

# 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制 研究现状与思考

马祥雪<sup>1</sup> 王凤云<sup>2</sup> 张北华<sup>2</sup> 朱恩林<sup>1</sup> 程正义<sup>2</sup> 田亚欣<sup>2</sup> 唐旭东<sup>2</sup>

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

**摘要** 肝脾同治是中医药治疗肠易激综合征治疗的重要特点,以调肝理脾为法的痛泻要方是治疗腹痛泄泻的代表方剂,其类方在肠易激综合征治疗中显示了独特的优势。文章综合近5年来痛泻药方及其类方治疗肠易激综合征的研究,从调节脑肠轴、改善内脏感觉高敏感、调节免疫功能等方面探讨痛泻要方干预肠易激综合征起效的药理学机制。研究表明,与IBS复杂的发病机制相对应,痛泻要方的起效机制可能涉及多个层面且相互联系。

**关键词** 痛泻要方;肠易激综合征;药理学机制

## Research Status and Thoughts of Tongxie Yaofang's Pharmacological Mechanisms for Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome

Ma Xiangxue<sup>1</sup>, Wang Fengyun<sup>2</sup>, Zhang Beihua<sup>2</sup>, Zhu Enlin<sup>1</sup>, Cheng Zhengyi<sup>2</sup>, Tian Yaxin<sup>2</sup>, Tang Xudong<sup>2</sup>

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract** Treating liver and spleen together plays an important role in the treatment for irritable bowel syndrome. Tongxie Yaofang is a representative decoction for treating abdominal pain and diarrhea due to liver and spleen disharmony. This paper reviewed the studies of Tongxie Yaofang's pharmacological mechanisms in treating irritable bowel syndrome in the past five years. The pharmacological mechanisms include regulation of brain-gut interaction, reducing visceral sensory hypersensitivity, adjusting immune function, etc. Studies have shown that IBS has complex pathogenesis and the mechanisms of Tongxie Yaofang may act on multiple levels that interrelated.

**Key Words** Tongxie Yaofang; Irritable Bowel Syndrome (IBS); Pharmacological mechanism

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.003

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,以腹痛、腹部不适、排便习惯改变,伴大便性状异常为主要临床特征,症状持续存在或间歇发作,缺乏可解释症状的组织形态学和生物化学的异常改变<sup>[1]</sup>。罗马 III 诊断标准根据大便性状将其分为腹泻型( IBS-D)、便秘型( IBS-C)、混合型( IBS-M)和不定型( IBS-U)四个临床亚型<sup>[2]</sup>。流行病学调查显示, IBS 全球患病率为 7% ~ 21%<sup>[3]</sup>,其中以 IBS-D 患病率最高<sup>[4]</sup>。IBS 发病机制尚未完全阐明,可能与脑-肠功能失调、内脏感觉高敏、胃肠动力异常、遗传和环境因素、肠道炎症、肠道菌群紊乱和社会心理障碍等因素有关。目前尚无一种药物可以完全有效的治疗 IBS-D,近年来临床常用的解痉剂、止泻药、肠道动力感觉调节剂、益生菌或抗抑郁药物仅能针对性改善症状<sup>[5]</sup>,存在治疗上的局限性。

IBS-D 属中医“泄泻”“腹痛”“郁病”范畴,现有研究认为肝脾不和是 IBS-D 的主要病机,肝脾同治是 IBS 疾病治疗的重要特点。痛泻要方是以调肝理脾为法治疗腹痛泄泻的代表方剂,广泛运用于 IBS-D 的临床治疗。初步的基础和临床研究显示痛泻要方及其加减方可能具有多靶点的调节作用,故现将痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的药理学机制作一总结分析,以期为进一步深入研究提供思路。

### 1 调节脑肠轴

胃肠道功能受自主神经、肠神经系统(Enteric Nervous System, ENS)和中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)的共同调控。ENS 含有往来于 CNS 和胃肠道间的神经纤维,通过神经递质的释放和传递形成联系胃肠道与 CNS 的神经-内分泌网络,即脑-肠轴。脑肠互动以脑-肠轴为物质基础,视觉、嗅觉或精神刺激等信息通过 CNS 传出神经产生的

基金项目:国家重点基础研究发展计划资助项目(编号:2013CB531703);国家自然科学基金资助项目(编号:81173209)

