

# 基于水通道蛋白研究当归芍药散 对肝硬化腹水大鼠的干预作用

潘永福, 许钊\*, 王成业, 宣自华, 岳晓莉, 王运来, 姚瑶

(安徽省高等学校省级现代中药重点实验室, 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012)

**[摘要]** **目的:**研究当归芍药散对肝硬化腹水大鼠肾脏中水通道蛋白2(AQP2)表达的影响,进而探讨其利尿作用的机制。**方法:**健康雄性SD大鼠,随机分为6组:正常组、模型组、甘利欣组(GLX)、当归芍药散低、中、高剂量组。适应性饲养1周后,除正常组外,其余大鼠给予35%苯巴比妥溶液作为饮用水,1周后恢复正常饮水,并按以下浓度 $\text{CCl}_4$  ip造模:第2~3周12% $\text{CCl}_4$ 油溶液,第4~5周为14% $\text{CCl}_4$ 油溶液,第6~14周为16% $\text{CCl}_4$ 溶液,每周2次,给药体积为 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,正常组给予等体积的生理盐水。治疗组自造模同时分别ig给予当归芍药散低、中、高剂量(相当于生药4.3,8.6,17.2 $\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )的药液,给药体积按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,阳性药组给予甘利欣药液(相当于甘草酸二铵0.0525 $\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),每天1次,正常组ig给予等体积蒸馏水,连续13周。采用代谢笼收集大鼠24 h尿液,测定24 h尿量;滤纸吸收法测定大鼠腹腔积液量。免疫组化法测定各组大鼠肾脏血管加压素2型受体(V2R)及AQP2表达,Western blot法检测各组大鼠肾组织V2R及AQP2蛋白表达。**结果:**与正常组相比,模型组大鼠24 h尿量明显减少( $P < 0.05$ ),腹腔积液量显著升高( $P < 0.01$ );大鼠肾脏V2R表达显著上升( $P < 0.01$ ),肾脏组织AQP2表达量明显增多( $P < 0.05$ )。与模型组相比,甘利欣组大鼠24 h尿量显著增加( $P < 0.01$ ),当归芍药散各剂量组大鼠24 h尿量明显增多( $P < 0.05$ ),且呈现一定的剂量依赖性;各给药组大鼠腹腔积液量均有不同程度降低,其中当归芍药散高剂量组降低显著( $P < 0.05$ )。各给药组肾脏V2R表达较模型组均明显降低,具有统计学意义;肾脏组织AQP2表达水平较模型组呈现不同程度的下降,尤以当归芍药散高剂量组差异最为显著( $P < 0.01$ )。**结论:**当归芍药散能上调肝硬化腹水大鼠肾脏AQP2的表达,这可能是其发挥利尿作用的机制之一。

**[关键词]** 当归芍药散;肝硬化腹水;水通道蛋白2

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0111-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080111

**Based on Aquaporins Study Intervention Effect of Danggui Shaoyao San on Cirrhosis Ascites in Rats**  
PAN Yong-fu, XU Fan\*, WANG Cheng-ye, XUAN Zi-hua, YUE Xiao-li, WANG Yun-lai, YAO Yao (Anhui Province Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study effect of Danggui Shaoyao San (DSS) on aquaporin-2 (AQP2) expression in the kidney of rats with cirrhosis ascites, and explore the mechanism. **Method:** Healthy male SD rats were randomly divided into 6 groups: normal, model, glycyrrhizin ( $0.0525\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), low, middle and high dose group of DSS ( $4.3, 8.6, 17.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). After 1 week, except the normal group, the other rats were given 35% phenobarbital solution as drinking water, after 1 weeks normal water was recovered, and the model was established by intraperitoneal injection of  $\text{CCl}_4$ : at the 2-3 weeks 12%  $\text{CCl}_4$  oil solution was given, next two weeks 14% was given, then 16% was given until 14th week, twice a week, the volume being  $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ , the normal group was given equal volume of saline. At the same time, the treatment group was orally given corresponding drugs until 13th week. Then metabolic cages were used to collect urine in 24 hours for measuring the urine volume. The filter paper was used to absorb ascites. The immunohistochemistry was used to detect the expression of vasopressin II style

**[收稿日期]** 20141020(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81173368);安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2010A213)

**[第一作者]** 潘永福,硕士,从事中药复方研究,E-mail:1317894360@qq.com

**[通讯作者]** \*许钊,教授,硕士生导师,Tel:0551-68129295,E-mail:845570851@qq.com

receptor (V2R) and AQP2 of kidney. The protein expression of V2R and AQP2 was detected by Western blotting. **Result:** Compared with the model group, in model group rats 24 h urine volume decreased significantly, the amount of ascites was significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, urine volume significantly increased in 24 hours and the amount of ascites decreased differently in groups of DSS ( $P < 0.05$ ), the expression of V2R was significantly increased in rat kidney, kidney tissue AQP2 expression increased. **Conclusion:** DSS up-regulate the expression of AQP2 in the kidney of rats with cirrhosis ascites, which may be one of the mechanisms.

