

综 述

慢性萎缩性胃炎动物模型研究进展

杨 洋^{1,2}, 刘志新³, 瞿先侯⁴, 尹 璐⁴, 刘亚欣¹, 杨 敏⁴, 刘 涛^{1,2}, 魏 玮^{1,2}

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室, 北京 100102; 3. 北京四环制药有限公司, 北京 100025; 4. 北京中医药大学, 北京 100029)

[关键词] 慢性萎缩性胃炎; 胃癌前病变; 病症结合动物模型

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.17.034

[中图分类号] R573.32

[文献标识码] A

[文章编号] 1008-8849(2018)17-1934-05

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是消化系统的常见病、多发病。慢性萎缩性胃炎伴肠化生 (intestinal metaplasia, IM) 或异型增生 (Dysplasia, Dys) 被认为是胃癌的癌前病变 (PLGC), 与胃癌的发生发展密切相关, 萎缩性胃炎和肠化发展为胃癌的概率为 0.8% 和 1.8%, 异型增生则为 0.6% ~ 8%^[1]。因此, 阻断和逆转 PLGC, 降低胃癌的发生一直是研究的热点。由于 CAG 病因复杂, 西医学对 CAG 尚缺乏理想的治疗措施, 而中医药辨证治疗疗效甚佳, 不但能缓解症状, 在延缓病理进展甚至逆转病变方面有一定优势^[2]。随着对 CAG 认识的不断深入和现代分子生物技术的发展, 中医药治疗 CAG 的机制研究也得到了深入和发展。CAG 动物模型是深入研究发生机制和评价相关药物效果的必不可少的工具。笔者浏览近年相关文献, 将现有较为成熟的 CAG 模型分类叙述, 并梳理目前常用的模型评价手段, 为中医药实验科研提供参考。

1 西医病理模型

1.1 化学造模法 由于不健康饮食习惯、不当用药等引起化学因素对胃黏膜的反复损伤, 是 CAG 的重要病因之一。流行病学调查显示, 我国华东地区人群胃癌癌前病变相关的危险因素包括阿司匹林等非甾体抗炎药的使用、经常食用辛辣及腌制食品、H. pylori 感染、饮酒、焦虑等^[3]。实验中常利用化学试剂模仿高危因素对大鼠进行干预, 选用的化学因素有 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍 (N-Methyl-N-ni-

troso-N'-nitroguanidine, MNNG)、氨水、去氧胆酸钠、抑酸剂、非甾体抗炎药、乙醇等。MNNG 是一种亚硝胺制剂, 它不依赖酶的代谢作用, 能直接作用于胃黏膜上皮, 可诱发 DNA 链上的碱基发生突变, 具有致癌作用^[4]。实验证实, MNNG 饮水或灌胃可诱导大鼠胃癌及胃癌前模型^[5]; 氨水模拟 H. pylori 感染状态下高氨对胃黏膜的毒性损害; 去氧胆酸钠模拟胆汁反流损伤胃黏膜作用; 非甾体抗炎药可使胃黏膜局部产生氧自由基, 引起血管内皮细胞损伤, 进而发生胃黏膜损害, 同时能够抑制前列腺素的合成, 而前列腺素具有胃黏膜保护作用^[6]; 乙醇对胃黏膜具有刺激作用, 能影响胃黏膜的屏障与组织变化, Bienia 等^[7]研究证实持续酗酒易致胃黏膜萎缩性炎症, 萎缩的发生与嗜酒时间长短有关; 高热盐水会造成大鼠胃上皮细胞增生和壁细胞的丢失, 诱发胃小凹细胞增生和腺体萎缩^[8-9]。以上因素造成反复的慢性损伤及炎症刺激致使胃固有腺体被破坏而发生萎缩。

