

生、炙甘草对脾虚和脓毒症模型小鼠的疗效差异研究[△]

崔园园^{1*}, 吴天滢², 马艳芹¹, 张蓉蓉¹, 房吉祥¹, 张萍^{1#} (1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 2. 北京城市学院生物医药学部, 北京 100094)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0820-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.013



摘要 目的: 基于炮制对甘草药性功效的影响, 比较生、炙甘草对脾虚和脓毒症模型小鼠的疗效差异。方法: 分别采用番泻叶引起的脾虚小鼠模型和脂多糖引起的脓毒症小鼠模型为代表, 以体重增长量、脾脏指数、血清 D-木糖水平、体温反应、血清白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 6 (IL-6) 作为检测指标, 评价甘草经蜜炙后的疗效差异。结果: 在脾虚小鼠模型中, 与模型组相比, 炙甘草高剂量组小鼠体重增长量显著升高 ($P < 0.05$), 生甘草高剂量组小鼠脾脏指数显著降低 ($P < 0.01$), 炙甘草低、高剂量组小鼠血清 D-木糖水平显著升高 ($P < 0.01$), 上述差异均有统计学意义。在脓毒症小鼠模型中, 与模型组相比, 造模后其他各组小鼠的体温波动不明显, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 阳性组和生甘草低剂量组小鼠血清 IL-1 β 水平显著降低, 阳性组小鼠血清 IL-6 水平显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 生、炙甘草对脾虚和脓毒症模型小鼠的疗效存在一定差异, 且在不同剂量使用情况下, 表现出不同程度的干预作用。

关键词 甘草; 炮制; 疗效差异; 药理学

Differential Analysis on Efficacy of Raw and Roasted Licorice in the Treatment of Spleen Deficiency and Sepsis in Model Mice[△]

CUI Yuanyuan¹, WU Tianying², MA Yanqin¹, ZHANG Rongrong¹, FANG Jixiang¹, ZHANG Ping¹ (1. Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Dept. of Biomedicine, Beijing City University, Beijing 100094)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Based on the effects of processing on the property and efficacy of licorice, to conduct differential analysis on efficacy of raw and roasted licorice in the treatment of spleen deficiency and sepsis in mice model. **METHODS:** The mice model with spleen deficiency induced by senna and mice model with sepsis induced by lipopolysaccharide were used as representatives, body weight gain, spleen index, serum D-xylose level, body temperature response, serum interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) levels were set as detection indicators, so as to evaluate the difference in efficacy of licorice after honey roasting. **RESULTS:** Among the mice model with spleen deficiency, compared with the model group, the mice in the high-dose roasted licorice group had significantly increasing body weight gain ($P < 0.05$), the mice in the high-dose raw licorice group had significantly decreasing spleen index ($P < 0.01$), the mice in the low and high dose roasted licorice groups had significantly increasing serum D-xylose levels ($P < 0.01$), the differences were statistically significant. In the mice model with sepsis, compared with the model group, the body temperature of mice in other groups after modeling had no significant fluctuation, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); the serum IL-1 β levels of mice in the positive group and low-dose raw licorice group were significantly reduced, and the serum IL-6 level of mice in the positive group was significantly reduced, with statistically significant differences ($P < 0.01$). **CONCLUSIONS:** There are some certain differences in the efficacy of raw and roasted licorice for the treatment of spleen deficiency and sepsis in mice model, showing different degrees of intervention with different doses.

KEYWORDS Licorice; Processing; Difference in efficacy; Pharmacology

[△] 基金项目: 中医药服务能力培育与提升专项计划面上项目 (No. 2021ZY038)

* 主管药师。研究方向: 临床中药学。E-mail: 1019194407@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床中药学。E-mail: zhp1231@126.com

