

陈心怡,舒劲. MNNG溶液联合多因素诱导胃癌前病变大鼠模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 104-108.
Chen XY, Shu J. Research progress of MNNG solution combined with multi-factor induction of gastric precancerous lesion in rats [J].
Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 104-108.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.08.014

MNNG溶液联合多因素诱导胃癌前病变大鼠模型 研究进展

陈心怡¹, 舒劲^{2*}

(1.甘肃中医药大学, 中医临床学院, 兰州 730030; 2.甘肃省中医院, 脾胃病科, 兰州 730050)

【摘要】 胃癌前病变是慢性萎缩性胃炎发展成胃癌的关键环节, 积极有效地开展胃癌前病变的干预对胃癌防治有重大意义。目前 MNNG 溶液 (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) 联合多因素造模法是胃癌前病变动物研究中常用的方法, 但对于 MNNG 溶液的给药方式、浓度及其联合因素的具体选择、用药时间还尚未明确, 本文结合近五年的 PLGC 大鼠造模情况, 总结出四种使用率较高的 MNNG 溶液复合法, 在其浓度、给药方式及多因素联合作用的背景下讨论胃癌前病变大鼠的造模研究进展, 以期对动物实验的开展与进一步深入研究 PLGC 提供模型方法上的参考。

【关键词】 造模方法; MNNG 溶液; 胃癌前病变; 多因素联合

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 08-0104-05

Research progress of MNNG solution combined with multi-factor induction of gastric precancerous lesion in rats

CHEN Xinyi¹, SHU Jin^{2*}

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China.
2. Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Department of Spleen and Stomach, Lanzhou 730050)

【Abstract】 Precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) are a key link between chronic atrophic gastritis and gastric cancer, and pre-gastric cancer intervention is significant for impacting gastric cancer. MNNG solution, in combination with a multi-factor modeling method, is a common method applied to the study of PLGC. However, at present, the prospects of MNNG solution use are still unclear, as the concentration and its factors are specific. This manuscript presents nearly five years' worth of data from PLGC production in rats, summarizes four MNNG solution composite method with high usage rates, and discusses the model research progress in pre-stomach cancer rats in the context of MNNG solution concentration, administration, and multi-factor combination to guide the development of model method, animal experiments and further research on PLGC.

【Keywords】 modeling method; MNNG solution; precancerous lesions of gastric cancer; multifactor unite

胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC), 是肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) 及异型增生 (dysplasia, Dys) 的病理变化过程, 是慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 的

[基金项目] 国家自然科学基金 (82060860)。

[作者简介] 陈心怡 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病的中医药防治。E-mail: 1125529141@qq.com

[通信作者] 舒劲 (1963—), 女, 副院长, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 消化系统疾病的中医药防治。E-mail: 1605786639@qq.com

常见病理表现。Correa^[1]提出基于胃癌的发生经过“正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→癌(肠型)”已被不断证实, PLGC 被认为是 CAG 发展至胃癌的关键环节, 因此, 如何建立起更加贴近临床病症的动物模型, 成为了研究胃癌前病变的重要前提。N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)是集诱变与致癌作用为一体的化学试剂, 它能够直接作用于 DNA, 使碱基烷化发生在 DNA 链上而产生致癌作用^[2]。MNNG 等化学致癌物诱导的大鼠模型因其操作简单, 成本低廉, 在胃癌前病变动物模型中被广泛应用^[3]。然而其浓度、给药方式及其他配合因素的选择目前还存在争议, 结合 PLGC 之病理变化具有动态的特殊性, 本文将联合多因素综合阐述基于 MNNG 溶液作用下的造模研究进展。

