

石玉存,董小丽,侯效英,等. 腹泻动物模型及治疗药物研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 94-107.

Shi YC, Dong XL, Hou XY, et al. Research progress in diarrhea animal models and drug therapies [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 94-107.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.012

腹泻动物模型及治疗药物研究进展

石玉存^{1,2},董小丽^{1,3},侯效英^{1,2},尹凯^{1,2},高帆^{1,4},吴国泰^{2,3,4*}

(1.甘肃中医药大学药学院,兰州 730000;2.陇药产业创新研究院,兰州 730000;
3.西北中藏药省部共建协同创新中心,兰州 730000;4.甘肃省中药药理与毒理学重点实验室,兰州 730000)

【摘要】 腹泻是临床常见并且多发的疾病,引发腹泻的因素也比较多,目前有关腹泻动物模型的研究方法也比较多,但在临床上治疗腹泻的药物种类有限,现有的一部分药物也只适用于单一因素的腹泻。因此构建及选择合适的腹泻动物模型不仅是深入研究腹泻发病机制的重要基础,也是临床筛选和评价全面防治腹泻药物的有效手段。本文综述功能性、细菌性、病毒性、症状性腹泻动物模型的建立和评价以及治疗药物研究进展,以期对腹泻有关的动物实验研究和药物防治提供参考依据。

【关键词】 腹泻;动物模型;药物治疗;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 09-0094-14

Research progress in diarrhea animal models and drug therapies

SHI Yucun^{1,2}, DONG Xiaoli^{1,3}, HOU Xiaoying^{1,2}, YIN Kai^{1,2}, GAO Fan^{1,4}, WU Guotai^{2,3,4*}

(1. School of Pharmacy, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China.
2. Longyao Industry Innovation Research Institute, Lanzhou 730000. 3. Collaborative Innovation Center for Northwest Chinese and Tibetan Medicine, Lanzhou 730000. 4. Gansu Provincial Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000)

【Abstract】 Diarrhea is a common and frequent disease in clinical practice. Many factors cause diarrhea, and numerous research method with animal models of diarrhea have been explored. Despite this, drugs for the treatment of diarrhea in clinical practice are limited, and some existing drugs are only suitable for diarrhea caused by a single factor. Therefore, the construction and selection of appropriate animal models of diarrhea are not only important for in-depth studies of the pathogenesis, but are also effective means for the clinical screening and evaluation of drugs for comprehensively preventing and treating diarrhea. This article reviews the literature on the establishment and evaluation of animal models of functional, bacterial, viral, and symptomatic diarrhea, as well as progress of therapeutic drug research, to provide a reference for animal experimental research into the prevention and treatment of diarrhea.

【Keywords】 diarrhea; animal model; drug therapy; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

腹泻(diarrhea)是由多病原、多因素引起的肠道疾病,主要特点为大便次数增多和粪便性状改变,

出现稀便、水样粪便甚至脓血便,严重时可引起脱水 and 电解质紊乱,导致营养不良,身体虚弱,长期或

[基金项目]国家自然科学基金(82260772);甘肃省重点人才团队基金资助项目(2019-39);甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA137);甘肃省药品监督管理局科研项目(2023GSMPA026)。

[作者简介]石玉存(1999—),女,硕士研究生,研究方向:中药药理与毒理研究。E-mail:2747466796@qq.com

[通信作者]吴国泰(1978—),男,博士,副教授,研究方向:中药炮制药理与中药大健康产品研发。E-mail:1018830451@qq.com

者短期强烈腹泻可能导致死亡。腹泻在发展中国家每年造成 4.9% 的 5 岁以下儿童死亡^[1], WHO 把控制腹泻列为全球性战略^[2]。在临床上常见的腹泻分为功能性腹泻、病毒性腹泻、细菌性腹泻和症状性腹泻。功能性腹泻一般是由胃肠功能失调所引起的连续排稀便或水样便,不伴有腹痛等不适症状;病毒性腹泻是一种由病毒引起的急性胃肠道传染病,会伴有轻微腹痛呕吐;细菌性腹泻是由各种感染肠道的细菌引起的一类感染性腹泻,伴有较高的发热腹痛;症状性腹泻是指由肠外感染或药物等引起腹泻。目前腹泻主要通过药物治疗,依据上述腹泻类型,治疗药物主要有中药制剂和相应的制剂,例如抗菌药物、肠粘膜保护剂、微生态制剂等,有些药物可单用或联合使用,疗效显著。由于腹泻的病因较多,病程复杂,因此构建科学合理的腹泻动物模型是开展止泻药物筛选和相应基础研究的重要方法。本文综述功能性、细菌性、病毒性、症状性腹泻动物模型的建立和评价以及治疗药物研究进展,以期为腹泻有关的动物实验研究和药物防治提供参考依据。

1 腹泻动物模型建立方法

1.1 建立功能性腹泻模型

1.1.1 使用刺激性泻药

刺激性泻药可以提高黏膜的通透性,使水和电解质等液体向肠腔渗透,促使肠内液体增多,引起腹泻^[3]。常用的造模剂是番泻叶水煎液,主要成分为结合型蒽醌,在大肠及肝内代谢为大黄酸蒽酮及其衍生物,使小肠和结肠蠕动增强,肠上皮细胞通透性增加,引发腹泻^[4]。管志伟等^[5]在研究番泻叶致幼龄大鼠腹泻模型的量-时-效关系时,将大鼠分空白组及低、中、高浓度组,分别给予相应浓度番泻叶灌胃建立大鼠腹泻模型,以稀便率和腹泻指数为主要评价指标,持续灌胃 4 周,模型大鼠出现不同程度体重增长变慢、毛色晦暗、肛周污秽、毛发结穗、扎堆蜷缩等现象,部分大鼠死亡,发现中浓度组 30% 番泻叶(20 mL/kg)连续灌胃 2 周时模型效果理想,特点与临床症状较为一致。

刘翔燕等^[6]制备番泻叶 1:1 浓缩水提液,按照小鼠体重 0.2 mL/10 g 灌胃,每天 2 次,连续 3 d,模型组小鼠与正常组小鼠腹泻率与腹泻指数有显著性差异时提示造模成功。梁玲等^[7]将 100% 生药浓度番泻叶水每天上午按 0.20 mL/10 g 给小鼠灌胃,

连续 6 d,小鼠排便次数增加、粪便稀糊状或不成颗粒状提示造模成功。滕久祥等^[8]按照小鼠体重 10 mL/kg 灌胃番泻叶煎剂(浓度为 0.3 g/mL 生药),每天 1 次,连续 3 d,以滤纸上的污迹为标准,显示大便稀软甚至水样则提示成功建立急性腹泻模型。

番泻叶水煎液是常用造模剂,可在达到最优效果的同时保持低残留、安全性高及效果显著等优点。但番泻叶具有一定毒副作用,药性猛烈,如果使用不当会导致血清雌二醇水平明显升高,可产生药物依赖性。据临床报道,长期大剂量服用番泻叶及其制品可引起肠黏膜及神经丛损伤,同时伴有较多副作用,如过敏性休克、神经系统毒性、药物依赖性^[9]。

1.1.2 使用润滑性泻药

润滑性泻药发挥润滑作用并不在整个机体,而是主要在局部发挥作用,使粪便软化而导泻。常用造模剂是蓖麻油,研究表明,蓖麻油致腹泻可能影响水通道蛋白、Na/H 离子交换器、急性期蛋白的水平^[10]。

唐兴刚等^[11]在给药第 4 天晚上开始禁食不禁水,第 5 天给药后 0.5 h,给模型组、给药组小鼠灌胃 0.5 mL 蓖麻油造模,通过收集滤纸上小鼠总排便、正常便、软便、水样便、稀便等级,计算得出模型组小鼠腹泻评分和腹泻指数均极显著高于对照组,说明腹泻模型建立成功。陈艳芬等^[12]连续 5 d 按照小鼠体重 20 mL/kg 灌胃 0.5% CMC-Na,每天 1 次,禁食 24 h 后给小鼠灌服蓖麻油(20 mL/kg)1 次,6 h 后观察到小鼠的大便变软、次数变多等腹泻现象则提示建模成功。闫彦芳等^[13]采用蓖麻油对小鼠进行灌胃,每只 0.3 mL,将小鼠置于滤纸上,每小时换纸并计腹泻次数,观测 6 h,发现小鼠出现外形正常但水分多便、外形不正常的软便、水样便及黏液便,则说明造模成功。

由于蓖麻油致腹泻效果不及番泻叶,故采用蓖麻油建立腹泻动物模型的研究较少。蓖麻油具有一定的副作用,会引起恶心、呕吐,造成腹泻后便秘,干扰脂类营养物质的吸收。蓖麻油粘稠,提取工艺繁琐,可通过提高其提取技术水平为蓖麻油建立腹泻动物模型提供方便。

1.1.3 使用容积性泻药

容积性泻药吸收肠管内水分后膨胀,进而刺激肠蠕动,引起排便反射,造成腹泻。常用的造模剂是大黄水煎液,致泻部位主要在结肠,主要致泻成

分为大黄素和番泻苷。大黄口服后,在大肠被水解成苷元,苷元刺激肠黏膜及肠壁的神丛,促进肠蠕动;大黄蒽酮可兴奋平滑肌上 M 胆碱受体,加快肠蠕动;大黄还可抑制肠平滑肌上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,使肠腔转移至细胞内的钠离子减少,机械性刺激肠壁,使肠蠕动加快;综合上述多种机制,大黄具有较强的泻下作用。

