

缬草波春对大鼠非炎症性结肠致敏模型的影响

叶建明, 王钰, 汪晓珍, 何学斌, 蒋朋, 薛存宽, 胡品津

背景资料
缬草波春目前国内外有较多研究, 其对血管、胆道及胃肠道平滑肌的作用已得到公认, 对中枢作用有些初步研究, 其镇静作用可能与GABA受体相关, 但对IBS是否有治疗作用, 尚未见报道。

叶建明, 王钰, 中山市人民医院消化内科 广东省中山市 528403
汪晓珍, 中山市人民医院儿科 广东省中山市 528403
何学斌, 蒋朋, 薛存宽, 华中科技大学同济医学院老年医学研究所 湖北省武汉市 430077
胡品津, 中山大学附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080
广东省中医药局建设中医药强省科研基金资助项目, No2007290
作者贡献分布: 叶建明与胡品津对此文所作贡献均等; 此课题由叶建明与胡品津设计; 研究过程由叶建明、王钰、汪晓珍、何学斌、蒋朋、薛存宽及胡品津操作完成; 研究所用缬草波春由薛存宽提供; 数据分析由叶建明完成; 本论文写作由叶建明完成。
通讯作者: 叶建明, 副主任医师, 528402, 广东省中山市石岐区孙文中路2号, 中山市人民医院消化内科. yjm3839@sina.com
电话: 0760-8840528
收稿日期: 2009-05-14 修回日期: 2009-07-30
接受日期: 2009-08-03 在线出版日期: 2009-09-08

Valepotriates reduce colorectal sensitivity and inhibit colonic motility in rats with noninflammatory colonic hypersensitivity

Jian-Ming Ye, Yu Wang, Xiao-Zhen Wang, Xue-Bin He, Peng Jiang, Cun-Kuan Xue, Pin-Jin Hu

Jian-Ming Ye, Yu Wang, Department of Gastroenterology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528402, Guangdong Province, China

Xiao-Zhen Wang, Department of Pediatrics, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528402, Guangdong Province, China

Xue-Bin He, Peng Jiang, Cun-Kuan Xue, Institute of Geriatric Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430020, Hubei Province, China

Pin-Jin Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: the Foundation for Development of Chinese Medicine in Guangdong Province, No. 2007290

Correspondence to: Jian-Ming Ye, Department of Gastroenterology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528402, Guangdong Province, China. yjm3839@sina.com

Received: 2009-05-14 Revised: 2009-07-30

Accepted: 2009-08-03 Published online: 2009-09-08

Abstract

AIM: To investigate the effects of valepotriates on colorectal visceral sensitivity and colonic motility in rats with noninflammatory visceral hypersensitivity.

METHODS: Thirty-two male Wistar rats were randomly divided into four groups: normal con-

trol group, model control group, morphine treatment group and valepotriate treatment group. A model of noninflammatory visceral hypersensitivity was induced in rats by giving a rectal perfusion of sodium butyrate solution. Rats in the morphine treatment group and valepotriate treatment group were given morphine solution at a dose of 0.4 mg/(kg·d) and valepotriate solution at a dose of 2.5 mg/(kg·d), respectively, while those in the normal control group and model control group were given equal volume of normal saline. Rectal distention test was performed to examine rectal sensitivity. A pressure sensor was used to record pressure changes in the colon and rectum before and after treatment. The pressures to produce initial sensation and maximum tolerated sensation in the rectum as well as the average and maximum pressures in the colon were compared among each group.

RESULTS: No significant differences were noted in the scores for rectal distention between the valepotriate treatment group and model control group under a pressure of 0, 1.33 or 2.66 kPa. In contrast, significant differences were noted in the scores between the two groups under a pressure of 3.99, 5.32, 6.65 or 7.98 kPa ($t = -2.50, -4.58, -3.00$ and -2.38 , respectively; all $P < 0.05$ or 0.01). However, there were no significant differences in the scores between the two treatment groups under the above conditions. The pressures to produce initial sensation and maximum tolerated sensation in the rectum were significantly higher in the valepotriate treatment group than in the model control group ($t = 5.892$ and 5.075 , respectively; both $P < 0.01$) though no significant differences were noted between the two treatment groups. The average and maximum pressures in the colon were significantly lower in the valepotriate group than in the model control group and morphine treatment group ($t = -6.583, -3.85, -3.698$, and -2.440 , respectively; all $P < 0.01$ or 0.05).

