اثر عصاره آبی - الکلی ریزوم گیاه شیرین‌بیان (*Glycyrrhiza glabra*) بر ایلئوم ایزوله موش صحرایی نر و تداخل اثر آن با سیستم نیتررژِیک

مریم فرخی‌پور[۱]، امین‌الله بهاءالدینی[۲]، سید اسماعیل خوشنام[۳*]

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۲- دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۳- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران
* آدرس مکاتبه: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۰۹۱۷۱۴۹۱۷۲۹، نمابر: ۳۷۳۸۲۴۸ (۰۶۱۱)
پست الکترونیک: esmaeil.khoshnam1392@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۲۸ **تاریخ تصویب:** ۹۴/۹/۲

چکیده

مقدمه: ریزوم گیاه شیرین‌بیان (*Glycyrrhiza glabra*) در طب سنتی برای درمان اختلالات گوارشی مورد استفاده فراوانی قرار گرفته است.

هدف: در تحقیق حاضر تأثیر عصاره آبی- الکلی ریزوم شیرین‌بیان بر حرکات ایلئوم ایزوله موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: تعداد ۷ سر موش صحرایی نر بالغ ابتدا توسط اتیل اتر بیهوش شدند، بافت ایلئوم آنها جدا و به قطعات ۱ سانتی‌متری تقسیم شدند. قطعات به ترانسدیوسر نیرو به صورت طولی آویزان شد و به درون حمام‌های بافتی محتوی محلول تیرود اکسیژنه ۳۷ درجه سانتی‌گراد و pH=۷/۴ فرو برده شد. فعالیت مکانیکی قطعات توسط دستگاه پاورلب در حالت پایه، در پاسخ به داروی L-NAME ($۱۰^{-۴}$ مولار) در حضور و عدم حضور ریزوم شیرین‌بیان (۰/۰۱۷۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، ثبت شد. همچنین فعالیت مکانیکی قطعات گروه کنترل در شرایط مشابه با حلال عصاره (اتانول ۷۰ درصد) ثبت شد.

نتایج: در حضور عصاره آبی الکلی ریزوم شیرین‌بیان، فعالیت مکانیکی بافت در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است ($P\leq ۰/۰۵$). در حالی که فعالیت مکانیکی بافت در حضور توأم عصاره و L-NAME بین دو گروه کنترل و آزمایش تفاوت معنی‌داری نداشته است.

نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه گرفت که عصاره آبی- الکلی ریزوم شیرین‌بیان دارای اثر تعدیل‌کنندگی بر حرکات ایلئوم ایزوله می‌باشد که احتمالاً این اثر مستقل از سیستم نیتررژیک بوده است.

