

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.

Wang P, Fang XY, Miao MS. Application analysis of constipation animal models using data mining [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(7): 49-54.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.07.008

基于数据挖掘的便秘动物模型应用分析

王萍,方晓艳*,苗明三*

(河南中医药大学,郑州 450046)

【摘要】 目的 研究便秘动物模型造模特点,为提高造模成功率提供参考。**方法** 以“便秘”和“动物模型”为主题词,检索中国知网、万方和维普数据库中 2015 年 1 月~2020 年 7 月之间的全部实验性期刊文献。归纳实验动物种类、造模方式、造模方法、造模时间、检测指标等,进行归纳分析。**结果** 纳入符合标准的期刊文献 142 篇,以采用雌雄各半的 SD 大鼠和 KM 小鼠复制便秘动物模型为主,复方地芬诺酯和洛哌丁胺灌胃法为最常见的造模方法;造模时间多为 7 d 和 14 d,最长为慢传输型便秘 120 d,指标检测侧重于炭墨推进率、排便功能、结肠组织免疫组化及血清中生化指标。**结论** 现有的动物模型常以药物诱导法单因素建模,缺乏多因素建模评价体系,如限水控食法和低纤维饮食法虽较符合真实便秘的致病因素,但目前相关研究较少,目前便秘模型研究多倾向于肠道排便功能、结肠组织病理结构和血清中生化指标等来评价受试药物。随着便秘研究的深入,脑-肠轴交互作用为便秘研究提供了新的思路,可在今后便秘实验中增加相关实验研究。

【关键词】 便秘;动物模型;数据挖掘;造模特点;应用分析

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 07-0049-06

Application analysis of constipation animal models using data mining

WANG Ping, FANG Xiaoyan*, MIAO Mingsan*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Objective Research on the modeling points of constipation animal models to provide reference for improving the success rate of modeling. **Methods** Using “secret” and “animal models” as the subject terms, all experimental journal articles from January 2015 to July 2020 in the databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, and Weipu were searched. Summarize the types of experimental animals, modeling methods, modeling methods, modeling time, testing indicators, etc., and conduct a summary analysis. **Results** One hundred forty-two journal articles that met the criteria were included. Sprague Dawley (SD) rats and Kunming (KM) mice were mainly used to replicate animal models of constipation. Compound diphenoxylate and loperamide were the most common method of modeling. The modeling time was mostly 7 d and 14 d, and the longest was slow transit constipation of 120 d. The index detection focused on the carbon ink advancement rate, defecation function, colon tissue immunohistochemistry, and serum biochemical indicators. **Conclusions** Existing animal models often use drug-induced single-factor modeling and lack a multi-factor modeling evaluation system. For example, the water-restricted food control method and the low-fiber diet method are more in line with the real pathogenic factors of constipation, but there are currently few related studies. At

[基金项目] 河南省产学研合作(182107000029);国家国际合作基地(2016-65);国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11)。

[作者简介] 王萍(1994—),女,硕士研究生,药理学专业,研究方向:药理学。E-mail: wangpingping0511@163.com

[通信作者] 苗明三(1965—),男,博士,教授,主要从事中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

方晓艳(1974—),女,博士,教授,从事中药药理的教学与研究。E-mail: fxylele@yeah.net

* 共同通信作者

present, research on constipation models tends to evaluate test drugs by intestinal defecation function, colonic histopathological structure, and serum biochemical indicators. With the advancement of constipation research, brain-gut axis interactions provide new ideas for constipation research, and related experimental research can be explored in future constipation experiments.

