

TRABAJOS ORIGINALES**Efecto espasmolítico de *Jasonia glutinosa* en intestino de roedores**

Marta Castro^{1,2}, Mariano Ramón Giménez³, Francisco Les³, Lorena Trejo³, Miguel Ángel Plaza^{1,2}, Víctor López³, María Divina Murillo¹
y Marta Sofía Valero³

¹Departamento de Farmacología y Fisiología. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ²Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Instituto Agroalimentario de Aragón, IA2. Universidad de Zaragoza-CITA. Zaragoza. ³Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Jorge. Villanueva de Gállego, Zaragoza

RESUMEN

Antecedentes: *Jasonia glutinosa* es una planta utilizada en la Península Ibérica y en el sur de Francia por su efecto espasmolítico, pero sin evidencia científica sobre ello.

Objetivo: examinar el efecto espasmolítico de un extracto de té de roca.

Métodos: estudiamos el efecto de dicho extracto sobre las contracciones espontáneas en duodeno de rata *in vitro* y sobre el tránsito gastrointestinal en el ratón *in vivo*.

Resultados: el extracto de té de roca redujo las contracciones espontáneas en el músculo liso longitudinal del duodeno de rata, inhibió las contracciones inducidas por KCl, bloqueó la contracción causada por la entrada de Ca²⁺ extracelular y la contracción inducida por el Bay K8644, agonista de los canales de Ca²⁺ tipo L. El efecto inhibitorio del extracto de té de roca fue similar al del verapamilo, inhibidor de los canales de Ca²⁺ tipo L. El té de roca no modificó el tránsito gastrointestinal total en ratones sanos. Sin embargo, tras el tratamiento con dextrano sulfato de sodio, un inductor de colitis, el extracto de té de roca revirtió el aumento del tránsito gastrointestinal asociado a dicho tratamiento.

Conclusión: el extracto de té de roca relajó el músculo liso duodenal a través de canales de Ca²⁺ tipo L y normalizó el tránsito gastrointestinal en un modelo de colitis. Estos resultados validan el uso tradicional de *Jasonia glutinosa* en alteraciones digestivas. Así, el té de roca podría ser utilizado como espasmolítico en el tratamiento de diversas patologías gastrointestinales.

Palabras clave: Té de roca. Duodeno. Antagonista canales de calcio tipo L. Motilidad intestinal. Tránsito intestinal total.

INTRODUCCIÓN

El intestino de los mamíferos presenta una gran variedad de patrones de movimiento característicos, como movimientos de segmentación, de propulsión y los complejos motores migratorios, que generan una motilidad gastrointestinal eficaz. La alteración de estos patrones de motilidad intestinal se asocia a dolor, distensión abdominal, náuseas, diarreas y síntomas dispépticos, entre otros, generando un gran impacto en la calidad de vida del paciente. Además,

estas alteraciones, cuya etiología no se conoce en profundidad, carecen de tratamientos eficaces y presentan una gran repercusión económica debido a su alta prevalencia dentro de la población (1).

El té es mundialmente conocido por sus efectos calmantes o estimulantes sobre las funciones intestinales, bronquiales, y cardiovasculares, así como por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (2,3). Entre los distintos géneros y especies de té, el más estudiado ha sido *Camellia sinensis* (4,5), de origen asiático. Sin embargo, apenas hay estudios de *Jasonia glutinosa* (*L.*) CD., especie endémica de la Península Ibérica (España) y el sur de Francia.

Jasonia glutinosa es una planta medicinal tradicional de la familia Asteraceae, conocida popularmente como “té de roca” y utilizada a modo de infusión por sus propiedades digestivas para el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como diarrea o dolor abdominal (6,7). Otros usos tradicionales, pero menos comunes, que se han descrito son el tratamiento de la apendicitis, de resfriados, de enfermedades respiratorias o de la hipertensión (8,9). Estas acciones beneficiosas podrían explicarse por la presencia de sustancias biológicamente activas tales como monoterpenos, sesquiterpenos y flavonoides (9-12).

El objetivo de este trabajo ha sido examinar si un extracto de té de roca tiene efecto espasmolítico sobre la musculatura lisa duodenal y sobre el tránsito intestinal como aproximación farmacológica para validar su uso en medicina tradicional.