گل‌واژگان: شیرین‌بیان، ایلئوم، نیتریک اکساید

مقدمه

در سال‌های اخیر تقاضا و مصرف گیاهان دارویی به طور چشمگیری افزایش داشته است و این گیاهان برای قرن‌ها در طب سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده بوده‌اند [۱]. شیرین‌بیان یکی از گیاهان سنتی دارویی است که بومی مناطق مدیترانه بوده و در ایران بیشتر در شیراز، کرمانشاه و کردستان می‌روید. این گیاه علفی و چندساله از تیره نخودیان (Fabaceae) و با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* L. می‌باشد. ترکیبات مهمی در ریشه و ساقه های زیرزمینی این گیاه جهت مصارف دارویی وجود دارد [۲]. ترکیبات اصلی شیرین بیان شامل ساپونین‌ها، فلاونوئیدها – نظیر لیکوریتین و ایزولیکوریتین، ایزوفلاون‌ها، لیکورتی جنین چالکون، گلیسریزین، کومارین‌ها و استیل بنوئیدها می‌باشد [۳]. گلیسریزین به عنوان مهم‌ترین ماده مؤثره ریشه شیرین‌بیان حدود ۵۰ مرتبه از شکر شیرین‌تر است [۴]. از جمله ترکیبات شیرین‌بیان لیکورتی جنین می‌باشد که موجب دفع اسپاسم عضلانی می‌شود، همچنین در ریزوم شیرین‌بیان ترکیبی به اسم گلیسریزین وجود دارد که دارای خواص ضد آلرژی می‌باشد [۵]. مهم‌ترین ویژگی ریزوم شیرین‌بیان، اثر آن بر سیستم گوارش بوده است همچنین این گیاه در درمان التهاب معده مفید است [۶]. برخی مطالعات حاکی از تأثیر برخی ترکیبات عصاره شیرین‌بیان بر دستگاه گوارش می‌باشند. از جمله بررسی اثر ایزولیکورتی جنین (Isoliquiritigenine)، از ترکیبات فلاونوئیدی شیرین‌بیان، بر ژژنوم که مشخص شده دارای اثر ضد اسپاسم در ژژنوم ایزوله خرگوش و ایلئوم خوکچه هندی می‌باشد [۷]. در طب سنتی ریزوم شیرین‌بیان برای درمان گرفتگی عضلات، روماتیسم، سرفه، آسم و عفونت‌های قفسه سینه و افزایش صفرا استفاده می‌شده است [۸، ۲].

نیتریک اکساید یک ماده مهم درونزاد می‌باشد که با اثرات شل‌کنندگی خود، نقش مهمی در حرکات روده‌ای دارد [۹]. لذا جهت مشخص شدن مکانیسم دقیق اثرات عصاره شیرین‌بیان بر ایلئوم ایزوله، بررسی تداخل اثر عصاره با سیستم نیتررژیک ضروری می‌باشد. در برخی تحقیقات تداخل اثر عصاره گیاهان دارویی نظیر عصاره الکلی ریزوم زنجبیل با سیستم نیتررژیک بیان‌کننده بی‌اثر بودن سیستم نیتررژیک در اثرات تعدیل‌کنندگی عصاره ریزوم زنجبیل بر حرکات ژژنوم موش صحرایی بوده است [۱۰].

از آنجایی که گیاه شیرین بیان در طب سنتی استفاده فراوانی داشته و اثرات درمانی وسیعی بر بیماری‌هایی مانند زخم معده، آترواسکلروزیس و بیماری‌های پیچیده نظیر سرطان داشته است [۱۱]، و با توجه به گزارش‌ها و ابهامات موجود در زمینه تأثیر مشتقات شیرین بیان بر دستگاه گوارش، در تحقیق حاضر تأثیر عصاره آبی– الکلی ریزوم شیرین‌بیان بر حرکات ایلئوم و تداخل اثر آن با سیستم نیتررژیک مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری

جهت فرایند عصاره‌گیری، ریزوم شیرین‌بیان از زمین‌های دانشکده کشاورزی دانشگاه شیراز جمع‌آوری و پس از شناسایی علمی توسط متخصص گیاه‌شناسی، تحت نظر متخصص فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی به روش پرکولاتور عصاره گیری انجام شد، به این صورت که ریزوم‌های تهیه شده در سایه خشک شد و پس از پودر کردن آن وزن خشک پودر یادداشت شد (۶ کیلوگرم). سپس پودر به دست آمده در دستگاه پرکولاتور قرار داده شد. اتانول ۷۰ درصد (۷۳ میلی‌لیتر اتانول و ۲۷ میلی‌لیتر آب مقطر) به اندازه‌ای (به پودر اضافه شد تا فضای بین پودر شیرین‌بیان را پر کرده و به طور کامل روی سطح پودر را بپوشاند. پس از گذشت نیم ساعت از نفوذ حلال در پودر شیرین‌بیان، اتانول ۷۰ درصد مجدداً اضافه شد (مقدار الکل مصرفی در طی فرایند عصاره‌گیری تقریباً ۲ برابر مقدار پودر بود). طی ۲۴ ساعت فشار ناشی از دستگاه پرکولاتور موجب جمع شدن قطرات عصاره هیدروالکلی پودر گیاه شیرین‌بیان در ظرف شد. با استفاده از دستگاه روتاری عصاره تغلیظ‌سازی شد (غلظت اولیه عصاره ۳۷ درصد بود). زمان تغلیظ بسته به نوع گیاه، متفاوت است [۱۲].

