

· 综述 ·

## 中药干预肠易激综合征的脑肠肽调节研究进展

黄鹤飞<sup>1,2</sup>, 陈颖<sup>1</sup>, 朱晓新<sup>1\*</sup>, 陈涛<sup>2\*</sup>

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 三峡大学 医学院, 湖北 宜昌 443002)

**[摘要]** 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠道疾病,以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为主要临床表现,其发病原因迄今尚不完全清楚。具有激素和神经递质或调质双重作用的脑肠肽如促肾上腺皮质激素释放因子、P物质、胃动素、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、神经肽Y、生长抑素等,在IBS的发病机制中起重要作用。脑肠肽在体内的水平能够从一定程度上反映出IBS患者的疾病进程。中医药干预能够调节脑肠肽的异常变化,从而改善症状。本文以IBS患者和实验动物的脑肠肽变化及中医药干预带来的影响作一综述,以期为中医药防治IBS研究提供思路。

**[关键词]** 肠易激综合征; 脑肠肽; 中药

**[中图分类号]** R285.5; R353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)11-0208-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016110208

### Traditional Chinese Medicine Intervention Regulates Brain-gut Peptides of Irritable Bowel Syndrome

HUANG He-fei<sup>1,2</sup>, CHEN Ying<sup>1</sup>, ZHU Xiao-xin<sup>1\*</sup>, CHEN Tao<sup>2\*</sup>

(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, China)

**[Abstract]** Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional intestinal disease, with abdominal pain or discomfort associated with bowel habit change as the main clinical manifestation, and its etiology has not been fully clear yet. Brain-gut Peptides with dual functions of transmitters or modulators for hormones and nerves, such as corticotrophin releasing factor (CRF), substance P (SP), motilin (MTL), vasoactive intestinal peptide (VIP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), nerve peptide Y (NPY) and somatostatin (SS), play an important role in the pathogenesis of IBS. *In vivo* brain-gut peptide levels in IBS patients can reflect their disease progression from a certain extent. Chinese medicine interventions can regulate the abnormal changes of brain-gut peptides, thereby improve the symptoms. This review was written based on the brain-gut peptide changes of IBS patients and experimental animals as well as the effects of traditional Chinese medicine interventions, to provide ideas for the research on traditional Chinese medicine prevention and treatment of IBS.

**[Key words]** irritable bowel syndrome; brain-gut peptide; traditional Chinese medicine

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的一 种常见的功能性肠道疾病<sup>[1]</sup>。该病尚缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常,属中医学“泄泻”、

**[收稿日期]** 20150925(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81403171);中国中医科学院自主选题项目(QZPT001,ZZ2014068,ZZ2014024)

**[第一作者]** 黄鹤飞,在读硕士,从事中药药理学研究,Tel:0717-6397378, E-mail:hhflying7@163.com

**[通讯作者]** \*朱晓新,博士,研究员,从事中药药理学和中药药代动力学研究,Tel:010-64056154, E-mail:zhuxx@icmm.ac.cn;

\*陈涛,博士,教授,从事中药药理学以及恶性肿瘤的中医基础理论和防治机制研究,Tel:0717-6397378, E-mail:chentao@ctgu.edu.cn

“便秘”、“腹痛”范畴<sup>[2]</sup>。IBS 的西医诊断标准主要参照《肠易激综合征罗马 III 诊断标准》<sup>[3]</sup>, 中医诊断标准主要参照《中医消化病诊疗指南》<sup>[4]</sup>。IBS 的病因机制还不是很明确, 主要集中在遗传倾向和环境<sup>[5]</sup>、食物不耐受<sup>[6]</sup>、肠道菌群<sup>[7]</sup>、肥大细胞<sup>[8]</sup>、分泌细胞<sup>[9]</sup>等。在 IBS 的药物治疗方面, 西药主要是针对其所属的亚型对症用药, 多具有短期疗效, 如 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂, 以及  $\mu$ -阿片拮抗剂和  $\delta$ -ant 拮抗剂联合应用或者小分子的胃促生长素受体拮抗剂<sup>[10]</sup>。近年来, 中医药治疗 IBS 因其疗效确定、持久受到了广泛关注。

脑肠肽 (brain-gut peptide) 是一类在脑和胃肠道具有双重分布的小分子物质, 在内脏感觉和胃肠动力以及精神心理的调节方面起着重要的作用<sup>[11]</sup>, 具有激素和神经递质或调质双重作用, 脑肠肽可直接参与调节胃肠道的感觉和运动, 并参与中枢神经系统调节胃肠道功能<sup>[12]</sup>。脑肠肽在 IBS 的发病机制中起重要作用。脑肠肽的分泌和表达的异常可导致内脏高敏和胃肠动力紊乱, 从而产生 IBS 腹痛、腹泻等症状<sup>[13]</sup>。与 IBS 发病密切相关的脑肠肽有多种, 以下主要介绍 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotrophin releasing factor, CRF), P 物质 (substance P, SP), 胃动素 (motilin, MTL), 胃促生长素 (ghrelin), 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP), 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP), 神经肽 Y (neuropeptide, NPY), 生长抑素 (somatostatin, SS), 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), 胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 在 IBS 发病中的重要作用及中药对其影响。

### 1 5-羟色胺 (5-HT)

5-HT 即血清素, 是一种与胃肠动力和内脏感觉密切相关的脑肠肽, 广泛存在于中枢神经系统和胃肠道。5-HT 与 IBS 患者腹胀不适、大便稀烂、排便次数增多、便前腹痛、便后痛减等症状密切相关<sup>[14]</sup>。5-HT 的 1, 2, 3, 4, 7 受体存在于胃肠道<sup>[15]</sup>, 5-HT<sub>3</sub> 受体可通过肠黏膜外源性神经, 将不适信号传递至大脑。5-HT 信号通路在介导内脏感觉的产生、外周和中枢内脏感觉的传递中发挥重要作用, 肠道 5-HT 分泌失调可致机体对正常内脏刺激的感觉发生异常。

IBS 患者 5-HT 水平则高于健康志愿者, 与直肠容量感觉阈值呈负相关, IBS 腹痛的发生可能与 5-HT 升高有关<sup>[16]</sup>。IBS 患者外周组织 5-HT 含量增

