

建立三种大鼠反流性食管炎模型的方法

王瑞华^{1,2}, 欧阳钦², 陈 曦², 李国栋², 向军英²

(1. 浙江大学邵逸夫临床医学研究所, 医学院邵逸夫医院消化科, 浙江 杭州 310016;
2. 四川大学华西医院消化科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的: 建立三种大鼠反流性食管炎动物模型, 探讨模型制作的方法和经验。方法: 8周龄雄性Sprague Dawley大鼠70只, 随机分为A、B、C、D 4组, A组20只采用食管空肠吻合, B组20只采用食管十二指肠吻合, C组20只采用全胃切除加食管空肠吻合, 三种手术方式建立大鼠胃空肠食管反流、胃十二指肠食管反流、空肠食管反流动物模型, D组10只为假手术组。结果: 完成实验后, 大鼠的存活率为72.9%(51/70)。A组死亡6只, B组死亡7只, C组死亡6只, 三组动物模型死亡率无显著性差异。术后第12周, 炎症发生率三组均为100.0%; 糜烂、溃疡发生率分别为: A组11/14(78.6%), B组10/13(76.9%), C组3/14(21.4%); 鳞状上皮异型增生发生率为: A组10/14(71.4%), B组10/13(76.9%), C组5/14(35.7%); Barrett食管发生率为: A组6/14(42.9%), B组5/13(38.5%), C组1/14(7.1%); A组发生食管腺癌1例; D组组织学未见异常。结论: 食管空肠吻合、食管十二指肠吻合、全胃切除加食管空肠吻合三种手术方式均可导致大鼠反流性食管炎, 并有Barrett食管的发生, 其中食管空肠吻合和食管十二指肠吻合方式病变的发生率要高于全胃切除加食管空肠吻合方式。良好的麻醉控制, 正确的吻合方式, 细心的操作, 及时处理并发症及术后护理是成功建立模型的关键。该模型稳定可靠, 为进一步研究反流性食管炎、Barrett食管和食管腺癌打下了基础。

[关键词] 食管肿瘤; Barrett食管/病理学; 食管炎, 消化性/病理学; 腺癌; 疾病模型, 动物
[中图分类号] R 57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)03-0297-08

Establishment of reflux esophagitis models in rats

WANG Rui-hua^{1,2}, OU-YANG Qin², CHEN Xi², LI Guo-dong², XIANG Jun-ying² (1. Sir Run Run Shaw Institute of Clinical Medicine of Zhejiang University, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310016, China; 2. Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To establish animal models of reflux esophagitis in rats. **Methods:** Seventy male Sprague Dawley rats aged 8 weeks were randomly divided into 4 groups; in Group A ($n=20$) esophagojejunostomy was performed to induce a gastro-jejuno-esophageal reflux; in Group B ($n=20$) esophagoduodenostomy was performed to induce a gastro-duodeno-esophageal reflux; in Group C ($n=20$) total gastrectomy plus esophagojejunostomy was performed to induce

收稿日期: 2008-09-16 修回日期: 2009-03-28

作者简介: 王瑞华(1962—), 男, 博士后, 副教授, 硕士, 从事消化系统疾病临床与基础研究。

通讯作者: 欧阳钦(1940—), 男, 教授, 博导, 从事炎症性肠病与肿瘤发病机制研究; E-mail: qin.ouyang@163.com.

a jejunoesophageal reflux; in Group D ($n=10$) only was performed sham operation (control). **Results:** Among 70 rats, 6 died in Group A, 7 died in Group B, 6 died in Group C, and 72.9% (51/70) animals were completed in the study. After 12 weeks the incidence of esophageal inflammation was 100.0%; in Groups A, B and C erosion occurred in 11/14 (78.6%), 10/13 (76.9%), 3/14 (21.4%) of animals, respectively; squamous dysplasia was in 10/14 (71.4%), 10/13 (76.9%), 5/14 (35.7%) of rats, respectively; Barrett's esophagus was in 6/14 (42.9%), 5/13 (38.5%), 1/14 (7.1%), respectively. One esophageal adenocarcinoma was found in Group A; no histological changes were observed in Group D. **Conclusion:** The animal models of reflux esophagitis can be induced by esophagojejunostomy, esophagoduodenostomy or total gastrectomy plus esophagojejunostomy in rats; and the former two surgical modalities are better than the later.

