

- in drug disposition in animals during an acute phase response: a mini-review[J]. Vet Q, 2000, 22(1):17-20
- 3 鞠美华, 李燕. 双环醇在大鼠和人肝微粒体的代谢[J]. 药理学学报, 2005, 40(2):111-116
- 4 钟济华. 药物因素对 CYP3A 基因的调控[J]. 上海交通大学学报, 2008, 28(4):458-461
- 5 Lu H, Li Y. Effects of bicyclol on aflatoxin B<sub>1</sub> metabolism and hepatotoxicity in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(10):942-945
- 6 Back D, Sekar V, Hoetelmans RM. Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions[J]. Antivir Ther, 2008, 13(1):1-13
- 7 于英男, 郭江, 李烨, 等. 双环醇对刀豆蛋白 A 引起肝损伤小鼠肝脏基因表达谱的影响[J]. 药理学报, 2008, 43(6):596-600
- 8 李越, 李燕. 双环醇对组成型雄甾烷受体和孕烷 X 受体介导的 CYP3A4 和 CYP2B6 转录的调控[J]. 中国药理通讯, 2009, 26(2):57
- 9 Sun G, Thai SF, Lambert GR, *et al.* Fluconazole-induced hepatic cytochrome P450 gene expression and enzymatic activities in rats and mice [J]. Toxicol Lett, 2006, 164(1):44-53
- 10 Yu HY, Wang BL, Zhao J, *et al.* Protective effect of bicyclol on tetracycline-induced fatty liver in mice[J]. Toxicology, 2009, 261(3):112-118
- 11 姚晓敏, 李燕, 程桂芳. 双环醇对大鼠肝脏缺血再灌注损伤和肝脏再生的保护作用及机制研究[D]. 北京:中国医学科学院药物研究所, 2009
- 12 Kakizaki S, Yamazaki Y, Kosone T, *et al.* Gene expression profiles of drug-metabolizing enzymes and transporters with an overexpression of hepatocyte growth factor[J]. Liver Int, 2007, 27(1):109-119
- 13 Yu AM, Haining RL. Expression, purification, and characterization of mouse CYP2d22[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(7):1167-1174
- 14 扈金萍, 陈晖, 李燕. 双环醇对大鼠 CYP450 同工酶及 II 相酶的影响[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(4):340-348
- 15 张伟霞, 周宏源. P-糖蛋白介导的药代动力学及其药物相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(2):139-143
- 16 谭玮, 李燕. CYP450 和 P-糖蛋白与双环醇及布格呋喃的相互作用[D]. 北京:中国医学科学院药物研究所, 2008
- 17 鲁小算, 李燕. 双环醇控释制剂临床前药代动力学研究及肠道 P-糖蛋白对双环醇吸收的影响[D]. 北京:中国医学科学院药物研究所, 2004
- 18 谭玮, 李燕. CYP3A 和 P-gp 对双环醇在大鼠小肠吸收的影响[J]. 中国药理通讯, 2007, 24(3):43
- 19 Tan W, Wang B, Zhao J, *et al.* Pharmacokinetics of bicyclol in rats with acute hepatic failure[J]. Xenobiotica, 2008, 38(11):1399-1409
- 20 孙忠实. 基因多态性对药酶和药物代谢的影响[J]. 中国处方药, 2008, 12(81):64-65
- 21 王若伦, 叶晓光, 叶丽卡. CYP3A5 基因型对双环醇治疗慢性乙型肝炎疗效的影响[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(4):329-332
- 22 张洁, 孟琳, 黄淑萍, 等. 双环醇对异烟肼在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(15):1273-1276
- 23 黄淑萍, 张洁, 吴狄. 双环醇对利福平大鼠体内药动学的影响[J]. 中国药房, 2009, 20(19):1466-1467
- 24 黄淑萍, 吴狄, 张洁, 等. 双环醇对利福平和异烟肼在大鼠体内药代动力学的影响[J]. 天津药学, 2010, 22(2):4-7
- 25 谷雨, 王宝莲, 李燕. 大鼠多次口服双环醇和拉米夫定后对血浆药代动力学的相互影响[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(7):30-34

(收稿:2010-08-02)

