

综述

中医药调控盐皮质激素受体的研究进展

刘馨媛^{1,2}, 谢 骏³, 朴元林³, 尹德海³

(1. 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院, 北京, 100730; 2. 延边大学, 吉林 延吉, 133000;
3. 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院 中医科, 北京, 100730)

摘要: 盐皮质激素受体(MR)是类固醇-反应核受体家族的成员,可以调节激素信号的传递以及激活醛固酮靶基因的表达。MR相关的信号通路参与了炎症细胞因子、生长因子、血管紧张素Ⅱ和氧化应激等多种生理病理反应过程。多种中药及其活性成分能够调控MR,本研究对近年来中医药调控MR治疗相关疾病的研究进展进行综述。

关键词: 中医药; 盐皮质激素受体; 醛固酮; 信号通路; 血管紧张素Ⅱ; 研究进展

中图分类号: R 285; R 392.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)09-103-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210653

Research progress on the regulation of mineralocorticoid receptor by traditional Chinese medicine

LIU Xinyuan^{1,2}, XIE Jun³, PIAO Yuanlin³, YIN Dehai³

(1. Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, 100730; 2. Yanbian University, Yanji, Jilin, 133000;
3. Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, 100730)

Abstract: Mineralocorticoid receptor (MR) is a member of the steroid-responsive nuclear receptor family, which can regulate the transmission of hormone signals and activate the expression of aldosterone target genes. MR-related signal pathways participate in a variety of physiological and pathological reactions involving inflammatory cytokines, growth factors, angiotensin II, and oxidative stress. A variety of traditional Chinese herbs and their active ingredients can regulate MR, and in this study, authors reviewed the research progress of MR regulated by traditional Chinese medicine in the treatment of related diseases in recent years.

Key words: traditional Chinese medicine; mineralocorticoid receptor; aldosterone; signal pathway; angiotensin II; research progress

近年来,多种中药及其活性成分能够通过调控盐皮质激素受体(MR)相关通路而在肿瘤、高血压病、心力衰竭、肾脏损害、阿尔茨海默症、抑郁症、糖尿病等疾病中发挥重要作用。本研究对近年来中医药调节、控制、防治MR相关疾病的研究进展综述如下。

1 MR及其生物学功能

MR属于核受体超家族,与糖皮质激素受体(GR)均属肾上腺皮质受体亚家族,其基本结构均为活化基因转录的N端结构域、与DNA位点结

合的中间结构域以及与配体结合的C端结构域^[1]。MR不仅在肾脏极化上皮组织表达,而且在人类和鼠的大肠、唾液腺、气道、汗腺、内耳、肝肾脏的上皮组织都有表达^[2]。近年来研究^[3]发现,多种非上皮组织中也有MR表达,包括心脏、下丘脑、血管、胎盘、卵巢以及睾丸等。非活化的MR主要存在于细胞质中,一旦MR与其配体醛固酮、皮质醇/皮质酮结合,即可引起MR构型改变,激活核定位信号,使活化的受体配体复合物快速转移至细胞核内,参与基因启动子中的反应或者与其他转录因子相互作用,诱导转录的激活或

抑制,从而调控 MR 相关信号通路与多种生理病理反应^[4]。MR 的生理作用主要是调节肾脏中钠的重吸收和钾的排泄,调节水盐平衡。此外,MR 还可通过被动发生或主动产生参与调节控制肾脏细胞中氢离子(H^+)和钾离子(K^+)的流出^[5]。

MR 的配体盐皮质激素是调节机体水盐代谢的一类重要激素,人体中此类激素以醛固酮(ALD)为主。醛固酮的合成和释放主要受血管紧张素 II 直接刺激或血浆电解质低钠高钾的影响。作为肾素血管紧张素醛固酮(RAAS)系统的最终产物,醛固酮水平的长期升高可参与促进内皮功能障碍、纤溶功能紊乱、氧化应激等,最后导致器官损害、功能障碍甚至衰竭^[6-7]。研究^[8]表明,醛固酮与血管紧张素 II 共同作用可增强氧化应激、炎症和纤维化程度,诱导近端小管上皮-间充质转化和肾小球系膜细胞的增殖,最后导致肾小球硬化和间质纤维化。抑制醛固酮的分泌与 MR 的活化具有抗氧化、抗炎和抗纤维化等作用,从而改善肾脏功能,预防及治疗缺血再灌注急性肾损伤,对延缓慢性肾脏病进展、保护移植肾有积极的作用^[5, 8]。

