

蛇床子香豆素对肾阳虚模型大鼠腺垂体—肾上腺皮质轴功能的影响*

秦路平¹ 张家庆² 石汉平² 乔德彪² 郑小庆¹

内容提要 目的:探讨蛇床子香豆素补肾壮阳作用机理。方法:采用醋酸氢化可的松复制肾阳虚模型大鼠,用蛇床子素和蛇床子总香豆素(TCR)给药,并用阳性对照药物作对照,测定大鼠血浆皮质酮(B)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、肾素(PRA)、血管紧张素-Ⅱ(AT-Ⅱ)和醛固酮(ALD)的浓度。结果:与正常组比较,模型组的B和ACTH浓度明显降低($P<0.01$),3个用药组与模型组比较,B和ACTH显著升高($P<0.01$)。但各组间的PRA、AT-Ⅱ和ALD浓度均无显著性差异($P>0.05$)。结论:蛇床子素和TCR具有保护和增强腺垂体—肾上腺皮质轴功能的作用。

关键词 蛇床子素 香豆素 肾阳虚模型 腺垂体—肾上腺皮质轴 肾素—血管紧张素—醛固酮系统

Effects of Coumarins from *Cnidium Monnieri* on the Function of Pituitary-Adrenocortical Axis in Kidney Yang Deficiency Rats QIN Lu-ping, ZHANG Jia-qing, SHI Han-ping, et al College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai (200433)

Objective: To observe the effect of *Cnidium monnieri* in Kidney Yang Deficiency rats. **Methods:** Rats were injected intraperitoneally with hydrocortisone acetate to replicate the animal model of Kidney Yang Deficiency. Osthol, total-coumarins (TCR) from the fruit of *Cnidium monnieri* and positive control drug (PCD) were administered orally to model rats. The plasma levels of corticosterone (B), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), renin (PRA), angiotensin-Ⅱ (AT-Ⅱ) and aldosterone (ALD) were determined by radioimmunoassay. **Results:** Compared with those in normal rats, the levels of B and ACTH in the plasma of model rats lowered significantly ($P<0.01$), the levels of B and ACTH of treatment groups were higher than those of model group, while the levels of PRA, AT-Ⅱ and ALD had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** The osthol, TCR have the effects in protecting and strengthening the function of pituitary-adrenocortex axis.

Key words osthol, coumarins, Kidney Yang Deficiency, corticosterone, adrenocorticotrophic hormone

蛇床子(*Cnidium monnieri*)是中医常用的单味药,具补肾壮阳作用^[1]。我们曾报道^[2,3]蛇床子总香豆素(TCR)和蛇床子素是这一作用的有效成分。为进一步研究蛇床子的补肾壮阳作用,我们用醋酸氢化可的松复制肾阳虚模型大鼠,以蛇床子素和TCR及阳性对照药物给药,测定大鼠血浆皮质酮(B)、促肾上腺皮质

激素(ACTH)、肾素(PRA)、血管紧张素-Ⅱ(AT-Ⅱ)和醛固酮(ALD)的浓度,探讨蛇床子素和TCR对肾阳虚模型大鼠腺垂体—肾上腺皮质轴和肾素—血管紧张素—醛固酮系统的影响。

材料和方法

1 动物与分组 雄性Wistar大鼠54只,4月龄,体重200~250g,由第二军医大学实验动物中心提供。将大鼠随机分成5组:正常对照组(I组,10只),肾阳虚模型组(Ⅱ组,14只),蛇床子素组(Ⅲ组,10只),

* 国家自然科学基金资助课题 (No. 39500186)

