



慢传输型便秘动物模型造模方法的中西医研究进展

卢艺丹,方萍萍,姚柱豪,骆云丰

(福建中医药大学附属第二人民医院,福建福州 350003)

摘要:便秘动物模型对便秘机制研究和通便药物研发有至关重要的作用,其中造模方法的选择尤为关键。通过查阅文献,整理归纳慢传输型便秘鼠类动物模型常见造模方法,将从药物(复方地芬诺酯、洛哌丁胺、吗啡、硫酸铝、粪菌移植、大黄、大黄酸、番泻叶提取物)、非药物(限水、低纤维膳食)及中医常见证型造模(气滞、湿热、实热、津亏、气虚、阳虚、阴虚、血虚)3方面进行介绍。结果发现,药物造模仍以复方地芬诺酯、洛哌丁胺多见且方法相对成熟,但存在造模剂量、时长、稳定性不明的问题;大黄、大黄酸诱导的泻剂结肠动物模型造模周期较长,但符合临床治疗现状,值得进一步研究;非药物造模自限性风险高,适用于生活习惯对STC影响的研究;中医证型造模以“物理刺激+药物干预”的复合模式为主,但量效指标较主观,无法客观评价证型造模效果。

关键词:慢传输型便秘;动物模型;中医证候;综述

中图分类号:R574.62;R-332

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)03-0109-05

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine in Modeling Methods for Slow Transit Constipation Animal Models

LU Yidan, FANG Pingping, YAO Zhuhao, LUO Yunfeng

(The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian, China)

Abstract: The animal model of constipation plays a crucial role in the study of constipation mechanisms and the development of laxatives, with the selection of modeling methods being particularly crucial. By reviewing literature and summarizing common modeling methods for slow transit constipation in rodent models, this article introduced three aspects: drug [compound diphenoxylate, loperamide, morphine, sucralfate, fecal microbiota transplantation, Dahuang (rhubarb), rhein, and senna extract], non drug (water restriction, low fiber diet), and common TCM syndrome modeling (Qi stagnation, damp - heat, excess heat, body fluid deficiency, Qi deficiency, Yang deficiency, Yin deficiency and blood deficiency). The results showed that compound diphenoxylate and loperamide were still commonly used in drug modeling and the methods were relatively mature, but there were issues with unclear modeling dosage, duration and stability. The animal model of laxative colon induced by Dahuang (rhubarb) and rhein has a long modeling cycle, but it is in line with the current clinical treatment status and deserves further research. Non pharmacological modeling has a high risk of self limitation and is suitable for studying the impact of lifestyle habits on slow transit constipation. The traditional Chinese medicine syndrome modeling mainly adopts a composite model of “ physical stimulation + drug intervention ”, but the dose - response indicators are subjective and cannot objectively evaluate the effectiveness of syndrome modeling.

Keywords: slow transit constipation; animal model; TCM syndromes; review

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是功能性便秘的一种亚型,占功能性便秘的10.3%~45.5%^[1],临床以便秘减少、排便困难、粪质干结为主症。主流观点认为STC发病机制是胃肠动力障碍及肠道分泌功能异常,但深层机制尚不明确。目前动物模型被广泛应用于疾病机制研究及药效验证试

验,规范、高效的模型是试验成功的关键。现本研究将对STC鼠类动物造模方法进行整理归纳,以期建立科学稳定的STC动物模型提供参考。

1 药物造模

1.1 西药造模

1.1.1 复方地芬诺酯 复方地芬诺酯又名复方苯乙哌啶片,常用于急慢性功能性腹泻等疾病的治疗,是便秘动物实验的经典造模药物之一。本药为地芬诺酯、阿托品的复方制品,前者作用类似吗啡,可通过直接抑制肠黏膜感受器减少局部肠蠕动反射,并能通过增加肠道节段性收缩延长肠内容物与肠黏膜接触时间而促进肠内水分回吸收;后者可协同抑制肠管蠕动^[2],复方地芬诺酯被广泛应用于临床动物实验的便秘造模中,王萍等^[3]基于数据挖掘142篇便秘临床试验文献,发现复方地芬诺

基金项目:福建省自然科学基金项目(2021J01878);福建省卫生健康委员会中医处科技计划项目(2021zylc44)

作者简介:卢艺丹(1998-),女,福建福州,硕士在读,研究方向:中西医结合消化系统疾病。

通讯作者:骆云丰(1978-),男,山东蓬莱人,主任医师、副教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合消化系统疾病。E-mail:584873739@qq.com。



