

高脂及劳倦伤脾大鼠有机阴离子转运肽 oatp2b1 mRNA 及蛋白表达研究

潘爱珍 董 霄 张诗军 项 婷 陈泽雄 林佑武

摘要 目的 观察脾虚状态下大鼠有机阴离子转运肽 oatp2b1 基因和蛋白表达,探讨 oatp2b1 在湿浊转运中的作用。**方法** 24 只大鼠随机分为正常组、高脂组、劳倦组,每组 8 只。造模成功后,每只大鼠取肺、脾、肝、肾、胃、小肠、大肠组织各 1 块。劳倦组单号日期采用特制束缚筒,每次 3 h,双号日期令大鼠在冷水 (10 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 中游泳 7 min,连续 12 周。模型组、正常组常规标准大鼠颗粒饲料喂养 12 周,高脂组大鼠以高脂饲料喂养 12 周,均自由饮食饮水。采用 RT-PCR、Western Blot 法检测肺、脾、肝、肾、胃、小肠、大肠组织 oatp2b1 mRNA、蛋白表达。**结果** 高脂组肾、肝 oatp2b1 mRNA 含量高于正常组及劳倦组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$);正常组 oatp2b1 mRNA 表达量由高至低为肝 > 肺 > 脾 > 大肠 > 小肠 > 肾 > 胃;劳倦组 oatp2b1 mRNA 表达量由高至低为肝 > 肺 > 大肠 > 脾 > 肾 > 胃 > 小肠;高脂组 oatp2b1 mRNA 表达量由高至低为肝 > 肺 > 脾 > 小肠 > 肾 > 大肠 > 胃。肺组织 oatp2b1 蛋白表达量由高至低为劳倦组 > 正常组 > 高脂组 ($P > 0.05$)。脾组织 oatp2b1 蛋白表达由高至低为高脂组 > 正常组 > 劳倦组 ($P > 0.05$);肾组织 oatp2b1 蛋白表达量由高至低为正常组 > 劳倦组 > 高脂组 ($P > 0.05$);肝组织 oatp2b1 蛋白表达量由高至低为正常组 > 高脂组 > 劳倦组 ($P > 0.05$);其中胃、大肠、小肠中 oatp2b1 蛋白表达量极低。正常组 oatp2b1 蛋白表达由高至低为肺 > 脾 > 肝,肾 > 胃、大肠、小肠;劳倦组 oatp2b1 蛋白表达由高至低为:肺 > 脾 > 肾 > 肝 > 胃、大肠、小肠;高脂组 oatp2b1 蛋白表达由高至低为:脾 > 肺 > 肾 > 肝 > 胃,大肠,小肠,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 肝、肾等脏器在脾失健运状态下的湿浊转运中可能发挥重要作用,oatp2b1 是机体参与湿浊运化的物质基础之一。脾主运化湿浊的功能,可能不仅包括胃肠道的功能在内,而且也可能包括一部分肝脏及肾脏的功能。

关键词 湿浊;伤脾;有机阴离子转运肽 2b1

Study on mRNA and Protein Expressions of Organic Anion Transporting Polypeptide (oatp2b1) in Rats with High Fat Diet and Overstrain Induced Pi Deficiency Syndrome PAN Ai-zhen, DONG Xiao, ZHANG Shi-jun, XIANG Ting, CHEN Ze-xiong, and LIN You-wu Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou (510080), China

ABSTRACT Objective To explore roles of mRNA and protein expressions of organic anion transporting polypeptide (oatp2b1) of rats with high fat diet and overstrain induced Pi deficiency syndrome in the transporting of damp turbidity. **Methods** Totally 24 SD rats were randomly divided into three groups, i.e., the normal group, the overstrain group, and the high fat diet group, 8 in each group. After successful modeling, one piece of tissues such as spleen, kidney, liver, lung, stomach, small intestine, and large intestine was taken from each rat. Rats of the overstrain group were bonded by specially made bondage cylinder, 3 h each time on odd days, and forced to swim in cold water (10 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ for 7 min on even days alternatively for twelve weeks. Rats in the model group and the normal group were fed with standard routine granular forage for 12 weeks. Rats in the high fat diet group were fed with high fat forage for twelve weeks. All rats drank and ate freely. The mRNA and protein expressions of oatp2b1 were detected in the seven tissues using RT-PCR and Western blot. **Results** The mRNA expression of oatp2b1 in liver and

