡罗昔康 33 篇、保泰松 32 篇、萘普生 30 篇、酮洛芬 9 篇、洛索洛芬 4 篇,各药物研究统计占比如图 1 所示。吡罗昔康和阿司匹林是临床使用最广泛的非甾体抗炎药^[7],同时通过图 1 可知,吡罗昔康和阿司匹林胃溃疡相关研究占比高达 85%,可见这两类药物在临床和胃溃疡疾病相关研究中的重要程度,故笔者着重对这两类药物进行综述。

2 致病机制简述

非甾体抗炎药致胃溃疡机制可分为局部作用

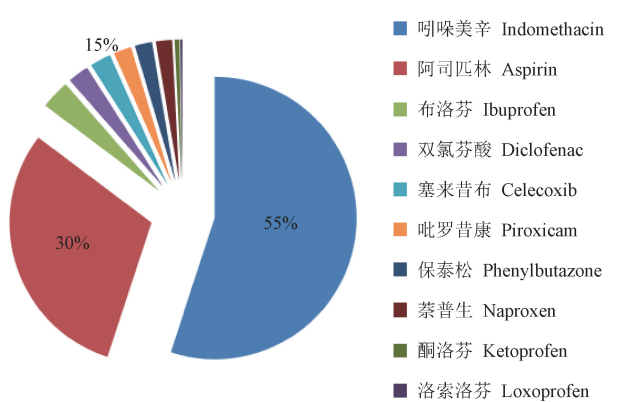


图 1 NSAIDs-胃溃疡相关研究占比
Figure 1 Proportion of research related to NSAIDs-gastric ulcer

和全身作用。一方面,NSAIDs 多呈弱酸性,脂溶性高,作用于胃黏膜的磷脂层,使其疏水性变为亲水性,破坏了胃黏膜的疏水保护屏障,对胃酸等抵御能力减弱,胃黏膜产生局部刺激,进而损伤胃黏膜。另一方面,NSAIDs 通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)发挥其镇痛、解热和抗炎的作用。COX 主要有 COX-1 和 COX-2 两种亚型,二者均可促进胃黏膜保护性物质前列腺素(prostaglandin, PG)的合成,由于 COX 活性受到抑

制,PGs 合成减少,胃肠黏膜的防御机能便被削弱,上皮细胞增生、黏液生成、黏膜血液供应等受到影响,从而导致胃肠黏膜受损、溃疡形成(如图 2)。

吲哚美辛和高剂量阿司匹林为非选择性环氧合酶抑制剂,主要通过 3 个途径诱导胃黏膜的损伤及胃溃疡的发生:抑制 COX-1 活性、抑制 COX-2 活性、对胃上皮的直接细胞毒性作用;而低剂量的阿司匹林更倾向于选择性 COX-1 抑制,主要通过抑制 COX-1 活性和直接细胞毒性发挥其毒副作用。

