



# 痛泻要方对内脏高敏感大鼠脑、脊髓 CRF 表达的影响

晁冠群<sup>1</sup>, 吕宾<sup>2\*</sup>, 孟立娜<sup>2</sup>, 张烁<sup>2</sup>, 张璐<sup>2</sup>, 郭赞<sup>3</sup>

(1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310006;

2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006; 3. 杭州市第二医院, 浙江 杭州 310006)

**[摘要]** **目的:**研究内脏高敏感大鼠的脊髓、下丘脑、第三脑室下侧促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)的分布和表达,探讨 CRF 在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)内脏高敏感信号传导通路中的机制以及痛泻要方对 IBS 起效的可能作用机制。**方法:**清洁级成年雌性 SD 大鼠 40 只,随机分 3 组,模型一组腹腔注射鸡卵清蛋白致敏,模型二组条件刺激和非条件刺激交替致敏,评估肠道敏感性后均随机分成 2 组,5 组分别予生理盐水或药物,灌胃 4 周,取脑、脊髓进行免疫组化,观察 CRF 的分布和表达情况。**结果:**痛泻要方组内脏敏感性较模型组明显降低( $P < 0.01$ )。免疫组化显示大鼠下丘脑、第三脑室下侧、脊髓腰膨大部可见 CRF 的明显表达,CRF 阳性指数模型组较空白组明显增高( $P < 0.01$ ),治疗组较模型对照组明显降低( $P < 0.01$ ),治疗组较空白组明显增高( $P < 0.01$ )。**结论:**2 种不同刺激诱发的大鼠模型均出现内脏高敏感状态,与应激相关的 CRF 在下丘脑、第三脑室下侧以及脊髓的表达上调,提示 CRF 在内脏刺激信号的传入过程中起重要作用。应用痛泻要方可以降低其表达程度,这可能是降低大鼠内脏高敏感的机制之一。

**[关键词]** 痛泻要方;CRF;内脏高敏感;下丘脑;第三脑室;脊髓

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是世界范围内的多发病,越来越多的证据表明 IBS 病人存在内脏高敏感状态<sup>[1-2]</sup>。内脏高敏感性被认为是 IBS 的一个生物学指标<sup>[3]</sup>。痛泻要方由白术 *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*、白芍 *Radix Paeoniae Alba*、陈皮 *Pericarpium Citri Reticulatae* 和防风 *Radix Saposhnikoviae* 组成,为《丹溪心法》所载的名方,其所治痛泻,是由脾虚肝旺、肝气乘脾、升降失常而致,所谓“土虚木贼”之证,适用于 IBS 的治疗。促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)是应激反应中的关键调节因子,有实验表明,向应激大鼠脑室内或外周静脉注射 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<sup>[4]</sup>,可能与 IBS 有关。本研究旨在研究内脏高敏感大鼠 CRF 的分布,以及痛泻要方对 CRF 表达的影响,探讨其作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 成年雌性 SD 大鼠 40 只,体重约 200 g,清洁级,由浙江中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SYXK(浙)2008-0115。放置于室温 22 ~ 24 °C、湿度 < 60%、噪音 < 50 db 的环境中,分笼饲养,

正常饮水摄食。

**1.2 药物** 痛泻要方组成:炒白术 15 g,炒白芍 12 g,防风 10 g,陈皮 6 g,大鼠(200 g)与人(70 kg)比较,折算系数是 0.018,折算后为生药用量约  $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

**1.3 试剂及仪器** 鸡卵清白蛋白(Sigma 公司, -20 °C 保存);氢氧化铝凝胶(广东华南药业);一抗试剂(兔抗人和大、小鼠 CRF 多克隆抗体,杭州博士德生物科技公司, -20 °C 保存);二步法抗兔/鼠通用型免疫组化检测试剂盒(UAKO 公司, 2 ~ 8 °C 保存)。STP120 脱水机(MICROM 公司);AP280-2 包埋机(MICROM 公司);HM335E 切片机(MICROM 公司);LEICA H11210 捞片机(德国 LEICA 公司);Carl Zeiss Imaging Systems(Carl Zeiss 公司)。