[**Key words**] Esophageal neoplasms; Barrett esophagus/pathol; Esophagitis, peptic/pathol; Adenocarcinoma; Disease models, animal

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009, 38(3):297-304.]

Barrett食管是胃食管反流病的并发症,是食管腺癌的癌前病变^[1-2]。最新研究表明,十二指肠胃食管反流在Barrett食管的发病机制中起着重要作用。胃酸伴有十二指肠液的反流比胃酸单独反流对食管黏膜的损害更严重^[3]。

目前,对于Barrett食管及食管腺癌的研究多数是体外细胞培养方式,对化生及肿瘤发生的分子机制研究起到了很大的作用,但由于细胞培养系统缺乏细胞间的相互作用及与机体内免疫系统的相互反应,不能很好地反映从炎症—Barrett食管—食管腺癌在生物体内发生发展的过程,而使用大鼠食管空肠反流模型比较符合人食管反流性疾病的原理,是进一步研究反流性食管炎—Barrett食管—食管腺癌发生发展的一个重要手段。

1970年, Bremner等^[4]使用狗模型,第一次证实了酸反流可导致食管下段柱状上皮化生,随后Gillen等人进一步证实胃食管反流导致狗食管下段Barrett食管发生^[5]。大鼠反流性食管炎手术模型最早在1962年报道^[6-10]。但术后观察时间较短,未发生Barrett食管和食管腺癌。Kumagai等将大鼠空肠吻合于食管胃连接处,造成胃酸十二指肠液混合反流,并于术后不同时间观察大鼠食管组织学改变。研究显示,随着时间的延长,严重食管炎、Barrett食管和食管腺癌的发生率逐渐升高^[11]。我们采取手术的

方式建立了三种不同术式反流性食管炎大鼠模型,并在文献报道的基础上进行改进。本实验旨在建立稳定、可靠的大鼠反流性食管炎动物模型,探讨模型制作的方法及经验,并在此基础上初步阐明酸、胆汁及十二指肠液在反流性食管炎、Barrett食管、食管腺癌发生发展中所起的作用,为进一步开展Barrett食管的研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料 8周龄性成熟封闭群雄性Sprague Dawley大鼠70只,体重(200±10)g,采用架式笼养,每笼5只。饲养前,饲养室给予紫外线照射消毒,饲养笼给予过氧化乙酸消毒。室内保持恒温为(22±2)℃,湿度为50%~60%,光照、黑暗各12h交替。饲料为标准颗粒饲料,饮水为自来水。

1.2 动物模型的建立方法 70只大鼠随机分为4组。A组:食管空肠吻合组(esophagojejunostomy)20只;B组:食管十二指肠吻合组(esophagoduodenostomy)20只;C组:全胃切除食管空肠吻合组(total gastrectomy and esophagojejunostomy)20只;D组:对照组(shamoperation)10只。大鼠术前24h禁食不禁水。麻醉:氯胺酮80mg/kg,用1ml注射器右后肢肌注麻醉。当大鼠呼吸变缓、均匀,表示麻

醉满意。麻醉成功后,将大鼠仰卧位四肢用夹子固定于手术板上,用止血钳将舌置于口腔外,以保持呼吸道通畅。手术按无菌要求在直视下操作。术野剃毛,用0.5%碘伏消毒术野皮肤,铺洞巾,取腹部剑突正中切口逐层进入腹腔,切口处小出血点用棉棒稍加压迫即可止血,切口约3~4 cm。四种术式具体操作步骤见图1。

A组:食管空肠吻合组。暴露胃,用眼科组织镊将胃提出,剪断肝胃韧带,显露食管,用眼科止血钳仔细游离食管,保留迷走神经(图1a)。以3/0缝合线结扎贲门,于食管下段近贲门处剪断食管,以眼科止血钳轻轻牵拉食管远端以免食管回缩入胸腔。保留全胃。显露Treitz韧带以下4 cm空肠(图1b)。以6/0带线缝合针将食管空肠端侧全层间断吻合,吻合口约3~4 mm(图1c)。

