

枳壳中3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮对湿阻中焦大鼠的改善作用研究^Δ

龚文慧*, 谢亚婷, 辛力, 严世豪, 赵蓓蓓, 郑郁清, 郭静英, 商杰, 郑鹏, 张金莲[#](江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0819-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.09



摘要 **目的** 研究枳壳中3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮(HMF)对湿阻中焦大鼠的改善作用。**方法** 将大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组(消旋山莨菪碱片, 1 mg/kg)和HMF低、中、高剂量组(0.3、0.6、0.9 mg/kg), 每组7只。除正常组外, 其余各组大鼠均采用内因加外因复合因素法造模。造模成功后, 各组大鼠灌胃相应药物或生理盐水, 每日1次, 连续14 d。观察各组大鼠饮水量、饮水量及精神状态等一般行为学状态, 测定大鼠粪便含水率及唾液流率。采用苏木素-伊红染色法观察大鼠胃和小肠组织的病理形态学变化; 检测大鼠血浆中醛固酮含量; 检测大鼠胃组织中水通道蛋白3(AQP3)表达水平。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠饮水量、饮水量均显著减少($P<0.01$), 粪便含水率、唾液流率、血浆中醛固酮含量和胃组织中AQP3表达水平均显著增加/升高($P<0.01$); 大鼠胃组织损伤侵及黏膜肌层, 黏膜肌层断裂; 小肠出现少量肠绒毛糜烂, 腺体结构破坏等病理形态学变化。与模型组比较, HMF各剂量组大鼠饮水量、饮水量均增加, 粪便含水率、唾液流率、血浆中醛固酮含量和胃组织中AQP3表达水平均减少/降低, 上述差异大部分有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 胃和小肠组织的病理形态学变化均有不同程度改善。**结论** 枳壳燥性成分HMF对湿阻中焦大鼠症状有一定的改善作用, 其机制可能与降低血浆醛固酮含量、下调胃组织中AQP3表达有关。**关键词** 3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮; 燥性; 湿阻中焦; 醛固酮; 水通道蛋白

Improvement effects of 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone of Fructus Aurantii on rats with damp blockage of the middle energizer

GONG Wenhui, XIE Yating, XIN Li, YAN Shihao, ZHAO Beibei, ZHENG Yuqing, GUO Jingying, SHANG Jie, ZHENG Peng, ZHANG Jinlian (School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the improvement effects of 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (HMF) of Fructus Aurantii on rats with damp blockage of the middle energizer. **METHODS** The rats were randomly divided into normal group, model group, positive control group (Raceanisodamine tablet, 1 mg/kg), HMF low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.3, 0.6, 0.9 mg/kg), with 7 rats in each group. Except for the normal group, the other groups were modeled by internal and external composite factors. After successful modeling, the rats in each group were given the corresponding drug or normal saline, once a day, for 14 days. The general behavioral states such as dietary intake, water intake and mental state of the rats were observed, and the fecal water content rate and saliva flow rate were measured. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological and morphology in gastric and small intestinal tissues of rats. The plasma content of aldosterone was detected, and the expression of aquaporins (AQP3) in the gastric tissue of rats was determined. **RESULTS** Compared with the normal group, the dietary intake and water intake of the model group rats were significantly decreased ($P<0.01$), the fecal water content rate, salivary flow rate, plasma content of aldosterone and the expression of AQP3 in gastric tissue were increased significantly ($P<0.01$). Gastric tissue injury invaded the mucosal muscle layer, resulting in mucosal muscle layer rupture; pathological and morphological changes such as small intestinal villous erosion and glandular structure destruction were observed in the small intestine. Compared with the model group, the dietary intake and water intake of rats were increased in HMF groups; fecal water content rate, salivary flow rate, plasma content of aldosterone, the expression of AQP3 in gastric tissue were decreased, most of the above differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$).

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82060724); 大学生创新创业训练计划项目(No.202310412027); 江西省中医药标委会2021年第二批标准化项目(No.2021B01)

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向: 中药炮制。E-mail: 2413833758@qq.com

[#] **通信作者** 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 中药学及中药炮制学。电话: 0791-87118995。E-mail: jxjzzjl@163.com

The pathological and morphological changes in the gastric and small intestine tissues of rats had been improved to varying degrees.

