

藜芦配伍白芍对未成熟小鼠雌激素样作用的影响

李鑫^{1,2}, 陈婷², 曲亚坤², 徐颖^{2*}, 林娜^{2*}

(1. 承德医学院, 河北承德 067000; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:观察藜芦配伍白芍对未成熟小鼠雌激素样作用的影响,为中药十八反藜芦反白芍配伍禁忌内涵提供实验依据。方法:取健康、出生 21 d 的昆明种雌性小鼠 100 只,随机分为正常组,白芍高、低剂量组(4,2 g·kg⁻¹),阳性药雌二醇(E₂)组(0.1 g·kg⁻¹),白芍高、低剂量+藜芦(0.045 g·kg⁻¹)组,E₂+藜芦组,白芍高、低剂量+雌激素受体拮抗剂 ICI(0.005 g·kg⁻¹)组,E₂+ICI 组;给药 6 d 后,分别计算子宫系数、检测血清中雌二醇(E₂),黄体生成素(LH),促卵泡生成素(FSH)的水平,HE 染色观察子宫和阴道的病理学变化。结果:与正常组比较,白芍给药组(4,2 g·kg⁻¹)均能使未成熟小鼠的子宫系数显著增加(P<0.01),血清中 E₂ 含量明显升高(P<0.05),LH(P<0.01)和 FSH(P<0.01)的水平显著降低,还能明显促进靶器官子宫、阴道的生长发育,与 E₂ 作用相似略弱;白芍给药组(4,2 g·kg⁻¹)配伍藜芦后,子宫系数明显降低(P<0.01),血清中 E₂ 含量明显降低(P<0.01),LH(P<0.01)和 FSH(P<0.01)水平明显升高,子宫和阴道的促生长发育作用减弱,与配伍 ICI 的作用趋势一致。同时,E₂配伍藜芦后,子宫系数显著降低(P<0.01),血清中 E₂ 含量明显降低(P<0.01),LH 和 FSH 水平明显升高(P<0.01),子宫和阴道的促生长发育作用减弱,其作用与配伍 ICI 组相似。结论:当藜芦与白芍配伍时,可以妨害白芍的雌激素样作用;藜芦对白芍的妨害作用可能跟藜芦的雌激素受体拮抗剂作用有关。

[关键词] 藜芦;白芍;未成熟小鼠;妨害;雌激素样作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0045-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220045

Estrogenic Effect of Combined Administration of Veratri Nigri Radix and Paeoniae Radix Alba on Immature Mouse LI Xin^{1,2}, CHEN Ting², QU Ya-kun², XU Ying^{2*}, LIN Na^{2*} (1. Chengde College of Medicine, Chengde 067000, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the estrogenic effect of the incompatibility of Veratri Nigri Radix (VN) and Paeoniae Radix Alba (PRA) on immature mouse, so as to provide a scientific basis for eighteen incompatible medicaments VN and PRA. **Method:** One hundred female Kunming mice were randomly divided into 10 groups: the normal group, the PRA groups (4, 2 g·kg⁻¹), estrogen receptor agonist group (E₂, 0.1 g·kg⁻¹), PRA + VN groups (PRA 4, 2 g·kg⁻¹ + VN 0.045 g·kg⁻¹), E₂ and VN group (E₂ 0.1 g·kg⁻¹ + VN 0.045 g·kg⁻¹), PRA + estrogen receptor antagonist (ICI 182780) groups (PRA 4, 2 g·kg⁻¹ + ICI 0.005 g·kg⁻¹), E₂ group (0.1 g·kg⁻¹) and ICI group (E₂ 0.1 g·kg⁻¹ + ICI 0.005 g·kg⁻¹). Six days later, the immature mouse uterus coefficient was calculated. E₂, LH and FSH were detected. Uterus and vagina pathological changes were observed by HE staining. **Result:** Compared with normal group, PRA and E₂ groups showed significantly increase in the uterus index (P<0.01) and the level of E₂ (P<0.05), decrease in the level of LH (P<0.01) and FSH (P<0.01), and the growth and development of uterus and vagina of the immature mouse, with a slightly weaker effect to E₂. in the PRA plus VN group, uterus index decreased (P<0.01), level of E₂ notably decreased (P<0.01), level of LH (P<0.01) and FSH (P<0.01) increased, and the growth and development of uterus and

[收稿日期] 20151007(003)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB505300,2011CB505305)