CONCLUSION: Valepotriates can reduce colorectal sensitivity and inhibit colonic motility in rats with noninflammatory colonic hypersensitivity, suggesting that valepotriates could potentially be used to treat irritable bowel syndrome.

同行评议者
陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

Key Words: Valepotriates; Sodium butyrate; Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity

Ye JM, Wang Y, Wang XZ, He XB, Jiang P, Xue CK, Hu PJ. Valepotriates reduce colorectal sensitivity and inhibit colonic motility in rats with noninflammatory colonic hypersensitivity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(25): 2616-2620

摘要

目的: 探讨中药提取物缬草波春对大鼠非炎症性结肠致敏模型的影响。

方法: 将32只雄性Wistar大鼠随机分为4组($n=8$): 空白对照组、模型对照组、吗啡对照组及缬草波春药物实验组。正丁酸钠灌注直肠法制造大鼠非炎症性结肠致敏模型, 缬草波春药物实验组给予缬草波春2.5 mg/(kg·d), 吗啡对照组吗啡0.4 mg/(kg·d), 生理盐水对照组和模型对照组等量生理盐水灌胃, 共2 wk。直肠扩张法检验大鼠直肠的敏感性, 气囊通过压力感受器记录结肠用药前后直肠压力改变。分析各组直肠初始压力感觉与最大压力, 结肠平均压力与最大耐受压力。

结果: 缬草波春组与模型对照组比较, 在压力为0、1.33、2.66 kPa时, 直肠扩张积分差异无统计学意义, 在压力为3.99、5.32、6.65、7.98 kPa时, 则有统计学意义($t=-2.50, -4.58, -3.00, -2.38, P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而与吗啡对照组比较, 在上述压力下差异均无统计学意义; 缬草波春组与模型对照组初始感觉压力比较明显升高, 差异有显著意义($t=5.892, P<0.01$), 而与吗啡对照组比较, 差异无显著意义; 缬草波春组与模型对照组初始感觉压力和最大压力耐受值比较明显升高, 差异有显著意义($t=5.892, 5.075, P<0.01$), 而与吗啡对照组上述两项指标差异无显著意义; 缬草波春组与模型对照组和与吗啡组比较结肠运动平均压力与其运动最大压力明显降低, 差异有显著意义($t=-6.583, -3.85, -3.698, -2.440, P<0.01$ 或 0.05)。

结论: 缬草波春可降低大鼠非炎症性结肠致敏模型结、直肠的敏感性, 抑制模型大鼠的结肠运动。

关键词: 缬草波春; 缬草三酯; 正丁酸钠; 肠易激综合征; 内脏高敏感

叶建明, 王钰, 汪晓珍, 何学斌, 蒋朋, 薛存宽, 胡品津. 缬草波春对大鼠非炎症性结肠致敏模型的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17(25): 2616-2620
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2616.asp>

0 引言

缬草波春是从纯中药神农缬草中所提取的化合物, 基本结构为环烯醚萜酯^[1]中医上常用于治疗脘腹胀痛、风湿痹痛等, 藏医则常用于痛经。国外研究发现, 缬草在治疗失眠、抗焦虑有良好的效果, 我们前期研究发现缬草波春有扩张胆道平滑肌、促进胆汁排泄、治疗胆囊结石、舒张胃肠平滑肌、扩张冠状动脉和子宫螺旋小动脉的作用^[2-5]。

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是指以腹部不适或腹痛伴大便性状和排便习惯改变为特征的一组肠功能紊乱综合征。IBS的病因和发病机制并不完全清楚, 主要与肠道动力异常、内脏感觉异常、炎症、脑肠肽、遗传因素、食物因素以及近几年提出的肠道神经内分泌网络调控失常有关^[6-9]。过去对于IBS的治疗主要局限于调节胃肠动力, 常用的有泽马可、普瑞博思、斯巴敏、得舒特等, 临床应用效果并不理想。缬草波春不仅对胃肠道、胆道和子宫平滑肌有广泛的作用, 而且同时对中枢有明显调节作用, 使我们推测是否对IBS的非炎症性内脏高敏感有治疗作用。为探索缬草波春是否对IBS的肠感觉和运动功能有影响, 我们进行了如下研究。

