

Nesfatin-1 对 IBS-D 模型大鼠结肠动力及 CRF 信号通路的影响

谢碧云, 邵喆, 李硕君

【摘要】目的 探讨 Nesfatin-1 对腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 模型大鼠结肠动力和促肾上腺激素释放因子 (CRF) 信号通路的影响。**方法** 将雄性 SD 大鼠分为对照组、IBS-D 组、Nesfatin-1 组 1、Nesfatin-1 组 2 及 Nesfatin-1 组 3, 除对照组外各组大鼠均制成 IBS-D 模型。Nesfatin-1 组 1 ~ 3 于大鼠左侧迷走神经复合体注射 0.5、5.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ Nesfatin-1 溶液, 对照组、IBS-D 组予等量 0.9% 氯化钠溶液。比较各组大鼠的结肠转运功能、小肠推进率; ELISA 法检测各组大鼠脑、结肠组织中血管活性肠肽 (VIP) 水平; 免疫组化法检测结肠组织 cajal 间质细胞 (ICC) 标记物 c-kit 和辣椒素受体 1 (TRPV1) 表达; 蛋白免疫印迹法检测促肾上腺激素释放因子 (CRF)、CRF 受体 (CRF-R) 1 及 CRF-R2 蛋白表达水平。**结果** IBS-D 组大鼠的玻璃球排出时间短于对照组 ($P < 0.05$), 脑、结肠组织中 VIP 水平和结肠组织 CRF-R2 蛋白表达均低于对照组 (均 $P < 0.05$), 小肠推进率、结肠组织 c-kit、TRPV1 平均光密度值和 CRF、CRF-R1 蛋白表达均高于对照组 (均 $P < 0.05$)。Nesfatin-1 组 1 ~ 3 大鼠玻璃球排出时间均长于 IBS-D 组 (均 $P < 0.05$), 脑、结肠组织中 VIP 水平和结肠组织 CRF-R2 蛋白表达均高于 IBS-D 组 (均 $P < 0.05$), 小肠推进率、结肠组织 c-kit、TRPV1 平均光密度值和 CRF、CRF-R1 蛋白表达均低于 IBS-D 组 (均 $P < 0.05$)。**结论** Nesfatin-1 可以改善 IBS-D 大鼠的肠推进程度, 可能与 VIP 水平提高、ICC 水平和 CRF 信号通路活性抑制有关。

【关键词】 肠易激综合征; 腹泻型; Nesfatin-1; 结肠动力; 促肾上腺激素释放因子

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.005

【中图分类号】 R574.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)04-0438-05

Effects of Nesfatin-1 on colonic motility and CRF signaling pathway in IBS-D rats

XIE Biyun, SHAO Zhe, LI Shuojun (The First People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311400, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To explore the effects of Nesfatin-1 on colonic motility and corticotropin-releasing factor (CRF) signaling pathway in rats with irritable bowel syndrome with predominant diarrhea (IBS-D). **Methods** Male SD rats were divided into control group, IBS-D group, Nesfatin-1 1 group, Nesfatin-1 2 group and Nesfatin-1 3 group. Except control group, rats in the other groups were made into IBS-D models. The rats in all the Nesfatin-1 groups were injected with Nesfatin-1 (0.5, 5.0, 50.0 $\mu\text{mol/L}$) into the left vagus nerve complex, while those in control group and IBS-D group were given with the same volume of 0.9% sodium chloride solution. The colon transport function and small intestine propulsion rate of each group of rats was compared. The level of vasoactive intestinal peptide (VIP) in brain and colon tissues was detected by ELISA. The expressions of interstitial cells of cajal (ICC) marker c-kit and capsaicin receptor 1 (TRPV1) in colon tissues were detected by immunohistochemistry. The expression levels of CRF, CRF-R1 and CRF-R2 proteins were detected by Western blot. **Results** The efflux time of glass ball in IBS-D group was shorter than that in control group ($P < 0.05$). VIP level in brain and colon tissues, and expression of CRF-R2 protein in colon tissues were lower than those in control group (all $P < 0.05$). The small intestine propulsion rate, average optical density of c-kit and TRPV1 in colon tissues, and expressions of CRF and CRF-R1 proteins were higher than those in control group (all $P < 0.05$). The efflux time of glass ball in all the Nesfatin-1 groups was longer than