【Keywords】 constipation; animal model; data mining; modeling site; application analysis

便秘是一种功能性胃肠道 (GI) 疾病^[1], 在我国发病率为 6.07%, 2016 年最新版的罗马 IV 标准 (Rome IV criteria) 将其更加全面的定义为以排便困难、排便次数减少或除腹泻型肠道应激综合征 (IBS-D) 外引起的排便不尽感为主的症状^[2]; 长期便秘可继发痔疮, 诱发心脑血管疾病, 增加肠癌等的患病风险等^[3], 由于饮食结构改变、生活节奏加快和社会心理因素等影响, 便秘患者逐渐增多, 严重影响患者的生活质量^[4]。便秘的相关研究越来越受到医学界的重视和关注。可通过建立与临床高度吻合的便秘动物模型, 从而促进便秘病因病机、新药筛选等方面的研究。笔者通过归纳分析近 5 年便秘动物模型特点, 以期今后便秘实验研究提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据来源

以“便秘”和“动物模型”为主题, 在中国知网、万方和维普数据库中检索 2015 年 1 月~2020 年 7 月全部实验性期刊文献。

1.2 归纳标准

选用便秘动物实验研究的全部动物; 会议、硕博论文等不作为纳入的范畴; 排除综述类和资料不全的文献。共筛选出符合纳入标准的文献 142 篇。

1.3 数据处理

实验动物名称、种类等均参照《实验动物和动物实验技术》^[5]进行规范总结。

1.4 统计学方法

将实验动物种类、阳性药、造模给药方式、造模方法、检测指标等录入 Excel 2013 进行统计和分析。

2 结果

2.1 实验动物选择

将选用的 142 篇实验文献中的全部实验动物种类进行统计^[6-22], 共有 7 类实验动物, 累积频率 142 次。实验动物多选择: SD 大鼠, 雌雄各半, 体重以 (200±20) g 为主; KM 小鼠, 雌雄各半, 以 (20±2) g 为主。便秘实验动物种类、性别、体重分布情况详情见表 1。

2.2 造模方式

将 142 篇实验文献所采用的造模给药方式进行分类共包括了 3 种造模方式。以灌胃 (128 次, 90.1%) 为主。便秘造模方式分布见图 1。

2.3 造模方法

经分析, 142 篇便秘实验文章共包括了 12 种造模方法。其中复方地芬诺酯法 (57 次, 40.1%) 和洛哌丁胺法 (34 次, 24.0%) 使用较多。便秘造模方法统计见表 2。

2.4 阳性药

统计得出, 便秘动物实验多选择麻仁丸、麻仁软胶囊和枸橼酸莫沙必利片作为阳性对照药物, 其次为西沙比利片、琥珀酸普芦卡必利片、常通舒颗粒、优乐多益生元和酚酞片等。

2.5 建模周期

统计结果显示, 便秘动物模型建模周期大多以 7 d 和 14 d 为主, 慢传输型便秘时间最长为 120 d, 详情见表 3。

2.6 实验相关指标

统计结果得出, 便秘实验相关指标可细分为 15 类, 见表 4。如果同一组织被划分为不同的检测指标, 需分开统计, 如同一实验中结肠组织既要做病理又要做免疫组化; 如果同一组织被同时检测多个同类型指标, 归纳为一类^[6]。如血清中血清 P 物质 (SP)、血管活性肠肽 (VIP)、肠神经递质 5 羟色胺 (5-HT)、NO 等, 则把这些指标统称为血清指标, 同一实验只计入一次。

