

## 肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用

陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明

陆敏, 张伟, 南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院  
消化内科 江苏省南京市 210028

姚青, 南京医科大学附属医院江苏省人民医院病理科 江苏省  
南京市 210029

陆夏敏, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市  
210029

李松林, 鞠建明, 中国中医科学院江苏分院 江苏省南京市  
210028

陆敏, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病临床  
研究。

中国中医科学院江苏分院基金资助项目, No. JSBN1305  
江苏省科技厅科技支撑计划社会发展基金资助项目, No.  
BE2012776

江苏省中医药局基金资助项目, No. LZ09062

全国名老中医传承工作室建设基金资助项目, No. 国中医  
药人教发[2011]41号

作者贡献分布: 此课题由陆敏设计; 研究过程由张伟、姚青、  
李松林及鞠建明等共同完成; 数据分析及论文写作由陆敏、  
张伟及陆夏敏完成。

通讯作者: 陆敏, 教授, 主任医师, 210028, 江苏省南京市红山  
路100号, 南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院消化内  
科, 6666xslr@sina.com

电话: 025-85637811

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-10

接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-18

### Effect of Changkang Fang on serotonin transporter expression in brain-gut axis of visceral hypersensitive rats with irritable bowel syndrome

Min Lu, Wei Zhang, Qing Yao, Xia-Min Lu,  
Song-Lin Li, Jian-Ming Ju

Min Lu, Wei Zhang, Department of Gastroenterology,  
Jiangsu Integrated Traditional Chinese and Western  
Medicine Hospital, Nanjing University of Traditional  
Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China  
Qing Yao, Department of Pathology, Jiangsu Province  
People's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing  
210029, Jiangsu Province, China  
Xia-Min Lu, the First Clinical Medical School, Nanjing

University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing  
210029, Jiangsu Province, China

Song-Lin Li, Jian-Ming Ju, Jiangsu Branch of China  
Academy of Chinese Medical Sciences, Nanjing 210028,  
Jiangsu Province, China

Supported by: Subject of China Academy of Chinese  
Medical Science, No. JSBN1305; the Social Development  
Project of Jiangsu Science and Technology Department,  
No. BE2012776; Science and Technology Project of  
Traditional Chinese Medicine Bureau of Jiangsu Province,  
No. LZ09062; National Prominent TCM Doctor De-Ming  
Wang Inheritance Studio Construction Project, No. Guo  
Zhong Yi Yao Ren Jiao Fa [2011]41

Correspondence to: Min Lu, Professor, Chief Physician,  
Department of Gastroenterology, Jiangsu Integrated  
Traditional Chinese and Western Medicine Hospital,  
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,  
100 Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province,  
China. 6666xslr@sina.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-10

Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of Changkang Fang  
on the expression of serotonin transporter (SERT)  
in the brain-gut axis of visceral hypersensitive  
rats with irritable bowel syndrome (IBS).

**METHODS:** Seventy-two male immature  
SD rats were randomly divided into either a  
blank control group or a model group. AL-  
Chaer's modeling method was used in this  
study. After successful modeling, the model rats  
were randomly divided into a model group, a  
Western medicine group, high-, medium- and  
low-dose Chinese medicine groups. After 70 d,  
brain and intestinal mucosal tissues were  
taken for detecting the expression of SERT by  
immunohistochemistry.

**RESULTS:** The expression levels of SERT in

### ■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是消化系统疾病中最常见的疾病之一, 属于功能性肠病中的一个亚型, 其病程长, 症状多样, 除腹痛、腹泻、便秘等症状外, 常伴随多种消化系外症状, 病程的持续或反复发作可引发患者焦虑、抑郁等不良精神心理状况, 其病因病理机制复杂, 缺乏有效的治疗药物, 再加上发病率较高, 且对生活质量影响较大, 越来越引起医学研究者的重视。

### ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

## ■ 研发前沿

脑-肠轴在调节胃肠运动功能、内脏敏感性、脑肠肽分泌、机体对应激的反应性、中枢认知功能等方面发挥重要作用,对寻找治疗IBS的有效途径具有重要意义。5-羟色胺(serotonin, 5-HT)存在于大脑和消化系中,在各种调节过程中起着关键性作用。5-HT在发挥生理作用后灭活,以免产生中毒反应及5-HT受体的脱敏,这个过程主要依靠5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)来完成。

intestinal mucosal and brain tissues of visceral hypersensitive IBS rats were significantly lower compared with normal controls ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ). The expression levels of SERT in intestinal mucosal and brain tissues were significantly improved in the high-dose Chinese medicine group ( $P < 0.001$  for both) and the medium-dose Chinese medicine group ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Changkang Fang can regulate the expression of SERT in the brain-gut axis of visceral hypersensitive IBS rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Serotonin transporter; Brain-gut axis; Changkang Fang; Irritable bowel syndrome

Lu M, Zhang W, Yao Q, Lu XM, Li SL, Ju JM. Effect of Changkang Fang on serotonin transporter expression in brain-gut axis of visceral hypersensitive rats with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1231-1237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1231>

## 摘要

**目的:** 探讨肠康方对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)内脏高敏感模型大鼠脑-肠轴中5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)的作用。

**方法:** 将72只SD幼♂大鼠随机分为空白对照组和造模组。采用AL-Chaer方法造模,将成功造模后的大鼠随机分为模型组、阳性药物对照组、肠康方高剂量组、中剂量组及低剂量组。第70天取脑、肠组织制作标本,应用免疫组织化学技术检测SERT的表达。

**结果:** IBS内脏高敏感模型大鼠具有肠黏膜与脑组织SERT的低表达( $0.16 \pm 0.05$ ,  $P < 0.05$ ;  $0.10 \pm 0.04$ ,  $P < 0.001$ );肠康方高剂量治疗后肠黏膜( $0.41 \pm 0.11$ ,  $P < 0.001$ )与脑组织( $0.19 \pm 0.05$ ,  $P < 0.001$ )中SERT表达水平显著增高;肠康方中剂量治疗后肠黏膜( $0.36 \pm 0.10$ ,  $P < 0.001$ )与脑组织( $0.14 \pm 0.03$ ,  $P < 0.05$ )SERT表达水平也显著增高。

**结论:** 肠康方可调控IBS内脏高敏感模型大鼠脑-肠轴中SERT表达来治疗IBS。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 5-羟色胺转运体; 脑-肠轴; 肠康方; 肠易激综合征

**核心提示:** 从脑-肠轴理论来探讨肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的治疗靶点,开发安全有效的药物方兴未艾,中药复方肠康方能从调控内脏高敏感模型大鼠脑-肠轴中5-羟色胺转运体(serotonin transporter)表达来治疗IBS,可为防治IBS这一全球难题提供一定参考。

陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明. 肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(8): 1231-1237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1231>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛或腹部不适,伴有大便性状改变和排便习惯改变为特征的功能性肠道疾病。目前认为IBS发病的主要病理生理学基础是内脏感觉异常和肠道平滑肌运动功能障碍,此二者受到“脑-肠轴”(brain-gut axis)调控<sup>[1]</sup>。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑-肠轴调控中的重要神经递质,其合成、释放、受体的变化均参与内脏高敏感的形成,而5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)作为5-HT在发挥生理作用后灭活最重要的跨膜转运蛋白,是影响局部5-HT浓度及其生物活性的重要物质,对5-HT发挥作用的时间和作用强度具有决定性意义。本研究通过观察IBS内脏高敏感模型大鼠脑组织及肠黏膜中SERT的表达情况,来探讨天然药物“肠康方”对脑-肠轴的影响,阐述其治疗IBS的机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 实验动物: SD大鼠由上海西普尔必凯实验动物有限公司提供,合格证号: SCXK(沪)2008-0016,并由江苏省中医药研究院实验动物中心清洁级饲养室喂养,温度为室内22℃-26℃,自然光照,自由进食、水。肠康方由熟地、菟丝子、川连、防风、白芍、金荞麦等组成,以上各单味药均为免煎中药颗粒剂,由江阴天江制药厂提供,批号分别为: 1011141、1011163、1009081、1010036、1011026、1005141。临用前用蒸馏水配成1.46 g/mL溶液。阳性对照药为马来酸曲美布

