·药剂与炮制·

商陆及其不同炮制品对阿霉素肾病大鼠的作用机制分析

祁晓鸣[1]，马俊楠[2]，孟祥龙[1]，张朔生[1*]
（1. 山西中医药大学，山西 晋中 030619；2. 东国大学，韩国 庆州 780701）

［摘要］ **目的**：比较商陆及其不同炮制品对阿霉素肾病大鼠的保护作用，并初步探究其作用机制。**方法**：采用一次性尾静脉注射盐酸阿霉素的方法建立大鼠肾病模型。通过 HPLC-ELSD 测定商陆及其不同炮制品中商陆皂苷甲（EsA）的含量。利用酶联免疫吸附试验（ELISA）测定各组大鼠血清总蛋白（TP），白蛋白（Alb），总胆固醇（TC），血清肌酐（SCr），尿素氮（BUN）和尿蛋白（UP）的含量。通过实时荧光定量聚合酶链式反应（Real-time PCR）和免疫组织化学法测定大鼠肾脏组织转化生长因子-β（TGF-β）mRNA 和蛋白的表达。**结果**：与空白组比较，模型组大鼠血清 TP 和 Alb 含量显著降低（$P<0.05$）；TC，SCr 和 BUN 含量显著升高（$P<0.05$），尿中 UP 含量显著升高（$P<0.05$）。商陆生品、炮制品和 EsA 均能不同程度的升高模型大鼠血清 TP 和 Alb 的表达，降低 TC，SCr 和 BUN 以及尿中 UP 的含量；其中醋炙品的作用最为显著。Real-time PCR 和免疫组化结果均显示，模型组大鼠肾脏组织 TGF-β 表达较空白组显著升高（$P<0.01$），而醋炙商陆、醋煮商陆和清蒸商陆均能显著降低模型大鼠肾脏组织 TGF-β 的表达（$P<0.05$，$P<0.01$）。**结论**：商陆及其炮制品均能不同程度的改善阿霉素肾病模型大鼠的症状，其中醋炙品的作用最强，并且该作用可能与降低肾脏组织的 TGF-β 表达有关。

［关键词］ 商陆；生品；炮制品；商陆皂苷甲；阿霉素肾病模型；转化生长因子-β；尿蛋白
［中图分类号］ R22；R24；R28；C37；TS193 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903(2019)21-0090-05
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20191448
［网络出版地址］ http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190401.0928.003.html
［网络出版时间］ 2019-04-02 9:51

Analysis of Mechanism of Phytolaccae Radix and Its Processed Products on Doxorubicin-induced Nephropathy in Rats

QI Xiao-ming[1], MA Jun-nan[2], MENG Xiang-long[1], ZHANG Shuo-sheng[1*]
(1. *Shanxi University of Chinese Medicine*, *Jinzhong* 030619, *China*;
2. *Dongguk University*, *Gyeongju* 780701, *Korea*)

［**Abstract**］ **Objective**: To compare the protective effect of Phytolaccae Radix and its processed products on nephropathy induced by doxorubicin (DOX) in rats, and explore its mechanism. **Method**: A rat model of nephropathy was established by a single tail intravenous injection of DOX hydrochloride. Content of esculentoside A (EsA) in Phytolaccae Radix and its processed products was determined by HPLC-ELSD. Contents of serum total protein (TP), albumin (Alb), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), total cholesterol (TC) and urine protein (UP) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA and protein expression of transforming growth factor-β (TGF-β) in renal tissue of rats was examined by real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and immunohistochemistry. **Result**: A single intravenous injection of DOX could induce a severe nephrotic syndrome associated with decreased serum TP, Alb and elevated serum BUN, SCr, TC, and a high urinary excretion of protein ($P<0.05$). Expression of BUN, SCr, TC in serum and UP in urine of model rats could be decreased by Phytolaccae Radix and its processed products to some degree, expression

［收稿日期］ 20181213(018)
［基金项目］ 国家自然科学基金面上项目(81173555)
［第一作者］ 祁晓鸣，硕士，讲师，从事中药药理与毒理学研究，E-mail：qixiaomingxj@163.com
［通信作者］ * 张朔生，硕士，教授，从事中药炮制现代研究，E-mail：zhangshuosheng@aliyun.com

of TP and Alb in serum of model rats could be increased by Phytolaccae Radix and its processed products to some degree, vinegar processed products had the most significant effect. Expression of TGF-β in renal tissue of model group rats was significantly higher than that of blank group ($P<0.01$), which could be significantly reversed by Phytolaccae Radix processed with vinegar, Phytolaccae Radix boiled with vinegar, Phytolaccae Radix steamed with water ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion**: Phytolaccae Radix and its processed products can improve the symptoms of DOX nephropathy model rats in different degrees, among which the vinegar prepared products have the strongest effect, and this effect may be related to the reduction of TGF-β expression in renal tissue.