酯造模法应用率最高,为40.1%。经查阅文献发现,STC动物试验造模时,本药灌胃常用剂量为10、15、20 mg/(kg·d)。刘峰林等^[4-5]均选用10 mg/(kg·d)造模,刘峰林在昆明小鼠禁食不禁水12 h后进行复方地芬诺酯混悬液灌胃,造模过程中正常摄食饮水,连续4周后,小鼠活动量减少,24 h粪便粒数、含水量均较正常组明显下降且有差异;崔晓茹在适应性饲养1周后对Wister大鼠连续造模2周,造模结束予禁食不禁水24 h,经评估,纳入首粒黑便排出时间均数大于空白组均数的造模组,其中剔除、死亡22只,筛选出63只造模成功大鼠。许真源等^[6-7]选用15 mg/(kg·d)造模2周,许真源发现造模组肠道炭末推进率、粪便含水量均较空白组明显降低,且模型组大鼠一般状态较空白组差,肠黏膜改变为结肠黏膜完整性差、肌层变薄、杯状细胞减少;陈思敏在造模7 d后设置1 d正常进食饮水的间歇期,造模后通过观察大鼠活动度、精神状态、粪便性质等评估模型是否成功;以上二者均成功复制出STC大鼠便秘模型。何昭璇等^[8-9]选用20 mg/(kg·d)复方地芬诺酯混悬液造模,何昭璇连续造模2周,评估SD大鼠一般情况、首粒黑便排出时间;贺迟连续灌胃4周,禁食不禁水24 h后各组随机挑选5只BALB/C小鼠检测炭末推进率,均成功造模。关于本药灌胃造模的剂量优化,郑立新等^[10]经分组评估小鼠肠道炭末推进率、首粒黑便排出时间经实验后提出,小鼠小肠运动试验模型推荐剂量为2.5 mg/kg,虽炭末推进率明显低于5 mg/kg组,但可防止过高剂量抑制润肠药物通过而影响药效;小鼠排便试验模型推荐剂量为7.5 mg/kg,且与10 mg/kg组相比差异不显著。除灌胃外,还可通过口服含药饲料造模。刘春强等^[11-12]将大鼠适应性饲养1周后,予含8 mg/(kg·d)复方地芬诺酯的饲料,连续饲养120 d后成功建立STC动物模型。口服给药相对灌胃给药温和,但存在实际给药剂量不明确、造模时间长的不足。

复方地芬诺酯法在便秘动物造模中的应用相对成熟,药理学机制上符合STC的特点。灌胃法较口服法方便、容易控制剂量、给药时间短、使用率高,但灌胃过程中有造成实验动物死亡的风险。在灌胃给药剂量上缺乏统一性,目前关于其造模剂量优化的试验较少,且缺乏造模远期效果研究,仍有待进一步探讨。

1.1.2 洛哌丁胺 洛哌丁胺属于外周性阿片受体激动剂,是临床常用的止泻剂,亦是科研实验动物经典的便秘诱导剂之一。洛哌丁胺可通过激活肠壁的 μ -阿片受体,抑制肠平滑肌收缩,增加肠内容物的滞留时间^[13],亦可抑制钙调蛋白、阻滞钙离子通道,促进大鼠结肠近端水通道蛋白8、近远端水通道蛋白2高表达,减少肠内容物含水量^[14-15]。基于此,应用洛哌丁胺可建立具有STC特点的动物模型,其可抑制实验动物结肠组织P物质、5-羟色胺水平,但血管活性肽变化不显著^[16-17],其造模方式以灌胃为主,亦有皮下注射、腹腔注射、口服,但关于本药造模的给药剂量、时长目前仍无统一标准。有文献提出,洛哌丁胺具有剂量依赖性,低剂量时发挥抗分泌作用,高剂量时发挥抗肠蠕动作用^[18]。吴霜等^[14]根据人类试验用药量20.5 mg/kg换算出动物实验用药量为1.575 mg/kg,遂采用1.5 mg/(kg·d)剂量对SD大鼠进行造模7 d,造模后大鼠出现粪质干结、排便减少等便秘症状,且停药后14 d,粪便含水量仍未恢复至正常水平,但造模前、中、后结肠传输功能评估与正常组对比均无明显差异,洛哌丁胺似乎造模存在稳定性

