



肠易激综合征母婴分离模型应用进展

林泽斯, 王洪琦

(广州中医药大学基础医学院, 广州 510405)

【摘要】 作为一种重要的生命早期刺激方式, 出生后至断乳前的母婴分离刺激已被证实在成年后能够模拟肠易激综合征胃肠道症状及精神症状。利用母婴分离建立的肠易激动物模型, 因其同时模拟了肠易激综合征中枢精神症状及外周胃肠道症状, 成为当前研究肠易激综合征生物学机制的一个常用模型。文章综合整理母婴分离对啮齿类动物神经发育及胃肠道发育的影响, 对该模型运用于研究肠易激综合征机制的进展稍作总结, 以表明母婴分离可以模拟大部分肠易激综合征的外周及中枢表现, 证实了该模型模拟脑肠轴异常造成的肠易激综合征的可行性, 为采用该模型进行肠易激综合征相关研究提供一定的理论支持。

【关键词】 母婴分离; 动物模型; 肠易激综合征

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015)04-0434-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.04.020

Review of the application of neonatal maternal separation model in irritable bowel syndrome (IBS) studies

LIN Ze-si, WANG Hong-qi

School of Fundamental Medical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

【Abstract】 The neonatal maternal separation (NMS) model has been ubiquitously used in studies of irritable bowel syndrome (IBS), which mimics the disease characterized by visceral hypersensitivity, and GI dysmotility and mental disorder. This minireview focuses on the features and certain pathological mechanism of the animal models.

【Key words】 Neonatal maternal separation; Animal model; Irritable bowel syndrome, IBS

1 肠易激综合征概述

肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome, IBS) 是以腹痛或腹部不适, 大便习惯改变 (腹泻, 或便秘或交替发生), 伴随一系列胃肠道症状 (如矢气, 里急后重感) 及精神症状 (如紧张, 抑郁, 焦虑) 等为特征的功能紊乱性疾病。常见的病理原因有胃肠道功能紊乱、精神因素、内脏痛觉高敏、肠道感染及菌群失调等。IBS 的诊断以症状学为依据, 根据粪便性状或排便习惯的不同主要分为腹泻型 (IBS-D)、便秘型 (IBS-C)、混合型或不确定型 (IBS-M/IBS-A), 其诊断建立在排除器质性疾病的基础上 (罗马 III 诊断标准), 神经性因素的复杂性使得其病理机制

仍未阐明, 也因此对 IBS 的治疗一直缺乏有效的手段。

2 母婴分离模型概述

母婴分离 (maternal separation, MS) 或称母爱剥夺 (maternal deprivation, MD) 是一种早期生活应激源, 大部分研究通过啮齿类动物 (大鼠或小鼠) 断奶前 (出生后 1~21 d) 将仔鼠和母亲长时间地 (1~24 h) 分开进行造模。新生幼仔与母亲及同窝仔鼠的相互作用被称作新生啮齿类的社会环境, 这个社会环境中母鼠与同窝仔鼠的交流对仔鼠个体的成长有着重要影响。由于剥夺时间较长, 造成严重的环境剥夺以致影响动物行为及神经发育, 神经递质系统

如多巴胺、5-羟色胺的释放紊乱,脑源性神经营养因子的增减及神经内分泌系统的改变,多用于神经系统或精神疾病,如抑郁症,精神分裂症的研究^[1]。在最早期一系列的母婴分离模型与胃肠功能疾病的研究中,研究人员在动物模型中发现,母婴分离会导致胃溃疡的风险增加,且早期离乳会加重应激性溃疡的形成^[2-4]。而后越来越多的实验证明,该模型动物具有肠道敏感性增高,肠道运动加快等腹泻倾向,且行为学上伴有抑郁的表现^[5,6],能够较好地模拟与临床上 IBS-D 患者的症状,因此被运用于 IBS 的研究。但该模型存在动物个体差异性较大,影响造模的影响因素较多的特点,在很多研究中常必须叠加其他形式的应激才能更全面地模拟 IBS 的腹痛腹泻症状。

