

· 基础研究 ·

胃动力障碍型功能性消化不良动物模型的建立

吕 林¹ 唐旭东¹ 王凤云¹ 黄穗平² 王 静² 陈 婷¹ 马祥雪³ 程正义⁴

摘要 **目的** 建立一种动力障碍型功能性消化不良动物模型。**方法** 采用碘乙酰胺灌胃+改良小平台法。将 SPF 级 30 只 10 d 龄雄性 SD 幼鼠随机分为正常组、模型 I 组、模型 II 组共 3 组,每组 10 只,正常组给予 2% 蔗糖溶液灌胃(0.2 mL/d);模型 I 组、模型 II 组均给予 0.1% 蔗糖碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃(0.2 mL/d),连续灌胃 6 d。出生后第 43 d,模型 II 组给予改良小平台法处理,每日持续 14 h,连续 14 d。检测抓力、胃排空率、小肠推进率、胃体纵行肌和胃窦环形肌条收缩力,对动物模型进行评价。**结果** 3 组大鼠抓力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与正常组比较,模型 II 组胃排空率及小肠推进率明显降低($P < 0.05$);模型 II 组胃体纵行肌肌条平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min) 振幅均降低($P < 0.05$);模型 II 组胃窦环形肌肌条 Max 振幅、(Max-Min) 振幅、平均周期频率降低($P < 0.05$)。与模型 I 组比较,模型 II 组胃排空率及小肠推进率降低($P < 0.05$);模型 II 组胃体纵行肌肌条平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min) 振幅均降低($P < 0.05$);模型 II 组胃窦环形肌肌条 Max 振幅、Min 振幅、平均周期频率降低,(Max-Min) 振幅升高($P < 0.05$)。**结论** 碘乙酰胺灌胃叠加改良小平台法制作出的功能性消化不良动物模型具有胃动力障碍特征。

关键词 动力障碍;功能性消化不良;碘乙酰胺;改良小平台法;动物模型

Establishment of Model of Functional Dyspepsia with Gastric Motility Disorders LU Lin¹, TANG Xu-dong¹, WANG Feng-yun¹, HUANG Sui-ping², WANG Jing², CHEN Ting¹, MA Xiang-xue³, and CHENG Zheng-yi⁴ 1 Department of Digestology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences/Beijing Institute of Spleen and Stomach Diseases of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091); 2 Department of Digestology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510105); 3 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 4 Department of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Dongfeng Motor Corporation, Hubei (442008)

ABSTRACT **Objective** To establish model of functional dyspepsia with gastric motility disorders. **Methods** Iodoacetamide (IA) gastrogavage and modified multiple platform method (MMPM) were used. Thirty 10-day-old male SD rats were randomly divided into normal group, model I group, and model II group, 10 in each group. Rats in the normal group were administered with 0.2 mL 2% sucrose solution by gastrogavage (0.2 mL per day). Rats in the model I group and model II group were administered with 0.2 mL 0.1% IA sucrose solution (0.2 mL per day). The administration lasted for 6 successive days. To postnatal day 43, rats in the model II group were treated with MMPM for continuous 14 h every day, a total of 14 days. In order to evaluate the animal model, the grip strength, gastric emptying rate, and intestinal propulsive rate, and longitudinal muscle of the gastric body, and gastric antral circular muscle strip contractility were measured. **Results** There was no significant differences in grip strength among the 3

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2013CB531703);国家自然科学基金资助项目(No. 81503567);中国博士后科学基金资助项目(No. 2015M1227, No. 2016T90195)

作者单位:1.中国中医科学院西苑医院消化科/北京市中医脾胃病研究所(北京 100091);2.广东省中医院消化科(广州 510105);3.北京中医药大学研究生院(北京 100029);4.东风汽车公司总医院中医科(湖北 442008)