差。为探寻洛哌丁胺法的最优复制条件,吴国泰等^[19]设计3因素(造模时间、给药剂量、每日供水量)3水平正交试验,经统计学分析及稳定性试验验证后得出大鼠便秘模型适宜复制条件为:灌胃18 mg/(kg·d)、足量喂食饲料、每天定量供水50 mL/kg、造模90 d。姚一博等^[20]经对比0.5、5、50 mg/kg组的结肠传输功能,发现50 mg/kg为STC小鼠模型有效的最大稳定剂量,但各组粪便含水量差异均不显著,且发现造模时间超过7 d会减弱本药对肠道的抑制作用。王丽云等^[21]则采用2 mg/kg洛哌丁胺、每日两次,皮下注射给药7 d造模大鼠,造模后各组大鼠粪便数量均减少约50%

洛哌丁胺具有肠壁高亲和力和首过效应,可适用于便秘对其他脏器如膀胱逼尿肌功能影响的动物研究造模^[22]。但本药具有剂量依赖性,在对STC不同机制的侧重点研究中造模剂量、时长的把控尤为重要。在模型稳定性上,有研究表明本药远期造模效果可达2周,造模周期差异性较大。

1.1.3 吗啡 吗啡作为临床常见的阿片类镇痛药,可激发内源性阿片肽表达^[23],从而抑制肠蠕动而导致便秘。许海尘^[23]在适应性饲养ICR小鼠3 d后,予皮下注射吗啡2.5 mg/(kg·d)、连续45 d、次日按小鼠体质量调整用药量的方法造模,成功构建STC小鼠模型,造模后小鼠一般状态差、平均粪便质量减轻、肠道推进率减弱,c-kit原癌基因阳性细胞面积比减少,符合STC临床及病理特点。邓文雯等参照许海尘经验成功复制STC大鼠、小鼠模型,经PCR测定及ELISA分析后得出,模型组结肠组织中P物质、乙酰胆碱、多巴胺D2受体、c-kit原癌基因阳性细胞含量增高,而血管活性肽、一氧化氮和5-羟色胺含量受抑制^[23-26]。

吗啡具有成瘾性,临床应用时容易产生便秘的不良反应,故吗啡造模适用于药物依赖性STC及STC的阿片肽相关机制研究造模中。因本药获取渠道局限,故造模应用率较低,相关文献较少但相对统一,目前基本采用皮下注射吗啡2.5 mg/(kg·d)方法进行造模。但本药在人体内T_{1/2}较短,不能排除造模结束后实验动物自限性恢复的可能,从而影响研究结果的准确性。

1.1.4 硫酸铝 硫酸铝是临床常用的黏膜保护剂,其可附着于肠壁,通过减少肠液分泌、抑制肠蠕动导致便秘^[27]。陈芳^[28]应用硫酸铝灌胃3 d后成功建立便秘小鼠模型,造模后昆明小鼠全肠道水分吸收增加、蠕动减少,且2.08 g/kg组造模效果较1.04 g/kg组为佳。李莉华等^[29]参照上述经验,予2.08 g/kg、灌胃量2 mL/kg,成功复制出小鼠便秘模型。章洪鹏等^[30]按2.08 g/kg,灌胃量1 mL的给药浓度,造模14 d后成功构建便秘大鼠模型,但停药后第2天大便量呈一过性增加后恢复稳定,较空白组少、比造模期间多;研究发现造模后大鼠远端结肠c-kit原癌基因阳性细胞减少、血管活性肽阳性神经纤维增多,差异显著。

硫酸铝造模法可获得较单纯的肠道因素的便秘,在机制上接近于老年习惯性便秘,适用于润肠通便型药物效能的验证试验^[28]。其造模剂量普遍为2.08 g/kg,造模时间具有差异性,缺乏远期效果评定。

1.1.5 粪菌移植 粪菌移植造模法目前研究尚少。黄璐^[31]先予C57BL/6小鼠“两性霉素B灌胃3 d+四联广谱抗生素日常水饲4周”处理,拟降低小鼠体内肠道菌群负荷,建立“伪无菌鼠”模型。再从临床筛选出的符合试验标准的1个健康人及



2个STC患者获取粪便,制成含30%甘油的粪菌液体。后将3个粪源通过灌胃植入3组“伪无菌鼠”模型,灌胃频率每3天1次、周期8周,得到伪无菌鼠、健康人、STC1、SCT2组4组。造模后,STC1、STC2组出现小鼠体质量下降、粪便形状异常、粪质干结、粪便含水量及24h排便量减少、肠腔存在明显“胀气”、结肠Cajal间质细胞减少等便秘表现,与健康人组对比差异显著,二组便秘症状与同期设置的复方地芬诺酯(5 mg/kg)造模组的差异不明显,但前二组可还原人类便秘时的胀气现象。且经16SrDNA测序技术评估各组肠道菌群组成及丰度,STC两组均能反应供体肠道微生物的菌落特征。

