

痛泻要方加减引经药防风对肠易激综合征大鼠内脏敏感性及脑肠轴不同靶点脑肠肽的影响

梁瑞峰, 葛文静, 王慧森, 魏征, 崔伟锋, 李更生*
(河南省中医药研究院, 郑州 450004)

[摘要] **目的:**研究痛泻要方加减防风对腹泻型肠易激综合征(D-IBS)大鼠内脏敏感性及脑肠轴不同靶点脑肠肽的影响。**方法:**将新生SD大鼠随机分为正常组、模型组、痛泻要方缺防风组、痛泻要方全方组,和痛泻要方倍用防风组,每组10只,除正常组外,其余各组采用母子分离结合乙酸灌肠法,复制腹泻型肠易激综合征大鼠模型,造模后各组灌胃给予相应药物,连续2周,检测粪便含水量和腹壁撤退反射(AWR),采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测5-羟色胺(5-HT)和P物质(SP)的含量,通过免疫组化法检测促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的表达。**结果:**与模型组比较,各实验组均能显著降低粪便含水量、最小容量阈值和血浆、下丘脑、结肠中的5-HT,SP含量,减少CRH的表达($P < 0.05$, $P < 0.01$)。痛泻要方全方组和痛泻要方倍用防风组大鼠粪便含水量,5-HT和SP含量及CRH的表达量较痛泻要方缺防风组明显减低,AWR评分明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**防风具有增强痛泻要方抑制腹泻型肠易激综合征的内脏高敏感性和调节脑肠轴不同靶点中的脑肠肽的效应。

[关键词] 防风; 痛泻要方; 引经; 肠易激综合征; 脑肠轴

[中图分类号] R285.5; R242; R289.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)02-0152-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018020152

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1906.056.html>

[网络出版时间] 2017-11-02 19:06

Effect of Tongxie Yaofang with or Without Saposhnikovia Radix on Colonic Visceral Hypersensitivity and Brain-gut Peptide in Irritable Bowel Syndrome Rats

LIANG Rui-feng, GE Wen-jing, WANG Hui-sen, WEI Zheng, CUI Wei-feng, LI Geng-sheng*
(Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Tongxie Yaofang with or without Saposhnikovia Radix on colonic visceral hypersensitivity and brain-gut peptide in the diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS) rats. **Method:** Newly born SD rats were randomly divided into control group, model group, Tongxie Yaofang without Saposhnikovia Radix group, Tongxie Yaofang group, Tongxie Yaofang with double Saposhnikovia Radix group. Except for the control group, the rats in the other groups were separated from their mothers and given acetic acid by gavage to establish the D-IBS model. These rats in the each group were administered with corresponding drugs for two weeks. The score of abdominal withdrawal reflex (AWR) and the fecal moisture content in rats were measured. The contents of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and P substance (SP) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expressions of corticotropin releasing factor (CRH) were determined by immunohistochemical technique. **Result:** The fecal moisture content, minimum volume threshold, 5-HT and SP

[收稿日期] 20170812(009)

[基金项目] 河南省科技攻关计划项目(162102310373);河南省中医药科研专项(2016ZY2022);河南省省属科研机构科研专项(Y1603579)

[第一作者] 梁瑞峰, 硕士, 助理研究员, 从事中药药理及中药药性研究, Tel: 13523599546, E-mail: hnsxm009@163.com

[通信作者] *李更生, 博士, 研究员, 从事中药物质基础和药性研究, Tel: 13663838889, E-mail: lgshn1962@163.com

levels and expression of CRH in experimental groups were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the Tongxie Yaofang without Saposhnikoviae Radix group, the fecal moisture content, 5-HT and SP levels and expression of CRH in the Tongxie Yaofang group and the Tongxie Yaofang with double Saposhnikoviae Radix group decreased significantly, while the AWR score increased in different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Saposhnikoviae Radix can enhance the therapeutic effect of Tongxie Yaofang decoction in inhibiting visceral hypersensitivity and regulating brain-gut peptide at different targets in D-IBS rats.