汀, 规格: 0.1 g/片, 批号: 20100501, 临用前用蒸馏水配成0.003 g/mL溶液(药量按照动物实验研究等效剂量的计算方法, 即按60 kg/200 g大鼠转换系数 $W = 6.25$ 计算等效剂量)。德国ZEISS公司MICROM-340E型石蜡切片机, 英国SHANDON公司HYPERCENTER-XP组织脱水机, 英国SHANDON公司HISTOCENTRE-2型组织包埋机, LOGENE PA9000病理图像分析系统。试剂: 英国Abcam公司SERT抗体(1:200), 批号: ab65446。

## 1.2 方法

1.2.1 动物造模: 采用AL-Chaer方法造模<sup>[2]</sup>。SD孕鼠购回后, 单独饲养待大鼠生产, 并记录生产日期。在幼♂大鼠出生后第8、10、12天接受结直肠气囊扩张(colorectal distension, CRD)刺激1次, 压力为60 mmHg, 持续1 min, 共3次; 对照组: 肛门内插入气囊导管, 但不扩张。共72只新生大鼠, 造模60只, 空白对照组12只。

1.2.2 分组给药: 将72只新生大鼠随机分为6组, 分为肠康方高、中、低剂量组, 阳性药物对照组, 模型组和空白对照组, 每组各12只。大鼠于出生后第60天开始灌胃给药, 肠康方高、中、低剂量组按每100 g体重分别灌给2.0、1.0、0.5 mL; 阳性药(马来酸曲美布汀): 2 mL/100 g; 模型组和空白对照组均给予2 mL/100 g生理盐水, 2次/d, 灌胃持续10 d。灌胃结束后分别从每组大鼠中取其新鲜结肠组织、脑组织, 进行固定、脱水、石蜡包埋。肠黏膜及脑组织标本各68个(72只大鼠存活68只)。

1.2.3 免疫组织化学染色: 石蜡切片常规脱蜡、水化, PBS漂洗, 浸泡于3% $H_2O_2$ (20 min)阻断内源性过氧化物酶, PBS(0.01 mol/L, pH 7.4)洗3次 $\times$ 5 min。组织切片置于10 mmol/L枸橼酸钠(pH 6.0)溶液, 微波炉中沸腾10 min, 冷却到室温, 用PBS洗3次 $\times$ 5 min。滴加正常山羊血清封闭液, 室温20 min。加入试剂, 阴性对照用0.01 mol/L PBS代替一抗。4℃过夜。用PBS洗3次 $\times$ 5 min。滴加生物素化二抗, 20℃-37℃ 20 min, 用PBS洗3次 $\times$ 5 min。滴加试剂SABC, 20℃-37℃ 20 min, 用PBS洗3次 $\times$ 5 min。DAB显色, 蒸馏水洗终止反应。苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。每张病理切片光镜下选取5个高倍视野, 用LOGENE PA9000病理图像分析系统测定光密度均值(MOD), 反映免疫组织化学染色阳性

强度, 并进行半定量分析。

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件处理, 所有数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料组间比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肠康方对内脏高敏感模型大鼠肠黏膜SERT的作用 实验表明内脏高敏感大鼠模型组具有肠黏膜SERT的低表达, 显著低于空白对照组大鼠( $0.16 \pm 0.05$ ,  $P < 0.05$ ); 模型大鼠经阳性药物治疗后, 肠黏膜SERT表达有明显改善( $0.37 \pm 0.11$ ,  $P < 0.001$ ); 肠康方高、中剂量组, 治疗后肠黏膜SERT表达水平也显著高于模型组( $0.42 \pm 0.11$ ,  $P < 0.001$ ;  $0.36 \pm 0.10$ ,  $P < 0.001$ ); 采用肠康方低剂量治疗后肠黏膜SERT表达水平无显著变化( $0.18 \pm 0.06$ ,  $P > 0.05$ )(表1, 图1)。