醛固酮除了具有促进钠的重吸收和 K^+ 、镁离子(Mg^{2+})的排泄,维持电解质平衡等生理作用外,还具有调控血压的作用,在心血管系统的生理与病理中有着关键作用^[9]。生理状态下,当血压降低时肾脏分泌肾素,肾素催化血管紧张素原水解产生血管紧张素 I,经过血管紧张素转化酶催化后转化为血管紧张素 II;同时,通过血管紧张素 II 型受体刺激肾上腺的透明带释放醛固酮,钠和水的重吸收增强,血容量增加,血压升高^[10]。血浆醛固酮水平升高或高盐负荷可引起 MR 过度激活,进一步导致心血管损伤,引起高血压、心力衰竭等心血管系统疾病。醛固酮可直接进入心肌成纤维细胞,与细胞质内盐皮质激素受体结合,使心肌成纤维细胞中 I、III 型胶原基因表达增加,引起 I、III 型胶原聚集,促进胶原蛋白合成,引起心肌重构^[11]。除醛固酮外,皮质醇也可能通过 MR 活化加重心力衰竭患者的心脏损伤^[9, 12]。

近年来研究^[13-15]发现,MR 与抑郁症、创伤后应激障碍、认知功能障碍等神经系统疾病关系密切。中枢特别是海马前额皮质等边缘结构分布有大量的肾上腺皮质激素受体,包含 MR 与 GR。糖皮质激素通过与 MR 和 GR 结合发挥生物学效应,共同调节应激焦虑情绪等。MR 和 GR 与糖皮

质激素的亲合力不同,MR 与糖皮质激素的亲合力高,而 GR 则相反,低水平的糖皮质激素首先与 MR 结合,当糖皮质激素水平较高时才与 GR 结合,MR 与 GR 的比值在正常情况下处于一种平衡状态。MR 和 GR 在糖皮质激素的负反馈调节下维持下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能平衡中起着重要的作用^[16]。

2 中医药对 MR 的调控作用

2.1 中医药调节 MR 对肾脏的作用

在 Lewis 自发肾虚模型大鼠中,其下丘脑中 MR mRNA 的表达较正常 Wistar 大鼠轻度增高;使用冬虫夏草干预后可以轻度抑制 Lewis 自发肾虚模型大鼠下丘脑中 MR mRNA 的表达,同时可促进血清中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇的释放,增加尿液中 17 羟皮质类固醇的含量,改善 HPA 轴功能;同时,通过活化 Th1 免疫细胞可促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、干扰素-C(IFN-c)及白细胞介素-10(IL-10)的表达,缓解了 Lewis 大鼠肾虚相关的行为学改变与症状^[17]。研究^[18]表明,日本本草药 Saireito 中的主要成分柴胡皂苷 H 可以通过拮抗 MR 抑制醛固酮的分泌,促进利尿和缓解蛋白尿和腹部水肿,改善抗基膜性肾小球肾炎模型大鼠的症状。研究^[19-20]发现,糖尿病肾病中活性异常增强的醛固酮可以上调 Na^+/K^+ -ATPase 的转录或蛋白质表述,从而产生 Na^+/K^+ -ATPase 导致肾小管损伤,而丹参可以通过抑制 $MR/Na^+/K^+$ -ATPase 通路改善糖尿病肾病,并且可以同时调节 TGF- β_1 /NF- κ B、AGEs/RAGE 以及 Nrf2/Keap1 等相关信号通路,发挥抗炎的作用。王颖颖等^[21]采用分子对接方法对已知活性化合物与诱饵分子构成的测试集进行针对 MR 靶点的虚拟筛选,利用该模型对 TCMID 中药成分数据库进行虚拟筛选出水飞蓟莫林和黄细心酮 D,这 2 个化合物进行分子动力学模拟并与活性化合物比较,结果表明,化合物水飞蓟莫林的结合自由能略差于已知阳性化合物 BD9644,可能是潜在的盐皮质激素受体拮抗剂(MRAs)。核受体亚家族 C 组成员 2(NR3C2)是盐皮质激素受体,肾络通可以通过促进单侧输尿管结扎的肾脏纤维化大鼠模型肾组织中盐皮质激素受体 NR3C2 的表达,改善肾脏纤维化^[22]。柴亚男等^[23]研究发现,益气活血