粪菌移植造模法具有创新性,可获得接近人源性肠道菌群的STC小鼠,更有利于STC相关机制及药物疗效的研究。但目前相关研究严重欠缺,且经济成本高,可重复性、稳定性、实用性仍有待进一步考察。

1.2 中药及提取物造模(蒽醌类泻剂)

部分STC患者未经规范诊疗,长期依赖蒽醌类泻剂,损伤结肠肌纤维,减少结肠神经细胞如Cajal间质细胞,从而引起肠蠕动能不可逆性受损,继而再使用泻药无效,形成泻剂结肠,出现难治性便秘。

1.2.1 大黄、大黄酸 科研中常用大黄酸或大黄的混悬液灌胃构建泻剂结肠模型。各研究的造模方法类似,拟3个循环,以半数动物致泻药量为单循环最大给药量,八成动物稀便消失为每个循环的给药终点^[32-41];每个循环期间多以连续给药为主,亦有间隔给药(如一循环灌2d停1d或隔日灌药,二、三循环灌5d停2d^[32-33]);三个循环造模总时长为60~136d不等,以110d左右居多,循环结束后拟1周灌药维持;稍有出入的是首次给药量。

多数研究给药选取大黄混悬液。姚秋园等^[34]首次给药量取0.02 g/kg、日逐增0.02 g/kg,首轮给药终点剂量为0.22 g/kg、末次终点剂量0.57 g/kg,发现模型组结肠血流灌注、血清一氧化氮、内皮素显著增加,且内皮素约是一氧化氮的10倍。张卫平等^[35]首次给药量取0.8 g/kg、日逐增0.2 g/kg,首轮给药终点剂量为1.2 g/kg、末次终点剂量3 g/kg,造模73d。童卫东^[36]首次给药量取0.3 g/kg、日逐增0.3 g/kg,首轮给药终点剂量为3.3 g/kg、末次终点剂量5.4 g/kg,造模136d。刘丽莎等^[37-39]的首次给药剂量取0.15 g/kg、日增剂量0.15 g/kg,灌胃容量为10 mL/kg,首轮给药终点剂量为1.95 g/kg、末次终点剂量为2.75 g/kg,刘丽莎^[37]造模小鼠出现易激惹的精神改变、造模成功率为53.33%;结肠肌电评估提示周惠芬的造模大鼠的慢波与正常组差异显著,呈双向改变,造模成功率为86.67%;徐天舒试验显示造模大鼠Cajal间质细胞形态改变。

大黄酸是大黄的提取物,在肠道菌群作用下可转为有致泻活性的大黄酸蒽醌。张波等^[40]、霍明东等^[33]大鼠造模使用大黄酸液(20 mg/mL),首轮及次轮予0.24 g/(kg·d)剂量给药,首轮灌2d停1d,次轮灌5d停2d;末轮给药增至0.32 g/(kg·d),灌5d停2d,造模历时110d。刘兴等采用童卫东、张波的造模方法,均成功复制STC大鼠模型,实验结果表明,相较于大黄造模组,大黄酸具有药效单纯、周期可预测、可复制性高、效果稳定的优点^[41],大黄酸可下调大鼠的小肠、结肠组织中c-kit原癌基因mRNA的表达^[32]。

1.2.2 番泻叶 除大黄酸外,番泻叶提取物也可诱导泻剂结肠动物模型,但相关研究较少。李鑫萍^[42]模仿大黄泻剂结肠

模型,每日固定灌胃0.2 mL番泻叶提取物溶液,给药浓度在灌胃的前5d从6 mg/mL每日翻倍至96 mg/mL后维持21d,之后在第26天、第54天分别增加浓度至192、288 mg/mL,在第84天结束灌胃,造模后小鼠粪便干结、首粒黑便时间明显延长、结肠神经元细胞数量减少,但小肠推进率下降并不显著。

泻剂结肠模型可以模拟临床滥用蒽醌类泻药所致的STC,符合临床现状,值得深入研究。目前药物以大黄、大黄酸为主,大黄酸相较于大黄混悬液造模稳定。造模整体方向统一,均设置三循环造模,以半数致泻量作为单轮最大给药剂量,但不同研究的首次给药剂量、日增剂量存在差异性,总体造模时长多数超过100d,且造模成功率不稳定甚至仅超半数。番泻叶提取物动物造模相关研究尚少,其致泻活性成分为大黄酸蒽醌,与大黄酸类似,二者造模效价对比的研究仍有待丰富。

