

甘草对芫花抗小鼠肝癌腹水作用的影响

李玉婷^{1,2}, 闫晨², 郭晓东³, 郭秋岩², 杨美³, 张彦琼², 林娜^{1,2*}

(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;
3. 解放军第302医院病理诊断与研究中心, 北京 100039)

[摘要] **目的:**观察不同配比甘草-芫花煎剂对肝癌腹水模型小鼠的干预影响,并探讨其作用机制。**方法:**取昆明种雄性小鼠135只,随机分为正常组、模型组、芫花单煎组、芫花-甘草(1:0.25,1:0.5,1:1,1:2,1:4)组和甘草单煎组。除正常组外,其他组小鼠腹腔均接种肝癌腹水瘤细胞系H22,并分别灌胃给药,正常组和模型组给予等容积生理盐水。12 d后分别测量各组小鼠的腹水量、腹围和体重及肝肾指数,蛋白质免疫印迹(Western blot)法测定肾脏组织中水通道蛋白2(AQP2)和肾加压素受体(V2R)的蛋白表达,生化法测定小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),尿素氮(BUN)和尿肌酐(Cr)的水平。**结果:**与正常组比较,模型组小鼠的腹水量、腹围、体重、肝指数及血清中ALT,AST,BUN,Cr水平均显著升高($P < 0.01$),肾指数显著降低($P < 0.01$),AQP2,V2R蛋白的表达显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,芫花单煎组和芫花-甘草1:0.5,1:1和1:2组均能显著降低小鼠的腹水量和体重($P < 0.05, P < 0.01$);芫花单煎组和芫花-甘草1:1组同时能显著降低小鼠的腹围($P < 0.05, P < 0.01$),降低AQP2,V2R蛋白的表达($P < 0.05, P < 0.01$)。与芫花单煎组比较,芫花-甘草1:1组能显著降低小鼠的腹水量、腹围和体重($P < 0.05, P < 0.01$),降低AQP2,V2R的表达($P < 0.05$),芫花-甘草1:4组则使其显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**不同比例甘草的配伍能增强或抵消芫花抗小鼠肝癌腹水的作用,且相关变化可能与其有效调节了肾组织内的AQP2和V2R蛋白表达有关。

[关键词] 芫花; 甘草; 十八反; 肝癌腹水; 水通道蛋白2; 肾加压素受体

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)05-0107-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050107

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161207.1419.056.html>

[网络出版时间] 2016-12-07 14:19

Effect of Combination of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma and Genkwa Flos Air in Resisting Hepatocellular Carcinoma Ascites in Mice

LI Yu-ting^{1,2}, YAN Chen², GUO Xiao-dong³, GUO Qiu-yan²,
YANG Mei³, ZHANG Yan-qiong², LIN Na^{1,2*}

(1. Chengde Medical University, Chengde 067000, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China; 3. Pathological Diagnosis and Research Center, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of combination of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma and Genkwa Flos with different proportions in resisting hepatocellular carcinoma (HCC) ascites in mice. **Method:** A total of 135 male Kunming mice were randomly divided into normal control group, model group, Genkwa Flos and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma combination groups (ratios of 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2, 1:4), pure Genkwa Flos group and pure Glycyrrhizae Radix et Rhizoma group. HCC ascites model was established by inoculating H22 cells intraperitoneally in all groups except for the normal group. HCC ascites mice in drug-treatment groups were

[收稿日期] 20160826(022)

[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] 李玉婷,在读硕士,从事中药药理研究, Tel:010-64014411-2869, E-mail:1130560284@qq.com

