

基于水通道蛋白的知母利水功效研究

卢芳¹, 万伟霞², 刘树民^{3*}, 吴丹², 卢意²

1. 黑龙江中医药大学继续教育学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 黑龙江中医药大学药物安全性评价中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要:目的 通过建立水负荷模型, 观察不同剂量知母水提物对大鼠尿量及水通道蛋白(AQP)相关指标的影响, 探究其利水功效。方法 将实验动物分为对照组、模型组和知母水提物高、中、低剂量(4.56、3.04、1.52 mg/kg)组, 置于代谢笼中, 每天9:00时ig给药, 对照组和模型组给予等体积蒸馏水, 连续3 d, 记录每日饮水量、日间8 h尿量、夜间12 h尿量。第4天除对照组外其余各组大鼠ip生理盐水5 mL, 同时ig生理盐水5 mL, 连续收集6 h尿量, 分别记录0~2、2~4、4~6 h尿量。水负荷实验结束后, 取各组大鼠的气管、肝脏、肾脏、大肠、小肠、胰腺、心脏、肺脏、唾腺。酶联免疫法检测气管中AQP3、AQP4, 肝脏中AQP9, 肾脏中AQP2, 小肠中AQP4, 大肠中AQP2, 胰腺中AQP3, 心脏中AQP1, 肺脏中AQP3、AQP4, 唾腺中AQP5蛋白表达。结果 高剂量知母水提物的利水作用起效较慢, 与对照组比较, 正常大鼠第2、3天夜间12 h尿量显著增加($P<0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 高剂量组水负荷大鼠2~4、4~6 h尿量及总尿量均显著增加($P<0.05$), 气管AQP4、肝脏AQP9、肾脏AQP2、胰腺AQP3、心脏AQP1蛋白表达均显著下降($P<0.05$ 、 0.01); 中剂量利水作用起效较快, 与对照组比较, 正常大鼠第1天日间8 h尿量、夜间12 h尿量显著增加($P<0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 中剂量组水负荷大鼠0~2、2~4 h尿量及总尿量均显著增加($P<0.05$), 小肠AQP4, 肺脏、气管AQP3, 心脏AQP1蛋白含量显著降低($P<0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 知母水提物低剂量组的水负荷大鼠肺、小肠AQP4, 大肠、气管AQP3和肝脏AQP9的蛋白表达显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。结论 知母水提物通过抑制AQP的表达, 抑制机体对水的重吸收, 起到利水作用。

关键词: 知母; 水负荷; 利水功效; 水通道蛋白

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)05-0873-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.011

Study on water effect of *Anemarrhena asphodeloides* by aquaporin

LU Fang¹, WAN Weixia², LIU Shumin³, WU Dan³, LU Yi²

1. College of Further Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, China

2. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, China

3. Drug Safety Evaluation Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, China

Abstract: Objective To observe the effects of different doses of *Anemarrhena asphodeloides* Bge. on urine volume and the targets of aquaporin, by establishing a rat model of water load. **Methods** Animals were divided into five group, which are control group, model group, high, middle, and low dose (4.56, 3.04 and 1.52 mg/kg) of aqueous extract from *Anemarrhena asphodeloides* (AEAA) group, drugs were ig at 9 o'clock daily, rats in control and the model group were gave distilled water at same volume, which would last three days. The daily water intake, the urine volume of 8 h in the daytime and the urine volume of 12 h at night should be reworded. On the fourth day, except the control group, rats in the other groups were ip given with saline 5 mL and ig saline 5 mL. The urine volume was continuously collected for 6 hours, and the urine volume was recorded for 0 ~ 2, 2 ~ 4 and 4 ~ 6 hours respectively. At the end of the water load experiment, the trachea, liver, kidney, large intestine, small intestine, pancreas, heart, lung

收稿日期: 2018-09-18

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2013CB531804)

第一作者: 卢芳(1979—), 女, 博士后, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药药性理论及药效物质基础相关问题研究。

