

# 盐酸小檗碱对肠易激综合征大鼠内脏高敏感的影响

唐庆林, 钟渊福, 黄东, 李石旦, 何韶辉, 苏军凯, 张鸣青

## ■背景资料

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最为常见的功能性肠道疾病,给患者带来生活和工作上的极大不便及精神压力,严重影响其生活质量。IBS发病机制非常复杂,内脏高敏感性(visceral hypersensitivity, VH)是其重要发病机制。

唐庆林, 钟渊福, 黄东, 李石旦, 何韶辉, 苏军凯, 张鸣青, 中国人民解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)消化内科 福建省漳州市 363000

唐庆林, 主要从事消化疾病的基础与临床研究。

南京军区医药卫生科研基金资助项目, No. 12MA069

漳州市自然科学基金资助项目, No. ZZ2013J29

作者贡献分布: 此课题由张鸣青指导; 唐庆林进行文献检索及实验设计; 实验操作及数据采集由唐庆林、钟渊福、李石旦及何韶辉共同完成; 数据分析由唐庆林、黄东及苏军凯完成; 实验指导及论文修改由张鸣青完成。

通讯作者: 张鸣青, 主任医师, 硕士生导师, 363000, 福建省漳州市漳华中路269号, 中国人民解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)消化内科。zhangmingqing20@163.com

电话: 0596-2975536

收稿日期: 2014-08-04 修回日期: 2014-08-29

接受日期: 2014-09-10 在线出版日期: 2014-10-28

## Effect of berberine on visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome

Qing-Lin Tang, Yuan-Fu Zhong, Dong Huang, Shi-Dan Li, Shao-Hui He, Jun-Kai Su, Ming-Qing Zhang

Qing-Lin Tang, Yuan-Fu Zhong, Dong Huang, Shi-Dan Li, Shao-Hui He, Jun-Kai Su, Ming-Qing Zhang, Department of Gastroenterology, the 175<sup>th</sup> Hospital of PLA, Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

Supported by: Medical and Health Foundation of Nanjing Military Command, No. 12MA069; and Natural Science Foundation of Zhangzhou, No. ZZ2013J29

Correspondence to: Ming-Qing Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 175<sup>th</sup> Hospital of PLA, Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, 269 Zhanghua Central Road, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China. zhangmingqing20@163.com

Received: 2014-08-04 Revised: 2014-08-29

Accepted: 2014-09-10 Published online: 2014-10-28

## Abstract

**AIM:** To evaluate the effect of berberine (BBR) on visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome (IBS) and explore the underlying mechanism.

**METHODS:** IBS was induced in rats by maternal separation. After berberine intervention, visceral sensitivity was evaluated using the score of abdominal withdrawal reflex (AWR). Defecation parameters were evaluated by restraint stress procedure. The levels of 5-hydroxytryptamine

(5-HT) in the colon and interleukin-6 (IL-6) in plasma were determined by ELISA.

**RESULTS:** Compared with normal control rats, the score of AWR, defecation parameters, and levels of 5-HT and IL-6 were significantly increased in rats treated with normal saline, pinaverium or BBR ( $P < 0.05$ ); however, these indexes were significantly lower in the pinaverium and BBR groups than in the normal saline group ( $P < 0.05$ ), and in the BBR group than in the pinaverium group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** BBR has a protective effect on visceral hypersensitivity in rats with IBS via mechanisms possibly related to IL-6 and 5-HT.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Berberine

Tang QL, Zhong YF, Huang D, Li SD, He SH, Su JK, Zhang MQ. Effect of berberine on visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4566-4572 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i30.4566>

## 摘要

**目的:** 评价盐酸小檗碱(berberine, BBR)对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)大鼠内脏高敏感的影响, 探讨其机制。

**方法:** 采用母婴分离方法建立IBS大鼠模型, 应用BBR干预处理, 用腹部回撤反应评分评价内脏敏感性; 通过束缚应激实验(restraint stress procedure, RSP)评价排便, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆白介素-6(interleukin-6, IL-6)、结肠5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)水平。

**结果:** 与对照组比较, 生理盐水组、匹维溴铵组、BBR组AWR评分升高, 束缚应激后排便增加, 结肠5-HT、血浆IL-6水平升高, 组间比

## ■同行评议者

白爱平, 副教授, 江西省南昌大学第一附属医院消化病研究所

较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 与生理盐水组比较, 匹维溴铵组、BBR组AWR评分降低, 束缚应激后排便减少, 结肠5-HT、血浆IL-6水平下降, 组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 与匹维溴铵组比较, BBR组AWR评分降低, 束缚应激后排便减少, 结肠5-HT、血浆IL-6水平下降, 组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

