

四子种王胶囊药效学考察

闫国强 陈淑兰 王旭初 董晶晶

(河北省沧州市中西医结合医院, 河北省沧州市黄河西路 31 号, 061001)

摘要 目的:研究四子种王胶囊的药效学作用,为临床应用提供理论依据。方法:分别进行了 4 个大鼠实验,观察对其生育能力影响、性器官重量影响、抗疲劳能力及低温存活能力影响。结果:实验发现幼年大鼠睾丸曲细精管内精子数目明显增多,并使雌性大鼠妊娠率显著提高;能显著增加去势大鼠附性腺器官包皮腺、精液囊 + 前列腺指数;明显延长阳虚小鼠耐疲劳游泳时间,提高阳虚小鼠低温存活能力。结论:四子种王胶囊可提高精子数量及其成活率。

关键词 @ 四子种王胶囊;精子成活率;耐疲劳

Pharmacodynamic Analysis of Sizi Zhongwang Capsule

Yan Guoqiang, Chen Shulan, Wang Xuchu, et al.

(Cangzhou Integrative Chinese and Western Medicine Hospital, Add.: No. 31, Huanghe West Road, Cangzhou, Hebei Province, Post code: 061001)

Abstract Objective: To investigate pharmacodynamic effect of Sizi Zhongwang Capsule in order to provide theoretical basis for clinical application. **Methods:** Four experiments with rats were carried out separately. The influences on rats' fertility, weight of reproductive organs, anti-fatigue capability and survival capability at low temperature were observed. **Results:** The following was observed: obvious increase of semen in contorted seminiferous tubules, increased pregnancy rate of female rats, improvement of functions of preputial gland, samensblase and prostate in castrated rats, swimming time increase in yang deficient mice, improved survival rate of yang deficient mice at low temperature. **Conclusion:** Sizi Zhongwang Capsule can significantly increase survival rate and number of semen.

Key Words Sizi Zhongwang Capsule; Semen survival rate; Fatigue resistant

四子种王胶囊是我院中药制剂室研制的中药复方制剂,具有温阳益阴,补肾填精的功效,用于肾阳不足,阴精亏少,精冷虚弱,阳痿遗精,用于治疗男性不育症,精子数量少,活动力弱,成活率低,获得了较好的临床

疗效。我们设计四子种王胶囊对幼年大鼠睾丸曲细精管内精子数量影响的实验,雌性大鼠妊娠率影响的实验,以及观察去势大鼠附性腺器官包皮腺、精液囊 + 前列腺指数,对阳虚小鼠耐疲劳游泳时间,低温存活能力

显减轻心肌缺血再灌注损伤的心肌线粒体肿胀^[4];丹参可稳定线粒体膜性结构^[5],同时有人认为可抑制 Ca^{2+} 大量内流、减少心肌细胞内钙超载有关^[6]。川芎嗪具抗氧自由基作用^[7-10],黄芪所含黄芪皂苷保护心肌细胞超微结构特别是线粒体结构^[11-13]。据此,桑仙降压颗粒的保护心肌超微结构机制不仅仅与其降压有关,还可能与其抗氧自由基、从而减轻心肌细胞的损害有一定关联。但由于桑仙降压颗粒药味较多,成分复杂,其单体之间是否存在叠加或削弱效应尚不明确,对 SHR 心脏超微结构确切的保护机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 张蕴慧. 桑仙降压颗粒对高血压病患者血压和内皮功能的影响[J]. 中国中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(9): 497-498.
- [2] 李海英, 佟长青, 李国强. 高血压性心肌肥大大鼠心肌超微结构的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(11): 1140-1142.
- [3] 吴庚华, 朱永泽, 吴洪海. 自发性高血压大鼠右心房间肌细胞超微结构的观察[J]. 实用临床医药杂志, 2004, 8(3): 45-48.
- [4] 王维新, 解士胜, 陈元恒, 等. 体外循环心脏手术期间降钙素基因相关肽的变化. 中华胸心血管外科杂志, 1998, 14(6): 345-347.