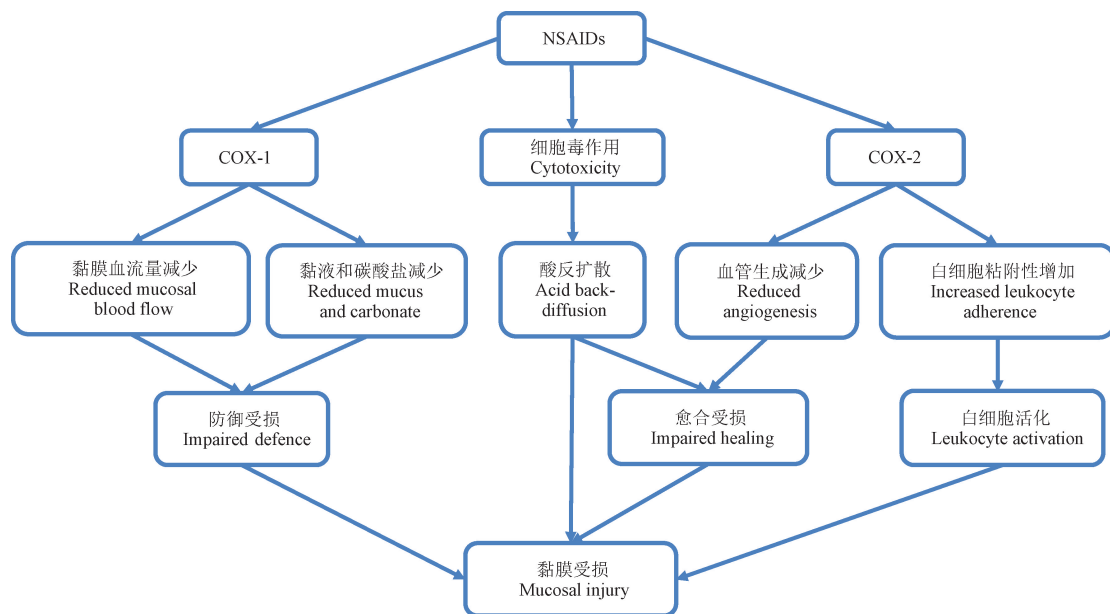


图 2 非甾体抗炎药致胃溃疡机制

Figure 2 Mechanism of NSAIDs causing gastric ulcers

3 实验动物

吲哚美辛胃溃疡模型中,多选择鼠类为实验对象。唐悦德等^[8]、周臻等^[9]选用雌雄兼备的 KM 小鼠,梁楚燕等^[10]仅选用了雄性;YOSHIMI 等^[11]选取 7 ~ 9 周龄雄性 ICR 小鼠;RUDRA 等^[12]选用 BALB/c 小鼠;PIAO 等^[13]选取 5 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠;此外,ATHAYDES 等^[14]选用 8 周龄雄性白化 Swiss 小鼠;许庆华等^[15]选择 SD 大鼠,雌雄各半,杨庆等^[16]仅选用雄性,DANISMAN 等^[17]则选取成年雄性白化 SD 大鼠;EI BADAWEY 等^[18]选用雌雄各半的成年 Wistar 大鼠,包雨晴等^[19]仅选用了雌性,另外,雄性 Wistar 大鼠^[20]和雄性 Wistar 白化大鼠^[21]的使用也较为普遍。

阿司匹林胃溃疡造模中,动物品系的选择同样以鼠类为主。徐晶晶等^[22]选择 SD 大鼠,雌雄兼备,曹春芽等^[23]仅使用了雌性,PATURI 等^[24]则仅采用

了雄性;FAN 等^[25]选用 Wistar 大鼠,雌雄各半,高俊等^[26]选用成年雄性 Wistar 大鼠,BAWISH 等^[27]则选取雌性 Wistar 白化大鼠;LIEN 等^[1]选用 8 周龄雌雄各半的 ICR 小鼠进行实验,魏丹丹等^[28]选择了 6 周龄雌性 ICR 小鼠,反之,ABD EL-GHFFAR 等^[29]仅选用了雄性 ICR 小鼠;此外,ONCEL 等^[30]选择 8 ~ 12 周龄的 C57BL/6J 雌雄小鼠作为动物模型(如表 2)。

4 药物溶剂

吲哚美辛溶剂种类较多,有蒸馏水、CMC/CMC-Na、NaHCO₃、吐温 80、生理盐水、NaOH、DMSO 等。MOHAMED 等^[7]、ELBADAWEY 等^[18]、RUIZ-HURTADO 等^[31]将吲哚美辛直接溶解于蒸馏水中;王煦等^[32]将吲哚美辛片磨粉后与 CMC 混制成 20 mg/mL 糊状物,OCK 等^[33]采用 0.5% CMC-Na 溶液,另有 0.5%^[34]、1%^[11]、3%^[35]等浓度 CMC 被选

表 2 2 种 NSAIDs 实验动物选择

Table 2 Selection of experimental animal

药物 Drug	种属 Specie	品种 Breed
吲哚美辛 Indomethacin	小鼠 Mice	KM 小鼠(♀♂、♂♂)
		ICR 小鼠(♂♂)
		Balb/c 小鼠
		C57BL/6J 小鼠(♂♂)
阿司匹林 Aspirin	大鼠 Rat	SD 大鼠(♀♂、♂♂)
		白化 SD 大鼠(♂♂)
		Wistar 大鼠(♀♂、♀♀、♂♂)
		白化 Wistar 大鼠(♂♂)
阿司匹林 Aspirin	大鼠 Rat	SD 大鼠(♀♂、♀♀、♂♂)
		Wistar 大鼠(♀♂、♂♂)
		白化 Wistar 大鼠(♀♀)
		白化 Wistar 大鼠(♀♀)
阿司匹林 Aspirin	小鼠 Mice	ICR 小鼠(♀♂、♂♂)
		C57BL/6J 小鼠(♀♂)
		C57BL/6J 小鼠(♀♂)
		C57BL/6J 小鼠(♀♂)

用; KIM 等^[36] 选用 5% NaHCO₃ 做溶剂, 而 MENDONÇA 等^[37] 选取的浓度为 2%; 刘睿等^[5] 将吲哚美辛溶解于 1% 吐温 80; HALICI 等^[38] 选用等渗盐水; BOYACIOGLU 等^[39] 选取 5% NaOH 溶液; 此外, DMSO 作为良好的吲哚美辛载体也被广泛的使用^[40]。

阿司匹林溶剂的种类较吲哚美辛少, 主要有 CMC/CMC-Na、蒸馏水、吐温 80 等。BAWISH 等^[27]、MAHMOUD 等^[41] 将阿司匹林溶解于蒸馏水中; FAN 等^[25] 选用 0.5% CMC 作为阿司匹林的溶剂, ABD EL-GHFFAR 等^[29]、AYAZ 等^[42] 将 CMC 浓度提升至 1%, BALOGUN 等^[43] 使用 0.1% CMC-Na, MANI 等^[44] 则配比 0.5% CMC-Na 溶液; ONCEL 等^[30] 选用 1% 吐温 80 作为阿司匹林载体(如表 3)。

