

· 药剂与炮制 ·

商陆不同炮制品对大鼠的利尿作用及其对睾丸、肾脏水通道蛋白的调节作用

薛非非, 张朔生*, 马俊楠, 孟祥龙, 王明芳, 何美菁
(山西中医学院, 山西 晋中 030619)

[摘要] 目的:研究商陆生品及不同炮制品的利尿作用,初步探究其利尿作用机制。方法:采用水负荷大鼠模型,将 80 只 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、商陆皂苷甲(EsA)组、生品组、不同炮制品(醋炙、醋煮、水煮、清蒸)组,每组 10 只。同时进行正常状态大鼠利尿实验,将 70 只 SD 大鼠随机分为空白组,EsA 组,生品组及不同炮制品(醋炙、醋煮、水煮、清蒸)组,每组 10 只。各给药组的剂量分别为 0.005,1.8,1.8,1.8,1.8,1.8 g·kg⁻¹,通过给予水负荷模型大鼠及正常大鼠不同的药物,分别测定排尿量,并进行水负荷大鼠大鼠睾丸水通道蛋白 9(AQP9)因子表达、肾组织 AQP2 和 AQP4 因子的表达试验及正常大鼠睾丸 AQP9 因子的表达试验。结果:综合 6 h 总尿量,EsA,商陆生品及不同炮制品均对水负荷大鼠表现出利尿作用;对于正常大鼠仅醋煮品表现出利尿作用。聚合酶链式反应(PCR)技术中对于水负荷大鼠,AQP2 mRNA 表达均显著降低,AQP4 和 AQP9 mRNA 表达大部分无显著变化;对于正常大鼠,醋煮组 AQP9 mRNA 表达显著降低,其余各组无显著变化。结论:商陆对于水负荷大鼠表现出利尿作用,但对正常大鼠利尿作用不明显;商陆的利尿作用可能与 AQP2 和 AQP9 mRNA 表达下降有关。

[关键词] 商陆皂苷甲; 商陆; 炮制品; 利尿作用; 水通道蛋白; 醋炙

[中图分类号] R283.1;R284.1;R943.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1027.026.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 10:27

Effect of Different Processed Products of *Phytolacca Radix* on Diuretic Activity and Regulation Aquaporins of Testicles and Kidneys in Rats

XUE Fei-fei, ZHANG Shuo-sheng*, MA Jun-nan, MENG Xiang-long, WANG Ming-fang, HE Mei-jing
(Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the diuretic effect of different processed products of *Phytolacca Radix* and explore its mechanism of diuretic action. **Method:** A water load rat model was used, eighty SD rats were randomly divided into the blank group, model group, esculentoside A (EsA) group, raw product group and different processed products (vinegar broiled, vinegar boiled, boiled and steamed) group, 10 rats in each group. At the same time, SD rats were randomly divided into the blank group, EsA group, raw product group and different processed products (vinegar broiled, vinegar boiled, boiled and steamed) group, 10 rats in each group. The urine output was observed and relative mRNA expression of aquaporin-9 (AQP9) of testicles, AQP2 and AQP4 of kidneys were determined. **Result:** In this respect of total urine output in 6 h, EsA, raw product group and different processed products of *Phytolacca Radix* all showed a diuretic effect on water load rats. For normal rats, only vinegar-boiled product showed diuretic effect. PCR experiments showed that for water load rats, AQP2

[收稿日期] 20161208(022)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173555)

[第一作者] 薛非非,在读硕士,从事中药炮制现代研究,Tel:18234046128,E-mail:18234046128@163.com

[通讯作者] *张朔生,教授,硕士生导师,从事中药炮制现代研究及新产品开发,Tel:0351-3179909,E-mail:zhangshuosheng@aliyun.com

mRNA expression were significantly decreased, AQP4 and AQP9 mRNA expression did not change significantly. For normal rats, AQP9 mRNA expression in vinegar-boiled group was significantly decreased, the other groups did not change significantly. **Conclusion:** *Phytolacca Radix* for water load rats shows a diuretic effect, but it is unapparent for normal rats. Diuretic effect of *Phytolacca Radix* may be related to the decrease of AQP2 and AQP9 mRNA expression.

