大黄素抗炎作用及相关机制研究进展*

高红刚 综述 周菊华[△] 审校

(济宁医学院药学院,日照 276826;鲁东大学生命科学学院,烟台 264025)

摘要 大黄素为蒽醌类衍生物,具有利尿、舒张血管、抗菌、抗病毒、抗炎和抗癌等药理活性。关于大黄素抗炎作用的研究报道日益增多,体内和体外试验已证明大黄素对多种炎症具有调节作用。其作用机制可能为大黄素与许多炎症过程中的重要分子和炎性细胞(NF- κ B、PPAR、inflammasome、SDF-1 和巨噬细胞等)相互作用,通过多种途径调节炎症反应,避免过度炎症对组织的损伤。本文对近 5 年来大黄素抑制多种炎症的活性和相关机制进行综述,为大黄素抗炎机制的阐明及相关药物的研发提供参考。

关键词 大黄素;抗炎作用;机制

中图分类号:R961 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)10-348-05

Advances in research on antiinflammatory activity and related mechanisms of emodin

GAO Honggang, ZHOU Juhua

(School of Pharmaceutical Sciences, Jining Medical University, Rizhao 276826;

College of Life Sciences, Ludong University, Yantai 264025, China)

Abstract; Objective Emodin is a natural occurring anthraquinone derivative isolated from roots, which has diuretic, vasorelaxant, anti-bacterial, anti-viral, anti-inflammatory, and anti-cancer effects in previous researches. More and more researches on the antiinflammatory activities of emodin have been reported recently. The anti-inflammatory effects of emodin have been exhibited in various in vitro as well as in vivo models of inflammation. The mechanisms may be that emodin is a pleiotropic molecule capable of interacting with several major molecular targets and cell including NF- κ B, PPAR, inflammasome, SDF-1 and macrophage which are involved in inflammation. This review summarizes reported anti-inflammatory activities and mechanisms of emodin so as to provide references for the further elucidation of emodin antiinflammatory mechanisms and the development of the related drugs.

Keywords: Emodin; Antiinflammatory activity; Mechanism

大黄素(emodin),化学名为1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌,是存在于多种中药材如大黄、芦荟、虎杖、何首乌中的物质,其为橙黄色长针状结晶。大黄素具有广泛的药理作用,如利尿、保肝、利胆、抑菌、抗炎以及对心脑血管的保护作用和对免疫系统的调节作用等。近年来,国内外关于大黄素抗炎活性的研究不断深入,报道也日益增多。本文对大黄

素的抗炎活性及其作用机制进行综述,旨在为大黄素作用机制的阐明及相关药物研发提供参考。

1 大黄素的抗炎作用

1.1 角膜炎

细菌性角膜炎仍然是致盲的主要因素之一,细菌感染诱导炎性细胞的浸润导致严重的炎症反应,因疤痕形成或穿孔造成视力的永久损害,因此,抑制炎症反应可能是治疗细菌性角膜炎的重要措施。

Chenl 等^[1]用铜绿假单胞菌脂多糖(LPS)接种 Wistar 大鼠角膜建立细菌性角膜炎模型,诱导急性

* [基金项目] 2008 年济宁医学院青年基金(077801);
2015 年山东省高等学校优秀青年教师国内访问学者奖励项目

[△] [通信作者] 周菊华, E-mail: juhuaz@hotmail.com

角膜炎典型表征,包括结膜充血、水肿和角膜透明度降低,角膜中性粒细胞浸润增多。结果表明大黄素预处理能明显减轻角膜水肿和炎性细胞浸润,角膜组织中 TNF- α 、ICAM-1 和 I κ B 表达减少,推测大黄素可能通过抑制 NF- κ B 的活化减少中性粒细胞的浸润和细胞因子的表达减轻炎症反应。进一步研究表明,大黄素能增加角膜闭锁蛋白的表达,保持角膜屏障完整性,同时减少中性粒细胞的浸润,减轻角膜损害^[2]。