[通讯作者] *林娜,博士,研究员,博士生导师,从事中药药性理论和中药药理研究, Tel:010-64014411-2869, E-mail:linna888@163.com

intragastrically administrated with the corresponding drugs, while the normal and model groups were given the equal volume of normal saline. At 12 d, ascites amount, abdominal girth, weight, and liver and kidney indicators were measured respectively. Expressions of aquaporin-2 (AQP2) and renal vasopressin receptors-2 (V2R) in the kidney tissues were detected by Western blot. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) were determined by the biochemistry analyzer. **Result:** The model group showed significant higher weight, abdominal girth, ascites, liver index, ALT, AST, BUN, Cr and lower kidney index than normal control group ($P < 0.01$), with notable rise in AQP2 and V2R protein expressions. Compared with the normal group, the pure Genkwa Flos group and Genkwa Flos and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma groups showed significant reduction in weight, abdominal girth, ascites and expressions of aquaporin-2 and renal vasopressin receptors-2 in the kidney tissues ($P < 0.05$). Genkwa Flos and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma group (1:1) also showed dramatic increases in weight, abdominal girth, ascites and expressions of aquaporin-2 and renal vasopressin receptors-2 in the kidney tissues ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of Genkwa Flos and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma with different proportions could increase or decrease the effect of Genkwa Flos in resisting HCC ascites in mice. The underlying mechanism might be correlated with the effective regulation of aquaporin-2 and renal vasopressin receptors-2 protein expression.

[Key words] Genkwa Flos; Glycyrrhizae Radix et Rhizoma; eighteen incompatible medicaments; hepatocellular carcinoma ascites; renal vasopressin receptors-2; aquaporin-2

芫花为传统的泻下逐水药,主治胸胁停饮、腹胀满、咳喘气逆等证^[1]。甘草具有补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒等功效^[2]。芫花和甘草是中药“十八反”配伍禁忌中的一对反药组合,2015年版《中国药典》有“芫花不宜与甘草同用”的记载^[3]。先前有不少研究学者开展了“芫花反甘草”的毒理学研究,发现二者配伍能增强实验动物组织器官和系统功能的损害,其机制可能与配伍后芫花的毒性成分增加以及在体内的吸收、代谢过程发生异常变化有关^[4-9]。然而,历代医家同方应用芫花和甘草的并不鲜见,来自临床的报道也显示了二者同用在治疗肝癌腹水和胸膜炎等疑难险症方面的优势^[10-13]。总结以往相关研究可知,反药配伍组合比例和用量是影响药物毒、效变化的主要因素之一。为了给芫花和甘草这对十八反配伍禁忌组合的临床安全用药提供科学依据,本研究拟以芫花的泻水逐饮功效为药理基础、甘草的配伍比例变化为干预条件,通过建立肝癌腹水小鼠模型来观察不同配比的甘草-芫花合煎液对肝癌腹水防治作用的影响,并采用蛋白质免疫印迹(Western blot)分析法检测肾组织中水通道蛋白2(AQP2)和肾加压素受体(V2R)的蛋白含量变化,以探讨相关作用机制。

1 材料

1.1 动物及肝癌细胞株 昆明种雄性小鼠 135 只,体重 18 ~ 22 g,由北京维通利华实验动物技术有限

公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001。小鼠肝癌腹水瘤细胞系 H22(H22 肝癌细胞株),购自中国医学科学院基础医学研究所。本研究获得中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准[中药科服字(2013)D12],所有实验研究均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 药物及试剂 芫花为瑞香科植物芫花 *Daphne genkwa* 的干燥花蕾,产地湖北,批号 120806。甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis*,胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* 的干燥根及根茎,产地内蒙,批号 120713。以上药材购自南京中医药大学,经段金廛教授鉴定均符合 2015 年版《中国药典》项下标准。药物制备:分别称取芫花 15.4 g,甘草按照芫花-甘草 1:0.25,1:0.5,1:1,1:2,1:4,芫花单味药煎液及甘草单煎(按芫花的 4 倍量)比例配比,共 7 份药材,分别混匀后,置于圆底烧瓶,加药材的 20 倍量去离子水,冷凝回流提取 2 h 过滤,得滤液,滤渣留待第 2 次提取;加滤液等量的去离子水于滤渣,冷凝回流提取 2 h,过滤,得第 2 次滤液;合并 2 次滤液,用旋转蒸发仪浓缩至 600 mL;取出 2 d 药液存放于 4 °C,剩余的放置 -20 °C 备用。兔 AQP2 多克隆抗体,兔 V2R 多克隆抗体(英国 Abcam 公司,批号分别为 ab15116, ab109326);辣根酶标记抗兔免疫球蛋白(Ig)G(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 122107);丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶