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

TCR 组 (Ⅳ组, 10 只), 阳性药组 (Ⅴ组, 10 只)。

2 药物及制备 (1) 醋酸氢化可的松: 上海第九制药厂生产, 规格 125mg/ml, 每支 5ml, 批号 920604, 使用前用生理盐水稀释成 1mg/ml 的混悬液。(2) 蛇床子素和 TCR: 用改进文献^[3,4]方法从蛇床子中分得, 蛇床子素为单体成分, TCR 中香豆素成分的含量在 95% 以上。称取蛇床子素和 TCR 各 2.5g, 加入吐温 80 2ml, 研匀加水至 100ml 成混悬液, 浓度为 25mg/ml。(3) 阳性对照药物: 称取盐附子、肉桂、淫羊藿和肉苁蓉粉末各 50g, 用水 750ml 煎煮 3 次, 每次 2h, 将 3 次滤液合并, 浓缩至 100ml, 相当于生药 0.5g/ml。

3 模型复制和给药方法 Ⅰ组, 腹腔注射生理盐水 0.5ml/d, 同时用生理盐水 1ml/d 灌胃。Ⅱ组, 腹腔注射醋酸氢化可的松混悬液, 剂量为每天 1.5mg/100g 体重, 同时每日用生理盐水 1ml 灌胃。Ⅲ组、Ⅳ组和 Ⅴ组: 注射醋酸氢化可的松同 Ⅱ组, 同时分别用蛇床子素、TCR 和阳性对照药物灌胃, 剂量均为每天 0.5ml/100g 体重。连续给药 20 天, Ⅱ组出现明显的肾阳虚症状, 而 Ⅲ、Ⅳ和 Ⅴ组则未出现明显症状。为排除外来糖皮质激素类药物对大鼠血浆皮质酮测定的可能干扰, 从第 21 天开始, Ⅰ~Ⅴ组停止注射醋酸氢化可的松, Ⅰ组则停止注射生理盐水, 而 Ⅲ~Ⅴ组则继续给药 10 天, Ⅰ组和 Ⅱ组则继续用生理盐水灌胃 10 天。在

整个给药过程中, Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ组分别有 5、2、2、1 只大鼠死亡。

4 血浆 B、ACTH、PRA、AT-Ⅱ和 ALD 浓度的测定 实验第 31 天, 大鼠腹腔注射乌拉坦麻醉后, 颈动脉插管取血, 用放射免疫方法测定血浆 B、ACTH、PRA、AT-Ⅱ和 ALD 的浓度。ACTH 放射免疫盒为天津德普生物技术和产品有限公司产品, B 放射免疫盒由上海内分泌研究所提供, PRA、A-Ⅱ和 ALD 放射免疫盒为中国同位素公司北方免疫试剂研究所产品。测定方法按说明书操作。

5 统计学方法 采用 *t* 检验。

结 果

各组大鼠血浆 B、ACTH、PRA、AT-Ⅱ和 ALD 浓度的测定结果见附表。Ⅱ组和 Ⅰ组比较, B 和 ACTH 浓度显著降低 ($P < 0.01$), 说明肾阳虚模型大鼠血浆 B 和 ACTH 水平明显低于正常鼠。用药组 (Ⅲ、Ⅳ和 Ⅴ组) 与 Ⅱ组比较, B 和 ACTH 显著升高, 提示蛇床子素和 TCR 与阳性对照药物作用相同, 可以提高肾阳虚模型大鼠的 B 和 ACTH 水平。血浆 PRA、AT-Ⅱ和 ALD 模型组与其他 4 组比较, 均无显著性差异 ($P > 0.05$), 提示肾阳虚模型大鼠的肾素-血管紧张素-醛固酮系统未发生明显的功能变化。

