

加味四逆散对身心应激模型大鼠胃组织 GASR、空肠组织 VIPR2 含量及其基因表达的影响*

谢慧臣¹, 刘 芬^{1,2△}, 杨 强¹, 熊常初²

1. 湖北民族学院医学院 中医系 (恩施 445000); 2. 湖北中医药大学中医临床学院 中医系 (武汉 430065)

【摘要】 目的 观察加味四逆散对慢性身心应激胃溃疡模型大鼠胃黏膜超微结构、胃窦组织胃泌素受体 (GASR)、空肠组织血管活性肠肽受体 2 (VIPR2) 含量及其基因表达的影响, 并阐明其机制。**方法** 将 Wistar 大鼠 60 只随机分为正常组, 模型组, 加味四逆散大、中、小剂量组, 奥美拉唑组, 每组 10 只。除正常组外, 其余 5 组均采用慢性身心应激方法建立应激性胃溃疡大鼠模型。加味四逆散小、中、大剂量组大鼠每日分别灌胃 0.25、0.5、1.0 g/mL 浓度的中药煎剂 2 mL, 奥美拉唑组大鼠每日灌胃 0.3 mg/mL 的奥美拉唑溶液 2 mL, 正常组及模型组每日灌胃生理盐水 2 mL, 造模结束后, 透射电镜法观察腺胃区胃黏膜组织细胞及细胞间连接的超微结构改变, 免疫组化法和 Real time-PCR 法检测胃窦组织细胞 GASR、空肠组织细胞 VIPR2 蛋白含量及其基因表达的变化。**结果** 电镜观察显示正常组大鼠胃黏膜上皮细胞间连接紧凑, 胞膜完整, 胞核形态及大小正常; 模型组大鼠胃黏膜细胞受损严重; 其余治疗组均较模型组不同程度好转。使用加味四逆散及奥美拉唑治疗后, 各组胃窦组织 GASR 蛋白和 mRNA 的表达均较模型组增加 ($P < 0.05$), 空肠组织 VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达均较模型组降低 ($P < 0.05$)。其中加味四逆散大剂量组 GASR、VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达接近正常组水平, 两者相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与奥美拉唑组与加味四逆散小剂量组相比, 加味四逆散大剂量组大鼠 GASR 蛋白和 mRNA 的表达均增高 ($P < 0.05$), VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达降低 ($P < 0.05$)。**结论** 加味四逆散可改善慢性身心应激胃溃疡模型大鼠胃黏膜组织细胞的微观病理形态, 并可调整胃组织 GASR 和空肠组织 VIPR2 的含量及其基因表达。

【关键词】 加味四逆散 应激模型大鼠 超微病理 胃泌素受体 血管活性肠肽受体 2

Effects of Jiaweisinisan Dispersion on Content and Gene Expression of Gastric Tissue GASR and Jejunal Tissue VIPR2 of Physical and Mental Stress Model Rat XIE Hui-chen¹, LIU Fen^{1,2△}, YANG Qiang¹, XIONG Chang-chu².

1. Chinese Medicine Department, Traditional Chinese Medicine College, Hubei National Institute, Enshi 445000, China; 2. Chinese Medicine Department, Chinese Medicine Clinic College, Hubei Traditional Chinese Medicine University, Wuhan 430065, China

△ Corresponding author, E-mail: liuflower813@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of Jiaweisini dispersion (JWSNS) on the ultrastructure of gastric mucosa, the content and gene expression of gastric antrum tissue gastrin receptor (GASR) and jejunal tissue vasoactive intestinal peptide receptor 2 (VIPR2) in chronic stress gastric ulcer rats, and to elucidate its mechanism. **Methods** 60 Wistar rats were randomly divided into normal group, model group, JWSNS large, medium, small dose groups, and omeprazole group, 10 rats in each group. Chronic stress method was used to establish the stress ulcer rat model. The every rat in JWSNS small, medium, large dose groups were gavaged with 0.25, 0.5, 1.0 g/mL Chinese medicine Decoction on 2 mL respectively daily, rats in omeprazole group were gavaged with 0.3 mg/mL omeprazole solution on 2 mL daily, rats in normal group and model group were gavaged 2 mL NS daily. After modeling was end, transmission electron microscopy (TEM) was used to observe gastric mucosa cells and intercellular connections changes of ultrastructure of glandular stomach area and immunohistochemical method and Real time-PCR method were used to detect the protein content and gene expression changes of gastric antrum tissue GASR and jejunal tissue cell VIPR2. **Results** TEM observation demonstrated that in the normal group the gastric mucosa epithelial cells connected compact, cell membrane integrity, cell nuclear shape and size was normal; in model group rats the gastric mucosal cells were severely damaged; the rats in the rest treatment groups were better than those in the model group in different degree. After The treatment of JWSNS and omeprazole, the expression of GASR protein and mRNA in gastric antrum tissue were increased when compared with that of model group ($P <$

