

补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠HPA轴的调控作用及肾毒性研究

张婷倩¹, 李 军^{2*}, 王文琦¹, 孙宜春³, 张丽艳⁴, 李慧馨³, 黄 蓓⁵, 向家俊³

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学中药民族药资源研究院, 贵州 贵阳

³国药集团同济堂(贵州)制药有限公司, 贵州 贵阳

⁴贵州中医药大学药物分析实验室, 贵州 贵阳

⁵贵州省药品监督管理局检查中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年7月25日; 录用日期: 2023年7月31日; 发布日期: 2023年11月9日

摘 要

目的: 探究补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠HPA轴的调控作用及肾毒性。方法: 肌肉注射氢化可的松诱导肾阳虚模型, 给药治疗15 d, ELISA法测定血清中的17-OHCS、CRH、ACTH、CORT含量, HE染色法观察肾上腺组织病变、形态; ELISA法测定血清及24 h尿液中Kim-1含量, HE染色法观察肾脏组织病理形态。结果: 与模型组相比, 补骨脂炮制品各组大鼠体重均增加, 但无显著性差异($P > 0.05$); 补骨脂炮制品各组大鼠肝指数、血清中的17-OHCS、CORT水平均高于模型组($P < 0.05$), 肾上腺组织炎症病变得到不同程度的改善; 酒制组的肾指数、肾上腺指数和盐炙组的肾指数显著高于模型组($P < 0.05$); 盐炙组的肾上腺指数高于模型组, 但无显著性差异($P > 0.05$); 与空白组相比, 补骨脂炮制品各组肾小管轻微扩张, 酒制品病变较为严重; 补骨脂生品组血液Kim-1水平显著高于空白组($P < 0.05$); 补骨脂炮制品组中的血液、尿液Kim-1水平(除盐炙组血液Kim-1外)显著高于空白组($P < 0.05$)。结论: 补骨脂不同炮制品均能改善大鼠肾阳虚症状, 调控HPA轴, 但具体作用机制有一定差异; 补骨脂不同炮制品仍保留有一定的肾毒性, 但盐炙补骨脂毒性较低。

关键词

补骨脂, 炮制, 肾阳虚, HPA轴, 肾毒性

*通讯作者。

Study on the Regulation of HPA Axis and Nephrotoxicity of Different Processed Products of Psoraleae Fructus Products in Rats with Kidney-Yang Deficiency

Tingqian Zhang¹, Jun Li^{2*}, Wenqi Wang¹, Yichun Sun³, Liyan Zhang⁴, Huixin Li³, Bei Huang⁵, Jiajun Xiang³

¹School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Resource Institute for Chinese & Ethnic Material Medica, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

³Sinopharm Group Tongjitang (Guizhou) Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang Guizhou

⁴Pharmaceutical Analysis Laboratory, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

⁵Center for Drug Inspection, Guizhou Medical Products Administration, Guiyang Guizhou

Received: Jul. 25th, 2023; accepted: Jul. 31st, 2023; published: Nov. 9th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the regulation of HPA axis and nephrotoxicity of different processed products of Psoraleae Fructus in rats with kidney-yang deficiency. **Methods:** Hydrocortisone was injected intramuscularly to create a model of kidney-yang deficiency, and the drug was administered for 15 d. ELISA was used to determine the content of 17-OHCS, CRH, ACTH, and CORT in serum, and HE staining was used to observe the adrenal tissue lesions and morphology; ELISA was used to determine the content of Kim-1 in serum and 24 h urine, and HE staining was used to observe the renal histopathology and morphology. **Results:** Compared with the model group, the body weight of rats in each group of different processed products of Psoraleae Fructus increased, but there was no significant difference ($P > 0.05$); the liver index and serum levels of 17-OHCS and CORT of the rats in each group of different processed products of Psoraleae Fructus were higher than those of the model group ($P < 0.05$), and the inflammatory lesions of the adrenal tissues were improved on different degrees; the renal index and adrenal index of the wine-made group and the renal index of salt-roasted group were significantly higher than those of the model group ($P < 0.05$); the adrenal index of the salt-roasted group was higher than that of the model group, but there was no significant difference ($P > 0.05$); compared with the blank group, the renal tubules of each group of different processed products of Psoraleae Fructus were slightly dilated, and the lesions of the wine product were more serious; the blood Kim-1 level of the tonic fat group was significantly higher than that of the blank group ($P < 0.05$); blood and urine Kim-1 levels (except for blood Kim-1 in the salt-roasted group) were significantly higher than those of the blank group in the processed products of Psoraleae Fructus ($P < 0.05$). **Conclusion:** Different processed products of Psoraleae Fructus can improve the symptoms of kidney-yang deficiency and regulate the HPA axis in rats, but the specific mechanism of action has some differences; different processed products of Psoraleae Fructus still retain a certain degree of nephrotoxicity, but the toxicity of salt-roasted tonic bone resin is lower.