Tel: (0451)82193220 E-mail: lufang_19790501@163.com

*通信作者: 刘树民(1963—), 男, 博士后, 教授, 博士生导师, 主要从事中药临床药效物质基础及中药药性理论研究。

Tel: (0451)82193278/13945133028 E-mail: keji-liu@163.com

and salivary glands of rats in each group were taken. It indicated tube ELISA AQP3 and AQP4, AQP9 in liver, AQP2 in kidney, small intestine AQP4, AQP2, AQP3 AQP1 in the pancreas, heart, lung AQP3, AQP4, AQP5 in salivary gland. **Results** The high dose of AEAA had the slower response. Compared with control group, the nocturnal 12-hour urine volume of normal rats increased significantly on the 2nd and 3rd day ($P < 0.05, 0.01$); compared with the model group, the urine volume and total urine volume of water-loaded rats increased significantly ($P < 0.05$), while the expression of AQP4 in trachea, AQP9 in liver, AQP2 in kidney, AQP3 in pancreas and AQP1 in heart decreased significantly ($P < 0.05, 0.01$). The diuretic effect of medium dose was more effective. Compared with control group, the daily urine volume of 8 hours and the nocturnal urine volume of normal rats increased significantly on the first day ($P < 0.05, 0.01$); compared with the model group, the urine volume and total urine volume of 0 ~ 2 h, 2 ~ 4 h in the middle dose group increased significantly ($P < 0.05$), the small intestine AQP4, lung and trachea AQP3, and the cardiac AQP1 protein content decreased significantly ($P < 0.05, 0.01$). Compared with model group, the expression of AQP4 in lung and small intestine, AQP3 in large intestine, trachea and AQP9 in liver were significantly decreased in low dose group ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** AEAA plays a water-diversifying role by inhibiting the expression of AQP and restraining the body's re-absorption of water.

Key words: *Anemarrhena asphodeloides*; water load; water efficiency; aquaporin

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是于20世纪90年代初发现的一类在机体水液转运和代谢中起重要作用的蛋白质分子家族。迄今为止,从哺乳动物组织中克隆鉴定的AQP已经有13种,而在人类身上发现了11种,它们广泛分布于机体各种组织细胞中,尤其是与液体分泌和吸收有关的上皮细胞及内皮细胞,研究发现其参与了机体水的分泌、吸收及细胞内外水的平衡等重要生理活动^[1]。

基于匡海学教授提出的中药性味科学内涵假说,即“中药同时具有性与味,性与味是中药同时兼具的两种特性”,知母古存今失的“利水”功效研究是“国家重点基础研究发展计划-基于利水功效的中药药性理论研究”的重要组成部分。2015年版《中国药典》中记载知母“苦、甘、寒”,归肺、胃、肾经,具有清热泻火、滋阴润燥的功效,可应用于热病烦渴、肺热咳嗽、骨蒸潮热、内热消渴、肠燥便秘等症。纵观各朝代本草专著对知母的描述,可总结出知母的利水作用是确切存在的,但与现代药典当中的知母功效不相吻合。例如《神农本草经》记载:知母“主消渴热中,除邪气,肢体浮肿,下水,补不足,益气”。《用药法象》记载:知母“泻无根之肾火,疗有汗之骨蒸,止虚劳之热,滋化源之阴”,近现代医学专著却无此记载。本课题前期研究表明,知母苦味的药理学评价体系具有利尿、抗菌、抗炎、清热、免疫抑制作用等,知母“利水”功效在临床用药中应该被废除还是传承,是本课题需要解决的科学问题之一。

本实验拟通过建立大鼠水负荷模型^[2],观察知母引起大鼠尿量变化的同时,从对各脏器的AQP影响的角度剖析知母的利水作用,借此阐述知母古存今失的“利水”作用的客观性,既能扩大知母临床使

用范畴,为临床用药提供理论依据,又能补充其利水功效的药性理论研究的科学内涵。

1 材料

1.1 药物及主要试剂

知母药材原产地天津蓟县,经黑龙江中医药大学中药资源学教研室王振月教授鉴定为小百合科知母属植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎,符合《中国药典》2015年版规定。将1 kg知母药材用8倍蒸馏水浸泡2 h,煎煮2 h,16层纱布过滤,反复3次,将滤液合并于旋转蒸发器中减压浓缩、冻干,知母水提物冻干粉(含芒果苷0.79%、含知母皂苷B 3.2%)常温保存备用,临用前配成所需浓度^[3]。