[**Key words**] Saposhnikoviae Radix; Tongxie Yaofang; guiding action; irritable bowel syndrome; brain-gut axis

在方剂中通过配伍恰当的引经药可改变其他药物的作用方向,使其作用侧重或集中于特定的脏腑经络,使药效靶向集中,从而提高疗效。引经药的使用,是中医遣方用药的一大特色,极大地丰富了方剂配伍的内容。若引经药使用得当,能起到事半功倍的作用,在临床上颇具意义。痛泻要方由炒白术、炒白芍、炒陈皮、防风组成,首载于《丹溪心法》,为治疗肝脾不和之痛泻的经典方剂,长期应用于消化系统疾病的治疗,尤其是肠易激综合征、结肠炎等,疗效确切^[1-2]。历代医家分析痛泻要方均认为,防风辛能疏散肝风,香可舒脾,又作为脾经引经之药,以增强全方疗效。为阐明防风的引经作用,本研究拟通过腹泻型肠易激综合征大鼠模型,观察痛泻要方加减防风对内脏敏感性和脑肠轴不同靶点脑肠肽的影响。

1 材料

1.1 动物 健康孕 15 d 的 SD 大鼠 8 只, SPF 级, 280 ~ 300 g 购自河南省实验动物中心,合格证号 SCXK(豫)2015-0004,使用许可证号 SYXK(豫)2012-0009。本研究经河南省中医药研究院实验动物伦理委员会批准(批号 HNZYYYJ2017-0003),符合实验动物伦理委员会规定。

1.2 药物与试剂 炒白术、炒白芍、炒陈皮、防风(河南省顺康医药有限公司,经河南省中医药研究院中药研究所王慧森副研究员鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》规定)。5-羟色胺(5-HT),P 物质(SP),促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号分别为 V16170326, P19260811, S17210530); CRH 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号 AG03117162);SABC 试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 16151A06)。

1.3 仪器 8F 型儿童用导尿管(大连库利艾特医疗制品有限公司);Synergy NEO 型高通量多功能酶标仪(美国 Bio-Tek 公司);BS223S 型电子天平(北

京赛多利斯仪器系统有限公司);T18 型匀浆机(德国 IKA 公司);DXL-10 型大鼠代谢笼(苏州市冯氏实验动物设备有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备 痛泻要方提取液:炒白术、炒白芍、炒陈皮、防风,按 6:4:3:2 的比例称取药材适量,加 10 倍量 70% 乙醇加热回流提取 2 次,每次 2 h,过滤,合并滤液,减压回收乙醇,调整质量浓度为含生药 $1.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。痛泻要方缺防风、痛泻要方倍用防风提取液制备方法同上,调整质量浓度为含生药 $1.3, 1.7 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.2 动物分组与模型复制 将新生 SD 大鼠分为正常组、模型组、痛泻要方缺防风组(含生药 $26 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于临床成人剂量的 10 倍),痛泻要方全方组(含生药 $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),痛泻要方倍用防风组(含生药 $34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 10 只。正常组不进行母子分离干预,其余组从乳鼠出生后 2 ~ 21 d 每天与哺乳母鼠分开 3 h,并从第 22 d 开始,每天每只直肠内给予 0.5% 乙酸 0.5 mL 刺激,每天 1 次,连续 14 d^[3],正常组每天直肠内给予生理盐水 0.5 mL。于第 36 天开始灌胃给药,正常组和模型组灌胃蒸馏水,其余组灌胃相应药物,连续给药 14 d。

2.3 粪便含水量测定 分别于第 35, 48 天将大鼠放入代谢笼内,收集并称量 1 h 内各组大鼠粪便(湿重),然后置于 50 °C 烘箱恒温烘烤 1 h,再称干重,粪便含水量 = (湿重 - 干重) / 湿重 × 100%。

2.4 腹壁撤退反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)试验 于第 49 天对各组大鼠进行腹壁撤退反射试验。乙醚麻醉大鼠后,将石蜡油润滑后的 8F 导尿管经肛门插入(气囊末端距离肛门约 1 cm),用医用胶布将导尿管固定于大鼠尾巴根部。大鼠苏醒后,将其放在透明的不能转身的塑料笼内,20 min 后待大鼠完全平静后,导尿管经三通管连接血压计和注射器,通过注射器向气囊内充气,观察引起大鼠腹部抬起的压力阈值,即为引起 AWR 的最小容量阈

