

# 肠激安胶囊对腹泻性肠易激综合征模型大鼠腹痛的影响及分子机制研究<sup>△</sup>

房财富<sup>1\*</sup>,唐洪梅<sup>2#</sup>,廖小红<sup>2</sup>,黄红兵<sup>1</sup>,刘 韬<sup>1</sup>(1.中山大学肿瘤防治中心/华南肿瘤学国家重点实验室,广州 510060;2.广州中医药大学第一附属医院药学部,广州 510405)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2614-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.07

**摘要** 目的:研究肠激安胶囊对腹泻性肠易激综合征(IBS-D)模型大鼠腹痛的影响及降钙素基因相关肽(CGRP)与皮质酮(CORT)相关分子机制。方法:采用母乳分离联合醋酸刺激法复制IBS-D大鼠模型后,将大鼠随机分为模型(等容生理盐水)组,匹维溴铵(0.018 g/kg)组和肠激安胶囊高、中、低剂量(2.812、1.406、0.703 g/kg)组;另取SD大鼠作为正常对照(等容生理盐水)组。ig给药,每天1次,连续14 d。采用注入生理盐水法对大鼠进行腹痛敏感性测定,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测大鼠血清中CORT含量,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)法检测大鼠下丘脑与结肠组织中CGRP mRNA的表达。结果:与正常对照组比较,模型组大鼠拱背阈值和抬腹阈值降低,血清中CORT含量增加,下丘脑与结肠组织中CGRP mRNA表达增强,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与模型组比较,匹维溴铵组与肠激安胶囊高、中剂量组大鼠拱背阈值和抬腹阈值升高,血清中CORT含量减少,大鼠下丘脑及结肠组织中CGRP mRNA表达均减弱;肠激安胶囊低剂量组大鼠拱背阈值升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。结论:肠激安胶囊对IBS-D模型大鼠腹痛有改善作用,其作用机制可能与下调下丘脑和结肠组织中CGRP mRNA表达和降低血清中CORT含量有关。

**关键词** 肠激安胶囊;腹泻性肠易激综合征;降钙素基因相关肽;皮质酮;下丘脑;结肠;大鼠

## Study on the Effect of Changji'an Capsules on Abdominal Pain in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome Model Rats and Its Molecular Mechanism

FANG Cai-fu<sup>1</sup>, TANG Hong-mei<sup>1</sup>, LIAO Xiao-hong<sup>2</sup>, HUANG Hong-bing<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>1</sup> (1.Sun Yat-sen University Cancer Center/State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China; 2.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the effect of Changji'an capsules on abdominal pain and the molecular mechanism related to calcitonin gene-related peptide (CGRP) and corticosterone (CORT) in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) model rats. **METHODS:** After the rat models of IBS-D were established by the method of separation of breast milk combined with stimulation with acetic acid, the rats were randomly divided into model group (isometric normal saline), pinaverium bromide group (0.018 g/kg), and Changji'an capsules high, medium and low dose groups (2.812 g/kg, 1.406 g/kg and 0.703 g/kg), and another SD rats were included in the normal control group (isometric normal saline). The drugs were given to the rats once a day for consecutive 14 d, ig. Injection of normal saline method was adopted to determine the rat's sensibility to abdominal pain. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to determine the content of CORT in the serum of the rats. Subjected to reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) was adopted to determine the expression of CGRP mRNA in the hypothalamus and colon tissues of the rats. **RESULTS:** Compared with normal control group, threshold values of arching the back and sticking out the abdomen were decreased, the content of CORT in serum and expression of CGRP mRNA in the hypothalamus and colon tissues in model group were increased, with significant difference ( $P<0.01$ ). Compared with model group, threshold values of arching the back and sticking out the abdomen were increased, the content of CORT in serum and expression of CGRP mRNA in the hypothalamus and colon tissues in pinaverium bromide group and Changji'an capsules high and medium dose groups were decreased; the threshold value of arching the back in Changji'an capsules low dose group were increased, with significant difference ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Changji'an capsules can improve the abdominal pain in rats with IBS-D by a mechanism that may be related to the decrease in the expression of CGRP mRNA in the hypothalamus and colon tissues and the reduction of the content of CORT in serum.

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81073160);广东省自然科学基金资助项目(No.S2012010010539)

\* 硕士,药师。研究方向:分子药理学。E-mail:fangcaifu@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药理及新药开发研究。E-mail:tanghongmei2000@163.com

that may be related to the decrease in the expression of CGRP mRNA in the hypothalamus and colon tissues and the reduction of the content of CORT in serum.