表 3 药物溶剂

Table 3 Drug solvent

药物 Drug	溶剂 Solvent	浓度 Concentration
吲哚美辛 Indomethacin	蒸馏水 Distilled water	-
	CMC/CMC-Na	20 mg/mL; 0.5%、1%、3%
	NaHCO ₃	5%、2%
	吐温 80 Tween 80	1%
	生理盐水 Normal saline	等渗 isotonic、1%
	NaOH	5%
	DMSO	-
	CMC/CMC-Na	0.1%、0.5%、1%
	蒸馏水 Distilled water	-
	吐温 80 Tween 80	1%
阿司匹林 Aspirin	蒸馏水 Distilled water	-
	吐温 80 Tween 80	1%

5 造模方式

5.1 吲哚美辛致胃溃疡模型

吲哚美辛胃溃疡造模多在实验后期一次性完成, 根据给药途径可将造模分为以下 3 类: 灌胃给药、腹腔注射和皮下注射。

5.1.1 灌胃给药

灌胃是动物实验中常用的给药方式, 能够保证药物剂量的准确性, 使药物快速发挥作用。梁楚燕等^[10] 于实验最后 1 d 给药 30 min 后, 以吲哚美辛 40 mg/kg 的剂量灌胃, 6 h 后处死动物, 杨庆等^[16] 在造模 3 h 后便处死取材; 周臻等^[9] 末次给药前 24 h 禁食不禁水, 于末次给药 1 h 后予吲哚美辛 50 mg/kg 灌胃小鼠, 1 h 后麻醉并处死; MOHAMED 等^[7]、MAHMOUD 等^[20]、NABIL 等^[45] 将大鼠禁食不禁水 24 h, 在溃疡诱导前 1 h 将水取走, 灌胃吲哚美辛 60 mg/kg 诱导溃疡, 6 h 后麻醉处死; RUDRA 等^[12] 末次药物处理 30 min 后, 灌服吲哚美辛 80 mg/kg, 4 h 后处死动物; DANISMAN 等^[17] 予 100 mg/kg 吲哚美辛诱导胃溃疡, 6 h 后处死; 除一次性灌胃造模, 另有研究者采用连续造模法, PIAO 等^[13] 连续 5 d 给予小鼠 18 mg/kg 吲哚美辛; 王煦等^[32] 用吲哚美辛 40 mg/kg 连续灌胃 14 d, 同日灌胃 2 h 后, 再进行其他药物处理; 此外, 20^[31]、25^[39]、30 mg/kg^[18] 等剂量也常用于实验。值得注意的是, 灌胃给药需将灌胃针插入胃中, 操作不当则会导致食管或胃黏膜发生损伤, 甚至可能会出现胃穿孔、胃出血等现象, 从而对模型胃黏膜损伤程度的判断形成干扰。

5.1.2 腹腔注射

腹腔注射是将药物直接注射到动物腹腔中, 通过腹膜上血管及淋巴管等吸收进入血液循环, 药物起效快于灌胃。包雨晴等^[19] 在实验最后 1 d 给大鼠腹腔注射 10 mg/kg 吲哚美辛; 许庆华等^[15] 在药物处理 10 min 后, 腹腔注射吲哚美辛 20 mg/kg, 4.5 h 后将动物处死; 朱小香等^[46] 禁食不禁水 15 h, 腹腔注射吲哚美辛 25 mg/kg, 6 h 后制成大鼠急性胃溃疡模型; 刘睿等^[5] 在禁食不禁水 24 h 后注射 48 mg/kg 吲哚美辛, 1 h 后处死动物。

5.1.3 皮下注射

皮下注射是一种将药物注射到皮下组织, 通过皮下丰富的毛细血管网进入全身循环中发挥作用的给药方式。唐悦德等^[8] 末次给药前 24 h 禁食不禁水, 末次给药 1.5 h 后, 大鼠皮下注射吲哚美辛 20

mg/kg, 6 h 后处死; PRAZERES 等^[47]将动物禁食 16 h, 药物处理 30 min 后, 皮下注射吡哌美辛 30 mg/kg 诱导胃病, 6 h 后取材; 吴德松等^[48]皮下注射 160 mg/kg 吡哌美辛溶液造模, 7 h 后处死。

5.2 阿司匹林致胃溃疡模型

阿司匹林给药途径单一, 基本都以灌胃的方式进行。根据造模时间点可将造模分为以下 3 类: 干预前造模、干预中造模和干预后造模。

5.2.1 干预前造模

曹春芽等^[23]于实验开始前, 将大鼠禁食禁水 24 h, 后灌胃 200 mg/kg 阿司匹林, 1 h 后, 再进行其他药物处理; 高俊等^[26]予相同浓度阿司匹林灌胃, 共造模 8 周; MAHMOUD 等^[41]用 500 mg/kg 阿司匹林单次灌胃小鼠。给药前造模, 确保了模型的一致性和稳定性, 且更贴近真实临床情况, 但后续的干预效果可能会受到模型形成的变化和不可逆性影响。