张沥等^[9]将 7 周龄健康 SD 大鼠随机化分为 6 组: 正常喂养组 (正常喂养, 饮白开水)、正常对照组 (25℃ 白开水灌胃, 每日 1 次, 每次 2.5 mL)、盐水组 (25℃ 150 g/L 氯化钠灌胃, 每日 1 次, 每次 2.5 mL)、热水组 (5℃ 蒸馏水灌胃, 每日 1 次, 每次 2.5 mL)、热盐水 I 组 (55℃ 150 g/L 氯化钠灌胃, 每日 1 次, 每次 2.5 mL)、热盐水 II 组 (55℃ 150 g/L 氯化钠灌胃, 每日 2 次, 每次 2.5 mL)。结果热盐水灌胃至 10 周, 大鼠胃黏膜出现萎缩, 热盐水 I 组及热盐水 II 组之间大鼠胃黏膜改变无统计学差异。盐水、热水灌胃至 10 周, 2 组大鼠胃黏膜均未见萎缩改变, 但延长灌胃至第 24 周时胃黏膜出现萎缩改变。林海燕等^[10]采用 2% 水杨酸钠溶液 2 mL 灌胃,

[通信作者] 魏玮, E-mail: sxxyy@sina.com

[基金项目] 2015 年中医药行业科研专项计划项目 (201507001-09); 2016 年北京市科委十病十药研发项目 (Z161100001816016)

每日1次,连续6周,后3周结合饥饿刺激、游泳运动疲劳模型,6周可见模型组大鼠胃黏膜层变薄,不完整,腺体有不同程度的萎缩,固有层内可见毛细血管扩张瘀血,大量淋巴细胞浸润,间质内结缔组织增生,细胞大小形态不一。

长期抑酸导致高胃泌素血症,可能诱发CAG^[11]。魏玥等^[12]采用雷尼替丁与MNNG联合造模,制成化0.03%雷尼替丁的特殊饲料供大鼠自由食用,期间不予其他食物,成功复制CAG模型。何伟等^[13]对小鼠采用奥美拉唑低剂量组(6 mg/kg)、高剂量组(30 mg/kg)及MNNG联合奥美拉唑灌胃24周,实验结果提示奥美拉唑组小鼠腺胃萎缩性胃炎、腺体不典型增生发生率均明显增加。奥美拉唑组小鼠胃癌发病率增加,其中MNNG+奥美拉唑低剂量组差异无统计学意义,MNNG+奥美拉唑高剂量组小鼠前胃癌明显增高,差异有统计学意义。

1.2 手术造模法 常用的有胃空肠吻合术及弹簧幽门植入术。Roblescamos等^[14]通过对进行胃部手术患者的随访研究发现,萎缩性胃炎及肠化与胆汁反流密切相关。胃空肠吻合术是将大鼠的胃窦大弯与空肠进行吻合;弹簧幽门植入术采用将金属弹簧置入幽门环而导致幽门环持久性扩张,两种手术均模拟胆汁反流,可成功复制CAG模型。董西林等^[15]将健康成年雄性SD大鼠屈氏韧带以下4 cm处的空肠侧壁与胃大弯前胃部分的前壁,顺蠕动方向进行侧吻合,造模9个月后部分大鼠胃黏膜出现腺体萎缩,腺腔扩大,腺体数目减少。杨鸿等^[16]通过对大鼠施行胃空肠吻合术合十二指肠横断术,术后14周出现胃黏膜萎缩,20周出现异型增生及假幽门腺化生。张玉禄等^[17]将长约2 cm,直径0.2~0.3 cm的金属弹簧的前1/3从胃前壁距幽门环0.2 cm处插过幽门环进入十二指肠,用缝线将弹簧两端及中央固定。手术1周后开始每周每只大鼠灌胃60~70℃高盐热淀粉糊2次(含15%氯化钠),每次2 mL,连续24周。24周后大鼠胃黏膜出现多灶性萎缩性,并部分伴有轻至中度不典型增生。以上手术造模法成模时间短,但常受术式影响,模拟的胆汁反流量无法确定,所造成大鼠黏膜损伤的不一致,常同时段浅表与萎缩模型混杂。且手术后感染的高发使得动物死亡率较高。