3 母婴分离模型在 IBS 研究中的意义

IBS 病人在发病时常伴随精神症状,如紧张、焦虑或抑郁等,反映了肠易激综合征病人对应激应付的能力受损,机制涉及中枢神经系统及脑肠轴的功能改变^[5,7,8]。早期生活环境对成年后应激反应有着深刻影响^[9-12],研究发现早期发育阶段的负性生活事件会增加疾病的易感性^[13,14],这其中包括了肠易激综合征^[15]。研究表明在未成年时早期发育阶段施加应激能够对大鼠成年后的应激处理产生影响,新生期机械刺激如新生期重复结肠扩张^[16,17],暴露于化学或炎性刺激,如内毒素^[18-20]等,以及心理行为刺激如母婴分离,会造成长期或持久以及成年后对应激的“过度反应”。虽然施加各种应激的时间点或强度有所不同,但都出现了一定的类似 IBS 的病理特征,如对新出生后 1 到 3 周的大鼠实施结肠扩张导致慢性的肠道异常疼痛 (allodynia) 或痛觉高敏 (hyperalgesia)^[17];出生后第 3 和第 5 天施加 LPS 感染造成了大鼠的行为改变^[18];在大鼠出生后的第 1 周进行低浓度的沙门氏菌内毒素的感染导致长期的 HPA 轴反应改变^[18]。而母婴分离应激是能够最完全地模拟 IBS 包括内脏痛觉敏感增高,肠道动力紊乱,肠道通透性及菌群变化,成年后抑郁或焦虑倾向的高易感性以及 HPA 轴失调等特征的模型。但值得注意的是,目的是模拟肠易激综合征症状的母婴分离造模时应注意在啮齿类动物的新生期(即出生后 2~14 d 左右)施加应激造模更为可行,因为有报道指出,在大鼠的青少年期(出生后 28~41d)连续两周的社会隔离饲养对大鼠成年后各项所检测的

抑郁样和焦虑样行为均缺乏明显的长期作用^[21],不能够很好地模拟 IBS 中抑郁和焦虑样行为,出生后 2 周内的新生期是中枢及外周神经系统发育肠道免疫系统等生理系统发育以及肠道菌群定植形成的一个重要时期,对其躯体及内脏感觉神经可塑性会产生持久影响^[5]。

4 母婴分离模型中与肠易激综合征有关的生理病理学改变

4.1 母婴分离模型中脑肠轴功能的变化

脑肠轴 (gut-brain axis, GBA) 是将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经-内分泌网络。胃肠道受中枢神经系统 (CNS)、肠神经系统 (ENS) 及自主神经共同支配,受 3 个层次的神经调控,第一层为 ENS 的局部调控,分为肠肌间神经丛支配的肠道平滑肌运动及肠黏膜下神经丛调控的肠黏膜感觉、分泌及吸收。ENS 属于相对独立的体系,被誉为人体的“第二大脑”。第二层为椎前神经节,其接受和调控来自 ENS 和 CNS 两方面的信息。第三层是 CNS,由脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息,整合后由植物神经系统和神经-内分泌系统将其调控信息传递至 ENS 或直接作用于胃肠效应细胞,对平滑肌、腺体、血管起调节作用。这三个层次的神经调控是实现脑-肠轴功能的结构基础^[22-24]。

母婴分离模型对脑肠轴的改变体现在对中枢神经系统发育、神经递质及神经内分泌功能改变的影响上^[1]。在中枢神经系统方面,母婴分离大鼠在遇到应激时脑内会分泌更多的多巴胺,脑内 5-羟色胺的代谢率提高活动增强。母婴分离会导致大鼠脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 发生变化,且变化的趋势与分离的时间密切相关,BDNF 作为神经营养因子参与了神经元的增殖、分化及营养,对突触的可塑性以及形态维持有着重要作用。BDNF 介导的中枢神经的可塑性改变可能是生命早期精神因素对成年后产生或加重 IBS 的重要原因。母婴分离导致 BDNF 的变化可能参与调节了其所诱发的神经递质系统发育异常的中枢机制。

神经可塑性是指神经系统连接重构的能力和对微环境改变的适应能力。母婴分离模型造成的神经可塑性改变不仅发生在 CNS,也同样发生在 ENS,例如赵敏等^[25]报道新生期母婴分离可以引起大鼠内脏高敏感过程中结肠神经可塑性的长期改变。体现

在肠神经结构改变,神经元肥大和增生、胶质细胞与神经元的比例增高。新生期母婴分离组黏膜下神经丛、肌间神经丛神经递质 P75 和 TrkA 表达较正常组均明显增加。ChAT 在肌间神经丛表达明显增加, VIP 在黏膜下神经丛表达降低, nNOS 在肌间神经丛表达增高。

