

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.13.014

基于文献的胃食管反流病不同亚型动物模型构建方法的分析

吕咪¹, 黄开月¹, 王小康¹, 王昱茜², 乔希筠¹, 吕林¹, 车慧¹, 刘珊¹, 王凤云¹✉

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091; 2. 北京中医药大学

[摘要] **目的** 基于文献分析胃食管反流病(GERD)不同亚型动物模型方法的特点与差异, 为该领域研究者动物造模提供参考。**方法** 检索2014年1月1日至2024年1月27日期间中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、Web of Science和PubMed数据库中与GERD[包括反流性食管炎(RE)、非糜烂性反流病(NERD)和巴雷特食管(BE)]造模相关的实验研究。提取动物品系、性别、造模方法(涵盖中医病证结合模型)、造模周期; 对于开展了模型评价的研究, 再提取模型评价的方法信息; 对提取信息进行分析。**结果** 共纳入182篇文献。在诱导RE和NERD动物模型时最常选用的为SD大鼠(88/148, 59.46%, 9/14, 64.29%), BE最常选用的是C57BL/6小鼠(11/20, 55.00%)。雄性动物(RE: 111/135, 82.22%; NERD: 11/14, 78.57%; BE: 10/12, 83.33%)在三种亚型中均最常见。RE以食管黏膜层结构性损伤、胃内容物反流或混合反流为造模关键, 其中前胃结扎+幽门不全结扎(42/158, 26.58%)是最常见的造模方法; NERD以食管黏膜微炎症、内脏高敏感和情绪问题为造模关键, 鸡卵清蛋白合氢氧化铝混合悬液腹腔注射+食管下段酸灌注(8/14, 57.14%)是最常见的造模方法; BE以食管黏膜长期炎症刺激和胆汁酸反流为造模关键, 构建白细胞介素2-白细胞介素1 β 转基因小鼠(7/25, 28.00%)为最常见的造模方法。不良心理应激是诱导肝郁最常见的方法。**结论** RE、NERD和BE动物模型的构建关键与方法存在显著差异, 研究者需根据亚型特点选择适宜模型(如RE侧重结构损伤, NERD关注内脏高敏感)。当前研究对中医病证结合模型的探索不足, 未来需优化证候造模方法(如复合病因模拟)并建立中西医结合评价体系, 以更好地支持中医药机制研究。

[关键词] 动物模型; 胃食管反流病; 反流性食管炎; 非糜烂性反流病; 巴雷特食管; 模型评价; 文献研究

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)指胃内容物反流入食管, 引起食管症状和/或食管外症状的上消化道疾病, 近年来疾病负担呈上升趋势^[1]。除外反复发作的症状, GERD的潜在并发症, 如食管腺癌、吸入性肺炎^[2-3]以及GERD本病症状对于睡眠^[4]、情绪^[5]的不良影响也使其临床治疗难度增加。

GERD发病机制复杂且尚未完全清晰, 酸暴露、胃排空延迟、内脏高敏感等因素可能在该病的

发生发展中发挥了作用, 而这些因素在GERD的三种临床亚型即反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)和巴雷特食管(Barrett's esophagus, BE)中的影响可能也存在差异, 如内脏高敏感常与NERD关联^[6], 酸暴露、氧化应激反应常在RE研究中被关注^[7-8], 而长期酸暴露引发的炎症刺激以及基因异常表达被认为可能在BE的发病中发挥了关键作用^[9-10]。

动物模型在医学研究中发挥着不可替代的作用, 适宜的动物模型可以有效模拟疾病的发生发展, 评价药物作用效果。近年来, 研究者们对GERD三种亚型的动物模型进行了广泛探索, 本研究旨在通过文献分析对相关动物模型的造模方法进

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01001); 国家自然科学基金(82205104); 中国中医科学院西苑医院能力提升项目(XYZX0303-07); 中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项(ZZ16-YQ-002)

✉ 通讯作者: wfy811@163.com

行归纳和比较，为该领域研究者提供更清晰的诱导 GERD 不同亚型的动物模型的思路 and 依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索

以题名、摘要、主题词同时包含疾病术语（包括 GERD、RE、NERD、BE）和动物模型相关术语（如造模、模型以及鼠、兔等动物模型）的中文、英文在中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、Web of Science 和 PubMed 数据库中检索涉及构建 GERD 动物模型的实验性研究性文献，检索范围为 2014 年 1 月 1 日至 2024 年 1 月 27 日。

1.2 纳入标准

1) 在体动物实验类研究；2) 动物模型的疾病类型明确为 GERD 中的 RE、NERD 或 BE；3) 造模方法及过程记录明确。

1.3 排除标准

1) 排除重复文献，仅保留造模过程记录最全的 1 篇；2) 学位论文、会议论文；3) 无法获取全文的文献。

1.4 文献筛选与资料提取、分析

应用 NoteExpress v3.9.0.9640 软件和 Excel 2019 软件进行文献筛选和信息录入，以疾病主题为分类依据进行信息提取。提取的信息包括动物品系、性别、造模方法（包括中医病证结合模型）、造模周期、是否开展模型评价（如是，则提取模型评价的方法信息）。在造模方法的提取中，若同一项研究涉及不同方法，则分别记录。

