

## 五子衍宗丸补肾壮阳作用的实验研究

葛争艳, 金龙, 刘建勋\*

(中国中医科学院西苑医院实验研究中心, 北京 100091)

[摘要] 目的: 研究五子衍宗丸改善男性性功能低下的药理作用, 探讨该药的作用机制。方法: 将 70 只雄性大鼠分为 7 组, 其中 60 只去势, 造大鼠肾阳虚模型, 再分别 ig 五子衍宗丸及阳性对照药 4 周。测定阴茎勃起潜伏期, 称脾、胸腺及生殖器官重量并计算脏器指数。取血测定血清睾酮(T)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)等指标。结果: 五子衍宗丸各剂量组大鼠勃起潜伏期明显缩短; 高剂量组 T 升高; 高、中剂量组 NO 和 SOD 明显升高, MDA 明显降低; 五子衍宗丸各剂量组精囊腺 + 前列腺指数及提肛肌指数明显增加, 高剂量组包皮腺指数增加。结论: 五子衍宗丸具有补肾壮阳及改善阴茎勃起功能障碍的作用。

[关键词] 去势大鼠; 阴茎勃起潜伏期; 一氧化氮; 脏器指数

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)07-0173-04

## Experimental Study of Wuzi Yanzong Recipe in Rat Model with Asthenia of Renal Yang

GE Zheng-yan, JIN Long, LIU Jian-xun\*

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate therapeutic effects of Wuzi Yanzong recipe by different doses on male animal model with sexual dysfunction. **Method:** Seventy male rats were used and classified to be 7 groups. Sixty male rats were castrated to be an animal model of sexual dysfunction. Wuzi Yanzong recipe was administrated daily oral by for consecutive 4 weeks. After cessation of the treatment, the latent period of penis erection in each rat was measured and then the rats were sacrificed and dissected. The spleen, thymus and male sex organs were weighed for calculating index. The blood samples were taken for measurement of serum testosterone (T), luteal hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), nitrogen monoxide (NO), superoxide dismutase (SOD), and maleic dialdehyde (MDA). **Results:** The latent period of penis erection in each Wuzi Yanzong treatment group was significantly shortened. Serum T in large dose group, NO and SOD were increased while MDA was decreased in large and middle dose group significantly when compared to the animal model control group. Besides, index of levator ani muscle, seminal vesicle and prostate were significantly increased in Wuzi Yanzong each treatment group, the index of preputial glands was increased with large dose of the treatment, respectively. **Conclusion:** Wuzi Yanzong recipe may have therapeutic effects to improve asthenia of renal Yang and penis erection dysfunction.

**[Key words]** castrated rat; latent period of penis erection; nitrogen monoxide; index of organs

[收稿日期] 2010-02-26

[第一作者] 葛争艳, 副研究员(医学学士), 研究方向中药药理, Tel: (010) 62835623; E-mail: gezhenyan1028@sohu.com

[通讯作者] \* 刘建勋, 研究员(博士), 研究方向: 中药药理, Tel: (010) 62835601; E-mail: liujx0324@sina.com

五子衍宗丸由枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子 5 味中药组成。用于肾虚腰痛, 尿后余沥, 遗精早泄, 阳痿不育。对男性性功能疾病有很好疗效, 根据其功能主治, 作者对其药效学进行了研究。

### 1 材料

1.1 动物 SPF 级 Wistar 种雄性大鼠 70 只, 体重

(243 ±12) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证 SYXK(京) 2007-0001。

**1.2 药物** 五子衍宗丸(受试药), 实验用其干粉, 1 g 生药 · g<sup>-1</sup> 干粉, 北京同仁堂股份有限公司科学研究所提供, 批号 20080909; 男宝胶囊, 0.3 g/粒, 山西康威制药有限责任公司, 批号 1001074; 丙酸睾酮注射液, 上海通用药业股份有限公司, 批号 081003。

**1.3 试剂** 橄榄油, 500 mL/瓶, 国药集团化学试剂有限公司, 批号 F20080219, 北京优博奥生物科技有限公司; T, LH, FSH 放射免疫试剂盒, 北京普尔伟业生物科技有限公司; NO, SOD, MDA 试剂盒, 批号 20090414, 南京建成科技有限公司。

**1.4 仪器** BT87-2 型电刺激血栓形成仪, 包头医学院心血管研究室制; Sn-69513 型免疫计数器, 上海核所日环光电仪器有限公司; BioTek 微孔板检测系统, 型号 SYNERGY-4。

## 2 方法<sup>[1-3]</sup>

**2.1 模型的建立** 70 只雄性大鼠适应性饲养 1 周后行去势手术, ip 3.5% 水合氯醛 1 mL · kg<sup>-1</sup> 麻醉大鼠, 消毒阴囊皮肤, 除空白对照组外, 各组动物摘除双侧睾丸, 术后 im 青霉素以防感染。