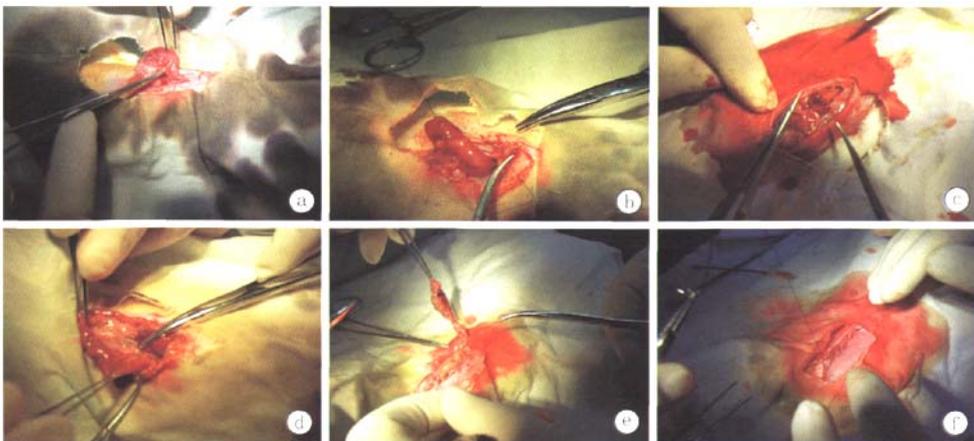
B组:食管十二指肠吻合组。暴露胃,用眼科组织镊将胃提出,剪断肝胃韧带,显露食管,用眼科止血钳仔细游离食管,保留迷走神经,以3/0缝合线结扎贲门,于食管下段近贲门处剪断食管,以眼科止血钳轻轻牵拉食管远端以免

食管回缩入胸腔。保留全胃。显露十二指肠,寻找并确定胆管十二指肠开口处(图1d)。以6/0带线缝合针将食管端侧全层间断吻合于十二指肠胆管开口对侧,吻合口约3~4 mm。

C组:全胃切除食管空肠吻合组。暴露胃,用眼科组织镊将胃提出,剪断肝胃韧带,显露食管,用眼科止血钳仔细游离食管,保留迷走神经,以3/0缝合线结扎贲门,于食管下段近贲门处剪断食管,以眼科止血钳轻轻牵拉食管远端以免食管回缩入胸腔,以3/0缝合线结扎幽门,近幽门处切除胃(图1e)。以3/0缝合线封闭十二指肠远端。显露Treitz韧带以下4 cm空肠,以6/0带线缝合针将食管空肠端侧全层间断吻合,吻合口约3~4 mm。

D组:对照组。开腹后不做任何切除,缝合。

4种术式吻合后,检查腹腔无活动性出血,给予生理盐水1~1.5 ml灌入腹腔。以3/0带线缝合针两层连续缝合关闭腹腔(图1f)。术后保温2 h,大鼠约3 h后清醒,清醒后即可饮水,仍需禁食24 h。饲料给予标准颗粒饲料。术后给予头孢哌酮钠0.1 g/d,肌注3 d。



a: 将胃提出,仔细游离食管,保留迷走神经,剪断食管; b: 确认空肠,进行食管空肠吻合; c: 端侧吻合食管和空肠,吻合口3~4 mm; d: 确认十二指肠; e: 将胃提出,近幽门处结扎十二指肠,切除胃; f: 逐层连续缝合关闭腹腔

图1 大鼠模型手术步骤

Fig. 1 Schematic diagram of surgical procedures used

1.3 观察指标 模型建立后,观察4组大鼠的一般情况,包括大鼠存活情况、精神状态、进食及饮水量、对外界刺激反应及体重。术后12周使用氯胺酮80 mg/kg 麻醉后剖腹处死存活大鼠。自食管上段自吻合口下小肠10 cm处取出,纵行剖开食管,观察大体形态。将食管置于10%甲醛溶液中固定,石蜡包埋,常规HE染色后,光学显微镜下观察组织学改变。