由双人独立地根据纳入和排除标准对检索获得的文献进行筛选与资料提取，若过程出现分歧，则由第三人参与决策。

2 结果

共检索到 1 716 篇文献，最终纳入文献 182 篇，以 RE、NERD 和 BE 为疾病主题的动物模型研究分别有 148 篇、14 篇和 20 篇。

2.1 动物品系和性别

在明确记录动物品系及其性别的文献中，RE、NERD 和 BE 的动物模型分别涉及 6 种、3 种和 4 种动物品系；在 RE 和 NERD 研究中，SD 大鼠最常见，其次是 Wistar 大鼠，而 C57BL/6 小鼠在 BE 研究中最常见，详见表 1。有 161 篇文献明确提及实验动物的性别，其中雄性动物常被选择，见表 2。

表 1 基于 182 篇文献的 RE、NERD、BE 动物模型动物品系分布情况

Table 1 Distribution of animal strains in reflux esophagitis (RE), nonerosive reflux disease (NERD), Barrett's esophagus (BE) animal models based on 182 articles

模型（文献篇数）	动物品系	频次（%）
RE（148）	SD 大鼠	88（59.46）
	Wistar 大鼠	50（33.78）
	新西兰白兔	4（2.70）
	Fisher 344 大鼠	1（0.68）
	豚鼠	1（0.68）
	家兔	1（0.68）
NERD（14）	SD 大鼠	9（64.29）
	瑞士小鼠	3（21.43）
	Wistar 大鼠	2（14.29）
BE（20）	C57BL/6 小鼠	11（55.00）
	Wistar 大鼠	4（20.00）
	SD 大鼠	3（15.00）
	CB6F1 小鼠	1（5.00）
	犬	1（5.00）

注：RE，反流性食管炎；NERD，非糜烂性反流病；BE，巴雷特食管。

表 2 基于 161 篇文献的 RE、NERD、BE 动物模型动物性别分布情况

Table 2 Distribution of genders in reflux esophagitis (RE), nonerosive reflux disease (NERD), Barrett's esophagus (BE) animal models based on 161 articles

模型（文献篇数）	动物性别	频次（%）
RE（135）	雄性	111（82.22）
	雌雄皆有	24（17.78）
NERD（14）	雄性	11（78.57）
	雌性	3（21.43）
BE（12）	雄性	10（83.33）
	雌性	1（8.33）
	雌雄皆有	1（8.33）

注：RE，反流性食管炎；NERD，非糜烂性反流病；BE，巴雷特食管。

2.2 造模方法和周期

本研究分别提取到 28 种（共出现 158 次）RE、5 种（共出现 14 次）NERD 和 13 种（共出现 25 次）BE 构建动物模型的方法。对各亚型合计频次≥2 的动物模型方法进行分析，表 3 示，RE、NERD 和 BE 动物模型分别有 6 种、3 种和 4 种主要造模方法。前胃结扎+幽门不全结扎（42/158，26.58%）、鸡卵清蛋白（OVA）合氢氧化铝悬液腹腔注射+食管下段酸灌注（8/14，57.14%）和构建白细胞介素 2-白细胞介素 1β（L2-IL-1β）转基因小鼠（7/25，

表 3 基于 182 篇文献的 RE、NERD、BE 动物模型主要（该方法合计频次≥2）造模方法和造模周期的分布情况
Table 3 Distribution of main (subtypes frequency ≥ 2) modeling methods and modeling cycles in reflux esophagitis (RE), nonerosive reflux disease (NERD), Barrett's esophagus (BE) animal models based on 182 articles

模型（方法频次）	造模方法	造模周期	频次（%）	合计频次（%）
RE（158）	前胃结扎+幽门不全结扎	4 小时	1（0.63）	42（26.58）
		2~3 天	4（2.53）	
		5~7 天	3（1.90）	
		10 天	2（1.27）	
		14~16 天	12（7.59）	
		21~22 天	11（6.96）	
		28~30 天	8（5.06）	
		≥35 天	1（0.63）	
	贲门肌部分切开+幽门不全结扎	3~4 天	3（1.90）	36（22.78）
		7~8 天	14（8.86）	
		14~16 天	5（3.16）	
		18~21 天	8（5.06）	
		28~30 天	3（1.90）	
		≥35 天	3（1.90）	
	前胃结扎+幽门完全结扎	4~6 小时	23（14.56）	23（14.56）
	贲门结扎+食管-十二指肠端对侧吻合术（保留胃）	8~9 天	2（1.27）	9（5.70）
		12~15 天	2（1.27）	
		17 天	1（0.63）	
		≥35 天	4（2.53）	
	食管-十二指肠侧对侧吻合术（保留胃）	21 天	1（0.63）	5（3.16）
		28 天	3（1.90）	
		224 天	1（0.63）	
	食管滴注猪胆汁+盐酸	2~5 天	2（1.27）	5（3.16）
		17 天	3（1.90）	
NERD（14）	鸡卵清蛋白合氢氧化铝悬液腹腔注射+食管下段酸灌注	14 天	8（57.14）	8（57.14）
		28 天	2（14.29）	
	前胃结扎+幽门不全结扎	5 小时	1（7.14）	2（14.29）
		7 天	1（7.14）	
BE（25）	L2-IL-1β转基因小鼠+诱导剂	360 天	6（24.00）	7（28.00）
		390 天	1（4.00）	
	食管-空肠侧对侧吻合术	112 天	1（4.00）	4（16.00）
		180 天	3（12.00）	
	食管-空肠端对侧吻合术（保留胃）	224 天	1（4.00）	3（12.00）
		364 天	1（4.00）	
		420 天	1（4.00）	
	食管-空肠端对端吻合术（胃全切）	180 天	2（8.00）	2（8.00）

