

实验研究

不同因素对大黄泻下与止泻双向调节效应的影响

刘春芳¹ 郑燕芳^{1,2} 王 慧^{1,2} 谭淑芳¹ 刘亮亮¹ 林 娜¹

(1 中国中医科学院中药研究所,北京,100700; 2 福建中医药大学,福州,350108)

摘要 目的:观察不同条件对大黄泻下和止泻双向调节效应的影响。方法:采用正常 ICR 小鼠、复方地芬诺酯复制便秘小鼠模型和腹泻小鼠模型,造模 2 h 后各给药组分别以不同剂量的生大黄细粉、不同炮制品(生大黄、熟大黄和大黄炭)和不同时间煎煮而成的生大黄粗粉灌胃给药 1 次,而正常和模型组则给予等体积的生理盐水,观察各组小鼠给药后 6 h 内的排便总数、排便指数和腹泻指数。结果:1)不同给药剂量:0.2 g/kg 生大黄和 0.67~3 g/kg 大黄炭对腹泻小鼠有止泻作用,0.8 g/kg 生大黄和 5 g/kg 大黄炭能明显加重腹泻。2)不同炮制品:当生大黄剂量大于等于 0.72 g/kg 时能使正常小鼠泻下,大于等于 1.8 g/kg 时使便秘小鼠通便,0.8 g/kg 时加重腹泻小鼠腹泻;0.67~3 g/kg 大黄炭和 3 g/kg 熟大黄对腹泻小鼠均有止泻作用。3)不同煎煮时间:1.5 g/kg 生大黄粗粉在 2~10 min 内对正常和便秘小鼠的泻下作用随煎煮时间延长而逐渐升高,在 10~180 min 内随煎煮时间延长泻下作用强度逐渐减弱,其中,煎煮 10 min 时泻下作用最强,180 min 时最弱。结论:机体的状态和药物的不同剂量、炮制方法和煎煮时间均可影响大黄的泻下与止泻的双向调节效应。

关键词 大黄;泻下;止泻;双向调节

The Effect of Various Conditions on the Diarrhea and Antidiarrhea Function of Rhubarb

Liu Chunfang¹, Zheng Yanfang^{1,2}, Wang Hui^{1,2}, Tan Shufang¹, Liu Liangliang¹, Na Lin¹

(1 Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2 Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

Abstract **Objective:** To investigate conditions that affect the activities of diarrhea and antidiarrhea of rhubarb. **Methods:** Normal ICR mice, magnesium sulfate-induced diarrhoeal mice and diphenoxylate-induced constipated mice were used. Raw rhubarb with different dosages, processed methods and different decoction times were administrated to mice 2h after the diarrhoea and constipation models were induced. **Results:** 1) Different dosage: Raw rhubarb had antidiarrheal effect at the dose of 0.20 g/kg and significantly worsened diarrhea at the dose of 0.80 g/kg; rhubarb charcoal had antidiarrheal effect at the doses of 0.67-3.00 g/kg, and significantly worsened diarrhea at the dose of 5.00 g/kg. 2) Different processing method: Raw rhubarb had laxative effect on normal mice with the dose of above 0.72 g/kg, on constipation mice at the dose of above 1.80 g/kg, and on diarrhea mice at the dose of 0.80 g/kg; while rhubarb charcoal 0.67-3.00 g/kg and cooked rhubarb 3.00 g/kg had antidiarrheal effect on diarrhea mice. 3) Different decoctioning length: Raw rhubarb showed the strongest laxative effect at the decoction time of 10min, and the weakest laxative effect at 180min. **Conclusion:** The diarrheal and antidiarrheal effect of rhubarb act to conditions such as different physiological and pathological conditions, processing methods, dosages and decoction time.