CONCLUSIONS HMF of Fructus Aurantii with dry property HMF could improve the symptoms of rats with damp blockage of middle energizer, the mechanism of which may be associated with reducing the content of plasma aldosterone and down-regulating the expression of gastric AQP3.

KEYWORDS 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone; dry property; damp blockage of middle energizer; aldosterone; aquaporin

“湿”为六淫邪气之一,湿性重浊,其性黏腻、停滞,属阴邪,易伤阳气^[1]。湿阻中焦为中医常见的病证,多因外感湿邪,内伤脾胃所致。湿邪阻滞中焦,脾胃水湿内停,运化失职,水谷津液运化传输失常,表现出脘腹胀满、饮食不化、便溏下利、四肢沉重等症状^[2]。在中医药理论指导下,湿阻中焦病证以祛湿、运脾为治疗原则。《本草纲目》记载“风药可以胜湿,燥药可以除湿,淡药可以渗湿……湿而有热,苦寒之剂燥之;湿而有寒,辛热之剂燥之”^[3]。这表明苦寒或辛热等燥剂都可以用于祛除湿邪。

枳壳为临床常用的理气药,来源于芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实,具有理气宽中、行滞消胀的功效^[4]。现代研究表明,高剂量枳壳生品的燥性体现在可致大鼠唾液腺生理功能紊乱,损伤机体津液,从而造成肠燥便秘等^[5-6]。目前已从枳壳中分离并鉴定出多种黄酮类化合物^[7],其中3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮(3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone, HMF)具有抗氧化、调节脂代谢等药理活性^[8-9]。本课题组前期结合动物及人下颌下腺细胞实验,明确了HMF为凤眼片枳壳的主要燥性活性成分之一^[10],本研究拟探究其对湿阻中焦大鼠的改善作用,以期对湿阻中焦等湿证的治疗提供参考依据和新思路。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有:Epoch型酶标检测仪(美国Bio Tek公司),D3024R型台式高速冷冻离心机(北京大龙兴创实验仪器有限公司),BV-2型垂直电泳仪、BT-2型转印电泳仪、KZ-II型研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司),Nikon Eclipse E10型光学显微镜、Eclipse Ci-L型正置白光拍照显微镜(日本Nikon公司),RM2016型病理切片机(上海徕卡仪器有限公司),AK-RO-C2型实验室超纯水机(美国Elkay公司)。

1.2 主要药品与试剂

消旋山莨菪碱片(批号T21B066,规格5 mg/片)购自杭州民生药业股份有限公司;HMF由本实验室自制(批号20210608,纯度>95%);醛固酮酶联免疫吸附检测(ELISA)试剂盒(批号L220308213)购自武汉优尔生商贸有限公司;RIPA裂解液(批号G2002)、BCA蛋白定

量检测试剂盒(批号G2026)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶制备试剂盒(批号G2003)、鼠源 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(批号GB12001)、兔源水通道蛋白3(aquaporin 3, AQP3)抗体(批号BA1559)、HRP标记的山羊抗兔IgG二抗(批号GB23303)、HRP标记的山羊抗小鼠IgG二抗(批号GB23301)、苏木素-伊红(HE)染色套装(批号G1003)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;中性树脂(批号10004160)购自国药集团化学试剂有限公司。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠,共42只,体重(180 ± 20) g,由济南朋悦实验动物繁育公司提供,生产许可证号为SCXK(鲁)2019-0003。所有动物均饲养于温度(25 ± 2) °C、相对湿度50%~60%、明暗12 h/12 h交替的环境中。本动物实验研究符合江西中医药大学实验动物伦理审查要求,伦理编号为JZLLSC20210007。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将42只大鼠按体重随机分为6组,分别为正常组、模型组、阳性对照组和HMF低、中、高剂量组,每组7只。除正常组外,其余各组大鼠均采用内因加外因复合因素法造模,具体操作如下^[2]:单日禁食并灌胃4 °C生理盐水(2 mL/只),双日不禁食并灌胃猪油(4 mL/只),每日令大鼠站在4 cm深的水中8 h,连续造模21 d。若大鼠精神状态倦怠,活动减少,毛发干枯竖立无光泽感,体重增长缓慢,大便质地偏软或不成形、具恶臭味,说明湿阻中焦大鼠模型造模成功^[2]。造模成功后,正常组和模型组大鼠每日灌胃生理盐水(0.1 mL/kg);阳性对照组大鼠按成人临床等效剂量每日灌胃消旋山莨菪碱试液(1 mg/kg);HMF低、中、高剂量组分别灌胃0.3、0.6、0.9 mg/kg HMF试液[2020年版《中国药典》(一部)规定枳壳用量为3~10 g,枳壳中HMF含量以0.1%计^[11],分别在3、6、9 mg临床用量基础上,按成人60 kg计,结合人与大鼠体表面积比值折算为HMF低、中、高剂量]。每天给药1次,连续14 d。