**KEYWORDS** Changji'an capsules; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Calcitonin gene-related peptide; Corticosterone; Hypothalamus; Colon; Rats

腹泻性肠易激综合征(Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)是一种常见的慢性、非器质性肠功能紊乱疾病,临床上常以反复发作的腹痛、腹泻等为主要症状,但缺乏病理学和生化指标异常改变的依据。降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种含有37个氨基酸的多肽,广泛分布于中枢和外周神经系统,是参与痛觉信息传递的重要神经递质之一<sup>[1]</sup>。IBS-D患者在应激等刺激下容易发生疾病和腹痛加重,慢性心理应激可以激活、启动下丘脑-垂体-肾上腺皮质(Hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA)轴,HPA轴分泌的应激激素皮质酮(Corticosterone, CORT)的水平在IBS-D患者血浆中明显增高<sup>[2]</sup>。

肠激安胶囊主要由白芍、白术、延胡索、黄连、柴胡等中药组成,具有疏肝健脾、止泻、止痛之功效,主要用于IBS-D的治疗,且疗效确切<sup>[3]</sup>。目前,肠激安胶囊已经取得中药六类新药临床试验批件(2013L00182),但是其对IBS-D腹痛调节的分子机制是否与调节下丘脑和结肠组织中CGRP基因的表达和血清中CORT的含量有关尚未明确。因此,笔者开展本实验,旨在从分子水平探讨肠激安胶囊对IBS-D腹痛的影响,为将肠激安胶囊开发为安全、有效、有作用靶点的中药新药提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

IQ™ 5实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪、vsmart-spec plus核酸蛋白测量仪(美国Bio-Rad公司);AlphaImager HP凝胶成像系统(美国Protein Simple公司)。

### 1.2 药品与试剂

肠激安胶囊(广东省中医研究所,批号:100401,规格:0.45 g/粒);匹维溴铵片(上海苏威制药有限公司,批号:619865,规格:50 mg/片);Trizol总RNA抽提试剂(美国Invitrogen公司);反转录合成cDNA试剂盒、SYBR荧光定量PCR染料(美国Fermentas公司);CORT试剂盒(上海西唐生物科技有限公司);Oligo(dT)18引物(上海英潍捷基贸易有限公司合成)。

### 1.3 动物

新生2月龄SPF级SD大鼠48只,♀♂兼用,体质量180~220 g,购自广东省医学实验动物中心[实验动物使用许可证号:SCXK(粤)2003-0002]。

## 2 方法

### 2.1 模型的复制、分组与给药

采用母乳分离联合醋酸刺激法复制IBS-D大鼠模型<sup>[4]</sup>。模型复制成功后,将大鼠随机分为模型(等容生理盐水)组、匹维溴铵(0.018 g/kg)组和肠激安胶囊高、中、低剂量(2.812、1.406、0.703 g/kg)组,每组8只。另取SD大鼠8只作为正常对照(等容生理盐水)组。ig给药,每天1次,连续14 d。大鼠给药剂量按体表面积折算得。

### 2.2 样本采集

末次给药1 d后,眼眶后静脉丛采血2 ml,10 000×g离心5 min,获取血清样本,于-20℃保存,待测。随后采用断头法处死大鼠,在冰台上快速取出下丘脑和结肠组织,用生理盐水冲洗2次,将组织在液氮中速冻后于-80℃冰箱中保存,待测。

### 2.3 腹痛敏感性检测

用8F双腔导尿管与装有生理盐水的注射器相连后从大鼠肛门插入约5 cm,用棉线将鼠尾根部和导尿管绑在一起,固定

导尿管后,将大鼠放在透明塑料盒内使其无法移动或转身。待其稳定后,缓慢推入生理盐水使导尿管顶端球囊扩张肠道,当引起大鼠腹部抬起时停止推水,记录注射器推进水量,作为抬腹阈值;继续推水,当引起大鼠背部抬起时停止推水,记录注射器推进水量,作为拱背阈值。记录各组大鼠的抬腹阈值及拱背阈值并统计分析,进行肠道腹痛敏感性行为评估。

### 2.4 血清中CORT含量检测

按照ELISA试剂盒所提供的方法进行操作,检测各组大鼠血清中CORT的含量。

### 2.5 下丘脑和结肠组织中CGRP mRNA水平检测

自“2.2”项下取出下丘脑和结肠组织后,总RNA的提取按照Trizol试剂说明书进行,采用紫外分光光度计检测总RNA的含量和纯度。以Oligo(dT)18为引物合成cDNA(引物序列见表1),-20℃保存。每个样品均进行CGRP基因和内参照18S基因的荧光定量PCR测定,每个样品重复3次。反应体系:SYBR荧光定量PCR染料12.5 μl,引物2 μl(上下游引物各1 μl),cDNA 1 μl, ddH<sub>2</sub>O 9.5 μl,总反应体积为25 μl。反应条件:94℃预变性5 min;94℃变性30 s,55℃退火40 s,72℃延伸50 s,共40个循环;最后72℃再延伸7 min,结束反应。最终结果根据样品C<sub>t</sub>值,按照2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup>方法计算。

