

# 大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的影响及相关机制

郭莉, 法欣欣, 邱阳, 刘越坚, 单路娟, 郭慧淑

## ■背景资料

大黄素(emodin)是大黄的主要有效成分之一,有免疫调节、抗炎、抗肿瘤等作用,他可促进胃肠动力,但其对胃动力调节的机制尚不明确。

郭莉, 法欣欣, 邱阳, 刘越坚, 单路娟, 郭慧淑, 大连医科大学附属第一医院中心实验室 辽宁省大连市 116011

郭莉, 讲师, 主要从事胃肠动力方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30800382

作者贡献分布: 此文主要由郭慧淑与郭莉参与设计、实验、分析与撰写; 课题经费由郭慧淑提供; 郭莉与法欣欣承担了大部分实验工作; 邱阳、刘越坚及单路娟参与部分实验及数据统计工作; 论文写作由郭莉与郭慧淑完成。

通讯作者: 郭慧淑, 教授, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院中心实验室. guohuishu1@126.com  
电话: 0411-83635963-2237

收稿日期: 2012-06-06 修回日期: 2012-07-26

接受日期: 2012-08-11 在线出版日期: 2012-09-18

## Emodin potentiates spontaneous contraction of gastric antral smooth muscle in guinea pigs

Li Guo, Xin-Xin Fa, Yang Qiu, Yue-Jian Liu, Lu-Juan Shan, Hui-Shu Guo

Li Guo, Xin-Xin Fa, Yang Qiu, Yue-Jian Liu, Lu-Juan Shan, Hui-Shu Guo, Central Laboratory, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30800382

Correspondence to: Hui-Shu Guo, Professor, Central Laboratory, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. guohuishu1@126.com

Received: 2012-06-06 Revised: 2012-07-26

Accepted: 2012-08-11 Published online: 2012-09-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of emodin on spontaneous contraction of gastric antral smooth muscle in guinea pigs and to explore the possible mechanisms involved.

**METHODS:** The spontaneous contraction of gastric antral circular muscle of guinea pigs was recorded by a 4-channel physiograph. The whole cell patch-clamp technique was introduced to record *L*-type calcium currents in gastric myocytes isolated with collagenase. The effect of emodin on spontaneous contraction of gastric antral circular smooth muscle was observed.

**RESULTS:** Emodin potentiated spontaneous contraction of gastric antral circular smooth muscle in a dose-dependent manner. At concentrations of 5, 10, 15, 20, 25 and 50  $\mu\text{mol/L}$ , emodin increased the amplitude of spontaneous contraction to  $108.2\% \pm 6.2\%$ ,  $150.6\% \pm 8.3\%$ ,  $198.2\% \pm 7.6\%$ ,  $200.2\% \pm 8.6\%$ ,  $160\% \pm 6.8\%$ , and  $81.2\% \pm 6.2\%$  of control levels, respectively. Nifedipine (10  $\mu\text{mol/L}$ ) blocked emodin-induced increase in the amplitude of spontaneous contraction. At concentrations of 10 and 20  $\mu\text{mol/L}$ , emodin increased  $I_{\text{Ba}}$  in gastric myocytes of guinea pigs.  $I_{\text{Ba}}$  peak current tended to be stable 200 s after perfusing 10  $\mu\text{mol/L}$  emodin or 170 s after perfusing 20  $\mu\text{mol/L}$  emodin. The peak current amplitude increased to  $137.88\% \pm 5.79\%$  and  $158.69\% \pm 6.11\%$  of control levels, respectively.

**CONCLUSION:** Emodin potentiates spontaneous contraction of gastric antral smooth muscle in guinea pigs, at least partly due to augmented entry of calcium into cell *via L*-type calcium channel.