[Key words] esculentoside A; *Phytolacca Radix*; processed products; diuretic activity; aquaporin; vinegar broiled

商陆味苦,性寒,有毒,归肺、脾、肾、大肠经,具有逐水消肿、通利二便、解毒散结等功能,临床多用于治疗肾性、心源性和肝硬化腹水,症见水肿不退、四肢浮肿、大便不通等^[1],其利尿作用十分明显,但对健康人的利尿作用并不明显。商陆利尿的活性部位为生物碱类与皂苷类的混合物。商陆皂苷甲(EsA)为商陆皂苷类的主要成分,被认为是商陆的主要毒性成分,但 EsA 经过清蒸、醋煮、醋炙等方法炮制后,能达到减毒的目的。

目前,有关商陆逐水消肿作用的研究仅仅局限于对商陆提取物(水煎剂、醇浸膏)或活性部位的简单利尿实验研究;而且商陆经过炮制后利尿作用是否增强或缓和,认识尚不一致。有关商陆炮制前后利尿作用的药效学及毒性研究未见有文献报道。因此有必要对商陆峻泻逐水活性成分、作用机制进行深入研究,以确认 EsA 是否既是毒性成分,又是峻泻逐水活性成分。现代药理研究表明药物的利尿作用不仅与钠、钾等离子通道相关,还与水通道蛋白密切相关。本实验采用药理实验结合聚合酶链式反应(PCR)技术,通过利尿试验、大鼠睾丸水通道蛋白 9(AQP9)因子表达及肾脏 AQP2 和 AQP4 因子表达试验研究 EsA,商陆生品及不同炮制品(醋煮、醋炙、水煮、清蒸)的量-效关系;利用不同状态机体(正常大鼠及水负荷大鼠)的分析及对不同组织 AQP 的系统研究来探索商陆逐水消肿的活性成分,明确其共性利尿机制,将中药炮制减毒增效的理论应用于毒性中药的研究,为毒性中药的临床安全应用提供科学依据。

1 材料

TD4Z-WS 型湘立离心机(湖南湘立科学仪器有限公司),Q/SGYM 1009 型电子天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司],ABI 7500 型实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)仪(美国 ABI 公司),TC-XP 型基因扩增仪(杭州博日科技有限公司),JXFSTPRP-24 型全自动样品快速研磨仪(上海净信实业发展有限公司),Fresco17 型台式高速冷冻离心机(美国 Thermo 公

司),1316 型生物安全柜(美国 Thermo 公司)。

Oligo(dT)18 引物,5 × RT 反应混合物,核酸内切酶,去 RNA 酶的水和 DNA 模板均购于北京艾德莱生物科技有限公司;商陆购自安徽亳州药材市场,经山西中医学院张朔生教授鉴定为商陆科植物商陆 *Phytolacca acinosa* 的干燥根;生理盐水(石家庄四药有限公司,批号 1508273203),商陆皂苷甲(EsA)对照品(深圳振强生物技术有限公司,批号 140619,纯度 >98%),组织 RNA 快速提取试剂盒和总 RNA 提取试剂盒(北京艾德莱生物科技有限公司,批号分别为 20151220,201512),水为双蒸水,其余试剂为分析纯。

SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 180 ~ 200 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001,经山西中医学院实验动物伦理委员会批准。

2 方法与结果

2.1 商陆样品的制备^[2]

2.1.1 生品 取原药材,大小分档,分别用淋润法软化,每隔 1 h 淋水 1 次,每次淋水 5 min,润至软化后切成 3 mm × 3 mm × 30 mm 左右的细丝,自然干燥。

2.1.2 醋炙品 取商陆生品 500 g,加醋水 300 mL(米醋 150 mL 和水 150 mL 混匀),拌匀,焖润至透。用文火炒致微干,取出,自然干燥。

2.1.3 醋煮品 取商陆生品 500 g,加醋水 1 L(米醋 150 mL 和水 850 mL 混匀),共同加热,煮至醋液被吸尽,取出,自然干燥。

2.1.4 水煮品 取商陆生品 500 g,加水 1L,共同加热,煮至水被吸尽,取出,自然干燥。

2.1.5 清蒸品 取商陆生品 500 g,加水 300 mL 拌匀,焖润至透,置蒸笼内加热蒸 30 min(自水沸腾开始计时),取出,自然干燥。

2.2 溶液的配制

2.2.1 样品溶液^[2] 将商陆生品及炮制品经 50 °C 恒温干燥,粉碎,过 40 目筛。称取 14.40 g,加水

320 mL, 超声提取 2 h, 离心处理 (8 000 r · min⁻¹, 5 min), 取上清液; 药渣加水 320 mL, 重复操作 1 次, 合并 2 次上清液, 减压浓缩至 160 mL, 得 90 g · L⁻¹ 的商陆生品及炮制品水提液, 置于 4 °C 冰箱保存, 备用。