1 材料和方法

1.1 材料 缬草波春由华中科技大学同济医学院老年医药学研究所薛存宽教授馈赠。电子天平称取720 mg缬草波春, 加入增溶剂吐温-80、丙二醇各1 mL, 充分搅匀后持续磁力搅拌同时缓慢加入蒸馏水至288 mL, 浓度为25 g/L, 继续搅拌30 min, 充分溶解后备用。正丁酸钠($C_4H_7O_2Na$)由厦门农牧发展有限公司产, 批号20031456。正丁酸盐用pH6.9的磷酸缓冲液配制成3.00 mmol/L溶液备用。盐酸吗啡注射液由沈阳第一制药厂产, 产品批号060205。丙二醇由天津津Q/HG 3-1018-85。天津市博迪化工有限公司吐温-80由国药集团化学试剂有限公司生产, 批号: F20040213。MacLab/8e生理信号采集系统(澳大利亚), 苹果计算机(美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物及分组: 选用Wistar大鼠32只, 平均体质量250 g, ♂, 购自华中科技大学同济医学院实验动物中心随机分为药物(缬草波春)实验组, 药物(吗啡)对照组, 模型对照组, 空白对照组4组, 每组各8只药物(缬草波春)实验组、药物(吗啡)

研发前沿

IBS治疗目前临床所用的一些西药存在较多的局限性, 中药及中药提取物对IBS治疗具有价廉、不良反应小的优点, 是目前研究的热点。

创新盘点
法国学者Sophie Bourdu首先用正丁酸盐诱导结肠高敏感模型,无结肠黏膜损伤,符合IBS生理改变,模型制作时间短,只需1 wk,节约了研究成本。本文应用上述模型研究中中药提取物缬草波春对IBS模型的影响,对中药及中药提取物治疗IBS进行探索。

表 1 缬草波春对大鼠非炎症性结肠致敏模型直肠扩张行为积分的影响

分组	压力(kPa)						
	0	1.33	2.66	3.99	5.32	6.65	7.98
缬草波春组	0	1.00 ± 0.00	1.25 ± 0.46	1.37 ± 0.74	1.75 ± 0.70	2.75 ± 0.71	3.13 ± 0.35
吗啡组	0	1.00 ± 0.00	1.25 ± 0.46	1.37 ± 0.51	1.62 ± 0.52	2.37 ± 0.52	2.87 ± 0.35
模型对照组	0	1.00 ± 0.00	1.50 ± 0.53	1.50 ± 0.53 ^a	3.62 ± 0.74 ^a	3.63 ± 0.74 ^a	3.75 ± 0.70 ^a
空白对照组	0	1.00 ± 0.00	1.25 ± 0.46	1.25 ± 0.46	1.75 ± 0.70	2.50 ± 0.93	3.25 ± 0.89

^a $P < 0.05$ vs 缬草波春组。

对照组及模型对照组均为非炎症性大鼠结肠致敏模型,空白对照组为非造模组。

1.2.2 模型制作:以300 mmol/L正丁酸钠($C_4H_7O_2Na$)1 mL,每天2次,连续6 d大鼠直肠灌注的方法制造大鼠非炎症性结肠致敏模型,空白对照组则以等量生理盐水灌肠^[10]。

1.2.3 结肠敏感性评估:在造模6天后进行注药或生理盐水30 min后和药物实验后1 wk用2%的异氟烷(isoflurane)麻醉,麻醉后放入40 cm×40 cm的盒内,用长9 cm血管成形气囊,插入距肛门7 cm处,气囊可测压直肠扩张(CRD colorectal distension)的压力为1.33, 2.66, 3.99, 5.32, 6.65, 7.98 kPa,以半定量的方法观察大鼠对CRD的反应评分标准为:0分,对CRD无反应;1分,简单的头部运动,而后不动;2分,腹部肌肉收缩;3分,腹部肌肉收缩提起;4分,部分身体弓起,跨部上提上述观测10 min记录初始感觉压力和最大耐受压力。初始感觉压力即大鼠对结肠压力升高开始有行为反应时的压力,最大耐受压力为大鼠在出现身体弓起,跨部上提时的结肠压力。

