

18-β 甘草次酸长期灌胃对大鼠肾脏的影响

席克虎^{1,2}, 张小兵^{1,2*}, 杨贵军¹, 陈小婉^{1,2}, 桂岩^{1,2}, 王有虎^{1,2},
张福宏^{1,2}, 马春霞¹, 洪浩¹, 刘翔毅², 马毅¹, 江英¹, 董明¹

(1. 兰州大学第一医院, 兰州 730000;
2. 甘肃中医学院附属医院, 兰州 730000)

[摘要] 目的:探讨 18-β 甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)对大鼠肾脏的影响。方法:120 只 Wistar 大鼠随机平均分成正常组及低、中、高剂量 18-β 甘草次酸组(25, 50, 100 mg·kg⁻¹), 共 4 组, 于甘草次酸 ig 干预后第 6, 14, 22, 30 周及停药 4 周后心脏采血, 检测血肌酐(SCr), 尿素氮(BUN)含量, HE 染色进行肾脏组织病理学观察。结果:随着干预进行直至停药 4 周时, 低、中、高剂量甘草组 SCr, BUN 与正常组相比均无明显差异。血钠、氯离子均较正常组升高, 但停药 4 周时血钠、氯离子较之前各时间点降低, 并接近正常组。血钾离子均低于正常组, 停药 4 周时血钾离子较之前各时间点升高并接近正常组。上述各指标同一时间点低、中、高剂量甘草组两两之间无统计差异。HE 染色见各时间点肾脏病理形态与正常组相比未见异常改变。结论:18-β 甘草次酸对大鼠血尿素氮、肌酐值及肾脏病理形态无明显影响。可引起血钠、氯离子轻度升高, 血钾离子降低, 停药一定时间后上述影响可消除。

[关键词] 18-β 甘草次酸; 肾脏; 肌酐; 尿素氮; 离子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)24-0142-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015240142

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151028.1127.022.html>

[网络出版时间] 2015-10-28 11:27

Influence of Long-term Intragastric Administration with 18β-glycyrrhetic Acid on Rat Kidney

XI Ke-hu^{1,2}, ZHANG Xiao-bing^{1,2*}, YANG Gui-jun¹, CHEN Xiao-wan^{1,2}, GUI Yan^{1,2}, WANG You-hu^{1,2}, ZHANG Fu-hong^{1,2}, MA Chun-xia¹, HONG Hao¹, LIU Xiang-yi², MA Yi¹, JIANG Ying¹, DONG Ming¹
(1. Department of Otolaryngology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Affiliated Hospital of Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To study on the influence of 18β-glycyrrhetic acid (GA) on rat kidney. **Method:** Totally Wistar rats were randomly and equally divided into four groups: normal group, low dose GA group, medium dose GA group, and high dose GA group (25, 50, 100 mg·kg⁻¹). Blood collection from cardiac puncture was conducted at the 6th, 14th, 22nd, 30th week after GA intervention and at 4 weeks after GA withdrawal, to detect serum creatinine (SCr), and blood urea nitrogen (BUN) levels. HE staining was done for kidney histopathological observation. **Result:** With the progress of intervention until 4 weeks after drug withdrawal, low-does, medium-does and high-does GA groups had no significant difference in SCr and BUN levels compared with the normal group. Compared with the normal group, serum sodium and chloride ions were increased. However, 4 weeks after drug withdrawal, serum sodium and chloride ions in each group were decreased compared with the previous time points, getting close to the normal group. Serum potassium ions in these intervention groups

[收稿日期] 20141011(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81160449);甘肃省卫生厅行业科技计划项目(GSWST2011-06);甘肃省中医药科学技术研究项目(GZK-2011-22)