[第一作者] 李鑫,在读硕士,从事中药药性理论和中药药理学研究,Tel:010-64014411, E-mail:lixiaomiaoxin@163.com

[通讯作者] *林娜,博士,研究员,从事中药药性理论和中药药理学研究,Tel:010-64014411, E-mail:linna888@163.com;

*徐颖,博士,副研究员,从事中药药性理论和中药药理学研究,Tel:010-64014411-2869, E-mail:xu-ying1978@163.com

vagina decreased, with the same effect to PRA plus ICI. **Conclusion:** These findings prove that PRA exerts estrogenic effect, VN has the anti-estrogen effect and can antagonize the estrogenic efficacy of PRA.

[**Key words**] Veratri Nigri Radix; Paeoniae Radix Alba; immature mouse; impair; estrogen

白芍(Paeoniae Radix Alba)为毛茛科植物芍药(*Peony*)干燥根,性微温味苦酸甘,归经,脾经。藜芦,百合科植物黑藜芦的根及根茎,性寒味苦辛,有大毒,临床常作为催吐药。古代中医药文献记载白芍和藜芦这一配伍组合属于十八反配伍禁忌范围,但相关禁忌内涵尚有待明确。已有学者提供了藜芦与白芍配伍后毒性增大的实验证据^[1],笔者也曾从妨害治疗的角度,报道了藜芦和其它反药如人参配伍相反的研究结果^[2-7],其中藜芦妨害人参雌激素作用的效用引人注目^[7]。查阅文献笔者发现白芍具有雌激素活性^[8],故本实验拟白芍的雌激素样作用为基础药效,首次通过观察未成熟小鼠子宫系数、血清中性激素水平、靶器官子宫和阴道的病理学变化来评价观察藜芦对白芍的妨害作用。为十八反中“诸参辛芍判藜芦”配伍禁忌作用的深入研究提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠 100 只,雌性,21 d,体重为 9~12 g,购于军事医学科学院,清洁级,动物合格证号 SCXK(军)2012-0004。动物标准饲养,自由摄食饮水。

1.2 药物及试剂 白芍,产自亳州,购自北京华邈中药工程技术开发中心,经中国中医科学院中医基础理论研究所刘振丽研究员鉴定为毛茛科植物芍药的干燥根。藜芦,产自长春华家,购自长春中药材有限公司,经中国中医科学院中医基础理论研究所刘振丽研究员鉴定为百合科植物黑藜芦的干燥根。雌激素拮抗剂 ICI 182780(美国 Sigma 公司,批号 I4409),阳性药雌二醇(E_2 ,美国 Sigma 公司,批号 E_2 257)。甲醛(北京化工厂,批号 20140625),二甲苯(北京化工厂,批号 20140702),无水乙醇(北京化工厂,批号 20140702),苏木染色(北京中杉金桥生物科技有限公司,批号 120926),伊红染液(北京中杉金桥生物科技有限公司生产批号 121220)。测定血清中 E_2 ,FSH,LH 水平的 ELISA 试剂盒(北京鑫方程生物科技有限公司,批号 20140507)。

1.3 仪器 BMJ-1 型生物组织包埋机(天津天利航空机电有限公司),QPJ-C 型轮转式切片机(天津天利航空机电有限公司),ZPJ-1A 型展片机(天津天利航空机电有限公司),KPJ-1A 型烤片机(天津天利

航空机电有限公司),Olympus BX60 型正置显微镜(日本 Olympus 公司),3k15 型低温离心机(美国 Sigma 公司)。

2 方法

2.1 药物制备 白芍水煎液,制备方法:准确称取白芍饮片 16.8 g,将其碎成边长 1 cm 左右小块状,加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 30 min,加热回流提取 1 h,提取 3 次合并滤液,用旋蒸蒸发仪浓缩至 84 mL,分别稀释至 0.2,0.1 $g \cdot mL^{-1}$,动物给药剂量为 4,2 $g \cdot kg^{-1}$,置 4 $^{\circ}C$ 保存备用。