حیوانات

تعداد ۷ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم به طور تصادفی انتخاب شدند. موش‌های صحرایی در شرایط کنترل شده نور (سیکل ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی) و دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و دسترسی به آب و غذای کافی نگهداری شده در حالی که ۱۲ ساعت قبل از بیهوش کردن حیوانات غذای آنها قطع می‌شد و فقط به آب دسترسی داشتند. پس از ۱۲ ساعت حیوانات توسط اتر بیهوش و تحت عمل جراحی قرار می‌گرفتند. مسائل اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی نظیر بیهوشی و جراحی، تحت نظر کمیته اخلاق زیستی بخش زیست‌شناسی انجام شد.

روش انجام آزمایش

بعد از یک هفته و حصول اطمینان از سلامت حیوانات، با اتر بیهوش شده سپس شکم حیوان باز شده و پس از شناسایی ایلئوم، از بخش انتهایی آن به جز ۲ سانتی‌متر آخر برش تهیه شد. برش مورد نظر بدون آنکه آسیبی به اپیتلیوم و عضله آن وارد شود فراهم شد [۱۳]. بافت به پتری‌دیش حاوی محلول تیرود (۳۷ درجه سانتی‌گراد) منتقل شد و به قطعات ۱ سانتی‌متری تقسیم شد، برای تجویز هر دارو قطعه بافتی مجزایی به کار می‌رفت. جهت تهیه ۱ لیتر محلول تیرود از مواد: NaCl (۸ گرم)، $CaCl_2$ (۰/۲ گرم)، KCl (۰/۲ گرم)، $MgCl_2$ (۰/۱ گرم)، NaH_2PO_4 (۰/۰۵ گرم)، $NaHCO_3$ (۱ گرم)، گلوکز (۱ گرم) استفاده شد. pH محلول تیرود در تمام طول آزمایش توسط pH متر اندازه‌گیری می‌شد تا در حد خنثی (۷/۴) باشد [۱۰]. بافت ایلئوم موش‌های صحرایی بعد از جداسازی به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند که هر گروه شامل ۷ قطعه بافتی بوده است.

لازم به ذکر است که داروی LNAME جهت بررسی تداخل اثر عصاره شیرین‌بیان با سیستم نیتررژیک استفاده شد.

دو قطعه ایلئوم به طور همزمان به دو حمام بافتی حاوی ۴۰ میلی‌لیتر محلول تیرود منتقل شده و هر قطعه ایلئوم به‌صورت طولی توسط دو قلاب در محلول تیرود قرار می‌گرفت، یک قلاب ایلئوم را در حمام بافتی ثابت نگه داشته و قلاب دیگر بافت را به ترانسدیوسر نیرو از نوع ایزوتونیک متصل می‌کرد. تغییرات انقباضی عضله ایلئوم به ترانسدیوسر نیرو منتقل شده و ترانسدیوسر نیز به دستگاه بریج آمپلی‌فایر و سیستم power lab A-to-D متصل بوده و توسط نرم‌افزار chart-5 کالیبره شده و به این ترتیب تغییرات مکانیکی بافت به سیگنال‌های الکتریکی تبدیل شده و توسط مانیتور کامپیوتر قابل مشاهده و ارزیابی بود. در حالی که بافت در محلول تیرود غوطه‌ور بود، توسط دستگاه water circulator و ترموستات مربوطه دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برقرار بود و به طور دائم با ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی‌اکسید کربن هوادهی می‌شد، پس از نصب بافت‌ها و بعد از گذشت مدت زمان لازم و به تعادل رسیدن بافت‌ها با محیط، در ابتدا تانسیون پایه بافت‌ها تحت کشش یک گرم ثبت شد [۱۴]. این آزمایش موازی و همزمان با یکدیگر بر روی ۲ قطعه بافت ایلئوم یک حیوان و با طول مشابه و در دو حمام بافتی صورت گرفت. ابتدا برای حصول اطمینان از سلامت بافت‌ها، استیل کولین با دوز $۱۰^{-۵}$ مولار به هر دو بافت اضافه شد و فعالیت مکانیکی بافت‌ها ثبت شد و پس از گذشت ۵ دقیقه بافت‌ها شستشو داده شد و بعد از بازگشت بافت‌ها به حالت پایه و ثبت تانسیون پایه به هردو بافت داروی L-NAME (تهیه شده از شرکت سیگما- آلدریچ آلمان) با دوز $۱۰^{-۴}$مولار اضافه شد و به مدت ۹۰ دقیقه فالیت مکانیکی بافت بررسی شد پس از آن به گروه آزمایش دوز موثر عصاره و به گروه کنترل حلال عصاره اضافه شد و تداخل اثر سیستم نیتررژیک و عصاره مورد ارزیابی قرار گرفت.