附表 各组大鼠血浆 B、ACTH、PRA、AT-Ⅱ和 ALD 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	B(nmol/L)	ACTH(pg/ml)	PRA(ng/ml)	AT-Ⅱ(pg/ml)	ALD(pg/ml)
Ⅰ	10	220.08 ± 28.64*	134.22 ± 46.14*	27.32 ± 5.13	526.10 ± 79.34	353.81 ± 87.26
Ⅱ	9	119.45 ± 26.05	64.59 ± 23.83	26.68 ± 8.42	545.16 ± 95.47	400.12 ± 81.76
Ⅲ	8	180.58 ± 24.17*	112.49 ± 53.10*	25.59 ± 6.40	565.75 ± 107.91	359.90 ± 60.43
Ⅳ	8	182.10 ± 24.42*	105.80 ± 30.86*	30.63 ± 6.69	534.09 ± 98.25	373.39 ± 61.18
Ⅴ	9	197.45 ± 25.47*	120.41 ± 40.88*	28.40 ± 7.12	544.70 ± 89.48	385.41 ± 67.99

注: 与 Ⅱ组比较, * $P < 0.01$

讨 论

1 中医学中的“肾”和肾上腺皮质功能的关系长期以来为中西医结合研究所重视。临床研究发现肾阳虚患者的垂体前叶-肾上腺皮质轴处于功能低下和混乱状态, 糖皮质激素水平降低, 并推测肾阳虚患者的糖皮质激素水平下降是由于垂体前叶功能低下^[4,5]。实验研究也表明, 动物长期用大剂量糖皮质激素, 会由于糖皮质激素的反馈抑制作用而使肾上腺皮质功能受抑制, 使血浆糖皮质激素水平降低^[6]。本实验结果表明用醋酸氢化可的松复制的肾阳虚模型大鼠的血浆皮质酮降低, 通过直接测定血浆中的 ACTH 浓度表明肾阳虚模型大鼠垂体前叶分泌的 ACTH 浓度降低。从动物

实验上直接证明了肾阳虚模型大鼠血浆糖皮质激素水平的降低是由于垂体前叶功能受损所致。

2 本实验的结果说明蛇床子素和 TCR 可以拮抗醋酸氢化可的松对肾上腺皮质功能的反馈抑制作用, 而这种作用至少是通过腺垂体的。通过实验我们认为蛇床子素和 TCR 具有保护和增强腺垂体-肾上腺皮质轴功能的作用。因此, 蛇床子的补肾壮阳作用与其对腺垂体-肾上腺皮质轴功能的影响有关, 而其中的蛇床子素和 TCR 则为这一作用的有效成分。

3 国内对肾虚的研究中已注意到肾阳虚患者肾上腺皮质激素的减少主要是由于糖皮质激素的减少, 而盐皮质激素的变化不大^[7]。盐皮质激素以醛固酮为代表, 它不象糖皮质激素那样主要受垂体前叶分泌的

ACTH 的调节,而主要受肾素—血管紧张素系统的调节^[1]。从本实验的结果说明肾阳虚模型大鼠的肾素—血管紧张素—醛固酮系统未发生改变,而蛇床子素和 TCR 及阳性对照药物对这一系统也未发现有明显的作用。

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. 秦路平, 吴 煥, 周庆辉, 等. 蛇床子总香豆精与挥发油和水提物对肾阳虚大鼠血浆前列腺素和环核苷酸的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13 (2): 100—101.

3. 秦路平, 王洪斌, 张家庆, 等. 蛇床子素和蛇床子总香豆素对肾阳虚小鼠免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志 1995; 15 (9): 57—549.
4. 顾天爵. 肾阳虚病人中 17-羟类固醇排泄量的改变的观察. 中华内科杂志 1964; 12 (4): 307—309.
5. 上海第一医学院. 医用生物化学. 上册. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 573—580.
6. 牛建昭, 张 颖, 王志刚, 等. 绞股蓝总皂甙对肾上腺皮质改变的拮抗作用. 中国医药学报 1990; 5 (5): 37—39.
7. 施赛珠. 肾阳虚病人下丘脑、垂体、肾上腺皮质系统功能的观察. 上海中医药杂志 1978; (复刊号): 21—23.

