

· 基础研究 ·

茯苓抑制小肠收缩的作用机制[△]

肖洪贺, 张明波, 郭周全, 杨静娴*

辽宁中医药大学 药学院, 辽宁 大连 116600

[摘要] 目的: 研究茯苓抑制小肠收缩的作用及其机制。方法: 采用离体小肠灌流技术, 以平均肌张力为指标评价小肠收缩活性。小鼠离体小肠恢复自发收缩后, 累积加入茯苓提取液, 观察茯苓对离体小肠自发性收缩的影响; 分别以乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、氯化钡(BaCl₂)和氯化钙(CaCl₂)致离体小肠痉挛性收缩, 累积加入茯苓提取液, 观察茯苓对不同工具药导致的小肠痉挛性收缩的影响; 以阿托品(atropine)预孵育离体小肠, 观察阻断M受体对茯苓抑制小肠收缩作用的影响; 利用分子对接技术将茯苓中的33个化学成分与M胆碱能受体(ID: 3UON)进行分子对接, 计算结合自由能, 进一步从分子层面揭示其作用机制。结果: 茯苓能够明显抑制离体小肠自发收缩, 抑制Ach、BaCl₂、CaCl₂所致离体小肠痉挛性收缩; 阻断M受体后, 茯苓对Ach所致小肠收缩的抑制作用明显减弱; 分子对接结果表明, 茯苓中齿孔酸、松苓酸A、3-氢化松苓酸等多种成分能够与M受体结合。结论: 茯苓抑制离体肠收缩的机制可能与阻断M受体有关, 其中齿孔酸、松苓酸A、3-氢化松苓酸可能是茯苓抑制小肠收缩的主要活性成分。

[关键词] 茯苓; 离体灌流; 分子对接; M胆碱能受体; 齿孔酸; 松苓酸A; 3-氢化松苓酸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)09-1478-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20191016010

Study on Mechanism of Poria in Inhibiting Contraction of Small Intestine *in vitro*

XIAO Hong-he, ZHANG Ming-bo, GUO Zhou-quan, YANG Jing-xian*

College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China

[Abstract] **Objective:** To elucidate the spasmolytic effect and the underlying mechanism of Poria on small intestine *in vitro*. **Methods:** The intestinal perfusion technique was used to evaluate the contractive activity of the small intestine, which was expressed as the mean muscle tension. Firstly, after regaining spontaneous contraction, the small intestine was incubated with Poria extracts to assess the inhibition of Poria on the spontaneous contraction of the small intestine. Secondly, the spasmolytic effect of Poria on the small intestine were evaluated in the presence of acetylcholine (Ach), BaCl₂ and CaCl₂, respectively. Then, after blocking the muscarinic (M) receptor with atropine, Poria extracts were added and the relaxing effect was evaluated. In order to investigate the mechanism underlying the relaxing effect, the molecular docking technology was conducted. Thirty-three chemical components in Poria were docked with M receptor (ID: 3UON), and the free energy of binding was calculated. **Results:** Poria was able to inhibit both the spontaneous contraction and spasmodic contraction of the small intestine induced by Ach, BaCl₂ or CaCl₂. This relaxing effect was attenuated after blocking the M receptor with atropine. The docking results indicated that components in Poria including eburicoic acid, pmicoic acid and 3-hydroxylenic acid were capable of binding to the M receptor to block its function. **Conclusion:** Poria is capable of inhibiting the small contraction partially through blocking the M receptor. The eburicoic acid, pmicoic acid and 3-hydroxylenic acid may be the primary active constituents for Poria inhibiting the small intestine contraction.