[**Key words**] Danggui Shaoyao San; cirrhosis ascites; aquaporin-2

肝硬化腹水是肝功能失常后产生的临床表现之一,该病发生机制甚为复杂,迄今仍未能完全阐明。祖国医学认为肝硬化腹水属中医臌胀范畴,其病机的共同特点表现为气虚、血瘀及水停,因此活血利水常作为该病的基本治法<sup>[1-2]</sup>。当归芍药散为活血利水代表方剂,它不仅可以改善症状,消除腹水以治标,又杜绝了腹水再生的条件以治本;同时因为“活血”,减轻肝脾肿大,又可作为腹水消除之善后治疗。水通道蛋白(AQPs),是一种加压素调控的四聚体通道蛋白家族;也是一种独立的主动的水转运系统。其中水通道蛋白-2(AQP2)位于肾脏集合管主细胞管腔侧和靠近管腔侧的囊泡内,是调节肾脏集合管对水通透性的关键蛋白,也是维持体内水平衡的必须物质<sup>[3]</sup>。本课题以建立肝硬化腹水大鼠模型为基础,通过观察肝硬化腹水大鼠 AQP2 的表达情况,以及给予当归芍药散干预后,AQP2 的表达如何发生变化,进一步探究其利尿作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SD大鼠,雄性,SPF级,体重(220±20)g,由江苏南京青龙山动物繁殖场提供,合格证号SCXK(苏)2009-0001。

**1.2 药物** 当归、芍药、川芎、白术、茯苓、泽泻,购自安徽协和成药业饮片有限公司,并经安徽中医药大学药学院金传山教授鉴定,均符合《中华人民共和国药典》(2010年版)项下标准。参照原方比例(当归3g,芍药16g,川芎8g,白术4g,茯苓4g,泽泻8g)称取药材,于10倍量50%乙醇,浸泡60min,水浴回流1.5h,冷却后收集滤液;后加8倍量50%乙醇水浴回流1.5h,冷却后收集滤液。合并2次滤液,过滤,水浴浓缩至所需浓度药液。分别制备含生药质量浓度为0.43,0.86,1.72g·kg<sup>-1</sup>的当归芍药散(DSS)低、中、高剂量药液。甘利欣(甘草酸二胺胶囊,江苏正大天晴药业股份有限公司,批号100702)。

**1.3 试剂** AQP2酶联免疫法试剂盒(上海源叶生

物科技有限公司,批号10642R),AQP2免疫组化一抗(批号bs-0261R),血管加压素2型受体(V2R)免疫组化一抗(批号bs-1705R)均购自北京博奥森生物技术有限公司,免疫组化通用型二步法检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号K126915A),Trizol Reagent(Invitrogen公司,批号15596-026),逆转录试剂盒(RevertAid™ first Strand cDNA Synthesis Kit, Fermentas公司,批号00064525)。

**1.4 仪器** CL-8000型岛津全自动生化分析仪(Olympus, Japan),Multiskan MK2型酶标仪(Labsystem),TB-718型生物组织自动包埋机(湖北孝感市泰维电子有限公司),DP70型数码照相装置(Olympus, Japan),FR-180A型电泳槽(上海复旦生物实验技术研究所),X射线胶片(Kodak),ZD-9556型水平摇床(太仓市科教器材厂),PFC58型压片暗盒(广东粤华医疗器械厂有限公司),ABI2720型PCR仪(美国ABI公司),DYCZ-21型垂直板电泳槽,DYY-11型电泳仪,DYY-6B型稳压稳流电泳仪(均为北京六一仪器厂),TGL-18R型冷冻离心机(黑马仪器公司)。

