

## 金刚酒对肾阳虚大、小鼠模型的影响

姜华\*, 王永洲, 胡君茹

(甘肃省中医药研究院中药研究所, 兰州 730050)

**[摘要]** **目的:**观察金刚酒对大、小鼠肾阳虚模型补肾壮阳,提高机体性功能作用的影响。**方法:**60 只雄性 KM 小鼠随机分为正常对照组、模型对照组、金匱肾气丸组、金刚酒组:高剂量、中剂量、低剂量。采用 im 5% 氢化可的松  $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ , 连续给药 10 d, 制作肾阳虚模型, 通过观察小鼠的体重、自主活动次数、低温游泳存活时间、前列腺与精液囊湿重、正常小鼠耐缺氧时间, 以及观察 60 只去势雄性 SD 大鼠附性器官指标的变化, 研究金刚酒的药效作用。**结果:**金刚酒不同剂量组对肾阳虚模型小鼠的体重增长率、前列腺与精液囊湿重、延长游泳时间和自主活动的总次数, 与模型组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对正常小鼠的耐缺氧能力, 与正常组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中高剂量组的体重增长率最高为 24.44%, 自主活动次数高出模型组 54 次/min, 小鼠的存活时间的高剂量组时间值与正常组值仅相差 43.2 s。对去势雄性大鼠阴茎勃起时间, 大鼠前列腺 + 精液囊和提肛肌附性器官指数, 与模型组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:**金刚酒具有补肾壮阳, 改善性腺萎缩与生殖性功能的作用。

**[关键词]** 金刚酒; 肾阳虚证; 补肾壮阳

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0211-04

## Influence of Jingang Wine on Rat Model and Mouse Model with Deficiency of Kidney Yang

JIANG Hua\*, WANG Yong-zhou, HU Jun-ru

(Gansu Academy of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** **Objective:**To observe the influence of Jingang wine on the kidney yang and sexual function in rat model and mouse model with deficiency of kidney yang. **Method:** Rat model and mouse model of deficiency of kidney yang were made by intramuscular injection of hydrocortisone. The animal models were divided into control group, model group, positive group, and Jingang wine group (low doses, middle dose, and high dose, given 10 days). The pharmacological action of the wine was evaluated by body weight, autonomous activities, survival time of animal in hypothermia swimming, prostate weight and seminal vesicle weight, endurance time in hypooxygen, and sex organ accessories in male castrated rats. **Result:** Compared with the model group, there were obvious difference in the growth rate of weight, prostate weight and seminal vesicle weight, swimming time, and autonomous activities among different dose Jingang wine groups ( $P < 0.05$ ). There was obvious difference in endurance time in hypooxygen condition compared with that of the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, there were obvious differences in erection time and sex organ accessories in the castrated male rats, such as prostate and seminal vesicle and levator ani ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Jingang wine would nourish the kidney and support yang, and could improve sexual atrophy and function.

**[Key words]** Jingang wine; syndrome of deficiency in kidney yang; nourishing kidney to support yang

**[收稿日期]** 20101013(003)

**[通讯作者]** \*姜华, 博士, 研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药制剂与分析, Tel: 0931-2687224, E-mail: huajiang931@sina.com

肾虚证是中医临床上重要的证候之一,其本质一直是中医研究的重点。肾阳虚证的形成是一个慢性的过程,是由于多种因素长期综合作用而形成,主要表现为生殖机能低下和全身功能衰退。目前,我国人群中发病率呈上升趋势,影响了人们的身体健康和 生活质量,研究治疗肾阳虚证的药物和保健品已成为中医药及健康保健领域的热点之一。金刚酒是我院研制的一种中药黄酒,主要处方为鹿茸、人参、锁阳、潼蒺藜、杜仲、枸杞子、天冬等 13 味中药,具有温肾壮阳、填精生髓之功效。本试验通过建立氢化可的松所致肾阳虚大鼠、小鼠模型,以动物行为学以及性功能为指标,探讨金刚酒对肾阳虚证药效作用的影响,为金刚酒预防和治疗肾阳虚证提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 仪器** 751-GW 分光光度计,HP(上海)分析仪器有限公司;YSD-4 药理生理实验多用仪,蚌埠医学院无线电二厂生产;GJ-1 光电计数器,天津医疗器械修配厂生产;BS-110S 电子分析天平,BP-8001 动物天平,瑞士梅特勒-托利多公司。

**1.2 药品** 氢化可的松注射液:西安利君制药有限公司,批号 20060418;金匱肾气丸:北京同仁堂制药有限公司,批号 20030422。金刚酒(处方组成:鹿茸、人参、锁阳、熟地黄、菟丝子、杜仲、山茱萸、潼蒺藜、枸杞子、肉桂、天冬等 13 味中药材)甘肃省中医药研究院制剂室制备,批号 20060806。