(AST), 尿素氮 (BUN) 及尿肌酐 (Cr) 测定试剂盒 (南京建成生物科技有限公司, 批号分别为 150317, 150321, 150319, 150319)。

1.3 仪器 Multiskan Mk3 型酶标仪 (美国 Thermo 公司), 3K15 型低温离心机 (美国 Sigma 公司), TS2000A 型摇床及 Power Pac™ Basic 型电泳仪 (美国 Bio-Rad 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)。

2 方法

2.1 动物造模、分组及给药 小鼠适应性饲养 3 d 后, 先随机选取 15 只小鼠作为正常组, 其余小鼠准备腹腔接种造模。取腹水饱满的瘤源鼠于超净工作台, 脱颈椎处死, 固定于蜡板上, 用碘酒及酒精消毒鼠腹, 抽取乳白色液体, 即为腹水; 将抽取的活体腹水细胞用生理盐水按 1:3 稀释, 摇匀, 用配好的苔盼蓝染色, 并在显微镜下计数存活瘤细胞数, 并调整密度 (2×10^6 个/mL 个瘤细胞), 存活率在 95% 以上; 消毒小鼠腹部, 用无菌注射器取稀释的腹水 0.3 mL, 分别注入待造模小鼠腹腔^[14-15], 整个接种过程在 40 min 内完成。待造模结束后小鼠随机分为模型组、芫花单煎组、芫花-甘草组 (配伍比例分别为 1:0.25, 1:0.5, 1:1, 1:2, 1:4) 及甘草单煎组。当天下午开始, 正常组与模型组每天给予等量的生理盐水灌胃 (ig), 其余各给药组给予相应药液 ig, 给药体积均为 $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$, 每天 1 次, 连续给药 12 d (即是造模第 12 天)。每天观察测量并记录小鼠体重及腹围, 自由进食饮水。

2.2 取材 最后一次给药后禁食, 不禁水 6 h。取材前观察测量并记录各小鼠的体重、腹围, 然后摘眼球取血, 于 4 °C 低温离心机中, $8\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 分离血清, -80 °C 储存待检测。最后抽取各组小鼠腹水, 测量腹水量, 并取其肝肾组织, 称其