Keywords

Psoraleae Fructus, Processed, Kidney-Yang Deficiency, HPA Axis, Nephrotoxicity

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的成熟果实, 其性温, 味辛、苦, 归肾、脾经, 具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功效, 临床主要用于肾阳虚证、肾虚作喘、五更泄泻[1]。补骨脂含有多种活性成分, 如香豆素类、黄酮类、萜酚类等[2]。补骨脂有“脾肾阳虚泄泻之要药”之称, 是我国的常用补肾中药, 首记于《雷公炮炙论》“性本大燥, 毒”。临床使用多见复方或炮制品, 有盐炙、酒制、清炒制或雷公法制等多种炮制方法[3], 2020 版《中国药典》收录其盐炙品。研究发现, 炮制影响补骨脂的性状[4]、化学成分及药效, 不同炮制方法产生的影响有所差异[5] [6] [7]。补骨脂具有一定的肾毒性[8], 近年来对补骨脂不良反应的报道逐渐增多, 但目前补骨脂致肾毒性物质基础研究尚不明确。为进一步了解和评价补骨脂不同炮制品的药效及肾毒性差异, 本研究以 SD 大鼠为实验对象, 建立以氢化可的松诱导肾阳虚大鼠模型, 探讨补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴(下丘脑-垂体-肾上腺皮质)的调控作用及肾毒性差异, 为揭示炮制影响补骨脂温肾助阳的机制提供一定的理论依据, 以期对补骨脂后续研究和临床用药提供参考。

2. 材料

2.1. 试药

氢化可的松注射液(国药集团容生制药有限公司, 批号: 2106203); 金匱肾气丸(北京同仁堂科技发展有限公司制药厂, 批号: 11020147); 无水乙醇(AR 级)(成都海兴化工试剂厂, 批号: GB678-90); 二甲苯(AR 级)(天津市致远化学试剂有限公司, 批号: 20200110); 苏木素染液(珠海贝索生物技术有限公司, 批号: C200301); 伊红染液(珠海贝索生物技术有限公司, 批号: C200403); 盐酸(AR 级)(成都市科龙化工试剂厂, 批号: 20200118); 中性树胶(Biosharp 生物公司, 批号: 69120060 BL704A); 促肾上腺皮质激素释放激素(批号: RA20428/20211210); 促肾上腺皮质激素(批号: RA20014/20211210); 皮质酮(批号: RA20748/20211210); 肾损伤因子-1 (批号: RA20306); 17-羟皮质类固醇(批号: RA20057); ELISA 试剂盒(武汉贝茵莱生物科技有限公司)。补骨脂购自国药集团同济堂(贵州)制药有限公司, 经贵州中医药教研室王波老师鉴定, 为豆科草本植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 干燥成熟果实。

2.2. 实验动物

SPF 级 SD 大鼠, 雄性, 体重 200 ± 20 g, 购自于长沙市天勤生物技术有限公司, 许可证号: Scxk (湘) 2019-0014。

2.3. 仪器

数字切片扫描仪(Pannoramic 250, 3DHISTECH (Hungary)); 转轮式切片机(徕卡-2016, 德国); JT-12S 自动组织脱水机(武汉俊杰电子有限公司); BMJ-A 型包埋机(常州郊区中威电子仪器厂); RS36 型全自动染色机(常州派斯杰医疗设备有限公司); PHY-III 型病理组织漂烘仪(常州市中威电子仪器有限公司); 正置荧光显微镜(DM500, 德国徕卡); 成像系统(德国徕卡); RE-2000B 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂)。