2.2 肠康方对内脏高敏感模型大鼠脑组织SERT的作用 实验表明内脏高敏感大鼠模型组亦具有脑组织SERT的低表达, 显著低于空白对照组大鼠( $0.10 \pm 0.04$ ,  $P < 0.001$ ); 模型大鼠经阳性药物治疗后, 脑组织SERT表达水平有明显改善( $0.16 \pm 0.04$ ,  $P < 0.001$ ); 肠康方高、中剂量组, 治疗后脑组织SERT表达水平也显著高于模型组( $0.19 \pm 0.05$ ,  $P < 0.001$ ;  $0.14 \pm 0.03$ ,  $P < 0.05$ ), 且高剂量组的SERT表达较高; 采用肠康方低剂量治疗后脑组织SERT表达水平无显著变化( $0.13 \pm 0.07$ ,  $P > 0.05$ )(表2, 图2)。

## 3 讨论

IBS是消化系统最常见的疾病之一, 是仅次于上呼吸道感染的第二大常见疾病, 全球IBS发病率为11.2%<sup>[3,4]</sup>, 在美国的发病率达到了20%<sup>[5]</sup>, 发展中国家发病率也普遍上升<sup>[6]</sup>, 亚洲国家发病率为2.9%-15.6%<sup>[7]</sup>。由于IBS的反复发作, 不仅生活质量受到影响, 也加重医疗费用的负担<sup>[8]</sup>。随着对脑-肠轴在IBS发病重要作用的认识, 对IBS的治疗已从传统的针对终末靶器官肠道为主, 逐步转向包括精神行为治疗在内的调整脑-肠轴稳态的综合治疗。治疗的目标是缓解症状和改善生活质量<sup>[9]</sup>。

近年神经胃肠病学指出中枢神经系统(central nervous system, CNS)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)间有脑-肠轴相互连接, 其对应激源产生调控作用的过程涉及神经元通路、免疫过程以及内分泌机制<sup>[10]</sup>, 形成

## ■ 相关报道

牛晓玲等发现金荞麦片可降低IBS-D大鼠内脏高敏感性, 有效抑制免疫炎症反应, 多靶点、多层次地参与调节胃肠动力。

■ 创新盘点

中药复方治疗IBS有一定的临床疗效, 但机制尚不明确, 尤其对脑部神经递质的影响有待进一步考证; 传统医学之整体观念与现代医学脑-肠轴的整体调控模式是否有关联还需深入探讨.

