

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.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.02.018

功能性消化不良动物模型的研究进展

陶睿智¹, 顾任钧², 夏雅雯¹, 韩鸿宽¹, 陆可沁¹, 陆茵¹, 孙广志^{2*}

(1. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 南京中医药大学, 南京 210000; 2. 南京中医药大学第二附属医院, 南京中医药大学, 南京 210000)

【摘要】 功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是临床上的常见病, 其难愈性、易复发的特点使其成为现代难治性疾病之一。由于 FD 病因不明, 其造模方法存在争议, 造模后模型效果的持续时间对于模型合理性有重要参考价值, 但目前缺少全面概括现有模型持续效果的文章。通过模型的持续效果, 将 FD 动物模型概括为持续型和临时型, 以期为该动物模型的建立提供可靠参考。

【关键词】 功能性消化不良; 持续效果; 动物模型; 造模方法

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022) 02-0283-08

Progress of animal models of functional dyspepsia

TAO Ruizhi¹, GU Renjun², XIA Yawen¹, HAN Hongkuan¹, LU Keqin¹, LU Yin¹, SUN Guangzhi^{2*}

(1. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China. 2. the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000)

Corresponding author: SUN Guangzhi. E-mail: zhiguangsun@njucm.edu.cn

【Abstract】 Functional dyspepsia (FD) is a common and recurring disease, which is difficult to treat so it becomes a refractory disease. Because of the unknown etiology of FD, the current modeling method used in animal research remain controversial. The lasting effect of animal models provides an important reference value for potential treatments of FD. However, no article has comprehensively summarized the lasting effect of existing animal models of FD. To provide a reliable reference for establishing an FD animal model, we classify each model as sustained type and temporary type based on its lasting effect.

【Keywords】 functional dyspepsia; duration; animal model; methods of modeling

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

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是以上腹痛、上腹胀满、早饱、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等为主要症状^[1], 排除器质性疾病后的一组临床综合征, 是临床最常见的功能性胃肠疾病之一^[2]。该疾病人群患病率在全球范围内变化很大, 西方国

家的总体患病率较高 (10% ~ 40%), 亚洲的患病率较低 (5% ~ 30%)^[3]。FD 作为一种慢性疾病, 在病程上具有周期性和波动性的特点^[4]。罗马 IV 将 FD 诊断标准总结为: 在过去 3 个月中每周至少有 3 d 伴有消化不良症状, 发病在 6 个月以上, 并且不能通

【基金项目】 国家自然科学基金 (82074312)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82074312).

【作者简介】 陶睿智 (1999—), 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药理学研究。Email: taoruizhi0612@163.com

【通信作者】 孙广志 (1963—), 博士, 博士生导师, 研究方向: 消化系统疾病。Email: zhiguangsun@njucm.edu.cn

过排便而得到缓解^[5-7]。

动物模型已被广泛用于确定 FD 的病理机制的研究,世界各地的研究人员尚未开发出针对 FD 特定的模型和药物^[8]。FD 在病程上有持续时间的特征^[5-7],造模的成功时间与效果的持续时间对于实验者操作以及模型合理性都有重要参考价值,但目前缺少全面概括现有模型持续效果的文章。检索国内外文献,通过分析近几年发表的 FD 的造模方法,从作用机制影响效果的长短将其大致分为持续型和临时型两类^[9],这两类模型在导致 FD 的机制上有着不同特点。由于 FD 的发病机制尚未完全明确,内脏高敏感^[10]、胃顺应性降低^[11]、胃排空延缓^[12]目前被认为是 FD 的关键病理机制,焦虑也是 FD 患者的常见心理状态^[13]。临时型 FD 模型主要通过急性压力刺激、药物临时干预来达到短暂的胃肠动力障碍、内脏敏感性增加以及肠道炎症等;持续型 FD 模型主要通过长期慢性刺激、长期药物干预以及长期多因素干预的方法造成动物胃肠动力障碍、内脏敏感性增高以及胃肠激素紊乱等来模拟 FD 的症状。

