

- [15] 孟彦彬,王文军,吴新辉,等. 柴胡桂枝汤的免疫调节作用的实验研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(7):917-918.
- [16] 谢富仪,纪伟,钱先. 柴胡桂枝汤在风湿病中的应用[J]. 南京中医学院学报, 1994, 10(4):29-30.
- [17] 刘颖,董振华. 柴胡桂枝汤加减治疗 SAPHO 综合征 2 例[J]. 环球中医药, 2012, 5(1):60.
- [18] 任诚. 日本汉方医学皮肤病治疗辑要[M]. 北京:学苑出版社, 2009.
- [19] 刘云忠. 柴胡桂枝干姜汤治疗过敏性皮肤病[J]. 内蒙古中医药, 1995, (S1):67.
- [20] 刘永. 柴胡类方医案 4 则[J]. 北京中医药, 2011, 30(1):61.
- [21] 华华. 应用仲景方治疗皮肤病点滴体会[J]. 实用皮肤病学杂志, 2010, 3(3):164-166.
- (收稿日期:2013-09-09)
(本文编辑:黄凡)

功能性消化不良动物模型及其在中医研究中的应用概述

刘晶 李峰 唐旭东 马捷 刘艳阳 白世敬 吴凤芝

【摘要】 功能性消化不良是一种临床常见的功能性胃肠病,由于发病率高,得到了越来越广泛的关注。疾病模型的建立,有助于进一步研究疾病、评价药物疗效、开发新药。功能性消化不良属于中医“痞满”,“胀满”,“胃脘痛”的范畴,在辨证论治理论指导下,运用中医药治疗本病,效果确切,因此,从中医角度研究疾病发病的生物学机制,探讨中医药的作用机理,将为本病的研究,提供新思路。文章对文献中功能性消化不良动物模型进行系统研究,研究结果将为建立中医“病证结合”动物模型提供前期基础,也为从中医角度研究疾病提供模型支持。

【关键词】 功能性消化不良; 动物模型; 进展

【中图分类号】 R259;R-332 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.12.026

Overview of functional dyspepsia animal model and its application in TCM research LIU Jing, LI Feng, TANG Xu-dong, et al. College of basic medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: LI Feng, E-mail: lifeng95@sina.vip.com

【Abstract】 With high morbidity rate, functional dyspepsia, a common functional gastrointestinal disorder, is getting more and more concern. Building up the model could help to do further research, evaluate the effect of the relative medicine and develop new medicine. In traditional Chinese medicine, this disease belongs to the category of piman (distention and fullness) and weiwantong (epigastric pain). Under the theoretical guidance of treatment based on syndrome differentiation, treating this disease by using Chinese medicinals had a good effect. Therefore, it would provide new thought for the research of this disease to explore the function mechanism of traditional Chinese medicine from the aspect of TCM. This paper carries out systematic research on functional dyspepsia model in literatures, and the research results would provide prophase foundation for establishing "the combination of disease and pattern" in TCM, and also provide modeling support for studying diseases.

【Key words】 Functional dyspepsia; Animal model; Progress

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2013CB531704)

作者单位:北京中医药大学基础医学院[刘晶(博士研究生)、李峰、马捷、刘艳阳(硕士研究生)、白世敬(硕士研究生)、吴凤芝(博士研究生)];中国中医科学院西苑医院(唐旭东)

作者简介:刘晶(1986-),2012级在读博士研究生。研究方向:“脾主运化”的现代生物学机制研究。E-mail:lglangfang@sina.com

通讯作者:李峰(1966-),博士,教授,博士生导师。研究方向:中医“病证结合”规律研究。E-mail:lifeng95@sina.vip.com

功能性消化不良是一种常见的功能性胃肠病。表现为胃和十二指肠功能紊乱引起的症状,经检查排除引起这些症状的器质性疾病的一组临床综合征^[1],根据罗马委员会颁布的功能性胃肠罗马Ⅲ诊断标准,本病主症包括餐后饱胀不适,早饱感,上腹痛,上腹烧灼感^[2]。本病属于中医“痞满”,“胀满”,“胃脘痛”的范畴。目前研究发现,动力障碍,内脏高敏感,胃酸刺激可能是本病的病因与发病机制。根据发病病因及机制制作动物模型,是目前功能性消化不良模型制作的方法所在。依据发病机制及所出现的症状,可将功能性消化不良动物模型分为以下三类:动力障碍型,内脏高敏感型,胃酸刺激型。兹分述介绍。