Key Words Aquaporin; Rhubarb; Diarrheal effect; Antidiarrheal effect

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.021

中药双向调节作用是中医药治疗疑难病症的优势所在,在临床和科研中已经引起广泛的关注。大黄是中医临床上最常用、最重要的中药之一,功擅泻下攻积、清热泻火和凉血解毒,临床运用时尚具有泻下与止泻、祛邪与补益、活血与止血等多种双向调节作用^[1],其中尤以前者为突出。为了进一步指导临床的合理应用,本研究拟通过复制经典的便秘和腹

泻小鼠模型,观察不同药物剂量、不同炮制品和不同煎煮时间条件下对大黄泻下与止泻双向调节效应的干预影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 生大黄:生大黄药材购于青海省玉树,经中国中医科学院中药研究所胡世林教授鉴定为掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)的干燥根及根茎。

熟大黄和大黄炭:生大黄药材经中国中医科学院中药研究所炮制研究室按照 2010 版《中华人民共和国药典》方法制备而得。大黄粉末制备,各炮制品用粉碎机粉碎,过 200 目筛,临用前用 60 ℃ 温水配制成所需浓度的混悬液,将小鼠每千克体重的给药总量,混悬于 20.0 mL 蒸馏水中,灌胃量为 0.2 mL/kg。大黄粗粉的制备,大黄经粉碎后,过 20~40 目筛,在 98 ℃ 水浴中煎煮 2、5、10、30、60、120 或 180 min,备用。

健康 ICR 小鼠,雌雄各半,体重 19~21 g,每组 8 只,由北京大学医学部实验动物科学部提供(许可证号:SCXK(京)-2006-0008),适应性喂养 2 d,饲养环境:温度 20~25 ℃,湿度 50%~60%,实验前禁食 12 h。

1.2 方法 正常小鼠:分正常组,生大黄细粉不同剂量给药组(0.16,0.27,0.44,0.72,1.19,1.95 g/kg),大黄炭细粉不同剂量给药组(0.15,0.25,0.41,0.67,1.1,1.8,3.5 g/kg),1.5 g/kg 生大黄粗粉不同水浴时间给药组(0,2,5,10,30,60,120,180 min)。除正常对照组给予生理盐水灌胃,其余各给药组均给予相应浓度的药物混悬液,然后将各小鼠单独放入底下铺有白色滤纸的代谢笼中观察,记录连续 6 h 内每只小鼠的排便总数、干便数、湿便数和稀便级。

地芬诺酯致便秘小鼠:分正常组,模型组,生大黄细粉不同剂量给药组(0.15,0.25,0.41,0.67,1.1,1.8,3 g/kg),1.5 g/kg 生大黄粗粉不同水浴时间给药组(0,2,5,10,30,60,120,180 min)。除正常组给予生理盐水灌胃,其余各组给予 0.025 g/kg 复方地芬诺酯灌胃造便秘模型,2 h 后,正常和模型给予生理盐水灌胃,其余各给药组均给予相应浓度的药物混悬液,然后将各小鼠单独放入底下铺有白色滤纸的代谢笼中观察,记录连续 6 h 内每只小鼠的排便总数。

硫酸镁致腹泻小鼠:分正常组,模型组,生大黄细粉不同剂量给药组(0.05,0.08,0.12,0.2,0.31,0.5,0.8 g/kg),熟大黄细粉不同剂量给药组(0.15,0.25,0.41,0.67,1.1,1.8,3 g/kg),大黄炭细粉不同剂量给药组(0.15,0.25,0.41,0.67,1.1,1.8,3.5 g/kg),0.2 g/kg 生大黄粗粉不同水浴时间给药组(0,2,5,10,30,60,120,180 min)。除正常组给予生理盐水灌胃,腹泻模型组给予硫酸镁水溶液 2 g/kg 灌胃,2 h 后除正常和模型给予生理盐水灌胃,其余各给药组均给予相应浓度的药物混悬液,然后将各小鼠单独放入底下铺有白色滤纸的代谢笼中观察,记录连续 6 h 内每只小鼠的排便总数、干便数、湿便

数、和稀便级。

观察指标:排便总数:计算小鼠给药后 6 h 的总排便粒数;稀便级:以粪便在滤纸上呈水印为稀便,稀便污染滤纸形成污迹面积的大小定级;分为四级,标准:级数(污染直径 cm):1(小于 1 cm);2(1~1.9 cm);3(2~3 cm);4(大于 3 cm);统计时先逐个统计每一堆稀便的级数,然后将该鼠所有稀便级数相加除以稀便次数得稀便的平均级数,按照下列公式计算腹泻指数:腹泻指数=稀便率×稀便级数=(稀便数/排便总数)×稀便级数;排便指数:根据粪便性状进行分级,正常粪便为 1,半固体粪便为 2,水样粪便为 3,按照下列公式计算排便指数。排便指数=1×正常粪便数+2×半固体粪便数+3×水样粪便数

