

截叶铁扫帚水部位促胃肠动力作用的研究

梁生林, 颜峰光, 李庆耀*

井冈山大学医学部, 吉安 343009

摘要: 研究截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分的动物体内外促胃肠动力作用。采用半固体营养糊法测定了截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分 *ig* 给药后小鼠的胃内残留率、小肠推进率, 另外检测了水部位 20% 乙醇洗脱组分灌胃后小鼠血清 MTL、Ghrelin 和 VIP 的水平; 离体实验测定了截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分对豚鼠胃底、胃体及胃窦和家兔空肠平滑肌的收缩性, 以及水部位 20% 乙醇洗脱组分对阿托品、去甲肾上腺素及异丙肾上腺素预先处理的空肠平滑肌的收缩性。结果表明: 与模型组比较, 截叶铁扫帚水部位及其 20% 乙醇洗脱组分显著降低小鼠胃内残留率, 明显提高小肠推进率, 并且明显升高小鼠血清 MTL、Ghrelin 水平, 明显降低小鼠血清 VIP 水平; 离体实验发现截叶铁扫帚水部位及其 20% 乙醇洗脱组分显著增大豚鼠胃底、胃窦环行肌和胃体纵行肌收缩波幅度和频率、家兔空肠平滑肌收缩幅度和活动力, 阿托品对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的离体空肠平滑肌收缩作用无影响, 而异丙肾上腺素明显对抗水部位 20% 乙醇洗脱组分收缩空肠平滑肌的作用, 去甲肾上腺素也有一定拮抗作用。结果显示, 截叶铁扫帚水部位具有明显促胃肠运动的作用, 且其促胃肠运动作用的活性组分是 20% 乙醇洗脱组分, 其活性成分很可能是酚酸类含有酚羟基、羧基等极性基团的化学成分; 其促胃肠运动机制可能与促进 MTL、Ghrelin 的分泌和减少 VIP 分泌, 以及抑制胃肠 β 、 α 肾上腺素能通路有关。

关键词: 截叶铁扫帚; 水部位及其洗脱组分; 胃肠促动; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020)7-1235-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.7.020

Study on the function of water fraction from *Lespedeza cuneate* in promoting gastrointestinal motility

LIANG Sheng-lin, YAN Feng-guang, LI Qing-yao*

Jinggangshan University Health Science Center, Ji'an 343009, China

Abstract: This project aims to investigate the *in vivo* and *in vitro* function of water fraction and elution fractions from *L. cuneata* in promoting gastrointestinal motility. *In vivo*, gastric residual rate and small intestinal propulsive rate were determined by semi-solid nutritional paste method after water fraction and elution fractions *i. g.* administration in mice, meanwhile, serum levels of MTL, Ghrelin and VIP were detected. *In vitro*, contractility of gastric fundus, body and antrum in guinea pigs, and contractility of jejunal tube in rabbits with or without atropine, norepinephrine and isoprenaline pre-treatment was determined after treatment of water fraction and elution fractions from *L. cuneata*. Results showed that water fraction and 20% ethanol elution fraction from *L. cuneata* could significantly decrease the gastric residual rate and improve the intestinal propulsion rate in mice, simultaneously, serum levels of MTL and Ghrelin were increased significantly, however, serum VIP level was decreased. After administration of water fraction and 20% ethanol elution fraction from *L. cuneata*, contraction wave amplitude, contraction frequency of gastric fundus circular muscle, gastric antrum circular muscle and gastric body longitudinal muscle were promoted in guinea pigs. Contraction amplitude and activity of the isolated jejunal tube was elevated significantly in rabbits. Atropine had no effect on contraction of jejunal tube *in vitro* caused by the treatment of 20% ethanol elution fraction from *L. cuneata*, while isoprenaline antagonized the contraction, and norepinephrine moderately inhibited the contraction as well. In conclusion, these results indicated that the water fraction from *L. cuneata* could promote gastrointestinal motility, the active fraction was 20% ethanol elution fraction, and its active component might be phenolic acids, their activation mechanism on gastroin-

收稿日期: 2019-09-19

接受日期: 2020-04-27

基金项目: 全国中药资源普查项目(财社[2018]43号); 国家科技支撑计划课题子课题(2012BAC11B02-6); 江西省高校教改课题(JXJG-14-9-14)

* 通信作者 Tel: 86-013879608471; E-mail: qingyao66@163.com

testinal propulsion may be related to the increase of MTL, Ghrelin and the reduction of VIP levels, as well as the inhibiting function on the gastrointestinal β and α -adrenergic pathway.

Key words: *Lespedeza cuneata*; water fraction and elution fractions; gastrointestinal propulsion; mechanism