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81072806);国家“十一五”科技重大专项(No. 2009ZX10005-016);广东省自然科学基金资助项目(No. 9151008004000030)

作者单位:中山大学附属第一医院中医科(广州 510080)

通讯作者:张诗军, Tel: 020-87332200 转 8385, E-mail: zhsjun1967@yahoo.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0953

kidney tissues of rats in the high fat diet group was higher when compared with that of the normal group and the overstrain group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The oatp2b1 mRNA expression in the normal group was sequenced from high to low as liver > lung > spleen > larger intestine > small intestine > kidney > stomach. The oatp2b1 mRNA expression in the overstrain group was sequenced from high to low as liver > lung > larger intestine > spleen > kidney > stomach > small intestine. The oatp2b1 mRNA expression in the high fat diet group was sequenced from high to low as liver > lung > spleen > small intestine > kidney > larger intestine > stomach. The oatp2b1 protein expression in the lung tissue was sequenced from high to low as the overstrain group > the normal group > the high fat diet group ($P > 0.05$). The oatp2b1 protein expression in the spleen tissue was sequenced from high to low as the high fat diet group > the normal group > the overstrain group ($P > 0.05$). The oatp2b1 protein expression in the kidney tissue was sequenced from high to low as the normal group > the overstrain group > the high fat diet group ($P > 0.05$). The oatp2b1 protein expression in the liver tissue was sequenced from high to low as the normal group > the high fat diet group > the overstrain group ($P > 0.05$). Of them, the oatp2b1 protein expressed extremely less in the stomach, large intestine, and small intestine. The oatp2b1 protein expression in the normal group was sequenced from high to low as lung > spleen > liver, kidney > stomach, larger intestine, and small intestine. The oatp2b1 protein expression in the overstrain group was sequenced from high to low as lung > spleen > kidney > liver > stomach, larger intestine, and small intestine. The oatp2b1 protein expression in the high fat diet group was sequenced from high to low as spleen > lung > kidney > liver > stomach, larger intestine, and small intestine. However, there was no statistical significance among the three groups by pair-wise comparison ($P > 0.05$). Conclusions Kidney and liver might play important roles in the transportation and transformation of damp under the state of Pi deficiency syndrome. Oatp2b1 may be one of the material bases involved in the transportation and transformation of damp turbidity. Pi's function of governing transportation and transformation of damp might not only include the functions of the gastrointestinal tract, but also include partial liver and kidney functions.

KEYWORDS damp; impairment of Pi; organic anion transporting polypeptide 2b1

随着社会经济的发展及生活节奏的加快,人们饮食习惯和生活方式的改变,疾病谱不断发生新的变化,其中不乏与脾虚水液代谢失常相关的“新”的疾病发生,迫切需要提出科学假说,从新的角度对脾虚水液运化失常、湿浊内生的机制进行研究。水液代谢包括对水谷精微、水、湿浊等三部分的运化,依赖于机体多个脏腑功能的协调平衡,其中尤以肺、脾(胃)、肾、三焦的功能最为重要。目前,对水液中之精微物质以及水的运化研究较多,但是对水液中湿浊的运化机制研究较少,在一定程度上阻碍了水液代谢理论的深入研究。有机阴离子转运肽(organic anion transporter polypeptide, oatp)可高效地对多种生物体异物转运,本研究选取在动物机体内各组织中广泛分布的 oatp 亚家族 oatp2b1 作为研究对象,观察 oatp2b1 在脾虚大鼠各脏腑组织的表达变化,探讨其在湿浊转运中的意义。现将研究结果报告如下。

材料与方法

1 动物 6 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠 24 只,体

重 150 ~ 180 g,由广东省实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK(粤)2003-0001,适应性饲养 2 周,饲养环境:清洁级动物实验室,温度 22 ~ 26 °C,相对湿度 60% ~ 80%,定时通风换气,常规标准大鼠颗粒饲料喂养。自由饮食、饮水、活动、睡眠。

2 试剂及仪器 β -actins (mouse) 单克隆抗体、OATP-B (goat) 购自 SANTA CRUZ, Anti-goat IgG-HRP 购自 ZSGB-BIO 公司。RNAiso Plus 提取试剂(购自 TaKaRa, 批号: D9108A); 5 × 逆转录 buffer, 5 × 定量 PCR buffer, dNTPs, MMLV, Taq 酶等购自广州华银医药科技有限公司; OligoT 购自 Promega。台式低温离心机购自 Hettich ZENTRIFUGEN, 型号: UNIWERSAL 32R; 超低温冰箱购自 SANYO, 型号: ULTRA LOW; 生物安全柜购自 Bio-aer, 型号: BSC-1500 II B2; 荧光 PCR 仪购自 BIO-RAD, 型号: MJ OPTICON2; 紫外分光光度计购自 BIO-RAD, 型号: smart spec plus; 普通 PCR 仪购自 BIO-RAD, 型号: MJ gradient。