值,重复 3 次。另外依次按照 20, 40, 60, 80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 不同级别注气,各持续 3 min,观察大鼠行为改变,监测并记录腹壁撤退反射评分^[4],评分标准见表 1。

表 1 大鼠腹壁撤退反射 (AWR) 评分标准

Table 1 Abdominal withdrawal reflex scoring criteria

评分/分	标准
1	情绪基本稳定
2	刺激时变得不稳定,偶尔扭动头部
3	腹背部肌肉轻微收缩但腹部未抬高地面
4	腹背部肌肉较强烈收缩并把腹部抬高地面
5	腹部强烈收缩,呈弓形,腹部、会阴部抬高地面

2.5 血中脑肠肽含量检测 第 49 天腹壁撤退反射试验完成后,采用 10% 水合氯醛麻醉大鼠,腹主动脉取血,4 ℃,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血浆,4 ℃ 保存,按 ELISA 试剂盒说明检测血浆中 5-HT, SP 和 CRH 的含量。

2.6 下丘脑和结肠中脑肠肽检测 取血后,在冰浴上迅速分离下丘脑,同时取大鼠距肛门约 6 cm 处结肠组织 1 cm,将下丘脑和结肠置 -80 ℃ 保存。分别精密称取下丘脑、结肠组织 100 mg,加入生理盐水 400 μL 匀浆,4 ℃,4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 ELISA 法检测下丘脑和结肠匀浆中 5-HT, SP 含量。

另取下丘脑、结肠组织,常规脱水、包埋,切片,二甲苯脱蜡后乙醇水化,抗原修复后分别滴加 CRH 一抗 (1:500),SABC 法孵育二抗,DAB 显色后复染,以 PBS 代替一抗作为阴性对照,显微镜下观察,细胞胞浆染成棕黄色为阳性细胞。用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统分析 CRH 免疫反应阳性的积分吸光度 IA。每张切片随机取 3 个视野分析,取其平均值。

表 3 痛泻要方对大鼠的最小容量阈值和不同肠道压力 AWR 评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Minimum capacity threshold and AWR score of different pressures in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	最小容量阈值 /mmHg	腹壁撤退反射评分/分			
			20 mmHg	40 mmHg	60 mmHg	80 mmHg
空白	-	44.61 ± 2.32	0.57 ± 0.43	1.08 ± 0.38	1.47 ± 0.35	1.75 ± 0.36
模型	-	26.35 ± 2.08 ¹⁾	1.93 ± 0.49 ¹⁾	2.63 ± 0.37 ¹⁾	3.27 ± 0.41 ¹⁾	3.67 ± 0.46 ¹⁾
痛泻要方缺防风	26	31.89 ± 2.20 ²⁾	1.35 ± 0.44 ²⁾	2.12 ± 0.41 ²⁾	2.51 ± 0.53 ²⁾	3.04 ± 0.53
痛泻要方全方	30	39.17 ± 2.61 ^{3,5)}	0.86 ± 0.39 ^{3,5)}	1.60 ± 0.43 ^{3,4)}	1.97 ± 0.48 ^{3,4)}	2.15 ± 0.58 ^{3,5)}
痛泻要方倍用防风	34	42.04 ± 2.49 ^{3,5)}	0.65 ± 0.40 ^{3,5)}	1.33 ± 0.35 ^{3,5)}	1.71 ± 0.44 ^{3,5)}	1.88 ± 0.46 ^{3,5)}

3.3 对血浆中脑肠肽的含量的影响 与正常组比

2.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 对结果进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠粪便含水量的影响 与正常组比较,模型组大鼠给药前后的粪便含水量升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各实验组均能显著降低粪便含水量 ($P < 0.05, P < 0.01$);与痛泻要方缺防风组比较,痛泻要方全方组、痛泻要方倍用防风组大鼠的粪便含水量均降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 痛泻要方对大鼠给药前后的粪便含水量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Fecal moisture contents of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	给药前	给药后
空白	-	47.15 ± 2.26	46.52 ± 2.09
模型	-	58.76 ± 2.91 ¹⁾	59.24 ± 3.13 ¹⁾
痛泻要方缺防风	26	57.98 ± 3.12 ¹⁾	53.72 ± 2.76 ²⁾
痛泻要方全方	30	59.05 ± 2.87 ¹⁾	49.46 ± 2.50 ^{3,4)}
痛泻要方倍用防风	34	58.49 ± 3.04 ¹⁾	48.15 ± 2.39 ^{3,5)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$;与痛泻要方缺防风组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 6 同)。