高是内脏痛觉过敏的主要发病机制, 外周或中枢 5-HT 的异常表达都可能导致 IBS 症状的产生。杜丽东等<sup>[17]</sup>研究发现, IBS 模型大鼠血清和结肠组织 5-HT 含量明显增高, 匹维溴铵治疗后大鼠血清和结肠组织 5-HT 含量明显下降, 有利于提高内脏痛阈, 消除肠道过敏。IBS 患者躯体、心理症状与结肠黏膜五羟色胺转运蛋白 (SERT) mRNA 及蛋白的水平相关, SERT mRNA 及蛋白表达越多的患者越容易出现便秘, 反之越容易出现焦虑、抑郁、敌对的情绪<sup>[18]</sup>。陈燕等<sup>[19]</sup>研究发现, 在 IBS-D 组结肠组织中 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白及 mRNA 表达量显著高于对照组, 在 IBS-C 组中指标低于对照组, 说明 5-HT<sub>2B</sub> 受体可能参与了不同亚型 IBS 的发病。唐洪梅等<sup>[20]</sup>研究发现, 与正常组相比 5-HT 蛋白表达在 D-IBS 模型大鼠结肠中升高, 提示 5-HT 可能参与 D-IBS 脑肠轴异常机制的调节。

多种中药可通过上调 5-HT 含量, 降低 IBS 大鼠的内脏高敏性来实现对 IBS 的干预。逍遥散<sup>[21]</sup>可降低结肠黏膜 5-HT 水平, 升高结肠黏膜 SERT 水平, 提高内脏痛阈, 消除肠道过敏。痛泻要方可通过对脑肠肽含量影响而调节胃肠运动, 与脑-肠轴调控有相关性, 其对不同药物引起的小鼠小肠推进功能紊乱均有一定的调节作用, 对大鼠下丘脑、血清、胃肠组织中 5-HT, SP 等多种与胃肠运动密切相关的脑肠肽的含量具有调节作用<sup>[22]</sup>。参苓白术散可显著降低 IBS 患者血清 5-HT, VIP 和 SP 水平<sup>[23]</sup>。疏肝健脾方可以显著降低腹泻型大鼠血浆 5-HT 水平, 升高 CGRP 的水平, 这可能也是其发挥疗效、改善临床症状的作用机制之一<sup>[24-25]</sup>。藿香正气软胶囊提取物可有效降低 D-IBS 模型大鼠血清 5-HT 浓度, 下调血浆 MTL, 结肠组织 SS 水平, 起到对肠道功能紊乱正向调节作用<sup>[26]</sup>。菝葜提取物低剂量组可以降低 IBS 模型组大鼠血清 5-HT 含量, 减少结肠肥大细胞 (MC) 计数, 降低结肠 5-HT 等免疫组化染色强度的表达, 可能是通过调整模型大鼠血清和结肠的 5-HT 水平等来实现对 C-IBS 大鼠的干预作用<sup>[27]</sup>。

### 2 促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF)

CRF 是一种介导下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴对各种应激反应的关键调节肽。CRF 是脑-肠轴对压力反应的重要递质, 应激可以刺激下丘脑的神经内分泌细胞释放 CRF。大脑中的促肾上腺皮质激素释放因子受体 1 (CRF1) 具有增加结肠对外界刺激的敏感性, 而促肾上腺皮质激素释放因子受体 2

(CRF2)受体具有缓解应激诱导的内脏敏感性的作用<sup>[28]</sup>。

CRF 广泛分布于情感相关区,是抑郁症和 IBS 致病关键因素,有焦虑样行为的动物的下丘脑、海马、杏仁核、中缝背核 CRF 含量增加<sup>[29]</sup>。临床试验证明应激或焦虑导致的中枢 CRF 释放增强肠道对疼痛的敏感性。应激可激活炎症后 IBS (PI-IBS) 的结肠和脑内 CRF1 受体的表达,从而加速炎症过程<sup>[30]</sup>,而 CRF1 受体拮抗剂或 CRF2 受体激动剂均可降低内脏敏感性,减轻炎症反应<sup>[31]</sup>,杏仁核灌注 CRF1 受体拮抗剂,可有效抑制大鼠肠道膨胀引起的内脏运动,减轻结肠敏感和焦虑症候<sup>[32]</sup>。CRF 还可促进 5-HT 释放,从而加剧胃肠道动力异常<sup>[33]</sup>。IBS 作为一种应激障碍,其发病机制可能与 CRF 的表达有关。在 IBS 中,CRFR2 表达升高<sup>[34]</sup>。CRF 在应激过程中可能参与了应激下结肠运动功能的改变<sup>[35]</sup>,调控 5-HT 信号通路<sup>[36]</sup>,引起 IBS 内脏高敏感。

多种中药对 IBS 的作用与调节 CRF 的表达有关。白术芍药散<sup>[37]</sup>、痛泻要方<sup>[38]</sup>和健脾化湿颗粒<sup>[39]</sup>等均能降低 IBS 内脏高敏感模型动物 CRF 的过度表达,有效减少应激引起的 CRF 释放,调节结肠运动,降低 IBS 内脏敏感性,改善 IBS 患者的症状,同时可能通过影响 CRF 通路而降低 IBS 内脏高敏感性大鼠脑干、下丘脑 CRH 含量而起到治疗作用。

### 3 P 物质 (SP)

SP 为含 11 个氨基酸的肽,存在于中枢神经系统和胃肠系统,是连接中枢系统和免疫系统的信号传导分子。SP 分布在神经组织的突触颗粒中,是一种引起肠道收缩的强促进剂和血管舒张剂。在肠神经系统中,SP 大多数存在于多肽能神经元中,能增加胃肠蠕动,激活血小板释放 5-HT,激活肥大细胞释放组胺<sup>[40]</sup>。其中,SP3 作为一种促炎症性感觉性神经肽,能将肠道感觉信息传递给中枢神经系统,参与内脏疼痛敏感的发生<sup>[41]</sup>。

在 IBS 患者肠黏膜中,SP 含量增多,与 IBS 患者疼痛症状相关<sup>[42]</sup>。SP 能够刺激和加速胃肠蠕动,减少胆汁分泌,同时具有神经递质和调制因子的作用<sup>[21]</sup>,其主要作用是传递痛觉,通过激活二级伤害感受神经元,向脑内痛觉中枢传递痛觉信息。此外,SP 能促消化道平滑肌收缩、加速结肠运动、刺激肠黏膜分泌水和电解质。SP 异常参与了 IBS 的发病机制,在 D-IBS 的发病中有着重要的作用。D-IBS

大鼠结肠存在 SP 表达增加<sup>[43]</sup>,这可能与 SP 激活神经激肽受体 (neurokinin 1, NK1) 或 NK2 刺激直肠黏膜的离子交换,刺激结肠分泌水和电解质的功能,引起粪便含水量增加有关。SP 在 D-IBS 中的具体作用,尚需进一步研究。

