

四味甘温归肝肾经中药对性激素致大鼠肾阳虚的影响

陈素红¹, 吕圭源^{2*}, 王辉¹, 汤小华¹, 吴海峰¹, 温慧萍¹, 张益勋² (1. 温州医学院, 浙江 温州 325035; 2. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

摘要:目的 观察杜仲、何首乌、海马、菟丝子四味归肝肾经中药对性激素致大鼠肾阳虚的影响, 认识“甘、温、归肝、肾经”中药药性的现代科学内涵。方法 采用腹腔注射苯甲酸雌二醇造成雄性大鼠肾阳虚模型, 腹腔注射丙酸睾酮造成雌性大鼠肾阳虚模型。SD大鼠 70只, 随机分为 7组: 正常对照组、模型对照组、金匮肾气丸组、杜仲组、何首乌组、海马组、菟丝子组, 每组 10只, 灌胃给药, 每日 1次, 连续 12 d。测定大鼠抓力、肛温、睾丸指数、附睾指数、前列腺指数、精囊腺指数、卵巢指数、子宫指数。结果 ①杜仲、海马、菟丝子三味中药均可提高肾阳虚大鼠抓力, 因其均入肝肾经从而改善腰膝酸软。②杜仲、海马、菟丝子三味中药可升高肾阳虚大鼠的肛温, 因其性温从而起温煦作用。③杜仲、何首乌可升高雄性肾阳虚大鼠的睾丸指数, 海马可提高雄性肾阳虚大鼠精囊腺指数, 菟丝子可恢复雄性肾阳虚大鼠前列腺指数, 何首乌、菟丝子可改善雌性肾阳虚大鼠的卵巢指数, 四味中药能不同程度改善肾阳虚证之性欲减退、肾精亏虚等症状与其入肾经有关。结论 杜仲、海马、菟丝子、何首乌四味中药能不同程度改善肾阳虚证之腰膝酸软、畏寒肢冷、性欲减退、肾精亏虚等症状相关作用, 这为探讨“甘温归肝肾经”中药的共同作用规律提供了新内容。

关键词: 杜仲; 何首乌; 海马; 菟丝子; 肾阳虚; 甘温; 肝经; 肾经

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)06-0479-04

Effects of Four Traditional Chinese Medicine with Sweet-flavor, Warm-nature, Meridian Tropism in Liver and Kidney on Kidney-yang Deficiency Rats Induced by Sex Hormone

CHEN Su-hong¹, Lü Gui-yuan^{2*}, WANG Hui¹, TANG Xiao-hua¹, WU Hai-feng¹, WEN Hui-ping¹, ZHANG Yi-xun² (1. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China; 2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of four traditional Chinese medicine (TCM) such as *Cortex Eucommiae*, *Radix Polygoni Multiflori*, *Hippocampus* and *Semen Cuscutae* on kidney-yang deficiency rats induced by sex hormone, and understand the modern scientific connotation of the properties theories about sweet-flavor, warm-nature, in liver and kidney. **METHODS** Kidney-yang deficiency male rat's model was established with intraperitoneal injection of estradiol benzoate, while kidney-yang deficiency female rat's model was established with intraperitoneal injection of testosterone propionate. A total of 70 healthy adult SD rats were divided into seven groups randomly: normal control group, model control group, positive control group (Jinkuishenqiwán), four TCM (*Cortex Eucommiae*, *Radix Polygoni Multiflori*, *Hippocampus* and *Semen Cuscutae*) groups, 10 rats in each group and gastric infusion for 12 days, once a day. The effects were observed by measuring grip strength, rectal temperature, testis index, epididymis index, prostatic index, seminal vesicle index, uterus index and ovarian index. **RESULTS** ① *Cortex Eucommiae*, *Hippocampus* and *Semen Cuscutae* could markedly improve grip strength, which suggests that a relationship may exist between meridian tropism in liver and kidney and its effect on improving soreness of the waist and knees. ② *Cortex Eucommiae*, *Hippocampus* and *Semen Cuscutae* could markedly improve rectal temperature with the possible causes of its warm-nature. ③ *Cortex Eucommiae* and *Radix Polygoni Multiflori* could augment testis index of kidney-yang deficiency male rats. *Hippocampus* could increase seminal vesicle index of male rats. *Semen Cuscutae* could increase prostatic index of male rats. *Radix Polygoni Multiflori* and *Semen Cuscutae* could improve ovarian index of female rats. The possible cause for improving symptoms of hyposexuality and kidney-essence deficiency is its meridian tropism in kidney. **CONCLUSION** All the effects of the four TCM (*Cortex Eucommiae*, *Radix Polygoni Multiflori*, *Hippocampus* and *Semen Cuscutae*) above could improve such symptoms of kidney-yang deficiency as soreness of the waist and knees, intolerance of cold and cold limbs, hyposexuality and kidney-essence deficiency in different degrees. It provides the experiment foundation for the common regularity of the properties theories about sweet-flavor, warm-nature, meridian tropism in liver and kidney.