3. 方法

3.1. 样品的制备

补骨脂生品：取适量药材，分别用 10 倍、8 倍 70%乙醇提取 2 次，每次提取 1 h，残渣再用该方法用水提取 2 次，每次 1 h，醇提取液回收乙醇后与水提液合并，浓缩，加适量吐温 80，制成 0.5 g/mL 的药液，作为供试品溶液[9]。

补骨脂清炒品：取 500 g 生品，文火(约 120℃)炒至膨胀、迸裂、有香气溢出，放凉，得到清炒品饮片[10]。所得饮片按“补骨脂生品”的制备方法制备提取液，即为补骨脂清炒品溶液。

补骨脂盐炙品：每 100 g 补骨脂中加入 2.65 g 食盐，164℃下加热炒制 15 min。所得饮片按“补骨脂生品溶液”的制备方法制备提取液，即为补骨脂盐炙品溶液。

补骨脂酒制品：每 100 g 补骨脂中加入 17 g 黄酒，169℃下加热炒制 9 min [11]。所得饮片按“补骨脂生品溶液”的制备方法制备提取液，即为补骨脂酒炒品溶液。

金匱肾气丸：将金匱肾气丸粉碎，粉末加蒸馏水制成浓度为 0.3 g/mL 的混悬液，即为金匱肾气丸溶液。

3.2. 肾阳虚造模及给药

70 只雄性 SD 大鼠，适应性喂养一周后，随机分为 7 组：即为空白组、模型组、阳性组(金匱肾气丸)、补骨脂生品组、清炒组、酒制组、盐炙组，每组 10 只。除空白组外，每天上午各组均按 25 mg/kg 剂量肌肉注射氢化可的松进行造模，自由饮水，饮食，连续 14 天[12]。第 15 天起仅灌服药物，连续 21 天，给药剂量：正常组、模型组按 10 mL/kg 灌服生理盐水，生品组、清炒组、酒制组、盐炙组按 7 g/kg 灌服对应饮片溶液[13]，阳性组按 2.33 g/kg 灌服金匱肾气丸溶液[14]。

3.3. 指标检测

3.3.1. 一般情况观察

实验期间每周称量一次大鼠体重。观察并记录大鼠的外观、行为、精神、粪便情况等。

3.3.2. 各脏器指数和生化指标

末次给药前一天，将大鼠放置于代谢笼中，禁食，不禁水，收集 24 h 尿液。末次给药 1 h 后，称定大鼠体重。腹腔注射 10%水合氯醛溶液进行麻醉，腹主动脉采血。取出肝、肾、肾上腺、胸腺、睾丸，称湿重并计算其脏器指数(脏器指数 = 脏器重量/动物体重 × 100%)；血样放置 30 min 后，3000 r·min⁻¹离心 10 min，取上层血清，放置-80℃保存。采用 ELISA 检测血清中的 17-羟皮质类固醇(17-OHCS)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促进垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CORT)、肾损伤分子-1(Kim-1)和尿液 Kim-1 中的含量。

3.3.3. HE 染色观察肾脏、肾上腺组织病理改变

分别将取样取出的肾脏、肾上腺组织在使用生理盐水冲洗后，迅速置于 4%多聚甲醛溶液中，固定、脱水、修剪、包埋、切片，制得石蜡切片后，观察肾脏、肾上腺组织病理改变。

3.4. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。结果均用($\bar{X} \pm S$)表示，当方差齐性时，采用 ANOVA 分析，采用 LSD 检验；当方差不齐时，采用 Welch 分析，Tamhane's T2 检验。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

4. 结果

4.1. 一般情况观察

为了解不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴的影响, 对大鼠的一般情况进行研究。造模后, 与空白组相比, 其余各组大鼠逐渐出现肾阳虚症状, 主要变现为弓背蜷缩, 精神萎顿, 毛发萎黄, 无光泽, 行动力差, 体重减轻, 软便, 严重时出现便溏等。经给药干预后, 与模型组相比, 补骨脂炮制品各组 and 阳性组大鼠精神状态均有所好转, 活跃度明显增加, 毛发顺滑有光泽, 体重均上升, 排便情况及粪便状态转好。模型组大鼠在停止注射氢化可的松后状态仍未好转, 呈造模后状态, 体重较之前有所上升, 仍低于其余组。体重变化结果如图 1。