中药痛泻要方可能通过对下丘脑、血清、胃肠组织中 SP 等多种与胃肠运动密切相关的脑肠肽含量的影响而调节胃肠运动,缓解 C-IBS 的临床症状,与脑-肠轴调控相关<sup>[22]</sup>。IBS 内脏高敏感性大鼠肠道中 MC 与 SP 有明显相关性,痛泻要方可改善 MC 活化程度,降低 SP 释放,调控结肠 SP, SP mRNA 表达,通过调控神经介质和免疫细胞关系,而降低 IBS 内脏高敏感性<sup>[44]</sup>。在 IBS 患者血清中,SP, 5-HT 和 VIP 呈高水平表达,参苓白术散加减配合西药 (匹维溴铵) 可能通过降低血清 SP, 5-HT 和 VIP 水平,而明显地改善患者的临床症状,而达到显著的治疗效果<sup>[23]</sup>。IBS-D 模型大鼠胃肠功能紊乱,便次多、便质稀同时血清 SP 水平明显升高。经健脾化湿颗粒、匹维溴铵治疗后,大鼠血清中 SP 水平显著降低<sup>[45]</sup>。IBS-D 模型大鼠发病机制可能与血清 SP 水平表达异常升高有关。杜丽东等<sup>[46]</sup>采用复合因素诱导大鼠建立 IBS 模型,发现 IBS 模型大鼠结肠组织 SP 水平增加,血浆 SP 水平降低,结肠中 SP 水平的增加可能与模型动物排便增加,胃肠运动亢进有关,当归腹痛宁滴丸高剂量能明显降低结肠组织 SP 水平,从而改善胃肠动力,消除肠道过敏<sup>[46]</sup>。四磨汤治疗 C-IBS 的作用与其降低大鼠脑干、下丘脑 CRH 含量,升高脊髓 SP 含量与 c-fos 基因表达水平,影响脑-肠轴通路有关<sup>[47]</sup>。菝葜提取物对 C-IBS 大鼠的干预作用机制可能是通过升高模型大鼠血浆以及结肠的 SP 含量,减少结肠 MC 计数等来实现的<sup>[27]</sup>。

### 4 胃动素 (MTL)

MTL 是由 22 个氨基酸组成的多肽,由 Mo 细胞分泌,呈周期性释放,参与消化间期胃肠活动,诱发胃强烈收缩和小肠明显的分节运动。MTL 分布于小肠<sup>[48]</sup>,也存在于神经系统,包括大脑、外周神经和肠壁内神经。MTL 能够作用于消化道平滑肌细胞上的受体,使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度增高激发上消化道的机械运动和电活动,从而调节胃肠、胆囊、食管运动,促进胃肠运动和胃肠道对水、电解质的运输。MTL 对消化道分泌功能也有影响,可促进胰多肽和 SS 的释放。MTL 受体 (MTL-R) 是一种 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPR), 人 MTL-R 与 Ghrelin 受体有 52% 的同源性,而在跨膜区结构有

86% 的一致性,这也可能是 MTL 与 Ghrelin 作用有相似之处的原因<sup>[49]</sup>。MTL 含量改变必然引起胃肠动力改变,与胃肠功能密切相关。促 MTL 药物能改善功能性消化不良,增加血浆 MTL 浓度,5-HT<sub>3</sub> 受体阻滞剂能促进胃排空及结肠运动,提高血浆 MTL 水平,改善功能性胃肠疾病症状<sup>[50]</sup>。

IBS 患者在消化间期和进餐后其血浆 MTL 水平均显著高于正常人<sup>[51]</sup>。实验研究显示,D-IBS 大鼠结肠黏膜中 MTL 及 CCK 的水平异常,与 D-IBS 大鼠胃肠功能紊乱、便秘增多密切相关<sup>[52]</sup>。

中医治疗 IBS 多以健脾和胃、通腑泄热为主,多配伍疏肝、理气、消痞、除湿等中药。健脾、温肾、疏肝法能够较好地改善 IBS 模型大鼠腹泻次数、大便性状,对 IBS 有较好疗效,三种方法均能有效调节 MTL 和 NPY,改善 D-IBS 大鼠肠道敏感性<sup>[53]</sup>。藿香水提液和挥发油均能够降低 D-IBS 模型鼠血浆 MTL 含量,从而调节胃肠动力<sup>[54]</sup>。山楂水提物也可能是通过显著降低 IBS 模型大鼠血浆 MTL 水平,使其趋于正常,抑制过度兴奋的肠道平滑肌收缩,从而起到改善 D-IBS 临床症状的作用<sup>[55]</sup>。

## 5 胃促生长素 (Ghrelin)

Ghrelin 是由 28 个氨基酸组成的一种激素,首先从大鼠胃黏膜及下丘脑发现的一种生长激素释放激素受体 (GHSR) 的内源性配体。Ghrelin 受体 (GHS-R) 是典型的 GPR 家族中的一员,有 GHS-R1a 和 GHS-R1b 共 2 种类型,目前研究认为,GHS-R1b 是一种没有功能的受体亚型。Ghrelin 及其受体在人组织中的分布非常广泛,Ghrelin mRNA 在人的胃底部表达水平最高。Ghrelin 水平上升可引起剂量依赖性胃酸分泌过多,导致胃食管反流病甚至食管癌。Ghrelin 产量的减少和敏感性的降低,可能引起中枢神经系统和外周器官功能的减退。

分泌酸的黏膜中异常内分泌细胞的发现表明,IBS 的内分泌细胞干扰并不局限于肠道,分布在胃黏膜的 Ghrelin 可能通过对肠道蠕动的的作用改变 IBS 大便习惯<sup>[9]</sup>。在合理调整食物摄入的情况下,包括 Ghrelin 在内的胃内分泌细胞的密度会伴随 IBS 患者健康值变化的而变化<sup>[56]</sup>。在 IBS 患者血浆中,Ghrelin 和 MTL 共同改变<sup>[57]</sup>,IBS 患者体内各种脑肠肽水平之间存在相关性。

半夏泻心汤可能通过调控 Ghrelin 分泌,改善胃肠运动功能,发挥缓解 D-IBS 的功效,其疗效与得舒特相近<sup>[58]</sup>。一些日本传统中草药如 rikkunshito 可以通过促进 Ghrelin 的分泌,改变胃肠动力异常<sup>[59]</sup>。

## 6 血管活性肠肽 (VIP)

VIP 属于非胆碱能非肾上腺素能物质,由 28 个氨基酸残基所组成,具有抑制胃肠道环形平滑肌的作用。VIP 可能与 MC 一起参与了 D-IBS 病理生理过程<sup>[60]</sup>。

IBS 患者焦虑抑郁症状可能是导致了 VIP,SS 和 MTL 分泌异常变化,从而导致了胃肠蠕动和功能改变。实验研究表明<sup>[61]</sup>,与正常组比较,D-IBS 模型组大鼠结肠组织中的 VIP 与 VPAC1 表达量均明显增高,可能是导致 D-IBS 模型大鼠产生腹泻的原因之一。VIP 含量的升高还可以刺激胃肠黏膜分泌细胞增加水、电解质的黏膜分泌,导致肠液增多,最终表现为腹泻及黏液便<sup>[62]</sup>。用直肠慢性刺激法建立肠道高敏性 IBS 模型大鼠,其血浆和结肠组织 VIP 含量显著增加,进而引起肠道敏感性增高。VIP 能够在一定程度上评价 IBS 的程度。

