

## 建立肠易激综合征中医证候模型的研究

谭洁, 马薇, 彭芝配\*, 滕久祥, 龙霖梓, 殷坚, 王丽  
(湖南中医药大学, 长沙 410007)

**[摘要]** 目的: 通过将慢性应激动物模型与脾胃湿热证模型相结合的方式探讨肠易激综合征( IBS) 中医证候动物模型的建立。方法: 30 只 SD 大鼠随机分为 3 组; 空白组、模型 I 组(脾胃湿热证组)、模型 II 组(复合模型组), 每组 10 只, 除空白组外, 模型 I 组、II 组都予以脾胃湿热造模, 其中模型 II 组同时予以肠易激综合征慢性应激造模, 造模结束时观察大鼠体质量、体温、粪便性状等生理指标和肠道组织学改变。结果: 模型 I、II 组的一般情况、体质量、体温、粪便性状及行为等方面与空白组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而在肠道组织学方面无明显改变。结论: 湿热泄泻型慢性应激脾胃湿热证结合 IBS 大鼠模型在一定程度上与人类腹泻型 IBS(脾胃湿热型)相似, 并有较好的可重复性。

**[关键词]** 中医证候; 湿热泄泻型; 肠易激综合征; 动物模型

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0197-03

## Establishment of Irritable Bowel Syndrome for Traditional Chinese Medicine Model

TAN Jie, MA Wei, PENG Zhi-pei\*, TENG Jiu-xiang, LONG Lin-zi, YIN Jian, WANG Li  
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** **Objective:** By chronic stress and spleen damp-heat to explore the combination of traditional Chinese medicine syndrome with IBS in animal model. **Method:** Thirty SD rats were randomly divided into 3 groups, namely: the blank group, model group I (Spleen and Stomach Damp-heat group), model group II (composite model group), each of 10 rats. Except the blank group, the model group I and group II were the spleen damp-heat modeling groups. However group II was simultaneously with irritable bowel syndrome by chronic stress methods. By the end, the physiological indices of rats and histological changes were investigated. **Result:** In the model groups, body weight, body temperature, fecal character and behavior were significant different compared with the control group ( $P < 0.05$ ). However in the intestine there was no significant histological difference. **Conclusion:** Damp-heat diarrhea-type IBS of rat model is to some extent to human diarrhea-predominant IBS (spleen type) with good repeatability.

**[Key words]** traditional Chinese medicine syndrome; damp-heat diarrhea type; irritable bowel syndrome; animal model

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)近年已被公认为是一类具有特殊病理生理基础的心身疾病, 是一组包括腹痛、腹胀、以及大便习惯改变为主要特征, 而又缺乏形态学和生物化学异常改变等

可用器质性解释的临床症状, 临床上有腹泻型( IBS-D)、便秘型( IBS-C)、腹泻便秘交替型( IBS-A) 3 个亚型, 而以腹泻型居多。中医药在治疗 IBS 中的优势已被证实, 但对于探讨相关作用机制的中医证候的动物模型却鲜有报道。本研究通过将慢性应激动物模型与廖氏脾胃湿热证模型相结合的方式探究 IBS 中医证候动物模型的建立, 为进一步探讨 IBS 的发病机制以及中医药对该病的诊疗提供了一种可靠的复合型动物模型。

### 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 SD 大鼠, 雌雄各半, 体量(180 ±

**[收稿日期]** 2010-10-18

**[基金项目]** 湖南省教育厅基金项目(09C732)

**[第一作者]** 谭洁, 讲师, 博士, 从事临床康复、老年病教学、科研, Tel: 13548668605

**[通讯作者]** \*彭芝配, 研究员, 硕士生导师, 从事科研、中医新药开发研究, Tel: 18908468469

20)g。由上海希普尔-必凯试验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(沪)2003-0002。饲养于湖南省中医药大学动物实验室,湿度 40%~60%,温度 22~25℃,明暗比 1:1。

**1.2 试剂** 乌拉坦,长沙分路口化工厂生产,批号 060109;4%福尔马林溶液:组胚教研室提供;高糖高脂饲料(自制,在普通饲料中混入 12%猪油,8%蜂蜜);北京产 60 度二锅头。

**1.3 仪器** ESP-3001 型电子天平,长沙湘平科技发展有限公司;80-2 型离心沉淀机,上海手术器械厂;DKZ-2 型电热恒温振荡水槽,上海精宏实验设备有限公司;DM LB2 型双目显微镜,德国 Leica 公司;Shandon325 型石蜡切片机,英国 Shandon 公司;造模箱:自制。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 选用 30 只 SPF 级 SD 大鼠,体质量 180~200 g,雌雄各半,随机分为 3 组,即:空白组、模型 I 组(脾胃湿热证组)、模型 II 组(复合模型组),每组 10 只,所有大鼠均单笼饲养,笼底铺滤纸,以观察其大便情况。