1.4 组织病理学标准

1.4.1 炎症: 上皮组织内炎性细胞浸润。炎症细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞,伴有或不伴有食管壁组织水肿。

1.4.2 上皮过度增生: 食管上皮增厚,超过正常的两倍以上,上皮乳头延长,角化不全,上皮复层结构完整。

1.4.3 基底层细胞增生: 鳞状上皮基底层增厚,超过正常的15%。可伴有组织内囊肿,上皮复层结构完整。

1.4.4 溃疡: 上皮缺失伴炎细胞浸润。

1.4.5 鳞状上皮异型增生: 食管鳞状上皮有带异型性的鳞状细胞组成,核深染及核分裂相增加。鳞状异型增生可涉及鳞状上皮黏膜层但不涉及亚黏膜层。

1.4.6 Barrett食管: 食管鳞状上皮被柱状上皮所取代,化生的柱状上皮包含有刷状缘的吸收细胞和杯状细胞。可见类似于幽门腺的黏膜腺体、潘氏细胞和分泌细胞。在小肠黏膜和化生的柱状黏膜连接处可见缝合线。

1.4.7 腺癌: 黏液腺癌伴有黏膜下组织浸润。

1.5 数据分析 实验结果经SPSS 11.0 统计软件处理。体重变化采用单因素方差分析;病理学改变的发生率采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠存活情况 手术完成麻醉期过后约3 h 大鼠清醒,能翻身起活动,但行动迟缓、无目标,精神较差,对外界刺激淡漠,饮水量较少。术后需禁食24 h。一般于3 d后行动逐渐敏捷,精神恢复正常,饮食、饮水量恢复至正常。术中死亡4只、围手术期死亡9只及第12周试验结束前死亡6只,共死亡19只,死亡率27.1%(19/70),其中吸入性肺炎6只,占31.6%(6/19),吻合口狭窄4只,占21.1%(4/19),麻醉意外死亡3只,占15.8%(3/19),不明原因死亡6只,占31.6%(6/19)。A组、B组、C组分别死亡6、7和6只,三组死亡率无显著性差异($P < 0.05$);对照组无一死亡。

2.2 体重 三组模型建立后,大鼠每两周称体重一次,至12周试验结束。手术后大鼠体重较术前明显下降,体重下降约25~30 g,与对照组相比, $P < 0.05$ 。2周后,体重逐渐上升,至第12周实验结束,A、B二组间差异无显著性($P > 0.05$),但均明显低于C组($P < 0.05$),A、B、C三组均显著低于对照组($P < 0.05$)。见图2。

