

杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠的影响

曹国琼^{1,2,3}, 舒淇琳¹, 王梅¹, 葛秋平⁴, 吴金华⁴, 吴劲勇⁴, 徐剑^{1,2,3}, 张永萍^{1,2,3*}
(1. 贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025;
3. 贵州中药炮制与制剂工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025; 4. 贵阳德昌祥药业有限公司, 贵州 贵阳 550002)

摘要: 目的 研究杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠的影响。方法 采用灌胃复方利血平片和甲状腺片的方法制备肾阴虚模型, 测定小鼠体温, 痛阈值, 力竭游泳时间, 血清甲状腺原氨酸 (T3)、甲状腺素 (T4)、环磷酸鸟苷 (cGMP)、环磷酸腺苷 (cAMP)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促肾上腺皮质素释放激素 (CRH)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素 6 (IL-6)、还原性谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 水平, 乳酸脱氢酶 (LDH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 肝组织 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+} \text{-Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性。结果 与空白组比较, 模型组小鼠体质量、胸腺指数、脾脏指数、痛阈值、力竭游泳时间、血清 cGMP、GSH 水平和 LDH、SOD 活性降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 T3、T4、cAMP、ACTH、CRH、IFN- γ 、IL-6、MDA 水平升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肝组织 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+} \text{-Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, 杜仲补天素丸组小鼠胸腺指数、脾脏指数、痛阈值、力竭游泳时间增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 cGMP、GSH 水平和 LDH、SOD 活性升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 T3、T4、cAMP、ACTH、CRH、IFN- γ 、IL-6、MDA 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) 及肝组织 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+} \text{-Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 杜仲补天素丸能够改善肾阴虚小鼠的基础代谢起到抗疲劳作用, 调节甲亢型肾阴虚小鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴功能, 改善免疫功能。

关键词: 杜仲补天素丸; 肾阴虚; 能量代谢; 抗疲劳; 内分泌

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)04-1347-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.04.046

中医认为, 肾为生命之本源, 即先天之本, 肾藏精, 与机体的生长发育、衰老和生殖密切相关^[1]。肾阴虚是由于肾阴不足, 失于滋养, 虚热内扰所表现的证候, 临床以腰膝酸痛、失眠多梦、潮热盗汗、遗精早泄为主要表现^[2]。杜仲补天素丸由杜仲、山茱萸、菟丝子、淫羊藿等 25 味中草药制成的复方制剂, 主要作用温肾养心、壮腰安神, 临床上用于腰脊酸软、夜多小便、神经衰弱等^[3-4]。现代药理学研究表明, 山茱萸中没食子酸具有抗炎、抗氧化、调节内分泌的药理作用^[5-6]; 菟丝子所含金丝桃苷具有抗疲劳^[7]、增强机体免疫功能^[8]的作用; 牡丹皮代表性成分丹皮酚具有镇静催眠、保护神经及抗炎镇痛的作用^[9]; 甘草中的甘草苷能有效抑制酪氨酸酶活性, 同时具有抗氧化、抗疲劳和亚硝酸盐清除能力, 可保护神经和心脏^[10-12]; 淫羊藿中淫羊藿苷具有调节内分泌、抗疲劳、抗骨质疏松的作用^[13-16]; 绿原酸存在于金银花等植物中, 具有调节内分泌、抗氧化和抗感染等作用^[17-18]; 肉苁蓉中主要有效成分毛蕊花糖苷、多糖具有增强免疫调节功能、保护神经系统、

抗疲劳以及补肾壮阳的作用^[19-20]。本研究通过探讨杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠抗疲劳、能量代谢及内分泌的影响, 以期为杜仲补天素丸的合理应用提供参考。

1 材料

1.1 动物 SPF 级健康雄性昆明小鼠 96 只, 体质量 (20±2) g, 购自长沙市天勤生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0014], 饲养于动物实验室, 温度 20~25 ℃, 笼内保持清洁卫生, 实验过程中给予普通饲料, 自由饮水。动物实验经贵州中医药大学动物实验福利伦理审查委员会批准 (伦理号 20210015)。