基金项目: 杭州市富阳区科技计划项目 (2019SK018)

作者单位: 311400 杭州, 杭州市富阳区第一人民医院

通信作者: 谢碧云, Email: xby11234@163.com

that in IBS-D group (all $P < 0.05$). VIP level in brain and colon tissues, and expression of CRF-R2 protein in colon tissues were higher than those in IBS-D group (all $P < 0.05$). The small intestine propulsion rate, average optical density of c-kit and TRPV1 in colon tissues, and expressions of CRF and CRF-R1 proteins were lower than those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Nesfatin-1 can improve intestinal propulsion in IBS-D rats, which may be related to increasing VIP level, inhibiting ICC level and the activity of CRF signaling pathway.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; Diarrhea type; Nesfatin-1; Colonic motility; Corticotropin-releasing factor

[Modern Practical Medicine, 2024, 36(4): 438-442]

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于功能障碍综合征,表现为腹痛、腹胀症状,症状反复迁延,在中青年人群发病率较高^[1-2]。根据粪便 Bristol 分型,IBS 可以分为 4 种亚型,腹泻型 IBS (IBS with predominant diarrhea, IBS-D)就是其中之一^[3]。超过 75%的 IBS-D 患者粪便呈糊状或水样状,且硬粪占比低于 25%,其发病与作息不规律、情绪问题有关,内脏高敏感性、胃肠动力异常等都会刺激肠道蠕动不规律或者痉挛,胃肠道动力异常是 IBS-D 发生重要环节^[4]。Nesfatin-1 为厌食分子,可在脑干、下丘脑、外周消化系统中表达^[5],IBS 患者 Nesfatin-1 水平与健康人存在差异,其水平与腹痛严重程度存在相关性,还能区分 IBS 与乳糜泻^[6]。本研究通过建立 IBS-D 大鼠模型,探讨 Nesfatin-1 对 IBS-D 结肠动力的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60 只 4 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(80±5)g,购于上海斯莱克实验动物有限公司[SCXK(沪)2013-0018],动物操作均遵守 3R 原则。本研究获得浙江鹰肠医药研发中心实验动物伦理委员会批准,符合动物保护、动物福利和伦理原则。

1.2 试剂和仪器 Nesfatin-1 (> 95%, P7221, 上海碧云天生物技术有限公司),磷酸缓冲液(PBL06-500ML, 艾美捷科技有限公司),血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP) ELISA 试剂盒(EK-R38423)购自上海酶研生物科技有限公司,促肾上腺激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)抗体(abs119889)购自爱必信(上海)生物科技有限公司,CRF 受体 1(CRF receptor 1, CRF-R1)抗体(ab77686-CRF1/CRFR1) 购自美国 Abcam 公司,CRF 受体 2 (CRF receptor 2, CRF-R2)抗体(ARG56170)购自上海

帛龙生物科技有限公司,c-kit 抗体(ATA26131)、辣椒素受体 1 (capsaicin receptor 1, TRPV1) 抗体(ATA39069)购自武汉益普生物科技有限公司, Rotary Microtome MT-990 轮转切片机(美国 RMC 公司), Azure 600 多功能荧光凝胶成像系统(美国 Azure Biosystems 公司)。

1.3 模型制备 IBS-D 大鼠模型使用番泻叶灌胃+避水应激方法制备。将 400 ml 沸水加入 100 g 番泻叶中,浸泡 30 min 后再继续煮 3 min,使用纱布包裹混合液绞出煎液,调整汁液浓度为 1 g/ml。将番泻叶煎液以 10 ml/kg 剂量灌胃大鼠,1 次/d,连续 1 个月。取长 600 mm、宽 300 mm、高 40 mm 的水槽,水槽的中央有一长宽高 600 mm 的小平台,水槽内注水至距小平台 10 mm,早上 9:00 将大鼠放置在平台上,1 h/d,连续避水应激 10 d^[7]。