2 非药物造模法

2.1 限水

限制摄水量可促进肠道水分重吸收,导致大便干结、肠传输减慢。王朝晖等^[43]使用限水法构建大鼠便秘模型,前2d予实验大鼠平均饮水量的1/6,后4d供水1/3,每日早上提供当日1/3的摄水量、其余夜间供水,历时6d,大鼠粪燥干圆、排便费力、日排便减少,且于造模第2天即出现明显便秘表现。

限水法虽起效快,但恢复饮水后模型可出现一过性腹泻,模型稳定性差。且限水不符合鼠类习性,长期的缺水会导致其抵抗力下降。章洪鹏等^[30]研究发现,洛哌丁胺法、硫酸铝法造模优于限水法。

2.2 低纤维膳食

低纤维膳食可降低粪便对肠壁的刺激感,结直肠收缩、蠕动减少,排便量下降,从而表现为便秘^[44]。因本法需定制低纤维饲料,故国内普及率低,研究尚少。齐丽娟等^[45]参照KAKI-NO的低纤维饲料调配方案(玉米淀粉41.5%、牛奶酪蛋白24.5%、蔗糖10%、矿物质7%、糊精10%、玉米油6%、维生素1%),造模5周后,小鼠6h排便粒数减少,粪便干湿重均降低,排便时间延长,血清P物质、内皮素-1和胃动素分泌减少,生长抑素水平升高,但小肠运动试验无明显差异^[46-47]。

低纤维膳食造模法适用于饮食与便秘相关性的研究,造模效果符合STC症状特点,但不适合STC机制研究。

3 中医常见证型造模方法

上述造模方法在中医证型上存在不同的组合应用,以下将介绍。

3.1 气滞秘

汤水华等^[48]予“10 mg/(kg·d)复方地芬诺酯灌胃+凤尾夹夹尾30 min/次,2次/d,间隔8h”造模14d后,大鼠出现烦躁、易激惹、大便干硬等气滞型便秘表现。

3.2 湿热秘

林翔英等^[49]以“潮湿环境+高脂高糖饮食”为思路构建湿热型便秘模型,予“10 mg/(kg·d)复方地芬诺酯+20%蜂蜜水代正常水饲+10 g/(kg·d)油脂隔日灌胃”4周,后2周将大鼠每日置于(32±2)℃、相对湿度95%的人工气候箱8h,造模后大鼠便秘并伴随精神困顿、嗜卧懒动、纳少消瘦、小便色黄味臭、肛温升高等湿热症状。

3.3 实热秘

陈立军等^[50]将洛哌丁胺按0.1 mg/mL配比溶于热性中药



(附子、干姜等)混合浓缩液中,以 20 mL/kg 浓度灌胃联合限水法(后 26 d 每日供水造模前 2 d 平均饮水量的 1/3),造模 28 d 后,大鼠出现烦躁、大便干结、不易排出、小便短赤等实热证症状。

3.4 津亏秘

李文斌^[51]予“10 mg/(kg·d)复方地芬诺酯灌胃+限水(10 mL/日,分 4 次供水)”7 d 后,大鼠出现粪质干硬、皮毛不泽等津亏证表现。

3.5 气虚秘

徐嘉淦^[52]采用“番泻叶+限水控食”方式造模,先予 20 g/(kg·d)的番泻叶水煎液灌胃 7 d,后隔天进食 4~8 g 灭菌生米、隔天饮水 1 次(每次 30 min),共计 15 d,模型小鼠出现懒动迟钝、四肢乏力、消瘦拱背、皮毛枯槁等气虚证表现。

3.6 阳虚秘

杜丽东等^[53]每日予大鼠“20 mL/kg 的 0℃生理盐水+10 mg/kg 的洛哌丁胺”灌胃 1 次,连续 42 d;蔡华艳^[54]在大黄溶液泻剂结肠造模基础上,予 25 mg/(kg·d)氢化可的松后肢肌注 30 d;唐剑^[55]予“15 mL/kg 的 4℃醋+25 mL/kg 的 0℃活性炭冰水+20 mg/kg 的复方地芬诺酯”造模,三者均成功诱导阳虚型大鼠便秘模型,出现畏寒蜷缩、消瘦、疲乏等阳虚表现。