1.2 药物 杜仲补天素丸 (贵阳德昌祥药业有限公司, 批号 11019006); 六味地黄丸 (仲景宛西制药股份有限公司, 批号 200437); 甲状腺片 (山东仁和制药有限公司, 批号 014190103); 复方利血平片 (亚宝药业集团股份有限公司, 批号 191030)。

1.3 试剂 乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA)、还原性谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒

收稿日期: 2023-01-25

基金项目: 贵州省科技支撑项目 (黔科合支撑〔2020〕4Y091号); 贵州省教育厅项目 (黔教技〔2022〕022号); 贵州省科技计划项目 (黔科合中引地〔2023〕006); 贵州省高层次创新型人才 (黔科合平台人才-GCC〔2023〕037); 贵州省 (第六批) 高层次创新型人才 (“千”层次) (黔委人领办发〔2022〕3号)

作者简介: 曹国琼 (1986—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效及其物质基础。E-mail: cgqxch1986@126.com

*通信作者: 张永萍 (1965—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药、民族药新制剂与新剂型。E-mail: zgygpg@126.com

(批号 20201119、20201202、20201202、20201202，南京建成生物工程研究所)；甲状腺素 (T4)、三碘甲状腺原氨酸 (T3)、环磷酸鸟苷 (cGMP)、环磷酸腺苷 (cAMP) 酶联免疫试剂盒和促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、白细胞介素 6 (IL-6)，干扰素 γ (IFN- γ) 试剂盒 (批号 202011、202011、202011、202011、202012、202012、202012，江苏晶美生物科技有限公司)。

1.4 仪器 超声波清洗机 (型号 SB-4200D，宁波新艺超声设备有限公司)；电子天平 (型号 JM-A10002，诸暨市超泽衡器设备有限公司)；电子分析天平 (型号 FA2204W，上海青海仪器有限公司)；数显恒温水浴锅 (型号 DRHH-S4，上海双捷实验设备有限公司)；电热鼓风干燥箱 (型号 101-3AB，天津市泰斯特仪器有限公司)；MULTISKANSKY 酶标仪 (型号 1530，美国赛默飞世尔科技公司)；离心机 (型号 TGL-16B，上海安亭科学仪器厂)；超低温保存箱 (型号 DW-86L626，青岛海尔特种电器有限公司)；真空干燥箱 (型号 DZ-28BCIV，天津市泰斯特仪器有限公司)；体温计 (成都海派环保科技有限公司)。

2 方法

2.1 分组及给药 96 只鼠适应性饲养 7 d 后，随机分为空白组、模型组、阳性组 (六味地黄丸 0.72 g/kg，剂量分别根据临床等效剂量设置) 和杜仲补天素丸低、中、高剂量组 (0.55、1.1、2.2 g/kg，剂量分别根据临床等效剂量的 0.5、1、2 倍设置)，每组 16 只。每天上午给予空白组和模型组小鼠蒸馏水，其余各组小鼠给予相应药物，灌胃体积均为 0.1 mL/10 g，连续 14 d。

2.2 造模 参考文献 [4, 21] 方法并加以改进，制备肾阴虚证小鼠模型。从给药第 1 天开始，每天下午给予空白组小鼠蒸馏水，各肾阴虚模型组小鼠灌胃甲状腺片 (150 g/kg) 和复方利血平片 (0.5 g/kg)，灌胃体积均为 0.1 mL/10 g，每天 1 次，共 14 d。

2.3 指标检测

2.3.1 体质量和摄食量 分别于给药第 1、7、14 天称量小鼠体质量和每周进食饲料量，记录两者变化。

2.3.2 体温 末次给药 1 h 后，通过体温计在距小鼠肛门约 1 cm 处测定其表面温度，记录相关变化并分析其情况。

2.3.3 痛阈值 测量体温后，将各组小鼠尾巴下部垂直浸没于 (55±0.5)℃ 恒温水浴锅中，采用秒表进行计时，以尾缩出水面的潜伏期为痛阈值，限时 30 s，超出 30 s 视为 30 s。