1.4 分组及干预 将 60 只雄性 SD 大鼠分为对照组、IBS-D 组、Nesfatin-1 组 1、Nesfatin-1 组 2、Nesfatin-1 组 3,除对照组外其余大鼠均制成 IBS-D 模型;对照组大鼠予等体积 0.9%氯化钠溶液灌胃,在没有水的水槽内进行假避水应激。在避水应激结束后,大鼠禁食不禁水 8 h, Nesfatin-1 组 1、Nesfatin-1 组 2、Nesfatin-1 组 3 大鼠在麻醉状态下于左侧迷走神经复合体分别注射 0.5、5.0、50.0 μmol/L Nesfatin-1 溶液 0.2 μl^[8],对照组和 IBS-D 组大鼠于相同部位注射等量 0.9%氯化钠溶液。

1.5 大鼠肠运转功能检测 给药后 24 h 行腹腔麻醉,将直径 3 mm 玻璃球通过大鼠肛门放入大鼠直肠内(距离肛门 3 cm),待大鼠苏醒后移入垫洁净滤纸的饲养笼内,从大鼠苏醒时计时,记录大鼠直肠内玻璃球的排出时间。

1.6 大鼠小肠推进率检测 大鼠结肠运转功能检测结束后,各组大鼠灌胃 2 ml 20%活性炭与奶粉悬液,

30 min后将大鼠处死,取出大鼠的小肠,测量小肠总长度和活性碳的推进长度,计算小肠推进率=(活性炭推进长度/小肠总长度)×100%。

1.7 大鼠脑组织和结肠组织 VIP 水平检测 大鼠处死后,取出脑组织和结肠组织并用滤纸吸除多余水分,制成匀浆,12 000 r/min 离心 20 min 后收集上清液进行 VIP 水平检测。

1.8 结肠组织cajal间质细胞(interstitial cells of ca-jal, ICC)标志物 c-kit、TRPV1 检测 使用 SP 二步法对结肠组织进行免疫组化染色,棕黄色或者棕褐色为阳性表达,采用 Imagepro Plus 6.0 软件采集图像信息,400 倍下选取 3 个不重叠镜野,测定蛋白表达阳性面积、累积光密度值并计算平均光密度值。

1.9 蛋白免疫印迹法检测蛋白表达 提取结肠组织总蛋白并调整各组蛋白浓度一致,上样蛋白经 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,300 mA 恒流湿转 PVDF 膜,室温封闭 1 h,加入 CRF、CRF-R1、CRF-R2、 β -actin 一抗(1:1 000)4 ℃孵育过夜,漂洗后加入二抗(1:5 000)继续孵育 1 h,化学显色、定影、上机显影、采集图像,分析蛋白相对表达水平。

1.10 统计方法 采用 SPSS 22.0 软件分析数据,计量资料以均值±标准差表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni 法校正。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Nesfatin-1 对 IBS-D 大鼠肠转运功能、小肠推进率的影响 IBS-D 组大鼠的玻璃球排出时间短于对照组 ($P < 0.05$),小肠推进率高于对照组 ($P < 0.05$);Nesfatin-1 组 1~3 大鼠玻璃球排出时间均长于 IBS-D 组(均 $P < 0.05$),小肠推进率均低于 IBS-D 组(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 Nesfatin-1 对 IBS-D 大鼠脑、结肠组织 VIP 水平的影响 IBS-D 组大鼠脑、结肠组织中 VIP 水平均低于对照组(均 $P < 0.05$),Nesfatin-1 组 1~3 大鼠脑、结肠组织中 VIP 水平均高于 IBS-D 组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 Nesfatin-1 对 IBS-D 大鼠结肠组织 c-kit、TRPV1 水平的影响 IBS-D 组大鼠结肠组织 c-kit、TRPV1 平均光密度值均高于对照组(均 $P < 0.05$),Nesfatin-1

组 1~3 大鼠结肠组织 c-kit、TRPV1 平均光密度值均低于 IBS-D 组(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 Nesfatin-1 对 IBS-D 大鼠结肠 CRF、CRF-R1、CRF-R2 蛋白表达的影响 IBS-D 组大鼠结肠组织 CRF、CRF-R1 蛋白表达均高于对照组(均 $P < 0.05$),CRF-R2 蛋白表达低于对照组($P < 0.05$);Nesfatin-1 组 1~3 大鼠结肠组织 CRF、CRF-R1 蛋白表达均低于 IBS-D 组(均 $P < 0.05$),CRF-R2 蛋白表达高于 IBS-D 组(均 $P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

