

肠易激综合征大鼠模型的复制与评价

杜丽东^{1,2}, 吴国泰^{1,2}, 刘峰林^{1,2}, 景琪¹, 刘五州¹, 任远^{1,2}

(1. 甘肃中医学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730000)

【摘要】 目的 建立肠易激综合征(IBS)大鼠模型,为实验药理学提供方法。方法 采用复合因素诱导大鼠建立IBS模型,测定模型大鼠体重、摄食量、排便情况、自主运动量、胃排空率和肠推进率,分析血清5-HT、血浆SP、VIP含量以及结肠匀浆5-HT、SP、VIP含量变化,测定血液生化指标,显微观察胃窦黏膜和横结肠黏膜组织形态改变。**结果** 造模后各大鼠体重减轻、摄食量减少,排便量增多、出现稀便和无定形软便,自主运动量减少,胃排空率减小、肠推进率加快,血清5-HT含量升高、血浆SP和VIP含量均降低,结肠匀浆5-HT和SP、VIP含量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),血液生化指标未见异常,胃窦黏膜和横结肠黏膜无明显形态改变;匹维溴铵15.0 mg/kg治疗30 d后,大鼠体重、摄食量增加,排便量减少、稀便减少,自主运动量接近正常,血清5-HT含量下降、血浆SP和VIP含量升高,结肠匀浆5-HT和SP、VIP含量下降。**结论** 复合因素随机刺激能成功复制IBS大鼠模型,其病理生理特征与临床研究结果基本吻合。

【关键词】 肠易激综合征;胃肠功能;5-羟色胺;P物质;血管活性肠肽

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 06-0043-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.06.008

Replication and evaluation of a rat model of irritable bowel syndrome

DU Li-dong^{1,2}, WU Guo-tai^{1,2}, LIU Fen-lin^{1,2}, JING Qi¹, LIU Wu-zhou¹, REN Yuan^{1,2}

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Province Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000)

【Abstract】 Objective The aim of this study was to establish a rat model of irritable bowel syndrome. **Methods** Thirty healthy adult SD rats (male:female = 1:1) were divided into normal control group, model group, and positive control group (pinaverium bromide tablets 15.0 mg/kg) for 31 days. Body weight, appetite, defecation, voluntary movement of all the rats were determined. The rates of gastric emptying and small intestinal propulsion rate were measured. The serum 5-HT and plasma SP and VIP or 5-HT, SP, VIP in colon homogenates were assessed by radioimmunoassay. Blood biochemical parameters were measured with an automatic biochemical analyzer. The gastric and intestinal morphology was evaluated by histological examination. **Results** After modeling, the rat weight and food intake were decreased, ad stool quantity was increased. The voluntary movement and gastric emptying rates were decreased, intestinal propulsion rates were increased, and the contents of SP and VIP in blood were decreased, but increased in the colonic homogenate ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After treatment, the food intake was increased and stool quantity was decreased, the rat body weight was significantly increased, the amount of voluntary movement and stool returned near to normal, the 5-HT levels in serum or in colonic homogenate were significantly decreased, but plasma VIP levels were markedly increased, and the SP and VIP contents were significantly decreased in colonic homogenate in the positive control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Hematology indexes had no obvious changes. The gastric and colonic tissue morphology showed no distinct damages caused by the di-

【基金项目】“十二五”国家科技支撑计划项目子课题(No 2011BAI05B0206);甘肃省自然科学基金项目(No 1212RJZA079);甘肃省中药药理与毒理学重点实验室开放基金项目(No ZDSYS-KJ-2012-004)。

【作者简介】杜丽东(1978-),女,在读博士,讲师,研究方向:中药药理与毒理,Tel:13919030726,E-mail: lidong_du@126.com

【通讯作者】任远(1963-),男,教授,博导,研究方向:中药药理与毒理,Tel:0931-8762653,E-mail: Leyuan816@163.com

verse stimulating factors. **Conclusions** The stimulation of composite factors can be used to successfully generate the rat model of irritable bowel syndrome, showing similar clinical manifestation of this disease in humans.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; Gastrointestinal function; 5-HT; Substance P (SP); Vasoactive intestinal peptide