KEY WORDS: *Cortex Eucommiae*; *Radix Polygoni Multiflori*; *Hippocampus*; *Semen Cuscutae*; kidney-yang deficiency; sweet-warm; liver meridian; kidney meridian

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973计划, 2007CB512603)

作者简介: 陈素红, 女, 博士, 副教授, 硕士 * 通讯作者: 吕圭源, 男, 教授, 博导

Tel: (0571) 86613601

E-mail: lv_gy@263.net

杜仲、何首乌、海马、菟丝子四味中药均甘温归肝肾经,具有广泛的药理作用。中国药典 2005 年版:杜仲功能补肝肾、强筋骨、安胎,用于肾虚腰痛、筋骨无力等;何首乌功能补肝肾、益精血,用于血虚萎黄、眩晕耳鸣、腰膝酸软、肢体麻木等;海马功能温肾壮阳、散结消肿;菟丝子功能滋补肝肾、固精缩尿,可用于治疗阳痿遗精、腰膝酸软、目昏耳鸣等^[1]。《本草纲目》谓海马能“暖水藏,壮阳道”,《药性论》谓其“治男子女人虚冷,添精益髓,去腰疼膝冷”。为探讨这四味甘温归肝肾经中药的共同作用规律,阐述其在性、味、归经等方面的现代科学内涵,结合前期药理实验,采用性激素致肾阳虚模型,尽可能选择符合中医药特点的实验指标,观察这四味中药的相关作用。

1 材料和仪器

1.1 药物

四味中药均购自浙江中医药大学中药饮片厂:盐杜仲,批号 080110,经鉴定为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv.树皮的炮制品,药材制成水提取物稀释至每 1 mL 含 0.07 g 生药。制何首乌,批号 071231,经鉴定为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb.块根的炮制品,药材制成水提取物稀释至每 1 mL 含 0.08 g 生药。海马,批号 071105,经鉴定为海龙科动物小海马 *Hippocampus japonicus* Kaup 去皮膜及内脏的干燥体,药材制成水提取物稀释至每 1 mL 含 0.05 g 生药。菟丝子,批号 071231,经鉴定为菟丝子科植物菟丝子 *Cuscuta chinensis* Lam.的种子,药材制成水提取物稀释至每 1 mL 含 0.08 g 生药。

1.2 试剂

苯甲酸雌二醇(上海通用药业股份有限公司,批号 070902)。丙酸睾酮注射液(上海通用药业股份有限公司,批号 071001)。金匱肾气丸(杭州胡庆余堂药业有限公司,批号 080301)。

1.3 动物

SD 大鼠,雌雄各半,体重 180~200 g,由浙江省实验动物中心提供,合格证号:SCXK(浙)2003-0001。

1.4 仪器

YSL-13A 大小鼠抓力测定仪(山东省医学科学院设备供应维修站);DT-11TB 电子体温计(上海华辰医用仪表有限

公司);LP123 电子天平(常熟市衡器厂)。

2 方法

2.1 造模与给药

健康 SD 大鼠,随机分为:正常对照组、模型对照组、金匱肾气丸组、杜仲组、何首乌组、海马组、菟丝子组,共 7 组,每组 10 只。除正常对照组,其余 6 组雄性大鼠按 1 mL·(100 g)⁻¹ 体重 ip. 0.2 mg·mL⁻¹ 的苯甲酸雌二醇大豆油稀释液,雌性大鼠按 1 mL·(100 g)⁻¹ 体重 ip. 0.8 mg·mL⁻¹ 丙酸睾酮大豆油稀释液,每日 1 次,连续 12 d,造成肾阳虚模型^[2]。杜仲、何首乌、海马、菟丝子各受试药组相应灌胃给予每 1 mL 含 0.07、0.08、0.05、0.08 g 生药提取物,金匱肾气丸组给予每 1 mL 含 0.09 g 生药金匱肾气丸混悬液,模型对照组灌胃给予水,每日 1 次,连续 12 d,体积为 1 mL·(100 g)⁻¹ 体重。