通信作者:唐旭东(1963.3—),博士,主任医师,教授,博士研究生导师,中国中医科学院首席研究员,研究方向:消化系统疾病的中医药防治研究, E-mail:txdly@sina.com

神经冲动影响胃肠道运动、感觉及分泌功能,而内脏感觉通过 ENS 也可影响 CNS 感知、情绪和行为<sup>[6]</sup>。脑肠肽(Brain-gut Peptides, BGP)是分布于 CNS、ENS 及胃肠道的具有激素和神经递质两重功能的多肽类物质,主要包括胃肠激素、胃肠神经肽和神经肽 3 类。BGP 经过血液循环或局部弥散,作用于胃肠道传入神经纤维末梢或靶细胞的相应受体,联系和调控脑肠轴相互作用的各个环节从而调节胃肠道的运动、感觉和分泌,并参与情绪的调控。目前认为与 IBS 密切相关的胃肠激素主要有 5-羟色胺(5-hydroxytryptophan, 5-HT)、血管活性肠肽(Vasoactive Intestinal Peptide, VIP)、生长抑素(Somatostatin, SS)、P 物质(Substance P, SP)、胆囊收缩素(Cholecystokinin, CCK)、胃动素(Motilin, MOT)等。近年来,不断有学者通过观察痛泻要方对脑肠轴的影响来探讨其对 IBS-D 的作用机制。

国内学者采用急慢性应激的方法复制 IBS 大鼠模型,发现细胞癌基因 fos (cellular oncogene fos, c-fos)在结肠组织中表达无改变,在大鼠 CNS(额叶、海马体)中表达增多影响大鼠的结肠动力和感觉,提示中枢 c-fos 可能是治疗 IBS 药物的一个靶点<sup>[7]</sup>。该实验通过心理应激方法影响大鼠 CNS 功能活动继而对其结肠动力和感觉产生影响,是脑-肠互动机制的一个具体体现。李冬华<sup>[8]</sup>等采用束缚制动加注射番泻叶的方法建 IBS-D 大鼠模型,通过免疫组化法检测大鼠不同脑区核团 c-fos 蛋白表达,同时通过观察大鼠粪点数、玻璃小球排出时间及小肠墨汁推进率检测大鼠结肠转运及小肠运动功能。结果发现,痛泻要方组 c-fos 蛋白表达显著降低,同时有效调节肠功能亢进。c-fos 作为 CNS 中的一种即刻早期基因,是神经元活性的标志,c-fos 蛋白作为其基因表达产物亦可以客观的反映神经元兴奋水平。生理状态下 c-fos 在大多数细胞中呈极低水平表达,而在 IBS 模型中 c-fos 则处于高表达状态<sup>[9]</sup>,因此降低 c-fos 在高级神经中枢的表达则可能是痛泻要方调控脑-肠互动,治疗 IBS 的作用机制之一。

旺建伟<sup>[10]</sup>等采用经乳鼠结肠刺激方法复制 IBS 大鼠内脏高敏感模型,通过观察大鼠结肠黏膜组织病理学改变,运用逆转录聚合酶链反应(Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)和免疫组化染色法分析结肠组织中 5-HT<sub>4</sub> mRNA、c-fos mRNA 及胃肠激素中 SS、VIP 蛋白的表达变化,结果发现经痛泻要方干预后,5-HT<sub>4</sub> 受体 mRNA 表达增强,c-fos mRNA 及 SS、VIP 表达均明显降低,肠道敏

感性明显降低。痛泻要方可通过调节 ENS 结肠神经元的兴奋性,影响胃肠激素的释放及含量,进而调控慢性内脏痛觉应激反应。许惠娟<sup>[11]</sup>等采用应激与束缚相结合的方法复制 IBS-D 大鼠模型,应用免疫组化、RT-PCR 检测结肠组织 VIP 与其受体 VPAC1 蛋白和 mRNA 的表达。与正常组比较,模型组结肠组织 VIP 与 VPAC1 蛋白、mRNA 表达均上调,与模型组比较,痛泻要方组结肠组织 VIP 与 VPAC1 蛋白、mRNA 的表达则下调。痛泻要方治疗 IBS-D 的作用机制与结肠组织 VIP 与 VPAC1 表达下调有关。VIP 因具有明显的扩血管作用而被命名为血管活性肠肽,是由 28 个氨基酸残基组成的多肽,属于非胆碱能非肾上腺素能神经递质,肠道 VIP 分布于肠黏膜上皮细胞基底侧膜上,具有舒张胃肠平滑肌和刺激腺体分泌作用。研究证明,应激可导致交感神经兴奋、内脏血管收缩、肠道局部缺血,代偿性刺激 VIP 的释放。但随着缺血时间延长,VIP 呈现病理性增多。痛泻药方可能通过降低结肠 VIP 与 VPAC1 的表达量,解除对结肠黏膜水通道蛋白表达的抑制作用,进而促进结肠对水分的吸收而达到治疗腹泻作用。