解毒中药可以通过调控蛋白激酶-1 (SGK-1)、P-ERK1/2 和 P-mTOR 抑制梗阻性肾病模型大鼠肾脏组织中 MR 的活化,减少梗阻性肾病中细胞自噬的发生,从而减轻肾脏损伤。

2.2 中医药调节 MR 对心血管的作用

贺昱甦等^[24]通过选取对 MR 具有拮抗作用的药物分子构建药效团模型,并在中药数据库中检索具有相同药理活性的中药化学成分,探索基于 MR 的中药降压机制,结果发现白术中的多种主要成分与醛固酮受体拮抗剂药效团模型相互匹配,可以发挥扩张血管、降压等作用^[25]。茯苓素类成分可与醛固酮受体结合、拮抗体内醛固酮活性,是潜在的醛固酮受体拮抗剂^[24]。甘草酸及甘草次酸可与醛固酮受体结合拮抗醛固酮,使血液中醛固酮含量下降,从而发挥部分的降压作用^[26-27]。三七的主要成分三七总皂苷能与药效团模型匹配,可通过拮抗醛固酮受体来发挥降压、抗血小板凝聚、扩张血管等作用^[24]。药理实验^[28-29]证实三七所含人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rb3 等成分可对抗缩血管物质去甲肾上腺素,使血液中醛固酮成分含量下降,对血压具有调控作用。研究^[30]发现,丹参酮类成分对醛固酮具有抑制作用,可下调醛固酮生物合成的重要基因 CYP11B1 和 CYP11B2 的表达,发挥扩张冠状动脉和外周血管的作用。此外,独活中的部分药效成分与醛固酮拮抗剂药效团相互匹配,通过影响 RAAS 系统、交感神经系统、钙离子通道等靶标而发挥降压效果^[31]。研究^[32]表明,ALD 诱导的心肌细胞中 MR mRNA 和蛋白表达增加,CYP11B2 蛋白表达上调;与 ALD 组比较,氧化苦参碱 (OMT) 能抑制 ALD 诱导的 MR mRNA 和蛋白表达增加,以及 ALD 诱导的 CYP11B2 蛋白表达上调,提示 OMT 可能通过降低 CYP11B2 的表达而减少 MR 的转录和表达,进而抑制 ALD 的信号传导,保护心肌功能。

2.3 中医药调节 MR 对焦虑、抑郁的作用

动物实验研究^[33]表明,临床治疗抑郁症的解郁安神汤可降低抑郁症大鼠血清皮质醇、ACTH、CRH 的水平,下调海马组织中 MR 的表达,上调 GR 的表达,降低海马组织中谷氨酸与 γ -氨基丁酸比值 (Glu/ γ -GABA),改善抑郁症模型大鼠的行为学水平,发挥抗抑郁作用。郭晓冬等^[34]研究发现,慢性轻度不可预见性应激结合孤养的复合模型诱导的抑郁症 Wistar 大鼠海马内 MR 蛋白表

达较正常组显著升高,而加味丹栀逍遥散可以通过抑制抑郁症模型 Wistar 大鼠海马内 MR 的蛋白表达而发挥抗抑郁的作用^[35]。丰广魁等^[36]将焦虑模型大鼠随机分为空白对照组、模型组、西药组 (氢溴酸西酞普兰) 和小、大剂量柴龙解郁丹组,探讨柴龙解郁丹对焦虑模型大鼠行为学的影响及其作用机制,与空白对照组比较,模型组大鼠脑内 MR 基因表达显著升高;经氢溴酸西酞普兰和柴龙解郁丹治疗后,大鼠脑内 MR 基因表达降低,以西药和大剂量柴龙解郁丹改善最为显著,表明柴龙解郁丹可通过调节 MR 基因表达发挥显著的抗焦虑作用。