1.2 心肌炎

心肌炎是扩张性心肌病的重要病因,导致心衰和猝死,目前尚无有效的治疗方法。在疾病的发展过程中,炎症和自身免疫反应起重要作用。6 周龄 Lewis 大鼠在第 0 天和第 7 天分别足垫注射猪心肌球蛋白诱发自身免疫性心肌炎模型,同时每天给予 50 mg/kg 大黄素灌胃,持续 3 周。结果发现大黄素能够显著增强左心室功能,减轻心肌炎症的程度。血清中前细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 明显减少,核因子 NF- κ B 活性受到抑制,大黄素通过减少 TNF- α 和 IL-1 β 的表达减轻心肌炎症^[3]。Wu 等^[4]证实在急性心肌缺血动物模型中,大黄素能减少心肌缺血面积,通过抑制 TNF- α 的分泌和 NF- κ B 的活化,减少 caspase-3 介导的凋亡作用保护心肌细胞。

1.3 急性肾损伤

急性肾损伤是一种常见的急诊疾病,Toll-like 受体在败血症诱导的急性肾损伤中对识别外源病原相关分子模式起重要作用。Li 等^[5]发现 102 ng/ml 脂多糖能明显上调大鼠 NRK-52E 细胞 TLR2 和 NF- κ B 表达量,增加细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌,20 μ M 和 40 μ M 大黄素能明显抑制该反应,提示大黄素通过抑制 TLR-2 介导的 NF- κ B 信号通路减轻炎症反应,对 LPS 诱导的急性肾损伤具有治疗作用。

1.4 胰腺炎

急性重症胰腺炎进展凶险,并发症多,临床死亡率高达 38.4%。急性胰腺炎过程中,胰腺细胞旁通透性增加导致屏障作用缺失,紧密连接蛋白和闭锁蛋白能封闭上皮细胞和内皮细胞旁途径,对屏障功能起重要作用。在牛磺胆酸盐诱导的急性胰腺炎大鼠模型中,大黄素能减轻胰腺炎症和水肿,

减少 TNF- α 和 IL-6 的分泌,减轻细胞间通透性,促进紧密连接蛋白 5 和闭锁蛋白的表达。

胰腺炎起始于胰腺腺泡细胞的损伤,将 SD 成年雌性大鼠随机分成假手术组、胰腺炎模型组和大黄素处理组。采用胰胆管注射牛磺胆酸钠建立胰腺炎模型,建模前半小时大黄素(30 mg/kg $\cdot$ d⁻¹)或羧甲基纤维素钠灌胃,发病后 3、6、12h 杀死小鼠。实验发现牛磺胆酸钠成功诱导胰腺损伤,3 个时间点胰腺外分泌部分内质网腔扩大,内质网应激蛋白 Bip 合成增加,肌醇依赖性激酶 1 α (IRE1 α)及下游分子肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)、凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)表达上调。该 IRE1 α /TRAF2/ASK1 复合物使 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 以及 p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38MAPKs)的磷酸化增加,从而诱发炎性细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 的表达,导致炎症的发生。大黄素能减少 Bip、IRE1 α 、TRAF2 和 ASK1 的表达,抑制 JNK 和 p38 的磷酸化,降低淀粉酶和炎性细胞因子的释放,明显减轻胰腺损伤^[6]。Wang 等^[7]观察了大黄素和早期肠道内营养百普素同时应用对急性胰腺炎大鼠模型的作用,在肠道内营养支持 3h 前给予大黄素(3.0mg/100g 体重)比单用大黄素或肠道内营养支持大鼠血清中 TNF- α 、AngII、ALT、AST、CRP 和淀粉酶及胰腺和肝脏髓过氧化物酶水平明显降低,腹水减少而肠黏膜 SIgA 明显增多,胰腺和肝脏病理切片显示炎症程度明显降低。作者认为大黄素能清除肠道内细菌,促进肠蠕动从而减少继发性肠源性感染,减少 LPS 诱导的全身性炎症反应对胰腺和其他器官的损伤。