程艳玲等^[14]在研究止泻灵颗粒的药效学时用大黄建立小鼠脾虚腹泻模型,按照每只小鼠 0.2 mL 灌胃,第 1、3 天灌胃食醋,第 2 天灌胃 50% 乙醇,第 4 天上午灌胃约 20% 大黄水煎液,每只 0.4 mL,每天 1 次,雌性动物连续 11 d,雄性动物连续 12 d,模型组湿便个数比空白组显著增多,提示脾虚泄泻小鼠模型建立成功。赵艳玲等^[15]给每只小鼠灌胃 1 kg/L 大黄煎剂 25 mL/(kg·h),连续 7 d 造模,观察记录滤纸上的动物排便情况,当出现食欲减退、稀便、活动减少、竖毛拱背、毛色失泽等症状则提示成功造模。丁家森等^[16]给小鼠灌胃大黄水煎液(1 g/mL) 2 mL,4 h 后观测,小鼠出现反应迟钝、活动量减少、粪便稀水样等症状,提示建模成功。

使用容积性泻药建立腹泻动物模型的方法较为常用,大黄因具有价廉、来源广等优点是最常用的造模剂。但不同的煎药方法和煎药时长制备的大黄水煎液对于动物的影响不同,不一定造成动物泻下,且灌服大黄水煎液或浸泡液不是单独伤脾,而是五脏同受其害,可能会影响到腹泻模型的成功建立^[17-18]。

1.1.4 溃疡性结肠炎腹泻模型

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性肠道疾病,主要特征是直肠和结肠系膜下层出现炎症和溃疡,病机复杂且难以治愈,具有易复发、癌变风险高等特点,通常要求终生服药,其治愈的可能性小,因此建立溃疡性结肠炎动物腹泻模型对其发病机制及用药的研究非常有必要。常用模型建立方式有两种,分别是用乙酸和角叉菜胶建立溃疡性腹泻模型。

用乙酸制备溃疡性腹泻模型是利用乙酸使得结肠薄膜屏障结构被破坏,继而产生炎症^[19]。造模方法是动物禁食不禁水后,用乙醚麻醉,将一定体积稀释的乙酸溶液从肛门注入肠腔,打开腹腔,将一定体积的乙酸注入结肠腔,然后用生理盐水或磷酸盐缓冲液冲洗,动物出现腹泻相关的临床症状时则表明造模成功^[20]。乙酸容易诱导结肠炎,造模具有起效快、效果好、成本低、可控性和可重复性强等

优点。但乙酸模型存在一定的自愈性,不适合建立慢性疾病模型^[21]。

用角叉菜胶制备溃疡性腹泻模型是由于角叉菜胶为高分子硫酸化多糖,本身对肠道上皮细胞没有直接损伤作用,但水解后产物会引起多种动物结肠溃疡而出现腹泻。造模方法是用降解的不同浓度的角叉菜胶水溶液喂养实验动物,数周左右后会在盲肠、结肠及直肠出现溃疡。此法制备模型简单有效、持续时间较长、模型的稳定性较好,但角叉菜胶制备溃疡性腹泻模型病变部位集中于盲肠部位^[22]。

1.1.5 肠易激综合征腹泻模型

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹胀、排便习惯改变及粪便性状异常为主要特点的一种功能性胃肠病^[23]。肠易激综合征相关动物模型的指标评价方法较明确,制备方法主要包括刺激法(束缚应激、理化因素、多种方式联合)、番泻叶灌胃、母婴分离法、基因敲除法^[24]。

程斌等^[25]采用乙酸联合束缚应激法诱导制备腹泻型肠易激综合征小鼠模型,先给予小鼠 3% 乙酸溶液灌肠,使用异氟烷吸入麻醉,在距肛门 3~4 cm 的结肠中注入 200 μL 左右的 3% 乙酸溶液,使肛门闭合 10 s,然后注入同等体积的生理盐水冲洗,将小鼠悬空,直到小鼠苏醒,3 d 后再重复 1 次,期间对小鼠进行 3 次束缚应激,每次 1 h,这种方式能够较好地模拟腹泻型肠易激综合征的肠道局部相关症状,与临床表现相符,具有较好的推广价值。徐孝平等^[26]采用湿热应激复合番泻叶方法建立腹泻型 IBS 兔模型,在温度为 37~39 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 100% 的环境下每天湿热应激 4 h,连续应激 7 d,湿热期间不予饮食。第 7 天下午开始灌胃 10 mL/kg 致泻剂番泻叶煎剂,直至第 14 天结束,同时在造模期间饲料减半。

付怡茗等^[27]采用电针与穴位注射法治疗腹泻型肠易激综合征小鼠,使用母婴分离、乙酸灌肠、番泻叶灌胃及夹尾刺激联合制备实验所需腹泻型肠易激综合征模型,新生幼鼠于出生后第 2 天进行不可预测性母婴分离,3 h/d,在第 12~26 天同时用 0.5% 乙酸灌肠刺激,其后正常饲养至第 50 天进行灌胃番泻叶水煎液(29.4 g/100 mL),在自制束缚袋中对小鼠尾外侧 1/3 处行夹尾刺激,每天持续 5 min,持续至第 57 天结束,模型小鼠出现精神抑郁、排便异常、胃肠道功能紊乱且结肠组织进行 HE 染

色时无明显病理性改变表示造模成功。

在中医上按照辨证分型,常见的腹泻型肠易激综合征(IBS-D)证型有脾胃虚弱证、脾虚湿盛证、脾虚湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证 5 种。脾胃虚弱证 IBS-D 是由于饮食失节、外感六邪,导致水谷运化失常,清浊混杂泻下。主要表现为大便溏泄、神疲乏力、食欲不振、面色萎黄、舌苔薄白、脉细^[28]。脾虚湿盛证 IBS-D 病位在脾,病性为虚与湿,主要由于脾胃虚弱,运化水湿功能失常所致。临床以主要表现为大便时溏时泻、夹有黏液、食后腹胀、腕闷不舒、腹胀肠鸣、少食纳差、舌质淡、脉细弱等^[29]。脾虚湿热证 IBS-D 由于“脾不运”和“脾不化”加之湿热困于中焦所致。主要表现为大便稀薄如水、臭秽、舌苔黄腻、脉滑数或濡数、小便短赤等^[30]。

肝郁脾虚证 IBS-D 主要表现为腹痛即泻、便后缓解、苔薄黄腻、脉弦。动物模型应同时具备情志改变、腹泻的症状,采用多因素造模会使动物表现出内脏高敏感性和抑郁心态,造成肝郁状态,通过禁食禁水、日夜颠倒方式刺激动物,会改变动物胃肠动力造成脾虚状态,是目前肝郁脾虚型 IBS-D 模型的主要建立方法。多法联合造模虽然操作难度与复杂度较大、不可控因素更多,但可从病因病机上完善病证结合^[31]。脾肾阳虚证 IBS-D 主要是由于脾气虚弱,运化功能失常,导致水湿、食积等困于肠道,久泻则肾失滋养,肾阳亏虚^[32]。主要表现为腹痛即泻、多晨起时发作、腹部冷痛、得温痛减、饮食不振、畏寒肢冷。

1.2 建立细菌性腹泻模型

感染性腹泻病是流行最广泛、感染性最强的肠道传染病。肠道菌群与机体健康密不可分,在拮抗病原菌和维护肠黏膜屏障的完整性方面发挥重要作用。正常肠黏膜免疫系统对肠道菌群处于免疫耐受状态^[33],而内外环境的改变会让肠道屏障作用降低,肠道菌群过度生长,从而造成肠道菌群失调腹泻。

1.2.1 大肠杆菌诱导腹泻模型

大肠杆菌是一种条件致病菌,在特定环境下能够引起机体发生胃肠道感染或多种局部组织器官感染,在腹腔注射大肠杆菌后,其结肠内总体菌群数量大量增加,致使肠道内容物微生物的动态平衡遭到破坏,导致腹泻。

董娟等^[34]给模型组、给药组小鼠灌胃 0.3 mL 的 3%碳酸氢钠溶液 30 min 后再灌入 0.5 mL 的浓

度 5×10^8 CFU/mL 致病性大肠杆菌混悬液,与空白组相比出现黏液便、稀便提示造模成功。马斌^[35]选择致病性大肠杆菌 E1 建立小鼠腹泻模型,腹腔注射 4×10^8 CFU/mL 的大肠杆菌菌液 0.5 mL,发现小鼠出现粪便浆糊样、采食量减退、精神状态不佳以及对外界敏感度降低、嗜睡等症状,提示模型建立成功。赵荣山等^[36]用一种致病性大肠杆菌菌株腹腔注射诱导小鼠腹泻,每 10 g 体质量给 0.2 mL,当出现倦怠、腹泻、寒战等临床表现时则表明建模成功。刘翠艳等^[37]以 0.02 mL/g 剂量腹腔注射 7.5×10^7 CFU/mL 的 ETEC 菌液,连续 3 d,当小鼠出现精神萎靡、黄色软便或稀便等症状,且剖检病变发现肠壁变薄,肠组织结构被破坏,计算模型组小鼠的腹泻率高达 87.5%,提示造模成功。