质量计算肝肾指数。用于 Western blot 检测的肾组织迅速放入液氮中 -80 °C 保存。

2.3 观察指标及测定方法

2.3.1 腹水量、腹围和体重的测定 每天观察测量并记录各小鼠的体重、腹围。造模第 12 天时, 记录当天各小鼠的腹水量、腹围和体重。

2.3.2 AQP2 和 V2R 蛋白水平的测定 采用 Western blot 法, 检测 AQP2 和 V2R 蛋白在肾组织中的表达水平。

2.3.3 肝肾指数测定 称量记录取材当天各小鼠肝肾组织的质量, 计算肝肾指数。

$$\text{肝肾指数} = \text{肝肾组织质量}(\text{mg}) / \text{小鼠体重}(\text{g})$$

2.3.4 血清中 ALT, AST, BUN 和 Cr 的含量测定 采用生化法测定小鼠血清中 ALT, AST, BUN 和 Cr 的含量, 按试剂盒说明书操作。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对肝癌腹水模型小鼠腹水量、腹围和体重的影响 与正常组比较, 模型组小鼠的腹水量、腹围和体重均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 芫花单煎组和芫花-甘草 (1:0.5, 1:1 和 1:2) 组均能显著降低小鼠的腹水量和体重 ($P < 0.05, P < 0.01$); 芫花单煎组和芫花-甘草 (1:1) 组同时能显著降低肝癌腹水小鼠的腹围 ($P < 0.05, P < 0.01$), 而芫花-甘草 (1:4) 组及甘草单煎组均无显著性差异。与芫花单煎组比较, 芫花-甘草 (1:1) 组的腹水量、腹围和体重均显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 而芫花-甘草 (1:0.25) 和 (1:4) 组则有不同程度升高, 其中芫花-甘草 (1:4) 组升高最明显, 具统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 甘草-芫花不同配比对芫花抗肝癌腹水模型小鼠药效学指标 (腹水量、腹围和体重) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 1 Effect of different proportion of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma to Genkwa Flos (GG) on ascites, abdominal girth and weight in hepatocellular carcinoma ascites mice ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	腹水量/mL	腹围/cm	体重/g
正常	-	0	8.7 ± 2.4	31.6 ± 2.3
模型	-	20.7 ± 3.0 ¹⁾	11.6 ± 2.5 ¹⁾	42.7 ± 3.7 ¹⁾
芫花	0.5	17.8 ± 2.3 ³⁾	11.1 ± 3.4 ²⁾	38.5 ± 1.7 ³⁾
芫花-甘草 (1:0.25)	0.6	19.2 ± 3.6	11.4 ± 2.5	41.3 ± 2.5
芫花-甘草 (1:0.5)	0.8	17.9 ± 3.4 ²⁾	11.2 ± 3.5	37.8 ± 2.5 ²⁾
芫花-甘草 (1:1)	1.0	13.3 ± 2.8 ^{3,5)}	10.5 ± 1.6 ^{3,4)}	35.5 ± 3.3 ^{3,4)}
芫花-甘草 (1:2)	1.5	17.8 ± 4.1 ²⁾	11.2 ± 3.6	38.2 ± 1.9 ²⁾
芫花-甘草 (1:4)	2.6	20.3 ± 5.1 ⁴⁾	11.7 ± 2.3 ⁵⁾	41.5 ± 2.6 ⁴⁾
甘草	2.1	21.0 ± 5.6	11.8 ± 1.8	41.7 ± 3.1

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与芫花组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$ (图 1 同)。

3.2 对肝癌腹水模型小鼠肾组织中 AQP2 和 V2R 蛋白表达水平的影响 与正常组比较,模型组小鼠的 AQP2 和 V2R 蛋白表达量显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较,芫花单煎组和芫花-甘草(1:1)组 AQP2 和 V2R 蛋白的表达量均明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与芫花单煎组比较,芫花-甘草(1:1)组 AQP2 和 V2R 蛋白的表达量明显降低 ($P < 0.05$),相反,芫花-甘草(1:4)组 AQP2 和 V2R 蛋白的表达量则明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 1。

3.3 对肝癌腹水模型小鼠肝肾指数及血清中 ALT, AST, BUN, Cr 的影响 与正常组比较,模型组小鼠肝肾指数及血清中 ALT, AST, BUN, Cr 的含量均显著升高 ($P < 0.01$),肾指数显著降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠肝肾指数及血清中 ALT, AST, BUN, Cr 的含量均无显著性差异。见表 2。

4 讨论

芫花和甘草是中药十八反的一个组对,为诸代医家所避忌。多年来学者们围绕着芫花和甘草配伍之后毒性是否增加或是否有可能产生新毒等问题进行了探索^[4-9]。然而,有关两者配伍后药效作用发生变化的实验研究鲜有报道。

表 2 甘草-芫花不同配比对芫花抗肝癌腹水模型小鼠肝肾指数及血清指标 (ALT, AST, BUN 和 Cr) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 2 Effect of different proportion of GG on liver index, kidney index, ALT, AST, BUN and Cr in hepatocellular carcinoma ascites mice ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	肝指数/%	肾指数/%	ALT/ $U \cdot mL^{-1}$	AST/ $U \cdot mL^{-1}$	BUN/ $nmol \cdot L^{-1}$	Cr/ $nmol \cdot L^{-1}$
正常	-	4.04 ± 1.02	1.43 ± 0.29	18.91 ± 3.19	28.59 ± 4.09	8.946 ± 1.62	45.01 ± 8.01
模型	-	5.29 ± 0.87 ¹⁾	0.96 ± 0.20 ¹⁾	27.68 ± 6.83 ¹⁾	38.99 ± 5.12 ¹⁾	12.16 ± 3.53 ¹⁾	62.20 ± 10.15 ¹⁾
芫花	0.5	4.81 ± 0.93	0.93 ± 0.10	25.18 ± 3.54	36.45 ± 6.07	11.16 ± 3.25	61.30 ± 12.11
芫花-甘草 1:1	1.0	4.70 ± 1.35	1.01 ± 0.23	25.05 ± 4.76	35.26 ± 7.79	11.05 ± 1.95	56.53 ± 14.21
芫花-甘草 1:4	2.6	4.85 ± 1.29	0.86 ± 0.16	27.10 ± 5.58	36.98 ± 8.59	10.95 ± 2.37	60.45 ± 18.31