## 大黄素促胃肠动力机制研究概况

蒋 军 张 勤

胃肠道的运动由交感-副交感神经、胃肠道激素、炎性介质及内外源性阿片类药物等因素共同控制;麻醉、手术以及镇静镇痛类药物可通过影响上述之一或多个因素对胃肠运动功能产生较大影响<sup>[1]</sup>。而术后早期促肠蠕动,可加速胶原合成,促进吻合口周边新生血管形成,减轻胃肠道水肿和炎症,减少并发症,加快术后康复,缩短住院时间。《本草纲目》

曰:“大黄荡涤肠胃,推陈出新,通利水谷,调中化食,安和五脏之功”。大黄素(Emodin, 6-甲基-1,3,8-三羟基蒽醌)属蒽醌衍生物,是大黄属、蓼属、鼠李属和番泻叶等多种中药的有效成分。现代医学认为,大黄素具有诸多药理作用,如抗炎抑菌、免疫调节、抗氧化、抑制胰酶活性、抑制肝纤维化、利胆、保护肝肾脏、调节胃肠运动、抗胃溃疡、抗内毒素血症、抗肿瘤、舒张血管、抑制血小板聚集、改善微循环等<sup>[2,3]</sup>。大量动物实验已证实大黄素能够明显调节胃肠道平滑肌运动,是目前临床上用于缓泻的药物如麻子仁丸、苁蓉通便口服液、大黄通便胶囊、大黄便秘散等有效成分之一<sup>[3,4]</sup>。

基金项目:浙江省中医药科技计划项目重点研发计划(2005Z002)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第一临床医学院(蒋军);310014 杭州,浙江省人民医院(张勤)

通讯作者:张勤,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:hzt166cn@163.com

## 一、调控信号通道

1.  $K^+$  通道:钾通道通过维持静息膜电位,影响基本电节律以及动作电位来控制胃肠平滑肌的收缩活动。在肠道平滑肌细胞膜存在电压依赖性钾离子通道( $K_V$ )、钙离子依赖性钾离子通道( $K_{Ca}$ )、ATP 敏感的钾离子通道( $K_{ATP}$ )等多种钾通道。大黄素能加强豚鼠结肠平滑肌细胞电活动和收缩活动且与剂量相关呈双向调节,通过调节细胞内能量代谢水平和降低膜对  $K^+$  的通透性发挥作用,其作用与格列苯脲相似而与四乙胺和氯化钡显著不同,表明大黄素的作用机制与抑制膜  $K_{ATP}$  通道的活性相关<sup>[5]</sup>。李世英等<sup>[6]</sup>研究大黄素对大鼠近端结肠  $K_V$  的影响,结果显示大黄素可浓度依赖性地延迟整流型钾通道及抑制快速激活型钾电流,认为此种作用可能是其增强结肠平滑肌细胞电兴奋性收缩活动的机制之一。Zhang 等对大黄素影响便秘小鼠小肠运动作用的研究显示大黄素灌胃可以明显增强小鼠小肠炭末推进运动;高糖 K-H 液配制的大黄素 0.2g/kg、0.4g/kg、0.8g/kg 和 1.6g/kg 均可明显降低小鼠离体小肠 PD(电解质穿过小肠上皮使小肠黏膜侧和浆膜侧产生的电位差简称 PD),而无糖 K-H 液配制的大黄素则无此作用,说明大黄素促进小肠蠕动的作用与其抑制 Na-K-ATP 酶的活性有关,通过降低小肠上皮细胞对葡萄糖、氨基酸和  $Na^+$  等的主动转运,增高肠内压力从而刺激肠壁使其反射性增强推进蠕动幅度<sup>[7]</sup>。

2.  $Ca^{2+}$  通道:以往研究证实大黄素可促进豚鼠结肠带平滑肌细胞收缩活动,除与抑制钾离子通道电流相关外,可能还与增加细胞内钙离子浓度有关<sup>[8]</sup>。实验运用  $Ca^{2+}$  荧光染色证实  $Ca^{2+}$  是细胞间连接和信号传递的重要成分,大黄素可明显增加胞质  $Ca^{2+}$  的平均荧光强度值,即升高胞质  $Ca^{2+}$  水平<sup>[4,9]</sup>。靳珠华等<sup>[10]</sup>研究表明大黄素对离体豚鼠肠管具有双向调节作用:当浓度  $< 29.6 \mu\text{mol/L}$  时收缩幅度随剂量增加而增加; $> 29.6 \mu\text{mol/L}$  时大黄素收缩幅度逐渐减弱直至停止,提出这可能与大黄素在小剂量时有促进细胞内钙释放和外钙内流,大剂量时络合钙离子有关。细胞外钙进入细胞内的主要通道是细胞膜电压依赖性钙通道,而细胞内钙库存在两种钙释放通道:三磷酸肌醇受体( $IP_3R$ )和 ryanodine 受体( $RyR$ )<sup>[11]</sup>。大黄素可直接增强低钙克氏液中处于收缩抑制状态下的大鼠离体胃平滑肌条的电兴奋性,缩短膜电位的波动周期,导致平滑肌收缩频率加快,表明大黄素对大鼠离体胃平滑肌条的收缩性也具有促进作用且受到