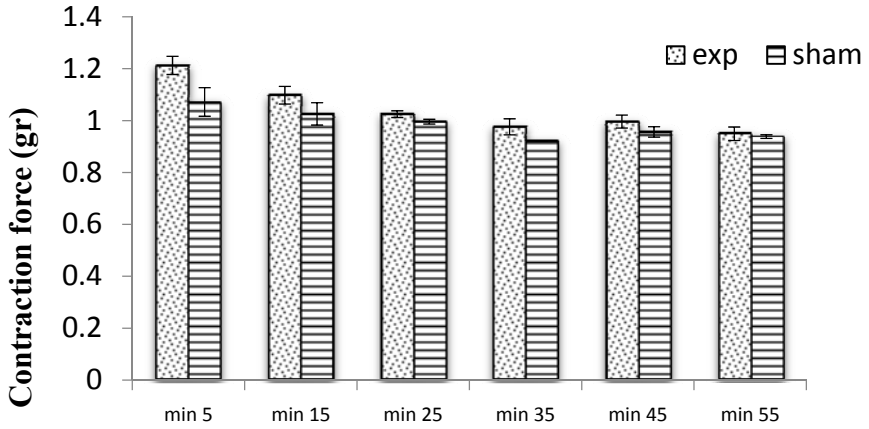
در نهایت داده‌های حاصل از این مطالعه توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ تجزیه و تحلیل شدند. داده‌ها به کمک شاخص‌های آماری به صورت فراوانی و انحراف معیار ± میانگین و در قالب نمودار بیان شد. ابتدا به منظور ارزیابی نرمالیتی داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه از آزمون کلموگروف- اسمینرو استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Independent samples T test استفاده شد. همچنین سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

با توجه به شکل شماره ۱ تغییرات تانسیون پایه بافت ایلئوم ایزوله در دو گروه آزمایش و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