表1 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)引物序列及产物片段长度

Tab 1 Primer sequences and lengths of product segments in RT-PCR

引物名称	基因库登录号	引物序列	产物大小, bp
18S	M11188	上游5'-TTCAGCCACCCGAGAT-3'	205
		下游5'-GCTTATGACCCGCACITTA-3'	
CGRP	NM_001033955	上游5'-ATCCATAACATGACAGCATGG-3'	179
		下游5'-CAGTTCITTAAGCATATGGTTC-3'	

### 2.6 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件进行数据分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。方差齐时,两两比较采用LSD-*t*检验;方差不齐时,采用Dunnett's T3检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠腹痛敏感性的检测结果

与正常对照组比较,模型组大鼠的拱背阈值和抬腹阈值明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.01);与模型组比较,匹维溴铵组与肠激安胶囊高、中剂量组大鼠拱背阈值、抬腹阈值均明显升高,肠激安胶囊低剂量组大鼠拱背阈值升高,差异有统计学意义(*P*<0.01或*P*<0.05),结果见表2。

表2 各组大鼠腹痛敏感性的检测结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 2 Results of abdominal pain sensitivity of rats in each group( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量, g/kg	拱背阈值, ml	抬腹阈值, ml
正常对照组		1.212 ± 0.178	1.112 ± 0.083
模型组		0.684 ± 0.103*	0.648 ± 0.096*
匹维溴铵组	0.018	0.974 ± 0.085 <sup>#</sup>	0.942 ± 0.102 <sup>#</sup>
肠激安胶囊高剂量组	2.812	0.993 ± 0.108 <sup>#</sup>	0.916 ± 0.089 <sup>#</sup>
肠激安胶囊中剂量组	1.406	0.912 ± 0.083 <sup>#</sup>	0.867 ± 0.071 <sup>#</sup>
肠激安胶囊低剂量组	0.703	0.846 ± 0.124 <sup>#</sup>	0.733 ± 0.062

注:与正常对照组比较,\**P*<0.01;与模型组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05,<sup>##</sup>*P*<0.01

Note: vs. normal control group, \**P*<0.01; vs. model group, <sup>#</sup>*P*<0.05, <sup>##</sup>*P*<0.01

### 3.2 各组大鼠血清中CORT含量的检测结果

与正常对照组比较,模型组大鼠血清中CORT含量升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与模型组比较,匹维溴铵组和肠激安胶囊高、中剂量组大鼠血清中CORT含量降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),结果见表3。

表3 各组大鼠血清中CORT含量的检测结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 3 Results of the content of CORT in serum of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量, g/kg	CORT, pg/ml
正常对照组		189.46 ± 14.83
模型组		284.34 ± 20.37*
匹维溴铵组	0.018	229.17 ± 18.52**
肠激安胶囊高剂量组	2.812	215.49 ± 21.26**
肠激安胶囊中剂量组	1.406	236.12 ± 17.20*
肠激安胶囊低剂量组	0.703	273.23 ± 16.83

注:与正常对照组比较, \* $P<0.01$ ;与模型组比较, \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$

Note: vs. normal control group, \* $P<0.01$ ; vs. model group, \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$

### 3.3 各组大鼠下丘脑组织中CGRP mRNA表达水平结果

与正常对照组比较,模型组大鼠下丘脑组织中CGRP mRNA表达增强,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与模型组比较,匹维溴铵组和肠激安胶囊高、中剂量组大鼠下丘脑组织中CGRP mRNA表达减弱,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),结果见表4。

表4 各组大鼠下丘脑组织中CGRP mRNA表达水平结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 4 Results of the expression levels of CGRP mRNA in hypothalamus tissues of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量, g/kg	下丘脑CGRP mRNA的相对表达量
正常对照组		0.962 ± 0.124
模型组		2.886 ± 0.182*
匹维溴铵组	0.018	1.740 ± 0.236**
肠激安胶囊高剂量组	2.812	2.018 ± 0.329**
肠激安胶囊中剂量组	1.406	2.369 ± 0.338*
肠激安胶囊低剂量组	0.703	2.908 ± 0.283