**结论:** BBR能影响IBS大鼠的内脏高敏感性, 其机制可能与IL-6、5-HT有关.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 肠易激综合征; 内脏敏感性; 盐酸小檗碱

**核心提示:** 盐酸小檗碱(berberine, BBR)治疗胃肠道疾病有数千年的历史, 但其治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的作用机制尚不清楚, 本研究主要通过大鼠模型来探讨BBR治疗IBS的机制. 通过研究, 我们发现BBR能够影响IBS大鼠内脏高敏感性(visceral hypersensitivity), 降低结肠5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine)、血浆白介素-6(interleukin-6)高表达.

唐庆林, 钟渊福, 黄东, 李石旦, 何韶辉, 苏军凯, 张鸣青. 盐酸小檗碱对肠易激综合征大鼠内脏高敏感的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(30): 4566-4572 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i30.4566>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和/或粪便性状改变的功能性肠病, 临床缺乏能解释症状的形态学和生化学异常<sup>[1,2]</sup>. IBS的病因和发病机制相当复杂, 内脏高敏感性(visceral hypersensitivity, VH)是其重要病理生理特征之一. 临床实践和研究表明, 盐酸小檗碱(berberine, BBR)能够改善IBS症状<sup>[3]</sup>, 但机制尚无十分清楚, 因此, 本研究以母婴分离方法建立IBS大鼠模型, 通过行为学、病理学、免疫学等方法, 研究BBR影响模型大鼠, 有助于进一步揭示VH相关机制, 为临床上使用BBR提供理论依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 新生期SD大鼠, 清洁级, 出生后即进入实验, 建立新生儿母婴分离大鼠模型, 60 d后大鼠成年, 体质量约270-310 g, 实验动物由厦门大学实验动物中心提供. 试剂: 盐酸小檗碱(美国Sigma公司); 匹维溴铵(美国雅培制药公司); 白

介素-6(interleukin-6, IL-6)试剂盒(美国Cusabio公司); 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)试剂盒(美国Cusabio公司).

### 1.2 方法

**1.2.1 模型建立:** 用母婴分离方法建立大鼠模型<sup>[4]</sup>, 实验方案得到厦门大学附属东南医院伦理委员会的批准. 出生后第2-21天, 每天将新生期大鼠与哺乳期母鼠分离3 h, 早上9:00始, 将哺乳期母鼠从笼中拎出, 将新生大鼠从笼中移出, 放至于另一个单独的笼中, 将此笼转移到隔壁房间中, 3 h后, 将新生鼠放回最初笼中, 母子鼠团聚. 饲养环境: 每周半量换鼠笼垫料, 新生鼠出生后第22天断奶, 30 d分笼. 自由饮水、饮食, 室温控制( $22\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), 湿度65%-70%, 光照周期12/12 h. IBS大鼠成年后(出生后约60 d)分为4组: 对照组(control group)、生理盐水组(saline group)、BBR组(BBR group)、匹维溴铵组(pinaverium group), 每组8只, 对照组不予特殊处理, 其余组每天分别予生理盐水3 mL灌胃、BBR(100 mg/kg)悬浊液约3 mL灌胃、匹维溴铵(150 mg/kg)悬浊液约3 mL灌胃, 1次/d, 第7天评价模型并取材.

**1.2.2 直结肠扩张实验(colorectal distension, CRD):** 实验第6天禁食24 h, 禁水12 h; 第7天, 4组大鼠分别于清醒状态下放入大鼠固定器( $5\text{ cm}\times 5\text{ cm}\times 20\text{ cm}$ )中, 参考文献<sup>[5]</sup>的方法, 将8 F导尿管(Eurom edical公司, 导管直径2.7 mm, 球囊最大容量3 mL)经肛门缓慢插入, 气囊末端距肛门约2 cm并固定. 待30 min后大鼠适应, 经外口气囊内先后注入37  $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水(0.1、0.2、0.3、0.4、0.6、0.8和1.0 mL)扩张, 按腹部回撤反应(abdominal withdrawal reflex, AWR)标准<sup>[5]</sup>评分, 1次/4 min, 30 s/次, 每一个评分重复3次, 取平均值. 实验后测定导尿管气囊容量与直肠压力值. 将三通一端接电子压力计, 另一段接导尿管气囊外口, 导尿管气囊端放置于37  $^{\circ}\text{C}$ 温水中, 经三通另一接口先后注入空气(0.1、0.2、0.3、0.4、0.6、0.8和1.0 mL)扩张, 1次/4 min, 30 s/次, 每一个评分重复3次, 读取压力值, 取平均值.