细胞外  $Ca^{2+}$  浓度变化的调节,并在一定浓度范围( $50 \mu\text{mol/L}$ )内具剂量依赖性<sup>[12]</sup>。 $Ca^{2+}$  参与下肌球蛋白轻链激酶(MLCK)催化肌球蛋白轻链的钙依赖性磷酸化是平滑肌调节的主要机制,其通过分解 ATP 与肌动蛋白相互作用而产生收缩<sup>[13]</sup>。大黄素可通过 MLCK 信号途径收缩平滑肌细胞,而 MLCK 抑制剂和蛋白激酶 C 抑制剂均可明显抑制其所引起的收缩反应,其机制可能是通过 MLCK 信号途径和钙敏感性蛋白激酶 C 信号途径介导作用于肌质网上  $IP_3$  和  $RyR$  受体从而升高  $Ca^{2+}$  浓度<sup>[4,11]</sup>;这也是大黄素直接收缩细菌性腹膜炎所致多器官功能不全综合征大鼠结肠平滑肌肌条和平滑肌细胞的作用途径之一<sup>[14]</sup>。其后,有研究发现 MLCK 抑制剂能抑制所有大黄素对肌球蛋白  $Mg^{2+}$ -ATP 酶活性和肌球蛋白磷酸化程度的调节作用,且无论肌动蛋白是否存在,大黄素( $2 \sim 32 \mu\text{mol/L}$ )均可浓度依赖性、选择性地增加已磷酸化的肌球蛋白  $Mg^{2+}$ -ATP 酶活性,从而影响胃平滑肌肌球蛋白的功能<sup>[13]</sup>。

3.  $Cl^-$  通道:氯离子( $Cl^-$ )通道是平滑肌组织中非常重要且与收缩密切相关的离子通道,其参与细胞膜电位调控,体液调节和信号转导。结肠上皮  $Cl^-$  在维持和调节胃肠道的正常生理功能具有重要意义,徐敬东等<sup>[15]</sup>研究发现钠离子通道阻断剂并不影响大黄素对结肠短路电流的增强作用而去除胞外  $Cl^-$  或使用  $Cl^-$  通道阻滞剂后则明显降低,推测大黄素引起的短路电流变化与  $Cl^-$  的分泌增加有关,可能是由于结肠上皮增加分泌  $Cl^-$ ,升高肠腔中渗透压为水的出胞提供了动力而产生导泻作用。钙离子激活的氯离子通道( $Cl_{Ca}$ )与细胞内钙离子浓度增加引起平滑肌细胞收缩密切相关,兴奋  $Cl^-$  通道可使细胞膜产生去极化,引起细胞和平滑肌收缩。Xu 等<sup>[16]</sup>实验观察到大黄素可呈剂量依赖方式增强大鼠近端结肠  $Cl_{Ca}$  电流,明显增强离体结肠平滑肌肌张力;而 Gi 蛋白信号途径抑制剂可明显抑制蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 从而进一步抑制  $Cl_{Ca}$ ;由此推断大黄素促进结肠收缩可能是通过兴奋 Gi/Go 蛋白信号传导途径,进而兴奋  $Cl_{Ca}$  通道电流导致离体结肠平滑肌收缩增强。

## 二、调节起搏细胞

Cajal 间质细胞(ICC)是胃肠慢波活动的起搏和传播者,同时对神经递质等生物活性物质影响平滑肌收缩起着中间调节作用,其损伤可能是胃肠运动紊乱的重要原因<sup>[17]</sup>。李春穴等通过大黄素对体外培养 ICC 钙离子振荡的影响,发现体外培养 ICC 具有慢波

