化橘红提取物对幼龄大鼠厌食症的改善作用研究Δ

刘　佳[1,2*]，吴道顺[1]，潘云风[1]，王艳慧[3]，罗　云[1#a]，孙晓波[1,2#b]（1.中国医学科学院药用植物研究所，北京 100193；2.贵州中医药大学药学院，贵阳　550025；3.广州市香雪制药股份有限公司，广州　510663）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2931-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.22

摘　要　目的　探究化橘红提取物对厌食症模型幼龄大鼠的药效学作用。**方法**　随机选取10只幼龄大鼠作为对照组给予常规饲料，其余50只幼龄大鼠采用病因模拟法建立厌食症模型，将造模成功的幼龄大鼠分成模型组、健胃消食片组（0.65 g/kg）和化橘红提取物低剂量（0.5 g/kg）、中剂量（1.0 g/kg）、高剂量（2.0 g/kg）组。连续灌胃给药14 d后，观察各组大鼠体质量及摄食量变化，检测胃酸浓度、胃蛋白酶活性，以及血清中胃泌素（GAS）、胃动素（MTL）、抑胃肽（GIP）水平，观察胃组织病理变化情况。**结果**　与对照组比较，模型组幼龄大鼠摄食量、胃酸浓度、胃蛋白酶活性、GAS、MTL水平显著下降，GIP水平显著升高（$P<0.05$）；胃组织病理学检查出现明显胃黏膜充血、上皮细胞松解脱落现象。与模型组比较，各给药组经药物干预后，上述指标均有不同程度的改善，胃组织病理损伤减轻。**结论**　化橘红提取物通过调节胃酸浓度、胃蛋白酶活性、GAS、MTL、GIP水平，改善胃动力，保护胃黏膜，从而改善幼龄大鼠的厌食症。

关键词　化橘红提取物；厌食症；胃蛋白酶；胃泌素；胃动素；抑胃肽

Study on improvement effects of Citri Grandis Exocarpium extract on anorexia in immature rats

LIU Jia[1,2], WU Daoshun[1], PAN Yunfeng[1], WANG Yanhui[3], LUO Yun[1], SUN Xiaobo[1,2]（1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China; 2. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 3. Guangzhou Xiangxue Pharmaceutical Company Limited, Guangzhou 510663, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the pharmacodynamic effects of the Citri Grandis Exocarpium extract on anorexia model immature rats. **METHODS** Ten immature rats were randomly selected as the control group and given regular diet, while anorexia model was induced in the remaining 50 immature rats using the etiological simulation method. The immature model rats were divided into the model group, Jianwei xiaoshi tablet group (0.65 g/kg), Citri Grandis Exocarpium extract low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.5, 1.0, 2.0 g/kg). After 14 d of continuous intragastric administration, the body mass and food intake of rats in each group were observed, and the gastric acid concentration, pepsinase activity, serum levels of gastrin (GAS), motilin (MTL) and gastric inhibitory peptide (GIP) were measured. The histopathological changes in the gastric tissue were observed. **RESULTS** Compared with control group, the food intake, gastric acid concentration, pepsin activity, the levels of GAS and MTL were significantly decreased and GIP level was significantly increased in the immature rats of model group ($P<0.05$); gastric histopathological examination showed significant gastric mucosal congestion and loosening and detachment of epithelial cells. Compared with model group, all administration groups showed different degrees of improvement in the above indexes and decreased gastric histopathological damage after drug intervention. **CONCLUSIONS** Citri Grandis Exocarpium extract improves gastric motility and protects gastric mucosa in the immature rats by regulating the concentration of gastric acid, pepsin activity, the levels of GAS, MTL and GIP, thus improving anorexia in immature rats.