制备病原菌腹泻动物模型时通常使用腹腔注射大肠杆菌造模,具有致泻率高、起效快、效果显著、耗时短等优点。但有关病原菌制备动物模型的研究报道较少,且大肠杆菌存在于动物肠道中,不易获得,使用时操作不当会造成感染,用量过大易致死。

1.2.2 金黄色葡萄球菌诱导腹泻模型

金黄色葡萄球菌主要损伤部位为小肠和结肠,其可黏附于肠道黏膜使其充血、水肿、炎性渗出,造成消化吸收障碍从而导致腹泻^[38]。

赵凯科等^[39]取 SPF 小鼠用 1×10^7 CFU/mL 金黄色葡萄球菌液灌胃,每只 0.3 mL,当小鼠出现精神萎靡,好卧懒动,大便次数增加及饮食减少等临床表现时建模成功。彭淑珍等^[40]用浓度均为 1×10^9 CFU/mL 的金黄色葡萄球菌腹腔注射小鼠,每只 0.5 mL,经观测并计算其致泻率为 30% 时,则说明建模成功。

金黄色葡萄球菌不易获得,且用金黄色葡萄球菌建模时在同等条件下无论是灌胃还是腹腔注射,其致泻作用均不及大肠埃希氏菌、宋氏志贺氏菌等其他致病菌,因此用其造模的研究报道相对较少。

1.2.3 艰难梭菌诱导腹泻模型

艰难梭菌产毒株可以分泌毒素 A 和毒素 B,损坏肠道机械屏障,刺激炎症因子产生,促使中性粒细胞和淋巴细胞大量进入肠组织,使结肠黏膜发生炎症级联反应,最终导致假膜产生,从而引起各种程度不同的艰难梭菌相关性腹泻 (Clostridium difficile-associated diseases, CDAD)^[41]。

杨斯琪^[41]用艰难梭菌芽孢 (3×10^8 CFU/d) 给

小鼠连续灌胃 3 d, 每隔 4 h 观察 1 次小鼠的表现, 当出现大便次数变多, 精神状态不佳等临床表现则提示建模成功。郭亚楠等^[42]用艰难梭菌菌株 VPI10463 混悬液 2×10^4 CFU 灌胃小鼠, 1 d 后小鼠出现便血、粥样便或大便次数增多等临床表现则表明 CDAD 小鼠模型成功建立。

利用病原菌感染动物制备腹泻模型的方式对于动物的损伤比较单一且效果明显, 为腹泻模型建立提供了良好的方法, 而且研究微生态制剂的保护作用必需制备肠道菌群失调动物腹泻模型, 因此构建肠道菌群失调腹泻模型有助于研究其发病机制并进行药物针对性治疗。

1.3 建立病毒性腹泻模型

病毒能感染小肠黏膜上皮细胞取代正常的刷状缘细胞, 降低消化酶活性, 从而导致营养物质吸收障碍, 水和电解质的转运失衡, 引起腹泻^[43]。制备病毒感染动物腹泻模型常用病毒有轮状病毒。胡长霞^[44]用 MA104 细胞培养轮状病毒株, 将乳鼠禁食 6 h 后给予 0.2 mL (2×10^8 CFU) 的 KU 株轮状病毒, 每天观察并记录乳鼠的腹泻只数及体重, 发现模型组在第 3 天腹泻率达到高峰, 体重明显下降, 肠黏膜上皮细胞空泡样变, 绒毛结构紊乱, 提示模型建立成功。

有研究证实病毒可在种间传播, 因此用病毒感染建立腹泻模型时若出现群发性感染, 没有高效的预防措施能够完全阻止病毒传播。拜小强等^[45]认为成熟的病毒分离、细胞培养技术和适配的动物模型是疫苗研制的前提, 接种疫苗可以高效、经济的预防病毒。

1.4 建立症状性腹泻模型

症状性腹泻是由于肠道外的其他因素, 诱发了腹泻症状, 如因为过敏、气候原因、精神因素等不定因素引起的腹泻, 也可以是肠道外的感染, 刺激胃肠道出现腹泻症状, 还可以是平常滥用抗生素, 导致肠道菌群紊乱或者肠道运动功能紊乱出现腹泻, 统称为症状性腹泻。它的特征主要是大便的次数增多或者性质改变, 同时可伴有肠道外的症状, 像发热、腹痛以及其他部位的感染, 在临床上可能还会出现水电解质的紊乱、身体状况的失衡等。

1.4.1 抗生素诱导腹泻模型

长期使用或者滥用抗生素会导致胃肠功能紊乱, 肠道菌群失调发生腹泻。常用的造模剂包括多种抗生素组成的混悬液。郭抗萧等^[46]研究发现抗

生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 与肠道菌群的种类减少及部分致病菌的异常增殖有关, 因为用抗生素造模会使肠道内的微生态平衡紊乱, 从而肠道菌群的多样性下降。惠华英等^[47]给小鼠灌胃硫酸庆大霉素和头孢拉定混合抗生素 0.35 mL/(只/次) 制备腹泻小鼠模型, 每天 2 次, 持续 7 d, 粪便变得稀、软、湿则表示小鼠腹泻模型制备成功。龙承星等^[48]给小鼠用硫酸庆大霉素注射液和头孢拉定胶囊再加入无菌生理盐水配成浓度为 62.5 g/L 的抗生素混合液, 每次 0.4 mL 灌胃, 每天 2 次, 持续 5 d, 当小鼠粪便变得湿、稀、软时表示造模成功。詹扬等^[49]用浓度为 0.4 g/mL 的硫酸庆大霉素和盐酸林可霉素各 50% 的复配液灌胃小鼠, 每只 0.5 mL, 每天 2 次, 连续 6 d, 小鼠出现黄绿色水样便, 则说明造模成功。

抗生素诱导肠道菌群失调模型是研究抗生素诱导腹泻的关键, 通常采用各种抗生素混悬液灌胃的方式来制备腹泻模型。由于抗生素混悬液灌胃有效果明显、时效快、用量好掌控等优点, 抗生素成为相关性腹泻研究时必要的造模剂, 建立抗生素诱导的相关性腹泻模型可以给肠道菌群的研究提供一定帮助。

1.4.2 迟发性动物腹泻模型

迟发性腹泻是化疗药盐酸伊立替康 (CPT-11) 常见副反应, CPT-11 在肝羧基酯酶作用下转化为活性代谢产物 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38), 经肝内尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-GT) 转化成非活性代谢产物 SN-38 葡萄糖醛酸 (SN-38G), 随胆汁排泄至肠腔, 肠道中细菌的 β -葡萄糖醛酸酶又使之转变为活化的 SN-38 作用于肠道, 产生肠毒性, 造成迟发性腹泻^[50]。

周圆^[51]将健康雄性小鼠适应性饲喂高脂饲料 3 周, 模型组连续 7 d 腹腔注射 CPT-11, 每天 1 次, 剂量为 50 mg/kg, 每天观察小鼠的肛门, 拍照记录, 收集粪便, 用尿粪便隐血试剂盒测定血便情况, 小鼠出现皮毛污秽、潮湿、结块、身体发抖、肛门乌黑红肿等现象且抓拿时不挣扎表示造模成功。邓海燕^[52]采用尾静脉注射 CPT-11 150 mg/(kg · d), 连续用药 2 d, 复制 CPT-11 模型, 动物情绪易怒, 出现迟发性腹泻临床表现表示造模成功。

CPT-11 为临床一线用化疗药物, 最常见的毒副作用为严重腹泻引起肠毒性, 使病人出现脱水、电解质失衡、感染以及代谢性酸中毒等症状, 进而导

致脱水性休克、低血糖、肾功能衰竭、心脏疾病甚至最终死亡。CPT-11 静脉注射制备迟发性动物腹泻模型起效迅速,效果显著具有可控性,为迟发性腹泻的治疗研究提供良好的模型基础^[51]。

1.5 其他

1.5.1 用寄生虫感染建立腹泻模型

寄生虫性腹泻主要是指一类寄生虫病,其寄生于肠道或邻近脏器内,并引起腹泻及相关症状等主要临床表现,主要经消化道感染,病因包括原虫性感染及蠕虫性感染。

周旭春等^[53]用旋毛感染法制作小鼠感染后肠易综合征(PI-IBS)模型,每只小鼠灌服 0.2 mL 含 300 个旋毛虫幼虫的生理盐水,感染后第 8 周进行腹壁撤退反射和结肠传输试验,观察小鼠的胃肠动力状况、内脏敏感性以及局部炎症免疫反应等,小鼠出现胃肠动力减弱,内脏敏感性增高,末端回肠和近端结肠组织存在炎症细胞浸润和充血水肿则提示腹泻模型建立成功。

寄生虫感染诱导的 PI-IBS 动物模型具备肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)主要症状特征,模型稳定,制备简便,在 PI-IBS 研究中应用比较广泛。由于寄生虫类型繁多,包括贾地鞭毛虫、巴西日圆线虫、旋毛虫、隐孢子虫等,不同寄生虫感染建立的腹泻模型导致的临床效果,特点也不同^[54],因此用寄生虫感染建立腹泻模型时需多方面考虑,选择最恰当的方式。