2.2 指标检测

观察大鼠一般体征。于给药前 1 日,给药第 8、11 日测量抓力,每只大鼠连续测定 2 次,取平均值。于给药前 3 日,给药第 7、10 日测量肛温。末次给药后,处死大鼠,取睾丸、附睾、前列腺、精囊腺、卵巢、子宫^[3],计算脏器指数(%)=脏器重量/体重×100%。

2.3 统计分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 对抓力的影响

雄性肾阳虚大鼠抓力结果见表 1。结果显示:①给药前 1 日,各组间未见明显差异,说明分组均匀;②给药第 8 日,与模型对照组相比,菟丝子的抓力显著升高($P < 0.05$)。③给药第 11 日,模型对照组与正常对照组相比抓力仍明显下降($P < 0.05$),与模型对照组相比,杜仲、海马组的抓力均见显著升高($P < 0.05$)。雌性肾阳虚大鼠抓力组间无显著差异,见表 2。

3.2 对肛温的影响

表 3 结果显示:①给药前 3 日,各组间未见明显差异,说明分组均匀;②给药第 7 日,模型对照组与正常对照组相比肛温明显下降($P < 0.05$);与模型对照组相比,海马、菟丝子组的肛温显著升高($P < 0.05$)。③给药第 10 日,模型对照组与正常对照组相比肛温仍是降低($P < 0.05$),说明造模成功;与模型对照组相比,杜仲、海马组的肛温明显升高($P < 0.05$)。

Tab 1 Effect on grip strength of male kidney-yang deficiency rats ($n = 5, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	给药第 11 日体重 /g	抓力 /g		
			给药前 1 日	给药第 8 日	给药第 11 日
正常对照	-	495.3 ± 29.7	1 376 ± 290	1 322 ± 183	1 381 ± 136
模型对照	-	463.6 ± 25.4	1 294 ± 191	1 226 ± 52	1 235 ± 62 ¹⁾
金匱肾气丸	0.9	428.4 ± 28.3	1 317 ± 91	1 333 ± 52 ³⁾	1 382 ± 72 ³⁾
杜仲	0.7	472.8 ± 16.3	1 340 ± 139	1 217 ± 117	1 299 ± 40 ²⁾
何首乌	0.8	446.8 ± 20.5	1 289 ± 200	1 233 ± 104	1 264 ± 64
海马	0.5	483.8 ± 24.0	1 361 ± 83	1 287 ± 89	1 370 ± 123 ²⁾
菟丝子	0.8	488.4 ± 24.1	1 363 ± 164	1 358 ± 109 ²⁾	1 265 ± 97

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model control group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$

表 2 对雌性肾阳虚大鼠抓力的影响 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effect on grip strength of female kidney-yang deficiency rats($n=5, \bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 /g• kg ⁻¹	给药第 11 日体重 /g	抓力 /g		
			给药前 1 日	给药第 8 日	给药第 11 日
正常对照	-	325.6 ±26.1	1 311 ±132	1 377 ±205	1 366 ±190
模型对照	-	348.0 ±12.4	1 456 ±178	1 249 ± 86	1 292 ±117
金匱肾气丸	0.9	346.2 ±21.4	1 354 ± 73	1 312 ±112	1 284 ± 46
杜 仲	0.7	351.2 ±21.8	1 297 ±181	1 292 ±144	1 362 ± 88
何 首 乌	0.8	332.8 ±14.9	1 338 ± 96	1 314 ± 74	1 274 ± 58
海 马	0.5	349.6 ±10.4	1 251 ± 84	1 249 ± 60	1 349 ±140
菟 丝 子	0.8	343.8 ±13.3	1 258 ±110	1 293 ± 47	1 184 ±111