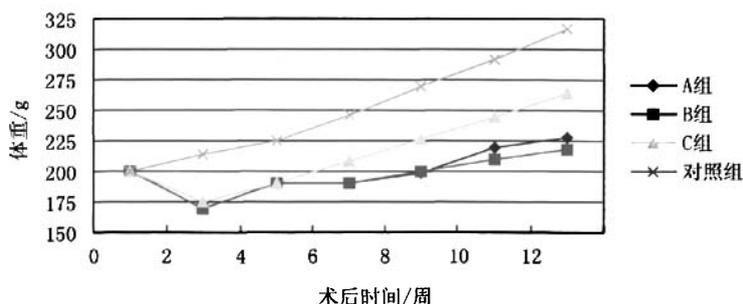


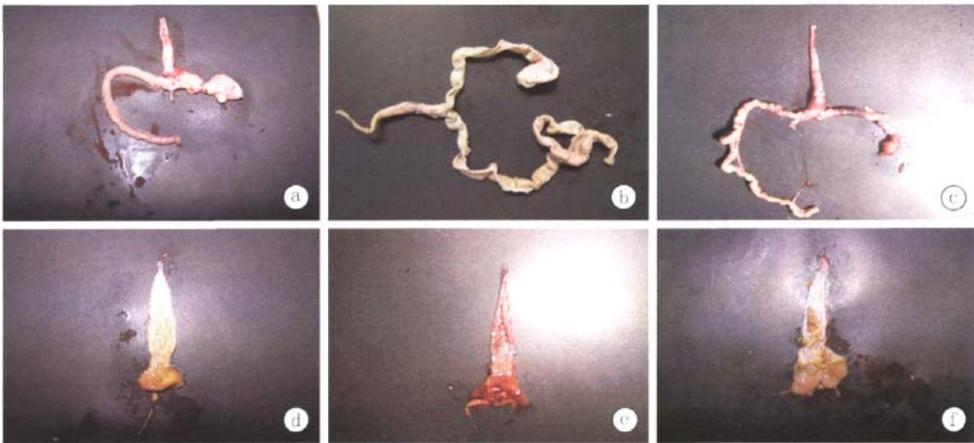
图2 手术前后三组大鼠体重变化曲线

Fig. 2 Changes in body weight in over time in three experimental groups

2.3 大体形态变化 术后第12周A、B、C三组大鼠食管见图3。可见食管下段外观不规则扩张、增粗,食管纵行皱折扭曲(图3a、b、c)。纵行剖开食管,A、B、C三组食管下段管壁增厚、黏膜粗糙,散在分布糜烂及浅表溃疡,中下段食管黏膜如“树皮样”改变,呈现白斑,糜烂及溃疡分布较广泛,有的溃疡深达肌层,部分食管下端黏膜缺失,黏膜增生如结节状(图3d、e、f)。对照组食管外观及食管黏膜无变化。

2.4 组织学改变 组织学改变见表1、图4。炎症:急性和/或慢性炎症,以急性炎症为主,多为中性粒细胞浸润伴组织不同程度的水肿(图4a),A、B、C三组发生率均为100%。糜烂、溃疡:吻合口上方常常出现溃疡,上皮缺失,底部

覆盖渗出物,有的溃疡达肌层(图4b),A、B组发生率高于C组($P < 0.05$),A、B二组发生率无显著性差异($P > 0.05$)。增生:三组均可见食管鳞状上皮异型增生,呈乳头瘤样,食管壁增厚,基底层细胞不同程度增生,上皮乳头增长,角化过度(图4c),A、B二组相比无统计学意义($P > 0.05$),B组显著高于C组($P < 0.05$)。Barrett食管:三组均可见Barrett食管发生(图4d、e),A、B二组相比无显著性差异($P > 0.05$),A组显著高于C组($P < 0.05$)。食管腺癌:食管腺癌为黏液腺癌,可见残留的腺体和吻合口的缝线(图4f)。A组发生1例腺癌,B组和C组未发生。对照组食管上皮未见有组织学改变。



a:食管十二指肠吻合;b:食管空肠吻合;c:食管十二指肠吻合伴胃切除;d:食管十二指肠吻合术后;
e:食管空肠吻合术后;f:食管空肠吻合术伴胃切除术后

图3 吻合后食管大体组织

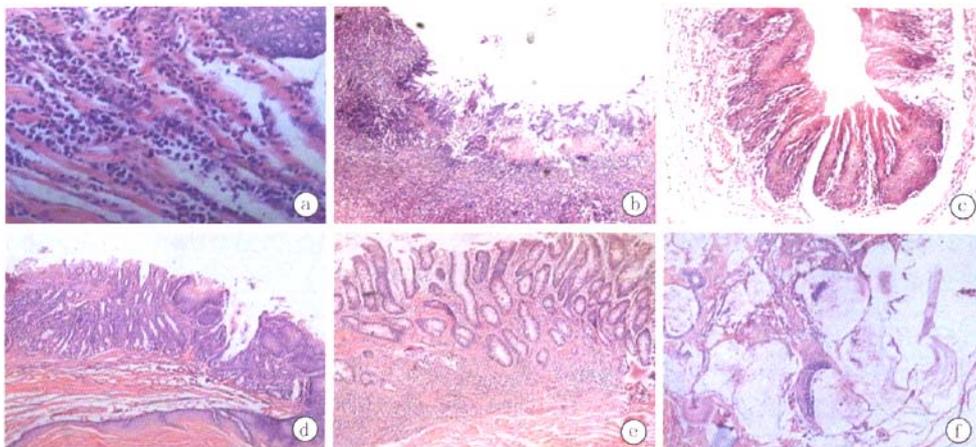
Fig. 3 Appearance of esophagus after surgery