通讯作者:唐旭东, Tel:010-62835678, E-mail:txdly@sina.com.cn

DOI:10.7661/j. cjim. 20170614. 134

groups ($P > 0.05$). Compared with the normal group, gastric emptying rate and small intestine propulsion rate were significantly lower in the model II group ($P < 0.05$). The average amplitude of longitudinal muscle strips of gastric body were lower; Max amplitude, Min amplitude, (Max-Min) amplitude were also lower in the model II group ($P < 0.05$). Max amplitude of gastric antral circular muscle strip, (Max-Min) amplitude, the average cycle frequency were lower in the model II Group ($P < 0.05$). Compared with the model I group, gastric emptying rate and small intestine propulsion rate were significantly lower in the model II group ($P < 0.05$). The average amplitude of longitudinal muscle strips of gastric body were lower; Max amplitude, Min amplitude and (Max-Min) amplitude also lowered in the model II group ($P < 0.05$). Max and Min amplitude of gastric antral circular muscle strip, (Max-Min) amplitude, and average cycle frequency were lowered, and (Max-Min) amplitude was elevated in Model II Group ($P < 0.05$). Conclusion The model of functional dyspepsia established by IA gastrogavage and MMPM had the characteristics of gastric motility disorders.

KEYWORDS motility disorder; functional dyspepsia; iodoacetamide; modified multiple platform method; animal model

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是由胃和十二指肠功能紊乱引起的一组临床综合征, 主要症状包括上腹痛、上腹灼热感、餐后饱胀和早饱之一或多种, 可同时存在上腹胀、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等, 经检查可排除引起这些症状的器质性疾病。罗马 III 标准将 FD 分为餐后不适综合征和上腹痛综合征^[1]。有关 FD 的病因和发病机制尚未完全阐明, 目前普遍认为, 内脏高敏感性及胃肠动力障碍是 FD 症状发生的主要病理生理学机制。针对症状产生的原因来看, 餐后饱胀不适、恶心、呕吐源于胃排空延迟; 腹痛、嗝气、体重下降是由于内脏高敏感; 体重下降、早饱是由于胃容受性舒张受损导致^[2]。FD 患者胃窦动力降低, 胃排空时间延长发生率达 25%^[3], 胃排空延迟起源于胃动力受损。不同人群中 FD 的患病率不同, 西方国家患病率大约为 20% ~ 25%^[4], 国内为 18% ~ 45%, 占消化门诊的 20% ~ 40%^[5]。由于目前采用的 FD 动物模型尚不能很好的体现 FD 的发病机制特点^[6]。为了更好的深入研究 FD, 需要一种能够模拟出 FD 发病机制的动物模型, 尤其是针对 FD 胃动力障碍发病机制研究所需要的胃动力障碍型 FD 动物模型。

材料与方法

1 实验动物 SPF 级 Spargue-Dawley 雄性乳鼠 30 只, 7 日龄, 带母鼠, 每只母鼠带 10 只幼鼠, 为其提供母乳。母鼠与所带幼鼠为一笼, 饲养于清洁级动物房, 12 h 节律, 室温 (22 ± 2) °C, 湿度 60% ~ 70%。母鼠以全价颗粒饲料喂养, 自由饮水。实验动物均由斯贝福(北京)实验科技有限公司提供。许可证号: SYXK(京)2013-0012, 合格证号: 11401500004829。

2 实验试剂及设备

2.1 小平台站立箱 自制小平台站立箱是在 110 cm × 60 cm × 40 cm 长方形水槽中固定 15 个小平台, 直径 6.5 cm, 高 10.0 cm。

2.2 试剂及仪器 碘乙酰胺: 西奥格玛公司, 批号: 1001437587; 蔗糖: 拜尔迪公司, 批号: 0552C003; SQG-4 八通道器官浴槽系统: 成都仪器厂, 型号: S03140152; YLS-13A 大小鼠抓力测定仪: 上海移数信息科技有限公司。