- [5] 洪昌孙, 平龙, 朱晓梅, 等. 不同治则治法对大鼠心肌缺血再灌注损伤的心肌超微结构和 Ca^{2+} 分布的比较研究[J]. 上海医学, 1997, 20(5): 267-268.
- [6] 赵国昌, 张国义, 王孝铭. 丹参对急性心肌缺血时脂质过氧化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1987, 3(4): 1197.
- [7] 秦志丰, 魏晓, 魏品康. 益心饮对柯萨奇 B3 病毒性心肌炎小鼠心肌组织病理及超微结构的保护作用. 成都中医药大学学报, 2006, 29(1): 44-46.
- [8] 高志平. 川芎与人参或丹参配伍对培养乳鼠心肌细胞 45Ca 内流的影响. 中国药理学通报, 1987, 3: 365.
- [9] 汤必娥, 徐庆, 宋丽华. 川芎嗪预处理对缺血再灌注离体大鼠心脏的保护作用[J]. 中国中医急症, 2005, 14(10): 993-1023.
- [10] 王万铁, 许正介, 林丽娜, 等. 川芎嗪对实验性缺血——再灌注损伤心肌能量代谢的干预[J]. 中国急救医学, 2003, 23(3): 129-130.
- [11] 马静, 王宗仁, 龙钢, 等. 黄芪丹参复方制剂对大鼠心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(7): 55-58.
- [12] 王滨, 姜博仁, 周苏宁. 黄芪防治心血管疾病的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(2): 162-164.
- [13] 张金良, 贾连旺, 杜永远. 黄芪注射液对老年 CHF 心功能与血液流变学的影响[J]. 实用老年病学, 2003, 17(4): 192-194.

(2012-01-04 收稿)

的观察, 以期为四子种王胶囊的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂 四子种王胶囊(0.5g/粒, 2.79g 生药/g 干粉, 河北省沧州中西医结合医院提供, 批号 20041119)由淫羊藿、鹿角胶、韭菜子、肉苁蓉、熟地黄、枸杞子、菟丝子等药材组成, 临用前将胶囊去壳, 内容物用纯水配成混悬液; 五子衍宗丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂, 批号 4030099); 氢化可的松注射液(山西晋新双鹤药业有限责任公司, 批号 200202144)。

1.2 仪器 JA3003 电子天平, 上海天平仪器厂; 海尔电冰箱。

1.3 动物 SD 大鼠, 雌雄兼用, 体重 60 ~ 70g, 由河北省实验动物中心提供, 许可证号为 SCXK(冀)2003-1-003; 昆明种小鼠, 雄性, 体重 18 ~ 20g, 由河北省实验动物中心提供, 许可证号为 SCXK(冀)2003-1-003; 动物饲料亦由该中心提供。

2 方法

2.1 幼年雄性大鼠生育能力的影响实验 将雄性大鼠, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组、四子种王胶囊小剂量组(0.45g · kg⁻¹, 相当于人临床用量的 3.5 倍)、四子种王胶囊中剂量组(0.9g · kg⁻¹, 相当于人临床用量的 7 倍)、四子种王胶囊大剂量组(1.8g · kg⁻¹, 相当于人临床用量的 14 倍)及阳性药五子衍宗丸组(2.8g/kg, 相当于人临床用量的 14 倍)。各组每日灌胃给药(水)1 次, 容量为 1mL/100g 体重, 连续 28d, 末次给药后与雌鼠合笼(1:2), 5d 后取出雌鼠, 分别观察交配后雌鼠是否妊娠, 以雌鼠妊娠百分率表示雄鼠生育能力, 处死雄鼠, 取一侧附睾放入 5mL 生理盐水中剪碎, 研过 80 目铜筛。取 0.5mL 混悬液加入 0.5mL 精子稀释液, 用血球计数板计数各组大鼠精子数。

2.2 去势雄鼠附性器官重量的影响实验 将大鼠在乙醚麻醉下, 消毒阴囊皮肤, 摘除阴囊皮肤, 摘除双侧睾丸, 术后, 肌注青霉素 G 钾 2 万 U/kg, 手术 3d 后, 将 50 只去势大鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为去势模型组、四子种王胶囊小剂量组(0.45g · kg⁻¹), 四子种王胶囊中剂量组(0.9g · kg⁻¹), 四子种王胶囊大剂量组(1.8g · kg⁻¹)及阳性药五子衍宗丸组(2.8g · kg⁻¹)。另取 10 只正常大鼠为空白对照组。各组大鼠均灌胃给药(水), 容量为 1mL/100g 体重, 每日 1 次, 连续 28d, 末次给药后 2h, 处死动物, 分取包皮腺、前列腺及精液囊, 称其湿重, 并计算包皮腺指数、精液囊 +