1.3 生化、免疫法 慢性萎缩性胃炎的发病与局部免疫活化有关系^[18]。戴关海等^[19]用同种大鼠的胃黏膜,生理盐水匀浆液,与完全福氏佐剂以1:1比

例配成乳剂,每只大鼠皮下注射0.3 mL,隔30 d再以相同剂量皮下注射1次,联合去氧胆酸钠、乙醇刺激,连续造模90 d,成功复制慢性萎缩性胃炎模型。张淑芹等^[20]将Wistar大鼠(雌雄各半)皮下注射佐剂抗原(用同品系大鼠胃黏膜的生理盐水组织匀浆与Freund佐剂1:1配成乳剂)0.3 mL,3周后重复注射1次,单日禁食,双日饱食。6周后出现胃黏膜皱襞不规则,表层黏液细胞间质扩张、水肿、固有层增生,有嗜酸粒细胞和淋巴细胞浸润,幽门腺区有局灶性小肠上皮化生。

幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染为CAG致病因素之一。1997年Lee等^[21]从临床分离出*H. pylori*菌株SS1,此菌株能长期有效地定植在实验动物胃中,并成功在实验动物胃中产生慢性炎症、黏膜萎缩、肠上皮化生及不典型增生等病理变化。

1.4 综合造模法 单因素模型造模时间长,模型稳定性差,多因素联合造模法可提高模型成型率,缩短成模时间。且慢性萎缩性胃炎病因复杂,故实验中常采用联合多种因素的综合造模法,模拟人类不健康生活习惯,使胃黏膜损伤和修复反复进行,更贴近临床发病机制。魏玥等^[22]用120 mg/L的MNNG溶液灌胃5 mL/kg,1次/d,配合自由饮用0.1%氨水溶液及进食含0.03%雷尼替丁的颗粒状饲料,3种因素联合建立CAG伴Dys大鼠模型。28周末造模成功。唐旭东等^[23]利用灌胃接种*H. pylori*菌株SSI及20 g/L水杨酸钠与体积分数0.6的乙醇混合溶液方法建立*H. pylori*感染CAG模型,14周后检测*H. pylori*定植情况及胃窦黏膜病理。结果模型组慢性炎症及固有腺减少程度均明显高于单纯*H. pylori*感染组、单纯水杨酸钠乙醇灌胃组。

各种因素的恰当组合是诱导稳定模型,探索CAG发病及治疗机制的前提。但不同因素的选用或药物剂量的不同均可造成模型的差异。如不同浓度MNNG可诱导出大鼠前胃(无腺体区)鳞癌和后胃腺癌^[24]。孔祥茹等^[25]采用MNNG自由饮用联合灌胃、雷尼替丁饲料、饥饿失常、烫热高盐饮食能成功诱导大鼠胃癌前病变模型;但联合大剂量MNNG灌胃使PLGC诱变率降低,死亡率上升,并出现明显前胃鳞状上皮病变。在人类胃鳞癌属特殊类型胃癌,发病率不足1%。实验选择MNNG剂量时应考虑所需模型病理类型。谢晶日等^[26]将雄性大鼠分为3组,A组予单纯MNNG灌胃,B组予MNNG复合热盐水及雷尼替丁饲料饮食,C组予MNNG乙醇

溶液灌胃复合热盐水及雷尼替丁饲料饮食造模,3组均加用饥饱刺激。A组19周造模成功,B组14周造模成功,C组12周造模成功,提示复合加乙醇可以促进MNNG溶解,提高诱发率,缩短造模时间。但同时冯秀雪等^[27]研究发现30%乙醇灌胃10周后出现肝细胞脂肪变、汇管区血管、血窦及小叶中央静脉扩张充血,但未出现坏死及纤维化。故采用乙醇复合法应慎重选择乙醇浓度及干预频率。