Nesfatin-1 前体是多肽 NUCB2, NUCB2 主要

表 1 各组大鼠玻璃球排出时间、小肠推进率比较

组别	鼠数	玻璃球排出时间(min)	小肠推进率(%)
对照组	12	10.69±0.68	53.16±2.14
IBS-D 组	12	5.14±0.51 ^a	81.41±1.87 ^a
Nesfatin-1 组 1	12	6.45±0.48 ^b	77.66±2.26 ^b
Nesfatin-1 组 2	12	7.68±0.56 ^{bc}	72.41±2.47 ^{bc}
Nesfatin-1 组 3	12	8.79±0.69 ^{bcd}	57.62±2.34 ^{bcd}
F 值		156.94	375.32
P 值		< 0.05	< 0.05

注:IBS-D 为腹泻型肠易激综合征。与对照组相比, $aP < 0.05$, 与 IBS-D 组相比, $bP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 1 相比, $cP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 2 相比, $dP < 0.05$

表 2 各组大鼠脑、结肠组织 VIP 水平比较 pg/ml

组别	鼠数	脑	结肠
对照组	12	246.84±10.55	240.66±11.96
IBS-D 组	12	127.41±8.63 ^a	110.62±12.03 ^a
Nesfatin-1 组 1	12	139.27±8.96 ^b	143.11±10.04 ^b
Nesfatin-1 组 2	12	166.11±9.68 ^{bc}	179.51±11.98 ^{bc}
Nesfatin-1 组 3	12	204.21±10.83 ^{bcd}	213.14±10.66 ^{bcd}
F 值		308.84	256.65
P 值		< 0.05	< 0.05

注:VIP 为血管活性肠肽,IBS-D 为腹泻型肠易激综合征。与对照组相比, $aP < 0.05$, 与 IBS-D 组相比, $bP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 1 相比, $cP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 2 相比, $dP < 0.05$

表 3 各组大鼠结肠组织 c-kit、TRPV1 平均光密度值比较 ×10⁻⁴

组别	鼠数	c-kit	TRPV1
对照组	12	30.41±3.06	27.61±2.13
IBS-D 组	12	53.84±2.00 ^a	48.34±3.41 ^a
Nesfatin-1 组 1	12	49.33±3.14 ^b	44.61±2.29 ^b
Nesfatin-1 组 2	12	44.69±2.48 ^{bc}	39.24±2.84 ^{bc}
Nesfatin-1 组 3	12	38.32±2.34 ^{bcd}	32.84±2.63 ^{bcd}
F 值		146.49	117.608
P 值		< 0.05	< 0.05

注:TRPV1 为辣椒素受体 1,IBS-D 为腹泻型肠易激综合征。与对照组相比, $aP < 0.05$, 与 IBS-D 组相比, $bP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 1 相比, $cP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 2 相比, $dP < 0.05$

表 4 各组大鼠结肠组织 CRF、CRF-R1、CRF-R2 蛋白表达比较/ β -actin

组别	鼠数	CRF	CRF-R1	CRF-R2
对照组	12	0.30±0.04	0.41±0.09	1.08±0.07
IBS-D 组	12	0.98±0.06 ^a	1.13±0.05 ^a	0.26±0.05 ^a
Nesfatin-1 组 1	12	0.81±0.06 ^b	1.04±0.06 ^b	0.47±0.06 ^b
Nesfatin-1 组 2	12	0.69±0.05 ^{bc}	0.85±0.05 ^{bc}	0.61±0.05 ^{bc}
Nesfatin-1 组 3	12	0.51±0.06 ^{bcd}	0.61±0.07 ^{bcd}	0.84±0.06 ^{bcd}
F 值		279.75	247.83	357.09
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: CRF 为促肾上腺激素释放因子, CRF-R 为 CRF 受体, IBS-D 为腹泻型肠易激综合征。与对照组相比, $aP < 0.05$, 与 IBS-D 组相比, $bP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 1 相比, $cP < 0.05$, 与 Nesfatin-1 组 2 相比, $dP < 0.05$

