

研究报告

戊己丸对炎症后肠易激综合征大鼠脑肠肽的调控作用

黄鹤飞^{1,3}, 王伟杰¹, 杨庆¹, 李玉洁¹, 翁小刚¹, 王娅杰¹, 李琦¹, 蔡维艳¹, 陈涛²,
朱晓新^{1*}, 陈颖^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 三峡大学, 湖北 宜昌 443002;
3. 三峡食品药品检验检测中心, 湖北 宜昌 443002)

【摘要】 目的 寻找诊断和治疗肠易激综合征(IBS)的生物学指标。**方法** 采用乙酸加束缚应激法建立炎症后肠易激综合征(PI-IBS)动物模型;采用大鼠结肠运动指数(MI)、2 h内排出的粪粒数以及玻璃小球排出时间评价大鼠结肠的运动能力;观察PI-IBS模型大鼠的形成以及戊己丸对其的治疗作用;采用ELISA法检测PI-IBS大鼠脑和结肠组织中的降钙素基因相关肽(CGRP)、胃动素(MTL)、神经肽Y(NPY)、P物质(SP)、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)、胆囊收缩素(CCK)水平。**结果** 成功建立PI-IBS大鼠模型。模型大鼠体重降低;摄食量减少;排便量增多;出现稀便和无定形软便;自主运动量减少;结肠MI显著增加($P < 0.05$);大鼠排出的粪粒数显著增加($P < 0.05$);玻璃小球排出时间显著缩短($P < 0.05$)。戊己丸治疗7 d后能够明显改善以上症状。与正常对照组相比,PI-IBS大鼠脑组织中的CGRP、SS和VIP水平显著增加($P < 0.05$),NPY浓度显著降低($P < 0.05$);而戊己丸给药可以显著降低CGRP、SS和VIP浓度水平($P < 0.05$),显著升高NPY浓度水平($P < 0.05$)。与正常对照组相比,PI-IBS大鼠结肠组织中的CCK、NPY、MTL、SS和VIP均显著降低($P < 0.05$);戊己丸给药能够显著升高CCK和VIP水平($P < 0.05$)。**结论** 戊己丸可通过调节IBS大鼠脑和结肠组织内多种脑肠肽的水平用来治疗IBS,这些可被调节的异常变化的脑肠肽可以成为潜在的诊断和治疗IBS的生物学指标。

【关键词】 肠易激综合征;脑肠肽;戊己丸;大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 03-0265-07

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.03.001

Regulatory effect of a Chinese medicine Wuji Pill (WJW) on brain-gut peptides in the rats of post-inflammatory irritable bowel syndrome

HUANG Hefei^{1,3}, QIANG Weijie¹, YANG Qing¹, LI Yujie¹, WENG Xiaogang¹, WANG Yajie¹, LI Qi¹,
CAI Weiyan¹, CHEN Tao², ZHU Xiaoxin^{1*}, CHEN Ying^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China.
2. Medical Science College, China Three Gorges University, Yichang 443002. 3. Three Gorges Center for Food and Drug Control, Yichang 443002)

Corresponding author: ZHU Xiaoxin. E-mail: zhuxx@icmm.ac.cn; CHEN Ying. E-mail: ychen@icmm.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the biological indicators of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (IBS), and to explore the mechanism of action of a Chinese medicine Wuji Pill (WJW) on irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** (1) Postinflammatory irritable bowel syndrome (PI-IBS) rat model was established by acetic acid plus restraint stress method. (2) The colonic motor ability of rats was evaluated by colon motility index (MI), the number of

【基金项目】 国家自然科学基金项目(No. 81403171);“重大新药创制”科技重大专项(No. 2017ZX09101002-002-008);中国中医科学院自选课题(No. QZPT001)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(No. 81403171), Major New Drug Creation Foundation of China(No. 2017ZX09101002-002-008) and Autonomous Program of China Academy of Chinese Medical Sciences (No. QZPT001).