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

已知芫花和甘草及其活性成分均具有一定的抗肿瘤活性^[16-19]。芫花的主要有效成分芫花酯甲被研究学者们证明是一种罕见的全新天然结构骨架的抗肿瘤活性成分,对肺癌、胃癌和肝癌等多种癌细胞系具有较强的杀伤作用^[16];以芫花为君药的经典方剂十枣汤临床外用治疗肝硬化腹水疗效确切^[20];以芫花为主药治疗重症肝硬化腹水,近期疗效观察中发现有较好的利尿及消除腹水效果^[21]。甘草中所含甘草酸和甘草多糖等化学成分也被报道具有较强的抗肿瘤效果^[17-19]。引人注目的是,林通国^[10]临床研究学者常用芫花和甘草等十八反配伍药物治疗肝癌、渗透性胸膜炎等疑难病,取得意想不到的疗效。

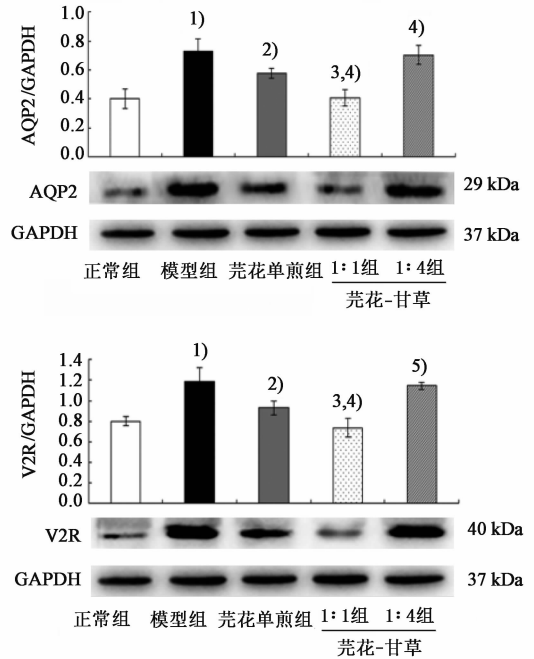


图 1 甘草-芫花不同配比对芫花抗肝癌腹水模型小鼠肾组织中 AQP2 和 V2R 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Fig.1 Effect of different proportion of GG on AQP-2 and V2R protein expression levels in hepatocellular carcinoma ascites mice ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

为了给临床的应用提供指导,本实验拟从剂量配比角度观察甘草和芫花同用对肝癌腹水模型小鼠的影响作用,并探索相关作用机制。

在前期的研究中发现,实验性 H22 肝癌腹水小鼠模型第 10 天起可出现腹围、体重和腹水量升高等现象^[22]。本研究采用这一模型,观察到灌服芫花单煎液后,能有效抑制肝癌腹水小鼠腹水量、腹围和体重的异常增加,其中以 $0.5 g \cdot kg^{-1}$ 剂量的芫花效果最显著。以这一剂量为基础,配伍不同比例的甘草共煎液 ig 给药,观察到不同比例的甘草芫花配伍组合对肝癌腹水模型小鼠的影响作用亦不同:当甘草与芫花等量配伍时,甘草能增强芫花对肝癌小鼠

腹水的抑制作用,当 4 倍量的甘草与芫花配伍时,则能降低甚至抵消完全芫花的抗腹水作用。然而,当灌服甘草单煎液(4 倍芫花量)时,无论是腹围、体重还是腹水量,均未观察到明显变化,说明甘草单煎液对肝癌腹水模型没有治疗效果。

