DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230512

综　　述

腹泻型肠易激综合征及其中医病证结合动物模型的研究进展

管洁[1],邓娜[1],蔺晓源[2✉],刘杰民[3]
(1. 湖南中医药大学,湖南　长沙　410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南　长沙　410007;
3. 贵州省人民医院,贵州　贵阳　550002)

【摘要】总结了腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D)动物模型及其中医病证结合动物模型的研究现状,发现目前IBS-D疾病模型的造模方法较多,以大鼠复合因素造模法为主,常通过番泻叶灌胃、母婴分离、直结肠刺激、急慢性应激等多种方式的单独或联合应用达到造模效果。中医病证结合动物模型的证型研究不全面,且缺乏规范的评判标准,以肝郁脾虚证和脾肾阳虚证IBS-D模型最为多见,多采用不同证型致病因素的叠加进行造模。因此,基于疾病模型基础上的病证结合动物模型的建立仍是当前开展中医药基础研究的关键和难点。

【关键词】腹泻型肠易激综合征;动物模型;病证结合;综述

【引用格式】
管洁,邓娜,蔺晓源,等. 腹泻型肠易激综合征及其中医病证结合动物模型的研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(5): 73-78.
GUAN J, DENG N, LIN X Y, et al. Study advances in animal models of IBS-D and TCM combination of disease and syndrome[J]. Information on TCM, 2023, 40(5): 73-78.

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的临床功能性肠病,其临床表现以伴随排便习惯改变和反复发作的腹痛为主[1]。IBS根据排便习惯不同可分为便秘型(IBS-C)、腹泻型(IBS-D)、混合型(IBS-M)和不定型(IBS-U)4个亚型,临床以IBS-D最为多见,属"泄泻"范畴[2]。目前IBS-D的动物造模方法仍处于探索阶段,评价指标多样,尚未形成统一公认的标准。而选择并建立合适的动物模型,尤其是病证结合的动物模型,是开展中医药辨证论治IBS-D研究的关键。因此,本文对目前常用的IBS-D疾病动物模型以及病证结合的大鼠模型总结如下,以期为IBS-D的中西医防治基础研究提供帮助。

1　IBS-D的疾病动物模型

1.1　小鼠

1.1.1　单一因素诱导

彭颖等[3]采用急性束缚应激实验,成功诱导了IBS-D C57BL/6J小鼠模型。小鼠经乙醚轻度麻醉后,再用纸胶带束缚前上肢、前肩及胸背部以限制其活动,每日1次,每次持续2 h,共14 d。祝捷等[4]通过连续灌胃8 d大黄水煎液(1 g/mL, 0.5 mL/只)构建了小鼠IBS-D模型。邹娟等[5]则分别采用番泻叶和蓖麻油灌胃制备了NIH小鼠IBS-D模型。

1.1.2　复合因素诱导

周天祺等[6]研究发现,两种束缚应激法(捆绑四肢法、离心管固定法)联合番泻叶灌胃较单纯番泻叶灌胃

基金项目:国家自然科学基金项目(81403380, 82060850);湖南省自然科学基金项目(2020JJ5432);湖南省教育厅科学研究项目(21B0368, 21C0221);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科开放基金项目(2021ZYX15);贵州省高层次创新型人才项目(黔科合平台人才〔2020〕6016)

第一作者简介:管洁(1999-),女,硕士研究生,主要研究方向:中医药防治内科重大疾病。
✉通信作者简介:蔺晓源(1985-),男,副研究员,主要研究方向:中医药防治胃肠疾病。

制备的IBS－D小鼠模型症状与临床更为接近，且捆绑四肢法操作相对繁琐，而离心管固定法操作更为便捷，可重复率高，安全简易。丁姮月等[7]通过饮食无常联合番泻叶灌胃10 d制备了IBS－D小鼠模型。于洁琼等[8]则通过皮下注射皮质酮＋番泻叶灌胃＋慢性束缚三因素建立了伴焦虑的IBS－D小鼠模型。小鼠连续4周每天皮下注射皮质酮(20 mg/kg)1次，从第2周起每天禁食不禁水12 h后灌胃番泻叶，再使用胶带束缚1 h，每天1次，连续3周。

