

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01097

· 论 著 ·

醋制甘遂减毒的血浆代谢组学研究

杨永霞¹, 丁佳佳², 唐冰雯², 王琳琳¹, 毋福海³, 宋粉云^{2*}

1. 广东药学院基础学院物理与电子学教研室, 广州 510006

2. 广东药学院药科学院药物分析教研室, 广州 510006

3. 广东药学院公共卫生学院卫生化学教研室, 广州 510006

[摘要] **目的** 比较甘遂醋制前后引起的大鼠血浆代谢组的变化, 探讨甘遂醋制减毒可能的代谢调控机制。 **方法** 选取SD大鼠30只, 适应1周后随机分为5组: 对照组、甘遂低剂量组(7.875 g/kg)、甘遂高剂量组(15.75 g/kg)、醋制甘遂低剂量组(7.875 g/kg)和醋制甘遂高剂量组(15.75 g/kg), 每组6只, 持续给予甘遂和醋制甘遂14 d后, 分别于给药前、给药14 d和停药7 d取各组大鼠血浆, 后加入重水和PBS缓冲溶液制备血浆检测样品。收集各组血浆样品的¹H NMR谱, 运用正交偏最小二乘判别法(orthogonal partial least-squares-discriminant analysis, OPLS-DA)分析。 **结果** 与甘遂组相比, 醋制甘遂组血浆中脂质、3-羟丁酸盐、葡萄糖是升高的, 乳酸、肌酸/肌酸酐是降低的, 且醋制甘遂组血浆代谢谱特征更靠近正常组。停药7 d后, 醋制甘遂组恢复较好。 **结论** 甘遂醋制后具有减毒作用, 能够调控机体能量代谢、脂肪代谢, 降低肝脏和肾脏的毒性损伤。这种基于核磁共振波谱和多变量分析的代谢组学方法能够从整体上阐明甘遂醋制减毒的代谢调控机制。

[关键词] 醋制甘遂; 代谢组学; 磁共振波谱学

[中图分类号] R 285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)10-1097-07

Plasma metabonomic changes induced by vinegar-processed Kansui treatment

YANG Yong-xia¹, DING Jia-jia², TANG Bing-wen², WANG Lin-lin¹, WU Fu-hai³, SONG Fen-yun^{2*}

1. Department of Physics and Electronics, College of Basic Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

2. Department of Pharmaceutical Analysis, College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

3. Department of Sanitary Chemistry, School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To clarify the toxicity reducing mechanism of vinegar-processed Kansui by comparing the plasma metabonomic profiles induced by Kansui and vinegar-process Kansui treatments. **Methods** Totally 30 SD rats were divided into five groups: controls, 7.875 g/kg Kansui, 15.75 g/kg Kansui, 7.875 g/kg vinegar-processed Kansui and 15.75 g/kg vinegar-processed Kansui. The treatments lasted for 2 weeks. The plasma samples were obtained before, immediately after and 7 days after withdrawal of drugs; the ¹H NMR spectra of each sample were obtained and analyzed by orthogonal partial least-squares-discriminant analysis (OPLS-DA) method. **Results** Compared with Kansui groups, vinegar-processed Kansui increased plasma lipids, 3-hydrobutyrate and glucose, and decreased the levels of lactate and creatine/creatinine; furthermore, the spectra profiles of vinegar-processed Kansui groups were closer to those of the control group. Seven days after drug withdrawal, the rats of vinegar-processed Kansui groups recovered better than those in Kansui groups. **Conclusion** Vinegar-processed Kansui has toxicity-reducing effect; it can regulate the metabolism of energy and fat, and reduce the toxicity to the liver and kidney. Plasma metabonomics study based on ¹H NMR spectroscopy and multivariate analysis can be used to explore the toxicity-reducing mechanism of vinegar-processed Kansui.

[收稿日期] 2013-05-13 **[接受日期]** 2013-07-15

[基金项目] 国家自然科学基金(21005022), 广东省自然科学基金(S2011010002512). Supported by National Natural Science Foundation of China (21005022) and Natural Science Foundation of Guangdong Province (S2011010002512).