注：RE，反流性食管炎；NERD，非糜烂性反流病；BE，巴雷特食管；L2-IL-1β，白细胞介素 2-白细胞介素 1β。

28.00%) 分别是诱导 RE、NERD 和 BE 动物模型最常见的方法。诱导 RE 和 NERD 动物模型的造模周期中位数均是 14 天，BE 动物模型造模周期中位数则是 180 天。

2.3 模型评价标准

在构建 GERD 的动物模型中，分别有 11(11/148, 7.43%) 篇^[17-27] RE 研究、3 (3/14, 21.43%)

篇^[16, 28-29] NERD 研究和 20 (20/20, 100.00%)^[30-49] 篇 BE 研究结合病理学对模型进行了验证，大多数研究通过动物的一般特征和存活情况判断模型成功与否。其中，HE 染色观察食管黏膜层是否存在炎症细胞浸润是评判 RE 模型是否成功最常见的病理学方法 (9/11, 81.82%)^[18-20, 22-27]；在 NERD 动物模型中，常通过电镜下观察食管黏膜层细胞间隙 (2/3,

66.67%)^[16, 28] 是否增宽来评判。相比较 NERD 和 RE, 模型评价在构建 BE 的动物模型中更为常见, 本研究中纳入的 20 篇文献均进行了模型评价, 其中 HE 染色观察食管黏膜是否出现鳞-柱状上皮转化, 以及免疫组化法观察食管黏膜 CDX2 蛋白、MUC2 蛋白和 Ki-67 蛋白等上皮化生、异型增生标志蛋白的表达, 是常用来评判 BE 动物模型是否成功的方法。

2.4 病证结合模型的构建情况

在 RE 和 NERD 中, 分别有 5 (5/148, 3.38%) 篇^[11-15] 和 1 (1/14, 7.14%) 篇^[16] 文献提及构建病证结合动物模型。连续夹尾 7 天在诱导 RE 肝胃不和证动物模型中最常用, 而慢性不可预见性刺激被用来诱导 NERD 肝郁气滞证动物模型, 提示不良心理应激可被用于诱导 GERD 动物模型肝郁类证候, 见表 4 (表中列出的每项研究均仅出现 1 次)。

3 讨论

3.1 实验动物选择

大鼠与小鼠都有来源广泛、容易饲养、实验周期短、基因序列与人类高度相似等优势。小鼠易于开展基因结构重建, 如 C57BL/6 小鼠被广泛用于构建 BE 动物模型 L2-IL-1 β 转基因小鼠。在 RE 和 NERD 的动物模型中, 大鼠更加常用, 这可能与大鼠体积较大, 易于开展手术和组织观察有关。SD 大鼠由 Wistar 大鼠开发而来, 两者在生长发育速度、繁殖能力和自发性肿瘤发生率方面并无明显差异, 但研究发现 SD 大鼠比 Wistar 大鼠食物转化率更高, 药代动力学改变更加明显^[50], 而高脂饮食诱导的 Wistar 大鼠更易形成肥胖模型, 往往表现出稳定且可重复的行为反应^[51-52], 提示 SD 大鼠更适合用于探究药物疗效机制, 而 Wistar 大鼠可能更适合用于探究以肥胖为诱因的疾病的病理机制。

在三种亚型中, 雄性动物均被选择最多, 这可能与雌激素被发现具有抗炎作用, 可能会影响模型成功率有关^[53]。

3.2 造模方法选择

RE、NERD 和 BE 动物模型的构建方法可分为手术造模和非手术造模两类, 前胃结扎+幽门不全结扎、前胃结扎+幽门结扎、贲门肌部分切开+幽门不全结扎、食管-十二指肠吻合术和食管-空肠吻合术是较为常见的术式。幽门不全结扎通过限制胃内容物通过, 增加胃内压力, 常与前胃结扎或贲门肌部分切开联合用来构建慢性 RE 动物模型。幽门不全结扎方式大致可以分为 2 种, 第一种是用不同规格的导管环包裹幽门环使其口径缩小, 根据 Omura 等^[54] 对慢性 RE 动物模型开展的研究, 在 16-Fr、18-Fr 和 20-Fr 导管环中 18-Fr 导管环缩小幽门口径后模型的动物生存率 (100%) 和成功率 (100%) 最高, 因此目前研究多采用 18-Fr 导管环。第二种是使用不可吸收缝合线缝合部分幽门口径^[55], 为保证缝合口径的一致性, 这种方法对操作者的缝合技术和精细程度要求较高, 因此目前大部分研究多采用第一种方法。在急性模型的研究上, 有研究^[56-58] 发现急性模型的构建关键是幽门完全结扎, 将前胃结扎联合幽门完全结扎诱导急性 RE 动物模型, 成模时间在 4~6 小时。

