

# 藜芦配伍丹参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响

陈婷<sup>1,2</sup>, 李鑫<sup>2</sup>, 曲亚坤<sup>2</sup>, 徐颖<sup>2\*</sup>, 林娜<sup>1,2\*</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510006; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**观察藜芦配伍丹参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响,为中药十八反藜芦反丹参的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10组,分别为正常组,丹参高、低剂量组(3.2, 1.6 g·kg<sup>-1</sup>),阳性药雌二醇(E<sub>2</sub>)组(0.1 g·kg<sup>-1</sup>)组,丹参高、低剂量+藜芦(0.045 g·kg<sup>-1</sup>)组, E<sub>2</sub>+藜芦组,丹参高、低剂量+雌激素受体拮抗剂(ICI)组(0.005 g·kg<sup>-1</sup>), E<sub>2</sub>+ICI组,每组10只,给药7 d后分别观察小鼠子宫系数、血清中E<sub>2</sub>,黄体生成素(LH),促卵泡生成素(FSH)的水平及子宫、阴道的病理学变化。**结果:**与正常组比较,丹参高、低剂量组均能使未成熟小鼠的子宫系数显著增加( $P < 0.01, P < 0.05$ ),血清中E<sub>2</sub>含量明显升高( $P < 0.01$ ), LH( $P < 0.05$ )和FSH( $P < 0.01, P < 0.05$ )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E<sub>2</sub>作用相似略弱;丹参高、低剂量组配伍藜芦后,子宫系数明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),血清中E<sub>2</sub>含量明显降低( $P < 0.01, P < 0.05$ ), LH( $P < 0.01$ )和FSH( $P < 0.05, P < 0.01$ )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, E<sub>2</sub>配伍藜芦后,子宫系数显著降低( $P < 0.01$ ),血清中E<sub>2</sub>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:**丹参具有雌激素样作用,藜芦具有雌激素受体拮抗剂样作用,藜芦配伍丹参后能够妨害丹参的雌激素样作用。

**[关键词]** 丹参; 藜芦; 雌激素样作用; 妨害; 子宫系数

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0040-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220040

**Estrogenic Effect of Combined Administration of Veratri Nigri Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma** CHEN Ting<sup>1,2</sup>, LI Xin<sup>2</sup>, QU Ya-kun<sup>2</sup>, XU Ying<sup>2\*</sup>, LIN Na<sup>1,2\*</sup> (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the estrogen-like effect of the combined administration of Veratri Nigri Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma (SMRR) using immature mice model, so as to provide a scientific basis for eighteen incompatible medicaments Veratri Nigri Radix and SMRR according to theories of traditional Chinese medicine. **Method:** Totally 100 21-day-old healthy Kunming female mice were randomly divided into 10 groups: normal, estradiol valerate (E<sub>2</sub>, 0.1 g·kg<sup>-1</sup>), E<sub>2</sub> plus estrogen receptor antagonist (ICI, 0.005 g·kg<sup>-1</sup>), E<sub>2</sub> plus Veratri Nigri Radix (VN, 0.045 g·kg<sup>-1</sup>), SMRR (SM, 1.6, 3.2 g·kg<sup>-1</sup>), SM plus ICI, SM plus VN for 7 days respectively, with 10 mice in each group. The estrogen-like effect was detected by observing uterus index, E<sub>2</sub> in serum, LH and FSH levels and histomorphology changes in uterus and vagina. **Result:** Compared with normal group, SM groups showed significant increase in the uterus index ( $P < 0.01, P < 0.05$ ) and decrease in the level of E<sub>2</sub> ( $P < 0.01$ ), the level of LH ( $P < 0.05$ ) and FSH ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), and the growth and development of uterus and vagina in immature mice, with a similar effect to E<sub>2</sub> ( $P < 0.01$ ). In SM plus VN group, uterus index decreased ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), level of E<sub>2</sub> notably decreased ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), level of LH ( $P < 0.01$ ) and FSH ( $P < 0.05, P < 0.01$ ) increased, and the growth and development of