[第一作者] 席克虎, 副主任医师, 从事鼻黏膜生理研究, Tel:13919917075, E-mail:xikehu@126.com

[通讯作者] * 张小兵, 博士, 主任医师, 从事内耳发育、鼻黏膜生理研究, Tel:18609404422, E-mail:790736924@qq.com

were decreased as compared with the normal group. 4 weeks after drug withdrawal, serum potassium ions in each intervention group were increased, compared with the previous time points, getting close to the normal group. There was no statistical difference in above indicators at the same time points between the low-doses, medium-dose and high-dose GA groups. Compared with the normal group, no abnormal change was found in kidney pathological morphology at each time point by HE staining method. **Conclusion:** 18β -glycyrrhetic acid has no significant effect on rats' blood urea nitrogen, creatinine value and kidney pathological morphology. It can lead to mild elevation of serum sodium and chloride ions and the decrease of serum potassium ions. The influence can be eliminated after certain time of drug withdrawal.

[**Key words**] 18β -glycyrrhetic acid; kidney; creatinine; urea; ion

甘草为豆科多年生草本植物甘草的根及根茎,其主要成分为甘草甜素(甘草酸)、甘草次酸及黄酮类化合物。味甘、性平,具补脾益气、润肺祛痰、清热解毒、调和诸药等作用^[1],古代文献记载甘草无毒,且具和百药解百毒作用,在中药处方中最为常用。随着应用的增多其副作用也逐渐被人们所认识。祖国医学《汤液本草》记载:“甘者令人中满,中满者勿食也,甘缓而壅气,非中满所宜也。”说明其能助湿壅气,令人中满加剧。Sontia 等^[2]报道了大量食用含有甘草的草药引起了低血钾和高血压的病例。

18β -甘草次酸是甘草的主要活性成分甘草酸的代谢产物,甘草酸在体内水解掉 2 分子葡萄糖醛酸形成甘草次酸^[3]。甘草次酸(GA)有良好的生理活性、生物相容性和较低的不良副作用,具有抗炎、抗过敏、抗病毒、抗溃疡、抗氧化、降血脂、镇咳、改善胰岛素抵抗以及免疫调节等多种药理作用^[4-5],然而在临床应用中甘草次酸的副作用也逐渐显现。肾脏作为药物代谢的重要脏器,其功能形态的正常在一定程度上能反应药物的毒副作用,中草药的植物学种属是导致肾损害的基本因素,与用量、用法及疗程长短等有关。关于甘草次酸副作用的报道主要是包括长期或大量服用甘草酸制剂产生的类肾上腺皮质激素样作用。而大剂量长期灌胃甘草次酸对大鼠肾脏病理形态学、肾功、生化指标的影响未见报道。本实验通过给予大鼠长期灌胃大剂量甘草次酸后观察其对大鼠肾脏组织病理形态及肾功生化指示的影响,为甘草次酸的药理机制作用提供实验支持。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠 120 只,SPF 级,雌雄各半,4~6 周龄,体重 180~220 g,甘肃中医学院 SPF 动物实验室提供,合格证号 SCXK(甘)2013-0004。

1.2 药物及试剂 18β -甘草次酸(500 g/袋,AR 级,浓度 98%,甘肃泛植生物科技有限公司生产,批

号 12081603)。

1.3 仪器 SF-3000 型全自动生化分析仪(日本 SYSMEX 株式会社)。

2 方法

2.1 动物分组及给药 大鼠 120 只随机分为正常组, 18β -甘草次酸低、中、高剂量组,每组 30 只,饲养于甘肃中医学院 SPF 动物实验室。按照体表面积法^[6]计算给药剂量给予 ig ,甘草次酸组参照甘草酸苷片,低、中、高剂量组分别 ig 给予正常给药量的 5, 10, 20 倍,即 25, 50, 100 $mg \cdot kg^{-1}$,每日 1 次;正常组 ig 给予等量的 0.9% 的氯化钠溶液。

2.2 标本采集 分别于给药 6, 14, 22, 30 周,及停止 ig 4 周时随机取低、中、高剂量组 6 只大鼠, ip 10% 的水合氯醛麻醉,消毒后打开胸腔心脏采血,剖腹取肾脏组织,10% 的甲醛固定。