数据统计分析方法:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS 16.0 进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量生大黄细粉对正常、便秘和腹泻小鼠排便的影响

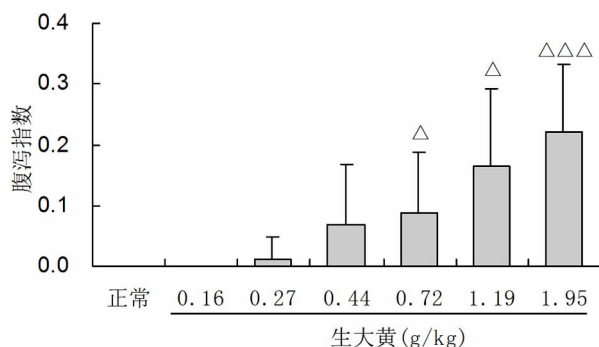


图 1 生大黄细粉对正常小鼠腹泻指数的影响

注:与正常组比较:Δ $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$ 。

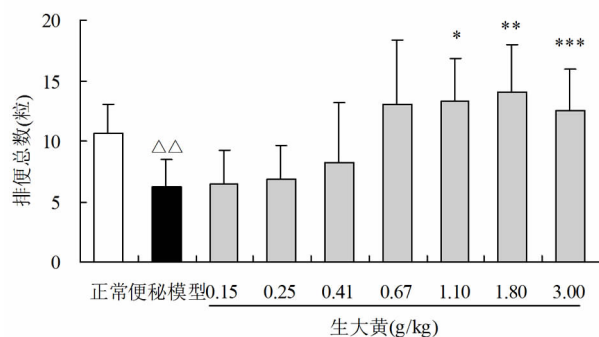


图 2 生大黄细粉对地芬诺酯所致便秘小鼠排便总数的影响

注:与正常组比较,ΔΔ $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

2.1.1 生大黄细粉对正常小鼠的泻下作用 如图 1 所示,生大黄≤0.16 g 剂量时对正常小鼠腹泻指数

无明显影响,0.27 g/kg 剂量时开始出现泻下效应,且随剂量增加腹泻指数升高明显,0.72 ~ 1.95 g/kg 剂量时腹泻指数与正常组相比差异显著 ($P < 0.05$),提示 0.72 ~ 1.95 g/kg 生大黄对正常小鼠有致泻作用。

2.1.2 生大黄细粉对便秘小鼠的泻下作用 如图2所示,与正常组相比,0.025 g/kg 复方地芬诺酯所致便秘模型小鼠的排便总数明显减少 ($P < 0.01$);与模型组相比,0.41 ~ 3 g/kg 的生大黄排便总数随剂量增大而升高,且 1.80 ~ 3 g/kg 升高显著 ($P < 0.05$),提示 1.80 ~ 3 g/kg 生大黄对便秘小鼠具有通便作用。

2.1.3 生大黄细粉对腹泻小鼠的止泻和加重腹泻作用 正常组小鼠没有腹泻,腹泻指数为 0,硫酸镁造模小鼠腹泻率为 100%,腹泻指数较正常组显著升高 ($P < 0.001$);与模型组相比,0.05 ~ 0.2 g/kg 生大黄具有降低腹泻小鼠腹泻指数的趋势,且 0.2 g/kg 降低作用显著 ($P < 0.05$),0.31 ~ 0.8 g/kg 的生大黄具有升高腹泻小鼠腹泻指数的趋势,且 0.8 g/kg 升高作用显著 ($P < 0.05$),提示生大黄小剂量(0.2 g/kg)对腹泻小鼠有止泻作用,大剂量(0.8 g/kg)反而加重腹泻。见图3。