**[收稿日期]** 20151006(004)

**[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]** 陈婷,在读硕士,从事中药药理研究, Tel:010-64014411-2869, E-mail:13694226417@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研究, Tel:010-64014411-2869, 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研究, Tel:010-64014411-2869, E-mail:xu-ying1978@163.com

uterus and vagina decreased, with a similar trend to the SM plus ICI group. Meanwhile, in  $E_2$  plus VN group, uterus index decreased ( $P < 0.01$ ), level of  $E_2$  notably decreased ( $P < 0.01$ ), level of LH and FSH increased ( $P < 0.01$ ), and the growth and development of uterus and vagina decreased, with a similar effect to SM plus ICI group. **Conclusion:** These findings rprove that SMRR exerts estrogenic effect, VN has the anti-estrogen effect and can antagonize the estrogenic efficacy of SMRR.

**[Key words]** Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma; Veratri Nigri Radix; antagonize; estrogen; uterus index

藜芦与丹参是十八反歌诀“诸参辛芍叛藜芦”中的一组相反药物,《本草经集注》中记载:“藜芦反细辛、芍药、五参”,在人参、沙参、玄参、苦参、丹参条下分别注“反藜芦”。多年来学者们围绕着相反药物配伍之后毒性是否增加或是否有新的毒性产生问题进行了相关的研究。笔者在前期的动物实验中发现部分十八反组对具有干扰、改变、降低或消除反药药物药效的“妨害治疗”作用<sup>[1]</sup>。为了给十八反配伍禁忌这一新涵义的诠释提供科学依据,本实验拟以丹参的雌激素作用为基础药效,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藜芦对丹参的妨害作用。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明种雌性小鼠 100 只,体重 9 ~ 12 g,均购自军事医学科学院,SPF 级,动物合格证号 SCXK(军)2012-0004。动物标准饲养,自由摄食饮水,实验前 12 h 禁食,不禁水。

**1.2 药物及试剂** 丹参,产自长春华家,购自安徽丰原铜陵中药饮片公司。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唇形科丹参 *Salvia miltiorrhiza* 的干燥根和根茎。藜芦,产自长春华家,购自安徽丰原铜陵中药饮片公司,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藜芦 *Veratrum nigrum* 的干燥根。丹参水提物的制备:准确称取 32 g 丹参,将其剪碎,加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 30 min;第 1 煎 60 min,趁热过滤;第 2 煎加入与第 1 煎滤液等量的蒸馏水,煎煮 40 min,趁热过滤;合并 2 次滤液后,于 60 °C 旋蒸蒸发仪浓缩,再用蒸馏水稀释至所需的浓度,即:80,160 g·L<sup>-1</sup>。丹参(1.6 g·kg<sup>-1</sup>)藜芦合煎液的制备:准确称取 40 g 丹参,1.125 g 藜芦,方法同上,再用蒸馏水稀释至 80,2.25 g·L<sup>-1</sup>。丹参(3.2 g·kg<sup>-1</sup>)藜芦合煎液的制备:准确称取 80 g 丹参,1.125 g 藜芦,方法同上,再用蒸馏水稀释至 160,2.25 g·L<sup>-1</sup>,取出 2 d 药液存放于 4 °C,剩余的放置 -20 °C 备用。雌二醇(美国 Sigma 公司,批号 E2257),雌二醇

(Estradiol,  $E_2$ ) 水溶液的制备:先用二甲基亚砜(DMSO)助溶,再用蒸馏水稀释至 5 g·L<sup>-1</sup>。雌激素受体拮抗剂 ICI 182,780(上海瀚香生物科技有限公司,批号 2014041102),ICI 水溶液的制备:先用 DMSO 助溶,再用蒸馏水稀释至 0.25 g·L<sup>-1</sup>。甲醛(北京化工厂,批号 0140127),二甲苯(北京化工厂,批号 20140215),伊红染料(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 140518),苏木素染料(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 140321),血清中( $E_2$ ),促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH),黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的 ELISA 试剂盒(北京鑫方程生物有限公司,批号 20140619)。