* 湖北省教育厅科学研究计划重大项目 (No. Z20092901) 和湖北民族学院博士科研启动基金项目 (No. 20110112) 资助

△ 通讯作者, E-mail: liuflower813@hotmail.com

0.05), the expression of VIPR2 protein and mRNA in the jejunum tissue were lower than that of the model group ($P<0.05$). The expression of GASR, VIPR2 protein and mRNA in the JWSNS large dose group was closed to the normal group with no significant difference ($P>0.05$). And compared with omeprazole group and JWSNS small dose group, expression of GASR protein and mRNA in high dose group rats were increased ($P<0.05$), and expression of VIPR2 protein and mRNA were decreased ($P<0.05$). **Conclusion** JWSNS can significantly improve microscopic pathologic morphology of the gastric mucosa cell in gastric ulcer of chronic stress rats models, and can through two aspects of inhibiting damage factor and enhancing defense factor to adjust the content and gene expression of gastric tissue GASR and jejunal tissue VIPR2.

【Key words】 Jiaweisninisan Stress model rats Ultrastructure pathology Gastrin receptor
Vasoactive intestinal peptide receptor 2

应激是一种常见的机体对紧急事件的反应状态,与胃肠道心身疾病起病及症状的发生密切相关,常可导致机体明显的情绪变化,并由此引起一系列身心异常状况的发生及消化功能的异常。而应激致病和中医病因学中的情志所伤内在涵义是一致的。通过查阅大量文献^[1],我们认为中医疏肝理气法的治病机理与该方法对胃肠道黏膜形态结构及胃肠激素水平施加了有益的影响有关,而胃肠激素的作用效果又与表达的受体的数目关系密切,即受体水平的高低可很好地反映该激素的作用强度,但目前相关研究报道较少^[2]。加味四逆散来源于中医疏肝理气法之经典方四逆散,前期大量临床观察^[3,4]已证明其有很好的调节患者胃肠功能的作用。本研究首次从实验角度进一步探索该方对慢性身心应激模型大鼠胃肠激素受体蛋白及基因表达和胃黏膜细胞超微结构的影响,以期从胃肠激素受体角度探讨加味四逆散调治身心应激相关性胃肠疾病的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性清洁级健康 Wistar 大鼠 60 只,10~12 周龄,(200±20) g。购于湖北中医药大学动物实验室,动物使用许可证号 SRST(鄂)20110018。

1.1.2 药物与试剂 加味四逆散(柴胡 8 g、枳实 15 g、白芍 15 g、郁金 6 g、白芨 6 g、砂仁 12 g、炙甘草 6 g,等)购于湖北中医药大学附属医院中药房。按照中药常规煎法制成相当于生药 1 g/mL 的药液,4℃冰箱保存备用。给药前,将药液配制成为所需浓度。奥美拉唑片,山东齐鲁药业有限公司生产,批号 110709254,给药前蒸馏水配成 0.3 mg/mL 浓度的药液。胃泌素受体(GASR)、血管活性肠肽受体 2(VIPR2)免疫组化试剂盒(武汉博士德生物工程公