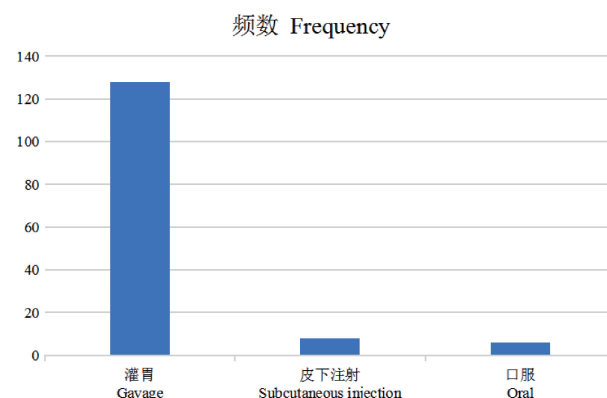


图 1 便秘造模方式分布

Figure 1 Distribution of constipation models

3 讨论

现代研究表明,长期服用泻药、不良的生活习惯、影响结直肠功能的疾病以及自身心理因素均可诱发便秘。便秘的发病机制与结肠动力异常、结肠平滑肌异常、肠神经系统(ENS)及肠神经递质或胃肠激素异常、结肠 Cajal 间质细胞(ICC)功能异常、水通道蛋白(AQPs)表达异常等有关^[23-27]。中医学认为,便秘的发生,病位在大肠,且与肺、脾、胃、肝、肾关系密切^[28]。《医贯》指出:"大肠者,传导之腑,以通为顺",故大肠传导功能失常,或热,或气郁,或气血亏虚,或寒凝,均可导致大肠传导失职,肠腑不通而成便秘^[29]。

便秘发病率呈上升趋势,单纯的西药治疗方法包括润滑剂、泻药、改善肠道动力药物等,疗效不理想^[30];中医临床常采用内治法、外治法、针灸疗法、按摩疗法等来治疗便秘,体现了中医辨证论治的基本特点,效果显著,不良反应小^[31]。但尚未找到能够根治的治疗方法,仍需进一步增加动物实验研究,为今后便秘发病机制、新药筛选等方面提供更好的研究基础。目前尚未有与人类完全相同的动物自发性便秘模型,仍需要人工加以复制,常用于建立便秘模型的动物为 SD 大鼠和 KM 小鼠,均具有易得、经济的优点^[32]。目前我国最常用于便秘研究的大鼠为 SD 大鼠,本文所统计得出结果也印证了这一说法。小鼠耐受力不及大鼠,不适宜长期造模给药。小鼠多用于观察排便试验,大鼠多用于观察肠道水吸收试验,观察胃肠运动则大、小

鼠均可^[33]。此外,经统计分析还发现在动物性别选择上,大多实验文章选择雌雄各半分配动物,这样可以减少仅用雌鼠分泌较多炎性因子对检测指标造成误差。

表 1 便秘实验动物种类分布

Table 1 Types distribution of experimental animals for constipation

动物种类 Animal species	性别 Gender	频数 Frequency	百分比 Percentage	体重 Body weight
SD 大鼠 SD rats	雄性 Male	19	13.4%	以(200±20) g 为主 Mainly (200±20) g
	雌性 Female	4	2.8%	
	雌雄各半 Male and female	49	34.5%	
KM 小鼠 KM mouse	雄性 Male	11	7.7%	以(20±2) g 为主 Mainly (20±2) g
	雌性 Female	3	2.1%	
	雌雄各半 Male and female	31	21.8%	
Wistar 大鼠 Wistar rats	雄性 Male	5	3.5%	以(200±20) g 为主 Mainly (200±20) g
	雌性 Female	0	—	
	雌雄各半 Male and female	6	4.2%	
ICR 小鼠 ICR mouse	雄性 Male	4	2.8%	以(20±2) g 为主 Mainly (20±2) g
	雌性 Female	2	1.4%	
	雌雄各半 Male and female	3	2.1%	
Balb/c 小鼠 Balb/c mouse	雄性 Male	3	2.1%	以(20±2) g 为主 Mainly (20±2) g
	雌性 Female	0	—	
	雌雄各半 Male and female	0	—	
KM 大鼠 KM rats	雄性 Male	0	—	(200±10) g
	雌性 Female	0	—	
	雌雄各半 Male and female	1	0.7%	
NIH 小鼠 NIH mouse	雄性 Male	0	—	(20±2) g
	雌性 Female	0	—	
	雌雄各半 Male and female	1	0.7%	