**1.3 仪器** BX50 型正置显微镜(日本 Olympus 公司),SFG-02.400 型电热恒温鼓风干燥箱(黄石市恒丰医疗器械有限公司),3K15 型低温离心机(美国 Sigma 公司),BMJ-1 型生物组织包埋机,QPJ-C 型轮转式切片机,KPJ-1A 型烤片机,ZPJ-1A 型展片机(均天津天利航空机电有限公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 取昆明种小鼠 100 只,适应性饲养 2 d,根据体重随机分为正常组、丹参高、低剂量组(3.2,1.6 g·kg<sup>-1</sup>), $E_2$  组(0.1 g·kg<sup>-1</sup>),丹参高剂量 + 藜芦(0.045 g·kg<sup>-1</sup>)组,丹参低剂量 + 藜芦组,丹参高剂量 + ICI(0.005 g·kg<sup>-1</sup>)组,丹参低剂量 + ICI 组, $E_2$  + 藜芦组, $E_2$  + ICI 组,每组 10 只。除了 ICI 组为 ip 和正常组给予等体积的蒸馏水,其余各组每天 ig 1 次,连续给药 7 d。处死取材前禁食 12 h,不禁水。

**2.2 取材** 小鼠末次给药后 24 h,称重,摘眼球取血,3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,分离血清,ELISA 试剂盒检测血清中  $E_2$ ,FSH,LH。小鼠脱颈处死,迅速剖腹摘取子宫和阴道,称重后计算子宫系数,并分取左侧子宫角和宫颈近端阴道部分放入 4% 的多聚甲醛溶液中固定待作病理形态学观察。

### 2.3 观察指标及测定方法

**2.3.1 子宫称重** 计算子宫系数。

子宫系数 = 子宫湿重 / 小鼠体重 × 100%

**2.3.2 性激素水平测定** 采用 ELISA 试剂盒测定小鼠血清中 E<sub>2</sub>, FSH, LH 的水平。

**2.3.3 HE 染色** 组织置于 4% 的多聚甲醛中 2 d 后流水冲洗 60 min; 脱水、石蜡包埋和切片, 进行 HE 常规染色, 中性树胶封片, 镜下观察。

**2.4 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进行检验, 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 office2010 版软件和 Adobe PhotoshopCS5 版软件进行图表制作。

### 3 结果

**3.1 对未成熟小鼠子宫系数的影响** 与正常组比较, 丹参高、低剂量组明显促进子宫增重的作用 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 与 E<sub>2</sub> 作用相似略弱; 丹参高、低剂量组配伍藜芦后, 子宫系数明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 与配伍 ICI 组的作用趋势一致; 同时, E<sub>2</sub> 配伍藜芦后, 子宫系数显著降低 ( $P < 0.01$ ), 其作用与配伍 ICI 组相似。见表 1。

**3.2 对未成熟小鼠血清中 E<sub>2</sub>, LH 及 FSH 激素水平的影响** 与正常组比较, 丹参高、低剂量组的血清中 E<sub>2</sub> 含量明显升高 ( $P < 0.01$ ), FSH ( $P < 0.01, P < 0.05$ ) 和 LH 的含量明显降低 ( $P < 0.05$ ), 与 E<sub>2</sub> 作用

表 1 藜芦配伍丹参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 Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on immature mouse uterus index ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	子宫系数/%
正常	-	0.09 ± 0.02
丹参高剂量	3.2	0.11 ± 0.01 <sup>1,3)</sup>
丹参低剂量	1.6	0.10 ± 0.01 <sup>2,3)</sup>
E <sub>2</sub>	0.1	0.14 ± 0.02 <sup>1)</sup>
丹参高剂量 + 藜芦	3.2 + 0.045	0.10 ± 0.01 <sup>5, 7)</sup>
丹参低剂量 + 藜芦	1.6 + 0.045	0.08 ± 0.02 <sup>4)</sup>
E <sub>2</sub> + 藜芦	0.1 + 0.045	0.09 ± 0.02 <sup>3)</sup>
丹参高剂量 + ICI	3.2 + 0.005	0.08 ± 0.01
丹参低剂量 + ICI	1.6 + 0.005	0.07 ± 0.01
E <sub>2</sub> + ICI	0.1 + 0.005	0.08 ± 0.02

