

【实验研究】

甘草-大戟配伍对大戟峻下逐水作用的影响

丁鹏敏, 乔姗姗, 刘斯琪, 陶志, 白根本*, 王如峰*

北京中医药大学 生命科学学院, 北京 102488

摘要:目的 从药效学角度探讨甘草-大戟配伍禁忌的机制。方法 30只SD大鼠按体质量随机分成6组, 每组5只, 即大戟单煎液组、甘草单煎液组、甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液组和对照组, 分别ig等体积大戟单煎液(0.24 g/kg)、甘草单煎液(0.72 g/kg)、甘草-大戟1:1合煎液(甘草0.24 g/kg、大戟0.24 g/kg)、甘草-大戟2:1合煎液(甘草0.48 g/kg、大戟0.24 g/kg)、甘草-大戟3:1合煎液(甘草0.72 g/kg、大戟0.24 g/kg)和等体积生理盐水, 大戟、甘草单煎液剂量设置参考《中国药典》规定的人口服剂量, 根据人和大鼠体表面积比例进行换算。观察大鼠的排尿量、尿液中总蛋白含量、排便量、小肠推进率, 考察甘草对大戟峻下逐水作用的影响。结果 与大戟单煎液组比较, 甘草-大戟合煎液组大鼠的排尿量和排便量减少, 小肠推进率降低, 尿液中总蛋白浓度升高, 其中, 甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液组大鼠的排便量均显著减少($P<0.05$ 、 0.01), 甘草-大戟(1:1、3:1)合煎液组大鼠的排尿量显著减少($P<0.01$), 甘草-大戟(2:1、3:1)合煎液组大鼠的小肠推进率显著降低($P<0.01$), 甘草-大戟(2:1、3:1)合煎液组大鼠尿液中总蛋白浓度显著升高($P<0.01$)。结论 甘草与大戟配伍可明显拮抗大戟的利尿和泻下作用, 影响大戟的峻下逐水功效。

关键词: 大戟; 甘草; 利尿; 泻下; 配伍禁忌

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)11-2163-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.003

Influence of concomitant using *Glycyrrhizae Radix* on drastic diuretic effect of *Euphorbiae Pekinensis Radix*

DING Pengmin, QIAO Shanshan, LIU Siqu, TAO Zhi, BAI Genben, WANG Rufeng

School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacodynamic incompatibility of *Glycyrrhizae Radix* with *Euphorbiae Pekinensis Radix*. **Methods** Totally thirty SD rats were randomly divided into six groups according to body weight, with five rats in each group, namely, *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group, *Radix Glycyrrhizae* single decoction group, *Radix Glycyrrhizae* - *Euphorbiae Pekinensis* (1:1, 2:1, 3:1) combined decoction group, and control group. The same volume of *Euphorbiae Pekinensis* single decoction (0.24 g/kg), *Radix Glycyrrhizae* single decoction (0.72 g/kg), *Radix Glycyrrhizae* - *Euphorbiae Pekinensis* (1:1) combined decoction (0.24 g/kg + 0.24 g/kg), *Radix Glycyrrhizae* - *Euphorbiae Pekinensis* (2:1) combined decoction (0.48 g/kg + 0.24 g/kg), *Radix Glycyrrhizae* - *Euphorbiae Pekinensis* (3:1) combined decoction (0.72 g/kg + 0.24 g/kg), and normal saline were ig to relative group. In order to investigate the influence of *Radix Glycyrrhizae* on the drastic diuretic effect of *Euphorbiae Pekinensis*, observed the urine output, total protein content in the urine, defecation amount and small intestinal propulsive rate of rats. **Results** Compared with the *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group, all of the *Radix Glycyrrhizae* - *Euphorbiae Pekinensis* (1:1, 2:1, 3:1) groups showed less urine output and defecation amount, lower intestinal propulsive rate and higher urinary protein concentration. Compared with the *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group, All of the *Radix Glycyrrhizae* - *Euphorbiae Pekinensis* (1:1, 2:1, 3:1) groups had significantly less defecation amount ($P < 0.05$ and 0.01), a part of the *Radix Glycyrrhizae* -