肠易激综合征(IBS) 是现代社 会环境 下消化系 统的多发 病和常见 疾病,表现 为腹部不 适或腹痛,胃 肠动力异 常,大便性 状改变以 及神经精 神改变为 特征的症 候群,因其 缺乏形态 学、生化 等特异改 变,病因 多样且发 病机制尚 不明确^[1]。研究 表明^[2,3], IBS 病人中存 在 5-羟色 胺(5-HT)、P 物质(SP)、血 管活性肠 肽(VIP) 等胃肠激 素水平异 常;多数 患者伴有 抑郁、焦 虑、紧张 等情绪变 化。目前 IBS 动物模 型均不能 完全反应 IBS 复杂的 发病机制 和病理生 理学特征^[4,5]。本研 究采用复 合因素诱 导大鼠建 立 IBS 模 型,为有 效开展治 疗 IBS 的 实验研究 提供依据。

1 材料与方 法

1.1 材料

1.1.1 实验动 物

SPF 级 SD 大鼠 30 只,雌雄 各半,体 重 160 ~ 180 g,由甘 肃中医学 院实验动 物中心提 供【SCXK (甘)2011-0001】,在本 中心无特 定病原体 (specific-pathogen free, SPF) 实 验室饲养 【SYXK (甘)2011-0001】;SPF 级 饲料由北 京科奥协 力饲料有 限公司供 给,室温 (20 ± 2) °C,相 对湿度 30% ~ 40%,12 h 明/12 h 暗交替, 适应 7 d 后开 始实验。

1.1.2 药品与 试剂

匹维溴 铵片,法 国苏威制 药公司, 批号 620016; 5-HT、SP、VIP 放 射免疫试 剂盒及 DAB 显 色剂,武 汉博士德 生物工程 有限公司; 其他试剂 均为分析 纯。

1.1.3 仪器

冰柜(北 京福意电 器有限公司, 中国);烘 箱(上海 岛韩实业 有限公司, 中国);振 荡器(哈 尔滨市东 明医疗器 械厂,中 国);噪 声测定仪 (北京天安 联合科技 有限公司, 中国);电 子天平(德国赛多 利斯,德 国);GC-911-C-放 射免疫计 数器(中 国科技大 学实业总 公司,中 国);自 制敞箱 (80 cm × 80 cm × 40 cm);全 自动生化 分析仪 (Aleyon300, 美国);组 织包埋机 (TEK TEC5, 日本樱花); 全自动密 闭式组织 脱水机 (Tek VIP 5, 日本樱花); 石蜡切片 机(Leica 公 司,德国)。

1.2 方法

1.2.1 造模、 分组与给 药

SD 大鼠 随机分为 正常组 (10 只) 和模型组 (20 只)。正 常组大鼠 分性别每 笼 5 只常 规饲养, 不给任何 刺激。模 型组大鼠 每笼 1 只 孤养,并 加以不可 预见性刺 激,刺激 因子包括 禁水禁食、 昼夜颠倒、 冷刺激、 热刺激、 致痛、制 动、高速 震荡和噪 声共 8 种, 刺激因子 在 40 d 内 随机安排, 每天 1 种, 每种刺激 出现 5 次,每 种刺激不 连续出现, 造模 40 d。刺 激操作方 法:①禁 水禁食: 24h 内断 水断粮; ②昼夜 颠倒: 于 7:00 时 将动物放 入暗室中, 不开灯使 动物处于 黑暗状态; 至 19:00 时 将暗室中 照明灯打 开,使动 物处于光 照状态, 直至次日 早 7 时取 出;③冷 刺激:将 大鼠置于 4°C 冰柜 中 15 min 后 取出;④ 热刺激: 将大鼠置 于 45°C 的 烘箱中 15 min 后 取出;⑤ 致痛:用 止血钳夹 住大鼠距 尾尖 1 cm 处 (用力不 宜过大, 动物发 出哀叫声 即可)持 续 2 min; ⑥制动: 将大鼠置 于固定器 中 5 h;⑦ 高速震荡: 将大鼠放 入振荡器 中,高速 水平震荡 (110 r/min) 15 min 后 取出;⑧ 噪声:将 大鼠置于 玻璃钟罩 内,给 150 dB 闹铃刺 激 10 min。