2.3 尿素氮(BUN)及血肌酐(SCr)检测及病理组织检查 采用本院检验科全自动生化分析仪检测不同时间点大鼠血尿素氮、肌肝。将双肾横剖,肾组织固定于 10% 福尔马林液中,经乙醇、二甲苯处理后,用常规石蜡包埋切片,切成 3 μm 厚的切片,采用 HE 染料进行染色,光学显微镜检查。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析比较组间差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠 BUN 的影响 6, 14, 22, 30 周及停药 4 周时 BUN 分别与正常组比较无明显差异;各时间点低、中、高剂量组之间相比无明显差异。见表 1。

3.2 对大鼠 SCr 的影响 6, 14, 22, 30 周及停药 4 周时 SCr 分别与正常组相比无明显差异;各时间点低、中、高剂量组之间相比无明显差异。见表 2。

3.3 对大鼠血钾、钠、氯的影响 低、中、高剂量组血钾离子于 6, 14, 22, 30 周时较正常组均降低,差异

具有统计学意义;停药 4 周时血钾离子较之前各时间点增加并接近正常组,差异无统计学意义;各时间点低、中、高剂量组之间相比无明显差异。见表 3。低、中、高剂量组血钠、氯离子于 6,14,22,30 周及停

药 4 周时较正常组均增高,差异无统计学意义;停药 4 周时血钠、氯离子较之前各时间点稍降低并接近正常组,差异无统计学意义;各时间点低、中、高剂量组之间相比无明显差异。见表 4,5。

表 1 18β-甘草次酸对大鼠 BUN 改变的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effects of 18β-glycyrrhetic acid on BUN in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹				
		6 周	14 周	22 周	30 周	停 4 周
正常	-	6.40 ± 0.63	6.31 ± 0.82	6.39 ± 0.58	6.42 ± 0.78	6.33 ± 0.84
18β-甘草次酸	25	6.20 ± 0.91	6.00 ± 0.54	6.00 ± 0.54	5.99 ± 1.88	6.35 ± 0.87
	50	5.90 ± 0.09	6.33 ± 1.58	6.33 ± 1.58	6.49 ± 0.67	6.00 ± 1.16
	100	6.58 ± 0.66	6.67 ± 1.09	6.45 ± 0.56	6.59 ± 0.68	6.26 ± 0.97

表 2 18β-甘草次酸对大鼠 SCr 的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Effects of 18β-glycyrrhetic acid on SCr in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	SCr/μmol·L ⁻¹				
		6 周	14 周	22 周	30 周	停 4 周
正常	-	34.00 ± 4.33	33.45 ± 3.56	34.11 ± 4.11	31.40 ± 3.92	34.55 ± 3.78
18β-甘草次酸	25	31.5 ± 3.02	33.25 ± 3.07	32.05 ± 3.38	33.17 ± 2.32	32.33 ± 3.44
	50	33.00 ± 3.43	32.25 ± 3.29	30.18 ± 4.03	34.33 ± 4.32	31.78 ± 2.45
	100	30.00 ± 2.83	33.00 ± 3.03	30.12 ± 3.68	32.83 ± 3.97	33.20 ± 3.89

表 3 18β-甘草次酸对大鼠血钾离子改变的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Effects of 18β-glycyrrhetic acid on potassiumion in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	血钾离子/mmol·L ⁻¹				
		6 周	14 周	22 周	30 周	停 4 周
正常	-	7.25 ± 2.63	7.41 ± 1.40	7.11 ± 0.84	6.99 ± 0.54	7.04 ± 0.34
18β-甘草次酸	25	7.14 ± 2.38	6.94 ± 2.63	6.31 ± 1.40	6.27 ± 0.84	7.16 ± 0.54
	50	6.88 ± 1.63	6.93 ± 0.89	6.43 ± 1.48	6.70 ± 0.42	7.12 ± 1.00
	100	6.61 ± 0.30	6.98 ± 1.61	6.13 ± 0.90	6.72 ± 0.45	6.94 ± 0.43