3.2 对大鼠的最小容量阈值和 AWR 评分的影响

与正常组比较,模型组大鼠最小容量阈值显著降低 ($P < 0.01$),肠道压力在 20 ~ 80 mmHg 时 AWR 评分均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,各实验组大鼠最小容量阈值升高,AWR 评分降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与痛泻要方缺防风组比较,痛泻要方全方组、痛泻要方倍用防风组大鼠的最小容量阈值升高,AWR 评分降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

较,模型组大鼠血浆中 5-HT, SP 和 CRH 含量显著

升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,各实验组大鼠血浆中 5-HT, SP 和 CRH 含量降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与痛泻要方缺防风组比较,痛泻要方全方

组、痛泻要方倍用防风组大鼠血浆中 5-HT, SP 和 CRH 的含量均降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

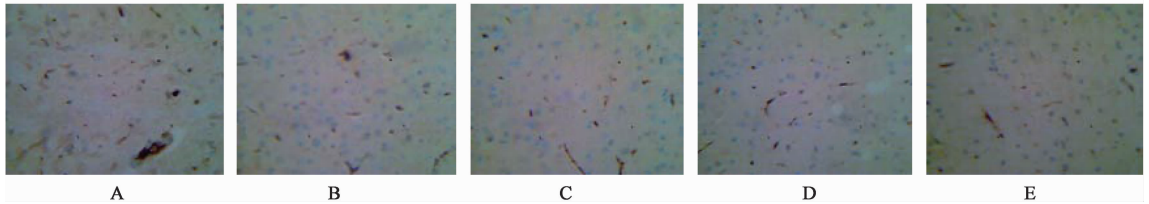
表 4 痛泻要方对各组大鼠血浆中 5-HT, SP 和 CRH 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Comparison of 5-HT, SP and CRH in plasma of different groups of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	5-HT/μg·L ⁻¹	SP/ng·L ⁻¹	CRH/ng·L ⁻¹
空白	-	108.32 ± 10.78	40.36 ± 3.28	30.27 ± 3.35
模型	-	196.40 ± 21.06 ¹⁾	66.19 ± 5.30 ¹⁾	57.81 ± 7.15 ¹⁾
痛泻要方缺防风	26	162.37 ± 17.51 ²⁾	58.21 ± 4.17 ²⁾	48.12 ± 5.62
痛泻要方全方	30	122.35 ± 13.24 ^{3, 5)}	49.68 ± 3.65 ^{3, 4)}	38.65 ± 4.31 ^{3, 4)}
痛泻要方倍用防风	34	114.59 ± 12.68 ^{3, 5)}	46.52 ± 3.86 ^{3, 5)}	34.39 ± 3.28 ^{3, 5)}

3.4 对下丘脑中脑肠肽变化的影响 与正常组比较,模型组大鼠下丘脑中 5-HT 和 SP 含量显著升高,CRH 表达模型增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较,痛泻要方全方组、痛泻要方倍用防风组大鼠下丘脑中 5-HT 和 SP 的含量降低,CRH 表达减少有

统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与痛泻要方缺防风组比较,痛泻要方全方组、痛泻要方倍用防风组大鼠下丘脑中 5-HT, SP 的含量和 CRH 的表达均减少,有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 1,表 5。



A. 空白组; B. 模型组; C. 痛泻要方缺防风组; D. 痛泻要方全方组; E. 痛泻要方倍用防风组 (图 2 同)

图 1 痛泻要方对大鼠下丘脑中 CRH 的表达变化的影响 (免疫组化, ×400)

Fig. 1 Expression of CRH in hypothalamus of irritable bowel syndrome Rats (IHC, ×400)