分布在下丘脑调节能量平衡的神经元中, 可调节胃、胰岛等组织的生理功能^[9]。Nesfatin-1 抗体干预可降低机体产热, NUCB2/Nesfatin-1 能调节能量消耗^[10], 肥胖女性血浆 NUCB2/Nesfatin-1 水平与其进食障碍症状评分存在相关性^[11]。Nesfatin-1 分布于迷走神经背核, Nesfatin-1 神经元表现出胆碱乙酰化酶活性, 消化道平滑肌受迷走神经背核中的胆碱能神经元支配, 提示 Nesfatin-1 与胃肠动力间存在关系^[12]。本研究结果显示 IBS-D 大鼠的玻璃球排出时间较健康大鼠缩短, 小肠推进率较健康大鼠升高, 而 Nesfatin-1 干预后大鼠玻璃球排出时间较 IBS-D 大鼠延长, 小肠推进率较 IBS-D 大鼠降低。这说明 Nesfatin-1 干预可以降低 IBS-D 大鼠的肠道推进程度, 缓解腹泻。

VIP 是由中枢神经、肠道神经元分泌的脑肠肽, 可舒张血管、松弛平滑肌, 对胃肠道平滑肌收缩产生抑制作用^[13]。VIP 还可以通过加快一氧化氮、环磷酸腺苷合成来抑制胃肠道的平滑肌运动, 从而抑制胃肠道收缩, 降低胃排空、肠蠕动^[14]。本研究结果显示 IBS-D 大鼠的脑、结肠组织 VIP 水平较健康大鼠降低, Nesfatin-1 干预大鼠的脑、结肠组织 VIP 水平较 IBS-D 大鼠升高, 与文献[15]研究相符。这说明给予 Nesfatin-1 干预可能通过调节 IBS-D 大鼠的脑、结肠组织 VIP 水平来缓解其肠推进速度。

ICC 是分布于消化道神经末梢、平滑肌细胞之间的一种特殊细胞^[16], 其状态异常直接影响胃肠道的运动情况。c-kit、TRPV1 是 ICC 的标志物。TRPV1 可被炎性因子激活, 开放通道使细胞外的阳离子进入细胞内, 引起神经末梢释放多种与痛觉相关的神经递质, 产生痛觉。本研究结果显示 IBS-D 大鼠结肠组织

c-kit、TRPV1 平均光密度值较健康大鼠升高, Nesfatin-1 干预大鼠的结肠组织 c-kit、TRPV1 平均光密度值较 IBS-D 大鼠降低, 这说明 Nesfatin-1 对 IBS-D 大鼠肠动力减缓效果可能与降低 c-kit 和 TRPV1 水平有关, 与文献[17]结果相符。

IBS-D 伴随的内脏高敏感与应激有关, 在应激状态下 CRF 表达升高, 并激活 CRF-R1、CRF-R2, 但 CRF-R1、CRF-R2 呈拮抗生理作用, CRF-R1 激活可以促进内脏的高敏感, 会推进肠道运转^[18]。肠黏膜嗜酸性粒细胞可以通过产生、释放 CRF 来介导肠道功能障碍^[19], 而 CRF 还可与 Toll 样受体 4 信号通路有级联反应来促进促炎细胞因子的信号传导^[20]。本研究结果显示 IBS-D 大鼠结肠组织 CRF、CRF-R1 蛋白表达较健康大鼠升高, CRF-R2 蛋白表达降低, Nesfatin-1 干预大鼠的结肠组织 CRF、CRF-R1 蛋白表达低于 IBS-D 大鼠, CRF-R2 蛋白表达高于 IBS-D 大鼠, 推测给予 Nesfatin-1 干预可对 IBS-D 大鼠结肠组织 CRF 信号通路产生抑制作用。

综上所述, Nesfatin-1 干预可以减缓 IBS-D 大鼠的肠推进程度。这可能与 VIP 水平提高、ICC 水平和 CRF 信号通路活性抑制有关, 但其具体作用机制还需深入研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 谢碧云: 实验操作、论文撰写、研究指导、论文修改、经费支持; 邵喆、李硕君: 数据整理、统计学分析