**Key Words:** Emodin; *L*-type calcium currents; Spontaneous contraction; Gastric myocytes

Guo L, Fa XX, Qiu Y, Liu YJ, Shan LJ, Guo HS. Emodin potentiates spontaneous contraction of gastric antral smooth muscle in guinea pigs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(26): 2448-2452

## 摘要

**目的:** 观察大黄素(emodin)对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的影响及相关机制。

**方法:** 用四道生理记录仪记录豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动; 用膜片钳记录豚鼠胃窦环形肌细胞上*L*型钙电流, 观察*L*型钙电流在大黄素增强豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动中的作用。

**结果:** 大黄素在一定的浓度范围内增强豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动并呈剂量依赖性, 给予5、10、15、20、25、50  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素后豚鼠胃窦环形肌自发性收缩的幅度分别

## ■同行评议者

任超世, 研究员, 中国医学科学院, 中国协和医科大学生物医学工程研究所

为对照组的 $108.2\% \pm 6.2\%$ 、 $150.6\% \pm 8.3\%$ 、 $198.2\% \pm 7.6\%$ 、 $200.2\% \pm 8.6\%$ 、 $160.0\% \pm 6.8\%$ 、 $81.2\% \pm 6.2\%$ 。预先加入 $10 \mu\text{mol/L}$ 的硝苯地平,完全阻断大黄素增强豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动。 $10 \mu\text{mol/L}$ 和 $20 \mu\text{mol/L}$ 的大黄素明显增强豚鼠胃窦环形肌细胞上钡电流( $I_{\text{Ba}}$ ),用 $10 \mu\text{mol/L}$ 的大黄素灌流开始后200 s左右时 $I_{\text{Ba}}$ 电流峰值变化趋于稳定,  $20 \mu\text{mol/L}$ 的大黄素灌流开始后170 s左右时 $I_{\text{Ba}}$ 电流峰值变化趋于稳定。加药后 $I_{\text{Ba}}$ 电流峰值分别增加到对照组电流最大值的 $137.88\% \pm 5.79\%$ 和 $158.69\% \pm 6.11\%$ 。

**结论:** 大黄素增强豚鼠胃窦环形肌自发性收缩,细胞外钙通过L型钙通道内流入细胞内引起平滑肌收缩是大黄素促进豚鼠胃窦环形肌自发性收缩的作用机制之一。

**关键词:** 大黄素; L型钙电流; 自发性收缩; 胃窦环形肌

郭莉, 法欣欣, 邱阳, 刘越坚, 单路娟, 郭慧淑. 大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的影响及相关机制. 世界华人消化杂志 2012; 20(26): 2448-2452

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2448.asp>

## 0 引言

大黄素(emodin)是大黄的主要有效成分之一,有免疫调节<sup>[1]</sup>、抗炎<sup>[2]</sup>、抗肿瘤<sup>[3]</sup>等作用。研究表明,大黄素能加强离体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 $\text{K}^+$ 的通透性发挥作用,表明大黄素的作用机制与抑制膜KATP通道的活性相关<sup>[4]</sup>。Yang等<sup>[5]</sup>研究表明蒽醌复合物通过结肠黏膜上氯通道调节液体分泌增强肠动力。Xu等<sup>[6]</sup>报道大黄素通过Gi/Go通路激活钙激活的氯电流使平滑肌收缩促进肠动力。李世英等<sup>[7]</sup>研究大黄素对大鼠近端结肠KV的影响,结果显示大黄素可浓度依赖性地抑制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。Oliver等<sup>[8]</sup>也得出类似的研究结果。Zhang等<sup>[9]</sup>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0.29/kg、0.49/kg、0.89/kg和1.69/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 $\text{Na}^+$ 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。

有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>[10]</sup>。Liu等<sup>[11]</sup>报道大黄素可明显增加L型钙通道电流,促进由Ka诱导的内钙增多。运用 $\text{Ca}^{2+}$ 荧光染色实验证实, $\text{Ca}^{2+}$ 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 $\text{Ca}^{2+}$ 的平均荧光强度值,即升高胞质 $\text{Ca}^{2+}$ 水平<sup>[12,13]</sup>。靳珠华和吕金胜等<sup>[14,15]</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 $<29 \mu\text{mol/L}$ 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。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 $\text{Ca}^{2+}$ 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, $\text{Ca}^{2+}$ 参与下肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, 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。