1.5 其他 含马兜铃酸中药关木通提取物可以在较短时间内形成理想的胃癌前病变模型。李春英等^[28]将SD大鼠隔日给予关木通乙醇提取物(主要成分马兜铃酸)不同剂量灌胃1次。10周时各剂量组可见前胃黏膜乳头状瘤增生。马兜铃酸5.0 mg/kg、10.0 mg/kg剂量组即可见胃癌前病变。造模15周时,马兜铃酸5.0 mg/kg、10.0 mg/kg剂量组及其以上剂量组的胃癌前病变发生率高达100%。造模20周时,可见多数动物发生胃癌。

钴⁶⁰(⁶⁰Co)具有极强的放射性,金东明等^[29]对大鼠采用氨水自由饮用30 d,期间⁶⁰Co照射1次。造模组胃黏膜壁细胞减少,壁细胞出现大量空泡样变性,腺体萎缩,黏膜厚度变薄,黏膜层及黏膜下层有大量炎细胞浸润,胃窦G细胞减少,部分大鼠胃黏膜出现了明显的肠上皮化生。成功复制慢性萎缩性胃炎模型。

2 病症结合模型

CAG病症结合模型实际上是在单纯CAG疾病模型的基础上,复合中医证候模型。陈小野等^[30-31]采用主动免疫加脱氧胆酸钠和阿司匹林水溶液交替饮用法进行疾病造模,在CAG造模基础上进行脾虚证、肝郁证和肾虚证复合造模。脾虚证造模采用耗气破气加饥饱失常法,肝郁证造模采用夹尾加肾上腺素注射法,肾虚证造模采用甲基硫氧嘧啶(MTU)饮用法。不同证型的模型CAG大鼠,胃腺体萎缩、胃黏膜炎症等病理改变存在差别,以脾虚、肾虚证为显著;并发现模型肝脏出现肝组织纤维化、点状坏死灶、血浆ALT、AST活性、炎细胞浸润程度等以肾虚型胃炎为最重。

陆为民等^[32]采用MNNG自由饮用、雷尼替丁灌胃、饥饱失常的综合法造模20周,结果发现,模型组大鼠胃黏膜形态有典型的CAG病理改变,且肝、脾、胸腺质量减轻,血液RBC-IC花环率、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、血栓素B₂(TXB₂)、6-酮前列腺素F_{1a}(6-keto-PGF_{1a})含量及TXB₂/6-

keto-PGF_{1a}比值增高,RBC-C3b受体花环率、SOD、GSH-Px活力降低,表明大鼠血管收缩功能及血小板聚集作用紊乱、抗氧化功能及红细胞免疫功能降低。与临床CAG癌前病变气虚血瘀证表现有较好的一致性。

徐珊等^[33]复制大鼠肝郁证、脾虚证、湿热证的CAG病证结合模型,在CAG模型复制的同时,脾虚CAG组第7周开始采用苦寒泻下(每日灌胃生大黄煎剂)加饥饱失常法(采取单日禁食,双日足量喂食,连续4周)建立脾虚证候模型。肝郁组第7周开始采用夹尾刺激(30 min/d),同时每7 d腹侧皮下注射肾上腺素0.1 mg 1次,共注射4次,造模4周。湿热第7周开始撤除普通饲料,换用高糖高脂饲料喂养大鼠;同时每天将大鼠置入造模箱内(恒温干燥箱内置超声雾化器和湿温度表),调节箱内温度(33±2)℃,相对湿度(95±3)%,每天2 h。造模第4周发现不同证型的CAG大鼠胃黏膜炎症和萎缩程度存在差异。脾虚组大鼠胃黏膜炎症和萎缩程度明显重于肝郁组和湿热组大鼠,肝郁组和湿热组大鼠胃黏膜炎症和萎缩程度差异无显著性,说明CAG大鼠胃黏膜炎症和萎缩程度与证候有一定的相关性。

3 模型评价

3.1 病理组织学 CAG诊断金标准为病理组织学诊断,目前无论京都共识^[34]还是中国慢性胃炎共识意见(2012年,上海)^[35],病理诊断仍沿用直观模拟评级法,动物实验仍参考临床,判断腺体萎缩病理组织学分级、肠上皮化生及异型增生分度。