截叶铁扫帚 *Lespedeza cuneata* (Dum. -Cours.) G. Don 为豆科胡枝子属植物, 又名夜关门、铁马鞭、三叶公母草、鱼串草, 以根和全株入药。分布于江西、福建、广东、广西、江苏、浙江、河南、湖北、四川、贵州和云南等省区。性平, 味甘、微苦。具清热利湿, 消食除积, 祛痰止咳的功效, 可用于消化不良, 小儿疳积, 胃肠炎, 细菌性痢疾, 胃痛, 黄疸型肝炎, 咳嗽, 支气管炎等治疗^[1]。截叶铁扫帚含黄酮类、酚酸类、木脂素类、甾体类、萜类等化合物^[2,3], 具有保肝、抗菌、抗炎、抗氧化等多种生物活性^[2]。但有关截叶铁扫帚胃肠促动作用的研究尚未见报道。在前期研究中, 发现截叶铁扫帚水提和醇提物均具有明显胃肠促动作用, 进一步用不同极性溶剂对截叶铁扫帚水提液进行萃取, 并在离体家兔空肠管上进行预试, 结果发现截叶铁扫帚水提液萃取后的石油醚部位、乙酸乙酯部位、正丁醇部位和水部位中, 只有水部位具有明显促进肠收缩作用。因此, 本研究主要观察了截叶铁扫帚水部位对在体胃排空和肠推进运动、离体胃肠平滑肌收缩的促进作用; 为追踪截叶铁扫帚促胃肠动力活性的物质基础, 将截叶铁扫帚水部位上大孔树脂进一步分离并评价各组分的体内外促胃肠运动。通过检测活性组分用药后小鼠血清胃动素 (MTL)、生长激素释放肽 (ghrelin) 和血管活性肠肽 (VIP) 含量变化; 以及能否逆转阿托品、去甲肾上腺素和异丙肾上腺素对离体空肠管收缩的抑制作用, 以初步探究其胃肠促动作用的机制。

1 材料与仪器

1.1 材料与试剂

昆明种小鼠, SPF 级, 体质量 18 ~ 22 g, 雌雄各半, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 许可证号 SCXK(湘) 2011-0003。小鼠喂养在恒定温度 23 ± 1 °C、每 12 h 规律地明/暗交替的环境中, 自由饮水和进食, 实验前小鼠至少需要 5 天的适应环境时间。豚鼠, SPF 级, 体质量 180 ~ 250 g, 雌雄不拘; 中国白兔, 体质量 2 ~ 3 kg, 雌雄不拘, 均由南昌大学实验动物部提供, 实验动物许可证号 SCXK(赣) 2014-0005。截叶铁扫帚采于江西吉安, 经井冈山大学医学部药学教研室周秋贵副教授鉴定为豆科胡枝子属植物截叶铁扫帚 *Lespedeza cuneata* (Dum. -

Cours.) G. Don 的全草; 莫沙必利片, 成都康弘药业集团股份有限公司, 规格 5 mg/片, 批号 111102; 硫酸阿托品注射液, 天津金耀氨基酸有限公司, 规格 1 mL: 0.5 mg, 批号 1501071; 重酒石酸去甲肾上腺素注射液, 天津金耀氨基酸有限公司, 规格 1 mL: 2 mg, 批号 1606071; 盐酸异丙肾上腺素注射液, 上海禾丰制药有限公司, 规格 2 mL: 1 mg, 批号 41150101; 小鼠胃动素 (MTL) ELISA 试剂盒、小鼠生长激素释放肽 (ghrelin) ELISA 试剂盒, 均购于上海士锋生物科技有限公司; 小鼠血管活性肠肽 (VIP) ELISA 检测试剂盒, 由上海樊克生物科技有限公司提供; D101 大孔树脂, 购于河北沧州宝恩材料有限公司; 其他试剂均为分析纯。

1.2 主要仪器

RE-52A 旋转蒸发器, 上海亚荣生化仪器厂; H1850R 高速冷冻离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; A590 紫外/可见分光光度计, 翱艺仪器(上海)有限公司; BIO-RAD680 酶标仪, 美国 Bio-Rad 公司; RM6240 微机生物信号采集处理系统, 张力换能器, 成都仪器厂; CP214 电子天平, 奥豪斯仪器(常州)有限公司。

2 实验方法

2.1 截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分的制备

称取干燥截叶铁扫帚 500 g, 第 1 次加 12 倍的蒸馏水用文火煎煮 1 h, 第 2、3 次各加 10 倍的蒸馏水分别煎煮 0.5 h, 合并 3 次煎出液, 静置, 过滤, 取滤液, 浓缩至 500 mL。将 500 mL 截叶铁扫帚水提液装于 1 000 mL 分液漏斗中, 分别以 500 mL 石油醚、乙酸乙酯、正丁醇为溶剂进行萃取, 反复多次, 直至萃取液无色为止, 正丁醇萃取后的剩余部分回收溶剂后得水部位浸膏 65.26 g。取 32.63 g 水部位浸膏, 溶于 500 mL 蒸馏水中, 取经预处理的 D101 大孔树脂 500 g, 装入层析柱中至柱高为 85 cm, 将溶于 500 mL 蒸馏水的水部位, 以 1 mL/min 的流速通过大孔树脂柱吸附, 依次用蒸馏水和 20%、40%、60%、95% 各浓度乙醇洗脱, 洗脱体积为 1 000 mL, 将洗脱液用旋转蒸发仪减压蒸干, 得水 wash 组分 22.0 g、20% 乙醇洗脱组分 3.75 g、40% 乙醇洗脱组分 1.95 g、60% 乙醇洗脱组分 0.4 g、95% 乙醇洗脱