食管-十二指肠吻合术和食管-空肠吻合术是常见的消化道结构重建手术, 前者手术的核心目的是引导胃内容物反流入食管, 后者则是通过延长幽门口到吻合口的距离, 确保十二指肠乳头分泌的胆汁最大程度地流入食管。目前常见的食管-十二指肠或空肠吻合术式大致可以分为三种: 第一、第二种是直接将食管与十二指肠或空肠进行侧对侧或端对侧吻合^[59-62], 目的是引导胃内容物和胆汁酸混合

表 4 基于文献的 RE、NERD、BE 病证结合模型的构建情况分析

Table 4 Construction of disease-syndrome combination model of reflux esophagitis (RE), nonerosive reflux disease (NERD), Barrett's esophagus (BE) based on literature				
模型	动物品系	中医证型	造模方法	造模周期
RE	SD 大鼠	肝胃不和证	前胃结扎+幽门不全结扎+夹尾刺激 ^[11]	14 天
			幽门不全结扎+夹尾刺激 ^[12]	14 天
		脾虚证	贲门肌部分切开+幽门不全结扎 ^[13]	5 天
	Wistar 大鼠	脾虚证	前胃结扎+幽门不全结扎+大黄灌胃 ^[14]	21 天
		浊毒内蕴证	贲门肌部分切开+幽门不全结扎+高热潮湿环境+高糖高脂饮食 ^[15]	21 天
NERD	SD 大鼠	肝郁气滞证	鸡卵清蛋白合氢氧化铝混合悬液腹腔注射+食管下段酸灌注+慢性不可预见性刺激 ^[16]	21 天

注: RE, 反流性食管炎; NERD, 非糜烂性反流病; BE, 巴雷特食管。

物流入食管；第三种是在切断胃食管连接处并切除胃的基础上，将食管横切面与十二指肠或空肠横切面进行端对端吻合，目的是仅引导胆汁酸反流入食管^[30, 36, 46]。在 Sun 等^[46]的研究中，食管-空肠侧对侧吻合术诱导 BE 动物模型的成功率为 46.10%，食管-空肠端对端吻合术为 50.00%；大鼠饮用盐酸和胃蛋白酶混合液时的成功率为 0，而仅饮用胆汁酸的成功率为 21.40%，提示胆汁酸是诱导 BE 动物模型的关键，这或许是本研究发现构建 BE 动物模型采用食管-空肠吻合术，而构建慢性 RE 动物模型多采用食管-十二指肠吻合术的原因：食管-空肠吻合术利用空肠在十二指肠乳头下端的位置特点，长期诱导胆汁酸反流入食管，而食管-十二指肠吻合术则以诱导流入十二指肠的胃酸反流入食管为目的。

除手术诱导 BE 外，构建 L2-IL-1 β 转基因小鼠也是诱导 BE 动物模型的重要方式，是目前最常用的方法。该方法最早被验证可用于诱导 BE 动物模型是在 Quante 等的研究^[63]中，该研究发现 12~15 月龄的 L2-IL-1 β 转基因小鼠的食管发生了 BE 样改变，而伴随研究的深入，他莫昔芬、高脂饮食和 0.2% 的脱氧胆酸等被发现能够促进 L2-IL-1 β 转基因小鼠食管 BE 样改变的发生^[32, 37, 41]。不同的是，角蛋白 14-尾型同源盒转录因子 2 和 L2-IL-1 β 双转基因小鼠被发现食管 BE 样化生的结节数量减少，这被认为可能与 K14-Cdx2 转基因通过增加发育中鳞-柱交接部线化生中的凋亡有关^[43]。另外，沉默鳞状细胞转录因子、分化标志物 p63 蛋白联合过表达柱状细胞转录因子和分化标志物 CDX2 蛋白也被发现能够诱导 BE 发生^[33, 54, 64]。

相比较手术在诱导 RE 和 BE 动物模型中的常见性，非手术法更常用于复制 NERD 表型。既往研究表明，高血糖^[65-66]能够导致食管运动功能障碍引起反流，心理压力^[67-68]可能通过脑肠轴参与 NERD 的内脏超敏反应，导致低强度酸刺激也可以引起患者明显的烧心症状，两者都被认为是反流的危险因素。有研究^[69]通过约束水浸模拟压力环境造成大鼠心理应激，最终发现水浸大鼠 20 小时可诱导应激性胃溃疡的发生，这个发现被运用到诱导 NERD 动物模型中。另有研究^[70-71]将大鼠心理应激的时间缩短，即分别将约束水浸的时间缩短至 2 小时/天和最后一天水浸 3.5 小时，联合大鼠自由饮用果糖水 28 天后均成功构建了 NERD 的动物模型。OVA 腹腔注射联合食管酸灌注是目前国内研究中