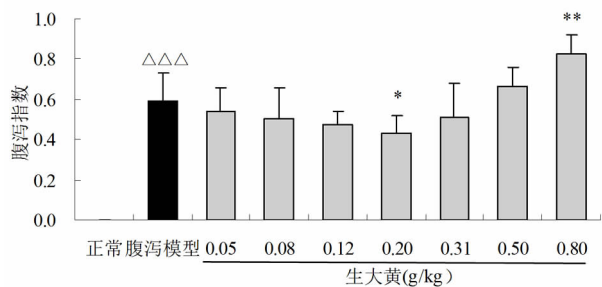


图3 生大黄细粉对硫酸镁所致腹泻小鼠腹泻指数的影响

注:与正常组比较,△△△ $P < 0.001$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

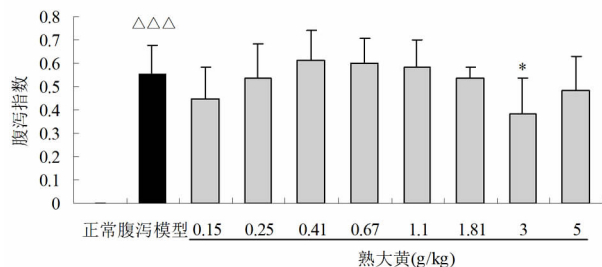


图4 熟大黄细粉对硫酸镁所致腹泻小鼠腹泻指数的影响

注:与正常组比较,△△△ $P < 0.001$;与模型组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 不同剂量熟大黄细粉对腹泻小鼠排便的影响

如图4所示,正常组小鼠没有腹泻,腹泻指数为 0,硫酸镁所致腹泻小鼠腹泻指数较正常组显著升高 ($P < 0.001$);与模型组相比,0.15 ~ 1.81 g/kg 熟大黄对腹泻小鼠腹泻指数没有显著影响,3 g/kg 则显著降低腹泻指数 ($P < 0.05$),而 5 g/kg 又没有明显影响。提示熟大黄 3 g/kg 对腹泻小鼠具有止泻作用。

2.3 不同剂量大黄炭细粉对正常和腹泻小鼠排便的影响

2.3.1 大黄炭细粉对正常小鼠无明显影响 如图5所示,0.15 ~ 5 g/kg 的大黄炭对正常小鼠排便没有明显影响,提示该剂量下的大黄炭对正常小鼠不具有泻下和止泻的作用。基于此结果,我们推测其对便秘小鼠可能也无通便作用,所以没有考察大黄炭粉末对便秘小鼠排便的影响。

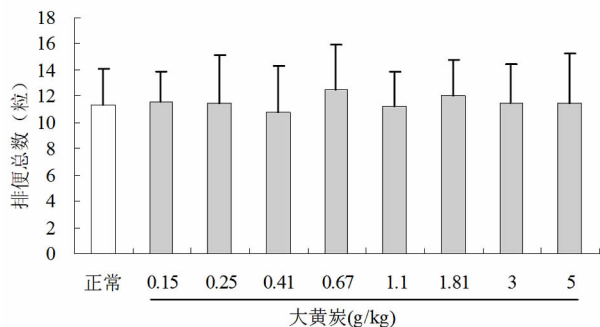


图5 大黄炭细粉对正常小鼠排便总数的影响

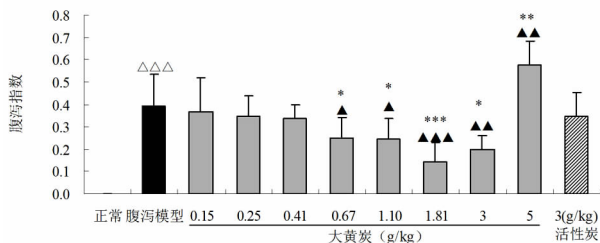


图6 大黄炭细粉对硫酸镁所致腹泻小鼠腹泻指数的影响

注:与正常组比较,△△△ $P < 0.001$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与活性炭 3 g/组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$ 。

2.3.2 大黄炭细粉对腹泻小鼠的泻下和止泻效应

如图6所示,正常组小鼠没有腹泻,腹泻指数为 0,硫酸镁所致腹泻小鼠腹泻指数较正常组显著升高 ($P < 0.001$);与模型组相比,小剂量(0.67 ~ 3 g/kg)大黄炭显著降低硫酸镁所致腹泻模型小鼠腹泻指数 ($P < 0.05$),大剂量(5 g/kg)反而显著升高腹泻指数 ($P < 0.01$)。因炭末具有收敛活性,为了排除大黄炭的这一作用,我们对腹泻小鼠给予活性炭进行对比研究,结果显示活性炭粉末(3 g/kg)组的腹泻