[Keywords] Poria; *in vitro* perfusion; molecular docking; muscarinic acetylcholine receptor; eburicoic acid; pmicoic acid A; 3-hydroxylenic acid

茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 具有利水渗湿、健脾、宁心等功效。茯苓性平, 味甘淡, 既能健脾, 又能渗湿, 常与人参、白术、甘草等配伍, 治疗脾虚运化失常所

致泄泻, 如健脾丸、参苓白术散、四君子汤等健脾类方剂中均配有茯苓^[1-3]。本课题组前期实验发现, 茯苓提取物能抑制乙酰胆碱刺激的离体小肠痉挛性收缩, 并且能有效缓解新斯的明诱导的小鼠胃肠功

[△] [基金项目] 辽宁中医药大学大学生创新创业训练计划项目(201610162070)

* [通信作者] 杨静娴, 教授, 研究方向: 中药药理学; Tel: (0411)87586009, E-mail: jingxianyang@yahoo.com

能亢进^[4],但茯苓抑制小肠收缩的作用机制尚不明确,且未见国内外相关文献报道。

分子对接(molecular docking)是一种利用计算机模拟配体(蛋白质、DNA/RNA、小分子)与受体生物大分子相互结合,根据计算得出的物理化学参数来预测其结合模式及亲合力的方法^[5]。利用分子对接技术可以从化合物库中筛选出具有一定生物活性的候选化合物,特别适合从中药复杂成分中筛选出可能的有效成分,进而从分子层面揭示中药的物质基础和作用机制^[6]。

本实验采用离体小肠灌流技术,观察茯苓对小鼠离体小肠自发收缩以及不同工具药刺激下的小肠收缩的拮抗作用,并比较阻断M受体前后茯苓抑制小肠收缩作用的差异;利用分子对接技术将茯苓中33个化合物与M受体进行对接打分,筛选得到能够结合M受体的有效成分,进而从分子层面分析茯苓抑制小肠收缩的作用机制及主要活性成分,为茯苓健脾功效的研究与应用提供实验依据。

1 材料

1.1 试药

茯苓购自河北亚宝药业有限公司,产地云南,经辽宁中医药大学康廷国教授鉴定为多孔菌科真菌茯苓 *P. cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核。

氯化乙酰胆碱(acetylcholine, Ach, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:A111014);硫酸阿托品(atropine, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:A109524);无水乙醇(分析纯,南京化学试剂有限公司);聚山梨酯-80(南京化学试剂有限公司);氯化钡(BaCl_2)和氯化钙(CaCl_2)均为分析纯。

1.2 仪器

RM6240B型多道生理信号采集系统(成都仪器厂);电热套(北京市永光明医疗仪器厂);501型恒温水浴锅(金坛市白塔新宝仪器厂);JJ224BC型分析天平(常熟市双杰测试仪器厂);DFT-50型中药粉碎机(温岭市林大机械有限公司)。

1.3 实验动物

SPF级雄性昆明种小鼠,体质量18~22 g,购自辽宁长生生物技术有限公司,合格证号:SCXK(辽)2015-0001。

2 方法

2.1 茯苓提取液的制备

茯苓饮片粉碎,过60目筛,称取80 g,加8倍

量50%乙醇溶液,浸泡1 h,回流1 h,趁热抽滤,滤渣加6倍量50%乙醇溶液,回流1 h,趁热抽滤,合并2次滤液,60℃水浴浓缩,以2%的聚山梨酯-80水溶液配成 $2\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的茯苓提取液(按生药量计算), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存备用。

2.2 肠管标本的制备与收缩曲线记录

参照文献方法^[7],小鼠禁食12 h(自由饮水),脱颈处死后迅速剪开腹腔,剪取回肠部位肠段,剥离肠系膜后按1 cm长度剪成数段,台氏液清洗内容物,两端穿线,置于盛有80 mL台氏液的麦氏浴槽中,一端连于张力换能器,一端固定于L形通气钩,温度控制在 $(37\pm0.2)\text{ }^{\circ}\text{C}$,持续通入空气。设置肠管预负荷1~1.5 g,待恢复自发收缩后,将收缩曲线波谷调至基线,记录自发收缩曲线5 min。