生理盐水 250 mL/瓶(北京三联药业有限公司),酶联免疫试剂盒:心脏AQP1,大肠、肾脏AQP2,肺、气管、胰腺AQP3,肺、气管、小肠AQP4,唾腺AQP5,肝AQP9,均购于南京建成生物工程研究所。

1.2 实验动物

雄性SD大鼠40只,体质量180~200 g,SPF级,由辽宁长生生物技术有限公司提供,许可证号SCXK(辽)2015-0001,饲养室温为(22±1)°C,相对湿度为(65±5)%,标准大鼠饲料喂养,自由饮水,先将大鼠置于代谢笼内适应性饲养3 d。

1.3 主要仪器

TGL-20M高速台式冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);DG5033A酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司);AL204电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);大鼠代谢笼(苏州新区枫桥实验动物笼具厂)。

2 方法

2.1 实验动物的筛选、分组、给药及水负荷实验

将SD雄性大鼠预先置于代谢笼中1~2 d,观察其自由饮水条件下尿量是否稳定。实验前禁食不禁水18 h,实验开始时轻压大鼠腹部,排尽膀胱内余尿,按25 mL/kg ig给予去离子水,形成水负荷,收集2 h内尿液,凡尿量超过给予的去离子水40%的为合格动物。

取合格大鼠40只,随机分为对照组、水负荷模型组和知母水提取高、中、低剂量(4.56、3.04、1.52 mg/kg)组,每组8只。将动物置于代谢笼中,每日9:00时依照10 mL/kg分别ig给药,对照组和模型组给予等体积蒸馏水,每天1次,连续3 d。记录每日饮水量、日间8 h尿量、夜间12 h尿量。

第4天给药同前,进行水负荷实验^[2],实验前动物禁食不禁水12 h,实验过程中禁食禁水,给药1 h后,除对照组外其余各组大鼠ip生理盐水5 mL,同时ig生理盐水5 mL,ig生理盐水完毕后,轻压动物腹部排尽膀胱内余尿,迅速放入代谢笼中,每2 h收集尿量并记录,连续6 h(收集6 h尿量期间模型组与给药组禁食禁水,对照组正常饮食饮水)。水负荷实验结束时,取各组大鼠的气管、肝脏、肾脏、大肠、小肠、胰腺、心脏、肺脏、唾腺,于-80 °C冰箱冻存。

2.2 组织中AQP蛋白水平检测

将冻存的脏器组织解冻,取0.2 g剪碎,加入玻璃匀浆器中,按照1:9的质量体积比,加入1.8 mL的生理盐水,于冰水混合物中充分研磨,最后将匀浆液以4 000 r/min离心10 min,取上清液备用,依据酶联免疫试剂盒说明书检测心脏AQP1,大肠、肾脏AQP2,肺、气管、胰腺AQP3,肺、气管、小肠AQP4,唾腺AQP5,肝AQP9含量。

2.3 统计分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 20.0统计软件,各组样本均数间差别的假设检验用方差分析(analysis of variance, ANOVA)。

3 结果

3.1 知母水提取物对正常大鼠日间8 h、夜间12 h尿量及饮水量的影响

如表1所示,与对照组比较,知母水提取物高剂量组大鼠第2、3天夜间12 h尿量及第3天饮水量显著升高($P < 0.05, 0.01$)。知母水提取物中剂量组第1天日间8 h尿量和夜间12 h尿量均显著升高,第3天夜间12 h尿量显著升高($P < 0.05, 0.01$)。

3.2 知母水提取物对水负荷模型大鼠不同时间段尿量的影响

如表2所示,与对照组比较,模型组大鼠不同时间段尿量、总尿量均显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,知母水提取物高剂量组大鼠2~4、4~6 h尿量及总尿量均显著升高($P < 0.05$),知母水提取物中剂量组大鼠0~2、2~4 h尿量及总尿量均显著升高($P < 0.05$)。