[**Key words**] Phytolaccae Radix; raw products; processed products; esculentoside A; nephropathy model induced by doxorubicin; transforming growth factor-β; urine protein

商陆为商陆科植物商陆或垂序商陆的干燥根，味苦，性寒，有毒，归肺、脾、肾、大肠经，具有逐水消肿、通利二便的功效，主治水肿胀满、二便不通等[1]。商陆作为峻下逐水药，具有显著的利尿作用，但因其药性峻猛，临床上使用时需要经过严格的炮制。历史上沿用的商陆炮制方法有熬、蒸、焙、浸、炒、醋炙、酒炙、煮等。自清代后期以来，其他方法逐渐被淘汰，仅保留了醋炙法。本课题组前期对商陆及其不同炮制品（醋炙品、醋煮品、清蒸品、水煮品）的利尿作用进行了比较，结果发现商陆醋炙后利尿作用显著增强[2-3]。商陆因其显著的利尿作用，临床上多用于治疗肾病水肿。现代药理学研究发现，商陆临床上治疗肾病是其利尿、抗炎、免疫调节作用的综合体现[4]，但具体机制却尚未见有深入研究报道。目前，有关商陆治疗肾脏疾病的研究仅仅局限于商陆提取物（水煎剂、醇浸膏）或活性成分商陆皂苷甲（EsA），对于商陆炮制后对肾脏疾病的作用却未见有报道。

阿霉素诱导的肾病模型与临床上人肾病综合征的病理过程和症状极为相似，表现为高尿蛋白、血清高肌酐、高尿素氮、高血脂和低蛋白。该模型特征明显、病变稳定、操作简单、重复性好，普遍受到国内外科研人员的认可[5-6]。本实验采用一次性尾静脉注射盐酸阿霉素的方法建立肾病模型，观察商陆炮制（醋炙、醋煮、清蒸、水煮）前后对模型大鼠肾脏病变的改善作用，并通过实时荧光定量聚合酶链式反应和免疫组织化学的方法比较转化生长因子-β 在各组大鼠肾脏组织中的表达，初步探究商陆及其炮制品治疗肾病的作用机制。

1 材料

TGL-20B 型离心机（上海安亭科学仪器厂），Ultra-3660 型紫外分光光度计（北京普源精电科技有限公司），DNM-9602 型酶标仪（北京普朗新技术有限公司），7500 型实时荧光定量聚合酶链式反应（Real-time PCR）扩增仪（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），CX23LEDRFS1C 型生物显微镜（日本奥林巴斯公司）；Fresco17 型台式高速冷冻离心机，1316 型生物安全柜和 UltiMate-3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo 公司）。

商陆药材购自安徽亳州药材市场，经山西中医药大学张朔生教授鉴定为商陆科植物商陆 *Phytolacca acinosa* 的干燥根；将商陆生品拣去杂质，大小分档，用淋润法软化药材，剪成条状，晾干，得净制品，备用；取商陆生品 500 g，加醋水 300 mL（水 210 mL + 米醋 90 mL），拌匀，闷润至透，文火炒至微干，取出晾干，得醋炙品，备用；取商陆生品 500 g，加醋水 1 L（水 700 mL + 米醋 300 mL），拌匀，闷润至透，文火加热，煮至醋液蒸干，取出晾干，得醋煮品，备用；取商陆生品 500 g，加水 1 L，文火加热，待液体被煮干，取出，晾干，得水煮品，备用；取商陆生品 500 g，加入清水 300 mL，拌匀，闷润至透，置蒸笼内，加热蒸 30 min，取出，晾干，得清蒸品，备用。盐酸阿霉素（北京百灵威科技有限公司，批号 LL90P12），商陆皂苷甲（EsA）对照品（成都普菲德生物技术有限公司，批号 140619，纯度 HPLC≥90%）；总胆固醇（TC），尿素氮（BUN），总蛋白（TP），血清肌酐（SCr），白蛋白（Alb），尿蛋白（UP）试剂盒均购自生工生物工程（上海）股份有限公司，批号分别为 AD170508，AD170509，AD170506，AD170429，AD170428，AD170423；RNA 快速提取试剂盒（批号 20171120）和引物合成均由北京艾德莱生物科技有限公司提供；兔抗鼠转化生长因子-β（TGF-β）一抗（批号 BA0131），SABC 试剂盒（批号 SA1022，包含羊抗兔二抗），DAB 显色液（批号 AR1022），水溶性封片剂（批号 AR1018），苏木素（批号 AR0005）均购自武汉博士德生物工程有限公司；水为自制双蒸水，

