

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2018.03.024

# 大鼠慢性痛的行为学评价方法研究进展

瞿先侯<sup>1,2</sup> 朱佳杰<sup>2</sup> 苏晓兰<sup>1</sup> 刘亚欣<sup>1</sup> 张嘉鑫<sup>2</sup> 尹璐<sup>2</sup> 杨敏<sup>2</sup> 魏玮<sup>1</sup>

1.中国中医科学院望京医院脾胃病科,功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室(北京 100102); 2.北京中医药大学研究生院(北京 100029)

**【摘要】** 综述近年有关大鼠慢性疼痛的评价方法。以大鼠行为反应为思路,简述缩足反射、甩尾反射、自发痛行为学检测、热板疼痛实验法、腹壁撤退反射、大鼠面部表情量表的具体实施方法,对这些方法应用情况及不足之处进行了分析,并据此对未来大鼠的测痛方法进行了简单预测。

**【关键词】** 慢性痛; 行为; 评价方法; 综述

## Research progress on behavioral evaluation methods of chronic pain in rats

QU Xianhou<sup>1,2</sup> ZHU Jiajie<sup>2</sup> SU Xiaolan<sup>1</sup> LIU Yaxin<sup>1</sup> ZHANG Jiaxin<sup>2</sup> YIN Lu<sup>2</sup> YANG Min<sup>2</sup> WEI Wei<sup>1</sup>

1.Department of Spleen and Stomach Diseases, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; Beijing Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders, Beijing 100102, China; 2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract:** The paper reviews the evaluation methods of chronic pain in rats in recent years. Based on the behavioral responses of rats, the specific operation, application and inadequacies of the evaluation methods including withdraw claw reflex, tail-flick reflex, spontaneous pain behavior test, hot-plate test, abdominal withdraw reflex and facial expressions scale of rats are briefly described and analyzed, and the brief prediction about the evaluation methods of chronic pain in rats in the future are made.

**Keywords:** chronic pain; behavior; evaluation methods; review

慢性痛属于病理性疼痛,临床上很多疾病都会出现这种症状,如癌痛、溃疡痛、各种炎症性疼痛、手术后痛等,治疗时往往缺乏有效的手段。如以疼痛为首要症状的癌症,有超过 60% 的患者未得到充分控制,而中药外治法在癌痛治疗中有确切疗效<sup>[1]</sup>。目前我国止痛药存在滥用现象,单分子药物的长期使用逐渐暴露其副作用大的缺点<sup>[2]</sup>,而中药的多分子、多靶点的止痛方式可能是今后止痛药物研发的重要方向。在研发止痛药物和止痛方式的基础研究阶段,需要以大鼠为实验对象。因疼痛的主观性,无法对其进行准确的衡量,而需要根据大鼠行为方式观察其疼痛特征。文章通过文献复习,将大鼠慢性疼痛研究中常用的行为学评价方法总结归纳如下。

### 1 基于缩足反射的测痛方法

缩足反射是指大鼠足部受到伤害性刺激时,而发生的抬足、甩足甚至舔足等表现。在大鼠慢性疼痛的行为学评价时,以适当的刺激为条件,观察病理状态下

大鼠的缩足反应,从而测定大鼠缩足反应的阈值。目前以机械痛敏法、热痛敏法最常见。

1.1 机械痛敏 机械痛敏法指当大鼠处于病理性疼痛的状态时(以神经病理性疼痛最常见),轻微刺激即引起大鼠持续痛觉,并产生对刺激敏感性增强及反应阈值降低的“痛觉过敏”症状。测试中常以大鼠的缩足反应为观察对象。测试方法参照 Chaplan<sup>[3]</sup> 的研究,使用 von Fair 丝触压大鼠的后肢足趾皮肤。刺激强度依次设定为 8 个档次,刺激前先让大鼠适应环境 15 min,然后用 von Fair 丝垂直刺激右足掌部,从中间档次开始刺激,每档施加 10 次刺激,以引起 5 次缩足反射的强度作为阈值,再计算 50% 的缩爪阈值。50% 的缩爪阈值 =  $10(\log(X) + k\delta) / 10\ 000$ ,其中 X 代表最终所用的刺激强度; K 代表不同刺激方式的系数;  $\delta$  代表各刺激强度的 log 值的相邻间距的平均数。在正常大鼠,可出现小幅度、短时程的缩足反射;而在神经病理性疼痛的大鼠,则常出现大幅度、长时程的缩足反射,或伴有舔足表现<sup>[4]</sup>。