5.2.2 干预中造模

FAN 等^[25]在造模的同时进行实验药物处理, 阿司匹林剂量为 150 mg/kg, 持续造模 14 d; ABD EL-GHFFAR 等^[29]在每日药物治疗 30 min 后灌胃 300 mg/kg 阿司匹林, 连续处理 5 d, ONCEL 等^[30]在前期基础之上稍作调整, 初次给药前, 禁食不禁水 12 h, 以增加胃内 pH, 促进阿司匹林给药后第 1 天胃内的损伤, 而后灌胃相同剂量阿司匹林, 在剩下的 4 d 中, 食物和水不做特殊管理; HU 等^[49]每日给药后, 予 400 mg/kg 阿司匹林灌胃, 连续处理 10 d, 最后一次给药前禁食 24 h, 造模溃疡 4 h 后处死; LIEN 等^[1]将小鼠禁食 24 h, 以阿司匹林 500 mg/kg 灌胃 10 d, 并于第 14、21、28、35 天连续灌胃, 小鼠从第 11 天起同时进行药物治疗。边造模边给药便于观察干预措施对模型进展的影响, 及时调整实验设计, 缺点在于难以确保模型的一致性。

5.2.3 干预后造模

干预后一次性造模较为普遍。MISHRA 等^[50]、SINGH 等^[51]、SASHIDHARA 等^[52]在给药处理 45 min 后予阿司匹林 150 mg/kg 诱导胃溃疡, 5 h 后处死动物; PATURI 等^[24]、AYAZ 等^[42]、JAISWAL 等^[53]禁食 1 夜后, 予单剂量阿司匹林 200 mg/kg 造模, 魏丹丹等^[28]末次灌胃给药 1.5 h 后灌胃相同剂量阿司匹林, 禁食禁水 4 h 后处死; 徐晶晶等^[22]将大鼠禁食 24 h, 末次给药后 1 h 灌胃阿司匹林 350 mg/kg, 7 h 后处死; BENTLEY-HEWITT 等^[54]在喂养

期结束后将大鼠禁食 16 h, 400 mg/kg 阿司匹林灌胃并于 4 h 后处死; BAWISH 等^[27]禁食 24 h 后, 给予单剂量阿司匹林 500 mg/kg。干预后造模操作简便, 但难于预估药物致胃黏膜损伤时间, 等待时长难以把控。

6 其他 NSAIDs 致胃溃疡造模方式

除吡哌美辛和阿司匹林外, 其余 NSAIDs 致胃溃疡造模方式总结如下。ADEBAYO-GEGE 等^[55]用布洛芬 400 mg/kg 一次性灌胃雄性 Wistar 大鼠, 4 h 后处死取材; PETER 等^[56]造模双氯芬酸胃溃疡模型时, 使用雌性 Wistar 白化大鼠, 腹腔注射剂量为 50 mg/kg 的双氯芬酸, 在实验干预前连续造模 2 d; 塞来昔布常被作为选择性 COX-2 抑制剂的代表, 研究其对慢性胃溃疡愈合过程中的影响, BERENGUER 等^[57]使用剂量为 1.8 mg/kg 塞来昔布, 灌胃慢性胃溃疡大鼠, 每日 2 次, 连续 8 d 或 15 d; ABDEEN 等^[58]使用雄性 Wistar 白化大鼠, 腹腔注射吡罗昔康 7 mg/kg, 连续造模 28 d; 保泰松临床常用于治疗马的各类炎症和疼痛, 同时也会引起不同程度的马胃溃疡综合征, 故文献多以马为研究对象, RICORD 等^[59]给马口服 4.4 mg/kg 的保泰松, 每日 1 次, 连续给药 7 ~ 14 d; CHAIRMANDURAI 等^[60]将萘普生溶解在蒸馏水中, 以 80 mg/kg 剂量灌胃雄性 WNIN 大鼠, 24 h 后处死取材; ABU-TALEB 等^[61]在观察酮洛芬致胃溃疡作用时, 将酮洛芬溶解在 0.25% CMC 中, 采用雌性白化大鼠灌胃, 剂量为 50 mg/kg, 给药后 4 h 处死动物; AMAGASE 等^[62]采用雄性 C57BL/6 野生型小鼠进行实验, 观察洛索洛芬在应激条件下对胃黏膜完整性的作用, 灌胃剂量为 30 mg/kg。其余 NSAIDs 致胃溃疡研究相对较少, 造模方式局限, 缺乏更深入的模型对比研究。

7 讨论与总结

整体而言, NSAIDs 在临床使用广泛, 其药理作用机制研究较为成熟, 但致胃黏膜损伤、胃溃疡等副作用机制尚未充分揭示; 实验药物选择方面, 多集中在吡哌美辛和阿司匹林, 其余临床常用药物研究较少, 可供参考的内容较为局限; 在动物选择上, 因其操作简便、繁殖周期短、可重复性高、价格经济等原因, 啮齿类动物被广泛应用于此类实验中, 而非啮齿类动物几乎没有, 实验动物种类较为单一,