**1.3 动物** 雄性 KM 小鼠,体重(20±2)g,由兰州大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(甘)2005-0007;雄性 SD 大鼠,体重(180±20)g,由甘肃中医学院科研中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(甘)2004-0006。

## 2 方法<sup>[1-3]</sup>

**2.1 对小鼠体重、自主活动次数的影响** 取小鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只:正常对照组、模型对照组、阳性对照组(金匱肾气丸,0.30 g·kg<sup>-1</sup>)、金刚酒组(高、中、低剂量组 0.64,0.32,0.16 g·kg<sup>-1</sup>,给药体积用蒸馏水稀释至 0.025 mL·g<sup>-1</sup>)。除正常对照组外,其余各组均 im 5% 氢化可的松 0.02 mL·g<sup>-1</sup>,制作成肾阳虚模型。同时各组 ig 给与相应药物,模型对照组及正常对照组 ig 给予等体积蒸馏水,每天 im 氢化可的松和 ig 给药各 1 次,连续 10 d。末次给药 1 h 后,取小鼠称体重,以造模前小鼠

体重均数为基数,计算各组小鼠用药后体重增长率。称体重后,用光电计数器测定 10 min 内小鼠自发自主活动次数。将小鼠放入自主活动仪内,前 3 min 为适应期,后 10 min 由计数器统计小鼠自主活动次数。

**2.1.1 对小鼠低温游泳存活时间的影响** 测定小鼠自主活动次数后,将小鼠放入水温为(15±1)℃、水深为 20 cm 的(50×30×30)cm<sup>3</sup>水池内,每次 1 只。记录其入水至溺死的游泳存活时间,即为其入水至沉入水底,腹部呼吸停止所需时间(min)。

**2.1.2 对小鼠前列腺与精液囊湿质量的影响** 将 **2.1** 小鼠颈椎脱臼处死,取前列腺与精液囊,去尽结缔组织,用滤纸吸干脏器表面血污,用分析天平称其湿质量。

**2.2 对正常小鼠耐缺氧时间的影响** 取昆明种雄性小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只:正常组、阳性对照组、金刚酒组(高、中、低剂量),给药剂量同 **2.1**。正常对照组 ig 给予等体积蒸馏水,其余各组 ig 给药,连续给药 10 d,最后 1 次给药 1 h 后,将小鼠放入盛有 10 g 钠石灰的广口瓶内,每瓶 1 只,凡士林涂抹瓶口,使之不漏气,放入小鼠后密闭,计时,以呼吸停止为指标,观察小鼠因缺氧而死亡的时间。

**2.3 对去势大鼠附性器官指数及阴茎勃起的影响** 取大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只:正常对照组、模型对照组、阳性对照组(金匱肾气丸,0.21 g·kg<sup>-1</sup>)、金刚酒组(高、中、低剂量组:0.44,0.22,0.11 g·kg<sup>-1</sup>)。实验前,除正常对照组外,其余 5 组动物用水合氯醛 ip 下麻醉,剂量为 0.35 mL·kg<sup>-1</sup>,摘除大鼠双侧睾丸,术后 im 青霉素 2 万 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,共 3 d,正常对照组和模型组,每日给予等容积的蒸馏水,其余各组 ig 给药,连续给药 21 d,于末次给药后 1 h 后,用药理生理实验多用仪刺激大鼠阴茎部位,电流强度 4 mA,周期 50 ms,脉宽 1 ms,记录刺激开始到勃起时间的潜伏期,实验结束后,迅速处死动物,解剖各组大鼠,分离提肛肌、前列腺+精液囊,称质量,计算脏器指数。

**2.4 统计方法** 各组间数据比较由 SPSS 12.0 统计软件处理,实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异采用独立样本 *t* 检验,*P*<0.05 有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对小鼠体重、自主活动次数的影响** 正常对照组在整个实验过程中状况良好,模型组及各给药组