2.3 茯苓对小鼠离体小肠自发活动的影响

记录自发收缩曲线后,分别依次加入茯苓提取液20、20、40、80、160、320、640 μL ,每个浓度作用5 min,记录收缩曲线,溶媒组加入等体积2%聚山梨酯-80,根据公式(1)计算平均肌张力抑制率,平均肌张力即为收缩波形曲线下面积^[8]。

$$\text{平均肌张力抑制率} = (\text{茯苓给药后的平均肌张力} - \text{自发收缩时的平均肌张力}) / \text{自发收缩时的平均肌张力} \times 100\% \quad (1)$$

2.4 茯苓对Ach、 BaCl_2 和 CaCl_2 刺激下的离体小肠收缩的影响

记录自发收缩曲线后,分别加入Ach(终浓度为 $7.5 \times 10^{-7}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、 BaCl_2 (终浓度为 $1.56 \times 10^{-4}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、 CaCl_2 (终浓度为 $1.39 \times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$),作用10 min后,分别依次加入茯苓提取液20、20、40、80、160、320、640 μL ,每个浓度作用5 min,记录收缩曲线,根据公式(2)计算平均肌张力抑制率。 CaCl_2 组采用无钙台氏液,溶媒组加入等体积2% TW-80水溶液。

$$\text{平均肌张力抑制率} = (\text{工具药刺激后的平均肌张力} - \text{茯苓给药后的平均肌张力}) / \text{工具药刺激后的平均肌张力} \times 100\% \quad (2)$$

2.5 M受体对茯苓抑制离体小肠收缩的影响

记录自发收缩曲线后,加入硫酸阿托品(终浓度为 $8.69 \times 10^{-6}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)孵育5 min以阻断M受体,然后加入Ach(终浓度为 $7.5 \times 10^{-7}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)使肠管收缩,作用10 min后,依次加入茯苓提取液20、20、40、80、160、320、640 μL ,每个浓度作用5 min,记

录肠管收缩曲线, 计算平均肌张力抑制率, 比较阻断 M 受体前后茯苓拮抗小肠收缩的作用差异。

2.6 茯苓所含化学成分与 M 受体的分子对接

查阅文献收集得到茯苓中 33 个化学成分, 利用 Chemdraw 画出结构式, 利用 Chem3D 将结构式转换为三维结构, 采用 MM2 力场对其进行结构优化, 借助 Autodock Tool 将 33 个化合物加氢、加电荷后转成 Autodock 文件(pqbt)格式, 建立可供筛选的化合物数据库。从 PDB 数据库下载 M 受体的结构文件(ID 为 3UON)^[9], 利用 Discovery Studio 从蛋白晶体复合物中提取原配体分子, 配体分子和受体大分子分别进行加极性氢、赋予电荷, 采用 Autodock Vina V1.1.2 软件将 M 受体与原配体重新对接, Grid box 范围设定为 28 nm × 28 nm × 28 nm, 中心坐标为 (X: 8.73, Y: -0.02, Z: -3.06)。采用 Autodock Vina V1.1.2 对茯苓中 33 个化合物和 M 受体进行虚拟对接, 对接过程中, 只改变配体的构象, 而保持蛋白构象不变, 其余所有参数均采用默认值。另外选取 4 个 M 受体拮抗剂作为阳性对照进行对接打分, 名称及结构见图 1。