2.2 一般情况观察

对实验过程中各组大鼠的体重、精神状态、大便秘结、皮毛等进行观察并记录。

2.3 饮食量、饮水量和粪便含水率测定

实验期间记录各组大鼠每天(24 h)的摄食量和饮水量。分别于造模前及造模7、14、20 d 和给药7、14 d 这6个时间点,在灌胃药液中加入2%的墨汁,给药后将大鼠装入代谢笼内,下垫白色滤纸,观察6 h,记录大鼠首次排黑粪时间。收集各组大鼠6 h粪便,称其湿重,烘干后称粪便干重,每周测定1次。计算粪便含水率:粪便含水率(%)=(粪便湿重-粪便干重)/粪便湿重×100%。

2.4 唾液流率测定

每10 d测定各组大鼠唾液流率1次(即分别在造模10、20 d时及给药9 d后测定),并记录。将已称好干重的棉球放入实验用动物口颊内,3 min后取出,立即用电子天平称棉球的湿重,并计算唾液分泌量和唾液流率。唾液分泌量(mg)=棉球湿重(mg)-棉球干重(mg)。唾液流率(mg/min)=唾液分泌量(mg)/3(min)。

2.5 动物取材与处理

末次给药后,禁食不禁水12 h,以3%戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血2 mL,装入含肝素钠的5 mL采血管中轻轻摇晃混匀,于4℃下以3 000 r/min离心10 min,分离血浆,冻存于-80℃冰箱待测。快速取出大鼠胃、小肠组织,一部分置于-80℃冰箱中保存,另一部分置于4%多聚甲醛中固定,备用。

2.6 胃和小肠组织病理形态学观察

采用HE染色法进行观察。取“2.5”项下4%多聚甲醛固定的大鼠胃、小肠组织,用水冲去表面残留的多聚甲醛,进行常规脱水、石蜡包埋、切片(厚度4~5 μm),HE染色后在光学显微镜下进行病理形态学观察并拍照。

2.7 血浆中醛固酮含量检测

采用ELISA法进行测定。取“2.5”项下冻存的大鼠血浆,按照ELISA试剂盒说明书步骤严格操作,测定血浆中醛固酮含量。

2.8 胃组织中AQP3表达检测

采用Western blot法进行检测。取“2.5”项下冻存的大鼠胃组织,经磷酸盐缓冲液清洗后,加入RIPA裂解液,于冰上裂解30 min,在4℃条件下以12 000 r/min离心10 min,收集上清。按BCA蛋白定量试剂盒说明书操作,测定总蛋白浓度,并将蛋白变性。按SDS-PAGE凝胶制备试剂盒说明书操作,制备10%的SDS-PAGE分离胶和5%的SDS-PAGE浓缩胶,待胶凝固后加入蛋白样品,开始电泳;电泳结束后,在300 mA恒流下转膜(PVDF膜)0.5 h,加脱脂牛奶室温封闭30 min;加入一抗(AQP3稀释比例为1:1 000,β-actin稀释比例为1:2 000),4℃孵育摇床过夜;TBST洗膜3次,加入二抗(二抗用TBST按照1:5 000的比例进行稀释),室温孵育30 min;TBST漂洗3次,ECL显影,使用Alpha软件处理系统分