**2.2 分组与给药** 术后 1 周大鼠随机分为 7 组: 对照组即伪手术组; 模型组; 阳性药丙酸睾酮组(im, 2 mg · kg<sup>-1</sup>); 阳性药男宝组(0.35 g · kg<sup>-1</sup>); 五子

衍宗丸高、中、低剂量组(生药剂量分别为 2, 1, 0.5 g · kg<sup>-1</sup>; 相当于等效剂量的 2.35, 1.17, 0.59 倍)。男宝及五子衍宗丸均为 ig, 1 次/d, 连续给药 4 周。

**2.3 阴茎勃起潜伏期测定** 末次药后 1 h, 动物麻醉后, 用棉签蘸生理盐水湿润大鼠阴茎根部, 以增强其导电性。将 BT87-2 型电刺激血栓形成仪的刺激电极放置于大鼠阴茎根部, 给予局部电刺激(电流强度为 4 mA), 以秒表记录从刺激开始至阴茎勃起时间(勃起潜伏期)。

**2.4 血清制备与指标检测** ip 3.5% 水合氯醛 1 mL · kg<sup>-1</sup> 麻醉大鼠, 腹主动脉取血, 待血液凝固后 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 15 min, 分离血清, -70 °C 低温保存备用。按试剂盒说明书检测 NO, SOD, MDA; 用放射免疫法检测 T, LH, FSH; 解剖动物, 称脾、胸腺、包皮腺、前列腺 + 精囊及提肛肌, 计算脏器指数。

**2.5 统计学方法** 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对肾阳虚大鼠一般状态及体重的影响** 正常对照组大鼠发育良好, 活动及摄食正常, 体重不断增加, 毛白而有光泽, 二便无异常。模型组逐渐出现肾阳虚体征: 反应迟钝、发育迟缓、拱背少动、体毛稀疏无光泽, 体重明显下降。各给药组在造模过程中, 也相继出现不同程度的肾阳虚体征, 但比模型组状态稍好, 各组体重变化见表 1。

表 1 五子衍宗丸对肾阳虚大鼠体重的影响( $\bar{x} \pm s$  *n* = 10)

组别	剂量 / g · kg <sup>-1</sup>	药前	药后 1 周	药后 2 周	药后 3 周	药后 4 周
对照	—	276.60 ±8.96	327.70 ±11.19	368.10 ±14.64	412.20 ±18.40	425.10 ±19.11
模型	—	255.76 ±15.38 <sup>2)</sup>	298.20 ±13.50 <sup>3)</sup>	337.90 ±16.16 <sup>3)</sup>	379.40 ±23.19 <sup>2)</sup>	386.70 ±24.71 <sup>2)</sup>
丙睾	2 × 10 <sup>-3</sup>	256.30 ±19.22 <sup>2)</sup>	304.90 ±14.54 <sup>3)</sup>	341.10 ±17.53 <sup>2)</sup>	373.20 ±20.87 <sup>3)</sup>	392.10 ±22.08 <sup>2)</sup>
男宝	0.35	252.50 ±8.73 <sup>3)</sup>	300.00 ±13.61 <sup>3)</sup>	336.90 ±14.85 <sup>3)</sup>	374.70 ±14.67 <sup>3)</sup>	385.90 ±16.75 <sup>3)</sup>
	2.0	254.09 ±15.25 <sup>3)</sup>	301.91 ±19.00 <sup>2)</sup>	341.18 ±25.54 <sup>2)</sup>	372.27 ±28.08 <sup>2)</sup>	394.27 ±31.72 <sup>1)</sup>
五子衍宗	1.0	255.18 ±12.61 <sup>3)</sup>	299.27 ±13.66 <sup>3)</sup>	332.82 ±17.59 <sup>3)</sup>	369.91 ±19.74 <sup>3)</sup>	391.09 ±20.70 <sup>2)</sup>
	0.5	251.90 ±10.68 <sup>3)</sup>	296.80 ±14.81 <sup>3)</sup>	336.90 ±16.60 <sup>3)</sup>	372.60 ±22.27 <sup>3)</sup>	390.50 ±22.00 <sup>2)</sup>

注: 与对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01, <sup>3)</sup> *P* < 0.001; 与模型组比较<sup>4)</sup> *P* < 0.05, <sup>5)</sup> *P* < 0.01, <sup>6)</sup> *P* < 0.001(下同)

由表 1 可见, 各组大鼠术前体重组间无差异。术后体重(即药前体重)与对照组比较明显降低(*P* < 0.01 ~ 0.001)。给药 4 周后, 五子衍宗丸各剂量组与对照组比较, 差异有所缩小(*P* < 0.05 ~ 0.01), 但与模型组比较无显著性差异。