2.2.2 EsA 对照品溶液 称取 EsA 125.625 mg 于 25 mL 量瓶中, 加入适量生理盐水, 超声使溶解, 加生理盐水定容, 得 5.025 g · L⁻¹ EsA 对照品溶液。

2.3 水负荷大鼠的利尿作用与水通道蛋白表达^[3-4]

2.3.1 动物分组 取 SD 大鼠, 按剂量 25 mL · kg⁻¹ 灌胃给予生理盐水, 收集 2 h 内尿量, 选取 2 h 内排尿量达灌胃量的 >40% 以上的大鼠作为利尿试验对象。将通过筛选的大鼠 80 只, 随机分为 8 组, 分别为空白组 (给予生理盐水), 模型组 (给予生理盐水), EsA 组 (给予 5.025 g · L⁻¹ EsA 对照品溶液), 商陆生品及不同炮制品组 (醋炙组、醋煮组、水煮组、清蒸组, 生药质量浓度 90 g · L⁻¹), 每组 10 只。

2.3.2 给药与指标观测 空白组、模型组按剂量 20 mL · kg⁻¹ 灌胃生理盐水, 商陆生品及各炮制品组灌胃等量的含受试药物的生理盐水, EsA 组按剂量 1 mL · kg⁻¹ 灌胃 EsA 对照品溶液, 各试验组连续给药 3 d。实验前 24 h 大鼠禁食不禁水, 实验当天按

25 mL · kg⁻¹ 灌胃生理盐水, 用手轻压大鼠下腹部使其膀胱排尽余尿 (造水负荷状态大鼠)。30 min 后各试验组按上述方式给药, 立即放入代谢笼内, 每 2 h 收集尿液 1 次, 连续收集 6 h。记录每 2 h 动物的尿量, 计算 2, 4, 6 h 内总排尿量。随后将大鼠断头处死, 立即取睾丸、肾脏置于液氮中, 转入 -80 °C 冰箱保存备用。采用 PCR 技术测定大鼠睾丸水通道蛋白 9 (AQP9) 因子表达、肾组织 AQP2 和 AQP4 因子表达。

2.3.3 各给药组对水负荷状态下大鼠的利尿作用 结果见表 1。从 2 h 和 6 h 总尿量可知, 模型组, EsA 组, 商陆生品组及各炮制品组与空白组均有区别, 说明水负荷大鼠造模成功。在分段收集尿量试验中, 2 h 时, EsA, 商陆生品及不同炮制品对水负荷大鼠均表现出利尿作用, 且各组间利尿作用相差不大; 4 h 时, 仅 EsA 表现出利尿作用, 生品有一定的利尿趋势; 6 h 时, EsA, 醋炙品、清蒸品表现出利尿作用; 综合 6 h 总尿量, EsA, 商陆生品及不同炮制品均对水负荷大鼠表现出利尿作用, 其中以醋煮品的利尿作用最强, 其次是生品, EsA, 醋炙品及清蒸品作用相近, 水煮品作用稍弱, 即醋煮品 > 生品 > EsA ≈ 醋炙品 ≈ 清蒸品 > 水煮品。

表 1 商陆生品及不同炮制品对水负荷大鼠尿量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of raw product and different processed products of *Phytolacca Radix* on urine output of water load rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$) mL

组别	剂量/g · kg ⁻¹	1 ~ 2 h 尿量	3 ~ 4 h 尿量	5 ~ 6 h 尿量	6 h 总尿量
空白	-	1.16 ± 0.23 ^{2,3)}	1.22 ± 0.23 ³⁾	1.35 ± 0.35 ²⁾	2.31 ± 0.33 ^{2,3)}
模型	-	2.93 ± 0.07 ^{1,3)}	1.15 ± 0.12 ³⁾	0.44 ± 0.10 ³⁾	3.93 ± 0.38 ^{1,3)}
EsA	0.005	4.57 ± 0.51 ^{1,2)}	2.14 ± 0.34 ^{1,2)}	0.91 ± 0.18 ²⁾	6.36 ± 0.69 ^{1,2)}
生品	1.8	4.93 ± 0.45 ^{1,2)}	1.84 ± 0.13	0.49 ± 0.23 ^{1,3)}	6.84 ± 0.77 ^{1,2)}
醋炙	1.8	4.48 ± 0.43 ^{1,2)}	1.46 ± 0.22 ³⁾	1.03 ± 0.12 ²⁾	6.08 ± 0.63 ^{1,2)}
醋煮	1.8	4.84 ± 0.38 ^{1,2)}	1.25 ± 0.23 ³⁾	0.78 ± 0.09 ³⁾	8.24 ± 0.41 ^{1,2,3)}
水煮	1.8	4.46 ± 0.46 ^{1,2)}	0.88 ± 0.18 ³⁾	0.60 ± 0.24 ^{1,3)}	5.51 ± 0.26 ^{1,2)}
清蒸	1.8	4.41 ± 0.35 ^{1,2)}	1.07 ± 0.18 ³⁾	0.91 ± 0.16 ²⁾	6.22 ± 0.73 ^{1,2)}