且不同种属对于同种或不同药物的易感性也缺乏对比研究。

吡哌美辛和阿司匹林胃溃疡动物造模时,多选取鼠类,药物溶剂种类多样,造模多采取一次性给药的方式。不同之处在于,吡哌美辛为非选择性 COX 抑制剂,而低剂量的阿司匹林为 COX-1 抑制剂,高剂量才表现出非选择性抑制;总体上,吡哌美辛实验性研究多于阿司匹林,其溶剂种类较为丰富,吡哌美辛给药方式较多,主要有灌胃、腹腔注射、皮下注射等,而阿司匹林仅有灌胃一种给药方式。此外,吡哌美辛造模用药剂量普遍低于阿司匹林。吡哌美辛与阿司匹林均可造成实验动物不同程度的胃黏膜损伤,但当前 2 种药物的模型对比研究较少,溃疡大小、深度等方面缺乏直观地对比参考,因此造模时研究者应以实验目的为基础,结合实验需求,从致病机制、给药方式、用药剂量、动物致死率等方面综合考虑,选取合适的造模方案。

目前的造模同样存在着很多问题:首先,当前的 NSAIDs 致胃溃疡动物模型造模方式冗杂,标准不一。实验动物种属不一、雌雄不定,干预时机不统一,药物浓度及剂量标准不一,溶剂种类及浓度不同,喂养频次、喂养周期不定,灌胃前空腹时长及灌胃后等待观察时间都没有统一的标准。因此,应开展更多的模型对比研究,以确定最佳的造模方法。其次,部分造模细节有待改进,如吡哌美辛和阿司匹林 2 种药物化学性质不溶或难溶于水,直接以蒸馏水作为溶剂可能会导致药物溶解度低。因此,造模时应以药物的化学特性为基础,结合实验目的,选择溶解度更高的溶剂,保证药物剂量的准确性。此外,灌胃给药是胃溃疡动物模型常用的造模方法,但不恰当的操作会造成食管及胃黏膜的损伤,甚至穿孔或出血,影响模型的判断与评价。因此,造模时应规范灌胃操作,避免外部因素对模型的干扰。再者,模型不够贴合于临床。NSAIDs 致溃疡病患者是由长期服用非甾体抗炎药所致,吡哌美辛腹腔和皮下注射造出模型便与临床致病方式不同;干预中和干预后造模方式,与临床病程进展也不符;此外,动物和人之间存在物种差异如生理代谢、体型大小等,一些动物实验得到的结果可能与临床不符,由一般动物模型得出的结论不能直接运用到人体上。因此,应尽量采用灌胃的方式,在干预前造模,使致病方式贴合于临床,研究结果更为可靠。最后,药物间缺乏对比研究。由于临床工作

中不同胃溃疡病理类型、溃疡深度及大小的具体治疗措施、预后等具有较大差异,虽 NSAIDs 药理作用机制现已十分明确,但具体的致病特点以及药物之间的差异性研究还比较缺乏。应进一步开展实验,明确每个药的特点,包括具体的好发部位、致病强弱、恢复速率等,多开展药物与药物之间不同剂量、不同时间作用下致胃溃疡的对比研究,以便临床医师合理用药,方便研究者根据研究目的选药,为医师和研究者提供更便捷、有效的参考。

建立 NSAIDs 致胃溃疡动物模型是推动胃溃疡领域发展的前提,亦是关键。虽已有相应模型为研究者提供了参考,但仍需进一步的改进和完善。通过对前期问题的改善,可以建立更加统一、科学、可行的 NSAIDs 致胃溃疡动物模型,推动 NSAIDs 致胃溃疡相关副作用的研究和发展。

参 考 文 献 (References)

- [1] LIEN H M, WANG Y Y, HUANG M Z, et al. Gastroprotective effect of *Anisomeles indica* on aspirin-induced gastric ulcer in mice [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2327.
- [2] 陈伟良, 伍振峰, 邓中银, 等. 中医药在抗胃溃疡研究应用中的现状与进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(8): 362-367.
CHEN W L, WU Z F, DENG Z Y, et al. Status and advance in study on anti-ulcer of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2013, 19(8): 362-367.
- [3] LANAS A, CHAN F K L. Peptic ulcer disease [J]. *Lancet*, 2017, 390(10094): 613-624.
- [4] 李岩. 阿司匹林等非甾体抗炎药对消化道的损伤 [J]. *辽宁医学杂志*, 2007, 21(6): 358-362.
LI Y. Injury of Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs to the digestive tract [J]. *Med J Liaoning*, 2007, 21(6): 358-362.
- [5] 刘睿, 郝云涛, 刘欣然, 等. 核桃低聚肽对吡哌美辛致大鼠胃溃疡的作用研究 [J]. *食品研究与开发*, 2021, 42(12): 72-77.
LIU R, HAO Y T, LIU X R, et al. Effect of walnut oligopeptides against indomethacin-induced gastric ulcer in rats [J]. *Food Res Dev*, 2021, 42(12): 72-77.
- [6] HNEPA Y Y, CHOPEY I V, CHUBIRKO K I, et al. Short- and long-term effects of NSAIDs on the gastrointestinal mucosa: complex analysis of benefits and complications prevention [J]. *Wiad Lek*, 2021, 74(4): 1011-1018.
- [7] MOHAMED Y T, NAGUIB I A, ABO-SAIF A A, et al. Role of ADMA/DDAH-1 and iNOS/eNOS signaling in the gastroprotective effect of tadalafil against indomethacin-induced gastric injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113026.
- [8] 唐悦德, 曾锐, 秦旭华, 等. 藏药索珠达西对两种大鼠胃溃疡模型以及对小鼠抗炎镇痛作用的研究 [J]. *时珍国医国*