【作者简介】 黄鹤飞(1989—)女,硕士研究生,研究方向:中药药理学。Email: hhflying7@163.com

【通信作者】 朱晓新(1959—)男,研究员,研究方向:中药药理学和中药药代动力学。Email: zhuxx@icmm.ac.cn;

陈颖(1979—)女,副研究员,研究方向:中药药代动力学和中药神经药理。Email: ychen@icmm.ac.cn

fecal particles discharged within 2 h, and the time of glass pellet discharge. (3) The formation of PI-IBS model rats and the therapeutic effect of WJW were observed. (4) The levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP), motilin (MTL), neuropeptide Y (NPY), substance P (SP), somatostatin (SS), vasoactive intestinal peptide (VIP), and cholecystokinin (CCK) in the brain and colon tissues of PI-IBS rats were measured by ELISA. **Results** (1) The rat PI-IBS model was successfully established. Compared with the normal group, the body weight of the model rats was decreased, the food intake decreased, the amount of feces increased, loose stools and amorphous soft stools appeared, voluntary movements decreased, colon motility index (MI) significantly increased ($P < 0.05$), the number of fecal particles discharged significantly increased ($P < 0.05$), and the glass pellet discharge time was significantly shortened ($P < 0.05$). (2) WJW treatment for 7 days significantly improved a variety of symptoms. Compared with the normal control, the levels of CGRP, SS and VIP in the brain tissue of PI-IBS rats were significantly increased ($P < 0.05$), and the NPY concentration was significantly decreased ($P < 0.05$). However, the treatment with WJW significantly reduced CGRP, SS and VIP levels ($P < 0.05$), and significantly increased the NPY concentration level ($P < 0.05$). (3) Compared with the normal control group, the levels of CCK, NPY, MTL, SS and VIP in colonic tissues of PI-IBS rats were significantly decreased ($P < 0.05$), while WJW significantly increased the CCK and VIP levels. **Conclusions** WJW can be used to treat IBS by regulating the levels of various brain-gut peptides in the brain and colon tissues of IBS rats. These anomalous and adjustable brain-gut peptides may become a potential biomarker for the diagnosis and treatment of IBS.

[Key words] irritable bowel syndrome; brain-gut peptides; Wuji pill(a Chinese medicine); rats

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的以腹痛、腹部不适和大便习惯改变为主要特征的慢性功能性肠道病变,属中医“腹痛”、“泄泻”范畴;其因为外感时邪,内伤饮食或情志所伤等致脏腑功能失调,从而肠道气机不利、传导失司而导致痛、泻等症。IBS 病程渐进、迁延难愈、常易复发。IBS 全球发病率约为 10%~30%,我国患病率在 20% 左右^[1]。近年来随着生活节奏增快和压力增大,发病率有上升的趋势。

临床主要依据“IBS 罗马Ⅲ诊断标准”进行症状学诊断。但是目前对 IBS 诊断标准的解释和应用存在较强的主观性,缺乏特异性的形态学或生物化学的诊断标识。2016 年颁布的《罗马Ⅳ:功能性胃肠道病》中认为包括 IBS 在内的功能性胃肠道疾病是“脑-肠互动障碍相关的疾病,其病因可能包括动力紊乱、内脏高敏感、黏膜和免疫功能改变、肠道菌群改变和神经中枢系统处理过程的改变”。这种疾病定义的变更与新的脑-肠交互观点更为吻合。传统中医认为胃肠疾病与“心”相关:“脑为奇恒之府;大肠为传化之腑;浊气出,精汁藏,则脏腑得养,气机调畅,神乃正常;胃不和则卧不安;久虑伤脾”^[2];因此在治疗脾胃相关疾病时需要“心胃”并治^[3]。脑肠肽(brain-gut peptides, BGP)是指一类既存在胃肠道又存在于脑组织内,参与生理活动的物质,包括神经递质、胃肠激素等,因大多为肽类故称为脑肠肽。在脑肠轴的交互作用中, BGP 作为兼有神经递

质和激素双重作用的重要功能因子,起到搭建连接桥梁和调控功能的作用。目前发现的 BGP 有 60 余种,与 IBS 有密切关系的有降钙素基因相关肽(CGRP)、胃动素(MTL)、神经肽 Y(NPY)、P 物质(SP)、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)、胆囊收缩素(CCK)等。

在 IBS 的脑肠交互研究中, BGP 逐渐成为研究的热点,但是尚未有 IBS 动物模型的中枢和肠道 BGP 的变化的系统研究。本文拟从 BGP 调节的角度,研究戊己丸对 IBS 的调控作用,将对理解 IBS 的发病机制,揭示药物作用的新靶点,为 IBS 的临床诊断和治疗方法的发现提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 60 只,雄性, (250 ± 20) g, 购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心【SCXK(军)2012-0004】。在中国中医科学院中药研究所动物室屏障环境【SYXK(京)2013-0035】进行实验,实验过程按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀,并通过中国中医科学院中药研究所动物实验伦理审查(伦理审批号:20150410-01)。