表1 第12周各组大鼠食管上皮组织学改变

Table 1 Incidence esophageal pathological changes in rats 12 weeks after surgery (%)

组别	n	炎症	糜烂、溃疡 ¹	鳞状上皮异型增生 ²	Barrett食管 ³
A组	14	14(100.0)	11(78.6)	10(71.4)	6(42.9)
B组	13	13(100.0)	10(76.9)	10(76.9)	5(38.5)
C组	14	14(100.0)	3(21.4)	5(35.7)	1(7.1)

1:A组与B组相比 $P=0.638$,A组与C组相比 $P=0.004$,B组与C组相比 $P=0.006$; 2:A组与B组相比 $P=0.546$,A组与C组相比 $P=0.064$,B组与C组相比 $P=0.038$; 3:A组与B组相比 $P=0.564$,A组与C组相比 $P=0.038$,B组与C组相比 $P=0.067$



a: 重度炎症(×100); b: 溃疡糜烂(×40); c: 鳞状上皮增生(×40); d: Barrett 食管, 鳞腺混合(×40); e: Barrett 食管(×40); f: 食管黏液腺癌, 可见吻合口缝线及残留腺体(×100)

图4 吻合后12周大鼠食管组织病理学

Fig. 4 Histopathology of esophagus in rats 12 weeks after surgery

3 讨论

3.1 建立大鼠反流性食管炎模型 为了阐明胃酸、十二指肠液等不同反流物对食管黏膜的损害情况,进一步研究 Barrett 食管及食管腺癌,希望建立一个稳定、成熟、可靠的动物模型。为此,本研究建立了三种不同类型反流性食管炎动物模型。①保留胃、保留迷走神经,将食管下端端侧吻合于 Treitz 氏韧带以下 4 cm 处,胃酸与小肠液充分混合后,可反流入食管下段;②保留胃、保留迷走神经,将食管下端端侧吻合于十二指肠胆管开口附近,这样,胃酸和胆汁可同时反流入食管下段;由于保留了迷走神经和幽门,避免了十二指肠反流入胃引发胃炎而影响胃酸的分泌,保证了胃酸分泌的持久性;③切除全胃,将食管下端端侧吻合于 Treitz 韧带以下 4 cm 处,单独小肠液反流入食管。三种不同方式术后均可导致反流性食管炎的发生,而且术后三组大鼠死亡率无显著性差异。术后 12 周,三组大鼠炎症的发生率为 100%,但组织学改变则有不同:糜烂溃疡、鳞状上皮异型增生、Barrett 食管和食管腺癌的发生方面,保留胃食管空肠吻合和保留胃食管十二指肠吻合所导致的胃空肠食管反流、胃十二指肠食管反流高于全胃切

除食管空肠吻合后单独空肠食管反流。在模型的建立方法中,我们在文献报道的基础上进行了改进,将食管下端端侧吻合于十二指肠胆管开口附近,胃酸和胆汁可同时反流入食管下段,使其更接近于人反流的病理生理;再者,大鼠组织学改变发生率和食管空肠吻合术相似。本研究结果显示十二指肠及小肠液体可造成食管黏膜损害,但酸与胆汁共同反流对大鼠食管黏膜造成的损害更严重,这与人 Barrett 食管发病情况相似。

3.2 建立大鼠反流性食管炎模型的体会 与大动物模型相比,大鼠模型具有经济性、可重复性、实验条件易控制、可大规模进行等优点。但大鼠反流性食管炎模型的建立是一项手术要求相对较高的实验技术方法,要建立一个稳定的动物模型并不是一件容易之事,必须经过较长时间的探索和训练才能完成。本实验建立了三种不同术式反流性食管炎大鼠模型,并在文献报道的基础上进行改进,获得了较好效果。

3.2.1 术前准备: 大鼠术前禁食而不禁饮水,可使大鼠术中胃肠道空虚,利于术野显露及手术吻合,术前 1 天喂食糖水防止大鼠因饥饿而使手术时血糖过低,有助于大鼠耐受、完成手术。固定大鼠四肢橡皮筋的力量不宜过紧,大鼠

