

## 倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景

彭颖, 李晓波

### ■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 以腹痛或腹部不适、排便习惯异常为特征。由于发病机制复杂、缺乏形态学和生化标志异常的依据, 目前IBS诊断主要依靠症状学标准。临床尚未形成有效的IBS治疗方案, 治疗原则主要是对症治疗。因此寻找安全有效的治疗IBS药物和有效治疗方法是目前IBS研究面临的主要问题。

彭颖, 李晓波, 上海交通大学药学院 上海市 200240

李晓波, 教授, 主要从事中药与胃肠道疾病的相关研究。

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX09103201-038。

作者贡献分布: 本文由彭颖撰写; 李晓波审核。

通讯作者: 李晓波, 教授, 200240, 上海市东川路800号, 上海交通大学药学院. xbli@sytu.edu.cn  
电话: 021-34204806

收稿日期: 2017-03-28  
修回日期: 2017-04-12  
接受日期: 2017-04-17  
在线出版日期: 2017-06-28

### Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome

Ying Peng, Xiao-Bo Li

Ying Peng, Xiao-Bo Li, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Supported by: National Key Science and Technology Specific Project of the Chinese Government, No. 2012 ZX09103201-038.

Correspondence to: Xiao-Bo Li, Professor, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, 800 Dongchuan Road, Shanghai 200240, China. xbli@sytu.edu.cn

Received: 2017-03-28  
Revised: 2017-04-12  
Accepted: 2017-04-17  
Published online: 2017-06-28

### Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder characterized

by abdominal pain or discomfort and alteration of stool habits. The etiology of IBS remains unclear. Based on Rome III criteria, IBS is classified into four subtypes: C-IBS (constipation predominant), D-IBS (diarrhoea predominant), M-IBS (mixed type), and U-IBS (unsubtyped). Until now, there has been not a specific agent for treating all the subtypes on the market. Sesquiterpene lactones are bioactive components of many medicinal plants, exhibiting a variety of biological activities, including anti-tumor, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities. In this paper, we discuss the biological activities of sesquiterpene lactones in improving IBS symptoms and their application in IBS treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sesquiterpene lactones; Irritable bowel syndrome; Anti-inflammatory and analgesic; Regulation of neurotransmitters; Regulation of gastrointestinal smooth muscle

Peng Y, Li XB. Perspectives of application of sesquiterpene lactones in treatment of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(18): 1624-1632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1624.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1624>

### 摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 是常见的功能性肠道疾病, 以腹痛或腹部不适、排便习惯异常为特征, 其发病机制尚不明确。依照罗马III标准可将其分为腹泻型、便秘型、混合型和未定型4种亚型。目前临床治疗原则主要是对症治疗, 迄今尚无特效

### ■同行评议者

雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

药物能够有效治疗所有类型IBS. 倍半萜内酯类成分是众多药用植物的生物活性成分, 具有广泛生物学活性, 包括抗肿瘤、抗炎镇痛、抗菌等. 本文就倍半萜内酯类成分可改善IBS症状的相关生物学活性, 及其在IBS治疗中的应用前景进行简要综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 倍半萜内酯; 肠易激综合征; 镇痛抗炎; 神经递质调节; 胃肠平滑肌调节

**核心提要:** 倍半萜内酯类化合物是一组非常庞大且结构完全不同的天然产物, 具有广泛生物学活性. 从倍半萜类内酯类化合物中寻找新型治疗肠易激综合征药物, 将为倍半萜内酯化合物的应用开拓新的前景.

彭颖, 李晓波. 倍半萜内酯类治疗肠易激综合征的应用前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(18): 1624-1632 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i18/1624.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i18.1624>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上常见的一种胃肠功能紊乱疾病, 可分为腹泻型(diarrhea predominant IBS, D-IBS)、便秘型(constipation predominant IBS, C-IBS)、混合型(mixed type IBS, M-IBS)和未定型(unsubtyped IBS, U-IBS)<sup>[1,2]</sup>. 全球IBS患病率约为7%-21%<sup>[3]</sup>, 西方国家中IBS患病率约为10%-15%<sup>[4]</sup>; 亚洲国家IBS患病率约为6.5%-10.1%<sup>[5]</sup>, 而我国的患病率约为6.5%<sup>[6]</sup>. 由于IBS的发病机制尚不明确, 缺乏形态学和生化标志异常的依据, 目前IBS诊断主要依靠症状学标准. 临床尚未形成有效的IBS治疗方案, 治疗原则主要是对症治疗, 以缓解症状为主. 可用于IBS治疗的药物主要有解痉剂、止泻剂、导泻剂、5-HT受体调控剂、抗生素、抗抑郁药和中药制剂等. 因此致力于肠易激综合征治疗药物的研究和开发具有重大的现实意义<sup>[7,8]</sup>.