MATERIAL Y MÉTODOS**Compuestos químicos**

Bay K8644, verapamilo y azul de Evans fueron obtenidos de Sigma-Aldrich (Madrid, España). El dextrano sulfato de sodio (DSS) fue adquirido a Panreac. Bay K8644 fue preparado en una solu-

Recibido: 21-03-2016

Aceptado: 01-09-2016

Correspondencia: Marta Sofía Valero Gracia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Jorge. Autovía Mudéjar, km 299. Villanueva de Gállego, Zaragoza
e-mail: msvalero@usj.es

Castro M, Ramón-Giménez M, Les F, Trejo L, Plaza MA, López V, Murillo MD, Sofía Valero M. Efecto espasmolítico de *Jasonia glutinosa* en intestino de roedores. Efecto espasmolítico de *Jasonia glutinosa* en intestino de roedores. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(12):785-789.

DOI: 10.17235/reed.2016.4327/2016

ción stock en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración final de DMSO no excedió el 0,5%, sin tener ningún efecto *per se* sobre el tejido intestinal. El resto de compuestos químicos fueron disueltos en agua destilada, salvo el extracto de té de roca y el DSS, que se suspendieron en agua de bebida.

Preparación del material vegetal

La recolección de la planta y la preparación del extracto vegetal fueron realizadas como se describe previamente (9). Este proceso fue realizado según el Convenio sobre la Diversidad Biológica de las Naciones Unidas.

Animales

Ratas Wistar macho de peso 200-250 g y ratones macho, cepa C57Bl/6, de 8-12 semanas de edad fueron comprados a Janvier Lab (LeGenest St. Isle, Francia) y alimentados con pienso estándar y libre acceso al agua de bebida. Todos los procedimientos fueron aprobados por la Comisión Ética Asesora para la Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza y autorizados por el Gobierno de Aragón (nº de autorización: PI45/11 y PI66/14). El programa de cuidado y manejo de los animales se realizó de acuerdo con el RD53/2013, que transpone la Directiva Europea 63/2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos.

Preparación de los segmentos duodenales

Segmentos de duodeno de rata fueron extraídos del animal, lavados con Ringer Krebs frío y limpios de grasa y tejido conectivo. Los registros isométricos de la motilidad duodenal fueron realizados como se describe previamente (13). Tras el periodo de adaptación, las contracciones espontáneas del duodeno fueron registradas en Ringer Krebs y esta motilidad fue considerada como control. Se realizaron curvas dosis-respuesta acumulativas del extracto de té de roca (0,5-5 mg/ml) y verapamilo (10^{-8} M- 10^{-6} M) sobre las contracciones espontáneas para determinar la concentración efectiva 50 (CE_{50}).

Efecto espasmolítico del té de roca

Para examinar el efecto espasmolítico del extracto de la planta se llevaron a cabo curvas dosis-respuesta acumulativas del extracto de té de roca (0,5-5 mg/ml) y verapamilo (10^{-8} M- 10^{-6} M) sobre el intestino precontraído con KCl (80 mM). Para confirmar el efecto del calcio en el extracto del té de roca, tras un periodo de incubación inicial con Ringer Krebs, se sustituyó el Ca^{2+} del Ringer Krebs (Ringer Krebs sin calcio) por una concentración rica en potasio de $[K^+]_0 = 50$ mM. Las concentraciones del Ringer Krebs sin Ca^{2+} fueron (en mM): NaCl 120, KCl 4,7, CaCl₂ 0, MgSO₄ 1,2, NaHCO₃ 24,5, KH₂PO₄ 1, glucosa 5,6, y ácido etilenglicol tetraacético (EGTA, 1 mM) durante 20 minutos. Se añadieron concentraciones acumulativas de CaCl₂ (10^{-5} M- 10^{-2} M) en presencia del extracto de té de roca (0,5 o 5 mg/ml), de su solvente (agua) o del verapamilo (10^{-6} M). En otros experimentos se valoró el efecto del extracto de té de roca (0,5

y 5 mg/ml) y del verapamilo (10^{-6} M) incubados durante 15 minutos antes de añadir Bay K8644 (10^{-5} M), agonista de los canales de Ca^{2+} tipo L. Las respuestas en presencia de té de roca o verapamilo fueron comparadas con aquellas obtenidas con el solvente (control).