前列腺指数^[1]。

2.3 阳虚小鼠抗疲劳能力 将 60 只小鼠随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为正常对照组、阳虚模型组、四子种王胶囊小剂量组(0.6g · kg⁻¹)、四子种王胶囊中剂量组(1.2g · kg⁻¹)、四子种王胶囊大剂量组(2.4g · kg⁻¹)及阳性药五子衍宗丸组(3.6g · kg⁻¹), 各组每日灌胃给药(水)1 次, 容量为 0.2mL/10g 体重, 连续给药 7d, 同时肌注氢化可的松 0.75mg/只(正常对照组除外), 末次给药后 1h, 进行游泳试验, 试验时, 分别将小鼠负重 5g, 投入水中, 记录小鼠开始游泳到沉入水底的时间, 采用 *t* 检验比较各组间差异情况^[1]。

2.4 阳虚小鼠低温存活能力 将 120 只小鼠随机分为 6 组, 每组 20 只, 分别为正常对照组、阳虚模型组、四子种王胶囊小剂量组(0.6g · kg⁻¹)、四子种王胶囊中剂量组(1.2g · kg⁻¹)、四子种王胶囊大剂量组(2.4g · kg⁻¹)及阳性药五子衍宗丸组(3.6g · kg⁻¹), 各组每日灌胃给药(水)1 次, 容量为 0.2mL/10g 体重, 连续给药 7d, 同时肌注氢化可的松 0.75mg/只(正常对照组除外), 末次给药后 1h, 进行低温存活试验, 试验时, 将小鼠放入温度 -14℃ 的冰箱中, 2.5h 后取出小鼠, 记录各组存活动物数^[1]。

2.5 统计学处理 计算资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS10.0 统计软件包单因素方差分析 SNK 法(*q* 检验)比较各组间差异情况。

3 结果

3.1 对幼年雄性大鼠生育能力的影响 四子种王胶囊(0.45g · kg⁻¹、0.9g · kg⁻¹、1.8g · kg⁻¹)组精子数目明显较空白对照组大鼠多, 雌性大鼠妊娠率明显高于空白对照组($P < 0.05$), 表明其可提高雄性大鼠生育能力。结果见表 1。

表 1 四子种王胶囊对雄性大鼠生育能力的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (♂, 只)	动物数 (♀, 只)	妊娠动物 数(只)	精子数 ($\times 10^9/L$)	妊娠率 (%)
空白对照组	—	10	20	7	126.3 ± 15.8	35
四子种王胶囊	0.45	10	20	12	143.5 ± 21.1	60**
	0.9	10	20	13	147.8 ± 13.0**	75**
	1.8	10	20	15	142.9 ± 17.7*	65**
五子衍宗丸	2.8	10	20	14	155.9 ± 17.9**	70**

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.2 对去势雄鼠附性器官重量的影响 四子种王胶囊(0.45g · kg⁻¹、0.9g · kg⁻¹、1.8g · kg⁻¹)组大鼠包皮腺指数、精液囊 + 前列腺指数均明显高于去势模型组($P < 0.01$)。结果见表 2。

3.3 对阳虚小鼠抗疲劳能力的影响 四子种王胶囊(0.6g · kg⁻¹、1.2g · kg⁻¹、2.4g · kg⁻¹)组小鼠游泳时

间均明显较阳虚模型组长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见表 3。

表 2 四子种王胶囊对去势大鼠重要附性器官的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	包皮腺指数	精液囊+前列腺指数
空白对照组	—	10	0.42 ± 0.02320**	0.079 ± 0.044**
去势模型组	—	10	0.025 ± 0.0012	0.0061 ± 0.0012
四子种王胶囊	0.45	10	0.033 ± 0.0028**	0.0080 ± 0.0014**
	0.9	10	0.032 ± 0.0030**	0.0112 ± 0.0016**
	1.8	10	0.034 ± 0.0051**	0.0099 ± 0.0014**
五子衍宗丸	2.8	10	0.037 ± 0.0063**	0.022 ± 0.0044**