机械痛敏法常见于各种类型的神经病理性痛的研究中。如司海超<sup>[5]</sup>在探究槲皮素对坐骨神经慢性缩窄性损伤大鼠的神经病理性疼痛的影响时,通过机械痛

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(81774066 81573806)

**【作者简介】** 瞿先侯,男,硕士生,主要从事中医脾胃病临床研究工作

敏、热痛敏方法观察缩足反应的阈值。

徐爽等<sup>[6]</sup>观察右美托咪啶对神经病理性疼痛模型大鼠的疼痛程度影响。腹腔注射给药后,通过观察缩足反射,测定实验组大鼠的机械痛敏的刺激阈值和热痛阈。<sup>[7]</sup>

对于糖尿病引发的神经病理性痛,潘勤等<sup>[8]</sup>运用机械痛敏法评价大鼠的疼痛。当然,机械痛敏法不仅仅用于神经病理性痛的检测,也常用来评价大鼠炎症痛的程度。如在大鼠外周炎症痛模型中,徐龙生等<sup>[9]</sup>对足部致炎大鼠进行机械痛敏测试,以评价致炎后大鼠痛阈的变化。

值得注意的是,机械痛敏法本身存在操作复杂、缩足阈值计算繁琐的缺点。因此,在疼痛评价中,现代研究在 Chaplan 方法的基础上,对其进行简化。林露等<sup>[10]</sup>在某一刺激强度下,对大鼠足部连续刺激 10 次,以出现 4~6 次缩足反应作为 50% 的反应率,将其刺激强度代替 50% 的缩爪阈值。

贺端端等<sup>[11]</sup>通过刺激大鼠足爪的 6 个不同部位,将所得的 6 次刺激强度数值的平均值作为缩足阈值。这些改进后的机械痛阈的表达方式虽不如 50% 缩爪阈值精确,但更直观和简便,易于操作。

1.2 热痛敏 以缩足反应为观察对象的另一测痛方法是热痛敏法。热痛敏是慢性痛的常见症状,表现为受累的皮肤热痛阈值显著降低。实验测定时记录大鼠热缩足潜伏期,并以热缩足潜伏期反映热痛阈值。

Hargreaves<sup>[12]</sup>等,将大鼠置于四周为透明塑料、底部为玻璃的容器内,待其适应环境 5 min,将辐射仪置于玻璃底板 40mm 处发射光束,每只照射 3 次,每次间隔 10 min,记录 3 次从照射开始到大鼠缩足的时间,取其平均值作为大鼠热缩足潜伏期。

Hargreaves 运用热痛敏法和机械痛敏法,研究角叉菜胶注射大鼠足爪致炎后与盐水处理后的疼痛阈值,发现当用同一组动物测试时,热刺激具有更高的生物测定敏感性,引起的疼痛反应要强于机械刺激,并认为热刺激是一种良好的量化疼痛的行为评价方法。

在坐骨神经压榨性损伤的神经病理性痛中,刘仰斌等<sup>[13]</sup>利用了热痛敏法和机械痛敏法联合测痛;同样,董昌盛等<sup>[14]</sup>亦同时使用两测痛方法检测身痛逐瘀汤对大鼠骨癌痛的行为学影响。

热痛敏法目前使用广泛,根据 Hargreaves 的结论,其生物敏感性优于机械痛敏法。但是笔者认为,由于个体差异,光束的长时间照射,实验中可能存在大鼠足部被烫伤的问题,从而影响热痛敏法的检测。因此在实验前,可以考虑对测试大鼠进行筛选,剔除在规定时间内受光源照射而足部损伤的大鼠。

