

蛇床子素和蛇床子总香豆素对肾阳虚大鼠血清甲状腺激素和促甲状腺激素的影响

秦路平¹ 张汉明¹ 张卫东¹ 张家庆² 乔德彪²

内容提要 采用醋酸氢化可的松造成肾阳虚模型大鼠,以蛇床子素(osthol,OST)和蛇床子总香豆素(total-coumarins,TCR)给药,测定大鼠血清促甲状腺激素(TSH)和三种甲状腺激素 T_3 、反 T_3 (rT_3)及 T_4 的浓度。结果,肾阳虚模型大鼠与正常大鼠比较,TSH、 T_3 、 rT_3 和 T_4 都显著降低(P 均 <0.01);用药大鼠与肾阳虚模型大鼠比较,上述 4 项指标都有显著性提高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。提示 OST 和 TCR 可以提高肾阳虚模型大鼠的腺垂体—甲状腺轴功能。

关键词 蛇床子 蛇床子素 蛇床子总香豆素 肾阳虚模型 促甲状腺激素 甲状腺激素

Effect of Osthol and Total Coumarins of Fructus Cnidii on Thyroid Hormone and Thyrotropic Hormone in Kidney-Yang Deficiency Rats QIN Lu-ping, ZHANG Han-ming, ZHANG Wei-dong, et al College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai (200433)

Osthol and total coumarins of Fructus Cnidii were given to the model of Kidney-Yang Deficiency rats induced by hydrocortison acetate injection, the changes of serum concentration of thyroxine T_3 , reverse T_3 (rT_3), T_4 and thyroid stimulating hormone (TSH) were observed. Results showed that in comparison with normal rats, all of the criteria mentioned above were lowered significantly ($P < 0.01$) in model rats. After treatment, the criteria observed were all increased significantly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). It was suggested that the osthol and total coumarins of Fructus Cnidii could elevate the pituitary-thyroid axis function of Kidney-Yang Deficiency rats.

Key words Fructus Cnidii, osthol, total coumarin, model of Kidney-Yang Deficiency, thyroxin, thyroid stimulating hormone

蛇床子是中医常用的补肾壮阳药^①。为进一步探讨蛇床子的补肾壮阳作用机理,并进行活性成分的筛选,我们采用醋酸氢化可的松造成肾阳虚模型大鼠,以蛇床子中的单体成分蛇床子素(osthol,OST)及总香豆素(total-coumarins,TCR)给药,测定大鼠血清促甲状腺激素(TSH)和甲状腺激素 T_3 、反 T_3 (rT_3)及 T_4 的浓度,观察 OST 和 TCR 对肾阳虚模型大鼠腺垂体—甲状腺轴功能的影响,现报道如下。

材料与方法

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠,雄性,4 月龄,体重 150 ± 20 g,由第二军医大学实验动物中心提供。

1.2 药物 (1)醋酸氢化可的松:125 mg/ml,

每瓶 5 ml(上海第九制药厂生产),使用前用生理盐水稀释成 1 mg/ml 的混悬液。(2)蛇床子:伞形科植物蛇床(*Cnidium monnieri*)的干燥成熟果实,采自江苏徐州。(3)OST 和 TCR,依改进文献^②方法从蛇床子中分得,OST 为单体成分,含量在 99.8%以上,TCR 中香豆素成分的含量在 95%以上。称取 OST 和 TCR 各 2.5 g,加入吐温-80 2 ml,研匀加水至 100 ml 成混悬液,浓度为 25 mg/ml。(4)放射免疫分析药盒: TSH、 T_3 、 T_4 药盒为中美合资天津利科公司产品; rT_3 药盒由中国原子能科学研究院提供。

2 方法

2.1 动物分组 40 只大鼠随机分成 4 组,每组 10 只。I 组为正常对照组,II 组为肾阳虚模型组,III 组为 OST 给药组,IV 组为 TCR 给药组。

2.2 肾阳虚模型的复制 II 组、III 组和 IV 组大鼠每日上午 8:00~10:00 腹腔注射醋酸氢化可的松

1. 第二军医大学药学院(上海 200433); 2. 第二军医大学长海医院

混悬液, 剂量为 2 mg/100 g 体重, 连续给药 9 天, 大鼠完全出现肾阳虚症状(不活泼、眯眼、拱背、竖毛、大便溏薄、体瘦弱小)。I 组大鼠则腹腔注射生理盐水 0.5 ml/d。

2.3 给药 第 10 天开始, I 组和 II 组用生理盐水 1 ml/d 灌胃; III 组和 IV 组分别用 OST 和 TCR 1 ml/d 灌胃。连续给药 15 天。

2.4 放射免疫测定 实验第 25 天, 大鼠用乌拉坦腹腔注射全身麻醉, 从颈动脉插管取血, 分离血清, 按放射免疫分析药盒说明方法测定血清中 TSH、 T_3 、 rT_3 和 T_4 的浓度。由于给药过程中 II、III、IV