组分 0.275 g。用时均用蒸馏水溶解配制成浓度为 15 或 30 mg/mL 的原液。

2.2 小鼠胃排空和小肠推进运动实验

参考文献^[4,5]方法,168 只雌雄各半小鼠,按体质量和性别随机均分为 14 组:模型组(蒸馏水 10.00 mL/kg),莫沙必利(0.003 g/kg)阳性对照组,截叶铁扫帚水部位、水洗脱组分和 20%、40%、60%、95% 乙醇洗脱组分高、低剂量组。截叶铁扫帚给药剂量参考《全国中草药汇编》成人每日用量 25~50 g^[1],按动物与人的每千克体质量等效剂量折算系数(12 倍)换算成小鼠的剂量,截叶铁扫帚水部位及各洗脱组分的给药剂量按萃取量相当于生药量的比例进行换算。小鼠均 ig 给药,给药容量均为 10 mL/kg,1 次/天,连续给 5 天药。第 4 天灌药后禁食不禁水 20 h,末次灌药后 1 h,小鼠均灌胃给予半固体营养糊(羧甲基纤维素 2.5 g 放入 62.5 mL 蒸馏水中,加热搅拌溶解后,分别加入奶粉 4 g,糖 2 g,淀粉 2 g,碳素墨水 1 mL,每加一次搅拌均匀,配成 75 mL 约 75 g 的黑色糊状物),每只 0.5 mL,20 min 后脱颈处死小鼠,剪开腹腔,用细线在胃贲门和幽门处分别结扎,迅速从胃贲门处至回肠末端分离胃肠,轻轻剥离肠系膜后,在不过度用力牵拉的情况下将胃肠铺直于白色实验台上,用尺子测量幽门到黑色半固体糊前沿的距离和幽门到回盲部的小肠全长,计算小肠推进率。再剪下胃,用滤纸把胃拭干后称全重,然后沿胃大弯纵行剪开胃,把胃内容物洗去,拭干后称净重,计算胃内残留率。

$$\text{胃内残留率} = (\text{胃全重} - \text{胃净重}) / \text{灌服半固体糊重量} \times 100\%$$

$$\text{小肠推进率} = \text{幽门到黑色半固体糊前沿的距离} / \text{幽门到回盲部小肠全长} \times 100\%$$

2.3 离体平滑肌收缩性实验

2.3.1 豚鼠离体胃底、胃窦环行肌及胃体纵行肌肌条制备

将禁食不禁水 24 h 豚鼠击头致死,打开胸腹,取出胃,置于预冷的 Krebs 液,沿胃大弯剪开胃腔,用预冷的 Krebs 液漂洗干净。找到胃底,用剪刀按环行肌纤维走向剪取宽长 0.5 cm × 1.5 cm 的肌条,去除粘膜,两端用线结扎,一端连于浴管固定钩上,放入盛有 15 mL Krebs 液(Krebs 液应在每次实验前新鲜配制)的麦氏浴管中,另一端连在张力换能器上,给予肌条 1 g 左右的前负荷。离体胃窦环行肌条:找到胃窦,用剪刀按环行肌纤维走向剪取宽长 0.5 cm × 1.5 cm 的肌条;离体胃体纵行肌条:找到

胃体,用剪刀按纵行肌纤维走向剪取宽长 0.5 cm × 1.5 cm 的肌条;其他操作同胃底肌条。

2.3.2 家兔离体空肠管制备

将禁食不禁水 24 h 家兔击头致死,立即剖腹。取长约 10 cm 的空肠一段,迅速放入盛有冷 Tyrode's 液的器皿中。将肠系膜及脂肪组织等剪去,将肠内容物冲洗干净。洗净肠腔后将肠管剪成 1.5~2 cm 长数段置于通有 95% O₂ + 5% CO₂ 混合气体的 Tyrode's 液中备用。取一小段肠管置于盛有 Tyrode's 液的培养皿中,在其两端对角壁处用缝针穿线打结,一端固定在浴管固定钩上,放入装有 20 mL Tyrode's 液的麦氏浴管中,另一端连接于张力换能器上,给予肠管 2 g 左右的前负荷。

2.3.3 离体平滑肌收缩性测定

参考文献^[6]方法,恒温浴槽水温稳定在 37 ± 0.5 °C,张力换能器与 RM6240 微机生物信号处理系统连接。通以 95% O₂ + 5% CO₂ 混合气体,气体流量调至浴管中气泡一个个逸出(1~2 个/s 为宜)。胃底、胃窦和胃体肌条实验:待离体胃肌条收缩活动稳定 30 min 后开始实验。截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分从 12.5 μL 开始以 2 倍的累积浓度方式加入浴管,如原浓度为 15 mg/mL 组分加入到 15 mL 浴管,则终浓度分别为 12.5、25、50、100、200 μg/mL,实验时先记录一段正常收缩曲线,每次给药后记录胃肌条活动曲线 5 min。兔空肠管实验:待空肠管收缩活动稳定 30 min 后开始实验。截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分也是采用累积方式向浴管中加入药物,实验时先记录一段正常收缩曲线,每次给药后记录空肠管活动曲线 5 min,并按照下式计算收缩活动力:收缩活动力 = 收缩幅度 × 收缩频率。在阿托品、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素对抗实验中,先分别加入上述三种药物,孵育 3 min,再加入终浓度为 9.375 mg/mL 的截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分(通过前面兔离体空肠管实验可知,9.375 mg/mL 对离体空肠管的收缩作用最强,因而用该浓度来进行对抗实验)。

2.4 小鼠血清 MTL、ghrelin 和 VIP 含量测定

取 48 只小鼠,雌雄各半,按性别和体质量随机均分为 4 组:模型组(蒸馏水 10.00 mL/kg),莫沙必利(0.003 g/kg)阳性对照组,截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分高、低剂量组。小鼠均 ig 给药,给药容量均为 10 mL/kg,1 次/天,连续给 5 天药。末次给药后 1 h 摘眼球取血,室温静置 2 h,于 4 °C 3 000 rpm 离心 10 min,分离血清,-80 °C 冰箱保存备