3 实验方法

造模步骤: 参照参考文献[7], 出生 7 d, 健康雄性 SD 大鼠(幼鼠) 30 只, 全价颗粒饲料喂养母鼠, 适应 3 d。出生第 10 d, 将 SD 雄性幼鼠实验分组: (1) 正常组(10 只): 2% 蔗糖溶液灌胃, 每只 0.2 mL/d; (2) 模型 I 组(10 只): 0.1% 蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃, 每只 0.2 mL/d; (3) 模型 II 组(10 只): 0.1% 蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃, 每只 0.2 mL/d, 连续 6 d; 至出生后第 22 d, 各组幼鼠与母鼠分笼, 每笼 5 只, 全价颗粒饲料喂养。出生第 43 d, 模型 II 组给予改良小平台法处理。

改良小平台法^[8]: 向小平台站立箱水槽中注水, 水温控制在 (22 ± 2) °C, 注水量以水面达到小平台台面下 2.0 cm 为宜。大鼠在小平台上可以自由活动, 一旦进入睡眠状态就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中, 不能休息, 以此造成大鼠劳倦。每日 17:00 - 次日 7:00 进行小平台站立, 持续 14 h, 连续 14 d。

4 模型评价

4.1 一般状态 每天记录大鼠的皮毛、体重、进食量、饮水量等指标, 动态观察大鼠的一般状态。外观: 每日观察大鼠外观, 包括皮毛、耳廓、鼠尾的色泽及

大鼠活动度。记录大鼠每日体重,计算体重变化率。

4.2 病理学观察 造模结束后,每组选取 3 只大鼠,7% 水合氯醛(0.5 mL/100 g)麻醉开腹后迅速取出大鼠胃体长宽约 1 cm × 1 cm 组织和胃窦长宽约 0.5 cm × 0.5 cm 组织,放入 4% 多聚甲醛固定液中,采用组织包埋、脱水后 HE 染色,光镜下观察胃组织形态学情况。

4.3 进食和饮水量 每日上午 10:00 每笼给予 300 g 正常饲料和 400 mL 自来水,记录 6 笼大鼠每日进食量及饮水量情况,然后计算出平均每只大鼠的日进食量和进水量。

4.4 抓力测定 造模结束后,每组大鼠进行抓力测定。右手将大鼠抓住后放在抓力板上,左手向前固定抓力板,右手握住大鼠尾部,左手轻轻松开抓力板,抓力板随右手拉动鼠尾的力量向前滑动,待大鼠用力抓住抓力板时右手应及时加压向后拉,使仪器测量到大鼠的最大抓力,连续测两次取平均值。

4.5 胃排空率测定 参照参考文献[9],各组大鼠禁食 24 h,自由饮水,取 10 g 羧甲基纤维素钠,溶于 250 mL 蒸馏水中,分别加入 16 g 奶粉、8 g 糖、8 g 淀粉和 2 g 活性炭末,搅拌均匀,配制成 300 mL 约 300 g 的黑色半固体糊状物。每只固定灌胃 3 mL。50 min 后予以 7% 水合氯醛麻醉,迅速打开腹腔,结扎贲门和幽门,摘离全胃,用滤纸拭干后称量胃全重。之后沿胃大弯剪开胃体,洗去胃内容物并拭干后称量胃净重,按照公式计算胃排空率。

胃排空率(%) = $[1 - (\text{胃全重} - \text{胃净重}) / \text{灌胃量}] \times 100\%$

4.6 小肠推进率测定 打开大鼠腹腔,分离肠系膜,剪取幽门部至回盲部的肠管,不加牵引平铺于玻璃板上,测幽门至碳末推进前沿的距离及其全长并记录,其比值的百分比即为推进百分率。小肠推进率(%) = 碳末推进距离/小肠全长 × 100%

4.7 胃体、胃窦平滑肌肌条收缩力测定 各组大鼠断颈处死,开腹后迅速取出鼠胃,沿胃小弯剪开,以 4 ℃ Krebs 液(NaCl 118 mmol/L, KCl 4.75 mmol/L, KH₂PO₄ 1.18 mmol/L, MgSO₄ 1.18 mmol/L, CaCl₂ 2.5 mmol/L, NaHCO₃ 25 mmol/L,