**1.2.3 束缚应激实验(restraint stress procedure, RSP):** 按文献<sup>[4]</sup>的方法, 实验第7天, 将每只大鼠分别放在大鼠固定器内, 限制其活动(不限制呼吸)约3 h, 期间大鼠的粪便分为硬便、软便、不成形便, 分别计数.

**1.2.4 血浆IL-6检测:** 实验结束后, 各组大鼠心脏取血, 10 min分离血浆, ELISA法检测大鼠血浆

### ■ 研发前沿

IBS的主要症状是腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和/或粪便性状改变. 大量临床实践表明, 盐酸小檗碱(berberine, BBR)能够改善IBS症状, 本研究为进一步阐明其作用机制, 为临床治疗提供新的依据.

## ■相关报道

BBR又名黄连素,在我国应用历史悠久,属异喹啉生物碱,常用其盐酸盐和硫酸盐。临床上用来治疗急慢性胃肠炎等胃肠道疾病历史悠久,疗效肯定。由于其不良反应小,价格低廉,长期以来作为广谱抗菌药被广泛应用于各类感染性疾病的治疗。近年来研究表明,BBR具有多种药理作用,具有很大的研究开发价值。

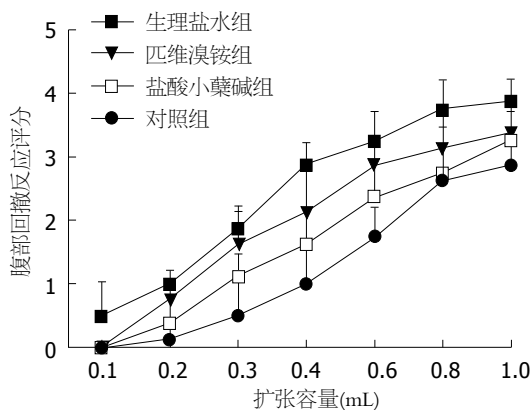


图1 各组大鼠腹部回缩反应评分比较。

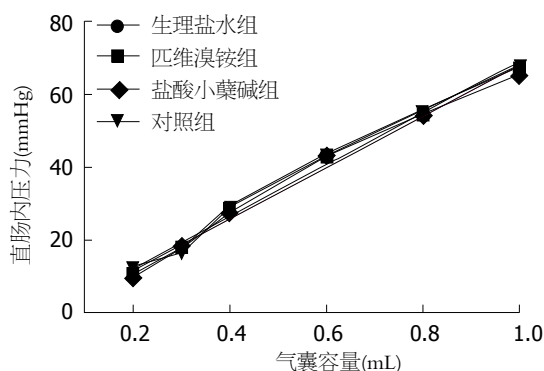


图2 各组导管腔内气囊容量与直肠内压力的关系。

IL-6水平。方法:从冰箱取出试剂盒后平衡至室温(20℃-25℃),取出反应板并配制工作液;加入50 μL标准品及50 μL待检测血清分别置于相应反应板孔中,每孔加入酶结合物50 μL,再加入抗体50 μL,轻轻混匀30 s,封住板孔,置入恒温水箱中37℃温育60 min后取出,手工洗板,弃去孔内液体。洗涤液注满各孔,静置10 s甩干,重复3次后拍干,洗板机洗板,选择洗涤3次程序,洗板后拍干。每孔加入各50 μL显色剂A液、显色剂B液,振荡混匀30 s,37℃暗处温育15 min,每孔加入50 μL终止液。将酶标仪波长调至450 nm,30 min内读取A值。以A值为纵坐标,以标准品浓度为横坐标,绘制标准曲线。根据血清样品A值在标准曲线上查出其浓度并记录。