KEYWORDS　Citri Grandis Exocarpium extract; anorexia; pepase; gastrin; motilin; gastric inhibitory peptide

Δ **基金项目** 国家重点研发计划项目（No.2018YFC1706704）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药药理学。E-mail：kldjj0202@163.com

#a **通信作者** 副研究员，硕士生导师，博士。研究方向：中药药理学。电话：010-57833007。E-mail：ly20040423@126.com

#b **通信作者** 研究员，博士生导师，博士。研究方向：中药药理学。电话：010-57833013。E-mail：sun_xiaobo163@163.com

小儿厌食症又称消化功能紊乱，是3～6岁小儿的常见病、多发病，且有逐年上升的趋势，临床表现为拒绝吃足量的食物并对食物和进食缺乏兴趣，会导致严重的生长缺陷，长此以往会严重损害儿童的身心健康[1-2]。据调查发现，有12%～34%的小儿患有不同程度的厌食

症[3]。现代医学探究厌食症机理主要从消化液、胃黏膜结构、胃肠道动力、微量元素、肠道菌群、体内激素等方面着手，通常以使用助胃动力药、助消化剂、补锌剂、调节肠道微生态制剂为主，效果不尽如人意，且易复发，不能满足临床需求。中医多采用辨证论治，认为厌食症主要与脾、胃、肝三脏功能失常有关，疾病多从虚实转化[4]，治疗多采用调和肝脾、运以脾胃、恢复脾胃功能，从根本上治疗小儿厌食症。中医治疗小儿厌食症年代长久，治疗药物安全有效，家长和患儿易于接受。

化橘红为芸香科植物化州柚 *Citrus grandis*‘Tomentosa’或柚 *Citrus grandis*（L.）Osbeck 的未成熟或近成熟的干燥外层果皮[5]。近年来，关于化橘红的研究包括化橘红醇提物的止咳化痰能力优于水提物[6]，化橘红中黄酮类成分的抗炎、抗氧化作用[7]，柚皮苷的抗氧化应激作用[8]等，未见报道其消食作用的研究。但化橘红的健胃消食作用在古籍中多次被记载：宋代《圣济经》记载“陈橘之性温辛，用其皮可以消痰去涎也。兼其瓤，适以生痰腻脾也”，认为不去白的化橘红用于和中补胃[9]；《太平惠民和剂局方》记载“枳壳、橘红辈，自能宽中快膈，不致伤脾”[10]；《本草纲目》也有记载“留白则补脾胃，去白则理肺气”[11]；清朝《本草纲目拾遗》记载“橘红治痰症，消油腻、消食、醒酒、宽中、解蟹毒”[12]。因此，本研究采用厌食症模型幼龄大鼠为研究对象，探讨化橘红提取物对其治疗的药效学作用，以期为化橘红新产品研发提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有 MX5 型百万分之一电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司），Synergy H.M 型酶标仪（美国 BioTek 公司），数字玻片图像扫描及分析系统、EG1150 型石蜡包埋机、RM2245 型石蜡切片机（德国 Leica 公司），Heraeus Multifuge X1R 型台式高速冷冻离心机（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）。

1.2 主要药品与试剂

化橘红提取物（批号 20200101A，100 g 提取物/瓶，每 1 g 提取物含化橘红 0.946 g）由广州市香雪制药股份有限公司提供；江中健胃消食片（阳性对照药，批号 21101012）购自江中药业股份有限公司；胃蛋白酶活性检测试剂盒（批号 BC2325）、胃泌素（gastrin，GAS）试剂盒（批号 SEKR-0104）、胃动素（motilin，MTL）试剂盒（批号 SEKR-0105）、抑胃肽（gastric inhibitory peptide，GIP）试剂盒（批号 SEKR-0102）均购自北京索莱宝科技有限公司；羧甲基纤维素钠（批号 DCBC0696V）购自日本 Sigma-Aldrich 公司；PBS（批号 ZLI-9062）、苏木素染色液（批号 19041201）、伊红染色液（批号 19040921）均购自无锡傲锐东源生物科技有限公司；NaOH（批号 1806021）购自西陇科学股份有限公司；酚酞指示剂（批号 L2109165）、二甲基黄指示剂（批号 L1918056）均购自阿拉丁试剂（上海）有限公司；特制饲料[合格证号 SCXK（京）2019-0010]购自斯贝福（北京）生物技术有限公司；其余试剂均为实验室常用规格，水为双蒸水。