以上所综述的常见腹泻模型造模方法相互之间均有一定的差异性,不同造模方法存在不同的优缺点,同时不同造模方法对于实验动物的表现也有所不同。见表 1。

2 腹泻的药物治疗

目前,针对不同类型腹泻的治疗药物也较多,大致可分为中药制剂和相应的制剂等,还有一些药物通常单独使用,例如抗生素、蒙脱石散、复方嗜酸乳杆菌等,也有一些药物可以联合使用,疗效也很显著。

2.1 防治功能性腹泻的药物

2.1.1 中药制剂

针对上述评价方法中提到的 5 种证型的腹泻,临床上防治的中药复方也随之不同。吴静文等^[55]探讨了四季健脾养胃膏治疗脾胃虚弱型功能性腹

泻患者的疗效,研究结果显示临床效果佳,同时用药安全且方便,值得在临床上广泛推广。张聪伟等^[56]评价健脾化湿和肠汤在临床治疗功能性腹泻脾虚湿盛证的有效性和安全性,最终显示疗效显著,安全且有效。王继衡^[57]通过选取纳入标准的临床患者评价加味七味白术散治疗脾虚湿热型功能性腹泻的临床疗效,结果显示均有效且疗效维持方面效果较好。林志壕等^[58]探讨珍素痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻的临床疗效,实验显示相比于双歧杆菌三联活菌胶囊,珍素痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻的临床疗效更加显著。罗布金模等^[59]在临床上通过给脾肾阳虚型功能性腹泻患者服用参脂止泻汤探讨其疗效,发现治疗效果优于对照组,且复发率较低。

2.1.2 肠粘膜保护剂

以抗生素为主的腹泻治疗,长期使用会破坏肠粘膜屏障功能,进而导致继发肠源性感染,因此,保护肠粘膜屏障的完整性日益被重视^[60]。肠粘膜保护剂(思密达蒙脱石)是一种源于蒙脱石的天然提取物,能够维护和修复受损的肠黏膜。蒙脱石散既发挥屏障作用又发挥防御作用,此药能均匀覆盖胃肠粘膜表面,修复炎症或溃疡肠粘膜,抑制细菌、病毒的吸附和固定,同时与粘液糖蛋白相互结合、修复,防御攻击因子,从而达到止泻的目的,它也不影响营养的正常吸收^[61]。

2.2 防治细菌性腹泻的药物

2.2.1 抗菌药物

抗菌药物主要应用于一些感染性因素导致的急性腹泻,胡高峰^[62]在研究四种抗菌药物(头孢唑肟、头孢噻肟、头孢他啶、头孢米诺)治疗儿童急性感染性腹泻的成本-效果时,最终得出头孢他啶治疗儿童急性感染性腹泻最经济有效。Lübbert^[63]认为大环抗生素非达霉素可以降低艰难梭菌感染的复发率。但抗菌药物的长期使用会导致正常肠道菌群受到破坏,导致肠道代谢紊乱、肠道屏障功能改变及产生耐药性。胡佳艳等^[64]研究发现抗生素可能从降低肠道微生物多样性、损害上皮屏障功能、影响细胞因子产生等多个方面引发 IBS,因此合理使用抗菌药物是控制腹泻的重要措施。对于大便次数多、发热、便血性腹泻、潜在免疫缺陷、高龄或显著合并症的重症患者,应考虑经验性抗生素治疗。

表 1 腹泻模型造模方法及优缺点

Table 1 Methods and advantages and disadvantages of diarrhea model construction

造模方法及造模剂 Modeling methods and modeling agents	造模成功的体征和特点 Signs and characteristics of successful modeling	模型的优点 Advantages of the model	模型的不足 Shortcomings of the model
功能性腹泻模型: Functional diarrhea model:			
番泻叶水煎液 Senna Leaf Water decoction	排便次数增加、粪便稀糊状或不成颗粒状、体重增长变慢、毛色晦暗、肛周污秽, 毛发结穗、扎堆蜷缩等现象 Increased frequency of bowel movements, loose or non granular stool, slower weight gain, dull fur color, perianal pollution, hair clumping, curling up and other phenomena	低残留、简便、效果显著 Low residue, simple, and effective	毒副作用大、药性猛烈 Significant toxic side effects and strong medicinal properties
蓖麻油 Castor-oil	排便次数增多、形状稀粘液、颜色浅棕色、体重增长缓慢、出现外形正常但水分多便、外形不正常的软便、水样便及黏液便 Increased frequency of bowel movements, thin mucous shape, light brown color, slow weight gain, appearance of normal but watery stools, abnormal soft stools, watery stools, and mucous stools	药效缓和 Moderation of drug efficacy	影响其他营养物质的吸收、提取工艺繁琐 Absorption and extraction process of other nutrients are complicated and affect their absorption
大黄水煎液 Da Huang Water decoction	出现食欲减退、稀便、活动减少、竖毛拱背、毛色失泽、粪便稀水样等 Decreased appetite, loose stools, reduced activity, arched back of vertical hair, loss of color, watery stool, etc.	原料价廉、来源广 Low cost raw materials and wide sources	作用部位不单一, 对模型成功有影响 Action site is not singular and has an impact on the success of the model
乙酸 Acet	出现弓背蜷卧、懒动厌食、体重普遍下降、大便次数增加、稀便或半稀便、部分潜血阳性或肉眼粘液脓血便、多有肛周体毛沾染痕迹 Symptoms include hunched back, laziness, loss of appetite, general weight loss, increased frequency of bowel movements, loose or semi loose stools, partially positive occult blood or mucous purulent bloody stools, and traces of perianal body hair contamination	起效快、效果好、成本低、可控性和可重复性强 Fast onset, good effect, low cost, strong controllability and repeatability	有一定的自愈性导致造模不稳定 There is a certain degree of self-healing, which leads to unstable molding
角叉菜胶 Carrageenan	在给药 1 周后出现体重减轻、腹泻、黏液便血等症, 2~3 周内肉眼可见在盲肠、结肠及直肠有许多针尖样大小的溃疡及出血点、光镜下显示出结肠粘膜发生溃疡, 隐窝脓肿, 黏膜及黏膜下层有淋巴、单核及中性粒细胞渗出 After one week of administration, symptoms such as weight loss, diarrhea, and bloody stools appeared. Within 2~3 weeks, numerous needle like ulcers and bleeding points were visible to the naked eye in the cecum, colon, and rectum. Under light microscopy, ulcers and crypt abscesses were observed in the colon mucosa, with lymphatic, mononuclear, and neutrophil exudate in the mucosa and submucosa	操作简单、重复性好、持续时间长 Simple operation, good repeatability, and long duration	损伤部位单一, 多集中于盲肠部 Injury site is single and mostly concentrated in the cecum
母婴分离+乙酸灌肠+番泻叶灌胃及夹尾刺激 Mother infant separation + acetic acid enema + senna leaf gavage and tail clamping stimulation	出现精神抑郁、排便异常、胃肠道功能紊乱且结肠组织进行 HE 染色时无明显病理性改变 Mental depression, abnormal bowel movements, gastrointestinal dysfunction, and no significant pathological changes observed during HE staining of colon tissue	与临床症状相符合 Consistent with clinical symptoms	操作难度与复杂度较大、不可控因素多 Difficulty and complexity of the operation are high, and there are many uncontrollable factors
细菌性腹泻模型: Bacterial diarrhea model:			