AQP2 是水通道蛋白家族中唯一受抗利尿激素调控的水通道蛋白,是肾脏重吸收水分、浓缩尿液从而调节机体水液平衡的主要分子^[23]。V2R 是精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)受体的一种亚型,主要表达于肾脏集合管主细胞的基底膜上,负责调控抑制尿液分泌的作用^[24]。在调节机体水液平衡的过程中,当血浆中 AVP 水平较高时,AVP 与 V2R 结合,细胞质内含 AQP2 的囊泡与管腔膜融合,水通道便打开,管腔膜的通透性增加,机体水钠潴留而形成腹水;当血浆中 AVP 水平降低时,肾脏集合管细胞内 AQP2 数量减少,水钠潴留减轻,腹水症状也得到缓解^[25]。本实验在筛选甘草对芫花抗肝癌腹水药效作用有影响的配比条件的基础上,通过测定药物对肾组织中 AQP2, V2R 的表达变化来探索相关作用机制。结果显示,芫花单煎液能明显降低异常增加的肝癌腹水小鼠肾组织中的 AQP2 和 V2R 表达量,而当配伍等倍甘草时,这一抑制作用进一步增强;而配伍 4 倍量的甘草时,这一抑制作用即被抵消。相关结果与上述药效学作用的变化趋势相同,提示了甘草协同或拮抗芫花的抗肝癌腹水作用可能与其调节了肾组织中 AQP2 和 V2R 的表达水平有关。

肝、肾指数以及 ALT, AST, BUN, Cr 等肝肾功能相关的生化指标在肝癌腹水过程中常作为评价肝肾毒性的指标。本实验筛选甘草对芫花抗肝癌腹水药效影响显著的配比条件,对其小鼠肝肾指数进行计算并采用生化法测定小鼠血清中 ALT, AST, BUN 和 Cr 的水平,其结果表明,造模 12 d 后,小鼠的肝指数及血清指标(ALT, AST, BUN 和 Cr)的水平均显著升高,肾指数显著降低。然而,无论是芫花单煎液还是不同配比的甘草芫花共煎液,对肝癌腹水小鼠的以上指标均没有明显影响,提示了本实验方法所复制的肝癌腹水模型对小鼠的肝肾功能有一定程度的损伤,短期给药虽能取得一定的药效,但对肝肾毒性并没有明显的改善,也未观察到进一步的损害。

综上所述,本实验通过采用肝癌腹水小鼠模型,选取十八反歌诀“藻戟遂芫俱战草”中的芫花-甘草配伍组对进行研究,证明了芫花单煎具有较好的

防治小鼠肝癌腹水的作用,并且发现芫花配伍不同比例的甘草之后,其药效作用发生了不同的变化:配伍同倍量甘草时,其抗肝癌腹水作用明显增加;配伍 4 倍量甘草时,其抗肝癌腹水作用则被抵消。初步的机制探索提示了甘草协同或拮抗芫花抗肝癌腹水作用可能与其对肾脏组织 AQP2 和 V2R 蛋白的调节有关。相关研究结果将为芫花和甘草这一对反药配伍组合的禁忌内涵的深入研究提供参考。

[参考文献]