参苓白术散加减配合西药匹维溴铵可能通过降低血清 VIP,5-HT 和 SP 水平而实现对 IBS 的治疗作用,疗效显著,能明显地改善患者的临床症状,不良反应少<sup>[23]</sup>。

## 7 神经肽 Y (NPY)

酪神经肽即 NPY 是含 36 个氨基酸残基的多肽,广泛分布于哺乳动物的中枢神经系统和外周器官,属抑制性神经递质。在中枢神经系统中,NPY 可增加食物摄入,抑制呼吸,降低血压和体温,调节下丘脑激素的合成和释放;在外周器官,NPY 主要与去甲肾上腺素共存于交感神经末梢,参与对胃肠道、心血管等组织器官的功能调节。

现代医学研究认为,NPY 可以调节情绪、抑制平滑肌收缩和水电解质分泌,IBS 的发病与慢性心理应激引起的脑肠轴功能紊乱密切相关,IBS 患者与健康人群的性格存在较大差异,患者焦虑“抑郁”神经质和负性生活事件评分明显高于健康人群。NPY 及其受体在中枢神经系统的痛觉调制中起重要作用,其直接通过 Y1 受体,或间接通过阿片受体起镇痛作用。研究发现<sup>[63]</sup>,肝脾并调法治疗 D-IBS,能调节血浆 NPY,SS 分泌异常情况,经自拟调肝理脾方治疗后 D-IBS 患者的血浆二者的异常水平趋于正常,治疗前后有显著性差异。D-IBS 的腹痛和焦虑情绪与 NPY 表达下调有一定的关联性,NPY mRNA 表达在采用母乳分离-醋酸刺激-四肢束缚制作的 D-IBS-模型大鼠结肠和下丘脑组织中与正常组相比明显降低,因此 NPY 可能参与 D-IBS 脑肠轴异常机制的调节<sup>[20]</sup>。不同中医治法在调整内脏敏感

性这一作用机制上具有共性,钦丹萍等<sup>[53]</sup>采用脑-肠互动指向性条件应激 IBS 大鼠模型,发现健脾、温肾、疏肝三种中医治法均能有效调节 NPY,调节 IBS 模型大鼠腹泻次数,改善大便性状,对 IBS 有较好疗效。NPY 能够抑制肠液和胰液的分泌,抑制胃肠运动。IBS 患者的肠黏膜 NPY 水平明显低于正常组, NPY 不足则不能发挥其抑制性作用,从而使 D-IBS 患者的消化道分泌反应提高,腹泻形成。

D-IBS 模型大鼠下丘脑、结肠组织 NPY mRNA 表达较正常大鼠明显降低,肠激安胶囊可能通过上调下丘脑和结肠组织 NPY mRNA 表达来调节 D-IBS 大鼠脑肠轴异常<sup>[64]</sup>。而西药马来酸曲美布汀联合中药复方参苓白术散治疗 D-IBS 的机制可能在于通过升高患者 NPY 水平从而起到良好治疗效果的<sup>[65]</sup>。

## 8 生长抑素(SS)

SS 是胃肠分泌细胞 D 细胞分泌的胃肠神经肽,广泛分布于胃肠道的肌间神经丛、中间神经元的细胞体和神经纤维,有抑制胃肠道活动的效应,可通过结肠黏膜特异性受体作用于结肠环形肌细胞,抑制各种胃肠道激素和胃酸的分泌,抑制胃肠道及胆道平滑肌的运动,减少小肠对水、电解质及营养物质的吸收。其作用可以对全身许多器官产生明显抑制,是分布最广的抑制性激素,可以减少胰腺的内外分泌以及胃小肠和胆囊的分泌,降低酶活性,减少胃肠道吸收营养物质<sup>[11]</sup>。

IBS 大鼠模型结肠 SS 的含量升高<sup>[21]</sup>,乙酸灌肠加束缚应激法建立的 D-IBS 大鼠模型组大鼠血浆 SS 含量与正常组比较明显升高<sup>[66]</sup>,提示 SS 是 IBS 发病机制的重要物质之一。IBS 患者结肠黏膜 SS 表达异常,SS 可能参与胃肠道神经-免疫-内分泌网络的调节<sup>[67]</sup>。张建强等<sup>[63]</sup>发现肝脾并调法对 D-IBS 有较好的近期疗效,能调节血浆 SS, NPY 分泌异常情况,这可能是其自拟的调肝理脾方通过调节胃肠激素分泌平衡,起到了良好的治疗作用。由于 SS 的抑制作用, C-IBS 可能由于肠道局部产生过多的 SS,强烈抑制胃肠运动,从而引起便秘,而 D-IBS 可能因 SS 较少,不足以抑制 MC 等产生的作用,使肠道呈现出运动占优势的情况,从而引起腹痛、腹泻等症状。

部分药物可通过对 IBS 模型动物 SS 的调节来缓解症状。中药痛泻要方<sup>[68]</sup>能通过抑制大鼠的 SS 分泌,缓解 D-IBS 的临床症状。白术芍药散可以使 D-IBS 模型大鼠血浆和结肠组织中异常升高的 SS 量下降,肠道敏感性随之下降,起到治疗 IBS 的作

用<sup>[21]</sup>。藿香对胃肠动力有调节作用,藿香水提液和挥发油均能够降低 D-IBS 模型大鼠结肠黏膜组织 SS 含量<sup>[54]</sup>。藿香正气软胶囊提取物可有效降低 D-IBS 模型大鼠结肠组织 SS 及肠运动异常,起到对肠道功能紊乱正向调节作用<sup>[26]</sup>。疏肝健脾方治疗 D-IBS,可以降低 SS 含量,明显降低 D-IBS 模型大鼠的排便次数,改善大鼠的腹泻及内脏高敏感性<sup>[66]</sup>。马来酸曲美布汀联合参苓白术散治疗 D-IBS 可能通过降低包括 SS 在内的脑肠肽分泌平衡,从而改善 D-IBS 患者临床症状<sup>[69]</sup>。宁肠汤能够抑制束缚应激大鼠亢进的小肠蠕动,明显升高束缚应激所致的 D-IBS 大鼠血清中的异常降低的 SS 水平<sup>[70]</sup>。菝葜提取物可能是通过降低 C-IBS 模型大鼠血浆及结肠 SS 异常升高等来产生干预作用的<sup>[27]</sup>。高良姜总黄酮可能通过降低脾胃虚寒 IBS 大鼠结肠组织中 SS 水平进而显著抑制肠运动,并能抑制正常和药物所致的小肠运动功能亢进,从而改善失调的胃肠运动功能<sup>[71]</sup>。