3.7 阴虚秘

孙晨晨等^[56]予 50%温燥药水煎液(干姜、肉桂、小茴香、八角茴香按 1:1:1:1 配比后水煎、提取浓缩而成)0.01 mL/(kg·d)灌胃 30 d,造模后小鼠饮水量、摄食量均显著减少,体温显著升高,且同时具备肠动力下降、肠黏膜肌层变薄的特点。甘江华等^[57]则分阶段进行造模,前 15 d 予“单日喂食甘蓝及负重游泳+双日猪油灌胃”,后 15 d 予伤阴药煎液(吴茱萸:附子:肉桂=1:1:1)0.01 mL/(kg·d)灌胃,大鼠肠动力下降,肠组织 APQ3 及 SS 升高、MTL 降低。

3.8 血虚秘

罗雯鹏等^[58]制备血虚型 STC 大鼠,以洛哌丁胺溶液 3 mg/kg、3 mL/kg 灌胃 12 d,并于造模第 1、6、12 天剪尾放血(剪去尾尖端 2.5~3 mm,浸入 37~38℃温水中放血约 2 mL),造模结束后大鼠较对照组皮毛色淡、行动迟缓、体重下降、食欲缺乏、粪便含水量及肠道推进率下降。

中医便秘证型动物造模多采用复合因素法,方法繁杂,但重复性较差。造模以“物理刺激+药物干预”为基本模式,先通过药物致使便秘,再叠加物理刺激,且物理刺激方式相对残忍,常用药物仍为复方地芬诺酯、洛哌丁胺。证型评价指标以症状为主,但存在主观性、低特异性,是否符合临床需要有待商榷。

4 思考与展望

综上,STC 动物造模方式丰富多样,其中以药物干预为主,给药方式以灌胃为主,但目前给药剂量、方式、时长基本未达成共识,亦缺乏对药物在鼠类体内药代动力学及药物模型稳定性的研究。不同药物均存在优缺点,西药目前仍以复方地芬诺酯、洛哌丁胺为主,且在机制、症状上符合 STC 的特性,造模方式具有简、廉的优点,但模型稳定性不能保证,适用于经费限制、短期便秘的造模实验,且部分药物获取途径受限。中药造模以大黄、大黄酸为主,多用于创建泻剂结肠模型,适用于研究

长期便秘,符合当前滥用蒽醌类泻剂临床现状的科研实验要求,其对肠道神经、肌肉的长周期影响更有利于研究 STC 病理机制,但动物死亡率高、成功率较低,需要进一步研究。我们在今后科研工作中应有目的地进行造模预实验,以期获得稳定有效的动物模型。限水法、低膳食纤维法适用于生活习性对 STC 影响的研究,对机制研究尚有不足。STC 动物模型肠运动评估仍以炭末推进率、口腔传输时间为主,存在主观性及不确定性。庄茜等^[59]提出的结肠颗粒传输诊断能客观、直观反映地大鼠肠运动功能,可用于 STC 动物模型的评估及诊断,但仍需丰富研究数据。目前,STC 动物的中医证型造模多采用“药物+物理刺激”复合造模,是多个病因堆叠而非核心病机所致,出现“病”“证”分离的现象,且模型成功的评判标准缺乏严谨性。随着 STC 机制研究的深入发展,当前的造模方法已不能满足科研需要,造模方式亟需创新。粪菌移植造模法获得的小鼠体内肠道环境接近人类,利用此模型基础深入挖掘 STC 的肠道菌群,或有利于补充 STC 的相关机制学说。但仍期待一种新型造模方法能够针对性获得神经原性或肌肉性所致 STC 的动物模型,以期 STC 临床诊疗提供参考。