倍半萜内酯化合物(sesquiterpene lactones)是一大类含有15个碳原子, 3个异戊烯共价键分布于特征环, 包含一个或多个内酯的天然产物. 这类化合物以其多样的结构骨架和化学分类以及广泛的生物活性备受关注<sup>[9]</sup>. 倍半萜内酯化合物广泛存在于自然界中, 其是一大群药

用植物的生物活性组分, 广泛存在于爵床科、伞形科、大戟科、木兰科、防己科及菊科等植物中. 一些重要的药用植物如山金车(arnica montana)、黄花蒿(artemisia annua Linn)和小白菊(chrysanthemum parthenium)中的倍半萜内酯为其主要活性成分, 而从黄花蒿分得的青蒿素, 则以其具有强抗疟作用而闻名. 目前已知的倍半萜内酯化合物超过5000种, 具有广泛生物学活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗炎镇痛和改善胃肠动力等<sup>[10]</sup>. 倍半萜内酯的基本骨架为15个碳原子, 其结构为3个异戊烯首尾相接, 其不同的生物学活性可能与其不同烷基取代数、亲脂性、分子构型和目标巯基的化学环境等有关. 虽然倍半萜内酯化合物具体作用机制尚不明确, 但普遍认为 $\alpha$ -亚甲基- $\gamma$ -内酯和 $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和环戊烯酮环是其主要的活性基团<sup>[11]</sup>. 近年来, 研究<sup>[10-13]</sup>发现部分倍半萜内酯化合物具有明显抗炎镇痛、调节5-HT等神经递质和改善胃肠动力异常等活性, 提示其可能对以肠道平滑肌运动异常和内脏敏感度增高为特征的IBS具有一定的疗效, 本文就倍半萜内酯类成分在IBS治疗中的应用前景作一综述.

## 1 IBS的发病机制及临床治疗

随着社会的发展, 生活节奏的加快和工作压力的增大, IBS的患病率逐年上升. 全世界IBS患病率达到10%-15%, 严重影响患者的工作与生活, 是近年来胃肠病研究热点之一<sup>[3,14,15]</sup>. IBS病因病机尚不明确, 病因复杂, 可能与肠道动力异常、内脏高敏感、感染、神经-内分泌、遗传、饮食及精神心理等多种因素有关. 现在普遍认为, IBS的病因是多因素相互作用的结果, 尚不能用某一种机制完全解释.

鉴于IBS的发病机制复杂, 除涉及消化道症状以外, 还有相当一部分患者伴有肠外表现. 临床表现具有多变性和反复性, 且个体差异较大, 无法用单一的病理生理机制来阐明其复杂的症状及病因. 因此目前尚未形成有效的IBS治疗方案. 治疗原则常根据症状严重程度和症状类型进行分级治疗和对症治疗<sup>[16]</sup>. 在非药物治疗同时, 根据症状的严重程度, 考虑个体化药物治疗. 而IBS药物治疗主要是对症治疗, 以缓解症状, 尤其是改善粪便形态为主要目标. 可用于IBS治疗的药物主要有解痉剂、止泻剂、导泻剂、5-HT受体调控剂、抗生素、抗

## ■ 研发前沿

从天然植物中寻找并开发具有临床应用价值、天然低毒的治疗药物, 是目前新药研发的热点. IBS因其病因病机尚不明确, 迄今为止尚无一种安全有效的药物适用于所有IBS患者. 因此从天然植物中探索对不同类型IBS均有治疗作用的药物, 将减轻患者的痛苦, 使更多的IBS患者都能得到及时、有效的治疗, 提高IBS患者的生活质量.

## ■ 创新盘点

本文系统阐述了倍半萜内酯类化合物治疗IBS的应用前景, 提出倍半萜内酯类针对不同类型的IBS具有双向调节作用的概念, 为不同类型的IBS的治疗药物的研发提供了借鉴, 对于开发IBS治疗药物的研究具有一定的指导意义。

抑郁药和中药制剂等。因此, 寻找安全有效的治疗IBS药物和有效治疗方法对于提高IBS患者的生活质量是极其必要的。

近来, 许多植物传统药被证明对IBS具有较好的疗效, 引起学者广泛的关注<sup>[17,18]</sup>。Salaga等<sup>[19]</sup>发现一种墨西哥植物*Calea zacatechichi*的二氯甲烷提取物对IBS模型小鼠具有较强的抗腹泻和镇痛作用。Son等<sup>[20]</sup>报道苍术根提取物可明显改善IBS模型大鼠内脏高敏感性。而富含倍半萜内酯类成分的土木香(*radix inulae*)自古以来就有健脾和胃、理气止痛的传统功效。研究发现其可调节小肠转运及分泌, 高浓度时对胃肠道平滑肌有抑制作用, 低浓度时有兴奋作用<sup>[21]</sup>; 同时又是无依赖性的天然止痛药物<sup>[22]</sup>, 推测其中的倍半萜内酯类成分可能是其作用的物质基础。这些发现有助于从传统中药中开发新的药物来提振IBS患者对药物治疗的信心。从传统中药中发现有活性的天然先导化合物已经成为新药研发的重要途径之一。倍半萜内酯化合物具有广泛生物学活性, 是众多药用植物的生物活性成分, 植物资源分布范围广, 应用前景巨大。

## 2 倍半萜内酯类的镇痛抗炎活性与IBS

复发性腹痛是IBS主要的临床症状, 严重影响患者的日常生活<sup>[23]</sup>。IBS患者与正常人相比, 其胃肠道疼痛阈值发生改变<sup>[24]</sup>。内脏高敏感性可能是IBS症状的主要病理生理基础, 是IBS的主要发病机制之一, 其可通过扰乱反射通路的调节和分泌功能引起胃肠动力的改变<sup>[25,26]</sup>。越来越多的报道认为肠道的急性感染可显著增加IBS的发病率。患者肠道感染后, 肠黏膜内存在持续的炎症反应, 这种炎症反应导致黏膜内细胞结构发生变化。肥大细胞<sup>[27,28]</sup>、肠嗜铬细胞<sup>[29]</sup>、T淋巴细胞<sup>[27,28]</sup>、中性粒细胞<sup>[27]</sup>等增多, 使得炎症因子表达增强, 如白介素-1 $\beta$ <sup>[30,31]</sup>、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)<sup>[32,33]</sup>、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)<sup>[34]</sup>、前列腺素E<sub>2</sub><sup>[35,36]</sup>、神经生长因子<sup>[37,38]</sup>、一氧化氮(nitric oxide, NO)<sup>[39]</sup>等。这些炎症因子作用于肠道黏膜和平滑肌的神经纤维, 通过神经、内分泌等途径影响肠道动力和感觉, 从而产生IBS症状。