用。血清 MTL、ghrelin 和 VIP 含量测定均按试剂盒说明书进行操作。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据分析处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分对小鼠胃排空、小肠推进运动的影响

与模型组比较,莫沙必利(0.003 g/kg)组、截叶

铁扫帚水部位及 20% 乙醇洗脱组分高、低剂量组均使胃内残留率显著降低($P < 0.01$)。与莫沙必利组比较,截叶铁扫帚水部位及 20% 乙醇洗脱组分高剂量组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 1。与模型组比较,莫沙必利(0.003 g/kg)组、截叶铁扫帚水部位及 20% 乙醇洗脱组分高、低剂量组均明显促进小肠运动,小肠推进率明显高于模型组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与莫沙必利组比较,截叶铁扫帚水部位及 20% 乙醇洗脱组分高、低剂量组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 1。

表 1 截叶铁扫帚水部位及各洗脱组分对小鼠胃排空、小肠推进运动的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effects of water fraction and eluate fractions from *L. cuneata* on gastrointestinal movement of mice($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别 Group	剂量 Does (mg/kg)	胃内残留率 Gastric residual rate(%)	小肠推进率 Intestinal propulsion rate(%)
模型 Model	-	79.89 ± 8.42	51.71 ± 7.47
莫沙必利 Mosapride	3.00	53.79 ± 9.62 **	65.93 ± 10.65 **
水部位低剂量 Water fraction-L	652.60	67.43 ± 12.91 **	58.79 ± 8.03 **
水部位高剂量 Water fraction-H	1 305.20	57.69 ± 10.87 **	60.89 ± 7.56 **
水洗脱组分低剂量 Water eluate fraction-L	440.00	80.53 ± 8.24	50.97 ± 7.39
水洗脱组分高剂量 Water eluate fraction-H	880.00	80.67 ± 7.85	50.87 ± 8.33
20% 乙醇洗脱组分低剂量 20% ethanol eluate fraction-L	75.00	66.52 ± 11.81 **	59.79 ± 8.11 **
20% 乙醇洗脱组分高剂量 20% ethanol eluate fraction-H	150.00	56.67 ± 10.99 **	61.57 ± 7.98 **
40% 乙醇洗脱组分低剂量 40% ethanol eluate fraction-L	39.00	78.88 ± 9.45	51.99 ± 7.98
40% 乙醇洗脱组分高剂量 40% ethanol eluate fraction-H	78.00	77.93 ± 10.24	52.31 ± 7.55
60% 乙醇洗脱组分低剂量 60% ethanol eluate fraction-L	8.00	78.21 ± 10.25	52.87 ± 8.78
60% 乙醇洗脱组分高剂量 60% ethanol eluate fraction-H	16.00	78.19 ± 10.23	52.01 ± 8.67
95% 乙醇洗脱组分低剂量 95% ethanol eluate fraction-L	5.50	78.45 ± 9.79	52.67 ± 10.72
95% 乙醇洗脱组分高剂量 95% ethanol eluate fraction-H	11.00	79.30 ± 11.27	51.96 ± 9.73

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与莫沙必利比较, # $P > 0.05$ 。

Note: Compared with model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with mosapride group, # $P > 0.05$.

3.2 截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分对小鼠血清 MTL、ghrelin 和 VIP 含量的影响

截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分高、低剂量组,明显升高小鼠血清 MTL、ghrelin 含量,明显降

低小鼠血清 VIP 含量,与模型组比较,差异显著($P < 0.01$);莫沙必利组也明显升高小鼠血清 MTL、ghrelin 含量和明显降低小鼠血清 VIP 含量,与模型组比较,差异显著($P < 0.01$)。结果见表 2。

表 2 截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分对小鼠血清 MTL、ghrelin 和 VIP 的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of 20% ethanol eluate fraction from *L. cuneata* on content of MTL, ghrelin and VIP in mice serum($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别 Group	剂量 Does (mg/kg)	MTL (pg/mL)	Ghrelin (ng/mL)	VIP (pg/mL)
模型 Model	-	163.32 ± 20.73	6.26 ± 1.23	77.13 ± 12.58
莫沙必利 Mosapride	3.00	213.87 ± 26.26 **	12.97 ± 2.78 **	55.46 ± 10.79 **
20% 乙醇洗脱组分低剂量 20% ethanol eluate fraction-L	75.00	198.67 ± 25.42 **	10.87 ± 2.15 **	59.01 ± 13.53 **
20% 乙醇洗脱组分高剂量 20% ethanol eluate fraction-H	150.00	214.32 ± 28.99 **	12.56 ± 2.41 **	54.72 ± 10.97 **

注:与模型组比较, ** $P < 0.01$;与莫沙必利组比较, # $P > 0.05$ 。

Note: Compared with model group, ** $P < 0.01$; Compared with mosapride group, # $P > 0.05$.