1.2　大鼠

1.2.1　单一因素诱导

任婷婷等[9]采用乙酸灌肠法制备模型，将润滑过的导管插入SD乳鼠肛门2 cm处，注入0.5 mL乙酸(0.5%)，持续2周。石磊等[10]通过直结肠刺激法制备模型，分别在乳鼠出生第8～14天及第15～21天使用不同直径(2.5、3.5 mm)的冠状动脉扩张器进行直结肠扩张刺激1 mim，30 min后进行第2次刺激，连续14 d。赵云等[11]在大鼠出生后第2～21天，每天早上9:00—12:00进行母婴分离3 h，成功建立了IBS－D大鼠模型。贺星等[12]通过慢性应激28 d＋急性应激1 d的急－慢应激法进行造模。每天随机给予(夹尾、4 ℃寒冷环境、45 ℃闷热环境、120次/min水平振动、夜间照明、禁水、食物剥夺)7种不同的刺激之一，连续3周，休息1周后再用纸带束缚胸部、前肩及前上肢1次，持续1 h。周天然等[13]则在研究后提出，慢性束缚应激2 h，持续14 d即可完成造模。

1.2.2　复合双因素诱导

1.2.2.1　束缚应激联合其他方法

马晓玲等[14]采用束缚应激联合高乳糖饮食制备模型，实验期间高乳糖饲料喂养，同时每日上午使用医用橡皮膏束缚大鼠双后肢，并悬挂1 h，连续7 d。庄肇朦等[15]采用乙酸灌肠联合束缚应激构建IBS－D大鼠模型，第7天麻醉后经硅胶管向结肠内灌入1 mL乙酸，压迫肛门并将大鼠尾巴抬高，30 s后用PBS冲洗结肠；第14天起将大鼠置于特制透明圆柱形筒内进行束缚应激3 h，连续1周。

1.2.2.2　番泻叶灌胃联合其他方法

任杰等[16]采用新生期结直肠刺激联合成年后番泻叶灌胃法制备模型，在幼鼠出生后的第8、10、12天进行直结肠刺激1 min；饲养至第60天，进行腹壁撤退反射筛选出肠道高敏感大鼠，再给予浓度为0.45 g/mL番泻叶灌胃，每日1次，持续2周。刘克帅等[17]则采用了番泻叶煎液灌胃联合夹尾刺激打斗的方法，每日以浓度为0.36 g/mL的番泻叶水煎剂灌胃，10 min后夹尾30 min，刺激大鼠打斗，每日1次，共15 d。樊欣钰等[18]以番泻叶灌胃联合束缚应激的方法造模，即以番泻叶(0.3 g/mL)灌胃，1 h后用自制容器及绷带束缚大鼠的四肢以限制其运动，1次/日，持续2周。

1.2.2.3　母婴分离联合其他方法

李慧等[19]采用母婴分离联合乙酸灌肠法制备模型：乳鼠出生后2～7 d，每天上午分离3 h；出生后8～21 d，每天通过输液导管向大鼠直肠内注入0.5%的乙酸1次。赵鲁卿等[20]通过母婴分离联合束缚应激刺激的方法在大鼠出生后2～21 d，每日上午母婴分离3 h；第22日龄断奶，并麻醉处死母鼠；50～59 d，每天通过简易束缚装置束缚2 h。张北华等[21]对IBS－D大鼠不同造模方法进行比较，先通过母婴分离法建立内脏高敏感性，再叠加致泻因素(番泻叶高中低剂量灌胃、高乳糖喂养、醋酸灌肠、5－HT腹腔注射)以制备IBS－D大鼠模型，评估分析后提示新生期母子分离应激联合适当剂量番泻叶灌胃或高乳糖饲料饲养所致大鼠模型可模拟IBS－D的主要临床特征，是较为理想的方法。