葡萄糖 11 mmol/L^[10])漂洗干净,置于硅胶平皿中,大头针固定,小心去除胃黏膜,用眼科剪沿胃大弯剪取胃体纵行肌长宽约 10 mm × 2 mm;分离胃窦,取胃窦环形肌条长宽约 8 mm × 2 mm,两肌条分别两端以 5-0 号丝线结扎,将肌条悬挂于盛有 20 mL Krebs 液的组织浴槽中,上端连接肌张力换能器,下端系于 L 型钩上,37 ℃ 恒温持续通入含 5% CO₂、95% O₂ 的混合气体;实验前,肌张力换能器进行定标处理,给予 1.0 g 前负荷,每 30 min 更换一次 Krebs 液,平衡 1 h,待肌条收缩活动平衡后开始实验,记录肌条运动曲线^[11]。

5 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据分析时先进行正态性检验,分别进行单因素方差分析(ANOVA)。ANOVA 分析时,若满足方差齐性,用 LSD 法进行分析;若方差不齐,则用 Tamhane's T2 进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般状态 正常组大鼠精神好,行动敏捷,毛发光泽、顺滑,皮肤弹性好,大便成形,呈黄褐色,无腥臭;模型 I 组大鼠精神欠佳,行动敏捷,毛发顺滑;皮肤弹性好,便成形,呈黄褐色,无腥臭;模型 II 组大鼠体质明显下降、消瘦,倦怠、嗜卧,大便偏烂,蜷缩,聚堆,食欲明显下降,毛色干枯不荣。

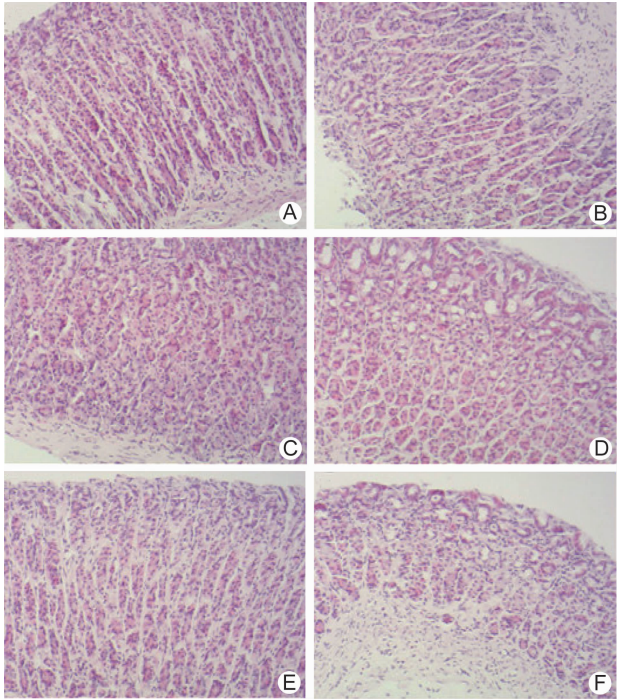
2 各组大鼠体重比较(表 1) 各组大鼠体重每日逐渐增长,其中正常组增长幅度最快。尽管在出生后第 15 d 尚未与母鼠分笼的模型 II 组大鼠体重大于正常组,但是两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);在出生后第 20、25、35、40、45、50、55 d,除了模型 I 组在第 55 d 和模型 II 组在第 35 d,大鼠体重与正常组比较,差异无统计学意义外,其余时间两组大鼠体重较正常组轻($P < 0.05$);出生后第 43 d 开始进行小平台站立,模型 II 组大鼠体重明显增长缓慢,与模型 I 组比较,明显偏低($P < 0.05$)。