起搏的功能,大黄素可短期(2h)明显增强 ICC 钙离子振荡频率和振幅从而提高肠蠕动频率,认为这可能与早期应用大黄泻下作用密切相关<sup>[9]</sup>。ICC 离体培养实验认为<sup>[18]</sup>,虽然大黄素(0.001%~2%)可使 ICC 细胞膜完整性受损,导致胞内离子( $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{K}^+$ )外流及 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶失活,使得胞内呼吸链受干扰,导致缺氧代谢增强,葡萄糖大量分解,最终使细胞能量代谢受阻;但该实验同时证实了大黄素可延缓乌头碱对 ICC 细胞的毒性,大黄素和乌头碱混合液(1:2)更可显著逆转后者对 ICC 的毒性。进一步实验表明大黄素浓度在 0.001%~1% 范围内对结肠 ICC 有毒性作用,使细胞数量显著减少且对结肠 ICC 的毒-效作用与其浓度相关<sup>[19]</sup>;而浓度在 0.000008%~0.0001% 范围内可使结肠 ICC 数量显著增加。因此,有望通过改变因手术操作引起的肠壁 ICC 数量减少和超微结构异常治疗后肠麻痹。

### 三、调节神经递质传递

副交感神经与交感神经平衡调节着胃肠道运动,非肾上腺非胆碱能神经也起到一定的作用。术后交感神经远较副交感活跃,交感抑制主要通过减少乙酰胆碱释放与加快儿茶酚胺消耗引起<sup>[1,20]</sup>。神经递质对产生术后肠麻痹有重要作用,大黄素与效应器官肌蛋白结合而表现胆碱能作用,刺激大肠推进性蠕动而利于排便,其具体机制目前尚不清楚<sup>[15,16]</sup>。大黄素有类似 ACh 的作用,但作用相对较弱,联合运用时适当浓度(14.8 $\mu\text{mol/L}$ )的大黄素可显著增强乙酰胆碱对豚鼠离体回结肠收缩作用,但高浓度的大黄素反而下降甚至对抗乙酰胆碱的作用<sup>[10]</sup>。Ali 等<sup>[8]</sup>观察到大黄素对乙酰胆碱诱导的离体回肠具有收缩作用,实验通过密胆碱阻断内源性乙酰胆碱生物合成,使用外源性乙酰胆碱建立回肠收缩量-效曲线,显示大黄素能剂量依赖性收缩被阿托品阻滞的回肠组织;使用密胆碱后,再次加入大黄素,发现其收缩幅度较前下降,同时不能引起乙酰胆碱诱导的回肠组织收缩;提示大黄素可以通过触发作用于毒蕈碱受体的内源性乙酰胆碱的释放而引起离体回肠组织的收缩。一氧化氮(NO)作为胃肠道非肾上腺非胆碱能的一种主要抑制性神经递质和炎症递质,部分通过抑制乙酰胆碱释放和胃动素(MTL)释放,而发挥其舒张平滑肌作用<sup>[20]</sup>。在动物实验中发现使用 NO 合成抑制剂可以减轻术后肠麻痹,但这类物质在临床使用的有效性仍不清楚。体外证实大黄素能抑制脂多糖刺激的小胶质细胞和腹腔巨噬细胞 NO 的大量合成和释放,但大

黄素对已激活的诱生型一氧化氮合成酶(iNOS)无抑制作用,其可能机制使大黄素同时成为具有抗炎效应的生物活性物质<sup>[21~23]</sup>。

### 四、调节胃肠道激素

尽管已知胃肠道激素如 MTL、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)、P 物质(SP)、促肾上腺皮质激素释放因子、降钙素基因相关肽等对调节肠运动有重要作用<sup>[20]</sup>。上述物质既能通过内分泌形式作用于相应受体又能作为神经递质调节胃肠运动,但其具体机制及网络关系目前尚不清楚。SP 是胃肠平滑肌的兴奋性递质,可直接作用于胃和幽门平滑肌使其收缩;SS 可抑制胃窦自发性和胃动素介导的胃运动;VIP 抑制胃体和幽门的自发性或乙酰胆碱诱发的收缩<sup>[24]</sup>。正常大鼠灌服大黄素(0.1、0.2、0.4g/kg)30min 后进行免疫组化发现 SS 显著减少,MTL 明显上升,且与剂量成正比<sup>[7]</sup>;但是,使用 VIP 和 SP 受体拮抗剂却可促进术后肠动力<sup>[20]</sup>。研究通过对 2 型糖尿病所致胃肠动力障碍大鼠灌服大黄素后发现,其可明显上升血浆 SP,下调血清和肠组织内 SS 和 VIP 水平,同时胃肠组织 SP 与胃半排空时间(GET1/2)呈显著负相关,血浆和胃肠组织 SS 与 GET1/2 呈显著正相关,认为大黄素通过纠正部分胃肠激素异常表达,恢复糖尿病胃轻瘫大鼠的胃肠功能。腹部术后应用大黄素对胃肠道激素尤其是 SP 表达的影响及其机制目前尚无相关实验研究,有待进一步探讨。