本文希望从持续效果来进行 FD 动物模型的分类与整理,以期对 FD 的研究提供帮助。

1 临时型 FD 模型

1.1 浸水压力应激

Lee 等^[14]选取 16 ~ 18 周的 SD 大鼠(250 ~ 300 g),用浸水约束压力进行造模。该课题组设置了 2 h 压力组和 4 h 压力组,大鼠身体被固定在铁笼内,除了头部以外身体浸没在水中(19 ± 1)℃,分别持续 2 h 和 4 h。处死大鼠后测定大鼠十二指肠组织中 occludin 和 ZO-1 蛋白和 mRNA 水平以评价炎症,血浆中 ACTH 和皮质醇的水平以评价应激状态。与空白组相比,4 h 组 occludin 和 ZO-1 蛋白及 mRNA 水平明显降低,ACTH 及皮质醇水平明显升高。该模型通过应激改变肠上皮通透性来诱导炎症,从而模拟 FD 的原发部位之一即十二指肠区域的病理变化。

1.2 酸化刺激

Shin 等^[15]选择 ICR 小鼠 21 ~ 26 g,在末次给药 30 min 后,腹腔注射溶于生理盐水的 0.6% 的醋酸(10 mL/kg)来进行造模,同时灌胃给予 5% 伊文斯兰溶液(0.1 mL/kg),30 min 后处死小鼠来测定小肠推进率,与正常组相比推进率明显降低。Mine 等^[16]给予大鼠结肠注射 0.6% 的醋酸,造成其内脏运动反应(visceromotor response, VMR)明显增加,从

而制备 SD 大鼠内脏高敏感性 FD 动物模型;Kim 等^[17]选取成年雄性 ICR 小鼠,在末次给药 30 min 后,腹腔注射 0.5% 的醋酸,30 min 后处死,观察小肠推进率明显降低。Chen 等^[18]选取成年 SD 大鼠,利用手术结肠滴注 4% 醋酸(1 mL)来进行炎症后肠易激综合征模型的制备,结果发现该模型能使大鼠的胃肠动力明显紊乱该类模型造模时间短且效果明显,能短暂引起胃内压升高,模拟 FD 模型。

1.3 顺铂注射

毕娉娉等^[19]选取 KM 小鼠,腹腔注射顺铂 2 mg/kg,连续 4 d 进行造模。检测相关指标发现小鼠胃排空延缓对照组为 64.03%,而模型组为 93.86%。同时,小肠推进显著增加,对照组为 56.07%,模型组为 73.18%。张广龙等^[20]利用顺铂注射液进行造模,在首次给药 60 min 后,给予成年 SD 大鼠腹腔注射顺铂注射液(6 mg/kg),于 4 d 后处死,测定胃中的残留量,结果显示模型组胃残留率(87.9%)明显高于对照组(44.8%)。Shin 等^[15]同样通过腹腔注射给予 ICR 小鼠 5 mg/kg 的顺铂注射液来延缓小鼠胃排空,使小鼠胃动力下降。

1.4 受体阻断剂/激动剂注射

1.4.1 阻断 M 受体

Chang 等^[21]选取成年 KM 小鼠,通过末次给药 1 h 后,腹腔注射阿托品注射液(1.5 mg/kg)来复制胃肠动力障碍模型。测定胃排空率以及激素变化来评价小鼠胃肠动力的变化;放射免疫法测试大鼠胃肠激素在体内血浆、胃窦、十二指肠、下丘脑含量的变化。结果表明,阿托品组胃排空能力降低,小肠推进率降低,胃泌素含量下降,血管活性肠肽含量升高,造模成功。Zhang 等^[22]选取 8 周龄 SD 大鼠,腹腔注射 1 mg/kg 的阿托品,15 min 后观察胃慢波频率,发现其频率紊乱。

1.4.2 阻断阿片受体

He 等^[23]选取 KM 小鼠进行慢性便秘(STC)造模,灌胃给予小鼠 10.0 mg/kg 洛哌丁胺每天 2 次,持续 10 d。对排便频率、湿便重、干便重进行评估。Shin 等^[15]通过腹腔注射给予 ICR 小鼠 5 mg/kg 的洛哌丁胺来延缓小鼠胃排空(空白组为 50.2%,模型组为 34.9%),造成胃肠动力障碍。

1.4.3 激动 α_2 肾上腺素受体

Mine 等^[16]利用可乐定(0.03 mg/kg)给予 ddY 小鼠皮下注射来进行 FD 动物模型的造模,能够引起内脏运动反应增加,改变干湿便重;邹璇^[24]选取 200 g 左右的成年 SD 雄性大鼠,在末次给药后 30 min,给予模型组以及给药组皮下注射 100 μ g/kg 可