参 考 文 献

- [1] BLACK C J, FORD A C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(8):473-486.
- [2] VASANT D H, PAINE P A, BLACK C J, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2021, 70(7):1214-1240.
- [3] 侍昊, 钮月, 黄谦, 等. 毫火针联合穴位贴敷治疗脾虚湿盛证腹泻型肠易激综合征: 随机对照试验[J]. 中国针灸, 2021, 41(9):984-990.
- [4] ALTOMARE A, DI ROSA C, IMPERIA E, et al. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms[J]. Nutrients, 2021, 13(5):1506.
- [5] ZHOU X P, SHA J, HUANG L, et al. Nesfatin-1/NUCB2 in the amygdala influences visceral sensitivity via glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in male maternal separation rats[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(10):1545-1553.
- [6] KARATAY E, GUL-UTKU O, AKSOY N. The performance of Nesfatin-1 in distinguishing irritable bowel syndrome presenting

- predominantly with diarrhea from celiac disease[J/OL]. Clin Lab, 2020,66(3). [2023-11-11].<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162872/>.
- [7] 理伟. 温肾健脾方干预脾肾阳虚型 IBS-D 大鼠脑-肠 CREB/BDNF/TrkB 信号通路的机制研究[D].北京:中国中医科学院,2018.
- [8] 百惠,田字彬,孙桂荣,等.Nesfatin-1 对大鼠胃平滑肌收缩活动及胃排空的影响[J].中华消化杂志,2012,32(6):417-419.
- [9] ZHOU Q, LIU Y, FENG R, et al. NUCB2: roles in physiology and pathology[J]. J Physiol Biochem,2022,78(3):603-617.
- [10] WILZ A M, WERNECKE K, APPEL L, et al. Endogenous NUCB2/ Nesfatin-1 regulates energy homeostasis under physiological conditions in male rats[J]. Horm Metab Res,2020,52(9):676-684.
- [11] WEIBERT E, HOFMANN T, ELBELT U, et al. NUCB2/nesfatin-1 is associated with severity of eating disorder symptoms in female patients with obesity[J]. Psychoneuroendocrinology, 2022, 143: 105842.
- [12] ÖZDEMİR-KUMRAL Z N, KOYUNCUOĞLU T, ARABACI-TAMER S, et al. High-fat diet enhances gastric contractility, but abolishes nesfatin-1-induced inhibition of gastric emptying[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021,27(2):265-278.
- [13] CARRION M, RAMOS-LEVI A M, SEOANE I V, et al. Vasoactive intestinal peptide axis is dysfunctional in patients with Graves' disease[J]. Sci Rep,2020,10(1):13018.
- [14] 王梅,武英茹,王越欣,等.不同米炒党参对脾虚大鼠胃肠道功能、免疫功能、水液代谢的影响[J].中药材,2021,44(11):2566-2570.
- [15] 胡莹,郑依玲,梅全喜,等.痛泻要方破壁饮片对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠推进及血管活性肠肽含量的影响[J].中国药业, 2021,30(3):31-36.
- [16] ZHAO X, WANG H, ZHANG Z, et al. Effects of ethyl acetate extract of *Salsola collina* on brain-gut peptides and interstitial cells of gastric cajal in rats with diabetic gastroparesis[J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(9):1218-1224.
- [17] 李凯歌,郭孟玮,谭莉华,等.比较电针"大肠俞""天枢"穴对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性、Cajal 间质细胞和辣椒素受体 1 的影响[J].中国针灸,2018,38(6):625-629,636.
- [18] HEIDARZADEH H, ZENDEHDEL M, BABAPOUR V, et al. The effect of Nesfatin-1 on food intake in neonatal chicks: role of CRF1/CRF2 and H1/ H3 receptors[J]. Vet Res Commun, 2018, 42(1): 39-47.
- [19] SALVO-ROMERO E, MARTINEZ C, LOBO B, et al. Overexpression of corticotropin-releasing factor in intestinal mucosal eosinophils is associated with clinical severity in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome[J]. Sci Rep,2020,10(1):20706.
- [20] NOZU T, OKUMURA T. Pathophysiological commonality between irritable bowel syndrome and metabolic syndrome: Role of corticotropin-releasing factor-toll-like receptor 4-proinflammatory cytokine signaling[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2022,8(2):173-184.

收稿日期:2023-12-12

(本文编辑:吴迪汉)