## 2 热板疼痛实验

Woolfe 在 1944 年首先利用小鼠热板法测定镇痛药物的效果,观察的指标是小鼠舔舐后足的行为表现,后经过了不断改进。现在热板法的操作大致如下:实验选用雌性小鼠,实验前使小鼠适应环境 20 min,待其安静后置于热板上,温度控制在  $50 \pm 0.5$  °C,然后记录舔后足潜伏期,计算基础痛阈,选择 5~30s 的小鼠,排除 >30s 和跳跃的小鼠;将筛选后的小鼠给药后再次测试痛阈,记录舔后足潜伏期。若小鼠在热板上的痛阈 >60s 仍未有疼痛反应,停止实验,按 60s 计,以免烫伤小鼠。Wadioni 等<sup>[15]</sup>运用了热板疼痛实验评价长期豆类饮食的小鼠的疼痛感觉。

热板法出现较早,使用广泛,常用来评价大鼠和小鼠的疼痛,尤其是在镇痛药物的研究方面。研究表明,反复的测试会使热板潜伏期缩短,这可能与大鼠的学习、对环境的适应性、精神压力的减少有关,可能还有其他因素的影响<sup>[16]</sup>。

## 3 甩尾反射

指将刺激加于大鼠尾部,达到痛阈时,大鼠即自主甩尾以逃避刺激,这种行为反应称甩尾反射。甩尾反射所需要检测的指标是甩尾潜伏期 (Tail-Flick Latency, TFL),即从刺激开始到发生甩尾反射的时间。甩尾反射常常被运用在止痛药物的药理学分析和不同止痛方式等方面,用以衡量研究过程中大鼠伤害阈值的变化。检索并总结相关文献,甩尾实验中使用的刺激主要有辐射热、热水、冷水。

辐射热刺激是利用热辐射甩尾仪在大鼠尾部远端背部 1~2 cm 范围内照射。首先测定正常大鼠的基础甩尾阈值,再依此设定辐射热刺激强度,记录热刺激开始后发生甩尾反应的时间 TFL。

王虎等<sup>[17]</sup>测定大鼠辐射热甩尾的 TFL 时,每只大鼠连续测 3 次,每次间隔 1min,取其平均值。

在研究利多卡因等鞘内注射对大鼠脊髓神经毒性的影响时,赵广翊等<sup>[18]</sup>取鼠尾中后 3、5、7 cm 处,给予辐射热光源照,每点测试 1 次,并取平均值作为 TFL。需要注意的是,辐射热刺激在照射鼠尾时,易导致鼠尾灼伤,因此不宜频繁长时间测试。

热水甩尾测痛模型是以 ( $50 \pm 0.5$ ) °C 恒温热水作为刺激物,浸烫鼠尾部下段 1/3。在探讨大鼠脊髓内大麻素 CB2 受体在芍药苷拮抗吗啡镇痛耐受中的作用时,宋扬等<sup>[19]</sup>根据大鼠基础阈值 3~5 s,排除了超过 5 s 的大鼠,限制鼠尾在热水中停留时间不超过 15 s,以免烫伤,测量 3 次 TFL,并取平均值。冷水甩尾是用恒温冷水作为刺激物刺激鼠尾,与热水的操作步骤类似。但

热水、冷水的测痛模型均存在缺陷,即动物的挣扎及运动导致测试稳定性及可重复性差。现在研究多将大鼠置于合适的固定器内,只露出尾巴,限制大鼠因紧张而引起的运动<sup>[20]</sup>。这种改进后的模型稳定性好,可重复性强。

#### 4 腹壁撤退反射

腹壁撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)是国际公认的用于检测肠易激综合征大鼠内脏痛觉敏感的行为测痛方法。实验前禁食不禁水 18 h,然后用乙醚将大鼠麻醉,将涂上石蜡油的未充气球囊插入大鼠结肠内,再置于玻璃箱内,待大鼠完全适应后,分别采用 20、40、60、80 mmHg 的压力进行结肠充气扩张实验,每次扩张持续 20 s,刺激间隔一般 4 min,每个刺激强度测试 3 次,取平均值。

AWR 评分参照有关文献<sup>[21]</sup>。0 分:未见明显行为反应;1 分:仅见大鼠头部短暂的运动;2 分:可见腹部肌肉收缩;3 分:有腹部抬起行为;4 分:腹壁拱起,盆腔、阴囊抬起行为。