注: 与空白组比较¹⁾ P < 0.05, 与模型组比较²⁾ P < 0.05, 与 EsA 组比较³⁾ P < 0.05 (表 2, 3 同)。

2.3.4 AQP 因子表达的测定 取出冻存的大鼠睾丸、肾组织样品, 用解剖刀迅速切成小碎块, 按照组织 RNA 快速提取试剂盒说明书提取总 RNA, 待逆转录。取总 RNA 8 μL 进行逆转录, 合成 cDNA。引物序列和 PCR 扩增反应参考文献[5-8]。引物序列分别为 AQP2 (5'-GACCTGGCTGTCAATGCTCT-3', 5'-ATAGATCCCAAGGAGGTGGC-3'), AQP4 (5'-CGGACTGATGTTACTGTTCC-3', 5'-CAGCACAGCCCTATGATT-3'), AQP9 (5'-ACGCCAGGT-GCC

TTTGTA-3', 5'-AGCCAGAGTTGAGTCCGAGA-3'), 肌动蛋白 (β-actin) (5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3', 5'-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3')。PCR 反应体系总体积 25 μL。AQP2, AQP4, AQP9 引物和 β-actin 引物扩增条件为 94 °C 预变性 3 min; 94 °C 变性 10 s, 60 °C 延伸 34 s, 共 40 个循环。根据 2^{-ΔΔC_t} 计算表达量, 见表 2。

由表 2 可知, 对于水负荷模型大鼠, AQP2 mRNA 表达均显著降低; AQP4 mRNA 表达除醋炙组

表 2 商陆生品及不同炮制品对水负荷大鼠 AQP2, AQP4, AQP9 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of raw product and different processed products of Phytolaccae Radix on mRNA expression of AQP2, AQP4 and AQP9 in water load rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	AQP2	AQP4	AQP9
空白	-	-	-	-
模型	-	1.25 ± 0.27	1.10 ± 0.28	0.96 ± 0.19
EsA	0.005	0.09 ± 0.04 ²⁾	0.73 ± 0.13	0.30 ± 0.05 ²⁾
生品	1.8	0.23 ± 0.12 ²⁾	0.72 ± 0.26	0.62 ± 0.09
醋炙	1.8	0.63 ± 0.20 ²⁾	4.88 ± 1.59 ²⁾	1.15 ± 0.22 ²⁾
醋煮	1.8	0.44 ± 0.29 ²⁾	1.04 ± 0.02	1.02 ± 0.16
水煮	1.8	0.18 ± 0.05 ²⁾	1.52 ± 0.12	0.71 ± 0.18
清蒸	1.8	0.05 ± 0.01 ²⁾	0.77 ± 0.24	1.01 ± 0.39

显著增加外,其他各组均无显著变化; AQP9 mRNA 表达除 EsA 组显著降低和醋炙组显著增加外,其余各组均无显著变化。

2.4 正常大鼠的利尿作用与水通道蛋白表达^[9]

2.4.1 动物分组^[4] 取 SD 大鼠,按 25 mL·kg⁻¹ 灌胃给予水,收集 2 h 内尿量,选取 2 h 内排尿量达灌胃量的 40% 以上的大鼠为利尿试验对象。将通过筛选的大鼠 70 只,按体重随机分为空白组(给予生理盐水),EsA 组(给予 5.025 g·L⁻¹ EsA 对照品溶液),商陆生品及不同炮制品组(醋炙组、醋煮组、水

表 3 商陆生品及不同炮制品对正常大鼠尿量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of raw product and different processed products of Phytolaccae Radix on urine output of normal rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$) mL