指数与模型组相比没有明显差异,提示 3 g/kg 的大黄炭对腹泻小鼠的止泻作用是特异性的,而非炭的收敛活性所致。

2.4 不同煎煮时间的生大黄粗粉对正常、便秘和腹泻小鼠排便的影响

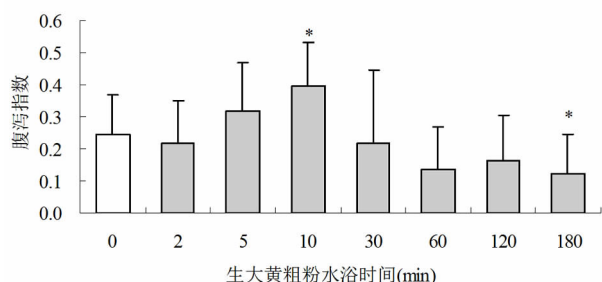


图7 不同煎煮时间的生大黄粗粉对正常小鼠腹泻指数的影响

注:与 0 min 比较, * $P < 0.05$ 。

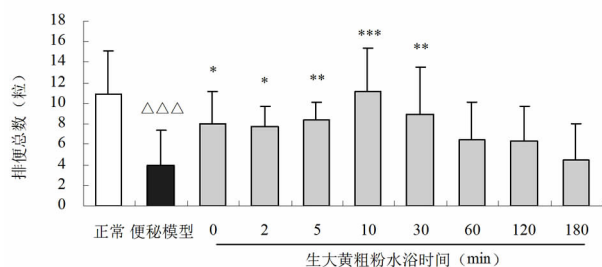


图8 不同煎煮时间的生大黄粗粉对便秘小鼠排便的影响

注:与正常组比较, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

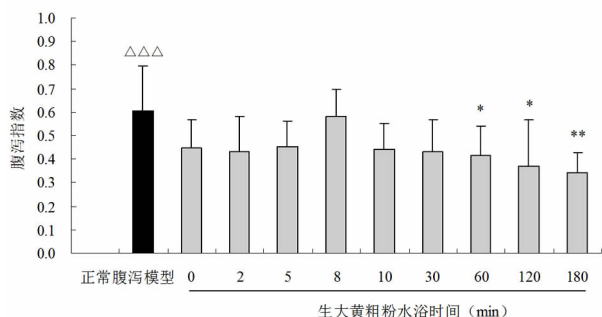


图9 不同煎煮时间的生大黄粗粉对腹泻小鼠排便的影响

注:与正常组比较, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

2.4.1 生大黄粗粉对正常小鼠的泻下作用 如图7所示, 1.5 g/kg 生大黄粗粉(过 20 ~ 40 目)在 98 ℃ 水浴中煎煮 2 ~ 180 min 内,对正常小鼠的腹泻指数呈现先升高(2 ~ 10 min)后降低(10 ~ 180 min)的双向趋势;与 0 min 相比,煎煮 10 min 腹泻指数显著升高($P < 0.05$),提示泻下作用最强,60 ~ 180 min 腹泻指数降低,且 180 min 降低作用显著($P < 0.05$),

提示泻下作用强度降低;而煎煮 2 min 和 30 min 的腹泻指数与 0 min 相近,提示此时与没有直接给药的作用强度相似。

2.4.2 生大黄粗粉对便秘小鼠的泻下作用 根据前期的生大黄粉末 0.2 g/kg 对腹泻小鼠具有止泻作用,所以本实验的生大黄粗粉也选择该剂量进行实验。如图8所示, 1.5 g/kg 生大黄粗粉(过 20 ~ 40 目)在 98 ℃ 水浴中煎煮 0 ~ 180 min 内,对便秘小鼠的腹泻指数呈现先升高(0 ~ 10 min)、后降低(10 ~ 180 min)的双向趋势。与模型相比,煎煮 0 ~ 30 min 内腹泻指数均升高($P < 0.05$),煎煮 10 min 升高最显著($P < 0.001$),提示煎煮 0 ~ 30 min 内均有通便作用,且煎煮 10 min 作用最强,而煎煮 60 ~ 180 min 的腹泻指数比模型组升高但没有统计学意义,提示此时大黄已经没有明显的通便作用。