1.2.5 标本采集、HE染色:实验结束后,取各组大鼠结肠(距肛门约6 cm)1 cm肠段,分别行常规HE染色。

1.2.6 结肠5-HT水平检测:实验结束后,取各组大鼠结肠(距肛门约5 cm)1 cm肠段,于冷PBS中洗涤2遍,用剪刀剪碎,各加入400 μL冰预冷裂解缓冲液,玻璃匀浆器匀浆5-10 min,充分裂解。离心:4℃,13000 r/min,10 min。将上清分装,存于

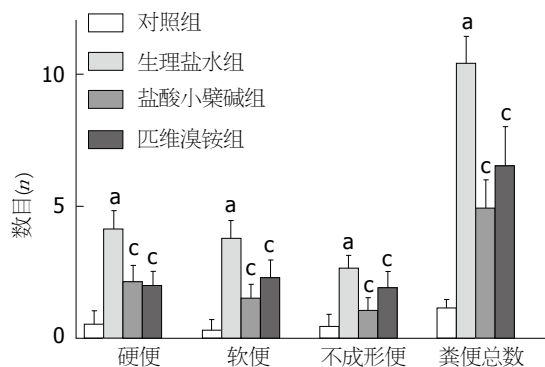


图3 各组大鼠排便情况分析比较。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 生理盐水组。

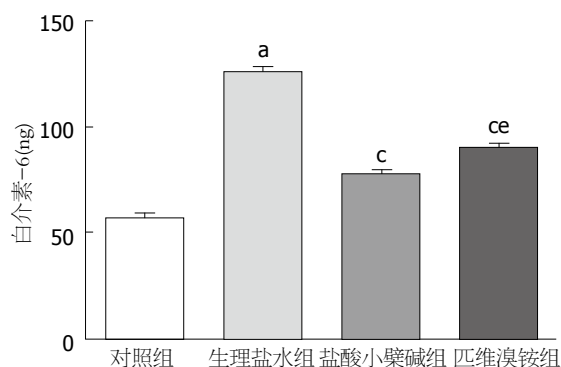


图4 各组大鼠血清白介素-6表达。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组;<sup>c</sup> $P<0.05$  vs 生理盐水组;<sup>ce</sup> $P<0.05$  vs 盐酸小檗碱组。

-80℃备检。按照ELISA法操作,检测5-HT水平。

**统计学处理** 数据表达用mean±SD表示,以SPSS13.0统计软件进行统计分析。各组间AWR评分、排便计数的比较采用重复测量方差分析;气囊容量和压力值的关系采用直线回归分析;粪便总数、5-HT、IL-6水平的比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CRD情况 AWR评分如图1所示:当直肠扩张容量刺激为0.2-1.0 mL时,与对照组相比,生理盐水组、BBR组、匹维溴铵组AWR评分显著升高,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );与生理盐水组比较,BBR组、匹维溴铵组AWR评分降低,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );BBR组与匹维溴铵组比较,AWR评分降低,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。如图2所示,压力值与气囊容量直线相关,各组结果如下:对照组, $r=0.9781$ , $P<0.001$ ;生理盐水组, $r=0.9846$ , $P<0.001$ ;BBR组, $r=0.9843$ , $P<0.001$ ;匹维溴铵组, $r=0.9849$ , $P<0.001$ 。