1.5 急性肺损伤

急性肺损伤表现为严重的急性呼吸窘迫综合征,该疾病的病理表现为不受控制和自放大的肺部炎症。BALB/c 小鼠气管内注入 10 μ g LPS 诱导急性肺损伤模型,每 12h 口服大黄素 100mg/kg,72h 后发现大黄素能明显减轻 LPS 诱导的肺水肿,支气管肺泡灌洗液中总细胞、中性粒细胞和巨噬细胞比对照组明显减少,淋巴细胞无明显差异,细胞因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 明显降低^[8]。大黄素同时抑制肺组织中 E 选择素和单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)的表达。在鸡卵清白蛋白(OVA)致敏的小鼠变应性气道炎症模型中,C57BL/6 小鼠腹膜内

注射大黄素 10 或 20 mg/kg, 共 3d, 最后一次 OVA 攻击 48h 后处死小鼠。大黄素组 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 明显减少, 可能与大黄素诱导血红素氧化酶 1 (HO-1) 表达增加有关。肺组织中基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 表达减少, 而 MMP-9 能促进嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞透过基底膜进行迁移, 这与大黄素组小鼠支气管肺泡灌洗液中炎性细胞数量明显减少一致, 说明大黄素可能通过抑制 MMP-9 减轻气道炎症^[9]。Xue 等^[10] 通过香烟诱导 C57BL/6 小鼠肺损伤模型, 在香烟诱导前 1h 给予 40 mg/kg 大黄素能明显增加 3 种抗氧化酶 (SOD、CAT 和 GPx) 的活性, 肺组织中血红素氧化酶 1 和核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 表达量增加, 结果表明大黄素通过激活 Nrf-2/HO-1 信号途径抑制肺部炎症和氧化性应激对肺部的损伤。胰腺炎相关性肺损伤表现为肺水肿、白细胞浸润、肺泡塌陷和血清淀粉酶水平增高, 2.5 mg/kg 大黄素颈外静脉注射能促进紧密连接蛋白 4、5 和闭锁蛋白的表达, 增强肺泡上皮细胞的屏障功能, 从而减轻肺水肿和炎症^[11]。Xu 等^[12] 认为大黄素通过上调水通道蛋白 AQP1 和 AQP5 减轻肺水肿和肺损伤, 水通道蛋白在维持肺血管通透性中有重要作用。

1.6 风湿性关节炎 (RA)

RA 为一种慢性炎症, 表现为关节进行性破坏, 其特征为关节滑膜增生、炎性细胞浸润和关节破坏。Hwang 等^[13] 在第 0 天和第 21 天给予 DBA/1 小鼠 150 μg II 型胶原蛋白诱导 RA 模型, 第 25 天到 35 天每隔一天腹腔注射大黄素 10 mg/kg, 发现大黄素能明显降低小鼠 RA 发病率和严重程度, 进一步研究发现大黄素能够抑制 NF-κB 信号通路减少金属蛋白酶 MMP-1 和 MMP-3 的表达。在体外大黄素能抑制 M-CSF (30 ng/ml) 和 RANKL (50 ng/ml) 诱导的骨髓巨噬细胞向破骨细胞的分化, 从而减少其对组织的破坏作用。Zhu 等^[14] 证实大黄素能抑制滑膜组织 PGE2 的合成和 COX-2 的表达, 减少 TNF-α 和 IL-6 的合成, 对 RA 具有潜在的治疗作用。Ha 等^[15] 发现大黄素能减少 IL-1β 和 LPS 刺激的低氧状态下 RA 患者滑膜细胞 VEGF 和 HIF-1α 的表达, 通过抑制组蛋白脱乙酰基酶 1 (HDAC1) 而不是 MAPK 和 NF-κB 途径减

少 MMP-1 和 MMP-13 的表达, 其机制需要进一步研究。

2 作用机制

2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)