表 4 18β-甘草次酸对大鼠钠离子改变的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effects of 18β-glycyrrhetic acid on sodion in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	钠离子/mmol·L ⁻¹				
		6 周	14 周	22 周	30 周	停 4 周
正常	-	143.00 ± 4.06	140.00 ± 2.71	145.45 ± 3.89	141.57 ± 3.85	142.45 ± 2.76
18β-甘草次酸	25	145.00 ± 2.83	147.95 ± 4.06	150.00 ± 2.71	145.45 ± 3.89	141.57 ± 3.85
	50	144.00 ± 4.24	143.20 ± 2.71	145.75 ± 2.84	146.45 ± 2.76	142.99 ± 2.22
	100	148.50 ± 2.12	143.33 ± 6.59	146.75 ± 2.22	148.50 ± 6.36	143.67 ± 1.97

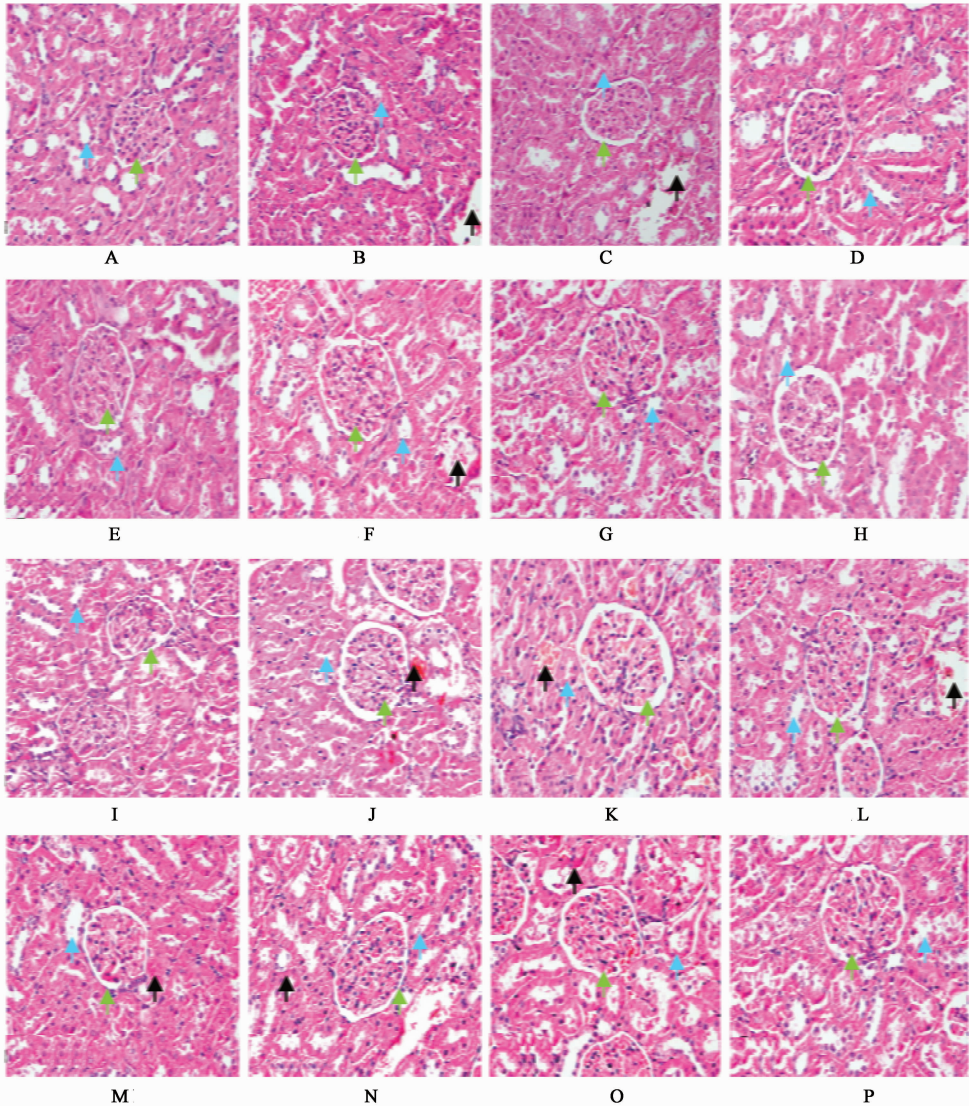
3.4 对大鼠各时间点肾脏组织病理学的影响 6 周时低、中、高剂量甘草组与正常组相比肾小球系膜细胞、系膜基质细胞、壁层上皮细胞无明显增生或减少;系膜区无硬化或纤维化,基底膜不厚,毛细血管腔开