**1.4 分组** 40 只 SD 大鼠,随机分为 5 组。A 组:空白对照组;B 组:腹腔注射鸡卵清蛋白制备内脏高敏感模型,灌胃生理盐水;C 组:腹腔注射鸡卵清蛋白制备内脏高敏感模型,灌胃痛泻要方;D 组:直肠刺激制备内脏高敏感模型,灌胃生理盐水;E 组:直肠刺激制备内脏高敏感模型,灌胃痛泻要方。

**1.5 造模方法** 造模一:将鸡卵清蛋白 30 mg 加入  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化铝凝胶 1 mL 中,充分混匀,注入模型组大鼠腹腔,制备内脏高敏感大鼠模型。空白对照组给予 1 mL 生理盐水腹腔注射。正常进食饮水

[稿件编号] 20090620004

[通信作者] \* 吕宾, E-mail: lvbin@medmail.com



2周后,观察大鼠情况,进行直肠注水扩张试验评估肠道敏感性。

造模二:采用樟脑丸特殊气味作条件刺激,结直肠扩张压力  $> 60 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} \approx 0.133 \text{ kPa}$ ) 的刺激结合经典的肢体束缚作为非条件刺激,建立动物模型。大鼠装入放有樟脑丸的应激笼,用胶布固定四肢和躯干 45 min,限制自由运动,但可作少许前后活动和回头。其间将不漏气的气囊扩张导管经肛门插入直肠,气囊远端距肛门口 1 cm,并固定于鼠尾根部,每次充气量 1.6 mL (气囊内压力  $> 60 \text{ mmHg}$ ),持续 60 s,间断放空气囊 3 min 后重复充气 10 次,完成 1 次应激程序。条件应激组第 1 天完成 1 次应激程序后放回原饲养环境,第 2 天同一时间给予同样的应激,第 4 天只给予条件刺激 45 min,第 5 天重复第 1 天的应激程序,第 6 天重复第 4 天应激程序,第 8 天给予条件应激 45 min。完成 6 d 后进行直肠注水扩张试验评估肠道敏感性。

**1.6 灌胃给药** 验证模型后第 2 日进行灌胃给药,治疗组(C组和E组)给痛泻要方,按照体重给药,痛泻要方剂量为  $3.6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,空白对照组(A组)及模型对照组(B组和D组)给予生理盐水  $3.6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

**1.7 模型验证** 内脏敏感性评估采用国际通用的 AWR(腹壁撤离反射)评分标准,即大鼠的腹部收缩反射。具体操作:将石蜡油润滑后的 8F 导尿管经肛门插入,将球囊末端放在距离肛门 1.0 cm 左右,用棉线把导尿管和大鼠尾巴根部固定。将其放在平台上,待大鼠适应环境后,逐渐注水使球囊扩张,观察大鼠腹部抬起并且背部拱起时(AWR 评分 3 分)所需的注水量。每次直肠扩张持续 30 s,重复进行 3 次,数据取均值。

**1.8 标本的获取** 在戊巴比妥钠  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射麻醉下,开胸,暴露心脏,从左心室插管至升主动脉,经升主动脉用 500 mL 生理盐水灌流冲洗血液,并剪开右心耳,至肝脏完全变白,从右心耳流出无色的冲洗液后,再用新鲜配置的固定液(含 4% 多聚甲醛的  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸缓冲液)500 mL 灌流,至四肢、脊柱变硬(约 40 min),立即取脑、脊髓背段,放入福尔马林中固定。脱水,包埋,制腊块保存,切片制片。