结肠运动压力变化:在结肠内插入测压气囊后,给予一定的初始压力(囊内注入0.2 mL生理盐水,初始压力为5.32 kPa),连接压力换能器,用苹果计算机分析,记录时间为10 min分别记录平均压力、最大压力(均为记录压力减去基础压力)。

1.2.4 药物实验:造模成功后,缬草波春配成2.5 g/L溶液,缬草波春组以缬草波春溶液每次1.25 mg/kg剂量,加生理盐水配成1 mL溶液,每天2次(上午9时,下午4时)灌胃;吗啡对照组以吗啡溶液每次0.2 mg/kg,亦配成1 mL溶液,每天2次灌胃;空白对照组和模型对照组以等量生理盐水灌胃,连续2 wk。

用药2 wk后分别检测其对结肠敏感性和结肠运动的影响(记录结肠压力改变)并与模型对照组比较。结肠敏感性检测同前面所述结肠敏感性评估,压力用压力换能器转换成压力波,用MacLab

生理信号采集系统记录分别记录于用药2 wk后结肠压力变化,记录时间为10 min,分析平均压力、最大压力、初始压力感觉、最大耐受压力。

统计学处理 统计数字以mean±SD表示,数据用方差分析、T检验分析,统计资料用统计表和图表示,所有资料用SPSS11.0统计软件分析。

2 结果

2.1 用药2 wk后,缬草波春对大鼠非炎症性结肠致敏模型直肠扩张行为积分的影响 模型组与空白对照组比较,在压力为0、1.33及7.98 kPa,差异无显著意义($t = 0, 0, 1.18$, 均 $P > 0.05$),在压力为2.66-7.98 kPa时,结果显示有统计学意义($t = 2.65, 2.50, 5.61, 2.83$, $P < 0.05$ 或 0.01),模型符合要求。缬草波春组与模型对照组比较,在压力为0、1.33及2.66 kPa时,差异无显著意义($t = 0, 0, -7.98$, 均 $P > 0.05$),在压力为3.99、5.32、6.65、7.98 kPa时,结果显示有统计学意义($t = -2.50, -4.58, -3.00, -2.38$, $P < 0.05$ 或 0.01)。缬草波春组与吗啡对照组比较,在压力为0、1.33、2.66、3.99、5.32、6.65、7.98 kPa时,差异无显著意义($t = 0, 0, 1.00, 0, 0.55, 1.43, 1.528$, 均 $P > 0.05$,表1)。缬草波春组与空白对照组比较,不同压力差异均无显著意义($t = 1.00, 0.00, 1.00, 1.23, 1.38, 1.46, 1.52$, 均 $P > 0.05$,表1)。

2.2 用药2 wk后对直肠初始感觉压力阈值的影响 缬草波春用药2 wk后,初始感觉压力与模型对照组比较明显升高,差异有显著意义($t = 5.89$, $P < 0.01$),与吗啡对照组及空白对照组比较,差异均无显著意义($t = 1.00, 0.98$, 均 $P > 0.05$,图1A)。

2.3 用药2 wk后对直肠最大耐受压力阈值的影响 缬草波春用药后2 wk后,最大压力耐受值与模型对照组比较明显升高,差异均有显著差异($t = 5.08$, $P < 0.01$)与吗啡对照组、空白对照组比较差异均无明显意义($t = -0.60, -0.58$, 均 $P > 0.05$,图1B)。