甘草作为我国常用的大宗药材品种之一,首载于《神农本草经》,被列为上品,其功效记载为“甘草,味甘、平。主五脏六腑寒热邪气,坚筋骨,长肌肉,倍力,金创肿,解毒,久服轻身延年……”,可见,甘草最早入药以“解毒、补益”功效为主^[1-2]。据记载,甘草的炮制方法十分丰富^[3]。随着应用实践,目前现行《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)^[4] 收录的甘草饮片有生甘草和炙甘草两种。自古以来,医家认为生甘草味甘,甘者性缓,可使脾胃运化迟缓,导致中焦胀满,有“甘能令人满”之说^[5-6]。甘草经过炮制后,借真火之气,在一定程度上防止过服甘草引起的中满之弊,故临床处方多以“炙甘草”为主^[7-8]。然而,现代研究结果发现,炙甘草虽有重缓之力,但过于滋腻,对于有湿热症状的患者不应长期使用,容易造成脾胃胀满,因此,应针对患者的不同疾病、不同症状区别使用^[9-10]。为此,本研究以脾虚和脓毒症模型小鼠为研究对象,探讨甘草炮制前后在不同剂量下的药效差异,为甘草及其炮制品的临床使用和开发研究提供参考和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物:KM 雄性小鼠 49 只,8 周龄,体重(18±2)g; C57BL/6 雄性小鼠 49 只,8 周龄,体重(18±2)g,均购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物合格证号为 SCXK(京)2019-0010。动物实验于中国人民解放军总医院第五医学中心 SPF 级实验室内进行,所有动物的相关操作均按照实验室实验动物管理和使用委员会的要求执行。

1.1.2 仪器:小鼠灌胃器、1 mL 无菌注射器(江苏苏云医疗器械有限公司);HW-SY21-KP4 型恒温水浴锅(北京市长风仪器仪表公司);UV-2550 型紫外分光光度计[岛津企业管理(中国)有限公司];Synergy H1 型酶标仪(美国 BioTek 公司);Neofuge1600R 型高速冷冻离心机(上海力申科学仪器有限公司);XS205 型万分之一分析天平(广州广电计量检测股份有限公司);YP10001 型电子天平(上海越平科学仪器有限公司);MC-347 型电子体温计[欧姆龙健康医疗(中国)有限公司];MC-50 μL 微量进样器(上海佳安分析仪器厂)。

1.1.3 药品与试剂:生、炙甘草(同一批生甘草的炮制品)、党参、茯苓、炒白术和番泻叶均由北京绿野药业有限公司提供,符合《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)^[4]的规定;地塞米松磷酸钠注射液(山西省芮城科龙兽药有限公司,5 mg/支,批号:040191147),使用时灭菌注射用水配制;脂多糖(LPS)[西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司,10 mg/瓶,批号:0000114326],使用时加入氯化钠溶液配制;氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,9 mg/mL,批号:2010263203),使用时灭菌注射用水配制;浓盐酸(天津市大茂化学试剂厂,批号:20190301);D-木糖含量检测试剂盒(北京阳光英锐生物科技有限公司,批号:G20211020S),白细胞介素 1β(IL-1β)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(美国 R&D SYSTEMS 公司,批号:902801321109),白细胞介素 6(IL-6)ELISA 检测试剂盒

(北京达科为生物技术有限公司,批号:2109-1)。

1.2 方法

1.2.1 药物制备:(1)番泻叶水煎液。取番泻叶饮片适量,入 8 倍量沸水中煎煮 10 min,水煎液减压浓缩至 1 g/mL(以生药总量计),备用。(2)四君子汤。取党参、茯苓、白术和炙甘草饮片(质量比为 2:2:2:1)适量,加入 8 倍量水浸泡 1 h,再用小火煎煮 1 h,过滤,收集滤液;滤渣继续加 8 倍量水煎煮 40 min,过滤,收集滤液;合并 2 次滤液,浓缩至 2 g/mL(以生药总量计),备用。(3)生、炙甘草水煎液。取生、炙甘草各适量,加入 8 倍量水浸泡 1 h,再用小火煎煮 30 min,过滤,收集滤液;滤渣继续加 8 倍量水煎煮 20 min,过滤,收集滤液;合并 2 次滤液,分别浓缩至 0.1 g/mL(以生药总量计),5℃ 保存备用^[11-12]。