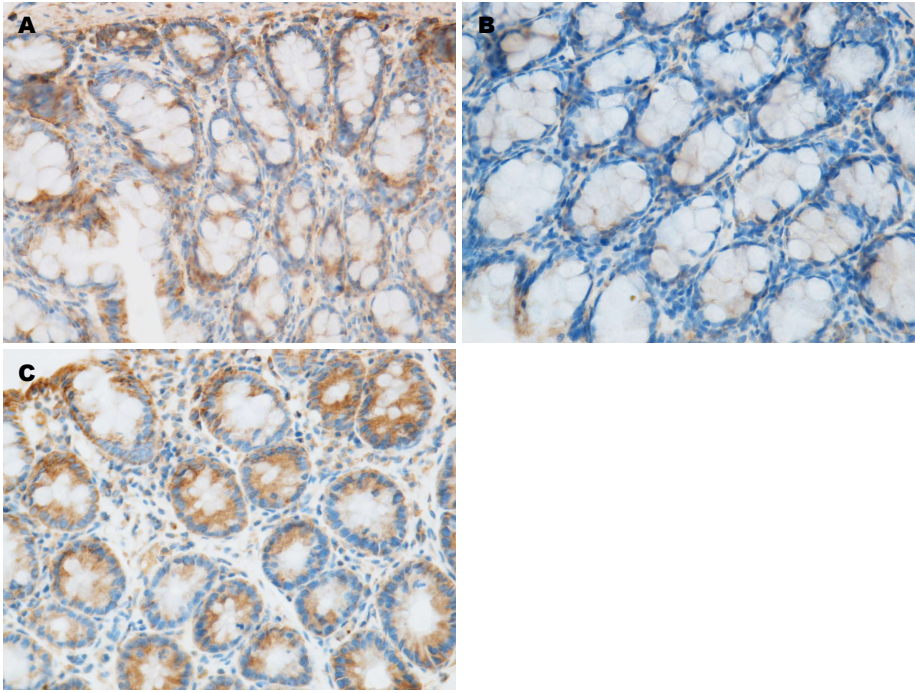


图 1 内脏高敏感模型大鼠肠黏膜SERT的表达(SP × 200). A: 肠康方高剂量组; B: 内脏高敏感模型组; C: 空白对照组. SERT: 5-羟色胺转运体.

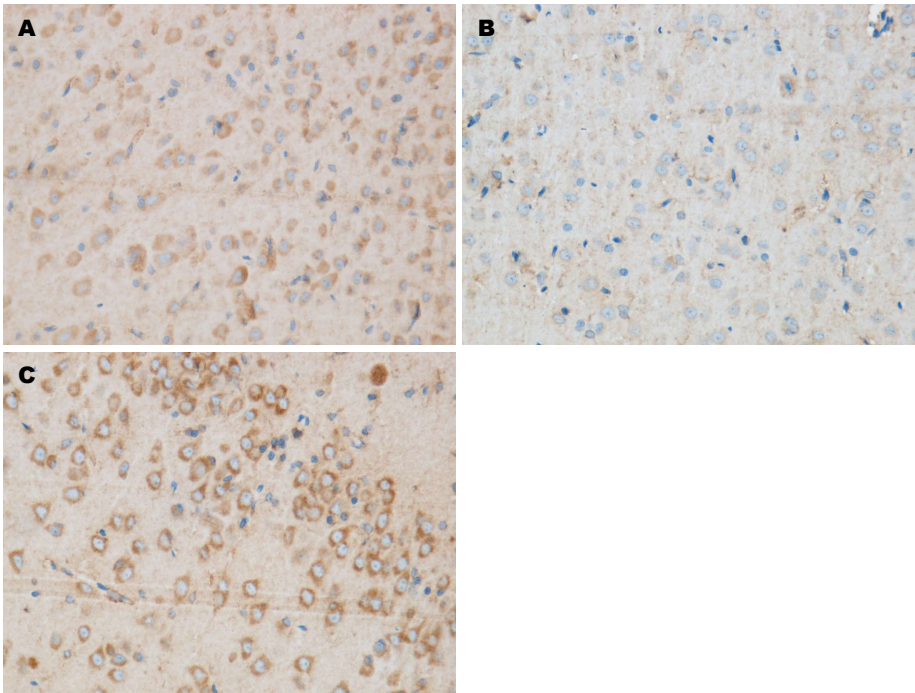


图 2 内脏高敏感模型大鼠脑组织SERT的表达(SP × 200). A: 肠康方高剂量组; B: 内脏高敏感模型组; C: 空白对照组. SERT: 5-羟色胺转运体.

双向通路. 不良的情绪体验等刺激会通过脑-肠轴影响胃肠道, 引发或加重IBS多个发病因素包括生活方式、精神心理、肠道运行、肠道感觉功能等均与脑-肠轴密切相关<sup>[11]</sup>. 对IBS的认识从胃肠局部提升到身体整体层面. 这也与

中医治疗的整体理论不谋而合. IBS患者均有不同程度的抑郁不良情绪倾向<sup>[12]</sup>, 因此精神心理因素在IBS发病中的作用越来越受到重视<sup>[13,14]</sup>, 但抗抑郁药在治疗IBS中的有效性一直存在争议, Ford等<sup>[15]</sup>研究表明对缓解IBS的症状是有