2.4 药物治疗2 wk后对结肠运动平均压力的影

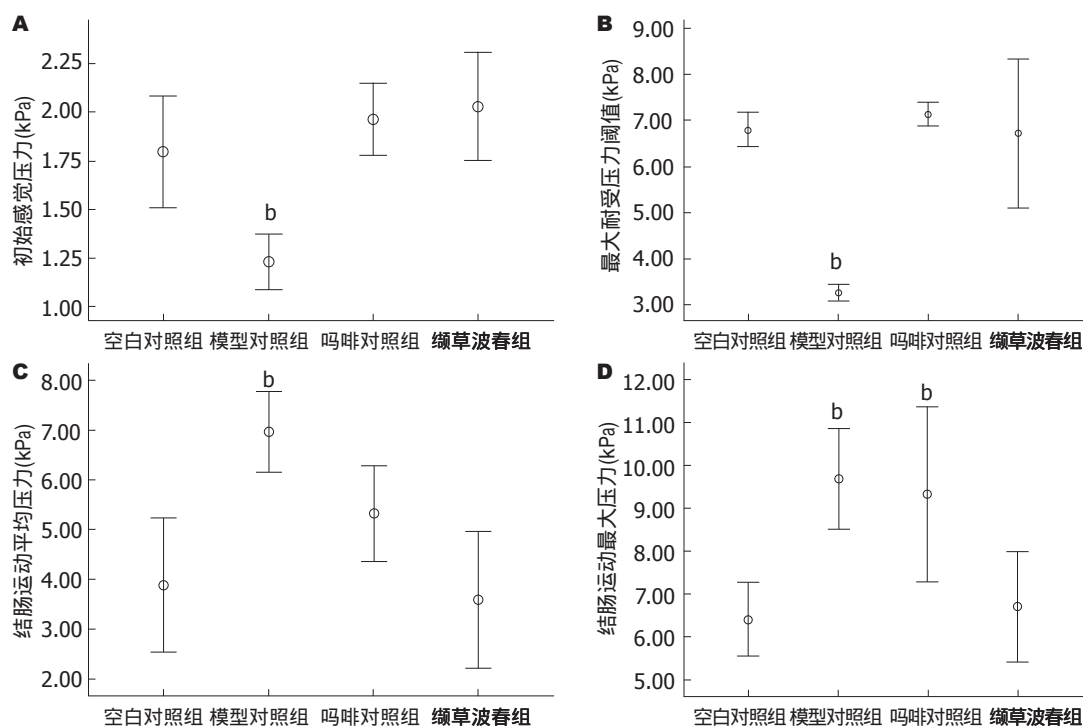


图 1 用药治疗2 wk后对结肠运动的影响。A: 初始感觉压力; B: 最大耐受压力阈值; C: 结肠运动平均压力; D: 结肠运动最大压力。^b $P < 0.01$ vs 缬草波春组。

响: (球囊压力为5.32 kPa/0.2 mL)时间为2 wk 缬草波春用药2 wk后, 与模型对照组比较结肠运动平均压力明显降低, 差异有显著意义($t = -658$, $P < 0.01$)与吗啡组比较亦明显降低, 差异均有显著性意义($t = -3.85$, $P < 0.01$, 图1C), 与空白组比较差异无显著意义($t = 1.72$, $P > 0.05$)。

2.5 用药治疗2 wk后对结肠运动最大压力的影响: (球囊初始压力为5.32 kPa/0.2 mL)缬草波春用药2 wk后, 与模型对照组比较结肠运动最大压力与模型组比较明显降低($t = -3.70$, $P < 0.01$), 与吗啡组比较亦明显降低, 差异亦有显著性意义($t = -2.44$, $P < 0.01$), 与空白组比较差异无显著意义($t = 1.58$, $P > 0.05$, 图1D)。

3 讨论

缬草波春是从缬草属植物中提取的特征性化学成分基本结构为环烯醚萜酯, 可以分为双烯键和单烯键两类前者主要有缬草三酯(valeporiates)、异缬草三酯(isovaleporiates)、乙酰缬草三酯(acevaleporiates)等, 后者主要有二氢缬草三酯(didrovalleporiates)、异二氢缬草三酯(isodidrovalleporiates)等。缬草在中医上常用于治疗脘腹胀痛、风湿痹痛等, 藏医则常用于痛经。国外Malva *et al*发现缬草可降低神经网络的兴奋性, 保护神经, 防止神经元容量减少和相关神经