**1.9 免疫组化** 取出蒸馏水中的切片,滴加 3% 过氧化氢于组织上避光孵育 15 min。蒸馏水冲洗,再

将切片置入 PBS 缓冲液中,浸泡 5 min,3 次。取出切片,甩掉并擦干组织周围的液体。抗原修复,将切片放入盛有枸橼酸盐缓冲液(工作液)的切片盒,置微波炉内 80% 火力加热,使切片盒内液体温度保持在  $92 \sim 98 \text{ }^\circ\text{C}$  并持续 10 ~ 15 min。完成后置室温冷却。滴加 50 ~ 100 mL 一抗工作液于组织上,室温孵育 30 min。用 TBS 或 PBS 冲洗切片。将切片置入 PBS 缓冲液中,浸泡 5 min,3 次,取出切片,滴加适当比例稀释的生物素标记二抗(1% BSA-PBS 稀释),室温孵育 30 min。用 PBS 冲洗切片。将切片置入 PBS 缓冲液中,浸泡 5 min,3 次,取出切片,滴加预备好的显色剂 DAB 工作液 50 ~ 100 mL,室温孵育 5 ~ 20 min,显色完全后,用蒸馏水冲洗终止显色。苏木精复染。85%, 90%, 95%, 100%, 100%, 100% 乙醇上行逐级脱水,每级 3 min。取出切片置入二甲苯 5 min,3 次。用封片胶封片。

阴性对照:用 PBS 代替一抗,进行空白对照,同步进行上述免疫组化染色,结果为阴性。

每张切片所要分析的部位显微镜下拍摄 3 ~ 5 张照片,进行图象分析。本研究运用计算机图像分析软件(Carl Zeiss Imaging Systems, Carl Zeiss 公司)分析免疫组化图像,系统在 40 倍物镜下采集图像,每张切片中选取有代表性的区域,连续摄 10 个高倍( $\times 400$  倍)视野,分别对免疫组化切片中染色胞浆中的阳性表达进行定量分析,计算每视野阳性染色的吸光度以及总吸光度。

**1.10 统计学处理** 各组数据结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。统计用 SPSS 软件包,两样本均数比较用  $t$  检验,显著性水准为  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 造模后动物大体变化** 内脏高敏感模型完成后仔细观察大鼠的各方面情况,日常行为无很大变化,当受惊吓或给予灌胃时,造模组表现过度反应,情绪激动甚至反抗和攻击,其中以直肠刺激模型组更为明显。从大便性状来看,各组之间没有明显的差异。

**2.2 模型验证结果** 首次评估各组大鼠肠道敏感性,AWR 为 3 分时对照组、模型一组、模型二组直肠注水量分别为  $(1.35 \pm 0.08)$ ,  $(0.87 \pm 0.14)$ ,  $(0.79 \pm 0.12)$  mL,模型组明显低于对照组( $P < 0.01$ ),提示造模成功。经用药 4 周后,AWR 为 3 分时 A, B, C, D, E 组直肠注水量分别为  $(1.35 \pm$



0.08), (0.88 ± 0.18), (1.28 ± 0.12), (0.79 ± 0.12), (1.30 ± 0.08) mL, 再次评估各组大鼠的肠道敏感性, 对照组仍明显高于模型组 ( $P < 0.01$ ); 经过痛泻要方灌胃治疗后, 其注水量较模型对照组有明显增加 ( $P < 0.01$ )。而其余各组间比较均无统计学差异。

**2.3 染色结果** 用 DAB 显色的免疫组化切片阳性区域呈棕黄色。分别取脑、脊髓免疫组化切片, 镜下阳性区域表达明显部位分别为下丘脑、第三脑室下侧以及脊髓腰膨大部, 其余部位表达微弱。典型的 CRF 阳性神经元表现为胞浆染色呈棕黄色, 胞核不着色, 不同部位的 CRF 阳性神经元其形态表现多样, 如梭形、椭圆形、多角形等。镜下下丘脑及第三脑室下侧 CRF 阳性神经元分布较为密集, 分布均匀, 胞浆

染色呈棕黄色颗粒样, 胞核不着色, 部分呈空泡状, 形状多为圆形、梭形、椭圆形等; 脊髓腰膨大部切片染色可见 CRF 阳性神经元分布较脑稀疏, 分布不均匀, 胞浆染色呈棕黄色颗粒样, 胞核不着色, 镜下以梭形较为多见, 也可见多角形, 未见圆形及椭圆形, 阳性神经元在相同倍数光镜下体积较脑片神经元大。

下丘脑 CRF 染色结果: 模型一对照组 (B 组) 及模型二对照组 (D 组) 阳性面积、总光密度及阳性指数均高于空白对照组 (A 组) ( $P < 0.01$ )。模型一治疗组 (C 组) 阳性面积、总光密度及阳性指数较 B 组高 ( $P < 0.01$ )。模型二痛泻要方组 (E 组) 阳性面积、总光密度及阳性指数较 D 组高 ( $P < 0.01$ )。C 组及 E 组阳性程度较 A 组高 ( $P < 0.05$ )。B 组与 D 组无统计学差异 (表 1)。