3 动物分组及模型制备 将大鼠随机分成正常

组(8 只)、劳倦伤脾组(劳倦组,8 只)及高脂饮食组(高脂组,8 只)。劳倦伤脾大鼠模型制备方法:参照文献[1],采用束缚加游泳的方法,单号日期进行束缚,使动物钻进束缚筒内,并调节到不产生强烈反抗的紧张程度,平架在木板上,3 min 后,取出大鼠。双号日期进行冷水游泳,令大鼠在不同时间到冷水(10 ± 1)℃中游泳 7 min,造模时间为 12 周。高脂伤脾大鼠模型制备方法:大鼠放入自然环境中以高脂饲料喂养 12 周,自由进食、饮水。高脂饮料购自广东省动物实验中心,其热量组成为:基础饲料 55%、猪油 15%、蔗糖 21%、蛋黄粉 8.5%、胆酸盐 0.5%。正常组:常规饮食及自然环境,自由进食、饮水 12 周。脾虚判定标准^[2]:精神萎靡,嗜卧懒动(扎堆);食欲不振;便溏(肛周不洁);饮水减少。

4 检测指标及方法

4.1 一般体征观察 实验过程中每天密切观察大鼠的一般状态,如饮水量、体重、生长体态、粪便情况、精神状态、活动状态、被毛色泽等。

4.2 组织 *oatp2b1* mRNA 表达检测 用 3%戊巴比妥钠 0.2 mL/100 g 腹腔注射,对大鼠进行麻醉,每只大鼠分别取肺、脾、肝、肾、胃、小肠、大肠组织各 1 块,每块 1~1.5 g,放入冻存管;所用标本均在 15 min 内放入 -80℃冰箱保存。采用 RT-PCR 法测定。按照试剂盒说明书提取总 RNA,测定纯度和浓度。引物序列如下:RAT *OATP2b1* 上游:5'GATA-AGACCCTGGCAGTGGGA3'; RAT *OATP2b1* PROBE: FAM-CAATTCATGCTCCTGCGAGTGTTGGCC-BHQ1; RAT *OATP2b1* 下游:5' GATGGCACTGCCATGGATCAC3'; RAT *GAPDH* 上游:5' GAAGCTCATTTCTGGTATGACAATG3'; RAT *GAPDH* PROBE: FAM-TAT GGCTACAGCAA-CAGGGTGGTGGAC-BHQ1;RAT *GAPDH* 下游:5' CTTGGAGGCCATGTAGGCCATG3'。RT-PCR 循环条件:94℃ 20 s;94℃ 5 s,60℃ 30 s,读 FAM 荧光数值,40 个循环。反应结束后电脑自动分析并计算肺、脾、肝、肾、胃、小肠、大肠 *oatp2b1* mRNA 表达,按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

4.3 组织 *oatp2b1* 蛋白表达检测 采用 West-

ern Blot 法检测,使用凯基全蛋白提取试剂盒提取大鼠各组织总蛋白。肺、脾、肝、肾、胃、大肠、小肠组织匀浆,4℃,10 000 r/min 离心 5 min,60 min 得膜蛋白、SDS 电泳、转膜、封闭、杂交一抗、二抗,ECL 化学发光法检测,以 *p-tublin* (55 ku)为参照计算目标蛋白表达水平。

5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数间的比较采用方差分析,非正态分布数据采用 *Kruskal-Wallis* 检验;两组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 造模 4~5 天后,劳倦组大鼠开始出现食欲不振,饮水量减少。第 7 天出现明显嗜卧懒动,精神萎靡不振,便溏(肛周不洁)等。造模结束后,劳倦组大鼠身体羸弱,毛色晦暗发黄,平均体重较正常组减低[正常组:实验前体重(175.2 ± 9.2)g,实验后(316.1 ± 12.4)g;劳倦组:实验前(173.5 ± 10.1)g,实验后体重(257.3 ± 11.7)g]。高脂组造模第 1 个月中,大鼠体重逐渐增加,精神活跃,毛发光泽;第 2 个月开始出现食欲不振,体重较前减轻,精神萎靡,嗜卧懒动,毛发疏松粗糙,晦暗无光泽,大便溏稀。造模结束后,劳倦伤脾组及高脂组均符合造模标准。