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 E<sub>2</sub> 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 与丹参组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>5)</sup>  $P < 0.05$ ; 与丹参组 + ICI 组比较<sup>6)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>7)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

相似略弱; 丹参高、低剂量组配伍藜芦后, 血清中 E<sub>2</sub> 含量明显降低 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), LH ( $P < 0.01$ ) 和 FSH ( $P < 0.05, P < 0.01$ ) 水平明显升高, 与配伍 ICI 组的作用趋势一致; 同时, E<sub>2</sub> 配伍藜芦后, 血清中 E<sub>2</sub> 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 组相似。见表 2。

表 2 藜芦配伍丹参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 Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on immature mouse sex hormone level ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

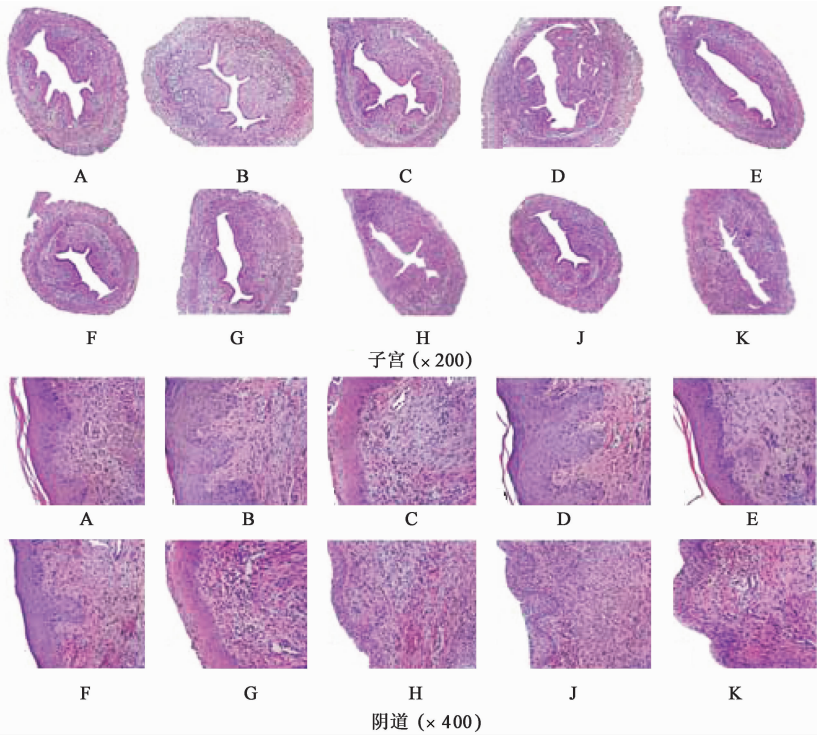
组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	E <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	LH/mg·L <sup>-1</sup>	FSH/U·L <sup>-1</sup>
正常	-	654.19 ± 100.69	186.75 ± 20.00	66.97 ± 7.32
丹参高剂量	3.2	847.97 ± 75.59 <sup>1)</sup>	139.83 ± 39.68 <sup>2)</sup>	56.04 ± 2.89 <sup>1)</sup>
丹参低剂量	1.6	795.66 ± 73.18 <sup>1)</sup>	145.89 ± 21.85 <sup>2)</sup>	59.39 ± 3.70 <sup>2)</sup>
E <sub>2</sub>	0.1	851.09 ± 91.81 <sup>1)</sup>	128.06 ± 17.00 <sup>1)</sup>	37.12 ± 10.58 <sup>1)</sup>
丹参高剂量 + 藜芦	3.2 + 0.045	756.14 ± 92.07 <sup>4)</sup>	191.26 ± 6.90 <sup>4,7)</sup>	64.27 ± 7.42 <sup>5,6)</sup>
丹参低剂量 + 藜芦	1.6 + 0.045	749.43 ± 57.92 <sup>5)</sup>	212.16 ± 15.94 <sup>7)</sup>	64.33 ± 8.29 <sup>5)</sup>
E <sub>2</sub> + 藜芦	0.1 + 0.045	772.52 ± 79.50 <sup>3)</sup>	225.37 ± 7.20 <sup>3)</sup>	77.26 ± 2.01 <sup>3)</sup>
丹参高剂量 + ICI	3.2 + 0.005	683.92 ± 55.36	215.09 ± 16.28	72.71 ± 8.31
丹参低剂量 + ICI	1.6 + 0.005	713.99 ± 66.22	222.43 ± 28.09	71.55 ± 8.29
E <sub>2</sub> + ICI	0.1 + 0.005	739.99 ± 105.24	236.43 ± 45.79	81.04 ± 12.64