目前尚无关于大黄素促进胃动力与L型钙电流之间关系的报道,本研究拟观察大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的影响,并在组织水平和细胞水平探讨L型钙通道在其中的调节作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** EWG/B豚鼠,雌雄不拘,质量300 g±50 g,由大连医科大学动物中心提供;用乌拉坦( $50 \text{ mg/kg}$ )麻醉。台氏液的成分(mmol/L): NaCl 147, KCl 4,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.42,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1.81,  $\text{MgCl}_2$  1.05, glucose 5.5, 以NaOH调pH值至7.35;生理盐水(PSS)的成分(mmol/L): NaCl 134.8, KCl 4.5, HEPES 10,  $\text{CaCl}_2$  2,  $\text{MgCl}_2$  1, glucose 10, 以Tris调pH值至7.40;无钙PSS的成分(mmol/L): NaCl 134.8, KCl 4.5, glucose 5, HEPES 10,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  1, glucose 10, 以Tris调pH值至7.40;改进Kraft-Bruhe液(K-B液)的成分(mmol/L): egtazic acid(EGTA) 0.5, HEPES 10,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  3, KCl 50, glucose 10, L-Glutamate 50, Taurine 20,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  20, 以KOH调pH值至7.40; PSS(含 $\text{Ba}^{2+}$ )

## ■ 研究前沿

有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。

### ■应用要点

本研究首次在豚鼠胃平滑肌细胞上阐明L型钙电流在大黄素促进胃动力中的作用,为大黄素的合理应用提供依据。

的成分(mmol/L): NaCl 134.8, KCl 4.5, HEPES 10, BaCl<sub>2</sub> 10, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 1, glucose 10, 以Tris调pH值至7.40; 电极内液的成分(mmol/L): CsCl 110, Tetraethylammonium(TEA) 20, egtazic acid(EGTA)10, HEPES 5, Na<sub>2</sub>ATP 3, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 3.5, 以Tris调pH值至7.30. 配制完成后, 用1 mL的分装瓶分装, 存放于0 °C冷冻箱中, 实验前解冻使用. 纯度≥90%的大黄素, 用DMSO配成10 mmol/L的母液, -20 °C保存, 现用现配. 以上所用药品均来自Sigma公司. 配制的所有溶液均用微孔滤膜(0.22 μm)进行过滤后使用.

### 1.2 方法

**1.2.1 肌条制作:** 麻醉后大鼠沿中线剖腹取胃, 置氧饱和台氏液中, 去掉黏膜层, 剪取环行肌条约2.0 mm×15.0 mm, 置于容积2 mL的小槽内, 槽盖上有一玻璃小钩, 肌条的一端固定在玻璃小钩上, 另一端连于张力换能器上(TD-112S, 日本), 换能器与四道生理记录仪连接, 记录肌条的收缩活动. 小槽始终用氧饱和台氏液灌流, 通过恒温装置使槽内温度保持37.0 °C±0.5 °C.

**1.2.2 细胞制备及其电生理记录:** 用乌拉坦(50 mg/kg)麻醉大鼠后, 迅速剪取胃窦部放入氧饱和的无钙的PSS缓冲液中漂洗, 然后分离环行肌并将其分割成几个肌条(1 mm×4 mm). 将肌条放入4 °C的K-B液中保存约15 min, 之后将其放入装有36 °C消化液的试管中进行孵育. 消化液是由0.1%的II型胶原酶、0.1%的二硫苏醇糖、0.15%的胰蛋白酶抑制剂和0.2%的牛血清白蛋白溶于4 mL无钙PSS缓冲液组成. 孵育结束, 将消化好的肌条移至4 °C的K-B液中保存, 在实验前用管口圆滑的滴管轻轻敲打肌条即可得到分离的单细胞. 取1滴细胞悬浮液(0.1 mL)平铺于倒置显微镜(IX-70 Olympus, Japan)镜台上的灌流槽底部, 待10-15 min细胞沉降于槽底后, 用等渗溶液进行灌流(2-3 mL/min). 然后用电阻为2-5 MΩ的玻璃电极进行5-10 GΩ的千兆封. L型钙电流通过Axopatch h1-D型膜片钳放大器记录.