3.3 知母水提取物对水负荷大鼠AQP表达的影响

如表3所示,与对照组比较,模型组大肠、肾脏AQP2,肺、气管、胰腺AQP3,肺、小肠、气管AQP4,肝脏AQP9、唾腺AQP5、心脏AQP1蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,知母水提取物高剂量组大鼠气管AQP4、肝脏AQP9、肾脏AQP2、胰腺AQP3、心脏AQP1蛋白表达均显著下降($P < 0.05, 0.01$);知母水提取物中剂量组大鼠小肠AQP4,肺脏、气管AQP3、心脏AQP1蛋白含量明显降低,均具有统计学意义($P < 0.05, 0.01$),知母水提取物低剂量组大鼠肺、小肠AQP4,大肠AQP2,气管AQP3,肝脏AQP9蛋白表达显著降低($P < 0.05$)。

表1 知母水提取物对正常大鼠日间8 h、夜间12 h尿量及饮水量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Tabel 1 Effect of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge on urine volume and drinking water volume of normal rats at 8 h in Day and 12 h at Night ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (mg· kg ⁻¹)	给药第1天/(mL·kg ⁻¹)			给药第2天/(mL·kg ⁻¹)			给药第3天/(mL·kg ⁻¹)		
		日间8 h尿 量	夜间12 h 尿量	饮水量	日间8 h尿 量	夜间12 h 尿量	饮水量	日间8 h尿 量	夜间12 h尿 量	饮水量
对照	—	23.1±6.2	49.7±9.3	370.0±76.5	15.1±2.9	53.8±12.8	332.5±22.5	23.5±9.9	151.4±31.8	343.8±73.5
知母水 提取物	4.56	28.6±9.6	60.4±9.5	338.8±90.9	19.6±12.2	72.3±16.3*	360.0±39.6	22.5±13.2	211.3±40.2**	456.3±98.4*
	3.04	31.9±8.1*	72.3±8.5**	382.5±83.3	15.9±3.9	70.0±15.8*	368.8±62.7	17.4±3.4	182.5±35.8	347.5±57.5
	1.52	26.8±5.2	73.0±19.8	395.0±68.9	17.5±3.8	68.1±19.8	360.0±49.6	16.9±3.0	181.7±24.8	347.5±57.5

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

表2 知母水提取物对水负荷模型大鼠不同时间段尿量的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)Table 2 Effect of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge on urine volume of water load model rats in different time periods ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	尿量/(mL·kg ⁻¹)			
		0~2 h	2~4 h	4~6 h	6 h 总量
对照	—	50.3±2.1	42.6±2.9	31.9±5.9	124.8±9.6
模型	—	43.9±7.8 [#]	37.1±4.8 [#]	25.6±4.1 [#]	106.6±11.4 [#]
知母水	4.56	51.8±8.8	47.3±8.5 [*]	31.3±5.9 [*]	130.3±20.1 [*]
提取物	3.04	54.1±8.3 [*]	44.7±7.3 [*]	26.0±4.6	124.8±14.7 [*]
	1.52	47.9±9.0	37.8±9.0	30.1±6.7	115.8±20.0

与对照组比较:[#] $P < 0.05$;与模型组比较:^{*} $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group表3 知母水提取物对水负荷大鼠AQP的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)Table 3 Effect of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge on Aquaporin in water-loaded rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	心脏 AQP1/ (ng·mL ⁻¹)	小肠 AQP4/ (ng·mL ⁻¹)	大肠 AQP2/ (ng·mL ⁻¹)	气管 AQP3/ (ng·mL ⁻¹)	气管 AQP4/ (ng·mL ⁻¹)	肝脏 AQP9/ (ng·mL ⁻¹)
对照	—	6.59±0.55	1.36±0.16	4.55±1.09	3.05±0.24	1.09±0.16	3.39±0.42
模型	—	7.32±0.6 [#]	1.54±0.17 [#]	6.09±1.31 [#]	3.38±0.34 [#]	1.27±0.14 [#]	4.25±1.05 [#]
知母水	4.56	5.34±0.83 [*]	1.49±0.19	6.96±1.34	3.18±0.54	1.05±0.22 [*]	2.54±0.85 ^{**}
提取物	3.04	2.28±0.24 [*]	1.36±0.13 [*]	5.42±1.34	2.83±0.25 ^{**}	1.07±0.29	3.76±0.78
	1.52	7.07±0.58	1.15±0.41 [*]	4.28±1.28 [*]	2.99±0.33 [*]	1.06±0.31	3.14±0.23 [*]