收稿日期: 2020-03-24

基金项目: 国家科技重大专项(2019ZX09201004-002)

第一作者: 丁鹏敏, 女, 硕士研究生, 研究方向为生物转化。Tel: (010)84738646 E-mail: 18813028656@163.com

*通信作者: 白根本, 教授, 研究方向为生物学。Tel: (010)84738646 E-mail: bgb@bucm.edu.cn

王如峰, 教授, 研究方向为中药化学。Tel: (010)84738646 E-mail: wrf@bucm.edu.cn

Euphorbiae Pekinensis (1:1, 3:1) groups had significantly less urine output ($P < 0.01$), a part of the *Radix Glycyrrhizae - Euphorbiae Pekinensis* (2:1, 3:1) groups showed significantly lower intestinal propulsive rate ($P < 0.01$), and a part of the *Radix Glycyrrhizae - Euphorbiae Pekinensis* (2:1, 3:1) groups exhibited significantly higher urinary protein concentration ($P < 0.01$). **Conclusion** The concomitant using *Radix Glycyrrhizae* can obviously suppress the diuretic and purgative effects of *Euphorbiae Pekinensis*, and influence its drastic diuretic efficacy.

Key words: *Euphorbiae Pekinensis*; *Radix Glycyrrhizae*; diuretic effect; purgative effect; incompatibility

中药通过配伍组成方剂是中医临床用药的主要形式和治疗疾病的物质基础^[1],但不合理配伍方剂的使用可能产生致毒、增毒或减效等配伍禁忌^[2]。中药配伍禁忌最早出自《本经·序例》中的“七情和合”配伍理论,其“勿用相恶、相反者”为后世配伍禁忌提供了基本依据。金元时期出现的“十八反”及“十九畏”歌诀广为流传,是中药配伍禁忌的标识性内容^[3]。甘草-大戟合用是常见的配伍禁忌,是中药“十八反”的药对之一。大戟属于峻下药,功效为逐饮通便、消肿散结,主治水肿胀满、痰饮积聚等症^[4-5]。甘草属于补益药,功效为补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、调和诸药,主治脾胃虚弱、痈肿疮毒、咳嗽痰多、缓解药物毒性和烈性^[6-7]。近年来,研究工作者就甘草与大戟配伍是否“相反”做了大量研究。部分学者认为甘草-大戟属配伍禁忌,二者合用产生的毒性主要集中在肠和肝脏^[8-11]。肠毒性表现为:肠组织外排蛋白P-糖蛋白活性降低,使药物毒性成分外排减少^[12];肠道内支原体属 *Mycoplasma* 种类丰度升高,扰乱正常肠道菌群结构,以致整个肠道菌群能量代谢功能不足,稳定性变差^[13]。肝毒性表现为肝药酶CYP3A2表达水平降低,使大戟毒性成分代谢缓慢^[14];CYP2C9表达水平升高^[15],使前致癌物转化为终致癌物,患癌风险增加^[16]。然而本课题组前期工作和其他研究者也发现,甘草-大戟是否为配伍禁忌与二者配伍比例密切相关,在一定配伍比例下二者配伍能降低大戟的毒性^[17-19],缓解病理学实验动物肝脏和肾脏组织的损害^[20-22],治疗水湿所致的肿胀喘满、痰饮积聚、水肿症等^[23-24]。可见关于甘草-大戟配伍是否“相反”仍存在争议,没有确切的定论。二者配伍除了增毒之外,是否还影响疗效也值得关注。为此,本研究按照临床用药剂量考察了甘草对大戟峻下逐水作用的影响,为甘草与大戟配伍禁忌的合理性提供依据。

1 材料

1.1 实验动物

SD大鼠,雄性,体质量150~170 g,清洁级,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,实验动物生