表 2 便秘造模方法统计表

Table 2 Statistical table of constipation modeling methods

造模方法 Method	频数 Frequency	造模方法 Method	频数 Frequency
复方地芬诺酯 Compound diphenoxylate	57	冰水 Ice water	5
洛哌丁胺 Loperamide	34	白醋+0℃活性炭冰水+复方地芬诺酯 White vinegar + 0℃ activated carbon ice water + compound diphenoxylate	5
泻剂结肠法 Laxative colon method	11	蔗糖铝 Sucralfate	4
复方地芬诺酯+乙酰苯肼+环磷酰胺 Compound diphenoxylate + acetophenazine + cyclophosphamide	7	低纤维饲料 Low-fiber feed	2
限水控食 Limit water and food	8	复方苯已哌啶 Compound benhexidine	1
盐酸吗啡 Morphine hydrochloride	6	洛哌丁胺+乙酰苯肼+环磷酰胺 Loperamide + acephenazine + cyclophosphamide	1
		甲状腺素+利血平 Thyroxine + reserpine	1

本文统计发现使用最多的造模方式为灌胃,在全部实验文章的给药方式中占比 90.1%。目前有多种便秘模型制备方法,如可通过药物诱导(复方地芬诺酯、洛哌丁胺、吗啡、大黄等)、物理刺激(冰水灌胃、限水限食等)、手术、低纤维饮食等方法建立^[34]。对其进行分析评价,均有其局限性,复方地芬诺酯法与临床症状相似,操作简单,有利于快速筛选具有潜在通便药效的物质。是目前运用较多的制备方法之一,但给药剂量多样,无确切的量化标准,实验前应做预实验;洛哌丁胺法有助于探讨抗便秘药物的作用机制^[35],同时洛哌丁胺可联合(慢性失血、甲状腺素、冰水刺激)复制血虚便秘、阴

表 3 便秘建模周期统计表

Table 3 Statistical table of constipation modeling cycle					
建模周期	频数	百分比	建模周期	频数	百分比
Modeling cycle	Frequency	Percentage	Modeling cycle	Frequency	Percentage
30 min	4	2.81%	28 d	11	7.75%
3 d	8	5.63%	30 d	6	4.23%
5 d	3	2.11%	40 d	1	0.70%
7 d	38	26.76%	42 d	6	4.23%
9 d	3	2.11%	45 d	5	3.52%
14 d	35	24.65%	103 d	5	3.52%
18 d	1	0.70%	115 d	4	2.81%
20 d	2	1.41%	120 d	1	0.70%
21 d	9	6.34%	/	/	/

表 4 便秘实验检测指标分类

Table 4 Classification of constipation test indicators

指标分类	频数	百分比	检测指标
Index classification	Frequency	Percentage	Measurements
肠道推进功能	89	62.7%	炭墨推进率
Bowel propulsion function			Carbon ink advance rate
排便功能	81	57.0%	首粒黑便排出时间、6 h 内大便粒数、大便湿重、大便干重、大便含水量等
Bowel function			Time to discharge the first black stool, number of stools in 6 h, wet stool weight, dry stool weight, stool water content, etc
结肠组织免疫组化	57	40.1%	生长抑素(SS)、AChE、SP、MTL、5-HT、PI3K、AKT、AQP3、AQP4、NO、eNOS 及 Cajal 间质细胞(ICC)蛋白表达水平等
Colon tissue immunohistochemistry			Somatostatin (SS), AChE, SP, MTL, 5-HT, PI3K, AKT, AQP3, AQP4, NO, eNOS, and Cajal interstitial cell (ICC) protein expression levels, etc
血清中生化指标	49	34.5%	ELISA 法检测 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮(NO)、五羟色胺(5-HT)、MOT、CGRP 及超氧化物歧化酶(SOD)活力等
Biochemical indicators in serum			ELISA method to detect substance P (SP), vasoactive intestinal peptide (VIP), nitric oxide (NO), serotonin (5-HT), MOT, CGRP and superoxide dismutase (SOD) activity, etc
常规指标	39	27.5%	体重、活动状态、毛色、口、鼻、唇、尾颜色、有无死亡等
Conventional indicators			Body weight, activity status, coat color, mouth, nose, lips, tail color, death, etc
结肠组织蛋白免疫印迹法	37	26.1%	AQP3、AQP9、AQP8 及 mRNA 等蛋白水平表达
Western blot of colon tissue protein			AQP3, AQP9, AQP8 and mRNA level expression
结肠组织病理	26	18.3%	苏木精-伊红(HE)染色法,观察结肠组织结构形态变化
Colonic histopathology			Hematoxylin-Eosin (HE) staining method to observe changes in colon tissue structure
荧光定量聚合酶链式反应检测	18	12.7%	结肠蛋白激酶 A (PKA)、速激肽受体 1 (NK-1) mRNA 的表达
Real-time PCR			Expression of colonic protein kinase A (PKA) and tachykinin receptor 1 (NK-1) mRNA
结肠黏液分泌功能	6	4.2%	光镜下观察粘液分泌情况
Colonic mucus secretion function			Observe mucus secretion under light microscope
肠道酶活性	2	1.4%	二硝基水杨酸比色法对纤维素酶和木聚糖酶等活性
Intestinal enzyme activity			Dinitrosalicylic acid colorimetric method for cellulase and xylanase activities
胃肠激素含量	3	2.1%	胃动素 Motilin、VIP
Gastrointestinal hormone content			
肠道菌群	3	2.1%	采用传统平板计数法测定粪便中大肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌变化等
Intestinal flora			Measure the changes of <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> in stool by traditional plate counting method
盲肠细菌代谢产物	1	0.7%	短链脂肪酸 SCFAs
Cecal bacterial metabolites			