最常用的构建 NERD 动物模型的方式，OVA 作为一种过敏原被注射到大鼠腹腔内直接引起大鼠内脏高敏感，联合食管酸灌注可复制食管黏膜微炎症反应，与通过引发大鼠高血糖诱发 NERD 相比较，这种方式周期更短，仅为 14 天。

本研究对以 GERD 亚型—RE、NERD 和 BE 为主题构建动物模型的研究进行了整理和分析，发现 RE 的动物模型以食管黏膜层结构损伤、胃内容物反流或混合反流为造模关键；NERD 的动物模型以食管黏膜微炎症、内脏高敏感和心理问题为造模关键；BE 的动物模型以食管黏膜长期炎症刺激和胆汁酸反流为造模关键，未来研究者在开展动物研究时可以本研究汇总结果作为参考，选择适合自己研究目的、研究环境的造模方法以增强动物模型的适宜性。本研究也有一些局限性，比如仅 6 篇文献涉及中医病证结合模型的构建，且方法各异。这些模型虽初步模拟了“病”与“证”的结合，但存在着证候造模方法单一，缺乏对中医病因（如情志、饮食劳倦）的系统模拟；评价标准缺失，缺乏中医证候的特异性评价（如舌象、脉象、行为学表征）；机制研究不足，如肝郁气滞与 NERD 内脏高敏感的神经-内分泌机制的不足，未来可尝试多维度造模，结合中医病因理论，设计复合造模方法；采用中西医结合评价，引入中医四诊信息联合病理指标；并聚焦“病证结合”靶点（如脑肠轴、免疫-代谢网络），为中药复方研究提供依据。

参考文献

- [1] 李娜, 汤铭昱. 1990-2021 年中国胃食管反流病疾病负担分析[J]. 胃肠病学, 2024, 29(5): 268-275.
- [2] GHARAHKHANI P, TUNG J, HINDS D, et al. Chronic gastroesophageal reflux disease shares genetic background with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25 (4): 828-835.
- [3] RANTANEN TK, SALO JA. Gastroesophageal reflux disease as a cause of death: analysis of fatal cases under conservative treatment [J]. Scand J Gastroenterol, 1999, 34 (3): 229-233.
- [4] TAN X, WANG S, WU F, et al. Bidirectional correlation between gastroesophageal reflux disease and sleep problems: a systematic review and meta-analysis [J]. PeerJ, 2024, 12: e17202. doi: 10.7717/peerj.17202.
- [5] ZHAN ZQ, HUANG ZM, ZHOU HB, et al. Gastroesophageal reflux disease with 6 neurodegenerative and psychiatric disorders: genetic correlations, causality, and poten-