1 MNNG 溶液给药方式及浓度

MNNG 溶液给药方式有自由饮用与灌胃两种, 具体选择要根据大鼠种类、实验周期、研究方向而定。人类所患的 95% 胃癌类型为腺癌已被证实, MNNG 溶液因为甲基化程度的因素, 对腺胃更具有亲和力^[4-6]。陆钰婷等^[7]提出自由饮用状态下大鼠模型病变部位大多发生在腺胃, 故此方式能更接近自然因素。但同时容易受大鼠本身习性不同的影响, 容易造成摄入量和造模效果上的差异。故可以将自由饮用与灌胃结合起来使用, 灌胃方式可以提高模型的诱变率, 减少对大鼠的肝、十二指肠的损害^[8]。但是对于大样本量的研究, 无形中增加了因操作因素造成的误差, 比如会引起部分大鼠肠胀气或食管水肿, 所以目前对于两种给药方式的选择还未给出一个标准, 具体的选择要根据大鼠样本量及实验周期而调整。除此之外, MNNG 溶液的浓度也需要进行控制, 浓度低则会延长造模周期, 难以达成预期效果, 浓度过高会对大鼠的肝肾引起毒性反应, 甚至直接引发胃癌, 与造模目的不符。周晶等^[9]在胃癌前病变的模型探讨中证实, 自由饮用的浓度应在 50~120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间, 灌胃浓度普遍较自由饮用浓度高, 多数介于 80~250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。马林等^[10]在慢性萎缩性胃炎的造模文章中指出, MNNG 溶液在 CAG 的大鼠造模中浓度不宜超过 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 这对建立胃癌前病变的模型具有参考意义, 可适当增加浓度以保证效果和预期摄入量。

2 MNNG 溶液 4 种复合法

目前学者们最常用到的 PLGC 大鼠造模方法为 MNNG 溶液复合法^[11]。此方法是以用一定浓度的 MNNG 溶液自由饮用或灌胃的方法为主, 饲料选用 0.03% 盐酸雷尼替丁饲料, 再联合 0.1% 氨水或水杨酸钠溶液或乙醇, 在饥饱失常或物理刺激的情况下组合使用的多因素联合造模方式。下文例举出 4 种较为常用的方案, 此 4 种方法都选用了 0.03% 雷尼替丁饲料, 盐酸雷尼替丁为强效 H₂ 受体阻断剂, 能抑制胃酸及胃蛋白酶的分泌, 胃内低酸环境能促进肠上皮化生的发生, 且口服的方法下生物利用度最高, 故作为造模因素使用时, 为了持续发挥抑制胃酸分泌的作用, 常与大鼠饲料充分混合后自由进食^[12-14]。

2.1 MNNG 溶液灌胃+氨水自由饮用

魏玥等^[15]以 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度的 MNNG 溶液灌胃, 配合自由饮用 0.1% 的氨水溶液, 饲料为已被广泛应用的 0.03% 盐酸雷尼替丁饲料, 20 周后造模成功。本方案采用的大鼠为 Wistar 大鼠, 其性格温顺, 抵制传染病能力强, 自性肿瘤发生率低, 适宜短期灌胃^[16]。汤小芳等^[17]在 PLGC 大鼠的造模中也选择了灌胃的给药方式, 每日给予 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 MNNG 溶液, 于第 22 周出现肠上皮化生。灌胃法的优点是诱变率强, 不易受个体差异的影响, 能保持一定浓度和剂量的摄入量, 但容易因为操作人员的失误而导致大鼠出现肠胀气、食管水肿, 使得死亡率升高。此方案还联合了 0.1% 氨水的自由饮用, 陈璐等^[18]在 CAG 大鼠的研究中也运用了此方法, 8 周后大鼠均出现不同程度的胃炎。氨水可模拟幽门螺杆菌(Hp)作用于胃黏膜产生高氨的毒性损害及感染, 造成其持续胃炎状态, 实验中一般选用 0.05%~0.1% 的氨水于禁食日自由饮用^[19]。本方法采用了单一的灌胃给药方式, 对 MNNG 溶液的利用率高, 减少一部分因个体差异造成的额外试剂耗费, 与持续造成胃炎状态的氨水联合作用, 在样本量小于 100 只的情况下, 此方案缩短造模时间, 配合效果佳。