倍半萜内酯已被证明是多种中药镇痛和抗炎的活性成分<sup>[11]</sup>, 在不同疼痛和炎症模型中

具有较强的抗炎活性<sup>[40-42]</sup>。据报道<sup>[43]</sup>, 这些倍半萜内酯的抗炎作用可能或至少部分是由于对核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的抑制作用, 可能是通过烷基化cysteine-38的p65亚基的DNA结合域实现。其他关于倍半萜内酯抗炎作用机制的理论包括激活p53和作为倍半萜内酯的细胞毒作用增加活性氧<sup>[44]</sup>。研究<sup>[45]</sup>发现, 旋覆花(*I. japonica*)中分离得到的新的倍半萜内酯类化合物JEUD-38是通过抑制NF- $\kappa$ B和MAPK的活性抑制iNOS的表达, 进而抑制NO产生; 提示JEUD-38在预防和治疗炎症方面有潜在的应用价值, 有望成为治疗炎症疾病的候选药物。从药用植物旋覆花中分离鉴定的倍半萜内酯二聚体XFH-31可能是新型的TNF- $\alpha$ 拮抗剂, 其可与TNF- $\alpha$ 直接结合, 选择性地抑制TNF- $\alpha$ 与TNFR1的相互作用, 在TNF- $\alpha$ 刺激的细胞中有效地阻断TNFR1介导的信号, 在体内和体外拮抗TNF- $\alpha$ 的促炎活性。已知TNF- $\alpha$ 与某些炎症及过敏反应有关, 如哮喘、类风湿性关节炎、过敏性皮炎等。其他XFH-31的结构类似物也能直接靶向TNF- $\alpha$ , 选择性地抑制TNF- $\alpha$ 与TNFR1的结合, 并拮抗TNF- $\alpha$ 的活性<sup>[46]</sup>。研究<sup>[47]</sup>表明, 云木香(*saussurea lappa*)根的甲醇提取物具有抑制TNF- $\alpha$ 的活性。Peng等<sup>[48]</sup>报道土木香倍半萜总内酯可以显著缓解D-IBS和C-IBS症状, 显著降低D-IBS大鼠的稀便率, 增加C-IBS大鼠的排便频率及粪便含水量; 显著提高D-IBS大鼠腹部撤退反射疼痛阈值, 降低C-IBS大鼠腹部撤退反射疼痛阈值; 显著上调D-IBS大鼠血清NO水平, 下调C-IBS大鼠血清NO水平, 对D-IBS和C-IBS均具有较好疗效。Lim等<sup>[49]</sup>发现木香中的土木香内酯通过抑制TNF- $\alpha$ 和干扰素- $\gamma$ 诱导的HaCaT细胞中趋化因子的生成和STAT1磷酸化发挥抗炎作用。土木香倍半萜总内酯对D-IBS和C-IBS的治疗作用是否与其抗炎活性有关, 其他倍半萜内酯类成分的镇痛抗炎活性是否可开发应用于IBS的治疗, 都值得进一步探究。

## 3 倍半萜内酯类对神经递质的调节作用与IBS

脑-肠轴协调中枢神经系统和肠神经系统的功能, 包括神经通路、内分泌系统和免疫反应, 从而形成一个双向通路, 有效地调节胃肠运动、内脏敏感性、胃肠激素分泌、应激反应



和中枢神经系统的认知功能。脑-肠轴在胃肠道感觉和运动功能的调节中起着极其重要的作用, 脑-肠轴功能异常可引起内脏高敏感和胃肠道动力异常等IBS症状<sup>[50]</sup>。应激和情感能引发经脑-肠轴的神经-内分泌反应。研究发现, IBS患者脊髓兴奋性增高, 当外周有害刺激, 如炎症介质和神经损伤, 使伤害性感受器激活时, 降低了初级传入神经的感受阈值<sup>[51-53]</sup>, 即引起内脏敏感性的增高。肠和中枢神经系统中存在的一些胃肠道神经递质已被证明会影响胃肠蠕动、分泌和疼痛。其中, NO、5-HT和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等神经递质已被证明参与调节内脏敏感性疼痛和胃肠道动力<sup>[54,55]</sup>, 这些递质水平的改变可能是IBS发病机制之一。