1.2.2 分组、造模及给药:实验剂量换算用成人标准进行对照^[13],小鼠的日剂量均据体重以 0.03 g/20 g 灌服(每日 0.3 mL/只)。(1)脾虚模型。KM 小鼠 49 只,按随机数字表法分为 7 组,每组 7 只,分别为空白组、模型组、阳性对照组(四君子汤),生甘草高、低剂量组,炙甘草高、低剂量组。空白组小鼠灌胃等量的 0.9% 氯化钠溶液,其余各组小鼠灌胃 1 g/mL 的番泻叶水煎液,每日 0.5 mL/只,连续 9 d,每日测量体重。治疗期间,空白组、模型组小鼠灌胃同等剂量的 0.9% 氯化钠溶液,连续 7 d;阳性对照组小鼠灌胃 2 g/mL 的四君子汤,每日 0.3 mL/只,连续 7 d,为成人临床等效剂量;生甘草高、低剂量组,炙甘草高、低剂量组小鼠灌胃不同浓度的(0.2 g/mL、0.05 g/mL)生、炙甘草水煎液,每日 0.3 mL/只,连续 7 d^[14-15]。(2)脓毒症模型。C57BL/6 小鼠 49 只,按随机数字表法分为 7 组,每组 7 只,分别为空白组、模型组、阳性对照组(地塞米松),生甘草高、低剂量组,炙甘草高、低剂量组。造模前,空白组、模型组和阳性对照组小鼠灌胃 0.9% 氯化钠溶液,每日 0.3 mL/只,连续 7 d;生甘草高、低剂量组,炙甘草高、低剂量组小鼠灌胃不同浓度(0.2 g/mL、0.05 g/mL)的生、炙甘草水煎液,每日 0.3 mL/只,连续 7 d^[16-17]。

1.2.3 观察指标:(1)脾虚模型。①体重。实验前后,观察并测量小鼠体重。造模期间,各实验组与空白组进行比较,确保造模成功。②血清 D-木糖含量。进行小鼠眼球取血,血液于 4℃ 静置 2 h 后,设置离心机为 5 000 r/min 离心(离心半径 13.5 cm)5 min,分离上层血清,按照含量检测试剂盒进行检测,计算血清 D-木糖含量。③脾脏指数。摘取小鼠脾脏,精密称重并计算脏器指数。脾脏指数(mg/g)=脏器湿重(mg)/体重(mg)^[18]。(2)脓毒症模型。①体温。实验期间,每 2 日进行 1 次小鼠肛温测定。②血清 IL-1β 含量。进行小鼠眼球取血,分离上层血清,按照 ELISA 试剂盒进行检测,计算血清 IL-1β 含量。③血清 IL-6 含量。进行小鼠眼球取血,分离上层血清,按照 ELISA 试剂盒进行检测,计算血清 IL-6 含量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生、炙甘草对小鼠脾虚模型的影响

2.1.1 各组小鼠体重增量比较:与空白组相比,模型组小鼠体重增长缓慢,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,各给药组小鼠体重增量均有所升高,其中炙甘草高剂量组小鼠体重增量升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$);组间比较,炙甘草高剂量组与生甘草低剂量组小鼠体重增量相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 各组小鼠实验前后体重变化比较($\bar{x}\pm s, n=7$)

Tab 1 Comparison of changes of body weight of mice among each group before and after the experiment ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g/kg)	体重/g		
		实验前	实验后	增量
空白组		27.79±0.67	37.84±2.08	10.06±1.82
模型组	25	27.16±0.62	34.40±1.35	7.24±1.00**
阳性组	30	27.53±1.22	35.61±1.69	8.09±1.05
生甘草低剂量组	0.75	28.33±0.59	36.01±1.56	7.69±1.02
生甘草高剂量组	3	27.02±0.81	35.32±3.12	8.30±3.19
炙甘草低剂量组	0.75	26.31±1.13	34.03±1.64	7.71±1.35
炙甘草高剂量组	3	26.31±1.63	35.93±1.45	9.61±1.25 ^{#Δ}

注:与空白组相比, ** $P<0.01$;与模型组相比, [#] $P<0.05$;与生甘草低剂量组比较, ^Δ $P<0.05$ 。

Note: vs. the blank group, ** $P<0.01$; vs. the model group, [#] $P<0.05$; vs. the low-dose raw licorice group, ^Δ $P<0.05$.