## 9 其他脑肠肽

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是回肠内分泌细胞分泌。白术芍药散可以降低灌胃番泻叶及束缚应激法建立的 D-IBS 模型大鼠 GLP-1 水平,使 GLP-1 与 SS, SP 的量同步上升或下降,进而降低内脏敏感性<sup>[37]</sup>,缓解 IBS 症状。

胆囊收缩素(CCK)又称缩胆囊素,是由小肠黏膜 I 细胞和大脑神经元分泌释放的一种肽类激素,能够使胆囊和胃肠平滑肌收缩,促进胰腺腺泡分泌各种消化酶,促使胆囊收缩以排出胆汁。CCK 介导了迷走传人神经对不同饮食状态下有关食欲以及胃肠道运动、分泌状态的功能调节。CCK 与 IBS 存在着关联,患者餐后结肠活动增强很可能是因为餐后 CCK 浓度升高所致<sup>[72-73]</sup>。D-IBS 大鼠肠黏膜中 CCK 的水平异常,与 D-IBS 大鼠胃肠功能紊乱、便秘增多密切相关<sup>[74]</sup>。乙酸灌肠加束缚应激法所建立 D-IBS 的模型组大鼠血浆 CCK 与正常组比较明显升高<sup>[66]</sup>。外周神经的损伤可使初级感觉神经元中内源性 CCK 的含量增加,石文艳等<sup>[75]</sup>的研究结果发现,CCK-8S 通过 CCK-A 受体引起 DRG 神经元去极化,使 DRG 神经元膜电位距离阈电位绝对值减小,较小的伤害性刺激就可以引起的 DRG 神经元兴奋,导致痛觉过敏或痛觉易化。

钙基因相关肽(CGRP)是由 37 个氨基酸组成的多肽,主要分布于内脏感觉神经,作为感觉神经传递介质,在内脏疼痛的调节中起重要作用,同时也是

腹膜和胃肠浆膜的内脏感觉神经调节介质。CGRP 可能参与 IBS 的病理生理过程<sup>[60]</sup>, IBS 模型组血清中 CGRP 浓度升高, 在 IBS 的发病中发挥一定的作用。IBS 模型大鼠腹泻不适可能与其血浆及结肠黏膜 CGRP 水平下降, 胃肠道平滑肌松弛度降低, 收缩作用增强, 血管舒张抑制, 导致肠道血流量减少, 温煦肠壁作用降低有关<sup>[76]</sup>。白术芍药散能显著升高 IBS 模型大鼠血浆及结肠黏膜 CGRP 水平, 百合总皂苷、知母总皂苷、百合知母总皂苷能减少 IBS 模型大鼠结肠直肠部位肥大细胞数量, 降低血清 CGRP 的含量, 从而对 IBS 起到一定的治疗作用<sup>[77]</sup>。

### 10 脑肠肽的检测

随着脑肠肽在胃肠疾病中的作用研究日益深入, IBS 的指标性物质的检测及确定对于 IBS 的临床诊断应用具有重要的意义。自脑肠肽发现以来, 人们采用逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 法, 酶联免疫吸附测定法 (ELISA), 免疫组化染色法 (IHC), 放射免疫法 (RIA) 等方法研究了人, 大鼠、小鼠、猴、猪、鸡等动物的脑肠肽的分布定位, 发现脑

肠肽广泛分布于中枢神经系统和外周器官, 为脑肠肽在 IBS 的指标性研究奠定了一定的基础。

### 11 展望

综上所述, 脑肠肽表达紊乱是 IBS 主要的分子生物学基础之一。国内外研究表明, 多种脑肠肽, 如 5-HT, VIP, SP, CRF, CGRP, CCK, MTL, NPY 等分泌表达异常也可能参与 IBS 的发病, 但其在 IBS 病理生理学中的具体作用有待进一步研究。

近年来, 虽然脑肠肽在 IBS 中的具体作用机制尚未完全阐明, 但脑肠肽受体相关的拮抗剂已被广泛应用于 IBS 的临床治疗, 其大多数具有调节异常的胃肠动力以及内脏高敏性的作用, 亦具有调节情志, 缓解疼痛等 IBS 临床症状的作用, 见表 1。在脑肠肽机制研究方面, 国内有关中医药治疗 IBS 的实验研究日益增多, 但重复性工作较多, 缺少结合中医药基础理论, 从机体水平、细胞水平以及分子生物学水平进行的全面而深入的作用机制和物质基础的研究, 限制了临床上中医药在 IBS 疾病诊断与治疗上的应用。

表 1 药物对肠易激综合征的脑肠肽调节作用

Table 1 Ghrelin drugs on irritable bowel syndrome

脑肠肽	样本来源	检测部位	检测方法	IBS 模型的脑肠肽变化	干预药物	药物作用
5-HT	SD 大鼠	血清、结肠	ELISA	血清及结肠 5-HT 含量均显著升高	调肝运脾汤	高中低剂量均可明显降低血清及结肠 5-HT 含量 <sup>[78]</sup>
	SD 大鼠	血清、结肠	RIA	血清和结肠 5-HT 含量均显著升高,	匹维溴铵	血清和结肠 5-HT 含量下降 <sup>[17]</sup>
	SD 大鼠	血清、结肠	RIA	血清和结肠 5-HT 水平均上升	当归腹痛宁滴丸	血清和结肠 5-HT 水平均下降 <sup>[46]</sup>
	SD 大鼠	结肠	IHC	便秘大鼠结肠 5-HT 平均灰度值下降	菝葜提取物	升高模型大鼠结肠 5-HT 灰度值 <sup>[27]</sup>
	SD 大鼠	血清	ELISA	血清 5-HT 含量升高	菝葜提取物	显著降低血清 5-HT 含量, 菝葜提取物低剂量组与阳性对照组西沙必利片作用相当 <sup>[27]</sup> 。
SP	SD 大鼠	结肠、脊髓	IHC	平均灰度值均下降	菝葜提取物	平均灰度值均呈上升 <sup>[27]</sup>
	SD 大鼠	血浆	ELISA	SP 含量降低	柴胡疏肝散	大鼠活性炭推进速率增加, 大便总质量增加, 血浆中 SP 浓度上升 <sup>[78]</sup>
	SD 大鼠	结肠	ELISA	SP 显著升高	调肝运脾汤	高中剂量可显著降低 SP 含量 <sup>[69]</sup>
	SD 大鼠	血清、血浆、结肠	RIA	血浆 SP 含量均显著降低, 结肠 SP 升高	匹维溴铵	血浆 SP 含量升高, 结肠 SP 含量下降 <sup>[17]</sup>
	SD 大鼠	血浆、结肠	RIA	结肠组织 SP 水平增加, 血浆 SP 水平降低	当归腹痛宁滴丸	明显降低结肠组织 SP 水平 <sup>[46]</sup>
Wistar 大鼠	血清	ELISA	腹泻症状明显改善	健脾化湿颗粒	腹泻症状明显改善; 血清 SP 水平明显下降 <sup>[45]</sup>	
VIP	IBS 患者	结肠黏膜	IHC	VIP 含量增多 <sup>[60]</sup>	-	-
	SD 大鼠	血清及结肠黏膜	RIA	血清及结肠黏膜 VIP 含量均升高	附子理中汤	各药物干预组血清及结肠黏膜 VIP 含量均较模型组低 <sup>[79]</sup>
	Wistar 大鼠	血液及胃窦组织	RIA	血液及组织中 VIP 含量升高	旋覆代赭汤	中、高剂量组与可降低血液及组织中 VIP 含量, 促胃动力 <sup>[80]</sup>