3.3 截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分对豚鼠胃底环行肌的作用

截叶铁扫帚水部位 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 20% 乙醇洗脱组分 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,胃底环行肌收缩波幅度最大,

收缩频率和收缩张力也明显提高,与给药前比较差异显著($P < 0.01$)。水洗脱组分 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 胃底环行肌收缩波幅度、收缩频率和收缩张力与给药前比较无明显差异($P > 0.05$)。结果见表 3。

表 3 截叶铁扫帚水部位及各洗脱组分对豚鼠胃底环行肌的作用($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effects of water fraction and eluate fractions from *L. cuneata* on gastric fundus circular muscle of guinea pigs($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Group	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
截叶铁扫帚水部位 Water fraction	400.00	5.86 \pm 1.57	8.62 \pm 1.97 **	0.09 \pm 0.03	0.56 \pm 0.18 **	0.45 \pm 0.13	0.79 \pm 0.18 **
水洗脱组分 Water eluate fraction	400.00	5.32 \pm 1.72	5.31 \pm 2.11	0.08 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02	0.47 \pm 0.18	0.46 \pm 0.17
20% 乙醇洗脱组分 20% ethanol eluate fraction	25.00	5.62 \pm 1.28	9.07 \pm 2.52 **	0.11 \pm 0.02	0.68 \pm 0.12 **	0.42 \pm 0.14	0.81 \pm 0.19 **

注:与给药前比较, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before administration, ** $P < 0.01$.

3.4 截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分对豚鼠胃窦环行肌的作用

截叶铁扫帚水部位 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 20% 乙醇洗脱组分 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,胃窦环行肌收缩波幅度最

大,收缩频率也明显提高,与给药前比较差异显著($P < 0.01, P < 0.05$)。水洗脱组分 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 胃窦环行肌收缩波幅度、收缩频率和收缩张力与给药前比较无明显差异($P > 0.05$)。结果见表 4。

表 4 截叶铁扫帚水部位及各洗脱组分对豚鼠胃窦环行肌的作用($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effects of water fraction and eluate fractions from *L. cuneata* on gastric antrum circular muscle of guinea pigs($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Group	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
截叶铁扫帚水部位 Water fraction	400.00	7.58 \pm 1.82	9.91 \pm 2.10 *	0.03 \pm 0.01	0.09 \pm 0.02 **	0.72 \pm 0.13	0.74 \pm 0.15
水洗脱组分 Water eluate fraction	400.00	7.21 \pm 1.94	7.22 \pm 2.12	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.02	0.68 \pm 0.16	0.66 \pm 0.15
20% 乙醇洗脱组分 20% ethanol eluate fraction	400.00	7.92 \pm 1.85	10.01 \pm 2.52 *	0.04 \pm 0.01	0.11 \pm 0.03 **	0.74 \pm 0.14	0.72 \pm 0.15

注:与给药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before administration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3.5 截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分对豚鼠胃体纵行肌的作用

截叶铁扫帚水部位 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 20% 乙醇洗脱组分 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,胃体纵行肌收缩波幅度最大,收缩频率增加,与给药前比较差异显著($P < 0.01$)。水洗脱组分 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 胃体纵行肌收缩波幅度、收缩频率和收缩张力与给药前比较无明显差异($P > 0.05$)。结果见表 5。

3.6 截叶铁扫帚水部位及其各洗脱组分对家兔离体空肠平滑肌的影响

截叶铁扫帚水部位 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 20% 乙醇洗

脱组分 9.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,家兔离体空肠管收缩幅度最大,收缩频率加快,收缩活动力也明显增加,与给药前比较差异显著($P < 0.01, P < 0.05$)。水洗脱组分 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 空肠管收缩幅度、收缩频率和收缩张力与给药前比较无明显差异($P > 0.05$)。结果见表 6。

3.7 阿托品对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的家兔离体空肠管收缩的影响

在 20 mL Tyrode's 液中滴加终浓度为 9.375 mg/mL 的截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分,空肠管收缩幅度、收缩频率明显增加,与给药前比较,

表5 截叶铁扫帚水部位及各洗脱组分对豚鼠胃体纵行肌的作用($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 5 Effects of water fraction and eluate fractions from *L. cuneata* on gastric body longitudinal muscle of guinea pigs($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别 Group	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
		截叶铁扫帚水部位 Water fraction	400.00	5.12 \pm 1.57	7.89 \pm 1.89 **	0.12 \pm 0.03	0.41 \pm 0.08 **
水洗脱组分 Water eluate fraction	400.00	5.43 \pm 1.87	5.22 \pm 2.13	0.13 \pm 0.02	0.12 \pm 0.03	0.43 \pm 0.15	0.47 \pm 0.21
20% 乙醇组分 20% ethanol eluate fraction	100.00	5.47 \pm 1.26	8.78 \pm 2.11 **	0.23 \pm 0.03	0.59 \pm 0.15 **	0.37 \pm 0.13	0.38 \pm 0.19

注:与给药前比较, ** $P < 0.01$ 。Note: Compared with before administration, ** $P < 0.01$.表6 截叶铁扫帚水部位及各洗脱组分对家兔离体空肠管的作用($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 6 Effects of water fraction and eluate fractions from *L. cuneata* on isolated jejunal tube of rabbit($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别 Group	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)		收缩活动力 Contraction activity (g/min)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
		截叶铁扫帚水部位 Water fraction	150.00	12.42 \pm 2.21	15.02 \pm 2.12 *	1.09 \pm 0.23	2.11 \pm 0.42 **	0.76 \pm 0.19	0.93 \pm 0.21
水洗脱组分 Water eluate fraction	300.00	11.81 \pm 1.89	12.05 \pm 2.09	1.02 \pm 0.26	1.01 \pm 0.25	0.88 \pm 0.17	0.85 \pm 0.19	12.04 \pm 3.71	12.17 \pm 2.67
20% 乙醇洗脱组分 20% ethanol eluate fraction	9.375	12.04 \pm 2.11	14.92 \pm 2.23 **	1.21 \pm 0.25	2.37 \pm 0.49 **	0.99 \pm 0.21	1.11 \pm 0.25	14.57 \pm 3.76	35.36 \pm 7.31 **