[作者简介] 杨永霞, 博士, 副教授, 硕士生导师. E-mail: sheepling-2004@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 020-39352136, E-mail: fuhaiwu@163.com

[Key words] vinegar-prepared Kansui; metabonomics; magnetic resonance spectroscopy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(10):1097-1103]

甘遂(kansui radix)是大戟科植物甘遂(*Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang)的干燥块根,性寒,味苦,有毒,归肺、肾、大肠经,临床用量为0.5~1.5 g^[1]。甘遂首载于《神农本草经》,是一味传统的峻下逐水药,被古医家誉为下水之圣药,但甘遂毒性较强,过量则引起腹痛、腹泻、脱水和呼吸衰竭等中毒症状^[2-3]。甘遂临床上多用其炮制品,现代药理和化学研究表明醋制、豆腐制、甘草制甘遂均可降低甘遂的毒性、缓和泻下作用等。目前应用最多、最广的是醋制法,这一炮制方法被收载进2010年版《中国药典》。醋制甘遂的主要目的是降低毒性和缓和药性,使其毒副作用减弱或者消失^[4-7]。

代谢组学最早由Nicholson等^[8]提出,定义为研究生物体在外源性物质刺激所引发的病理生理反应及对遗传变异的应答所产生的内源性代谢产物动态变化的一种方法。其是以组群指标分析为基础,以高通量检测 and 数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标的系统生物学的一个重要分支,能从整体上动态观察机体的代谢变化,并指示生物体对内源或外源刺激的代谢应答。本文通过利用基于核磁共振(NMR)波谱的代谢组学方法,结合模式识别技术分析醋制前后甘遂对大鼠血浆中内源性代谢物谱的影响及其变化规律,探讨醋制减毒的作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物 SD大鼠,雄性,体质量为200~250 g,购自广东医学实验动物中心,动物许可证号:SGXK-(粤)2008-0002。温度:(23±2)℃,湿度:(50±10)%,明/暗:12 h/12 h,自由饮食。

1.2 甘遂药材 本实验所用甘遂药材购自广东省广州市清平药材市场,经广东药学院中药学院刘基柱副教授鉴定为真品。

1.3 试剂 叠氮化钠(NaN_3)、磷酸二氢钠(NaH_2PO_4)、磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、水合氯醛、氯化钠(NaCl)、乙腈(CH_3CN)等均为国产分析纯。重水(D_2O)和含氘代三甲基硅基丙酸钠盐(TSP)的重水购自青岛腾龙科技有限公司。

1.4 实验器材 Bruker AVANCE III 500 MHz 超导体 NMR 仪; ZH-2-BLENDER 震荡器(天津药

典标准仪器制药厂); DL-360 超声波清洗器(宁波海浦海天电子仪器厂,频率 (4.5 ± 0.225) kHz,功率240 W; TGL-16G 台式高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂); 氮吹仪: KL512, 金坛市盛蓝仪器制造有限公司。

1.5 甘遂和醋制甘遂水煎液提取 甘遂生品800 g→洗净,加水4 800 mL 煎煮至沸腾后30 min→过滤→残渣加水3 200 mL→煎煮至沸腾后20 min→过滤→合并滤液→浓缩至800 mL,则为生药浓度1 g/mL。置于4℃条件下保存,备用。

醋制甘遂炮制工艺^[9]: 醋的用量为30%,炮制温度260℃,炮制时间9 min。取净甘遂1 000 g,用米醋拌匀,闷透5~8 h,置锅内,用文火炒至微干,取出晾干。醋制甘遂1 000 g→加水6 000 mL 煎煮至沸腾后30 min→过滤→残渣加水4 000 mL→煎煮至沸腾后20 min→过滤→合并滤液→浓缩至1 000 mL,则为生药浓度1 g/mL。

1.6 动物分组和血浆样品收集 30只SD雄性大鼠,随机分为对照组(给予相应体积的纯净水),7.875 g/kg甘遂组,15.75 g/kg甘遂组,7.875 g/kg醋制甘遂组,15.75 g/kg醋制甘遂组五组,每组6只。剂量选择是依据《中华人民共和国药典》^[1]临床应用剂量和我们前期预实验结果^[10]来设定的。大鼠自由饮水、摄取食物。适应饲养1周后,分别收集各实验组大鼠给药前(0 d),持续灌胃给药2周(14 d)和停药后1周(停药后7 d)的全血2.0 mL(取血前大鼠禁食1夜),采用润有肝素的抗凝管收集,离心得到血浆。放置于-80℃的冰箱中保存,备用。

1.7 血浆样品的准备及数据的采集和处理 血浆常温解冻后,离心($14\ 000\times g$, 10 min, 4℃),取上清液0.3 mL,加入0.1 mL的重水和0.2 mL PBS缓冲溶液,混匀后转入5 mm核磁管。4℃冰箱保存,备用。