- tial molecular mechanisms [J]. J Psychiatr Res, 2024, 172: 244–253. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.02.030.
- [6] XU C, NIU X. Progress on the mechanism of visceral hypersensitivity in nonerosive reflux disease[J]. Gastroenterol Res Pract, 2022, 2022: 4785077. doi: 10.1155/2022/4785077.
- [7] YE B, WANG Y, LIN L, et al. Sex-based differences in pH parameters and esophageal impedance of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Front Med, 2021, 8: 629302. doi: 10.3389/fmed.2021.629302.
- [8] CHEN YH, JIANG Y, WEI JJ, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids protect esophageal epithelial cells from acid exposure[J]. Food Res Int, 2022, 162(Pt A): 111943.
- [9] COLLEYPRIEST BJ, PALMER RM, WARD SG, et al. Cdx genes, inflammation and the pathogenesis of Barrett's metaplasia [J]. Trends Mol Med, 2009, 15 (7): 313–322.
- [10] WANG DH, TIWARI A, KIM ME, et al. Hedgehog signaling regulates FOXA2 in esophageal embryogenesis and Barrett's metaplasia [J]. J Clin Invest, 2014, 124 (9): 3767–3780.
- [11] 唐杜鹏, 陈朝元. 疏降饮对肝胃不和型反流性食管炎大鼠食管黏膜炎症的影响 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33 (14): 2241–2243.
- [12] 孟子惠, 白光, 姜巍, 等. 疏肝利胆和胃方对反流性食管炎大鼠 IL-8 及 VIPmRNA 表达影响的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40 (9): 120–124.
- [13] 卞昊宇, 张立平, 王炳然, 等. 健脾降逆方治疗脾虚型反流性食管炎的机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32 (5): 621–625.
- [14] 陈健海, 乔大伟, 李玉芳, 等. 六君子合旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠食管 Cajal 间质细胞及干细胞因子/c-kit 通道的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (6): 716–722.
- [15] 赵艳, 霍永利, 冯玉彦, 等. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响 [J]. 河北中医, 2015, 37 (9): 1360–1362, 1365.
- [16] 贾越博, 李晶, 赵佳琪, 等. 疏肝降逆和胃方抑制 NGF/TrkA 信号通路改善非糜烂性胃食管反流肝郁气滞证大鼠的中枢敏化作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34 (8): 1034–1040.
- [17] 陈昶洲, 李莉, 张雯, 等. 马齿苋多糖对反流性食管炎大鼠的作用及相关机制实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52 (6): 651–654.
- [18] 马琼, 闫龙腾, 赵茜, 等. 砂仁对反流性食管炎大鼠食管黏膜的保护作用 [J]. 西部中医药, 2023, 36 (10): 1–6.
- [19] 徐心怡, 杨欣, 梁国强, 等. 祛瘀护膜剂调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路对 RE 模型大鼠食管黏膜修复的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38 (4): 315–322.
- [20] 黄雨晴, 周易, 黄鹤, 等. 清郁和降汤对反流性食管炎模型大鼠食管组织 LPS/TLR4/NF- κ B 通路及食管黏膜屏障的影响 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (22): 2170–2178.
- [21] 年媛媛, 刘晓红, 孟宪梅, 等. TRPV1、CRF1 在反流性食管炎大鼠下丘脑和食管组织中的表达 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30 (10): 1121–1126.
- [22] 闫龙腾, 马琼, 胡冬雄, 等. 砂仁对反流性食管炎大鼠食管的保护作用及其机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32 (6): 1332–1335.
- [23] 李有连, 张秉丽, 霍成英. 桔梗总皂苷对反流性食管炎大鼠食管黏膜损伤的修复作用及对 TLR4/NF- κ B 通路的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27 (10): 27–31.
- [24] 黄桢, 徐明英, 夏雪皎, 等. 旋覆代赭汤对胆碱能抗炎通路相关 RE 大鼠炎症因子的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37 (5): 386–389.
- [25] 林海玲, 李国坚, 吴继周. 磷酸铝凝胶、康复新液对溶血卵磷脂相关反流性食管炎模型大鼠食管组织学和 IL-8、PGE2 的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35 (4): 573–577.
- [26] 王斌, 张伟, 仇明, 等. 应用 Forley 导尿管建立兔反流性食管炎模型 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36 (7): 741–746.
- [27] TAN JC, CUI WX, HENG D, et al. ERK1/2 participates in regulating the expression and distribution of tight junction proteins in the process of reflux esophagitis [J]. J Dig Dis, 2014, 15 (8): 409–418.
- [28] 刘佳丽, 寇富舜, 谢春娥, 等. 和胃降逆方对卵清蛋白联合酸灌注诱导非糜烂性反流病大鼠食管黏膜中 PAR2、SP、CGRP 蛋白表达的影响 [J]. 环球中医药, 2020, 13 (2): 187–193.
- [29] 刘佳丽, 寇富舜, 石磊, 等. 和胃降逆方对非糜烂性反流病大鼠食管黏膜组织中肥大细胞类胰蛋白酶及相关因子表达的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36 (10): 901–906, 911.
- [30] 唐丽明, 宋宁, 张桂贤, 等. 加味旋覆代赭汤对非酸反流所致慢性食管病变大鼠肠化及 CDX2、DLK1 表达的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26 (1): 2–7.
- [31] HASEBE K, YAMAZAKI K, YAMAGUCHI J, et al. Trefoil factor 1 inhibits the development of esophageal adenocarcinoma from Barrett's epithelium [J]. Lab Invest, 2022, 102 (8): 885–895.
- [32] KUNZE B, MIDDELHOFF M, MAURER HC, et al. Notch signaling drives development of Barrett's metapla-