析目标条带的灰度值。目标蛋白的表达水平=目标蛋白条带灰度值/内参(β-actin)蛋白条带灰度值。

2.9 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据处理与分析。实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 一般情况观察结果

正常组大鼠在实验过程中精神状态好,皮毛茂密光泽,动作敏捷,反应迅速,大便呈颗粒状、软硬适中且无特殊颜色与臭味。与正常组比较,模型组大鼠精神倦怠,行动迟缓,活动减少,毛发干枯竖立、无光泽感,大便质地偏软或不成形、具恶臭味。阳性对照组及HMF中、高剂量组大鼠一般情况较模型组均有不同程度的改善。

造模前,各给药组大鼠体重差异均无统计学意义($P>0.05$)。造模期间,除正常组外,其余各组大鼠的体重均增长缓慢。造模后及给药14 d后,与正常组比较,模型组大鼠体重显著减少($P<0.01$)。给药14 d后,与模型组比较,阳性对照组和HMF中、高剂量组大鼠体重均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图1。

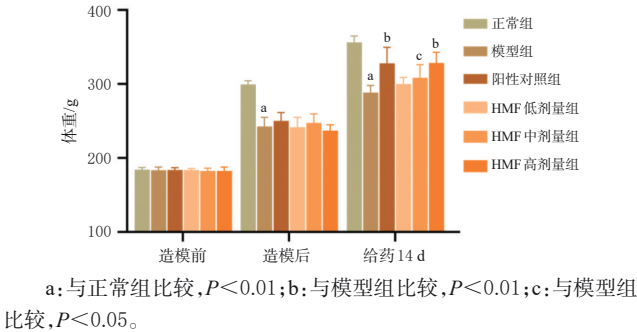


图1 实验期间各组大鼠的体重变化($\bar{x} \pm s, n=7$)

3.2 饮食量、饮水量和粪便含水率测定结果

给药14 d后,与正常组比较,模型组大鼠饮食量、饮水量显著减少($P<0.01$),粪便含水率显著增加($P<0.01$)。与模型组比较,阳性对照组及HMF低、中、高剂量组大鼠饮食量均显著增加、粪便含水率均显著减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HMF中、高剂量组大鼠饮水量均显著增加($P<0.01$)。结果见表1。

表1 各组大鼠饮食量、饮水量、粪便含水率测定结果($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	饮食量/g	饮水量/g	粪便含水率/%
正常组	17.79±1.02	32.11±1.21	13.25±0.53
模型组	10.16±0.27 ^a	25.71±0.66 ^a	16.70±0.58 ^a
阳性对照组	17.47±0.74 ^b	30.02±1.23 ^b	6.19±0.34 ^b
HMF低剂量组	15.99±0.63 ^b	26.78±1.04	14.89±0.44 ^c
HMF中剂量组	18.69±0.88 ^b	31.60±1.49 ^b	13.71±0.50 ^b
HMF高剂量组	17.01±0.67 ^b	29.08±1.11 ^b	12.16±0.55 ^b

a: 与正常组比较, $P<0.01$; b: 与模型组比较, $P<0.01$; c: 与模型组比较, $P<0.05$ 。

3.3 唾液流率测定结果

在造模10、20 d时,与正常组比较,模型组大鼠唾液流率均显著升高($P<0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠唾液流率差异均无统计学意义($P>0.05$)。给药9 d后,与正常组比较,模型组大鼠唾液流率显著升高($P<0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠唾液流率均显著降低($P<0.01$)。结果见表2。

表2 各组大鼠唾液流率测定结果($\bar{x} \pm s, n=7, \text{mg/min}$)