2 各组大鼠各组织 *oatp2b1* mRNA 表达比较(表 1) 与正常组比较,高脂组肾、肝 *oatp2b1* mRNA 表达升高($P < 0.01$)。与劳倦组比较,高脂组肾、肝 *oatp2b1* mRNA 表达升高($P < 0.05$)。正常组与劳倦组 *oatp2b1* mRNA 表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。正常组 *oatp2b1* mRNA 表达由高至低为肝>肺>脾>大肠>小肠>肾、胃($P > 0.05$);劳倦组 *oatp2b1* mRNA 表达由高至低为肝>脾>大肠>脾>肾>胃>小肠($P > 0.05$);高脂组中 *oatp2b1* mRNA 表达由高至低为肝>肺>脾>小肠>肾>大肠>胃($P > 0.05$)。

3 各组大鼠各组织 *oatp2b1* 蛋白表达比较(表 2,图 1) 肺组织 *oatp2b1* 蛋白表达由高至低为:劳

表 1 各组大鼠各组织 *oatp2b1* mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺	脾	肾	肝	胃	大肠	小肠
正常	8	0.0137 ± 0.0144	0.0093 ± 0.0075	0.0005 ± 0.0005	0.0223 ± 0.0159	0.0005 ± 0.0004	0.0082 ± 0.0164	0.0007 ± 0.0011
劳倦	8	0.0153 ± 0.0046	0.0049 ± 0.0049	0.0018 ± 0.0021	0.0250 ± 0.0180	0.0003 ± 0.0007	0.0081 ± 0.0197	0.0002 ± 0.0003
高脂	8	0.0257 ± 0.0260	0.0206 ± 0.0147 ^{△△}	0.0081 ± 0.0069 ^{*△}	0.1000 ± 0.0300 ^{*△}	0.0038 ± 0.00287	0.0075 ± 0.0076	0.0173 ± 0.0010

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与劳倦组比较,[△] $P < 0.05$

表 2 各组大鼠各组织 oatp2b1 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺	脾	肾	肝	胃	大肠	小肠
正常	8	1.031 ± 0.025	0.828 ± 0.645	0.029 ± 0.019	0.029 ± 0.021	0	0	0
劳倦	8	1.032 ± 0.032	0.811 ± 0.634	0.029 ± 0.018	0.028 ± 0.020	0	0	0
高脂	8	0.929 ± 0.031	0.934 ± 0.677	0.029 ± 0.020	0.027 ± 0.021	0	0	0

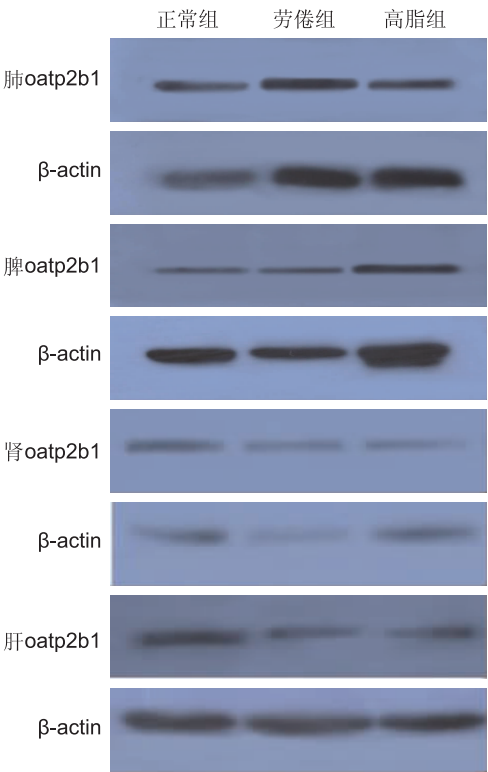


图 1 各组大鼠肺、脾、肾、肝组织 oatp2b1 蛋白表达

倦组 > 正常组 > 高脂组 ($P > 0.05$); 脾组织 oatp2b1 蛋白表达由高至低为: 高脂组 > 正常组 > 劳倦组 ($P > 0.05$); 肾组织 oatp2b1 蛋白表达由高至低为: 正常组 > 劳倦组 > 高脂组 ($P > 0.05$); 肝组织 oatp2b1 蛋白表达由高至低为: 正常组 > 高脂组 > 劳倦组 ($P > 0.05$); 其中胃、大肠、小肠 oatp2b1 蛋白表达量极低。正常组 oatp2b1 蛋白表达由高至低为: 肺 > 脾 > 肝, 肾 > 胃、大肠、小肠; 劳倦组 oatp2b1 蛋白表达由高至低为: 肺 > 脾 > 肾 > 肝 > 胃、大肠、小肠; 高脂组 oatp2b1 蛋白表达由高至低为: 脾 > 肺 > 肾 > 肝 > 胃、大肠、小肠, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