- sia from Dclk1-positive epithelial tuft cells in the murine gastric mucosa [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 4509.
- [33] FANG Y, LI W, CHEN X. P63 deficiency and CDX2 overexpression lead to Barrett's-like metaplasia in mouse esophageal epithelium [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66 (12): 4263–4273.
- [34] MAJKA J, WIERDAK M, SZLACHČIC A, et al. Interaction of epidermal growth factor with COX-2 products and peroxisome proliferator-activated receptor- γ system in experimental rat Barrett's esophagus [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318 (3): G375–G389.
- [35] NARANJO JD, SALDIN LT, SOBIESKI E, et al. Esophageal extracellular matrix hydrogel mitigates metaplastic change in a dog model of Barrett's esophagus [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (27): eaba4526.
- [36] XIA Y, FANG Y, ZHANG H, et al. Role of kruppel-like factor 5 in deoxycholic acid-mediated intestinal trans-differentiation of esophageal squamous epithelium [J]. *J Cancer*, 2019, 10 (22): 5597–5607.
- [37] MÜNCH NS, FANG HY, INGERMANN J, et al. High-fat diet accelerates carcinogenesis in a mouse model of Barrett's esophagus via interleukin 8 and alterations to the gut microbiome [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (2): 492–506, e2.
- [38] KANAI S, MUKAISHO K, YOSHIDA S, et al. Host factors influence Barrett's carcinogenesis: findings from a mouse gastroduodenal reflux model [J]. *Esophagus*, 2019, 16(3): 264–271.
- [39] WEN H, LIU T, LIU H, et al. An improved surgical procedure to establish a gastroesophageal reflux model with a high incidence of Barrett's esophagus in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (5): 3863–3868.
- [40] ZHANG C, MA T, LUO T, et al. Dysregulation of PARP1 is involved in development of Barrett's esophagus [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (9): 982–990.
- [41] LEE Y, URBANSKA AM, HAYAKAWA Y, et al. Gastrin stimulates a cholecystokinin-2-receptor-expressing cardia progenitor cell and promotes progression of Barrett's-like esophagus [J]. *Oncotarget*, 2016, 8 (1): 203–214.
- [42] KONG J, WHELAN KA, LACZKÓ D, et al. Autophagy levels are elevated in Barrett's esophagus and promote cell survival from acid and oxidative stress [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55 (11): 1526–1541.
- [43] KONG J, SAI H, CRISSEY MA, et al. Immature myeloid progenitors promote disease progression in a mouse model of Barrett's-like metaplasia [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (32): 32980–33005.
- [44] KOHATA Y, NAKAHARA K, TANIGAWA T, et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 (9): 2654–2661.
- [45] REALDON S, DASSIE E, FASSAN M, et al. In vivo molecular imaging of HER2 expression in a rat model of Barrett's esophagus adenocarcinoma [J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28 (4): 394–403.
- [46] SUN D, WANG X, GAI Z, et al. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (2): 1384–1392.
- [47] PHAM TH, GENTA RM, SPECHLER SJ, et al. Development and characterization of a surgical mouse model of reflux esophagitis and Barrett's esophagus [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18 (2): 234–241.
- [48] MARI L, MILANO F, PARIKH K, et al. A pSMAD/CDX2 complex is essential for the intestinalization of epithelial metaplasia [J]. *Cell Rep*, 2014, 7 (4): 1197–1210.
- [49] TERABE F, AIKOU S, AIDA J, et al. Columnar metaplasia in three types of surgical mouse models of esophageal reflux [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4 (1): 115–123.
- [50] GARCÍA-LÓPEZ P, PÉREZ-URIZAR J, IBARRA A, et al. Comparison between Sprague-Dawley and Wistar rats as an experimental model of pharmacokinetic alterations induced by spinal cord injury [J]. *Arch Med Res*, 1996, 27 (4): 453–457.
- [51] MIRANDA J, ESEBERRI I, LASA A, et al. Lipid metabolism in adipose tissue and liver from diet-induced obese rats: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley strains [J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74 (4): 655–666.
- [52] ACERO-CASTILLO MC, ARDILA-FIGUEROA MC, BOTELHO DE OLIVEIRA S. Anhedonic type behavior and anxiety profile of Wistar-UIS rats subjected to Chronic social isolation [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 663761. doi: 10.3389/fnbeh.2021.663761.
- [53] BELBOUL A, ASHWORTH J, FADEL A, et al. Estrogen induces the alternative activation of macrophages through binding to estrogen receptor- α [J]. *Exp Mol Pathol*, 2025, 143: 104971. doi: 10.1016/j.yexmp.2025.104971.
- [54] OMURA N, KASHIWAGI H, CHEN G, et al. Establishment of surgically induced chronic acid reflux esophagitis in rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34 (10): 948–953.