乐定(CD)进行造模并 30 min 后对模型进行评价,其胃顺应性及胃排空率均下降。

1.4.4 激动多巴胺受体

Kanemasa 等^[25]选取 6 周成年 Wistar 大鼠,末次给药 15 min 后,皮下注射 3 mg/kg 或口服 20 mg/kg 吗啡来模拟胃肠动力障碍模型,60 min 处死后测定小肠推进,发现同对照组相比明显降低;同样, Mine 等^[16]利用吗啡(1 mg/kg)皮下注射复制 ddY 小鼠 FD 模型,能够造成内脏运动反应增加。

2 持续型模型

2.1 长期高脂饮食

Zhou 等^[26]选取雄性 SD 大鼠(100 ~ 150 g),空白组给予普通饮食(11.3%大卡的脂肪),模型组给予高脂饮食(58%大卡的脂肪),给予 2 周后,处死动物并测定胃排空率,发现高脂饮食大鼠排空率降低了 26%。

2.2 慢性压力应激

Liang 等^[27]选取雄性 Wistar 大鼠(180 ~ 220 g),通过夹尾使大鼠焦虑和紧张,持续 30 min 后,让大鼠以适当速度在特定跑步机上跑步 10 min,使大鼠疲劳。每日 4 次,连续 10 d。测定胃排空率、小肠推进率以及血清 MTL、VIP 等水平,发现胃排空率和小肠推进率明显降低,MTL 较对照组明显降低,VIP 水平明显升高。大鼠胃肠蠕动减慢,出现运动障碍,符合 FD 的特征。谭树慧等^[28]通过对 SD 大鼠每次随机采用慢性应激束缚、食物剥夺、过度疲劳等刺激方式复制 FD 动物模型,相邻 2 d 采用不同的慢性刺激方式,连续刺激 21 d。此法认为大鼠长期受到不规律的慢性刺激,长期处于应激状态下,出现 FD 症状。范梦男等^[29]采用改良郭氏夹尾刺激法联合张氏不规则喂食法复制雄性 SD 大鼠 FD 模型。将使用纱布包裹的夹钳连续不断地夹大鼠尾巴末端 1/3 处,每次夹尾刺激持续 30 min,每天 1 次,以此激怒大鼠并使其互相厮打,连续 21 d。王璟等^[30]、王敏等^[31]采用了夹尾激怒加不规律饮食法造模。此法相对缓和,每日夹尾次数下降,通过长期的夹尾刺激引起大鼠内脏敏感性增加,贴合临床 FD 的症状。

2.3 c-Kit 单克隆抗体注射

陈峭等^[32]选取 SD 大鼠,腹腔注射抗 c-Kit 单克隆抗体(ACK2)各 100 μ g,2 d 1 次,连续 5 次。2 周后取材前给予大鼠半固体糊,30 min 后测定胃残留率、小肠推进率以及 Cajal 细胞超微结构。结果发现与对照组相比,模型组胃残留率显著增加,小肠推

进率显著减少,Cajal 间质细胞呈凋亡样改变,从而造成小鼠持续胃肠动力障碍。

2.4 碘乙酰胺灌胃

吕林等^[33]采用碘乙酰胺灌胃结合改良小平台法。选取 10 只 SD 幼鼠,给予 0.1%蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃(0.2 mL/d),连续灌胃 6 d。出生后第 43 天,给予改良小平台法处理,造成小鼠劳倦,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均降低;吴震宇等^[34]选取 9 只 10 日龄 SD 大鼠,给予每天 0.2 mL 灌胃,持续 6 d。灌胃结束后各组大鼠正常饲养至 7 周龄,7 周龄起以郭氏夹尾刺激至 8 周龄。检测大鼠胃敏感性、顺应性、胃排空率等指标均降低。同样 Zhang 等^[22]通过选取 10 日龄 SD 大鼠灌胃给与 2%蔗糖的 0.1%碘乙酰胺溶液(每天 0.2 mL)进行 FD 的造模,能够减慢大鼠胃排空,造成胃慢波频率紊乱。