放良好;肾小管未见萎缩,管腔内未见蛋白管型或红细胞;肾间质无纤维化,未见淋巴、单核细胞浸润;肾血管未见明显异常。随着干预时间的延长,组织病理形态学与正常组相比未见明显差异。见图 1。

表 5 18β-甘草次酸对大鼠氯离子改变的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Effects of 18β-glycyrrhetic acid on chloridion in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	氯离子/mmol·L ⁻¹				
		6 周	14 周	22 周	30 周	停 4 周
正常	-	103.00 ± 2.16	105.90 ± 2.89	102.25 ± 1.71	103.23 ± 2.15	105.00 ± 2.16
18β-甘草次酸	25	104.50 ± 0.71	109.23 ± 2.15	107.00 ± 2.16	106.40 ± 2.97	104.22 ± 3.52
	50	106.50 ± 0.71	108.90 ± 2.89	105.25 ± 1.71	109.85 ± 2.05	107.51 ± 3.46
	100	106.50 ± 2.12	109.25 ± 3.14	106.50 ± 0.58	109.55 ± 0.78	103.83 ± 1.33



A. 正常组; B. 6 周 25 mg·kg⁻¹组; C. 6 周 50 mg·kg⁻¹组; D. 6 周 100 mg·kg⁻¹组; E. 14 周 25 mg·kg⁻¹组; F. 14 周 50 mg·kg⁻¹组; G. 14 周 100 mg·kg⁻¹组; H. 22 周 25 mg·kg⁻¹组; I. 22 周 50 mg·kg⁻¹组; J. 22 周 100 mg·kg⁻¹组; K. 30 周 25 mg·kg⁻¹组; L. 30 周 50 mg·kg⁻¹组; M. 30 周 100 mg·kg⁻¹组; N. 停药 4 周 25 mg·kg⁻¹组; O. 停药 4 周 50 mg·kg⁻¹组; P. 停药 4 周 100 mg·kg⁻¹组

图 1 18β-甘草次酸对大鼠肾脏组织形态学的影响 (HE, ×400)

Fig.1 Effects of 18β-glycyrrhetic acid on kidney tissue morphology in rats (HE, ×400)