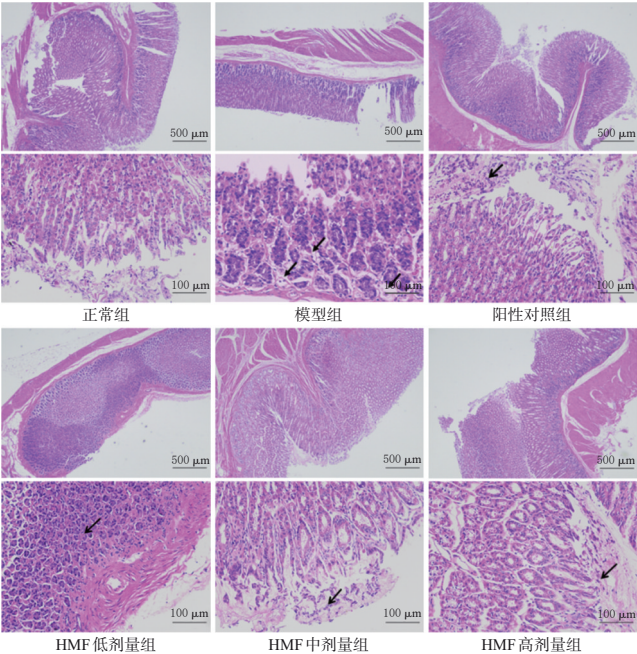
组别	造模10 d	造模20 d	给药9 d
正常组	20.74±0.91	25.63±1.84	25.79±0.56
模型组	32.04±1.12 ^a	43.19±1.34 ^a	43.57±2.15 ^a
阳性对照组	34.16±1.54	41.60±1.52	30.29±1.09 ^b
HMF低剂量组	33.60±1.17	41.71±2.60	36.71±0.81 ^b
HMF中剂量组	31.29±1.74	46.70±3.50	35.73±0.96 ^b
HMF高剂量组	31.61±1.81	42.31±1.87	30.79±1.43 ^b

a: 与正常组比较, $P<0.01$; b: 与模型组比较, $P<0.01$ 。

3.4 胃和小肠组织病理形态学观察结果

3.4.1 胃组织

正常组大鼠胃组织黏膜结构完整清晰,胃腺间质无明显增生,各层肌纤维着色均匀未见断裂,细胞分界清楚。模型组大鼠胃组织损伤侵及黏膜肌层,黏膜肌层断裂,伴有大量淋巴细胞浸润。HMF低剂量组大鼠胃组织可见大面积胃腺上皮细胞坏死、核固缩,大量胃腺萎缩,结构不清。阳性对照组及HMF中、高剂量组大鼠胃组织仅可见少量黏膜上皮脱落和淋巴细胞浸润,与模型组相比病理变化有明显改善。结果见图2。

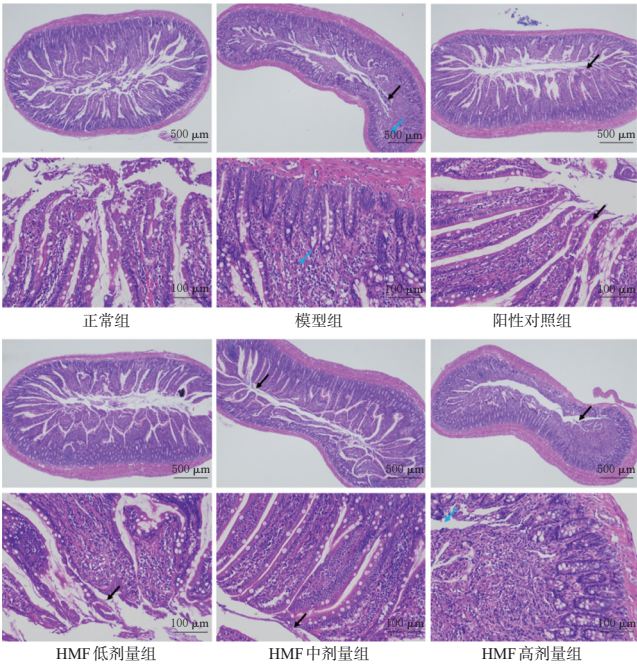


注:图中黑色箭头所指为胃黏膜上皮。

图2 各组大鼠胃组织病理形态学观察的HE染色显微图

3.4.2 小肠组织

正常组大鼠小肠绒毛排列整齐,各层结构清晰,未见明显炎症细胞浸润。模型组大鼠小肠出现少量肠绒毛糜烂,腺体结构破坏,伴大量淋巴细胞浸润;固有层可见少量肠腺坏死、结构消失,结缔组织增生、相互融合,伴大量淋巴细胞浸润。与模型组比较,HMF高剂量组大鼠小肠组织的上述病理变化有一定改善,但仍可见淋巴细胞浸润;阳性对照组和HMF低、中剂量组大鼠小肠腺体结构损伤均有明显的改善,未见明显炎症细胞浸润。结果见图3。