注:与给药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。Note: Compared with before administration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

差异显著($P < 0.01, P < 0.05$);收缩张力稍有提高,但与给药前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在20 mL Tyrode's 液中滴加阿托品至浓度为 1×10^{-6} mol/L,可见空肠管收缩幅度明显降低,与给药前比较,差异显著($P < 0.01$);3 min 后在阿托品基础上

再滴加终浓度为 9.375 mg/mL 的截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分,空肠管收缩幅度明显增加,与阿托品比较,差异显著($P < 0.01$),与单用 20% 乙醇洗脱组分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 7。

表7 阿托品对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的家兔离体空肠管收缩的作用($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 7 Effects of atropine induced 20% ethanol eluate fraction from *L. cuneata* on isolated jejunal tube of rabbit($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物 Drug	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
		20% 乙醇洗脱组分 20% ethanol eluate fraction	9.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$	11.98 \pm 1.57	14.79 \pm 1.23 *	1.06 \pm 0.21	2.13 \pm 0.33 **
阿托品 Atropine	1×10^{-6} mol/L	12.85 \pm 1.21	12.57 \pm 1.32	1.08 \pm 0.14	0.51 \pm 0.21 **	0.26 \pm 0.07	0.25 \pm 0.07
+ 20% 乙醇洗脱组分 + 20% ethanol eluate fraction	9.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$	12.57 \pm 1.32	13.11 \pm 1.62	0.51 \pm 0.21	2.11 \pm 0.24 **	0.25 \pm 0.07	0.29 \pm 0.04

注:与给药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。Note: Compared with before administration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3.8 去甲肾上腺素对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的家兔离体空肠管收缩的影响

在 20 mL Tyrode's 液中滴加终浓度为 9.375 mg/mL 的截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分,空肠管收缩幅度明显增加,与给药前比较,差异显著 ($P < 0.01$);收缩频率、收缩张力稍有提高,但与给药前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 20 mL Tyrode's 液中滴加去甲肾上腺素至浓度为 1×10^{-6} mol/L,可见空肠管收缩幅度明显降低,收缩张力明

表 8 去甲肾上腺素对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的家兔离体空肠管收缩的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 8 Effects of norepinephrine induced 20% ethanol eluate fraction from *L. cuneata* on isolated jejunal tube of rabbit ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

药物 Drug	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g/mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
		20% 乙醇洗脱组分 Ethanol eluate fraction	9.375 $\mu\text{g/mL}$	14.22 \pm 2.16	14.66 \pm 2.32	1.23 \pm 0.21	2.47 \pm 0.25 **
去甲肾上腺素 Norepinephrine	1×10^{-6} mol/L	14.38 \pm 1.74	13.88 \pm 1.29	1.16 \pm 0.21	0.08 \pm 0.01 **	0.38 \pm 0.05	0.25 \pm 0.07 **
+20% 乙醇洗脱组分 +20% ethanol eluate fraction	9.375 $\mu\text{g/mL}$	13.88 \pm 1.29	14.61 \pm 1.23	0.08 \pm 0.01	1.34 \pm 0.13 **	0.25 \pm 0.07	0.38 \pm 0.05 **

注:与给药前比较, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before administration, ** $P < 0.01$.

3.9 异丙肾上腺素对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的家兔离体空肠管收缩的影响

在 20 mL Tyrode's 液中滴加终浓度为 9.375 mg/mL 的截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分,空肠管收缩幅度明显增加,与给药前比较,差异显著 ($P < 0.01$);收缩频率、收缩张力稍有提高,但与给药前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 20 mL

Tyrode's 液中滴加异丙肾上腺素至浓度为 1×10^{-6} mol/L,可见空肠管收缩幅度明显降低,收缩张力明显下降,与给药前比较,差异显著 ($P < 0.01$);3 min 后在此基础上再滴加终浓度为 9.375 mg/mL 的截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分,空肠管收缩幅度和收缩张力无明显变化,与异丙肾上腺素比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果见表 9。

表 9 异丙肾上腺素对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分所致的家兔离体空肠管收缩的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 9 Effects of isoprenaline induced 20% ethanol eluate fraction from *L. cuneata* on isolated jejunal tube of rabbit ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

药物 Drug	质量浓度 Mass concentration ($\mu\text{g/mL}$)	收缩频率 Contraction frequency (times/min)		收缩波幅度 Contraction wave amplitude(g)		收缩张力 Contraction tension (g)	
		给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.	给药前 Before ad.	给药后 After ad.
		20% 乙醇洗脱组分 Ethanol eluate fraction	9.375 $\mu\text{g/mL}$	13.48 \pm 2.22	14.77 \pm 2.13	1.11 \pm 0.17	2.34 \pm 0.52 **
异丙肾上腺素 Isoprenaline	1×10^{-6} mol/L	13.69 \pm 1.53	13.18 \pm 2.24	1.22 \pm 0.21	0.06 \pm 0.01 **	0.36 \pm 0.06	0.23 \pm 0.05 **
+20% 乙醇洗脱组分 +20% ethanol eluate fraction	9.375 $\mu\text{g/mL}$	13.18 \pm 2.24	14.86 \pm 3.15	0.06 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	0.23 \pm 0.05	0.25 \pm 0.07

注:与给药前比较, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before administration, ** $P < 0.01$.