2.5 三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)注射

Winston 等^[35]选取 10 日龄雄性 SD 大鼠,从其肛门向结肠中插入 2 cm 导管,肠内注射 0.2 mL 用 10%乙醇溶解的三硝基苯磺酸(130 mg/kg),将动物以朝下的姿势保持约 2 min,并保持肛门闭合 1 min,以防止 TNBS 溶液泄漏来诱导新生儿动物结肠炎。给予液体营养餐并进行大鼠饱腹感和胃排空检测,结果表明模型大鼠与空白组相比进食量减少且胃排空延迟。该方法选取 10 日龄动物造成其幼年损伤,引发炎症及内脏高敏感,持续效果时间长。

2.6 新型序贯应激法

景富春等^[36]运用新生幼崽胃刺激法和母婴分离法 2 种方法并结合束缚应激法刺激幼龄动物,造成焦虑,从而建立持续型胃高敏感大鼠模型。该课题组选取 1 日龄 SD 大鼠,自出生后第 2 天起,每天与母鼠分离 3 h,至 3 周结束。同时幼鼠于出生后第 10 天起给予 0.1%碘乙酰胺的 2%蔗糖溶液灌胃(每只 0.2 mL),持续 6 d,并于第 8 周进行束缚应激实验,持续 90 min 后放回原笼,持续 7 d。分别于灌胃后第 2 ~ 6、18、56 天进行称重,进行旷场试验、胃排空试验,评价胃黏膜炎症反应等。结果表明,模型组大鼠体重低于空白组,胃排空率降低,大鼠在中央格停留时间、穿行格数、直立次数明显减少,符合焦虑样 FD 模型。

3 总结

本文通过对近年来 FD 动物模型的整理(见表

1),初步根据造模时间和持续效果时间的长短将FD动物模型分为临时型和持续型。总结发现临时型造模方法主要有急性刺激、药物干预等。其中浸水约束压力主要利用急性压力会破坏肠道稳态,短暂引起十二指肠和胃运动障碍^[14],通过增加黏膜GDNF扩增ISC和EC细胞分化诱导内脏超敏反应^[37];酸化刺激导致胃排空延迟,胃肠功能调节障碍以及内脏超敏感^[38];顺铂等化疗药物可作用于延髓呕吐中枢,并直接损伤胃黏膜而引起呕吐恶心等胃肠道毒副反应^[39];阿托品、洛哌丁胺、可乐定、多巴胺可分别阻断胃肠道平滑肌的受体如M受体^[40]或阿片受体^[41]以及激动 α_2 肾上腺素受体^[16]、多巴胺受体^[42]来松弛平滑肌而造成胃肠动力障碍,模拟FD的症状。该方法持续效果较短,药物代谢之后,胃肠动力恢复,具有起效快,造模简单的优点,可以基本模拟FD临床上腹痛及烧灼或便秘等症状。该模型以胃排空率、小肠推进率降低及胃肠激素紊乱为指标,多选用成年动物。

持续型造模方法主要有慢性刺激、药物干预、母婴分离、不规则喂食等。其中慢性高脂饮食通过上调胃肌层神经丛中胆汁酸受体TGR5和nNOS,影响胃肠激素水平如GLP-1的表达来延缓胃排空^[26];持续压力通过影响胃肠动力以及激素的分泌,造成持续性的胃肠敏感性增加、功能障碍和消化不

良^[43];体内注射c-Kit单克隆抗体(ACK2),可以造成肠道动力基本单位Cajal间质细胞损伤^[44-45],从而导致小肠的异常运动^[46];碘乙酰胺通过诱导细胞缺氧、胃肠黏膜损伤而引起动物焦虑和抑郁^[47],造成动物胃肠道固有损伤及炎症反应;三硝基苯磺酸通过引起Th1型炎症反应^[48]来造成胃肠动力障碍。该模型可以基本模拟FD临床上焦虑、早饱、食欲不振等症状^[49-50],以动物体重下降,进食量减少,胃排空率及小肠推进率下降、胃肠激素紊乱为评价指标,既可选用成年动物,也可选用幼年动物。

临时型造模模型成功时间多在当天,在模拟症状方面效果明显,适用于针对某一症状的动物实验研究,其持续效果也相对短暂,多利用当天进行模型评价。但临时型往往难以从整体上反应FD的病证^[51],其在效果上还有待改进。如今脑-肠轴以及肠道菌群的研究成为热点^[52],压力已被证明对于脑-肠轴具有深刻影响,是多种慢性消化系统疾病和肠道型炎症疾病的诱因^[53],神经胃肠病学与FD存在着密切联系^[54]。临床上FD大多病程迁延,大约50%患有FD的人有持续性症状^[4],其与患者的社会心理状态以及压力影响有关。采用持续型方法进行FD造模虽然造模时间长,但可以基本模拟病人焦虑以及压抑的特点,表现出FD作为慢性消化道疾病的症状,与临床具有更高的吻合度。