PPAR 是调节目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员, 根据结构的不同, PPAR 可分为 α、β 和 γ 3 种类型, 其中 PPARγ 主要表达于脂肪组织及免疫系统, 与脂肪细胞分化、机体免疫及胰岛素抵抗关系密切。大黄素能显著抑制 LPS 诱导 ICAM-1, MCP-1 和 TNF-α 表达的上调及核因子 NF-κB p65 的活化, 同时增加 PPARγ 的表达水平。如果用基因沉默方式抑制 PPARγ 的表达, 则大黄素的抗炎作用基本消失。大黄素可通过 PPARγ 依赖的 NF-κB 失活途径抑制 LPS 诱导的炎症反应^[16]。体外实验也证实大黄素是 PPARγ 的配体, 能增加 PPARγ 的表达, 抑制 MAPK 信号通路和 NF-κB 的活化, 从而减少 LPS 诱导的小鼠乳腺上皮细胞 (MEC) 前炎性细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的分泌^[16]。

2.2 炎性小体

炎性小体是由胞浆内模式识别受体参与组装的多蛋白复合物, 是天然免疫系统的重要组成部分。目前研究最广泛的为 NLRP3 炎性小体, 其主要组成蛋白包括 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和半胱天冬酶-1 (caspase-1), 其能识别病原相关分子模式 (PAMPs) 如尼日利亚菌素 (nigericin) 或宿主来源的损伤相关分子如 ATP, 从而激活 caspase-1, 激活的 caspase-1 能切割 IL-1β 和 IL-18 前体蛋白。IL-1β 通过诱导黏附分子表达、募集炎性细胞到感染部分在炎症过程中发挥重要作用^[17]。大黄素能抑制 nigericin 和 ATP 诱导的巨噬细胞 IL-1β 的分泌和 caspase-1 的激活, 并能抑制 NLRP3 诱导的细胞焦亡 (pyroptosis)。体内实验也证明大黄素 (10mg/kg 和 50mg/kg) 能明显降低 LPS (20mg/kg) 诱导的小鼠内毒素休克死亡率^[18]。

2.3 对巨噬细胞的作用

中性粒细胞 (PMN) 延迟凋亡和不能及时清除会加重炎症反应, 在体内主要是巨噬细胞清除凋亡细胞, 膜结合分化抗原 14 (mCD14) 是巨噬细胞识

别和清除凋亡 PMNs 的重要受体。体外实验证明急性胰腺炎模型大鼠腹腔巨噬细胞 mCD14 表达明显减少,与模型组和地塞米松组(0.1 μmol/ml)相比 5 μg/ml 大黄素能明显增加腹腔巨噬细胞 mCD14 表达,从而增加巨噬细胞识别和吞噬能力,减轻炎症反应^[19]。细胞内黏附分子 3(ICAM-3)属于免疫球蛋白超家族,参与细胞黏附和信号转导。Ni 等^[20]发现急性胰腺炎小鼠模型中,大黄素能促进巨噬细胞表面 ICAM-3 表达,促进其与 CD14 分子的相互作用,从而增加巨噬细胞的吞噬能力。最近研究表明大黄素能双向调节巨噬细胞的分化,分别通过抑制 NF-κB/IRF5/STAT1 和 IRF4/STAT6 信号通路调节巨噬细胞向 M1 和 M2 型过度分化,维持巨噬细胞的稳态^[21]。

2.4 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)

SDF-1 是一种有效的白细胞趋化物,能驱使血液中的白细胞和单核细胞向炎症部位转移。SDF-1 基因通过选择性剪接产生 2 种亚型, SDF-1α 和 SDF-1β,在正常胰腺组织中高表达。Li 等^[22]用免疫组化染色方法证实在胰腺炎过程中大黄素能抑制 SDF-1α 和 SDF-1β 表达,同时降低胰腺髓过氧化物、TNF-α 和 IL-6 表达。推测大黄素通过抑制 SDF-1 减少胰腺组织炎性细胞浸润,减轻炎症反应。