**统计学处理** 所有统计数据用mean±SD来表示, 肌肉收缩幅度用SPSS统计, 电流幅值在Clamp Fit10中统计. 实验结果采用同体对照的t检验和组间比较的t检验, 具有显著性差异的标准为P<0.05.

## 2 结果

**2.1 大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的影响** 大黄素在5-20 μmol/L浓度范围内增强豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的幅度, 到20 μmol/L基本到达平台期, >20 μmol/L时抑制豚鼠胃窦环

表 1 不同浓度的大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩幅度的影响 (n = 6)

大黄素(μmol/L)	自发性收缩幅度(%, vs 对照组)
5	108.2 ± 6.2
10	150.6 ± 8.3
15	198.2 ± 7.6
20	200.2 ± 8.6
25	160.0 ± 6.8
50	81.2 ± 6.2

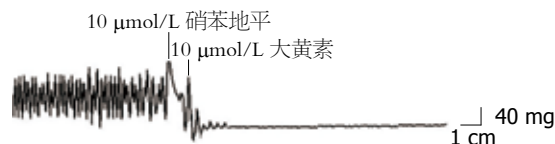


图 1 10 μmol/L的硝苯地平对大黄素促进豚鼠胃平滑肌收缩的影响.

形肌自发性收缩活动(表1).

**2.2 钙通道在大黄素影响豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动中的作用** 为观察L型钙离子通道是否参与大黄素收缩豚鼠胃平滑肌运动中发挥作用, 用二氢吡啶类药物硝苯地平预处理后再观察大黄素收缩胃窦平滑肌作用, 结果发现10 μmol/L的硝苯地平几乎完全阻断离体豚鼠胃窦环形肌收缩(图1).

**2.3 大黄素对豚鼠胃窦环形肌细胞L型钙通道电流的影响**

**2.3.1 钙电流的引导:** 在传统全细胞模式下, 细胞外持续灌流含有2 mmol/L Ca<sup>2+</sup>的PSS, 将膜电位钳制在+80 mV, 以0 s的时间间隔给予10 mV的去极化阶跃刺激, 使细胞膜电位从-40 mV去极化到+60 mV. 持续时间为400 ms时, 可记录到I<sub>Ca</sub>. I<sub>Ca</sub>在膜电位去极化至-40 mV时开始出现, 峰值在0 mV时出现, 平均为-124.02 pA±56.34 pA. 翻转电位膜电位去极化至约+45 mV时出现. 用10 mmol/L的Ba<sup>2+</sup>代替细胞外灌流液中2 mmol/L的Ca<sup>2+</sup>, 施加相同的阶跃刺激, 即可引导出内向性I<sub>Ba</sub>, 与I<sub>Ca</sub>相比幅度明显增加, I<sub>Ba</sub>在细胞膜电位去极化至-40 mV时开始出现, 当膜去极化至0 mV时, I<sub>Ba</sub>峰值平均为-587.91 pA±95.55 pA, 翻转电位在去极化阶跃刺激约50 mV时出现. I<sub>Ba</sub>的失活较I<sub>Ca</sub>慢, 在400 ms的刺激时间内并没有完全失活. L型钙通道特异性阻断剂硝苯地平(5 μmol/L)可以明显抑制I<sub>Ba</sub>, 并且I/V曲线形状及分布无明显改变, 因此用I<sub>Ba</sub>代替I<sub>Ca</sub>.

**2.3.2 大黄素对I<sub>Ba</sub>峰值的影响:** 在全细胞膜片钳记录模式下, 持续用含Ba<sup>2+</sup>的细胞外液灌流细胞, 将细胞膜电位钳制在-80 mV, 给予时程为400 ms, 从-80 mV直接阶跃到0 mV的单一去极化脉冲刺