2.2 MNNG 溶液自由饮用联合灌胃+饥饱失常

Tong 等^[20]取用 SD 大鼠自由饮用 170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 MNNG 溶液配合灌胃 1 mL/100 g 浓度的 MNNG; 饥饱失常频率为进食 2 d, 禁食 1 d, 连续 10 周后成功造模。本方案采取了对 MNNG 溶液自由饮用加

灌胃的方式,自由饮用的优点是最贴近于病因,可展现真实的个体差异,且操作便捷,陈泽慧^[21]在实验操作中发现,由于 MNNG 溶液不易溶于水,故自由饮用时药物有残留现象,容易导致大鼠摄入量不足,影响造模效果。操作者应调整换水周期,控制在 18~24 h 之间,并在配置时用磁力搅拌器充分搅拌使其溶解,4℃ 保存^[22]。本方案为了减小因个体差异导致的摄入量不同,在 MNNG 溶液自由饮用的基础上,联合了灌胃的方法且此给药途径不参与饥饿失常,保证每日最低摄入量,最大程度控制误差。除此之外,在自由饮用试剂和饲料的同时,联合饥饿失常法,饥饿失常是一种在正常进食情况下,采取间歇性禁食的实验方法,模拟临床上的不规律进食病因,胃酸每天有固定的分泌时间,食物的粘度对胃排空率会造成一定的影响^[23-25]。如果胃酸和胃蛋白酶没有食物去进行中和反应,就会直接酸化胃黏膜,引起胃黏膜下的血管收缩、痉挛等^[26]。且空腹状态下的饮水使 MNNG 在胃中停留时间比有食物充盈时间缩短, MNNG 对胃黏膜刺激减少,对肠道黏膜刺激增加,加重了 MNNG 致肠道肿胀的不良反应^[27]。故于禁食日宜停饮 MNNG 溶液,一般采用 2~3 d 进食,1 d 禁食的方案,也有采用双日禁食,单日进食的方法^[28]。本方法的侧重点在于对 MNNG 溶液给药方式的联合,以最大程度的控制 MNNG 溶液的定量摄入,是理想的给药方式,但因给药方式的联合,故需要针对不同方式制定不同的浓度及试剂保存方式,对于自由饮用的 MNNG 溶液需要 1 周进行 1 次溶解,18~24 h 换 1 次水,对于灌胃用的溶液则需注意储存方式,同时随时观察大鼠的毛发光泽、精神状态等以调整浓度。

2.3 MNNG 溶液灌胃+水杨酸钠溶液自由饮用+高盐烫饮食

任金刚等^[29]采用 SD 大鼠自由饮用 2% 水杨酸钠溶液配合 10 mL/kg 的 MNNG 溶液灌胃,每周禁食 1 次,自第 14 周起禁食第 2 天灌胃高盐热淀粉糊 3 mL,给药 28 周后造模成功。此方案的预实验中, MNNG 溶液的给药方式为自由饮用,但发现大鼠饮水量较少,认为与溶液的刺激性气味有关,故改为灌胃。而水杨酸钠无刺激性气味,接受度高,最终采用联合水杨酸钠溶液自由饮用的方案。刘凯歌等^[30]在研究胃癌转化的机制中也选用了 2% 水杨酸钠溶液灌胃的联合造模方式,于第 26 周造模成功。水杨酸钠溶液属于非甾体类抗炎药(NSAIDs),其机