注射用生理盐水(石家庄四药有限公司,批号1508273203)。

SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,体质量 180～220 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。经山西中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 SXZYYDXLL078。

2 方法与结果

2.1 药液的制备

2.1.1 商陆及其炮制品提取液　将商陆生品及各炮制品分别粉碎,过三号筛;取生品粉末 15 g,置烧杯中,加水 150 mL,超声提取 2 h,于 8 000 r·min^{-1} 离心 5 min,取上清液。药渣再加水 120 mL,重复操作 1 次,合并 2 次上清液,抽滤,减压浓缩至 0.1 g·mL^{-1},得商陆生品水提取液,备用[3]。依上述方法,分别得商陆醋炙品、商陆醋煮品、商陆水煮品、商陆清蒸品水提取液。均减压浓缩成浸膏,采用 HPLC-ELSD 测定浸膏中 EsA 的含量,Thermo Hypersil Gold 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相选择甲醇-0.4% 冰乙酸溶液(70∶30),流速设定1.0 mL·min^{-1},进样量 10 μL[1]。结果商陆生品、醋炙品、醋煮品、水煮品、清蒸品中 EsA 质量分数分别为 57.84,51.00,46.67,54.07,53.01 mg·g^{-1}。

2.1.2 盐酸阿霉素溶液　取盐酸阿霉素粉末 150 mg,加生理盐水 20 mL,超声使其完全溶解,配制成7.5 g·L^{-1}盐酸阿霉素溶液,置于 4 ℃冰箱中冷藏备用。

2.1.3 EsA 溶液　取 EsA 粉末 125 mg 于 25 mL 量瓶中,加适量生理盐水超声使完全溶解并定容,配制质量浓度为 5 g·L^{-1}的 EsA 溶液,置于 4 ℃冰箱中冷藏备用。

2.2 数据处理方法

应用 SPSS 19.0 软件对实验数据进行统计学处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 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。

2.3 商陆及其炮制品对阿霉素肾病大鼠生化指标的影响

2.3.1 分组、造模及给药　80 只 SD 大鼠随机平均分为 8 组,分别为 EsA 组、空白组、模型组、生品组、醋炙组、醋煮组、水煮组和清蒸组,每组 10 只大鼠。除空白组外,其他各组大鼠尾静脉注射盐酸阿霉素(7.5 mg·kg^{-1}),空白组大鼠尾静脉注射等体积的生理盐水溶液。于尾静脉注射次日开始以 1 g·kg^{-1}的剂量灌胃商陆及其不同炮制品水提取液,空白组给予等量的生理盐水溶液,EsA 组腹腔注射商陆皂苷甲(50 mg·kg^{-1}),连续给药 1 周。

2.3.2 生化指标检测　实验第 8 天末次给药 1 h 后,将各组大鼠以 10% 水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,自然凝固,3 000 r·min^{-1}离心 15 min,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中 TC,BUN,TP,SCr 和 Alb 的含量,具体步骤参考试剂盒说明书,见表 1。实验第 7 天灌胃结束后,将大鼠置于代谢笼中饲养,收集 24 h 尿液,3 000 r·min^{-1}离心 15 min,取上清,采用 ELISA 测定尿液中 UP 的含量,具体步骤参考试剂盒说明书。见表 1。