NMR 仪使用带 Z 向梯度匀场的 5 mm 反向检测探头。调用 Carr-Purcell-Mei boom-Gill (CPMG, recycle delay-90°-(τ -180°- τ)_n-acquisition) 脉冲序列,相关参数如下: $\tau=1$ ms,总回波时间 $2n\tau=100$ ms,采样点数64 k,叠加次数128次,谱宽为 20×10^{-6} ,采样范围-5~15。控制温度在298 K,以乳酸峰

(1.33)为化学位移参考峰。采用 AMIX (Version 2.0, BrukerBiospin, Germany)进行自动积分,积分区间 0.5~9.0,积分间隔 0.005×10^{-6} 。为了消除剩余水峰引起的影响,将积分区间 4.7~5.2 的积分值设为零,然后对所有积分数据进行归一化处理。

1.8 模式识别分析 本实验运用正交偏最小二乘判别法(OPLS-DA)对血浆代谢组数据进行分析,分析结果用得分图(score plot)和载荷图(loading plot)表示^[11]。得分图可以给出各样本在空间上的位置,载荷图给出两类间的代谢物变化。本文采用相关系数-载荷图表示,将 OPLS-DA 中载荷图和相关系数值直接导入本实验室编写的 MATLAB(The Math Works, Inc, USA)脚本进行处理,得到相应的相关图。颜色编码的相关系数值表示代谢物变化的显著性,暖色(如红色)表示贡献率大,即代谢产物在样本组间的差异显著,冷色(如蓝色)表示贡献率小。此外,通过查阅相关文献^[12-15]和 COSY、TOCSY 等二维谱对血浆代谢物的¹H NMR图谱进行峰归属。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行方差分析,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 大鼠血浆¹H NMR 谱及模式识别分析 连续给药 14 d,对照组、7.875 g/kg 和 15.75 g/kg 甘遂组,7.875 g/kg 和 15.75 g/kg 醋制甘遂组大鼠的血浆代谢物的¹H NMR 图谱见图 1。从图中可以观察到主要的代谢物有:脂质(0.87, m)、氨基酸类[亮氨酸(0.95, d)、异亮氨酸(0.93, t)、缬氨酸(0.99、1.04, d)、丙氨酸(1.48, d)等]、乳酸(1.33, d 和 4.11, q)、葡萄糖(3.40~3.90)、胆碱(3.21, s)、3-羟丁酸盐(1.20, d)、乙酸(1.92, s)、乙酰糖蛋白(2.04, s 和 2.14, s)、 α -酮戊二酸(2.45, t)等。由于个体差异,很难从肉眼观察到各个组之间血浆代谢组的变化,所以本文采用 OPLS-DA 方法来筛选与药物干预有关的血浆代谢标记物的变化。

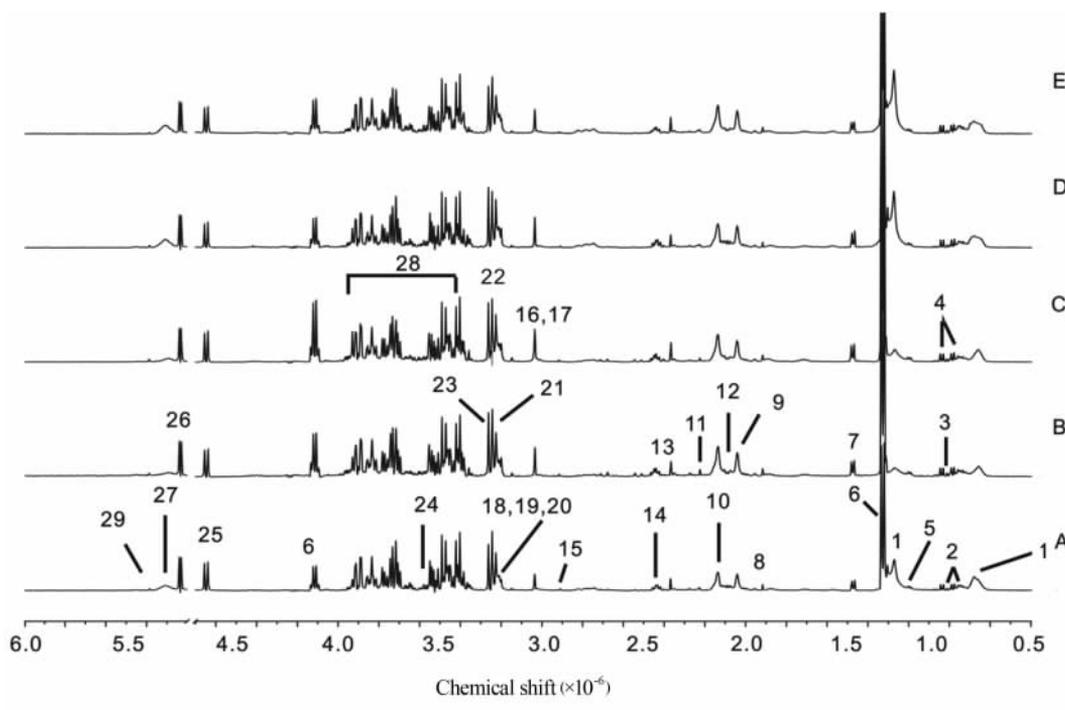


图 1 给药 14 d 大鼠血浆的¹H NMR 谱(6.0~0.5)