2.4 中医药调节 MR 对学习认知作用

叶伟琼等^[37]研究发现,创伤后应激障碍 (PTSD) 模型大鼠海马中的 MR mRNA 及蛋白表达量较正常组显著升高,杏仁核中的 MR mRNA 及蛋白的表达量较正常组显著降低;龟鹿二仙胶可以降低海马中 MR mRNA 及蛋白的表达,升高杏仁核中 MR 蛋白表达,进而通过调节 MR、GR 与促肾上腺皮质激素释放因子 1 型受体 (CRF1R) 的表达,抑制单一-延长应激 (SPS) 引起的 HPA 轴负反馈功能增强,改善 HPA 轴紊乱,发挥抗创伤后应激障碍的功能。侯良芹等^[16]研究发现,PTSD 模型大鼠海马组织中 GR 蛋白表达显著高于正常组,MR 蛋白表达显著低于正常组,而电针治疗能抑制 PTSD 大鼠海马组织中 GR 蛋白的表达,促进 MR 蛋白表达,缩短 PTSD 模型大鼠的逃避潜伏期,改善 PTSD 模型大鼠空间学习能力。

魏小龙^[15]研究发现,在快速老化模型小鼠亚系 SAM P8 小鼠与外源性糖皮质激素诱导的学习记忆功能减退模型小鼠中,其海马组织中 GR、MR 的基因表达水平均显著降低,口服六味地黄汤可以缓解这一现象,并显著降低血浆皮质醇水平,对海马基因表达异常具有显著的纠正作用,能明显改善模型动物学习记忆功能衰退,证实六味地黄汤益智作用与其调节 HPA 轴平衡机制有关。

3 小结

近年的研究主要集中在中医药调节 MR 及、血压,改善心血管与肾脏功能,抗抑郁及改善认知功能等方面。中药可以拮抗 MR,抑制醛固酮分泌,调节 RAAS 及 HPA 轴的平衡,抑制肾上腺糖皮质激素的过量分泌,进而减少由 MR-醛固酮系

统失调导致的下游细胞凋亡、线粒体活性氧氧化应激损伤、炎症等病理现象,改善盐皮质激素抵抗、神经系统失调、高血压、心力衰竭等一系列病理生理情况。MR 调节途径可能是中药发挥扩血管、降压、增强免疫、改善炎症、减轻肾脏损害、抗抑郁、提高学习与认知功能的核心枢纽。

然而,目前的研究大多集中在中医药对 MR 单一环节的调节作用,缺乏对 MR 上下游完整通路的研究及动态观察,未能详细阐明中药对 MR 发挥调控作用的完整网络机制;实验设计与方法过于单一,未能结合当下基因组学、转录组学、生物信息学等新型实验方法与技术开展更加深入的实验设计;未能进一步通过建立基因敲除或者过表达转基因动物模型,深入探讨 MR 在疾病中的作用,并深入阐明中医药对 MR 及其作用途径的关键调节靶标与机制。目前,中医药对 MR 的研究局限性为仅进行动物实验研究,有待通过大样本随机对照临床试验提供临床治疗相关疾病的循证依据。

参考文献

[1] VIENGCHAREUN S, L E MENUET D, MARTINERIE L, *et al.* The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology[J]. *Nucl Recept Signal*, 2007, 5: e012.

[2] 王川, 张少玲. 盐皮质激素受体的结构和功能[J]. *国际内科学杂志*, 2009, 36(12): 730-733, 741.

[3] PIPPAL J B, YAO Y, ROGERSON F M, *et al.* Structural and functional characterization of the interdomain interaction in the mineralocorticoid receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(9): 1360-1370.

[4] 张永利, 徐家丽, 吴德. 脑内糖皮质激素受体参与学习记忆机制研究进展[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(8): 1382-1385.