将模型 动物随机 分为模型 组、阳性 组(匹维 溴铵 15.0 mg/kg 体 重,相当 于临床成 人日用量 的 7 倍), 每组 10 只,按 性别每笼 5 只常规 饲养,于 造模完成 第 2 天起 按 10 mL/kg 体 重容量灌 胃给药, 正常组 与模型组 大鼠灌胃 等容量蒸 馏水,每 天 1 次, 连续 31 d。

1.2.2 检测指 标与方法

(1)体 重、摄食 量:在造 模前、造 模后和 给药第 9、19、29 天 上午 9:00 时 加饲料 100 g, 次日 9:00 时 称剩余 饲料重, 并称体 重,计算 24 h 摄食 量,摄食 量 = (食物 总量 - 食物 余量) / 体 重。

(2)排 便情况: 在造模 前、造模 后和给 药第 10、 20、30 天, 在直径 60 cm 的 圆盆中 盛满水 (水温 10 ± 1°C), 水 中央放 置直径 10 cm 的 柱形平 台,平台 面高出 水面约 1 cm, 将各组 大鼠置于 平台上, 观察各 大鼠 2 h 内 排便情 况,定形 粪便记录 粒数,不 定形或 稀便记录 排便次数; 并对每 粒或每次 粪便性状 评分,泄 泻稀便 计 0 分, 软便无 定形计 1 分, 软便定 形计 2 分, 固体定 形计 3 分, 累积记 录各大鼠 2 h 内 粪便的 评分。

(3)自 主运动量^[6]: 自制敞 箱(高 40 cm, 长宽均

为 80 cm,周壁为黑色,白色地面用黑线划分为面积相等的 25 块),在暗的、无噪音、安静的房间进行。敞箱中央上方 1 m 处悬挂 1 个 100 W 灯泡。造模前、造模后和给药第 10、20、30 天将每只大鼠置于敞箱中央,以 5 min 内大鼠穿越地面方块数作为水平运动得分,以 5 min 内直立次数为垂直运动得分,将得分加和表示大鼠的运动量,每只大鼠测定一次。

(4) 胃肠动力^[7]:第 31 天给药 1 h 后(事先已禁食不禁水 12 h),各组大鼠灌胃半固体糊每只 2.0 mL(配制方法:16 g 奶粉、8 g 糖、5 g 活性炭、10 g 小鼠饲料粉(过 80 目筛)加入 250 mL 的 5% 的羧甲基纤维素悬液中,充分搅拌混匀),30 min 后股动脉放血,取血约 1 mL 加入抗凝管制备血浆,另取血约 2 mL 自然凝固 4 h 制备血清,颈椎脱臼处死大鼠,开腹,结扎幽门和贲门,取胃,用滤纸擦干后称全重,然后沿胃大弯剪开胃体,洗去胃内容物后擦干,称净重。迅速取出小肠,分离系膜,轻轻直铺于水平白色台面上,测量小肠全长(幽门至回盲部距离)及推进距离(幽门至半固体糊前沿的距离)。分别计算胃排空率和肠推进率。

胃排空率(%) = (灌胃半固体糊重 - 胃内残留糊重) / 灌胃半固体糊重 × 100%,其中胃内残留糊重 = 胃全重 - 胃净重;肠推进率(%) = 推进距离 / 小肠全长 × 100%

(5) 血清或血浆、结肠匀浆 5-HT、SP 和 VIP 含量:大鼠动脉血室温静置 4 h,低温离心 3000 r/min × 15 min,分离血清 - 20℃ 保存,抗凝血低温离心