神经内分泌功能的改变是应激反应的主要表现,研究观察到下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)的易化现象在未成年期招受创伤的 IBS 病人中发生^[26-31],其中涉及糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)通路以及大脑边缘系统杏仁核的异常。母婴分离也被证实对 HPA 轴有影响。啮齿类动物从出生到第 14 天的新生期为应激低反应期(stress hyporesponsive period, SHRP),其特征是促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)对大部分应激源呈现低反应^[32, 33]。母鼠与仔鼠的交流是这种生理性抑制产生的重要原因,而母婴分离能够消除这种生理性抑制,引起 HPA 轴对应激的高反应性并可能维持至成年^[34-36]。促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的合成分泌增多及糖皮质激素水平增高,可能给神经系统尚处在发育期的新生大鼠中枢神经系统的正常发育造成广泛且长期的伤害。在这一时期经受短暂的有害性刺激可以引起神经痛觉传导通路长时期的过敏,成年后肠道仍处于感觉过敏状态^[11, 37, 38]。这一病理生理改变与 IBS 病人相类似,很好地模拟了 IBS 过程中 HPA 的改变及内脏高敏感状态。

母婴分离模型对脑肠轴的另一个影响体现在肠道动力紊乱方面。研究表明母婴分离能够通过上调结肠平滑肌细胞 L-型钙离子通道的表达促进结肠运动导致结肠动力紊乱^[39]。

4.2 母婴分离模型肠道菌群改变

有研究表明,母婴分离会对幼崽的微生物定植及发展产生影响,这一现象与宿主肠道屏障功能的改变有关^[40]。动物进行母婴分离后对消化道对炎症刺激的敏感性升高的同时伴随着肠道通透性的增高,生命早期的微生物定植群落也发生变化,这其中的原因可能是因为母婴分离引起短暂的肠黏膜屏障通透性增高进而使大量的细菌粘附并进入到肠上皮中^[41],造成菌群异位。母婴分离所引起的神经生长因子(nerve growth factor, NGF),促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF),和肥大细胞(mast cell)的增多^[41-43],以及一些神经调节

物质如细胞因子和蛋白酶类等的释放^[44-46],被认为是肠黏膜屏障通透性增高并造成肠道功能紊乱的可能原因。母婴分离动物模型造模时间在菌群定植的过程中,处于神经系统发育时期,消化道微生物群落尚未稳定,免疫系统也未成熟,复杂的生理改变使应激与肠道菌群改变的关系特别是其菌群改变与症状的出现机制孰因孰果未能阐明。母婴分离应激不仅造成肠道上皮细胞功能和粘液分泌的变化及消化道运动能力的变化,有研究表明应激激素如去甲肾上腺素在消化道内的释放选择性地刺激某种特定的细菌生长,并影响其对肠道黏膜的粘附能力,直接导致菌群的变化^[47]。

尽管母婴分离模型肠道菌群的改变已有报道^[48, 49],但并未有一致的结果证明其菌群变化的规律,也并未找出与母婴分离应激绝对相关的某类菌群,且物种之间菌群差异性的存在使得研究菌群与肠易激症状的关系变得尤为困难,虽然如此,可以肯定的是 IBS 的发生与菌群的改变息息相关,且菌群的改变并不是单一作用的因素,而是与肠道屏障功能(包括机械屏障、免疫屏障、化学屏障)相互作用的结果。

5 母婴分离模型应用于肠易激综合征研究现状

正由于母婴分离模型在神经发育至关重要的幼年期施加生理性的应激以能够对中枢神经系统,肠神经系统及脑肠轴产生长期影响,能够更全面持久地模拟 IBS 过程中内脏运动与感觉、肠道菌群、躯体行为、精神症状的病理变化,该造模方法近年来越来越多地应用于肠易激综合征的生理病理及药理研究^[5]。

在腹泻型肠易激综合征(IBS-D)病理机制的研究中,通过单一母婴分离模型或合并其他应激模型^[50-52]来模拟腹泻型肠易激综合征的症状或者中医学中肝郁脾虚的症状,取得稳定的造模结果,且多因素大鼠模型总体模拟效果优于单因素大鼠模型^[53]。研究发现,母婴分离模型导致内脏痛觉高敏的机制众多,包括肠道黏膜低度炎症^[54]、肠道屏障功能受损^[42]、肠道肥大细胞增多^[55]、脑肠轴功能失调如结肠黏膜神经递质如 5-HT 增多或 5-HT 阳性细胞增多^[56-58]、NO 增多,脑组织海马区 BDNF 增高^[59],中缝背核和脊髓背角 c-fos 免疫反应阳性细胞增加^[60],中枢神经系统 CRF 受体 mRNA 表达升高^[61],肠神经系统可塑性改变^[62]及中枢神经可塑