**2.2 造模** 空白组以普通饲料喂养。模型 I 组参照廖氏脾胃湿热证模型改良<sup>[1]</sup>,以高糖高脂饲料喂养;第 8 天置于造模箱,温度(32±2)℃,相对湿度 90%~95%;从第 15 天开始 ig 北京产二锅头(10 mL·kg<sup>-1</sup>,1 次/d),共 7 d。第 21 天后移出,置于自然环境,12 h 后开始 ig 蒸馏水 20 mL·kg<sup>-1</sup>,1 次/d,7 d 后动物处死,做相关检查。模型 II 组在 I 型造模(同前)同时分别给予①禁水 24 h;②夹尾 1 min;③ 45℃环境 5 min;④4℃冰水游泳 3 min;⑤12 h~12 h 明暗颠倒;⑥禁食 24 h;⑦水平振荡(160 次/min) 45 min。上述每 7 天为 1 周期。在模型处理期间,每日仅予大鼠 1 种处理,顺序随机,但任何连续两天内所予处理均不相同,让大鼠不能预料刺激的发生,共持续 3 周。21 d 后移出置于自然环境,12 h 后开始 ig 蒸馏水 20 mL·kg<sup>-1</sup>,1 次/d,7 d 后动物处死,做相关检查。

### 2.3 动物模型的评定

**2.3.1 精神状态和活动情况。**

**2.3.2 体质量测定** 在造模前和造模后 21,28 d 分别测定动物体质量。

**2.3.3 大便次数及性状** 模型组与空白组比较,腹泻指数有差异认为模型制备成功;造模各组腹泻指数有差异,认为大便含水量有差异,即腹泻程度

有差异。

腹泻指数 = 稀便率 × 稀便级

稀便率 = 每只动物的稀便次数/大便的总次数(稀便以滤纸上有无污迹为标准)

稀便级根据滤纸上污迹范围的大小分为 4 级:1 级:污迹直径 < 1 cm;2 级:污迹直径 1~1.9 cm;3 级:污迹直径 2~3 cm;4 级:污迹直径 > 3 cm。

**2.3.4 饮食量测定** 从造模开始至结束时,每天上午 9:00 记录饮食量。

**2.3.5 体温(肛温)测定** 于造模开始至造模结束及实验结束时,分 3 次于每天上午 9:30 开始测定,连续测 2 次,取平均值。

**2.3.6 行为测定** 测量糖水摄取量。模型制备前,对所有大鼠进行 1%蔗糖水训练实验,即先予 1%蔗糖水喂养 48 h,再断水 24 h 后,测定 1 h 内大鼠的糖水摄取量(即测试前后瓶水量的差值),在模型制备完毕与最终实验结束时再测定 1 次。

**2.3.7 排便情况观察** 制模前、制模后与实验结束时,各组大鼠在 1 h 内的排粪便颗粒数。

(注:2.3.1~2.3.5 为脾胃湿热证模型评定方法;2.3.1~2.3.7 为湿热泄泻型 IBS 模型评定方法)

**2.4 标本制备与组织一般形态学观察** 取各组大鼠的回盲部、结肠(距肛门 5 cm)各 0.5 cm,立即用生理盐水冲洗,固定后,常规石蜡包埋切片。片厚 4 μm,每例每部位取 2 张,镜下进行形态学观察。

**2.5 统计学分析** 采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用秩和检验,*P* < 0.05 为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 造模后大鼠一般情况** 造模后大鼠精神萎靡,倦怠,嗜卧懒动,反应迟钝,大便稀或溏泄,渐见肛周污秽;饮食量下降,体质量增长缓慢,皮毛枯槁无光泽,竖毛;IBS 模型组大鼠易激惹,糖水摄取量明显减少。

**3.2 造模后各组大鼠体质量差异** 造模后 21 d 模型 I,II 组动物体质量增长缓慢,与空白组相比差异有统计学意义(*P* < 0.05)。试验结束时模型 I,II 组动物体质量增长仍缓慢,与空白组相比差异显著(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 各组大鼠造模前、后及试验结束时体质量比较( $\bar{x} \pm s$ ) g

组别	n	造模前	21 d	28 d
空白	10	200.98 ± 9.87	305.73 ± 9.26	355.57 ± 6.30
模型 I	9	200.59 ± 10.25	265.91 ± 6.75 <sup>1)</sup>	310.37 ± 3.36 <sup>1)</sup>
模型 II	9	201.90 ± 8.89	263.69 ± 8.60 <sup>1)</sup>	307.41 ± 8.42 <sup>1)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05(表 2~3 同)。

**3.3 各组大鼠体温(肛温)变化** 造模后 21 d 模型I, II组动物体温升高,与空白组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。实验结束时模型I, II组动物体温仍较高,与空白组相比差异显著( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠造模前、后及试验结束时的体温比较( $\bar{x} \pm s$ )  $^{\circ}\text{C}$

组别	n	造模前	21 d	28 d
空白	10	36.85 ± 0.33	36.93 ± 0.22	36.95 ± 0.16
模型 I	9	37.01 ± 0.28	38.45 ± 0.18 <sup>1)</sup>	38.33 ± 0.14 <sup>1)</sup>
模型 II	9	36.98 ± 0.41	38.35 ± 0.15 <sup>1)</sup>	38.41 ± 0.13 <sup>1)</sup>