表 1　商陆及其不同炮制品对阿霉素肾病模型大鼠相关生化指标的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1　Effect of Phytolaccae Radix and its processed products on biochemical indexes of rats with doxorubicin-induced nephropathy model ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/g·kg^{-1}	TP/g·L^{-1}	Alb/g·L^{-1}	BUN/μmol·L^{-1}	TC/μmol·L^{-1}	SCr/μmol·L^{-1}	UP/g·L^{-1}
空白	-	50.37±1.27$^{3)}$	34.75±0.76$^{3)}$	5.70±0.25$^{3)}$	1.39±0.13$^{3)}$	26.75±1.49$^{3)}$	1.34±0.30$^{3)}$
模型	-	43.42±1.47$^{1)}$	30.22±1.42$^{1)}$	8.86±0.76$^{1)}$	2.94±0.29$^{1)}$	33.25±5.20$^{1)}$	1.76±0.30$^{1)}$
EsA	0.05	46.13±1.29$^{3)}$	31.81±0.55	9.09±1.78	1.32±0.21$^{3)}$	30.62±3.62	0.93±0.11$^{3)}$
生品	1.00	45.37±3.27	31.13±2.05	7.05±1.03$^{3)}$	1.94±0.34$^{3)}$	31.25±4.20	1.74±0.26
水煮	1.00	45.57±1.59	31.72±1.15	6.81±0.81$^{3)}$	2.42±0.34$^{3)}$	31.00±2.39	1.33±0.22$^{3)}$
清蒸	1.00	48.77±5.96$^{3)}$	32.36±3.70$^{3)}$	6.77±0.65$^{3)}$	2.13±0.37$^{3)}$	35.75±6.84	1.62±0.28
醋煮	1.00	46.65±1.29$^{3)}$	32.22±0.94$^{3)}$	6.64±0.95$^{3)}$	1.99±0.34$^{3)}$	30.12±3.60	1.17±0.17$^{3)}$
醋炙	1.00	48.79±2.53$^{3)}$	33.65±2.00$^{3)}$	6.07±0.75$^{3)}$	1.83±0.37$^{3)}$	27.50±2.39$^{3)}$	1.19±0.10$^{3)}$

注:与空白组比较$^{1)}$ $P<0.05$, $^{2)}$ $P<0.01$;与模型组相比$^{3)}$ $P<0.05$, $^{4)}$ $P<0.01$(表 2 同)。

由表 1 可知,与空白组比较,模型组大鼠血清 TP 和 Alb 显著降低($P<0.05$),血清 BUN,SCr 和

TC 含量显著升高($P<0.05$),尿中 UP 含量显著升高($P<0.05$),提示造模成功。与模型组比较,清蒸组、醋炙组和醋煮组大鼠血清 TP 和 Alb 含量显著升高($P<0.05$),血清 BUN 和 TC 含量显著降低($P<0.05$);水煮组大鼠血清 BUN 和 TC 含量显著降低($P<0.05$),尿液中 UP 的含量显著降低($P<0.05$);EsA 组大鼠血清 TC 和尿液中 UP 的含量显著降低($P<0.05$),血清 TP 含量显著升高($P<0.05$);生品组大鼠血清 BUN 和 TC 的含量显著降低($P<0.05$)。仅醋炙组大鼠血清 SCr 含量较模型组显著降低($P<0.05$)。

2.4 商陆及其炮制品对阿霉素肾病大鼠肾脏组织 TGF-β 表达的影响

2.4.1 Real-time PCR 测定肾脏 TGF-β mRNA 的相对表达　取血后,大鼠脱颈处死。解剖摘取肾脏,生理盐水清洗,存放于液氮中。根据 RNA 快速提取试剂盒说明书提取各组大鼠肾脏组织中的总 RNA。TGF-β 上、下游引物分别为 5′-ATTCCTGGCGTTACCTTGG-3′, 5′-AGCCCTGTATTCCGTCTCCT-3′。β-肌动蛋白(β-actin)上、下游引物引物为 5′-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3′, 5′-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3′。根据逆转录试剂盒和扩增试剂盒说明书进行逆转录和扩增。反应条件为 94 ℃预变性 3 min,94 ℃变性 10 s,60 ℃延伸 34 s,共 40 个循环。反应总体系 25 μL。利用基因相对定量法($2^{-\Delta\Delta C_t}$)计算 mRNA 的相对表达。见表 2。

表 2　商陆及其不同炮制品对阿霉素肾病模型大鼠肾脏组织 TGF-β mRNA 表达的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2　Effect of Phytolaccae Radix and its processed products on relative expression of TGF-β mRNA in renal tissue of rats with doxorubicin-induced nephropathy model($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg^{-1}	TGF-β
空白	-	1.07±0.39
模型	-	5.25±1.75$^{2)}$
EsA	0.05	4.19±0.94
生品	1	4.23±0.87
水煮	1	4.11±0.57
清蒸	1	3.12±0.86$^{3)}$
醋煮	1	3.07±0.52$^{4)}$
醋炙	1	2.14±0.75$^{4)}$