3.2 胃分泌功能 CAG常伴有胃分泌功能的减低,故通过病理组织学研究,胃泌素及血清蛋白酶原可一定程度反应胃黏膜萎缩的程度^[36-37]。故评价模型时常测量胃泌素、胃蛋白酶原,甚至测量胃液pH值来评价模型及干预效果。谢晶日等^[38]采用MNNG自由饮用0.3 g/kg雷尼替丁喂养,配合饥饱失常等综合方法进行造模,3个月后观察到模型组大鼠胃液pH值较正常组明显升高,同时,病理上黏膜萎缩,黏膜腺体排列紊乱,复制模型成功。

3.3 病症结合模型评价 大鼠CAG模型评价指标主要为病理变化,同时在造模阶段和干预阶段各组大鼠一般情况及宏观表征情况可为病证结合模型评价提供参考。在造模阶段,模型组大鼠出现偏小,皮毛散乱,黯淡无光,蜷缩少动喜扎堆,反应迟钝,大便不成形,或便粒干结较小、耳廓唇周及爪甲发白等,符合中医理论的脾胃虚弱表现;尾部紫暗,舌质瘀紫

则为瘀毒阻络的表现^[39]。也有研究借助生化指标评价证候^[32],更多的病症结合 CAG 模型则缺乏中医证候的评价^[30-31,33]。中医证候的动物模型的诊断依据应包括在状(本证)、病因(正证)、治疗(反证)、相关因素(位证)、客观指标(佐证)5个方面^[40]。在 CAG 中,诊断与评价病证结合模型仍缺乏统一标准。

3.4 其他评价 邹世洁等^[41]观察大鼠慢性萎缩性胃炎证病结合模型脾虚组、肝郁组和肾虚组的心、肺、肝、脾、肾、胸腺、胃、十二指肠、空肠、气管、颌下腺等脏器的组织病理。CAG 造模采用脱氧胆酸钠和阿司匹林水溶液交替饮用加免疫损伤法,脾虚造模采用耗气破气加饥饱失常法,肝郁造模采用钳夹刺激加肾上腺素注射法,肾虚造模采用 MTU 饮用法。结果与对照组比较:各实验组脏器组织病理均有明显的萎缩性改变,严重程度肾虚组>肝郁组和脾虚组;变性(坏死)改变方面以肾虚组最为明显;炎症改变以肾虚组较为明显;细胞免疫功能下降方面,以脾虚组和肾虚组最为明显;脾虚组和肝郁组有一定的体液免疫功能下降表现。本实验重视慢性造模的证病结合模型其他脏器组织病理的观察,提示 CAG 大鼠其他脏器也存在萎缩改变,具有一定意义。

4 小 结

CAG 是消化系统难治病,目前没有特效药,疾病的发生发展十分复杂。CAG 的动物模型的建立,是深入探讨其本病的发病机制及疗效机制的基础。中医药治疗本病,机制研究不明确。而中医 CAG 病症结合动物模型仍存在问题。首先多在塑造西医疾病模型后加载中医因素干预,以期复制中医证候。而在临床实践中疾病与证候应具有密切的关联性,也应具有发展阶段的同步性,这种病证结合造模方法割裂了病与证的联系,不符合中医临床实践,也不符合中医理论的要求。其次,人和实验动物宏观和微观的疾病变化规律也不完全一致,无法将人的证候评价标准复加到动物身上,还需寻求证候本质与疾病病理状态关联性大的检测指标评价模型的状态。故为了全面、客观地认识 CAG 疾病病理生理变化发展,进行中药药理机制研究和中药药效的评价,仍需深入研究动物模型。

[参 考 文 献]