续表1

造模方法及造模剂 Modeling methods and modeling agents	造模成功的体征和特点 Signs and characteristics of successful modeling	模型的优点 Advantages of the model	模型的不足 Shortcomings of the model
大肠杆菌悬液 <i>Escherichia coli</i> suspension	粪便浆糊样、采食量减退、精神状态不佳以及对外界敏感度降低、嗜睡、寒战等症状 Fecal consistency, decreased food intake, poor mental state, decreased sensitivity to external stimuli, symptoms such as drowsiness and chills	致泻率高、起效快、效果显著、耗时短 High diarrhea rate, fast onset, significant effect, and short time consumption	不易获得, 容易造成感染 Not easy to obtain, prone to infection
金黄色葡萄球菌液 <i>Staphylococcus aureus</i> solution	小肠绒毛排列紊乱, 大部分绒毛脱落, 绒毛表面有炎性渗出, 绒毛间质水肿, 小血管扩张、充盈 Arrangement of small intestinal villi is disordered, with most villi shedding, inflammatory exudate on the villi surface, interstitial edema of villi, and dilation and filling of small blood vessels	耗时短 Short time consumption	不易获得, 致泻效果不显著、起效慢 Not easy to obtain, insignificant laxative effect, slow onset of action
艰难梭菌芽孢 <i>Clostridium difficile</i> spore	出现便血、粥样便或大便次数增多、精神状态不佳等现象 Blood in the stool, porridge like stool or increased stool frequency, poor mental state, etc.	损伤比较单一、效果明显 Damage is relatively simple and the effect is significant	菌株不易获得 Strain is not easy to obtain
病毒性腹泻模型: Viral diarrhea model:			
轮状病毒株 Rotavirus strain	第 3d 致泻率达到最高, 体重明显下降, 肠粘膜上皮细胞空泡样变, 绒毛结构紊乱 On the third day, the diarrhea rate reached its highest point, with a significant decrease in body weight, vacuolar changes in intestinal mucosal epithelial cells, and disordered villus structure	模型稳定 Model stability	容易导致病毒在种群间传播 Easy to cause virus transmission between populations
症状性腹泻模型: Symptomatic diarrhea model:			
硫酸庆大霉素注射液+头孢拉定胶囊+无菌生理盐水 Gentamicin sulfate injection + Cefradine capsules + sterile physiological saline	严重腹泻、翻毛严重、精神萎靡、畏冷、蜷缩、粪便变得湿、稀、软呈黄绿色水样便 Severe diarrhea, severe hair turning, mental lethargy, fear of cold, curling up, wet, thin, soft yellow green watery stool	效果明显、时效快、用量好掌控 Significant effect, fast delivery, easy control of dosage	操作复杂 Complex operation
盐酸伊立替康 Irinotecan	出现皮毛污秽、潮湿、结块、身体发抖、肛门乌黑红肿、情绪易怒等 Appearance of dirty, damp, clumped fur, trembling body, black and swollen anus, irritability, etc.	起效迅速, 效果显著具有可控性 Rapid onset, significant effect, and controllability	毒副作用严重 Serious toxic side effects
其他: Other:			
原虫性感染及蠕虫性感染 Parasitic infection and helminth infection	出现胃肠动力减弱, 内脏敏感性增高, 末端回肠和近端结肠组织存在炎症细胞浸润和充血水肿 Weakened gastrointestinal motility, increased visceral sensitivity, inflammatory cell infiltration and congestion edema in the terminal ileum and proximal colon tissues	模型稳定、制备简便 Model stability and easy preparation	影响因素较多、选择范围大 There are many influencing factors and a wide range of choices

2. 2. 2 微生态制剂益生菌

含益生菌药物能增加腹泻患者肠道内有益菌

的数量和活性, 同时抑制细菌生长, 使患者肠道内的菌群恢复平衡, 从而缓解腹泻症状, 治疗效果明

显且副作用小。金鑫等^[65]研究益生菌制剂对抗生素诱导的腹泻模型小鼠肠道菌群的恢复作用,采用荧光定量 PCR 检测嗜酸乳杆菌 NCFM、乳双歧杆菌 Bi-07 和鼠李糖乳杆菌 HN001 等外源益生菌,发现这种益生菌制剂能明显改善小鼠腹泻情况,促进腹泻小鼠生长,显著恢复小鼠肠道菌群结构。贺璐^[66]研究发现汉逊德巴利酵母菌能促进肠道内部分有益细菌的增殖,使有害菌的生长被抑制,以此调节肠道菌群平衡,促进肠道内部分细菌的生长,这部分细菌可分泌具有催化活性的乳糖酶,最终调节肠道乳糖酶活性达到治疗腹泻目的。

2.2.3 中药制剂

中药是含有多种有效活性成分的纯天然药物,具有高安全、低残留、低毒性、副作用小、不易产生耐药性等优势。多项研究表明中药复方、单味中药和中药有效成分对细菌性腹泻治疗有着独特的疗效,使得抗腹泻中药成为腹泻药物研究领域的热点^[67]。

张亚辉^[68]研究发现鹤榆止泻散对临床常见致病菌具有一定的抑菌活性,能够不同程度缓解腹泻小鼠临床症状,调节肠道菌群状态、恢复血常规指标,下调大肠杆菌腹泻小鼠 IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 和 MPO 水平,减轻机体炎症反应,增强十二指肠组织 PCNA 和 EGFR 蛋白表达,促进肠黏膜损伤修复。赵宝凯等^[69]研究发现金香颗粒主要通过抑制肠道蠕动、降低炎症所引起的损伤等作用来预防大肠杆菌性腹泻的发生。钟秋等^[70]研究发现灌服复方诃子口服液后,实验组小鼠体重及采食量基本恢复正常,肠绒毛也恢复正常,肠腺变性消失、有增生,模型组小肠绒毛病变有所好转,但肠腺部分增生,各组小鼠腹泻症状均有所改善,说明复方诃子口服液可以抑制大肠杆菌,对大肠杆菌性腹泻具有治疗作用。

尚秋辰^[71]研究发现白术多糖对大肠杆菌诱导的小鼠腹泻有一定防治效果,白术多糖可以调节肠道黏膜修复因子 EGFR 和 TGF- β_1 ,在早期促进肠道黏膜修复,中后期保护肠上皮细胞的微绒毛、线粒体、内质网等,促进细胞较快地恢复正常代谢,从而减缓腹泻症状,对腹泻小鼠的肠道有明显的保护作用,临床上常见的治疗腹泻的中药有效成分还有黄芪多糖、五味子多糖、西洋参多糖等。

2.3 联合用药

2.3.1 中药与化学药物联合

在临床上治疗艰难梭菌相关性腹泻主要用药

为甲硝唑及万古霉素,在临床应用中发现,单个用某一种药物时仅能杀死菌体但很难清除芽孢,而且还会加重肠道菌群及肠道代谢紊乱^[72]。马致洁等^[73]用生姜泻心汤低剂量联合万古霉素治疗艰难梭菌小鼠腹泻模型,发现对毒素水平的抑制能力较稳定,且无复发迹象,并且实验发现联合用药比单味药治疗效果更好。Wultanska 等^[74]通过体外实验研究发现,小檗碱对艰难梭菌表现出较强的抗菌活性,小檗碱联合万古霉素的分析也显示二者有协同抑制作用。由此可见,相对用单个西药治疗,中西药联合治疗腹泻效果更显著。

2.3.2 中药与益生菌制剂联合

与单用益生菌制剂或单用中药相比,中药联合益生菌制剂治疗腹泻的疗效更显著,所以临床相关报道较多。李春亭等^[75]在研究中药联合益生菌对大肠杆菌性小鼠腹泻的保护作用中发现中药联合益生菌可降低小鼠腹泻指数、脾和肝器官指数,增加体重、进食量,使粪便形状颜色恢复正常并降低肠内大肠杆菌数、血清及小肠组织中 MPO 活性,从而对大肠杆菌性小鼠腹泻产生协同保护作用。Shao 等^[76]通过建立抗生素相关性腹泻动物模型发现汉斯德巴氏酵母菌联合七味白术片可以克服菌群失调,同时还可以恢复肠粘膜菌群稳态。刘又嘉等^[77]研究发现 25% 超微七味白术散加 25% 酵母组不但具有调整乳酸杆菌的作用,而且能促进酵母菌和乳酸杆菌的生长,保护肠道粘膜,增强机体免疫力和抵抗力,利于腹泻的治疗。

2.4 其他

李萍等^[78]采用慢性束缚应激加番泻叶灌服法建立 IBS-D 模型,并选取“大肠俞”进行电针治疗,结果发现电针大肠俞能有效改善 IBS-D 小鼠肠道炎症因子含量,其镇痛效应可能与炎症因子相关。付怡茗等^[27]研究发现穴位注射、电针均可改善肝郁脾虚型 IBS-D 小鼠状态,但电针在减轻小鼠腹泻症状、降低肠道敏感性方面优于穴位注射。常梦娟等^[79]采用番泻叶建立小鼠腹泻模型,研究发现针刺可以抑制腹泻小鼠小肠推进,并对受损的小肠黏膜病理损伤有一定的改善作用。

止泻药常常和其他中药复方、益生菌制剂等联合使用,效果更佳。符红波^[80]将益生菌和蒙脱石散联合,可促进患儿症状消退,调节胃肠道激素水平,抑制炎症反应,治疗腹泻效果更加明显。赵力芳^[81]联合蒙脱石散和脾氨肽口服溶液治疗慢性腹泻患

儿,发现联合用药组各项腹泻临床指标消失时间较早,治疗效果较单一用药好。

3 讨论

目前关于腹泻动物模型的研究内容较为丰富,多集中于腹泻动物模型的建立以及腹泻治疗药物研究。腹泻动物模型的建立方法虽然越来越成熟但存在的问题也很多,例如建立肠道菌群失调腹泻模型,若采用单一的抗菌药物,模型会不稳定。在采用灌胃途径建立细菌性动物腹泻模型时,若没有对胃酸进行预处理常会导致造模失败。此外,在评价动物腹泻模型时也存在很多问题,大多数研究仅考虑腹泻指数、腹泻率等一些体外指标,但是未考虑肠道损伤、肠道菌群等体内指标,这使得腹泻动物模型评价标准缺乏科学性、统一性。

随着不断探索,腹泻的病因病机更加清晰,对治疗药物进行深入研究,能够为腹泻拓宽治疗渠道。现有的腹泻治疗药物多集中在抗生素、肠粘膜保护剂、微生态制剂益生菌等,已有研究发现天然药物提取物在治疗腹泻上表现出一定优势,但还需要进一步探索腹泻形成的确切机制以便找到药物治疗的精准靶点,才能加快药物研发从基础研究到临床应用的步伐,改善腹泻患者的生活质量,促进肠胃道健康事业的发展。

参考文献:

[1] 王珊. 农村典型地区的腹泻疾病负担及供水和卫生设施的成本效益研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2011.
WANG S. Study on the burden of diarrhea disease and the cost-benefit of water supply and sanitation facilities in typical rural areas [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2011.