参考文献

- [1] 李延青,于岩波.功能性便秘的诊断与治疗[J].中国实用内科杂志,2011,31(2):158-160.
- [2] 智会,袁维堂.水通道蛋白 3、4、8 在大鼠慢传输型便秘模型结肠黏膜中的表达[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(6):459-461.
- [3] 王萍,方晓艳,苗明三.基于数据挖掘的便秘动物模型应用分析[J].中国比较医学杂志,2021,31(7):49-54.
- [4] 刘峰林.增液汤对慢传输型便秘小鼠水通道蛋白的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2020.
- [5] 崔晓茹.益气健脾通便方对慢传输型便秘大鼠肠道传输及其电生理的影响[D].合肥:安徽中医药大学,2019.
- [6] 许真源.养阴益气润肠方调节肠道菌群改善慢传输型便秘的实验研究[D].昆明:云南中医药大学,2020.
- [7] 陈思敏,关丽娜,庞峻,等.生白术对慢传输型便秘模型大鼠结肠水通道蛋白表达影响的研究[J].新中医,2019,51(6):12-16.
- [8] 何昭曦,熊静,王福民,等.电针对慢传输型便秘大鼠结肠 Cajal 间质细胞自噬相关蛋白表达的影响研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(8):2928-2933.
- [9] 贺迟.化痰通便汤联合针刺疗法治疗慢传型便秘(血瘀型)的临床及实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [10] 郑立新,蔡祥焜,乔秋爽,等.复方地芬诺酯致小鼠便秘模型剂量的优化[J].广州中医药大学学报,2018,35(4):717-720.
- [11] 刘春强,黄业保.六磨汤对慢传输型便秘大鼠结肠肌电及肌间神经丛内-氧化氮合成酶的影响[J].时珍国医国药,2019,30(4):808-810.
- [12] 王立明,尚惺杰,朱雅碧,等.电针联合六磨汤对慢传输型便秘大鼠的有益作用[J].世界华人消化杂志,2021,29(11):1-7.
- [13] CHEN W, CHUNG H H, CHENG J T. Opiate-induced constipation related to activation of small intestine opioid μ_2 -receptors[J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(12):1391-1396.
- [14] 吴霜,程漳瑞,周锦勇,等.洛哌丁胺构建大鼠便秘模型对水通道蛋白 AQP3 和 AQP8 的影响[J].世界华人消化杂志,2014,22(7):969-974.
- [15] 杜丽东,任远,牛惠惠,等.3 种模拟中医体证的体虚便秘大鼠模型建立及效果观察[J].中国应用生理学杂志,2017,33(2):140-145.
- [16] 龙尚琴,刘翘楚,马红,等.蜂蜜对洛哌丁胺诱导的便秘小鼠肠