2.4.3 生大黄粗粉对腹泻小鼠的止泻作用 根据前面结果生大黄粉末 0.2 g/kg 对腹泻小鼠具有止泻作用,故本实验中生大黄粗粉也选择该剂量进行实验。结果如图9所示,与硫酸镁所致腹泻模型组相比, 0.2 g/kg 生大黄粗粉(过 20 ~ 40 目)经 98 ℃ 水浴煎煮 0 ~ 180 min 内,对腹泻小鼠的腹泻指数总体呈现降低的趋势,其中,60 ~ 180 min 腹泻指数最低($P < 0.05$),提示 0.2 g/kg 生大黄粗粉对腹泻小鼠在煎煮 0 ~ 180 min 内表现出止泻的作用趋势,且在煎煮 60 ~ 180 min 时的止泻作用明显。

3 讨论

大黄发挥双向调节作用的影响因素诸多,机制复杂,目前尚未阐明。根据文献报道降低大黄中鞣质的含量可增强其泻下作用,而降低蒽醌含量和升高鞣质含量则增强其止泻的作用^[2-3]。肖小河等也曾通过动物实验报道大黄的泻下与止泻的双向调节作用,并发现蒽醌和鞣质可能是其发挥这一双向调节作用的物质基础^[4]。为了更全面了解大黄泻下与止泻效应的影响因素和条件,本实验拟从药物的剂量、炮制方法和煎煮时间等方面进行观察。

在 2002 版侯家玉^[5]主编的《中药药理学》教材中,中药的双向调节作用定义为:某一中药既可使机体从亢进状态向正常转化,也可使机体从功能低下状态向正常转化,因机体所处的病理状态不同而产生截然相反的药理作用,最终使机体达到平衡状态。本实验中,我们观察到生大黄不仅对正常和便秘小鼠有泻下作用,对腹泻小鼠也有止泻作用(表1),提示了生大黄在不同的机体状态下具有泻下与止泻的双向调节作用。

中药的不同剂量能够表现出不同甚至相反的作用^[6-8]。本实验中,我们观察到小剂量生大黄对腹泻小鼠有止泻作用,而大剂量却加重腹泻程度,大黄炭的作用也相似(表1)。提示在同一机体状态下,生大黄和大黄炭通过剂量变化从而发挥泻下和止泻的双向调节效应,这与临床报道的9~15 g 大黄表现为泻下作用、1 g 以下则止泻的用药剂量规律相符^[9]。已知大黄中具有止泻作用的鞣质类成分的含量较高(10%~30%)而蒽醌类成分含量低(3%~5%),因此,研究者推测小剂量时,其所溶出的鞣质类成分已达到有效剂量,而泻下类的蒽醌类成分尚未达到有效剂量,故表现出止泻作用;大剂量时,蒽醌类成分达到了有效剂量,掩盖了鞣质的止泻作用,故表现出泻下作用^[9-10]。然而,本实验结果发现不同剂量的熟大黄对腹泻小鼠没有表现出双向调节作用。此外,我们前期实验发现熟大黄3 g/kg 和5 g/kg 时对正常小鼠无明显影响^[11],因此,我们推测其对便秘小鼠可能也没有明显影响,所以本实验没有考察不同剂量的熟大黄对便秘小鼠影响。

已有研究学者发现不同的炮制方法能使中药药性和中药成分的质和量发生改变,从而产生不同甚至相反的作用^[6-8]。本实验中,我们观察到生大黄能使正常小鼠泻下,对便秘小鼠有明显通便作用,还能加重腹泻小鼠的腹泻程度;而大黄炭和熟大黄均能抑制小鼠腹泻(表1)。提示炮制改变了大黄的药性,使大黄具有泻下与止泻的双向调节效应。熟大黄经炮制后总蒽醌和结合型蒽醌的含量较生大黄明显下降,游离型蒽醌的含量却较生大黄明显升高,故没有表现出泻下作用;大黄炒炭后结合型蒽醌绝大部分被破坏,而鞣质类成分仅部份被破坏,故大黄炭表现出收敛止泻作用^[12-14]。同时,本实验中,我们还发现0.2 g/kg 剂量的生大黄粗粉在不煎煮的条件下对腹泻小鼠没有明显的止泻作用,而相同剂量的生大黄细粉不煎煮对腹泻小鼠却有明显的止泻作用,原因可能为相同条件下大黄粗粉中的有效成分溶出少,而大黄细粉中溶出的有效成分多,故相同剂量下的大黄细粉效价高于大黄粗粉。提示,在炮制过程中,大黄颗粒的粗细也可能是影响其发挥药效的因素之一。