司);生物素化山羊抗兔 IgG(武汉博士德生物工程有限公司提供,批号:DF1204),DAB 显色试剂盒(武汉谷歌生物科技公司,批号:FT120104)。Trizol Reagent (Invitrogen Life Technologies,目录号 15596-026); ReverTra Ace-α-TOYOBO First Strand cDNA Synthesis Kit (目录号 FSK-100) (Axygen Biosciences); GASR mRNA、VIPR2 mRNA 实时荧光定量 PCR 试剂盒、引物 (Invitrogen Biotechnology Co., LTD 中国公司),PCR 引物序列、产物长度和退火温度见表 1。

表 1 PCR 引物序列、产物长度和退火温度

Table 1 Primer sequences of PCR, length of product and annealing temperature

Primer name	Primer sequences (5'-3')	Length of product (bp)	Annealing temperature (℃)
R-β-actin-S	CGTTGACATCCGTAAAGACCTC	110	58
R-β-actin-A	TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT		
R-GASR-S	GCGAATGCTGCTAGTGATTGT	112	58
R-GASR-A	CCCTGAGAGTGCTCGTTGTG		
R-Vipr2-S	TACAAGAGGCTCGCCAAGTCC	195	58
R-Vipr2-A	TTTCAGTTCACGCTGTACCTCAC		

1.2 实验方法

1.2.1 分组与造模 大鼠随机分为 6 组:正常组,模型组,奥美拉唑组,加味四逆散大、中、小剂量组,每组 10 只,按文献^[5]不可预知慢性应激方法制备应激性胃溃疡大鼠模型,选 10 种不可预知刺激因素刺激大鼠。①潮湿垫料加倾斜饲养:倾斜鼠笼 30°,使后底部垫料浸水,持续 24 h。②热水泳:使大鼠在水温 48℃左右、水深 35 cm 的热水中游泳 10 min。③禁食 24 h。④电击:以生物机能系统进行电刺激,电流 0.1 mA,3 次/min,连续刺激 15 min。⑤行为束缚 2 h:大鼠以 10 mg/mL 戊巴比妥钠(1.5 mL/kg)腹腔注射麻醉后仰位捆绑于专用鼠板上,等待大鼠清醒后计时开始。⑥陌生物品:随机选择烧杯、铁丝网等放入鼠笼 24 h。⑦昼夜交替:白昼以黑布罩鼠笼 12 h,天黑后白炽灯照射 12 h。⑧陌生气味:

将蘸有冰醋酸的医用棉花放入敞开的玻璃瓶中,放入鼠笼 24 h。⑨冰水泳:将受试大鼠放入水温 4℃,水深 35 cm 水中 10 min。⑩禁水 24 h。每日于 10 种刺激方法中随机选取 1 种,相邻 2 d 不重复;每天上午 9 点钟将刺激更换,除正常组外,模型组,奥美拉唑组,加味四逆散大、中、小剂量组均参与造模,造模时间共 4 周。

1.2.2 药物配制剂量与给药 大鼠每日加味四逆散用药剂量(中剂量)按等效临床剂量和体表面积公式计算出为 5 g/kg,小剂量为其 1/2 (2.5 g/kg)浓度,大剂量为其 2 倍浓度(10 g/kg)。小、中、大剂量组的中药复方药物浓度分别为 0.25、0.5、1.0 g/mL,每日将配置好的中药煎剂 2 mL 灌胃大鼠。奥美拉唑组灌胃 0.3 mg/mL 的奥美拉唑混悬液 2 mL,以上药物均用蒸馏水配制。空白组及模型组灌胃生理盐水 2 mL,均为每日 1 次,从造模第 3 周开始灌胃,直至实验结束,共灌胃 2 周,给药同时继续进行刺激。

1.3 指标检测

1.3.1 电镜标本制作及观察 大鼠最后一次给药后禁食不禁水,24 h 后脱颈椎处死大鼠,于腺胃区剪取 0.5 cm×0.5 cm 大小黏膜组织一块,25 mL/L 戊二醛前固定,0.1 mol/L 磷酸缓冲液漂洗 3 次,10 mL/L 锇酸后固定,0.1 mol/L 磷酸缓冲液漂洗 3 次,梯度酒精(500、700、800、950、1 000 mL/L)脱水 2 次,每次 15 min,环氧树脂包埋,纯丙酮脱水 2 次(15 min),纯包埋液 37℃ 固化 24 h,然后 60℃、48 h,超薄切片机切片,铀、铅染色,透射电镜观察胃黏膜组织细胞超微病理改变。