**3.1 倍半萜内酯类的NO调节作用** 在肠道中, NO被认为是一个重要的抑制性神经递质, 调节各种运动模式<sup>[27,56]</sup>。同时NO也是一种炎症因子。NO被证明涉及IBS的发病机制, 但具体作用机制不明。研究<sup>[57]</sup>表明, 母婴分离(一种在IBS研究中常用于诱导IBS动物模型的方法)通过上调nNOS(nNOS与活性氧相互作用, 导致IBS内脏高敏感的形成)增加NO的生成。研究<sup>[48]</sup>发现, 在冰水灌胃合并单独饲养诱导的C-IBS大鼠模型中, 大鼠血清NO浓度增加; 而在醋酸灌肠诱发的D-IBS模型中, 大鼠血清NO浓度减少。这可能是因为D-IBS模型大鼠NO产生的神经元被抑制, 导致NO水平下降和平滑肌运动增强, 导致腹泻。土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS大鼠NO水平, 上调D-IBS大鼠NO水平, 具有双向调节作用; 这可能与其中不同成分倍半萜内酯的不同作用机制和靶点有关<sup>[48]</sup>。已有报道<sup>[57,58]</sup>土木香内酯可以通过降低亚硝酸盐的积累, 抑制iNOS依赖性NO的合成。其可能通过MyD88信号通路下调NF- $\kappa$ B、MAPK和AP-1从而抑制iNOS和COX-2的表达<sup>[59]</sup>。土木香倍半萜总内酯显著下调C-IBS模型大鼠血清NO水平可能与其中的土木香内酯抑制NO合成作用有关; 但其上调D-IBS大鼠NO水平的作用, 以及对不同IBS模型的双向调节作用机制有待进一步研究, 可能与其所含的不同倍半萜内酯的协同作用有关。

**3.2 倍半萜内酯类的5-HT调节作用** 5-HT是一种重要的调节胃肠平滑肌收缩和内脏感觉的神经递质。研究发现, IBS患者血清5-HT水平明

显升高<sup>[60,61]</sup>, IBS模型大鼠<sup>[48,62,63]</sup>(包括C-IBS和D-IBS模型大鼠)血清5-HT水平均显著上调。近年研究<sup>[64]</sup>提出, 中枢神经系统和肠道5-HT信号的紊乱可能导致IBS症状的出现。5-HT受体介导的中枢神经系统的信号传导, 可引发D-IBS的恶心和IBS内脏感觉敏感症状。同时, 因为5-HT受体也可调节快速传递和激活肠肌间初级传入神经元, 其升高可能会导致便秘。

目前针对5-HT及其受体研制出的药物, 已被证实能显著改善IBS症状, 包括5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、选择性5-HT<sub>4</sub>受体激动剂和5-HT<sub>4</sub>受体部分激动剂。5-HT<sub>3</sub>受体存在于肠神经丛中, 通过释放于局部的5-HT增加神经介导的运动和分泌, 以及引起内脏痛觉刺激。因此对于肠道运动增加、液体吸收减少、内脏痛阈下降而腹痛的IBS患者, 可试用5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂<sup>[65]</sup>。代表药物阿诺司琼, 但由于该药可引起缺血性结肠炎, 已退出美国市场<sup>[66]</sup>。选择性5-HT<sub>4</sub>受体激动剂具有全胃肠道促动力作用, 可加快便秘为主的IBS患者的肠道转运速度, 从而改善便秘症状, 代表药物西沙必利。与选择性5-HT<sub>4</sub>受体激动剂相比, 5-HT<sub>4</sub>受体部分激动剂对全胃肠道的促动力作用更强, 缩短全结肠转运时间, 增加排便频率<sup>[67]</sup>。代表药物替加色罗, 具有促动力和降低内脏敏感性的双重作用, 且连续多次用药后疗效依旧, 治疗后腹痛和排便异常均明显改善。该药一度被认为前景广阔, 但具有严重的心脏毒性, 已停止销售。因此, 寻找新的、不良反应小的5-HT调节剂, 对于治疗IBS具有现实意义。

倍半萜内酯类成分小白菊内酯(parthenolide)是一种有效的5-HT神经元抑制剂, 其与大鼠胃底和回肠组织体外孵育30 min, 对其中的5-HT<sub>2B</sub>和5-HT<sub>2A</sub>受体无明显直接作用<sup>[68]</sup>, 推测其对5-HT的调节作用可能存在其他作用机制。同时, 小白菊内酯是一种已知的NF- $\kappa$ B抑制剂, 可直接作用于NF- $\kappa$ B的p65亚基, 烷基化两半胱氨酸残基(Cys38和Cys120); 亦可通过抑制IkK(IkK激酶)的活性间接使NF- $\kappa$ B失活<sup>[11]</sup>。NF- $\kappa$ B是人类免疫反应中的一个转录因子蛋白家族, 参与免疫反应的早期和炎症反应各阶段的许多分子都受NF- $\kappa$ B的调控, 例如细胞因子、炎性分子和细胞黏附分子等。此外研究<sup>[48]</sup>发现, 土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS和D-IBS模型大鼠血清5-HT水平, 但具体作用机

#### 应用要点

倍半萜内酯类化合物对于开发具有临床应用价值、天然低毒的IBS治疗药物具有潜在的应用前景。今后研究重点应建立相关实验模型, 加强该类化合物在抗IBS方面的药效筛选及构效关系研究、阐明作用机制和通路等, 进一步推动治疗IBS天然药物研究的发展。