**3.2 对肾阳虚大鼠阴茎勃起功能的影响** 表 2 显示: 模型组与对照组比较勃起潜伏期明显延长(*P* <

0.001)。五子衍宗丸各剂量组与模型组比较, 能够明显提高去势大鼠阴茎对外部刺激的兴奋性, 差异极其显著(*P* < 0.001)。

**3.3 对肾阳虚大鼠性激素的影响** 由表 3 可见, 模型组血清 T 水平与对照组比较明显降低(*P* < 0.001); 丙睾组血清 T 与对照组比较明显升高至超生理水平; 而男宝组与五子衍宗丸的高剂量组血清

T有所升高,与模型组比较  $P < 0.05$ ,提示该药高剂量有促进 T 分泌的作用。血清 LH 无明显变化;而五子衍宗低剂量组 FSH 比模型组有所降低,可能是睾丸中支持细胞分泌的抑制素 B 的增加,对 FSH 形成了负反馈抑制。

表 2 五子衍宗丸对肾阳虚大鼠阴茎勃起潜伏期的影响 (柳±s, n=10)

组别	剂量 / g · kg <sup>-1</sup>	勃起潜伏期 / s
对照	-	25.03 ±3.21
模型	-	49.59 ±6.96 <sup>3)</sup>
丙睾	2 ×10 <sup>-3</sup>	16.47 ±2.78 <sup>6)</sup>
男宝	0.35	25.01 ±2.76 <sup>6)</sup>
五子衍宗丸	2.0	21.62 ±4.85 <sup>6)</sup>
	1.0	22.74 ±2.89 <sup>6)</sup>
	0.5	32.05 ±4.78 <sup>6)</sup>

表 4 五子衍宗丸对肾阳虚大鼠血清 NO, SOD 及 MDA 水平的影响 (柳±s, n=10)

组别	剂量 / g · kg <sup>-1</sup>	NO / μmol · L <sup>-1</sup>	SOD / U · mL <sup>-1</sup>	MDA / nmol · mL <sup>-1</sup>
对照	—	7.490 ±2.553	151.932 ±13.950	9.334 ±1.544
模型	—	3.267 ±2.268 <sup>2)</sup>	124.148 ±14.870 <sup>3)</sup>	9.879 ±0.927
丙睾	2 ×10 <sup>-3</sup>	6.215 ±3.000 <sup>4)</sup>	144.195 ±21.629 <sup>4)</sup>	8.729 ±1.107 <sup>4)</sup>
男宝	0.35	5.896 ±3.125 <sup>4)</sup>	130.479 ±12.954 <sup>2)</sup>	8.880 ±0.720 <sup>4)</sup>
五子衍宗丸	2.0	16.494 ±8.083 <sup>2)6)</sup>	142.085 ±10.744 <sup>5)</sup>	8.064 ±0.980 <sup>1)6)</sup>
	1.0	6.932 ±2.025 <sup>5)</sup>	143.140 ±9.238 <sup>5)</sup>	8.275 ±1.118 <sup>5)</sup>
	0.5	5.339 ±3.776	130.831 ±12.047 <sup>2)</sup>	8.366 ±0.809 <sup>5)</sup>

3.5 对肾阳虚大鼠器官指数的影响 表 5 显示,模型组与对照组比较,性器官指数明显减小 ( $P < 0.01 \sim 0.001$ ),说明造模成功。五子衍宗丸各剂量组与模型

表 5 五子衍宗丸对肾阳虚大鼠器官指数的影响 (柳±s, n=10)

组别	剂量 / g · kg <sup>-1</sup>	脾	胸腺	包皮腺 (单侧)	前列腺 + 精囊	提肛肌
对照	-	0.224 ±0.023	0.151 ±0.031	0.023 ±0.006	0.626 ±0.097	0.057 ±0.008
模型	-	0.280 ±0.043 <sup>2)</sup>	0.242 ±0.050 <sup>2)</sup>	0.012 ±0.004 <sup>3)</sup>	0.041 ±0.007 <sup>3)</sup>	0.020 ±0.003 <sup>3)</sup>
丙睾	2 ×10 <sup>-3</sup>	0.253 ±0.037 <sup>1)</sup>	0.133 ±0.034 <sup>6)</sup>	0.030 ±0.004 <sup>1,6)</sup>	0.873 ±0.150 <sup>3,6)</sup>	0.069 ±0.008 <sup>2,6)</sup>
男宝	0.35	0.299 ±0.065 <sup>2)</sup>	0.306 ±0.067 <sup>3,4)</sup>	0.019 ±0.004 <sup>5)</sup>	0.105 ±0.022 <sup>3,6)</sup>	0.027 ±0.006 <sup>3,5)</sup>
五子衍宗丸	2.0	0.278 ±0.049 <sup>2)</sup>	0.264 ±0.057 <sup>3)</sup>	0.016 ±0.003 <sup>2,4)</sup>	0.112 ±0.022 <sup>3,6)</sup>	0.030 ±0.005 <sup>3,6)</sup>
	1.0	0.250 ±0.034	0.267 ±0.054 <sup>3)</sup>	0.015 ±0.003 <sup>3)</sup>	0.108 ±0.029 <sup>3,6)</sup>	0.028 ±0.005 <sup>3,6)</sup>
	0.5	0.267 ±0.047 <sup>1)</sup>	0.261 ±0.032 <sup>3)</sup>	0.014 ±0.002 <sup>3)</sup>	0.117 ±0.021 <sup>3,6)</sup>	0.026 ±0.004 <sup>3,5)</sup>