1.1.2 仪器和试剂

Potter S 型匀浆机, Spectra max Plus³⁸⁴ 微孔板检测系统, CGRP、MTL、NPY、SP、SS、VIP、CCK 的

ELISA 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司),戊己丸(含黄连、制吴茱萸、炒白芍为 6:1:6;黄连、制吴茱萸和土炒白芍提取物由中日友好医院药剂室制备,为真空干燥固体粉末,得率分别为 19.3%, 17.7%, 9.37%),匹维溴铵片(法国苏威制药厂)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

随机将大鼠分为 6 组:为正常组对照(NC),模型组(M),阳性药组(PC),戊己丸低(W-L)、中(W-M)、高剂量组(W-H),每组 10 只。除正常组动物外,均采用单笼饲养,自由饮食,12 h/12 h 黑暗与光照交替,室温 24℃。大鼠在造模成功后,给予以临床 1、2、4 倍量戊己丸提取物为低剂量(630 mg/kg)、中剂量(1260 mg/kg)、高剂量(2520 mg/kg)药物组;阳性药组给予匹维溴铵 13.5 mg/kg,以 20 mL/kg 灌胃给药;正常组、模型组均给予等量蒸馏水。每天 8 点灌胃给药,持续给药 7 d。

1.2.2 PI-IBS 大鼠模型的建立及结肠运动能力检测^[4]

大鼠禁食 12 h 后,经肛门插入 8 cm 深硅胶管,灌入 1 mL 的 4% 乙酸水溶液,将尾部抬高 30 s,然后注入 1 mL 的生理盐水冲洗结肠。乙酸刺激后的第 8 天用胶带束缚大鼠的上半身(包括前肩、前上肢、胸部),限制大鼠前上肢抓挠头面部,但不限制其活动,束缚时间为 1 h。分别于建模前、给药前及给药后测量以下指标。

大鼠 2 h 内排便的粪粒数:清早未刺激前计 2 h 内大鼠排便的粪粒数。

大鼠结肠运动的描记:将橡胶小囊与直径为 2 mm 的塑料导管连接,将塑料导管与三通管(一端接压力换能器,另一端接 1 mL 的注射器)连接,注射器注入水,排净气泡,将压力换能器与多导生理记录仪相连,记录 30 min 结肠运动的曲线。然后计算连续 30 min 的曲线下面积为大鼠的结肠运动指数(motility index, MI)。

大鼠直肠内玻璃小球排出时间:取玻璃小球(直径 3 mm)放入距肛门 3 cm 的直肠内,移至垫清洁滤纸的笼内喂食饮水,计时。计算直肠内玻璃小球排出时间。

1.2.3 样品采集及指标检测

实验结束后,麻醉后取脑组织。量取距肛门 8 cm 处取结肠组织 2 cm。加 3 倍体积生理盐水匀浆后,按照 ELISA 试剂盒的操作说明检测 CGRP、

MTL、NPY、SP、SS、VIP、CCK 的含量。样品体积 50 ~ 100 μL,检测波长为 450 nm。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,结果以均数 ± 标准差来表示,各组间均数比较采用 *t* 检验。

2 结果

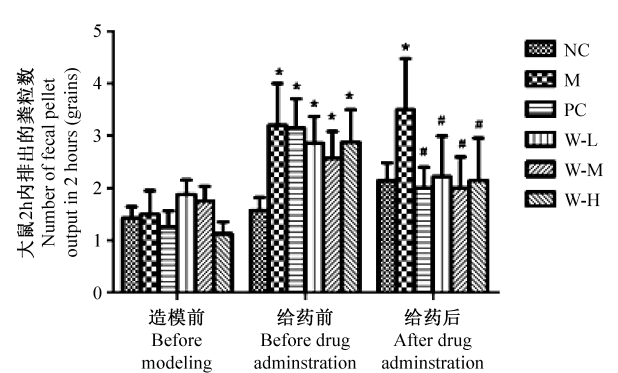
2.1 动物一般状态

与正常大鼠比较,PI-IBS 模型大鼠体重降低、摄食量减少、排便量增多、出现稀便和无定形软便、自主运动量减少。戊己丸和阳性药治疗 7 d 后,大鼠体重和摄食量均增加;排便量减少;稀便减少;自主运动量接近正常。