### ■ 同行评价

本文具有较好的创新性和先进性, 为IBS治疗药物的研究与开发提供借鉴, 对今后IBS的临床和基础研究都有一定的参考意义。

制不明。这些结果表明, 倍半萜内酯类成分对5-HT调节作用机制复杂, 对5-HT的调节作用及对IBS的治疗作用有待进一步开发。

**3.3 倍半萜内酯类的VIP调节作用** VIP可促进整体肠道蠕动和消化, 被认为是一个较有前途的IBS治疗靶点。然而关于IBS患者和模型动物体内VIP变化的研究却存在不一致的结果。例如, 研究<sup>[69]</sup>表明慢性特发性便秘患者结肠VIP水平降低, 腹泻患者血清VIP水平升高。但Simrén等<sup>[70]</sup>研究未发现健康受试者、C-IBS和D-IBS患者结肠VIP水平的变化。Simrén指出, 这种不一致可能是由于研究中采集的不同样品部位造成。他们发现神经肽水平(包括VIP水平)随着采集的不同结肠部位而发生变化。而在IBS模型动物中, 有研究<sup>[71]</sup>发现IBS模型动物血清VIP水平明显升高; 亦有研究<sup>[48]</sup>表明C-IBS和D-IBS模型大鼠结肠末端VIP水平显著升高, 但血清VIP水平无明显变化。倍半萜内酯类成分对VIP调节作用相关研究报道较少, 目前发现土木香倍半萜总内酯可显著下调C-IBS和D-IBS模型大鼠结肠VIP水平<sup>[48]</sup>。在目前IBS的研究中, 存在许多不同患者或者动物模型指标不一致的现象, 这些现象表明IBS的发病机制仍不清楚。这些存在异常的物质哪种是原发的、始动的因素, 哪种是继发的、反馈调节的结果, 哪种物质的作用占主导, 哪种物质只起辅助作用, 其相应的受体是否存在改变? 这些都是尚未解决的问题。但发现这些现象至少可以给IBS研究提供有益的启示, 为寻找其分子生物学的基础和有效治疗药物提供依据。这些物质可能存在于神经-免疫-内分泌调控网络之中, 最终表现的胃肠动力和内脏感觉异常是多因素多水平联合作用的结果。

## 4 倍半萜内酯类对胃肠平滑肌的调节与IBS

IBS患者胃肠动力紊乱, 表现为胃动力异常、结肠及小肠转运加快或减慢, 引起腹泻或者便秘症状。目前关于IBS患者胃运动的研究结果尚无定论。少数研究报道IBS患者胃排空延迟, 更多的结果显示IBS患者胃排空基本正常<sup>[72,73]</sup>。研究表明, 小肠运动障碍在IBS发病中起着重要作用。不同类型IBS患者的小肠转运速度变化不同。D-IBS患者小肠转运速度加快<sup>[74]</sup>; 而C-IBS患者小肠转运速度减慢<sup>[75]</sup>。作为最早期的重点研究部位, 结肠的反射运动(特别是乙

状结肠), 一直为研究人员所关注。正常人结肠的运动形式主要分为袋状运动和推进运动。袋状运动主要用于水和无机盐的吸收, 而推进运动主要用于运输肠内容物。研究<sup>[76]</sup>发现, D-IBS患者乙状结肠腔内压力降低, 推进性蠕动增强, 同时可伴有腹痛; 而C-IBS患者乙状结肠腔内压力增高, 袋状收缩增加, 同时可伴有痉挛性收缩和腹胀, 有颗粒状排出。

天然产物的倍半萜内酯类化合物显示多种生物活性, 部分倍半萜内酯类具有调节胃肠动力异常作用。土木香倍半萜总内酯对正常小鼠胃肠动力无明显作用, 但对阿托品引起的受抑或新斯的明诱发的偏亢状态的肠道具有调节作用<sup>[48]</sup>。这一双向调节作用可能与胆碱能系统有关, 具体作用机制还有待进一步研究。从菊苣根提取物分离的两种倍半萜内酯<sup>[77]</sup>表现出显著的剂量依赖性乙酰胆碱酯酶抑制活性, 表明倍半萜内酯具有抗胆碱酯酶活性。此外, 斑鸠菊内酯, 从*Vernonia amygdalina*干果中分离出的一种倍半萜内酯类化合物<sup>[78]</sup>, 对豚鼠肠道平滑肌的收缩具有时间依赖性的两阶段的增强和抑制作用。日本Yamahara等<sup>[79]</sup>发现, 从土木香中分离到的化合物去氢土木香内酯能加速小鼠胃内食物的排空, 具有增加胃肠蠕动的的作用。这些现象表明, 倍半萜内酯类成分对胃肠道平滑肌具有一定调节作用, 可能是一种潜在的治疗IBS的药物, 值得进一步开发和利用。

## 5 结论

IBS是最常见的功能性肠道疾病。临床症状表现为腹泻、便秘及腹泻便秘交替出现, 并可涉及其他消化道症状。迄今为止, 尚无一种安全有效的药物适用于所有IBS患者。从天然植物中研究开发治疗IBS新药, 可以降低治疗的成本, 减轻患者的痛苦, 使更多的IBS患者都能得到及时、有效的治疗, 提高IBS患者的生活质量。倍半萜内酯类成分为天然植物的提取物且分布广泛, 现代研究证实倍半萜内酯类成分具有广泛生物学活性。其中抗炎镇痛、调节神经递质和改善胃肠动力异常等活性与IBS症状缓解密切相关。已有研究证实土木香倍半萜总内酯可明显改善C-IBS和D-IBS各项症状, 对IBS症状疗效明显。因此, 从倍半萜内酯类化合物中寻找高效低毒的IBS治疗药物将是一个有效的途径。