理为降低环氧化酶以活性消炎止痛,通过抑制胃黏膜因子的生长,直接刺激黏膜细胞坏死引起炎症反应,故常用低剂量的水杨酸钠溶液造成大鼠的胃炎反应^[31]。另外联合高盐烫的不良饮食习惯,独思静等^[32]在实验的第九周用高盐热淀粉糊灌胃后,大鼠的胃泌素显著降低。食盐有过高的渗透压,能抑制前列腺素 E2 的合成从而造成胃酸分泌不足,损伤胃黏膜,并结合食物中的硝酸盐,在胃内分泌出有强致癌性的亚硝酸铵^[33-35]。另外过高温度的食物会对消化道黏膜产生烫伤,反复的烫伤会引起黏膜的质变,进一步则会产生癌变,再加上淀粉糊状物不易消化,容易引起胃肠道功能的紊乱,但糊状物需要大半径的灌胃针,若操作不当易对大鼠食道造成额外伤害。此方案运用灌胃方式结合易接受、摄入量高的水杨酸钠溶液、加以高盐烫饮食,虽造模时间较长,但在保证试剂致病量的前提下,以非甾体类抗炎药和高热烫因素联合持续胃炎状态,与 MNNG 溶液配合效果良好。

2.4 MNNG 溶液自由饮用+氨水自由饮用+乙醇灌胃+饥饿失常

孔祥茹等^[36]取用 SD 大鼠以 100 μg/mL 的 MNNG 溶液自由饮用,每进食 2 d,再禁食 1 d,禁食日用 20% 乙醇灌胃,每只 2 mL,再用 0.1% 氨水自由饮用,持续 28 周后造模成功。此方案采用了自用饮用 MNNG 溶液的给药方式,联合氨水和乙醇,在饥饿失常的状态下进行。其中乙醇溶液起到辅助溶解 MNNG 溶液的作用,提高利用率,缩减一定的成本,但同时乙醇灌胃会导致肝细胞脂肪变,血窦组织及其小叶中央静脉产生病变^[37-39]。乙醇和 MNNG 溶液会不同程度的造成大鼠胃肠胀气,而且胃肠胀气会导致大鼠撕咬而造成死亡。故联合乙醇溶液因素时应慎重选择乙醇浓度及干预频率,且宜于禁食日停 MNNG 溶液改用 20% 乙醇灌^[40]。其给药方式为自由饮用,其一能降低大鼠死亡率,其二因其造模周期长,样本量大,自由饮用的方式可缩减操作程序,最大程度的减少失误^[41]。再联合氨水自由饮用可造成 Hp 感染状态、联合乙醇灌胃可辅助 MNNG 溶液更高效率的发挥作用,联合饥饿失常能模拟不规律进食对胃黏膜的损伤,且空腹饮水使得 MNNG 在胃中停留时间比食物充盈时间短,对肠道黏膜刺激增加,加重了 MNNG 致肠胀气的不良反应,故此方案在上述因素联合下能发挥成功的造模效果。

3 讨论

目前关于 PLGC 大鼠模型的研究主要围绕其造模周期、MNNG 溶液的给药方式、浓度及其联合因素的应用而展开。总结上述内容发现胃癌前病变的造模周期通常跟随给药方式及浓度而变化。在实验中为了减小误差,提高诱变率,MNNG 溶液与其联合溶液的给药方式常呈交替式出现,其浓度与剂量也根据给药方式的不同而调整,自由饮用时浓度较低,剂量较高;灌胃时浓度较高,剂量较低。在联合因素的选择上,通常将饮食习惯、化学因素与物理因素三者结合起来,与致癌剂形成辅助作用,且在禁食日采用氨水或乙醇或水杨酸钠溶液等联合因素,但过程中要避免药物之间的拮抗及毒性作用,合理准确的联合多因素造模才能缩短造模周期、减少资源损耗及提高成模效率。

4 小结

笔者认为病理发生过程是由多因素同步且综合作用下产生的表现,这一点在胃癌前病变的过程中更加得到显著体现,它是从萎缩性胃炎到不完全大肠型化生到中度的异型增生再到癌变的一个漫长过程,所以癌前病变更是需要动态观测其炎癌转化的中间环节,建立高效的动物模型是此研究前提和根基。目前 PLGC 大鼠造模主要围绕 MNNG 溶液复合法进行研究,但其造模周期、给药浓度及途径及联合因素的选择还未产生一个标准,故采用 MNNG 溶液多因素复合法分析每套方案中每个因素的利弊,在复杂的研究中找到实验突破点,在曲折的实验过程中找到研究创新点,以建立更标准且高效的动物模型。