表 3 对肾阳虚大鼠肛温的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effect on rectal temperature of kidney-yang deficiency rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 /g• kg ⁻¹	体重 /g	肛温 /℃		
			给药前 3 日	给药第 7 日	给药第 10 日
正常对照	-	400.0 ±93.1	37.15 ±0.47	37.26 ±0.46	37.27 ±0.39
模型对照	-	405.8 ±63.8	37.14 ±0.33	36.80 ±0.54 ¹⁾	36.90 ±0.41 ¹⁾
金匱肾气丸	0.9	387.3 ±49.3	37.24 ±0.51	37.07 ±0.45	37.02 ±0.26
杜 仲	0.7	412.0 ±66.6	36.99 ±0.36	37.03 ±0.41	37.18 ±0.33 ²⁾
何 首 乌	0.8	389.8 ±62.4	37.00 ±0.36	36.99 ±0.35	36.93 ±0.37
海 马	0.5	409.2 ±69.4	36.96 ±0.35	37.15 ±0.26 ²⁾	37.19 ±0.32 ²⁾
菟 丝 子	0.8	416.1 ±78.4	37.00 ±0.24	37.16 ±0.29 ²⁾	36.87 ±0.14

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with normal control group,¹⁾ $P<0.05$; compared with model control group,²⁾ $P<0.05$

3.3 对雄鼠辜丸、附辜指数的影响

表 4 结果显示,与正常对照组比较,模型对照组雄鼠的辜丸指数、精囊腺指数、前列腺指数均显著性减小 ($P<0.01$,

$P<0.05$);与模型对照组相比,杜仲、何首乌组的辜丸指数明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$);海马组的精囊腺指数、菟丝子的前列腺指数明显升高 ($P<0.05$)。

表 4 对肾阳虚大鼠辜丸、附辜指数、精囊腺、前列腺指数的影响 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effects on testis, epididymis, prostatic and seminal vesicle index of kidney-yang deficiency rats($n=5, \bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 /g• kg ⁻¹	辜丸指数 /%	附辜指数 /%	精囊腺指数 /%	前列腺指数 /%
正常对照	-	0.732 ±0.074	0.211 ±0.077	0.285 ±0.015	0.108 ±0.033
模型对照	-	0.571 ±0.035 ²⁾	0.191 ±0.077	0.166 ±0.044 ²⁾	0.069 ±0.020 ¹⁾
金匱肾气丸	0.9	0.604 ±0.086	0.177 ±0.023	0.211 ±0.017 ³⁾	0.105 ±0.028 ³⁾
杜 仲	0.7	0.676 ±0.108 ³⁾	0.185 ±0.018	0.163 ±0.025	0.081 ±0.033
何 首 乌	0.8	0.750 ±0.107 ⁴⁾	0.209 ±0.036	0.173 ±0.032	0.058 ±0.026
海 马	0.5	0.552 ±0.144	0.173 ±0.033	0.213 ±0.018 ³⁾	0.064 ±0.011
菟 丝 子	0.8	0.564 ±0.076	0.220 ±0.026	0.153 ±0.036	0.097 ±0.016 ³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型对照组比较,³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

Note: Compared with normal control group,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$; compared with model control group,³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

3.4 对雌鼠子宫、卵巢指数的影响 表 5 结果显示:①与正常对照组比较,模型对照组雌鼠子宫指数有下降趋势;与模型对照组相比,四味中药有改善模型组子宫指数的趋势。②与正常对照组比较,模型对照组雌鼠的卵巢指数显著性减小 ($P<0.05$);与模型对照组相比,何首乌、菟丝子组卵巢指数明显升高 ($P<0.01$, $P<0.05$)。

4 讨论

肾阳虚证的主症有腰膝酸软、性欲减退、畏寒肢冷等。笔者选取四味甘温归肝肾经中药(杜仲、何首乌、海马、菟丝子),从性味结合归经层面切入探讨这四味中药对肾阳虚的影响。实验指标的选取也尽可能切合肾阳虚临床常见症状。

①肝主筋,肾主骨,寒凝于肾会致痛;肾精肝血不足,则骨髓空虚,筋脉无力,腰膝酸软,目前以大鼠抓力反映。②肾精化肾气(肾精所化之气,是肾精的功能表现,即肾功能活动的动