## 6 参考文献

- Ringel Y, Sperber AD, Drossman DA. Irritable bowel syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 319-338 [PMID: 11160782 DOI: 10.1146/annurev.med.52.1.319]
- Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004; 53: 666-672 [PMID: 15082584 DOI: 10.1136/gut.2003.021857]
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- Ljótsson B, Andersson G, Andersson E, Hedman E, Lindfors P, Andréewitch S, Rück C, Lindefors N. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 110 [PMID: 21992655 DOI: 10.1186/1471-230X-11-110]
- Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 4-12 [PMID: 17201873 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04672.x]
- 张璐, 段丽萍, 刘懿萱, 冷玉鑫, 张华, 刘作静, 王琨. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素 Meta分析. *中华内科杂志* 2014; 53: 969-975
- Spiller R. Clinical update: irritable bowel syndrome. *Lancet* 2007; 369: 1586-1588 [PMID: 17499587 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60726-0]
- Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
- Ren Y, Yu J, Kinghorn AD. Development of Anticancer Agents from Plant-Derived Sesquiterpene Lactones. *Curr Med Chem* 2016; 23: 2397-2420 [PMID: 27160533 DOI: 10.2174/0929867323666160510123255]
- Chadwick M, Trewhin H, Gawthrop F, Wagstaff C. Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12780-12805 [PMID: 23783276 DOI: 10.3390/ijms140612780]
- Amorim MH, Gil da Costa RM, Lopes C, Bastos MM. Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 559-579 [PMID: 23875764 DOI: 10.3109/10408444.2013.813905]
- Ivanescu B, Miron A, Corciova A. Sesquiterpene Lactones from Artemisia Genus: Biological Activities and Methods of Analysis. *J Anal Methods Chem* 2015; 2015: 247685 [PMID: 26495156 DOI: 10.1155/2015/247685]
- Merfort I. Perspectives on sesquiterpene lactones in inflammation and cancer. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1560-1573 [PMID: 21561425 DOI: 10.2174/138945011798109437]
- Dapoigny M. Irritable bowel syndrome: epidemiology/economic burden. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 19303536 DOI: 10.1016/S0399-8320(09)71519-2]
- Endo Y, Shoji T, Fukudo S. Epidemiology of irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 158-159 [PMID: 25830818]
- Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737 [PMID: 12676842 DOI: 10.1136/bmj.326.7392.737]
- Tang ZP. Traditional Chinese medicine clinical experience of the treatment for irritable bowel syndrome. *Chin J Integr Med* 2009; 15: 93-94 [PMID: 19407944 DOI: 10.1007/s11655-009-0093-0]
- Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 589-600 [PMID: 22363129 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.589]
- Salaga M, Kowalczyk A, Zielinska M, Błazewicz A, Fichna J. Calea zacatechichi dichloromethane extract exhibits antidiarrheal and antinociceptive effects in mouse models mimicking irritable bowel syndrome. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2015; 388: 1069-1077 [PMID: 26068703 DOI: 10.1007/s00210-015-1142-1]
- Son HJ, Jung K, Park YH, Jeon HJ, Kang M, Ryu KH, Pyo SS, Eutamene H, Bueno L, Sun WS. Inhibitory effects of SKI3246, the rhizome extract of Atractylodes japonica, on visceral hypersensitivity in experimental irritable bowel syndrome rat models. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 642-649 [PMID: 25070763 DOI: 10.1007/s12272-014-0454-x]
- 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用(第6卷). 北京: 学苑出版社, 1999: 5515
- 王良信. 土木香乙醇提取物的镇痛作用. 国外医药植物药分册 2004; 79: 261
- Wong RK, Drossman DA. Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 277-284 [PMID: 20528115 DOI: 10.1586/egh.10.19]
- 姜敏, 汤浩, 刘峰艳, 张义侠, 傅宝玉. 肠易激综合征内脏感知异常与临床症状的相关性. 世界华人消化杂志 2005; 13: 561-564
- Bokic T, Storr M, Schicho R. Potential Causes and Present Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: An Overview. *Pharmacology* 2015; 96: 76-85 [PMID: 26139425 DOI: 10.1159/000435816]
- Kuiken SD, Klooker TK, Tytgat GN, Lei A, Boeckstaens GE. Possible role of nitric oxide in visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 115-122 [PMID: 16420289 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00731.x]
- Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-1783 [PMID: 12055584 DOI: 10.1053/gast.2002.33579]
- Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 41-47 [PMID: 17238025 DOI: 10.1007/s00535-006-1925-8]