表1 FD动物模型汇总表

Table 1 Summary of FD animal models

分类方式 Classifications	模型类别 Types	动物 Animals	方法 Methods	造模成功时间 Modeling success time	造模持续时间 Modeling duration	原理 Principles
持续效果 Lasting effect	临时型 Temporary type	成年SD大鼠 Adult SD rats	浸水约束压力 Immersion restraint pressure	约束4 h Restraint for 4 h	1 d	浸水压力刺激,产生肠道应激和炎症反应 Immersion pressure stimulates intestinal stress and inflammatory response
		成年SD大鼠/成年ICR小鼠 Adult SD rat/Adult ICR mice	酸化刺激 Acidification stimulation	造模后30 min 30 min after modeling	1 d	酸化胃肠道,刺激引起内脏高敏感性,延迟胃排空 Acidify the gastrointestinal tract, stimulate the visceral hypersensitivity and delay gastric emptying
		成年SD大鼠/成年ICR小鼠/成年KM小鼠 Adult SD rat/Adult ICR mice/Adult KM mice	顺铂注射 Cisplatin (i.p.)	造模后4 d内 Within 4 d after modeling	4 d	抗癌药物的胃肠道副作用导致恶心呕吐,造成胃动力障碍 Gastrointestinal side effects of anticancer drugs lead to nausea and vomiting, resulting in gastric motility disorders
		成年KM小鼠/成年SD大鼠 Adult KM mice/Adult SD rat	阿托品注射 Atropine (i.p.)	造模后1 h内 Within 1 h after modeling	1 d	阻断M胆碱受体,松弛胃肠道平滑肌,造成胃肠动力障碍 Block muscarinicreceptor to relax gastrointestinal smooth muscle and cause gastrointestinal motility disorder

续表 1

分类方式 Classifications	模型类别 Types	动物 Animals	方法 Methods	造模成功时间 Modeling success time	造模持续时间 Modeling duration	原理 Principles
持续型 Sustained type		成年 KM 小鼠/成年 ICR 小鼠 Adult KM mice/Adult ICR mice	洛哌丁胺灌胃/腹腔注射 Loperamide (i.g/i.p.)	造模后 8 h 内 Within 8 h after modeling	1 d	阻断阿片受体,抑制乙酰胆碱和前列腺素的释放,抑制平滑肌收缩 Block opioid receptor and inhibit the release of acetylcholine, prostaglandins and inhibit the contraction of smooth muscle
		成年 SD 大鼠/成年 ddY 小鼠 Adult SD rat/Adult ddY mice	可乐定注射 Clonidine (i.p.)	造模后 30 min 30 min after modeling	1 d	激动 α_2 肾上腺素受体,舒张小肠平滑肌,造成胃肠动力障碍 Activate α_2 adrenoceptor to relax small intestinal smooth muscle, causing gastrointestinal motility disorder
		成年 Wistar 大鼠/成年 ddY 小鼠 Adult Wistar rat/Adult ddY mice	多巴胺受体激动剂注射 Dopamine receptor agonist (i.p.)	造模后 60 min 60 min after modeling	1 d	激动胃肠道多巴胺受体,松弛胃部平滑肌,造成胃肠动力障碍 Activate the dopamine receptor of gastrointestinal tract to relax the smooth muscle of stomach and cause gastrointestinal motility disorder
		成年 SD 大鼠 Adult SD rat	长期高脂饮食 Long-term high-fat diet	造模后 14 d 内 Within 14 d after modeling	14 d 以上 More than 14 days	高脂饮食,影响胆汁分泌和胃肠激素表达 High-fat diet affects bile secretion and gastrointestinal hormone expression
		成年 Wistar 大鼠 Adult Wistar rat	夹尾刺激 Tail-clip irritation	造模后 10 d/21 d 内 Within 10 d/21 d after modeling	10 d/21 d 以上 More than 10/21 days	夹尾结合强迫运动,产生焦虑紧张情绪,增加内脏敏感性 Tail clamping combined with forced exercise can produce anxiety and increase visceral sensitivity
		成年 SD 大鼠 Adult SD rat	c-Kit 单克隆抗体注射 C-kit monoclonal antibody (i.p.)	造模后 10 d 内 Within 10 d after modeling	14 d 以上 More than 14 days	导致 Cajal 间质细胞凋亡样改变,造成胃肠动力障碍 Apoptosis-like changes in Cajal stromal cells result in gastrointestinal motility disorders
		幼龄 SD 大鼠 Neonatal SD rat	碘乙酰胺灌胃 Iodoacetamide (i.g.)	造模后 6 d 内 Within 6 d after modeling	56 d 以上 More than 56 days	损伤黏膜,刺激胃肠道产生高敏感性,降低胃顺应性 The damage of mucosa leads to gastrointestinal high sensitivity and reduces gastric compliance
		幼龄 SD 大鼠 Neonatal SD rat	三硝基苯磺酸注射 TNBS injection	造模后 1 d 内 Within 1 d after modeling	56 d 以上 More than 56 days	刺激胃肠道炎症反应,产生饱腹感,造成胃肠动力障碍 Stimulate the inflammatory of gastrointestinal tract to produce a sense of satiety and gastrointestinal motility disorder
		幼龄 SD 大鼠 Neonatal SD rat	新型序贯应激法 New sequential stress method	造模 18 d 后 18 d after modeling	56 d 以上 More than 56 days	束缚应激结合母婴分离产生焦虑,刺激胃肠炎症反应,造成内脏高敏感性 Restraint stress combined with mother-infant separation produces anxiety to cause gastrointestinal inflammatory response and visceral hypersensitivity