白芍藜芦合煎液,制备方法:准确称取白芍饮片 5.6,2.8 g,分别与藜芦 0.063 g 混合,将其碎成 1 cm 左右长度,加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 30 min,加热回流提取 1 h,提取 3 次合并滤液,分别用旋蒸蒸发仪分别浓缩至 28 mL,白芍藜芦合煎液质量浓度分别为白芍 0.2,0.1 $g \cdot mL^{-1}$ + 藜芦 0.002 25 $g \cdot mL^{-1}$,动物给药剂量分别为白芍 4,2 $g \cdot kg^{-1}$ + 藜芦 0.045 $g \cdot kg^{-1}$,置 4 $^{\circ}C$ 保存备用。藜芦水煎液:准确称取藜芦 0.063 g,将其碎成 1 cm 左右长度,加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 30 min,加热回流提取 1 h,提取 3 次合并滤液,用旋蒸蒸发仪浓缩至 28 mL,藜芦质量浓度为 0.002 25 $g \cdot mL^{-1}$,动物给药剂量为 0.045 $g \cdot kg^{-1}$,置 4 $^{\circ}C$ 保存备用。ICI 水溶液,制备方法:精密称取粉末状 ICI 0.028 g,加二甲基亚砜(DMSO)助溶,缓慢加入蒸馏水,将其稀释至 112 mL,得到 ICI 水溶液质量浓度为 0.000 25 $g \cdot mL^{-1}$,动物给药剂量为 0.005 $g \cdot kg^{-1}$,置 4 $^{\circ}C$ 保存备用。 E_2 水溶液,制备方法:精密称取结晶状 E_2 0.42 g,缓慢加入蒸馏水,将其稀释至 84 mL,得到 E_2 水溶液质量浓度为 0.005 $g \cdot mL^{-1}$,动物给药剂量为 0.1 $g \cdot kg^{-1}$,置 4 $^{\circ}C$ 保存备用。

2.2 分组及给药 未成熟小鼠随机分为 10 组,每组 10 只,适应性饲养 2 d,分为正常组,白芍高剂量组(4 $g \cdot kg^{-1}$),白芍低剂量组(2 $g \cdot kg^{-1}$), E_2 组(0.1 $g \cdot kg^{-1}$),白芍高剂量 + 藜芦(0.045 $g \cdot kg^{-1}$)组,白芍低剂量 + 藜芦组,白芍高剂量 + ICI(0.005 $g \cdot kg^{-1}$)组,白芍低剂量 + ICI 组, E_2 + 藜芦组, E_2 + ICI 组。正常组 *ig* 给予等体积的蒸馏水,ICI 组 *ip* 给药 5 $mg \cdot kg^{-1}$,其余各组均为 *ig* 给药,连续 6 d。取材前小鼠禁食 12 h。

2.3 取材 小鼠末次给药 24 h,称重,摘眼球取血,

3 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离血清,置 -80 ℃ 储存备用。小鼠脱颈处死,迅速剖腹摘取子宫和阴道,称重,计算子宫系数,并分取左侧子宫角和宫颈近端阴道部分放入 10% 甲醛溶液中固定,待做病理形态学观察。

2.4 观察指标及测定方法

2.4.1 子宫称重 计算子宫系数。

子宫系数 = 子宫湿重/体重 × 100%

2.4.2 病理形态学观察 组织浸于 10% 甲醛中 48 h 后流水冲洗 30 min,进行石蜡包埋,HE 常规染色,镜下观察。

2.4.3 性激素水平的检测 采用 ELISA 试剂盒测定各组小鼠血清中 E₂, LH 和 FSH 的水平。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 版统计软件对数据进行分析处理,各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时采用单因素方差分析,方差不齐时采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 Microsoft office 2013 版软件,及 Adobe Photoshop CS5 版软件进行图片整理。

3 结果

3.1 对未成熟小鼠子宫系数的影响 与正常组比较,白芍高、低剂量组(4,2 g·kg⁻¹)均具有明显促进子宫增重的作用($P < 0.01$),与 E₂ 作用相似略弱;白芍二个剂量组配伍藜芦后,子宫系数明显降低($P < 0.01$),与配伍 ICI 组的作用相似;同时,E₂ 配伍藜芦后,子宫系数显著降低($P < 0.01$),其作用与配伍 ICI 组趋势一致。见表 1。