2.2 结肠运动能力

2.2.1 大鼠 2 h 内排出的粪粒数

造模前,各组大鼠 2 h 内排出的粪粒数无差异。造模后,PI-IBS 大鼠排出的粪粒数较正常组显著增加($P < 0.05$)。戊己丸或阳性药治疗后,大鼠 2 h 内排出粪粒数显著降低($P < 0.05$)。结果见图 1。



注:与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

图 1 大鼠 2 h 内排出的粪粒数

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Fig. 1 The number of fecal pellets discharged within 2 h of the rats

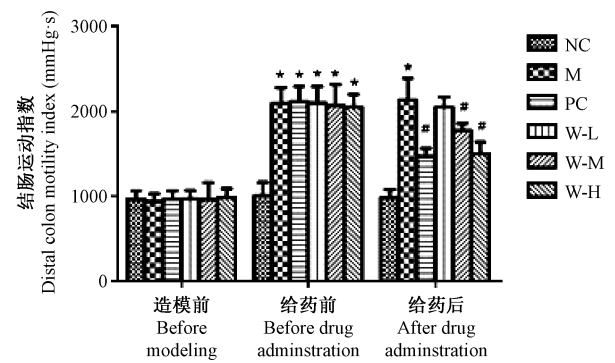
2.2.2 大鼠结肠运动变化

造模前,各组大鼠的 MI 无差异。造模后,PI-IBS 大鼠结肠 MI 较正常大鼠显著增加($P < 0.05$)。戊己丸或阳性药治疗后,与 PI-IBS 模型大鼠比较,戊己丸中、高剂量组和阳性药组大鼠的 MI 值显著降低($P < 0.05$)。结果见图 2。

2.2.3 大鼠直肠内玻璃小球排出时间

造模前,各组大鼠的玻璃小球排出时间无差异。造模后,PI-IBS 大鼠直肠内玻璃小球排出时间

较正常大鼠显著缩短($P < 0.05$)。戊己丸或阳性药治疗后,与 PI-IBS 模型大鼠比较,戊己丸各给药组和阳性药组大鼠直肠玻璃小球排出时间显著增加($P < 0.05$)。结果见图 3。

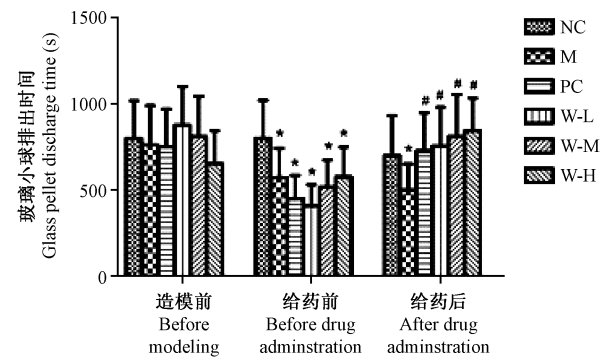


注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

图 2 大鼠结肠运动指数 (MI)

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Fig. 2 Distal colon motility index (MI) of the rats



注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

图 3 大鼠直肠内玻璃小球排出时间 (s)

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Fig. 3 Glass pellet discharge time (s) of the rats

2.3 对结肠组织中脑肠肽的影响

与正常大鼠比较,PI-IBS 大鼠结肠组织中 CGRP、MTL、NPY、SP、SS、VIP 和 CCK 水平均显著降低($P < 0.05$);阳性药可显著逆转 NPY、VIP 和 CCK 水平的降低($P < 0.05$);中剂量的戊己丸给药后,结肠组织中的 NPY 和 VIP 可显著增加($P < 0.05$)。结果见图 4。