[2] 谢立, 孙昼, 黄仁杰, 等. 婴幼儿冬季腹泻危险因素分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2007, 8(4): 356-359.
XIE L, SUN Z, HUANG R J, et al. Analysis of risk factors of diarrhea disease among infants in winter [J]. Chin Prev Med, 2007, 8(4): 356-359.

[3] 王敏. 便秘用药不可随意 [J]. 祝您健康, 2021, 42: 45-46.
WANG M. Constipation medication should not be used arbitrarily [J]. Good Health, 2021, 42: 45-46.

[4] 吴丹, 郑学宝. 番泻叶的研究概况 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(11): 151-153.
WU D, ZHENG X B. General situation of research on senna leaves [J]. Asia Pac Tradit Med, 2008, 4(11): 151-153.

[5] 管志伟, 赵琼, 赵中和, 等. 番泻叶致幼龄大鼠腹泻模型量-时-效关系研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1806-1809.

GUAN Z W, ZHAO Q, ZHAO Z H, et al. Study on dose-time-effect relationship of diarrhea model in young rats induced by Folium sennae [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(8): 1806-1809.

[6] 刘翔燕, 宁柯铭, 刘鑫鑫, 等. 中药制剂珠蓼散对小鼠腹泻模型的防治作用 [J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(1): 14-17.
LIU X Y, NING K M, LIU X X, et al. The preventive and therapeutic effects of traditional Chinese medicine preparation Zhuliao Powder on diarrhea mouse model [J]. J Tradit Chin Vet Med, 2020, 39(1): 14-17.

[7] 梁玲, 张建英, 周盈青, 等. 香河止泻汤止泻作用的实验研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(6): 44-46.
LIANG L, ZHANG J Y, ZHOU Y Q, et al. Experimental study on antidiarrheal effect of Xianghe antidiarrheal decoction [J]. China Ind Econ, 2019, 25(6): 44-46.

[8] 滕久祥, 彭芝配, 尹进, 等. 九香止泻肠溶片对急性腹泻模型小鼠腹泻指数及腹腔毛细血管通透性影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(6): 34-36.
TENG J X, PENG Z P, YIN J, et al. Effect of Jiuxiang Zhixie Granule on diarrhea index and permeability of abdomen capillary in acute diarrhea mice model [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2007, 27(6): 34-36.

[9] 孟彦彬, 鲁翔宇. 番泻叶化学成分与药理研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2023, 40(4): 333-336.
MENG Y B, LU X Y. Research progress on chemical constituents and pharmacology of Senna leaves [J]. J Chengde Med Univ, 2023, 40(4): 333-336.

[10] 陈文露, 彭新宇, 康桦华, 等. 黄芩汤治疗蓖麻油致小鼠腹泻的作用及机制研究 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1590-1599.
CHEN W L, PENG X Y, KANG H H, et al. Effect and mechanism of Huangqin Decoction in treatment of castor oil-induced diarrhea mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(5): 1590-1599.

[11] 唐兴刚, 罗胜军, 袁明贵, 等. 牡荆水提物对蓖麻油腹泻小鼠的治疗作用研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(2): 799-808.
TANG X G, LUO S J, YUAN M G, et al. Study on therapeutic effect of aqueous extract of Vitex negundo l. var. cannabifolia (sieb. et zucc.) hand.-mazz. on Castor oil induced diarrhea in mice [J]. China Anim Husb Vet Med, 2024, 51(2): 799-808.

[12] 陈艳芬, 梁万年, 江涛, 等. 肠乐胶囊治疗腹泻型肠易激综合征的药效学研究 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 499-504.
CHEN Y F, LIANG W N, JIANG T, et al. Pharmacodynamics of Changle Capsules in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. Chin Tradit Pat Med, 2016, 38(3): 499-504.

[13] 闫彦芳, 张壮, 赵可星, 等. 萹蓄连赤石脂禹余粮汤对小鼠蓖麻油性腹泻及胃肠推进运动的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 58-60.
YAN Y F, ZHANG Z, ZHAO K X, et al. Effects of the

- Decoction of Yu-Huanglian Chi-Shizhi and Yu-Yuliang on Diarrhea in Mice and on the Activities of Stomach and Intestines [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2007, 13(2): 58-60.
- [14] 程艳玲, 王晓波. 止泻灵颗粒药效学研究 [J]. *齐鲁药事*, 2009, 28(10): 624-625.
- CHENG Y L, WANG X B. Pharmacodynamic study of zhixieling granules [J]. *J Pharm Res*, 2009, 28(10): 624-625.
- [15] 赵艳玲, 王伽伯, 周旭, 等. 不同工艺制备的桃花止泻冲剂抗腹泻作用比较 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(3): 38-40.
- ZHAO Y L, WANG J B, ZHOU X, et al. Comparison of anti-diarrhea effects of Taohua Zhixie Granules prepared by different processes [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2009, 15(3): 38-40.
- [16] 丁家森, 陆宇, 王志刚, 等. 土家族药红蜈蚣七与岩丸子复方水煎液对急性腹泻小鼠模型作用研究 [J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(16): 12-13.
- DING J S, LU Y, WANG Z G, et al. Effect of decoction, hongwugongqi and Yanwanzi of the minority Tujian on diarrhea index in acute diarrhea mice model [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2016, 12(16): 12-13.
- [17] 白世敬, 李峰, 马捷, 等. 功能性腹泻脾虚证动物模型的制作与评价思路初探 [J]. *河北中医*, 2014, 36(4): 592-593, 597.
- BAI S J, LI F, MA J, et al. Establishment and evaluation of animal model of functional diarrhea with spleen deficiency syndrome [J]. *Soc Secur Stud*, 2014, 36(4): 592-593, 597.
- [18] 蒋萃, 李白雪, 袁世清, 等. 脾虚证大鼠模型的制备方法研究进展及评价 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(8): 1333-1336.
- JIANG C, LI B X, YUAN S Q, et al. Research progress and evaluation in rat model of spleen deficiency syndrome [J]. *J Arid Land Resour Environ*, 2018, 11(8): 1333-1336.
- [19] 曹玲芝. 建立动物腹泻模型的研究进展 [A]. *中国畜牧兽医学学会 2009 学术年会 [C]*, 2009.
- CAO L Z. Research progress in establishing animal diarrhea models [A]. *Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine Annual Conference 2009 [C]*, 2009.
- [20] 郭艳丽. 动物腹泻模型构建及进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(44): 38.
- GUO Y L. Construction and progress of animal diarrhea model [J]. *World Latest Med Inf*, 2015, 15(44): 38.
- [21] 石磊, 李军祥, 史瑞, 等. 溃疡性结肠炎的动物模型研究进展 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(12): 107-112.
- SHI L, LI J X, SHI R, et al. Research progress of animal models of ulcerative colitis [J]. *Med Pharm J Chin People's Liberation Army*, 2020, 32(12): 107-112.
- [22] 何育佩, 杜正彩, 侯小涛, 等. 溃疡性结肠炎动物模型研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(2): 423-433.
- HE Y P, DU Z C, HOU X T, et al. Research progress of animal models of ulcerative colitis [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2020, 22(2): 423-433.
- [23] MAKKER J, CHILIMURI S, BELLA J N. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(40): 11353-11361.
- [24] 张薇, 郑倩华, 蒋一璐, 等. 肠易激综合征内脏高敏动物模型的研究现状 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5655-5658.
- ZHANG W, ZHENG Q H, JIANG Y L, et al. Research status on animal models of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(11): 5655-5658.
- [25] 程斌, 黄琴, 王军蒙, 等. 乙酸联合束缚应激诱导腹泻型肠易激综合征小鼠模型的制备 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(2): 153-160.
- CHENG B, HUANG Q, WANG J M, et al. Preparation of a mouse model of irritable bowel syndrome with diarrhea induced by acetic acid combined with restraint stress [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(2): 153-160.
- [26] 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.
- XU X P, XU J Q, HUANG J J, et al. Characterization of intestinal microflora in WHBE rabbit and Japanese white rabbit models of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(2): 165-173.
- [27] 付怡茗, 魏晓彤, 柏寒, 等. 电针与穴位注射法治疗腹泻型肠易激综合征小鼠模型效果的比较研究 [J]. *中医药导报*, 2021, 27(9): 47-51.
- FU Y M, WEI X T, BAI H, et al. Comparative study on the effects of electroacupuncture and acupoint injection in the treatment of diarrheal irritable bowel syndrome in mice [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 27(9): 47-51.
- [28] 田帝, 王垂杰. 中西医治疗功能性腹泻研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(11): 222-224.
- TIAN D, WANG C J. Research progress on the treatment of functional diarrhea by integrative Chinese and western medicine [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(11): 222-224.
- [29] 徐博文, 徐海丰, 程晨. 参苓白术散加减对腹泻型肠易激综合征脾虚湿盛证患者血清胃肠激素水平的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(4): 530-532, 537.
- XU B W, XU H F, CHENG C. Effects of addition and reduction of Shenling Baishu Powder on serum gastrointestinal hormone levels in patients with diarrheal irritable bowel syndrome with spleen deficiency and dampness [J]. *Lab Med Clin*, 2024, 21(4): 530-532, 537.
- [30] 王蔓莉, 冷子妍, 孙志广. 腹泻型肠易激综合征(脾虚湿热证)治疗经验探析 [J]. *中国医药导刊*, 2023, 25(5): 491-494.
- WANG M L, LENG Z Y, SUN Z G. Experience in Treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (syndrome of spleen deficiency and damp-heat) [J]. *Chin J Med Guide*, 2023, 25(5): 491-494.
- [31] 何宗卿, 经双双, 智沐君, 等. 基于数据挖掘的肠易激综合征动物模型应用特点分析 [J]. *中医研究*, 2022, 35(5): 70