1.3.2 免疫组织化学法测定胃窦组织 GASR、空肠组织 VIPR2 蛋白的表达 实验步骤严格按照试剂盒说明书进行,于大鼠胃窦区、空肠区取适量组织,浸入 40 mL/L 多聚甲醛液中固定,24 h 内石蜡包埋,切片间断连续切片,切片厚为 4 μm,脱蜡和水化,抗原修复,采用 SP 法进行免疫组织化学染色,脱水,透明,封片,镜检,一抗(兔抗大鼠 GASR、VIPR2 多克隆抗体)稀释度为 1:50。阴性对照以 PBS 替代一抗。用 BX-60 型 OLYMPUS 显微镜光学摄像系统拍照,每组内每只大鼠观察 2 张切片,每张切片随机挑选 5 个 200 倍视野进行拍照,拍照时尽量让组织充满整个视野。免疫组化染色结果以细胞浆或膜上出现棕黄色颗粒为阳性,应用 Image-Pro® Plus 5.1 软件对每张照片进行分析得出每张照片细胞阳性的平均光密度(average optical

density, AOD)值,每组所有照片的平均值代表该组的 AOD 值。

1.3.3 Real time-PCR 法测定胃组织 GASR、空肠组织 VIPR2 mRNA 的表达 于胃窦区(距幽门 0.5 cm)、空肠区(距幽门 2~3 cm)取适量组织,迅速投入液氮中,后转入-80℃ 冰箱备用。按试剂盒说明书进行操作,反应体系(每个反转录产物配制 3 管):2×qPCR Mix 12.5 μL,2.5 μmol/L 基因引物 2.0 μL,反转录产物 2.0 μL,ddH₂O 8.5 μL。PCR 扩增条件:预变性 95℃,1 min;循环(40 次)95℃,15 s→58℃,20 s→72℃,20 s;末段延伸 72℃,5 min;熔解曲线 72℃→95℃,每 20 s 升温 1℃。结果处理采用 ΔΔCT 法:A=CT(目的基因,待测样本)-CT(内标基因,待测样本);B=CT(目的基因,对照样本)-CT(内标基因,对照样本);K=A-B,GASR、VIPR2 mRNA 的表达倍数用 2^{-K}来表示。

1.4 统计学方法

资料数据以表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 检验;其他数据比较采用单因素方差分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠胃黏膜组织细胞超微病理学变化

正常组大鼠胃黏膜上皮细胞间连接紧凑,胞膜完整,细胞器均匀分布,线粒体呈静息状态,胞核形态及大小正常(图 1A);模型组大鼠胃黏膜上皮细胞间连接松解,胞膜结构部分缺失,胞质中细胞器崩解,内质网扩张,线粒体肿胀,胞核形态极不规则,部分核溶解,染色质明显边集、浓缩或均一化分布(图 1B);奥美拉唑组大鼠胃黏膜上皮细胞间连接较紧密,胞膜结构基本完整,胞浆中细胞器分布欠均匀,胞核核膜完整,染色质部分边集(图 1C);加味四逆散小剂量组大鼠胃黏膜上皮细胞部分连接较松散,胞浆线粒体部分肿胀,基粒减少,内质网扩张明显,核膜尚完整,部分染色质边集或均一分布(图 1D);加味四逆散中剂量组大鼠胃黏膜上皮细胞间连接较紧密,胞膜结构基本完整,胞浆细胞器分布尚均匀,胞核形态基本正常,核染色质部分边集(图 1E);加味四逆散大剂量组大鼠胃黏膜上皮细胞间连接紧密,胞膜结构完整,胞浆细胞器结构基本恢复正常,胞核形态正常,核膜完整,染色质无明显浓缩、边集等异常(图 1F)。