## 2 改善内脏感觉高敏感

内脏感觉高敏是指内脏组织对各种机械、化学刺激的感受性增强,扩张刺激时结直肠的容量和压力阈值明显降低,致敏的肠道表现为痛觉过敏或痛觉异常。内脏高敏性是 IBS 重要的病理特征之一,是产生 IBS 多样化症状的病理基础<sup>[12]</sup>。因此,降低内脏敏感性可能是痛泻要方干预 IBS-D 起效的作用机制之一。

晁冠群<sup>[13]</sup>等采用腹腔注射鸡卵清蛋白致敏和樟脑丸气味刺激结合肢体束缚刺激两种造模方法复制内脏高敏感大鼠模型,发现两种大鼠模型均出现内脏高敏感状态,促肾上腺皮质激素释放因子(Corticotropin Releasing Factor, CRF)在模型大鼠神经中枢多个部位表达上调,提示 CRF 可能与应激相关,且在内脏刺激信号的传入过程中起重要作用。痛泻要方可有效减少由应激引起的 CRF 的释放,其机制可能是通过减少结肠感觉感受器的兴奋性,减少下丘脑 CRF 的过度表达,调节与 CRF 表达相关影响内脏感觉和运动的神经递质或胃肠激素的释放,进而调节结肠运动、降低肠道敏感性,从而改善腹痛、腹泻的症状。蒋霞<sup>[14]</sup>等以灌服番泻叶煎剂加束缚限制活动的方法建立 IBS 大鼠内脏高敏感模型,采用冰冻切片免疫组化对大鼠脑干进行染色,观察各组

大鼠脑干孤束核降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)的表达。结果发现内脏高敏感大鼠脑干孤束核 CGRP 表达上调,经痛泻要方干预后其表达明显下降。既往研究已证实 CGRP 在脑干核团的表达参与痛觉过敏的形成,而在内脏高敏感大鼠脑干中有多个核团尤其是孤束核的 CGRP 表达明显增加<sup>[15]</sup>。由此提示降低 CGRP 在高级神经中枢孤束核的表达可能是痛泻要方降低内脏敏感性、治疗 IBS 的又一作用机制。

### 3 调节免疫功能

近年研究认为免疫调节异常与 IBS 发病密切相关,IBS 患者结肠黏膜存在免疫细胞(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞等)数量增多,并伴有细胞因子(IL-5、IL-3、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等)表达增加。同时细胞因子又可以通过局部及或全身免疫途径介导肥大细胞(Mast Cells, MC)活化。MC 是广泛分布于肠道黏膜和黏膜下层中,既具有免疫活性又能分泌多种递质的重要的免疫细胞,参与肠道的免疫调节。研究显示结肠 MC 浸润和递质释放与 IBS 患者内脏高敏感密切相关,MC 活化在远端肠段的增加与 IBS 症状严重程度相关<sup>[16]</sup>。因此,机体免疫调节异常,MC 活化、释放递质并促进神经纤维释放神经肽对 IBS 的发病起着关键作用。

李蒙等<sup>[17]</sup>采用结直肠扩张联合束缚刺激建立 IBS 大鼠模型,观察痛泻要方对 IBS 大鼠肠道 MC 及细胞因子表达的影响,探讨痛泻要方的作用机制。实验结果显示,痛泻要方可使大鼠肠黏膜 IL-4 及血清 IL-9 表达水平明显降低,并减少肠黏膜 MC 数量,降低肠道的高敏感性。其可能的机制是痛泻要方通过作用于与 MC 相关的细胞因子,减少 MC 脱颗粒,从而降低内脏高敏感,改善 IBS 的症状。旺建伟等<sup>[18]</sup>采用乳鼠直肠扩张刺激法结合乳鼠与母鼠短暂分离制备 IBS 内脏高敏感性大鼠模型,观察痛泻要方对结肠组织 MC 形态学、密度及 SP、SP mRNA 表达的影响,结果显示痛泻要方可改善 MC 活化程度,降低 SP 释放,调控结肠 SP、SP mRNA 表达,通过调控神经递质和免疫细胞关系,而降低 IBS 内脏高敏感性,亦进一步为免疫系统参与 IBS 的发病机制提供有力的依据。