2.3.4 力竭游泳时间 检测痛阈值后，对小鼠实施负重力竭游泳，在其尾根部载重其体质量 5% 的螺帽，然后放进约 35 cm 深度、(20±5)℃ 温度的游泳桶中 (切忌其尾巴碰到底部)，力竭判别标准为小鼠沉下水底后超出 9 s 不能回到水面。计时结束后立即把小鼠捞起，吹风机吹干其毛发。

2.3.5 样本取材 小鼠力竭游泳实验结束后摘眼球取血，3 000 r/min 离心 15 min，收集血清，于 -80 ℃ 冰箱中保存。

再立即取肝脏，称定质量，0.9% 氯化钠溶液冲洗干净后滤纸吸干，放入冻存管，于 -80 ℃ 冰箱中保存，另取脾脏、胸腺、肾脏，同法处理，计算脏器指数。

2.3.6 肝组织能量代谢酶活性 取各组小鼠肝组织适量，称定质量，剪碎，加适量生理盐水制成 10% 肝组织溶液，匀浆，3 000 r/min 离心 20 min，吸取上清液，紫外分光光度法检测 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+} \text{-Mg}^{2+}$ -ATP 酶吸光度，考马斯亮蓝法测定蛋白含量，按照试剂盒说明书检测 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+} \text{-Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性。

2.3.7 血清生化指标 按照相关检测试剂盒说明书检测小鼠血清 T4、T3、cGMP、cAMP、IFN- γ 、IL-6、ACTH、CRH、GSH、MDA 水平和 LDH、SOD 活性。

2.4 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析，方差齐时采用最小显著性法 (LSD)，方差不齐时采用 Dunnett's 法，以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠体质量的影响 与空白组比较，模型组小鼠体质量在造模第 7、14 天降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，杜仲补天素丸低、中剂量组在给药过程中体质量虽然有增长，但差异不显著 ($P>0.05$)，阳性组和杜仲补天素丸高剂量组小鼠体质量在造模第 7、14 天增加 ($P<0.05$)，见表 1。

表 1 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠体质量的影响 (g, $\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	造模前	第 7 天	第 14 天
空白组	22.70±1.17	35.44±1.12	38.60±1.80
模型组	20.34±2.17	31.34±2.10*	34.15±2.62*
阳性组	22.40±1.28	34.23±2.37#	37.40±3.15#
杜仲补天素丸低剂量组	21.41±0.90	32.98±3.17	35.78±2.86
杜仲补天素丸中剂量组	22.33±0.98	32.02±3.51	35.97±2.97
杜仲补天素丸高剂量组	21.72±0.91	33.27±1.11#	36.87±1.24#

注：与空白组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

3.2 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠摄食量的影响 各组小鼠摄食量差异不显著 ($P>0.05$)，说明杜仲补天素丸对其影响不大，见表 2。

表 2 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠摄食量的影响 (g/d, $\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	造模前	第 7 天	第 14 天
空白组	5.63±0.22	5.87±0.35	6.01±0.32
模型组	6.00±0.45	5.69±0.24	5.89±0.24
阳性组	5.71±0.34	5.67±0.32	6.07±0.41
杜仲补天素丸低剂量组	5.92±0.39	5.87±0.37	6.01±0.34
杜仲补天素丸中剂量组	5.87±0.54	5.91±0.41	5.98±0.21
杜仲补天素丸高剂量组	6.08±0.13	5.85±0.24	6.12±0.37

3.3 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠脏器指数的影响 与空白组比较，模型组小鼠胸腺、脾脏指数降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠胸腺、脾脏指数升高 ($P<0.05$)，见表 3。

表3 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠脏器指数的影响 (mg/g, $\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	肝脏指数	肾脏指数	胸腺指数	脾脏指数
空白组	38.6±6.3	13.5±1.3	2.6±0.6	3.5±0.6
模型组	40.4±3.1	13.2±1.0	1.9±0.6*	2.5±0.4*
阳性组	40.9±2.7	12.8±0.7	2.6±0.8#	2.8±0.4#
杜仲补天素丸低剂量组	40.5±2.4	13.0±0.7	2.6±0.8#	2.8±0.4#
杜仲补天素丸中剂量组	40.1±3.8	13.0±0.9	2.6±0.1#	2.7±0.5#
杜仲补天素丸高剂量组	40.0±4.1	13.3±1.4	2.6±0.7#	3.3±0.8#