3 各组大鼠病理学观察结果比较(图 1) 造模结束后,各组大鼠胃窦和胃体黏膜未见明显损伤,未见炎症细胞浸润。

表 1 各组大鼠体重比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	15 d	20 d	25 d	30 d	35 d	40 d	45 d	50 d	55 d
正常	10	60.36 ± 7.15	87.79 ± 11.51	139.79 ± 15.94	203.77 ± 20.61	247.21 ± 23.73	294.97 ± 31.02	340.61 ± 31.84	386.32 ± 26.66	414.14 ± 32.11
模型 I	10	58.69 ± 8.60	65.22 ± 8.60*	115.13 ± 13.89*	171.91 ± 13.34*	216.25 ± 14.24*	254.96 ± 32.47*	307.78 ± 36.74*	360.85 ± 32.99*	403.96 ± 34.73
模型 II	10	62.68 ± 17.14	72.61 ± 9.73*	121.34 ± 14.24*	183.37 ± 22.19*	232.47 ± 23.45	233.40 ± 20.34*	260.99 ± 22.86* [△]	288.21 ± 17.73* [△]	338.82 ± 19.60* [△]

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$;与模型 I 组同期比较,[△] $P < 0.05$



注:A 为正常组胃体;B 为模型 I 组胃体;C 为模型 II 组胃体;D 为正常组胃窦;E 为模型 I 组胃窦;F 为模型 II 组胃窦
图1 各组大鼠胃窦、胃体组织病理观察结果 (HE, ×100)

4 各组大鼠进食量比较(表 2) 与母鼠分笼给予正常鼠饲料喂养后,各组大鼠每日进食量均逐渐增加,在出生第 21、25、35、40 d,3 组大鼠每日进食量比较差异无统计学意义($P>0.05$);出生后第 43 d 开始进行小平台站立,尤其是在第 45 d,模型 II 组大鼠进食量较之前有明显降低,随后虽然有相应的增加,但是幅度偏缓,并且较正常组和模型 I 组明显降低($P<0.01$)。

5 各组大鼠饮水量比较(表 3) 与母鼠分笼给予正常饮水后,各组大鼠每日饮水量均逐渐增加,在出生第 21、25、35、40 d,3 组大鼠每日饮水量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);然而出生后第 43d 开始进行小平台站立,尤其是在第 45d,模型 II 组大鼠饮水量

较之前有明显降低,随后虽然有相应的增加,但是幅度偏缓,并且较正常组和模型 I 组明显降低($P<0.05$)。

6 各组大鼠抓力、胃排空率与小肠推进率比较(表 4) 与正常组比较,模型 I 组及模型 II 组大鼠抓力差异无统计学意义($P>0.05$),模型 I 组胃排空率及小肠推进率差异无统计学意义($P>0.05$),模型 II 组胃排空率及小肠推进率明显降低($P<0.05$);与模型 I 组比较,模型 II 组大鼠抓力差异无统计学意义($P>0.05$),模型 II 组胃排空率及小肠推进率降低($P<0.05$)。

表 4 各组大鼠抓力、胃排空率及小肠推进率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	抓力(g)	胃排空率(%)	小肠推进率(%)
正常	7	1 806.98 ± 87.07	80.27 ± 1.21	79.12 ± 1.51
模型 I	7	1 826.62 ± 115.87	79.06 ± 0.84	78.19 ± 0.97
模型 II	7	1 768.64 ± 128.02 [△]	54.39 ± 3.36 ^{*△}	62.88 ± 1.09 ^{*△}

注:与正常组比较, * $P<0.05$;与模型 I 组比较, [△] $P<0.05$

7 各组大鼠胃体纵行肌肌条收缩力比较(图 2, 表 5) 与正常组、模型 I 组比较,模型 II 组胃体纵行肌肌条平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min) 振幅均降低($P<0.05$),平均周期频率升高($P<0.05$)。

8 各组大鼠胃窦环形肌肌条收缩力比较(图 3, 表 6) 与正常组比较,模型 II 组胃窦环行肌肌条 Max 振幅、(Max-Min) 振幅、平均周期频率降低($P<0.05$),平均振幅、Min 振幅差异无统计学意义($P>0.05$),模型 I 组(Max-Min) 振幅、平均周期频率降低($P<0.05$)。与模型 I 组比较,模型 II 组 Max 振幅、Min 振幅、平均周期频率降低($P<0.05$), (Max-Min) 振幅升高($P<0.05$)。