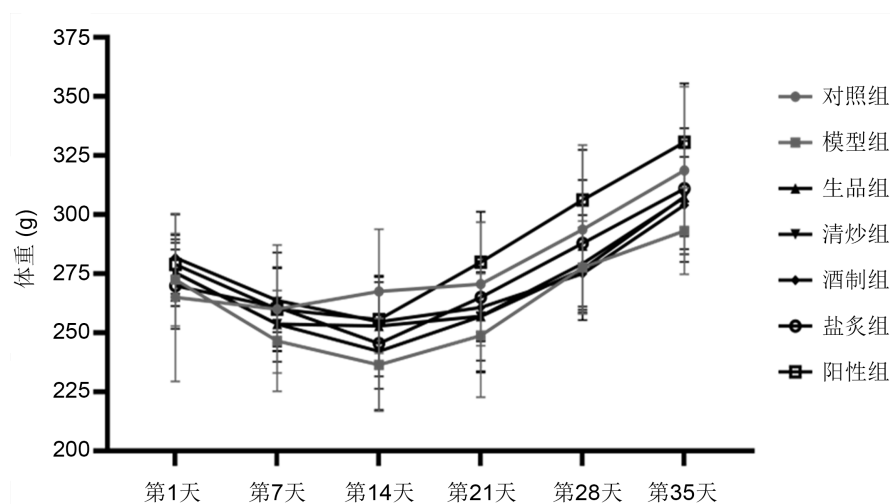


Figure 1. Effects of different processed products on body weight of rats with kidney-yang deficiency (n = 7)

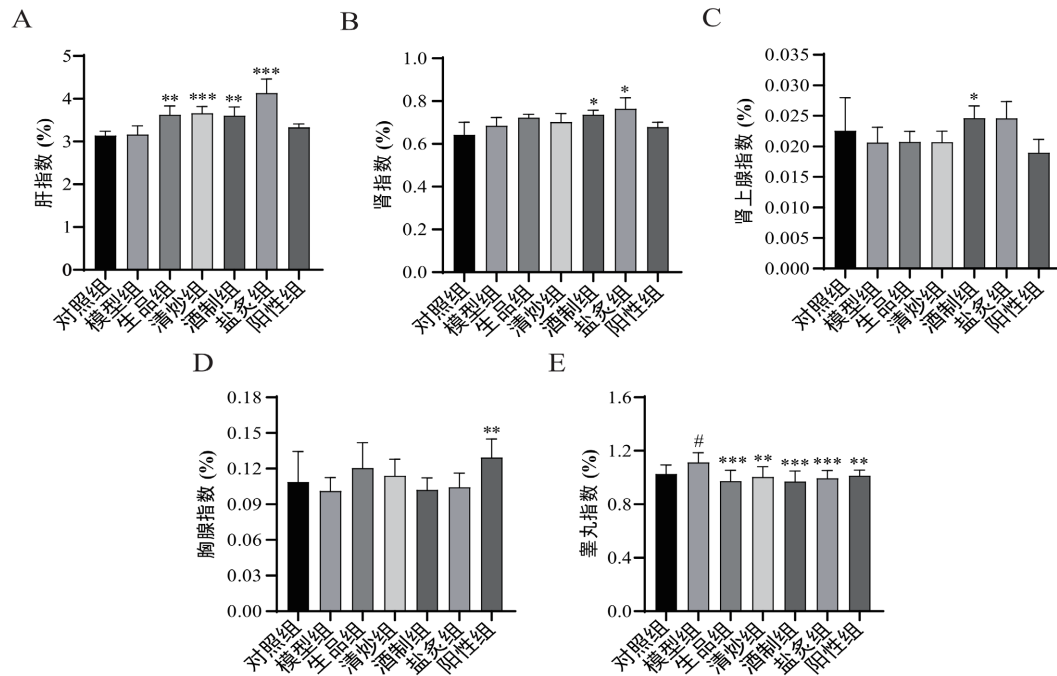
图 1. 不同炮制品对肾阳虚大鼠体重的影响(n = 7)