Fig 1 ¹H NMR spectra (6.0-0.5) of plasma at day 14 of drug administration

A: Control group; B: 7.875 g/kg Kansui group; C: 15.75 g/kg Kansui group; D: 7.875 g/kg vinegar-prepared Kansui group; E: 15.75 g/kg vinegar-prepared Kansui group. 1: Lipid; 2: Isoleucine; 3: Valine; 4: Leucine; 5: 3-hydroxybutyrate; 6: Lactate; 7: Alanine; 8: Acetate; 9: N-acetyl glycoprotein; 10: O-acetyl glycoprotein; 11: Acetoacetate; 12: Methionine; 13: Pyruvate; 14: 2-oxoglutarate; 15: DMA; 16: Creatine; 17: Creatinine; 18: Choline; 19: Phosphorylcholine; 20: Glycerol-phosphorylcholine; 21: Taurine; 22: TMAO; 23: Betaine; 24: Glycerol; 25: β -glucose; 26: α -glucose; 27: Unsaturated fatty acid(UFA); 28: Glucose and amino acid; 29: Glycogen

OPLS-DA 分析结果显示(图 2),在 2 个给药剂量下甘遂组与对照组完全分开,而醋制甘遂组远离甘遂组,更靠近正常组。说明醋制甘遂组血浆代谢

特征与正常对照组相似,而与甘遂组血浆代谢谱特征明显不同。

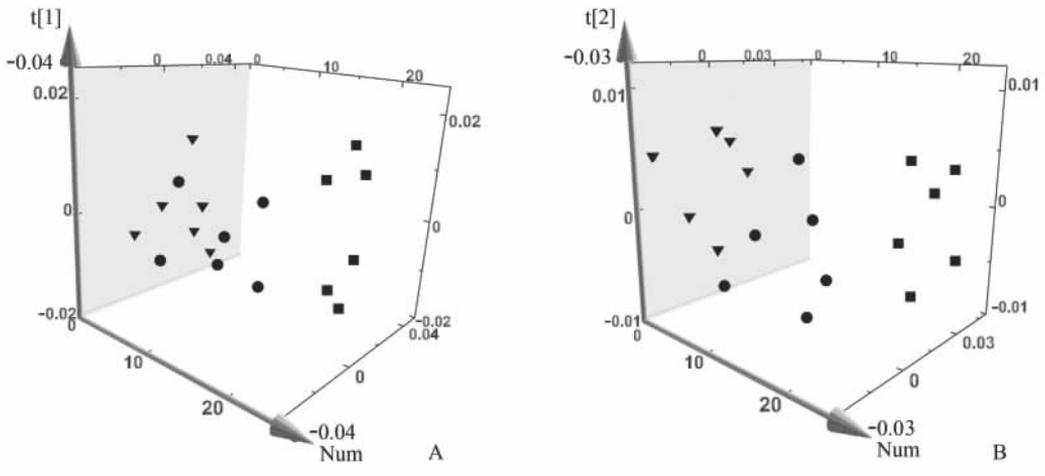


图 2 给予甘遂和醋制甘遂 14 d 后大鼠血浆 OPLS-DA 的得分图

Fig 2 OPLS-DA results of ¹HNMR data of plasma samples at day 14 after drug administration

OPLS-DA; Orthogonal partial least-squares-discriminant analysis. A; The control group(▼), 7.875 g/kg Kansui group(■) and 7.875 g/kg vinegar-prepared Kansui group(●); B; The control group(▼), 15.75 g/kg Kansui group(■) and 15.75 g/kg vinegar-prepared Kansui group(●)

为了找出醋制甘遂对血浆代谢调控的变化,我们分别对 2 个剂量的甘遂和醋制甘遂做了 OPLS-DA 分析。图 3、图 4 分别给出了 7.875 g/kg 甘遂和醋制甘遂、15.75 g/kg 甘遂和醋制甘遂的 OPLS-DA 分析结果,醋制甘遂和甘遂可以完全分开(见图 3A、图 4A)。图 3B 显示,通过 7.875 g/kg 醋制甘遂组与甘遂组的比较,脂类、3-羟丁酸盐和葡萄糖含量在 7.875 g/kg 醋制甘遂组中是升高的,而乳酸和肌