2.4 对大鼠脑组织中脑肠肽的影响

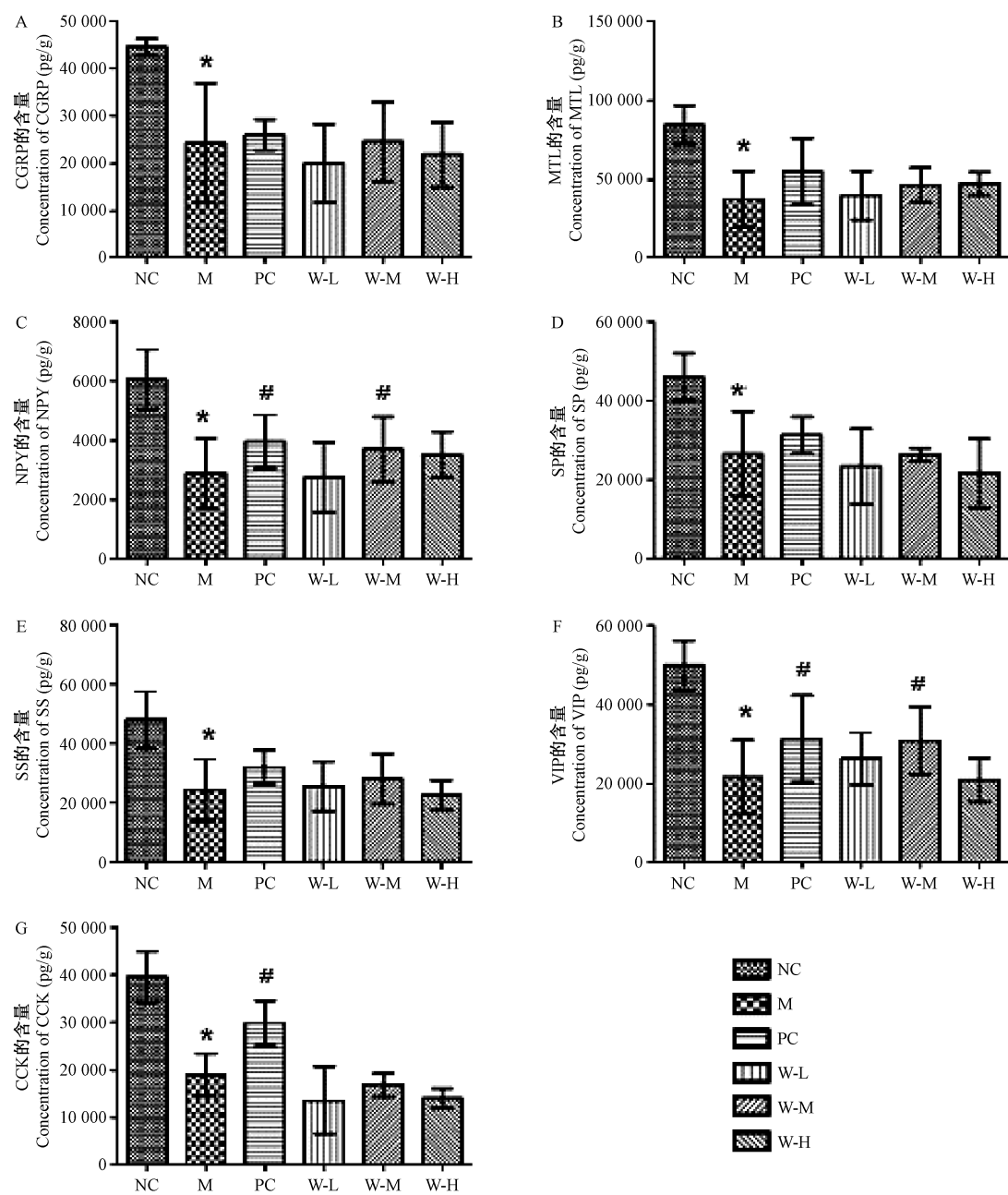
与正常大鼠比较,PI-IBS 大鼠脑组织中 CGRP、MTL、SS 和 VIP 显著增加($P < 0.05$);阳性药组可显著逆转脑组织中 MTL、SS 和 VIP 水平的升高(P

< 0.05);戊己丸中、高剂量组显著降低 CGRP、MTL、SS 和 VIP 水平($P < 0.05$)。与正常大鼠比较,PI-IBS 大鼠脑组织中 NPY 和 SP 显著降低。戊己丸高剂量给药后,NPY 水平有显著的升高($P < 0.05$)。结果见图 5。