2.2 大鼠胃窦组织 GASR 蛋白和 mRNA 的表达

见图 2,表 2。与正常组比较,模型组大鼠胃窦

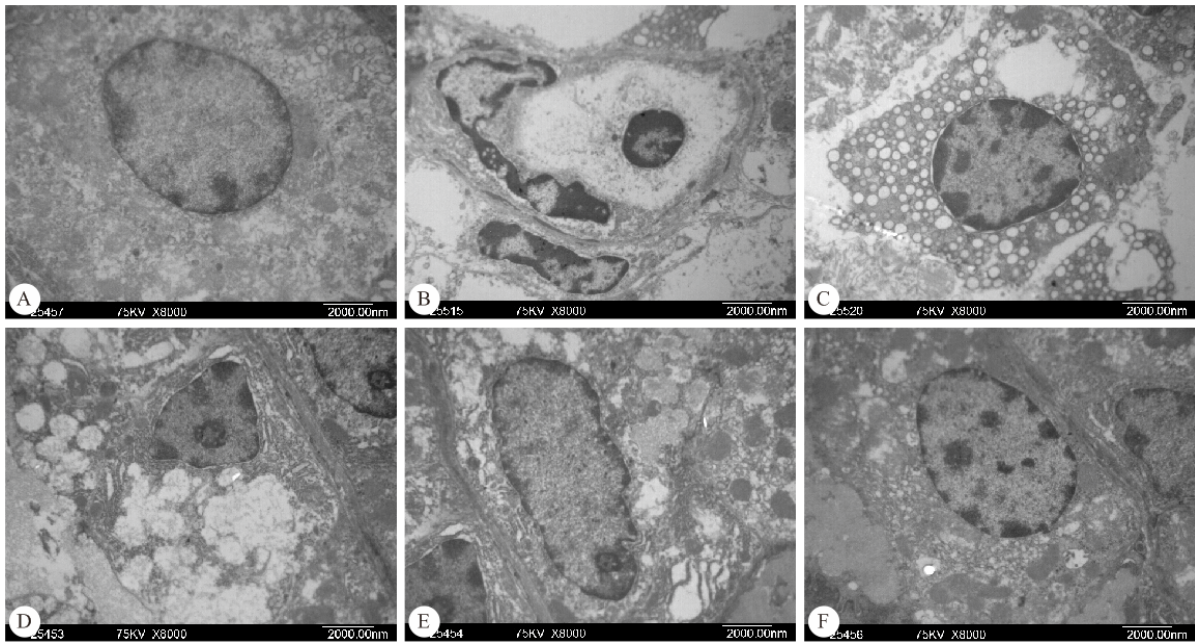


图 1 电镜下大鼠胃黏膜组织细胞超微病理学变化。×8 000

Fig 1 The changes of gastric mucosa cell ultrastructural pathology of rats. TEM ×8 000

A: Normal group; B: Model group; C: Omeprazole group; D, E, F: JWSNS small, medium and large dose groups