[5] 凌雅韵. 第三代盐皮质激素受体拮抗剂 finerenone 的研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.

[6] BADER M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50: 439-465.

[7] NEVES M F, SCHIFFRIN E L. Aldosterone: a risk factor for vascular disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(1): 59-65.

[8] 伍宏伟, 刘璠娜, 李强, 等. 盐皮质激素受体拮抗剂在肾脏疾病中的研究进展[J]. *临床医学工程*, 2019, 26(S1): 41-44.

[9] FULLER P J, YOUNG M J. Mechanisms of mineralocorticoid action[J]. *Hypertension*, 2005, 46(6): 1227-1235.

[10] 张靖, 倪媛媛, 张厚亮. 磁微粒化学发光法检测醛固酮肾

素检测限功能与灵敏度研究[J]. *湖北民族学院学报: 医学版*, 2016, 33(4): 17-19.

[11] 张秀菊, 邓敏, 王大新. 醛固酮在高血压并发心律失常患者中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(13): 129-132.

[12] 刘弟世闻, 杨波. 盐皮质激素受体拮抗剂在治疗射血分数降低的慢性心力衰竭患者中的应用、副作用及应对方案[J]. *广西医学*, 2019, 41(5): 628-632.

[13] 柴丽, 赵博. 抑郁症与 HPA 轴关系及中药干预的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(12): 268-271.

[14] 郭宏伟. 中医药拮抗创伤后应激障碍的研究现状[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2): 213-219.

[15] 魏小龙. 海马学习记忆功能有关基因及六味地黄汤益智作用与基因表达关系的研究[J]. *生理科学进展*, 2000, 31(3): 227-230.

[16] 侯良芹, 刘嵩, 熊克仁. 电针对创伤后应激障碍大鼠行为学 and 海马糖皮质激素受体表达的影响[J]. *针刺研究*, 2013, 38(2): 140-145.

[17] ZHANG L Z, LANG J L, JIN L, *et al.* Effect of *Hirsutella sinensis* fungus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in lewis rats with kidney-Yang deficiency syndrome[J]. *Evid-Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 5952612.

[18] HATTORI T, MARUYAMA H, NISHIMURA H, *et al.* Effects of Saireito, a Japanese herbal medicine, on edema via antagonistic actions against aldosterone in anti-GBM nephritic rats[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2006, 10(1): 13-18.

[19] BANKI N F, VER A, WAGNER L J, *et al.* Aldosterone antagonists in monotherapy are protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39938.

[20] SALYER S A, PARKS J, BARATI M T, *et al.* Aldosterone regulates Na(+) , K(+) ATPase activity in human renal proximal tubule cells through mineralocorticoid receptor[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(10): 2143-2152.

[21] 王颖颖, 刘巍, 孟凡翠, 等. 盐皮质激素受体拮抗剂的虚拟筛选[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(6): 655-661.

[22] 黄东华, 熊云昭, 王萱, 等. 肾络调控 NR3C2/SGK-1/Smad 通路抑制肾间质纤维化的机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5149-5154.

[23] 柴亚男, 郝娟, 马雪莲, 等. 益气活血解毒中药对梗阻性肾病细胞自噬的调控作用[J]. *新中医*, 2018, 50(12): 8-11.

[24] 贺昱甦, 孙志一, 张燕玲. 基于醛固酮拮抗活性和专利检索的降压中药组方设计[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(22): 4411-4417.

[25] 李航. 半夏白术天麻汤联合缙沙坦胶囊治疗高血压病(痰湿壅盛证)的临床研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.

[26] 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.