### 五、抑制炎症反应

近来研究表明,炎症反应在肠麻痹发病起到重要的作用,但其机制目前并不清楚<sup>[22]</sup>。肠道操作尤其是开放手术中肠麻痹与白细胞移行入肠黏膜有关,组织创伤使得肌层巨噬细胞网络激活、白细胞募集产生 NO,细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6,前列腺素类,氧自由基等直接作用于肠神经系统,干扰正常胃肠蠕动<sup>[1,20,22]</sup>。

一旦机体受到感染,则炎症反应更为严重,腹腔和盆腔脓肿、伤口感染、肠道损伤等感染灶可导致继发性术后肠麻痹<sup>[1]</sup>。已有证据表明随着手术操作程度加重中性粒细胞递增,环加氧酶 2(COX-2)表达增加,导致腹腔和循环内前列腺素类上升从而使空肠环肌收缩性下降,临床上 COX-2 抑制剂从减轻炎症反应和减少阿片类药物使用两方面发挥术后促动力作用<sup>[20]</sup>。体外实验证实,大黄素对脂多糖刺激下单个核细胞释放细胞因子有明显抑制作用,能抑制由内毒素诱导的 NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8、COX-

2、前列腺素 E<sub>2</sub> 等炎症细胞因子的分泌,从而进一步影响炎症反应的后续环节<sup>[21,22]</sup>;大黄素还能抑制通过氧化物酶活性,促进 ATP 和谷胱甘肽、 $\alpha$ -生育酚、超氧化物歧化酶等抗氧化物的产生和清除氧自由基<sup>[23]</sup>。此外,大黄素可能具有双向调节作用,其可通过抑制经脂多糖刺激的大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ ,抑制过度炎症反应,而对于未经脂多糖刺激的大鼠,大黄素却可促进 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[21]</sup>。20mg/ml 大黄素可抑制一系列炎症相关基因,如 TNF- $\alpha$ 、iN-OS、IL-10、胞液 I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  和 I $\kappa$ B 激酶  $\gamma$  的表达,通过调控炎症细胞因子,尤其是抑制 NF- $\kappa$ B 活化来发挥其抗炎作用<sup>[24,25]</sup>。大黄素对中性粒细胞具有抗炎活性而没有显著的细胞毒性,这是可能通过对中性粒细胞产生的过氧化物的抑制效应来实现。最近有学者运用功能基因组学研究脂多糖诱导的 THP-1 单核细胞发现,大黄素在治疗 0.5h 后可显著下调大部分炎症反应有关基因,但对一些反应趋化现象和细胞迁移的基因的下调并不显著,认为大黄素通过强烈抑制巨噬细胞活化,降低细胞因子而非抑制免疫细胞趋化和募集反应,进一步抑制早期炎症反应,并证实其机制与干扰泛素化途径有关<sup>[25]</sup>。

胃肠动力障碍往往是多方面失衡的结果,现代医学往往只能纠正某一方面而无法起到理想的疗效。随着国内外学者对大黄素研究的不断深入,发现其很多新的作用靶点和药理活性,具有广阔的实际应用发展前景。虽然目前大黄素的促进胃肠动力的药理作用分子机制研究仍不够明确,但有必要进一步探讨并将其作为促胃肠动力药物深入开发,使其成为一种临床新药,为我国传统中药及有效成分的拓展研究和应用提供广阔的思路,为快速康复外科的构建提供支撑。