注: 与空白组比较, *P<0.05; 与模型组比较, #P<0.05。

3.4 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠体温、痛阈值、力竭游泳时间的影响 与空白组比较, 模型组小鼠体温升高 (P<0.05), 痛阈值和力竭游泳时间降低 (P<0.05); 与模型组

比较, 阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠体温降低 (P<0.05), 痛阈值和力竭游泳时间增加 (P<0.05, P<0.01), 见表4。

表4 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠体温、痛阈值、力竭游泳时间的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	体温/℃	痛阈值/s	力竭游泳时间/min
空白组	28.16±0.85	5.10±2.60	5.03±0.24
模型组	30.33±1.37*	3.40±1.07*	4.41±0.14*
阳性组	28.82±1.29#	5.33±1.58#	8.45±0.13##
杜仲补天素丸低剂量组	28.74±1.39#	5.13±1.88#	7.51±0.31##
杜仲补天素丸中剂量组	28.74±1.52#	5.44±2.01#	7.42±0.34##
杜仲补天素丸高剂量组	29.11±0.94#	5.50±1.65#	9.03±0.30##

注: 与空白组比较, *P<0.05; 与模型组比较, #P<0.05, ##P<0.01。

3.5 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠甲状腺功能的影响 与空白组比较, 模型组小鼠血清 T3、T4 水平升高 (P<0.05, P<0.01); 与模型组比较, 阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠血清 T3、T4 水平降低 (P<0.05, P<0.01), 见表5。

表5 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠血清 T3、T4 水平的影响 (pmol/L, $\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	T3	T4
空白组	7.49±1.34	188.05±10.81
模型组	11.45±1.07**	218.60±17.66*
阳性组	7.90±1.30##	186.99±10.50#
杜仲补天素丸低剂量组	7.23±1.52##	180.34±16.34#
杜仲补天素丸中剂量组	6.87±1.03##	182.66±18.65#
杜仲补天素丸高剂量组	7.46±1.94##	183.24±15.02#

注: 与空白组比较, *P<0.05, **P<0.01; 与模型组比较, #P<0.05, ##P<0.01。

3.6 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠血清环核苷酸水平的影响 与空白组比较, 模型组小鼠血清 cGMP 水平降低 (P<0.05), cAMP 水平升高 (P<0.01); 与模型组比较, 阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠血清 cGMP 水平升高 (P<0.05), cAMP 水平降低 (P<0.05), 见表6。

3.7 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠肝组织 Na^+-K^+ -ATP 酶和 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性的影响 与空白组比较, 模型组 Na^+-K^+ -ATP 酶和 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性升高 (P<0.05, P<0.01); 与模型组比较, 阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠 Na^+-K^+ -ATP 酶和 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性降低 (P<0.05, P<0.01), 见表7。

表6 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠血清环核苷酸水平的影响 (nmol/L, $\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	cGMP	cAMP
空白组	1.56±0.12	7.28±0.09
模型组	1.09±0.17*	8.96±0.21**
阳性组	1.52±0.16#	7.03±0.15#
杜仲补天素丸低剂量组	1.53±0.11#	7.17±0.14#
杜仲补天素丸中剂量组	1.57±0.19#	7.21±0.11#
杜仲补天素丸高剂量组	1.58±0.15#	7.29±0.13#

注: 与空白组比较, *P<0.05, **P<0.01; 与模型组比较, #P<0.05。

表7 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠肝组织 Na^+-K^+ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性的影响 (U/mg, $\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	Na^+-K^+ -ATP 酶	$\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶
空白组	5.66±1.12	9.58±1.33
模型组	12.44±2.04**	11.67±1.51*
阳性组	7.24±2.11##	9.11±1.76#
杜仲补天素丸低剂量组	8.69±2.03##	9.87±1.97#
杜仲补天素丸中剂量组	8.46±1.81##	9.47±1.72#
杜仲补天素丸高剂量组	7.67±2.05##	9.28±1.56#