虚便秘、阳虚便秘大鼠模型,目前可用于开展虚症便秘的基础研究^[36];复方苯己哌啶法可用于制备慢传输型便秘,但该法建模周期长,应用不多;限水控食法适用于功能性便秘的发生机制和通便药物的治疗作用研究^[37],但建模周期长,稳定性差,由于长时间缺水,模型组可能会出现无便现象,治疗组开始给药时正常饮水,对模型组的影响还需进一步深究;泻剂结肠法适用于临床因长期服用泻剂导致结肠型便秘机制的研究,造模时间长,且长期服用大黄可导致结肠神经系统病变^[34];复方地芬诺酯+乙酰苯肼+环磷酰胺法可用于血虚型便秘的研究,与临床中真实生理特征相符度低,过程复杂;食醋+活性炭冰水法制备的模型症状与临床阳虚便秘证有一定的相似度,该模型稳定性较差,模型动物的排便时间和排便粒数受环境温度的影响较大^[38],应严格控制活性炭浓度及冰水温度,且小鼠较大鼠耐受性差,此法常用大鼠作为建模对象;蔗糖铝法与吗啡法可用于制备药物依赖性模型;饥饿失常+过度疲劳+缺水燥结法可用于制备脾虚型便秘模型。便秘动物模型建模时间以 7 d 和 14 d 为主,通常慢传输型便秘模型建模时间较长,小鼠耐药性较大鼠差,多选择大鼠为建模对象。便秘动物模型的特征可以在炭墨推进率、排便功能、血清中生化指标和结肠组织免疫组化等指标中体现。经本文统计发现,142 篇实验文献中所测得指标较多的为:(1) 常规指标表现:毛发状况、体重、摄食饮水量、尿量、排便次数等;(2) 排便功能:6 h 内粪便粒数、粪便重量、粪便含水率以及首次排便时间;(3) 生化指标:肠神经递质 5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、肠内 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、水通道蛋白 3(AQP3)、水通道蛋白 4(AQP4)、水通道蛋白 8(AQP8)及其 mRNA 的含量、血清中 AVP 和 cAMP 的含量、肠道 Cajal 细胞阳性表达面积以及结肠 c-kit mRNA 阳性表达率等,这些指标通过免疫组化、蛋白免疫印迹法及病理学观察测定^[39-41],可以有效评价便秘的程度。