酸/肌酸酐含量是降低的。通过对 15.75 g/kg 醋制甘遂组与甘遂组的血浆代谢数据 OPLS-DA 分析,代谢物脂质、3-羟丁酸盐、葡萄糖和不饱和脂肪酸含量在 15.75 g/kg 醋制甘遂组中是升高的,而乳酸、O-乙酰糖蛋白和肌酸/肌酸酐含量是降低的(图 4B)。结果表明高、低剂量的醋制甘遂均可以调控相应剂量甘遂引起的血浆代谢物含量变化,与甘遂组相比,甘遂醋制后具有明显的减毒作用。

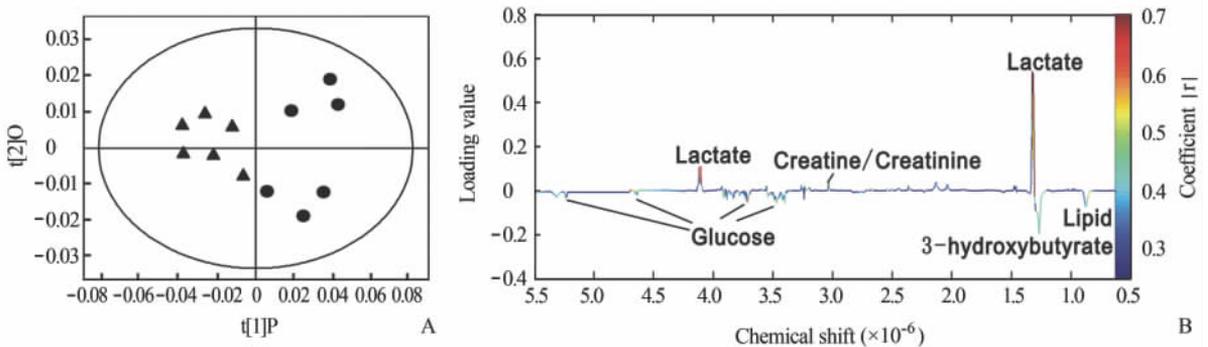


图 3 给予甘遂和醋制甘遂 14 d,7.875 g/kg 甘遂组(●)、7.875 g/kg 醋制甘遂组(▲)大鼠血浆 OPLS-DA 的得分图(A)和载荷图(B)

Fig 3 The score(A) and correlation coefficient coded-loading(B) plots from OPLS-DA model at day 14 for 7.875 g/kg Kansui group(●) and 7.875 g/kg vinegar-processed Kansui group(▲)

OPLS-DA; Orthogonal partial least-squares-discriminant analysis. t[1]P denotes prediction component, and t[2]O denotes orthogonal component in Fig 3A

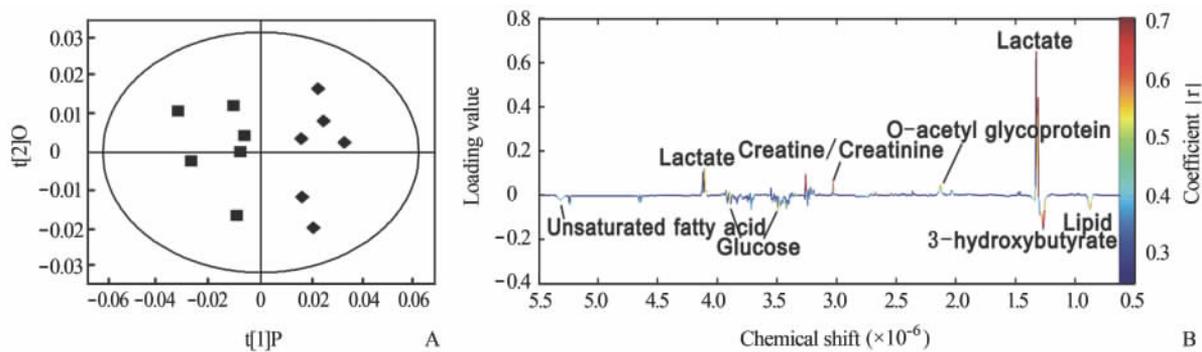


图 4 给予甘遂和醋制甘遂 14 d, 15.75 g/kg 甘遂组(◆)、15.75 g/kg 醋制甘遂组(■)大鼠血浆 OPLS-DA 的得分图(A)和负载图(B)