退化^[5]。国外很多研究发现, 缬草在治疗失眠、抗焦虑有良好的效果, 还有研究发现其有治疗癫痫的功效^[7]。

缬草波春还有扩张胆道平滑肌、促进胆汁排泄、治疗胆囊结石、舒张胃肠平滑肌、扩张冠状动脉和子宫螺旋小动脉的作用^[10-11]。除此之外, 还发现缬草产物可预防血管狭窄^[12]、保护肾脏功能及抗病毒作用^[13-15]等, 国外Santos *et al*^[16]研究了缬草水提取物对鼠大脑皮层突触体对 γ -氨基丁酸(GABA)的摄入和释放, 发现其在抑制 $[^3\text{H}]$ GABA摄入的同时刺激 $[^3\text{H}]$ GABA的释放增加GABA释放的作用与Na-K-ATP酶的活性和膜电位无关缬草对 $[^3\text{H}]$ 纳洛酮及 μ -鸦片受体无明显抑制^[16]。我们的前期研究发现, 缬草波春对S-180腹水癌、结肠癌、肝癌有明显抑制作用, 可诱导胃癌细胞凋亡^[17-20]。

研究发现, 模型对照组与空白对照组比较, 直肠敏感性、结肠运动各项参数, 差异有显著意义, 造模是成功的。缬草波春使直肠扩张积分降低, 与药物对照组吗啡比较, 具有相似的效果。对最大耐受压力的影响与吗啡类似。对结肠运动平均压力、最大压力的影响强于吗啡。上述结果提示: 缬草波春对直肠感觉的影响与吗啡类似, 对各项结肠运动指标的影响, 亦与吗啡对照组具有相似或更好的效果。

同行评价

本文研究了缬草波春对大鼠非炎症性结肠致敏模型的影响和相关结果,有一定的研究价值。

Santos *et al*^[16]曾报道缬草水提物可抑制GABA摄入的同时刺激GABA释放,并可结合GABA_A,有可能产生类似安定的镇静作用,达到减少伤害性刺激上传的作用Simmin *et al*^[21]研究证实,缬草提取物并不作用于鸦片受体,所以其作用机制与吗啡并不相同Wagner *et al*^[4]发现缬草提取物valmanol(含dihydrovaltrate, valtrate, acevaltrate)具有比罂粟更强的解痉作用,并可抑制回肠的收缩,上述作用与自主神经系统受体无关。缬草三酯是缬草提取物中有效大类-缬草波春(缬草环烯醚萜酯)的主要成分。国内外研究表明,缬草波春具有中枢镇静、抑制胃肠平滑肌运动,扩张血管平滑肌及抗癌作用。缬草波春对中枢神经系统的作用主要是通过促进γ-氨基丁酸(GABA)释放及抑制GABA酶对GABA的分解,从而提高GABA浓度^[22]。GABA存在A、B两种受体, A受体分布在大脑边缘系统、情感中枢^[23], GABA与A受体结合产生催眠作用和对情感中枢的抑制。B受体分布于中枢和周围神经系统的许多位点,存在GABAB受体^[24]抑制性。GABAB受体在迷走神经输入末端的背侧髓核前突触分布广泛,对迷走神经核的递质释放有抑制作用,抑制呼吸、胃、结肠松弛反射。

IBS是临床的常见病、多发病,主要发病机制为内脏感觉异常、肠道平滑肌运动异常及情感障碍等^[24]。缬草波春既有中枢镇静、调节情感中枢的作用,又可抑制胃肠平滑肌运动,可能是对大鼠非炎症性结肠致敏模型有治疗作用的主要原因。