表 5 痛泻要方对大鼠下丘脑中 5-HT, SP 和 CRH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Comparison of 5-HT, SP and CRH in hypothalamus of different groups of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	5-HT/ng·g ⁻¹	SP/pg·g ⁻¹	CRH IA
空白	-	48.67 ± 3.62	73.63 ± 7.12	0.166 ± 0.022
模型	-	72.14 ± 6.89 ¹⁾	116.54 ± 10.26 ¹⁾	0.249 ± 0.019 ¹⁾
痛泻要方缺防风	26	63.81 ± 5.20	98.21 ± 8.27 ²⁾	0.212 ± 0.021
痛泻要方全方	30	53.32 ± 4.67 ^{2, 4)}	83.36 ± 8.54 ^{3, 5)}	0.183 ± 0.017 ^{3, 4)}
痛泻要方倍用防风	34	50.37 ± 4.13 ^{3, 5)}	78.02 ± 6.93 ^{3, 5)}	0.171 ± 0.021 ^{3, 5)}

3.5 结肠中脑肠肽的比较 与正常组比较,模型组大鼠结肠中 5-HT 和 SP 含量显著升高,CRH 表达模型增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较,各实验组大鼠结肠中 5-HT 和 SP 的含量降低,CRH 表达减少 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与痛泻要方缺防风组比较,痛泻要方全方组、痛泻要方倍用防风组大鼠结肠中 5-HT, SP 的含量降低和 CRH 的表达减少 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 2,表 6。

4 讨论

肠易激综合征是一种常见的慢性胃肠功能性疾

病,其症状表现为腹痛或腹部不适,并伴有排便习惯和粪便性状的改变。其发病尚未完全明确,目前认为主要与精神心理因素、肠道动力异常、内脏高敏感、肠道炎症与免疫反应等有关^[5]。胃肠道是体内唯一由中枢神经、自主神经和肠神经共同支配的系统,机体通过脑-肠轴的神经内分泌网络的双向通路对胃肠功能进行调节。

脑肠互动通过脑-肠轴联系中枢神经系统、肠神经系统和胃肠道效应细胞而实现的^[6],脑肠肽具有神经递质和激素的双重作用,与 IBS 发病密切相关

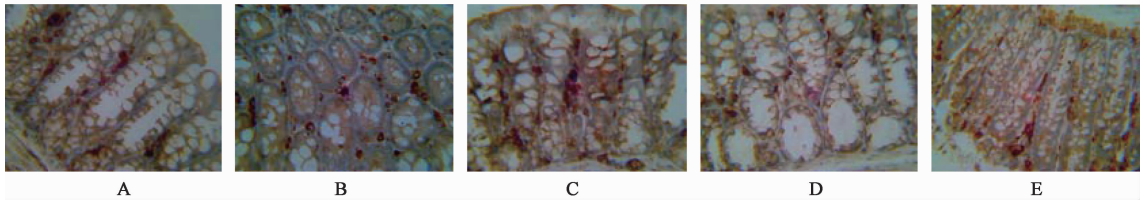


图 2 痛泻要方对大鼠结肠中 CRH 表达变化的影响(免疫组化, ×400)

Fig.2 Expression of CRH in colon of irritable bowel syndrome rats (IHC, ×400)

表 6 痛泻要方对大鼠结肠组织中 5-HT, SP 和 CRH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Comparison of 5-HT, SP and CRH in colon of different groups of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	5-HT/ng·g ⁻¹	SP/pg·g ⁻¹	CRH /A
空白	-	156.37 ± 10.38	27.63 ± 2.21	0.132 ± 0.014
模型	-	261.35 ± 22.47 ¹⁾	43.35 ± 4.03 ¹⁾	0.194 ± 0.018 ¹⁾
痛泻要方缺防风	26	221.28 ± 15.69 ²⁾	36.86 ± 3.26 ²⁾	0.177 ± 0.020
痛泻要方全方组	30	177.05 ± 16.17 ^{3, 5)}	30.24 ± 3.18 ^{3, 4)}	0.141 ± 0.016 ^{3, 5)}
痛泻要方倍用防风	34	164.58 ± 15.73 ^{3, 5)}	28.57 ± 2.85 ^{3, 5)}	0.130 ± 0.017 ^{3, 5)}