组别	剂量/g·kg ⁻¹	1~2 h 尿量	3~4 h 尿量	5~6 h 尿量	6 h 总尿量
空白	-	1.48 ± 0.13	0.77 ± 0.06 ²⁾	0.51 ± 0.06	2.43 ± 0.14
EsA	0.005	0.83 ± 0.27	1.76 ± 0.16 ¹⁾	0.71 ± 0.13	2.85 ± 0.14
生品	1.8	0.92 ± 0.22	0.97 ± 0.13 ³⁾	0.77 ± 0.21	2.74 ± 0.44
醋炙	1.8	1.66 ± 0.40	1.08 ± 0.21 ³⁾	0.68 ± 0.11	2.78 ± 0.40
醋煮	1.8	1.60 ± 0.42	1.14 ± 0.30 ³⁾	0.59 ± 0.13	3.36 ± 0.42 ¹⁾
水煮	1.8	2.60 ± 0.44 ^{1,3)}	1.09 ± 0.14 ³⁾	0.50 ± 0.19	3.25 ± 0.29
清蒸	1.8	2.46 ± 0.53 ³⁾	0.92 ± 0.20 ³⁾	0.74 ± 0.27	2.62 ± 0.33

2.5 数据处理方法 应用 SPSS 20.0 软件对试验数据进行统计学处理,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较经方差齐性检验后,采用 *t* 检验;多组间的比较经单因素方差分析后,采用最小显著性差异法(LSD)检验进行各组间均数的两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 讨论

本课题组综合分析了现有文献有关商陆研究的

煮组、清蒸组,生药质量浓度 90 g·L⁻¹),每组 10 只。

2.4.2 给药与指标观测 空白组按 20 mL·kg⁻¹ 灌胃生理盐水,商陆生品及各炮制品组灌胃等量的含受试药物的生理盐水,EsA 组按剂量 1 mL·kg⁻¹ 灌胃 EsA 对照品溶液,各试验组连续给药 3 d。试验前禁食 15 h,各组于末次给药后按其下腹部排尽尿液,放入代谢笼内,分段收集(2,4,6 h)6 h 内尿液。随后将大鼠断头处死,立即取睾丸置于液氮,后转入 -80 °C 冰柜保存备用。按 2.3.4 项下方法测定大鼠睾丸组织 AQP9 基因表达量,结果空白组,EsA 组,生品组,醋炙组,醋煮组,水煮组和清蒸组分别为 1.12 ± 0.34,0.79 ± 0.26,0.90 ± 0.21,0.91 ± 0.43,0.54 ± 0.16,1.03 ± 0.40 和 1.02 ± 0.21,表明与空白组相比,AQP9 mRNA 表达除醋煮组显著降低,其余各组均无显著变化。

2.4.3 各给药组对正常状态下大鼠的利尿作用 结果见表 3。在 2 h 时,仅水煮品对正常大鼠表现出利尿作用,清蒸品有一定的利尿趋势;4 h 时,仅 EsA 对正常大鼠表现出利尿作用,其余各组均有一定的利尿趋势;6 h 时,各试验组与空白组对正常大鼠影响基本一致;综合 6 h 总尿量,仅醋煮品对正常大鼠表现出利尿作用,其次是水煮品有一定的利尿趋势,EsA,生品,醋炙品和清蒸品作用基本一致,即醋煮品 > 水煮品 > EsA ≈ 生品 ≈ 醋炙 ≈ 清蒸品。

成果及存在的问题^[10-12],依据传统炮制解毒思路,采用化学药物研究思路与中药研究思路相结合的模式对商陆不同炮制品进行研究,同时从商陆不同炮制品的利尿作用为突破口,从分子水平探明商陆利尿水作用的机制。前期已通过 EsA 对水负荷状态大鼠的利尿作用实验,得到 EsA 起利尿作用的有效剂量,并运用免疫组化及实时荧光定量 PCR 技术初步明确了 EsA 对肾脏及睾丸水通道蛋白的作用机