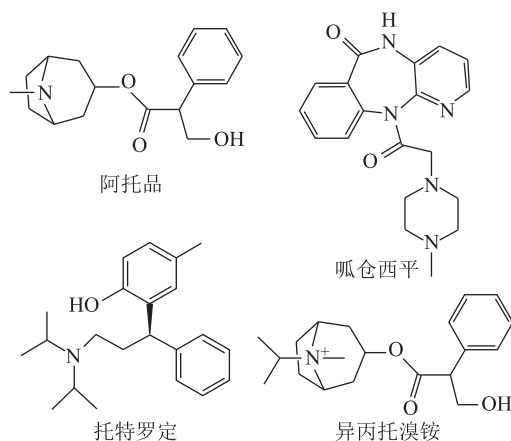


图1 M受体拮抗剂的名称及结构式

3 数据统计

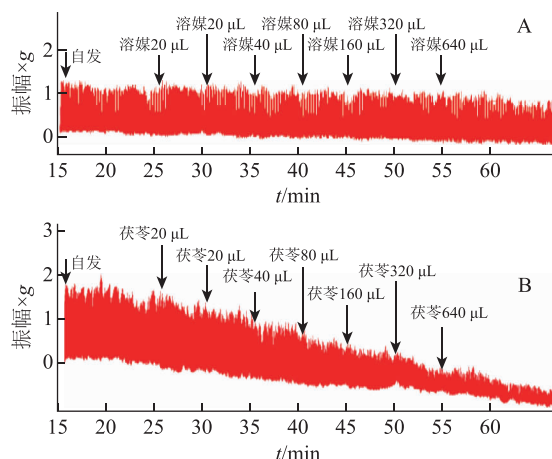
实验数据以 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析, 采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 和 Tukey post test 进行多组间比较, 结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 结果

4.1 茯苓对小鼠离体小肠自发活动的影响

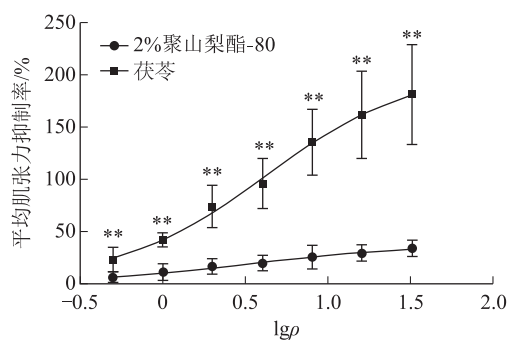
如图 2A 所示, 离体肠管经过 10 ~ 15 min 后恢

复自发收缩, 呈现良好的节律性。累积加入溶媒持续作用 60 min, 仍保持良好的活性, 肠管活力与实验开始时无明显减弱, 说明本实验方法可靠。如图 2B 所示, 肠管恢复自发性收缩后, 累积加入 0.5 ~ 32 g · L⁻¹ 茯苓提取液, 肠管收缩基线逐渐降低, 收缩幅度逐渐减小, 平均肌张力(即收缩曲线下面积)逐渐降低, 并呈现剂量依赖性关系。当茯苓质量浓度增至 32 g · L⁻¹ 时, 平均肌张力抑制率达到 (181.92 ± 47.75)% (见图 3), 说明茯苓能够显著抑制小肠自发性收缩。