1.2.2.4　慢性不可预知性刺激(CUMS)联合其他方法

陈颖等[22]采用CUMS联合番泻叶灌胃建立了IBS－D大鼠模型。大鼠每天随机接受以下任意2种不同刺激，45 ℃温水游泳、足底电击、夹尾、震荡摇摆、束缚、孤养或拥挤饲养；应激结束0.5 h后，灌胃番泻叶溶液1次，连续14 d。司原成等[23]同样也采用了CUMS联合番泻叶灌胃法进行模型制备，但是具体的刺激方法不同，禁食或禁水、昼夜开灯、束缚捆绑、循环播放猫叫、45 ℃高温、4 ℃冰水游泳、夹尾、笼具倾斜、交换笼子，每天选用1种刺激方式，连续10 d，同时给予番泻叶水煎剂灌胃。赵义红等[24]通过4%乙酸灌肠复合CUMS制备模型。大鼠禁食24 h，乙醚麻醉后经导尿管从肛门注入4%乙酸溶液1 mL，30 s后注入0.9%氯化钠溶液进行冲洗；14 d内每日随机安排2种不同的应激方法(禁食、禁水、夹尾、束缚、电击、鼠笼倾斜、潮湿环境、昼夜颠倒等)上午、下午各1种。杨大业等[25]则采用CUMS联合高乳糖喂养14 d制备了模型。

1.2.3　复合三因素诱导

番泻叶灌胃联合束缚与应激持续14 d的模型制备方法较多，如夏利显等[26]都在此基础上联合了每天1次的金属夹夹尾刺激；陈贤家等[27]则联合了冷水刺激。肖小芹等[28]采用孤养1周＋番泻叶煎剂灌胃2周＋慢性束缚应激1周造模法建立模型。刘敏等[29]采用母婴分离＋束缚＋番泻叶灌胃法制备模型。李丹等[30]则通过母子分离＋束缚应激＋醋酸灌胃的方法制备了该模型。此外，张涛等[31]还采用束缚＋夹尾＋

辣素灌胃制备模型,通过比较得出束缚 – 应激联合 0.25%的辣素灌胃建立的大鼠IBS – D模型内脏敏感性增强、腹泻症状显著、肥大细胞表达增高等表现,与人类患病较为相似,是简便易行的造模方式。

1.2.4 复合多因素诱导

韩亚飞等[32]通过冰醋酸灌肠 + 球囊直肠扩张 + 夹尾 + 番泻叶灌胃的方法制备模型。在连续4周每天给予番泻叶浓缩剂灌胃下,首先联合0.5%的冰醋酸灌肠2周;后进行球囊直肠刺激,诱导大鼠出现腹部收缩,共扩张3次,同时进行夹尾刺激3 ~ 5 min,连续2周。彭志婷等[33]结合了高脂饮食 + 束缚应激 + 冰水浴 + 噪音刺激 + 番泻叶灌胃多种方法进行模型制备。大鼠采用高脂饮食喂养,每天将其放入束缚笼中束缚8 h,再以0 ~ 4 ℃的冰水刺激5 min,(40 ± 10)dB的噪音刺激1 h,并予以10 mL/kg的番泻叶提取物灌胃,持续6周。王一程等[34]构建了母婴分离联合3种方法(束缚、冰泳、夹尾)制备模型,新生乳鼠每日与母鼠分离3 h,连续20 d;第50天起以束缚前后肢3 h、冰泳5 min、夹尾1 min三种刺激为1个周期,每天1种刺激,循环至第90天。

1.3 兔

兔代谢旺盛,耐热性差,对环境的湿温度变化敏感,与IBS – D中医“情志致病”条件吻合,其体型便于样本采集,与大鼠相比盲肠发达、代谢迅速,番泻叶的刺激更易导致肠道功能的紊乱。徐孝平等[35]采用湿热应激联合番泻叶灌胃的方法制备了IBS – D兔模型:连续7 d上午湿热应激4 h,第7天起每天1次灌胃番泻叶水煎液(0.3 g/mL,10 mL/kg),持续7 d。