表 5 对肾阳虚大鼠子宫、卵巢指数的影响 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Tab 5 The effects on uterus index and ovarian index of kidney-yang deficiency rats($n=5, \bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 /g• kg ⁻¹	子宫指数 /%	卵巢指数 /%
正常对照	-	0.264 ±0.086	0.037 ±0.015
模型对照	-	0.193 ±0.043	0.023 ±0.005 ¹⁾
金匱肾气丸	0.9	0.193 ±0.013	0.032 ±0.009
杜 仲	0.7	0.208 ±0.041	0.036 ±0.018
何 首 乌	0.8	0.228 ±0.045	0.035 ±0.007 ²⁾
海 马	0.5	0.210 ±0.029	0.029 ±0.015
菟 丝 子	0.8	0.249 ±0.073	0.047 ±0.007 ³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with normal control group,¹⁾ $P<0.05$; compared with model control group,²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$

力),肾气分肾阴肾阳。肾阳主温煦、推动等。由于阳气虚衰,无力温煦机体,故畏寒肢冷是阳虚证的一般表现,治法为温补阳气、祛散寒邪^[4],故考察鼠肛温。③命门之火不足,精失而藏易致性欲冷淡,该症定位于肾,为肾阳虚证主症之一,治法为补肾阳、填肾精^[3]。本试验考察了大鼠睾丸、附睾、精囊腺、前列腺、子宫、卵巢指数。

根据药效学试验结果分析如下:①杜仲味甘,性温,《神农本草经》记载其可“主腰脊痛,坚筋骨”。由药效学试验可知杜仲可显著提高大鼠抓力、升高肛温、提高睾丸指数,可能与其性温且可充筋力、养筋骨、补肝肾有关。②《本草纲目》曰:“何首乌……能养血益肝,固精益肾”,结果显示何首乌可改善雄性肾阳虚大鼠的睾丸指数和雌性肾阳虚大鼠的卵巢指数,可能与其滋阴之力善入肝养血和入肾益精有关。③海马性温,能温阳散寒,实验显示其可提高大鼠肛温。《本草纲目》谓海马可“暖水藏,壮阳道。”这从实验结果(其能提高肾阳虚大鼠抓力、升高肛温、提高精囊腺指数)得以印证,可能与海马补肾填精有关。④菟丝子可补肝肾、益精髓,《药性论》曰其能“治男子女人虚冷,添精益髓,去腰疼膝冷。”实验结果表明菟丝子可升高肾阳虚大鼠肛温,可能与其滋补之中有宣通百脉、温运阳和有关;《本经》曰其“主续绝伤,补不足,益气力”,实验结果显示菟丝子可提高大鼠抓力,改善雌性肾阳虚大鼠的卵巢指数,恢复雄性肾阳虚大鼠的前列腺功能。

综上所述,杜仲、海马、菟丝子三味中药可提高大鼠抓

力、肛温,提示由于其性温入肝肾经从而起温煦、改善腰膝酸软作用。何首乌、菟丝子改善雌性肾阳虚大鼠的卵巢指数,可能与其滋补、益肾精有关;海马可明显提高肾阳虚大鼠精囊腺指数,菟丝子恢复雄性肾阳虚大鼠的前列腺指数,何首乌改善雄性肾阳虚大鼠的睾丸指数,可能与其归肾经、养精益肾有关。杜仲、海马、菟丝子、何首乌四味中药能不同程度改善肾阳虚证之腰膝酸软、畏寒肢冷、性欲减退、肾精亏虚等症,这在性味归经层面探讨“甘温归肝肾经”中药的共同作用规律提供了新内容。

REFERENCES

- [1] Ch. P (2005) Vol1 (中国药典 2005年版,一部) [S]. 2005: 114-217.
- [2] CHEN Y H, SUN Q, OUYANG Z Q, *et al*. A Review of methods making shen Yang deficiency in rat models [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中国医药学报), 2003, 18(6): 370-373.
- [3] LI C S, ZHANG G X, SHI T R, *et al*. Experimental Study on Effect of the Water Extract of Dogwood Fruits on the Liver and Testis in Rats Model of Kidney-yang Deficiency [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2003, 28(8): 743-747.
- [4] YIN H H, TONG Y. The Basic Theory of TCM(中医基础理论) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2007: 103-109.

收稿日期: 2008-10-06