Cada protocolo experimental fue realizado sistemáticamente en dos segmentos del músculo longitudinal de duodeno tomados de la misma rata y repetido en cinco o seis animales.

Efecto del extracto del té de roca sobre el tránsito gastrointestinal

Se utilizaron ratones macho de la cepa C57Bl/6, de 8-12 semanas de edad. Al comienzo del estudio (día 0), se les realizó una medida basal de tránsito gastrointestinal total. Para ello, se les administraron, mediante sonda intragástrica, 200 µl de una solución compuesta por 5% de goma arábiga y 5% del colorante no absorbible azul de Evans. El tiempo de tránsito se consideró en cada animal como el tiempo de latencia en la aparición del primer excremento coloreado. A continuación, y durante 17 días, los ratones recibieron diariamente una solución de extracto de té de roca (50 mg/kg) o su solvente (agua) mediante sondaje intragástrico. El día 7, se realizó una nueva medición de tránsito gastrointestinal total para comprobar el posible efecto del té de roca sobre la motilidad. A partir del día 10, se trató a los ratones con DSS (2,5%), un conocido inductor de colitis (18), disuelto en agua de bebida durante 7 días (días 10-17). Con el objetivo de evaluar el posible efecto del té sobre las alteraciones en la motilidad inducidas por el DSS, el tránsito gastrointestinal total fue medido nuevamente el día 17.

Análisis de los datos

Los resultados son presentados como el porcentaje medio con respecto al control ± EEM. La amplitud y la frecuencia de las contracciones espontáneas fueron analizadas como se ha descrito previamente en el duodeno (14). Los datos se compararon utilizando un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido por un test de Tukey para determinar los valores de p o mediante una prueba t de Student. Las diferencias con valores de $p < 0,05$ fueron consideradas estadísticamente significativas. La concentración de compuesto que inhibe el 50% de la contracción máxima (CE_{50}) fue dada como la media geométrica con intervalos de confianza (CI) del 95% y calculada para los experimentos de curva de concentración-respuesta. En los experimentos *in vivo*, los datos se expresaron para cada ratón en porcentaje respecto al tiempo de tránsito total individual medido el día 0 (100%).

RESULTADOS

Efecto del extracto de té de roca sobre las contracciones espontáneas

La figura 1 muestra cómo el extracto de té de roca (0,5-5 mg/ml) y el verapamilo (10^{-8} M- 10^{-6} M), antagonista de los canales de Ca^{2+} tipo L, causan un efecto relajante sobre las contracciones espontáneas en el músculo liso longitudinal

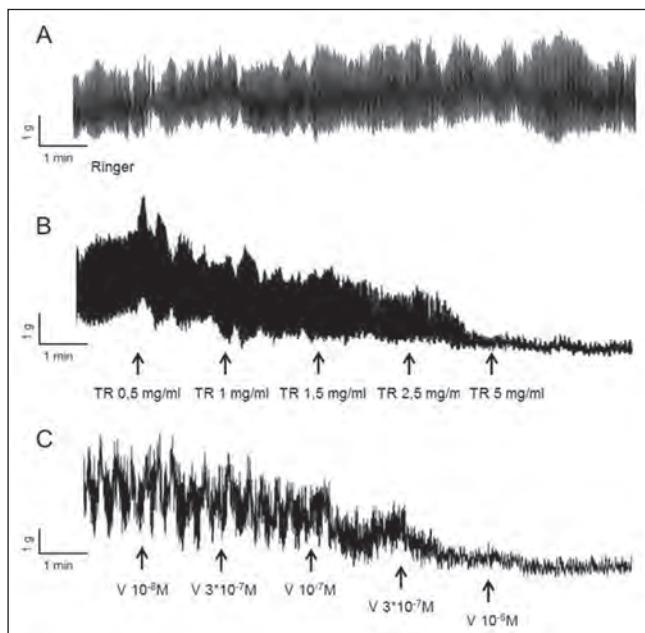


Fig. 1. Registro de las contracciones espontáneas del músculo liso longitudinal de duodeno de rata. A. En Ringer Krebs. B. En presencia del extracto de té de roca (TR). C. En presencia de verapamilo (V) a diferentes concentraciones. Registros representativos de los resultados obtenidos en 5-6 ratas.

de duodeno de rata de manera dosis-dependiente con una CE_{50} de 2,29 mg/ml (CI 2,5-2) y 0,16 μ M (CI 0,22-0,19), respectivamente. El extracto de té de roca y el verapamilo redujeron significativamente la amplitud de las contracciones espontáneas, de forma concentración-dependiente, sin modificar la frecuencia (Tabla I).