1.4 犬

彭冬冬等[36]通过番泻叶灌胃联合束缚法构建了Beagle犬IBS – D模型。实验犬每天按10 mL/kg剂量灌胃番泻叶煎剂(4 g/mL),后通过犬固定架束缚2 h,每天1次,持续21 d。结果模型犬精神不佳,摄食量明显减少,体重减轻,自主活动降低,粪便不成形,呈水样便或稀便,腹部撤回反射评分显著提升,蓝便潜伏期明显缩短,表明该模型能较好模拟IBS – D患者的临床指标,是较为合适的犬模型。

IBS – D疾病动物模型相关总结见表1。

表1 IBS – D的疾病动物模型建立方法

动物	造模因素	造模方式	参考文献
小鼠	单一因素	急性束缚应激	[3]
		大黄灌胃	[4]
		蓖麻油灌胃	[5]
		番泻叶灌胃	[5]
	复合因素	番泻叶灌胃 + 束缚应激/饮食无常	[6 – 7]
		番泻叶灌胃 + 慢性束缚 + 皮质醇注射	[8]
大鼠	单一因素	乙酸灌肠	[9]
		直结肠刺激	[10]
		母婴分离	[11]
		急 – 慢应激	[12]
		慢性束缚应激	[13]
	复合双因素	束缚应激 + 高乳糖饮食/乙酸灌肠	[14 – 15]
		番泻叶灌胃 + 结直肠刺激/夹尾刺激打斗/束缚应激	[16 – 18]
		母婴分离 + 乙酸灌肠/束缚应激/番泻叶灌胃/高乳糖喂养/5 – HT腹腔注射	[19 – 21]
		慢性不可预知性刺激(CUMS) + 番泻叶灌胃/4%乙酸灌肠/高乳糖喂养	[22 – 25]
	复合三因素	番泻叶灌胃 + 束缚 + 夹尾刺激/冷水刺激/单只孤养/母婴分离	[26 – 29]
		醋酸灌胃 + 束缚 + 母婴分离	[30]
		辣素灌胃 + 束缚 + 夹尾	[31]
	复合多因素	冰醋酸灌肠 + 球囊直肠扩张 + 夹尾 + 番泻叶灌胃	[32]
		高脂饮食 + 束缚应激 + 冰水浴 + 噪音刺激 + 番泻叶灌胃	[33]
		母婴分离 + 束缚 + 冰泳 + 夹尾	[34]
兔	复合因素	湿热应激 + 番泻叶灌胃	[35]
犬	复合因素	番泻叶灌胃 + 束缚	[36]

2 IBS－D病证结合的大鼠模型

2.1 肝郁脾虚证

肝郁脾虚证是IBS－D临床最常见证型，其病证结合的动物模型研究较多。为更好模拟肝郁状态，在造模过程中多采用束缚、母子分离、精神刺激等影响情志的方法。苦寒泻下，饮食失宜等则是造成脾虚的常见因素。黄柳向等[37]采用番泻叶灌胃联合束缚的方法构建此证候模型，通过番泻叶灌胃4周，第3周起每天不定时将大鼠放入塑料瓶中限制其自由运动来构建模型。王玉娟等[38]采用大黄水煎剂灌胃联合束缚构建模型，大鼠每天上午8:00给予0.5 mL/100 g大黄水煎剂灌胃，15:00开始通过束缚盒进行束缚刺激1 h，持续10 d。张北华等[39]则采用母子分离＋慢性束缚应激＋番泻叶灌胃法来制备模型，即在大鼠出生后第2～14天，每天上午与母鼠分离3 h，后正常饲养至8周龄，筛选体质量＞250 g大鼠进行束缚应激3 h，连续3周，在第3周时叠加番泻叶水煎剂灌胃。李帅军等[40]通过精神刺激＋饮食失宜＋劳倦的方法构建模型，每天随机选取6种刺激(冷水游泳至竭力、电击、夹尾，45 ℃高温、禁食或禁水)中的一种结合铁笼束缚1 h，共进行18 d。此外，还有新生母子分离叠加多重应激[41]以及乙酸灌肠＋夹尾＋束缚＋饥饱失常的方法[42]。