注:图中黑色箭头所指为肠绒毛黏膜上皮,蓝色箭头所指为淋巴细胞。

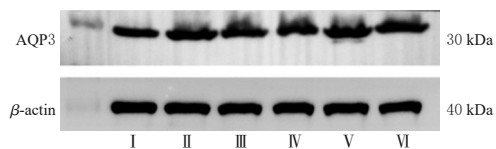
图3 各组大鼠小肠组织病理形态学观察的HE染色显微图

3.5 血浆醛固酮含量测定结果

给药14 d后,与正常组[(246.04±6.02) pg/mL, $n=7$]比较,模型组大鼠血浆中醛固酮含量[(334.19±10.62) pg/mL, $n=7$]显著增加($P<0.01$);与模型组比较,阳性对照组及HMF低、中、高剂量组大鼠血浆醛固酮含量[分别为(275.49±5.82)、(297.10±10.02)、(301.85±4.53)、(261.04±6.20) pg/mL, $n=7$]均显著减少($P<0.01$)。

3.6 胃组织中AQP3表达水平测定结果

给药14 d后,与正常组(0.44±0.12)比较,模型组大鼠胃组织中AQP3表达水平(0.63±0.04)显著升高($P<0.01$);与模型组比较,阳性对照组及HMF低、中、高剂量组大鼠胃组织中AQP3表达水平[分别为(0.44±0.05)、(0.37±0.04)、(0.49±0.02)、(0.42±0.09)]均显著降低($P<0.05$)。电泳图见图4。



I: 正常组; II: 模型组; III: 阳性对照组; IV: HMF低剂量组; V: HMF中剂量组; VI: HMF高剂量组。

图4 各组大鼠胃组织中AQP3表达的电泳图

4 讨论

中医认为“过燥伤阴”，燥性干涩，易耗伤机体津液。前期研究发现，HMF为枳壳的主要燥性活性成分之一^[10]。目前对枳壳的燥性研究多从炮制缓燥出发，通过炮制以减少其燥性，从而降低或避免燥性对机体津液的损伤^[6,12]，而利用枳壳的燥性来治疗病证的研究较少。药物的作用具有两重性，燥性既是中医六淫之一，会引起副作用，同时又属于中药的药性范畴，可发挥治疗作用。湿阻中焦为中医常见病证，多因湿邪阻滞中焦、水谷精微运化失常所致。因此，本研究采用内因加外因复合因素法造模，使大鼠每日在水中连续站立8 h，同时以猪油与冰水交替灌胃^[2]。一方面，大鼠久居湿地，正气耗损，外湿入里；另一方面，饮食不节，脾胃运化失常，导致湿浊内生。消旋山莨菪碱为抗胆碱药，临床上主要用于解除胃肠道及平滑肌痉挛等。因其可抑制平滑肌收缩和腺体的分泌，易引起口干、便秘等不良反应^[13]。上述副作用与中医燥性表现相似，且该药对机体津液的影响较一般中成药明显，便于与HMF的作用进行比较观察，同时也可作为后续水肿、腹泻等方面的临床应用开拓新的思路，故本研究选用消旋山莨菪碱作为阳性对照药进行实验。

湿阻中焦证的病机特点是中焦脾胃为湿所困，临床以头身困重、食少纳呆、大便不成形等为主要症状，故本研究选择大鼠体重、饮水量、饮水量、粪便含水率及唾液流率为表观指标，评价枳壳燥性成分HMF对湿阻中焦模型大鼠的影响。结果显示，与模型组比较，阳性对照组及不同剂量HMF组大鼠饮水量、饮水量和体重逐渐恢复正常，粪便含水率及唾液流率降低，这表明HMF的“燥性”可在一定程度上改善湿阻中焦大鼠的症状。此外，本研究在光学显微镜下观察到，模型组大鼠胃和小肠组织出现了黏膜损伤及炎症细胞浸润现象。作为机体消化吸收的主要部位，胃肠组织结构病理变化可进一步反映大鼠的疾病状态。通过给予低、中、高剂量HMF治疗后，湿阻中焦大鼠胃及小肠组织损伤均有不同程度的改善，这提示HMF改善湿阻中焦大鼠症状的作用可能与其缓解胃肠损伤有关。