- 77.
HE Z Q, JING S S, ZHI M J, et al. Analysis of application characteristics of animal model of irritable bowel syndrome based on data mining [J]. Tradit Chin Med Res, 2022, 35(5): 70-77.
- [32] 屈玉华, 范润平, 陈敏, 等. 循经感传扶阳灸治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)的临床疗效观察[J]. 四川中医, 2023, 41(11): 216-220.
QU Y H, FAN Y P, CHEN M, et al. Clinical therapeutic effect of acupuncture and moxibustion in the treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome (spleen and kidney yang deficiency) [J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2023, 41(11): 216-220.
- [33] 刘起胜, 刘怀, 彭微, 等. 菌群失调腹泻抗生素造模对小鼠肠黏膜的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5): 501-504, 512.
LIU Q S, LIU H, PENG W, et al. The influence of antibiotic modeling on intestinal mucosa in dysbacteriotic diarrhea mice [J]. Chin J Microecol, 2015, 27(5): 501-504, 512.
- [34] 董娟, 徐杰, 王新国, 等. 葛根对细菌性腹泻模型小鼠淋巴细胞水平和胃肠传输功能的影响研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1047-1050.
DONG J, XU J, WANG X G, et al. Effect of pueraria Lobata on lymphocyte level and gastrointestinal transport function in rats with bacterial diarrhea [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2020, 41(8): 1047-1050.
- [35] 马斌. 猪源大肠杆菌小鼠腹泻模型的构建及防治用中药复方制剂的研制[D]. 长春: 吉林农业大学, 2021.
MA B. Construction of a mouse diarrhea model of Escherichia coli of porcine origin and development of a Chinese medicine compound preparation for its prevention [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2021.
- [36] 赵荣山, 杨会锁, 郝京生, 等. 小鼠细菌性腹泻模型的诱导方法[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(13): 1210.
ZHAO R S, YANG H S, HAO J S, et al. Induction of a mouse model of bacterial diarrhea [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2000, 9(13): 1210.
- [37] 刘翠艳, 陈四玉, 孙桃桃, 等. 马齿苋-益生菌联用对热毒证小鼠腹泻的预防效果[J]. 浙江农业学报, 2018, 30(2): 211-219.
LIU C Y, CHEN S Y, SUN T T, et al. Preventive effect of purslane combined with probiotics on heat-toxin syndrome diarrhea mice [J]. Acta Agric Zhejiangensis, 2018, 30(2): 211-219.
- [38] 孔懿, 徐虹, 乔浦, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的医院内获得性抗生素相关性腹泻[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 1420-1423, 1428.
KONG Y, XU H, QIAO P, et al. Hospital-acquired antibiotic-associated diarrhea due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Chin J Nosocomiology, 2018, 28(9): 1420-1423, 1428.
- [39] 赵凯科, 韩军艳, 郑立, 等. 葎草醇提取物对小鼠细菌性腹泻的治疗作用[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(11): 1814-1818, 1823.
ZHAO K K, HAN J Y, ZHENG L, et al. Therapeutic effect on *Humulus scandens* alcohol extract on bacterial diarrhea of mice [J]. Chin J Vet Sci, 2015, 35(11): 1814-1818, 1823.
- [40] 彭淑珍, 王义传, 王泽华. 小鼠细菌性腹泻病理模型的制作及痢血康对该模型的治疗作用[J]. 甘肃畜牧兽医, 2007, 37(4): 6-8.
PENG S Z, WANG Y C, WANG Z H. Establishing of pathologic model of mice germs diarrhea and curative effect of Lixuekang on that model [J]. Gansu Anim Husb Vet, 2007, 37(4): 6-8.
- [41] 杨斯琪. 艰难梭菌相关性腹泻小鼠模型的构建[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
YANG S Q. Construction of mouse model of *Clostridium difficile*-associated diarrhea [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [42] 郭亚楠, 王君, 刘欣竹, 等. 基于 16S rDNA 测序分析启脾益肺方对艰难梭菌相关性腹泻小鼠肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 7(12): 2843-2845.
GUO Y N, WANG J, LIU X Z, et al. Effect of Qipi Yifei recipe on intestinal flora of mice with *Clostridium difficile*-associated diarrhea based on 16S rDNA sequencing [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 7(12): 2843-2845.
- [43] 刘斯涛, 金菊花, 姜中其. 动物腹泻模型建立的研究进展[J]. 当代畜牧, 2019, 36(9): 16-18.
LIU S T, JIN J H, JIANG Z Q. Advances in the establishment of animal diarrhea model [J]. Contemp Anim Husb, 2019, 36(9): 16-18.
- [44] 胡长霞. 益生菌对轮状病毒性腹泻小鼠肠道屏障的影响及机制的探讨[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
HU C X. Effect of probiotics on intestinal barrier in mice with rotavirus diarrhea and its mechanism [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2013.
- [45] 拜小强, 魏锁成. 牛轮状病毒动物模型建立及疫苗研制进展[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2020, 41(4): 32-37.
BAI X Q, WEI S C. Establishment of bovine rotavirus animal model and development of corresponding vaccine [J]. J Northwest Minzu Univ Nat Sci, 2020, 41(4): 32-37.
- [46] 郭抗萧, 尹抗抗, 王欢, 等. 抗生素对小鼠菌群失调腹泻肠道菌群多样性的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(3): 249-252, 257.
GUO K X, YIN K K, WANG H, et al. The effect of modeling dysbacterial diarrhea with antibiotics on molecular diversity of intestinal microbiota in mice [J]. Chin J Microecol, 2014, 26(3): 249-252, 257.
- [47] 惠华英, 申可佳, 李丹丹, 等. 七味白术散对抗生素所致腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(10): 1126-1129.
HUI H Y, SHEN K J, LI D D, et al. Influence of Qiwei Baizhu Powder on the lactase activity in intestine of mice with diarrhea induced by antibiotics [J]. Chin J Microecol, 2018, 30(10): 1126-1129.
- [48] 龙承星, 贺璐, 郭抗萧, 等. 超微七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响[J]. 中国中西