1.3 实验动物

60 只 SD 幼龄大鼠（3 周龄），雌雄各半，体质量（50 ± 10）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物生产许可证号为 SCXK（京）2021-0011。所有幼龄大鼠饲养于中国医学科学院药用植物研究所 SPF 级动物房，动物使用许可证号为 SYXK（京）2017-0020。动物实验屏障主要环境指标：室温（23 ± 1）℃，日温差≤4 ℃，相对湿度 50%～60%。饲养人员经过培训合格后对动物进行饲养管理，在整个饲养过程和相关处置过程中符合实验动物福利要求并经过动物福利委员会（IACUC）的审查批准，批件号为 SLXD-20211027013。

2 方法

2.1 动物造模

采用病因模拟法建立幼龄大鼠厌食症模型[13]。随机选取 10 只幼龄大鼠作为对照组给予常规饲料，其余幼龄大鼠给予特制饲料（鱼肉松、奶粉、玉米粉、黄豆粉、白糖、鲜鸡蛋、鲜肥肉按 1∶1∶1∶2∶1∶1.8∶2 的比例混合均匀，制成饼状，烘干，4 ℃冷藏）。根据文献[14]，当造模幼龄大鼠的摄食量平均下降 20%～30%、体质量低于对照组的 10%～15% 时表明造模成功。

2.2 动物分组及给药

将造模成功的幼龄大鼠随机分成 5 组，每组 10 只，分别为模型组、健胃消食片组（0.65 g/kg）和化橘红提取物低剂量（0.5 g/kg）、中剂量（1.0 g/kg）、高剂量（2.0 g/kg）组，另外给予常规饲料的 10 只大鼠作为对照组。根据 2020 年版《中国药典》（一部）规定，以及《药理实验方法学》中人和动物间体表面积折算公式得到相应的等效剂量，成人（60 kg）化橘红用量为 3～6 g，换算成大鼠给药剂量为 0.3～0.6 g/kg，取中间剂量 0.5 g/kg 为低剂量，1.0 g/kg 为中剂量，2.0 g/kg 为高剂量；健胃消食片每天用量为 6 g，换算成大鼠给药剂量为 0.65 g/kg。药物溶剂为 0.5% 羧甲基纤维素钠，给药组灌胃相应药液；对照组和模型组灌胃 0.5% 羧甲基纤维素。每天 1 次，连续灌胃 14 d。

2.3 幼龄大鼠体质量及摄食量检测

造模结束后，计算幼龄大鼠第 7、14 天的摄食量，每周称取大鼠体质量，记录数据。大鼠平均摄食量＝（总的投食量－次日饲料剩余量）/动物总数。

2.4 幼龄大鼠胃酸浓度检测

末次给药后1 h，异氟烷麻醉大鼠，备皮，常规消毒皮肤，于剑突下沿腹白线开2.5 cm切口，提起胃，在幽门与十二指肠结合部用缝线结扎，缝合创口后放回笼中，术后禁食禁水。4 h后麻醉大鼠并进行腹主动脉取血。处死后取出胃组织，收集胃液于刻度离心管中，以3 000 r/min离心15 min。吸取2 mL上清液加入二甲基黄和酚酞指示剂各3滴，用0.02 mol/L NaOH溶液微量滴定，逐滴加入，边滴边摇匀，颜色由樱红色变为橙黄色再变为微红色时为滴定终点。胃酸浓度（mmol/L）＝NaOH溶液终点量×10。

2.5 幼龄大鼠胃蛋白酶活性检测

采用相应试剂盒，取0.1 mL胃液加入0.9 mL试剂盒中的提取液，于4 ℃下以10 000 r/min离心10 min，取上清液稀释2倍，按照说明书中的方法加样于96孔板中，用酶标仪在275 nm波长处测得吸光度，再计算胃蛋白酶活性。胃蛋白酶活性（U/mL）＝13.1×（测定孔吸光度－对照孔吸光度）。

2.6 幼龄大鼠血清GAS、MTL、GIP水平检测

取“2.4”项下幼龄大鼠血液于常温下静置2 h凝固，于4 ℃下以3 000 r/min离心10 min，吸取上清液，于－80 ℃超低温冰箱中备用。检测血清中GAS、MTL、GIP水平，按试剂盒说明书进行操作。