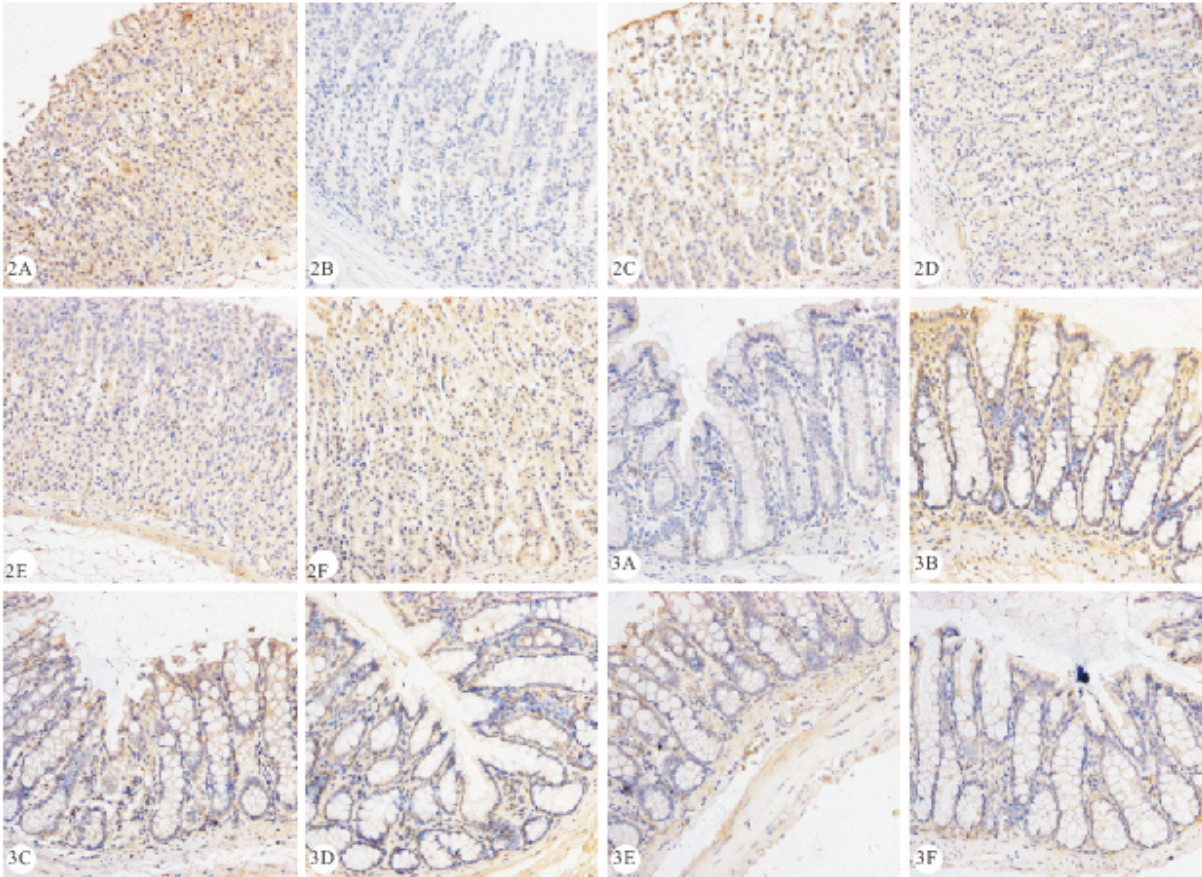


图 2 大鼠胃窦组织 GSR 免疫组化染色。SP ×200

图 3 大鼠空肠组织 VIPR2 免疫组化染色。SP ×200

Fig 2 Immunohistochemical staining of GSR in gastric antrum tissue of rats. SP ×200

Fig 3 Immunohistochemical staining of VIPR2 in jejunal tissue of rats. SP ×200

A: Normal group; B: Model group; C: Omeprazole group; D, E, F: JWSNS small, medium and large dose groups

组织 GASR 蛋白和 mRNA 的表达降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。使用加味四逆散及奥美拉唑治疗后,各组 GASR 蛋白和 mRNA 的表达均较模型组增加($P<0.05$),其中加味四逆散大剂量组 GASR 蛋白和 mRNA 的表达接近正常组水平,两者相比差异无统计学意义($P>0.05$),但其余各治疗组仍低于正常组($P<0.05$)。加味四逆散小剂量组 GASR 蛋白和 mRNA 的表达与奥美拉唑组($P>0.05$)相当,加味四逆散中、大剂量组大鼠 GASR 蛋白和 mRNA 的表达高于奥美拉唑组与加味四逆散小剂量组($P<0.05$)。

2.3 大鼠空肠组织 VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达

表 2 各组大鼠胃窦组织 GASR 蛋白及 mRNA 表达量的变化 ($\bar{x}\pm s$)
Table 2 The changes of GASR protein and mRNA expression in gastric tissue of rat models ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	GASR protein	GASR mRNA
Normal	10	2 544.21±349.61	1.00±0.10
Model	10	809.21±87.47☆☆	0.19±0.05☆☆
JWSNS small dose	10	1 353.37±160.60☆☆★	0.25±0.02☆☆★
JWSNS medium dose	10	1 855.37±163.88★△▲	0.53±0.03★△▲
JWSNS large dose	10	2 388.33±372.43★△▲▲	0.62±0.05★△▲▲
Omeprazole	10	1 608.33±183.47☆☆	0.43±0.03☆☆

☆ $P<0.05$, ☆☆ $P<0.01$, vs. normal group; ★ $P<0.05$, ★★ $P<0.01$, vs. model group; △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$, vs. omeprazole group; ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$, vs. JWSNS small dose group