### 4 抑制肠道平滑肌收缩

肠道动力异常是 IBS 重要发病机制之一,肠道平滑肌运动亢进可导致 IBS-D 腹泻、腹部不适等症状。细胞内 CD2<sup>+</sup>浓度与平滑肌收缩密切相关。细胞内 CD2<sup>+</sup>浓度增加主要来源于细胞外液 CD2<sup>+</sup>内

流及细胞内贮存 CD2<sup>+</sup>释放。因此调节钙动员可能是痛泻要方的作用机制之一。

袁建业等<sup>[19]</sup>从影响钙动员角度,探讨痛泻要方抑制大鼠结肠平滑肌收缩的作用机制。应用离体平滑肌张力测定方法,观察痛泻要方对乙酸胆碱、氯化钾和细胞内钙库耗竭后细胞外 CD2<sup>+</sup>内流对大鼠结肠平滑肌收缩的影响。研究发现痛泻要方能够抑制 KCl 和细胞内钙库耗竭后细胞外 CD2<sup>+</sup>内流,从而减弱大鼠结肠平滑肌收缩,缓解平滑肌运动亢进情况。痛泻要方的干预机制可能是通过阻断电压门控钙通道、钙库调控性钙通道和受体操纵性钙通道,抑制胞外 CD2<sup>+</sup>内流从而抑制大鼠结肠平滑肌的收缩。魏睦新等<sup>[20]</sup>观察痛泻要方拆分成防风、白术和白芍对离体大鼠结肠平滑肌的影响,并探讨其部分机制。发现痛泻要方主要成分白术和白芍对大鼠结肠平滑肌均有促进收缩的作用。防风有抑制作用,其作用机制与肾上腺素能  $\alpha$  受体有关,与胆碱能 M 受体可能也有一定关系。

### 5 调控水通道蛋白表达

水通道蛋白(Aquaporin, AQP)又称水孔蛋白,是细胞膜上转运水的特异孔道,在哺乳动物机体中已发现有 13 个 AQP 亚型的表达,广泛分布于机体肾、脑、消化道、腺体等水代谢活跃的组织器官。研究发现 AQP3 及 AQP8 对肠道水液的吸收和分泌起重要的调节作用<sup>[21]</sup>。既往基础或临床研究发现 IBS-D 模型大鼠或患者结肠 AQP3 和 AQP8 表达均下调<sup>[22,24]</sup>。国外研究亦表明 IBS-D 患者降结肠和升结肠 AQP8 mRNA 表达显著下降,且其在结肠的表达水平与排便频率、病程长度和大便性状密切相关<sup>[22]</sup>。病程越长,排便频率就越高,大便含水量越多,结肠 AQP8 mRNA 表达量就越低。由此,AQP3、AQP8 介导的水液转运障碍可能是 IBS 发生的重要原因,而上调结肠组织 AQP3、AQP8 表达则可能是痛泻要方治疗 IBS 的又一作用机制。

许惠娟等<sup>[23]</sup>采用应激与束缚的方法复制大鼠肠易激综合征模型,分别给予痛泻要方和 VIP 受体拮抗剂,检测大鼠粪便含水量,采用 RT-PCR 法和免疫组化法检测结肠组织 AQP8 的表达。结果发现:与正常组比较,模型组 AQP8 表达下调;与模型组比较,中药组 AQP8 表达上调。痛泻要方治疗 IBS-D 的药理学机制可能通过 VIP 途径调节 AQP8 的表达实现。痛泻要方上调结肠组织 AQP8 的表达,促进结肠内水的转运,同时由于结肠残存的水液减少还可以降低结肠组织的高敏感性,从而减轻

或缓解 IBS-D 的腹痛、腹泻等症状。腾超<sup>[24]</sup>等采用慢性应激与束缚相结合方法建立 IBS-D 大鼠模型,用免疫组化法检测 AQP3 含量;RT-PCR 法检测 AQP3 mRNA 的表达。结果发现与对照组比较,模型组和痛泻要方组结肠组织中 AQP3 表达显著下调;与模型组比较,痛泻要方与方中去陈皮组的结肠组织中 AQP3 表达均上调。因此痛泻要方补脾止泻的作用制之一可能与上调结肠组织 AQP3 表达有关。