2.1.2 各组小鼠脾脏指数比较:与空白组相比,模型组小鼠脾脏指数降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组相比,生甘草高剂量组小鼠脾脏指数降低,差异有统计学意义($P<0.01$);组间比较,炙甘草低、高剂量组小鼠脾脏指数均高于生甘草低、高剂量组,并与生甘草高剂量组的差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.1.3 各组小鼠血清D-木糖水平比较:与空白组相比,模型组小鼠血清D-木糖水平降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);与模型组相比,炙甘草低、高剂量组小鼠血清D-木糖水平升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);组间比较,炙甘草低、

表4 各组小鼠体温变化比较($\bar{x}\pm s, n=7$)

Tab 4 Comparison of body temperature in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g/kg)	造模前体温/°C				造模后体温/°C	差值/°C
		第1日	第3日	第5日	第7日		
空白组		35.86±0.54	34.79±0.91	35.71±0.71	35.34±0.80	34.90±0.68	-0.30±0.37
模型组	10	34.34±0.95	35.61±0.71	34.96±0.79	35.06±0.73	33.78±0.81	-2.08±1.33**
阳性组	5	35.32±0.53	35.11±0.61	35.87±0.55	35.47±0.70	33.91±0.27	-1.56±0.71
生甘草低剂量组	0.75	35.31±0.76	36.11±1.35	35.01±0.91	36.46±0.42	35.06±1.45	-1.40±1.37
生甘草高剂量组	3	34.86±0.30	35.64±0.80	35.90±0.88	35.20±0.40	33.74±0.98	-1.46±0.99
炙甘草低剂量组	0.75	34.91±0.41	36.13±0.46	36.09±1.00	34.91±0.32	33.17±1.42	-1.74±1.38
炙甘草高剂量组	3	33.84±0.92	35.93±0.73	35.34±0.69	35.14±0.61	33.33±1.04	-1.81±0.70

注:与空白组相比, ** $P<0.01$ 。

Note: vs. the blank group, ** $P<0.01$ 。

2.2.2 各组小鼠血清IL-1 β 水平比较:与空白组相比,模型组小鼠血清IL-1 β 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,各给药组小鼠血清IL-1 β 水平均有所降低,其中阳性组、生甘草低剂量组小鼠血清IL-1 β 水平降低明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表2 各组小鼠脾指数比较($\bar{x}\pm s, n=7$)

Tab 2 Comparison of spleen index in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g/kg)	脾脏重量/mg	体重/g	脾脏指数/(mg/g)
空白组		151.64±14.46	37.84±2.08	4.01±0.40
模型组	25	120.16±18.31	34.40±1.35	3.48±0.41
阳性组	30	140.33±22.13	35.61±1.69	3.93±0.50
生甘草低剂量组	0.75	120.53±27.12	36.01±1.56	3.35±0.79
生甘草高剂量组	3	94.50±12.60	35.32±3.12	2.68±0.20 ^{###}
炙甘草低剂量组	0.75	123.99±24.31	34.03±1.64	3.62±0.55 ^{ΔΔ}
炙甘草高剂量组	3	131.87±20.91	35.93±1.45	3.66±0.49 ^{ΔΔ}

注:与模型组相比, ^{###} $P<0.01$;与生甘草高剂量组比较, ^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

Note: vs. the model group, ^{###} $P<0.01$; vs. the high-dose raw licorice group, ^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

高剂量组小鼠血清D-木糖水平分别高于生甘草低、高剂量组,其中炙甘草低、高剂量组与生甘草低剂量组的差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

表3 各组小鼠D-木糖水平比较($\bar{x}\pm s, n=7$)