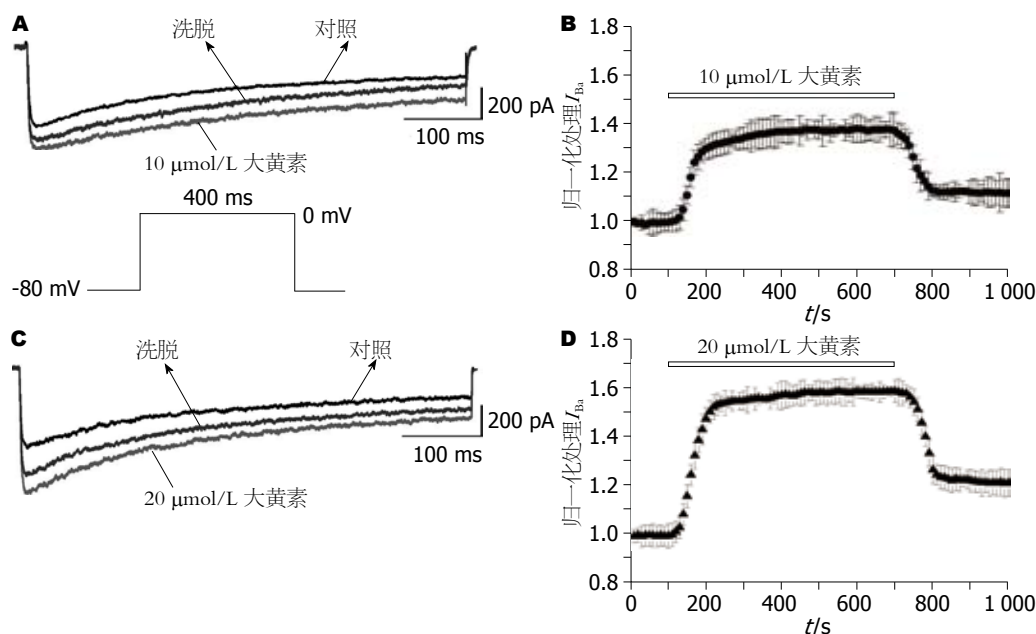


图 2 不同浓度大黄素对豚鼠胃窦平滑肌细胞 $I_{Ba}$ 电流影响的时间依赖关系. A, C: 不同浓度大黄素对 $I_{Ba}$ 影响的原始记录; B, D: 不同浓度大黄素对 $I_{Ba}$ 影响的时间依赖关系统计.

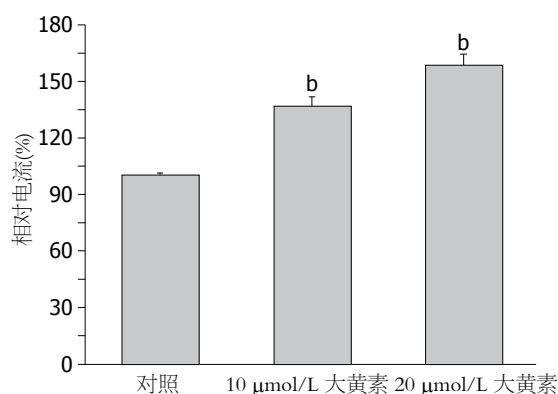


图 3 不同浓度大黄素对豚鼠胃窦平滑肌细胞 $I_{Ba}$ 电流峰值的作用.  $n = 10$ ,  $P < 0.01$ .

激, 且每隔10 s重复一次. 实验中记录到多条单一的 $I_{Ba}$ 电流, 待电流稳定后在细胞外液中加入不同浓度的大黄素, 观察 $I_{Ba}$ 电流峰值受药物的影响. 以加药前的电流作为对照, 实验结果显示, 10  $\mu\text{mol/L}$ 和20  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素均激活 $I_{Ba}$ , 表现为 $I_{Ba}$ 电流峰值明显增大(图2A, C; 图3), 而且这种激活作用呈现时间依赖性(图2B, D). 10  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素灌流开始后200 s左右时 $I_{Ba}$ 电流峰值变化趋于稳定, 20  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素灌流开始后170 s左右时 $I_{Ba}$ 电流峰值变化趋于稳定. 加药后 $I_{Ba}$ 电流峰值分别增加到对照组电流最大值的 $137.88\% \pm 5.79\%$ 和 $158.69\% \pm 6.11\%$ . 当药物作用稳定后, 用含 $\text{Ba}^{2+}$ 的细胞外液洗脱药物,  $I_{Ba}$ 电流峰值在短时间里就可以开始恢复, 但是最终并不能完全恢复到加药前对照组的电流值峰值水平, 10  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素洗脱后 $I_{Ba}$ 电流峰值恢复到对照组的

$111.75\% \pm 5.79\%$ , 20  $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素洗脱后 $I_{Ba}$ 电流峰值恢复到对照组的 $121.47\% \pm 5.55\%$ .