产许可证号SCXK(京)2016-0002。动物适应性饲养3 d,期间自由饮水,摄食全价颗粒饲料,动物房温度维持在15~20℃。

1.2 实验药物

1.2.1 药材 大戟购自河北安国药材市场,甘草购于北京同仁堂,经由北京中医药大学王如峰教授鉴定,分别为大戟科植物大戟 *Euphorbia pekinensis* Rupr. 的干燥根和豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎。

1.2.2 供试药物制备 分别称取大戟150 g、甘草50 g以及不同比例甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)饮片,分别加入10倍量的水浸泡30 min后煎煮2次,第1次30 min,第2次40 min,合并2次滤液,减压浓缩分别得到大戟单煎液(0.06 g/mL)、甘草单煎液(0.18 g/mL)、甘草-大戟1:1合煎液(0.12 g/mL)、2:1合煎液(0.18 g/mL)、3:1合煎液(0.24 g/mL)。

3,3'-二甲氧基鞣花酸和3,3'-二甲氧基鞣花酸4'-O-β-D-吡喃木糖苷作为甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液的质控标准。高效液相色谱法测定甘草-大戟1:1、2:1、3:1合煎液中3,3'-二甲氧基鞣花酸和3,3'-二甲氧基鞣花酸4'-O-β-D-吡喃木糖苷的质量分数应分别不少于11.09、16.96 mg/g, 3.43、8.52 mg/g, 2.42、2.54 mg/g。

1.3 主要实验试剂和仪器

氯化钠(分析纯,北京化工厂);水合氯醛(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);印度墨汁(生物级染色,北京欧北生物科技有限公司);实验室用水为屈臣氏蒸馏水;漩涡混匀仪(海门市其林贝尔仪器厂)。

2 方法

2.1 大鼠给药

30只SD大鼠按体质量随机分成6组,每组5只。即大戟单煎液组、甘草单煎液组、甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液组和对照组,分别ig等体积大戟单煎液(0.24 g/kg)、甘草单煎液(0.72 g/kg)、甘草-大戟1:1合煎液(甘草0.24 g/kg、大戟0.24 g/kg)、甘草-大戟2:1合煎液(甘草0.48 g/kg、大戟0.24 g/kg)、甘草-大戟3:1合煎液(甘草0.72 g/kg、大戟0.24 g/kg)

及等体积生理盐水,大戟、甘草单煎液剂量设置参考《中国药典》2015年版规定的人口服剂量^[6],根据人和大鼠体表面积比例进行换算。给药前,各组药液及生理盐水预热至37℃左右,连续ig 30 d。

2.2 大鼠排尿量和排便量的测定

在ig给药的第29~30天,给药前自由饮水,将各组大鼠分别置于代谢鼠笼中,禁食禁水,收集给药后0~5 h时段的尿液和粪便。记录各组大鼠的排尿量和排便量,观察大戟、甘草单煎液以及二者不同配比合煎液的利尿和泻下作用。

2.3 小肠推进率的测定

在ig给药的第30天,于给药后60 min,每只大鼠ig给予5%印度墨汁混悬液1 mL。各组大鼠均在给予墨汁30 min后处死,剪取小肠,量取自幽门括约肌至墨汁最前端的距离作为小肠墨汁推进距离,以幽门至回盲部作为小肠总长度,根据公式计算小肠推进率(intestinal propulsive rate, IPR)。

IPR=墨汁推进距离/小肠总长度

2.4 大鼠尿液总蛋白的测定

按照Lowry法,采用牛血清白蛋白标准工作液(BSA)在紫外分光光度计650 nm处测定,将蛋白含量(C)对紫外可见吸光度(A)值作图,得到标准曲线 $A=1\ 038.52\ C+0.014\ 46(r=0.999\ 5)$,表明线性关系良好,线性范围为0~250 μg/mL。根据标准曲线测定各组大鼠尿液中总蛋白。

2.5 统计学方法

采用SAS 8.1软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较采用独立样本t检验。

3 结果

3.1 甘草-大戟配伍对大鼠排尿量的影响

大戟单煎液组大鼠的排尿量显著多于对照组($P<0.05$),甘草单煎液组大鼠的排尿量与对照组比较无显著性差异;甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液组大鼠的排尿量少于大戟单煎液组,其中1:1、3:1合煎液组与大戟单煎液组间的差异具有显著性($P<0.01$),说明甘草可抑制大戟的利尿作用,结果见表1。