2.2 RSP情况 如图3所示:束缚应激刺激后,生理



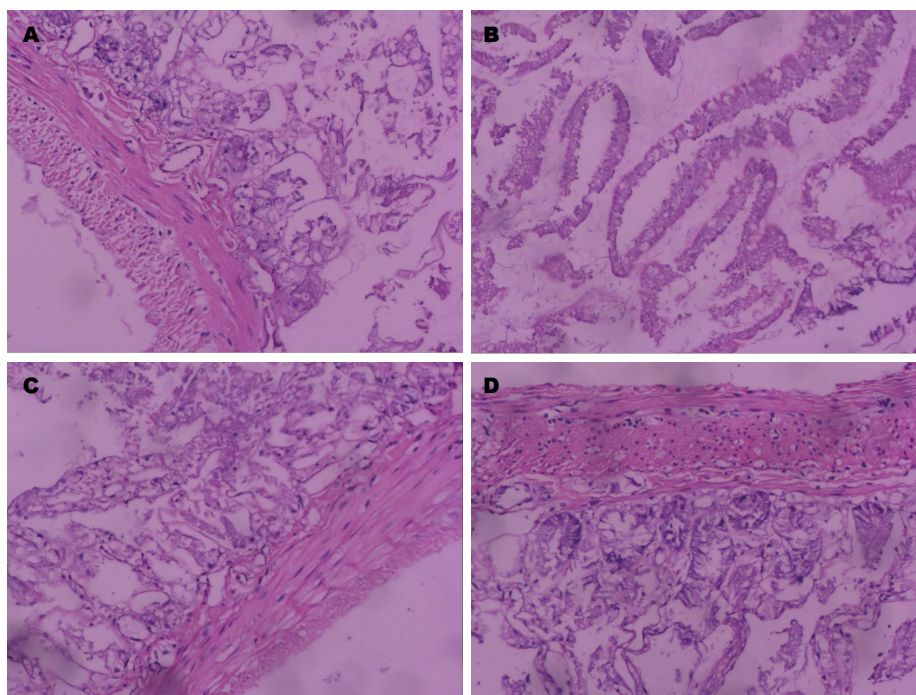


图5 各组大鼠结肠HE染色(×100). A: 对照组; B: 生理盐水组; C: 盐酸小檗碱组; D: 匹维溴铵组.

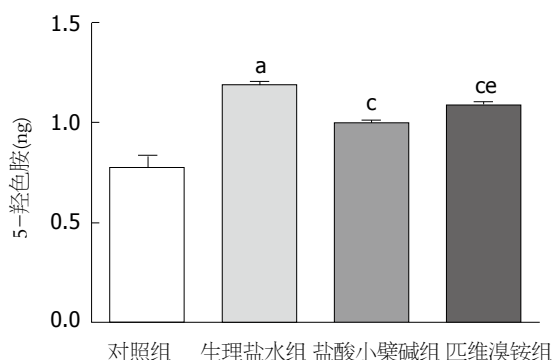


图6 各组大鼠结肠5-羟色胺表达。\* $P < 0.05$  vs 对照组;  $^{\#}P < 0.05$  vs 生理盐水组;  $^{\Delta}P < 0.05$  vs 盐酸小檗碱组.

盐水组排便多于对照组、BBR组、匹维溴铵组, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); BBR组较匹维溴铵组排便减少, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

**2.3 血浆IL-6检测** 如图4所示: 生理盐水组血浆IL-6水平高于对照组、BBR组、匹维溴铵组, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 匹维溴铵组血浆IL-6水平高于BBR组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

**2.4 HE染色情况** 如图5所示, 4组肠黏膜外观无充血、水肿、出血, 显微镜下各组大鼠结肠黏膜结构完整, 隐窝完好, 上皮完整, 各层组织完整, 未见溃疡等组织病理学改变, 可排除炎症性肠病等疾病可能.

**2.5 大鼠结肠5-HT检测情况** 如图6所示: 生理盐水组结肠5-HT水平高于对照组、BBR组、匹维溴铵组, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 匹维溴铵组结肠5-HT水平高于BBR组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

### 3 讨论

IBS是临床常见的一组消化系统症候群, 严重影响患者生活、工作质量, 耗费大量的医疗资源. IBS是人群的常见病、多发病, 总的来说, IBS在世界各国人群中患病率为5%-25%, 无论在发达国家还是发展中国家, 本病是临床上最常见的一种功能性肠道疾病<sup>[6]</sup>. VH是指内脏组织器官对刺激的感受性增强的现象, 表现为引起感觉的阈值降低和/或对一定强度刺激的反应增强. 大量研究表明, VH是IBS主要的病理生理特征之一<sup>[7]</sup>, 很多学者认为他是IBS腹部疼痛或不适的主要机制, 甚至有学者将其作为IBS生物学标志, 受到广泛重视与应用<sup>[8]</sup>. 研究表明, 母婴分离大鼠模型成年后, 内脏敏感性增强, 能很好模拟人类IBS患者, 这一模型已经被广泛用于VH的研究<sup>[4,9]</sup>.

BBR治疗胃肠道疾病在我国有数千年的历史, 广泛用来治疗腹痛、腹泻、腹胀等消化道症状, 近年来研究显示BBR具有多种药理作用, 如降血糖、抗心律失常、抗肿瘤等<sup>[10-14]</sup>, 适用范围广, 已成为传统中药药效成分研究的新热

### ■创新盘点

本文深入的研究BBR对IBS大鼠内脏高敏感的影响, 探讨其机制与降低结肠5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)、血浆白介素-6(interleukin-6, IL-6)高表达有关.