4 讨论

目前报道的甘草次酸的副作用主要有水、钠潴

留性水肿、高血压, 排血钾增多, 引起血钾降低、尿崩症、呼吸肌麻痹、横纹肌溶解等许多症状。研究表明

18 β -甘草次酸其化学结构类似于盐皮质激素直接与其受体结合增强其 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性, 促进 Na⁺ 的重吸收, 形成醛固酮作用^[7]。但 Ulmann 等^[8] 认为甘草次酸与醛固酮受体的直接结合能力非常低。Stewart 等^[9] 认为甘草次酸能抑制将氢化可的松氧化生成无活性的氧化代谢产物的 11- β 羟基类固醇脱氢酶(11 β -OHS2) 活性, 使皮质醇灭活减少, 产生类似盐皮质激素过剩的症候群。Morris 等^[10] 通过研究证实甘草酸通过抑制 11 β -OHS2 的活性造成水钠潴留型肾性高血压病。Monder 等^[11] 认为 11 β -OHS2 的活性被抑制是造成水钠潴留的唯一原因。Kang 等^[12] 实验发现甘草可引起肾脏髓质内外水孔蛋白道-2(AQP2) 和 AQP3 表达上调, 并认为此为水钠潴留的原因之一。本实验结果血钾离子从 6 周时就有明显降低, 14, 22, 30 周较正常组相比也明显降低, 这与先前报道甘草引起的类醛固酮增多症的低血钾血症相符。停药 4 周后血钾较 30 周增高, 并接近正常组。钠离子与氯离子在 6 周时稍高于正常组, 随着给药时间的延长血钠离子及氯离子未出现进行增多的趋势, 但均高于正常组, 停 4 周后其接近正常组。这说明甘草次酸确实通过某种机制促进了水钠潴留, 降低了血钾, 但有停药后这种影响可消失。Pindert 等^[13] 也曾报道利用甘草酸治疗胃溃疡时出现血压升高及低血钾症 1 例, 停药 1 周后恢复正常。Takeda R 等^[14] 也报道两位服用甘草制剂保肝治疗的病人出现了血压升高、低血钾、体重增加等类醛固酮增多引起的症状, 停药 1 月后上述症状消失。Shimoyama Y 等^[15] 测定了两种不同结构的甘草次酸衍生物对大鼠肝及肾脏 11 β -脱氢酶(11 β -HSD) 的活性的抑制作用, 并在停药 1 月后抑制作用解除。这说明甘草次酸引起的血生化离子的改变可随着停药而逐步恢复。本实验各时间点低、中、高剂量组之间无明显差异, 这与 Al-Qarawi 等^[16] 等报道甘草次酸可降血钾, 增加肾素、醛固酮及钠的作用, 并具有药物浓度依赖性以及曹姗等^[17] 报道口服甘草次酸后大鼠血钠含量升高, 且随着给药剂量的增大, 血钠浓度升高; 覃瑶等^[18] 报道的甘草次酸衍生物 24 h 内对鼠血清钠离子含量和钾离子含量无明显影响的结果有偏倚, 这可能与药物初始剂量及观察时间的不一样有关。

甘草次酸对肾脏的影响先前的报道多见于其对各种肾损伤的保护作用, 如李开龙等^[19] 认为甘草酸可通过下调梗阻性肾病大鼠肾间质中核因子- κ B(NF- κ B), 结缔组织生长因子(CTGF) 和转化生长因

子 β_1 (TGF- β_1) 的表达, 抑制肾间质纤维化的发生。马立彬等^[20] 通过实验证实甘草酸二胺通过抑制 TGF- β_1 , CTGF 的表达而发挥抗大鼠肾间质纤维化作用。于力^[21] 证实甘草酸可以抑制细胞因子 TGF- β_1 , CTGF 和基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP mRNA) 的表达从而改善肾小球硬化。王会玲等^[22] 通过大鼠实验对比甘草酸和泼尼松对慢性马兜铃酸肾病大鼠肾脏组织病理及超微病理改变的影响, 发现甘草酸和泼尼松一样具有改善马兜铃酸肾病引起的肾脏组织病理及超微结构改变, 且其引起体重、血压升高的副作用低于后者。本实验通过大剂量的甘草次酸长时间 *ig* 大鼠, 于给药后 6, 14, 22, 30 周及停药 4 周分别取肾脏行 HE 染色观察, 结果与正常组相比肾小球系膜细胞、系膜基质细胞、壁层上皮细胞无明显增生或减少; 系膜区无硬化或纤维化, 基底膜不厚, 毛细血管腔开放良好; 肾小管未见萎缩, 管腔内未见蛋白管型或红细胞; 肾间质无纤维化, 未见淋巴、单核细胞浸润; 肾血管未见明显异常。低、中、高剂量组之间无明显差异。随着干预时间的延长, 肾脏病理形态学与正常组相比未见异常改变。能较好反应肾脏功能的主要生化指标 SCr 及 BUN 的在 6, 14, 22, 30 周及停药 4 周时与正常组相比均无明显差异, 同一时间点低、中、高剂量甘草组之间无明显差异。说明较长时间内甘草次酸 *ig* 不会引起大鼠肾功能及肾脏明显的病理形态变化。