Efecto del extracto de té de roca sobre el duodeno precontraído con KCl

El KCl (80 mM) provocó una contracción sostenida en el duodeno de rata. El té de roca (0,5-5 mg/ml) y el verapamilo (10^{-8} M- 10^{-6} M) relajaron, de forma concentración-

dos dependiente, el músculo liso duodenal precontraído con KCl, con un CE_{50} de 0,87 mg/ml (CI 0,9-0,8) y 0,03 μ M (CI 0,04-0,02), respectivamente (Tabla II).

Efecto del extracto de té de roca sobre la contracción inducida por $CaCl_2$

La preincubación de extracto de té de roca, 0,5 o 5 mg/ml, inhibió la máxima contracción producida por el $CaCl_2$ en un 39,9% y 53,7%, respectivamente (Fig. 2). El verapamilo 10^{-6} M produjo una inhibición del 62,7% (Fig. 2).

Efecto del extracto de té de roca sobre la contracción inducida por Bay K8644

El Bay K8644, un agonista del canal de Ca^{2+} tipo L, indujo una respuesta contráctil en el músculo longitudinal del duodeno. La preincubación del extracto de té de roca (0,5 o 5 mg/ml) disminuyó las contracciones provocadas por Bay K8644 10^{-5} M en un 85,7% y un 94,4%, respectivamente (Fig. 3). El verapamilo 10^{-6} M produjo una inhibi-

Tabla II. Efecto relajante de diferentes concentraciones de a) extracto del té de roca (TR) y b) del verapamilo (V) sobre contracciones inducidas por potasio ($[K^+] = 80$ mM) en segmentos aislados de duodeno de rata

	% de contracción		% de contracción
Control	100,3 ± 0,2	Control	100,5 ± 0,3
TR 0,5 mg/ml	68,1 ± 3,7***	V 10^{-8} M	76,8 ± 6,9**
TR 1 mg/ml	44,4 ± 4,5***	V 3×10^{-7} M	45,6 ± 7,6***
TR 1,5 mg/ml	30,9 ± 3,0***	V 10^{-7} M	22,7 ± 3,5***
TR 2,5 mg/ml	18,0 ± 3,9***	V 3×10^{-6} M	11,7 ± 2,9***
TR 5 mg/ml	3,3 ± 1,7***	V 10^{-6} M	5,1 ± 2,2***

p < 0,01; *p < 0,001 vs. control. Los datos son la media de los porcentajes con respecto al control ± E.E.M. Segmentos tomados de 5-6 ratas.

Tabla I. Efecto del extracto de té de roca (TR, 0,5-5 mg/ml) y del verapamilo (V, 10^{-8} M- 10^{-6} M) tras 15 minutos de incubación sobre la amplitud y frecuencia de las contracciones espontáneas del músculo liso longitudinal de duodeno de rata

	Amplitud	Frecuencia		Amplitud	Frecuencia
Control	102,0 ± 0,2	100,4 ± 4,6	Control	101,0 ± 0,5	100,0 ± 0,7
TR 0,5 mg/ml	88,4 ± 5,3	104,2 ± 5,6	V 10^{-8} M	99,5 ± 1,9	97,9 ± 2,3
TR 1 mg/ml	81,9 ± 2,7*	105,6 ± 3,3	V 3×10^{-7} M	88,7 ± 3,7	95,7 ± 4,6
TR 1,5 mg/ml	74,8 ± 5,2**	107,2 ± 7,8	V 10^{-7} M	66,3 ± 7,5***	95,4 ± 4,8
TR 2,5 mg/ml	47,6 ± 6,6***	104,6 ± 6,5	V 3×10^{-6} M	39,6 ± 4,1***	94,1 ± 2,0
TR 5 mg/ml	25,1 ± 5,0***	105,1 ± 7,1	V 10^{-6} M	30,5 ± 2,5***	93,4 ± 2,3

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 vs. control. Los valores son la media ± E.E.M. Los datos son expresados como el porcentaje de la amplitud o la frecuencia de las contracciones espontáneas con respecto a las condiciones control (Krebs). Segmentos tomados de 5-6 ratas.