4.2. 补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠脏器指数的影响

为了解不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴的影响, 对大鼠脏器指数进行研究, 结果如图 2。与空白组相比, 模型组大鼠肝指数、肾指数、肾上腺指数和胸腺指数无显著性差异($P > 0.05$), 睾丸指数显著上升($P < 0.05$)。与模型组相比, 补骨脂炮制品各组的肝指数、酒制组的肾、肾上腺指数和盐炙组的肾指数显著升高($P < 0.05$); 盐炙组肾上腺指数高于模型组, 但无显著性差异($P > 0.05$); 炮制品各组胸腺指数较模型组无显著性改变($P < 0.05$); 炮制品各组与阳性组的睾丸指数显著低于模型组($P < 0.05$)。说明补骨脂不同炮制品能改善肾阳虚大鼠脏器受抑制情况, 改善程度不同。

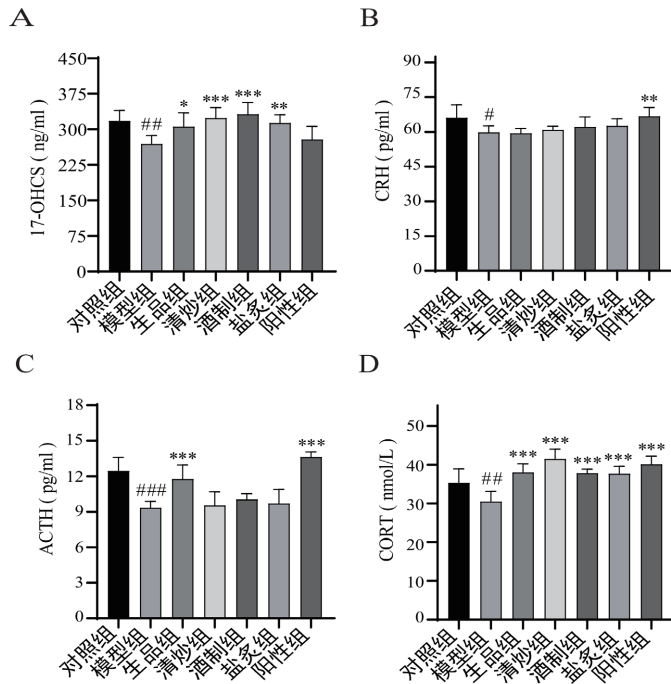
4.3. 补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠血清中 17-OHCS、CRH、ACTH、CORT 含量的影响

为了解不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴的影响, 对大鼠 HPA 轴相关激素进行研究, 结果如图 3。与空白组相比, 模型组大鼠血清中的 17-OHCS、CRH、ACTH、CORT 含量显著降低($P < 0.05$), 说明肾阳虚大鼠 HPA 轴受抑制, 发生紊乱。与模型组相比, 生品组大鼠血清中的 17-OHCS、ACTH、CORT 含量显著升高($P < 0.05$); 清炒组、酒制组和盐炙组大鼠血清中的 17-OHCS、CORT 含量显著高于模型组($P < 0.05$); 阳性组的 CRH、ACTH、CORT 含量极显著高于模型组($P < 0.01$)。说明补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 有不同程度的调控作用。



注：与空白组比较， $^{\#}P < 0.05$ ；与模型组比较， $^{*}P < 0.05$ ， $^{**}P < 0.01$ ， $^{***}P < 0.001$ 。

Figure 2. Effects of different processed products on organ indices of rats with kidney-yang deficiency (n = 7)
图 2. 不同炮制品对肾阳虚大鼠脏器指数的影响(n = 7)



注：与空白组比较， $^{\#}P < 0.05$ ， $^{##}P < 0.01$ ， $^{###}P < 0.001$ ；与模型组比较， $^{*}P < 0.05$ ， $^{**}P < 0.01$ ， $^{***}P < 0.001$ 。

Figure 3. Effects of different processed products on HPA axis-related hormones of rats with kidney-yang deficiency (n = 7)
图 3. 不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴相关激素的影响(n = 7)

4.4. 补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠肾上腺病理变化的影响

为了解不同炮制品对肾阳虚大鼠 HPA 轴的影响, 对大鼠肾上腺病理变化情况进行研究, 结果如图 4。空白组大鼠肾上腺皮质和髓质结构正常, 皮质由外向内分为球状带、束状带、网状带, 均未见明显病理理性改变。与空白组相比, 模型组球状带细胞纤维细胞增生明显, 细胞水肿, 大量炎性细胞浸润; 束状带出现脂滴细胞被溶解呈空泡状, 细胞纤维组织增生围绕, 见细胞体积略大而透明, 为细胞性水肿, 见炎性细胞浸润。各给药治疗组的肾上腺组织病变均有一定的改善, 但仍出现球状带水肿, 炎性细胞浸润, 束状带细胞纤维组织增生, 水肿, 炎性细胞浸润等病理变化。