1 动力障碍型模型

功能性消化不良动力障碍这一机制研究较早,在此基础上制作的动物模型较多,主要包括以下几种。

1.1 阿托品、吗啡造模法

阿托品是胆碱能神经 M 受体阻滞剂,可舒张胃肠平滑肌,从而减慢胃肠运动。运用阿托品制作动物模型,模拟了胃动力下降这一症状,一般用来检测药物的促胃肠动力作用。李冀等^[3]运用阿托品检测了枳术汤的促胃肠动力作用:小鼠在预先使用枳术汤灌胃 20 分钟后,再灌入硫酸阿托品拮抗,发现枳实,白术配比可以对抗阿托品的胃排空及肠推进抑制。郝建军^[4],段嘉川^[5],曾玲等^[6]也用类似的方法检测了胃必欢颗粒,复方芍术颗粒,胃消合剂等中药的促胃肠动力作用。吗啡作用与阿托品相反,它可增加胃、肠平滑肌张力,进而抑制胃肠推进。吗啡法同样用来检测药物的促胃肠动力作用及其作用机制。Lee 等对大鼠注射阿朴吗啡造成动物胃动力下降,用来检测延胡索提取物的促胃肠动力作用^[7]。

1.2 抗肿瘤药物造模法

抗肿瘤药物在治疗癌症肿瘤的同时,有很多副作用。其中胃肠反应是最常见,最明显的不良反应之一。大部分病人在运用药物之后,可能出现食欲减退,恶心,呕吐,腹泻等症状。这些症状与功能性消化不良有相似性。根据这一特点,Takeda 等制作了相关动物模型:运用抗肿瘤药物顺铂对大鼠腹腔给药,可引起大鼠进食量减少及脑肠肽 Ghrelin 的变化^[8]。

1.3 改变胃电节律造模法

研究发现,胃动力障碍与胃电节律紊乱相

关^[9]。Sun 等在狗胃大弯浆膜部植入电极,改变狗的胃电节律,以此模拟功能性消化不良胃电节律紊乱的状态,研究同时发现,体外胃电刺激,可以增加胃的容受性,从而改善功能性消化不良症状^[10]。并且,体外胃电起搏对功能性消化不良的治疗作用也已得到验证^[11]。

2 内脏高敏感型

近年来,越来越多的研究证明,功能性消化不良的发病与内脏敏感性增高有关。炎症损伤,情绪刺激都可能导致内脏敏感性增高。在此理论上建立的模型,已得到了进一步评估与验证。

2.1 碘乙酰胺造模法

碘乙酰胺造模法是根据炎症后内脏敏感性增高的机制设计的。是用 0.1% 的碘乙酰胺蔗糖溶液对出生 10 天的幼年大鼠进行灌胃,在大鼠成年期(8~10 周龄)即成为功能性消化不良模型大鼠^[12]。这一模型已得到了系统性评估,在进食量,胃容受性,内脏神经敏感性,行为学,及相关分子生物学指标方面都与正常组有差异,检测反映的症状与功能性消化不良症状具有很高的相似度。是目前国际上运用较广的模型。

2.2 夹鼠尾法

现代研究发现,功能性消化不良与情绪关系密切。众多功能性消化不良的患者可伴有焦虑、抑郁等情绪状态。情绪刺激也是功能性消化不良可能的病因之一。夹鼠尾法是运用这一原理造模的:用镊子夹鼠尾,以出现尖叫,不破皮为度,连续造模 14 天。夹鼠尾可以刺激大鼠产生焦虑、易激惹等情绪变化,同时也可出现食量减少、胃排空减慢等症状^[13]。这一模型目前使用最为广泛。

3 胃酸刺激型

研究发现,稀酸可以进入胃黏膜下层,刺激胃肠平滑肌收缩从而抑制胃蠕动^[14]。Holzer 等研究发现,稀盐酸可以延缓胃内压恢复,减慢胃排空,刺激胃液分泌^[15],这些症状在一定程度上符合功能性消化不良的症状。Ma 等用不规则喂养加稀盐酸法,制作功能性消化不良中医脾虚证的动物模型^[16]。曹峰等运用冰稀盐酸对大鼠灌胃 2 周,模型符合功能性消化不良中医胃虚水停证的特点^[17]。此外,陈苏宁等用冰食醋对大鼠灌胃,制作功能性消化不良中医脾胃虚寒证模型,并研究发现,模型组大鼠血

浆 MOT 水平、小肠推进比、胃内排空率较正常组均有下降^[18]。Keto 等使用刺激胃酸分泌的五肽胃泌素造模,模型可造成大鼠胃排空下降,血压升高,腹痛等症状^[19]。但目前临床研究发现,功能性消化不良患者,胃酸分泌并不升高,可能是胃肠对胃酸的敏感性增高。因此胃酸刺激型模型可以归于内脏敏感型模型之类。