- 药, 2016, 27(5): 1072–1074.
- TANG Y D, ZENG R, QIN X H, et al. Study on anti-inflammatory and analgesic effects of Tibetan medicine Zuozhu Darcy on two kinds of rat gastric ulcer models and mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(5): 1072–1074.
- [9] 周臻, 李嘉俊. 龙须藤多甲氧基总黄酮对小鼠的急性毒性及抗胃溃疡作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2942–2945.
- ZHOU Z, LI J J. Acute toxicity of total polymethoxyflavones from *Bauhinia championii* in mice and its effects on gastric ulcer [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(12): 2942–2945.
- [10] 梁楚燕, 李焕彬, 侯少贞, 等. 铁皮石斛护肝及抗胃溃疡作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(2): 233–237.
- LIANG C Y, LI H B, HOU S Z, et al. Protective effect of *Dendrobium officinale* on experimental liver injury and gastric ulcer in mice [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2013, 15(2): 233–237.
- [11] YOSHIMI T, YAMAGISHI Y, KANEGAWA I, et al. Study of the inhibitory effects of enteral nutrition formula on indomethacin-induced gastric lesions in mice [J]. Nutrients, 2019, 11(12): 3058.
- [12] RUDRA D S, CHATTERJEE S, PAL U, et al. Newly synthesized 3-indolyl furanoid inhibits matrix metalloproteinase-9 activity and prevents nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulceration [J]. J Med Chem, 2023, 66(13): 8917–8928.
- [13] PIAO X, LI S, SUI X, et al. 1-deoxynojirimycin (DNJ) ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer in mice by affecting NF-kappaB signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 372.
- [14] ATHAYDES B R, ALVES G M, ASSIS A L E M, et al. Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice [J]. Food Res Int, 2019, 119: 751–760.
- [15] 许庆华, 李宗河, 黄菲菲, 等. 雷贝拉唑钠拆分体对大鼠实验性胃溃疡作用的比较研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(8): 917–923.
- XU Q H, LI Z H, HUANG F F, et al. Comparison of the effects of rabeprazole sodium and its racemes on experimental gastric ulcer in rats [J]. Chin J N Drugs, 2015, 24(8): 917–923.
- [16] 杨庆, 陈颖, 王娅杰, 等. 复方梭子蟹胶囊对大鼠胃溃疡模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 160–165.
- YANG Q, CHEN Y, WANG Y J, et al. Effect of compound Suozixie capsule on experimental rat models with gastric ulcer [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(15): 160–165.
- [17] DANISMAN B, CICEK B, YILDIRIM S, et al. Carnosic acid ameliorates indomethacin-induced gastric ulceration in rats by alleviating oxidative stress and inflammation [J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 829.
- [18] EI BADAWY S A, OGALY H A, ABD-ELSALAM R M, et al. Benzyl isothiocyanates modulate inflammation, oxidative stress, and apoptosis via Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathways on indomethacin-induced gastric injury in rats [J]. Food Funct, 2021, 12(13): 6001–6013.
- [19] 包雨晴, 凌云, 石银龙, 等. 不同浸渍条件下大黄黄连泻心汤对胃溃疡热证模型大鼠血清 NO、ET-1 以及 SOD 的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 624–626.
- BAO Y Q, LING Y, SHI Y L, et al. Effects of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction on NO, ET-1 and SOD in rat model of gastric ulcer heat syndrome under different dipping conditions [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(3): 624–626.
- [20] MAHMOUD M F, ABDO W, NABIL M, et al. Apple (*Malus domestica* Borkh) leaves attenuate indomethacin-induced gastric ulcer in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 160: 114331.
- [21] AHMED M A E, MOHANAD M, AHMED A A E, et al. Mechanistic insights into the protective effects of chlorogenic acid against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Modulation of the cross talk between autophagy and apoptosis signaling [J]. Life Sci, 2021, 275: 119370.
- [22] 徐晶晶, 黄萍, 吴清和, 等. 胃疡宁丸抗实验性胃溃疡的药效及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(5): 736–739.
- XU J J, HUANG P, WU Q H, et al. Study on efficacy and mechanism of Weiyangning pills against experimental gastric ulcer [J]. Chin J Chin Mater Med, 2013, 38(5): 736–739.
- [23] 曹春芽, 肖聪颖, 郑钦芳, 等. 紫珠对实验性胃溃疡的保护作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 56–60.
- CAO C Y, XIAO C Y, ZHENG Q F, et al. Protective effects and mechanisms of *Callicarpa Wangtungensis* Chun on experimental gastric ulcer [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2016, 32(4): 56–60.
- [24] PATURI G, BUTTS C A, BENTLEY-HEWITT K L, et al. Apple polyphenol extracts protect against aspirin-induced gastric mucosal damage in rats [J]. Phytother Res, 2014, 28(12): 1846–1854.
- [25] FAN D D, LIN S, SONG Y P, et al. Astragaloside IV protects rat gastric mucosa against aspirin-induced damage [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 41: 47–55.
- [26] 高俊, 丁兴红, 丁志山, 等. 白及对阿司匹林致大鼠胃溃疡的治疗作用研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(2): 182–187, 191.
- GAO J, DING X H, DING Z S, et al. Therapeutic effect of *Bletilla striata* on aspirin-induced gastric ulcer in rats [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2019, 43(2): 182–187, 191.
- [27] BAWISH B M, RABAB M A, GOHARI S T, et al. Promising effect of *Geranium robertianum* L. leaves and *Aloe vera* gel powder on Aspirin[®]-induced gastric ulcers in Wistar rats: anxiolytic behavioural effect, antioxidant activity, and protective pathways [J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(6): 3183–3201.
- [28] 魏丹丹, 郭盛, 宿树兰, 等. 黄秋葵种子油对急性胃溃疡小