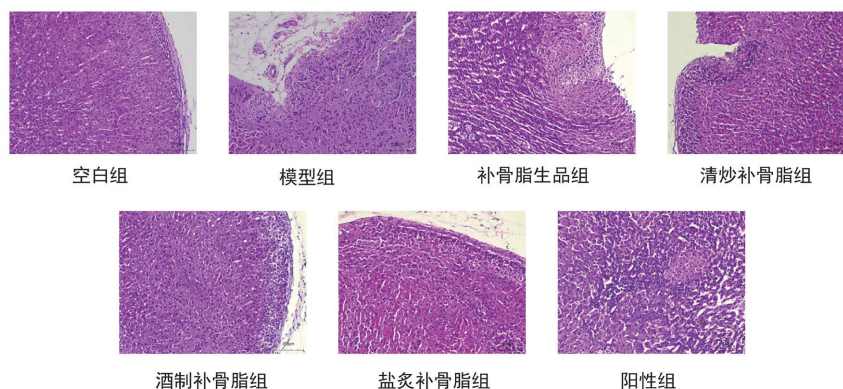


Figure 4. Lesions in the adrenal glands of rats in each group (HE, ×200)

图 4. 各组大鼠肾上腺的病变情况(HE, ×200)

4.5. 补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠肾脏病理变化的影响

为了解不同炮制品对大鼠肾毒性的影响, 对大鼠肾脏组织病变情况进行研究, 结果如图 5。空白组大鼠肾脏组织被膜较为完整; 皮质与髓质分界较为清晰, 肾小球、肾小管、髓质集合管结构较为完整, 未见明显病理改变。与空白组相比, 模型组部分肾小球基底膜轻微增厚; 肾小管上皮细胞出现细胞空泡变性, 胞质空泡化, 细胞肿胀, 胞核肿大或肾小管扩张, 肾小管上皮细胞呈扁平状; 间质内见少量炎性细胞浸润, 见少量纤维组织增生。阳性组大鼠肾脏组织未见明显病理改变, 肾脏形态类似。除生品组外, 其他炮制品组肾脏组织出现不同程度的病变, 其中, 清炒组和盐炙品组出现部分肾小管轻微扩张, 酒制品组出现部分肾小管轻微扩张, 部分肾小管上皮细胞由柱状变为扁平。

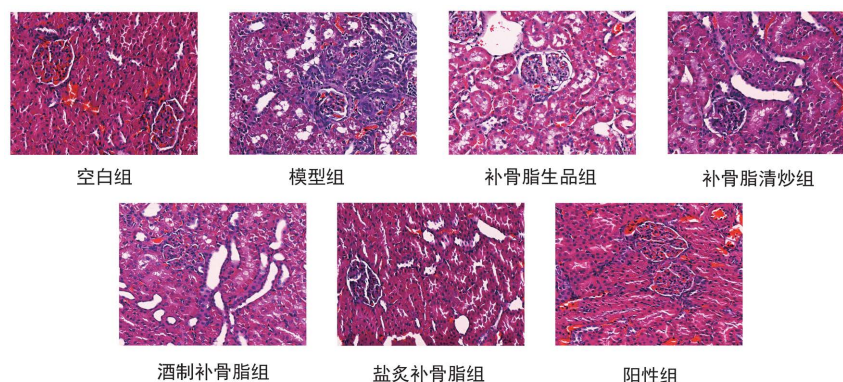
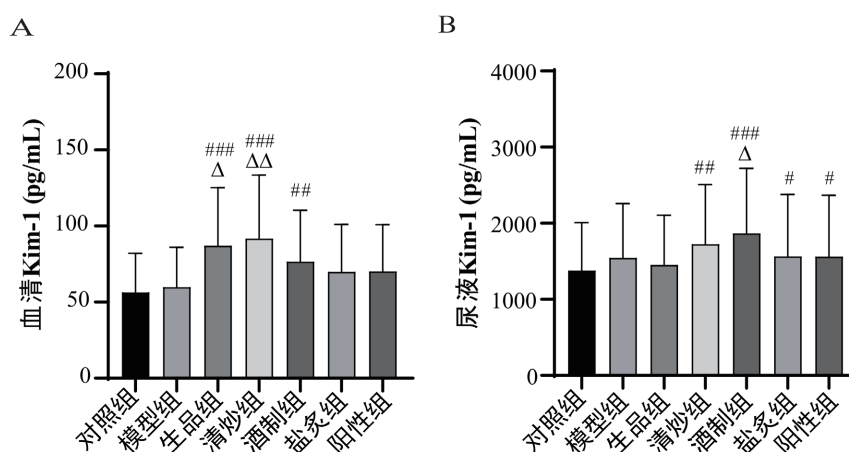