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	肾脏 AQP2/ (ng·mL ⁻¹)	胰腺 AQP3/ (ng·mL ⁻¹)	肺脏 AQP3/ (ng·mL ⁻¹)	肺脏 AQP4/ (ng·mL ⁻¹)	唾腺 AQP5/ (ng·mL ⁻¹)
对照	—	6.14±1.16	3.52±0.87	2.56±0.47	1.76±0.11	5.50±1.57
模型	—	7.30±0.98 [#]	4.48±0.87 [#]	3.21±0.69 [#]	1.95±0.23 [#]	7.30±1.24 [#]
知母水	4.56	6.34±0.80 [*]	3.18±0.89 [*]	3.16±0.71	1.73±0.22	7.55±1.32
提取物	3.04	6.89±1.68	4.82±1.53	2.19±0.39 ^{**}	1.74±0.21	7.3±1.24
	1.52	7.07±1.88	4.24±1.23	2.49±0.77	1.36±0.28 ^{**}	6.74±1.01

与对照组比较:[#] $P < 0.05$;与模型组比较:^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ [#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

水是维持人体正常生命活动所必须的重要物质之一,水液代谢正常是所有生命形式存在的基本条件之一,水液代谢失常可形成痰饮、湿邪等致病之邪气^[4]。人体水液代谢是包括水液的生成、输布以及排泄的一系列复杂生理过程,水谷精微经胃的腐熟、脾的游溢、小肠的泌别清浊,水液进入代谢环节;经脾的散精、肺的宣降、肾的蒸腾,通过三焦输送到人体的上下内外;肾主水,受五脏六腑所来津液,扬清降浊,清者复灌溉于身,浊者化为尿液降至膀胱,最终排出体外^[5]。《素问·经脉别论篇》中对水的代谢有所论述:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。水液的代谢涉及到了多脏腑如肺、

脾、胃、肾、肝、小肠、大肠、膀胱、三焦等的功能^[6],中医强调“整体观念”认为人体为有机整体,各脏腑配合协调,水液代谢正常,某一脏腑失调,则可能引起水液代谢异常。水液代谢异常最常见的临床症状是水肿,中医药治疗水肿常以“利水”为治疗大法,经过几千年的临床实践和理论研究,形成了系统的理论支撑和独特的治疗效果。《内经》“开鬼门,洁淨府”,《伤寒论》以“调和阴阳”为法则,以“通阳利水”“和阴利水”“扶阳利水”“育阴利水”为方法^[7],为后世因水的生成、输布及排泄失调所致疾病的治疗提供了理论指导。

水是活细胞的主要组成部分,在活细胞中,水的比例占总质量的70%左右。大多数的细胞生化反应都是在水环境中进行的,水分子跨越细胞膜的

快速转运是通过细胞膜上的AQP实现的^[8]。AQP是一类可调节水进出细胞膜的水通道同源蛋白家族的总称,其主要功能是介导自由水的跨细胞膜转运,为水的快速转运提供了一个主要通路。AQP直到在20世纪90年代才被发现,其在人体水液代谢中发挥着不可替代的作用,目前发现了共13个亚型^[9]。AQP的发现和相關研究,为现代医学和传统医学关于水液代谢异常所致的相关性疾病提供了新的研究和治疗方向。AQPs在肺、消化系统和肾的正常表达可能是“肺主通调水道”“脾主运化”和“肾主水液”的分子水平基础之一^[10]。肾脏作为整个机体调节水分平衡的主要器官,其水通道的亚型分布最多,包括AQP1、2、3、4、6、7、8、11等8种,以AQP1和AQP2主要分布,参与原尿形成中滤过、重吸收等重要生理过程,且AQP1、AQP2、AQP3都是汞敏感水通道,受汞化合物的抑制,这是临床使用汞利尿剂治疗心功能不全的机制^[11-12],AQP1与近端肾小管水的重吸收有关,AQP2能够提高水在肾集合管的重吸收作用,AQP3同样有助于水在肾集合管的重吸收^[13]。目前已经证实的分布于肺组织内的AQP有4种,分别为AQP1、AQP2、AQP3和AQP5,主要位于肺毛细血管内皮细胞、肺泡I型上皮细胞和气道上皮细胞膜上,参与这些细胞的水转运^[14]。现代研究表明,心脏心室肌细胞和血管内皮细胞中存在AQP1蛋白表达,AQP1在心肌组织中表达水平与心肌水肿成正相关^[15]。AQP9主要分布于肝脏和白细胞,主要作用于肝硬化,介导细胞凋亡开始和肝硬化发展过程中水的丢失^[16]。深入研究AQP的作用,有利于探索水液代谢失常致病的病理变化机制,为相关疾病的临床治疗提供新思路。AQP的研究有利于推进“利水中药”发挥其功效机制的研究进展,深入探讨AQP的变化与中药“利水”功效的关联,为指导临床用药提供理论依据,具有重要的临床意义。