3 小结与展望

综上所述,大黄素能通过多种途径抑制或减轻炎症反应:1)通过 TLR-2 和 PPARγ 介导的 NF-κB 途径抑制下游炎性因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、ICAM-1 和 MMP-1 等的合成;2)通过 P38 MAPK 途径抑制 TNF-α 和 IL-6 的表达;3)也有的学者认为是通过抑制组蛋白脱乙酰基酶 1 而非以上两种途径,可能是因为使用的炎症模型存在差异;4)也能通过抑制 NLRP3 减少成熟 IL-1β 的分泌和抑制 SDF-1 的表达,最终减少炎性细胞的浸润,减轻炎症反应。炎症对许多有害刺激是一种防御和保护性反应,然而过度和不受抑制的炎症能导致局部甚至系统的损伤和损害。现有研究显示,大黄素能应用于急性角膜炎、急性肺损伤、重症急性胰腺炎、急性心肌梗死、肾炎和关节炎等急慢性炎症性疾病。因此,大黄素可作为新的抗炎药物应用于各种炎症

性疾病的治疗。目前大部分有关大黄素的研究还仅局限于体外细胞株和动物模型上,大黄素抗炎机制尚不完全清晰,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Chen GL, Zhang JJ, Kao X, et al. Emodin ameliorates lipopolysaccharides-induced corneal inflammation in rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(4): 665-669. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.04.04.
- [2] Chen G, Zhang J, Zhang H, et al. Anti-inflammatory effect of emodin on lipopolysaccharide-induced keratitis in Wistar rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12382-12389.
- [3] Song ZC, Wang ZS, Bai JH, et al. Emodin, a naturally occurring anthraquinone, ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 227(3): 225-230. DOI: 10.1620/tjem.227.225.
- [4] Wu Y, Tu X, Lin G, et al. Emodin-mediated protection from acute myocardial infarction via inhibition of inflammation and apoptosis in local ischemic myocardium [J]. *Life Sci*, 2007, 81(17-18): 1332-1338. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.08.040.
- [5] Li Y, Xiong W, Yang J, et al. Attenuation of inflammation by emodin in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via inhibition of Toll-like receptor 2 signal pathway [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2015, 9(3): 202-208.
- [6] Wu L, Cai B, Zheng S, et al. Effect of emodin on endoplasmic reticulum stress in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Inflammation*, 2013, 36(5): 1020-1029. DOI: 10.1007/s10753-013-9634-y.
- [7] Wang G, Sun B, Gao Y, et al. The effect of emodin-assisted early enteral nutrition on severe acute pancreatitis and secondary hepatic injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 29638. DOI: 10.1155/2007/29638.
- [8] Xiao M, Zhu T, Zhang W, et al. Emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury, involving the inactivation of NF-κB in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 19355-19368. DOI: 10.3390/ijms151119355.
- [9] Wang T, Zhong XG, Li YH, et al. Protective effect of emodin against airway inflammation in the ovalbumin-induced mouse model [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(6): 431-437. DOI: 10.1007/s11655-014-1898-z.
- [10] Xue WH, Shi XQ, Liang SH, et al. Emodin attenuates cigarette smoke induced lung injury in a mouse model via suppression of reactive oxygen species production [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2015, 29(11): 526-532. DOI: 10.1002/jbt.21723.

