

白术芍药散治疗肠易激综合征的作用机制研究进展

郑礼娟^{1,2}, 秦昆明², 姚仲青², 曹岗³, 蔡皓¹, 蔡宝昌^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学 国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏 南京 210029

2. 南京海昌中药集团有限公司, 江苏 南京 210061

3. 浙江中医药大学 中药炮制技术研究中心, 浙江 杭州 310053

摘要: 白术芍药散是中医传统名方, 临床可用于多种疾病的治疗。现代药理研究表明, 该方治疗肠易激综合征具有较好的疗效。近年来, 国内外学者对该方治疗肠易激综合征的药理作用机制进行了较为系统的研究, 取得了较多研究成果, 初步阐明了该方治疗肠易激综合征的作用机制。现就白术芍药散治疗肠易激综合征的作用机制研究现状进行综述, 并提出了进一步研究的主要方向和思路。

关键词: 白术芍药散; 肠易激综合征; 肠道功能紊乱; 脑肠肽; 脑-肠轴

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)04-0815-05

Advances in studies on mechanism of Baizhu Shaoyao Powder against irritable bowel syndrome

ZHENG Li-juan^{1,2}, QIN Kun-ming², YAO Zhong-qing², CAO Gang³, CAI Hao¹, CAI Bao-chang^{1,2,3}

1. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. Nanjing Haichang Chinese Medicine Group Co., Ltd., Nanjing 210061, China

3. Research Center of TCM Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Key words: Baizhu Shaoyao Powder; irritable bowel syndrome; intestinal disorders; brain-gut peptide; brain-gut axis

白术芍药散又名痛泻药方, 由炒白术、炒白芍、炒陈皮和防风 4 味药组成。早期认为该方出自《景岳全书》引刘草窗方, 经研究证明, 该方最早见于《丹溪心法》卷二^[1]。方中白术为君药, 白芍为臣药, 陈皮为佐药, 防风为使药, 临床主治肝旺脾虚、肠鸣腹痛、大便泄泻等症, 常用于各种腹泻的治疗。

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功能性肠道疾病, 大致可分为腹泻型、便秘型、腹泻便秘交替型和腹痛型, 其中, 腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, D-IBS) 在我国最为常见。IBS 的发病机制尚不完全清楚, 一般认为与内脏高敏感、胃肠激素分泌失调、胃肠动力紊乱、免疫功能紊乱、脑-肠轴以及精神心理等因素有关, 是一种多因性、多态性疾病。研究表明, 白术芍药散可以降低内脏高敏感性, 同时对

胃肠道功能、脑-肠轴功能等具有良好的调节作用, 主要用于 IBS 的治疗。本文对近年来白术芍药散治疗 IBS 的药理作用机制研究现状进行综述。

1 降低内脏敏感性

内脏高敏感是指引起内脏疼痛或不适刺激的阈值降低、内脏对生理性刺激产生不适感或对伤害性刺激反应强烈的现象, IBS 病人对应激的内脏敏感性增加。白术芍药散能够有效地降低肠道敏感性, 并呈明显的量效关系。其作用机制主要包括以下几个方面。

1.1 对脑肠肽的影响

神经胃肠病学研究表明, 肠道神经系统(enteric nervous system, ENS) 与中枢神经系统(central nervous system, CNS) 相联系, 肠道的活动受 CNS 的调控。这种调控通过多种神经递质完成, 其中血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P

收稿日期: 2011-10-17

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(BK2011135)

作者简介: 郑礼娟(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方物质基础与作用机制。Tel: 15950567756 E-mail: zhengljuan2011@163.com

*通讯作者 蔡宝昌 Tel: (025)86798281 E-mail: bccai@126.com

物质 (substance P, SP)、生长抑素 (somatostatin, SS)、促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotrophin releasing factor, CRF)、胰岛激素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、脑啡肽等与内脏敏感性有着密切的关系。而白术芍药散通过对这些脑肠肽水平的调节,降低内脏敏感性,进而产生对 IBS 的治疗作用。