讨 论

FD 是一种常见的临床慢性疾病,目前缺乏良好的治疗,这些主要是源于还未能找到一种合适的动物模型,不能够对其发病机制进行进一步的研究。目前针

表 2 各组大鼠进食量比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	21 d	25 d	30 d	35 d	40 d	45 d	50 d	55 d
正常	10	9.63 ± 0.48	13.28 ± 0.78	15.93 ± 0.96	18.33 ± 0.89	21.76 ± 0.91	24.75 ± 0.89	27.99 ± 0.29	31.66 ± 0.29
模型 I	10	9.41 ± 0.38	12.95 ± 0.55	15.53 ± 0.85	17.87 ± 1.03	21.54 ± 1.28	24.11 ± 0.77	27.4 ± 0.73	31.38 ± 0.54
模型 II	10	9.41 ± 0.45	13.23 ± 0.63	15.98 ± 0.83	18.44 ± 0.85	21.55 ± 1.19	15.14 ± 0.97 ^{*△}	23.22 ± 2.28 ^{*△}	24.65 ± 0.79 ^{*△}

注:与正常组比较, * $P<0.01$;与模型 I 组比较, [△] $P<0.01$

表 3 各组大鼠饮水量比较 (mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	21 d	25 d	30 d	35 d	40 d	45 d	50 d	55 d
正常	10	8.96 ± 0.35	14.38 ± 0.97	17.66 ± 0.77	23.76 ± 0.83	27.9 ± 0.63	33.2 ± 0.63	37.25 ± 1.11	41.1 ± 0.95
模型 I	10	8.48 ± 0.21	13.58 ± 0.71	17.1 ± 0.58	22.71 ± 0.81	27.2 ± 0.88	32.92 ± 0.54	37.07 ± 0.88	41.6 ± 0.73
模型 II	10	8.84 ± 0.45	14.08 ± 0.75	17.5 ± 0.64	23.46 ± 0.75	27.2 ± 0.87	20.5 ± 0.53 ^{*△}	34.01 ± 0.56 ^{*△}	30.2 ± 2.11 ^{*△}

注:与正常组比较, * $P<0.05$;与模型 I 组比较, [△] $P<0.05$

表 5 各组大鼠胃体纵行肌肌条收缩参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

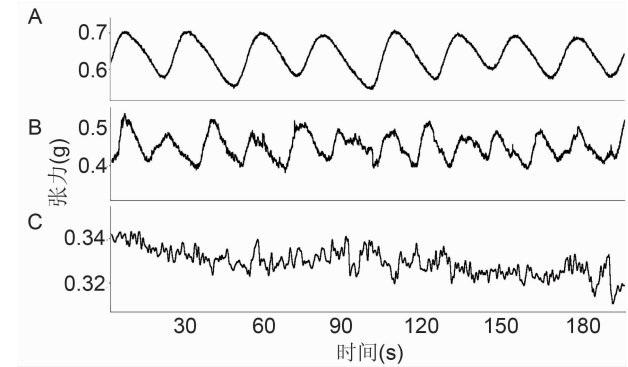
组别	n	平均振幅(g)	Max 振幅(g)	Min 振幅(g)	(Max-Min)振幅(g)	平均周期频率(Hz)
正常	7	0.58 ± 0.09	0.69 ± 0.09	0.52 ± 0.07	0.18 ± 0.04	0.50 ± 0.46
模型 I	7	0.57 ± 0.04	0.65 ± 0.06	0.50 ± 0.05	0.15 ± 0.09	0.35 ± 0.18
模型 II	7	0.27 ± 0.05 * Δ	0.29 ± 0.05 * Δ	0.25 ± 0.05 * Δ	0.03 ± 0.01 * Δ	1.67 ± 0.56 * Δ