- 鼠的保护作用 [J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(3): 334–342.
- WEI D D, GUO S, SU S L, et al. Protective effect of okra seed oil on acute gastric ulcer in mice [J]. J Chin Pharm Univ, 2017, 48(3): 334–342.
- [29] ABD EL-GHFFAR E A, AL-SAYED E, SHEHATA S M, et al. The protective role of *Ocimum basilicum* L. (Basil) against aspirin-induced gastric ulcer in mice: impact on oxidative stress, inflammation, motor deficits and anxiety-like behavior [J]. Food Funct, 2018, 9(8): 4457–4468.
- [30] ONCEL S, GUPTA R, WANG Q, et al. ZINC40099027 promotes gastric mucosal repair in ongoing aspirin-associated gastric injury by activating focal adhesion kinase [J]. Cells, 2021, 10(4): 908.
- [31] RUIZ-HURTADO P A, GARDUÑO-SICILIANO L, DOMINGUEZ-VERANO P, et al. Evaluation of the gastroprotective effects of Chihuahua propolis on indomethacin-induced gastric ulcers in mouse [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111345.
- [32] 王煦, 张娜, 王婷. 木犀草素对吡啶美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(13): 701–706.
- WANG X, ZHANG N, WANG T. Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats [J]. World Chin J Dig, 2021, 29(13): 701–706.
- [33] OCK C Y, PARK J M, HAN Y M, et al. Genetic ablation or pharmacologic inhibition of autophagy mitigated NSAID-associated gastric damages [J]. J Mol Med, 2017, 95(4): 405–416.
- [34] BALAHA M F, ALMALKI Z S, ALAHMARI A K, et al. AMPK/mTOR-driven autophagy & Nrf2/HO-1 cascade modulation by amentoflavone ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113200.
- [35] AFROZ S, IKOMA T, YAGI A, et al. Concentrated phosphatidic acid in cereal brans as potential protective agents against indomethacin-induced stomach ulcer [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(37): 6950–6957.
- [36] KIM Y S, NAM Y, SONG J, et al. Gastroprotective and healing effects of *Polygonum cuspidatum* root on experimentally induced gastric ulcers in rats [J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2241.
- [37] MENDONÇA M A A, RIBEIRO A R S, LIMA A K, et al. Red *Propolis* and its dyslipidemic regulator formononetin: evaluation of antioxidant activity and gastroprotective effects in rat model of gastric ulcer [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2951.
- [38] HALICI Z, POLAT B, CADIRCI E, et al. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers [J]. Chem Biol Interact, 2016, 258: 266–275.
- [39] BOYACIOGLU M, KUM C, SEKKIN S, et al. The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats [J]. Clin Nutr, 2016, 35(2): 428–435.
- [40] ERASLAN E, TANYELI A, GÜLER M C, et al. Agomelatine prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats [J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(4): 984–991.
- [41] MAHMOUD Y I, ABD EL-GHFFAR E A. *Spirulina* ameliorates aspirin-induced gastric ulcer in albino mice by alleviating oxidative stress and inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 314–321.
- [42] AYZAZ M, JUNAID M, ULLAH F, et al. GC-MS analysis and gastroprotective evaluations of crude extracts, isolated saponins, and essential oil from *Polygonum hydropiper* L [J]. Front Chem, 2017, 5: 58.
- [43] BALOGUN M E, BESONG E E, OBIMMA J N, et al. Protective roles of *Vigna subterranea* (*Bambara* nut) in rats with aspirin-induced gastric mucosal injury [J]. J Integr Med, 2018, 16(5): 342–349.
- [44] MANI V, RAMASAMY K, ABDUL MAJEED A B. Anti-inflammatory, analgesic and anti-ulcerogenic effect of total alkaloidal extract from *Murraya koenigii* leaves in animal models [J]. Food Funct, 2013, 4(4): 557–567.
- [45] NABIL M, EL RAEY M A, ABDOW W, et al. Gastro-protective effects of *Albizia anthelmintica* leaf extract on indomethacin-induced gastric ulcer in wistar rats: in silico and *in vivo* studies [J]. Antioxidants, 2021, 10(2): 176.
- [46] 朱小香, 许金森, 萨喆燕, 等. 基于镇痛物质探讨胃溃疡大鼠督脉背段穴位敏化的物质基础 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3613–3616.
- ZHU X X, XU J S, SA Z Y, et al. Study on the material basis of acupoint sensitization of dorsal segment of governor vessel in rats with gastric ulcer based on pain-producing substances [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(6): 3613–3616.
- [47] PRAZERES L D K T, ARAGÃO T P, BRITO S A, et al. Antioxidant and antiulcerogenic activity of the dry extract of pods of *Libidibia ferrea* mart. ex tul. (fabaceae) [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 1983137.
- [48] 吴德松, 符德欢, 赵道强, 等. 网脉囊吾醇提取物抗大鼠实验性胃溃疡作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(7): 782–787.
- WU D S, FU D H, ZHAO D Q, et al. Study on the effects of alcohol extract from *Ligularia dictyonera* (Franch.) Hand. -Mazz. on experimental gastric ulcer in rats [J]. Chin J N Drugs, 2020, 29(7): 782–787.
- [49] HU Y, REN D, SONG Y, et al. Gastric protective activities of fucoidan from brown alga *Kjellmaniella crassifolia* through the NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 149: 893–900.
- [50] MISHRA V, AGRAWAL M, ONASANWO S A, et al. Anti-secretory and cyto-protective effects of chebulinic acid isolated from the fruits of *Terminalia chebula* on gastric ulcers [J]. Phytomedicine, 2013, 20(6): 506–511.
- [51] SINGH R, MISHRA V, PANDETI S, et al. Cytoprotective and Anti-secretory effects of azadiradione isolated from the seeds of *Azadirachta indica* (neem) on gastric ulcers in rat models [J].