- [1] 李逢菊,王芝春,王伟. 芫花的研究概况[J]. 科技信息, 2010, 27(15): 389-390.
- [2] 毕礼明,陈英兰. 甘草治疗肾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 228-231.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 86, 159.
- [4] 黄文权,程相岭,肖鸿,等. 中药十八反中部分禁忌中药的毒理实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2001, 13(1): 45-47.
- [5] 黄文权,程相岭,肖鸿,等. 甘草配伍芫花对大鼠心肝肾肾功能及组织形态的影响[J]. 中国中医急症, 2003, 12(2): 155-156, 197.
- [6] 陈夏娟,徐立,余果,等. 海藻、芫花反甘草的研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(5): 1024-1027.
- [7] 陈艳琰,钱大玮,尚尔鑫,等. 基于化学成分相互作用探讨芫花与甘草配伍禁忌的机制[J]. 药学学报, 2012, 47(8): 1043-1048.
- [8] 肖成荣,王宇光,代方国,等. 甘草、芫花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 48-50.
- [9] 黄蓓蓓,李国锋,任非,等. 甘草与芫花对 P-糖蛋白底物罗丹明 123 经空肠黏膜透过性的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2521-2526.
- [10] 林通国. 甘遂、芫花、大戟与甘草同用的初步观察[J]. 吉林中医药, 1981, 3(1): 49-50.
- [11] 左艇,田硕,李艳,等. 中药十八反甘草组临床应用调查研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 213-216.
- [12] 刘佳. 十八反中“藻戟遂芫俱战草”类反药组合循证医学评价研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [13] 于大猛,瞿融. 芫花甘草同方配伍研究概述与基层医院应用现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 296-298.
- [14] 蔚林兰,冯明辉,杜发斌,等. 水律汤对小鼠 H22 肝癌腹水模型尿中 K⁺、Na⁺、Cl⁻ 离子浓度的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2012, 12(2): 10-11.
- [15] 高文斌,黄剑辉,张晓晨,等. 重组人血管内皮抑素对 H22 腹水瘤小鼠腹膜血管电镜形态影响的研究[J].

- 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(9):3926-3929.
- [16] ZHANG S, GAO X, SHEN K, et al. Evaluation of poly (d, l-lactide-co-glycolide) microspheres for the lung-targeting of yuanhuacine, a novel DNA topoisomerase I inhibitor[J]. J Drug Target, 2009, 17(4):286-293.
- [17] 马靖,符乃阳. 甘草提取物体外选择性诱导几种人肿瘤细胞凋亡[J]. 癌症, 2001, 20(8):806-811.
- [18] Satomi Y, Nishino H, Shibata S. Glycyrrhetic acid and related compounds induce G₁ arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2[J]. Anticancer Res, 2005, 25(6B):4043-4047.
- [19] 李晓冰,何小鹏,刘彪,等. 甘草多糖对H22荷瘤小鼠的免疫调节作用[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4):363-367.
- [20] 周明东,全巧云,周刚. 十枣汤敷脐神阙穴治疗肝硬化腹水疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(7):1166.
- [21] 张继明, 汪家耀. 以制商陆、芫花为主药治疗重症肝硬化腹水49例近期疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 1992, 35(4):12.
- [22] ZHANG Y, LIN Y, ZHAO H, et al. Revealing the effects of the Herbal Pair of Euphorbia kansui and Glycyrrhiza on hepatocellular carcinoma ascites with integrating network target analysis and experimental validation[J]. Int J B Sci, 2016, 12(5):594-606.
- [23] 操红缨,吴清和,黄萍,等. 缩泉丸对肾虚多尿大鼠肾脏AQP-2 mRNA与AVPR-V2 mRNA表达的影响[J]. 中药材, 2009, 32(6):926-928.
- [24] 汤绍辉,张良鹏,徐丽艳,等. 选择性血管加压素V₂受体拮抗剂治疗肝硬化腹水的Meta分析[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(7):574-580.
- [25] 王成业. 基于大鼠肝硬化腹水模型的当归芍药散活血利水作用研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2013.
- [责任编辑 周冰冰]

《中国实验方剂学杂志》2014—2016年度优秀审稿专家名单

田元祥教授(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)
刘春生教授(北京中医药大学)
沈祥春教授(贵阳医学院药学院)
王长虹教授(上海中医药大学)
倪艳教授(山西省中医药研究院)
倪健教授(北京中医药大学)
赵艳玲研究员(解放军302医院)
李孝栋教授(福建中医药大学)
康文艺教授(河南大学)
张艳教授(辽宁中医药大学)
任钧国研究员(中国中医科学院西苑医院)
蔡宇教授(暨南大学药学院)
王冰副教授(上海中医药大学)
袁子民副教授(辽宁中医药大学)
张华副教授(山东中医药大学)

获奖的优秀审稿专家是在2014—2016年度一贯积极支持编辑部工作,能认真负责、按时完成审稿任务,且审稿数量较多的专家,由责任编辑推荐,编委会年会通过并颁发了获奖证书及奖金。