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型 I 组比较, $\Delta P < 0.05$

表 6 各组大鼠胃窦环形肌肌条收缩参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

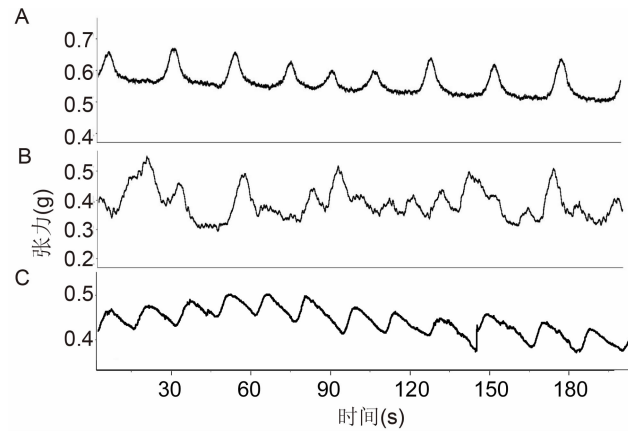
组别	n	平均振幅(g)	Max 振幅(g)	Min 振幅(g)	(Max-Min)振幅(g)	平均周期频率(Hz)
正常	7	0.39 ± 0.09	0.62 ± 0.12	0.33 ± 0.14	0.29 ± 0.25	1.43 ± 0.24
模型 I	7	0.52 ± 0.19	0.55 ± 0.19	0.51 ± 0.21	0.04 ± 0.02 *	1.00 ± 0.30 *
模型 II	7	0.34 ± 0.01	0.43 ± 0.01 * Δ	0.28 ± 0.01 Δ	0.16 ± 0.01 * Δ	0.09 ± 0.01 * Δ

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型 I 组比较, $\Delta P < 0.05$



注:A 为正常组;B 为模型 I 组;C 为模型 II 组

图 2 各组大鼠胃体纵行平滑肌肌条收缩力曲线图



注:A 为正常组;B 为模型 I 组;C 为模型 II 组

图 3 各组大鼠胃窦环形平滑肌肌条收缩力曲线图

对 FD 动物模型的建立主要是基于无明显器质性胃黏膜损伤为原则,从 FD 的症状产生病理机制来看,胃动力障碍占 23%,内脏高敏感占 35%,胃容受性舒张障碍为 40%^[1],其他涉及的病理机制包括胃酸分泌异常,幽门螺杆菌感染,精神心理因素,脑肠轴调节异常。针对 FD 患者有胃酸分泌异常现象,张勇等^[12]采用喂食稀盐酸造成胃电节律失常动物模型;精神心理因素

也能导致 FD 的发生,郭海军等^[13]采用夹鼠尾模拟情志刺激法建立胃动力障碍模型。由于内脏高敏感是 FD 的主要发病机制,为了制作更符合 FD 发病机制的动物模型,Liu LS 等^[7]采用碘乙酰胺灌胃新生幼鼠,建立了内脏高敏感 FD 动物模型,该模型具有内脏高敏感特征,但是对于胃排空影响不大,不具有胃动力障碍特征。

为了建立具有胃动力障碍特征的 FD 动物模型,本造模方法采用先给予碘乙酰胺灌胃,确保该模型是符合 FD 动物模型要求,然后再叠加改良小平台法,建立胃动力障碍特征。出生 10 日幼鼠给予碘乙酰胺灌胃后,模型 I 组和模型 II 组体重低于正常组,每日体重虽有不断增长,但是增长幅度小于正常组,差异有统计学意义,直到出生后第 55 d 后模型 I 组与正常组比较,差异无统计学意义,这与内脏高敏感能够造成 FD 患者体重降低的情况相一致。而进食量、饮水量、抓力、胃排空率和小肠推进率方面与正常组之间的差异无统计学意义,这与 Liu LS 等^[7]既往的研究结果提示胃排空率与正常组之间的差异无统计学意义相一致。从肌条收缩力来看,单纯给予碘乙酰胺灌胃后,模型 I 组胃体纵行肌在平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min)振幅、平均周期频率方面与正常组比较差异均无统计学意义,虽然在胃窦环形肌(Max-Min)振幅、平均周期频率方面小于正常组,但是在平均振幅、Max 振幅、Min 振幅与正常组比较差异无统计学意义。因此,单纯采用碘乙酰胺灌胃不能够造成胃动力障碍 FD 模型。