- Phytother Res, 2015, 29(6): 910–916.
- [52] SASHIDHARA K V, AVULA S R, MISHRA V, et al. Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents [J]. Eur J Med Chem, 2015, 89: 638–653.
- [53] JAISWAL S K, DUBEY M K, DAS S, et al. Gastroprotective effect of the iridoid fraction from *Barleria prionitis* leaves on experimentally-induced gastric ulceration [J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(10): 738–744.
- [54] BENTLEY-HEWITT K L, PERROTT M, BUTTS C A, et al. Influence of kiwifruit on gastric and duodenal inflammation-related gene expression in aspirin-induced gastric mucosal damage in rats [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13055.
- [55] ADEBAYO-GEGE G, UTHMAN Z S, ADAMS M D, et al. Molecular docking and anti-ulcerative potential of *Cucumis* (L. Inodorous) on ibuprofen induced gastric ulceration in male wistar animals [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114531.
- [56] PETER S J, BASHA S K, GIRIDHARAN R, et al. Suppressive effect of *Spirulina fusiformis* on diclofenac-induced hepato-renal injury and gastrointestinal ulcer in Wistar albino rats: a biochemical and histological approach [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 11–18.
- [57] BERENGUER B, ALARCÓN DE LA LASTRA C, MORENO F J, et al. Chronic gastric ulcer healing in rats subjected to selective and non-selective cyclooxygenase-2 inhibitors [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 442(1/2): 125–135.
- [58] ABDEEN A, ABOUBAKR M, ELGAZZAR D, et al. Rosuvastatin attenuates piroxicam-mediated gastric ulceration and hepato-renal toxicity in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110: 895–905.
- [59] RICORD M, ANDREWS F M, YÑIGUEZ F J M, et al. Impact of concurrent treatment with omeprazole on phenylbutazone-induced equine gastric ulcer syndrome (EGUS) [J]. Equine Vet J, 2021, 53(2): 356–363.
- [60] CHAIRMANDURAI A R, KANAPPA S V, VADREU K M, et al. Recombinant human epidermal growth factor alleviates gastric antral ulcer induced by naproxen; a non-steroidal anti inflammatory drug [J]. Gastroenterology Res, 2010, 3(3): 125–133.
- [61] ABOU-TALEB H A, SHOMAN M E, MAKRAM T S, et al. Exploration of the safety and solubilization, dissolution, analgesic effects of common basic excipients on the NSAID drug ketoprofen [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(2): 713.
- [62] AMAGASE K, IZUMI N, TAKAHIRA Y, et al. Importance of cyclooxygenase-1/prostacyclin in modulating gastric mucosal integrity under stress conditions [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(4): 3–10.

[收稿日期] 2023-12-18

《中国实验动物学报》2024 年征订启事

《中国实验动物学报》由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

开设栏目:研究论著和研究快报。

读者对象:农牧渔业、医学、药学、环保、生物、体育、国防等单位的科技工作者、教育工作者、管理人员以及有关的生产者、大专院校学生等。

刊期及订价:月刊,大 16 开本,140 页。月末出版。每期 50 元,全年 12 期,合 600 元。邮发代号:2-748。

汇款方式:银行转账:中国农业银行股份有限公司北京潘家园支行

账号:11220201040003764

单位抬头全称:中国实验动物学会

请注明订刊数量,并写明刊物寄往地址及收件人。收到汇款后,我们会及时将发票寄给您。