注:与正常对照组比较, \* $P<0.01$ ;与模型组比较, \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$

Note: vs. normal control group, \* $P<0.01$ ; vs. model group, \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$

### 3.4 各组大鼠结肠组织中CGRP mRNA表达水平结果

与正常对照组比较,模型组大鼠结肠组织中CGRP mRNA表达增强,差异有统计学意义( $P<0.01$ );与模型组比较,匹维溴铵组和肠激安胶囊高、中剂量组大鼠结肠组织中CGRP mRNA表达减弱,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),结果见表5。

## 4 讨论

匹维溴铵是在胃肠道中具有高选择性解痉作用的钙通道拮抗药,能直接作用于肠道平滑肌细胞的钙通道,从而缓解肠道痉挛,恢复肠道正常功能。国内外许多临床研究表明,匹维溴铵可显著减轻IBS-D患者的腹痛、腹泻等症状<sup>[5-6]</sup>,故笔者选其作为阳性药物。有研究报道,在大鼠脊髓蛛网膜下隙注射CGRP可使痛阈降低,其可通过促进P物质(Substance P, SP)的增加而促进痛觉的传递,在痛觉信号传递中发挥着重要的作用<sup>[7-8]</sup>。本研究结果显示,CGRP在IBS-D模型大鼠下丘脑和

表5 各组大鼠结肠组织中CGRP mRNA表达水平结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Tab 5 Results of the expression levels of CGRP mRNA in colon tissues of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量, g/kg	结肠CGRP mRNA的相对表达量
正常对照组		0.986 ± 0.147
模型组		3.918 ± 0.521*
匹维溴铵组	0.018	1.502 ± 0.206*
肠激安胶囊高剂量组	2.812	1.733 ± 0.153*
肠激安胶囊中剂量组	1.406	2.243 ± 0.134*
肠激安胶囊低剂量组	0.703	3.236 ± 0.313

注:与正常对照组比较, \* $P<0.01$ ;与模型组比较, \*\* $P<0.01$

Note: vs. normal control group, \* $P<0.01$ ; vs. model group, \*\* $P<0.01$  结肠组织中表达明显增加,其可能是参与IBS-D腹痛的重要神经递质和神经肽。肠激安胶囊高、中剂量组改善IBS-D模型大鼠腹痛的症状可能与降低下丘脑和结肠组织中CGRP mRNA的表达有关。

肠激安胶囊方中的白芍具有补血柔肝、缓中止痛的功效,李瑜等<sup>[9]</sup>研究发现芍药苷可通过降低肠道敏感性、改善结肠电生理活动来治疗内脏高敏感性IBS-D模型大鼠。白术芍药散能降低内脏敏感性、减弱脊髓背角神经元兴奋性、提高IBS-D模型大鼠血清及结肠黏膜CGRP水平<sup>[10]</sup>。

目前,关于HPA轴在IBS-D中的作用的机制研究较少,部分IBS-D患者存在HPA轴功能失调。有研究表明,IBS-D妇女患者血浆中CORT的含量比健康成人血清中含量高<sup>[11]</sup>。本研究显示,与正常对照组相比,IBS-D模型大鼠血清中CORT含量显著升高,肠激安胶囊高、中剂量组可能通过抑制HPA轴的亢进功能,减少CORT的分泌,从而改善IBS-D模型大鼠的腹痛症状。

综上所述,肠激安胶囊治疗IBS-D腹痛的分子机制可能与降低血清中CORT的含量以及下调下丘脑和结肠组织中CGRP mRNA的表达有关。但肠激安胶囊作用于IBS-D的更多的靶点蛋白尚未完全明确,有待后续研究证实。

## 参考文献

- [1] Yu LC, Hou JF, Fu FH, et al. Roles of calcitonin gene-related peptide and its receptors in pain-related behavioral responses in the central nervous system[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(8): 1 185.
- [2] Posserud I, Agerforz P, Ekman R, et al. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress[J]. *Gut*, 2004, 53(8): 1 102.
- [3] 唐洪梅,何嘉仑,廖小红,等.肠激安提取物对小肠吸收功能及推进运动的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):134.
- [4] 唐洪梅,何嘉仑,闫雪,等.醋酸刺激加母鼠分离致大鼠肠易激综合征模型的建立及评价[J].中医研究,2010,23(10):19.
- [5] 詹丽杏,李兆申,邹多武,等.匹维溴铵治疗肠易激综合征的临床疗效及改变肛门直肠动力和内脏敏感性研究[J].中华消化杂志,2002,22(8):477.
- [6] 张竹,李文兵,徐梦军.匹维溴铵治疗肠易激综合征的疗效分析与评价[J].临床合理用药杂志,2011,4(10):43.