参考文献:

- [1] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(13): 3554-3560.
- [2] 于春月,李依聪,苏泽琦,等. MNNG 负荷多因素致大鼠慢性萎缩性胃炎中医病证结合动物模型研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 292-296.
- [3] 纪润璧,马吉春,闻向梅,等. 大鼠胃炎癌转化模型建立与早期诊断方法探索 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(4): 444-447.
- [4] 郑潇豪,解亦斌. 中国晚期胃癌的诊疗现状 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(1): 13-19, 48.
- [5] Machado VF, Parra RS, Leite CA, et al. Experimental model of rectal carcinogenesis induced by N-Methyl-N-Nitrosoguanidine in mice with endoscopic evaluation [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(16): 2505-2510.
- [6] Lin L, Wei H, Yi J, et al. Chronic CagA-positive *Helicobacter pylori* infection with MNNG stimulation synergistically induces mesenchymal and cancer stem cell-like properties in gastric mucosal epithelial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17635-17649.
- [7] 陆钰婷,刘华一,尚家驹,等. N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍复合法建立胃癌前病变大鼠模型的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(16): 4089-4095.
- [8] Wei X, Feng XP, Wang LY, et al. Improved method for inducing chronic atrophic gastritis in mice [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(12): 1115-1125.
- [9] 周晶,黄柳向,喻斌,等. MNNG 诱导胃癌前病变模型的探讨 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(11): 888-890.
- [10] 马林,李素荷,王坤,等. N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱发大鼠慢性萎缩性胃炎的浓度探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(7): 1544-1547.
- [11] Yu C, Su Z, Li Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota is associated with gastric carcinogenesis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110036.
- [12] Stables R, Campbell CJ, Clayton NM, et al. Gastric anti-secretory, mucosal protective, anti-pepsin and anti-*Helicobacter* properties of ranitidine bismuth citrate [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7(3): 237-246.
- [13] Kantor ED, O'Connell K, Du M, et al. Ranitidine use and cancer risk: results from UK biobank [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1856-1859.
- [14] Luncă DC, Păunescu H, Mușat O, et al. The histaminergic control of the iridal vascular tone in rats and its influencing by topical administration of olopatadine and ranitidine [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2019, 63(1): 23-28.
- [15] 魏玥,杨晋翔,安静,等. 益气化痰解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠 PI3K 的影响 [J]. *现代中医临床*, 2018, 25(2): 31-34.
- [16] Sato J, Tomonari Y, Doi T, et al. Spontaneous globule leukocyte tumor accompanied by inflammatory cells in a Wistar Hannover rat [J]. *J Toxicol Pathol*, 2019, 32(3): 189-195.
- [17] 汤小芳,杨晴柔,陈芝芸,等. 益气养阴解毒方对胃癌前病变大鼠 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(12): 889-891.
- [18] 陈璐,汶明琦,王捷虹,等. 调胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素和前列腺素 E-2 的调控作用 [J]. *西部中医药*, 2019, 32(7): 24-28.
- [19] 易晋宇,殷静,石海莲,等. 慢性萎缩性胃炎动物模型制备研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(1): 210-214.
- [20] Tong Y, Wang R, Liu X, et al. Zuojin Pill ameliorates chronic atrophic gastritis induced by MNNG through TGF- β 1/PI3K/Aktaxis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113893.
- [21] 陈泽慧. 慢性萎缩性胃炎癌前病变证候要素数据挖掘及益气化痰解毒法的干预机制研究 [D]. 北京:北京中医药大学