**3.3 对未成熟小鼠靶器官子宫和阴道组织病理学的影响** 与正常组比较, 丹参高、低剂量组具有促进子宫生长发育的作用, 表现为子宫内膜增厚, 子宫腔增大, 腺体数目增多, 与 E<sub>2</sub> 作用相似略弱; 丹参高、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, E<sub>2</sub> 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, 其作用与配伍 ICI 组相似。与正常组比较, 丹参高、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,细胞角化明显,有的上皮细胞表层还出现杯状的空泡化细胞,与  $E_2$  作用相似略弱;丹参高、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 的作用趋势一致;同时,  $E_2$  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,其作用与配伍 ICI 组相似。见图 1。



A. 正常组;B. 丹参  $3.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;C. 丹参  $1.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;D.  $E_2$  组;E. 丹参  $3.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 藜芦组;F. 丹参  $1.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + 藜芦组;G.  $E_2$  + 藜芦组;H. 丹参  $3.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + ICI 组;I. 丹参  $1.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + ICI 组;J.  $E_2$  + ICI 组

图 1 藜芦配伍丹参对未成熟小鼠子宫、阴道的影响(HE)

Fig.1 Effects of incompatibility of Veratri Nigri Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma on immature mouse uterus and vagina (HE)

#### 4 讨论

研究学者们曾针对丹参和藜芦这一反药组合的毒性及物质基础<sup>[2-7]</sup>进行研究,李飞等<sup>[4]</sup>通过 UPLC-Q-TOF/MS 分析不同比例丹参配伍藜芦毒性生物碱变化规律,发现藜芦与丹参两药配伍的毒性变化与两药的用量密切相关;敖书华等<sup>[5]</sup>报道丹参配伍藜芦后,藜芦定的含量升高,显示毒性增加。然而围绕两者配伍药效作用发生变化的实验研究鲜有报道,杨秀英等<sup>[8]</sup>比较了丹参与藜芦配伍前后对血压的影响,发现丹参降压作用明显,但与藜芦合用后降压作用下降。笔者近期开展了基于均匀设计的藜芦对丹参抗血栓作用影响的实验,相关结果将有另文报道。本研究在确定丹参的雌激素样作用的基础上,观察藜芦配伍丹参后对丹参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。

巢分泌产生,胎盘、肾上腺皮质也能产生少量的雌激素。雌激素样作用的发挥,不仅与血液循环中雌激素的含量有关,还与靶器官中雌激素受体的分布与表达水平有关,雌激素水平与雌激素受体表达水平在维持和调节女性生殖靶器官的功能中起着重要的作用。LH 是促性腺激素的一种,FSH 称促卵泡生成素,是腺垂体促卵泡激素细胞分泌的精蛋白激素,与黄体生成素统称促性腺激素,能促进雌激素  $E_2$  分泌。在前期实验中,赵丕文等<sup>[9]</sup>利用雌激素受体阳性 MCF-7 细胞,以 MTT 法检测丹参含药血清对细胞增殖的作用,得出丹参具有拟雌激素作用<sup>[10]</sup>。笔者采用未成熟小鼠模型,观察到口服给予丹参后,未成熟小鼠子宫、阴道的生长发育有所促进,血清中  $E_2$  含量升高,反馈性地引起垂体分泌的 LH 和 FSH 水平显著降低,其作用与  $E_2$  相似略弱,证明了丹参具有雌激素样作用。