随着人们生活水平的提高, 饮食结构和生活方式逐渐改变, 高脂饮食及劳倦内伤已成为重要致病因素, 脾虚证发病日益增多, 本实验采用劳倦及高脂伤脾造模方法符合实际情况。《素问·奇病论篇》^[3]云: “肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴”,

朱丹溪在《丹溪心法》^[4]中多次提到“肥人多痰”、“痰湿生热、热生风”等, 这些为高脂喂养建立痰湿证大鼠模型提供了理论依据^[5]。近年来, 由于该模型同时存在高血脂、血液流变学和血管内皮损伤等多种病理机制, 也被用于中医学湿浊和血瘀证候的研究^[6]。过食膏粱厚味, 血脂异常与中医学痰浊关系密切^[7]。

中医学对疲劳的认识已有二千多年的历史。中医经典《黄帝内经》、《金匱要略》等文献对疲劳有较多的论述, 《素问·举痛论篇》^[8]说: “劳则气耗”, “劳则喘息汗出, 内外皆越, 故气耗矣。”阐明了劳损精气的发生机制, 也揭示了疲劳与形体、精气和脾脏功能的密切关系, 脾胃功能失调是慢性疲劳综合征病机的关键^[9]。中医学理论认为, 饮食肥甘厚腻及劳倦内伤损伤脾脏, 脾虚失于运化, 水液运化、输布及排泄失常, 导致湿浊内生, 或滞于胃肠, 瘀阻于经络, 或留于脏腑。

水液作为溶质载体, 其内容包括水谷精微、水、湿浊。水液的生成、输布和排泄, 涉及到多个脏腑的一系列生理功能。《素问·经脉别论》^[10]云: “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”, 这表明水液的代谢过程, 有赖于五脏系统功能正常, 以脾、肺、肾三脏为中心, 以脾为枢纽来完成的。目前的水液代谢研究主要集中在对水液中精微物质及水的研究上, 而对水液中之湿浊转运机制的研究较少。本实验以 oatp2b1 在大鼠多脏器中的基因表达情况为研究对象, 以此来探讨湿浊代谢的物质基础, 以及多脏器之间的协调关系。

机体在代谢过程中产生大量“湿浊”(食物代谢产物、内源性及外源性毒素、药物代谢产物等)等生物体异物, 现代研究表明有 oatp 可高效地对多种生物体异物转运, 在转运“湿浊”中起着关键作用^[11, 12]。oatp 属于溶质载体超家族, 是人和动物体内重要的膜转运蛋白, 其中以 oatp2a1、oatp2b1、oatp4a1 广泛分布于肠、肾、肺、肝等组织器官中, 介导着内、外源物质的跨膜转运, 对保持机体和细胞内外环境的稳态平衡起重要作用^[13-15]。如果 oatp 功能失调, 将引起“湿浊”的吸收、分布和排泄障碍, 出现局部或全身水液平衡紊乱, 导致疾病的发生。

oatp2b1 从人脑中分离, 为 709 个氨基酸的蛋白, 在肝脏中高表达, 主要存于肝细胞基底外侧的质

膜,是除 *oatp1b1*、*oatp1b3* 外第 3 个存在于肝细胞基底外侧的有机阴离子转运肽。该转运蛋白底物范围较窄,仅转运硫酸脱氢表雄酮、磺溴酞钠、³² 硫酸雌酮^[12]。最近,有学者应用高表达 *oatp2b1* 人胚胎肾细胞研究发现,某些食品添加剂如越桔、紫锥花属、绿茶、葡萄子、银杏和大豆提取物均可与 *oatp2b1* 的底物发生相互作用,从而降低其吸收^[16]。