组大鼠分别死亡 2 只、1 只、2 只, 故血清标本数分别为 8 只、9 只、8 只。

结 果

1 III 组和 IV 组大鼠分别给 OST 和 TCR 后, 肾阳虚症状明显改善或消除(活泼好动, 眼睛有神, 毛色光泽整齐, 大便正常, 体重明显增加)。除体重小于 I 组外, 外观表现与 I 组基本相似。II 组大鼠则仍表现出明显的肾阳虚症状。

2 各组大鼠血清 TSH、 T_3 、 rT_3 和 T_4 浓度比较 见附表。

附表 4 组大鼠给药后血清 TSH、 T_3 、 rT_3 和 T_4 浓度比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	TSH (μ u/L)	T_3	rT_3	T_4
			(nmol/L)		
I	10	1.65 ± 0.41	0.93 ± 0.42	0.48 ± 0.21	72.38 ± 20.11
II	8	$0.66 \pm 0.38^*$	$0.36 \pm 0.12^*$	$0.15 \pm 0.09^*$	$30.40 \pm 7.51^*$
III	9	$1.10 \pm 0.36^{\Delta}$	$0.68 \pm 0.16^{\Delta\Delta}$	$0.35 \pm 0.10^{\Delta\Delta}$	$48.21 \pm 18.70^{\Delta}$
IV	8	$1.21 \pm 0.40^{\Delta}$	$0.81 \pm 0.25^{\Delta\Delta}$	$0.40 \pm 0.15^{\Delta\Delta}$	$51.99 \pm 20.15^{\Delta}$

注: 与 I 组比较, $^*P < 0.01$; 与 II 组比较, $^\Delta P < 0.05$, $^{\Delta\Delta} P < 0.01$

II 组与 I 组比较, TSH、 T_3 、 rT_3 和 T_4 浓度均显著降低($P < 0.01$); III 组、IV 组与 II 组比较, TSH、 T_3 、 rT_3 和 T_4 均显著升高($P < 0.05 \sim 0.01$)。

讨 论

1 甲状腺功能的降低, 在肾阳虚病机学中占有重要的位置^[3]。有报道, 阳虚患者血清 T_3 和 T_4 水平明显低于健康者, 用助阳药治疗后则能恢复 T_3 和 T_4 的水平^[4, 5]。 rT_3 虽然几乎无生物活性, 血中含量也很低, 但作为阳虚和阴虚辨证及疗效判定的检验指标, rT_3 较 T_3 和 T_4 更敏感和准确^[6, 7]。通过本实验我们发现, 用醋酸氢化可的松造成的肾阳虚模型大鼠血清中的甲状腺激素 T_3 、 rT_3 和 T_4 浓度明显低于正常大鼠, 同时由腺垂体分泌的 TSH 也明显低于正常鼠。用 OST 和 TCR 给药后则能恢复 T_3 、 rT_3 、 T_4 和 TSH 的水平。可以认为, 通过影响腺垂体—甲状腺轴的功能及其反馈调节, 是蛇床子补肾壮阳作用的机理之一, OST 和 TCR 则为补肾壮阳的活性成分。

2 在下丘脑—垂体—甲状腺轴中, 由垂体前叶分泌的 TSH 是调节甲状腺活动的关键一环。实验结

果表明, OST 和 TCR 能够提高肾阳虚模型大鼠甲状腺激素 T_3 、 rT_3 和 T_4 水平, 可能主要是由于促进垂体 TSH 的分泌和合成所致。至于它们是否影响下丘脑促甲状腺激素释放激素(TRH), 则有待进一步研究。

参 考 文 献

1. 王滨生. 蛇床子补虚作用的临床应用沿革. 中国中药杂志 1995; 20(1): 53—54.
2. 向仁德, 傅晓红. 蛇床子化学成分的研究(I). 中草药 1984; 15(9): 14—15.
3. 任宏义, 李浩澍, 许凤云, 等. 肾阳虚证型病机学探讨. 河南中医 1990; 10(2): 37—38.
4. 邱保国, 王秀云, 宁 选, 等. 阳虚证型的转变与甲状腺素关系的临床探讨. 中西医结合杂志 1985; 5(8): 479—480.
5. 梁民里道. 阳虚患者血清 T_3 、 T_4 变化的关系初探. 福建中医药 1989; 20(6): 43—45.
6. 武文斌. 阴虚、阳虚证与血清 rT_3 浓度的关系. 山东中医学院学报 1991; (2): 24—26.
7. 雒文田, 马秀萍, 胡国瑛, 等. 血清 rT_3 测定在甲状腺及非甲状腺疾病中的临床意义. 中华内分泌代谢杂志 1987; (4): 239—241.

(收稿: 1995—08—30 修回: 1995—12—06)

· 书 讯 ·

由山东中医药大学附属医院郭兆安主治医师编写的《慢性肾功能衰竭的中西医结合治疗》一书, 已由中国中医药出版社出版。该书以现代医学对慢性肾衰研究的新认识、新方法为主, 同时又有中医对本病的认识、治疗及研究, 是具有中西医结合治疗特点的慢性肾衰专著。该书每本 20 元(含邮资), 欲购者汇款请寄: 山东中医药大学附属医院郭兆安收, 邮编: 250011。