Fig 4 The score(A) and correlation coefficient coded-loading(B) plots from OPLS-DA model at day 14 in 15.75 g/kg Kansui group(◆) and 15.75 g/kg vinegar-processed Kansui group(■)

OPLS-DA: Orthogonal partial least-squares-discriminant analysis. t[1]P denotes prediction component, and t[2]O denotes orthogonal component in Fig 4A

为了进一步说明醋制甘遂对大鼠血浆代谢物的影响,找出对分组差异贡献较大的代谢物,将 OPLS-DA 分析结果得到的对各样本组差异有贡献的血浆代谢物积分值进行统计学分析,结果如表 1。与甘遂组相比,2 个剂量的醋制甘遂均引起脂质、3-羟丁酸盐、乳酸、O-乙酰糖蛋白和肌酸含量的变化($P < 0.05$);此外,15.75 g/kg 醋制甘遂组中葡萄糖和不饱和脂肪酸含量上调($P < 0.05$)。与正常组对比,15.75 g/kg 醋制甘遂组血浆中脂质、3-羟丁酸盐、乳酸、肌酸和葡萄糖的含量差异都有统计学意义($P < 0.05$);而 7.875 g/kg 醋制甘遂组血浆中除乳酸外,其他代谢物与正常组对比差异均无统计学意义。

2.2 大鼠血浆代谢物时间-效应的分析 图 5A 显示在 7.875 g/kg 甘遂组中,乳酸在给药 14 d 是升高的,21 d(停药 7 d)后有所恢复,但仍高于正常组($P < 0.05$)。而在 7.875 g/kg 醋制甘遂组中,与对照组相比乳酸在给药 14 d 是升高的,但是在 21 d(停药 7 d)后差异无统计学意义;且与甘遂组比较,乳酸在给药 14 d 和 21 d 都是偏低的,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。图 5B 显示在 15.75 g/kg 甘遂组中,与对照组相比,乳酸在给药 14 d 时升高($P < 0.01$),21 d(停药 7 d)后有所恢复,但仍高于正常组($P < 0.05$)。而在 15.75 g/kg 醋制甘遂组中,与甘遂组比较,乳酸在给药 14 d 和 21d 均是偏低的($P < 0.05$)。结果说明:醋制甘遂能够降低血浆中乳酸的含量,逆转毒性中引起的乳酸变化。

表 1 给药 14 d 各组大鼠血浆代谢物归一化面积统计分析
Tab 1 Statistical analysis result of the metabolites in plasma at day 14 of drug administration

Metabolite	Chemical shift ($\times 10^{-6}$)	T1	T2	T3	T4
Lipid	0.88(t)	—	↓*	↑*	↑*
3-Hydroxybutyrate	1.26(d)	—	↓*	↑*	↑*
Lactate	1.33(d)	↑*	↑*	↓*	↓*
	4.11(q)				
O-acetyl glycoprotein	2.14(s)	—	—	↓*	↓*
Creatine/creatinine	3.03(s)	—	↑*	↓*	↓*
	3.93(s)				
Glucose	3.40-3.90(m)	—	↓*	—	↑*
Unsaturated fatty acid	5.30(m)	—	—	—	↑*

T1: 7.875 g/kg vinegar-processed Kansui group vs the control group; T2: 15.75 g/kg vinegar-processed Kansui group vs the control group; T3: 7.875 g/kg vinegar-processed Kansui group vs 7.875 g/kg Kansui group; T4: 15.75 g/kg vinegar-processed Kansui group vs 15.75 g/kg Kansui group. * $P < 0.05$. ↑ denotes the increase; ↓ denotes the decrease

3 讨论

本课题基于 NMR 的代谢组学方法,结合模式识别技术分析醋制前后甘遂对大鼠血浆代谢谱的影响及其变化,实验结果表明醋制甘遂能够在一定程度上逆转甘遂对大鼠血浆代谢物的影响,其血浆代谢组特征接近正常对照组,说明甘遂醋制后能够降低其毒性,逆转脂质、乳酸、O-乙酰糖蛋白、肌酸/肌酸酐等代谢物的变化。