3.2 甘草-大戟配伍对大鼠排便量的影响

大戟单煎液组大鼠的排便量显著多于对照组($P<0.01$),甘草单煎液组大鼠的排便量与对照组间无显著性差异。甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液组大鼠的排便量显著少于大戟单煎液组($P<0.05$ 、0.01),且呈剂量相关性,说明甘草可抑制大戟的泻下作用,结果见表2。

表1 不同给药组大鼠的排尿量($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 1 Urine output of rats in different groups ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	排尿量/mL
对照	—	3.83±1.16
甘草单煎液	0.24	3.60±0.92 ^{##}
大戟单煎液	0.72	5.46±0.68 [*]
甘草:大戟(1:1)合煎液	0.24+0.24	3.73±0.83 ^{##}
甘草:大戟(2:1)合煎液	0.48+0.24	3.91±1.53
甘草:大戟(3:1)合煎液	0.72+0.24	3.35±0.87 ^{##}

与对照组比较:^{*} $P<0.05$;与大戟单煎液组比较:^{##} $P<0.01$

^{*} $P<0.05$ vs control group; ^{##} $P<0.01$ vs *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group

表2 不同给药组大鼠的排便量($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 2 Defecation amount of rats in different groups ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	排便量/g
对照	—	2.11±0.17
甘草单煎液	0.24	1.82±0.32 ^{##}
大戟单煎液	0.72	3.74±0.58 ^{**}
甘草-大戟(1:1)合煎液	0.24+0.24	3.07±0.23 ^{**#}
甘草-大戟(2:1)合煎液	0.48+0.24	2.61±0.33 ^{##}
甘草-大戟(3:1)合煎液	0.72+0.24	2.05±0.47 ^{##}

与对照组比较:^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$;与大戟单煎液组比较:[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group

3.3 甘草-大戟配伍对大鼠小肠推进率的影响

大戟单煎液组大鼠的小肠推进率显著高于对照组($P<0.01$),而甘草单煎液组大鼠的小肠推进率显著低于对照组($P<0.01$);甘草-大戟(1:1、2:1、3:1)合煎液组大鼠的小肠推进率低于大戟单煎液组,其中甘草-大戟(2:1、3:1)合煎液组与大戟单煎液组间的差异具有显著性($P<0.01$),随着甘草用量的增加,差异增大,说明甘草能抑制大戟对大鼠小肠的蠕动作用,结果见表3。

3.4 甘草-大戟配伍对大鼠尿液中总蛋白质量浓度的影响

甘草单煎液组大鼠尿液中总蛋白质量浓度显著高于对照组($P<0.01$),而大戟单煎液组大鼠尿液中总蛋白质量浓度显著低于对照组($P<0.01$),甘草-大戟(2:1、3:1)合煎液组大鼠尿液中总蛋白质量浓度显著高于对照组和大戟单煎液组($P<0.01$),甘草-大戟(1:1)合煎液组大鼠尿液中总蛋白质量浓度与对照组和大戟单煎液组间无显著性差异。结果见表4。

表3 不同给药组大鼠的小肠推进率($\bar{x} \pm s, n=5$)Table 3 Intestinal propulsive rate of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	小肠推进率/%
对照	—	65.22±1.22
甘草单煎液	0.24	56.23±4.66 ^{**##}
大戟单煎液	0.72	70.31±1.81 ^{**}
甘草:大戟(1:1)合煎液	0.24+0.24	67.72±2.40
甘草:大戟(2:1)合煎液	0.48+0.24	63.25±3.15 ^{##}
甘草:大戟(3:1)合煎液	0.72+0.24	59.36±2.73 ^{**##}