3 讨论

本研究采用乙酸灌肠联合束缚应激法建立的 PI-IBS 大鼠模拟了临床上 PI-IBS 患者的大部分典型症状。在灌注乙酸后三天,大鼠均出现严重的腹泻;随着时间的延长,腹泻症状均有不同程度的缓解;到乙酸灌肠后第 7 天进行胃肠动力检测发现大鼠的结肠运动显著增强,排便及大便性状异常,同时病理学结果表明结肠黏膜完整,无器质性损害。这些症状也与现有的最新临床诊断标准(罗马 IV)中描述的很一致。戊己丸是具有泻肝和胃,降逆止呕之功效的经典名方,被中国药典 2010 版收录,用于治疗肝火犯胃,肝胃不和所致的胃脘灼热疼痛,口苦嘈杂、呕吐吞酸,腹痛泄泻等症状。在我们的前期研究中,发现其能显著改善 IBS 患者和模型动物的腹泻、腹痛等症状,还具有改善感染后的肠壁紧密连接改变所导致的肠黏膜通透性的改变,调控肠道微生物菌群的平衡,改善肠黏膜免疫功能等作用^[4]。

IBS 与肠神经系统 (ENS) 和中枢神经系统 (CNS) 及脑肠轴功能失调密切相关。ENS 是分布于胃肠道的一个巨大网络,通过各种 BGP 的释放和传递,把内脏与中枢关联起来。这些同时在中枢和外周分泌的 BGP,一方面作为神经传递和调节的介质调节内脏感觉和运动;另一方面在胃肠道的分泌起重要的调节作用。如 CGRP 由初级感觉神经元释放,参与疼痛信号的传导过程;MTL 主要存在于十二指肠和近端空肠黏膜隐窝及绒毛中,少量存在于胃窦及下部小肠黏膜中^[5],可作用于消化道平滑肌细胞,促进胃肠运动,增强水以及电解质的运输;MTL 可促进胰多肽和 SS 的释放从而引起胃肠动力改变。NPY 及其受体在 CNS 的痛觉调制中起重要作用。在 CNS 中,NPY 可调节下丘脑激素的合成与释放;在外周器官交感神经末梢,NPY 与去甲肾上腺素共存,参与对胃肠道的功能调节。SP 是连接中枢和免疫的一种信号传导分子。在 ENS,SP 存在于多肽神经元中,可以增加胃肠蠕动,激活释放 5-HT 和组胺^[6]。SP 还能够刺激和加速胃肠蠕动,向脑内



注:(A)大鼠结肠组织中 CGRP 含量;(B)大鼠结肠组织中 MTL 含量;(C)大鼠结肠组织中 NPY 含量;(D)大鼠结肠组织中 SP 含量;(E)大鼠结肠组织中 SS 含量;(F)大鼠结肠组织中 VIP 含量;(G)大鼠结肠组织中 CCK 含量。与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