Figure 5. Lesions in the kidneys of rats in each group (HE, ×400)

图 5. 各组大鼠肾脏的病变情况(HE, ×400)

4.6. 补骨脂不同炮制品对肾虚大鼠肾毒性的影响

为了解不同炮制品对大鼠肾毒性的影响, 对大鼠血清、尿液 Kim-1 含量进行研究, 结果如图 6。与空白组相比: 模型组、盐炙组和阳性组大鼠血清 Kim-1 含量无显著性差异($P > 0.05$), 生品组、清炒组和酒制组大鼠血清 Kim-1 含量均上升($P < 0.05$), 大鼠血清 Kim-1 浓度排序为清炒组 > 生品组 > 酒制组; 模型组和生品组大鼠尿液 Kim-1 含量无显著性差异($P > 0.05$), 清炒组、酒制组、盐炙组和阳性组大鼠尿液 Kim-1 含量显著升高($P < 0.05$), 大鼠尿液 Kim-1 浓度排序为酒制组 > 清炒组 > 盐炙组 = 阳性组。与盐炙组相比: 生品组和清炒组大鼠血清 Kim-1 含量显著升高($P < 0.05$); 酒制组尿液 Kim-1 含量显著高于盐炙组($P < 0.05$)。



注: 与空白组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, ^{###} $P < 0.001$; 与盐炙组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。

Figure 6. Detection results of serum Kim-1 and urine Kim-1 content in rats ($n = 7$)

图 6. 大鼠血清 Kim-1、尿液 Kim-1 含量检测结果($n = 7$)

5. 讨论

肾虚证是中医证候的重点研究之一, 现代研究发现, 肾虚证与神经内分泌免疫系统(NEIS)紧密相关, 即与下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺皮质、甲状腺、性腺和胸腺)轴功能紊乱有关[15], 影响下端靶腺器官。HPA 轴是 NEIS 中的一条主要神经内分泌功能轴, 在肾虚大鼠体内 HPA 轴功能受抑制[16], 血清中的 CRH、ACTH、CORT 及尿液中的 17-OHCS 含量显著下降, 出现体重下降、精神萎靡不振、腹泻等表现[17]。本实验发现, 补骨脂不同炮制品对肾虚大鼠 HPA 轴均有不同程度的调控作用, 对大鼠肾虚症状均有一定的改善。研究发现, 补骨脂不同炮制品中主要活性成分的含量或种类会有所差异[18], 如补骨脂酒制、盐炙后补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂酚含量减少, 补骨脂素和异补骨脂素含量增多, 炒制后补骨脂苷、异补骨脂苷含量减少。此外, 盐炙可通过增加肠吸收能力提升补骨脂抗骨质疏松的药理作用[19]。由此可见, 不同炮制品的药效差异可能与炮制过程中活性成分的含量及吸收情况的改变有关, 具体机制有待进一步研究。

长期或大量服用补骨脂生品对机体有一定的肾毒性[20] [21], 本实验以 Kim-1 (肾损伤早期的标志物[22])为指标评价补骨脂不同炮制品的肾毒性, 发现补骨脂不同炮制品虽仍有肾毒性, 但不同炮制品肾毒性存在一定的差异, 可能与肾毒性物质(如补骨脂酚)含量变化有关[18] [23]。相较于清炒、酒制等炮制方法, 盐炙过程中补骨脂的肾毒性有一定的降低, 盐炙组 Kim-1 表达量大大减少。