- 学, 2020.
- [22] 丁霞, 苏泽琦, 沈洪, 等. 慢性胃炎“炎癌转化”病证结合大鼠模型建立中的难点问题及应对策略 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(12): 973-979.
- [23] 陈学艳, 王立振, 廖中华, 等. 胃排空检测方法的研究及展望 [J]. 中国实验动物报, 2019, 27(3): 410-414.
- [24] 张录梅, 周熙祥, 张秋菊, 等. 温胃舒胶囊通过抑制核因子 κ B(NF- κ B) 通路减轻慢性胃炎大鼠胃黏膜损伤 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(4): 297-303.
- [25] Karatza E, Karalis V. Modelling gastric emptying: A pharmacokinetic model simultaneously describing distribution of losartan and its active metabolite EXP-3174 [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 126(3): 193-202.
- [26] 刘伟. 胃痞灵调控 mTOR/HIF-1 α /SIRT6 信号通路介导胃痞前病变有氧糖酵解的分子机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [27] 李依聪. 基于胃内菌群及 lncRNA-mRNA 互作探究慢病防治慢性胃炎炎癌转化的机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [28] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 功能性消化不良造模方法的述评 [J]. 世界中医药, 2020, 15(7): 1080-1083.
- [29] 任金刚, 杨洋, 瞿先侯, 等. 慢性萎缩性胃炎大鼠 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍复合造模法模型评价 [J]. 中医杂志, 2017, 58(22): 1961-1964.
- [30] 刘凯歌, 苏泽琦, 于春月, 等. 调气活血养阴方对慢性萎缩性胃炎大鼠壁细胞超微结构的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(4): 289-295.
- [31] 易晋宇, 殷静, 石海莲, 等. 慢性萎缩性胃炎动物模型制备研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 210-214.
- [32] 独思静, 从禹, 国嵩, 等. 康复新液对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃组织病理的影响 [J]. 中医杂志, 2020, 61(22): 1990-1995.
- [33] 王晓敏, 黄敏. 代谢产物调控肿瘤信号通路的分子机制研究进展 [J]. 药学报, 2019, 54(10): 1755-1770.
- [34] Li QJ, Wang ZG, Xie Y, et al. Mechanistic evaluation of gastro-protective effects of KangFuXinYe on indomethacin-induced gastric damage in rats [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(1): 47-56.
- [35] Asirvatham-Jeyaraj N, Jones AD, Burnett R, et al. Brain prostaglandin D2 increases neurogenic pressor activity and mean arterial pressure in angiotensin II-Salt hypertensive rats [J]. Hypertension, 2019, 74(6): 1499-1506.
- [36] 孔祥茹, 杨岩, 李慧臻, 等. MNNG 不同给药剂量及途径对大鼠胃黏膜组织病理学的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(6): 381-384, 389.
- [37] Silva J, Yu X, Moradian R, et al. Dihydropyridin protects the liver via changes in lipid metabolism and enhanced ethanol metabolism [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2020, 44(5): 1046-1060.
- [38] Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease [J]. Nature, 2019, 575(7783): 505-511.
- [39] Sun Y, Guo Y, Chen X, et al. Effectiveness and safety of ethanol for the treatment of venous malformations: a meta-analysis [J]. Dermatol Surg, 2020, 46(12): 1514-1518.
- [40] 李婷. 基于“下法”肋腹宁颗粒治疗慢性非萎缩性胃炎模型大鼠 NF- κ B 信号转导通路的实验研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [41] Jiang XW, Li YT, Ye JZ, et al. New strain of *Pediococcus pentosaceus* alleviates ethanol-induced liver injury by modulating the gut microbiota and short-chain fatty acid metabolism [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(40): 6224-6240.

[收稿日期]2021-11-03

《中国实验动物学报》刊期变更通知

为缩短出版周期,及时反映本学科最新科技动态,应广大读者、作者要求,本刊向主管部门及北京市新闻出版局提出申请变更刊期。经批准《中国实验动物学报》自 2022 年 8 月份起由双月刊变更为月刊。从 2023 年期起全年共 12 期。

欢迎读者积极订阅! 欢迎各位学者踊跃投稿!