# 齐墩果酸对氧化损伤人脐静脉内皮细胞线粒体中一氧化氮合酶的调控作用<sup>Δ</sup>

王玉<sup>1\*</sup>, 韩志武<sup>2#</sup> (1. 青岛大学药学院, 山东 青岛 266071; 2. 青岛大学附属医院药理学部, 山东 青岛 266003)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2617-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.08

**摘要** 目的: 研究齐墩果酸对氧化损伤人脐静脉内皮细胞(HUVECs)线粒体中一氧化氮合酶(mtNOS)的调控作用。方法: 将对数生长期HUVECs细胞分为正常组、模型组和齐墩果酸低、中、高浓度(5、20、35 μmol/L)组, 药物作用24 h后, 除正常组外均加入含100 μg/ml氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的培养液复制氧化损伤, CCK-8法检测细胞存活率。提取细胞线粒体, 酶化学法检测mtNOS的活性和线粒体一氧化氮(mtNO)的含量, 荧光酶标仪法检测活性氧(ROS)荧光强度, Western blot法检测细胞色素C(Cyto-C)的表达。结果: 与正常组比较, 模型组细胞存活率降低, mtNOS活性、mtNO含量、ROS荧光强度和Cyto-C蛋白表达均增加, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 齐墩果酸低、中、高浓度组细胞存活率增加, mtNOS活性、mtNO含量、ROS荧光强度和Cyto-C蛋白表达均降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且与浓度呈正相关。结论: 齐墩果酸能降低HUVECs细胞mtNOS活性, 减少mtNO和Cyto-C的产生, 其机制可能与下调ROS表达有关。

**关键词** 齐墩果酸; 内皮细胞; 线粒体; 一氧化氮合酶; 活性氧

## Regulation Effects of Oleanolic Acid on the Mitochondrial Nitric Oxide Synthase in Human Umbilical Vein Endothelial Cells with Oxidative Damage

WANG Yu<sup>1</sup>, HAN Zhi-wu<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Qingdao University, Shandong Qingdao 266071, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the regulation effects of oleanolic acid on the mitochondrial nitric oxide synthase (mtNOS) in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) with oxidative damage. **METHODS:** HUVECs in exponential phase were divided into normal group, model group and oleanolic acid low, medium and high dose groups (5, 20 and 35 μmol/L). After drug acting for 24 h, all groups were given culture solution containing 100 μg/ml ox-LDL to reproduce oxidative damage except normal group. CCK-8 was used to detect cell viability. The mitochondria in cells were extracted, enzyme chemical method was used to detect mtNOS activity and mtNO content, fluorescence microplate method was used to detect fluorescence intensity of reactive oxygen species (ROS), and western blot was used to detect expression of cytochrome C (Cyto-C). **RESULTS:** Compared with normal group, the cell viability in model group was decreased; mtNOS activity, mtNO content, ROS fluorescence intensity and Cyto-C protein expression were increased, with significant differences ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, the cell viability in oleanolic acid low, medium and high dose groups was increased; mtNOS activity, mtNO content, ROS fluorescence intensity and Cyto-C protein expression were decreased, with significant differences ( $P < 0.05$ ), and they had positive correlation with concentrations. **CONCLUSIONS:** Oleanolic acid can decrease the mtNOS activity of HUVECs, reduce the production of mtNO and Cyto-C, by a mechanism that may be related to the decrease of ROS expression.

**KEYWORDS** Oleanolic acid; Endothelial cells; Mitochondria; Nitric oxide synthase; Reactive oxygen species

[7] 牛庆慧, 张翠萍, 鞠辉, 等. 肠道黏膜肥大细胞和降钙素基因相关肽在肠易激综合征中的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(2): 213.

[8] Christensen MD, Hulsebosch CE. Spinal cord injury and anti NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn in the rat[J]. *Exp Neu-*

*rol*, 1997, 147(2): 463.

[9] 李瑜, 彭成, 朱力阳, 等. 芍药苷治疗内脏敏感性肠易激综合征的研究[J]. 中药与临床, 2011, 2(6): 38.

[10] 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.

[11] Chang L, Sundaresh S, Elliott J, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterology Motility*, 2009, 21(2), 149.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81274126)

\* 硕士研究生。研究方向: 心血管药理学。E-mail: wangyu 2013020953@126.com

# 通信作者: 副主任药师。研究方向: 中药心血管药理学。电话: 0532-85953353。E-mail: zhiwu1218@126.com

(收稿日期: 2014-07-10 修回日期: 2015-01-14)

(编辑: 张 静)