四肢能自然略微屈曲,保持头后伸位使气道通畅。

3.2.2 麻醉控制:对于建立动物模型而言,良好平稳的麻醉效果对手术的重要性是毋庸置疑的。氯胺酮是一种起效快、失效快、效果确切的麻醉药品,具有剂量易控制、使用方便、价廉等特点,而且毒性小,对大鼠微循环影响较少。但氯胺酮麻醉也有其缺点:肌肉松弛较差,大鼠个体剂量差异较大。有时麻醉深度不够,手术时大鼠不停挣扎,极易造成组织损伤,使手术无法进行。因此,如何恰到好处地控制麻醉是至关重要的。在实验中应注意药物剂量与手术时间的关系,在整个手术过程中应时刻注意观察大鼠呼吸频率、幅度的变化,如出现异常及时采取措施。

3.2.3 术中注意事项:大鼠肠道较细,质地细嫩,在手术中器械的牵拉,极易造成肠道机械性损伤直接影响术后大鼠存活。因此,手术中需注意保护肠道,遵循一定的手术顺序,坚决杜绝因解剖关系不熟悉而反复翻动牵拉肠道。反复翻动牵拉,一方面增加了肠道挫伤、扭曲,造成术后肠梗阻,另一方面易引起大鼠微循环紊乱,是术后24 h死亡的主要原因。我们在实验中采取逆时针手术顺序进行,这种次序可将手术翻动的次数减少到2~3次。在手术过程中,操作一定要轻柔、精确,防止误伤,用生理盐水棉棒协助暴露,尽量少用金属器械直接牵拉非手术部位肠道。

3.2.4 吻合口的处理:食管肠道吻合是手术过程中的关键步骤之一,吻合口的好坏直接影响手术的成败。我们的体会是吻合的成功与否并不取决于吻合口缝针的疏密,而在于是否是食管全层吻合,尤其是食管黏膜层,既要避免遗漏食管黏膜层,又要避免将对侧黏膜层缝上,这是吻合的关键,是避免术后吻合口狭窄和吻合口漏的重要一步。肠道吻合口开始时应为1~2 mm左右,吻合结束时则达3~4 mm,避免吻合开始时肠道开口过大,手术后期随着肠道平滑肌松弛,吻合口扩大,导致食管和肠道端侧不能吻合,以致手术失败。在吻合时,尽量避免长时间钳夹肠壁,以免造成肠壁损伤,要特别注意食管及肠管的走向,防止发生扭转。良好的术

野暴露是进行食管肠道吻合的先决条件。大鼠小肠肠壁较薄,任何附加的张力、拉力都容易造成小肠壁的撕裂,缝合时应细致、轻柔、耐心,避免用组织镊反复长时间夹持肠壁。我们采用的是间断缝合法,从左至右间断缝合食管及肠道全层,共约4~6针,而没有采取一根缝线连续缝合法。本方法缝合速度快,效果肯定,平均手术时间为25 min。

3.2.5 防止手术并发症的发生:术中并发症包括术中呼吸骤停、术中血管损伤、吻合口狭窄。麻醉时应注意氯胺酮剂量,从少量开始,当大鼠麻醉成功后再行手术,不可抢时间手术,很重要的一点是,在整个手术过程中应时刻注意观察大鼠呼吸频率、幅度的变化以及肠管颜色的改变,避免术中盲目追加药物导致麻醉过深、呼吸抑制、呼吸骤停,在整个手术过程中应特别注意预防血管损伤,应熟悉解剖结构,操作轻柔、准确,避免损伤血管。大鼠有效循环血液约8 ml左右,对出血的耐受性较差。一旦出血达1.5 ml以上则大鼠术后难以存活。吻合口狭窄主要是吻合时未吻合食管黏膜层或将对侧黏膜吻合在一起造成的,有时还与食管扭曲、吻合口缝针过多、缝合时缝线收得过紧有关。