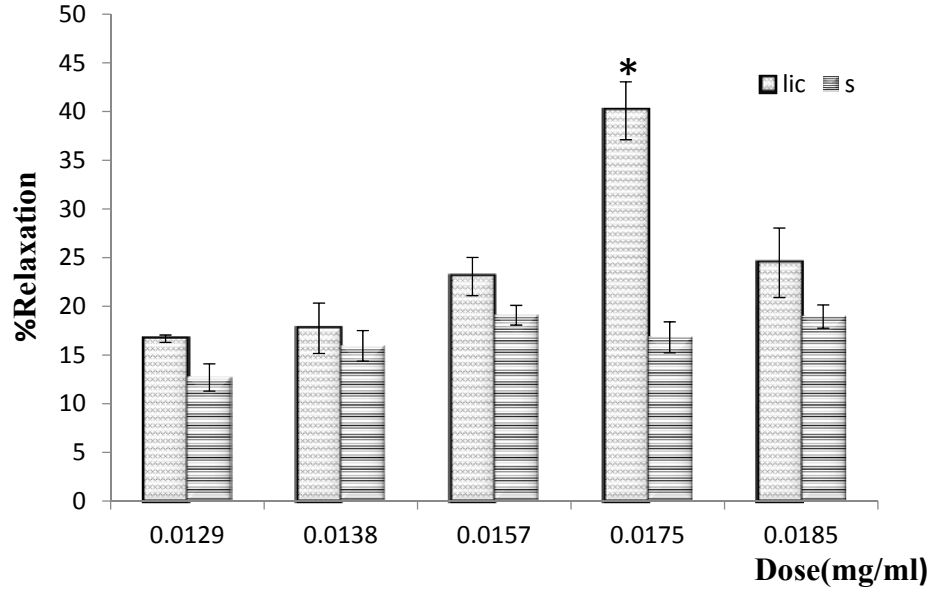
همانطور که در شکل شماره ۲ مشاهده می‌شود، تأثیر دوزهای مختلف عصاره آبی- الکلی ریزوم شیرین‌بیان بر بافت ایلئوم ایزوله نشان داده شده که مشخص می‌شود عصاره شیرین‌بیان در دوز ۰/۰۱۷۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر دارای بیشترین درصد شل شدگی بافت (P< ۰/۰۵) در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بوده است.

همانطور که در شکل شماره ۳ مشاهده می‌شود، فعالیت انقباضی ایلئوم در حضور و عدم حضور عصاره نسبت به غلظت 10^{-4} مولار L-NAME (مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز) در دو گروه آزمایش و کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد.



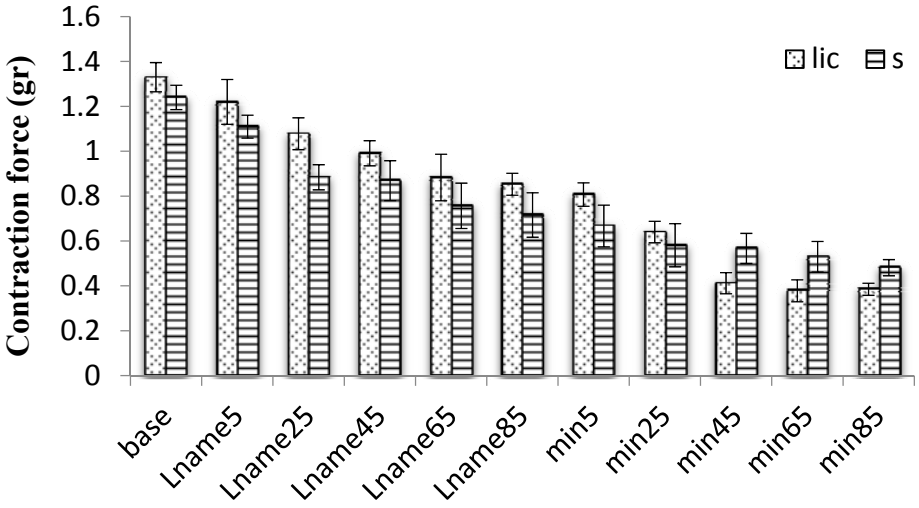
شکل شماره ۱- فعالیت مکانیکی بافت ایلئوم ایزوله در شرایط پایه در دو گروه آزمایش (عصاره شیرین بیان) و کنترل (حلال عصاره)

exp: گروه آزمایش con: گروه کنترل



شکل شماره ۲- درصد شل شدگی ایلئوم ایزوله در پاسخ به دوزهای مختلف عصاره ریزوم شیرین‌بیان و حلال آن پس از ۶۰ دقیقه

lic: لیکوریس(عصاره) s: حلال عصاره * : تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (P< ۰/۰۵)