为了观察煎煮时间对大黄药效的影响,本实验中,我们采用生大黄粗粉98℃水浴浸提不同时间的方法,发现生大黄1.5 g/kg 剂量对正常和便秘小鼠的泻下作用强度随煎煮时间的变化呈双向性,2~10

min 随着煎煮时间的延长,泻下作用强度逐渐增强,10~180 min 随着煎煮时间的延长,泻下作用强度反而减弱,提示不同煎煮时间的生大黄泻下作用强度呈双向性。陈东东^[15]等报道了提取温度和时间对大黄片主要蒽醌苷类成分的影响,发现60℃水浴温浸提取时苷类成分变化较缓和,且提取时间在50 min 时提取效率最高;当提取温度达到100℃,以8~10 min 时蒽醌苷的提取率最高,10 min 后提取率下降。蒽醌苷100℃提取率随煎煮时间的变化趋势与我们实验中大黄泻下作用随煎煮时间的变化趋势完全一致,提示,本实验中水浴10 min 之前,蒽醌苷的溶出率逐渐增高,泻下作用逐渐增强;水浴10 min 之后,蒽醌苷受热被破坏,溶出率逐渐降低,故泻下作用逐渐减弱。

综上,我们的实验结果表明,大黄的泻下和止泻双向调节效应不仅表现在对亢进或机能低下功体状态的纠正,而且表现在不同剂量对同一机体状态的泻下与止泻双向调节效应和不同炮制品间的双向调节效应,此外,不同煎煮时间大黄的泻下作用强度还具有双向性。所以,机体的状态以及药物的不同剂量、炮制方法和煎煮时间均可影响大黄的泻下与止泻的双向调节效应。

表1 不同因素对大黄泻下与止泻效应的影响			
药物	正常小鼠	便秘小鼠	腹泻小鼠
生大黄细粉	0.72 g/kg 泻下	1.8 g/kg 通便	0.2 g/kg 减轻腹泻 0.8 g/kg 加重腹泻
熟大黄细粉	无明显影响	-	3.0 g/kg 减轻腹泻
大黄炭细粉	无明显影响	-	0.67~3 g/kg 减轻腹泻 5 g/kg 加重腹泻
生大黄粗粉	1.5 g/kg 煎煮 2~10 min 泻 下作用逐渐增 强,煎煮10~ 180 min 泻下 作用逐渐减弱	1.5 g/kg 煎煮 2~10 min 泻 下作用逐渐增 强,煎煮10~ 180 min 泻下 作用逐渐减弱	0.2 g/kg 煎煮60~ 180 min 降低腹泻程 度

注:-表示没有观察。

参考文献

[1]滕佳琳,米杰.试论大黄的双向调节作用[J].山东中医药,1993,17(2):16-17.
[2]钟华玉,张勉,戴岳,等.大黄和生首乌鞣质含量对小鼠小肠推进的影响[J].时珍国医国药,2006,17(12):2478-2479.
[3]朱诗塔,雷鹏,李新中,等.掌叶大黄不同炮制品泻下、止血作用的比较研究[J].中药材,2008,31(2):199-201.
[4]YiQin, Jiabo Wang, Weijun Kong, et al. The diarrhoeogenic and anti-diarrhoeal bidirectional effects of rhubarb and its potential mechanism [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 133(3):1096.
[5]侯家玉.中药药理学[M].北京:中国中医药出版社,2002:21.

本实验结果显示,APS 中、高剂量明显抑制肝纤维化大鼠 Col-I 表达,且 APS 中、高剂量组大鼠肝脏组织中 α -SMA 表达量明显降低,表明 APS 抗肝纤维化的作用与其降低 Col-I、 α -SMA 表达有关。APS 可能是通过抑制 Col-I、 α -SMA 表达,来抑制 ECM 的生成并促进 ECM 的降解,从而发挥保护肝脏和抗肝纤维化的作用。