综上, 笔者认为甘草次酸确实可通过某种机制引起大鼠出现类醛固酮增多症的表现如钠、氯离子无统计学意义的升高趋势及血钾一过性升高但停药后恢复的改变, 较长时间的甘草次酸 *ig* 对大鼠肾功能及病理形态无明显影响。引起上述变化的具体机制尚需进一步实验证实。

[参考文献]

- [1] 丛雅琴, 孔令嘉, 樊友平. 甘草研究新进展[J]. 日本医学介绍, 1991, 12(6): 286-288.
- [2] Sontia B, Mooney J, Gaudet L, et al. Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2008, 10(2): 153-157.
- [3] Asl M N, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds [J]. Phytotherapy Research, 2008, 22(6): 709-724.
- [4] Eu C, Lim W, Ton S H, et al. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat

- diet-induced obese rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 81.
- [5] Dzubak P, Hajduch M, Vydra D, et al. Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications[J]. *Nat Prod Rep*, 2006, 23(3):394-411.
- [6] 徐平. 实验动物管理与使用操作技术规程[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2007:201-204.
- [7] 谢辉. 18 β -甘草次酸的研究进展[J]. *中成药*, 2002, 24(9):712-713.
- [8] Ulmann A, Menard J, Corvol P. Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors [J]. *Endocrinology*, 1975, 97(1):46-51.
- [9] Stewart P M, Wallace A M, Valentino R, et al. Mineralo. corticoid activity of liquorice: 11. beta-hydroxysteroid de-hydrogenase deficiency comes of age [J]. *Lancet*, 1987, 2(8563):821-824.
- [10] Morris D J, Lo Y H, Lichtfield W R, et al. Impact of dietary Na⁺ on glycyrrhetic acid-like factors (kidney 11beta-(HSD2)-GALFs) in human essential hypertension [J]. *Hypertension*, 1998, 31(1 Pt 2):469-472.
- [11] Monder C, Stewart P M, Lakshmi V, et al. Licorice inhibits corticosteroid 11 beta-dehydrogenase of rat kidney and liver; *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Endocrinology*, 1989, 125(2):1046-1053.
- [12] Kang D G, Sohn E J, Lee H S. Effects of glycyrrhizin on renal functions in association with theregulation of water channels[J]. *Am J Chin Med*, 2003, 31(3):403-413.
- [13] Pinder R M, Brogden R N, Sawyer P R, et al. Carbenoxolone: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease [J]. *Drugs*, 1976, 11(4):245-307.
- [14] Takeda R, Morimoto S, Uchida K, et al. Prolonged pseudoaldosteronism induced by glycyrrhizin [J]. *Endocrinol Jpn*, 1979, 26(5):541-547.
- [15] Shimoyama Y, Hirabayashi K, Matsumoto H, et al. Effects of glycyrrhetic acid derivatives on hepatic and renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(6):433-441.
- [16] Al-Qarawi A A, Abdel-Rahman H A, Ali B H, et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) and the adrenal-kidney-pituitary axis in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40(10):1525-1527.
- [17] 曹姗, 祖元刚, 张琳, 等. 口服甘草次酸对大鼠血清中6种金属元素的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(4):490-494.
- [18] 覃瑶, 王欣, 李恒华, 等. 甘草次酸衍生物的抗炎活性及水钠潴留作用的研究[J]. *华西药理学杂志*, 2013, 28(4):338-340.
- [19] 李开龙, 张建国, 王慧. 甘草酸 18a 体对梗阻性肾病大鼠肾间质中 NF- κ B 表达的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2004, 20(1):31-33.
- [20] 马立彬, 邓刚, 王鸣, 等. 甘草酸二胺抗大鼠肾间质纤维化作用及其机制[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2007, 36(6):756-759.
- [21] 于力. 甘草甜素对肾小球硬化早期防护作用的实验研究[J]. *中草药*, 2007, 27(1):45-49.
- [22] 王会玲, 张金元, 黄健. 甘草酸和泼尼松对慢性马兜铃酸肾病大鼠肾脏组织病理及超微病理改变的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(1):45-49.

[责任编辑 周冰冰]