شکل شماره ۳- مقایسه میزان فعالیت انقباضی ایلئوم ایزوله در پاسخ به دوز مؤثر عصاره ریزوم شیرین بیان در حضور L-NAME $۱۰^{-۴}$ مولار در بین دو گروه آزمایش و کنترل

base : تانسیون پایه در شروع آزمایش، Lname (در دقایق مختلف): وضعیت فعالیت مکانیکی بافت با افزودن داروی ذکر شده در دقایق مختلف (بازه‌ی زمانی ۹۰ دقیقه)، Mine : افزودن عصاره به بافت و وضعیت فعالیت مکانیکی در حضور عصاره و دارو در دقایق مختلف (بازه ی زمانی ۹۰ دقیقه)

بحث

از آنجایی که گیاه شیرین‌بیان در طب سنتی استفاده فراوانی داشته و گزارش‌هایی مبنی بر اثرات ضد اسپاسمی عصاره ریزوم شیرین‌بیان بر عضلات صاف وجود دارد [۷]، لذا در تحقیق حاضر جهت بررسی مکانیسم آن، تأثیر عصاره آبی-الکلی ریزوم شیرین‌بیان بر حرکات ایلئوم و تداخل اثر آن با سیستم نیتررژیک مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعه حاضر مشاهده شد که در حضور عصاره ریزوم شیرین‌بیان فعالیت مکانیکی ایلئوم ایزوله در موش‌های صحرایی نر کاهش معنی‌داری داشت، این کاهش فعالیت مکانیکی بیان‌کننده حضور ترکیباتی در عصاره شیرین‌بیان است که اثرات شل‌کنندگی بر عضله صاف ایلئوم دارند. نتایج سایر محققین با تحقیق حاضر همخوانی دارد، از جمله ساتو (Sato) و همکاران نشان دادند که ایزولیکورتی جنین، فلاونوئید موجود در ریزوم شیرین‌بیان، اثرات ضد اسپاسمی در رکتوم دارد [۱۵]. همچنین تحقیقات چِن (Chen) و همکاران در خرگوش و خوکچه بیانگر اثر ضد اسپاسمی ایزولیکورتی جنین در ژوژنوم ایزوله خرگوش و ایلئوم خوکچه می‌باشد [۷]. برخی مطالعات نیز بیانگر اثرات شل‌کنندگی عصاره بر عضله صاف عروق و نای ایزوله می‌باشند [۱۶]. بر اساس نتایج تحقیق حاضر و سایر تحقیقات انجام شده می‌توان گفت عصاره ریزوم شیرین‌بیان دارای ترکیبات مهمی از جمله فلاونوئیدها می‌باشد که احتمالاً اثرات شل‌کنندگی عصاره ناشی از این ترکیبات بوده است.

در این تحقیق برای بررسی تداخل اثر عصاره با سیستم نیتررژیک از L-NAME به عنوان مهارکننده سنتز نیتریک اکساید استفاده شد. که تجویز این دارو موجب افزایش تانسیون پایه ایلئوم شد ولی تجویز L-NAME در حضور عصاره، اثرات شل‌کنندگی ناشی از عصاره را تحت تأثیر قرار نداد. بنابراین اثرات شل‌کنندگی عصاره بر ایلئوم ایزوله ناشی از تولید نیتریک اکساید و بنابراین ناشی از فعالیت سیستم نیتررژیک نبوده است. گزارش چِن و همکاران نشان داد که اثر ضد اسپاسمی ایزولیکورتی جنین در ژژنوم و ایلئوم خرگوش و خوکچه به صورت مستقل از سیستم نیتررژیک بوده است [۷].