2.7 幼龄大鼠胃组织病理学观察

取“2.4”项下获取胃组织适量，多聚甲醛固定，制得石蜡切片，HE染色，将切片放入数字玻片图像扫描及分析系统进行图像采集并分析。

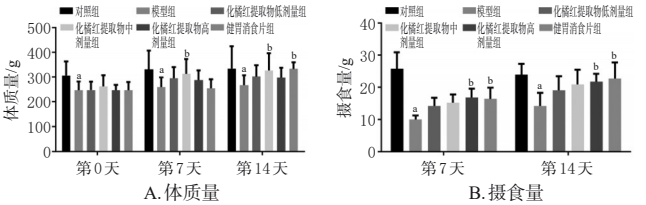
2.8 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.4软件进行统计学分析，各组数据均以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用Tukey法进行分析。检验水准α=0.05。

3 结果

3.1 化橘红提取物对幼龄大鼠体质量和摄食量的影响

开始给药（第0天）前，与对照组相比，模型组幼龄大鼠的摄食量降低约50%（P<0.05）、体质量降低19%（P<0.05），表明厌食症造模成功。与模型组相比，给药第7天时，化橘红提取物中剂量组幼龄大鼠体质量显著增加（P<0.05）；给药第14天时，化橘红提取物中剂量组、健胃消食片组幼龄大鼠体质量均显著增加（P<0.05）。与模型组相比，给药第7、14天时，化橘红提取物高剂量组、健胃消食片组摄食量均显著增加（P<0.05）。结果见图1。

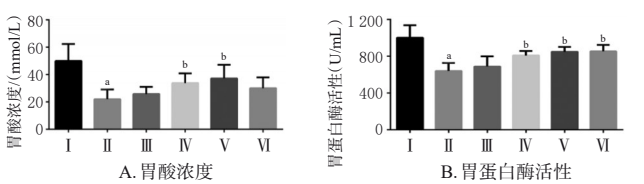


a：与对照组比较，P<0.05；b：与模型组比较，P<0.05

图1 化橘红提取物对幼龄大鼠体质量和摄食量的影响

3.2 化橘红提取物对幼龄大鼠胃酸浓度和胃蛋白酶活性的影响

与对照组比较，模型组幼龄大鼠胃酸浓度显著降低（P<0.05）；与模型组比较，化橘红提取物中、高剂量组幼龄大鼠胃酸浓度均显著升高（P<0.05），健胃消食片组幼龄大鼠胃酸浓度升高但差异无统计学意义（P>0.05）。与对照组比较，模型组幼龄大鼠胃蛋白酶活性显著降低（P<0.05）；与模型组比较，化橘红提取物中、高剂量组和健胃消食片组幼龄大鼠胃蛋白酶活性均显著升高（P<0.05）。结果见图2。



Ⅰ：对照组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：化橘红提取物低剂量组；Ⅳ：化橘红提取物中剂量组；Ⅴ：化橘红提取物高剂量组；Ⅵ：健胃消食片组；a：与对照组比较，P<0.05；b：与模型组比较，P<0.05