表 1 内脏高敏感大鼠 CRF 免疫阳性神经元比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

部位	组别	阳性面积/ $\mu\text{m}^2$	总吸光度	阳性指数
下丘脑	A	2 622.41 ± 655.38	6 472.61 ± 1 549.48	0.005 ± 0.001
	B	12 480.47 ± 2290.70 <sup>1)</sup>	45 923.09 ± 29 212.90 <sup>1)</sup>	0.037 ± 0.009 <sup>1)</sup>
	C	3 852.90 ± 1 973.95 <sup>2,3)</sup>	12 377.65 ± 6 545.19 <sup>2,3)</sup>	0.011 ± 0.005 <sup>2,3)</sup>
	D	11 422.00 ± 6 740.52 <sup>1)</sup>	45 931.12 ± 10 787.41 <sup>1)</sup>	0.037 ± 0.024 <sup>1)</sup>
	E	3 171.64 ± 2 140.41 <sup>2,4)</sup>	10 443.45 ± 7 802.89 <sup>2,4)</sup>	0.008 ± 0.006 <sup>2,4)</sup>
第三脑室下侧	A	2 764.40 ± 435.14	6 605.40 ± 1 155.27	0.005 ± 0.001
	B	9 816.24 ± 2 393.63 <sup>1)</sup>	46 399.50 ± 10 461.24 <sup>1)</sup>	0.038 ± 0.009 <sup>1)</sup>
	C	4 265.60 ± 1 336.60 <sup>2,3)</sup>	13 183.32 ± 6 789.98 <sup>2,3)</sup>	0.011 ± 0.005 <sup>2,3)</sup>
	D	11 792.77 ± 4 782.24 <sup>1)</sup>	49 083.76 ± 26 768.68 <sup>1)</sup>	0.040 ± 0.022 <sup>1)</sup>
	E	4 088.85 ± 1 519.15 <sup>2,4)</sup>	13 879.52 ± 8 659.77 <sup>2,4)</sup>	0.011 ± 0.007 <sup>2,4)</sup>
脊髓	A	1 154.93 ± 409.45	2 671.58 ± 1 222.93	0.002 ± 0.001
	B	7 824.93 ± 1 169.19 <sup>1)</sup>	33 814.07 ± 9 645.65 <sup>1)</sup>	0.028 ± 0.008 <sup>1)</sup>
	C	3 513.82 ± 1 060.12 <sup>2,3)</sup>	11 837.10 ± 3 831.19 <sup>2,3)</sup>	0.010 ± 0.003 <sup>2,3)</sup>
	D	6 702.10 ± 1 288.28 <sup>1)</sup>	29 664.75 ± 29 212.90 <sup>1)</sup>	0.024 ± 0.004 <sup>1)</sup>
	E	3 260.29 ± 873.07 <sup>2,4)</sup>	12 764.61 ± 8 059.20 <sup>2,4)</sup>	0.010 ± 0.006 <sup>2,4)</sup>

注: 与 A 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 与 D 组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

第三脑室下侧 CRF 染色结果: B 组及 D 组阳性面积、总光密度及阳性指数均高于 A 组 ( $P < 0.01$ )。C 组阳性面积、总光密度及阳性指数较 B 组高 ( $P < 0.01$ )。E 组阳性面积、总光密度及阳性指数较 D 组高 ( $P < 0.01$ )。C 组及 E 组阳性程度较 A 组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。B 组与 D 组无统计学差异 (表 1)。

脊髓 CRF 染色结果: B 组及 D 组阳性面积、总光密度及阳性指数均高于 A 组 ( $P < 0.01$ )。C 组阳性面积、总光密度及阳性指数较 B 组高 ( $P < 0.01$ )。E 组阳性面积、总光密度及阳性指数较 D 组高 ( $P <$