همچنین غریب‌ناصری و همکاران اثرات ضد اسپاسمی عصاره برگ شیرین‌بیان بر ایلئوم ایزوله را مستقل از سیستم نیتررژیک دانسته‌اند [۱۷]. پیلیجا (Pilija) و همکاران با تحقیق خود اعلام کردند عصاره گیاه *Ginkgo biloba* به دلیل حضور فلاونوئیدها به صورت وابسته به دوز سبب کاهش انقباضات خود بخودی ایلئوم و کولون خرگوش می‌شود. همچنین عصاره در ایلئوم، غالباً از طریق مسیر کولینرژیکی توسط آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های موسکارینی موجب کاهش انقباضات ناشی از استیل کولین شده است [۱۸]. از آنجایی که ریزوم شیرین‌بیان حاوی ترکیبات فلاونوئیدی زیادی می‌باشد و با توجه به تحقیق ذکر شده، می‌توان اثرات شل کنندگی عصاره را به این ترکیبات فلاونوئیدی نسبت داد [۲۱-۱۹].

برای بررسی مکانیسم‌های فرضی اثر شل‌کنندگی عصاره ریزوم شیرین‌بیان بر کولون ایزوله باید به نقش کانال‌های کلسیمی و پتاسیمی توجه داشت زیرا این کانال‌ها در انقباض عضله صاف نقش مهمی دارند. در مطالعه‌ای که توسط چِن و همکاران انجام شد نشان داند که اثر ضد اسپاسمی ایزولیکورتی جنین، از فلاونوئیدهای ریزوم شیرین‌بیان، در ژوژنوم خرگوش و ایلئوم خوکچه ناشی از مهار کانال‌های پتاسیمی بوده است [۷]. همچنین ناگای (Nagai) و همکاران اثرات ضد اسپاسمی ایزولیکورتی جنین در ایلئوم خوک و ژوژنوم خرگوش را ناشی از مهار کانال‌های کلسیمی دانسته‌اند [۲۲]. غریب‌ناصری و همکاران اثرات ضد اسپاسمی عصاره شیرین‌بیان در ایلئوم را ناشی از کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و تداخل با کانال‌های کلسیمی دانسته‌اند [۱۷]. بنابراین ممکن است اثرات ضد اسپاسمی شیرین‌بیان در کولون ناشی از فعال شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و مهار کانال‌های کلسیمی بوده است. برای پاسخ به این سؤال که عصاره آبی- الکلی ریزوم شیرین‌بیان از طریق کدام گیرنده‌ها موجب بروز اثرات شل‌کنندگی بر ایلئوم ایزوله شده است و این اثرات توسط کدام ترکیب یا فلاونوئید موجود در گیاه شیرین‌بیان به وجود آمده‌اند، نیاز به تحقیقات بیشتر در آینده دارد. از آنجایی که مصرف این عصاره در انسان به صورت خوراکی خواهد بود پس پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، عصاره به صورت خوراکی تجویز شود. همچنین پیشنهاد می‌شود، مواد مؤثره ریزوم شیرین‌بیان جهت تعیین مکانیسم‌های دقیق سلولی اثر عصاره بر ایلئوم، جداسازی شده و تداخل اثر عصاره با سایر سیستم‌های دخیل در کنترل عضلات صاف مانند سیستم نیتررژیک مورد بررسی دقیق قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر می‌توان نتیجه گرفت که عصاره آبی- الکلی ریزوم شیرین‌بیان اثر مهاری بر فعالیت مکانیکی بافت ایلئوم ایزوله داشته که این اثر به صورت مستقل از سیستم نیتررژیک بوده است.

تشکر و قدردانی

از بخش زیست‌شناسی دانشگاه شیراز که با حمایت‌های مالی خود ما را در انجام این تحقیق (در قالب پایان‌نامه کارشناسی ارشد) یاری نمودند و از کمیته اخلاق زیستی بخش زیست‌شناسی که این تحقیق تحت نظر و با رعایت اصول اخلاقی آنها انجام شد، قدردانی می‌شود.

منابع

1. Kartal M. Intellectual property protection in the natural product drug discovery, traditional herbal medicine and herbal medicinal products. *Phytother Res.* 2007; 21: 113 - 9.