性改变^[63]等,这些发在现临床样本中得到不同程度的证实,与 IBS 病人的临床研究结果基本吻合^[64]。

在治疗 IBS-D 的药理机制研究中,虽有单独采用母婴分离模型研究中药复方或单体治疗肠道痛觉高敏及肠动力紊乱的实验^[65, 66],但大部分的实验多采用母婴分离与其他形式的应激,包括幼年期(出生后 2 周前)或成年期(出生后 56d)应激^[67]等叠加的方法,更全面地模拟 IBS-D 的症状,从改善上述病理改变的角度来研究药物对 IBS 的治疗机制。

6 母婴分离影响因素

影响母婴分离造模的因素有以下几点:一是不同的母婴分离造模时的频率与持续时间对成年后应激反应有区别。出生后 2~14 d,每天 15 min 的简短分离,会降低仔鼠成年后 HPA 轴对应激的反应能力^[68, 69],而每天 3 h 以上的分离,则出现相反的结果,并且出现内脏高敏感反应,成年期阿片类受体介导的痛觉抑制作用减弱的现象^[70];二是实验动物性别影响,尽管大多数实验为避免性激素影响大多采用雄性鼠仔进行实验,但有报道指出,母婴分离雄鼠的肠道敏感性增高不及母鼠明显,且母鼠与整窝老鼠的分离造成肠道症状的效果优于只与一半数量鼠仔分离,表明分离的方式对造模也有影响^[71],这与临床上流行病学显示 IBS 女性较为易感比较吻合。

综上所述,啮齿类动物母婴分离模型能够持久稳定地模拟肠易激综合征从外周到神经系统及脑肠轴失调的症状,是肠易激综合征机制及治疗药物的药理研究的良好动物模型。

参 考 文 献

- [1] 薛晓芳,李曼,王玮文,等. 母婴分离的动物模型及其神经生物学机制[J]. 心理科学进展 2013, 21(06): 990-998.
- [2] Ackerman SH, Hofer MA, Weiner H. Early maternal separation increases gastric ulcer risk in rats by producing a latent thermoregulatory disturbance[J]. Science 1978, 201(4353): 373-376.
- [3] Ackerman SH, Hofer MA, Weiner H. Predisposition to gastric erosions in the rat: behavioral and nutritional effects of early maternal separation[J]. Gastroenterology 1978, 75(4): 649-654.
- [4] Glavin GB, Pare WP. Early weaning predisposes rats to exacerbated activity-stress ulcer formation[J]. Physiol Behav, 1985, 34(6): 907-909.
- [5] Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, et al. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: contribution of neonatal stress models[J]. Pediatr Res, 2007, 62(3): 240-245.
- [6] Larauche M, Mulak A, Tache Y. Stress-related alterations of visceral sensation: animal models for irritable bowel syndrome study[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2011, 17(3): 213-234.
- [7] Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease[J]. Gut 2000, 47(6): 861-869.
- [8] Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, et al. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction[J]. Gut 1992, 33(6): 825-830.
- [9] Seckl JR. Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction[J]. Prog Brain Res 2008, 167: 17-34.
- [10] Heim C, Newport DJ, Wagner D, et al. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis[J]. Depress Anxiety 2002, 15(3): 117-125.
- [11] Caldji C, Francis D, Sharma S, et al. The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat[J]. Neuropsychopharmacology 2000, 22(3): 219-229.
- [12] Anisman H, Zaharia MD, Meaney MJ, et al. Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? [J]. Int J Dev Neurosci, 1998, 16(3-4): 149-164.
- [13] Michaels CC, Holtzman SG. Enhanced sensitivity to naltrexone-induced drinking suppression of fluid intake and sucrose consumption in maternally separated rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2007, 86(4): 784-796.
- [14] Tyler K, Moriceau S, Sullivan RM, et al. Long-term colonic hypersensitivity in adult rats induced by neonatal unpredictable vs predictable shock[J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(9): 761-768.
- [15] Bradford K, Shih W, Videlock EJ, et al. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome[J]. Clin Gastroenterol Hepatol 2012, 10(4): 385-390 e381-383.
- [16] Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development[J]. Gastroenterology, 2000, 119(5): 1276-1285.
- [17] Lin C, Al-Chaer ED. Long-term sensitization of primary afferents in adult rats exposed to neonatal colon pain[J]. Brain Res, 2003, 971(1): 73-82.
- [18] Shanks N, Windle RJ, Perks PA, et al. Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(10): 5645-5650.
- [19] Breivik T, Stephan M, Brabant GE, et al. Postnatal lipopolysaccharide-induced illness predisposes to periodontal disease in adulthood[J]. Brain Behav Immun, 2002, 16(4): 421-438.
- [20] Boisse L, Spencer SJ, Mouihate A, et al. Neonatal immune challenge alters nociception in the adult rat[J]. Pain 2005, 119(1-3): 133-141.
- [21] 管西婷,谢希,罗晓敏,等. 青少年期社会隔离和不确定性应激对大鼠成年后情绪行为的影响. 中国神经精神疾病杂志 2011, 37(07): 406-409.