注: 与空白组比较, *P<0.05, **P<0.01; 与模型组比较, #P<0.05, ##P<0.01。

3.8 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠血清 CRH、ACTH、IL-6、IFN-γ 水平的影响 与空白组比较, 模型组小鼠血清 CRH、ACTH、IL-6、IFN-γ 水平升高 (P<0.01); 与模型组比较, 阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠血清 CRH、ACTH、IL-6、IFN-γ 水平降低 (P<0.01), 见表8。

表8 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠CRH、ACTH、IL-6、IFN-γ水平的影响 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	CRH	ACTH	IL-6	IFN-γ
空白组	25.15±4.48	27.97±3.42	32.91±2.96	32.92±2.96
模型组	36.34±7.76**	41.17±6.68**	41.29±4.01**	55.10±9.51**
阳性组	22.98±3.78##	25.96±2.18##	29.62±3.98##	39.63±3.98##
杜仲补天素丸低剂量组	27.37±5.78##	28.76±3.47##	29.74±5.01##	31.97±3.58##
杜仲补天素丸中剂量组	25.74±6.06##	28.02±3.83##	28.78±4.95##	27.79±4.95##
杜仲补天素丸高剂量组	26.77±8.73##	29.67±2.80##	30.09±2.15##	35.29±4.09##

注: 与空白组比较, ** P<0.01; 与模型组比较, ## P<0.01。

3.9 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠氧化应激水平的影响 与空白组比较, 模型组小鼠血清 GSH 水平和 LDH、SOD 活性降低 (P<0.05, P<0.01), MDA 水平升高 (P<0.01); 与

模型组比较, 阳性组和杜仲补天素丸各剂量组小鼠血清 GSH 水平和 LDH、SOD 活性升高 (P<0.05, P<0.01), MDA 水平降低 (P<0.01), 见表 9。

表9 杜仲补天素丸对肾阴虚小鼠血清GSH、MDA水平和LDH、SOD活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	LDH/(U·L ⁻¹)	GSH/(μmol·L ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
空白组	1 658.55±353.86	9.83±1.79	56.05±14.86	15.56±1.12
模型组	737.60±344.88**	6.52±0.85*	38.88±15.78*	26.91±3.81**
阳性组	1 054.73±136.58#	9.63±2.21#	52.90±15.41#	19.01±5.40##
杜仲补天素丸低剂量组	1 103.21±243.51##	9.24±1.34#	51.67±11.87#	19.76±4.21##
杜仲补天素丸中剂量组	1 418.21±271.16##	9.89±1.67#	55.01±10.40#	18.19±3.51##
杜仲补天素丸高剂量组	1 361.13±238.60##	9.31±1.11#	51.98±15.21#	20.75±5.75##

注: 与空白组比较, * P<0.05, ** P<0.01; 与模型组比较, # P<0.05, ## P<0.01。

4 讨论

杜仲补天素制剂具有温肾养心、壮腰安神功能, 其片剂和胶囊剂在改善生殖障碍方面的大量研究表明, 杜仲补天素制剂对生殖障碍有改善作用^[21-25]。杜仲补天素制剂方中熟地黄、女贞子、山茱萸、枸杞等药物具有补肾阴的作用, 但目前并未见杜仲补天素制剂对肾阴虚治疗方面的相关研究。本研究以杜仲补天素丸为研究对象, 制备肾阴虚动物模型, 探讨杜仲补天素丸对肾阴虚的改善作用, 明确其补肾阴的疗效。