去势大鼠的脾和胸腺指数与对照组比较明显增加,五子衍宗丸各剂量组脾和胸腺指数与模型组比较无显著性差异。

#### 4 讨论

中医认为肾藏精,为生殖之源,肾阳为周身阳气之根本。五子衍宗丸中有四子为补肾中药,补肾类

表 3 五子衍宗丸对肾阳虚大鼠性激素水平的影响 (柳±s, n=10)

组别	剂量 / g · kg <sup>-1</sup>	T / ng · mL <sup>-1</sup>	LH / mU · mL <sup>-1</sup>	FSH / mU · mL <sup>-1</sup>
对照	-	7.75 ±4.14	14.29 ±2.10	5.44 ±0.36
模型	-	0.33 ±0.03 <sup>3)</sup>	13.63 ±4.32	6.23 ±0.47 <sup>3)</sup>
丙睾	2 ×10 <sup>-3</sup>	14.33 ±3.77 <sup>2,6)</sup>	15.07 ±1.25	5.43 ±0.57 <sup>5)</sup>
男宝	0.35	0.36 ±0.04 <sup>3,4)</sup>	14.68 ±3.09	4.90 ±0.80 <sup>6)</sup>
五子衍宗丸	2	0.40 ±0.08 <sup>3,4)</sup>	13.75 ±4.54	5.98 ±0.65 <sup>1)</sup>
	1	0.31 ±0.05 <sup>3)</sup>	15.04 ±1.24	5.85 ±0.69
	0.5	0.33 ±0.09 <sup>3)</sup>	15.81 ±1.90	5.12 ±0.71 <sup>6)</sup>

3.4 对肾阳虚大鼠血清 NO, SOD 及 MDA 水平的影响 表 4 显示,与模型组比较,五子衍宗丸高、中剂量组 NO 明显升高 ( $P < 0.01 \sim 0.001$ ); SOD 明显升高 ( $P < 0.01$ ); 五子衍宗丸各剂量组 MDA 明显降低 ( $P < 0.01 \sim 0.001$ ); 提示该药具有清除氧自由基,保护细胞免受损伤的作用。

组比较,前列腺 + 精囊腺指数及提肛肌指数明显增高 ( $P < 0.01 \sim 0.001$ ); 高剂量组包皮腺指数增高 ( $P < 0.05$ )。

药物对下丘脑-垂体-性腺轴功能具有调节作用,临床上在改善男性性功能方面有一定疗效。

大鼠去势后,性激素分泌减少,其主要性器官阴茎、提肛肌、前列腺和精囊腺发育受阻,质量减轻。五子衍宗丸可使阴茎勃起潜伏期明显缩短,并促进 T 的分泌,而 T 的升高刺激了附性腺的发育,导致生

殖器官指数明显增加。

五子衍宗丸可提高血清 SOD 水平,降低 MDA,起到清除氧自由基并保护细胞免受损伤的作用。

近年来研究表明<sup>[4]</sup>,NO 是目前研究最多的体内信息分子和效应分子,在心血管、神经、免疫和男性性功能调控等多个系统中起重要作用。有文献报道<sup>[5]</sup>,内源性 NO 可使血管扩张,因此 NO 可能是通过促进阴茎海绵舒张,血液迅速充盈阴茎勃起,从而起到改善男性性功能障碍的作用。本研究显示:五子衍宗丸对去势大鼠性功能有明显改善作用,具有较强的补肾壮阳功效,其作用机制可能是药物对机体功能以及下丘脑-垂体-性腺轴的调控而实现。本研究为五子衍宗丸的临床应用提供了实验基础。

#### [参考文献]

- [1] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:1286.
- [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] 吴捷,刘传镐,孙晓东,等. 三宝双喜胶囊补肾壮阳作用的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(6):358.
- [4] 赵锁安. 一氧化氮与医学[M]. 石家庄:河北人民出版社,1995:209.
- [5] 张均田. 现代药理实验方法[M]. 下册. 北京:北京医科大学中国协和医科大学,1998:2121.

[责任编辑 何伟]