## 2 方法

**2.1 肝硬化腹水大鼠模型建立与分组给药** 综合相关文献[4-5]及前期预实验对造模方法的摸索<sup>[6]</sup>,本研究采用苯巴比妥联合四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)法复制肝硬化腹水大鼠模型。SD大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药组、当归芍药散低、中、高剂量组。适应性饲养1周后,除正常组外,其余大鼠给予35%苯巴比妥溶液作为饮用水,1周后恢复正常饮水,并按以下浓度CCl<sub>4</sub>造模:第2~3周12%CCl<sub>4</sub>油溶液,第4~5周为14%CCl<sub>4</sub>油溶液,第6~14周为16%CCl<sub>4</sub>溶液,每周2次,ip给药体积为10mL·kg<sup>-1</sup>,正常组ip给予等体积的生理盐水。治疗组自造模同时分别ig给予:当归芍药散低、中、高剂量(4.3,8.6,17.2g·kg<sup>-1</sup>)的药液,给药体积按10mL·

kg<sup>-1</sup>, 阳性药组 *ig* 给予甘利欣 (GLX) 药液 (相当于甘草酸二铵 0.052 5 g·kg<sup>-1</sup>), 每天 1 次, 正常组 *ig* 等体积蒸馏水, 连续 13 周。末次给药后 12 h 后, 所有大鼠禁食不禁水, 于次日麻醉, 取材。

### 2.2 考察指标

**2.2.1 一般状态观察** 实验期间, 观察各组动物精神状态、饮食、排泄、体重、死亡情况等。

**2.2.2 24 h 尿量** 第 13 周, 对各组大鼠进行编号, 置于代谢笼内适应性饲养 2 d 后, 观察饮水及尿排泄情况。收集 24 h 尿液, 并测量 24 h 尿量。

**2.2.3 腹腔积液量** 第 14 周末, 用乙醚对大鼠进行麻醉后, 沿大鼠腹中线剪开 3.0 cm 并将规格为 2.5 cm × 5.0 cm 已称重滤纸迅速塞入大鼠腹腔, 3 min 后待滤纸充分吸收腹腔积液后取出, 称滤纸重, 取两次称量之差计为腹腔积液质量。

**2.2.4 免疫组化法测定肾脏 V2R, AQP2 的表达** 标本前处理: 摘取大鼠肾脏组织浸于 10% 福尔马林溶液, 经梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 石蜡包埋, 制好石蜡切片。免疫组化法对石蜡切片进行处理后采用数码照相装置观察免疫阳性反应表达情况, 以细胞膜或细胞浆中出现明显棕黄色颗粒代表 AQP2, V2R 阳性表达, 使用形态学图像分析系统对照片进行形态分析, 测定阳性反应物的积分吸光度 (IA) (平均吸光度 × 阳性表达面积), 每张切片随机取 3 ~ 4 张照片。

**2.2.5 测定大鼠肾脏匀浆中 V2R, AQP2 的表达** 剪取 50 mg 肾脏组织, 放入玻璃匀浆器内。加入 1 mL RIPA 裂解液, 冰上匀浆, 用移液器将匀浆液移入 1.5 mL EP 管, 2 000 × g, 离心 10 min。取上清液 400 μL 于新 EP 管, 加入 5 × SDS 上样缓冲液 100 μL。水浴煮沸 10 min, 冷却后, -20 °C 保存。Western blot 法检测肾组织 V2R 及 AQP2 蛋白表达。具体操作严格按照试剂盒说明进行。凝胶成像分析系统扫描 PVDF 膜, Quantity one 灰度分析软件分析目的条带灰度值, 比较各组蛋白表达差异。

**2.3 统计学分析** 数据采用统计学软件 SPSS 11.0 进行分析, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 ANOVA 分析。方差齐性, 使用 LSD 法进行比较。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 动物一般状态** 正常组动物较活泼, 被毛光泽, 正常饮食饮水, 大小便正常, 实验周期内体重稳步增长。模型组动物在造模期死亡率较高, 被毛疏松无光泽且易脱落, 性情暴躁, 精神不振, 尿量减少,