**3.4 造模后对各组大鼠腹泻指数的影响** 造模后,模型I, II组大鼠均出现了不同程度的腹泻、稀便及肛门秽浊等情况, I, II组大鼠腹泻指数分别为(0.69 ± 0.17), (0.18 ± 0.09), 与空白组比差异显著( $P < 0.05$ )。

**3.5 模型 II 组大鼠对糖水摄取量的影响** 造模后模型 II 组动物糖水摄取量明显少于空白组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。实验结束时模型 II 组动物糖水摄取量仍较少,与空白组比差异显著( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 模型 II 组造模前、后及试验结束时糖水摄取量( $\bar{x} \pm s$ ) mL

组别	n	造模前	21 d	28 d
空白	10	13.82 ± 0.75	18.14 ± 0.79	19.08 ± 0.45
模型 II	9	13.95 ± 0.65	14.70 ± 1.28 <sup>1)</sup>	14.24 ± 0.61 <sup>1)</sup>

**3.6 模型 II 组大鼠造模后排便颗粒的影响** 造模前、后及实验结束时,模型 II 组在 1 h 内的排便颗粒数与空白组比较无明显差异。

**3.7 对各组大鼠结肠组织一般形态学的影响** 各组大鼠结肠黏膜 HE 染色结果示结肠黏膜完整,未见黏膜器质性损害。

#### 4 讨论

肠易激综合征( IBS)是一种常见的胃肠功能紊乱性疾病。临床表现为慢性腹痛腹胀伴排便习惯改变及大便性状异常但缺乏形态学和实验室异常。尽管不危及生命,却不同程度地影响工作与生活、降低生活质量、占用有限的医疗资源。

IBS 属于功能性疾病,用中医药治疗有较好的疗效。近年来病证结合动物模型建立受到关注,它能提供比单纯证或病模型更多的信息,符合临床实践和中医理论,目前已成为中医实验动物模型发展的新方向。探讨建立湿热泄泻型 IBS 动物模型对于 IBS 的治疗有着重要价值。目前,越来越多研究显示,IBS 是在脑肠轴参与下涉及到感觉、动力、情感、

认知和行为等多因素的疾病,因而建立接近上述思路的动物模型,能够为进一步探讨、认识发病机制提供平台。有研究显示,IBS 与心理疾病如抑郁症、焦虑和躯体障碍等的共病发生率达 94%,其中以抑郁症最常见。而 IBS 的腹痛和排便习惯改变与先前的应激经历有着密切关系<sup>[2]</sup>。另外,应激可以促进情感性疾病尤其是抑郁症的发生。慢性轻度不可预见性的应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)因具有高度的有效性,并可持续几个月,而在国外心理疾病研究中得到广泛应用;并将体质量及糖水消耗量作为模型有效的客观评价指标。我们经预试验观察到:慢性应激模型较急性应激模型能更好的模拟 IBS 的发病状态和发病机制,同时与慢性加急性应激模型相比造模更简单易行,且各项指标表达与慢性加急性应激模型无明显差异。郭金龙<sup>[3]</sup>根据湿阻的致病因素有外湿、内湿的不同,模拟了伤于外湿和内湿的实验环境,通过提高空气湿度和温度,模拟长夏季节气候,制造外湿,以过食猪脂、蜂蜜的方法损伤脾胃,制造内湿,据此成功地复制了大白兔湿阻证模型。廖荣鑫<sup>[1]</sup>并在此基础上进行改良。我们将慢性应激动物模型与廖氏脾胃湿热证模型相结合创建了湿热泄泻型 IBS 病证结合的动物模型,模型组大鼠易激惹,大鼠精神萎靡,倦怠,嗜卧懒动,反应迟钝,皮毛枯槁无光泽,竖毛;大便稀或溏泄,渐见肛周污秽;饮水量下降,体质量增长缓慢,糖水摄取量明显减少,与空白组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

本研显示湿热泄泻 IBS 病证结合的动物模型在一定程度上与人类腹泻型 IBS(脾胃湿热型)相似,可重复性较好,为进一步探讨 IBS 的发病机制以及中医药对该病的诊疗提供了一种可靠的动物模型。

#### [参考文献]

[1] 廖荣鑫,周福生,文小敏,等. 脾胃湿热证大鼠湿偏重、热偏重模型尿液 AQP2 的变化及其在肾组织的表达[J]. 山东中医杂志,2007,26(12):846.  
 [2] Lacheze C, Coelho A M, Fioramonti J, et al. Influence of trimebutine on inflammation and stress-induced hyperalgesia to rectal distension in rats [J]. J Pharm Pharmacol. 1998, 50:921.  
 [3] 郭金龙. 湿阻证病理造型的实验研究[J]. 中医杂志, 1988, 29(8):59.

[责任编辑 何伟]