2.2 脾肾阳虚证

该证候模型多采用番泻叶灌胃联合其他方法制备，在脾虚的基础上，为达到肾阳虚的目的，有学者从惊恐伤肾、劳倦内伤的思路入手，采用避水应激、劳倦过度等方法造模。蔺晓源等[43]采用番泻叶灌胃联合避水应激的方法制备模型，给予大鼠10 mL/kg的番泻叶水煎液灌胃28 d，后将大鼠置于四周环水的岛样平台上(1 h/天)持续10 d。史海霞等[44]通过母婴分离联合番泻叶灌胃建立此模型，大鼠出生后第2～21天每天上午9:00起与母鼠分离3 h，第30天起以番泻叶水煎液灌胃，连续4周。李依洁等[45]则采用番泻叶灌胃＋冰醋酸灌肠＋固定器束缚＋球囊直肠刺激＋夹尾制备模型，即先给予番泻叶浓缩剂灌胃4周，同时给予0.5%的冰醋酸灌肠联合固定器束缚2周，后开展球囊直肠刺激联合夹尾2周。朱佳杰等[46]通过分析比较，提出了脾肾阳虚证造模方法的设想，即饮食不节4周(禁食24 h/次，1次/周；隔日交替灌胃精炼猪油和喂食甘蓝，2次/周)，苦寒泻下2周(番泻叶水煎剂灌胃)；劳倦过度2周(20～25 ℃水温游泳至力竭)；避水应激2周。苏晓兰等[47]研究得出母婴分离联合高剂量番泻叶灌胃6周是较为理想的造模方式。

2.3 脾胃湿热证

目前脾胃湿热型IBS－D的动物模型常采用复合因素方法。造模思路上，受中医学“天人合一”的理论启发，充分考虑到环境对机体的影响，故而在造模过程中多人为创造高温高湿的湿热外环境，同时高糖高脂饮食或饮酒充分模拟了嗜食肥甘厚味及嗜酒而导致的脾胃运化失常，聚湿、生痰、化热而产生湿热的内环境，内外合邪，发而为病。徐秋颖等[48]将CUMS与廖氏脾胃湿热动物模型联合进行制备，高温高湿环境，温度(32±2)℃，相对湿度90%～95%，高糖高脂饲料喂养；每天给予CUMS，连续21 d；第15天起每日给予7 mL/kg红星二锅头(酒精度56%)灌胃1次，连续7 d。牛晓玲[49]采用多重因素制备该模型，乳鼠每日与母鼠分离3 h，直至出生后2周；第3周起以高脂高糖饲料喂养，大黄水煎液灌胃，每天1次，持续1周；第4周起每天上午9:00进行直肠内气囊扩张2 min，后放入湿热环境中1 h，每天2次，持续1周；第5周起每天上午9:00夹尾刺激10 min，然后用宽纸带束缚1 h，30 min后用0.5%醋酸(0.5 mL)进行直肠内刺激，持续2周。

2.4 脾胃虚寒证

此证动物模型的研究报道较少，主要是采取苦寒泻下的方法损伤脾胃阳气，模拟脾胃虚寒的状态。谢建群等[50]采取番泻叶灌胃联合束缚制备了脾胃虚寒型IBS－D大鼠模型，以20 mL/kg番泻叶煎剂(0.6 g/mL)灌胃，1.5 h后用胶带束缚四肢1 h，持续2周，结果大鼠稀便级数、血浆中VIP及SS含量均明显升高，提示大鼠胃肠道分泌功能紊乱，肠道运动速度加快，内脏高敏感，肠道对外来刺激的阈值降低，从而出现腹泻、腹痛等临床症状。

3 小结

动物模型对疾病的研究极为重要，现阶段可供选择的实验动物种类繁多，不同种类的动物因其不同的特性，所适用的研究范围也不尽相同。近年来关于IBS－D的研究模型动物主要涉及小鼠、大鼠、兔和犬。大鼠由于来源充足、经济且易于操作等优点，被广泛应用于研究，模型更为完备；小鼠相对体型更小，制备方法多参照大鼠，较为丰富，但是病证结合模型较少，以脾虚型IBS－D模型为主，品系涉及C57BL/6J，NIH等；其他动物模型由于价格、饲养条件、操作等问题使用较少。