4 讨论与结论

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是临

床常见的胃肠疾病之一,其患病率较高,西方国家为 10% ~ 40%,亚洲国家为 5% ~ 30%^[7];我国 FD 的

发病率为 18% ~ 45%, 占消化科门诊的 20% ~ 50%^[8]; 且 FD 病情反复发作迁延不愈, 严重影响了人们的身体健康和生存质量。功能性消化不良, 其主要病理变化是胃肠动力障碍^[9], 胃肠动力障碍主要表现为胃排空延迟、肠传输减慢^[10,11], 因而促进胃排空、肠蠕动在功能性消化不良的治疗中发挥重要作用。但是目前临床上促胃肠动力药存在疗效不佳或副反应严重的问题^[12], 因此研发新的促胃肠动力药具有重要意义。

本实验发现截叶铁扫帚水部位及其 20% 乙醇洗脱组分 ig 给药能使小鼠胃内残留率显著减少, 小肠推进率明显增加, 表明截叶铁扫帚水部位具有显著促进在体小鼠胃排空、肠推进运动的作用, 且促进胃排空、肠推进运动的活性组分是 20% 乙醇洗脱组分。

胃底环形肌节律性收缩和胃体纵行肌向前推进运动, 以及胃窦环形肌节律性收缩, 能促进胃排空; 小肠管壁环形肌节律性收缩促进小肠分节运动, 纵行肌的向前推进运动促进小肠蠕动^[4]。本实验截叶铁扫帚水部位及其 20% 乙醇洗脱组分能使离体豚鼠胃底、胃窦环形肌和胃体纵行肌收缩波幅度增加, 收缩频率加快, 这表明截叶铁扫帚水部位能使胃底、胃窦环形肌和胃体纵行肌收缩运动加强, 以促进胃排空。同时也能促进离体家兔空肠管收缩幅度增加、收缩活动力增强。

MTL 是启动胃肠收缩活动的脑肠肽, 是评价胃肠动力的敏感指标^[13]。在消化间期呈周期性释放, 通过作用于肠胃神经系统的 MTL 神经元, 引发胃肠道消化间期移行性复合运动 (migrating motor complex, MMC) III 相的发生, 引起胃强烈的收缩, 促进胃排空, 加快小肠明显分节运动, 使内容物向小肠远端传递^[14-16]。故血浆 MTL 水平升高, 胃肠运动加速, 肠内容物通过加快^[17]。Ghrelin 主要由胃底黏膜分泌, 分布于胃肠道和中枢神经系统, 与其受体结合后通过中枢和外周途径加速胃肠运动, 也是目前公认的具有促进胃肠运动的脑肠肽^[18,19]。VIP 广泛分布于肠道和神经系统, 是一类对胃肠运动有抑制作用的神经肽, 可以延缓胃排空、减慢小肠运动^[20]。本实验证明, 截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分能升高小鼠血清 MTL、ghrelin 含量, 降低小鼠血清 VIP 含量, 这表明截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分促进胃排空、肠推进运动的作用机制可能与促进 MTL、ghrelin 的产生和减少 VIP 的

生成有关。

胃肠平滑肌具有 M 胆碱受体和 α 、 β_2 肾上腺素受体, 通过兴奋 M 受体或抑制 α 、 β_2 受体通路, 可引起胃肠平滑肌收缩, 张力增强, 收缩幅度加大。本实验显示, 阿托品对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分收缩空肠管作用无影响, 去甲肾上腺素对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分收缩空肠管作用有一定的拮抗作用, 异丙肾上腺素对截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分收缩空肠管作用具有明显拮抗作用, 这表明截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分胃肠蠕动作用可能与胃肠 M 受体无关, 与抑制胃肠 β 受体通路有关, 部分与 α 受体通路抑制具有一定的关系。

综上所述, 截叶铁扫帚水部位能明显促进胃肠运动, 其促进胃肠运动的活性组分是 20% 乙醇洗脱组分。截叶铁扫帚含有黄酮类、酚酸类、木脂素类、甾体类、萜类等, 尤其是酚酸类化合物, 极性较多, 可被 D101 大孔树脂吸附, 本实验 20% 乙醇洗脱组分的促胃肠运动成分很可能是上述类型中含有酚羟基、羧基等极性基团的化学成分。下一步的研究将进一步明确截叶铁扫帚水部位 20% 乙醇洗脱组分的主要成分, 对其更深入的研究, 以为开发出治疗功能性消化不良或胃肠动力障碍性疾病的新药提供理论基础。

参考文献

- 1 Editing Group of the National Compilation of Chinese Herbal Medicine. The national compilation of Chinese herbal medicine; 2nd Ed (全国中草药汇编·上册; 第 2 版) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996: 723-724.
- 2 Zhou J, Zhang CF, Lyu YN, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Lespedeza cuneata* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2017, 23: 228-234.
- 3 Tang C, Pan NS, Luo J. GC-MS analysis of extractives from *Lespedeza cuneata* [J]. J Sichuan Univ: Nat Sci (四川大学学报: 自然科学版), 2018, 55: 643-648.
- 4 Chen Q. Research Methodology of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine; 2nd Ed (中药药理研究方法学: 第 2 版) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 429-438.
- 5 Song J, Wang YJ, Zhang L, et al. Expression of substance P in jejunum and the effect of Sijunzi Pill on it in spleen-qi deficiency rats [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2016, 28: 1296-1299.