现今 FD 的病因病机还不完全明确,并没有一个模型能够完全模拟 FD 的症状,临床与模型间的“沟壑”客观存在,这需要科研工作者从临床出发,

进行更进一步的研究。发病部位及机制上,应聚焦于上消化道。胃以及十二指肠的功能紊乱是 FD 病理生理学的基础,对 FD 中胃及十二指肠病理学的

细致认识有助于我们发现新的生物标记物和治疗靶点;动物模型的选择和探究上,应当分型论治,先明确功能性消化不良的亚型及其区别,寻找稳定可靠具有代表性且的动物模型。

参 考 文 献(References)

- [1] Potter M, Talley NJ. New insights into functional dyspepsia; further evidence for postprandial distress syndrome as a distinct disease [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 217–218.
- [2] Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, et al. Functional dyspepsia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17081.
- [3] Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(2): 167–174.
- [4] Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1689–1702.
- [5] 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. Study on clinical characteristics of Rome IV standard subtype of functional dyspepsia [J]. *Chin Gen Prac*, 2019, 22(13): 1582–1587.
- [6] Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380–1392.
- [7] Madisch A, Andresen V, Enck P, et al. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115(13): 222–232.
- [8] Camilleri M, Bueno L, Andresen V, et al. Pharmacological, pharmacokinetic, and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1319–1331.
- [9] Ye Y, Wang XR, Zheng Y, et al. Choosing an animal model for the study of functional dyspepsia [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 1531958.
- [10] Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders; consistent findings from five different patient cohorts [J]. *Gut*, 2018, 67(2): 255–262.
- [11] Asano T, Aida S, Suemasu S, et al. Aldioxa improves delayed gastric emptying and impaired gastric compliance, pathophysiologic mechanisms of functional dyspepsia [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17519.
- [12] Camilleri M, Chedid V, Ford AC, et al. Gastroparesis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 41.
- [13] Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H, et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study) [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(7): e13319.
- [14] Lee HS, Kim DK, Kim YB, et al. Effect of acute stress on immune cell counts and the expression of tight junction proteins in the duodenal mucosa of rats [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(2): 190–196.
- [15] Shin SJ, Kim D, Kim JS, et al. Effects of gamisoyo-san decoction, a traditional Chinese medicine, on gastrointestinal motility [J]. *Digestion*, 2018, 98(4): 231–237.
- [16] Mine Y, Itakura T, Oku S, et al. DSP-6952, a novel 5-HT₄ receptor partial agonist, inhibits visceral hypersensitivity and ameliorates gastrointestinal dysfunction in experimental animals [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 826: 123–132.
- [17] Kim JN, Nam JH, Lee JR, et al. The traditional medicine banhasasim-tang depolarizes pacemaker potentials of cultured interstitial cells of Cajal through M3 muscarinic and 5-HT₃ receptors in murine small intestine [J]. *Digestion*, 2020, 101(5): 536–551.
- [18] Chen Y, Xiao S, Gong Z, et al. Wuji wan formula ameliorates diarrhea and disordered colonic motility in post-inflammation irritable bowel syndrome rats by modulating the gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2307.
- [19] 毕娉娉, 陈斯琪, 张广龙, 等. 连翘酯苷 A 对化疗模型小鼠胃肠动力障碍的改善作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 105–111.
Bi PP, Chen SQ, Zhang GL, et al. Effect of forsythin a on gastrointestinal motility disorder in chemotherapy model mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2021, 27(1): 105–111.
- [20] 张广龙, 毕娉娉, 李雅琦, 等. 6-姜酚对化疗性大鼠胃动力障碍的影响及作用机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 84–88.
Zhang GL, Bi PP, Li YQ, et al. Study on the effect and mechanism of 6-gingerol on chemotherapeutic gastric motility disorder in rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2021, 37(1): 84–88.
- [21] Chang X, Wang S, Bao YR, et al. Multicomponent, multitarget integrated adjustment - Metabolomics study of Qizhiweitong particles curing gastrointestinal motility disorders in mice induced by atropine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 14–21.
- [22] Zhang S, Li S, Liu Y, et al. Electroacupuncture via chronically implanted electrodes improves gastric dysmotility mediated by autonomic-cholinergic mechanisms in a rodent model of functional dyspepsia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(10): e13381.
- [23] He Q, Han C, Huang L, et al. Astragaloside IV alleviates mouse slow transit constipation by modulating gut microbiota profile and promoting butyric acid generation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9349–9361.
- [24] 邹璇. 芍药苷对大鼠功能性消化不良的影响及其机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学; 2020.
Zou X. Effect of paeoniflorin on functional dyspepsia in rats and its mechanism [D]. Dalian: Dalian Medical University; 2020.
- [25] Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, in *in vitro* and *in vivo* models of opioid-induced constipation [J].

- Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(5): e13563.
- [26] Zhou H, Zhou S, Gao J, et al. Upregulation of bile acid receptor TGR5 and nNOS in gastric myenteric plexus is responsible for delayed gastric emptying after chronic high-fat feeding in rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 308(10): G863-G873.
- [27] 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.
- [28] 谭树慧, 任卫琼, 夏伯候, 等. 醋炙乌药-木香对肝郁气滞型功能性消化不良模型大鼠胃排空及胃肠激素的影响 [J]. 中国药房, 2019, 30(5): 684-688.
- Tan SH, Ren WQ, Xia BH, et al. Effects of vinegar roasted black medicine and wood incense on gastric emptying and gastrointestinal hormones in rats with liver stagnation type functional dyspepsia [J]. Chin Pharm, 2019, 30(5): 684-688.
- [29] 范梦男, 张博, 陈苏宁. 胃痛消痞方对肝郁脾虚型功能性消化不良大鼠 5-HT 及其受体表达影响的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 229-232, 299.
- Fan MN, Zhang B, Chen SN. Experimental study on the effect of Weitong Xiaopi Recipe on the expression of 5-HT and its receptor in rats with functional dyspepsia of liver depression and spleen deficiency [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(11): 229-232, 299.
- [30] 王璟, 万春平, 杨榆青, 等. 香苓开胃方对功能性消化不良大鼠干预效应及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 4129-4132.
- Wang J, Wan CP, Yang YQ, et al. Study on the intervention effect and mechanism of Xiangling Kaiwei formula on rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(8): 4129-4132.
- [31] 王敏, 曾代文, 温珠明. 疏肝和胃方对肝郁脾虚证功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(3): 8-12.
- Wang M, Zeng DW, Wen ZM. Effect of Shugan Hewei Recipe on Cajal stromal cells in rats with functional dyspepsia of liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. Pract J Clin Med, 2020, 17(3): 8-12.
- [32] 陈峭, 谢胜, 周晓玲, 等. “以俞调枢”法对胃肠动力障碍模型大鼠消化道内 Cajal 间质细胞超微结构表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2959-2962, 3113-3114.
- Chen Q, Xie S, Zhou XL, et al. Effect of “Shu tiaoshu” method on the ultrastructural expression of Cajal stromal cells in the digestive tract of rats with gastrointestinal motility disorder [J]. Chin Archives Tradit Chin Med, 2019, 37(12): 2959-2962, 3113-3114.
- [33] 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): 944-999.
- Lv L, Tang XD, Wang FY, et al. Establishment of animal model of functional dyspepsia with gastric motility disorder [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2017, 37(8): 944-999.
- [34] 吴震宇, 张声生, 李培彩, 等. 碘乙酰胺灌胃联合夹尾应激诱导大鼠 FD 模型的建立及评价 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(7): 462-466.
- Wu ZY, Zhang SS, Li PC, et al. Establishment and evaluation of FD model induced by iodoacetamide gavage combined with tail pinch stress in rats [J]. Chin J Integr Tradit Western Med Digestion, 2015, 23(7): 462-466.
- [35] Winston JH, Aguirre JE, Shi XZ, et al. Impaired interoception in a preclinical model of functional dyspepsia [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(9): 2327-2337.
- [36] 景富春, 张军, 冯诚, 等. 新型序贯应激致焦虑样胃高敏感性大鼠功能性消化不良模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(5): 551-557.
- Jing FC, Zhang J, Feng C, et al. Establishment of a functional dyspepsia model of anxiety like gastric hypersensitivity rats induced by a new sequential stress method [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(5): 551-557.
- [37] Lin L, Feng B, Zhou R, et al. Acute stress disrupts intestinal homeostasis via GDNF-RET [J]. Cell Prolif, 2020, 53(10): e12889.