综上所述,在复制便秘动物模型时常选择雌雄各半的 SD 大鼠和 KM 小鼠,采用复方地芬诺酯或洛哌丁胺灌胃法来造模,现有的动物模型常以药物诱导法单因素建模,缺乏多因素建模评价体系,如限水控食法和低纤维饮食法虽较符合真实便秘的致病因素,但目前相关研究较少,便秘模型研究多倾向于肠道排便功能、结肠组织病理结构和血清中生

化指标等来评价受试药物。便秘的发病机制仍需进一步探寻,有研究学者提出“脑-肠轴”与便秘密切相关,即大脑可通过脑-肠轴将信号冲动下传来调控胃肠道功能,胃肠道功能异常也会影响大脑功能^[42],其中脑肠肽对胃肠运动起着关键作用,如便秘动物模型常检测的指标 VIP、P 物质、5-HT、生长抑素、NO、胃动素等脑肠肽,既存在于胃肠道也存在于脑组织中,享有神经递质和神经激素双重身份,是脑-肠轴双向调节的媒介^[43],研究表明,便秘患者肠道菌群紊乱,肠道菌群的变化,可促使微生物代谢产物发生改变,进而改变肠道运动,诱发便秘^[44],但在现有的动物模型检测指标中对肠道菌群的检测占比较少,且目前脑-肠相互作用机制尚不明确,可在今后便秘动物实验中继续完善指标,增加相关机制研究。

参考文献:

- [1] 李海波, 石宇, 张虹玺. 助阳通便膏对大鼠便秘的肠道菌群及屏障功能的调节作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1714-1717.
- [2] 王海播, 王靓, 张红梅. 便秘症状自评工具的研究进展 [J]. 中国临床护理, 2019, 11(5): 452-456.
- [3] 郭海霞, 钱海华, 张丹, 等. 慢性传输型便秘“肠病及肺”相关机制实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(7): 15-19.
- [4] 蒋峰, 周锦勇, 刘明浩, 等. 养阴润肠方对便秘小鼠结肠水通道蛋白 3/9 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 114-120.
- [5] 苗明三. 常用医药研究动物模型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [6] 卢晓明, 田霁昕, 李宁阳, 等. 黑蒜对便秘模型小鼠的润肠通便功能 [J]. 中国食品学报, 2019, 19(12): 39-43.
- [7] 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.
- [8] 陈显韬, 杜位良. 补肺汤对慢传输型便秘模型大鼠结肠内 5-HT 和 SP 的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(5): 664-668.
- [9] 吴本升, 王晓鹏, 孙明明, 等. 基于慢传输型便秘大鼠结肠 ICC 及 AQP3 变化的温阳益气方改善便秘的作用机制探讨 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2360-2365.
- [10] 张微, 李瑛, 刘丽莎, 等. 电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠结肠内 GDNF mRNA、RaimRNA 表达影响的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(11): 1522-1524, 1551.
- [11] 张桢, 贺平. 从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(33): 1914-1919.
- [12] Zhu X, Liu Z, Qu H. The effect and mechanism of electroacupuncture at LI11 and ST37 on constipation in a rat