动物于6 d后出现毛发松散,无光泽,消瘦。实验前后金刚酒高、中、低剂量组的体重增长率与模型对照组和正常对照组比较,其差别具有统计学意义( $P <$

0.01),其中高剂量组的体重增长率最高为24.44%,自主活动次数高出模型对照组54次/min。结果见表1。

表1 对小鼠体重、自主活动次数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别    | 剂量<br>/g·kg <sup>-1</sup> | 体重/g         |              | 体重增长率<br>/%          | 自主活动数<br>/次/min           |
|-------|---------------------------|--------------|--------------|----------------------|---------------------------|
|       |                           | 给药前          | 给药后          |                      |                           |
| 正常对照  | -                         | 19.28 ± 0.58 | 25.43 ± 0.89 | +31.89 <sup>2)</sup> | 289 ± 18.16 <sup>1)</sup> |
| 模型对照  | -                         | 19.43 ± 0.81 | 20.97 ± 0.51 | +7.92                | 198 ± 18.15               |
| 金匮肾气丸 | 0.30                      | 19.64 ± 0.78 | 23.71 ± 0.57 | +20.72 <sup>2)</sup> | 242 ± 9.74 <sup>2)</sup>  |
| 金刚酒   | 0.64                      | 19.47 ± 0.65 | 24.23 ± 0.45 | +24.44 <sup>2)</sup> | 252 ± 12.50 <sup>2)</sup> |
|       | 0.32                      | 19.79 ± 0.85 | 24.15 ± 0.72 | +22.03 <sup>2)</sup> | 238 ± 9.36 <sup>2)</sup>  |
|       | 0.16                      | 19.51 ± 0.80 | 22.11 ± 0.64 | +19.00 <sup>2)</sup> | 218 ± 9.52 <sup>1)</sup>  |

注:与模型对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表2,4同)。

**3.2 对小鼠低温游泳存活时间的影响** 如表2所示,金刚酒高、中、低剂量组的小鼠低温游泳存活时间明显长于模型组小鼠的存活时间( $P < 0.05$ ),其中高剂量组时间值与正常对照组值较相近。

**3.3 对小鼠前列腺与精液囊湿重的影响** 从表2可以看出,小鼠经造模后,模型对照组的前列腺与精液囊湿重与正常对照组值相比有统计学意义( $P < 0.01$ ),经给药后,金刚酒高、中剂量组质量值与模型对照组值比较有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明金刚酒在提高小鼠机体功能的同时,使小鼠性器官质量显著增加。

表2 对小鼠游泳时间的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别    | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | 游泳时间/min                  | 前列腺与精液囊湿重/g                 |
|-------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 正常对照  | -                     | 9.12 ± 0.84 <sup>2)</sup> | 0.373 ± 0.541 <sup>2)</sup> |
| 模型对照  | -                     | 4.80 ± 0.80               | 0.301 ± 0.203               |
| 金匮肾气丸 | 0.30                  | 7.80 ± 1.23 <sup>2)</sup> | 0.342 ± 0.231 <sup>2)</sup> |
| 金刚酒   | 0.64                  | 8.40 ± 1.41 <sup>2)</sup> | 0.359 ± 0.191 <sup>2)</sup> |
|       | 0.32                  | 7.10 ± 1.20 <sup>2)</sup> | 0.348 ± 0.302 <sup>2)</sup> |
|       | 0.16                  | 5.60 ± 0.78 <sup>1)</sup> | 0.319 ± 0.318 <sup>1)</sup> |

表3 对小鼠耐缺氧时间的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别    | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | 耐缺氧时间/s                         |
|-------|-----------------------|---------------------------------|
| 正常对照  | -                     | 1 324.70 ± 221.37               |
| 金匮肾气丸 | 0.30                  | 1 589.51 ± 293.21 <sup>1)</sup> |
| 金刚酒   | 0.64                  | 1 769.70 ± 300.73 <sup>2)</sup> |
|       | 0.32                  | 1 681.95 ± 281.13 <sup>2)</sup> |
|       | 0.16                  | 1 596.73 ± 285.63 <sup>1)</sup> |

注:与正常对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**3.4 对正常小鼠耐缺氧时间的影响** 正常小鼠在给予金刚酒后,各剂量组与正常对照组相比均有统计学意义( $P < 0.05$ ),在耐缺氧时间上,高剂量组的效果要优于低剂量组。结果见表3。

**3.5 对大鼠附性器官指数及阴茎勃起的影响** 大鼠经造模后,各用药组的观察指标值与模型对照组值相比较均有统计学意义( $P < 0.05$ ),金刚酒高剂量组效果最好。说明金刚酒具有明显延长阴茎勃起的潜伏期作用,对大鼠的附性器官指数有明显的提高作用。结果见表4。

表4 对去势大鼠附性器官指数及阴茎勃起的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别    | 剂量<br>/g·kg <sup>-1</sup> | 阴茎勃起                        | 提肛肌指数 (前列腺+精液囊)            |                             |
|-------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|       |                           | 潜伏期/s                       | /g·(100 g) <sup>-1</sup>   | 指数/g·(100 g) <sup>-1</sup>  |
| 正常对照  | -                         | 30.80 ± 14.31               | 0.32 ± 0.034 <sup>2)</sup> | 0.437 ± 0.080 <sup>2)</sup> |
| 模型对照  | -                         | 138.4 ± 61.01               | 0.08 ± 0.021               | 0.112 ± 0.020               |
| 金匮肾气丸 | 0.21                      | 40.20 ± 18.38 <sup>2)</sup> | 0.18 ± 0.023 <sup>2)</sup> | 0.142 ± 0.034 <sup>2)</sup> |
| 金刚酒   | 0.44                      | 25.12 ± 24.00 <sup>2)</sup> | 0.18 ± 0.036 <sup>2)</sup> | 0.201 ± 0.050 <sup>2)</sup> |
|       | 0.22                      | 33.98 ± 19.25 <sup>2)</sup> | 0.17 ± 0.039 <sup>2)</sup> | 0.171 ± 0.041 <sup>2)</sup> |
|       | 0.11                      | 39.10 ± 17.21 <sup>1)</sup> | 0.15 ± 0.034 <sup>2)</sup> | 0.150 ± 0.032 <sup>2)</sup> |