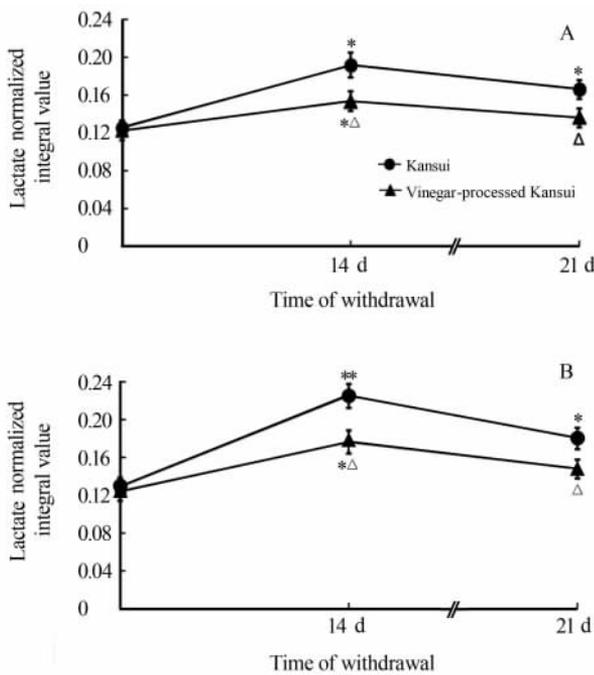


图5 给予7.875 g/kg甘遂和醋制甘遂(A)、15.75 g/kg甘遂和醋制甘遂(B)0 d、14 d及21 d大鼠血浆代谢物乳酸归一化面积的时间变化
 Fig 5 Changes of lactate at day 0, 14 and 21 in 7.875 g/kg Kansui and vinegar-processed Kansui groups (A), 15.75 g/kg Kansui and vinegar-processed Kansui group (B)
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group in corresponding time points; △ $P < 0.05$ vs Kansui group in corresponding time points. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

颜晓静等^[7]通过研究甘遂醋炙前后对脾淋巴细胞活力和腹腔巨噬细胞释放NO的量效关系比较得出甘遂醋炙品能降低甘遂的致炎毒性;有研究通过药理毒理学实验比较了甘遂醋制前后的急性毒性^[5-6],结果表明,甘遂醋制后的LD₅₀提高了4倍左右,由此可见甘遂醋制后毒性降低,但具体机制尚不明确。

糖蛋白与很多疾病如感染、肿瘤、心血管病、肝病、肾病、糖尿病以及某些遗传性疾病等的发生和发展有关。细胞表面的糖蛋白如“脱落”到周围环境或进入血循环,可以作为异常的标志为临床诊断提供信息^[16]。对比甘遂组,发现醋制甘遂组大鼠血浆中O-乙酰糖蛋白含量降低,而与正常对照组相比差异没有统计学意义,说明醋制甘遂能够逆调控糖蛋白的变化,醋制炮制降低了甘遂对大鼠组织的损伤。

乳酸是葡萄糖无氧糖酵解的产物^[17],通常在肿瘤和炎症中其含量升高。本实验发现乳酸含量在醋

制甘遂大鼠血浆中下调,说明甘遂醋制后能够调控机体能量代谢,对葡萄糖的糖酵解过程有调控作用。

血浆中脂质、羟丁酸盐、不饱和脂肪酸等物质含量变化经常提示机体脂肪代谢障碍,并与肝脏的损伤有关。通过对甘遂大鼠的肝脏组织H-E染色研究发现:甘遂能够引起明显的肝脏毒性,肝脏组织结构发生改变^[10]。通过对比甘遂组,发现醋制甘遂大鼠血浆中脂质、羟丁酸盐和不饱和脂肪酸的含量升高,且低剂量甘遂组与对照组差异无统计学意义,说明醋制炮制降低了甘遂对肝脏的毒性作用,进而机体的脂肪代谢紊乱减轻。

肌酸酐是肌酸的代谢产物,含量基本恒定,大部分是从肾小球滤过,不被肾小管吸收,其变化主要反映肾小球的滤过功能。我们前期研究发现,甘遂能够引起肾脏组织结构改变,肾小球的滤过功能降低^[10]。本实验结果表明醋制甘遂能降低血浆中肌酸/肌酸酐的含量,低剂量甘遂组与正常组对比,血浆中肌酸/肌酸酐的含量差异无统计学意义,说明醋制甘遂能够逆调控甘遂引起的代谢异常,明显改善肾脏功能。

由于甘遂具有毒性,因此历代均采用炮制的方法来降低其毒性,其中醋制最为常用,但醋制减毒的机制尚不明确。本实验利用代谢组学NMR技术结合模式识别及多元统计分析,从分子水平上更好地认识了甘遂醋制减毒的机制,为进一步阐明甘遂醋制减毒机制奠定了基础。通过以上研究我们发现甘遂醋制能够调控机体能量代谢、脂肪代谢,降低肝脏和肾脏的毒性损伤。后期我们将结合肝脏和肾脏组织病理学研究进一步确定甘遂醋制后对肝脏和肾脏组织的影响。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2010:81.
 [2] 修彦凤,曹艳花,张永太. 甘遂的药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志,2008,42:79-91.
 [3] 程显隆,肖新月,邹秦文,魏峰,杜力军,马双成. 生甘遂及其炮制品中2种三萜成分的含量研究[J]. 中国药事,2010,24:550-555.