- 道微生态的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(3): 273-279.
- [17] 杜丽娟, 占煜, 吴至久, 等. 大黄对慢性便秘模型大鼠结肠血管活性肠肽水平及肠动力影响研究[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(4): 470-472.
- [18] LAAVERI T, STERNE J, ROMBO L, et al. Systematic review of loperamide; No proof of antibiotics being superior to loperamide in treatment of mild/moderate travellers' diarrhoea [J]. Travel Med Infect Dis, 2016, 14(4): 299-312.
- [19] 吴国泰, 牛亭惠, 王水明, 等. 长期便秘诱导动脉粥样硬化的实验研究[C]//中国药学会第十三届青年药学科科研成果交流会, 2016.
- [20] 姚一博, 王迪, 王钱陶, 等. 盐酸洛哌丁胺诱导的小鼠慢传输型便秘模型的实验研究[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 370-375.
- [21] WANG L, GHARIBANI P, YANG Y, et al. Regulation of enteric nervous system via sacral nerve stimulation in opioid-induced constipated rats[J]. Front Neurosci, 2023, 2(17): 1146883.
- [22] 周强, 熊恩庆, 宋波, 等. 慢性便秘引起膀胱功能异常的实验研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(7): 748-749, 751.
- [23] 许海尘, 林琳, 张红杰, 等. 慢传输型便秘模型的建立及其机制探讨[J]. 医学研究生学报, 2004(6): 502-504, 592.
- [24] 邓文雯, 何永恒. 白术七物颗粒对结肠慢传输便秘大鼠结肠组织多巴胺 D2 受体的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1565-1566.
- [25] 陈容, 周必英, 周冷. 白术破壁饮片对慢传输型便秘小鼠肠神经递质及 ICC 的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(1): 1-8.
- [26] 李国峰, 李庆杰, 金世峰, 等. 归仁润肠颗粒对慢传输型便秘小鼠肠道动力的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 75-77.
- [27] 吴锋, 赵喜, 薛华, 等. 芦荟灵芝胶囊的润肠通便作用[J]. 交通医学, 2008, 28(4): 338-339.
- [28] 陈芳, 石米扬. 硫糖铝致便秘作用机制的研究[J]. 中国药师, 2004, 17(8): 601-602.
- [29] 李莉华, 石光, 段珍, 等. 蕨菜水提物对便秘小鼠的治疗作用[J]. 吉首大学学报(自然科学版), 2016, 37(3): 51-54.
- [30] 章洪鹏, 徐家明, 汤东, 等. 洛哌丁胺、硫糖铝和限水法制作便秘大鼠模型的效果对比研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2018, 21(8): 594-598.
- [31] 黄璐. 慢传输型便秘动物模型的建立及肠道微生物多样性分析[D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [32] 王文革, 次苗苗, 张俊红, 等. “泻剂结肠”大鼠模型的制作及其胃肠组织中 c-kitmRNA 的表达变化[J]. 山东医药, 2015, 55(27): 4-6.
- [33] 霍明东, 张波, 陈玉根. 济川煎对“泻剂结肠”大鼠的治疗效果及作用机制研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(13): 1598-1601.
- [34] 姚秋园, 于永铎, 付原琰. 慢传输型便秘与血瘀的实验研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(2): 170-173.
- [35] 张卫平, 江滨, 吴银亚, 等. 回直肠吻合分流术对泻剂依赖型慢传输便秘大鼠的排便影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(6): 509-513.
- [36] 童卫东, 张胜本, 刘宝华, 等. 酚酞对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响研究[J]. 中华消化杂志, 2003(12): 665-667.
- [37] 刘丽莎, 张微, 彭晓华, 等. 生大黄灌胃复制慢传输便秘动物模型的实验研究[J]. 广西中医药, 2014, 37(4): 76-79.
- [38] 周惠芬, 王玲玲, 衣运玲, 等. 针刺结合西沙必利对慢传输便秘大鼠结肠肌电的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(33): 3402-3407.
- [39] 徐天舒, 钱海华, 周青, 等. 通便汤对慢传输便秘模型的药效学研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 58-61.
- [40] 张波, 丁义江. 大黄酸建立“泻剂结肠”大鼠模型的研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1815-1816.
- [41] 刘兴, 王文革, 次苗苗. 大黄酸与大黄建立大鼠“泻剂结肠”模型比较[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(9): 1262-1265.
- [42] 李鑫萍. 乳酸菌对泻剂结肠的缓解作用探究[D]. 无锡: 江南大学, 2021.
- [43] 王朝晖, 赵延红, 肖美芳, 等. 大鼠便秘模型制作的初步实验研究[J]. 现代中医药, 2004, 24(3): 53-54.
- [44] PUSTOVIT RV, FURNESS JB, RIVERA LR. A ghrelin receptor agonist is an effective colokinetic in rats with diet-induced constipation [J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(5): 610-617.
- [45] KAKINO M, TAZAWA S, MARUYAMA H, et al. Laxative effects of agar wood on low-fiber diet-induced constipation in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2010, 10(68): 1-8.
- [46] 齐丽娟, 聂燕敏, 张维, 等. 小鼠低纤维膳食便秘模型的初步研究[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(5): 357-360.
- [47] 齐丽娟, 林子君, 佟娜, 等. 2种小鼠便秘模型比较研究[J]. 毒理学杂志, 2021, 35(5): 395-400.
- [48] 汤水华, 李思汉, 林翔英, 等. 理气通便方对功能性便秘气滞证大鼠脑肠肽的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(7): 615-624.
- [49] 林翔英, 黄铭涵, 陈琴, 等. 清化理气通便法对湿热证功能性便秘大鼠脑肠肽的影响[J]. 中医临床研究, 2021, 13(31): 59-62.
- [50] 陈立军, 张廷模, 彭成. 大黄不同炮制品对热结便秘模型大鼠结肠 c-kit mRNA 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 37-40.
- [51] 李文斌. 增液汤对津亏型 STC 大鼠结肠 AQP5 和血清中肠神经递质表达的影响[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [52] 徐嘉淦, 石伟, 叶影, 等. 补中益气汤对脾虚慢传输型便秘小鼠结肠组织血管活性肠肽的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(2): 100-102, 118.
- [53] 杜丽东, 任远, 牛亭惠, 等. 3种模拟中医体证的体虚便秘大鼠模型建立及效果观察[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(2): 140-145.
- [54] 蔡华艳. 麻子仁丸和济川煎对阴虚证和阳虚证 STC 大鼠模型干预的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [55] 唐剑, 杨怡玲, 吴东升. 济川煎对阳虚型慢传输型便秘大鼠肠神经递质的干预作用[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 93-95, 156.
- [56] 孙晨晨, 苏洁, 颜美秋, 等. 铁皮石斛对温燥药致阴虚便秘小鼠的改善作用[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1674-1680.
- [57] 甘江华, 黄琦璠, 彭代银, 等. 3种石斛对脾阴虚型大鼠便秘的治疗作用及其机制初步研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2600-2606.
- [58] 罗雯鹏, 王真权, 周佳敏, 等. 生血通便颗粒对血虚肠燥型慢传输型便秘大鼠结肠肌电及 Ca²⁺/CaM/MLCK 信号通路的影响[J/OL]. 中国中医药信息杂志: 1-7[2023-12-12].
- [59] 庄茜, 张彩云, 程昱, 等. 结肠传输颗粒诊断慢传输型便秘大鼠的实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12): 1675-1678.