2.3.3 大黄素对豚鼠胃窦平滑肌细胞 $I_{Ba}$ 的电流-电压曲线的影响: 离子通道电流-电压(I-V)曲线是反映离子通道动力学性质的重要参数, 可以反映通道的激活过程、阈电位、反转电位、整流特性等. 为了检测大黄素对豚鼠平滑肌细胞 $I_{Ba}$ 影响的电压依赖性, 依据实验结果绘制了不同药物浓度对 $I_{Ba}$ 的I-V关系曲线, 以分析给药前后, 各个细胞的电流幅值的变化情况. 结果显示, 不同浓度大黄素对 $I_{Ba}$ 的影响具有电压依赖性. 在细胞外液中加入10  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素后, 在膜电位+10 mV+30 mV的电压范围内均可以明显激活 $I_{Ba}$ 电流(图4); 而对于20  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素, 在细胞外液中加入药物后, 在膜电位-20 mV+40 mV的电压范围内均可以明显激活 $I_{Ba}$ 电流(图4). 同时, 10  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素和20  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素对 $I_{Ba}$ 通道的激活阈值都没有显著影响(表2).

### 3 讨论

本研究运用多道生理记录仪及膜片钳技术, 研究大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动的影响并观察L型钙通道在其中的作用. 结果显示: 大黄素在5-50  $\mu\text{mol/L}$ 范围内对豚鼠胃窦环形肌有双向调节作用, 5-20  $\mu\text{mol/L}$ 范围内对增强平滑肌收缩并呈剂量依赖性, 到20  $\mu\text{mol/L}$ 基本到平台期, 25  $\mu\text{mol/L}$ 和50  $\mu\text{mol/L}$ 大黄素均抑制平滑肌收缩, 10  $\mu\text{mol/L}$ 的硝苯地平几乎完全阻断离体豚鼠胃窦环形肌收缩. 10  $\mu\text{mol/L}$ 和20  $\mu\text{mol/L}$

#### 同行评价

本研究对于大黄素与豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动影响的研究具有较好的参考价值.

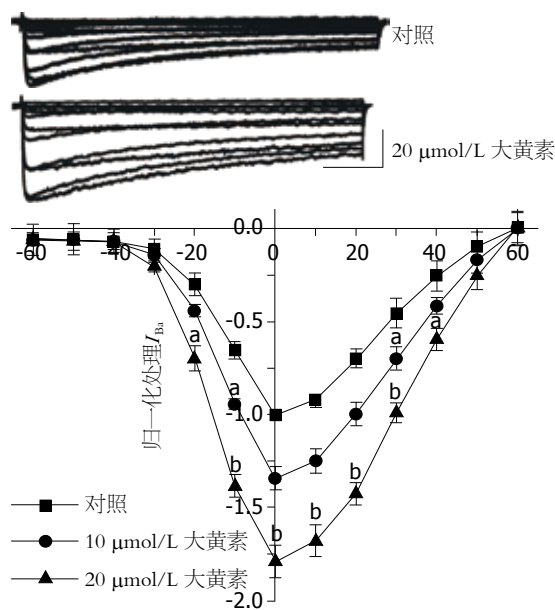


图 4 不同浓度大黄素对豚鼠胃窦平滑肌细胞 $I_{Ba}$ 的影响。

表 2 不同浓度大黄素对豚鼠胃窦平滑肌细胞 $I_{Ba}$ 电流峰值的作用

大黄素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	电流变化	加药后电 流比值(%)	稳定 时间(s)	洗脱后电 流比值(%)
10	逐渐增大	$137.88 \pm 5.79$	200	$111.75 \pm 5.79$
20	逐渐增大	$158.69 \pm 6.11$	170	$121.47 \pm 5.55$