- [4] 王克周,车红军. 醋制甘遂用醋量对其毒性及药效的影响[J]. 山西中医,2005,21:49-50.
- [5] 黄海燕,束晓云,丁安伟,张丽. 甘遂和醋甘遂醇提物及其不同极性部位的药效和毒性研究[J]. 药物研究,2008,17:3-4.
- [6] 耿婷,黄海燕,丁安伟,张丽. 甘遂炮制前后各部位刺激性和泻下作用研究[J]. 中南药学,2008,6:385-388.
- [7] 颜晓静,李璘,李征军,李媛,高兰,曹雨诞,等. 甘遂醋炙前后对脾淋巴细胞活力和腹腔巨噬细胞释放NO的量效关系比较研究[J]. 中国药理学通报,2011,27:629-632.
- [8] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. "Metabonomics": understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica,1999,29:1181-1189.
- [9] 张丽,束晓云,唐于平,丁安伟,段金殿. 醋甘遂饮片炮制工艺研究[J]. 中国中药杂志,2009,34:681-683.
- [10] Tang B, Ding J, Wu F, Chen L, Yang Y, Song F. ¹H NMR-based metabonomics study of the urinary biochemical changes in Kansui treated rat[J]. J Ethnopharmacol,2012,141:134-142.
- [11] 冒海蕾,徐旻,王斌,王惠民,邓小明,林东海. 正交信号校正正常成人血清¹H-NMR谱的代谢组分析中的滤噪作用评价[J]. 化学学报,2007,65:152-158.
- [12] Jiménez B, Montoliu C, MacIntyre D A, Serra M A, Wassel A, Jover M, et al. Serum metabolic signature of minimal hepatic encephalopathy by ¹H-nuclear magnetic resonance[J]. J Proteome Res,2010,9:5180-5187.
- [13] Nicholson J K, Foxall P J, Spraul M, Farrant R D, Lindon J C. 750 MHz ¹H and ¹H-¹³C NMR spectroscopy of human blood plasma[J]. Anal Chem,1995,67:793-811.
- [14] 杨永霞,杨生义,梁敏锋,丘翠环. 基于核磁共振波谱的乙肝患者血清代谢组研究[J]. 第二军医大学学报,2010,31:288-291.
Yang Y X, Yang S Y, Liang M F, Qiu C H. ¹H NMR spectroscopy combined with principal component analysis for metabonomic study on serum of HBV patients[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,2010,31:288-291.
- [15] 陈曦,杨永霞,王淑美,王战红,苏智斌,李建生,等. 基于NMR代谢组学研究脑脉通复方提取物对大鼠脑缺血再灌注模型的影响[J]. 中草药,2012,43:97-102.
- [16] 赵秀英,李宁,丁惠国,姜菲菲. 血清高尔基体糖蛋白73在肝细胞癌诊断中的作用[J]. 中华肿瘤杂志,2010,32:943-946.
- [17] Coen M, Lenz E M, Nicholson J K, Wilson I D, Pognan F, Lindon J C. An integrated metabonomic investigation of acetaminophen toxicity in the mouse using NMR spectroscopy[J]. Chem Res Toxicol,2003,16:295-303.

[本文编辑] 尹茶

· 书 讯 ·

《系统解剖学学习纲要(第2版)》已出版

《系统解剖学学习纲要(第2版)》由秦毅、何仲义、武建军主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0608-1,定价29.80元。

该书根据系统解剖学中的难点和重点,进行比较、选择、归纳、概括,将繁杂的解剖学内容与名词提炼成规律性强、重点和特点突出、趣味性大、易学易记的条目。旨在通过本书的学习培养学生对本学科的兴趣,充分调动学生学习的主动性和创造性,提高发现问题、分析问题和解决问题的能力。本书包括3部分内容,分别是学习方法、各章内容和附录。每章包括目的要求、实习内容和复习思考题。实习内容为大量便于记忆的纲要、图、表和歌诀。附录包括习题、试卷、英汉名词对照的解剖学名词和实习作业。

该书既可用作医药院校教学用书,又可作为医药卫生工作者的参考书,对学生预习、复习和考试以及执业医师资格考试、研究生入学考试均有帮助。

该书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.cn>