(收稿: 1995—11—07 修回: 1996—06—30)

沙棘籽油治疗返流性食管炎临床观察*

张莲芳¹ 李长顺² 孙喜才² 马 瑜³

1991 年 10 月~1992 年 12 月, 我们用沙棘籽油 (OHR) 治疗返流性食管炎 80 例, 疗效满意, 报告如下。

临床资料 110 例患者均经胃镜和(或)病理检查而确诊。据临床表现及胃镜检查结果分为轻度: 胸骨后轻微灼热感, 内镜下可见散在点灶状红斑和脆性区, 累及食管周径 $<1/2$; 中度: 胸骨后灼热感明显, 伴疼痛, 内镜下见片状红斑, 脆性区和水肿大片融合; 重度: 胸骨后严重持久的灼热感和疼痛, 内镜下见粘膜广泛糜烂伴溃疡形成和渗血。随机分为治疗组及对照组。治疗组 80 例, 男 59 例, 女 21 例; 年龄 21~65 岁, 平均 43 岁; 病程 0.2~3.5 年, 平均 1.8 年; 病情分度: 轻度 42 例, 中度 30 例, 重度 8 例。对照组 30 例, 男 21 例, 女 9 例; 年龄 23~60 岁, 平均 41 岁; 病程 0.3~3.6 年, 平均 1.9 年。病情分度: 轻度 18 例, 中度 8 例, 重度 4 例。两组资料无显著差异, 有可比性。

治疗方法 治疗组采用陕西省秦永沙棘股份有限公司生产的沙棘籽油, 每毫升含生药 0.95g, 每次 5ml, 每日 3 次, 饭前 0.5h 口服, 重度患者晚睡前加服 1 次。对照组服用雷尼替丁 (白云东平制药厂生产, 批号 900411) 0.15g, 每日 2 次, 两组疗程均为 4 周。

观察方法 治疗前及治疗后每 3 天纪录 1 次临床症状及体征。每周查 1 次血、尿、粪常规, 疗程结束时做肝肾功能检查, 复查胃镜, 条件许可时做同位素返流试验。

结 果

1 疗效判断标准 痊愈: 主要症状全部消失, 内镜直视下病变部位炎症消失; 显效: 主要症状缓解, 内镜直视下病变部位炎症基本消失; 有效: 主要症状有所改善, 内镜直视下病变面积缩小 $1/2$ 以上; 无效: 主要症状无改善, 内镜直视下病变无变化或面积缩小不及 $1/2$ 。

2 临床疗效 治疗组和对照组痊愈分别为 24 例和 6 例; 显效分别为 36 例和 12 例, 有效分别为 14 例和 5 例, 无效分别为 6 例和 7 例, 总有效率分别为 92.5% 和 76.7%。经 t 检验治疗组疗效优于对照组 ($P<0.05$)。提示沙棘籽油治疗返流性食管炎疗效尚佳。

3 毒副作用 临床观察病例中检测肝、肾功能, 血、尿、粪常规均正常, 整个疗程中未发现明显的毒副作用。

讨 论 沙棘作为中药使用于临床可谓历史悠久, 沙棘籽油是从沙棘籽中提炼出来的一类天然植物油, 其药性温, 味酸微辛, 气味升少降多, 属阴, 入肝经、心包经和胃经, 它还富含人体多种氨基酸和微量元素, 具有增强人体抵抗力, 调节消化功能; 对炎症性疾病, 能提高创面中的碱性磷酸酶、脂肪酶和硫酸酶活性, 促进组织再生, 加速粘膜恢复。沙棘籽油能清除体内各种自由基, 改善病灶组织微循环, 对厌氧菌和幽门螺杆菌有明显抑制作用, 从而驱除病因, 达到治疗疾病的目的。

(收稿: 1995—06—21 修回: 1996—08—16)

* 本课题获陕西省教育委员会科学技术进步二等奖

1. 西安市红十字会医院 (西安 710054); 2. 西安医科大学第一临床医学院; 3. 陕西省社会科学院