研究表明甲状腺素加复方利血平所致的肾阴虚动物模型, 表现出体温升高, 痛阈值降低, 激素水平紊乱, 能量代谢水平异常等症状^[26-28]。甲状腺激素是调节机体能量代谢的重要物质, 在体内促进物质代谢, 增加耗氧量, 使产热增加^[29]。当大量外源性甲状腺激素刺激机体时, 通过与特异性受体结合, 使代谢酶活性或数量增加, 单位时间内的能量代谢速率增大, 短时间内会提高机体的运动能力, 但运动时间过长时导致疲劳的产生^[27]。本实验结果表明, 杜仲补天素丸对体温和力竭游泳时间具有明显的改善作用。甲状腺功能亢进时能提高机体的基础代谢率, 肝脏是人体内重要的能量代谢器官, 甲状腺素造成阴虚模型肝组织中Na⁺-K⁺-ATP 酶和Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性升高^[30]。本实验结果表明, 阳性药六味地黄丸与杜仲补天素丸均能降低肾阴虚小鼠肝组织Na⁺-K⁺-ATP 酶和Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活性。甲状腺功能紊乱时, 机体血清中T3、T4水平升高^[31], 本研究发现阳性药六味地黄丸与杜仲补天素丸均能降低血清T3、T4水平。甲亢状态与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)有关, HPA是神经内分泌环, 参与控制应激反应, 并调节许多身体活动, 如免疫系统、能量贮存和消耗等^[32]。本研究发现, 模型组小鼠CRH、ACTH水平升高, 提示甲亢型

肾阴虚小鼠存在HPA轴功能紊乱, 阳性药六味地黄丸与杜仲补天素丸均能降低CRH、ACTH水平, 改善HPA轴功能。与正常组比较, 模型组脾脏指数、胸腺指数降低, IL-6、IFN-γ水平升高, 阳性药六味地黄丸与杜仲补天素丸能升高脾脏指数、胸腺指数, 降低IL-6、IFN-γ水平, 改善肾阴虚小鼠的免疫功能。有研究表明肾阴虚状态的改善与氧化应激有关^[33]; 另有研究发现肾阴虚小鼠血清LDH、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性低于正常组, MDA水平高于正常组^[27,34]。本实验结果表明, 肾阴虚小鼠血清氧化应激指标MDA水平升高, GSH水平和LDH、SOD活性降低, 而杜仲补天素丸可降低MDA水平, 升高GSH水平和LDH、SOD活性, 具有抗氧化应激作用, 但是杜仲补天素丸改善肾阴虚小鼠神经内分泌网络(下丘脑-垂体-靶腺免疫轴)作用机制是否与抗氧化有关还需要进一步研究。

综上所述, 杜仲补天素丸能够改善肾阴虚小鼠的阴虚状态, 降低能量代谢酶活性, 具有抗疲劳、增加机体运动耐受能力的作用, 也能调节甲亢型肾阴虚小鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴和甲状腺轴功能, 还可以影响免疫器官进而调节免疫功能, 对内分泌的改善起着一定作用。

参考文献:

- [1] 林也, 张婷, 李鑫, 等. 肾虚证动物模型研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 136-139.
- [2] 黄文慧, 张莉莉, 郭伊霖, 等. 肾阴虚证模型的构建及实验研究进展 [J]. 中国药业, 2017, 26(10): 1-7.
- [3] 刘敏, 曹国琼, 张仕林, 等. 杜仲补天素丸的HPLC指纹图谱建立、化学模式识别分析及含量测定 [J]. 中国药房, 2021, 32(8): 961-966.