在丹参的雌激素样作用已明确的基础上,笔者

雌激素是一种女性激素,属甾体激素,主要由卵

将丹参配伍藜芦应用,观察到子宫系数明显降低,血清中 $E_2$ 含量明显降低,LH和FSH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。表明了藜芦具有妨害丹参雌激素效应的的作用,其妨害机制可能与降低血液循环中雌激素 $E_2$ 的含量有关,是否与垂体因缺乏雌激素的反馈作用而FSH,LH分泌水平明显增加有关<sup>[11-13]</sup>,还有待进一步验证。同时, $E_2$ 配伍藜芦后,子宫系数显著降低,血清中 $E_2$ 含量明显降低,LH和FSH水平明显升高,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。表明藜芦具有雌激素受体拮抗剂样作用。

在前期,笔者课题组<sup>[14]</sup>同样采用未成熟模型观察了藜芦配伍人参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响,得出藜芦具有妨害人参雌激素效应的的作用,以及藜芦负调节人参促进血清 $E_2$ 水平增加的作用可能是其发挥妨害作用的机制之一的结论。结合本实验结果,推测“诸参辛芍叛藜芦”中“诸参”与藜芦的关系可能存在一定的共性特点和规律,围绕相关问题更系统的研究还在进行中。

本研究选取“诸参辛芍叛藜芦”中的丹参-藜芦配伍组对作为研究对象,首次证明了 $0.045\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当临床等效剂量)藜芦和药典剂量范围内的丹参煎液同服可以妨害丹参的雌激素样作用,并发现其妨害机制可能与降低血液循环中雌激素 $E_2$ 的含量有关。相关研究结果将为丹参和藜芦这一反药配伍组合的禁忌内涵提供药效学依据。

#### [参考文献]

[1] 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.  
[2] 夏锦明,孟宪生,张颖,等. 丹参与藜芦配伍化学成分变化的UPLC/Q-TOF研究[J]. 光谱学与光谱分析,2008,28(10):465-466.

[3] 王福霞,刘磊. 高效液相色谱法测定藜芦-丹参配伍化学成分变化[J]. 医药导报,2009,28(5):656-657.  
[4] 李飞,王宇光,杨亮,等. UPLC-Q-TOF/MS分析不同比例丹参配伍藜芦毒性生物碱变化规律[J]. 化学学报,2012,70(21):2257-2264.  
[5] 敖书华,刘磊. HPLC研究藜芦-丹参配伍后藜芦定的含量[J]. 亚太传统医药,2009,5(1):17-18.  
[6] 楼朱雄,杨建国,王健生,等. HPLC法测定藜芦配丹参后丹参酮II A含量的变化[J]. 中药材,1993,16(10):628-630.  
[7] 姚凝. 丹参与藜芦配伍对小鼠肝脏及肾脏的影响[J]. 中药材,2014,37(3):482-484.  
[8] 杨秀英,毛小平,毛晓健,等. 丹参、苦参、玄参与藜芦配伍前后对血压的影响[J]. 云南中医学院学报,1998,10(21):46-56.  
[9] 赵丕文,王大伟,牛建昭,等. 红花等10种中药的植物雌激素活性研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(5):436-439.  
[10] Fan G W, Gao X M, Wang H. The anti-inflammatory activities of tanshinone II<sub>A</sub>, an active component of TCM, are mediated by estrogen receptor activation and inhibition of iNOS[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009,113(3/5):275-280.  
[11] 王鲁卿,邢怀广,胡艳君. 血清 $E_2$ 、FSH、LH检测在绝经期妇女中的意义分析[J]. 放射免疫学杂志,2015,18(5):407-408.  
[12] Xu Y, Ma X P, Ding J. Treatment with QiBaoMeiRan, a kidney-invigorating Chinese Herbal Formula, antagonizes estrogen decline in ovariectomized rats[J]. Rejuvenation Res,2014,17(4):372-381.  
[13] 韦妍妍,张紫佳,徐颖,等. 补骨脂对去卵巢大鼠雌激素样作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):158-161.  
[14] 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,2015,21(7):118-122.

[责任编辑 周冰冰]