综上所述,补骨脂不同炮制品对肾阳虚大鼠的 HPA 轴具有一定的调控能力,均能改善 HPA 轴功能的紊乱,改善肾阳虚症状,但具体作用机制有一定差异;盐制过程可有效降低补骨脂的肾毒性。

基金项目

贵州省科技计划项目(黔科合后补助[2020] 3003)。

参考文献

- [1] 周祯祥,唐德才.临床中药学[M].北京:中国中医药出版社,2016:255-256.
- [2] 吴金倩.补骨脂标志性化学成分及质量评价方法研究[D]:[硕士学位论文].大连:大连工业大学,2020.
- [3] 刘想晴,赵宝林,钱枫,等.补骨脂炮制的历史沿革考证[J].中国民族民间医药,2022,31(19):29-36.
- [4] 肖伟香,孙宜春,刘娅琴,等.盐补骨脂饮片外表性状与内在质量相关性分析[J].安徽农业科学,2023,51(8):194-198+217.
- [5] 陈一龙,郭延垒,励娜,等.补骨脂不同炮制饮片炮制前后化学成分定性定量分析[J].天然产物研究与开发,2019,31(12):2113-2122.
- [6] 李红伟,曹彦刚,田连起,等.5种炮制方法对补骨脂脂溶性和挥发性成分的影响[J].中成药,2021,43(9):2418-2427.
- [7] 颜翠萍.盐制增强补骨脂抗骨质疏松药效炮制机理的研究[D]:[硕士学位论文].南京:南京中医药大学,2014.
- [8] 赵子婧,巩政,史少泽,等.补骨脂及其与甘草配伍单次给药大鼠的毒代动力学及肝肾毒性初探[J].中国中药杂志,2015,40(11):2221-2226.
- [9] 梁灿璨.补骨脂盐炙缓和燥性炮制机理研究[D]:[硕士学位论文].成都:成都中医药大学,2018.
- [10] 赵根华,刘玲,王恒,等.3种补骨脂炮制品水煎液中4种成分含量的比较[J].中成药,2017,39(9):1896-1899.
- [11] 叶斌斌,敖楠楠,姜明月,等.补骨脂酒制工艺的优化[J].中成药,2019,41(1):182-185.
- [12] 蔡悦青,魏伟,张志毕,等.基于“补土伏火”研究四逆汤及其配伍方对肾阳虚证大鼠能量代谢的影响[J].时珍国医国药,2020,31(9):2107-2109.
- [13] 夏亚楠.补骨脂盐炙缓和燥毒之性的物质基础研究[D]:[硕士学位论文].成都:成都中医药大学,2016.
- [14] 冯莉婷,周蓓,陈誉丹,等.西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠 HPA 轴、HPG 轴的影响[J].中药新药与临床药理,2021,32(4):499-504.
- [15] 沈自尹.从肾本质研究到证本质研究的思考与实践——中西医结合研究推动了更高层次的中医与西医互补[J].上海中医药杂志,2000,34(4):4-7.
- [16] 沈自尹.肾的研究进展与总结(续)[J].中国医药学报,1988(3):56-60.
- [17] 童骏峰,徐志伟,杨元宵,等.腺嘌呤与氢化可的松所致大鼠肾阳虚证模型比较研究[J].中华中医药杂志,2015,30(11):3901-3904.
- [18] 陶益,蒋妍慧,李伟东,等.炮制对补骨脂中12种化学成分含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(21):6-9.
- [19] 颜冬梅,高秀梅.炮制方法对补骨脂中抗骨质疏松效应成分肠吸收的影响研究[J].时珍国医国药,2020,31(12):2911-2914.
- [20] 张玉顺,吴子伦,回连强,等.补骨脂不同炮制品对小鼠肾脏毒害作用的病理学研究[J].中成药,1994,16(12):17-18+56.
- [21] 杨莉,王昭昕,卢国彦,等.补骨脂水提药渣大鼠三个月长期毒性试验研究[J].药物评价研究,2019,42(6):1128-1134.
- [22] 伍弘智.急性肾损伤患者尿液与血液中肾脏损伤分子-1的表达及其对肾衰竭的早期诊断价值[J].海南医学院学报,2015,21(2):215-217.
- [23] 张玉顺,刘玉琦,吴子伦,等.补骨脂酚对小鼠肾脏毒害作用的研究[J].中药通报,1981(3):30-32.