Tab 3 Comparison of D-xylose levels in each group

($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g/kg)	吸光度	血清D-木糖含量/(mmol/L)
空白组		0.49±0.03	1.39±0.11
模型组	25	0.48±0.03	1.36±0.09
阳性组	30	0.48±0.08	1.38±0.24
生甘草低剂量组	0.75	0.39±0.09	1.10±0.29
生甘草高剂量组	3	0.59±0.11	1.70±0.35
炙甘草低剂量组	0.75	0.66±0.12	1.93±0.39 ^{###ΔΔ}
炙甘草高剂量组	3	0.69±0.11	2.00±0.35 ^{###ΔΔ}

注:与模型组相比, ^{###} $P<0.01$;与生甘草低剂量组比较, ^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

Note: vs. the model group, ^{###} $P<0.01$; vs. the low-dose raw licorice group, ^{ΔΔ} $P<0.01$ 。

2.2 生、炙甘草对小鼠脓毒症模型的影响

2.2.1 各组小鼠体温变化比较:与空白组相比,造模后各组小鼠的体温均有所降低,其中模型组的差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,造模后其他各组小鼠的体温差异变化均小,差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较,生甘草低、高剂量组造模后体温差值均小于炙甘草低、高剂量组,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.2.3 各组小鼠血清IL-6水平比较:与空白组相比,模型组小鼠血清IL-6水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组相比,各给药组小鼠血清IL-6水平均有所降低,其中阳性组小鼠血清IL-6水平降低明显,差异有统计学意义($P<0.01$);组间比较,生甘草低、高剂量组小鼠血清IL-6含量均低

表5 各组小鼠血清IL-1 β 水平比较($\bar{x}\pm s, n=7$)Tab 5 Comparison of serum IL-1 β levels in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g/mL)	OD	血清IL-1 β 含量/(pg/mL)
空白组		0.33 \pm 0.05	101.65 \pm 24.40
模型组	10	0.52 \pm 0.09	195.77 \pm 47.70**
阳性组	5	0.36 \pm 0.06	117.26 \pm 30.49#
生甘草低剂量组	0.75	0.38 \pm 0.08	129.67 \pm 43.60#
生甘草高剂量组	3	0.48 \pm 0.05	181.21 \pm 20.96
炙甘草低剂量组	0.75	0.40 \pm 0.17	140.95 \pm 88.01
炙甘草高剂量组	3	0.41 \pm 0.18	145.01 \pm 93.97

注:与空白组相比,** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$ 。

Note:vs. the blank group, ** $P<0.01$; vs. the model group, # $P<0.05$.

于炙甘草低、高剂量组,差异无统计学意义($P>0.05$),见表6。

表6 各组小鼠血清IL-6水平比较($\bar{x}\pm s, n=7$)Tab 6 Comparison of serum IL-6 levels in each group ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	剂量/(g/mL)	OD	血清IL-6含量/(pg/mL)
空白组		0.75 \pm 0.60	162.58 \pm 166.04
模型组	10	3.04 \pm 0.47	833.12 \pm 131.14**
阳性组	5	2.18 \pm 0.91	560.50 \pm 251.68###
生甘草低剂量组	0.75	3.00 \pm 0.53	787.72 \pm 146.19
生甘草高剂量组	3	3.08 \pm 0.49	808.05 \pm 135.53
炙甘草低剂量组	0.75	3.12 \pm 0.54	819.67 \pm 150.17
炙甘草高剂量组	3	3.16 \pm 0.43	831.38 \pm 118.32

注:与空白组相比,** $P<0.01$;与模型组相比,### $P<0.01$ 。

Note:vs. the blank group, ** $P<0.01$; vs. the model group, ### $P<0.01$.