1.1.1 降低 VIP 水平 VIP 是由 28 个氨基酸组成的多肽,通过引起胃肠道环行平滑肌松弛,扩张血管,从而导致腹泻的发生^[2]。VIP 量的升高还可以刺激胃肠黏膜分泌细胞增加水、电解质的黏液分泌,导致肠液增多,最终表现为腹泻及黏液便^[3]。研究表明,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 量显著增加,进而引起肠道敏感性增高。白术芍药散可以通过调节模型大鼠肠道初级感觉神经纤维及脊髓后角的 VIP 分泌,使血浆和结肠组织中 VIP 水平下降,减少有害性刺激向脊髓后角上传,减弱背角神经兴奋性,从而提高内脏痛阈,降低内脏敏感性^[4]。

1.1.2 降低 SP 水平 SP 是由 11 个氨基酸组成的多肽,广泛分布于神经系统和胃肠道内,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^[5]。SP 还可以激活血小板释放 5-羟色胺 (5-HT),激活肥大细胞 (mast cells, MC) 释放组胺,5-HT 和组胺又能促使感觉神经末梢释放 SP,降低疼痛和感觉阈值^[6]。李佃贵等^[7]研究发现,采用结肠慢性刺激法建立的内脏高敏性 IBS 模型大鼠血浆中 SP 量增多,白术芍药散能显著降低该模型大鼠血浆 SP 水平,说明其可以通过降低 SP 水平,减弱背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏。

1.1.3 降低 SS 水平 SS 是人体中分布最广的抑制性激素,对胃肠有普遍的抑制作用,并可以抑制多种激素的分泌。研究发现 IBS 患者血浆和结肠黏膜中 SS 量明显升高,且便秘型患者又显著高于腹泻型^[8]。便秘型 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。而腹泻型 IBS 可能因 SS 升高较少,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^[9-10]。肖亚等^[5]研究表明,采用 ig 番泻叶及束缚应激法建立的 D-IBS 模型大鼠血浆和

结肠组织中 SS 量升高,白术芍药散可以使模型大鼠 SS 量下降,肠道敏感性随之下降,起到治疗 IBS 的作用。

1.1.4 抑制 CRF 释放 CRF 是脑-肠轴对压力反应的重要递质,尤其在应激反应过程中发挥重要作用。研究发现,向应激大鼠脑室内或外周 iv CRF 均可对结肠产生刺激作用,使结肠的传输运动加速并促进粪便的排出^[11]。中枢注射 CRF 达到最大量时可以引起僵硬反应,同时引起结肠运动的改变,如排便量增加和水样泻,Williams 等^[12]据此建立了应激诱导的 IBS 模型。研究表明,正常人群静脉给予选择性 CRF1 受体激动剂可模拟应激引起的内脏反应^[13],而 IBS 作为一种应激障碍,其发病机制可能与 CRF 的表达有关。晁冠群等^[14]研究发现白术芍药散可明显减少 ip 鸡卵清蛋白以及直肠刺激法建立的 IBS 模型大鼠下丘脑 CRF 的过度表达,有效减少应激引起的 CRF 释放,从而减少对蓝斑的激活,调节结肠运动,降低 IBS 内脏敏感性。

1.1.5 降低 GLP-1 水平 中医认为 IBS 与肝失疏泄、情志失常密切相关,认为肝与胃肠激素的分泌以及脑-肠轴存在着紧密的关系^[15]。近年来,在胃肠道激素与胰岛-肠轴生理功能的研究中发现了 GLP-1, GLP-1 在很多激素的分泌和生理活动中起到了信号中心的作用。其可以促进胰岛素的分泌,刺激 SS 的生成,抑制胃肠道蠕动和胃液分泌,延迟胃排空^[16-17]。肖亚等^[5]研究发现,采用 ig 番泻叶及束缚应激法建立 D-IBS 大鼠模型,白术芍药散可以降低该模型大鼠 GLP-1 水平,且 GLP-1 与 SS、SP 的量同步上升或下降,进而降低内脏敏感性。