由表 2 可知,与空白组比较,模型组大鼠肾脏 TGF-β 的表达显著升高($P<0.01$)。与模型组相比,生品组、醋炙组、醋煮组、水煮组、清蒸组和 EsA 组大鼠肾脏组织 TGF-β 的表达均呈现不同程度的降低;其中醋炙组、醋煮组和清蒸组大鼠肾脏组织 TGF-β 的表达显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),但与空白组比较 TGF-β 表达仍然较高($P<0.05$, $P<0.01$);生品组、水煮组和 EsA 组大鼠肾脏组织 TGF-β 表达没有显著性改变。

2.4.2 免疫组织化学法测定肾脏组织 TGF-β 蛋白的表达　将各组大鼠的肾脏组织用 10% 甲醛固定,脱水、石蜡包埋、切片,切片厚度 0.4 μm。石蜡切片经二甲苯脱蜡,不同体积分数乙醇梯度水化,3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶,0.1 mol·L^{-1} 枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)进行抗原修复,5% 牛血清白蛋白(BSA)封闭液封闭,滴加一抗(1∶50),4 ℃孵育过夜,按照 SABC 试剂盒说明书滴加二抗,37 ℃孵育 20 min,DAB 显色,苏木素复染,封片剂封片,观察组织染色。见图 1。

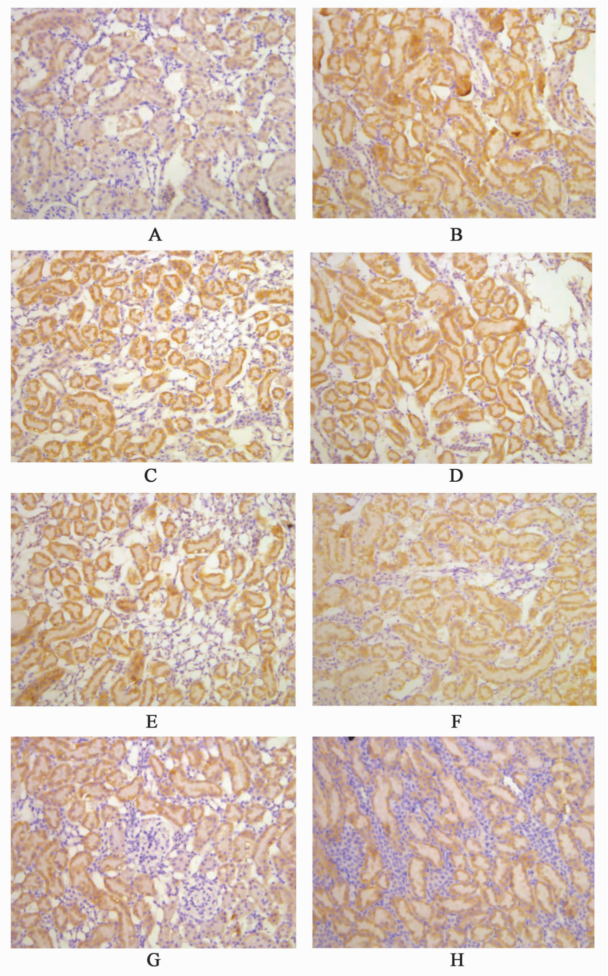
由图 1 可知,空白组大鼠肾脏组织 TGF-β 低表达,免疫组化阳性着浅黄色。与空白组比较,模型组大鼠肾脏组织 TGF-β 表达显著升高,着棕黄色。商陆生品、商陆炮制品和 EsA 均能不同程度的降低肾脏组织 TGF-β 的表达,其中醋炙组、醋煮组和清蒸组大鼠肾脏组织 TGF-β 表达显著降低,着浅黄色。水煮组、生品组和 EsA 组大鼠肾脏组织 TGF-β 表达与模型组比较略有降低,但差异不显著,着深黄色。