- 医结合杂志, 2018, 38(1): 66-70.
- LONG C X, HE L, GUO K X, et al. Effect of Qiwei Baizhu Powder combined with yeast on the intestinal bacteria diversity in dysbacteriotic diarrhea mice [J]. *China Ind Econ*, 2018, 38(1): 66-70.
- [49] 詹扬, 万建华, 李颖萌, 等. 乳酸菌素片对抗生素相关性腹泻小鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国乳品工业*, 2021, 49(8): 4-9, 36.
- ZHAN Y, WAN J H, LI Y M, et al. Effects of *Lactobacillus* tablets on gut microbiota in antibiotic-associated diarrhea model mice [J]. *China Dairy Ind*, 2021, 49(8): 4-9, 36.
- [50] 孜瓦热古丽·努尔, 方若欣, 廖正凯. 肠道微生态与化疗疗效的相关性 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2019, 6(2): 161-166.
- ZVARGULI N, FANG R X, LIAO Z K. The correlation between intestinal microecology and the efficacy of chemotherapy [J]. *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2019, 6(2): 161-166.
- [51] 周圆. 小柴胡汤干预化疗药物伊立替康所致迟发性腹泻的实验研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2017.
- ZHOU Y. Experimental study on Xiaochaihu Decoction to intervene delayed diarrhea caused by chemotherapy drug irinotecan [D]. Guiyang: Guizhou Medical University, 2017.
- [52] 邓海燕. 生姜泻心汤预防伊立替康迟发性腹泻的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- DENG H Y. Study on ginger Xiexin Decoction in preventing delayed diarrhea of irinotecan [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2007.
- [53] 周旭春, 孙晓宁, 杨波, 等. 感染后肠易激综合征小鼠不同肠段肠黏膜热休克蛋白 70 的表达及意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(29): 1-6.
- ZHOU X C, SUN X N, YANG B, et al. Role of differentially expressed heat shock protein 70 in various intestinal segments of mice in pathogenesis of post-infectious irritable bowel syndrome [J]. *China J Mod Med*, 2015, 25(29): 1-6.
- [54] 臧凯宏, 秦红岩. 感染后肠易激综合征动物模型研究进展 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2016, 35(4): 598-601.
- ZANG K H, QIN H Y. Research progress of animal models of irritable bowel syndrome after infection [J]. *J Southeast Univ Med Sci Ed*, 2016, 35(4): 598-601.
- [55] 吴静文, 薛芳, 周孝清. 四季健脾养胃膏治疗脾胃虚弱型功能性腹泻的疗效及对心理健康的影响 [J]. *内蒙古中医药*, 2024, 10(4): 29-31.
- WU J W, XUE F, ZHOU X Q. Therapeutic efficacy of Four Seasons Strengthening the Spleen and Nourishing the Stomach Cream in the treatment of functional diarrhea with spleen and stomach weakness and its effect on mental health [J]. *Inn Mong J Tradit Chin Med*, 2024, 10(4): 29-31.
- [56] 张聪伟, 刘力, 唐旭东, 等. 健脾化湿和肠汤治疗功能性腹泻脾虚湿盛证临床研究 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2017, 40(4): 45-47, 70.
- ZHANG C W, LIU L, TANG X D, et al. Clinical study on the treatment of functional diarrhea with spleen deficiency and dampness excess by Jianpi Huashi Hechang Decoction [J]. *J Shaanxi Univ Chin Med*, 2017, 40(4): 45-47, 70.
- [57] 王继衡. 加味七味白术散治疗脾虚湿热型功能性腹泻的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- WANG J H. Clinical study on modified Qiwei Baizhu Powder in treating functional diarrhea of damp-heat type due to spleen Deficiency [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [58] 林志壕, 陈响, 熊文生. 珍素痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻的临床疗效观察 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(11): 2508-2513.
- LIN Z H, CHEN X, XIONG W S. Observation on the clinical efficacy of Zhen su Tongxie prescription for the treatment of functional diarrhea with liver depression and spleen deficiency syndrome [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2022, 39(11): 2508-2513.
- [59] 罗布金模, 王璐, 许珂, 等. 参脂止泻汤治疗脾肾虚功能性腹泻疗效观察 [J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 45(6): 59-61.
- LUO B, WANG L, XU K, et al. Clinical observation of Shen zhi Zhixie Decoction in treating functional diarrhea with deficiency of spleen and kidney Yang [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med*, 2023, 45(6): 59-61.
- [60] 郭彤, 许梓荣, 赵晶晶. 一种新型肠黏膜保护剂——载铜蒙脱石对肠黏膜屏障功能影响的研究 [J]. *中国预防兽医学报*, 2007, 29(1): 75-80.
- GUO T, XU Z R, ZHAO J J. Effects of copper-exchanged montmorillonite on the intestinal mucosa barrier function [J]. *Chin J Prev Vet Med*, 2007, 29(1): 75-80.
- [61] 吴云祥. 腹泻的临床药物治疗 [J]. *大家健康(中旬版)*, 2012, 6(9): 20-21.
- WU Y X. Clinical pharmacotherapy of diarrhea [J]. *For All Health*, 2012, 6(9): 20-21.
- [62] 胡高峰. 四种抗菌药物治疗儿童急性感染性腹泻的成本-效果分析 [J]. *海峡药学*, 2023, 35(1): 72-74.
- HU G F. Cost-effectiveness analysis of four kinds antibiotics for the treatment of acute infectious diarrhea in children [J]. *Strait Pharm J*, 2023, 35(1): 72-74.
- [63] LÜBBERT C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(2): 193-206.
- [64] 胡佳艳, 吕咪, 王凤云. 抗生素对肠易激综合征的影响及机制探讨 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(21): 2666-2672.
- HU J Y, LV M, WANG F Y. The exploration of the effects and mechanisms of antibiotics on irritable bowel syndrome [J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26(21): 2666-2672.
- [65] 金鑫, 葛亚中, 敬璞, 等. 益生菌制剂对抗生素诱导腹泻模型小鼠肠道菌群的恢复 [J]. *现代食品科技*, 2017, 33(7): 17-24, 16.
- JIN X, GE Y Z, JING P, et al. The effects of probiotics on the restoration of intestinal microflora in a mouse model of antibiotic-induced diarrhea [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2017, 33(7): 17-24, 16.
- [66] 贺璐. 汉逊德巴利酵母菌对抗生素相关性腹泻小鼠肠道内容

- 物细菌的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- HE L. Effect of Hanson dbaly yeast on bacteria in intestinal contents of mice with antibiotic-associated diarrhea [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2019.
- [67] 陈影, 李硕, 苏萍, 等. 中药抗腹泻的药效作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 203-211.
- CHEN Y, LI S, SU P, et al. Anti-diarrhea effect and mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(21): 203-211.
- [68] 张亚辉. 鹤榆止泻散对小鼠大肠杆菌性腹泻的治疗效果研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2019.
- ZHANG Y H. Study on the therapeutic effect of stork elm antidiarrheal powder on *Escherichia coli* diarrhea in mice [D]. Lanzhou: Gansu Agricultural University, 2019.
- [69] 赵宝凯, 耿健, 钟灵, 等. 金香颗粒预防小鼠大肠杆菌性腹泻的效果观察 [J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(12): 108-112.
- ZHAO B K, GENG J, ZHONG L, et al. Prophylaxis effect of Jinxiang Granule against mouse diarrhea caused by *Escherichia coli* [J]. Chin J Vet Med, 2020, 56(12): 108-112.
- [70] 钟秋, 姜晓文, 于文会, 等. 复方诃子口服液治疗犊牛大肠杆菌性腹泻的研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2018(7): 108-112, 250.
- ZHONG Q, JIANG X W, YU W H, et al. Treatment of *Escherichia coli* diarrhea in calves by compound Myrobalan oral liquid [J]. Heilongjiang Anim Sci Vet Med, 2018(7): 108-112, 250.
- [71] 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- SHANG Q C. Study on the mechanism of intestinal mucosal repair by polysaccharides of *Atractylodes macrocephala* on mice with *Escherichia coli* diarrhea model [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2017.
- [72] 章从恩, 马致洁, 黄璐琦. 中西医治疗抗生素相关性腹泻的药物研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(7): 769-774.
- ZHANG C E, MA Z J, HUANG L Q. Progress of traditional Chinese and western medicine in the treatment of antibiotic-associated diarrhea [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2022, 22(7): 769-774.
- [73] 马致洁, 吕治, 于小红, 等. 生姜泻心汤对感染难辨梭菌小鼠的治疗作用研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1281-1285, 1290.
- MA Z J, LYU Z, YU X H, et al. Therapeutic effects of Shengjiang Xiexin Decoction on mice infected with *Clostridium difficile* [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2021, 21(11): 1281-1285, 1290.
- [74] WULTANSKA D, PIOTROWSKI M, PITUCH H. The effect of berberine chloride and/or its combination with vancomycin on the growth, biofilm formation, and motility of *Clostridioides difficile* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(7): 1391-1399.
- [75] 李春亭, 王沙沙, 赵欣, 等. 中药联合益生菌对大肠杆菌性小鼠腹泻的保护作用 [J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49(8): 3226-3234.
- LI C T, WANG S S, ZHAO X, et al. Protective effect of traditional Chinese medicine combined with probiotics on *E. coli* diarrheain mice [J]. China Anim Husb Vet Med, 2022, 49(8): 3226-3234.
- [76] SHAO H, ZHANG C, WANG C, et al. Intestinal mucosal bacterial diversity of antibiotic-associated diarrhea (AAD) mice treated with *Debaryomyces hansenii* and Qiweibaizhu Powder [J]. 3 Biotech, 2020, 10(9): 392.
- [77] 刘又嘉, 肖新云, 邓艳玲, 等. 七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻模型小鼠肠道乳酸杆菌多样性的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2016, 29(3): 175-180.
- LIU Y J, XIAO X Y, DENG Y L, et al. Effects of qiweibaizhusan combined with yeast on intestinal *Lactobacillus* diversity in dysbacteriotic diarrhea mice [J]. Space Med Med Eng, 2016, 29(3): 175-180.
- [78] 李萍, 戴伟. 电针大肠俞对腹泻型肠易激综合征小鼠肠道炎症因子的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(5): 13-16.
- LI P, DAI W. Effect of Electro-acupuncture at BL25 acupoints on intestinal inflammatory factors in Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome mice [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2019, 21(5): 13-16.
- [79] 常梦娟, 张田宁, 吴生兵, 等. 针刺天枢大肠俞对腹泻模型小鼠肠运动的影响 [J]. 中医临床杂志, 2013, 25(4): 331-332.
- CHANG M J, ZHANG T N, WU S B, et al. Effect of acupuncture at Tian Shu Dachangshu on intestinal movement in diarrhea model mice [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2013, 25(4): 331-332.
- [80] 符红波. 益生菌联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的疗效及对胃肠道激素和炎症因子的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(6): 654-658.
- FU H B. Effect of probiotics combined with montmorillonite powder on infantile diarrhea and its influence on gastrointestinal hormones and inflammatory factors [J]. Chin J Coal Ind Med, 2022, 25(6): 654-658.
- [81] 赵力芳. 蒙脱石散联合脾氨肽口服溶液对慢性腹泻患儿的治疗效果及对免疫功能的影响 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(10): 1004-1008.
- ZHAO L F. Therapeutic effect of montmorillonite powder combined with spleen aminopeptide oral solution on children with chronic diarrhea and its influence on immune function [J]. Chin J Med Guide, 2022, 24(10): 1004-1008.