表 2 藜芦配伍白芍对未成熟小鼠性激素水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of incompatibility of Veratri Nigri Radix and Paeoniae Radix Alba on immature mouse sex hormone level($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	E ₂ /ng·L ⁻¹	LH/mg·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹
正常	-	617.51 ± 226.99	203.34 ± 36.11	63.54 ± 15.70
白芍高剂量	4	837.14 ± 79.48 ¹⁾	160.41 ± 11.70 ²⁾	47.21 ± 10.36 ²⁾
白芍低剂量	2	755.45 ± 70.85 ¹⁾	190.63 ± 13.11 ³⁾	61.35 ± 6.60 ³⁾
E ₂	0.01	863.65 ± 76.46 ²⁾	128.06 ± 16.33 ²⁾	38.14 ± 9.44 ²⁾
白芍高剂量 + 藜芦	4 + 0.045	607.12 ± 128.36 ⁴⁾	208.15 ± 23.93 ⁴⁾	63.00 ± 4.93 ^{4,5)}
白芍低剂量 + 藜芦	2 + 0.045	611.62 ± 147.69 ⁴⁾	226.39 ± 12.39 ⁴⁾	69.06 ± 10.15
E ₂ + 藜芦	0.01 + 0.045	709.47 ± 9.21 ^{3,6)}	180.30 ± 10.13	55.41 ± 3.85 ³⁾
白芍高剂量 + ICI	4 + 0.005	576.23 ± 175.62	217.35 ± 17.81	78.89 ± 10.39
白芍低剂量 + ICI	2 + 0.005	521.08 ± 147.64	232.77 ± 36.51	78.91 ± 11.75
E ₂ + ICI	0.01 + 0.005	610.02 ± 11.18 ³⁾	194.23 ± 14.32 ³⁾	70.99 ± 3.75 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 E₂ 组比较³⁾ $P < 0.01$;与白芍高低剂量组比较⁴⁾ $P < 0.01$;与白芍高低剂量 + ICI 组比较⁵⁾ $P < 0.05$;与 E₂ + ICI 组比较⁶⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 对未成熟小鼠子宫、阴道组织病理学的影响

表 1 藜芦配伍白芍对未成熟小鼠子宫系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of incompatibility of Veratri Nigri Radix and Paeoniae Radix Alba on immature mouse uterus index($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	子宫系数/%
正常	-	0.07 ± 0.03
白芍高剂量	4	0.04 ± 0.02 ^{2,3)}
白芍低剂量	2	0.11 ± 0.02 ²⁾
E ₂	0.01	0.15 ± 0.01 ²⁾
白芍高剂量 + 藜芦	4 + 0.045	0.06 ± 0.01 ^{5,6)}
白芍低剂量 + 藜芦	2 + 0.045	0.06 ± 0.02 ⁵⁾
E ₂ + 藜芦	0.01 + 0.045	0.08 ± 0.01 ⁴⁾
白芍高剂量 + ICI	4 + 0.005	0.13 ± 0.03
白芍低剂量 + ICI	2 + 0.005	0.07 ± 0.01
E ₂ + ICI	0.01 + 0.005	0.05 ± 0.03 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 E₂ 组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与白芍高低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.01$;与白芍高低剂量 + ICI 组比较⁶⁾ $P < 0.05$ 。

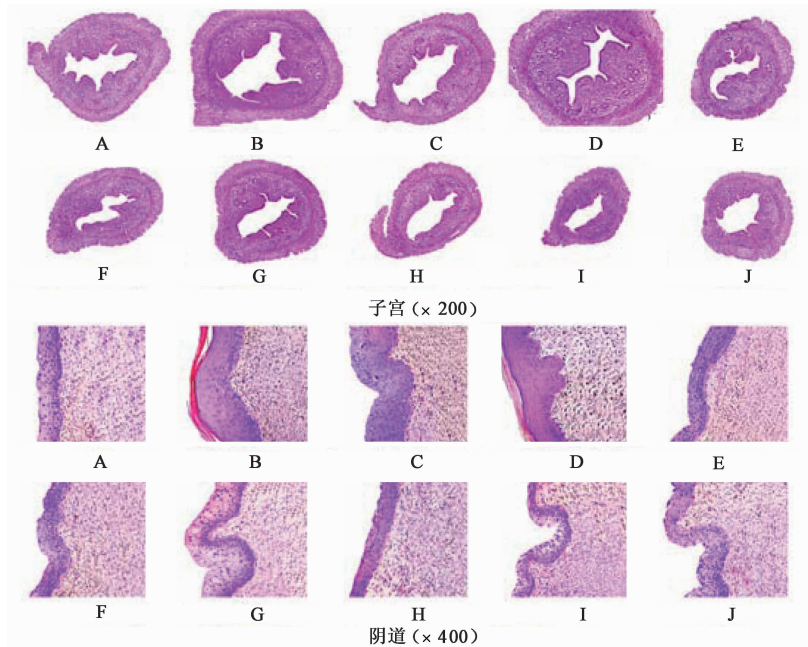
3.2 对未成熟小鼠血清中 E₂, LH 及 FSH 激素水平的影响 与正常组比较,白芍高、低剂量组(4,2 g·kg⁻¹)血清中 E₂ 含量明显升高($P < 0.05$),FSH ($P < 0.01$)和 LH 的含量明显降低($P < 0.01$),与 E₂ 作用相似略弱;白芍 4,2 g·kg⁻¹ 剂量组配伍藜芦后,血清中 E₂ 含量明显降低($P < 0.01$),LH($P < 0.01$)和 FSH($P < 0.01$)水平明显升高,与配伍 ICI 组的作用趋势一致;同时,E₂ 配伍藜芦后,血清中 E₂ 含量显著降低($P < 0.01$),LH 和 FSH 水平明显升高($P < 0.01$),其作用与配伍 ICI 组的趋势同。见表 2。