- [11] Xia X M. Emodin enhances alveolar epithelial barrier function in rats with experimental acute pancreatitis [J]. World Journal of Gastroenterology, 2010, 16(24): 2994. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2994.
- [12] Xu J, Huang B, Wang Y, et al. Emodin ameliorates acute lung injury induced by severe acute pancreatitis through the up-regulated expressions of AQP1 and AQP5 in lung [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016. DOI: 10.1111/1440-1681.12627.
- [13] Hwang JK, Noh EM, Moon SJ, et al. Emodin suppresses inflammatory responses and joint destruction in collagen-induced arthritic mice [J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(9): 1583-1591. DOI: 10.1093/rheumatology/ket178.
- [14] Zhu X, Zeng K, Qiu Y, et al. Therapeutic effect of emodin on collagen-induced arthritis in mice [J]. Inflammation, 2013, 36(6): 1253-1259. DOI: 10.1007/s10753-013-9663-6.
- [15] Ha MK, Song YH, Jeong SJ, et al. Emodin inhibits proinflammatory responses and inactivates histone deacetylase 1 in hypoxic rheumatoid synoviocytes [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(9): 1432-1437. DOI: 10.1248/bpb.34.1432.
- [16] Yang Z, Zhou E, Wei D, et al. Emodin inhibits LPS-induced inflammatory response by activating PPAR- γ in mouse mammary epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(2): 354-360. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.05.019.
- [17] Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review [J]. Front Pharmacol, 2015, 6:262. DOI: 10.3389/fphar.2015.00262.
- [18] Han JW, Shim DW, Shin WY, et al. Anti-inflammatory effect of emodin via attenuation of NLRP3 inflammasome activation [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(4): 8102-8109. DOI: 10.3390/ijms16048102.
- [19] Ni Q, Sun K, Chen G, et al. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophages that express membrane-bound CD14 protein in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(1): 355-359. DOI: 10.3892/mmr.2013.1771.
- [20] Ni Q, Zhang W, Sun K, et al. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome [J]. Biomed Rep, 2014, 2(1): 63-68. DOI: 10.3892/br.2013.178.
- [21] Iwanowycz S, Wang J, Altomare D, et al. Emodin bidirectionally modulates macrophage polarization and epigenetically regulates macrophage memory [J]. J Biol Chem, 2016, 291(22): 11491-11503. DOI: 10.1074/jbc.M115.702092.
- [22] Li ZF, Xia XM, Huang C, et al. Emodin and baicalein inhibit pancreatic stromal derived factor-1 expression in rats with acute pancreatitis [J]. HBPD INT, 2009, 8(2): 201-208.

(收稿日期 2016-08-07)

+++++
(上接第 347 页)

- [2] 杨义钧. 3 种菊花茶 6 种微量元素的初级形态及溶出特性研究 [J]. 光谱实验室, 2009, 26(4): 959-962.
- [3] 王志东, 梁容瑞, 李宗芳. 中药野菊花的药理作用研究进展 [J]. 医学综述, 2009, 15(6): 906-909. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2009.06.035.
- [4] 韩小丽, 张小波, 郭兰萍, 等. 中药材重金属污染现状的统计分析 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2041-2048.
- [5] 侯芳. 茶叶中重金属检测研究概述 [J]. 洛阳理工学院学报(自然科学版), 2010, 20(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5043.2010.01.005.
- [6] 王跃生, 张晶. 对中药成方制剂中重金属问题的思考 [J]. 中国中药杂志, 2000, 13(6): 258-259.
- [7] 叶蔚云, 周立艳, 陈锐芳, 等. 凉茶中总砷和无机砷的测定 [J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 15(8): 659-661.
- [8] 吕彩云. 重金属检测方法研究综述 [J]. 资源开发与市场, 2008, 24(10): 984-985.
- [9] 王爱平. 一次微波消解原子荧光法测定中药材砷铅汞的含量 [J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(1): 63-64.
- [10] 狄之光, 宋薇, 梁霞. 微波消解 ICP-AES 法测定中药中铜、镉、铅、砷的方法研究 [J]. 现代科学仪器, 2004, 35(4): 357-359.
- [11] 韦有欢, 黄秋婵, 陆维坤. 解读茶叶与人体健康 [J]. 广东茶业, 2008, 12(2): 13-15.
- [12] 中华人民共和国农业部. NY/T2140-2012 中华人民共和国农业行业标准: 绿色食品-代用茶 [S]. 北京: 中华人民共和国农业部, 2012.

(收稿日期 2016-08-02)