- 30 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 结肠黏膜肥大细胞活化在肠易激综合征发病中的作用. *中华消化杂志* 2003; 23: 523-526
- 31 Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 2: 1-9 [PMID: 15335408 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02036.x]
- 32 Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance B, Blennerhassett P, Collins SM. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent postinfective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001; 120: 1729-1736 [PMID: 11375954 DOI: 10.1053/gast.2001.24847]
- 33 Akiho H, Deng Y, Blennerhassett P, Kanbayashi H, Collins SM. Mechanisms underlying the maintenance of muscle hypercontractility in a model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2005; 129: 131-141 [PMID: 16012943 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.049]
- 34 Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000; 119: 1148-1157 [PMID: 11040201 DOI: 10.1053/gast.2000.18160]
- 35 Delafoy L, Raymond F, Doherty AM, Eschaliere A, Diop L. Role of nerve growth factor in the trinitrobenzene sulfonic acid-induced colonic hypersensitivity. *Pain* 2003; 105: 489-497 [PMID: 14527709 DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00266-5]
- 36 Barreau F, Cartier C, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004; 127: 524-534 [PMID: 15300585 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.019]
- 37 Bissonnette EY, Hogaboam CM, Wallace JL, Befus AD. Potentiation of tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated cytotoxicity of mast cells by their production of nitric oxide. *J Immunol* 1991; 147: 3060-3065 [PMID: 1919006]
- 38 姜敏, 李红菊, 汤浩, 张义侠, 傅宝玉. 肥大细胞在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用. *中国医科大学学报* 2005; 34: 335-336
- 39 Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, Crowe PD, McRoberts JA, Zhou H, Saunders PR, Maillot C, Mayer EA, Taché Y. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res* 2003; 985: 32-42 [PMID: 12957366 DOI: 10.1016/S0006-8993(03)03027-0]
- 40 Favero Fde F, Grando R, Nonato FR, Sousa IM, Queiroz NC, Longato GB, Zafred RR, Carvalho JE, Spindola HM, Foglio MA. *Artemisia annua* L.: evidence of sesquiterpene lactones' fraction antinociceptive activity. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 266 [PMID: 25065946 DOI: 10.1186/1472-6882-14-266]
- 41 Akkol EK, Arif R, Ergun F, Yesilada E. Sesquiterpene lactones with antinociceptive and antipyretic activity from two *Centaurea* species. *J Ethnopharmacol* 2009; 122: 210-215 [PMID: 19330908 DOI: 10.1016/j.jep.2009.01.019]
- 42 Valério DA, Cunha TM, Arakawa NS, Lemos HP, Da Costa FB, Parada CA, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA. Anti-inflammatory and analgesic effects of the sesquiterpene lactone budlein A in mice: inhibition of cytokine production-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 155-163 [PMID: 17320857 DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.01.029]
- 43 Park HH, Kim SG, Park YN, Lee J, Lee YJ, Park NY, Jeong KT, Lee E. Suppressive effects of britanin, a sesquiterpene compound isolated from *Inulae flos*, on mast cell-mediated inflammatory responses. *Am J Chin Med* 2014; 42: 935-947 [PMID: 25004884 DOI: 10.1142/S0192415X14500591]
- 44 Siedle B, García-Piñeres AJ, Murillo R, Schulte-Mönting J, Castro V, Rüngeler P, Klaas CA, Da Costa FB, Kisiel W, Merfort I. Quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene lactones as inhibitors of the transcription factor NF- $\kappa$ B. *J Med Chem* 2004; 47: 6042-6054 [PMID: 15537359 DOI: 10.1021/jm049937r]
- 45 王笑晴. 天旋覆花来源的新倍半萜内酯类化合物 JEUD-38抑制RAW264.7细胞产生NO的作用及机理. 天津: 天津医科大学, 2015
- 46 王丹. 旋覆花倍半萜内酯类成分与TNF- $\alpha$ 的相互作用及其抗炎活性研究. 上海: 第二军医大学, 2013
- 47 Cho JY, Park J, Yoo ES, Baik KU, Jung JH, Lee J, Park MH. Inhibitory effect of sesquiterpene lactones from *Saussurea lappa* on tumor necrosis factor- $\alpha$  production in murine macrophage-like cells. *Planta Med* 1998; 64: 594-597 [PMID: 9810262 DOI: 10.1055/s-2006-957528]
- 48 Peng Y, Wang SQ, Wang MY, Wang F, Yang JY, Wu CF, Li XB. Dual effects on constipation and diarrhea: protective potential of *Radix Inulae* lactones on irritable bowel syndrome. *RSC Adv* 2016; 6: 94486-94495 [DOI: 10.1039/C6RA18533A]
- 49 Lim HS, Jin SE, Kim OS, Shin HK, Jeong SJ. Alantolactone from *Saussurea lappa* Exerts Antiinflammatory Effects by Inhibiting Chemokine Production and STAT1 Phosphorylation in TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ -induced in HaCaT cells. *Phytother Res* 2015; 29: 1088-1096 [PMID: 25881570 DOI: 10.1002/ptr.5354]
- 50 Chang JY, Talley NJ. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 326-334 [PMID: 20554042 DOI: 10.1016/j.tips.2010.04.008]
- 51 Carlson JD, Maire JJ, Martenson ME, Heinricher MM. Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2007; 27: 13222-13231 [PMID: 18045916 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3715-07.2007]
- 52 Viisanen H, Pertovaara A. Influence of peripheral nerve injury on response properties of locus coeruleus neurons and coeruleospinal antinociception in the rat. *Neuroscience* 2007; 146: 1785-1794 [PMID: 17445989 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.03.016]
- 53 Ringel Y. Brain research in functional gastrointestinal disorders. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S23-S25 [PMID: 12184135 DOI: 10.1097/00004836-200207001-00005]
- 54 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New insights in the etiology and pathophysiology of irritable bowel syndrome: contribution of neonatal