与正常组比较,白芍高、低剂量组具有促进子宫生长

发育的作用,表现为子宫体积变大,子宫内膜增厚,腔体变大,基层增厚,腺体增多,白芍高低剂量组中,高剂量组作用较为明显,与 E₂ 作用相似略弱;白芍高、低剂量组配伍藜芦后,子宫的促生长发育作用减弱,表现为子宫内膜变薄,子宫腔变小,腺体数目减少,与配伍 ICI 的作用趋势一致;同时,E₂ 配伍藜芦后,子宫的促生长发育作用减弱,子宫体积缩小,基层较薄,腺体减少,其作用与配伍 ICI 组作用效果趋势一致。

与正常组比较,白芍高、低剂量组具有促进阴道

生长发育的作用,表现为阴道上皮增厚,鳞状上皮细胞及角化上皮细胞增厚,白芍高低剂量组中,高剂量组作用较为明显,与 E₂ 作用相似略弱;白芍高、低剂量组配伍藜芦后,阴道的促生长发育作用减弱,阴道上皮变薄,角化程度减轻,层数减少,与配伍 ICI 的相似;同时,E₂ 配伍藜芦后,阴道的促生长发育作用减弱,表现为抑制阴道上皮增厚,角化程度明显减轻,与配伍雌激素抑制剂 ICI 作用趋势一致,但效果较缓和。见图 1。



A. 正常组;B. 白芍 4 g·kg⁻¹组;C. 白芍 2 g·kg⁻¹组;D. E₂组;E. 白芍 4 g·kg⁻¹ + 藜芦组;F. 白芍 2 g·kg⁻¹ + 藜芦组;G. E₂ + 藜芦组;H. 白芍 4 g·kg⁻¹ + ICI 组;I. 白芍 2 g·kg⁻¹ + ICI 组;J. E₂ + ICI 组

图 1 藜芦配伍白芍对未成熟小鼠子宫、阴道的影响(HE)

Fig. 1 Effects of incompatibility of Veratri Nigri Radix and Paeoniae Radix Alba on immature mouse uterus and vagina(HE)

4 讨论

中药十八反是传统的中药配伍禁忌,“反药配伍组合将致毒性增加或产生剧烈毒性”相沿成为十八反的主要含义。然而,古人对于相反的涵义还存在着另外一种认识,即“相反药物配伍药效抵消”,如《本草衍义补遗》所记载。笔者在前期的动物实验研究中发现:部分十八反组对具有干扰、改变、降低或消除(妨害)反药配伍组合内药物的某些药效^[2-7]。为了给“妨害治疗”这一十八反配伍禁忌新涵义的诠释提供科学依据,本实验拟在确定白芍的雌激素样作用的基础上,重点观察藜芦配伍白芍后对白芍的雌激素样作用是否有妨害作用,并采用雌激素和雌激素受体拮抗剂进行同步对照。

雌激素是一种女性激素,主要来源于卵泡内膜细胞和卵泡颗粒细胞,女性进入青春期后,卵巢开始分泌雌激素,以促进阴道、子宫、输卵管和卵巢本身的发育,子宫内膜增生,阴道上皮基底层细胞增生、分化、成熟以及角化和引起核致密变化;在卵泡发育过程中,先经 LH 刺激卵泡内膜分泌睾酮,再经颗粒细胞在 FSH 刺激下转化为 E₂。现代研究发现,白芍的主要有效成分芍药苷、芍药内酯苷和白芍总苷,具有抗炎、镇痛、保肝、调节免疫、抗抑郁等作用^[9]。笔者的实验结果显示,未成熟小鼠给予白芍后,子宫系数显著增加,血中 E₂ 水平增加,FSH, LH 水平降低,促进子宫阴道生长发育,与阳性对照药 E₂ 的作用趋势一致。提示白芍具有雌激素样作用。以此为基础,笔者将白芍配伍藜芦,发现