表 3 大鼠空肠组织 VIPR2 蛋白和 mRNA 表达量的变化 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 The changes of VIPR2 protein and mRNA in jejunal tissue of rat models ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	VIPR2 protein	VIPR2 mRNA
Normal	10	1 188.50±123.31	1.00±0.20
Model	10	9 185.53±910.85☆☆	3.40±0.57☆☆
JWSNS small dose	10	6 965.94±680.83☆☆★	2.39±0.36☆☆★
JWSNS medium dose	10	3 849.35±300.89★△▲	1.83±0.30★△▲
JWSNS large dose	10	1 490.46±107.10★△▲▲	1.15±0.33★△▲▲
Omeprazole	10	3 687.28±510.07☆☆	1.79±0.35☆☆

☆ $P<0.05$, ☆☆ $P<0.01$, vs. normal group; ★ $P<0.05$, ★★ $P<0.01$, vs. model group; △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$, vs. omeprazole group; ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$, vs. JWSNS small dose group

3 讨论

心理应激引发机体产生的生理学效应包括神经内分泌激活、炎症反应和自主神经功能不全等,最常见的就是消化性溃疡,其次如肿瘤,心脑血管疾病等^[6]。本实验中,慢性应激模型大鼠胃黏膜均发生了程度不同的损伤,说明应激原的作用对消化系统的影响确切,也说明制造应激模型成功。

在不断完善受体学说的过程中,从胃肠激素的合成分泌到生物效应的产生,学者们越来越多的认识到各自的受体在这中间所起到的介导作用的重要性,有研究发现胃肠组织中胃肠激素受体与组织中胃肠激素的表达似乎并不一致^[7],因此有学者甚至

见图 3,表 3。与正常组比较,模型组大鼠空肠组织 VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。使用加味四逆散及奥美拉唑治疗后,各组 VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达均较模型组降低($P<0.05$),其中加味四逆散大剂量组 VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达降低至接近正常组水平,两者相比差异无统计学意义($P>0.05$),但其余各治疗组仍高于正常组($P<0.05$)。加味四逆散中、小剂量组 VIPR2 蛋白和 mRNA 的表达与奥美拉唑组($P>0.05$)相当。加味四逆散增至大剂量后,大鼠 VIPR 蛋白和 mRNA 的表达进一步降低($P<0.05$)。

认为胃肠激素的升降可能并不一定是主要的矛盾方面,还要看受体后信息的传导情况、受体的反应性以及受体数目^[8,9]。确切地说,特异性受体可能是胃平滑肌功能的关键所在,特异性受体在平滑肌表面与相应胃肠激素结合,接收其所传递的刺激信号并向平滑肌细胞内转导,以实现调控胃肠运动的效果,胃动力出现障碍常因信号传导通路及特异性受体的功能障碍所致^[10]。胃肠平滑肌细胞膜上的胃肠激素受体分为兴奋性和抑制性 2 类。GASR 属于兴奋性胃肠激素受体,而 VIPR2 属于抑制性胃肠激素受体。胃泌素(GAS)可直接收缩胃平滑肌细胞,但要通过受体介导,血管活性肠肽 2(VIP2)是调节胃肠运动的重要物质,但需与受体结合才可产生偶联

放大效应作用于平滑肌使之舒张^[11]。本课题选择 GASR、VIPR2 为代表进行实验,发现模型大鼠胃窦组织 GASR 蛋白表达减少,基因表达下降,而空肠组织 VIPR2 蛋白表达增加,基因表达也加强,说明应激时胃肠平滑肌细胞存在促进两种受体异常表达的机制,进一步提示了激素的升高和降低并不一定是矛盾的主要方面,而是取决于表达的受体的数目。本研究结果显示加味四逆散对胃肠激素受体具有较好的调节作用,其可能的机制是加味四逆散通过疏肝柔肝,健脾和胃助运,理气活血解郁,直接或间接地刺激胃肠壁,增加渗透压,引起胃肠壁蠕动加快或加强,并通过对胃肠电活动、胃肠神经、脑-肠肽、胃肠平滑肌细胞离子通道和信号转导等多系统、多靶点进行全面系统的调节,抑制应激状态下大鼠胃电节律紊乱,促进胃的排空、胃肠道的消化吸收和胃肠运动,从而改善胃肠功能,并进一步修复受损的胃肠黏膜,进而达到调节紊乱的胃肠激素受体表达水平的作用。提示加味四逆散在胃肠道运动中起双向调节和多靶点的整体调治作用。另外,本实验结果发现慢性应激模型大鼠胃黏膜细胞受损严重,经加味四逆散干预后,大鼠受损的胃黏膜细胞超微结构得到修护,全方表现出较好的胃黏膜细胞保护与修复作用。