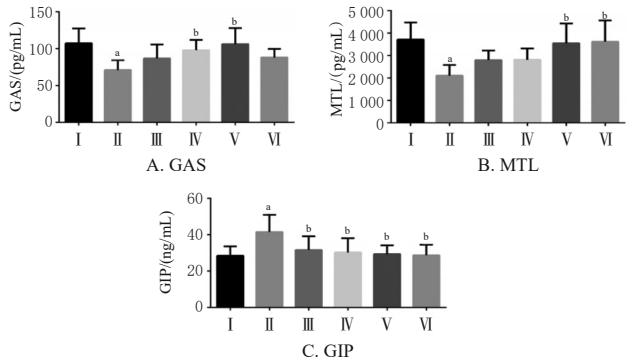
图2 化橘红提取物对大鼠胃酸浓度和胃蛋白酶活性的影响

3.3 化橘红提取物对幼龄大鼠血清GAS、MTL和GIP水平的影响

与对照组比较，模型组幼龄大鼠血清GAS、MTL水平均显著降低（P<0.05），GIP水平显著升高（P<0.05）；与模型组比较，化橘红提取物中、高剂量组幼龄大鼠血清GAS水平均显著升高（P<0.05），健胃消食片组幼龄大鼠血清GAS水平升高但差异无统计学意义（P>0.05）；化橘红提取物高剂量组和健胃消食片组幼龄大鼠血清MTL水平均显著升高（P<0.05）；化橘红提取物低、中、高剂量组和健胃消食片组幼龄大鼠血清GIP水平均显著降低（P<0.05）。结果见图3。

3.4 化橘红提取物对幼龄大鼠胃组织病理学改变的影响

与对照组比较，模型组幼龄大鼠出现明显胃黏膜充血，上皮细胞松解脱落现象；与模型组比较，化橘红提取物中、高剂量组和健胃消食片组幼龄大鼠胃表层上皮细胞未见明显病理改变，偶见胃黏膜轻微充血。结果见图4。



Ⅰ：对照组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：化橘红提取物低剂量组；Ⅳ：化橘红提取物中剂量组；Ⅴ：化橘红提取物高剂量组；Ⅵ：健胃消食片组；a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$

图3　化橘红提取物对幼龄大鼠血清GAS、MTL和GIP水平的影响

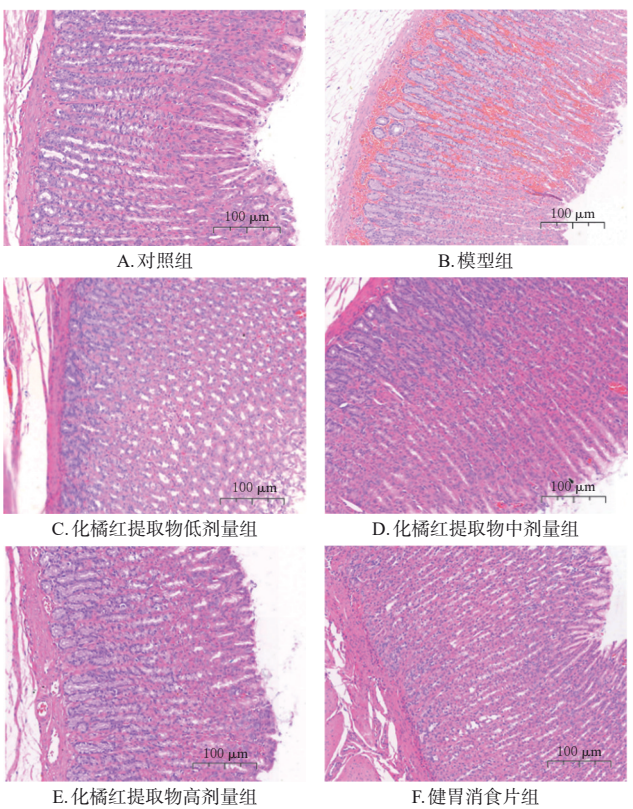


图4　化橘红提取物对幼龄大鼠胃组织病理学改变的影响

4　讨论

小儿厌食症是儿科临床常见疾病，常见原因有以下几点：(1)微量元素缺乏；(2)喂养不当；(3)肠道菌群失调；(4)激素水平失调；(5)药物因素。小儿胃肠功能不全且脆弱，如果治疗不及时很容易影响其身体智力发育。西医主张补充微量元素、调节胃肠道动力等，大多选用胃蛋白酶类药物，但只是起到了缓解症状的作用[15]。