的脑肠肽主要有 5-HT, SP, CRH, 降钙素基因相关肽 (CGRP), 血管活性肠肽 (VIP), 神经肽 Y (NPY) 等^[7-8]。5-HT 主要调节胃肠蠕动和分泌, 影响胃肠动力和内脏敏感性, 外周或中枢 5-HT 的异常表达都可导致 IBS 症状的产生^[9]。SP 是连接中枢系统和免疫系统的信号传导分子, 中枢神经系统的 SP 与痛觉传递有关, 并可激活血小板释放 5-HT, 诱发 IBS。肠道中的 SP 通过与受体结合对消化道平滑肌有强烈的刺激作用, 增加胃肠蠕动, 刺激肠道分泌水和电解质^[10]。CRH 是中枢参与应激反应的主要介质, 应激刺激下丘脑的神经内分泌细胞释放 CRH, 释放的 CRH 通过与相应的受体结合引起胃肠蠕动和内脏敏感性改变^[11]。

痛泻要方为治疗泄泻的经典方剂, 由炒白术、炒白芍、炒陈皮、防风组成, 具有补脾柔肝、祛湿止泻的功效。防风在方中为使药, 除有柔肝舒脾、燥湿止泻的功效外, 还是脾经引经之药。引经药能够引导药物到达特定的脏腑经络, 具有靶向增效作用。临床研究结果表明, 痛泻要方中不配伍防风其临床疗效显著下降^[12]。本实验表明, 痛泻要方全方或倍用防风后疗效明显优于缺防风组, 尤其是降低 D-IBS 大鼠粪便含水量和肠道高敏感性, 其机制可能参与调节脑肠轴不同靶点 5-HT, SP, CRH 等脑肠肽的含量及表达有关。

现代实验研究表明引经药可能通过提高靶部位的药物浓度发挥引经作用。冰片常与其他中药配伍用于治疗脑部疾病, 效果显著, 实验证实, 冰片可增强

山柰酚等药物在脑内的浓度^[13], 从实验证实了冰片的脑靶向增强作用; 桔梗可增加肺中芍药苷的浓度^[14], 从药代动力学的角度验证了桔梗引药入肺的作用; 柴胡、吴茱萸可增加大黄酸、黄连生物碱在肝脏中的浓度, 从而发挥引经作用^[15-16]。防风作为脾经引经药在痛泻要方中具有增强疗效的作用, 但其是否通过增加有效成分在相关组织的分布发挥引经作用需要进一步研究。

[参考文献]

[1] 朱向东, 曹燕飞, 汪斌, 等. 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎模型大鼠的药效学机制[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 705-707.

[2] 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肠肽及受体 1 表达影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(2): 268-270.

[3] 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.

[4] 白殿卿, 孙晓宁, 安钰, 等. 大鼠肠易激综合征模型的建立及其评价[J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(5): 377-379.

[5] 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.

[6] Bennett G, Talley N J. Irritable bowel syndrome in the elderly[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(1): 63-76.

[7] 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 等. 功能性消化不良与脑肠

- 肽的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(4): 570-576.
- [8] HUANG W, JIANG S M, JIA L, et al. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides; a double-blind trial[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(26): 4214-4220.
- [9] Faure C, Patey N, Gauthier N, et al. Serotonin signalling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients[J]. Gastroenterology, 2010, 139(1): 249-258.
- [10] 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.
- [11] Anthony C, Johnson M S, Lee T, 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.
- [12] 胡旭光, 王昭辉, 相湘. 痛泻要方是否配伍防风治疗肝郁脾虚腹泻型肠易激综合征 35 例临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(10): 19-21.
- [13] ZHANG Q, WU D, WU J, et al. Improved blood-brain barrier distribution: effect of borneol on the brain pharmacokinetics of kaempferol in rats by *in vivo* microdialysis sampling [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 270-277.
- [14] 黄巍, 熊伟, 唐灿, 等. 血府逐瘀汤中桔梗和牛膝对芍药苷组织分布的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 85-88.
- [15] ZHAO R Z, YUAN D, LIU S J, et al. Liver targeting effect of vinegar-baked Radix Bupleuri on rhein in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 132: 421-428.
- [16] 梁瑞峰, 张峰, 李更生, 等. 吴茱萸对黄连有效成分在大鼠体内组织分布的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 89-93.

[责任编辑 邹晓翠]