- [4] 单增福, 陈燕, 赵莹莹, 等. 杜仲补天素胶囊对雄性小鼠生育力的影响[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(5): 457-463.
- [5] 左晓霜. 余甘子中没食子酸对高糖诱导胰岛 β 细胞凋亡的机制研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [6] 高雅, 李骅, 王四旺, 等. 没食子酸的药理作用及其药物代谢动力学研究进展[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(4): 435-438.
- [7] 郑传痴, 杨艳, 韦余, 等. 金丝桃苷对小鼠的抗疲劳作用及机制研究[J]. 食品工业科技, 2021, 42(23): 350-355.
- [8] 林萍, 易宏伟, 张斐. 金丝桃苷药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2012, 14(10): 23-26.
- [9] 杨进明, 陈根强, 田月娥, 等. 丹皮酚类化合物及其生物活性研究进展[J]. 化学通报, 2021, 84(8): 776-786.
- [10] 楚丽雅, 田维忠, 邵红英, 等. 甘草的抗疲劳作用研究[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(9): 127.
- [11] 苏国林, 刘刚, 刘育辰, 等. 甘草苷的提取纯化方法和药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2011, 13(10): 48-51.
- [12] 董怡. 光果甘草叶黄酮的分离纯化、活性研究及应用[D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [13] 贾方, 王秋月, 李雪, 等. 淫羊藿苷抗肿瘤的免疫调节作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 195-198.
- [14] 罗则华, 杜倩, 奚鑫, 等. 基于网络药理学的淫羊藿抗疲劳作用机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(11): 2997-3004.
- [15] 蒋俊, 崔莉, 孙娥, 等. 基于淫羊藿黄酮类化合物的体内代谢阐述其抗骨质疏松药效物质基础[J]. 中草药, 2014, 45(5): 721-729.
- [16] 李嘉骏, 夏天, 刘佳敏, 等. 淫羊藿苷调控成骨信号相关通路治疗激素性股骨头缺血性坏死的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5): 780-785.
- [17] 刘静慧, 李冲, 徐美利, 等. 不同水平绿原酸对肉兔生长性能、抗氧化性能和肝脏微观结构的影响[J]. 畜牧与兽医, 2021, 53(9): 21-26.
- [18] 王稣婧. 绿原酸对LPS诱导小鼠肠上皮损伤的保护机制研究[D]. 杭州: 浙江工商大学, 2020.
- [19] 隋家宁, 李芳婵, 郭勇秀, 等. 肉苁蓉化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1): 191-196.
- [20] 唐永富. 车前子毛蕊花苷类对树突状细胞表型和功能的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [21] 赵罗娜, 刘明, 张永萍, 等. 杜仲补天素片对雄性动物促生育作用的研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3419-3424.
- [22] 王梦梦, 克迎迎, 李亚格, 等. 杜仲补天素胶囊改善环磷酰胺诱导的小鼠生精障碍研究[J]. 中草药, 2019, 50(11): 2625-2631.
- [23] 阚玉璇, 曾梦楠, 张贝贝, 等. 杜仲补天素胶囊对己烯雌酚诱导雄性小鼠生精障碍的实验研究[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2445-2451.
- [24] 李本科, 曾梦楠, 张贝贝, 等. 杜仲补天素胶囊对雷公藤多苷所致雄性大鼠生殖障碍干预作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 100-105.
- [25] 王慧慧, 张莉, 徐瑞豪, 等. 杜仲补天素胶囊对白消安诱导的生精障碍小鼠的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 169-178.
- [26] 侯燕, 费文婷, 王玉杰, 等. 霍山石斛对肾阴虚小鼠抗疲劳及能量代谢的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(12): 995-1001.
- [27] 侯燕, 王林元, 乐娜, 等. 霍山石斛不同提取物对肾阴虚证、肾阳虚证小鼠抗疲劳作用及物质基础研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 1039-1044.
- [28] 黄江荣, 李祥华, 张家均, 等. 六味地黄丸对甲状腺功能亢进肾阴虚型小鼠cAMP、cGMP含量和Na⁺、K⁺-ATP酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 1-3.
- [29] 郭一帆, 陈佩杰, 肖卫华. 甲状腺激素对骨骼肌功能的调控及其机制[J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(8): 649-652.
- [30] 李晗, 高云航, 宋玲, 等. 龟苓膏对阴虚火旺模型大鼠的滋阴泻火作用研究[J]. 广西中医药大学学报, 2022, 25(5): 4-9.
- [31] 董连. FT3、FT4、TSH与T3、T4联检评价甲状腺功能的临床意义[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(3): 701-704.
- [32] 李越峰, 李东辉, 吴红伟, 等. 突发疫情所致创伤后应激障碍相关信号通路研究进展[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2825-2829.
- [33] 吴国学, 李玉洁, 龚曼. 左归丸降低肾阴虚大鼠血清cAMP/cGMP比值与其抗氧化作用的关联性研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2831-2835.
- [34] 侯燕, 周雪, 乐娜, 等. 霍山石斛对肾阴虚小鼠血清IL-2、IL-6及抗氧化作用的实验研究[J]. 世界中医, 2019, 14(2): 340-344.