与对照组比较:^{**} $P < 0.01$;与大戟单煎液组比较:^{##} $P < 0.01$ ^{**} $P < 0.01$ vs control group; ^{##} $P < 0.01$ vs *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group表4 不同给药组大鼠尿液中总蛋白质量浓度($\bar{x} \pm s, n=5$)Table 4 Urinary protein concentration of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	总蛋白质量浓度/(μg·mL ⁻¹)
对照	—	8.34±0.50
甘草单煎液	0.24	12.39±0.85 ^{**##}
大戟单煎液	0.72	7.16±0.57 ^{**}
甘草:大戟(1:1)合煎液	0.24+0.24	7.93±0.83
甘草:大戟(2:1)合煎液	0.48+0.24	13.67±0.94 ^{**##}
甘草:大戟(3:1)合煎液	0.72+0.24	18.14±1.12 ^{**##}

与对照组比较:^{**} $P < 0.01$;与大戟单煎液组比较:^{##} $P < 0.01$ ^{**} $P < 0.01$ vs control group; ^{##} $P < 0.01$ vs *Euphorbiae Pekinensis* single decoction group

4 讨论

本研究结果表明,在《中国药典》推荐的等效最大剂量作用下,通过长期给药,大戟水煎液具有利尿、泻下和促进小肠蠕动的的作用,而甘草则具有抗利尿和抑制小肠蠕动的的作用。不同配比的甘草-大戟合煎液可明显拮抗大戟的利尿和泻下作用,这与许瑞等^[25]的研究结果相似。对大鼠小肠功能的影响表现为随着甘草剂量的增加,大鼠肠蠕动作用逐渐减弱。有研究表明,在一定的总给药剂量范围内,甘草-大戟合煎液对小鼠肠功能的影响与配伍比例密切相关,甘草剂量增加时小鼠肠功能减弱^[26]。各个实验组大鼠尿液中总蛋白的含量测定结果表明,大鼠尿液中总蛋白质量浓度同样与甘草-大戟配伍比例有关,随着甘草比例的增加,大鼠尿液中总蛋白质量浓度逐渐增加。

根据上述实验结果及前人总结经验推测,大戟产生利尿和泻下作用可能是因为大戟能够加速肠内容物的推进,缩短肠内容物在小肠内的停留时间

而产生泻下作用,增加腹水及胸腔积液水分的吸收而产生利尿作用^[27]。甘草具有盐皮质激素样作用,即醛固酮样作用^[28-29],甘草中的甘草酸在体内代谢为甘草次酸使尿量和钠排出减少,钾排出增多,从而引起水肿,具有抗利尿作用^[30]。甘草与大戟合用时,甘草的药性缓和了大戟峻下逐水的药效,减缓了肠蠕动速率,使肠内容物在肠内的停留时间延长,腹水、胸腔积液等水液得不到及时消除,从而抑制了大戟的利尿和泻下作用。这可能进一步导致肾间质水肿,肾毛细血管通透性增加,最终导致尿蛋白含量升高。由此可见,二者配伍除了“相反”之外,还存在“相恶”,这可能是大戟与甘草配伍禁忌的原因之一。