藜芦能显著抑制白芍所引起的未成熟小鼠的子宫系数增大、血清中 E_2 水平增高以及 LH, FSH 水平降低,其抑制作用的趋势与 E_2 配伍藜芦以及白芍配伍经典雌激素受体拮抗剂 ICI 的一致,也类似于 E_2 配伍 ICI 的作用,由于 E_2 同时也是经典的雌激素受体激动剂,因此,笔者的结果说明了藜芦具有明显的妨害白芍的雌激素样作用。结合近期本课题组观察到的藜芦配伍人参能够妨害人参的雌激素样作用^[7,10]的研究结果,进一步提示了藜芦作为雌激素受体拮抗剂的可能性。由于体内雌激素效应不仅依赖于循环中雌激素的水平,还依赖于靶器官雌激素受体的分布和数目,因此推测藜芦负调节白芍促进血清 E_2 水平增加的作用是其发挥妨害作用的机制之一。

前期曾有许多学者对藜芦白芍组对的配伍内涵进行了有益的探讨。张娴嫒等^[1]探索藜芦与白芍配伍后的毒性变化规律,认为配伍后的毒性大小是由藜芦和白芍的比例、藜芦及白芍的用量综合决定的,配伍后毒性以藜芦的毒性为主,死亡率随藜芦比例的增大呈现上升趋势,而随白芍用量的增加又下降。王宇光等^[11]从 CYP3A 角度解释“诸参辛芍叛藜芦”的相反作用机制,发现白芍水煎液呈 CYP3A 抑制活性,藜芦与相反中药配伍后毒性增加,与这些生物碱成分在水煎液中溶出增加密切相关。以上研究均提示在特定条件下,藜芦与白芍配伍对人体存在不利的影 响。

综之,本研究从妨害治疗角度,采用未成熟小鼠模型首次证明,0.045 g·kg⁻¹藜芦配伍白芍合煎液可以妨害白芍的雌激素样作用,并发现藜芦降低血清中 E_2 水平的作用可能是干扰白芍雌激素样作用的机制之一。相关结论为藜芦-白芍反药配伍禁忌作用机制的研究提供参考。

[参考文献]

- [1] 张娴嫒,王宇光,梁乾德,等. 基于均匀设计的藜芦与白芍配伍的毒性研究[J]. 中国中医药杂志,2013,28(10):2901-2904.
- [2] 高晓山,陈馥馨,刘林祥,等. 中药十八反的新涵义——妨害治疗[J]. 中国中药杂志,1992,17(12):754-761.
- [3] 林雅,徐颖,尚尔鑫,等. 基于均匀设计法评价藜芦对人参扶正效果的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):165-170.
- [4] 林雅,尚尔鑫,徐颖,等. 基于生理病理条件考察藜芦对人参抗疲劳作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(3):124-128.
- [5] 高晓山,陈馥馨,刘源. 人参配合藜芦对实验动物耐疲劳能力的影响[M]. 北京:中医古籍出版社,1991:279-281.
- [6] 谭淑芳,刘春芳,王春生,等. 基于均匀设计法评价制川乌与川贝、浙贝反药配伍组合的镇痛和祛痰镇咳作用[J]. 中国中医杂志,2013,38(16):2706-2713.
- [7] 安金娜,徐颖,代国靖,等. 藜芦配伍人参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,21(7):118-122.
- [8] 郝庆秀,王继锋,牛建昭,等. 熟地等 4 味中药的植物雌激素作用的实验研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(5):620-624.
- [9] 徐晓玉. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2010:188-190.
- [10] Xu Y, Ding J, Ma X P, et al. Treatment with *Panax ginseng* antagonizes the estrogen decline in ovariectomized mice [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 7827-7840.
- [11] 王宇光,王升启,高月. PXR 受体调控的 CYP3A 诱导及其在药物代谢中的重要意义[J]. 药学报,2006,41(1):1-6.

[责任编辑 周冰冰]