[1] De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134

(4): 945-952

- [2] 姜宁,黄宣,范一宏,等. 中西医结合治疗胃癌前病变疗效的系统评价[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(1): 149-154
- [3] 范尧夫,吴燕敏,刘皓,等. 中国华东地区人群胃癌前病变发病相关危险因素分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(2): 143-146
- [4] Calabrese EJ, Baldwin LA. Can the concept of hormesis be generalized to carcinogenesis? [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998, 28(3): 230-241
- [5] Okazaki K, Ishii Y, Kitamura Y, et al. Dose-dependent promotion of rat forestomach carcinogenesis by combined treatment with sodium nitrite and ascorbic acid after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine: possible contribution of nitric oxide-associated oxidative DNA damage [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(3): 175-182
- [6] 杨同广,许鑫梅. 中药抗非甾体抗炎药胃粘膜损伤实验研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(3): 62-65
- [7] Bienia A, Sodaliski W, Luchowska E. The effect of chronic alcohol abuse on gastric and duodenal mucosa [J]. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*, 2002, 57(2): 570-582
- [8] 江梅,李汀,张沥,等. 热盐水致大鼠萎缩性胃炎血清和胃黏膜组织 SOD 和 MDA 的动态变化 [J]. *中国消化内镜*, 2009, 3(2): 34-38
- [9] 张沥,张玲霞,徐俊荣,等. 热盐水致大鼠萎缩性胃炎动物模型建立 [J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(5): 571-574
- [10] 林海燕,于佳宁,翟佳丽,等. 萎胃康保护慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜的机制研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(2): 406-408
- [11] 林泳,李瑜元. 抑制胃酸药物的安全性 [J]. *中国消化内镜*, 2008, 2(8): 49-54
- [12] 魏玥,杨晋翔,王再见,等. 益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠 p53 的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(34): 3494-3497
- [13] 何伟,齐东江,徐阿曼,等. 奥美拉唑促小鼠胃癌发生的机制研究 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(6): 1054-1060
- [14] Roblescamos R, Lujanmompéan JA, Parrillaparricio P, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations [J]. *Surg Gynecol Obstetr*, 1993, 176(6): 594-598
- [15] 董西林,董蕾,龚均,等. 十二指肠胃反流对大鼠胃黏膜细胞增殖与凋亡及相关基因表达的影响 [J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2004, 25(3): 261-265
- [16] 杨鸿,侯家玉. 胆汁反流致慢性萎缩性胃炎的实验研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2001, 25(5): 26-29
- [17] 张玉禄,李军祥,鲁香凤,等. 幽门弹簧插入配合高盐热糊灌胃复制大鼠慢性萎缩性胃炎前病变模型形态学观察及早期细胞凋亡分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 10(8): 693-696
- [18] 潘彦珩,杜宗尧,孙保存,等. 慢性胃炎发病机理的探讨——局部免疫活性细胞与内分泌细胞的变化 [J]. *天津医药*, 1987, (6): 323-326
- [19] 戴关海,童晔玲,张春丽,等. 胃乐煎对慢性萎缩性胃炎模型大鼠作用的实验研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(1): 15-20