目前IBS－D大鼠模型制备方法有很多，大多选择束缚应激、番泻叶灌胃、母婴分离等方法联合其他因素构建大鼠内脏高敏感及腹泻状态，取得了较好的效果，但尚未形成统一公认的方法。中医病证结合模型的制备以肝郁脾虚证及脾肾阳虚证为主，其他证型较为少

见,远不满足于中医对IBS－D的研究。且中医病证结合模型制备方法多采用在疾病模型制备基础上叠加模拟中医病因的一些因素复合而成,某些病证结合动物模型(脾胃虚寒证)与疾病模型的造模方式较为相似,难以评判模拟中医证型的成功与否,其科学性和实用性还有待考究。因此,如何建立更加符合中医发病机制的病证结合的动物模型还需要不断探索。

此外,在整理文献中还发现有以下问题:①关于造模方法的表述缺乏统一性,易造成混乱和误解;②同样的造模方法在相同品种不同品系动物身上的表达缺乏对比研究,尚无针对不同品系动物的特异性造模方式;③某些文献中提出的造模方式未明确注明是否为病证结合模型及何种病证结合模型,但在其讨论中却又提出了相关证型,难以保证研究所使用的模型是否与临床中医证型相一致。因此,今后在IBS－D动物模型研究中,建立统一的疾病动物模型评判体系,尤其是符合中医证候标准规范的病证结合动物模型将是今后研究的重点。