- [22] Okumura T. [Brain-gut interaction in the pathophysiology of IBS] [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2014, 111(7): 1334–1344.
- [23] De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders [J]. Gut Microbes, 2014, 5(3): 419–429.
- [24] Harris ML, Aziz Q. Brain-gut interaction in irritable bowel syndrome [J]. Hosp Med, 2003, 64(5): 264–269.
- [25] 赵敏, 郭友逢, 张萌, 等. 肠易激综合征早期生活事件模型下的大鼠结肠肠神经可塑性研究 [J]. 解剖学研究 2013, 35(02): 120–125.
- [26] Bonaz B, Baciú M, Papillon E, et al. Central processing of rectal pain in patients with irritable bowel syndrome: an fMRI study [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(3): 654–661.
- [27] Naliboff BD, Berman S, Chang L, et al. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli [J]. Gastroenterology, 2003, 124(7): 1738–1747.
- [28] Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls [J]. Gut, 2004, 53(11): 1595–1601.
- [29] Tottenham N, Hare TA, Quinn BT, et al. Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation [J]. Dev Sci, 2010, 13(1): 46–61.
- [30] Sung IK. [Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker?] [J]. Korean J Gastroenterol, 2006, 48(2): 140–142.
- [31] Wilkinson PO, Goodyer IM. Childhood adversity and allostatic overload of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a vulnerability model for depressive disorders [J]. Dev Psychopathol, 2011, 23(4): 1017–1037.
- [32] Rosenfeld P, Suchecki D, Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1992, 16(4): 553–568.
- [33] Sapolsky RM, Meaney MJ. Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period [J]. Brain Res, 1986, 396(1): 64–76.
- [34] Cirulli F, Francia N, Berry A, et al. Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33(4): 573–585.
- [35] Stanton ME, Gutierrez YR, Levine S. Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats [J]. Behav Neurosci, 1988, 102(5): 692–700.
- [36] Rots NY, de Jong J, Workel JO, et al. Neonatal maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine [J]. J Neuroendocrinol, 1996, 8(7): 501–506.
- [37] Levine S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat [J]. Physiol Behav, 2001, 73(3): 255–260.
- [38] Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV, et al. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience [J]. Prog Brain Res, 2000, 122: 81–103.
- [39] Zhang M, Leung FP, Huang Y, et al. Increased colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome is associated with up-regulation of L-type calcium channels in colonic smooth muscle cells [J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(5): e162–170.
- [40] Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease [J]. Gastroenterology, 2009, 136(6): 2003–2014.
- [41] Gareau MG, Jury J, Yang PC, et al. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance [J]. Pediatr Res, 2006, 59(1): 83–88.
- [42] Soderholm JD, Yates DA, Gareau MG, et al. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283(6): G1257–1263.
- [43] Barreau F, Cartier C, Ferrier L, et al. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats [J]. Gastroenterology, 2004, 127(2): 524–534.
- [44] Coelho AM, Vergnolle N, Guiard B, et al. Proteinases and proteinase-activated receptor 2: a possible role to promote visceral hyperalgesia in rats [J]. Gastroenterology, 2002, 122(4): 1035–1047.
- [45] Berin MC, Yang PC, Ciok L, et al. Role for IL-4 in macromolecular transport across human intestinal epithelium [J]. Am J Physiol, 1999, 276(5 Pt 1): C1046–1052.
- [46] Ferrier L, Mazelin L, Cenac N, et al. Stress-induced disruption of colonic epithelial barrier: role of interferon-gamma and myosin light chain kinase in mice [J]. Gastroenterology, 2003, 125(3): 795–804.
- [47] Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2014, 146(6): 1500–1512.
- [48] O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses [J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(3): 263–267.
- [49] Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys [J]. Dev Psychobiol, 1999, 35(2): 146–155.
- [50] 唐洪梅, 何嘉仑, 闫雪, 等. 醋酸刺激加母婴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): 19–21.
- [51] Bian ZX, Qin HY, Tian SL, et al. Combined effect of early life stress and acute stress on colonic sensory and motor responses through serotonin pathways: differences between proximal and distal colon in rats [J]. Stress, 2011, 14(4): 448–458.
- [52] 涂星, 柴玉娜, 唐洪梅, 等. 肝郁脾虚型肠易激综合征便秘