3　讨论

本研究结果表明商陆生品、商陆炮制品(醋炙、醋煮、清蒸、水煮)和 EsA 均能不同程度的改善阿霉素肾病模型大鼠的症状。其中醋炙品作用最强,可同时降低血清 BUN, SCr, TC,降低尿液 UP 和升高血清 Alb 和 TP 的含量。综合比较,商陆及其炮制品对肾病治疗作用排序依次为商陆醋炙品 > 商陆醋煮品 > 商陆清蒸品 > EsA ≈ 商陆水煮 > 商陆生品。该研究结果与薛非非等[3]关于商陆醋炙后利尿作用增强的研究结果相符。

TGF-β 是一个多功能细胞因子,主要分布于肾脏组织,具有多重生物学效应,如参与细胞增殖、分化和凋亡等。MENG 等[7]研究指出,肾脏疾病发生时多伴有 TGF-β 表达增加。TGF-β 可作为肾脏纤维化病变的标志性指标。本研究结果表明阿霉素肾病模型大鼠肾脏组织 TGF-β 表达显著增加,而醋炙商陆、醋煮商陆和清蒸商陆可显著降低肾脏组织 TGF-β 的表达。由此可推断商陆可能通过抑制肾脏组织的 TGF-β 表达来发挥肾脏保护作用。

EsA 是商陆中含量最高的皂苷类成分,与商陆



A. 空白组;B. 模型组;C. EsA 组;D. 生品组;E. 水煮组;F. 清蒸组;G. 醋炙组;H. 醋煮组

图 1 商陆及其不同炮制品对阿霉素肾病模型大鼠肾脏组织 TGF-β 蛋白表达的影响(免疫组化,×100)

Fig. 1 Effect of Phytolaccae Radix and its processed products on TGF-β protein expression in renal tissue of rats with doxorubicin-induced nephropathy model(IHC,×100)

具有相似的药理活性。国内外有关 EsA 治疗肾脏疾病的研究多有报道[8-10]。但关于 EsA 是否为商陆治疗肾脏疾病的唯一物质基础尚不确定,本研究结果发现 EsA 确有治疗肾病的作用,但商陆各品种治疗肾病的作用与其 EsA 含量并无依赖性关系。醋炙商陆肾脏保护作用最强,但 EsA 含量却不是最高。由此说明商陆治疗肾脏疾病的物质基础并非仅有 EsA,结合贾金萍[11]的研究结果,推测商陆发挥肾保护作用的活性部位为生物碱类与皂苷类的混合物。

商陆为峻下逐水药,历代医家多用商陆治疗水肿疾病。但目前临床上水肿治疗多采用化药利尿剂,利尿剂长期使用可导致低血容量、酸碱失衡以及电解质紊乱等副作用。中医药治疗水肿显示出了独特的优势。因此,对商陆物质基础、体内过程和作用机制的深入研究非常有意义,可为商陆的临床应用提供理论依据。

[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] 李坤,崔楠楠,张朔生,等. 商陆皂苷甲对水负荷大鼠肾脏 AQP2 及 AQP4 表达的影响[J]. 中药材,2015,38(8):1685-1689.

[3] 薛非非,马俊楠,张朔生,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(9):1-5.

[4] 王鹏程,王秋红,匡海学,等. 商陆化学成分及药理作用和临床应用研究进展[J]. 中草药,2014,45(18):2722-2731.

[5] Turnberg D, Lewis M, Moss J, et al. Complement activation contributes to both glomerular and tubulointerstitial damage in Adriamycin Nephropathy in mice[J]. J Immunol,2006,177(6):4094-4102.

[6] 杨芳,何泽云. 禾肾丸对阿霉素肾病大鼠蛋白尿及肾组织 nephrin 蛋白表达影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(9):158-163.

[7] MENG X M, HUANG X R, Chung A C, et al. Smad2 protects against TGF-β/Smad3-mediated renal fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol,2010,21(9):1477-1487.

[8] MA H L,ZHANG X G,ZHANG X Z,et al. The effect of esculentoside A on lupus nephritis-prone BXSB mice[J]. Arch Med Sci,2013,9(2):354-360.

[9] 马华林,张欣洲,张祥贵. 商陆皂苷甲对 BXSB 狼疮性肾炎小鼠的治疗作用[J]. 广东医学,2011,32(12):1540-1542.

[10] 鞠佃文,郑钦岳,曹雪涛,等. 商陆皂苷甲对大鼠 Heymann 肾炎的治疗作用及对细胞因子的影响[J]. 药学学报,1999,34(1):9-12.

[11] 贾金萍. 中药商陆利尿活性部位的初步研究[D]. 太原:山西中医药大学,2003.

[责任编辑 刘德文]