4000 r/min × 15 min,分离血浆 - 20℃ 保存,按试剂盒说明书测定血清 5-HT、血浆 SP 和 VIP 含量;测完肠推进后迅速摘取大鼠肛门上方 3 cm 处结肠 1 ~ 2 cm,用生理盐水洗净内容物,称重后加入冷生理盐水手动研磨制备 10% 的组织匀浆,于 4000 r/min × 20 min 离心,取上清 - 20℃ 保存,按试剂盒说明书测定组织匀浆 5-HT、SP 和 VIP 含量。

(6) 血液生化指标检测及组织形态学检查:大鼠动脉血室温静置 4h,低温离心 3000 r/min × 15 min,分离血清,用全自动生化分析仪测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、葡萄糖(GLU)的水平。

取大鼠胃窦组织和横结肠组织各一块,用 4% 的中性甲醛液固定,行 H-E 染色,光学显微镜下观察胃窦组织和肠黏膜病理组织学改变。

1.3 统计学方法

数据以($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 13.0 软件处理。多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体重变化

与正常组比较,造模后大鼠体重明显减轻(*P* < 0.01),给药第 10 天,各组大鼠体重均有增加,但与模型组差异均无统计学意义;给药第 20 天和第 30 天,阳性组大鼠增加显著(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 IBS 模型大鼠的体重变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 1 Changes of body weight of the rats

组别 Groups	剂量/ mg/kg Dose	造模前体重/g Body weight before modeling	造模后体重/g Body weight after modeling	给药后体重/g Body weight after treatment		
				第 10 天 10 days	第 20 天 20 days	第 30 天 30 days
正常组 Normal control	—	168.4 ± 11.9	220.0 ± 24.1	235.3 ± 27.3	258.7 ± 25.4	297.4 ± 19.3
模型组 Model	—	171.5 ± 13.4**	185.2 ± 18.2**	194.1 ± 20.0**	210.6 ± 18.7**	233.5 ± 27.6**
阳性组 Positive control	15	169.0 ± 14.1**	182.6 ± 22.5**	198.6 ± 23.7	236.3 ± 15.5#	257.8 ± 20.3#

注:与正常组比较 * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01;与模型组比较# *P* < 0.05, ## *P* < 0.01。(下同)

Note. * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, vs. normal control group; # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01, vs. model group. (same as below)

2.2 摄食量变化

与正常组比较,造模后各组大鼠 24 h 内平均摄食量明显减少(*P* < 0.01),给药第 10 天,各组大鼠平均摄食量均有增加,但与模型组差异均无统计学

意义;给药第 20 天和 30 天,阳性组大鼠增加显著(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见图 1。

2.3 排便情况

与正常组比较,造模后各组大鼠 2 h 内排便量明

显增多($P < 0.01$), 给药第 10 天和 20 天, 阳性组大鼠排便量减少($P < 0.05$)。造模后各组大鼠均出现稀便和无定形软便($P < 0.01$), 给药第 10 天, 各组大鼠稀便减少, 以无定形软便为主, 阳性组组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 给药第 20 天和 30 天, 阳性组大鼠固体粒状粪便增多($P < 0.05$)。见表 2, 3。

2.4 自主运动量的变化

与正常组比较, 造模后各大鼠均出现蜷缩、喜卧、萎靡等状态, 自主运动量减少($P < 0.01$), 给药第 10 天和第 20 天, 阳性组大鼠运动量增加, 但与模型组差异无统计学意义; 给药第 30 天, 阳性组大鼠运动量接近正常($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 胃肠动力的变化