表 1 肠康方对内脏高敏感模型大鼠肠黏膜SERT的作用 (mean  $\pm$  SD)

分组	n	肠黏膜
模型组	12	0.16 $\pm$ 0.05
空白对照组	8	0.46 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>
阳性药组	12	0.37 $\pm$ 0.11 <sup>b</sup>
高剂量组	12	0.42 $\pm$ 0.11 <sup>b</sup>
中剂量组	12	0.36 $\pm$ 0.10 <sup>b</sup>
低剂量组	12	0.18 $\pm$ 0.06

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 模型组. SERT: 5-羟色胺转运体.表 2 肠康方对内脏高敏感模型大鼠脑组织SERT的作用 (mean  $\pm$  SD)

分组	n	脑组织
模型组	12	0.10 $\pm$ 0.04
空白对照组	8	0.21 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>
阳性药组	12	0.16 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>
高剂量组	12	0.19 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>
中剂量组	12	0.14 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
低剂量组	12	0.13 $\pm$ 0.07

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 模型组. SERT: 5-羟色胺转运体.

一定疗效的, 而Talley等<sup>[16]</sup>发现抗抑郁药在整体症状缓解率方面与对照组相比较差异无统计学意义. 因而IBS伴有抑郁状态的患者症状的改善与抗抑郁药物用量是否相关还需进一步阐明<sup>[17]</sup>.

研究<sup>[18]</sup>表明脑-肠轴中重要的神经递质5-HT具有调节肠道动力、调节肠道分泌和协调肠道感知等功能. 包括调节食欲、睡眠、疼痛、情绪、攻击行为等. 机械性刺激或神经损伤可导致神经可塑性变化, 而5-HT有加强痛觉过敏的作用<sup>[19]</sup>.

Yeo等<sup>[20]</sup>发现5-HT再摄取的降低并不只限于影响肠神经, 这种过强、持久的外源性刺激也会导致外周、脊髓、中枢神经的超敏感性, 反过来再引起肠道感觉敏感性升高, 引发一系列临床症状, 这种神经系统的超敏感性可能是产生IBS多种临床症状的关键因素. 而SERT将5-HT重摄取入突触前神经末梢, 在数量和作用时间上对5-羟色胺能神经传递进行精细的调控. 5-HT在发挥生理作用后将被灭活, 以免产生中毒反应及5-HT受体的脱敏, 这过程主要依赖SERT来完成, SERT表达降低或缺失, 则5-HT灭

活不足<sup>[21]</sup>. SERT作为5-HT失活最重要的蛋白, 是影响局部5-HT浓度及其生物活性的重要物质.

由于伦理学等诸多因素, 对于人脑部的SERT研究难以开展, 虽然有一定数量的肠道SERT相关研究, 但无法反映脑-肠轴整体调控功能. 目前一般采用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)来间接研究IBS患者脑部功能的变化<sup>[22]</sup>, Tillisch等<sup>[23]</sup>与Rosenström等<sup>[24]</sup>对2011年前的研究进行了荟萃分析, 结果表明IBS患者的脑部确实存在持续性激活的部位, 主要位于扣带前皮质、岛叶皮质、脑岛皮质、额前皮质等区域. Larsson等<sup>[25]</sup>研究提示扣带前皮质、脑岛皮质、额前皮质在IBS中枢调控中发挥感受肠道刺激的作用. 而动物实验研究可以完整的研究脑-肠轴. 以往的动物实验中SERT的表达趋势并不一致, SERT的表达受多种因素的影响, 有些炎症性疾病, 如炎症性肠病, 也有SERT表达的变化, 提示肠黏膜炎症可影响SERT的表达水平<sup>[26]</sup>. 因此, 本研究采用幼年大鼠结肠刺激的方法建立了大鼠内脏高敏感大鼠模型, 该动物模型不但具有内脏高敏感性, 并且没有明显的肠道黏膜炎症存在, 能够较好地模拟IBS的生物学特征.