体重减轻。各给药组大鼠死亡率较低, 被毛较顺, 性情较模型组温和, 尿量明显增多, 体重没有明显下降。

**3.2 24 h 尿量与腹腔积液量** 24 h 尿量表明, 模型组尿量较正常组明显减少 (P < 0.05), 甘利欣组尿量显著增加 (P < 0.01), 当归芍药散各给药组大鼠尿排泄量随剂量升高而增加, 尿量均大于模型组 (P < 0.05)。模型组大鼠腹腔积液量较正常组显著升高 (P < 0.01), 给药组大鼠腹腔积液量均有不同程度降低, 其中当归芍药散高剂量组腹腔积液量显著减少 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 当归芍药散对肝硬化腹水大鼠水代谢的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Table 1 Effects of DSS on water metabolism on rats with cirrhosis ascites ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	尿量/mL	腹腔积液量/g
正常	-	25.38 ± 6.19	0.265 ± 0.051
模型	-	16.70 ± 7.59 <sup>1)</sup>	0.424 ± 0.086 <sup>2)</sup>
甘利欣	0.052 5	26.46 ± 7.06 <sup>3)</sup>	0.378 ± 0.086
DSS	4.3	27.88 ± 9.98 <sup>3)</sup>	0.337 ± 0.090
	8.6	28.64 ± 14.33 <sup>3)</sup>	0.328 ± 0.115
	17.2	31.01 ± 15.88 <sup>3)</sup>	0.317 ± 0.108 <sup>3)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与模型组比较<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01 (表 2 ~ 3 同)。

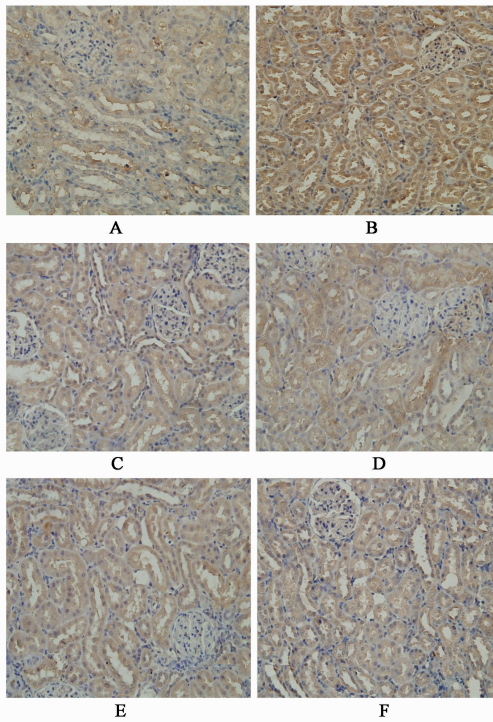
**3.3 对肝硬化腹水大鼠肾脏 V2R, AQP2 免疫组化表达的影响** 正常组肾脏皮质近端小管曲部, 髓质近端小管直部、集合管区域细胞膜可见棕黄色染色, 表明在该区域有 V2R 表达。模型组较正常组染色程度深, 表明模型组大鼠肾脏 V2R 表达异常增多。各药物组棕黄色染色程度较模型组明显减轻。见表 2, 图 1。

表 2 DSS 对肝硬化腹水大鼠肾 V2R, AQP2 免疫组化表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of DSS on expression of V2R and AQP2 on rats with cirrhosis ascites ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	阳性反应物 IA	
		V2R	AQP2
正常	-	4.68 ± 0.90	8.44 ± 1.97
模型	-	6.09 ± 1.58 <sup>2)</sup>	12.77 ± 3.13 <sup>1)</sup>
甘利欣	0.052 5	4.89 ± 1.27 <sup>3)</sup>	10.39 ± 3.51 <sup>3)</sup>
DSS	4.3	4.99 ± 0.94 <sup>3)</sup>	11.72 ± 2.64
	8.6	4.91 ± 1.31 <sup>4)</sup>	10.69 ± 3.46 <sup>3)</sup>
	17.2	4.86 ± 1.00 <sup>4)</sup>	10.41 ± 2.56 <sup>4)</sup>

由图 2 可见: 正常组大鼠肾脏集合管主细胞胞



A. 正常组; B. 模型组; C. 甘利欣 0.052 5 g·kg<sup>-1</sup> 组; D. DSS 4.3 g·kg<sup>-1</sup> 组; E. DSS 8.6 g·kg<sup>-1</sup> 组; F. DSS 17.2 g·kg<sup>-1</sup> 组(图 2~3 同)  
图 1 当归芍药散对各组大鼠肾组织 V2R 的影响(DAB, ×400)

Fig.1 Effects of DSS on expression of V2R on rats with cirrhosis ascites(DAB, ×400)