注: A. 溶媒组; B. 茯苓组。

图2 茯苓对离体小肠自发活动波形的影响



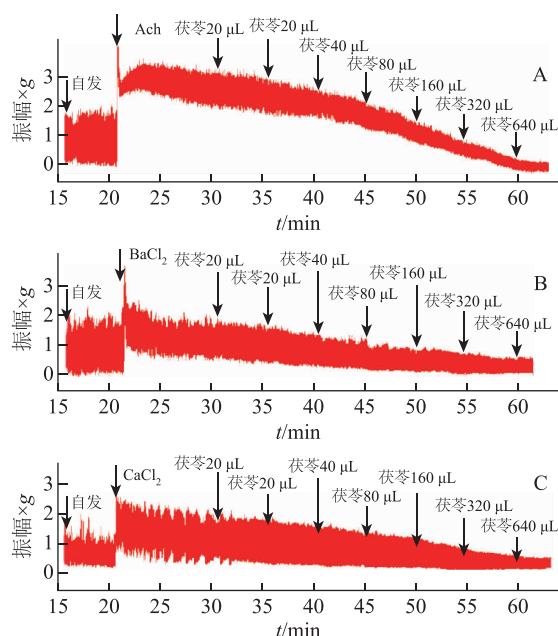
注: 与 2% 聚山梨酯-80 组比较, ** $P < 0.01$ 。

图3 茯苓对离体小肠自发活动平均肌张力的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

4.2 茯苓对 Ach、BaCl₂ 和 CaCl₂ 所致的离体小肠痉挛性收缩的影响

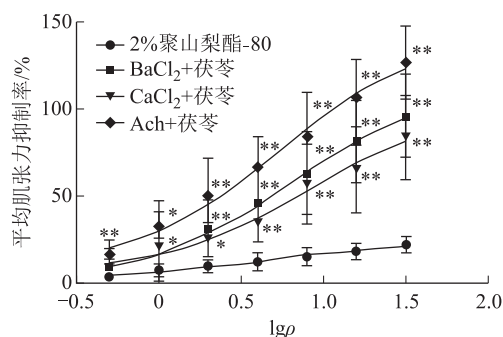
如图 4 所示, 恢复自发收缩的离体肠管, 在给予 Ach、BaCl₂ 或 CaCl₂ 后, 小肠收缩波形基线明显抬高, 给予 0.5 ~ 32 g · L⁻¹ 的茯苓提取液可明显降低波形基线, 并剂量依赖性抑制小肠平均肌张力, 与溶

媒组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$, 见图5), 说明茯苓能够有效抑制 Ach、BaCl₂ 或 CaCl₂ 引起的小鼠离体小肠痉挛性收缩, 而对 Ach 的抑制作用最强, 所以后续实验选择 M 受体进行研究。



注: A. Ach 组; B. BaCl₂ 组; C. CaCl₂ 组。

图4 茯苓对 Ach、BaCl₂ 和 CaCl₂ 所致的离体小肠痉挛性收缩波形的影响



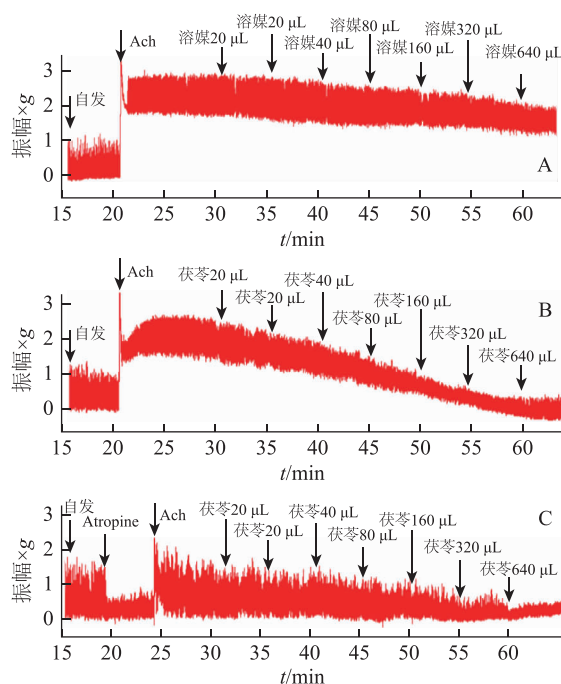
注: 与 2% 聚山梨酯-80 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图5 茯苓对 Ach、BaCl₂ 和 CaCl₂ 所致的离体小肠痉挛性收缩平均肌张力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

4.3 M 受体对茯苓抑制离体小肠收缩的影响

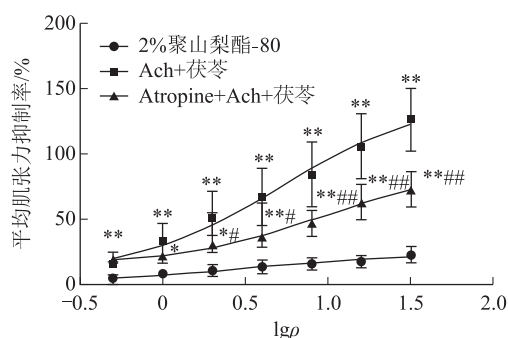
小鼠离体小肠恢复自发收缩后, 给予 Ach 刺激, 收缩基线立即抬高, 小肠呈现痉挛性收缩; 给予茯苓后, 小肠的收缩幅度和收缩基线迅速降低。事先给予硫酸阿托品阻断 M 受体, 茯苓对小肠收缩的抑制作用明显减弱 (见图6), 与未给予硫酸阿托品的