4 其它造模法

根据功能性消化不良主要症状,这一疾病可以归属于中医“痞满”、“胀满”、“胃脘痛”的范畴。本病多由饮食不节、情志内伤、感受外邪而引发。临床上常见肝胃不和、脾胃虚弱、寒热错杂、饮食积滞等中医证型。模拟中医发病因素,制作中医“病证结合”动物模型,是中医药现代化研究的前提。目前功能性消化不良“病证结合”模型主要有肝郁气滞证,脾胃虚寒证模型。

4.1 肝郁气滞证模型

中医肝郁气滞证与情绪与应激关系密切,而夹鼠尾法与噪音刺激法可以增加神经敏感性,引起动物情绪改变,因而作为肝郁气滞证的主要模型,复合中医“饮食不节”这一病因,可进一步完善模型。不规则喂养法就是根据“饮食不节”引发本病这一理论而设计的。造模方法多为单日进食、双日禁食,常复合其它造模方法,以达到理想效果。高盈竹等使用不规则喂养法加夹鼠尾法,模拟功能性消化不良发病因素制造模型,模型组较对照组大鼠可出现饮水、饮食量逐渐减少,体重呈下降趋势;毛发污黄,干涩无光泽,粪便质软,含水份较多,气味秽臭刺鼻;性情暴躁,易被激惹,甚至相互撕咬,易惊恐,并互相聚集于鼠笼一角情况^[20]。熊武忠^[21]、王渝等^[22]也使用了类似方法造模,探讨了不同中药方剂的药理作用。Daquila 等运用不规则喂养加噪音刺激、明暗颠倒、束缚等多种复合刺激法,制作了中医肝郁气滞证模型^[23]。

4.2 脾胃虚寒证模型

中医脾胃虚寒证以胃脘冷痛、胀痛、喜温喜按为主要特点。多由于素体脾胃虚弱,阳气不足,内伤生冷所致。根据这一病因,目前主要的造模方法是,运用冰的稀酸或冰氢氧化钠溶液对大鼠进行灌胃,破坏胃内原有的酸碱环境。如陈艳芬等用冰氢氧化钠(4℃)对大鼠灌胃,可出现大鼠胃黏膜变化^[24]。彭成等^[25]用 4℃ 食醋对大鼠灌胃,连续 10

天。大鼠可出现活动减少、倦卧少动、扎堆、拱背、反应迟钝、唇色苍白,捉拿时反抗无力,渐见体型瘦弱,体质量下降,便溏,皮毛粗糙稀疏,饮食及饮水量减少等症状。

5 结语

纵观目前功能性消化不良动物模型,最缺少模型的相关评价,因此,很难判定模型是否符合功能性消化不良疾病症状,又由于本病的病因与发病机制不明,使得模型研究进入了一个瓶颈。这就是出现模型制作的方法种类繁多,缺少公认模型的原因。另外,目前模型制作以复制单一症状为主,而针对整个疾病制作的模型较少,尤其缺少中医“病证结合”动物模型。这些影响了进一步研究疾病及从中医角度探求疾病的病因及中药治疗靶点。因此,疾病的发病机制有待进一步研究。在机制明确的基础上,进一步研究和评价模型,是今后模型发展的方向。而新模型的建立,将有助于对功能性消化不良这一疾病进行深入研究。

因此,首先需要明确功能性消化不良的发病机制,只有在机制明确的基础上,才能制作出符合需求的模型。其次,功能性消化不良动物模型如何评价。目前,功能性消化不良的诊断标准主要根据临床症状,且以病人的自我感觉为主,而临床的诊断标准如何运用到模型评价上,哪些检测指标可以用于模型评价,是研究面临的一个问题。另外,如何从中医角度评价模型,也是亟待解决的问题。因此,明确功能性消化不良的发病机制,建立功能性消化不良模型评价体系,是未来研究的方向所在。而从中医角度研究疾病,还需要完善中医“病证结合”动物模型的评价体系。

参 考 文 献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:484.
- [2] 罗马委员会. 功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准[J]. 胃肠病学, 2006,11(12):761-765.
- [3] 李冀,刘蔚雯,肖洪彬,等. 枳术汤治疗功能性消化不良的配伍研究[J]. 中华中医药学刊,2007,02:199-201.
- [4] 郝建军. 胃必欢颗粒治疗功能性消化不良的实验研究[D]. 湖北中医学院,2005.
- [5] 段嘉川. 中药复方芍药颗粒治疗功能性消化不良的药效机理研究[D]. 成都中医药大学,2002.
- [6] 曾玲,江永苏. 胃消合剂治疗功能性消化不良疗效观察及机理研究[J]. 重庆医学,2004,04:612-614.