续表 1

脑肠肽	样本来源	检测部位	检测方法	IBS 模型的脑肠肽变化	干预药物	药物作用
	SD 大鼠	结肠	ELISA	VIP 显著升高	调肝运脾汤	高中剂量可显著降低 SP 含量 <sup>[69]</sup>
	SD 大鼠	血浆、结肠	RIA	血浆 VIP 水平均下降	当归腹痛宁滴丸	大鼠摄食量和排便量增加, 固体粒状粪便增多, 随后体质量和摄食明显增加, 运动量接近正常; 使血浆 VIP 水平升高 <sup>[46]</sup>
	SD 大鼠	结肠	IHC	VIP 水平降低	菝葜提取物	显著升高 VIP 平均灰度值 <sup>[81]</sup>
	SD 大鼠	血浆	ELISA	SS 含量升高	菝葜提取物	降低模型大鼠血浆 SS 水平 <sup>[27]</sup>
SS	SD 大鼠	结肠	IHC	SS 含量下降	菝葜提取物	升高模型大鼠结肠 SS 含量 <sup>[27]</sup>
	SD 大鼠	血浆	IHC	血浆 SS 含量明显升高	疏肝健脾方	明显降低 D-IBS 大鼠的排便次数和内脏敏感性; 可以降低大鼠血浆中 SS 含量 <sup>[66]</sup>
	Wistar 大鼠	血浆、小肠	RIA	血浆 SS 变化不显著, 血浆 GAS 水平显著降低, 小肠组织 SS 水平显著升高, GAS 水平显著降低	四君子汤和理中汤	均能显著降低小肠组织 SS 水哦, 升高血浆和小肠组织 GAS 水平, 二者以理中汤作用显著。 <sup>[82]</sup>
	Wistar 大鼠	大脑、血液	ELISA	下丘脑血液中 SS 水平均升高	电针刺激	针刺足三里和合谷穴均可以显著降低结肠 SS 水平, 足三里穴还可降低血液中 SS 水平 <sup>[83]</sup>
NPY	Wistar 大鼠	大脑、结肠	ELISA	下丘脑和结肠 NPY 水平均显著降低,	电针刺激	针刺足三里和合谷穴均可以显著升高下丘脑 NPY 水平, 对结肠 NPY 无影响 <sup>[83]</sup>
MTL	SD 大鼠	血浆	ELISA	MTL 含量降低	柴胡疏肝散	大鼠活性炭推进速率增加, 大便总质量增加, 血浆中 MTL 浓度上升 <sup>[78]</sup>
	SD 大鼠	血清	ELISA	MTL 降低	隔药饼灸逍遥散	隔药饼灸组、逍遥散组使模型组大鼠 MTL 含量明显升高 <sup>[84]</sup>
	Wistar 大鼠	血液及胃窦组织	RIA	血液及组织中 MTL 含量降低	旋覆代赭汤	可增加血液及胃窦组织中 MTL 含量 <sup>[80]</sup>
GAS	SD 大鼠	血浆	ELISA	GAS 含量降低	柴胡疏肝散	大鼠活性炭推进速率增加, 大便总质量增加, 血浆中 GAS 浓度上升 <sup>[78]</sup>
	SD 大鼠	血清	ELISA	GAS 含量降低	隔药饼灸	隔药饼灸组、逍遥散使模型组大鼠 GAS 含量明显升高 <sup>[84]</sup>
CCK	SD 大鼠	脑	PCR	脑中 CRF, CRF-R1 mRNA 的表达明显升高	健脾化湿颗粒	明显降低脑中 CRF, CRF-R1 mRNA 的表达, 降低大鼠的内脏敏感性 <sup>[39]</sup>
	SD 大鼠	血浆	IHC	模型组大鼠血浆 CCK 含量明显升高	疏肝健脾方	明显降低 D-IBS 大鼠的排便次数和内脏敏感性; 可以降低大鼠血浆中 CCK 含量 <sup>[66]</sup>
CRF	SD 大鼠	脊髓、下丘脑、脑	IHC	CRF 在下丘脑、第三脑室下侧以及脊髓的表达上调	痛泻要方	CRF 的表达程度降低 <sup>[38]</sup>
	Wistar 大鼠	结肠	RT-PCR	内脏高敏感; CRF, UCN1, CRFR1 在各应激组中的表达较对照组均升高 <sup>[35]</sup>	-	-
	SD 大鼠	脑干、下丘脑	RIA	模型组大鼠脑干、下丘脑 CRH 水平明显升高	康泰复方	脑干、下丘脑 CRH 水平表达均降低 <sup>[85]</sup>
CGRP	Wistar 大鼠	血浆	RIA	CGRP 显著降低	疏肝健脾方	CGRP 升高 <sup>[24]</sup>
	IBS 患者	结肠黏膜	IHC	结肠黏膜 VIP, CGRP 免疫反应阳性神经纤维及 MC 较正常对照组明显增多、增粗、阳性增强; C-IBS 患者回盲部 CGRP, MC 与乙状结肠部比较差异无显著性 <sup>[60]</sup>	-	-
	SD 大鼠	血浆	ELISA	CGRP 水平升高	菝葜提取物	显著降低 CGRP 含量 <sup>[81]</sup>
GLP-1	SD 大鼠	血清	RIA	-	小檗碱	能够显著提高正常大鼠血中 GLP-1 的水平 <sup>[86]</sup>

脑肠肽在神经-内分泌-免疫网络中起着微妙而关键的传递作用,但就目前研究现状而言,还存在很多理论上难以解释的地方,它们之间的相互作用以及在胃肠道和神经系统间的相互调节作用纷繁而复杂,其种类及含量的变化与 IBS 的临床症状紧密联系,因此是一个很大且有重要意义的研究领域,非常值得进一步深入研究。探讨 IBS 患者体内脑肠肽变化种类及其在 IBS 中的发病机制在研究 IBS 药物防治机制中具有重要的指导作用,对 IBS 的临床诊断及生物学指标物质的提出具有较大的医学研究价值。

[参考文献]

[1] El-Salhy M, Gundersen D, Gilja O H, et al. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(2): 384-400.