制^[13], 为本实验深入进行 EsA, 商陆生品及不同炮制品的利尿作用试验及逆转录 PCR 技术提供了定量分析方法及技术支撑。

本研究发现 EsA, 商陆生品及不同炮制品对水负荷大鼠均表现出利尿作用, 综合 6 h 总尿量分析认为, 利尿作用排序为醋煮品 > 生品 > EsA ≈ 醋炙品 ≈ 清蒸品 > 水煮品; 结合 PCR 分析, 商陆对于水负荷大鼠的利尿作用可能与 AQP2 mRNA 表达下降有关。对于正常大鼠仅醋煮品表现出利尿作用, 排序为醋煮品 > 水煮品 > EsA ≈ 生品 ≈ 醋炙 ≈ 清蒸品; 在 PCR 分析中, 醋煮组大鼠 AQP9 mRNA 表达显著下降 ($P < 0.05$), 提示商陆的利尿作用还可能与 AQP9 mRNA 表达下降有关。本研究结果表明商陆醋煮品对不同状态大鼠均具有显著的利尿作用, 且其利尿作用机制可能通过降低 AQP2 和 AQP9 mRNA 表达量来使水分重吸收减弱, 尿量排放增加。

本文通过综合探讨 EsA, 商陆生品及不同炮制品对不同状态大鼠的利尿作用, 较全面地分析了商陆表现利尿作用的共性物质, 且得到商陆醋煮品有较强的利尿作用。与查文清等^[14]对不同品种商陆进行的利尿作用试验结果基本吻合。另有研究发现商陆的炮制以 30% 醋煮为佳; 商陆经过醋制, 其所含商陆皂苷甲的含量低于商陆生品, 毒性亦低于生品, 且呈现较好的利尿作用; 河南、江苏、河北 3 个地方也认为商陆醋制可增强逐水、治水肿胀满的作用^[15-18]; 在《五十二病方》中最早记载的有关商陆醋制的方法, 并沿用至今, 为 2015 年版《中国药典》所收载。这些文献报道均佐证了本实验的分析结果, 为深入、系统地探明商陆峻泻逐水活性成分及作用机制提供可靠的分析思路, 并初步筛选出可供临床安全用药的商陆醋煮品。

现有文献所报道的有关商陆利尿、毒性实验, 均采用正常动物模型。众所周知, 药物是供患者治疗使用的物质, 中药炮制是中医通过数千年临床用药经验总结出的中药制药技术和理论。对于药物疗效的确证更适宜患病机体, 并且有针对性地对症治疗更有利于提高实验结论的可信度。因此, 在中药研究中要注意采用相对应的病症动物模型进行研究。

[参考文献]

- [1] 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: 324-325.
- [2] 查文清, 王孝涛, 原思通. 直序商陆炮制品毒性成分测定[J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(4): 56-58.
- [3] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1647.
- [4] 王伽伯, 马永刚, 金城, 等. 对应分析在大黄炮制减毒“量-毒”规律研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2498-2502.
- [5] 刘絮, 张忠芳, 赵丹, 等. 不同发育阶段大鼠睾丸水通道蛋白 AQP9 的表达研究[J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2004, 5(6): 509-511.
- [6] 翟璐, 高巧营. 大黄调控肠道水通道蛋白对脓毒症大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 127-131.
- [7] 郑海音, 徐伟, 黄鸣清, 等. 复方熊胆茵陈颗粒的利尿作用[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5): 914-916.
- [8] 颜升, 曾金祥, 毕莹, 等. 车前子提取物对正常大鼠利尿活性及肾脏水通道蛋白与离子通道的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(12): 968-971.
- [9] 何光星, 牵秀婵, 淮稚嘉. 益肾固泉液抗利尿作用研究[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(1): 36-37.
- [10] 查文清, 王孝涛, 原思通. 炮制对直序商陆毒性成分的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 50-51.
- [11] 贾金萍. 中药商陆利尿活性部位的初步研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2003.
- [12] 贾金萍, 邢婕, 秦雪梅. 中药商陆利尿作用的实验研究[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(8): 725-728.
- [13] 崔楠楠, 孟祥龙, 马俊楠, 等. 商陆皂苷甲急性毒性与利尿作用研究[J]. 医药导报, 2014, 33(8): 981-984.
- [14] 查文清, 王孝涛, 原思通. 炮制对直序商陆毒性及利尿作用的影响[J]. 安徽中医学院学报, 1999, 18(5): 80-81.
- [15] 陈琳, 吴皓. 商陆醋炙前后化学成分和药效比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 5-9.
- [16] 殷玉生. 商陆炮制方法的探讨[J]. 中成药, 1989, 11(11): 18-19.
- [17] 原思通, 程明, 王孝涛. 中药商陆的炮制历史沿革研究[J]. 中药通报, 1988, 13(2): 50-53.
- [18] 李一飞, 姚广涛. 商陆药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 248-251.

[责任编辑 刘德文]