中医认为小儿厌食症属于“食滞”范畴，由脾胃功能失调、先天不足、后天失养导致。而蜜炙橘红归肺脾二经，具有宽中理脾之功效；土炒橘红又可增强其补脾胃的功效[9]。本实验通过监测幼龄大鼠体质量及摄食量发现，给药7 d后，与模型组比较，化橘红提取物组大鼠体质量、摄食量明显增加，表明化橘红提取物有增强食欲的作用。胃酸能杀死包括幽门螺杆菌在内的微生物，并使胃和小肠相对无菌。它还有助于蛋白质消化，促进非血红素铁、钙和维生素B_{12}的吸收。胃蛋白酶元必须由胃酸活化成胃蛋白酶，再将蛋白质消化分解。另外，肠道胰液消化蛋白质系统中的羧肽酶原要转化成能消化蛋白质的羧肽酶，亦需要胃蛋白酶来激活，否则也会影响肠道中蛋白质的消化及氨基酸的利用。本研究通过检测幼龄大鼠胃酸浓度及胃蛋白酶活性发现，与模型组比较，给药组可提高幼龄大鼠胃酸浓度及胃蛋白酶活性，表明化橘红提取物具有提高胃酸浓度、增加胃蛋白酶活性、改善胃肠动力的作用，进而促进消化，提高营养物质的吸收利用，其中高剂量组表现出最佳效果。

GAS存在于胃窦（幽门黏膜）的G细胞中，是食物摄取过程中胃酸分泌的主要激素刺激剂，也是一种营养激素，主要作用是维持胃黏膜的完整性[16]。本研究通过胃组织病理学观察发现，给药后的幼龄大鼠胃黏膜未见明显病理改变。本实验也检测了幼龄大鼠血清中GAS水平，与模型组比较，给药组的血清GAS水平显著提升，表明化橘红提取物具有保护和维持胃黏膜完整性的作用。有研究表明，MTL对胃和胆囊排空有刺激作用，早在2016年MTL就被确定为胃肠道的关键饥饿信号[17]。MTL激动刺激饥饿是通过胆碱能途径进行的[18]，新斯的明（胆碱酶抑制剂）并不能引起禁食状态下的饥饿感，提示只有MTL本身或其引起的胃收缩增加了饥饿感[19]，从而提高自愿膳食需求。本实验检测幼龄大鼠血清MTL水平结果显示，与模型组比较，给药组血清MTL水平明显增加，表明化橘红提取物可增强胃肠道动力，增加摄食需求。有研究报道，GIP在动物模型中显示出抑制胃酸分泌及刺激胃生长抑素分泌的作用[20]。本实验通过检测厌食症模型幼龄大鼠血清GIP水平发现，模型组GIP水平明显升高，结合胃酸浓度显著降低的表现，也证实GIP可抑制胃酸分泌；与模型组比较，化橘红提取物可显著降低GIP的水平，减弱其抑制胃酸分泌的作用，增加食欲和食量。

综上所述，化橘红提取物可增加胃酸浓度、胃蛋白酶活性、GAS、MTL的表达，降低GIP的表达，同时具有保护胃黏膜的能力。化橘红提取物有增强胃动力、改善食欲的潜能，并可能对治疗小儿厌食症有一定的优势。该研究为进一步探究化橘红提取物治疗小儿厌食症的功效提供了思路，但对于小儿厌食症的分子机制及化橘红功能因子的确定尚不明确，还需进一步研究。

参考文献

[1] LUCARELLI L, CIMINO S, D'OLIMPIO F, et al. Feeding disorders of early childhood: an empirical study of diagnostic subtypes[J]. Int J Eat Disord, 2013, 46(2): 147-155.

[2] MAIRS R, NICHOLLS D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(12): 1168-1175.

[3] 吕彩兰，杨楠，陈静，等. 苍术-白术药对治疗小儿厌食症的机制研究[J]. 中医药临床杂志，2022，34(1)：76-81.

[4] 邹庆，李建保，田金娜. 从"通、补、和"三法论治小儿厌食症[J]. 亚太传统医药，2021，17(10)：117-119.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：76.

[6] JIANG K, SONG Q, WANG L, et al. Antitussive, expectorant and anti-inflammatory activities of different extracts from Exocarpium Citri Grandis[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 156: 97-101.

[7] ZHU Z T, WU H, SU W W, et al. Effects of total flavonoids from Exocarpium Citri Grandis on air pollution particle-induced pulmonary inflammation and oxidative stress in mice[J]. J Food Sci, 2019, 84(12): 3843-3849.

[8] KONG F S, DING Z D, ZHANG K, et al. Optimization of extraction flavonoids from Exocarpium Citri Grandis and evaluation its hypoglycemic and hypolipidemic activities [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262: 113178.