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 四子种王胶囊对阳虚小鼠游泳时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	存活动物数(只)
正常对照组	—	10	7.2 ± 1.39**
阳虚模型组	—	10	4.8 ± 1.03
四子种王胶囊	0.6	10	6.3 ± 1.04**
	1.2	10	6.9 ± 1.31**
	2.4	10	6.1 ± 1.09*
五子衍宗丸	3.6	10	5.9 ± 0.99**

注:与阳虚模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3.4 对阳虚小鼠耐寒能力的影响 四子种王胶囊($0.6\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $1.2\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $2.4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组存活动物数明显较阳虚模型组多($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

表 4 四子种王胶囊对阳虚小鼠低温存活能力的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	存活动物数(只)
正常对照组	—	20	14**
阳虚模型组	—	3	
四子种王胶囊	0.6	20	10*
	1.2	20	11*
	2.4	20	12**
五子衍宗丸	3.6	20	10*

注:与阳虚模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

4 讨论

由于生活方式的改变以及环境污染的加重,男子不育患者近年来呈上升的趋势,近 20 年来人类精子数量平均每年以 2% 的速度下降^[2]。男性不育中医学称之为“无子”“男子艰嗣”或“绝育”。《黄帝内经》记载了男性不育的“精少”“精时自下”“阳痿”“白淫”等症,从中医辨证分析,男性不育患者大多为肾虚之证。肾藏精,主生殖,肾阳为用,肾阴为体,阳生则阴长,肾之元阳亏虚则肾精不足,而致不育。四子种王胶囊中淫羊藿温补肾阳,鹿角胶乃血肉有情之品,既温肾阳,

又益精血,二者共为君药;韭菜子、肉苁蓉温阳补肾,固精;熟地黄、枸杞子滋阴养血,菟丝子阴阳并补,共为臣药;桑寄生、覆盆子、石斛补肾养阴固精而为佐药;牛膝补肝肾,行血脉,引药入肾为使药。诸药配伍,共达阳生阴长,阴阳互补,互生,此精之所由生也。现代药理学研究证明淫羊藿中主要成分为淫羊藿苷,属黄酮类化合物,具有调节内分泌和提高雄激素水平的作用^[3];鹿角胶有性激素样作用,能明显增强雄鼠交配能力^[4];菟丝子水提物能显著提高精子悬液 SOD 活力,降低 MDA 含量,抑制精子膜脂质过氧化反应,对精子膜结构和功能具有明显的保护作用^[5]。本实验证明,四子种王胶囊能使幼年大鼠睾丸曲细精管内精子数目明显增多,并使雌性大鼠妊娠率明显提高;能显著增加去势大鼠附性腺器官包皮腺、精液囊+前列腺指数;明显延长阳虚小鼠耐疲劳游泳时间,提高阳虚小鼠低温存活能力,为四子种王胶囊治疗精子数量少、活动力弱、成活率低造成的男性不育提供了必要的药理学依据。

参考文献

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民军医出版社,2006:717, 719.
- [2] 江鱼. 男性不育症诊断和治疗进展[J]. 中国男科学杂志,2000,14(3):53.
- [3] 章振宝,田生平,杨镜秋,等. 淫羊藿苷与睾酮治疗亚急性衰老雄性大鼠的实验研究[J]. 中国男科学杂志,2006,20(8):13.
- [4] 聂淑琴,梁爱华. 鹿角胶新老剂型壮阳、补血作用的比较研究[J]. 中国中药杂志,1996,21(10):625.
- [5] 杨欣,丁彩飞,张永华,等. 菟丝子水提物对人精子膜结构和功能氧化损伤的干预作用[J]. 中国药理学杂志,2006,41(7):515.

(2012-04-11 收稿)

世界中联中药分析专业委员会第三届学术年会(2012·温哥华)隆重召开

2012 年 5 月 26 日,世界中联中药分析专业委员会第三届学术年会在加拿大温哥华隆重召开,来自世界各地的 100 余位专家出席会议。世界中联徐春波副秘书长、中国国家药典委员会周福成副秘书长、中国驻温哥华总领事馆梅建平领事出席会议并讲话。

会议围绕“中药标准协调与新分析技术应用”的主题,在各国药典草药标准现状及协调建议;中药质量控制新技术、新方法及未来的发展趋势;与中药分析学科相关的其他研究内容等方面进行了交流。会议取得了预期效果,获得圆满成功。