3.2.6 抗感染:大鼠对感染的抵抗力较强,但手术本身可导致大鼠机体抵抗力下降,为了避免感染可能导致的动物体内病理生理发生变化,影响实验的准确性、重复性,我们在术中及术后采取给予大鼠抗生素的措施。手术后给予足量抗生素避免术后感染尤其重要,主要是避免腹部切口感染。在预试验中,我们发现大鼠腹部切口因感染而红肿,大鼠因此撕咬缝线造成腹部切口开裂,肠管暴露而至死亡。因此加强围手术期管理,术后抗感染是非常重要的。大鼠死亡的另一原因是吸入性肺炎,因大鼠无呕吐功能,术后食管反流物常反流入肺部造成吸入性肺炎,大鼠术后如果出现精神萎靡,静卧不动,不饮食水,呼吸急促,喘息,有时伴有呛咳,须注意吸入性肺炎的发生,应及时给予足量的抗生素治疗。

3.2.7 补液:本实验没有专门的输液步骤,大鼠术中失血采取补液的措施是无法补救的,预防的措施是仔细操作防止血管损伤,避免失血

而不是补液。在手术过程中采用间断以生理盐水腹腔内喷淋,保证腹腔内湿润,在手术结束时关腹前,向腹腔内喷淋含有抗生素的生理盐水约1 ml。

3.2.8 术后大鼠复温: 冬季术后复温尤为重要,术后给予大鼠烤灯复温,皮毛烘干约2~3 h,视具体情况而定。大鼠约3 h后清醒,能翻身爬起活动,但行动迟缓、无目标,精神较差,对外界刺激淡漠,饮水量较少。待神志清醒,活跃走动时即可撤除烤灯。术后1~3 d大鼠勿进食颗粒固体食物,利于肠道功能恢复,避免肠梗阻发生。

大鼠反流性食管炎模型手术是一多步骤、多环节的手术,要建立稳定可靠的动物模型并非容易之事。有效的麻醉、解剖部位的熟悉,操作的细致、轻柔 and 耐心,都是不可缺少的。认真做好每一步骤,才能最大限度地减少术中、术后各种情况和并发症的发生。围手术期护理尤其重要,否则可能造成前功尽弃。

本研究建立的动物模型成功地诱发了反流性食管炎、Barrett食管和食管腺癌,可作为Barrett食管基础研究可靠的动物模型,为进一步研究人类Barrett食管、食管腺癌打下基础。

References:

- [1] YOUSEF F, CARDWELL C, CANTWELL M M, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(3):237-249.
- [2] MELSTROM L G, M S C I, BENTREM D J, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction after bariatric surgery [J]. *Am J Surg*, 2008, 196(1):135-138.
- [3] KUAR B S, TRIADAFILOPOULOS G. Acid and bile induced PGE₂ release and hyperproliferation in Barrett's esophagus and Cox-2 and PKC-epsilon dependent [J]. *Am J Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology*, 2002, 28(2):G327-G334.
- [4] BREMNER C, LYNCH V, ELLIS F. Barrett's esophagus: congenital or acquired? an experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog [J]. *Surgery*, 1970, 68(1):209-216.
- [5] GILLEN P, KEELING P, BYRNE P, et al. Experimental columnar metaplasia in the canine esophagus [J]. *Br J Surg*, 1988, 75(2):113-114.
- [6] LEVRAT M, LAMBERT R. Esophagitis produced by reflux of duodenal content in rats [J]. *Am J Dig Dis*, 1962, 7:564-573.
- [7] HENNESSY T P, EDLICH R F, BUCHIN R J, et al. Influence on gastroesophageal incompetence on regeneration of esophageal mucosa [J]. *Arch Surg*, 1968, 97(1):105-107.
- [8] SNEYK J, RANK F. Oesophageal tissue reaction to different suture materials: an experimental study in the cat [J]. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978, 12(3):265-273.
- [9] OMURA N, KASHIWAGI H, AOKI T. Changes in gastric hormones associated with gastric outlet obstruction: an experimental study in rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28(7):568-672.
- [10] MUD H J, KRANENDONK S E, OBERTOP H, et al. Active trypsin and reflux oesophaditis: an experimental study in rats [J]. *Br J Surg*, 1982, 69(5):269-272.
- [11] KUMAGAI H, MUKAISHO K, SUGIHARA H, et al. Cell kinetic study on histogenesis of Barrett's esophagus using rat reflux model [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38(7):687-692.

[责任编辑 黄晓花]