### ■应用要点

BBR能显著影响大鼠内脏高敏感, 这为临床上长期使用BBR治疗IBS提供了理论依据, 为临床诊治提供一个明确的方向。

点<sup>[15]</sup>。但目前有关BBR研究中对其作用的传统靶器官-肠道的研究却相对有限。而最新研究提示, BBR治疗肠道疾病仍有很大潜力, 而开发传统中药并赋予这些不良反应小、价格低的老药以新的应用价值无疑将会对减轻医药负担、保障人民健康有着积极的意义。本研究通过大鼠模型来探讨BBR治疗IBS的机制, 结果显示, 与生理盐水及匹维溴铵比较, BBR能够显著降低AWR评分, 同时束缚应激后排便较少, 提示BBR能影响VH, 这为临床治疗IBS提供了新的策略和思路。

5-HT是调节消化系功能的一种重要的神经信号分子。人体内约有95%以上5-HT存在于胃肠道中, 少量存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)、血小板及各组织肥大细胞(mast cell, MC)中。胃肠道中90%以上5-HT位于黏膜层肠嗜铬细胞中, 其余约10%存在于肠神经系统(enteric nervous system, ENS)中。目前研究发现MC周围有大量的神经末梢与之紧密连接, 在活化脱颗粒时释放包括5-HT、组织胺、P物质、前列腺素等诸多生物活性物质, 他们可直接作用于神经末梢, 对神经末梢的刺激起到级联放大作用。ENS主要包括肌间神经丛和黏膜下神经丛, 神经丛可继续分成更小的分支, 即二级神经丛和三级神经丛, 这些神经网络之间以及和外源性神经丛之间的相互联系, 在5-HT等神经分子参与下, 共同协调肠道功能。目前认为5-HT作为ENS一种神经递质分子, 对VH形成中起重要作用。研究表明, IBS患者体内5-HT代谢异常, 肠道5-HT分泌增多<sup>[16-20]</sup>。本研究中, 我们发现生理盐水组5-HT水平较对照组明显升高( $P<0.05$ ); 与匹维溴铵组、生理盐水组比较, BBR组结肠5-HT水平明显降低( $P<0.05$ ), 这与Tjong课题组<sup>[4]</sup>、Zheng课题组<sup>[11]</sup>的研究结果是一致的。

成熟的IL-6由185个氨基酸残基组成, 是一种分子量为26 kDa的糖蛋白。IL-6可以由多种细胞产生, 它具有多种生物学功能, 可以刺激各种细胞的增殖和分化并在机体免疫应答、骨髓造血、自身免疫和机体防御等方面均十分重要<sup>[21]</sup>。近年来研究表明, IL-6是一种在许多慢性炎症疾病中起重要作用细胞因子, 是一种适宜的肠道炎症性标志物, 在IBS诊断和治疗中起重要作用<sup>[22,23]</sup>。本研究中, 我们检测生理盐水组大鼠血浆IL-6水平高于对照组( $P<0.05$ ), 与生理盐水、匹维溴铵相比, BBR组IL-6水平明显降低( $P<0.05$ )。

总之, 本研究用母婴分离方法建立IBS大鼠模型, 通过干预处理, 表明BBR能够影响大鼠VH, 降低结肠5-HT、血浆IL-6高表达, 其机制分析如下: (1)BBR对肠道内某些病原微生物有一定的抑制(或杀灭)作用, 能够阻止其破坏肠黏膜屏障<sup>[24]</sup>, 改善肠黏膜“微炎症”, 保护肠功能, 调节VH; (2)研究发现, 静止期溃疡性结肠炎患者中存在IBS样的VH, 进一步支持了即使肠道黏膜轻微炎症也能诱发VH并产生症状。轻微炎症导致IBS患者ENS的改变, 研究表明无论在正常肠黏膜还是炎症黏膜, MC等免疫细胞均毗邻ENS的神经纤维, 这种解剖结构上的紧密连接并不是偶然发生的, 而是说明黏膜内存在神经免疫系统的交互作用。作为传统的治疗肠炎的药物, BBR改善肠炎的疗效确切, 有基础和临床研究表明, BBR能够抑制IL-6等肠道炎症因子的表达<sup>[25,26]</sup>, 其机制可能与过氧化物酶增殖体活化受体 $\gamma$ 有关。故我们推测BBR抑制了IL-6的表达, 影响了其相关ENS神经纤维功能, 调节VH; (3)有研究表明, BBR能够抑制突触后5-HT<sub>1A</sub>和5-HT<sub>2</sub>受体来调节5-HT高表达<sup>[27]</sup>。据此我们推测, BBR降低作为ENS神经递质的5-HT高表达, 从而调节VH; (4)匹维溴铵是一种高度选择性的肠道钙离子拮抗药, 其机制是通过阻断钙离子流入肠壁平滑肌细胞, 防止肌肉过度收缩而达到解痉作用, 此外, 有研究表明该药还可以调节肠道感觉过敏, 改善腹痛等症状。有研究表明, BBR对钙离子通道有一定的调节作用<sup>[28,29]</sup>, 据此, 我们推测其机制可能与影响钙离子通道有关。