的大黄素均激活 $I_{Ba}$ 表现为 $I_{Ba}$ , 电流峰值明显增大, 而且这种激活作用呈现时间依赖性。

本实验中 大黄素对豚鼠胃窦环形肌自发性收缩活动有双向调节作用, 在一定浓度范围内促进平滑肌收缩, 超过一定浓度反而抑制其收缩。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<sup>[16]</sup>。文献报道 大黄素对大鼠胃平滑肌<sup>[17]</sup>及豚鼠远端结肠自发活动<sup>[15]</sup>具有双向调节作用, 其效应呈剂量依赖的趋势,  $\text{Ca}^{2+}$ 是调节平滑肌收缩的主要调节因子, 通过实验发现 大黄素对离体远端平滑肌条收缩作用可能与 $\text{Ca}^{2+}$ 通道电流有关。大黄素通过抑制 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP酶, 降低小肠上皮细胞主动转运, 刺激肠壁使其反射性推进蠕动幅度增强<sup>[18]</sup>。也有研究表明<sup>[19,20]</sup>大黄素可直接增强标本的电兴奋性, 缩短膜电位的波动周期, 导致平滑肌收缩频率加快。

本研究通过组织水平和细胞水平的研究证实了细胞外的钙离子通过L型钙电通道进入细胞内参与 大黄素收缩豚鼠胃窦环形肌的过程, 至于细胞内的钙库是否参与此过程是我们以后

进一步要研究的内容。

#### 4 参考文献

- Srinivas G, Babykutty S, Sathiadevan PP, Srinivas P. Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative ingredient to an antitumor agent. *Med Res Rev* 2007; 27: 591-608
- 王青, 周婷, 周联, 董燕, 王培训. 大黄素对HT-29细胞IL-8分泌及NF- $\kappa$ B活化的影响. *中国药理学通报* 2007; 23: 1451-1454
- 连晓岚, 胡建达, 郑志宏, 陈英玉, 郑合勇. 大黄素诱导白血病U937细胞凋亡及机制初探. *中国药理学通报* 2007; 23: 1312-1316
- 李俊英, 杨文修, 胡文卫, 王津, 金正根, 王新宇, 许文胜. 大黄素对豚鼠结肠带平滑肌细胞钾通道活性的影响. *药理学报* 1998; 33: 321-325
- Yang H, Xu LN, He CY, Liu X, Fang RY, Ma TH. CFTR chloride channel as a molecular target of anthraquinone compounds in herbal laxatives. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 834-839
- Xu L, Ting-Lou N, Zhu X, Chen Y, Yang J. Emodin augments calcium activated chloride channel in colonic smooth muscle cells by Gi/Go protein. *Eur J Pharmacol* 2009; 615: 171-176
- 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. *药理学报* 2005; 40: 804-809
- Oliver D, Lien CC, Soom M, Baukowitz T, Jonas P, Fakler B. Functional conversion between A-type and delayed rectifier  $\text{K}^+$  channels by membrane lipids. *Science* 2004; 304: 265-270
- Zhang HQ, Zhou CH, Wu YQ. Effect of emodin on small intestinal peristalsis of mice and relevant mechanism. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3147-3150
- 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: 103-105
- Liu Y, Shan HL, Sun HL, He SZ, Yang BF. [Effects of emodin on the intracellular calcium concentration ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) and L-type calcium current of the single ventricular myocytes from guinea pig]. *Yaoxue Xuebao* 2004; 39: 5-8
- Ma T, Qi QH, Xu J, Dong ZL, Yang WX. Signal pathways involved in emodin-induced contraction of smooth muscle cells from rat colon. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1476-1479
- 李春穴, 童卫东, 刘宝华, 龙在云. 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: 2-5
- 靳珠华, 马德录, 林秀珍. 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: 429-431
- 吕金胜, 何凤慈, 齐震东, 傅若秋, 康正顺. 大黄素对动物离体回肠收缩作用的影响. *中国药业* 2000; 9: 25
- 吴志轩, 余保平, 徐龙, 夏虹, 罗和生. 大黄素对豚鼠胆囊平滑肌L型钙电流的调节. *中国药理学通报* 2009; 25: 382-385
- 卢春敬, 黄伟锋, 欧阳守. 大黄素对豚鼠结肠收缩性的影响及其机制的研究. *海峡药学* 2011; 23: 38-41
- 杨文修, 于海鹰, 许文胜. 大黄素对豚鼠结肠带平滑肌细胞电和收缩性能的影响. *生物物理学报* 1994; 10: 82-86
- 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: 790-791
- 周成华, 武玉清, 许正新, 张洪泉. 大黄素对小肠运动的影响及其机制. *中国药理学通报* 2003; 19: 1421-1424

编辑 张姗姗 电编 闫晋利