- stress models. *Pediatr Res* 2007; 62: 240-245 [PMID: 17622962 DOI: 10.1203/PDR.0b013e3180db2949]
- 55 Manabe N, Tanaka T, Hata J, Kusunoki H, Haruma K. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome--from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res* 2009; 45: 15-23 [PMID: 19377269 DOI: 10.1540/jsmr.45.15]
  - 56 Tjong YW, Ip SP, Lao L, Wu J, Fong HH, Sung JJ, Berman B, Che CT. Role of neuronal nitric oxide synthase in colonic distension-induced hyperalgesia in distal colon of neonatal maternal separated male rats. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 666-e278 [PMID: 21410601 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01697.x]
  - 57 Woods JR, Mo H, Bieberich AA, Alavanja T, Colby DA. Amino-derivatives of the sesquiterpene lactone class of natural products as prodrugs. *Med Chem Comm* 2013; 4: 27-33 [PMID: 22029741 DOI: 10.1039/c2md20172k]
  - 58 Dirsch VM, Stuppner H, Ellmerer-Müller EP, Vollmar AM. Structural requirements of sesquiterpene lactones to inhibit LPS-induced nitric oxide synthesis in RAW 264.7 macrophages. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 2747-2753 [PMID: 11131166 DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00202-9]
  - 59 Chun J, Choi RJ, Khan S, Lee DS, Kim YC, Nam YJ, Lee DU, Kim YS. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by down-regulating NF- $\kappa$ B, MAPK and AP-1 via the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2012; 14: 375-383 [PMID: 22940184 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.08.011]
  - 60 Kerckhoffs AP, Ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. Trypsinogen IV, serotonin transporter transcript levels and serotonin content are increased in small intestine of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 900-907 [PMID: 18363639 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01100.x]
  - 61 Whitehead WE, Palsson OS, Gangarosa L, Turner M, Tucker J. Lubiprostone does not influence visceral pain thresholds in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 944-e400 [PMID: 21914041 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01776.x]
  - 62 Yin Y, Zhong L, Wang JW, Zhao XY, Zhao WJ, Kuang HX. Tong Xie Yao Fang relieves irritable bowel syndrome in rats via mechanisms involving regulation of 5-hydroxytryptamine and substance P. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4536-4546 [PMID: 25914462 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4536]
  - 63 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]
  - 64 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
  - 65 Humphrey PP, Bountra C, Clayton N, Kozlowski K. Review article: the therapeutic potential of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 2: 31-38 [PMID: 10429738 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00003.x-i2]
  - 66 Thompson CA. Alosetron withdrawn from market. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 13 [PMID: 11194127]
  - 67 Appel S, Kumle A, Meier R. Clinical pharmacodynamics of SDZ HTF 919, a new 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, in a model of slow colonic transit. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 546-555 [PMID: 9390111 DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90050-3]
  - 68 Mittra S, Datta A, Singh SK, Singh A. 5-Hydroxytryptamine-inhibiting property of Feverfew: role of parthenolide content. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 1106-1114 [PMID: 11603284]
  - 69 Palsson OS, Morteau O, Bozyski EM, Woosley JT, Sartor RB, Davies MJ, Johnson DA, Turner MJ, Whitehead WE. Elevated vasoactive intestinal peptide concentrations in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1236-1243 [PMID: 15387352 DOI: 10.1023/B:DDAS.0000037818.64577.ef]
  - 70 Simrén M, Stotzer PO, Sjövall H, Abrahamsson H, Björnsson ES. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 55-62 [PMID: 12544695 DOI: 10.1097/00042737-200301000-00010]
  - 71 Del Valle-Pinero AY, Sherwin LB, Anderson EM, Caudle RM, Henderson WA. Altered vasoactive intestinal peptides expression in irritable bowel syndrome patients and rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 155-163 [PMID: 25574088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.155]
  - 72 Chey WY, Jin HO, Lee MH, Sun SW, Lee KY. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499-1506 [PMID: 11374689 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x]
  - 73 Narducci F, Bassotti G, Granata MT, Pelli MA, Gaburri M, Palumbo R, Morelli A. Colonic motility and gastric emptying in patients with irritable bowel syndrome. Effect of pretreatment with octylonium bromide. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 241-246 [PMID: 3948628 DOI: 10.1007/BF01318114]
  - 74 Portincasa P, Moschetta A, Baldassarre G, Altomare DF, Palasciano G. Pan-enteric dysmotility, impaired quality of life and alexithymia in a large group of patients meeting ROME II criteria for irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2293-2299 [PMID: 14562396 DOI: 10.3748/wjg.v9.i10.2293]
  - 75 Small PK, Loudon MA, Hau CM, Noor N, Campbell FC. Large-scale ambulatory study of postprandial jejunal motility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 39-47 [PMID: 9018765 DOI: 10.3109/00365529709025061]
  - 76 Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment*



- Pharmacol Ther 2001; 15: 355-361 [PMID: 11207510 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x]
- 77 Rollinger JM, Mocka P, Zidorn C, Ellmerer EP, Langer T, Stuppner H. Application of the in combo screening approach for the discovery of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from *Cichorium intybus*. *Curr Drug Discov Technol* 2005; 2: 185-193 [PMID: 16472227 DOI: 10.2174/1570163054866855]
- 78 Funakami Y, Itoh E, Hata T, Wada T, Ichida S. Specific alternation of rhythm in temperature (SART) stress-induced irritable bowel syndrome-like changes in mice and effects of drugs. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1545-1549 [PMID: 20823572 DOI: 10.1248/bpb.33.1545]
- 79 Yamahara J, Chisaka T, Huang Q, Kishi K, Kobayashi H, Kawahara Y. Gastrointestinal motility enhancing effect of *saussureae radix*. *Phytother Res* 1990; 4: 160-161 [DOI: 10.1002/ptr.2650040408]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。 $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