参考文献

- [1] 段金廛,宿树兰,范欣生,等.基于药物相互作用探讨中药七情合和相反/相恶/相畏配伍禁忌作用模式与机制[J].世界科学技术:中医药现代化,2012,14(3):1547-1552.
- [2] 荀培军,黄 嫵.对“十八反”“十九畏”破禁运用的研究和探讨[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(48):158-159,161.
- [3] 高晓山.中药十八反研究[M].北京:中医古籍出版社,1991.
- [4] 刘淑岚,翁连进,韩媛媛,等.京大戟的化学成分和药理作用研究概述[J].中国现代中药,2019,21(1):129-138.
- [5] 史影雪,赫 军,张 佳,等.狼毒大戟化学成分研究[J].中草药,2020,51(8):2107-2111.
- [6] 中国药典[S].一部.2015.
- [7] 杨致礼,王佑之,吴成林,等.中药十八反在家兔上的毒性试验——中药十八反研究报告之二[J].甘肃农业大学学报,1986,2(4):9-22.
- [8] 程 蒙,李 颖,池秀莲,等.甘草提取物国际贸易竞争力分析[J].中草药,2020,51(7):1970-1976.
- [9] 杨致礼,王佑之,吴成林,等.中药“十八反”在小白鼠上的毒性试验中药“十八反”研究报告之一[J].甘肃农业大学学报,1982,7(1):46-52.
- [10] 黄文权,罗 羽.甘草与甘遂、大戟、海藻、芫花配伍对大鼠心、肝、肾功能的影响(英文)[J].中国临床康复,2004,8(18):3682-3683.
- [11] 麻智祥,华永庆,丁爱华,等.“藻戟遂芫”与甘草配伍对大鼠离体回肠组织通透性的影响[J].南京中医药大学学报,2015,31(6):536-540.
- [12] 麻智祥,丁 岩,俞辰亚代,等.“藻戟遂芫”与甘草合用对肠组织P糖蛋白转运功能的影响[J].南京中医药大学学报,2016,32(4):352-355.
- [13] 于金高.“藻戟遂芫俱战草”配伍禁忌基础研究[D].南

- 京: 南京中医药大学, 2018.
- [14] 夏成云, 高月, 周京国, 等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中CYP3A2的影响[J]. 中国中医急症, 2006, 15(9): 1013-1015, 1066.
- [15] Wang X M, Peng Y R, Jing X Y, et al. *In vitro* and *in vivo* assessment of CYP2C9-mediated herb-herb interaction of *Euphorbiae Pekinensis Radix* and *Glycyrrhizae Radix* [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5(5): 186.
- [16] Schmelzle M, Dizdar L, Matthaei H, et al. Esophageal cancer proliferation is mediated by cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2011, 94(1-2): 25-33.
- [17] 吴秀稳, 彭玉帅, 王如峰, 等. 甘草配伍大戟的体外肝毒性研究[J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 122-125.
- [18] 施洁瑕. 基于"十八反"的中药配伍禁忌理论基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [19] Chen M, Geng D, Yang X, et al. *In vitro* nephrotoxicity induced by herb-herb interaction between *Radix Glycyrrhizae* and *Radix Euphorbiae Pekinensis* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6894751.
- [20] Zhang Y Q, Yan C, Li Y T, et al. Therapeutic effects of *Euphorbia pekinensis* and *Glycyrrhiza glabra* on hepatocellular carcinoma ascites partially via regulating the Frk-Arhgdib- Inpp5d-Avpr2-Aqp4 signal axis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 41925.
- [21] 杨致礼, 陈怀涛, 王尊国, 等. 在急性肝损伤条件下大戟反甘草的实验研究[J]. 中国兽医杂志, 1990, 16(8): 40-41.
- [22] 闫晨, 李玉婷, 郭晓东, 等. 甘草对大戟缓解小鼠肝癌腹水的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(3): 279-283.
- [23] 张会平, 蔡丽侠, 于文帅, 等. UPLC法研究甘草京大戟反药对配伍后京大戟对甘草中有效成分含量的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(3): 216-223.
- [24] 郭猛, 崔娜, 王伟. 中药十八反甘草组同方配伍规律[J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2254-2256.
- [25] 许瑞, 陶伟伟, 段金彪, 等. 基于对小鼠利尿与泻下作用探讨京大戟与甘草配伍禁忌的理论依据[J]. 中草药, 2014, 45(14): 2056-2059.
- [26] 衡晴晴, 卞勇, 李璘, 等. 海藻、大戟、甘遂和芫花分别与不同剂量的甘草配伍对小鼠肠功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 374-378.
- [27] 耿婷, 安伟, 张丽, 等. 大戟属植物的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11): 2433-2435.
- [28] 武媛媛, 顾坤, 高茜茜, 等. 甘草类制剂不良反应及其机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1363-1368.
- [29] Francini-Pesenti F, Puato M, Piccoli A, et al. Liquorice-induced hypokalaemia and water retention in the absence of hypertension [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(4): 563-565.
- [30] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 33-35.