0.01)。C 组及 E 组阳性程度较 A 组高 ( $P < 0.05$ )。B 组与 D 组无统计学差异 (表 1)。

**2.4 CRF 染色图分析** 免疫组化显示, 空白对照组下丘脑、第三脑室下侧以及脊髓都有 CRF 的表达, 可以见到很低和散在的 CRF 免疫组化阳性黄色反应物分布于神经元的胞浆。而 B 组和 D 组的 CRF 免疫组化阳性反应物变得密集, 并且黄色明显加深, 其阳性指数明显增高。经过痛泻要方灌胃 4 周后, 治疗组 C 组和 E 组阳性反应物变得系数, 并且黄色较造模对照组 B 组和 D 组变浅 (图 1)。

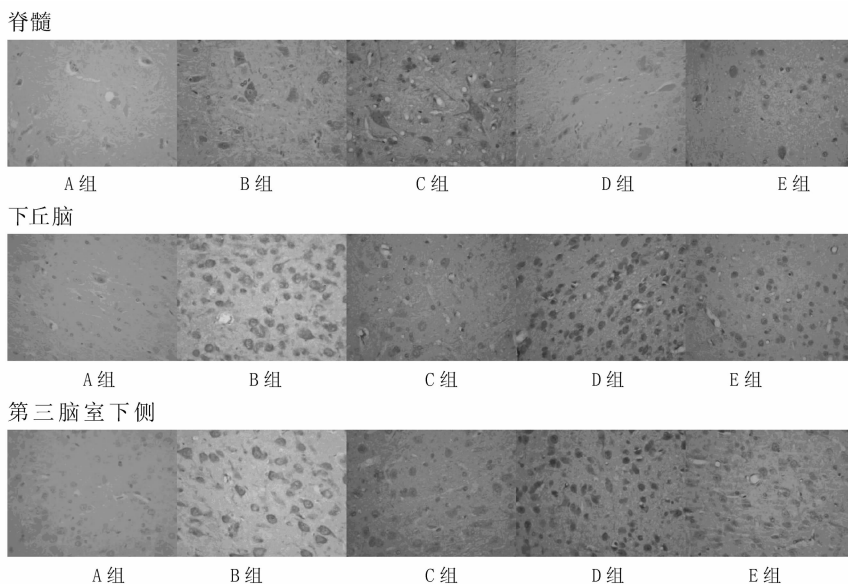


图1 CRF染色图谱(HE, ×400)

### 3 讨论

IBS的病因和发病机制复杂,近年的研究认为,内脏敏感性超敏在IBS症状形成中具有重要作用,是IBS的一个特征。促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)是中枢参与应激反应的主要介质,CRF及CRF相关肽都能引起与应激状态下相似的胃肠蠕动改变<sup>[4]</sup>。动物实验发现,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<sup>[5]</sup>据此建立了应激诱导的IBS模型。国外文献也有报道,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<sup>[6]</sup>。这都说明CRF能引起急性应激引起的相似的结肠改变,而IBS作为一种应激障碍,其发病机制可能与CRF的表达有关。

免疫组化显示,在生理情况下下丘脑、脊髓、第三脑室下侧都有CRF分泌功能。而2种模型均能增加CRF的表达。CRF以下丘脑表达显著,提示内脏高敏感致IBS以中枢变化占优势。有研究发现<sup>[7]</sup>,结肠扩张可通过CRF和CRF-1受体通路激活蓝斑,导致去甲肾上腺素能投射广泛地被激活。所以腹腔注射蛋白致敏兴奋肠道感觉感受器,直肠刺激通过兴奋容量感受器以及感觉感受器,联合心理应激,导致下丘脑等相关区域的CRF的释放增加,蓝斑放电频率增加,使得其投射纤维下行至脊髓的交感神经元,刺激脊髓CRF表达增加,所以蓝斑

作为交接站影响结肠运动,引起内脏高敏感。

痛泻要方适用于IBS的治疗。实验证明<sup>[8]</sup>,较小剂量对离体豚鼠回肠平滑肌收缩有较轻度抑制效应;防风有镇痛、镇静、抗过敏作用。实验显示痛泻要方治疗可明显降低IBS内脏的敏感性,有效减少应激引起的CRF的释放,调节结肠运动,对IBS具有一定的疗效。其机制可能是通过减少结肠感觉感受器的兴奋性,减少下丘脑的CRF的过度表达,从而减少对蓝斑的激活,调节结肠运动,降低其内脏敏感性,改善患者的症状。