[2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(5): 587-590.

[3] Drossman D A. The functional gastrointestinal disorders and the rome III process [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.

[4] 李乾构, 周学文. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006, 90-94.

[5] Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(S3): 110-115.

[6] 俞骁珺, 钟捷. 食物不耐受和肠易激综合征[J]. *国际消化病杂志*, 2011, 31(4): 192-194.

[7] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.

[8] Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome-An inflammatory disease involving mast cells [J]. *Asia Pac Allergy*, 2011, 1(1): 36-42.

[9] El-Salhy M, Gilja O H, Gundersen D, et al. Endocrine cells in the oxyntic mucosa of the stomach in patients with irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6(5): 176-185.

[10] Camilleri M. Novel therapeutic agents in neurogastroenterology: advances in the past year [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(8): 1070-1078.

[11] 史瑞瑞, 王晶. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2013, 15(8): 1747-1750.

[12] 刘未艾, 刘密, 何亚敏. 功能性胃肠病脑肠肽的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(6): 951-953.

[13] 陈婉姬, 杨明华, 李晓东, 等. 小儿健脾膏对功能性消

化不良大鼠胃肌电、胃分泌及脑肠肽的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(9): 1041-1045.

[14] 俞星, 王承党. 肠易激综合征腹痛的发生机制和治疗[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(11): 689-691.

[15] Dickson E J, Heredia D J, Smith T K. Critical role of 5-HT(1A), 5-HT(3), and 5-HT(7) receptor subtypes in the initiation, generation, and propagation of the murine colonic migrating motor complex [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(1): G144-G157.

[16] 周克伦, 于征. 肠易激综合征患者直肠容量感觉阈值与血清 5-羟色胺水平的相关性探讨[J]. *山东医药*, 2011, 51(7): 70-71.

[17] 杜丽东, 吴国泰, 刘峰林, 等. 肠易激综合征大鼠模型的复制与评价[J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(6): 44-48.

[18] 常颖, 王玉明, 王邦茂. 5-羟色胺转运体表达与肠易激综合征躯体及心理症状的相关性[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(5): 307-311.

[19] 陈燕, 李正阳, 杨焱, 等. 5-HT2B 受体在不同亚型肠易激综合征模型大鼠发病中的作用[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2012, 32(5): 609-615.

[20] 唐洪梅, 房财富, 廖小红, 等. 神经肽 Y 和 5-羟色胺在腹泻型肠易激综合征模型大鼠中表达的研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(7): 916-920.

[21] 肖亚, 熊艾君, 何文智. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(3): 20-22.

[22] 旺建伟, 金颖慧, 齐德英. 痛泻要方对脑肠肽含量的作用与脑-肠轴调控相关性的实验研究[J]. *中医药信息*, 2011, 28(3): 15-17.

[23] 张震坤, 王宁宁, 李倩雯. 参苓白术散加减对肠易激综合征患者脑肠肽的影响[J]. *光明中医*, 2014, 29(8): 1633-1635.

[24] 刘杰民, 李红灵, 胡浩, 等. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜 5-HT、CGRP 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(14): 179-181.

[25] 汪正芳, 郭前坤, 张声生. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠血浆及结肠组织 5-HT、SP、VIP 的影响[J]. *天津中医药*, 2012, 29(5): 459-462.

[26] 吕妍, 徐芳, 李丹, 等. 藿香正气软胶囊提取物对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的调节作用[J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1507-1510.

[27] 马腾飞, 王业秋, 张宁, 等. 菝葜治疗便秘型肠易激综合征作用机制的实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2012(1): 109-114.

[28] 常敏, 方秀才. 促肾上腺皮质激素释放因子与肠易激综合征[J]. *基础医学与临床*, 2011, 31(12): 1396-1399.

[29] Bravo J A, Dinan T G, Cryan J F. 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.
- [30] 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 Immun*, 2010, 24(1):41-48.
- [31] 周鸿, 吕宾, 张璐, 等. 拮抗或激活促肾上腺皮质激素释放因子受体对肠易激综合征大鼠内脏敏感性及结肠动力的影响 [J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(6):372-376.
- [32] Johnson A C, 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.
- [33] 刘冰心, 王启之. CRF 及其受体在肠易激综合征中的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2012, 32(6):359-362.
- [34] 刘兆霞, 季万胜, 刘晓丽, 等. Ucn3 及其受体 CRFR2 在肠易激综合征大鼠模型肠神经系统中的表达 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6):1542-1545.
- [35] 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.
- [36] 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, 16(9):534-538.
- [37] 郑礼娟, 秦昆明, 姚仲青, 等. 白术芍药散治疗肠易激综合征的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2012, 43(4):815-819.
- [38] 晁冠群, 吕宾, 孟立娜, 等. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠脑、脊髓 CRF 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(15):2012-2016.
- [39] 杜海燕, 王迎寒, 张晓峰, 等. 健脾化湿颗粒对 D-IBS 模型大鼠内脏敏感性和脑中 CRF 及其受体的影响 [J]. *实验动物科学*, 2013, 30(5):15-19.
- [40] Tompkins J D, Girard B M, Vizzard M A, et al. VIP and PACAP effects on mouse major pelvic ganglia neurons [J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 42(3):390-396.
- [41] 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.
- [42] Keszthelyi D, Troost F J, Jonkers D M, 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.
- [43] 李丹, 张锋雷, 李任锋. 匹维喹胺对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠组织 SP 含量的影响 [J]. *辽宁医学院学报*, 2010, 31(1):13-15.
- [44] 旺建伟, 叶虹玉, 殷越, 等. 痛泻要方对肠易激综合征内脏高敏感性大鼠结肠组织肥大细胞活化、P 物质表达及相关性的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6):1982-1986.
- [45] 赵立波, 王迎寒, 刘玉玲, 等. 健脾化湿颗粒对 IBS-D 模型大鼠血清 P 物质及 ET 表达的影响 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(10):1206-1207 + 1210.
- [46] 杜丽东, 吴国泰, 景琪. 当归腹痛宁滴丸治疗肠易激综合征的药效学研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(12):2445-2451.
- [47] 张洁, 韩棉梅, 何小琦, 等. 四磨汤对便秘型肠易激综合征模型大鼠的干预作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(1):95-97 + 169.
- [48] Polak J M, Pearse A G, Heath C M. Complete identification of endocrine cells in the gastrointestinal tract using semithin-thin sections to identify motilin cells in human and animal intestine [J]. *Gut*, 1975, 16(3):225-229.
- [49] Takeshita E, Matsuura B, Dong M, et al. Molecular characterization and distribution of motilin family receptors in the human gastrointestinal tract [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(3):223-230.
- [50] Ozaki K-i, Yogo K, Sudo H, et al. Effects of mitemincal (GM-611), an acid-resistant nonpeptide motilin receptor agonist, on the gastrointestinal contractile activity in conscious dogs [J]. *Pharmacology*, 2007, 79(4):223-235.
- [51] Simrén M, Björnsson E S, Abrahamsson H. High interdigestive and postprandial motilin levels in patients with the irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17(1):51-57.
- [52] 张道英, 李洪亮, 范小娜, 等. 二味中药复方治疗行腹泻型肠易激综合征的实验研究 [J]. *山东医药*, 2011, 51(8):33-34.
- [53] 钦丹萍, 黄一鸣, 杨午鸣, 等. 健脾、温肾、疏肝、升清四法对 IBS 模型大鼠内脏敏感性及其胃肠激素的作用研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2015, 35(3):387-389 + 383.
- [54] 吕妍, 李丹, 唐方. 藿香单点对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(S1):237-239.
- [55] 武蕾蕾, 高忠良, 何志鹏. 山楂水提取物对肠易激综合征大鼠血浆胃动素的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2011, 32(2):10-12.
- [56] Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effect of dietary management on the gastric endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(4):519-524.
- [57] Sjölund K, Ekman R, Wierup N. Covariation of plasma