林国威等<sup>[22]</sup>在评价慢性内脏痛敏化模型时,使用 AWR 和腹外斜肌放电测量作为观察指标,结果证明,AWR 是一种有效而且相对简便的评价方法。刘丽娜等<sup>[23]</sup>还将 AWR 用于药物对肠易激综合征内脏痛敏的效果检测。

#### 5 自发痛行为学检测

自发痛与刺激引起的诱发痛不同,无需外在刺激,往往疼痛持续一段时间,因此又称持续性痛,普遍存在于神经病理性疼痛患者身上。衡量大鼠自发痛时,可以通过观察大鼠的自发性痛的行为变化,如动物出现的保护性体位、抬足、跛行、舔足、咬足等。按照 Kawakami<sup>[24]</sup>的方法,对自发痛进行计分评估以量化痛觉。评分标准如下:0 分为正常的运动行为,无后足畸形;1 分指运动行为正常,但有明显后足畸形;2 分有轻度运动行为异常和垂足现象;3 分有严重运动行为异常及后足瘫痪。在建立脊髓损伤致自发痛动物模型时,戴红等<sup>[25]</sup>除了观察到痛超敏现象,还有大鼠对其躯体下半部、后肢、尾部的搔抓、舔咬等自噬现象。在神经源性疼痛动物模型中,自噬现象则是公认的严重自发痛表现<sup>[26]</sup>。在对 3 种神经病理性疼痛大鼠模型评价中,林露等<sup>[10]</sup>进行了自发痛行为学检测,以 Kawakami 的评分对自发痛进行量化。

#### 6 面部表情评价量表

面部表情量表也属于自发痛的评价范畴。有研究表明大鼠和人类一样,可以通过面部表情表达疼痛,并设计了大鼠痛苦表情尺度或面部表情疼痛量表<sup>[27]</sup>。观

察面部疼痛表情简便、直观。主要观察因素:精神有无萎靡,毛发光泽有无变化,有无眼窝紧缩,有无鼻子鼓起,有无两腮鼓起,有无胡须成丛或立毛,两耳有无分开、耷拉。但这种测痛方法目前使用并不广泛,可以说仍在检验阶段,刘志云等<sup>[28]</sup>研究大鼠面部表情疼痛量表检测慢性胰腺炎疼痛的可行性,发现在检测早期伤害性刺激时,传统机械痛敏感性更高,而后期大鼠面部表情才可观察出差别。

#### 7 小结

由于无法用语言表达,行为学评价在慢性疼痛的动物实验研究中有着极其重要的作用。其中,缩足反射是最常见的行为观察指标,而近年研究的热点——神经病理性疼痛,主要是通过缩足反射和自发痛行为学检测来评价疼痛的,其中机械痛敏、热痛敏、自发痛行为学检测最常出现在各神经病理性疼痛模型的研究中,且在炎性痛等其他慢性痛模型中亦有涉及。甩尾反射需要束缚大鼠的活动,可能影响大鼠对疼痛的感知;而且长期频繁的测试会对大鼠组织造成损伤,因此甩尾反射仍然需要作进一步改进。大鼠腹壁撤退试验适用于有内脏痛敏的动物模型中,如肠易激综合征,其应用范围较局限。大鼠面部表情量表评价方式简单、直接,准确度高,但只能观察到伤害性刺激后期的疼痛变化,宜联合其他方法<sup>[28]</sup>。自发痛的评价由于主观性太强而不易衡量,因此在镇痛药物的研究中往往被忽视。但基于诱发痛测定而开发的有效药物,在临床实践过程中,往往效果不佳,李苏平等<sup>[29]</sup>考虑可能是未对自发痛进行检测,导致不能较好地模拟临床症状而得出假阳性结果。所以,在镇痛药物研发过程中可能需要加入自发痛的评价,同时,对自发痛的检测方法将会进一步完善。

中医药对疼痛的治疗以辨证论治为主,在个体化治疗的同时,满足疼痛可能的多靶点干预的需求,具有独特的疗效。目前我国中医药已逐渐成为不可或缺的疼痛治疗方法,尤其在癌痛的治疗方面<sup>[30]</sup>。文章通过综述大鼠疼痛的评价方法,指出各评价方法的优势与不足,今后在中药复方新药研发方面,可根据各种疼痛模型的特点,联合运用上述行为学测痛方法,才可能更好地模拟临床疼痛症状,使研发的中药镇痛药物更有效地服务患者。

#### 参考文献:

- [1] 喻明,王华伟,王文萍,等.中药止痛贴联合吗啡治疗中重度癌痛的多中心临床研究[J].中国新药与临床杂志,2015,34(8):617-621.
- [2] 徐颖.从止痛药的使用现状探视医院药学的发展及对策[J].大家健康,2016,10(20):135-136.