[9] 钟楚楚，吴孟华，余品皓，等. 橘红与化橘红采制、炮制及功效的古今演变探析[J]. 中国中药杂志，2021，46(18)：4865-4874.

[10] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京：中国中医药出版社，1996：62-100.

[11] 王瑜真，陈立文，张丽娟. 橘皮、橘红及化橘红演变的古籍考证[J]. 实用医药杂志，2014，31(9)：823-824.

[12] 吴孟华，钟楚楚，余品皓，等. 橘红与化橘红的古今演变探析[J]. 中国中药杂志，2021，46(3)：736-744.

[13] 宋小仙，涂如霞，兰波，等. 鸡矢藤提取物对幼龄厌食症模型大鼠的影响[J]. 中药药理与临床，2021，37(6)：63-66.

[14] 李玉霞，史正刚，吴丽萍，等. 运脾消积法治疗厌食症幼龄大鼠的代谢组学[J]. 中成药，2021，43(1)：73-80.

[15] 李虹，齐薛浩，张含花. 复方消化酶胶囊治疗厌食症患儿的疗效及对血清瘦素及血浆胆囊收缩素水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2021，20(21)：2324-2327.

[16] SCHUBERT M L, REHFELD J F. Gastric peptides-gastrin and somatostatin[J]. Compr Physiol, 2019, 10(1): 197-228.

[17] DELOOSE E, VERBEURE W, DEPOORTERE I, et al. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(4): 238-250.

[18] DELOOSE E, VOS R, JANSSEN P, et al. The motilin receptor agonist erythromycin stimulates hunger and food intake through a cholinergic pathway[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 103(3): 730-737.

[19] TACK J, DELOOSE E, ANG D, et al. Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man[J]. Gut, 2016, 65(2): 214-224.

[20] PEDERSON R A, MCINTOSH C H. Discovery of gastric inhibitory polypeptide and its subsequent fate: personal reflections[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(Suppl 1): 4-7.

（收稿日期：2022-06-12　修回日期：2022-09-07）

（编辑：曾海蓉）

（上接第2930页）

[6] 祝婧，钟凌云，叶喜德，等. 枳壳不同炮制品的燥性比较及其对功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(22)：20-26.

[7] 李春雨，何琴，唐进法，等. 免疫应激介导的何首乌"九蒸九晒"炮制减毒作用及代谢组学研究[J]. 药学学报，2017，52(7)：1069-1076.

[8] XING J, SUN H M, JIA J P, et al. Integrative hepatoprotective efficacy comparison of raw and vinegar-baked Radix Bupleuri using nuclear magnetic resonance-based metabolomics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 138: 215-222.

[9] 李阿溶，王存萍，丁翼，等. 藏族药二十五味松石丸治疗慢性胆汁淤积小鼠的血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志，2022，47(8)：2056-2063.

[10] 薛非非，张朔生，马俊楠，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.

[11] MATSUZAKI T, YAGUCHI T, SHIMIZU K, et al. The distribution and function of aquaporins in the kidney: resolved and unresolved questions[J]. Anat Sci Int, 2017, 92(2): 187-199.

[12] MOELLER H B, FUGLSANG C H, FENTON R A. Renal aquaporins and water balance disorders[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(2): 277-288.

[13] 王璐，隋楠. 基于大肠主津理论助阳通便膏对便秘模型小鼠结肠组织VIP-CAMP-PKA-AQP3通路的影响[J]. 中华中医药学刊，2022，40(5)：147-151，277.

[14] CARUSO C, CARNIGLIA L, DURAND D, et al. Melanocortin 4 receptor activation induces brain-derived neurotrophic factor expression in rat astrocytes through cyclic AMP-protein kinase A pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 348(1): 47-54.

[15] WANG X Y, LUO J P, CHEN R, et al. *Dendrobium huoshanense* polysaccharide prevents ethanol-induced liver injury in mice by metabolomic analysis[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 78: 354-362.

（收稿日期：2022-06-08　修回日期：2022-09-02）

（编辑：曾海蓉）