- [20] 张淑芹, 赵林山, 郑继奎, 等. 慢性萎缩性胃炎动物模型的复制[J]. 哈尔滨师范大学自然科学学报, 2001, 17(6): 81-83
- [21] Lee A, O'Rourke J, De Ungria MC, et al. A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: introducing the Sydney strain[J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(4): 1386-1397
- [22] 魏珏, 杨晋翔, 杨会敏, 等. 益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠干预的实验研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(10): 916-919
- [23] 唐旭东, 张翠萍, 张琪, 等. 改良式 *H. pylori* 感染萎缩性胃炎大鼠模型的建立[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(3): 247-249
- [24] Zaidi NH, O'Connor PJ, Butler WH. N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced carcinogenesis: differential pattern of upper gastrointestinal tract tumours in Wistar rats after single or chronic oral doses[J]. *Carcinogenesis*, 1993, 14(8): 1561-1567
- [25] 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
- [26] 谢晶日, 王业莉, 张扬, 等. 复合造模法建立大鼠胃癌前病变模型的实验研究[J]. 新中医, 2013, 45(2): 139-141
- [27] 冯秀雪, 冷狐恩强. 慢性萎缩性胃炎的动物模型研究[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(6): 668-671
- [28] 李春英, 梁爱华, 高双荣, 等. 大鼠胃癌前病变模型的建立[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(1): 89-93
- [29] 金东明, 吴巍, 孙树权, 等. 改良半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎实验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2001, 17(3): 41-42
- [30] 陈小野, 邹世洁, 佟彤, 等. 大鼠 CAG 证病结合模型胃黏膜病理研究[J]. 中医药学刊, 2002, 20(3): 292-295
- [31] 陈小野, 邹世洁, 佟彤, 等. 大鼠 CAG 证病结合模型胃粘膜炎研究(Ⅲ)[J]. 实验动物科学与管理, 2001, 18(3): 5-7
- [32] 陆为民, 单兆伟, 吴静, 等. 大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀证动物模型的研制[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2000, 16(3): 156-158
- [33] 徐珊, 周嘉鹤, 王常松, 等. 慢性萎缩性胃炎证病结合模型的复制[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(1): 6-8
- [34] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367
- [35] 房静远, 刘文忠, 李兆申, 等. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2013, 18(1): 24-36
- [36] 杨莉, 孙明军, 徐倩, 等. 血清胃蛋白酶原、促胃液素-17 在慢性胃窦部萎缩性胃炎诊断中的价值[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 478-480
- [37] Leja M, Kupcinskas L, Funka K, et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology[J]. *Digest Dis Sci*, 2009, 54(11): 2377
- [38] 谢晶日, 吴超. 欣胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病理形态学及胃液 pH 影响的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(3): 120-121
- [39] 彭继升, 杨晋翔, 安静, 等. 建立萎缩性胃炎伴异型增生大鼠脾胃气虚、毒损胃络证结合模型的探索[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(10): 1357-1360
- [40] 陈小野. 证候动物模型诊断依据的设想与评价[J]. 中国医药学报, 1987, 2(1): 50-53
- [41] 邹世洁, 邹外一, 陈小野, 等. 大鼠慢性萎缩性胃炎证病结合模型的脏器组织病理观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(7): 983-986

[收稿日期] 2017-03-31

(上接第 1857 页)

[参考文献]

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 闭经诊断与治疗指南(试行)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 712-716
- [2] 唐邹颖, 马艳萍, 武泽, 等. 卵巢早衰的相关因素与预防[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(24): 4485-4488
- [3] 杨越红, 林建, 易笑望. 连续 2-4 年激素治疗卵巢早衰的疗效性和安全性观察[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(7): 997
- [4] 晁盼, 王彩虹, 谭万信. 中医药治疗卵巢早衰的临床研究进展[J]. 现代中医药, 2011, 31(1): 66-67
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 321
- [6] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 145-148
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 144
- [8] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 256
- [9] 乔东艳, 于红, 任慕兰, 等. 卵巢早衰危险因素的 Meta 分析[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(1): 30-31
- [10] 谢江燕, 赵丽梅, 东亚君, 等. 卵巢早衰的免疫学研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(4): 259-260
- [11] 张文静, 杜晶, 张慧琴. 卵巢早衰相关基因突变的最新研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2009, 29(2): 96-99
- [12] Daoud NM, Mahrous KF, Ezzo OH. Feed restriction as a biostimulant of the production of oocyte, their quality and GDF-9 gene expression in rabbit oocytes[J]. *Anim Reprod Sci*, 2012, 136(1-2): 121-127
- [13] Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure[J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 45(6): 257-279
- [14] 徐碧红, 李茂清, 骆宇戟. 补肾调经方配合激素替代疗法治疗卵巢早衰患者的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1332-1334
- [15] 徐碧红, 李茂清, 于萍, 等. 补肾调经汤对卵巢早衰患者性激素的影响[J]. 四川中医, 2011, 30(5): 88-89
- [16] 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 787-789
- [17] 张伟, 陈素红, 吕圭源. 菟丝子功效性味归经与现代药理学的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 808-811
- [18] 梁学清, 李丹丹, 黄忠威. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2012, 30(2): 154-156

[收稿日期] 2017-06-25