# 参考文献

- 1 Zeinali F, Stulberg JJ, Delaney CP. Pharmacological management of postoperative ileus. *Can J Surg*, 2009,52(2):153-157
- 2 Zhang XP, Li ZF, Liu XG, *et al.* Effects of emodin and baicalein on rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2005,11(14):2095-2100
- 3 刘哈,高云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展. *中国药理学通报*, 2009,25(12):1552-1555
- 4 Ma T, Qi QH, Xu J, Dong ZL, *et al.* Signal pathways involved in emodin-induced contraction of smooth muscle cells from rat colon. *World J Gastroenterol*, 2004,10(10):1476-1479
- 5 李俊英,杨文修,胡文卫,等. 大黄素对豚鼠结肠带平滑肌细胞钾通道活性的影响. *药学报*, 1998,33(5):321-325
- 6 李世英,欧阳守. 大黄素对大鼠近端结肠平滑肌细胞电压依赖性钾通道的影响. *药学报*, 2005,40(9):804-809

- 7 Zhang HQ, Zhou CH, Wu YQ. Effect of emodin on small intestinal peristalsis of mice and relevant mechanism. *World J Gastroenterol*, 2005,11(20):3147-3150
- 8 Ali S, Watson MS, Osborne RH. The stimulant cathartic, emodin, contracts the rat isolated ileum by triggering release of endogenous acetylcholine. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2004,24(4):103-105
- 9 李春穴,童卫东,刘宝华,等. 大黄素对体外培养 Cajal 间质细胞钙离子振荡功能的影响. *结直肠肛门外科*, 2006,12(1):2-5
- 10 靳珠华,马德录,林秀珍,等. 大黄素对豚鼠离体肠管作用的影响. *中国中西医结合杂志*, 1994,14(7):429-431
- 11 Ma T, Qi QH, Yang WX, *et al.* Contractile effects and intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling induced by emodin in circular smooth muscle cells of rat colon. *World J Gastroenterol*, 2003,9(8):1804-1807
- 12 黎明,徐志立. 大黄素对大鼠离体胃平滑肌条收缩性的影响. *医学信息*, 2009,22(5):790-791
- 13 Zhang HL, Tang ZY, Yang JX, *et al.* Bi-directional regulation of emodin and quercetin on smooth muscle myosin of gizzard. *FEBS Lett*, 2006,580(2):469-473
- 14 陈哲宇,齐清会,马涛,等. 大黄素对 MODS 大鼠结肠平滑肌细胞动力信号转导的影响. *中国中西医结合杂志*, 2004,24(12):1106-1109
- 15 徐敬东,王文,李利生,等. 大黄素促进大鼠结肠粘膜氯离子分泌作用的研究. *中国药理学通报*, 2008,24(10):1324-1327
- 16 Xu L, Ting-Lou, Lv N, *et al.* Emodin augments calcium activated chloride channel in colonic smooth muscle cells by Gi/Go protein. *Eur J Pharmacol*, 2009,615(1-3):171-176
- 17 Negreanu LM, Assor P, Mateescu B, *et al.* Interstitial cells of Cajal in the gut - a gastroenterologist's point of view. *World J Gastroenterol*, 2008,14(41):6285-6288
- 18 Peng C, Wang L, Wang YH, *et al.* The toxicity of aconitine, emodin on ICC cell and the antagonist effect of the compatibility. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2009,34(3-4):213-220
- 19 王嫣虹,彭成,朱力阳,等. 大黄素对结肠 Cajal 间质细胞毒-效作用的研究. *中国中西医结合消化杂志*, 2010,18(3):141-144
- 20 Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and treatment of post-operative ileus. *Arch Surg*, 2003,138(2):206-214
- 21 张骏,翁福海. 大黄素对内毒素刺激下的大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF $\alpha$  及 NO 的影响. *天津医科大学学报*, 2001,7(2):189-191
- 22 Kim SH, Jang SD, Lee KY, *et al.* Chemical constituents isolated from *Polygala japonica* leaves and their inhibitory effect on nitric oxide production in vitro. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2009,24(1):230-233
- 23 Xia XM, Wang FY, Wang ZK, *et al.* Emodin enhances alveolar epithelial barrier function in rats with experimental acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2010,16(24):2994-3001
- 24 Li HL, Chen HL, Li H, *et al.* Regulatory effects of emodin on NF- $\kappa$ B activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Int J Mol Med*, 2005,16(1):41-47
- 25 Chiu SC, Tsao SW, Hwang PI, *et al.* Differential functional genomic effects of anti-inflammatory phytochemicals on immune signaling. *BMC Genomics*, 2010,11:513 (收稿:2010-11-07)  
(修回:2011-03-22)