- 6 Li ZH, Liang SL, Zhong XH. Experimental study on the function of *Humulus scandens* extract on gastrointestinal actuation [J]. J Jingtangshan Univ: Nat Sci (井冈山大学学报: 自科版), 2016, 37: 83-88.
- 7 Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West [J]. Neurogastroent Motil, 2016, 28: 167-174.
- 8 Chen HZ, Lin GW, Shi JY. Practical Internal Medicine: 4nd Ed (实用内科学: 14 版) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 1938.
- 9 Shui DK, Xie S. Pathogenesis, diagnosis and treatment progress of gastrointestinal motility disorders [J]. Chin J Integr Trad West Med Dig (中国中西医结合消化杂志), 2013, 21: 47-51.
- 10 Oshima T, Miwa H. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Japan and in the world [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21: 320-329.
- 11 Tong JZ, Qu B, Wang BB, et al. Pathogenesis of functional dyspepsia [J]. World Chin J Digest (世界华人消化杂志), 2013, 21: 785-790.
- 12 Quigley EMM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21: 330-336.
- 13 Lu YJ, Lian ZC. Effects of gastrointestinal hormones on gastrointestinal motility [J]. J Immunol (免疫学杂志), 2006, 22: s94-96.
- 14 Tan J, Chang XR, Yan J, et al. Effect of moxibustion on plasma levels of β -EP, MTL and SS in rats with spleen deficiency [J]. World Chin J Digest (世界华人消化杂志), 2011, 19: 3498-3502.
- 15 Zhao P, Dong L, Lan K, et al. Effects of multiple gut hormones on human interdigestive migrating motor complex [J]. Chin J Digest (中华消化杂志), 2005, 25: 95-97.
- 16 Sanger GJ. Motilin receptor neuropharmacology: revised understanding [J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12: 641-646.
- 17 Shui DK, Xie S. Effect of Xuanfu Daizhe Decoction on motilin, gastrin and vasoactive intestinal peptide in blood and tissue in rats with low gastric motility [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2011, 17: 161-164.
- 18 Wang Y, Ding L, Zhao P, et al. Effect of ghrelin on small intestinal transit and interdigestive gastrointestinal migrating myoelectric complex in rats [J]. J South Med Univ (南方医科大学学报), 2008, 28: 328-332.
- 19 Holubová A, Štoková A, Jurčovičová J, et al. The effect of neonatal maternal stress on plasma levels of adrenocorticotropic hormone, corticosterone, leptin, and ghrelin in adult male rats exposed to acute heterotypic stressor [J]. Physiol Res, 2016, 65: s557-s566.
- 20 Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I, et al. Modulatory effect of VIP injected into hippocampal CA1 area on anxiety in olfactory bulbectomized rats [J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2014, 74: 317-327.

(上接第 1218 页)

- 12 Liu XN, Bo H, Liu CE. detects the dynamic changes of mitochondrial ROS in HepG2 cells based on Mitochondrial-targeted mt-roGFP2 biosensor [J]. Shandong Med (山东医药), 2018, 58: 14-17.
- 13 Tobore TO. On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. Neurol Sci, 2019, 40: 1527-1540.
- 14 Li Zh, Cong YY, Ayijiang HBK, et al. Effects of polysaccharide components from *Fomes officinalis* Ames on AKT/GSK3 β /Tau/P-tau in hippocampus of APP/PS1 transgenic mice [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2020, 32: 288-295.
- 15 Ayijiang HBK, Mukades HLK, Palida ABLZ. Protective effect of *Fomes officinalis* Ames polysaccharides on neurodegeneration in the APP/PS1 Mouse Models of AD [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床), 2019, 35: 59-66.
- 16 Gu YY, Zhang SX, Zhou ZG, et al. Effect of Yiqi Huoxue Recipe on oxidative stress response in rats with cerebral ischemic injury based on the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Exper Pharmacol (中国实验方剂学杂志), 2019, 25: 30-35.
- 17 Dong Y et al. Pathology via activation of Nrf2 and its targets [J]. Theranostics, 2018, 10: 179-200.
- 18 Li L et al. Activation of anti-oxidant of curcumin pyrazole derivatives through preservation of mitochondria function and Nrf2 signaling pathway [J]. Neurochem Int, 2017, 125: 82-90.
- 19 Briston T, Hicks AR. Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: mechanisms and prospects for therapeutic intervention [J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46: 829-842.
- 20 Yao H, Yuan Z, Wei G, et al. Thevetiaflavone from *Wikstroemia indica* ameliorates PC12 cells injury induced by OGD/R via improving ROS mediated mitochondrial dysfunction [J]. Mol Med Rep, 2017, 16: 9197-9202.
- 21 Zhe X, Wang L, Zhang SJ, et al. Promotion of epileptic seizure through up-regulates of matrix metalloproteinase-9 by apoptosis signal-regulating kinase 1 in lithium-pilocarpine epilepsy model [J]. J Pract Med (实用医学杂志), 2018, 34: 1411-1415.