- [55]XU TT, LI L, GENG L, et al. Peripheral and central pathophysiological changes in a new rat model of acid reflux combined with mental stress [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(6): e14360.
- [56]AZEEMUDDIN MM, NARENDRA MM, MALLAPPA O, et al. Herbal combination 'HAGE-101912' ameliorates gastroesophageal reflux disease in rats [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2023, 15 (4): 212–218.
- [57]矫喜梅, 宫兆燕, 董林, 等. 注射用左旋泮托拉唑钠对大鼠单纯反流性食管炎的影响 [J]. *医学综述*, 2018, 24 (16): 3312–3315.
- [58]MAGIEROWSKA K, BAKALARZ D, WÓJCIK D, et al. Evidence for cytoprotective effect of carbon monoxide donor in the development of acute esophagitis leading to acute esophageal epithelium lesions [J]. *Cells*, 2020, 9 (5): 1203.
- [59]房渝, 黄春, 温剑虎, 等. NF- κ B 信号通路的激活在胃食管反流破坏食管黏膜上皮屏障功能机制中的作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42 (9): 1119–1125.
- [60]ZHANG D, WANG Z, MA L, et al. Local injection of adipose-derived mesenchymal stem cells in silk fibroin solution on the regeneration of lower esophageal sphincter in an animal model of GERD [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 993741. doi: 10.3389/fcell.2023.993741.
- [61]WU P, ZHOU L, LI YJ, et al. Protective effects of quercetin against chronic mixed reflux esophagitis in rats by inhibiting the nuclear factor- κ B p65 and interleukin-8 signaling pathways [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16 (6): 319–326.
- [62]WESTRA WM, STRAUB D, MILANO F, et al. Inhibition of the BMP pathway prevents development of Barrett's-associated adenocarcinoma in a surgical rat model [J]. *Dis Esophagus*, 2022, 35(5): doab072.
- [63]QUANTE M, BHAGAT G, ABRAMS JA, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21 (1): 36–51.
- [64]WANG X, OUYANG H, YAMAMOTO Y, et al. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia [J]. *Cell*, 2011, 145 (7): 1023–1035.
- [65]PROMBERGER R, LENGELINGER J, RIEDL O, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in type 2 diabetics: symptom load and pathophysiologic aspects-a retro-pro study [J]. *BMC Gastroenterology*, 2014, 14: 132. doi: 10.1186/1471-230X-13-132.
- [66]NISHIDA T, TSUJI S, TSUJII M, et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19: 258–265. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03288.x.
- [67]BRAVO JA, DINAN TG, CRYAN JF. Alterations in the central CRF system of two different rat models of comorbid depression and functional gastrointestinal disorders [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14 (5): 666–683.
- [68]MIDENFJORD I, POLSTER A, SJÖVALL H, et al. Anxiety and depression in irritable bowel syndrome: exploring the interaction with other symptoms and pathophysiology using multivariate analyses [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(8): e13619.
- [69]TAKAGI K, KASUYA Y, WATANABE K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1964, 12: 465–472. doi: 10.1248/cpb.12.465.
- [70]ALTIERI MS, SHROYER KR, PRYOR A, et al. The association between sleeve gastrectomy and histopathologic changes consistent with esophagitis in a rodent model [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11 (6): 1289–1294.
- [71]XIE W, AN L, LIU Z, et al. Therapeutic effect of polaprezinc on reflux esophagitis in the rat model [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68 (8): 3283–3292.

Analysis of Animal Model Construction Methods of Different Subtypes of Gastroesophageal Reflux Disease Based on Literature

LYU Mi¹, HUANG Kaiyue¹, WANG Xiaokang¹, WANG Yuqian², QIAO Xiyun¹, LYU Lin¹, CHE Hui¹, LIU Shan¹, WANG Fengyun¹

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To collate and compare the characteristics and differences in the methods for constructing animal models of different subtypes of gastroesophageal reflux disease (GERD) based on literature, providing a reference for researchers in this field regarding animal model construction. **Methods** Experimental studies related to GERD including reflux esophagitis (RE), nonerosive reflux disease (NERD) and Barrett's esophagus (BE) model construction from January 1, 2014 to January 27, 2024, were retrieved from databases such as CNKI, Wanfang, VIP, Web of Science, and Pubmed. Information on animal strains, genders, modeling methods including disease-

syndrome combination models, modeling cycles were extracted; for studies with model evaluation, the methods of model evaluation were also extracted; then analyzing all those information. **Results** A total of 182 articles were included. SD rats were most frequently selected when inducing animal models of RE (88/148, 59.46%) and NERD (9/14, 64.29%). For BE, C57BL/6 mice were most commonly used (11/20, 55.00%). Male animals (RE: 111/135, 82.22%; NERD: 11/14, 78.57%; BE: 10/12, 83.33%) were the most common gender among the three subtypes. The key to constructing RE animal models lies in structural damage to the esophageal mucosal layer, gastric content reflux, or mixed reflux, among which forestomach ligation + incomplete pylorus ligation (42/158, 26.58%) was the most common modeling method; the key to constructing NERD animal models lies in micro-inflammation of the esophageal mucosa, visceral hypersensitivity, and emotional problems, and intraperitoneal injection of a mixed suspension of ovalbumin and aluminum hydroxide combined with acid perfusion in the lower esophagus (8/14, 57.14%) was the most common modeling method; the key to constructing BE animal models lies in long-term inflammatory stimulation of the esophageal mucosa and bile acid reflux, and constructing interleukin 2-interleukin 1 β transgenic mice (7/25, 28.00%) was the most common modeling method. Adverse psychological stress was the most common method for inducing liver depression. **Conclusions** The construction key principles and methodologies for RE, NERD, and BE animal models exhibit significant differences. Researchers should select appropriate models based on subtype characteristics (e. g. , RE focusing on structural damage , NERD emphasizing visceral hypersensitivity). Current studies show insufficient exploration of traditional Chinese medicine disease-syndrome combination models. Future research needs to optimize syndrome modeling approaches (e. g. , composite etiology simulation) and establish integrated Chinese-Western medicine evaluation systems to better support mechanistic investigations of traditional Chinese medicine.

Keywords animal models; gastroesophageal reflux disease; reflux esophagitis; nonerosive reflux disease; Barrett's esophagus; model evaluation; literature research

(收稿日期: 2024-12-24; 修回日期: 2025-04-30)

[编辑: 焦 爽]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”, 2023 年再次入选“T1 级中医药英文科技期刊目录”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.cn> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。联系电话: 010-64089190。

联系地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。