本研究通过对正常大鼠以及水负荷模型大鼠尿量研究发现,知母水提物可以不同程度的增加正常大鼠以及水负荷大鼠尿量,由此推测,知母水提物具有很好的利尿作用。本实验通过心脏AQP1,大肠、肾脏AQP2,肺、气管、胰腺AQP3,肺、气管、小肠AQP4,唾腺AQP5,肝AQP9等11个指标研究发现,知母水提物高、中、低剂量干预后,均对组织中的AQP表达发挥不同程度的降低作用,说明知母水提物均可以通过降低AQP表达抑制机体对水的重

吸收作用,从而起到利尿作用。知母的“利水”功效是确切存在的,但纵观近现代知母的临床应用,此功效并未得到广泛的推广,是临床疗效欠佳或是其他历史性原因,知母是否可以作为利水药物在临床推广应用,仍需进一步的临床实验研究和探索。

参考文献

- [1] 王鹏程,赵 珊,王秋红,等.利水中药功效发挥与水通道蛋白之间的关系[J].中国中药杂志,2015,6(40):12-13.
- [2] 陈平平,张亚男,高 鑫,等.基于水通道蛋白的黄芩利水作用研究[J].中医药信息,2018,35(01):1-5.
- [3] 苏晓琳,李 媛,张 婕,等.知母对糖尿病小鼠脑内APP和BACE1蛋白表达的影响[J].中医药信息,2015,32(03):17-19.
- [4] 李雷兵,张 琦.中医药关于水通道蛋白表达的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(9):1194-1195.
- [5] 谢茂源.《伤寒论》水病的辨治规律研究[D].北京:北京中医药大学,2011.
- [6] 刘志杰.伤寒论师承课堂实录[M].北京:人民军医出版社,2009:12.
- [7] 刘 妙,周雨玫,李宇航.略论《伤寒论》利水四法[J].环球中医药,2015,(8):575-576.
- [8] 隋海心,任 罡.水分子通道蛋白的结构与功能[J].化学进展,2004,(2):145-152.
- [9] Benga G. Birth of water channel proteins—the aquaporins[J].Cell Biol Int,2003,27(9):701-709.
- [10] 王艳杰,柳 春,王德山.“脏腑”功能与水通道蛋白关系的探讨[J].亚太传统医药,2008,4(12):3-4.
- [11] 常笑雪,黄 鹍.水通道蛋白在肾脏的表达及意义[J].河南科技大学学报,2004,22(3):236-238.
- [12] 蒲春霞.水通道蛋白研究进展[J].成都大学学报,2010,29(2):104-106.
- [13] 宁巧明,王祥瑞.水通道蛋白的研究进展[J].国外医学:麻醉学与复苏分册,2005,(5):271-274.
- [14] 安 宇,张剑钊,李学军.水通道蛋白表达及其调节[J].国际药理学研究杂志,2008,35(5):355-358.
- [15] Egan J R, Butler T L, Cole A D, et al. Myocardial ischemia is more important than the effects of cardiopulmonary bypass on myocardial water handling and postoperative dysfunction: a pediatric animal model[J].J Thorac Cardiovasc Surg,2008,136(5):1265-1273.
- [16] Towne J E, Krane C M, Bachurski C J, et al. Tumor necrosis factor- α inhibits aquaporin-5 expression in mouse lung epithelial cells[J].J Biol Chem,2001,276(22):18657-18664.