- model [J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(3): 194-200.
- [13] 岳灵, 李颖, 高蕊, 等. 基于 BDNF 蛋白表达研究电针俞募穴对便秘大鼠脑肠交互作用的影响机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(10): 2438-2441.
- [14] 邓永丽, 何洁, 马丽花, 等. 雪莲果糖浆促进便秘小鼠排便作用研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(10): 84.
- [15] Liang C, Wang K, Xu B, et al. Electroacupuncture at acupoint ST 37 (Shangjuxu) improves function of the enteric nervous system in a novel mouse constipation model [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 392.
- [16] 涂星, 柴玉娜, 唐洪梅, 等. 肝郁脾虚型肠易激综合征便秘大鼠模型的建立和评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(1): 30-34.
- [17] 杜丽东, 雒军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白 4 表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 103-107.
- [18] 李燕, 彦培傲, 赵梦杰, 等. 附子总生物碱在阳虚便秘模型大鼠体内的整合药动力学分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1): 79-84.
- [19] Shin DH, Lee MJ, Jiao HY, et al. Regulatory roles of endogenous mitogen-activated protein kinases and tyrosine kinases in the pacemaker activity of colonic interstitial cells of cajal [J]. *Pharmacology*, 2015, 96(1-2): 16-24.
- [20] 周永学, 王郁金, 闫曙光, 等. 硝菴通结方对功能性便秘大鼠结肠组织中 VIP-cAMP-PKA-AQP3 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(24): 99-104.
- [21] 杜丽娟, 吴至久, 唐学贵, 等. 便秘通合剂对便秘模型大鼠 PGP9.5 及 SS 在结肠组织中表达的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(9): 604-607.
- [22] 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.
- [23] 杜丽东, 吴国泰, 牛亭惠, 等. 当归“润肠通便”功效物质基础的实验研究 [J]. *甘肃中医药大学学报*, 2018, 35(3): 11-16.
- [24] 孔凡彪, 邓巧明, 邓洪强, 等. 六磨汤高位灌肠联合生物反馈治疗混合型功能性便秘 45 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(19): 1654-1657.
- [25] 段鑫鑫. 慢传输型便秘中医综合治疗研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2019, 38(5): 152-153.
- [26] 徐可, 翟春宝, 田利军, 等. 慢传输型便秘发病机制研究进展 [J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(14): 1634-1636.
- [27] 汪红兵, 陈剑明, 张声生. 老年功能性便秘中医病机规律临床流行病学调查 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(12): 21-23.
- [28] 梁星琛, 周永学, 张小波. 基于“肾主水司二便”探讨硝菴通结方对功能性便秘大鼠水通道蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(1): 57-60.
- [29] 时岱, 姜莉云. 老年功能性便秘的中医研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(18): 37-39, 42.
- [30] 马剑海. 中药膏方配合生物反馈治疗慢传输型功能性便秘的疗效及对生活质量的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(11): 1153-1156, 1161.
- [31] 杨园, 胡晓玉, 桑秋, 等. 含臭参复方对实验性便秘的影响及作用机制研究 [J]. *云南中医学院学报*, 2017, 40(5): 18-22.
- [32] 辛玉, 张红星, 周利. 功能性便秘大鼠模型的研究进展 [J]. *湖北中医杂志*, 2014, 36(3): 74-76.
- [33] 王岚, 彭成. 便秘动物模型的研究进展 [J]. *广州中医药大学学报*, 2007, 24(2): 174-176.
- [34] 许明敏, 张微, 王路, 等. 功能性便秘动物模型评价的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 315-318.
- [35] 谢建超, 吴国泰, 牛亭惠, 等. 便秘动物模型的复制概况及评价 [J]. *实验动物科学*, 2016, 33(5): 64-67, 70.
- [36] 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.
- [37] 郑倩, 徐华. 便秘动物模型的研究进展 [J]. *临床消化病杂志*, 2012, 24(3): 189-191.
- [38] 彭成, 王岚, 赵小梅. SD 大鼠阳虚便秘模型的建立及评价 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(3): 407-409.
- [39] 吴本升, 周青, 颜帅, 等. 温阳益气方对便秘模型大鼠结肠水通道蛋白 3.8 表达及肠道动力的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(1): 112-117.
- [40] 刘海华, 郑保平, 林唐唐, 等. 茶油清润合剂治疗小鼠便秘疗效观察及作用机制研究 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(9): 101-104.
- [41] 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.
- [42] 徐敏. 基于“脑-肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性 [J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(4): 129-134.
- [43] 周肸, 钱海华, 张丹, 等. 基于肠道菌群与脑肠轴的相互作用机理探讨中医脑肠学说 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 119-122.
- [44] 刘鹏林, 乔翠霞, 尤雯丽, 等. 基于肠道菌群探讨功能性便秘从脾论治的机理 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2020, 40(12): 64-66.

[收稿日期] 2020-08-11