【参考文献】

[1] 李军祥,陈誥,唐旭东,等. 肠易激综合征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,2018,26(3):227－232.
[2] 赵倩文,刘文静,韩增银,等. 刘启泉基于节点理论治疗腹泻型肠易激综合征经验[J]. 中医学报,2022,37(1):117－120.
[3] 彭颖,徐丽红. 腹泻型肠易激综合征小鼠模型的建立与评价[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(7):1152－1155.
[4] 祝捷,王平,彭腾,等. 香砂六君子汤治疗脾虚腹泻型肠易激综合征的药效学研究[J]. 陕西中医,2015,36(5):631－633,636.
[5] 邹娟,郭珍,刘梓峰,等. 补脾益肠丸对腹泻型肠易激综合征动物模型的影响[J]. 深圳中西医结合杂志,2013,23(5):288－291.
[6] 周天祺,王正翊,王劲松. 腹泻型肠易激综合征小鼠三种造模方法的比较[J]. 南通大学学报(医学版),2018,38(2):81－84.
[7] 丁姮月,朱惠萍,梁国强,等. 基于高通量测序技术的脾虚腹泻型肠易激综合征小鼠与健康小鼠肠道菌群的差异研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(2):260－266,324.
[8] 于洁琼,彭思远,凌茜文,等. 参苓白术散对伴焦虑腹泻型肠易激综合征模型小鼠的改善作用及机制[J]. 中国药房,2021,32(3):314－319.
[9] 任婷婷,胡赟皓,林江. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道敏感性影响的研究[J]. 吉林中医药,2017,37(12):1249－1252.
[10] 石磊,沈明勤,王志刚,等. 肠康颗粒对腹泻型肠易激综合征大鼠的药效学研究[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(3):283－286.
[11] 赵云. 母婴分离应激致肠易激综合征的生物学特征及同型半胱氨酸损伤机制[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2014:3－10.
[12] 贺星,刘卫,唐郡,等. 腹泻型肠易激综合征动物模型建立及评价[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(12):1386－1390.
[13] 周天然,张瑶,逯晓旭,等. 慢性束缚应激腹泻型肠易激综合征大鼠模型的改良与评价[J]. 广州中医药大学学报,2018,35(1):163－168.
[14] 马晓玲,石磊岭,刘雪松,等. 骆驼刺提取物对腹泻型肠易激综合征(IBS－D)模型大鼠腹壁肌电活动及血清NO水平的调节作用研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(5):78－81.
[15] 庄肇朦,谢敏,张益光,等. 腹泻型肠易激综合征大鼠肠道树突细胞对Th1/Th2免疫平衡以及内脏高敏感的影响[J]. 胃肠病学,2020,25(7):400－404.
[16] 任杰,樊欣钰,范志巍,等. 肠康方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肥大细胞的影响[J]. 中医药信息,2020,37(3):35－39.
[17] 刘克帅,孙春斌,赵芸芸. 生姜泻心汤对腹泻型肠易激综合征的治疗作用和机制探索[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(57):17,12.
[18] 樊欣钰,陆敏,任杰. "肠康方"对IBS－D大鼠肠组织中SERT、5－HT_3受体的影响[J]. 中医药学报,2019,47(5):12－18.
[19] 李慧,田耀洲,张训兵,等. 熄风化湿方对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感性的影响[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(6):704－707.
[20] 赵鲁卿,张声生,卢小芳,等. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠的治疗作用及对肥大细胞、5－HT通路的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(8):589－594.
[21] 张北华,王微,王凤云,等. 腹泻型肠易激综合征大鼠模型不同造模方法的比较研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(5):1092－1095.
[22] 陈颖,赵妍,王路,等. TRP的磷酸肌醇、辣椒素受体在针刺缓解腹泻型肠易激综合征大鼠内脏高敏感中的作用[J]. 针刺研究,2021,46(4):278－283.
[23] 司原成,任晨晨,李青青,等. 针刺对腹泻型肠易激综合征脑肠神经肽NPY及PAR4的影响[J]. 时珍国医国药,2020,31(7):1782－1785.
[24] 赵义红,王菲,娄静. 小檗碱对腹泻型肠易激综合征大鼠肠屏障功能、炎症反应及NF－κB p65的影响[J]. 华西药学杂志,2019,34(6):592－596.
[25] 杨大业,王华,李佳,等. 电针"足三里"穴对腹泻型肠易激综合征大鼠平滑肌收缩骨架蛋白:波形蛋白的影响[J]. 针刺研究,2017,42(5):402－406.
[26] 夏利显,周娇俐,梅丽俊,等. 痛泻要方通过PI3K－AKT通路诱导细胞自噬治疗腹泻型肠易激综合征的机制[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(3):468－471,504.
[27] 陈贤家,符士颖,蔡翠珠,等. 和调健脾方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 陕西中医,2021,42(5):547－551,556.
[28] 肖小芹,舒圆月,邓桂明,等. 乌药水提液对腹泻型肠易激综合征模型大鼠Ghrelin、MTL、SP、Sec水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2017,37(5):477－480.
[29] 刘敏,薛红,胡运莲. 四神丸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠及离体结肠的实验研究[J]. 世界科学技术－中医药现代化,2021,23(1):75－80.
[30] 李丹,李佳,吴松. 电针"足三里""内关""太冲"穴对腹泻型肠易激综合征大鼠炎性反应相关物质的影响[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(8):238－241.
[31] 张涛,方健松,黄晓燕,等. 束缚－应激联合辣素灌胃建立大鼠腹