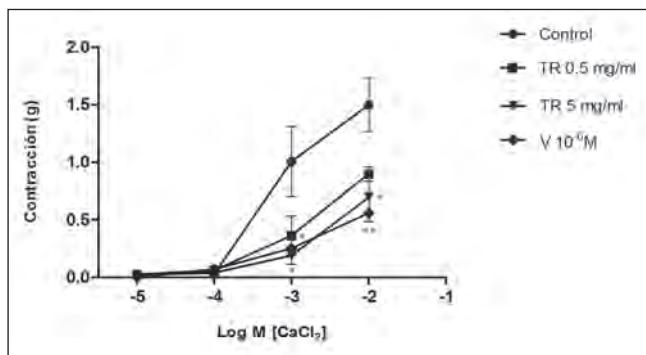


Fig. 2. Contracción (g de tensión) producida por diferentes concentraciones de CaCl_2 en ausencia o en presencia del extracto de té de roca (TR, 0,5 o 5 mg/ml) y verapamilo (V, 10^{-6} M) en duodeno de rata. Las contracciones de CaCl_2 fueron inducidas después de 20 minutos de incubación con diferentes concentraciones del extracto de té de roca y verapamilo. * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ vs. control. Datos representados como la media \pm E.E.M. Segmentos tomados de 5-6 ratas.

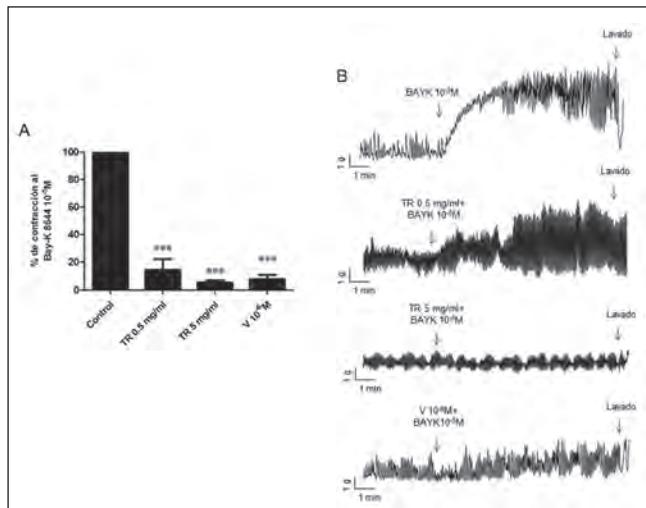


Fig. 3. A. Efecto del extracto del té de roca (TR, 0,5 y 5 mg/ml) y del verapamilo (V, 10^{-6} M) sobre la respuesta contráctil producida por el Bay K8644 (10^{-5} M) en duodeno de rata. *** $p < 0,001$ vs. control. Datos representados como la media \pm E.E.M. Segmentos tomados de 5 ratas. B. Registro de las contracciones inducidas por Bay K8644 (10^{-5} M; control) y la disminución de la respuesta contráctil producida por Bay K8644 en presencia de extracto de té de roca o verapamilo.

bición similar a la inducida por 5 mg/ml de extracto del té de roca (91,9%) (Fig. 3).

Efecto del extracto de té de roca sobre el tránsito gastrointestinal

El tratamiento durante 7 días con el extracto de té de roca o con su solvente no alteró el tiempo de tránsito gastrointestinal total en condiciones fisiológicas (tránsito día 7). El tratamiento con DSS aceleró el tiempo de tránsito ($p < 0,01$), efecto que fue revertido por el tratamiento con el extracto de té de roca (Tabla III).

Tabla III. Tránsito gastrointestinal total medido en los días 0 (basal), 7 (animales tratados con té de roca [50 mg/kg] o su solvente [agua]) y 17 (animales tratados con té de roca [50 mg/kg] o su solvente [agua] y DSS)

	Grupo agua	Grupo té de roca
Basal (día 0)	$100,0 \pm 0,0$	$100,0 \pm 0,0$
Tratamiento (día 7)	$88,4 \pm 5,7$	$101,9 \pm 4,3$
Tratamiento + DSS (día 17)	$66,0 \pm 7,5^*$	$83,5 \pm 8,5$

* $p < 0,05$ vs. basal (control). Los datos son representados como el porcentaje de la media del tiempo de tránsito gastrointestinal total de cada animal con respecto a su tiempo de tránsito gastrointestinal total del día 0 \pm E.E.M. Datos tomados de 4-6 ratones por condición.