- 大鼠模型的建立和评价 [J]. 中国实验动物学报 2015, 23 (01): 30–34.
- [53] 张庆业, 范丽霞, 闫雪, 等. 六组肠易激综合征大鼠模型的建立及其症状学评价 [J]. 海峡药学, 2012, 24(09): 20–23.
- [54] 林剑, 王承党. 早期母婴分离对成年大鼠内脏感觉和肠道炎症的影响 [J]. 胃肠病学 2013, 18(03): 154–158.
- [55] van den Wijngaard RM, Stanisor OI, van Diest SA, et al. Peripheral alpha-helical CRF (9–41) does not reverse stress-induced mast cell dependent visceral hypersensitivity in maternally separated rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(3): 274–282, e111.
- [56] 石卿, 赵云, 梅竹松, 等. 5-羟色胺与褪黑素在母婴分离致腹泻型肠易激综合征模型大鼠中的表达 [J]. 军事医学, 2013, 37(08): 604–608.
- [57] 任天华, 胡品津, 胡志远, 等. 新生期母婴分离对大鼠成年后结直肠扩张后 5-羟色胺表达的影响 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2004, 25(03): 234–236.
- [58] 沈忠飞, 郭燕君. 5-羟色胺系统在肠易激综合征内脏感觉过敏机制中的作用研究 [J]. 吉林医学, 2012, 33(10): 2021–2022.
- [59] 赵宏宇, 陈飞雪, 曹静, 等. 脑组织海马区脑源性神经营养因子在焦虑调节内脏高敏感中的作用 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2014, 52(03): 33–36.
- [60] 沈忠飞, 郭连军. c-fos 基因在内脏高敏感大鼠中的表达 [J]. 现代农业科技, 2012, (02): 314–320.
- [61] Tjong YW, Ip SP, Lao L, et al. Neonatal maternal separation elevates thalamic corticotrophin releasing factor type 1 receptor expression response to colonic distension in rat [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(2): 215–220.
- [62] 赵敏, 李智. 神经生长因子通路调节大鼠结肠的肠神经系统可塑性 [J]. 热带医学杂志 2013, 13(11): 1334–1337.
- [63] Tsang SW, Zhao M, Wu J, et al. Nerve growth factor-mediated neuronal plasticity in spinal cord contributes to neonatal maternal separation-induced visceral hypersensitivity in rats [J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(4): 463–472.
- [64] 杜丽东, 吴国泰, 刘峰林, 等. 肠易激综合征大鼠模型的复制与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(06): 43–48.
- [65] Bian ZX, Zhang M, Han QB, et al. Analgesic effects of JCM-16021 on neonatal maternal separation-induced visceral pain in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(7): 837–845.
- [66] Zhang XJ, Chen HL, Li Z, et al. Analgesic effect of paeoniflorin in rats with neonatal maternal separation-induced visceral hyperalgesia is mediated through adenosine A(1) receptor by inhibiting the extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) pathway [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 94(1): 88–97.
- [67] Yang C, Zhang SS, Li XL, et al. Inhibitory effect of TongXie-YaoFang formula on colonic contraction in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(10): 2912–2917.
- [68] Levine S. Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats [J]. *Science*, 1967, 156(3772): 258–260.
- [69] Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1993, 18(3): 195–200.
- [70] Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, et al. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(2): G307–316.
- [71] Rosztoczy A, Fioramonti J, Jarmay K, et al. Influence of sex and experimental protocol on the effect of maternal deprivation on rectal sensitivity to distension in the adult rat [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2003, 15(6): 679–686.

[收稿日期] 2015-04-01