4 参考文献

- Piccinelli AL, Arana S, Caceres A, di Villa Bianca R, Sorrentino R, Rastrelli L. New lignans from the roots of Valeriana prionophylla with antioxidative and vasorelaxant activities. *J Nat Prod* 2004; 67: 1135-1140
- Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from Valeriana officinalis. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 399-404
- 张振学, 姚新生. 药用植物缬草的化学研究进展. *中国药物化学杂志* 2000; 10: 226-230
- Wagner H, Jurcic K. [On the spasmolytic activity of valeriana extracts (author's transl)] *Planta Med* 1979; 37: 84-86
- Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts. *Neurotox Res* 2004; 6: 131-140
- Eadie MJ. Could valerian have been the first anticonvulsant? *Epilepsia* 2004; 45: 1338-1343
- Trapet P. [Antidepressants. Principles and rules of use] *Rev Prat* 1995; 45: 1696-1700
- 薛存宽, 叶建明, 尹虹, 杨静, 蒋鹏, 彭仁秀, 陈金和, 黎

- 士雄. 缬草提取物对胆道系统作用的实验研究. *深圳中西医结合杂志* 1999; 9: 6-8
- 叶建明, 薛存宽, 钱俊芳, 汪晓珍, 尹虹, 朱咸中, 李颖, 曾伶. 缬草提取物对胆道结石治疗作用与肝、胆囊组织内TNF及IL-1水平的关系. *临床消化病杂志* 2001; 13: 6-8
- Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E, Artigue F, Vasson MP, Dechelotte P, Bommelaer G, Eschaliere A, Ardid D. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology* 2005; 128: 1996-2008
- 叶建明, 薛存宽, 尹虹, 汪晓珍, 朱军. 缬草提取物对类脂质代谢的影响与对胆道结石治疗作用的关系. *临床消化病杂志* 2002; 14: 25-27
- 尹虹, 薛存宽, 叶建明, 朱咸中, 李颖, 曾伶. 缬草提取物抗心肌缺血再灌注损伤的实验研究. *微循环学杂志* 2000; 10: 12-14
- 陈柏华. 宽叶缬草对兔血管平滑肌细胞增殖及迁移抑制作用的实验研究. *数理医药学杂志* 2004; 17: 281-282
- 陈玲, 贾汝汉, 丁国华, 刘红燕, 杨定平, 彭隽, 田少江. 缬草油对2型糖尿病大鼠肾脏的保护作用及机制探讨. *中华肾病杂志* 2003; 19: 168-172
- Chen SD, Xie XL, Du BN, Su QH, Wei QD, Wang YQ, Li HL, Wang ZG, Wang YH, Cheng SJ. Infantile rotavirus enteritis treated with herbal Valeriana jatamansi (VJ). *J Tradit Chin Med* 1984; 4: 297-300
- Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994; 327: 220-231
- 叶建明, 易粹琼, 薛存宽, 呼闯营, 陈凤鸣, 钱伟. 缬草波春诱导胃癌细胞凋亡与信号分子表达的关系. *中华消化杂志* 2004; 24: 619-620
- 叶建明, 易粹琼, 薛存宽, 钱伟, 呼闯营, 陈凤鸣. 缬草波春联合Caspases抑制剂诱导MKN-45胃癌细胞凋亡. *胃肠病学与肝病学杂志* 2004; 13: 619-621
- 薛存宽, 何学斌, 张书勤, 黄晓桃. 缬草环烯醚萜抗肿瘤作用的实验研究. *现代中西医结合杂志* 2005; 14: 1969-1972
- 叶建明, 胡品津, 易粹琼, 薛存宽, 呼闯营, 陈凤鸣, 钱伟. 缬草波春诱导MKN-45胃癌细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 22-28
- Simmen U, Schweitzer C, Burkard W, Schaffner W, Lundstrom K. Hypericum perforatum inhibits the binding of mu- and kappa-opioid receptor expressed with the Semliki Forest virus system. *Pharm Acta Helv* 1998; 73: 53-56
- Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. *Neurochem Res* 1999; 24: 1373-1378
- Hajós M, Hoffmann WE, Orbán G, Kiss T, Erdi P. Modulation of septo-hippocampal Theta activity by GABAA receptors: an experimental and computational approach. *Neuroscience* 2004; 126: 599-610
- Kaupmann K, Huggel K, Heid J, Flor PJ, Bischoff S, Mickel SJ, McMaster G, Angst C, Bittiger H, Froestl W, Bettler B. Expression cloning of GABA(B) receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature* 1997; 386: 239-246

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