Ach + 茯苓组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见图7), 说明茯苓抑制小肠收缩的作用与 M 受体有关。



注: A. 溶媒组; B. Ach + 茯苓组; C. Atropine + Ach + 茯苓组。

图6 M 受体对茯苓抑制离体小肠收缩波形的影响



注: 与 2% 聚山梨酯-80 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Ach + 茯苓组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图7 M 受体对茯苓抑制离体小肠平均肌张力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

4.4 茯苓成分与 M 受体对接的结果

茯苓中的齿孔酸、松苓酸 A、3-氢化松苓酸、麦角甾醇等成分能够与 M 受体结合, 结合能分别为 -9.3、-9.2、-9.1、-8.6 kcal·mol⁻¹, 均低于 M 受体阻滞剂阿托品、异丙托溴铵、哌仑西平、托特罗定与 M 受体的结合能, 说明茯苓中的活性成分能够与 M 受体结合, 阻断 M 受体的生物学功能 (见表1)。齿孔酸、松苓酸 A 和 3-氢化松苓酸与 M 受体主要以

氢键和疏水作用结合(见图8)。齿孔酸与M受体的TYR83形成氢键,与TRP422、PHE181形成疏水作用(见图8A~B);松苓酸A与M受体的THR187形成氢键,与TRP422、TRP99、TYR426、TYR177、LEUA100形成疏水作用(见图8C~D);3-氢化松苓酸与M受体主要以氢键和疏水作用结合,与M受体的TYR83、ASN491、PHE181形成氢键,与TRP422、TRP426和TYR80形成疏水作用(见图8E~F)。

5 讨论

胃肠动力的异常能够引起许多胃肠疾病,如最常见的功能性胃肠道疾病——肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)。IBS患者的内脏敏感性异常升高,脑肠肽水平也处于异常状态^[10]。腹泻型IBS患者小肠转运速度过快,营养物质来不及吸收就被转运至结肠,导致结肠内产气增加;而便秘型IBS患者小肠运转速度过慢,水分被过度吸收而致便秘^[11]。所以调节小肠蠕动功能,有可能是治疗腹泻型IBS的有效途径。

小肠的蠕动依赖于小肠平滑肌的电生理活动。动作电位直接引起平滑肌的收缩,慢波电位本身不引起收缩,但是可以引发动作电位,进而调控平滑肌的收缩节律和运动功能^[12]。小肠平滑肌的运动受到神经和体液的调节,其中胆碱能神经元及相应受体对胃肠活动的调节作用至关重要。内源性神经递质ACh能够激活小肠平滑肌的M胆碱能受体,使胞内三磷酸肌醇(IP3)和二酰基甘油(DG)水平升高。IP3作为第二信使与IP3受体结合,使肌质网内贮存的高浓度Ca²⁺迅速释放到胞浆中,进而启动平滑肌兴奋-收缩偶联,引起平滑肌收缩。此外,胃肠平滑肌上还存在组胺和5-羟色胺等受体,以及钙离子通道、钾离子通道和钠离子通道,共同调节胃肠平滑肌的动力功能^[13-16]。

茯苓是常见的健脾利湿中药,其健脾作用多与调节胃肠道蠕动功能有关。已有研究表明,茯苓水提液能够抑制正常小鼠胃排空和小肠推进^[17],茯苓粗提物能够舒张家兔离体空肠和盲肠^[18]。离体灌流结果显示,茯苓提取液能够浓度依赖性地抑制小鼠小肠自主收缩,并显著抑制ACh引起的小肠痉挛性收缩;当肠管经M受体阻滞剂阿托品孵育后,茯苓抑制小肠收缩的作用明显减弱,与无阿托品孵育组比较差异有统计学意义,说明茯苓需要通过与M受