本研究发现,在三组大鼠肺、脾、肝、肾组织中都有 *oatp2b1* mRNA 及蛋白的表达,提示 *oatp2b1* 表达可能是肺、脾、肾三脏为中心共同调节湿浊代谢的物质基础之一。在高脂饮食组中,肾和肝组织中 *oatp2b1* mRNA 含量高于正常组及劳倦组。中医学理论认为,饮食肥甘厚腻损伤脾脏,脾虚失于运化,脾失健运则湿浊内停,凝结成痰,痰阻气机,痰浊与气血相搏,血行不畅,脉络壅阻,最终伤肝,病程日久伤及于肾。*oatp2b1* 作为一种双向转运蛋白,在高脂饮食组大鼠模型中的肝、肾组织中表达量增加,可能正是机体加强从肝转化、肾排泄湿浊的一种自我保护反应。这表明,肝与肾在湿浊转运中发挥重要作用,也进一步提示脾主运化的功能不但包括胃肠道的功能,还包括一部分肝脏及肾脏的功能。

本实验中组内各组织 *oatp2b1* 蛋白表达比较差异无统计学意义,可能与大鼠脾虚模型的造模时间过短有关。临床脾虚患者一般均经过一个长期的发病过程,其病史为数月、数年甚至数十年。而脾虚大鼠的造模却是一个急性过程,几天至十几天即可完成。因此虽然大鼠有脾虚的外观表现,但肠系膜微循环的改变并不一定同步出现。对此尚须进一步探索。

综上所述,高脂状态下大鼠肾、肝组织中 *oatp2b1* mRNA 表达量较正常组及劳倦组升高,提示肥甘厚腻饮食伤脾后,体内组织中 *oatp2b1* 的分布发生了变化,推测 *oatp2b1* 可能是机体参与湿浊运化的物质基础之一。给予高脂饮食,使大鼠产生内湿后,肝、肾等组织中 *oatp2b1* mRNA 含量较正常组升高,可能是脾失健运后,机体通过提高肝、肾 *oatp2b1* 的表达量,增加内生湿浊在这些脏器的转运输布,肝、肾等脏器在脾失健运状态下的湿浊转运中可能发挥重要作用。脾主运化湿浊的功能,可能不仅包括胃肠道的功能在内,而且也可能包括一部分肝脏及肾脏的功能。

目前脾虚湿浊内生造模方法尚无公认标准,本实验标本量较少,*oatp2b1* 蛋白表达量在胃、大肠、小肠中极低,影响统计分析。今后应进一步研究探索湿浊内生的造模方法及 *oatp* 家族亚型在湿浊转运中的作用。

参 考 文 献

- [1] 王天芳,陈易新,季绍良,等. 慢性束缚致慢性疲劳动物模型的研制及其行为学观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(5): 25-28.
- [2] 章敏,陈刚,王勇,等. 外湿致病动物模型研制探讨[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(4): 748-750.
- [3] 刘明武主编. 黄帝内经素问原文[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2007: 116.
- [4] 朱震亨原著,李丽主编. 丹溪心法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 16-18.
- [5] 孔令钧,张继东. 治疗高脂血症经验[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(2): 108-109.
- [6] 田金洲,王炎炎,徐意,等. 血瘀证动物模型的种类、评价与研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(6): 396-400.
- [7] 郭宏昌,牛晓亚,张向东,等. 痰浊证与血脂水平关系的研究[J]. 河南中医药学刊, 1998, 13(6): 18.
- [8] 王洪图主编. 内经选读[M]. 上海: 科技出版社, 2003: 112, 86.
- [9] 薛绍芬,金杰. 从脾论治慢性疲劳综合征[J]. 光明中医, 2010, 25(8): 1361-1362.
- [10] Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(3): 693-705.
- [12] Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATPSLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties[J]. Pflugers Arch, 2004, 447(5): 653-665.
- [13] Hagenbuch B, Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family[J]. Xenobiotica, 2008, 38(7-8): 778-801.
- [14] Wojtal KA, Eloranta JJ, Hruz P, et al. Changes in mRNA expression levels of solute carrier transporters in inflammatory bowel disease patients[J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(9): 1871-1877.
- [15] Noé J, Portmann R, Brun ME, et al. Substrate-dependent drug-drug interactions between gemfibrozil, fluvastatin and other organic anion-transporting peptide (OATP) substrates on OATP1B1, OATP2B1 and OATP1B3[J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(8): 1308-1314.
- [16] Fuchikami H, Satoh H, Tsujimoto M, et al. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(4): 577-582.

(收稿: 2011-06-11 修回: 2012-05-17)