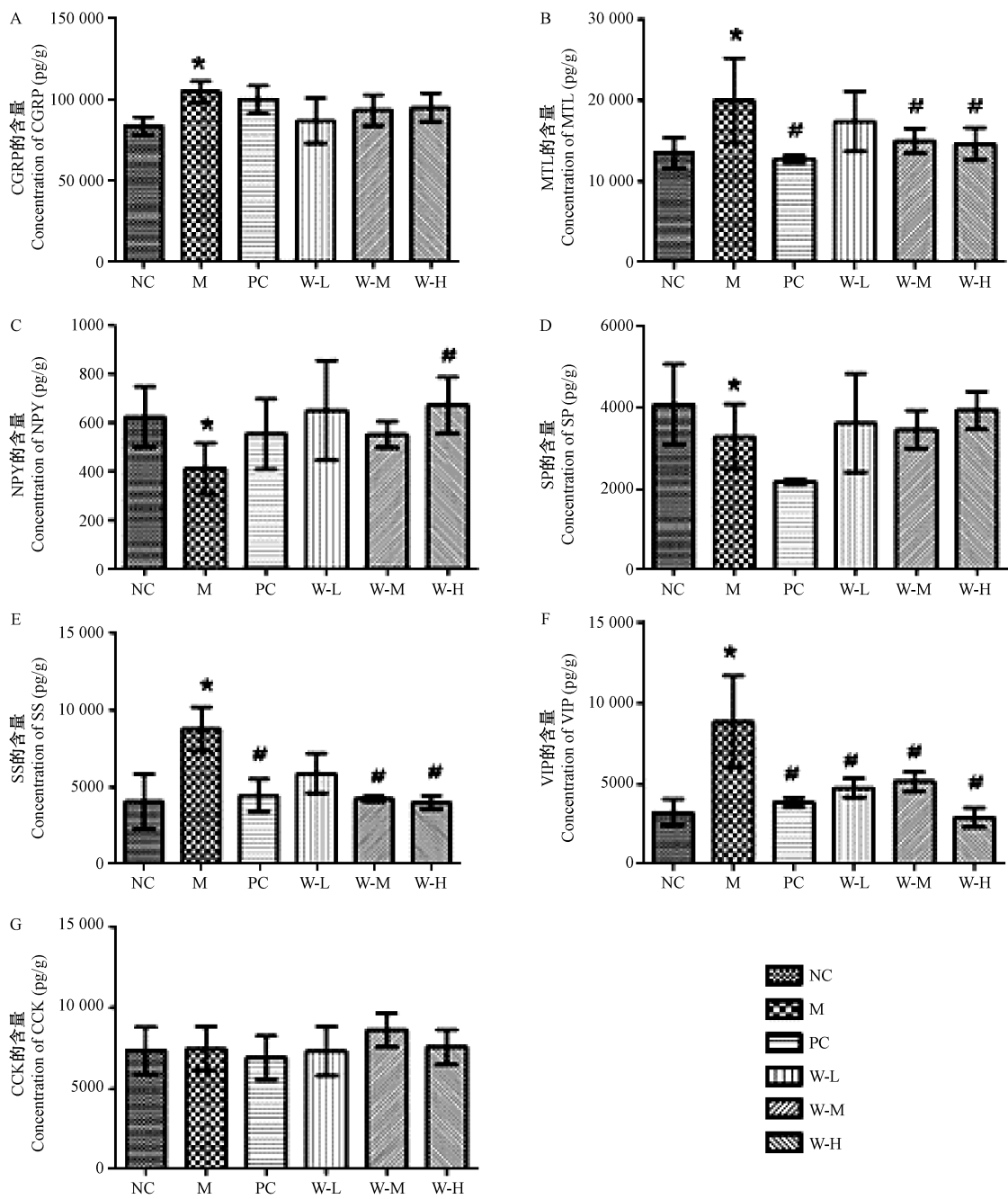
图 4 大鼠结肠组织中脑肠肽含量

Note: (A) Content of CGRP. (B) Content of MTL. (C) Content of NPY. (D) Content of SP. (E) Content of SS. (F) Content of VIP. (G) Content of CCK. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Fig. 4 Contents of brain-gut peptides in the rat colon tissues

痛觉中枢传递痛觉信息。SS 由胃肠 D 细胞分泌,可抑制胃肠和胆道平滑肌的活动,抑制胃酸的分泌。VIP 可抑制胃肠道环形平滑肌^[7],VIP 还可刺激胃肠黏膜分泌细胞,增加水、电解质的黏膜分泌,继而出现腹泻及黏液便^[8]。CCK 可使胆囊和胃肠平滑肌收缩,调节多种神经递质,并影响迷走传人神经

途径中其他激素的信号转导。这些脑肠肽虽然已经被证实可以被传递到靶细胞传递信息,通过内分泌系统影响神经系统和胃肠道的功能,但是,这些脑肠肽指标变化与疾病发病机制的关系,以及涉及到的具体作用机制还很不明确。从文献可见^[9-12]:



注：(A)大鼠脑组织中 CGRP 含量；(B)大鼠脑组织中 MTL 含量；(C)大鼠脑组织中 NPY 含量；(D)大鼠脑组织中 SP 含量；(E)大鼠脑组织中 SS 含量；(F)大鼠脑组织中 VIP 含量；(G)大鼠脑组织中 CCK 含量。与正常组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ 。

图 5 大鼠脑组织中脑肠肽含量

Note. NC: (A) Content of CGRP. (B) Content of MTL. (C) Content of NPY. (D) Content of SP. (E) Content of SS. (F) Content of VIP. (G) Content of CCK. Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Fig. 5 Contents of brain-gut peptides in the rat brain tissues

IBS 病人或疾病模型的血浆/血清、脑组织和肠道组织内的脑肠肽与正常组相比具有显著的改变；大多脑肠肽在循环系统的变化趋势与肠道组织中的一致。脑和肠道组织的样本在临床上很难得到。因此，血清/血浆中的脑肠肽有可能作为一个潜在的