### 4 参考文献

- 1 Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1547-1561 [PMID: 25070051 DOI: 10.1038/ajg.2014.202]
- 2 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 3 李亚军, 尹淑新, 符雪松, 郑春玉. 黄连素治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. *中国现代药物应用* 2010; 4: 161-162
- 4 Tjong Y, Ip S, Lao L, Fong HH, Sung JJ, Berman B, Che C. Analgesic effect of Coptis chinensis rhizomes (Coptidis Rhizoma) extract on rat model of irritable bowel syndrome. *J Ethnopharmacol* 2011; 135: 754-761 [PMID: 21511022 DOI: 10.1016/j.jep.2011.04.007]

- 5 Dai C, Guandalini S, Zhao DH, Jiang M. Antinociceptive effect of VSL#3 on visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome: a possible action through nitric oxide pathway and enhance barrier function. *Mol Cell Biochem* 2012; 362: 43-53 [PMID: 22020749 DOI: 10.1007/s11010-011-1126-5]
- 6 Dong YY, Chen FX, Yu YB, Du C, Qi QQ, Liu H, Li YQ. A school-based study with Rome III criteria on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in Chinese college and university students. *PLoS One* 2013; 8: e54183 [PMID: 23349820 DOI: 10.1371/journal.pone.0054183]
- 7 van Wanrooij SJ, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vanbrabant W, Mondelaers S, Kollmann P, Kreutz F, Schemann M, Boeckstaens GE. Sensitivity testing in irritable bowel syndrome with rectal capsaicin stimulations: role of TRPV1 upregulation and sensitization in visceral hypersensitivity? *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 99-109 [PMID: 24189713 DOI: 10.1038/ajg.2013.371]
- 8 Zhou Q, Verne GN. New insights into visceral hypersensitivity--clinical implications in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 349-355 [PMID: 21643039 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.83]
- 9 van den Wijngaard RM, Stanisor OI, van Diest SA, Welting O, Wouters MM, de Jonge WJ, Boeckstaens GE. Peripheral  $\alpha$ -helical CRF (9-41) does not reverse stress-induced mast cell dependent visceral hypersensitivity in maternally separated rats. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 274-82, e111 [PMID: 22129370]
- 10 Asai M, Iwata N, Yoshikawa A, Aizaki Y, Ishiura S, Saido TC, Maruyama K. Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease Abeta secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 498-502 [PMID: 17125739 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.11.043]
- 11 Domitrović R, Jakovac H, Blagojević G. Hepatoprotective activity of berberine is mediated by inhibition of TNF- $\alpha$ , COX-2, and iNOS expression in CCl(4)-intoxicated mice. *Toxicology* 2011; 280: 33-43 [PMID: 21095217 DOI: 10.1016/j.tox.2010.11.005]
- 12 Wang Y, Campbell T, Perry B, Beaurepaire C, Qin L. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet- and streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism* 2011; 60: 298-305 [PMID: 20304443 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.02.005]
- 13 Sun Y, Xun K, Wang Y, Chen X. A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 757-769 [PMID: 19704371 DOI: 10.1097/CAD.0b013e328330d95b]
- 14 Diogo CV, Machado NG, Barbosa IA, Serafim TL, Burgeiro A, Oliveira PJ. Berberine as a promising safe anti-cancer agent - is there a role for mitochondria? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 850-859 [PMID: 21269266]
- 15 Cai Y, Xia Q, Luo R, Huang P, Sun Y, Shi Y, Jiang W. Berberine inhibits the growth of human colorectal adenocarcinoma in vitro and in vivo. *J Nat Med* 2014; 68: 53-62 [PMID: 23604974]
- 16 Grasberger H, Chang L, Shih W, Presson AP, Sayuk GS, Newberry RD, Karagiannides I, Pothoulakis C, Mayer E, Merchant JL. Identification of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1766-1774 [PMID: 24060757 DOI: 10.1038/ajg.2013.304]