#### 4 讨论

本文使用的醋酸氢化可的松肾虚模型是较为经典的肾虚证动物模型<sup>[4]</sup>。该模型是基于肾虚病人体内存在糖皮质激素水平低下的病理变化,通过过量外源性糖皮质激素抑制内源性激素分泌,当外源性激素撤除后,体内糖皮质激素水平降低,模拟肾虚病人体内上述病理变化。该模型在病理方面与肾虚证实质研究成果在很大程度上取得一致,小鼠症状表现也较好地符合肾虚证的辨证诊断<sup>[5]</sup>。

## 健脾理气方对功能性消化不良大鼠胃肠运动 功能及胃动素、胃泌素的影响

胡学军, 黄穗平\*, 邓时贵

(广东省中医院, 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510120)

**[摘要]** 目的: 研究健脾理气方对功能性消化不良(FD)大鼠胃肠运动功能及胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)的影响, 探讨该方调节胃肠动力的机制。方法: 72 只 SPF 级 Wistar 大鼠共分为 6 组, 分别为正常组、模型组(空白组)、健脾理气方低、中、高剂量组及莫沙比利组, 每组 12 只; 健脾理气方高、中、低剂量组分别为 80, 48, 16 g·kg<sup>-1</sup>; 莫沙比利组予莫沙比利 0.005 g·kg<sup>-1</sup>; 空白对照组及模型组以等体积生理盐水 ig, 每天给药 1 次, 从造模后第 7 天开始用药, 持续给药 14 d。观察健脾理气方对 FD 大鼠胃肠运动功能及 MTL, GAS 的影响。结果: 健脾理气方各剂量组均可不同程度地降低模型大鼠胃酚红残留率, 升高模型大鼠小肠推进率( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 且高剂量组与莫沙比利组作用无显著性差异; 与正常组相比, 模型组大鼠血浆中 MTL 及 GAS 的含量明显降低, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); 不同剂量的健脾理气方均能不同程度增高大鼠血浆中 MTL、GAS 含量, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); 健脾理气方高剂量组与莫沙比利比较, 差异无显著性意义。结论: 健脾理气方可以改善脾虚气滞型 FD 大鼠的胃排空功能、促进小肠推进功能、提高血清胃动素及胃泌素水平等作用, 这可能是其治疗 FD 的作用机制之一。

**[关键词]** 健脾理气方; 功能性消化不良; 胃动素; 胃泌素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0214-04

**[收稿日期]** 20101103(009)

**[第一作者]** 胡学军, 医学博士, 副研究员, 从事消化系统疾病的中医药辨治及医政管理, Tel: 020-81499866, E-mail: xuejunh70@163.com

**[通讯作者]** \* 黄穗平, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事消化系统疾病的中医药辨治, Tel: 020-87351238-63422, E-mail: doctorhsp@medmail.com.cn

本实验结果提示, 金刚酒可使皮质激素所致类肾虚证小鼠的体重增加、自发活动及耐低温疲劳能力增强, 并明显减轻去势雄性大鼠附性器官萎缩程度, 使小鼠肾虚症状得到明显改善。表明该药具有减轻多种肾虚证候、增强动物机体功能和抗应激作用, 同时说明温肾壮阳药对肾虚型性功能障碍的治疗主要与其所具有的类雄激素样作用有关。

由于中药具有成分复杂, 作用靶点多的特点, 开展金刚酒更深微的作用机制研究, 如检测血浆 cAMP/cGMP 含量、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能、血清性激素含量变化等相关指标, 可有助于进一步解释金刚酒的温肾壮阳作用机制。

### [参考文献]

- [1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1535.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 982.
- [3] 陈小野. 实用中医证候动物模型[M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 100.
- [4] 陈小野. 脾虚和肾虚动物模型的研究思路[J]. 中国医药学报, 1988, 3(1): 64.
- [5] 杜标炎. 肾虚造模及补肾中药对大鼠免疫功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 1996, 13(1): 37.

[责任编辑 聂淑琴]