- [7] Lee TH, Kim KH, Lee SO, et al. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from corydalis tuber, enhances gastrointestinal motor function[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(3):917-924.
- [8] Takeda H, Sadakane C, Hattori T, et al. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism [J]. Gastroenterology, 2008, 134(7):2004-2013.
- [9] 康文全,赵成忠,付剑云,等. 不同亚型功能性消化不良胃肌电活动的研究[J]. 江西医药,2003,03:159-162.
- [10] Sun Y, Chen JD. Gastric electrical stimulation reduces gastric tone energy dependently [J]. Scand J Gastroenterol, 2005, 40(2):154-159.
- [11] 陈英,杨春敏,范勤,等. 心理语言及穴位刺激和胃电起搏协同改善难治性功能性消化不良的胃电紊乱[J]. 中华保健医学杂志,2012,14(2):85-87.
- [12] Liu L S, 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.
- [13] Wei W, Li X, Hao J, et al. Proteomic analysis of functional dyspepsia in stressed rats treated with traditional Chinese medicine "Wei Kangning" [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(9):1425-1433.
- [14] Schuligoi R, Jovic M, Heinemann A, et al. Gastric acid-evoked c-fos messenger RNA, expression in rat brainstem is signaled by capsaicin-resistant vagal afferents [J]. Gastroenterology 1998, 115(3):649-660.
- [15] Holzer P, Painsipp E, Jovic 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.
- [16] Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, et al. Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2013, 38(7):1067-1070.
- [17] 曹峰,傅延龄. 茯苓甘草汤对功能性消化不良大鼠胃液体排空及胃窦一氧化氮及乙酰胆碱酯酶的影响[J]. 中国中医急症,2009,02:256-257.
- [18] 陈苏宁,梁靓靓,史业东. 胃痛痞满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[J]. 世界华人消化杂志,2010,07:699-702.
- [19] Keto Y, Hirata T, Takemoto Y, et al. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats--effects of famotidine and mosapride [J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(2):147-153, e88.
- [20] 高盈竹. 柴芍胃炎颗粒对功能性消化不良模型大鼠胃窦 Cajal 间质细胞表达的影响[D]. 泸州医学院,2012.
- [21] 熊武忠. 欣胃汤对功能性消化不良大鼠胃排空及血清胃泌素的影响[D]. 湖北中医学院,2009.
- [22] 王渝,邵沛,崔丽,等. 小陷胸汤治疗功能性消化不良的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2008,(2):94-96.
- [23] D'Aquila PS, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression[J]. Physiol Behav, 1994, 56(5):861-867.
- [24] 陈艳芬,陈蔚文,李茹柳. 大鼠寒热型胃黏膜损伤模型的研究[J]. 中国药理与临床,2002,18(2):44-46.
- [25] 彭成,罗亮. 过食酸味所致脾虚机理的实验研究[J]. 山东中医学院学报,1989,13(6):373-374.

(收稿日期:2013-10-30)

(本文编辑:蒲晓田)

· 信息之窗 ·

欢迎订购《环球中医药》2013 年合订本

《环球中医药》杂志 2013 年合订本于 2014 年 2 月中旬出版。其中汇集了本刊 2013 年全部 12 期 292 篇精彩文章,约 200 万字,大 16 开,960 页。内容丰富,信息量大,印装精美,是一本不可多得的中医药相关领域的学术参考书,具有一定的保存价值。

《环球中医药》杂志 2013 年合订本每本定价 120 元。免邮费挂刷投寄。

邮局汇款地址:北京市东城区东四西大街 46 号综合楼 203 室,邮编 100711,收款人“环球中医药杂志社”。请在邮局汇款单附言栏注明 2013 年合订本。

咨询请致电:010-65133322 转 5203

本刊对来稿中图、表的有关要求

凡能用文字说明者,尽量不用图表。图表均应有简要的图题和表题。图、表序号一律用阿拉伯数字,分别按其在正文出现的先后次序连续编码,并在正文相应位置标示。

图 在 WORD 文档中出现的图,印刷效果不好,要求另附图片原始文件。

表 一律采用“三线表”,其内容不可与文字和图重复。表内不设备注栏,如有需说明的事项(如 P 值等),以简炼文字写在表的下方,表内依次用 ^a、^b、^c、^d 号标注在相应内容的右上角。表内参数的单位应尽量相同,放在表的右上方;如各栏参数的单位不同,则放在各栏的表头内,(均值 \pm 标准差)用 $(\bar{x} \pm s)$,置于表的右上方。表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般比可准确测量的精度多一位。统计学处理结果统一用 ^a、^b、^c、^d 表示 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。