[ 3 ] CHAPLAN S R , BACH F W , POGREL J W , et al . Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw [J]. *J Neurosci Methods* , 1994 , 53( 1) : 55-63.

[ 4 ] 韩济生. 疼痛学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 62-69.

[ 5 ] 司海超, 司小萌, 刘展. 槲皮素减轻坐骨神经慢性缩窄性损伤大鼠的神经病理性疼痛及其相关机制[J]. 第三军医大学学报, 2017 , 39( 1) : 54-59.

[ 6 ] 徐爽, 朱宝长, 张耀川, 等. 大鼠部分坐骨神经损伤模型中机械痛敏和冷痛敏的性别差异[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013 , 19( 3) : 139-144.

[ 7 ] 高毅, 冷玉芳, 葛亮, 等. 腹腔注射右美托咪啶对神经病理性疼痛大鼠镇痛的研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015 , 21( 8) : 575-580.

[ 8 ] 潘勤, 柏晓勇. 脊髓神经元自噬与大鼠糖尿病神经病理性疼痛关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2016 , 24( 11) : 1016-1020.

[ 9 ] 徐龙生, 冯勤丽, 张小平, 等. 下丘脑弓状核小胶质细胞活化在大鼠外周炎症性疼痛中的作用[J]. 中华中医药学刊, 2015 , 33( 7) : 1621-1623.

[ 10 ] 林露, 陶国才, 易斌. 3 种神经病理性大鼠模型的评价[J]. 重庆医学, 2011 , 40( 1) : 3-6.

[ 11 ] 贺端端, 郭向阳. cAMP-PKA 信号通路介导大鼠骨癌痛的产生和维持[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015 , 21( 1) : 10-14.

[ 12 ] HARGREAVES K , DUBNER R , BROWN F , et al . A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia [J]. *Pain* , 1988 , 32( 1) : 77-88.

[ 13 ] 刘仰斌, 张志花, 李启华, 等. LPS 对 CCI 大鼠触诱发痛和热痛敏影响的实验研究[J]. 赣南医学院学报, 2012 , 32( 6) : 817-820.

[ 14 ] 董昌盛, 焦丽静, 王菊勇, 等. 身痛逐瘀汤对骨癌痛大鼠痛觉行为学的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2016 , 11( 1) : 24-28.

[ 15 ] WADIONI A , INIUDU C F , OPARA J K . Pain sensation in CD-1 mice following long-term consumption of beans diet in the tail flick and hot plate test [J]. *Int J Clin Exp Med Physiol* , 2017 , 4( 1) : 21-24.

[ 16 ] GUNN A , BOBECK E N , WEBER C , et al . The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats [J]. *Pain* , 2011 , 12( 2) : 222-227.

[ 17 ] 王虎, 杜俊英, 梁宜, 等. 电针镇痛有效群和无效群大鼠下丘脑和 PAG 阿片肽降解酶蛋白表达的比较研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2016 , 40( 11) : 807-810.

[ 18 ] 赵广翔, 丁旭东, 周静. 利多卡因复合布比卡因或罗哌卡因鞘内注射对大鼠脊髓神经毒性的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016 , 32( 9) : 905-909.

[ 19 ] 宋扬, 赵昱, 曾凡荣, 等. 大鼠脊髓内大麻素 CB2 受体在芍药苷拮抗吗啡镇痛耐受中的作用[J]. 神经解剖学杂志, 2016 , 32( 5) : 635-640.

[ 20 ] 邹大威, 高彦彬, 朱智耀, 等. 糖洛宁对糖尿病大鼠坐骨神经 MnSOD , CuZnSOD , GPx 抗氧化酶基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013 , 19( 1) : 175-179.