DISCUSIÓN

Jasonia glutinosa es utilizada en medicina tradicional en forma de infusión como antiespasmódico para tratar diversas alteraciones gastrointestinales; sin embargo, no hay estudios experimentales que confirmen este efecto. Este estudio muestra por primera vez cómo el extracto de té de roca posee actividad espasmolítica mediada por inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo L.

Los movimientos espontáneos del intestino son regulados por un ciclo periódico de despolarización y repolarización. Las despolarizaciones están provocadas por la entrada rápida de Ca^{2+} al citoplasma a través de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes y la liberación de Ca^{2+} de los almacenes intracelulares, necesario para las respuestas contráctiles y el mantenimiento del tono normal (15,16), mientras que la relajación es producida por la disminución del Ca^{2+} del citosol. En este estudio, el extracto de té de roca redujo, de una forma concentración-dependiente, las contracciones espontáneas en el músculo liso longitudinal de duodeno de rata. Este efecto inhibitorio puede ser debido a su efecto sobre la entrada o la liberación del Ca^{2+} al citosol. De hecho, la adición al medio de verapamilo, inhibidor de los canales de Ca^{2+} tipo L, induce una respuesta similar al extracto de té de roca.

El K^+ a altas concentraciones causa contracciones en el músculo liso a través de la apertura de canales de Ca^{2+} tipo L y la consecuente entrada de Ca^{2+} del medio extracelular, como previamente demostramos en el duodeno de conejo (16). De forma similar, en el presente estudio, el K^+ indujo contracciones que fueron bloqueadas por verapamilo. El extracto de té de roca provocó una relajación, de manera concentración-dependiente, sobre el intestino precontraído con K^+ , de forma similar a la obtenida con verapamilo, sugiriendo que en ambos casos actuaba el mismo mecanismo de acción: inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo L.

El extracto de té de roca produjo un desplazamiento hacia la derecha y hacia abajo de la curva de respuesta al CaCl_2 , confirmando una acción directa del extracto de té de roca sobre el músculo liso intestinal inhibiendo la entrada de Ca^{2+} . Además, la preincubación del extracto de té de roca bloqueó la contracción producida por un acti-

vador del canal de Ca^{2+} de tipo L, Bay K8644, de modo concentración-dependiente. De nuevo, estos efectos fueron similares a los producidos por el verapamilo.

Todos estos resultados sugieren que el extracto de té de roca actúa disminuyendo la motilidad y la contractilidad intestinal inhibiendo la entrada de Ca^{2+} a la célula, probablemente por la presencia en el té de roca de antagonistas de canales de Ca^{2+} de tipo L.

Por otra parte, el extracto de té de roca en ratones sanos no modificó el tránsito gastrointestinal total. Sin embargo, en animales tratados con DSS, un conocido inductor de colitis (17), el extracto del té de roca revirtió el aumento de tránsito intestinal observado en los animales tratados con su solvente.

Diversos trabajos han demostrado que la actividad espasmolítica de diferentes plantas es usualmente debida al efecto antagonista que ejercen sobre el Ca^{2+} , por lo que los inhibidores de los canales de Ca^{2+} son usados como agentes antiespasmódicos y antidiarreicos (18,19).

Trabajos realizados por nuestro grupo han demostrado que el extracto del té de roca es rico en flavonoides y terpenos (9). Estos resultados concuerdan con los hallazgos previamente obtenidos con flavonoides, que relajan el músculo liso intestinal precontraído y retrasan el tránsito y el peristaltismo intestinal (20,21).

Nuestros resultados sugieren que el extracto del té de roca relaja el músculo liso duodenal a través de la inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo L y revierte el aumento del tránsito gastrointestinal generado por el DSS. Por todo ello, *Jasonia glutinosa* podría ser útil en la prevención o en el tratamiento de trastornos en los que se observen alteraciones en la motilidad digestiva.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Gobierno de Aragón, España (E-02 y B61), y Fondo Social Europeo Construyendo Europa desde Aragón. Los autores agradecen la ayuda prestada a los Servicios Científico Técnicos del CIBA (IACS-Universidad de Zaragoza).