- 17 Zhan DW, Sun JH, Luo KT, Xu LZ, Zhou JL, Pei LX, Chen L, Wu XL, Zhang JW, Zhang W, Jiao DY, Zhu L. [Effects and efficacy observation of acupuncture on serum 5-HT in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome]. *Zhongguo Zhenjiu* 2014; 34: 135-138 [PMID: 24796047]
- 18 Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-811 [PMID: 11076879]
- 19 Bose M, Farthing MJ. Irritable bowel syndrome: new horizons in pathophysiology and treatment. *Br J Surg* 2001; 88: 1425-1426 [PMID: 11683735 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01870.x]
- 20 Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2014 May 8. [Epub ahead of print][PMID: 24807589 DOI: 10.1007/s11011-014-9554-z]
- 21 Mulé JJ, McIntosh JK, Jablons DM, Rosenberg SA. Antitumor activity of recombinant interleukin 6 in mice. *J Exp Med* 1990; 171: 629-636 [PMID: 2307930]
- 22 Dinan TG, Clarke G, Quigley EM, Scott LV, Shanahan F, Cryan J, Cooney J, Keeling PW. Enhanced cholinergic-mediated increase in the pro-inflammatory cytokine IL-6 in irritable bowel syndrome: role of muscarinic receptors. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2570-2576 [PMID: 18785949 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01871.x]
- 23 O'Malley D, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Plasma from patients with irritable bowel syndrome excites rat submucosal neurons via IL-6 and CRF1 receptor dependent mechanisms. *Gastroenterology* 2011; 140: S835
- 24 Gu L, Li N, Li Q, Zhang Q, Wang C, Zhu W, Li J. The effect of berberine in vitro on tight junctions in human Caco-2 intestinal epithelial cells. *Fitoterapia* 2009; 80: 241-248 [PMID: 19243699 DOI: 10.1016/j.fitote.2009.02.005]
- 25 Chen FL, Yang ZH, Liu Y, Li LX, Liang WC, Wang XC, Zhou WB, Yang YH, Hu RM. Berberine inhibits the expression of TNF $\alpha$ , MCP-1, and IL-6 in AcLDL-stimulated macrophages through PPAR $\gamma$  pathway. *Endocrine* 2008; 33: 331-337 [PMID: 19034703 DOI: 10.1007/s12020-008-9089-3]
- 26 Kim S, Kim Y, Kim JE, Cho KH, Chung JH. Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes. *Phytomedicine* 2008; 15: 340-347 [PMID: 17951041 DOI: 10.1016/j.phymed.2007.09.011]
- 27 Peng WH, Wu CR, Chen CS, Chen CF, Leu ZC, Hsieh MT. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. *Life Sci* 2004; 75: 2451-2462 [PMID: 15350820 DOI: 10.1016/j.lfs.2004.04.032]
- 28 Yang J, Wang HD, Lu DX, Wang YP, Qi RB, Li J, Li F, Li CJ. Effects of neutral sulfate berberine on LPS-induced cardiomyocyte TNF- $\alpha$  secretion, abnormal calcium cycling, and cardiac dysfunction in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 173-178 [PMID: 16540000 DOI: 10.1016/j.actaph.2006.03.005]

# ■名词解释

IBS: 指一组包括腹痛、腹胀、排便习惯改变(腹泻/便秘)、粪便性状改变(稀便、黏液便或硬便)等临床表现的症候群, 症状持续存在或间歇发作。IBS分为IBS腹泻型、IBS便秘型、IBS混合型 and IBS不定型。



## ■同行评价

本文具有一定的科学性和研究价值。

29

16412266 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00257.x]  
Qi MY, Feng Y, Dai DZ, Li N, Cheng YS, Dai Y.  
CPU86017, a berberine derivative, attenuates  
cardiac failure through normalizing calcium leak-

age and downregulated phospholamban and  
exerting antioxidant activity. *Acta Pharmacol Sin*  
2010; 31: 165-174 [PMID: 20139899 DOI: 10.1038/  
aps.2009.180]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

**本刊讯** 依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种,统计到的文献数量共计221177余万篇次,涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下,期刊学术水平稳步提升,编校质量稳定,再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此,向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者,表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)