- 230.
- [44] CHEN H L, LIU Y N, LU Y, *et al.* Ability of blue laser imaging with magnifying endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal Metaplasia[J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(8): 1757–1762.
- [45] CHEN H L, WU X B, LIU Y N, *et al.* Blue laser imaging with acetic acid enhancement improved the detection rate of gastric intestinal Metaplasia[J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(3): 555–559.
- [46] SONG K H, HWANG J A, KIM S M, *et al.* Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal Metaplasia[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(2): 349–356.
- [47] LI L H, KANG D Y, TU H H, *et al.* Nonlinear optical microscopy for label-free detecting gastric intestinal Metaplasia[J]. *Laser Phys Lett*, 2019, 16(1): 015602.
- [48] CASTRO R, ESPOSITO G, LIBÂNIO D, *et al.* A single vial is enough in the absence of endoscopic suspected intestinal Metaplasia-less is more! [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(5): 673–677.
- [49] KUTLUANA U, KILCILER A G, MIZRAK S, *et al.* Can neopterin be a useful immune biomarker for differentiating gastric intestinal Metaplasia and gastric atrophy from non-atrophic non-metaplastic chronic gastritis? [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2019, 42(5): 289–295.
- [50] PLUMMER M, FRANCESCHI S, VIGNAT J, *et al.* Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(2): 487–490.
- [51] GUPTA S, LI D, EL SERAG H B, *et al.* AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal Metaplasia[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 693–702.
- [52] DINIS-RIBEIRO M, KUIPERS E J. How to manage a patient with gastric intestinal metaplasia: an international perspective [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1534–1537.
- [53] PIMENTEL-NUNES P, LIBÂNIO D, MARCOS-PINTO R, *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps ii): European society of gastrointestinal endoscopy (esge), European Helicobacter and microbiota study group (ehmsg), European society of pathology (esp), and sociedade portuguesa de endoscopia digestiva (sped) guideline update 2019[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(4): 365–388.
- [54] BANKS M, GRAHAM D, JANSEN M, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1545–1575.
- [55] PIMENTA-MELO A R, MONTEIRO-SOARES M, LIBÂNIO D, *et al.* Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(9): 1041–1049.
- [56] KANTSEVOY S V, ADLER D G, CONWAY J D, *et al.* Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(1): 11–18.
- [57] ONO H, YAO K S, FUJISHIRO M, *et al.* Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1): 3–15.
- [58] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.

(本文编辑:周娟)

(上接第 106 面)

- [27] ULMANN A, MENARD J, CORVOL P. Binding of glycyrrhetic acid to kidney mineralocorticoid and glucocorticoid receptors[J]. *Endocrinology*, 1975, 97(1): 46–51.
- [28] 王健春, 计国义, 孙文伟, 等. 人参茎叶皂甙对失血性休克犬血浆皮质醇、醛固酮及单胺递质变化的影响[J]. *白求恩医科大学学报*, 1998, 24(6): 580–582.
- [29] 魏志泉. 人参皂苷单体 Rb1 对抗高血压发展过程研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2006.
- [30] HÖBLER A, KAGAWA N, HUTTER M C, *et al.* Human aldosterone synthase: recombinant expression in *E. coli* and purification enables a detailed biochemical analysis of the protein on the molecular level[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2012, 132(1/2): 57–65.
- [31] 王序, 韩桂秋, 李荣芷, 等. 现代生物分析法对常用中药的筛选研究[J]. *北京医科大学学报*, 1986, 18(1): 31–36.
- [32] 陈妍, 温佳敏, 徐旖旎, 等. 氧化苦参碱对醛固酮诱导心肌细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(19): 76–80.
- [33] ZHANG Q X, MA X L, YANG Y L, *et al.* Jieyuanshen decoction exerts antidepressant effects on depressive rat model via regulating hpa axis and the level of amino acids neurotransmitter[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(2): 33–46.
- [34] 郭晓冬, 许二平, 李琳, 等. 加味丹栀逍遥散对抑郁模型大鼠海马内盐皮质激素受体和糖皮质激素受体的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(11): 119–122.
- [35] 郭晓冬. 加味丹栀逍遥散水煎液抗抑郁作用机制的实验研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2012.
- [36] 丰广魁, 马先军, 陈隐漪, 等. “柴龙解郁丹”对焦虑模型大鼠行为学及皮质激素受体的影响研究[J]. *江苏中医药*, 2017, 49(10): 79–82.
- [37] 叶伟琼, 陈洁, 苏俊芳, 等. 龟鹿二仙胶对创伤后应激障碍大鼠 HPA 轴负反馈功能的影响及其机制[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020(4): 296–302.

(本文编辑:梁琥)