参考文献

- [1]江山,李芳.小柴胡汤对肝纤维化大鼠的抗肝纤维化作用[J].中药药理与临床,2013,29(1):17-19.
- [2]李小翠,洪鸿敏,李常青,等.甘草酸二铵对大鼠实验性肝纤维化的影响[J].中药材,2011,34(7):1097-1101.
- [3]王晓丽,张英博,李雪岩,等.大黄素对大鼠肝纤维化的影响及机理研究[J].中药药理与临床,2013,29(4):56-58.
- [4]何彪,白鹏飞,周涛,等.防己黄芪汤合五皮饮加味治疗肝硬化腹水 30 例临床观察[J].河北中医,2014,36(10):1487-1491.
- [5]Sun WY, Wang L, Liu H, et al. A standardized extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* attenuates liver fibrosis induced by porcine serum in rats[J]. Int J Mol Med, 2012, 29(3):491-498.
- [6]林红,蔡钢,杨百京,等.黄芪后处理对大鼠肝纤维化中的影响及 TGF- β 1/Smad2, p38MAPK 作用[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(2):410-415.
- [7]何文涓,袁志坚,何晓升,等.黄芪多糖的药理作用研究进展[J].中国生化药物杂志,2012,33(5):692-694.
- [8]黄迪,古维立,胡志文,等.大鼠肝纤维化模型建立及肝纤维化的

检测[J].广州医药,2012,43(5):56-60.

- [9]Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins[J]. Semin Liver Dis, 1990, 10(1):1-10.
- [10]李季,叶军,薛冬英,等.桂枝茯苓丸抗大鼠肝纤维化作用及其机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):171-175.
- [11]Tao YY, Yan XC, Zhou T, et al. Fuzheng Huayu recipe alleviates hepatic fibrosis via inhibiting TNF- α induced hepatocyte apoptosis[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14(1):449.
- [12]Yuan Peng, Yanyan Tao, Qinglan Wang, et al. Ergosterol Is the Active Compound of Cultured Mycelium *Cordyceps sinensis* on Antiliver Fibrosis[J]. Vid Based Complement Alternat Med, 2014:1-12.
- [13]王玖恒,张园,李景强,等.白花丹提取物对肝纤维化大鼠的实验性研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(12):2487-2489.
- [14]Atta H, El-Rehany M, Hammam O, et al. Mutant MMP-9 and HGF Gene Transfer Enhance Resolution of CCl₄-Induced Liver Fibrosis in Rats; Role of ASH1 and EZH2 Methyltransferases Repression[J]. PLoS One, 2014, 9(11):1-11.
- [15]郑亚江,周振华,任蒙,等.补肾柔肝方对肝纤维化大鼠肝组织病理学以及 α -SMA 蛋白表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2014,23(34):3770-3773.
- [16]Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest, 2005, 115:209-218.
- [17]叶立红,王奎,杨莉,等.软肝化坚颗粒对肝纤维化模型 C57 小鼠肝组织 α -SMA、TGF β 1 表达和 I 型胶原水平的影响[J].临床肝胆病杂志,2012,28(9):685-688.

(2014-08-01 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 886 页)

- [6]周青.论中药的双向调节作用[J].亚太传统医药,2013,9(10):75-76.
- [7]金涛,金政鑫.浅谈中药的双向调节作用[J].求医问药,2013,11(11):157-158.
- [8]田红艳.浅析中药的双向调节作用[J].河北中医,2012,34(12):1700-1701.
- [9]张晓双,白黎明.论中药的双向调节作用[J].甘肃中医学院学报,2006,23(4):14.
- [10]李丽.大黄炮制前后物质基础变化规律研究[D].北京:中国中医药科学院,2011.

- [11]李燕,隋峰,刘亮亮,等.大黄各炮制品提取物泻下作用的比较研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,17(17):151-154.
- [12]张伟.大黄不同炮制品的功效研究与应用[J].长春中医药大学学报,2010,26(6):964-965.
- [13]戴作波.大黄炮制品与炮制方法对其主要化学成分的影响[J].临床合理用药,2012,5(9A):527.
- [14]沈海堡,张阳,王吉乐.大黄及其不同炮制品中蒽类衍生物的测定和比较[J].基层中药杂志,1996,10(2):40-41.
- [15]陈东东,李丽,张村等.提取温度和时间对大黄片主要蒽醌苷类成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,10(15):50-51.

(2014-08-03 收稿 责任编辑:张文婷)