1.1.6 升高 NPY 水平 NPY 是由 36 个氨基酸组成的直链多肽,能够抑制肠液和胰液的分泌,抑制胃肠运动。张红杰等^[18]研究显示 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,从而使腹泻型 IBS 患者的消化道分泌反应提高,腹泻形成,白术芍药散能增加直肠慢性刺激加夹尾刺激法所造成的 IBS 模型大鼠血浆及结肠组织 NPY 的量,减弱脊髓背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏^[19]。

1.1.7 升高 CGRP 水平 CGRP 是由 37 个氨基酸组成的多肽,是迄今为止活性最强的内源性血管舒张物质,对脑、胃肠道血管扩张作用尤为强烈。CGRP 对大部分胃肠道运动都有抑制作用,主要是对肌肉的直接作用;对胃肠黏膜有显著的保护作用,减少

组织的氧自由基形成是其作用机制之一^[20]。王垂杰等^[21-22]研究发现结肠慢性刺激法加夹尾刺激法所造成的 IBS 模型大鼠血浆及结肠黏膜 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,这可能是 IBS 模型组大鼠腹泻不适的主要原因之一。而白术芍药散能显著升高该 IBS 模型大鼠血浆及结肠黏膜 CGRP 水平。

1.2 对肠黏膜异常分子的影响

1.2.1 对 5-HT 的影响 5-HT 又名血清素,是一种重要的神经递质和信号分子,主要是黏膜层肠嗜铬样细胞 (enterochromaffin cell, EC) 合成的。5-HT 可以激动胃肠道平滑肌 5-HT₂ 受体或肠壁内神经节细胞 5-HT₄ 受体,引起胃肠道平滑肌收缩,胃肠道张力增加,肠蠕动加快,进而引起腹泻等症状,同时 5-HT 在中枢内水平的改变,可导致失眠、焦虑等精神行为异常^[23]。王垂杰等^[24]研究表明,IBS 模型大鼠血清 5-HT 量显著增加,而高剂量白术芍药散能显著降低模型大鼠血清 5-HT 的量,从而降低了肠道的敏感性。

1.2.2 对一氧化氮 (NO) 的影响 NO 是一种重要的生物信息递质,对胃肠运动和内脏感觉起重要的调节作用。研究表明,NO 量降低会导致非肾上腺素能非胆碱能神经受刺激时,NO 神经元和神经纤维释放的 NO 减少,引起肌松作用以及下行性抑制作用减弱,从而导致平滑肌运动增强,胃肠运动加快,内脏感觉神经高敏感,不断有粪便刺激直肠,引起便意和排便,这与临床上 IBS 患者症状相吻合^[25]。实验表明,白术芍药散可以使结肠慢性刺激法加夹尾刺激法所造成的 IBS 模型大鼠血清 NO 量明显升高,从而对 IBS 发挥治疗作用^[24]。

1.3 对肠黏膜异常细胞的影响

1.3.1 对 EC 的影响 EC 是肠道最主要的内分泌细胞,其主要功能是合成和储存 5-HT,也合成 SP、胃动素 (motilin, MTL) 及亮氨酸脑啡肽等胃肠激素,从而引起肠蠕动反射和传导异常^[26]。研究表明,IBS 模型大鼠结肠部位 EC 细胞数量较对照组明显增加,白术芍药散能降低直肠慢性刺激法加夹尾刺激法所造成的 IBS 模型大鼠结肠部位 EC 数目,抑制 EC 分泌 5-HT、SP 等胃肠激素,改善肠道的感觉和运动功能,实现对 IBS 的治疗作用^[27]。

1.3.2 对 MC 的影响 肠道中的 MC 是一种既有免疫活性,又能分泌多种介质的免疫细胞,参与肠黏

膜的免疫调节作用,IBS 患者结肠黏膜 MC 增多已得到公认^[28]。MC 受炎症等因素刺激激活后,可分泌多种介质如组胺、5-HT、白细胞介素以及各种神经肽等,使血管通透性改变、黏液分泌增强、肌肉收缩,还可以造成局部失血、组织水肿、大分子物质丧失及腹痛、腹泻等现象。王垂杰等^[21,24]研究发现 IBS 模型大鼠结肠黏膜 MC 脱颗粒及数目明显增加,经白术芍药散干预后,MC 脱颗粒及数目减少,说明白术芍药散能通过抑制 MC 脱颗粒,减少 MC 内组胺等介质的释放来降低血清中组胺等介质的量,减弱背角神经元兴奋性,从而提高内脏痛阈,消除肠道过敏症状,发挥治疗 IBS 的效应。