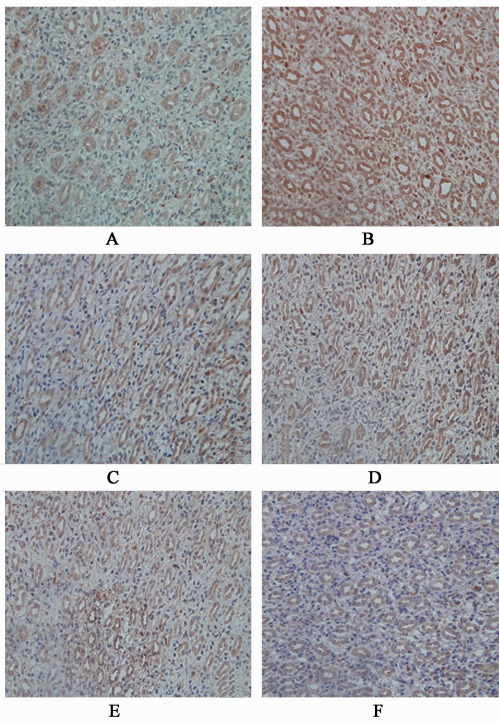


图 2 当归芍药散对各组大鼠肾组织 AQP2 的影响(DAB, ×400)  
Fig.2 Effects of DSS on expression of AQP2 on rats with cirrhosis ascites(DAB, ×400)

膜胞浆可见棕黄色颗粒,表明 AQP2 在肾脏集合管主细胞膜胞浆均有表达。模型组肾脏集合管主细胞膜胞浆处棕黄色染色较深,表明模型组肾组织 AQP2 表达量较正常组明显增多。当归芍药散各剂量组较模型组肾脏集合管主细胞膜胞浆 AQP2 染色明显减弱。通过图像分析获得数据显示,模型组 AQP2 积分吸光度较正常组明显升高,各给药组较模型组显著降低,其中当归芍药散高剂量组差异最显著( $P < 0.01$ ),见表 2。

3.4 对肝硬化腹水大鼠肾脏组织匀浆中 V2R, AQP2 蛋白表达的影响 Western blot 结果显示,模型组肾组织 V2R 蛋白表达水平较正常组明显升高,当归芍药散各剂量组 V2R 蛋白表达较模型组显著降低( $P < 0.01$ ),具有统计学意义。模型组肾组织 AQP2 蛋白表达水平较正常组明显升高,各药物组 AQP2 蛋白表达水平较模型组均有不同程度的降低,见图 3,表 3。

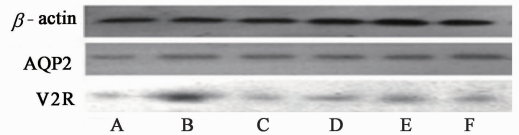


图 3 DSS 对肝硬化腹水大鼠 V2R, AQP2 蛋白表达的影响  
Fig.3 The effects of DSS on expression of V2R and AQP2 protein on rats with cirrhosis ascites

表 3 DSS 对肝硬化腹水大鼠肾脏 V2R, AQP2 蛋白相对表达量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effects of DSS on expression of V2R and AQP2 protein on rats with cirrhosis ascites( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	V2R/ $\beta$ -actin	AQP2/ $\beta$ -actin
正常	-	0.147 ± 0.016	0.494 ± 0.072
模型	-	0.590 ± 0.069 <sup>2)</sup>	0.639 ± 0.121 <sup>1)</sup>
甘利欣	0.052 5	0.162 ± 0.029 <sup>4)</sup>	0.507 ± 0.098
DSS	4.3	0.201 ± 0.053 <sup>4)</sup>	0.528 ± 0.073
	8.6	0.201 ± 0.031 <sup>4)</sup>	0.505 ± 0.060 <sup>3)</sup>
	17.2	0.199 ± 0.044 <sup>4)</sup>	0.495 ± 0.084 <sup>3)</sup>

#### 4 讨论

肝硬化腹水是在一种或多种病因的共同影响下形成的,发病机制较为复杂。临床上,患者的许多系统功能都会受到影响,腹水的形成也说明患者已进入肝硬化的中或晚期,肝脏已失去了代偿功能。一般认为腹水形成的机制一方面是由于血液动力学的改变、门脉高压形成、血浆胶体渗透压的降低、水钠潴留;另一方面则是与某些体液因素相关,如抗利尿激素(又称精氨酸加压素)等<sup>[7]</sup>。