从中医学角度来说,应激性胃黏膜损伤归属于胃病范畴,其机理多是由于禀赋、情志、饮食等失常致使脾胃气机不畅,升降失司所致^[12,13]。其表在胃,但其本在肝脾。加味四逆散源于张仲景的经典名方四逆散,是调畅气机法的中医代表方剂。而应激性胃肠功能紊乱和胃黏膜损伤除有气机郁滞的基本病机外,湿滞血瘀,脾胃受损也是常见的病机^[14,15]。因此,我们根据目前的临床实际,在原方调畅气机法的基础上辅以祛湿活血之药组成加味四逆散。从上述加味四逆散对应激模型大鼠胃黏膜超微结构及胃肠激素受体的干预作用可推测,加味四逆散可使肝气正常升发,津血能正常地输布五脏六腑,使脾有所充、脑有所养,中枢神经系统和局部胃

肠激素及其受体表达调节平衡,从而施治于相关应激性胃肠疾病,组方真正体现了中医药身心兼顾、标本同治的理念。

参 考 文 献

- 1 张培培,刘劲松.胃肠激素与胃肠道.临床消化病杂志,2012;24(2):108-111.
- 2 李凤金,张玉昆,刘泓涛等.健脾口服液对脾虚证小鼠胃肠运动功能及胃肠激素分泌的影响.中国实验方剂学杂志,2012;18(8):212-215.
- 3 胡淑娟,王小娟,郭璇等.舒胃汤对功能性消化不良大鼠Cajal间质细胞、胃动素表达的影响.中国实验方剂学杂志,2011;17(3):170-173.
- 4 余欣,邱明义.妙用四逆散临床经验举隅.湖北中医杂志,2008;30(9):18-19.
- 5 王寅.慢性心理应激大鼠模型的建立及评价研究进展.蚌埠医学院学报,2010;35(2):206-208.
- 6 张爽,刘海峰,张成岗等.应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展.世界华人消化杂志,2009;17(17):1697-1071.
- 7 Shao G, Gong K, Li J. Antihypoxic effects of neuroglobin in hypoxia-preconditioned mice and SH-SY5Y cells. Neurosignals,2009;7(3):196-202.
- 8 许大剑,李跃华,赵翠萍等.302例抑郁症患者脑内神经递质变化规律研究.中国中医药信息杂志,2012;19(4):12-14.
- 9 Wang D, An SC, Zhang X. Prevention of chronic stress induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor. Neurosci Lett,2008;433(1):59-64.
- 10 陈莉明.由肠道讲起——从胃肠激素到联合治疗.国际内分泌代谢杂志,2011;31(5):295-296.
- 11 张丽梅,黄绮薇.血管活性肠肽在Toll样受体表达调控中的作用.国际儿科学杂志,2009;36(2):159-161.
- 12 蒋静,李振强.肠易激综合征中医证型与胃肠激素关系研究探讨.当代医学,2012;18(12):158-159.
- 13 王家琪,唐明,唐晓晓等.影响胃肠激素中药的研究进展.国际中医中药杂志,2012;34(3):265-267.
- 14 韩永祥,汪红兵.四逆散加味治疗功能性消化不良伴抑郁状态30例疗效观察.北京中医药,2011;30(6):457-458.
- 15 卢健,范颖,马骥等.四逆散及不同配伍干预溃疡性结肠炎的研究.中国实验方剂学杂志,2010;16(16):109-112.

(2013-03-14收稿,2013-07-31修回)

编辑 吕熙