2 对肠道功能紊乱的双向调节

IBS 与肠道平滑肌调节紊乱和运动异常有关,就其病理来说,腹痛型以平滑肌痉挛为主,腹泻型与平滑肌运动亢进有关,而便秘型则是运动抑制,呈现不同甚至相反的机制。白术芍药散对不同类型的 IBS 均有治疗效果,说明白术芍药散对肠道功能紊乱有双向调节作用。

首先,白术芍药散中单味药对胃肠道收缩具有双向调节作用。李建军等^[29-30]研究发现白芍对结肠平滑肌有直接的显著的兴奋作用,通过促进小肠、大肠的推进运动而起到泻下作用;朱金照等^[31]通过测定胃排空率和小肠推进功能等在体实验方法研究发现,白术对胃排空及肠道传输均有促进作用;魏睦新等^[32]运用离体实验方法研究表明白术、白芍均能促进大鼠结肠平滑肌的收缩,且白术的作用强于白芍。防风在治疗消化系统疾病方面有着广泛的应用,研究显示防风对离体大鼠结肠平滑肌收缩表现出不同程度的抑制,其还可以部分抑制乙酰胆碱 (Ach) 引起的结肠平滑肌收缩,提示防风对结肠平滑肌产生抑制作用可能与 M 胆碱受体被阻断有关^[33]。以上研究综合表明,白术芍药散中白芍和白术具有促进胃肠运动的作用,而防风具有抑制胃肠运动的作用,3 味药呈现出双向调节作用,从而对不同类型的 IBS 均具有相应的疗效。

其次,白术芍药散全方对胃肠道功能紊乱具有明显的双向调节作用。陈文星等^[34-35]研究发现白术芍药散含药血清对各种平滑肌兴奋药如 Ach、组胺及氯化钡等引起的平滑肌痉挛均有明显的抑制作用,对新斯的明引起的肠亢进呈明显的拮抗作用,而对阿托品引起的体内外肠蠕动抑制则有兴奋作用,说明白术芍药散可以通过双向调节作用,使胃

肠道功能趋于正常。

3 对脑-肠轴功能紊乱调控作用

IBS 的发病机制涉及胃肠道动力异常、内脏高敏感性、脑-肠轴和精神异常等多个方面,它们之间是相互影响,相互关联的。胃肠动力和内脏感觉相互影响,又都受肠神经系统和中枢神经系统的支配。脑-肠轴将肠神经系统和中枢神经联系在一起,是调控胃肠运动以及分泌和感觉功能的神经-内分泌网络,具体发挥调控作用的是各种胃肠激素和神经递质,包括 5-HT、CCK、SP、VIP、MTL、SS、NPY、NO、前列腺素 (prostaglandin, PG)、CRF、神经降压素 (neurotensin, NT) 等。脑-肠轴互动调节的影响因素包括肠道局部因素 (肠黏膜炎症、肠神经系统)、自主神经系统及中枢神经系统等,其中自主神经功能异常可能与 IBS 的症状类型有关,如便秘型 IBS 为胆碱能神经功能失调,而腹泻型则为肾上腺能神经失调。脑-肠轴这种整合调节可建立 IBS 临床症状的各种调节因素间的联系,可能是其病理生理机制的共同通路。

研究发现 c-fos 蛋白作为应激反应中的信使分子,与脑肠调控活动密切相关,在 IBS 的脑肠互动研究中成为研究的热点^[36]。有研究表明,采用束缚制动加 ig 番泻叶的方法建立 IBS 大鼠模型,模型大鼠不同脑区核团 c-fos 阳性神经元灰度值明显降低,提示模型组不同脑区核团 c-fos 蛋白表达明显升高。白术芍药散可以使 IBS 模型大鼠不同脑区核团 c-fos 阳性神经元灰度值明显增高,降低不同脑区核团 c-fos 蛋白的表达;与此同时,白术芍药散对 IBS 大鼠的结肠及小肠运动功能异常也有调节作用,说明白术芍药散对 IBS 大鼠的脑-肠轴功能紊乱有调控作用,其具体作用途径和机制有待进一步深入研究^[37]。