AQP2是精氨酸加压素(AVP)敏感性水通道蛋白,当血浆AVP水平升高时,血浆AVP与肾集合管主细胞的基底外侧膜上V2R结合,作用于Gs蛋白,激动膜上的AC,提高细胞内cAMP水平,cAMP激动PKA,蛋白磷酸化,细胞质内含AQP2的囊泡与管腔膜融合,囊泡膜上AQP2嵌入管腔膜,使水通道打开,从而增加了管腔膜水渗透通透性<sup>[8-9]</sup>,加重机体水钠潴留,这是腹水形成的重要因素;反之,集合管主细胞管腔膜出现胞吞作用,含AQP2囊泡迁移到管腔膜下的胞浆内,主细胞管腔膜上的AQP2数量相应地减少<sup>[10]</sup>,管腔膜渗透性水的通透性也相应地降低,减轻水钠潴留,促进尿液排泄。由此可见,集合管主细胞管腔膜AQP2数量受AVP的调节,并与V2受体数量有关<sup>[11]</sup>。

结合实验结果及课题组前期完成的当归芍药散对肝硬化腹水大鼠的干预作用研究结果,发现肝硬化腹水模型大鼠血浆AVP水平显著升高<sup>[6]</sup>,肾脏V2R表达明显增多,同时肾脏AQP2表达明显上调。当归芍药散各剂量组血浆AVP水平明显降低<sup>[6]</sup>,肾脏V2R表达明显降低,肾脏AQP2表达程度明显下调。这种现象的发生可能是在肝硬化腹水的生理、病理进程中,由于循环血容量和血管容量减少,反射性地激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统<sup>[12]</sup>,交感神经兴奋,AVP分泌增多。同时,肝硬化时由于肝功能受损,肝脏对AVP的灭活降低,使血液AVP浓度增高。AVP通过与肾脏集合管V2R结合,使肾脏远端小管与集合管上皮细胞的AVP依赖性水通道AQP2开放,引起肾脏集合管对水的重吸收增加、门静脉压力增高、继发性醛固酮增多,肾脏对水钠重吸收增加,从而导致水钠潴留,形成腹水。实验结果表明当归芍药散可增加肝硬化腹水大鼠尿量,促进腹水排泄。这种作用可能是通过抑制AVP的合成与释放、抑制AVP与肾脏基底膜远端集合管V2R的结合,从而降低AQP2的表达,来达到减轻腹水的目的。本次实验研究初步推测当归芍药散对肝硬化腹水大鼠利尿作用的机制之一,可能是通过下调AQP2来实现的。

[参考文献]

- [1] 吴博谦,吕瑞民.肝硬化腹水的中医治疗进展[J].黑龙江医学,2013,37(4):247-248.
- [2] 陈强,崔红英.五苓散和肾气丸联合西药治疗肝硬化腹水49例[J].实用中医内科杂志,2011,25(12):55-57.
- [3] 李学军,于和鸣.水通道的分子生物学研究[J].生理学进展,1996,27(1):19-24.
- [4] Guillermo Fernandez-Varo, Josefa Ros, Pilar Cejudo-Marti'n, et al. Effect of the V1a/V2-AVP receptor antagonist, Conivaptan, on renal water metabolism and systemic hemodynamics in rats with cirrhosis and ascites[J]. J Hepatol,2003,38(6):755-761.
- [5] 孙剑勇.肝硬化腹水大鼠水通道蛋白研究及特利加压素作用机制探讨[D].上海:复旦大学,2002:12-19.
- [6] 王成业,许钊,王满媛,等.当归芍药散对肝硬化腹水大鼠的干预作用研究[J].中国中药杂志,2013,38(6):871-874.
- [7] 欧阳钦,吴春明,王晓东.甘遂半夏膏对肝硬化腹水大鼠腹膜水通道蛋白-1基因表达影响的实验研究[J].江西中医学院学报,2009,21(6):64-66.
- [8] Noda Y, Sasaki S. Trafficking mechanism of water channel aquaporin-2[J]. Biol Cell, 2005, 97(12):885-92.
- [9] Robben J H, Knoers N V, Deen P M. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2006,291(2):257-270.
- [10] Noda Y, Sasaki S. Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: molecular mechanism of water channel aquaporin-2 trafficking[J]. J Pharmacol Sci,2004,96(3):249-254.
- [11] Huang Y Y, Sun J Y, Wang J Y, et al. Terlipressin resolves ascites of cirrhotic rats through downregulation of aquaporin 2[J]. JIMR,2012,40(5):1735-1744.
- [12] Zhao W, Xu A G, WU J, et al. Effects of imidapril treatment on aquaporin-2 expression in the kidneys and excretion in the urine of hypertensive rat[J]. Exp Ther Med,2013,5(5):1327-1331.

[责任编辑 聂淑琴]