与正常组比较, 模型组大鼠胃排空率明显减小、

肠推进率明显加快($P < 0.01$), 阳性组大鼠胃排空率明显增加、肠推进率明显减小($P < 0.05$)。见表 5。

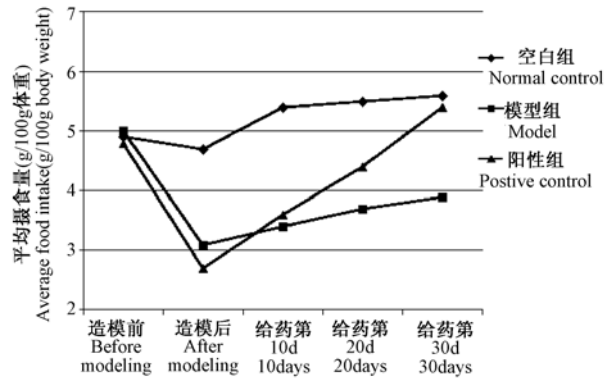


图 1 IBS 模型大鼠 24 h 内平均摄食量变化

Fig. 1 Changes of the 24 h-feed consumption in the rats

表 2 IBS 模型大鼠排便量的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Changes of the quantities of stools in the rats

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	造模前排便 粒数或次数 Grains or frequency of defecation before modeling (n/2 h)	造模后排便粒 数或次数 Grains or frequency of defecation after modeling(n/2 h)	给药后排便粒数或次数(n/2h) Grains or frequency of defecation after treatment		
				第 10 天 Day10	第 20 天 Day20	第 30 天 Day30
正常组 Normal control	—	4.5 ± 2.4	4.1 ± 1.8	5.0 ± 2.1	4.9 ± 2.3	5.5 ± 2.2
模型组 Model	—	4.4 ± 1.7	6.8 ± 1.4 **	7.7 ± 1.8 *	7.4 ± 1.7 *	6.7 ± 1.6
阳性组 Positive control	15	5.1 ± 2.0	6.7 ± 1.6 **	5.3 ± 2.1 #	5.2 ± 2.2 #	5.1 ± 2.0

表 3 IBS 模型大鼠粪便性状总评分的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Changes of the scores of stool characteristics of the rats

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	造模前粪便 总评分 Total defecation scores before modeling	造模后粪便 总评分 Total defecation scores after modeling	给药后粪便总评分 Total defecation scores after treatment		
				第 10 天 Day10	第 20 天 Day20	第 30 天 Day30
正常组 Normal control	—	11.2 ± 4.0	12.6 ± 5.6	15.3 ± 6.4	14.7 ± 7.1	16.2 ± 6.8
模型组 Model	—	12.0 ± 5.2	2.8 ± 1.1	5.4 ± 1.6 **	7.2 ± 4.6 **	9.8 ± 3.7 **
阳性组 Positive control	15	10.8 ± 3.6	3.0 ± 1.3	7.9 ± 2.1 #	11.4 ± 4.4 #	13.9 ± 4.3 #

表 4 IBS 模型大鼠自主运动量的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Changes of voluntary movement of the rats

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	造模前运动量 Voluntary movement before modeling (n/5 min)	造模后运动量 Voluntary movement after modeling (n/5 min)	给药后运动量 Voluntary movement after treatment		
				第 10 天 Day10	第 20 天 Day20	第 30 天 Day30
正常组 Normal control	—	71.2 ± 15.0	67.4 ± 11.6	68.7 ± 14.2	72.9 ± 15.3	68.9 ± 13.4
模型组 Model	—	68.5 ± 14.3	42.8 ± 8.4 **	52.1 ± 14.2 **	50.9 ± 8.3 **	50.1 ± 12.5 *
阳性组 Positive control	15	65.9 ± 10.4	44.6 ± 15.1	58.2 ± 12.5	55.3 ± 11.2	66.8 ± 12.8 #

2.6 血清 5-HT、血浆 SP 和 VIP 含量的变化

与正常组比较,模型组大鼠血清 5-HT 含量明显升高、血浆 SP 和 VIP 含量均明显降低 ($P < 0.01$),阳性组大鼠血清 5-HT 含量明显下降、血浆 SP 含量明显升高 ($P < 0.05$),见表 6。