指标，为 IBS 疾病的诊断及药效的判定提供实验支持。

本研究建立的 PI-IBS 大鼠的结肠组织和脑组织内多种脑肠肽的水平均有显著的变化，提示这些脑肠肽在脑-肠中可能参与 IBS 的病理生理过程。

由于目前对 IBS 的具体的发病机制尚不明确,脑肠肽调节 IBS 研究仅有 5-羟色胺信号系统受到了较多的关注。大多数脑肠肽的变化是涉及到哪些信号通路以及与疾病机制的关系还很不明确,仍然需要进一步从分子生物学层面进行研究。本研究中可被调节的异常变化的脑肠肽可能成为潜在的诊断和治疗 IBS 的生物学指标,可进一步应用于治疗 IBS 药物的作用机制研究。

研究结果表明:基于“泻肝和胃,降逆止呕”理论的戊己丸方能够改善该 IBS 大鼠的症状,同时也具有明显的调节脑肠肽的作用。戊己丸对脑组织中的 SS、NPY、CGRP、SP、VIP 具有调节作用,其中对 SS、NPY、CGRP、VIP 作用显著;对结肠组织中的 CGRP、MTL、NPY、SS、VIP 具有调节作用。进一步研究戊己丸对各种脑肠肽影响的作用机制,以及戊己丸主要有效成分与脑肠肽的 PK-PD 相关性将有利于阐释中药复方治疗 IBS 的作用机制,为寻找治疗 IBS 的药物作用靶点提供指导。

参 考 文 献(References)

- [1] Roberts LM, McCahon D, Holder R, et al. A randomised controlled trial of a probiotic ' functional food ' in the management of irritable bowel syndrome [J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 45 - 55.
- [2] 周福生,程宏辉,祝淑贞. 心胃相关理论及临床应用 [J]. 浙江中医学院学报, 2004, 28(2): 7 - 8.
Zhou FS, Cheng HH, Zhu SZ. Clinical application of the heart-stomach relativity theory [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2004, 28(2): 7 - 8.
- [3] 王旭丹. 从脑肠轴探讨痞满肝胃不和证机制 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(8): 588 - 589.
Wang XD. Study on the mechanism of disharmony of liver and stomach via brain-gut axis [J]. World J Int Trad Wes Med, 2009, 4(8): 588 - 589.
- [4] Chen Y, Xiao SM, Gong ZP, et al. Wuji Wan Formula ameliorates diarrhea and disordered colonic motility in post inflammation irritable bowel syndrome rats via modulating the gut microbiota and enhancing barrier function [J]. Front Microbiol, 2017, 23(8): 2307 - 2319.
- [5] 张璐,周鸿,吕宾,等. CRF 在大鼠 5-HT 信号通路和内脏高

敏感中的作用 [J]. 胃肠病学, 2011, 09: 534 - 538.

Zhang L, Zhou H, Lyu B, et al. Role of CRF on 5-HT signaling pathway and visceral hypersensitivity in rats [J]. Chin J Gastroenterol, 2011, 09: 534 - 538.

- [6] 王艳杰,关洪全,柴纪严,等. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠 P 物质表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2268 - 2271.

Wang YJ, Guan HQ, Cai JY, et al. Effects of eye-acupuncture therapy on expression of SP rats with irritable bowel syndrome [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(10): 2268 - 2271

- [7] Johnson AC, Tran L, Schulkin J, et al. Importance of stress receptor-mediated mechanisms in the amygdala on visceral pain perception in an intrinsically anxious rat [J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(5): 479 - 486.

- [8] 刘晓丽,阎芳,王琳,等 CRF、UCN1 和 CRFR1 在肠易激综合征大鼠结肠中变化的研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(6): 1542 - 1545.

Liu XL, Yan F, Wang L, et al. The expression of CRF, UCN1 and CRFR1 in the colon of irritable bowel syndrome [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(6): 1542 - 1545.

- [9] Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, et al. Alterations in mucosal neuropeptides in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in remission: A role in pain symptom generation? [J]. Eur J Pain, 2013, 17(9): 1299 - 1306.

- [10] 肖小芹,舒圆月,邓桂明,等. 乌药水提液对腹泻型肠易激综合征模型大鼠 Ghrelin、MTL、SP、Sec 水平的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(05): 477 - 480.

Xiao XQ, Shu YY, Deng GM, et al. Effect of water extract of Lindera Aggregata on Ghrelin, MTL, SP and Sec levels in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2017, 37(05): 477 - 480.

- [11] 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.

- [12] Kiank C, Taché Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin releasing factor receptors [J]. Brain Behav Immunity, 2010, 24(1): 41 - 48.

[收稿日期] 2017 - 10 - 20