## 6 保护肠黏膜屏障

肠黏膜屏障具有吸收营养、抵御病原微生物入侵及参与肠道局部免疫的功能。各种原因导致肠黏膜屏障受损,影响肠上皮细胞和细胞间的完整连接结构,会导致肠上皮通透性增加,出现腹泻等症状。谭许朋等<sup>[25]</sup>应用蛋白酶激活受体 2(Protease Activated Receptors-2, PAR-2) 激动剂(胰蛋白酶)诱导 Caco-2 细胞建立肠上皮细胞屏障功能障碍模型,以跨膜电阻(TEER)和荧光黄透过率为指标评价其屏障通透性。结果发现痛泻要方可显著升高 Caco-2 细胞屏障的 TEER 值,降低细胞屏障荧光黄透过率,痛泻要方对肠上皮 Caco-2 细胞屏障起保护作用。PAR-2 广泛分布于肠上皮细胞,可被肠道的多种蛋白酶(主要为胰蛋白酶)激活,进而损伤肠上皮细胞屏障,增加肠黏膜上皮通透性,进而导致腹泻等症状发生。PAR-2 的活化与肠道黏膜细胞的离子运输、肠道渗透性等密切相关,由此,抑制或减少肠道 PAR-2 活化,保护肠上皮 Caco-2 细胞屏障可能是痛泻要方的又一药理学机制。

## 7 其他可能的机制

丁莺等<sup>[26]</sup>应用蛋白质组学方法观察痛泻要方对内脏高敏感大鼠结肠黏膜蛋白质表达谱的影响。采用樟脑丸气味刺激联合结肠扩张和经典肢体束缚建立大鼠内脏高敏感模型。实验结束后提取结肠黏膜总蛋白,应用荧光差异双向凝胶电泳技术筛选差异蛋白质,基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术鉴定差异蛋白质。结果发现与模型组和对对照组相比,痛泻要方组内脏敏感性明显降低。对照组和治疗组中共有 61 个蛋白点存在表达差异,治疗组 23 个蛋白点的表达上调,38 个蛋白点表达下调。从 5 个明显差异表达的蛋白点中鉴定出 3 个特异蛋白质,其中 Transgelin 蛋白和乙醛脱氢酶 2 为表达上调的蛋白质,表达下调的蛋白质为角蛋白 8。痛泻要方可下调某些炎症相关蛋白的表达,这也可能是其降低大鼠内脏敏感性的机制之一。

## 8 讨论

痛泻要方最早记载于《丹溪心法·二卷》泄泻,原文为:治痛泄,炒白术三两,炒芍药二两,炒陈皮两半,防风一两。原方无方名,张景岳称为“治痛泻要方”,故有今名。其主治病证为:肠鸣泄泻,泻必腹痛,泻后痛缓,复如故。《景岳全书·泄泻》云:“凡遇怒气便作泄泻者,必先以怒时夹食,致伤脾胃,故但有所犯,即随触而发,此肝脾二脏病也。盖以肝木克土,脾气受伤使然”。《医方考》云:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实故令痛泻”。目前多数学者认为脾胃虚弱及情志失调导致肝木乘脾是 IBS-D 发病的两个主要病机。因痛泻要方的组方原则与 IBS-D 的病机特点相符合,故痛泻要方成为目前临床治疗 IBS 以及基础研究最多的中药复方。

我们从调控脑-肠互动、调节胃肠激素、改善内脏感觉高敏感、调节免疫、抑制肠道平滑肌收缩、调控水通道蛋白表达及保护肠黏膜屏障等多个角度探讨痛泻要方干预 IBS-D 起效的药理学机制及研究进展。虽然众学者分别从不同角度进行动物实验以探讨其药理学机制,但不难发现,各可能的作用机制间存在相互联系与相互影响。如痛泻要方通过调控脑-肠互动,可调节胃肠激素的释放,胃肠激素又与内脏感觉密切相关。同时,某些胃肠激素可能影响水通道蛋白的表达,而水通道蛋白又与肠黏膜屏障密切相关。此外已有的研究也表明某些胃肠激素可影响肥大细胞的活化导致免疫反应的发生。上述种种机制都与 IBS-D 的腹痛、腹泻的临床症状密切相关。因此与 IBS 复杂的发病机制相对应,痛泻要方的起效机制也可能涉及多个层面且相互联系。IBS 复杂的发病机制和痛泻要方多层面的药理学作用机制提示,应从基于脑-肠轴的神经-免疫-内分泌网络调控功能异常这一整体框架认识 IBS 的发病机制及其复杂多样的临床表现。对于治疗 IBS 药物的药理学机制的科学研究,也应基于这一框架,从整体及各层面进行探索,以更好地认识疾病和治疗疾病。