改良小平台法是一种剥夺异相睡眠方式,模型 II 组给予碘乙酰胺灌胃后叠加改良小平台站立,大鼠体重增长幅度较正常组明显降低,与模型 I 组比较也偏低,模型 I 组在出生后第 55 d 达到与正常组的差异无统计学意义,但是模型 II 组始终是处于偏低状态。研

究结果与既往 Suchecki D^[8] 采用的小平台站立出现体重下降相一致。但是针对进食量减少的情况,小平台站立过程没有提供大鼠饲料,整个模型Ⅱ组少了 14 h 的进食时间,因此与 Suchecki D^[8] 研究结果出现的大鼠进食量增加情况不一致。与正常组比较,模型Ⅱ组叠加改良小平台法后,大鼠进食量和进水量明显降低,并且差异有统计学意义;抓力方面,模型Ⅱ组稍微偏低,差异无统计学意义;模型Ⅱ组胃排空率及小肠推进率明显降低,差异有统计学意义,提示该组大鼠胃动力功能出现障碍。结合肌条实验来看,模型Ⅱ组胃体纵行肌肌条在平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min) 振幅方面均小于正常组,差异有统计学意义,虽然在平均周期频率方面大于正常组,但是却不能有效促进胃排空。既往笔者也发现,近端胃对 FD 之 PDS 患者胃动力影响较大^[14],胃排空主要受到胃体平滑肌收缩力的影响。模型Ⅱ组胃窦环行肌肌条在平均振幅、Max 振幅、Min 振幅、(Max-Min) 振幅、平均周期频率方面均小于正常组,进一步导致胃排空能力降低。因此,叠加改良小平台法后,FD 动物模型具有胃动力障碍特征。

该方法既往刘晶等^[15] 也从内脏高敏感方面进行了评价,具有内脏高敏感的特点,与 Liu LS 等^[7] 的研究结果相一致,因此,该造模方法不仅有内脏高敏感方面的特征而且也有动力障碍方面的特征。由于 FD 可能是一组异质性疾病,是明显的主要症状和范围的变化重叠的病理生理异常^[16],因此存在多种发病机制共存。笔者希望该模型能够为 FD 将来的病理生理机制研究提供基础,为从动力角度研究 FD 的发病机制提供支持。

参 考 文 献

- [1] Tack J, Talley NJ, Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1466–1479.
- [2] Tack J, Caenepeel P, Corsetti M, et al. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(4): 1058–1066.
- [3] Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(8): 862–871.
- [4] Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(3): 175–190.
- [5] Ohara S, Kawano T, Kusano M, et al. Survey on

the prevalence of GERD and FD based on the Montreal definition and the Rome III criteria among patients presenting with epigastric symptoms in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(5): 603–611.

- [6] 吕林, 黄穗平, 王静, 等. 功能性消化不良动物造模方法分析[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(11): 1378–1380.
- [7] 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.
- [8] Suchecki D, Tufk S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat [J]. *Physiol Behav*, 2000, 68(3): 309–316.
- [9] Francis J, Critchley D, Dourish CT, et al. Comparisons between the effects of 5-TH and DL-fenfluramine on food intake and gastric emptying in the rat[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50(4): 581–585.
- [10] Gustafsson AB, Gottlieb RA, Granville DJ. TAT-mediated protein transduction: delivering biologically active proteins to the heart[J]. *Methods Mol Med*, 2005, 112(112): 81–90.
- [11] Liou J, Kim ML, Heo WD, et al. STIM is a Ca^{2+} sensor essential for Ca^{2+} -store-depletion-triggered Ca^{2+} influx [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(13): 1235–1241.
- [12] 张勇, 王振华. 大鼠胃电节律失常模型的建立[J]. *中国实验动物学杂志*, 1996, 6(1): 15–16.
- [13] 郭海军, 林洁, 李国成. 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.
- [14] 吕林, 王静, 唐旭东, 等. 功能性消化不良餐后不适综合征患者 52 例胃中液体食物分布特点[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(7): 455–458.
- [15] 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.
- [16] Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, et al. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2): 296–303.

(收稿:2015-11-25 修回:2017-03-15)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