体相互作用才能有效地抑制小肠收缩。

为了进一步验证茯苓与M受体的相互作用,本研究采用分子对接技术对茯苓中含有的成分与M受体进行虚拟对接。分子对接结果显示,茯苓中含有大量能够与M受体结合的成分,其中齿孔酸、松苓酸A、3-氢化松苓酸、麦角甾醇、去氢齿孔酮酸与M受体结合的自由能均低于阿托品、异丙托溴铵等M受体阻滞剂,说明茯苓具备阻断M受体的物质基础,并且这些能够与M受体结合的化合物可能是茯苓抑制小肠收缩的主要活性成分。

此外,本研究发现,茯苓还能一定程度上抑制BaCl₂和CaCl₂引起的小肠痉挛性收缩。BaCl₂是平滑肌内向整流钾通道阻滞剂,能够通过阻断内向整流钾通道引起细胞膜去极化,激活电压依赖性Ca²⁺通道,使胞外Ca²⁺进入胞内,导致平滑肌收缩^[19-21]。茯苓能够抑制BaCl₂、CaCl₂引起的小肠痉挛性收缩,说明茯苓除了能阻断M受体外,还能通过调节钾通道和钙通道活性而发挥舒张小肠平滑肌的作用,这也契合了中药多成分、多靶点、多途径的作用特点。

综上,本研究结合小肠灌流技术和分子对接技术,考察了茯苓对离体小肠收缩抑制作用及其机制,发现茯苓能够通过抑制M受体,并调节钾通道和钙通道抑制小肠的自发收缩和痉挛性收缩;齿孔酸、松苓酸A、3-氢化松苓酸、麦角甾醇、去氢齿孔酮酸能够与M受体结合,可能是茯苓阻断M受体、抑制小肠收缩的主要活性成分。本研究为茯苓的健脾活性及治疗IBS等胃肠道疾病的应用提供了实验依据,关于茯苓调节钾通道和钙通道的具体机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:240.
- [2] SUN Y. Biological activities and potential health benefits of polysaccharides from *Poria cocos* and their derivatives[J]. Int J Biol Macromol, 2014, 68(7): 131-134.
- [3] 郭林. 基于数据挖掘技术的茯苓配伍规律研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2017.
- [4] 肖洪贺,郭周全,郑彧,等. 茯苓不同提取部位对小鼠胃肠运动功能的抑制作用研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 679-683.
- [5] YURIEV E, HOLIEN J, RAMSLAND P. Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012-2013 in review[J]. J Mol Recognit, 2015, 28(10): 581-604.

- [6] 王文军,丁一,窦芳,等. 分子对接在中药药效物质筛选及作用机制研究中的应用进展[J]. 中国药师,2018,21(6):1020-1023.
- [7] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:1071.
- [8] 华永庆,段金廛,朱荃,等. 缩宫素诱导的小鼠离体痛经模型的实验方法研究[J]. 中国药理学通报,2008,24(4):489-493.
- [9] MATUCCI R, NESI M, MARTINO M V, et al. Carbachol dimers as homobivalent modulators of muscarinic receptors[J]. Biochem Pharmacol,2016,108:90-101.
- [10] 吴皓萌,敖海清,黄绍刚,等. 疏肝健脾方干预腹泻型肠易激综合征内脏高敏感性大鼠的效应机制[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):317-320.
- [11] 刘新光. 肠易激综合征发病机制的研究现状[J]. 中华消化杂志,2001,21(7):391-392.
- [12] SANDERS K. Regulation of smooth muscle excitation and contraction [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2010, 20(S1):39-53.
- [13] UNNO T, KWON S C, OKAMOTO H, et al. Receptor signaling mechanisms underlying muscarinic agonist-evoked contraction in guinea-pig ileal longitudinal smooth muscle[J]. Br J Pharmacol,2010,139(2):337-350.
- [14] EHLERT F J, OSTROM R S, SAWYER G W. Subtypes of the muscarinic receptor in smooth muscle[J]. Life Sci, 1997,61(18):1729-1740.
- [15] 曾煜,郭忻. 胃肠离子通道及其影响因素与平滑肌运动的研究进展[J]. 中国药房,2007,18(16):1268-1269.
- [16] 戴芸. 钙离子在胃肠平滑肌收缩机制中的作用[J]. 国际消化病杂志,2002,22(1):17-20.
- [17] 冉小库,孙云超,刘霞,等. 茯苓对正常小鼠胃肠功能的影响[J]. 中国现代中药,2015,17(7):686-689.
- [18] 王军,韩金峰,程会昌,等. 茯苓粗提物对家兔离体空肠和盲肠张力的影响[J]. 江苏农业科学,2015,43(3):196-197.
- [19] 陈威,颜光烈. 钙激活的钾离子通道与血管性疾病[J]. 心血管康复医学杂志,2005,14(2):183-186.
- [20] 汪慧慧,付守廷,朱岚,等. 色满类化合物 HEF-05 对家兔离体小肠平滑肌的作用及机制[J]. 中国新药杂志,2010(16):1459-1462.
- [21] ATTA A H, EL-SOUD K A. The antinociceptive effect of some Egyptian medicinal plant extracts [J]. J Ethnopharmacol,2004,92(2):303-309.