虽然目前的研究已深入到基因水平,但大部分是针对模型的动物实验,因此无论是 IBS 的发病机制还是相关药物的药理学机制都有待于进一步临床研究的证实。此外,近年来肠道微生态环境紊乱被认为是 IBS 又一重要的发病机制,那么痛泻要方在调节肠道菌群方面是否存在作用及其作用机制是进一步需要探讨的问题。

## 参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1940.
- [2] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
- [3] Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review[J]. *JAMA*, 2015, 313(9): 949-958.
- [4] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(7): 712-721.
- [5] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的一致意见(2007, 长沙)[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(1): 38-40.
- [6] 赵迎盼, 王凤云, 杨俭勤, 等. 基于脑-肠互动异常的肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(8): 637-640.
- [7] Ru Zhang, Ning Zou, Ji Li, et al. Elevated expression of c-fos in central nervous system correlates with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS): a new target for IBS treatment[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2011, 26(8): 1035-1044.
- [8] 李冬华, 白霞, 谢小磊, 等. 从脑肠互动的角度研究痛泻要方治疗肠易激综合征的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(12): 118-121.
- [9] 邹百仓, 董蕾, 戴社教. 肠易激综合征模型内脏敏感性的脑-肠轴机制研究[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(1): 91-94.
- [10] 汪建伟, 叶虹玉, 赵文静, 等. 痛泻要方对 IBS 内脏高敏性大鼠结肠组织 5-HT<sub>4</sub> 受体 mRNA 与 c-fos mRNA 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(4): 1070-1075.
- [11] 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, 452.
- [12] Manabe N, Tanaka T, Hata J, et al. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome—from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity[J]. *Smooth Muscle Res*, 2009, 45(1): 15-23.
- [13] 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.
- [14] 蒋霞, 潘锋, 陈建永. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠脑干孤束核 CGRP 表达的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2011, 21(7): 452-455.
- [15] 吕宾, 蒋霞. 内脏高敏感大鼠脑干降钙素基因相关肽、c-fos 基因表达的研究[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(11): 681-684.
- [16] Guilarte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum[J]. *Gut*, 2007, 56(2): 203-209.
- [17] 李蒙, 吕宾, 钮莉, 等. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠肠道肥大细胞及细胞因子表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(9): 1130-1134.
- [18] 汪建伟, 叶虹玉, 殷超, 等. 痛泻要方对肠易激综合征内脏高敏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.
- [19] 袁建业, 谢建群, 吴大正, 等. 痛泻要方抑制大鼠离体结肠平滑肌收缩的钙动员机制[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(10): 958-962.
- [20] 魏睦新, 吴燕敏, 刘振清, 等. 痛泻要方组成药对大鼠结肠平滑肌运动的影响及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(8): 131-134.
- [21] Laforenza U. Water Channel proteins in the gastrointestinal tract [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5/6): 642-650.
- [22] 赵志忠, 王俊平, 刘俊. 肠易激综合征患者结肠黏膜 AQP8 的表达[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(11): 1029-1031.
- [23] 许惠娟, 刘慧慧, 滕超, 等. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠水通道蛋白 8 表达影响的机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6): 141-144.
- [24] 滕超, 许惠娟, 刘慧慧, 等. 痛泻要方及拆方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠组织水通道蛋白 3 表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2011, 19(5): 290-294.
- [25] 谭许朋, 韩宗余, 温亚, 等. 痛泻要方及防风对肠上皮 Caco-2 细胞屏障功能的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2014, 24(10): 1-3.
- [26] 丁莺, 吕宾, 孟立娜, 等. 痛泻要方对内脏高敏感大鼠结肠黏膜蛋白表达谱的影响[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(11): 660-664.

(2015-06-24 收稿 责任编辑: 洪志强)