[ 21 ] AL-CHAER E D , KAWASAKI M , PASRICHA P J . A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development [J]. *Gastroenterology* , 2000 , 119( 5) : 1276-1285.

[ 22 ] 林国威, 张睿, 林春. 慢性内脏痛觉敏化模型的两种行为学评价指标比较[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007 , 13( 3) : 153-156.

[ 23 ] 刘丽娜, 严晶, 陆玮婷, 等. 金荞麦提取物改善肠易激综合征大鼠内脏痛觉过敏的效果及其机制[J]. 华西药学杂志, 2016 , 31( 2) : 135-138.

[ 24 ] KAWAKAMI M , WEINSTEIN J N , SPRATT K F , et al . Experimental lumbar radiculopathy. Immunohistochemical and quantitative demonstrations of pain induced by lumbar nerve root irritation of the rat [J]. *Spine* , 1994 , 19( 16) : 1780-1794.

[ 25 ] 戴红, 胥少汀, 肖忠新, 等. 脊髓损伤致自发痛动物模型的建立[J]. 首都医科大学学报, 2005 , 26( 6) : 670-672.

[ 26 ] 徐晓军, 郝景霞. 神经源性疼痛的动物模型[J]. 中国疼痛医学杂志, 1995( 1) : 16-19.

[ 27 ] LANGFORD D J , BAILEY A L , CHANDA M L , et al . Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse [J]. *Nat. Methods* , 2010 , 7( 6) : 447-449.

[ 28 ] 刘志云, 沈玲, 邱海波, 等. 面部表情疼痛量表和行为学评估慢性胰腺炎大鼠的疼痛[J]. 临床麻醉学杂志, 2016 , 32( 4) : 380-382.

[ 29 ] 李苏平, 许盈, 凌倩, 等. 钩吻毒素抗外周神经损伤致神经病理性疼痛中自发痛的效应[J]. 福建医科大学学报, 2013 , 47( 4) : 204-209.

[ 30 ] 赵志正, 刘杰, 林洪生. 中医药治疗癌性疼痛研究进展[J]. 世界中医药, 2014 , 9( 7) : 851-856.

编辑: 张立艳  
收稿日期: 2017-06-24



( 上接第 90 页)

[ 8 ] 李敏. 五倍子提取物抑菌效果及稳定性研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2016 , 38( 3) : 48-52.

[ 9 ] 谭才邓, 朱美娟, 杜淑霞, 等. 抑菌试验中抑菌圈法的比较研究[J]. 食品工业, 2016 , 37( 11) : 122-125.

[ 10 ] 中华人民共和国卫生部. 消毒技术规范[EB/OL]. ( 2006-02-09) [2017-11-01]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zhjcy/s9139/200804/86d017920ad84e64a90806717719624f.shtml>

[ 11 ] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 一次性使用卫生用品卫生标准[EB/OL]. ( 2002-03-05) [2017-11-01]. <http://www.nhfpc.gov.cn/cmsresources/zwgkzt/wsbz/xdbz/005.gif>

[ 12 ] SHAO D , LI J , LI J , et al . Inhibition of Gallic Acid on the growth and biofilm formation of Escherichia coli and Streptococcus mutans [J]. *J Food Sci* , 2015 , 80( 6) : 1299-1305.

[ 13 ] LEE D S , EOM S H , KIM Y M , et al . Antibacterial and synergic effects of gallic acid-grafted-chitosan with beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus ( MRSA) [J]. *Can J Microbiol* , 2014 , 60( 10) : 629-638.

[ 14 ] LEE D S , JE J Y . Gallic acid-grafted-chitosan inhibits foodborne pathogens by a membrane damage mechanism [J]. *J Agric Food Chem* , 2013 , 61( 26) : 6574-6579.

[ 15 ] LU J , WANG Z , REN M , et al . Antibacterial effect of Gallic Acid against Aeromonas hydrophila and Aeromonas sobria through damaging membrane integrity [J]. *Curr Pharm Biotechnol* , 2016 , 17( 13) : 1153-1158.

编辑: 季春来  
收稿日期: 2017-11-10