- [38] Wauters L, Talley NJ, Walker MM, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia [J]. Gut, 2020, 69(3): 591-600.
- [39] 李博, 袁秋贞, 王岩, 等. 8 种中药注射剂联合顺铂治疗恶性胸腔积液的网状 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(10): 1052-1057.
- Li B, Yuan QZ, Wang Y, et al. Mesh meta analysis of 8 traditional Chinese medicine injections combined with cisplatin in the treatment of malignant pleural effusion [J]. Chin Hosp Pharm J, 2019, 39(10): 1052-1057.
- [40] Amato A, Baldassano S, Caldara GF, et al. Pancreatic polypeptide stimulates mouse gastric motor activity through peripheral neural mechanisms [J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(1): e12901.
- [41] Jeon YJ, Lee JS, Cho YR, et al. Banha-sasim-tang improves gastrointestinal function in loperamide-induced functional dyspepsia mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111834.
- [42] Yang YL, Ran XR, Li Y, et al. Expression of dopamine receptors in the lateral hypothalamic nucleus and their potential regulation of gastric motility in rats with lesions of bilateral substantia nigra [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 195.
- [43] Darwin E, Murni AW, Nurdin AE. The Effect of psychological stress on mucosal IL-6 and helicobacter pylori activity in functional dyspepsia [J]. Acta Med Indones, 2017, 49(2): 99-104.
- [44] Sanders KM, Ward SM, Hennig GW. Problems with extracellular recording of electrical activity in gastrointestinal muscle [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(12): 731-741.
- [45] 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.
- [46] Chai Y, Huang Y, Tang H, et al. Role of stem cell growth factor/c-Kit in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1187–1193.
- [47] 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. Application of iodoacetamide in animal model research of digestive system diseases [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(4): 533–539.
- [48] Antoniou E, Margonis GA, Angelou A, et al. The TNBS-induced colitis animal model: An overview [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2016, 11: 9–15.
- [49] 李军祥, 陈喆, 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 C, Li Y. Consensus on diagnosis and treatment of functional dyspepsia with integrated traditional Chinese and western medicine (2017) [J]. *Chin J Integr Tradit Western Med Dig*, 2017, 25(12): 889–894.
- [50] 张声生, 钦丹萍, 周强, 等. 消化系统常见病功能性消化不良中医诊疗指南(基层医生版) [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3619–3625.
- Zhang SS, Qin DP, Zhou Q, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of common diseases of digestive system functional dyspepsia (grass roots doctor version) [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2019, 34(8): 3619–3625.
- [51] 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.
- Lv L, Huang SP, Wang J, et al. Analysis of animal modeling methods for functional dyspepsia [J]. *Chin J Integr Trad West Med*, 2016, 36(11): 1378–1380.
- [52] Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877–2013.
- [53] Rengarajan S, Knoop KA, Rengarajan A, et al. A potential role for stress-induced microbial alterations in IgA-associated irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(7): 100124.
- [54] Labanski A, Langhorst J, Engler H, et al. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104501.

[收稿日期] 2021-08-07