2.7 结肠匀浆 5-HT、SP 和 VIP 含量的变化

与正常组比较,模型组大鼠结肠匀浆 5-HT 和 SP 含量明显升高 ($P < 0.01$),但结肠匀浆 VIP 含量

变化不明显;阳性组大鼠结肠匀浆 5-HT、SP 和 VIP 含量明显下降 ($P < 0.05, P < 0.01$),见表 7。

2.8 血清 ALT、AST、Cr、TC、TG、TP、ALB、BUN 和 GLU 含量的变化

与正常组比较,模型组和阳性组大鼠血清 ALT、AST、Cr、TC、TG、TP、ALB、BUN 和 GLU 含量,组间差异均无统计学意义,见表 8。

表 5 IBS 模型大鼠胃排空率和肠推进率的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.5 Changes of gastric emptying rates and intestinal propulsion rates in the rats

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	胃排空率/% Gastric emptying rates	肠推进率/% Intestinal propulsion rates
正常组 Normal control	—	55.1 ± 6.7	47.6 ± 7.2
模型组 Model	—	38.5 ± 8.3**	67.7 ± 5.6**
阳性组 Positive control	15	46.5 ± 6.9#	59.8 ± 7.3#

表 6 IBS 模型大鼠血清 5-HT、血浆 SP 和 VIP 含量的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.6 Changes of serum 5-HT, plasma SP or VIP levels in the rats

组别 Groups	剂量 Dose /mg/kg	5-HT ng/mL	SP pg/mL	VIP pg/mL
正常组 Normal control	—	172.23 ± 29.01	46.04 ± 4.96	34.94 ± 3.51
模型组 Model	—	232.67 ± 25.08**	38.62 ± 6.53**	28.48 ± 5.25**
阳性组 Positive control	15	197.36 ± 40.75#	45.57 ± 4.86#	29.89 ± 4.81

表 7 IBS 模型大鼠结肠匀浆 5-HT、SP 和 VIP 含量的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.7 Changes of 5-HT, SP and VIP levels in colon homogenates in the rats

组别 Groups	剂量 Dose mg/kg	5-HT ng/g	SP pg/g	VIP pg/g
正常组 Normal control	—	76.95 ± 7.82	29.83 ± 8.05	69.13 ± 6.28
模型组 Model	—	96.09 ± 8.16**	40.06 ± 6.13**	75.06 ± 8.24
阳性组 Positive control	15	64.47 ± 7.56##	36.16 ± 5.53#	64.93 ± 4.89##

表 8 IBS 模型大鼠血清生化检验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.8 Blood biochemical indexes in the rats

项目 Items	正常组 Normal control	模型组 Model	阳性组 Positive control
ALT (U/L)	32.60 ± 6.70	35.31 ± 9.40	38.07 ± 7.82
AST (U/L)	179.90 ± 22.12	183.07 ± 26.71	199.12 ± 50.91
Cr (μmol/L)	71.40 ± 10.60	67.05 ± 10.50	69.57 ± 8.54
TC (mmol/L)	2.11 ± 0.60	2.17 ± 0.38	2.15 ± 0.28
TG (mmol/L)	0.75 ± 0.24	0.69 ± 0.17	0.78 ± 0.28
TP (g/L)	69.03 ± 4.01	70.08 ± 4.20	72.57 ± 5.54
ALB (g/L)	38.30 ± 2.20	40.22 ± 1.80	41.53 ± 1.88
BUN (mmol/L)	8.13 ± 0.72	8.49 ± 0.67	8.35 ± 0.75
GLU (mmol/L)	6.82 ± 0.31	6.64 ± 0.45	6.39 ± 0.40

2.9 IBS 模型大鼠胃窦、结肠病理学观察

各组大鼠胃黏膜结构完整,无充血、水肿、溃疡、无炎症细胞浸润等组织学改变,胃窦平滑肌细胞及腺体细胞排列紧密,细胞形状规则,细胞间隙均匀;各组大鼠肠黏膜结构完整,无充血、水肿、溃疡、无炎症细胞浸润等组织学改变。见图 2 和图 3(彩插 1)。