BIBLIOGRAFÍA

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130(Supl. 5):1480-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061
- Kishimoto Y, Tani M, Kondo K. Pleiotropic preventive effects of dietary polyphenols in cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:532-5. DOI: 10.1038/ejcn.2013.29
- Lisowska A, Stawińska-Witoszyńska B, Bajerska J, et al. Green tea influences intestinal assimilation of lipids in humans: A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(Supl. 2):209-14.
- Yang CS, Hong J. Prevention of chronic diseases by tea: Possible mechanisms and human relevance. *Annu Rev Nutr* 2013;33:161-81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150717
- Yang CS, Chen G, Wu Q. Recent scientific studies of a traditional Chinese medicine, tea, on prevention of chronic diseases. *J Tradit Complement Med* 2014;4(Supl. 1):17-23. DOI: 10.4103/2225-4110.124326
- Pardo de Santayana M, Morales R. Consideraciones sobre el género Jasonia (Compositae, Inulae): sistemática y usos. *Acta Botánica Malacitana* 2004;29:221-32.
- Alarcón R, Pardo de Santayana M, Priestley C, et al. Medicinal and local food plants in the south of Alava (Basque Country, Spain). *Journal of Ethnopharmacology* 2015;176:207-24. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.022
- Valero MS, Berzosa C, Langa E, et al. Jasonia glutinosa D.C (rock tea): Botanical, phytochemical and pharmacological aspects. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 2013;12(Supl. 6):543-57.
- Valero MS, Oliván-Viguera A, Garrido I, et al. Rock tea extract (Jasonia glutinosa) relaxes rat aortic smooth muscle by inhibition of L-type Ca^{2+} channels. *J Physiol Biochem* 2015;71(Supl. 4):785-93. DOI: 10.1007/s13105-015-0442-8
- González Romero MA, Villaescusa Castillo L, Díaz Lanza AM, et al. Volatile composition of Jasonia glutinosa D. C. *Z Naturforsch C* 2003;58:804-6.
- Rubio B, Villaescusa L, Díaz AM, et al. Flavonol glycosides from *Scolymus hispanicus* and Jasonia glutinosa. *Planta Med* 1995;61:583. DOI: 10.1055/s-2006-959386
- Sánchez-Martínez R, Villaescusa-Castillo L, Bernabe M, et al. Two new eudesmane alcohols from Jasonia glutinosa. *Z Naturforsch C* 2000;55:693-6.
- Valero MS, Fagundes DS, Grasa L, et al. Contractile effect of tachykinins on rabbit small intestine. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32(Supl. 4):487-94. DOI: 10.1038/aps.2010.227
- Fagundes DS, Grasa L, Arruebo MP, et al. Ca^{2+} -activated K^{+} channels involved in duodenal dismotility induced by ethanol. *Alcohol Alcohol* 2007;42(Supl. 4):291-5. DOI: 10.1093/alcalc/agm037
- Brading AF. How do drugs initiate contraction in smooth muscles? *Trends in Pharmacological Sciences* 1981;2:261-5. DOI: 10.1016/0165-6147(81)90334-5
- Grasa L, Rebollar E, Arruebo MP, et al. The role of Ca^{2+} in the contractility of rabbit small intestine in vitro. *J Physiol and Pharmacol* 2004;55:639-50.
- Perse M, Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: Traps and tricks. *J Biomed Biotechnol* 2012;718617. DOI: 10.1155/2012/718617
- Gilani AH, Shah AJ, Ghayur MN, et al. Pharmacological basis of the use of turmeric in gastrointestinal and respiratory disorders. *Life Sciences* 2005;76:13089-105. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.12.021
- Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility, emesis and antiemetics, bile acids and pancreatic enzymes. En: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, et al., eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 917-36.
- Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995;33(Supl. 12):1061-80. DOI: 10.1016/0278-6915(95)00077-1
- Gharzouli K, Holzer P. Inhibition of guinea pig intestinal peristalsis by the flavonoids quercetin, naringenin, apigenin and genistein. *Pharmacology* 2004;70(Supl. 1):5-14. DOI: 10.1159/000074237