研究所用的天然药物“肠康方”, 为全国名老中医王德明教授及国家中医药管理局第四批全国老中医药专家学术经验继承人陆敏教授的验方. 以“交通心肾、调和肝脾”为治则. 认为IBS临床表现无论为腹泻还是便秘, 均为“脾失健运”所致, 而“肝郁脾虚”为病机关键, 但其内在本质是“心肾不交”. 临床运用对三型IBS均有一定效果, 包括腹泻型(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、便秘型(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)、混合型(mixed type irritable bowel syndrome, IBS-M), 有效率为85.2%, 且对腹泻型疗效明显, IBS-D是IBS亚型中最为常见的一种<sup>[27]</sup>. 与对照组(马来酸曲美布汀)比较, 对IBS症状包括腹痛、腹泻、失眠、纳差的改善更有疗效<sup>[28]</sup>. 肠康方组成中含有金荞麦, 有研究发现金荞麦提取物对IBS样结肠刺激模型内脏高敏感性有改善作用, 并通过调节其脊髓内5-HT及其受体来改善痛觉过敏<sup>[29]</sup>. 金荞麦片可降低IBS-D大鼠的内脏高敏感性, 能有效抑制免疫炎症反应, 多靶点、多层次地参与调节胃肠动力<sup>[30]</sup>.

#### 应用要点

迄今为止, 针对IBS目前尚缺乏有效的药物治疗, 主要采取综合对症处理, 如解痉、促进胃肠动力、止泻、通便、止痛、调节肠道微生态等, 虽有一定疗效, 但停药后易反复、长期使用不良反应明显及费用高. 而祖国医学则在整体观指导下, 辨证论治, 在IBS治疗方面取得了良好的效果. 应进一步研究, 进行大规模的临床多中心实验, 开发出能够进入市场甚至国际市场的治疗IBS的中成药, 使广大IBS患者都真正受益.

## ■名词解释

5-羟色胺转运体(SERT): 是一种对5-HT有高度亲和力的跨膜转运蛋白, 对脑-肠轴中重要神经递质5-HT有“精细”调控作用, 广泛存在于大脑边缘系统、胃肠道嗜铬细胞膜、肥大细胞和5-羟色胺能神经突触前膜上。

本研究表明模型组肠黏膜( $P<0.05$ )与脑组织( $P<0.001$ )中SERT呈低表达, 显著低于空白对照组。说明内脏高敏感模型大鼠的脑肠轴中客观存在SERT的减少。则5-HT失活将减少, 过多的5-HT会导致肠神经及中枢神经的超敏感性, 而引发一系列临床症状。

研究表明采用肠康方高剂量治疗后肠黏膜( $P<0.001$ )与脑组织( $P<0.001$ )中SERT表达水平显著增高; 采用肠康方中剂量治疗后肠黏膜( $P<0.001$ )与脑组织( $P<0.05$ )SERT表达水平也显著增高。显示肠康方可以明显提高内脏高敏感大鼠脑肠轴中SERT的表达, 从而降低5-HT浓度及其生物活性, 改善大鼠的内脏敏感性。由此我们推断, 肠康方治疗IBS的部分作用机制是通过调节脑-肠轴中的SERT来实现的。

肠康方治疗IBS不仅仅是改善了肠道局部的腹痛、腹泻不适, 还对人体全身不适, 包括纳少、失眠均有疗效, 达到了多种药物联用治疗IBS的综合效果, 这可能与调节脑肠轴中的SERT, 保持相对稳态相关。同时, 高剂量组肠康方的疗效与马来酸曲美布汀组相当, 提示相对化学合成药物, 天然药物“肠康方”具有不良反应小、更安全有效的优势。

## 4 参考文献

- 1 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 163-166
- 2 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385 DOI: 10.1053/gast.2000.19576]
- 3 Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721. e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- 4 Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FD. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 45 [PMID: 23496803 DOI: 10.1186/1471-230X-13-45]
- 5 Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-46 [PMID: 19595511 DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017]
- 6 Lee OY. Prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 5-7 [PMID: 20535320 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.5]
- 7 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang

- FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]
- 8 Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J Psychiatry* 2013; 55: 77-80 [PMID: 23439939 DOI: 10.4103/0019-5545.105520]
- 9 Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1: S1-S35 [PMID: 19521341 DOI: 10.1038/ajg.2008.122]
- 10 Dang J, Ardila-Hani A, Amichai MM, Chua K, Pimentel M. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 853-e397 [PMID: 22632582 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01943.x]
- 11 Atay O. Update in adolescent gastroenterology. *Adolesc Med State Art Rev* 2013; 24: 264-272, xiv-xv [PMID: 23705529]
- 12 Cho HS, Park JM, Lim CH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi MG, Chung IS, Chung YK. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2011; 5: 29-36 [PMID: 21461069 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.29]
- 13 Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD003460 [PMID: 21833945 DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3]
- 14 Tang YR, Yang WW, Liang ML, Xu XY, Wang MF, Lin L. Age-related symptom and life quality changes in women with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7175-7183 [PMID: 23326122 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7175]
- 15 Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378 [PMID: 19001059 DOI: 10.1136/gut.2008.163162]
- 16 Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 108-115 [PMID: 17503182 DOI: 10.1007/s10620-007-9830-4]
- 17 Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32: 1221-1233 [PMID: 20678672 DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.07.002]
- 18 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
- 19 Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central

- modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779-3787 [PMID: 21041960 DOI: 10.1172/JCI43766]
- 20 Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, Knaggs A, Asquith S, Taylor I, Bahari B, Crocker N, Rallan R, Varsani S, Montgomery D, Alpers DH, Dukes GE, Purvis I, Hicks GA. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53: 1452-1458 [PMID: 15361494 DOI: 10.1136/gut.2003.035451]
- 21 王静, 徐萍, 诸琦. 5-羟色胺转运体在肠易激综合征腹痛机制中的研究. *中华消化杂志* 2010; 30: 398-401
- 22 Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol* 2012; 3: 127 [PMID: 22783191 DOI: 10.3389/fphar.2012.00127]
- 23 Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 140: 91-100 [PMID: 20696168 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.053]
- 24 Rosenström T, Jokela M, Hintsanen M, Pulkki-Råback L, Hutri-Kähönen N, Keltikangas-Järvinen L. Longitudinal course of depressive symptoms in adulthood: linear stochastic differential equation modeling. *Psychol Med* 2013; 43: 933-944 [PMID: 22932470 DOI: 10.1017/S0033291712002000]
- 25 Larsson MB, Tillisch K, Craig AD, Engström M, Labus J, Naliboff B, Lundberg P, Ström M, Mayer EA, Walter SA. Brain responses to visceral stimuli reflect visceral sensitivity thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 463-472.e3 [PMID: 22108191 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.022]
- 26 Linden DR, Chen JX, Gershon MD, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G207-G216 [PMID: 12646422 DOI: 10.1152/ajpgi.00488.2002]
- 27 Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 69-100 [PMID: 22754282 DOI: 10.2147/CEG.S290]
- 28 曹晓龙, 陆敏. 肠康方治疗肠易激综合征临床研究. *南京中医药大学学报* 2014; 30: 232-234
- 29 刘丽娜, 孙志广, 张雪梅, 周梁, 田超, 陈利, 邵铭, 史会连, 郭海燕. 金荞麦提取物对IBS大鼠脊髓镇痛的干预机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1290-1295
- 30 牛晓玲, 周英豪, 孙书焰, 庄璘. 金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3543-3549

#### ■同行评价

IBS是消化系统常见病多发病,发病机制尚未十分明确,治疗效果也不理想,本研究设计合理,材料标准,方法规范,有所创新,全国名老中医验方(肠康方)治疗IBS有一定疗效,本研究结果对IBS的防治有一定指导作用。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