3 讨论

目前 IBS 动物模型主要是以中枢(社会心理因素)或外周(肠道炎症、感染因素)为刺激靶点建立的 IBS 模型^[8],本研究根据 IBS 患者的发病特点和主要病因,遴选出 8 种致病因素作为模型复制的刺激因子,采用随机排列,使动物不可预见刺激作用,

造模 40d,基本出现了 IBS 临床病人具备的大体症状,且未见动物死亡,模型比较稳定,更适合进行药效评价和基础研究。

5-HT、VIP 和 SP 是主要的胃肠激素,与 IBS 发生有直接关系,在调节内脏感觉和运动起重要作用^[9]。IBS 患者外周组织 5-HT 含量增高是内脏痛觉过敏的主要发病机制^[10];本研究发现,模型大鼠血清和结肠组织 5-HT 含量明显增高,匹维溴铵治疗 30d 后,阳性组大鼠血清和结肠组织 5-HT 含量明显下降,有利于提高内脏痛阈,消除肠道过敏;本研究中,IBS 模型大鼠结肠组织 SP 含量增加,血浆 SP 含量降低。结肠中 SP 含量的增加可能与模型动物排便增加,胃肠运动亢进有关,与前期研究结果一致^[11];匹维溴铵能明显降低结肠组织 SP 含量,从而改善胃肠动力,消除肠道过敏。VIP 是抑制胃肠运动的主要神经递质之一,具有松弛胃肠平滑肌、促进肠道水和电解质的分泌的功能^[12]。

综上所述,IBS 模型大鼠表现为肠道敏感性较高,肠推进率较大,腹泻明显,脑肠轴 5-HT 和 VIP 过度分泌等病理生理特征,匹维溴铵具有促使其向正常水平恢复的作用。

(本文图 2,3 见彩插 1。)

参 考 文 献

- [1] 张细元,邹开芳,侯晓华. 肠易激综合征病因研究进展[J]. 临床消化病志,2003,15(4):189-191.
- [2] 王景杰,高峰,黄裕新,等. IBS 患者胃肠运动功能的临床研究[J]. 西安交通大学学报(医学版),2002,23(4):423-424.
- [3] Monnikes I, Arnold R, Florin I, et al. The combination of medical treatment plus multi-component behavioral therapy is superior to medical treatment alone in the therapy of irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(4): 981-994.
- [4] 刘清华,李定国. 肠易激综合征动物模型复制思路和方法[J]. 国外医学·消化系疾病分册,2002,22(3):154-159.
- [5] Katz R J, Roth K A, Carroll B. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression [J]. *Neuro Sci Bio behave. Rev*, 1981, 5(2): 247-251.
- [6] 方圆,高峻钰. 吗啡依赖自然戒断后大鼠造抑郁样模型探讨[J]. 中国药物依赖性杂志,2011,20(1): 26-28.
- [7] 尹爱武,高鹏飞,麻黎伟. 厚朴枳实配伍对大鼠胃动力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):175-177.
- [8] 徐俊荣,罗金燕. 肠易激综合征动物模型研究进展[J]. 基础医学与临床,2006,26(8):902-904.
- [9] Tomasz Mach. The brain-gut axis in irritable bowel syndrome - clinical aspects. *Med Sci Monit*, 2004, 10(6): RA125-131.
- [10] Monnikes H, Ruter J, Konig M, et al. Differential induction of c-fos expression in brain nuclei by (noxious) and non-noxious colonic distension; role of afferent C fibers and 5-HT₃ receptors [J]. *Brain Res*. 2003, 966(2): 253-264.
- [11] 李兆申,董文珠,邹多武. 肠易激综合征肠黏膜 SP、VIP、CGRP 变化的研究[J]. 第二军医大学学报,2003,24(2):147-151.
- [12] Evangelista S. Involvement of tachykinin in intestinal inflammation [J]. *Curr Pharm Des*, 2001, 7(1): 19-30.

[收稿日期] 2014-06-20