(收稿日期:2019-10-16 编辑:田苗)

(上接第1477页)

- [3] 赵喜进,赵帅. 国内五大药市部分中药材近期市场行情[J]. 特种经济动植物,2019,22(9):52-54.
- [4] 付丽梅. 平贝母药用功效和市场价格分析[J]. 中国林副特产,2017(2):67-68.
- [5] 陈泓竹,张世洋,黄雅彬,等. 平贝母和川贝母总生物碱含量及其镇咳、抗炎作用比较研究[J]. 食品工业科技,2017,38(15):63-67.
- [6] 王翰华,杨晓春,崔明超. 浙贝母叶与浙贝母花醇提物的止咳、化痰及平喘活性研究[J]. 天津医药,2016,44(10):1225-1228.
- [7] 早克然·司马义,于洋,麦合苏木·艾克木,等. 牛至草水提物的抗炎、止咳、祛痰及体外抗氧化作用研究[J]. 新疆医科大学学报,2017,40(12):1580-1584.
- [8] 李晓杰. 制平贝母对呼吸系统的保护作用研究[D]. 长春:吉林大学,2018.
- [9] 江泓,杨煊,陈胡兰,等. 蝉蜕止咳祛痰平喘有效部位筛选[J]. 中国现代中药,2017,19(1):56-59.
- [10] 张丹,木盼盼,郭梅,等. 基于防风皮部和木部色原酮含量差异探讨抽茎防风的药用价值[J]. 中国中药杂志,2019,44(18):3948-3953.
- [11] 陆则权,张金文,任丽蓉,等. 当归抽茎植株生理生化特征分析[J]. 中草药,2011,42(11):2326-2329.
- [12] 彭焱,董爱文,唐克华. 白及不同生长时期主要成分的动态变化[J]. 贵州农业科学,2019,47(8):124-128.
- [13] 赵飞亚,陶爱恩,董洪,等. 不同生长年限南重楼主要次生代谢产物积累与其质量的关联性研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(3):694-697.
- [14] 周新华,肖智勇,曾平生,等. 林下生境及生长年限对多花黄精生长和药用活性成分含量的影响[J]. 西南林业大学学报:自然科学版,2019,39(4):155-160.
- [15] 李媛,王玉娥,白关亚,等. 基于主成分与止咳祛痰功效比较研究平贝母、伊贝母和川贝母[J]. 中医药导报,2018,13(24):46-49.
- [16] 王谦博,侯素云,王振月,等. 平贝母药材质量标准研究[J]. 中医学报,2009,37(6):76-78.

(收稿日期:2019-11-15 编辑:田苗)