3 讨论

前期研究通过梳理甘草在经典古籍及现代方剂配伍中的应用规律发现,“补气健脾、清热解暑”作为甘草的主要功效,临床应用范围广泛,而生、炙甘草虽同源一物,功效却各有所长^[19-21]。本研究围绕炮制对甘草药性功效的影响,分别以脓毒症和脾虚模型为代表,探讨生、炙甘草的疗效差异是否具有科学依据,以及其差异大小如何。结果表明,生、炙甘草对脾虚和脓毒症模型的疗效表现确有差异。(1)脓毒症模型中,生甘草对脓毒症模型的干预效果较佳。生、炙甘草均能改善脓毒症反应引起的体温骤降,且生甘草低剂量用药情况下效果最优;生、炙甘草均能改善脓毒症反应引起的血清IL-1 β 水平升高,且生甘草低剂量用药情况下效果最优;生、炙甘草均能改善脓毒症反应引起的血清IL-6水平升高,且生甘草低剂量用药情况下效果最佳。(2)脾虚模型中,炙甘草对脾虚模型的干预效果更优。生、炙甘草均能改善脾虚导致的体重降低,炙甘草高剂量用药情况下效果最优;炙甘草能够改善脾虚导致的脾脏指数降低(高剂量组优于低剂量组),而生甘草在一定程度上加重了脾虚导致的脾脏指数降低;炙甘草能够改善脾虚导致的血清D-木糖水平降低(高剂量组优于低剂量组);而生甘草低剂量用药情况下在一定程度上加重了脾虚导致的血清D-木糖水平降低。分析原因,可能是甘草生用偏凉,清热之力强,对于苦寒造成的脾虚,不但没有发挥相应的药效作用,反而加重了症状表现。故在临证的处方应用和成药的进一步开发利用中,甘草炮制前后的功效差别应当有所体现,不应一概而论,否则不仅不会增效,还会掣肘。

参考文献

- [1] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016:375.
- [2] 于成,张丽丽,李雪君,等.《伤寒论》应用甘草刍议[J]. 内蒙古中医药,2022,41(3):130-132.
- [3] 段君,许海,沈峰.甘草古今炮制方法考证及饮片质量研究现状[J]. 实用中医药杂志,2022,38(9):1655-1658.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:88-89.
- [5] 范佳佳.甘草致水肿的不良反应及其预防的医案研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [6] 魏照晴,周静威,陈振杰,等.浅谈甘草在肾性水肿中的应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(2):186-188.
- [7] 王野.甘草之“炙”古今不同炮制方法及饮片质量的比较研究[D]. 长春:长春中医药大学,2020.
- [8] 段伟萍.蜜炙对甘草化学成分及其调节肠道菌群和免疫活性的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [9] 宋雪,刘思佳,樊建,等.基于炙甘草与生甘草化学成分、药理作用差异的临床应用探讨[J]. 中国医药科学,2022,12(19):114-117,159.
- [10] 孔沙沙.基于蜂蜜“天然低共熔溶液”特征研究“蜜炙”和“清炒”甘草的差异及蜜炙机理[D]. 北京:中国中医科学院,2022.
- [11] 孟静一.基于苦寒泻下脾虚小鼠模型的党参多糖补脾作用研究[D]. 太原:山西医科大学,2021.
- [12] 苗延青,尤静,薛鹏燕.柴胡、黄芩、甘草、葛根四种药物颗粒剂与水煎剂抗炎镇痛作用比较[J]. 医学信息,2020,33(21):73-75.
- [13] 邓文龙.动物中人体剂量换算遵循的原则[J]. 中药药理与临床,2016,32(3):196-197.
- [14] 王启航.脾家损伤小鼠模型对比研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [15] 吴艳梅,张颖,周琳,等.四君子汤对脾虚小鼠感染念珠菌后血清中IFN- γ 含量及腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(8):182-185,封3.
- [16] ZHEN J, CHEN W, ZHAO L, et al. A negative Smad2/miR-9/ANO1 regulatory loop is responsible for LPS-induced sepsis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 109016.
- [17] 章静,杨成伟,王云,等.香菇多糖对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(10):1463-1468.
- [18] 修禹,张洪源,谭轶豪,等.四君子汤入盐量对脾虚小鼠MDA及脏器指数改善效果的量效关系探讨[J]. 内蒙古中医药,2022,41(6):114-116.
- [19] 张立平,郑齐.经典名方中生甘草与炙甘草应用分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1495-1498.
- [20] 石可金,张琦.经典名方甘草泻心汤组方用药考究及临床应用概况[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(4):89-96.
- [21] 周娟娟,时乐,金殿春.金殿春合用生、炙甘草治疗口疮的临证经验[J]. 中医临床研究,2022,14(22):114-115.

(收稿日期:2022-09-23 修回日期:2023-02-08)