湿阻中焦证是由于各种内外病因致湿邪阻滞中焦，脏腑调节水液代谢功能失常所致。醛固酮是一种肾上腺皮质激素，可促进肾脏对水分及钠离子的重吸收，维

持水盐平衡^[14]。现代研究发现，湿阻中焦模型大鼠、脾虚水湿不化模型大鼠的血浆醛固酮含量较正常大鼠显著升高^[15-16]。这说明“湿”可能导致大鼠血浆醛固酮含量升高，使尿量减少，从而引起机体水液潴留，进一步加重“湿”，这与本研究湿阻中焦模型大鼠血浆醛固酮含量升高现象一致。此外，AQP3s是细胞膜上的一种跨膜蛋白，在机体调节水液平衡方面发挥着重要作用^[17]。在一些脾胃水液代谢失衡的病证中，如湿热证、湿阻中焦证，其相应模型大鼠胃组织中AQP3表达水平相较于正常大鼠均显著升高^[18-19]。这可能是由于胃组织中AQP3表达上调，细胞对水通透性增加，促使水分转运至胃内，引起机体水分潴留。本研究结果显示，湿阻中焦大鼠胃组织中AQP3表达较正常大鼠显著上调，而不同剂量HMF均可显著下调模型大鼠胃组织中AQP3表达。

综上所述，枳壳燥性成分HMF对湿阻中焦大鼠症状有一定的改善作用，其机制可能与降低血浆醛固酮含量、下调胃组织中AQP3表达有关，但具体机制还需进一步研究。以中药的“燥性”祛除机体湿邪，合理运用中药“燥”的“两重性”中的治疗作用，不仅能扩大中药的应用范围，还可为湿阻中焦等湿证的治疗研究提供参考，具有一定的现实意义。

参考文献

- [1] 郑洪新. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016:149.
ZHENG H X. Basic theory of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016:149.
- [2] 谢亚婷, 叶先文, 张金莲, 等. 湿阻中焦动物模型及其评价指标的建立研究进展[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(9): 168-173.
XIE Y T, YE X W, ZHANG J L, et al. Research progress on the establishment of damp-resistance Zhongjiao syndrome animal model and evaluation index[J]. Asia Pac Tradit Med, 2022, 18(9): 168-173.
- [3] 李时珍. 本草纲目[M]. 朱斐, 王杰, 何国浓, 等, 译注. 南昌: 二十一世纪出版社, 2017:8.
LI S Z. Compendium of materia medica[M]. ZHU F, WANG J, HE G N, et al. Translation and annotation. Nanchang: 21st Century Publishing House, 2017:8.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:257.
National Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part 1[M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020:257.
- [5] 龙江玲, 黄莹莹, 杨婷, 等. 从“脾之液为涎”探讨岭南特色炮制枳壳的减燥作用及机制研究[J]. 中国中医基础医

学杂志,2022,28(12):1964-1968.

LONG J L, HUANG Y Y, YANG T, et al. Study on desiccation reducing effect and mechanism of Lingnan characteristic processed Fructus Aurantii from perspective of "spleen liquid as saliva"[J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(12):1964-1968.

- [6] 祝婧,钟凌云,童恒力,等. 基于调控大鼠胃肠c-kit和SCF mRNA表达的枳壳燥性及炮制减燥机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(21):14-19.

ZHU J, ZHONG L Y, TONG H L, et al. Analysis of dryness nature and processing mechanism for reducing dryness of Aurantii Fructus by regulating expression of c-kit and SCF mRNA in gastrointestinal tract of rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(21):14-19.

- [7] 丁邑强,熊英,周斌,等. 枳壳中黄酮类成分的分离与鉴定[J]. 中国中药杂志,2015,40(12):2352-2356.