2. Asl MN and Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phyto. Ther. Res.* 2008; 22: 709 - 24.

3. Saxena S. Glycyrrhiza glabra: medicine over the millennium. *Nat. Prod. Rad.* 2005; 4: 358 - 67.

4. Khanahmadi M. et al., A Review on Medicinal Plant of Glycyrrhiza glabra L. *J. Med. Plant* 2013; 2 (46): 1 - 12.

5. Khayyal MT and et al. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arz. Fors.* 2000; 51: 545 - 53.

6. Fukai T and et al. Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract. *Li. Sci.* 2002; 71: 1449 - 63.

7. Chen G and et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, plays a dual role in regulating gastrointestinal motility in vitro and in vivo. *Phy. Ther. Res.* 2009; 23: 498 - 506.

8. Raggi M and et al. [The choleretic effects of licorice: identification and determination of the pharmacologically active components of Glycyrrhiza glabra]. *Boll. Chi. Farm.* 1995:; 134: 634 - 38.

9. Yamaguchi T and et al. Role of eNOS-derived NO in the postischemic anti-inflammatory effects of antecedent ethanol ingestion in murine small intestine. *Ame. J. Phys-Hrt. Circ. Physiol.* 2007; 292: 1435 - 42.

10. Gharib S and et al. Effect of alcoholic extract of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on mechanical activity of isolated jejunum of male rat. *Physiol. Pharmacol.* 2014; 18: 406 - 15.

11. Sigurjonsdottir H and et al. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J. Hum. Hyp.* 2001; 15: 549 - 52.

12. Khoshnam SE, Bahaoddini A. The effect of hydro-alcoholic extract of Glycyrrhiza glabra on the cardiovascular system of male rats with normal blood pressure and its interaction with cholinergic and adrenergic systems. *Physiol. Pharmacol.* 2013; 17 (3): 349 - 58.

13. Khoshnazar SM and Bahaoddini HN. Effect of Alcoholic Extract of Licorice (Glycyrrhiza glabra l.) Rhizome on Isolated Duodenum Motility in Male Rats and its Interference with Cholinergic, Nitrergic, and Adrenergic Systems. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* 2013; 2: 173 - 7.

14. Bahaoddini A and et al. Effect of prolonged exposure to low-frequency electromagnetic fields on the interaction of nitrergic and cholinergic systems in the isolated rat trachea. *Physiol. Pharmacol.* 2011; 15: 385 - 94.

15. Sato Y and et al. Isoliquiritigenin, one of the antispasmodic principles of Glycyrrhiza ularensis roots, acts in the lower part of intestine. *Bio. Pharma. Bull.* 2007; 30: 145 - 9.

16. Kao C.-H, Chu Y.-H and Wang H.-W. Effects of lidocaine on rat's isolated tracheal smooth muscle. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 2010; 267: 817 - 20.

17. Gharib-Naseri MK, Arabian M and Gharib-Naseri Z. Antispasmodic Effect of hydroalcoholic leaf extract of licorice ileum contraction in rat. *Sha. J. Med. Sci.* 2008; 9: 1 - 9

18. Pilija V and et al. Inhibitory effect of Ginkgo Biloba extract on the tonus of the small intestine and the colon of rabbits. *Molec.* 2010; 15: 2079 - 86.

19. Duarte J and et al. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gene. Pharmacol: The Vasc. Sys.* 1993; 24: 857 - 62.

20. Morello S and et al. Vasorelaxant effect of the flavonoid galangin on isolated rat thoracic aorta. *Lif. Sci.* 2006; 78: 825 - 30.

21. Kim Y.H and0 et al. Antiangiogenic effect of licochalcone A. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 1152 - 59.

22. Nagai H and et al. Pharmaceutical evaluation of cultivated Glycyrrhiza uralensis roots in comparison of their antispasmodic activity and glycycoumarin contents with those of licorice. *Bio. and Pharm. Bull.* 2006; 29: 2442 - 45.