泻型肠易激综合征模型及评价[J]. 中国比较医学杂志,2017,27(3):1-7.
[32] 韩亚飞,石磊,贾博宜,等. 痛泻安肠方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠NGF/PLC-γ/TRPV1信号通路表达的干预效应[J]. 中国中医急症,2017,26(12):2069-2073.
[33] 彭志婷,李晨,胡书群. 白芍总苷联合甘草酸对腹泻型肠易激综合征脑-肠组织炎性反应的作用研究[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(15):1536-1540.
[34] 王一程,穆芳园,王曼宇,等. 母婴分离联合3种应激致腹泻型肠易激综合征大鼠模型的建立和评价[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2314-2317.
[35] 徐孝平,徐剑钦,黄俊杰,等. WHBE兔与日本大耳白兔腹泻型肠易激综合征模型的肠道菌群研究[J]. 中国实验动物学报,2018,26(2):165-173.
[36] 彭冬冬,王小青,刘学武,等. 复方谷氨酰胺组方合理与制剂优势验证[J]. 中国新药杂志,2020,29(24):2832-2838.
[37] 黄柳向,朱楚月,旷思敏. 痛泻安脾汤对腹泻型肠易激综合征大鼠5-羟色胺、5-羟色胺转运蛋白的影响[J]. 中医学报,2020,35(5):1034-1039.
[38] 王玉娟,刘维明,张梦宇,等. 健脾安肠丸对腹泻型肠易激综合征结肠组织SP、VIP、CGRP的影响[J]. 世界中医药,2017,12(12):3071-3073.
[39] 张北华,王微,王凤云,等. 痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证模型大鼠的效应评价[J]. 中华中医药杂志,2018,33(10):4341-4346.
[40] 李帅军,潘向阳,罗敏,等. 肠舒颗粒对腹泻型肠易激综合征大鼠血VIP、SP的影响[J]. 湖南中医杂志,2017,33(6):152-153.
[41] 马祥雪,吕林,杨斌,等. 肠安Ⅰ号方对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征模型大鼠内脏高敏感的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(3):343-349.
[42] 任培培,王淼蕾,赵丽,等. 平胃胶囊对肝郁脾虚腹泻型肠易激综合征大鼠脑肠肽的影响[J]. 华西药学杂志,2021,36(3):262-267.
[43] 蔺晓源,邓娜,夏旭婷,等. 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠脊髓Ghrelin、GHSR表达的影响[J]. 中国中医急症,2020,29(10):1735-1738.
[44] 史海霞,董永丽,杨俭勤,等. 温肾健脾法对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏敏感性和旷场实验的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(2):207-210.
[45] 李依洁,苏晓兰,杨晨,等. 脾肾阳虚型肠易激综合征大鼠模型的建立与评价[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(8):950-954.
[46] 朱佳杰,苏晓兰,刘珊,等. 病证结合复制大鼠脾肾阳虚腹泻型肠易激综合征模型的探讨[J]. 上海中医药杂志,2016,50(9):15-17,35.
[47] 苏晓兰,刘倩,韩博宇,等. 病证结合脾肾阳虚型IBS-D大鼠模型的建立与评价[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(3):245-251.
[48] 徐秋颖,韩佩玉. 肠易激综合征慢性轻度不可预见性应激联合脾胃湿热动物模型的建立及评价[J]. 湖南中医杂志,2015,31(6):149-151.
[49] 牛晓玲,周英豪,孙书焰,等. 金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(32):3543-3549.
[50] 谢建群,陆雄,龚丽萍,等. 健脾温中法对脾胃虚寒型肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽影响的实验研究[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(4):49-51.

(收稿日期:2022-06-21)

Study Advances in Animal Models of IBS-D and TCM Combination of Disease and Syndrome

GUAN Jie[1], DENG Na[1], LIN Xiaoyuan[2✉], LIU Jiemin[3]
(1. *Hunan University of Chinese Medicine*, *Changsha* 410208, *China*;
2. *The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine*, *Changsha* 410007, *China*;
3. *Guizhou Provincial People's Hospital*, *Guiyang* 550002, *China*)

【Abstract】 This study summarized the current research status of animal models of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) and combination of disease and TCM syndrome. It is found that at present, there are many modeling methods of IBS-D, which are mainly compound factors modeling methods in rats, and the modeling effect is often achieved by single method or combined application of various methods, including senna intragastric administration, mother-infant separation, rectal stimulation, as well as acute and chronic stress stimulation. The research on syndrome types of animal models with combination of disease and TCM syndrome is incomplete, and there is a lack of standard evaluation criteria. IBS-D models of Liver depression and Spleen deficiency syndrome and Spleen and Kidney Yang deficiency syndrome are the most common, and the superposition of pathogenic factors of different syndrome types is often used for modeling. Therefore, the establishment of disease-syndrome animal models based on disease models is still the key and difficult point in conducting basic research in TCM.

【Key words】 IBS-D; Animal model; Combination of disease and syndrome; Review