DING Y Q, XIONG Y, ZHOU B, et al. Isolation and structural identification of flavonoids from Aurantii Fructus[J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(12):2352-2356.

- [8] 张雅欣,马路凯,吴晖,等. 金柚柚皮多甲氧基黄酮化合物的提取分离及其油脂抗氧化稳定性[J]. 现代食品科技,2023,39(5):89-98.

ZHANG Y X, MA L K, WU H, et al. Extraction and isolation of polymethoxylated flavonoids from pomelo peels and the antioxidant stability of its oils[J]. Mod Food Sci Technol, 2023, 39(5):89-98.

- [9] 李淑珍,杨巍巍,康爱娟,等. 柑橘多甲氧基黄酮饼干对高血脂症小鼠的降脂效应[J]. 中国实验动物学报,2021,29(1):63-70.

LI S Z, YANG W W, KANG A J, et al. Lipid-lowering effect of citrus polymethoxyflavonoid cookies on hyperlipidemia mice[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2021, 29(1):63-70.

- [10] 张金莲. "凤眼片枳壳"缓燥炮制机理研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.

ZHANG J L. The study on the processing mechanism of "Fengyan pieces of Fructus Aurantii" for relieving dryness [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2018.

- [11] 任洪民,张金莲,罗雪晴,等. HPLC法测定不同枳壳饮片3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮的含量[J]. 时珍国医国药,2018,29(11):2604-2605.

REN H M, ZHANG J L, LUO X Q, et al. Determination of content of 3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-heptamthoxyflavone in different Fructus Aurantii pieces by HPLC[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(11):2604-2605.

- [12] 黄莹莹,杨婷,王琪琪,等. 基于粪便代谢组学与燥性相关性探究岭南特色饮片制枳壳的炮制缓燥作用[J]. 中国

中药杂志,2023,48(1):82-95.

HUANG Y Y, YANG T, WANG Q Q, et al. Dryness-alleviating effect of processed Aurantii Fructus from Lingnan based on correlation of fecal metabolomics and dryness[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(1):82-95.

- [13] ZHANG Y, ZOU J Y, WAN F, et al. Update on the sources, pharmacokinetics, pharmacological action, and clinical application of anisodamine[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161:114522.

- [14] XU N, HIROHAMA D, ISHIZAWA K, et al. Hypokalemia and pendrin induction by aldosterone[J]. Hypertension, 2017, 69(5):855-862.

- [15] 吴璐,赖艳,王莹,等. 高通量测序技术研究蚕沙对湿阻中焦证大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中药杂志,2020,45(3):623-630.

WU L, LAI Y, WANG Y, et al. Investigating effect of Faeces Bombycis on intestinal microflora in rats with syndrome of damp retention in middle-Jiao by high-throughput sequencing[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(3):623-630.

- [16] 王彦芳,季旭明,韩晓春,等. 薏苡仁多糖不同组分对脾虚水湿不化模型大鼠血清VIP、ADH、ALD的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(5):1119-1121.

WANG Y F, JI X M, HAN X C, et al. Effect of different components of *Coix lacryma-jobi* L. seed polysaccharides on VIP, ADH and ALD in serum of model rats with syndrome of stagnation of fluid-dampness due to spleen deficiency[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(5):1119-1121.

- [17] CLARKE-BLAND C E, BILL R M, DEVITT A. Emerging roles for AQP in mammalian extracellular vesicles[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2022, 1864(3):183826.

- [18] 左铮云,张博琳,崔言坤,等. 加味温胆汤对湿热证大鼠水通道蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(8):6-9.

ZUO Z Y, ZHANG B L, CUI Y K, et al. Effect of modified Wendan decoction on AQPs expression of rats with dampness-heat syndrome[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(8):6-9.

- [19] 徐雯,王楠,丁浩然,等. 广藿香对湿阻中焦证大鼠胃肠功能的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(23):4649-4655.

XU W, WANG N, DING H R, et al. Effects of *Pogostemon cablin* on gastrointestinal function of rats with syndrome of damp retention in middle-Jiao[J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(23):4649-4655.

(收稿日期:2023-10-23 修回日期:2024-01-25)

(编辑:林 静)