4 存在的问题及对策

4.1 缺乏符合中医理论的实验动物模型

阐明白术芍药散治疗 IBS 作用机制的一个关键环节是选用更为合理的实验动物模型,尽管按照现代病理学理论,可以复制各种不同类型的 IBS 动物病理模型,但是难以建立符合中医理论要求的实验动物模型。白术芍药散按照中医药理论主要治疗肝郁脾虚的证候,但是研究过程中很难建立符合中医理论要求的 IBS 模型,因此,要阐明白术芍药散治疗 IBS 的作用机制,尚需要建立并选用符合中医理论特点的动物模型,进行更为深入的机制研究,包括阐明白术芍药散治疗 IBS 的分子作用机制和基因

调控机制^[38]。

4.2 缺乏更为深入的作用机制研究

方剂的药效物质基础极其复杂,其作用机制也是多靶点和多途径的^[39]。白术芍药散对多种类型的 IBS 具有显著疗效,其作用机制主要是通过多种途径的调节作用实现的,但是白术芍药散调控脑肠肽的分子和基因水平的作用机制尚不清楚,而这些机制的阐明对于白术芍药散的临床合理应用具有重要意义。因此,有必要在现有研究的基础上,进行进一步的作用机制研究,全面阐明白术芍药散治疗 IBS 的分子和基因水平的作用机制,进而为其药效物质的阐明和研制开发新型治疗 IBS 的有效药物奠定基础。

4.3 尚未阐明白术芍药散中的药效物质基础

白术芍药散通过多种作用机制的协同作用,可以有效治疗 IBS。但是方剂的化学成分极其复杂,究竟是哪些成分是方剂的药效物质基础对于方剂作用机制研究极为重要。只有明确了方剂的药效物质基础,才能进一步阐明方剂的配伍机制及作用机制。因此,有必要在现有研究的基础上,对白术芍药散的药效物质基础进行系统研究,为进一步阐明其作用机制奠定基础,也可以为研制开发治疗 IBS 的新型中药奠定条件。

5 结语

白术芍药散对 IBS 具有确切疗效,对其作用机制的研究也已较为深入。然而,白术芍药散所含化学成分极其复杂,其作用机制还有待在分子水平和基因水平进行深入的研究,随着科学技术的进步,需要不断引入各种现代科学技术手段,全面揭示白术芍药散的药效物质基础和作用机制,进而为创制治疗 IBS 的创新中药奠定基础。