本研究腹腔注射鸡卵清蛋白以及直肠刺激均可成功建立IBS内脏高敏感模型。2种模型均能激发下丘脑、第三脑室下侧以及脊髓神经元CRF的释放增加,痛泻要方作为治疗“痛泻”之名方,可以明显抑制CRF的释放,降低其内脏敏感性,成为机制之一。因此,研究CRF作用机制将成为治疗IBS的一个新的亮点。

#### [参考文献]

- [1] 王艳梅,李延青,吕国苹,等. 肠易激综合征病人内脏高敏感性的研究[J]. 中华腹部疾病杂志,2002,2(5):420.
- [2] Bouin M, Plouide V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds[J]. Gastroenterology,2002,122(7):1771.
- [3] Mayer E A, Naliboff B D, Chang L, Coutinho SVI stress and the gastrointestinal tract VI stress and irritable bowel syndrome[J].



- Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280 (4) : 519.
- [4] Heinrichs S C, Tach Y. Therapeutic potential of CRF receptor antagonists: A gut-brain perspective [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10(4) : 647.
- [5] 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, 94:611.
- [6] 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 Pharmacol, 2004, 141:1321.
- [7] Lejeune F, Millan M J. The CRF1 receptor antagonist, DMP695, abolishes activation of locus coeruleus noradrenergic neurones by CRF in anesthetized rats[J]. Eur Pharmacol, 2003, 464: 127.
- [8] 杨士友,黄世福,孙备,等. 白芍解郁颗粒对小鼠抑郁模型的影响[J]. 安徽医药, 2004, 8(2): 87.

## Influence of Tongxie prescription on CRF expression in spinal cord and brain of hypersensitive viscera rats

CHAO Guanqun<sup>1</sup>, LV Bin<sup>2\*</sup>, MENG Lina<sup>2</sup>, ZHANG Shuo<sup>2</sup>, ZAHNG Lu<sup>2</sup>, GUO Yun<sup>3</sup>

(1. Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310036, China;

2. First Hospital, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China;

3. Hangzhou Second Hospital, Hangzhou 310006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the distribution and expression of corticotropin releasing factor(CRF) in spinal cord, hypothalamus and third ventricle of cerebrum, of the hypersensitive viscera rats, and to research on the mechanism of CRF in the hypersensitive viscera signal conduction pathway in IBS(irritable bowel syndrome) and to investigate possible active mechanisms of Tongxie prescription on IBS. **Method:** Forty SD rats were divided randomly into three groups. The rats of model No. 1 were sensitized by injecting egg albumin into abdominal cavity. The rats of model No. 2 were sensitised by conditional stimulus and unconditional stimulus. The two model groups were both divided randomly into two groups. The five groups were given intragastric administration with Tongxie prescription or normal saline for four weeks. Then quantitative analysis of CRF in the lumbosacral spinal cord and brain of rats were achieved by immunohistochemical method and computerized image system. **Result:** The sensitivity of the groups being treated with Tongxie prescription were much lower than the model groups( $P < 0.01$ ). The immunohistochemical method showed that CRF was expressed in the lumbar intumescencia of spinal cord, hypothalamus and the diaphragmatic surface of third ventricle of cerebrum. The CRF positive index of the model groups was higher than that of the blank group ( $P < 0.01$ ). The CRF positive index of the healing groups was lower than that of the model groups ( $P < 0.01$ ). The CRF positive index of the healing groups was higher than that of the blank group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The two model rats evoked by two different stimulation both appeared visceral hypersensitivity state. CRF is related to stress. The increase of CRF expression in the lumbar intumescencia of spinal cord, hypothalamus and the diaphragmatic surface of third ventricle of cerebrum showed that CRF is critical to the introduce of stimulus signal of viscera. Tongxie prescription can significantly decrease CRF expression. This is one mechanism to decrease sensitivity of hypersensitive viscera rats.

[Key words] Tongxie prescription; corticotropin releasing factor; hypersensitive viscera; hypothalamus; third ventricle of cerebrum; spinal cord

doi: 10.4268/cjmm20101522

[责任编辑 张宁宁]