- ghrelin and motilin in irritable bowel syndrome [J]. *Peptides*, 2010, 31(6): 1109-1112.
- [58] 詹程膺, 潘锋, 张涛. 基于血浆及结肠黏膜 Ghrelin 变化探讨半夏泻心汤干预腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(11): 2588-2591.
- [59] Oka T, Okumi H, Nishida S, et al. Effects of Kampo on functional gastrointestinal disorders [J]. *Biopsychosoc Med*, 2014, 8(1): 5.
- [60] 陈吉, 邓展生, 张阳德. 肠易激综合患者结肠黏膜 VIP、CGRP 和肥大细胞变化及相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(8): 934-937.
- [61] 许惠娟, 滕超, 钱永清, 等. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠组织血管活性肽及受体 1 表达影响[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(2): 268-270.
- [62] 张铮铮, 邝卫红, 张进领, 等. 痛泻要方对慢性应激大鼠肠功能及下丘脑和结肠 VIP 的影响[J]. *安徽中医学院学报*, 2010, 29(5): 53-55.
- [63] 张建强, 康美清. 肝脾并调论治腹泻型肠易激综合征及对患者血浆生长抑素、神经肽 Y 水平影响[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2012, 20(16): 112-113.
- [64] 房财富, 唐洪梅, 廖小红, 等. 肠激安胶囊对 IBS-D 模型大鼠脑肠轴中 NPYmRNA 表达及 ACTH 含量的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(7): 948-952.
- [65] 惠德生, 陈随才, 张来启, 等. 马来酸曲美布汀联合参苓白术散治疗腹泻型肠易激综合征及对血浆生长抑素、神经肽 Y 水平影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(12): 2342-2344.
- [66] 郭前坤, 汪正芳, 张声生. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠血浆胆囊收缩素及生长抑素含量的影响[J]. *北京中医药*, 2012, 31(10): 776-779.
- [67] 赵志忠, 王俊平. 肠易激综合征患者结肠黏膜血管活性肠肽生长抑素的表达研究[J]. *中国药物与临床*, 2012, 12(1): 45-46.
- [68] 石君杰, 王海云, 宋李亚, 等. 逍遥散对肠易激综合征大鼠 5-羟色胺及 5-羟色胺转运体作用研究[J]. *浙江中医杂志*, 2012, 47(7): 490-491.
- [69] 刘春, 叶柏. 调肝运脾汤治疗腹泻型肠易激综合征的实验研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(2): 151-154.
- [70] 杨江升, 徐珊, 申屠利明, 等. 宁心安神法对腹泻型肠易激综合征模型大鼠生长抑素的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 35(5): 710-712.
- [71] 梁万年, 江涛, 唐春萍, 等. 高良姜总黄酮对脾胃虚寒型肠易激综合征的影响[J]. *中成药*, 2013, 35(9): 1863-1868.
- [72] Park S Y, Rew J S, Lee S M, et al. Association of CCK (1) receptor gene polymorphisms and irritable bowel syndrome in Korean [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(1): 71-76.
- [73] Khoo J, Rayner C K, Feinle-Bisset C, et al. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(12): 1270-1278.
- [74] 张道英, 李洪亮, 范小娜, 等. 二味中药复方治疗腹泻型肠易激综合征的实验研究[J]. *山东医药*, 2011, 51(8): 33-34.
- [75] 石文艳, 李丽, 马克涛, 等. 八肽胆囊收缩素对大鼠背根神经节膜电位的影响[J]. *石河子大学学报: 自然科学版*, 2011, 29(4): 483-485.
- [76] 陈羽, 罗和生, 梁成柏, 等. 肠易激综合征血清中降钙素基因相关肽的变化[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20(7): 653-655.
- [77] 陈丹, 高英, 李卫民. 百合、知母总皂苷对大鼠肠易激综合征的治疗作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25(5): 567-572.
- [78] 李雪萍, 张桢, 雷鸣. 柴胡疏肝散对便秘模型大鼠便质及肠道蠕动功能的影响[J]. *吉林中医药*, 2014, 34(3): 282-285.
- [79] 谢文娟, 张志敏, 武志娟, 等. 附子理中汤对腹泻型肠易激综合征大鼠 VIP 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(11): 2637-2638.
- [80] 税典奎, 谢胜. 旋覆代赭汤对胃动力低下大鼠血液及组织中胃动素、胃泌素及血管活性肠肽含量的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11): 161-164.
- [81] 张宁, 马腾飞, 王业秋, 等. 菝葜对便秘型肠易激综合征大鼠干预作用的研究[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(4): 63-65.
- [82] 段永强, 程卫东, 李兰珍, 等. 四君子汤和理中汤对脾虚 IBS 大鼠血浆及小肠生长抑素、胃泌素含量的影响比较[J]. *中药材*, 2013, 36(9): 1490-1493.
- [83] Zhu W L, Li Y, Wei H F, et al. Effect of electroacupuncture at different acupoints on neuropeptide and somatostatin in rat brain with irritable bowel syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(4): 288-292.
- [84] 刘未艾, 何亚敏, 刘密, 等. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠 MTL、GAS、VIP 的影响[J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(1): 83-85, 90.
- [85] 苏俊权, 罗琦, 许仕杰, 等. 康泰复方对 IBS 模型大鼠脑肠轴 CRH 及肥大细胞的干预作用[J]. *新中医*, 2012, 44(8): 151-153.
- [86] 李晓倩, 沈山海. 中药干预对胰高血糖素样肽-1 水平影响的研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(4): 257-259.

[责任编辑 周冰冰]