参考文献

- [1] 楚更五. 痛泻要方考释 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(11): 2036-2037.
- [2] 潘锋, 陈建永, 张涛. 痛泻要方对脾虚肝郁型肠易激综合征大鼠内脏敏感性干预作用的研究 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(5): 361-362.
- [3] 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.
- [4] 彭蔚, 潘锦瑶, 马军, 等. 痛泻要方对肠道高敏性大鼠模型肠组织及脊髓后角 P 物质及血管活性肠肽表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2228-2230.
- [5] 肖亚, 熊艾君, 何文智, 等. 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.
- [6] 董文珠, 李兆申, 许国铭, 等. 肠易激综合征肥大细胞与P物质免疫反应阳性神经纤维的实验研究 [J]. 中华消化杂志, 2002, 22(11): 656-660.
- [7] 李佃贵, 赵玉斌. 痛泻要方对肠易激综合征作用机制的实验研究 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 1681-1685.
- [8] 杨云生, 张万岱. 肠易激综合征血浆及乙状结肠黏膜中生长抑素的变化 [J]. 临床消化病杂志, 1996, 8(4): 159-161.
- [9] 银新, 宁守斌. 肠易激综合征发病机制的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(32): 3318-3323.
- [10] 张茹, 王福贤. 肠易激综合征患者血浆及乙状结肠黏膜中VIP及SS的含量 [J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11(2): 81-83.
- [11] Heinrichs S C, Tach Y. Therapeutic potential of CRF receptor antagonists: A gut-brain perspective [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(4): 647-659.
- [12] Williams C L, Villar R G, Peterson J M, et al. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: A model for irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 1988, 94(3): 611-621.
- [13] Tache Y, Martinez V, Wang L, et al. CRF1 receptor signaling pathways are involved in stress-related alterations of colonic function and viscerosensitivity: Implications for irritable bowel syndrome [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(8): 1321-1330.
- [14] 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.
- [15] Wood J D, Grundy D. Little brain-big brain V [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 1998, 10(5): 377-385.
- [16] 马义, 周天鸿. 胰高血糖素样肽-1的研究及应用进展 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(29): 5806-5810.
- [17] 于婷, 赵海军, 张桂英, 等. 胰高血糖素样肽-1类似物对糖尿病大鼠血糖及胰岛功能的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2007, 28(6): 651-654.
- [18] 张红杰, 林琳, 阎验, 等. 胃肠肽VIP及NPY的变化与肠易激综合征间关系 [J]. 中华现代内科学杂志, 2004, 1(2): 106-107.
- [19] 黄文忠. 痛泻要方对IBS大鼠血浆和结肠组织中VIP、NPY影响的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [20] 陈元方. 胃肠肽类激素基础与临床 [M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1997.
- [21] 王垂杰, 赵文娟, 李玉锋. 痛泻要方对肠易激综合征大鼠血浆及肠黏膜CGRP影响的实验研究 [J]. 生命科学仪器, 2009, 7(10): 24-26.
- [22] 赵文娟. 腹泻型肠易激综合征大鼠模型的建立及痛泻要方对肠易激综合征大鼠治疗作用的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [23] Coelho A M, Fioramonti J, Bueno L. Mast cell degranulation induces delayed rectal allodynia in rats: role of histamine and 5-HT [J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(4): 727-737.
- [24] 王垂杰, 包艳莉, 李玉锋. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血清5-HT和NO影响的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(11): 776-779.
- [25] Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(1): 40-52.
- [26] Talley N J. Serotonergic neuroenteric modulators [J]. *Lancet*, 2001, 358 (9298): 2061-2068.
- [27] 宋囡. 痛泻要方对肠易激综合征大鼠模型治疗作用的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [28] Lee K J, Kim Y B, Kim J H, et al. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(11): 1689-1694.
- [29] 李建军, 杨小军, 轩辕青史, 等. 清胰汤对豚鼠离体结肠平滑肌收缩活动的影响 [J]. 山东中医杂志, 2002, 21(3): 174.
- [30] 覃俊佳, 覃平, 罗宇东, 等. 白芍泻下作用机理的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 1998, 5(3): 155.
- [31] 朱金照, 冷恩仁, 陈东风, 等. 15味中药促胃肠动力作用的筛选研究 [J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(5): 436.
- [32] 魏睦新, 吴燕敏, 刘振清, 等. 痛泻要方组成药物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.
- [33] 刘振清, 魏睦新. 防风对大鼠结肠平滑肌收缩的抑制作用及其机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(26): 2946-2951.
- [34] 陈文星, 时贞平, 窦银荣, 等. 痛泻要方治疗肠易激综合征的肠肌体内外调节作用 [J]. 中药药理临床, 2008, 24(3): 3-4.
- [35] 汪建伟, 赵文静, 历凯, 等. 痛泻要方对小鼠胃肠运动双向调节作用的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 32-33.
- [36] Ait-Belgnaoui A, Eutamene H, Houdeau E, et al. Lactobacillus farciminis treatment attenuates stress-induced over expression of Fos protein in spinal and supraspinal sites after colorectal distension in rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(5): 567-573.
- [37] 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.
- [38] 谢建群, 袁建业. 中医药治疗肠易激综合征的机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(21): 2230-2233.
- [39] 秦昆明, 蔡皓, 张丽, 等. 方剂的化学成分及药效物质 [J]. 化学进展, 2010, 22(12): 2436-2449.