

黄柏不同炮制品对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能的影响[△]

张凡^{1,2,3*}, 徐珊⁴, 刘蓬蓬^{1,2,3}, 贾天柱^{1,2,3#} (1.辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600; 2.国家中医药管理局中药炮制原理解析重点实验室, 辽宁大连 116600; 3.辽宁省中药炮制工程技术研究中心, 辽宁大连 116600; 4.宁波市中医院中药房, 浙江宁波 315010)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0027-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.07

摘要 目的:比较生黄柏、酒黄柏和盐黄柏对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能的影响。方法:将88只大鼠随机分为空白组、模型组、黄酒组、盐水组、阳性组(六味地黄丸,0.2 g/kg,以生药计)以及生黄柏、酒黄柏、盐黄柏的高、低剂量组(剂量均为9.519、1.058 g/kg,以生药计),每组8只。除空白组外,其余各组大鼠均ig左旋甲状腺素钠复制肾阴虚模型;于造模同时各给药组大鼠ig相应药物,其余组大鼠ig等体积相应溶液,每天1次,连续3周。末次给药后测定大鼠体质量、24 h尿量、脏器(胸腺、脾)指数,并测定血清中游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、抗利尿激素(AVP)、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)水平及尿液中17-羟皮质类固醇(17-OHCS)水平,并计算cAMP/cGMP比值。结果:与空白组比较,模型组大鼠体质量、24 h尿量、脏器(胸腺、脾)指数均明显降低;血清中FT3、FT4、AVP、cAMP水平、cAMP/cGMP比值及尿液中17-OHCS水平明显升高,血清中cGMP水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。除酒黄柏低剂量组大鼠体质量和酒黄柏高、低剂量组大鼠血清中cGMP水平外,阳性组及生、酒、盐黄柏的高、低剂量组大鼠上述指标较模型组均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),改善程度大小依次为盐黄柏组>生黄柏组>酒黄柏组;且盐黄柏高剂量组大鼠血清中cAMP水平和cAMP/cGMP比值及盐黄柏高、低剂量组尿液中17-OHCS水平均明显低于同剂量生黄柏组($P < 0.05$)。结论:黄柏对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能均有一定的改善作用,且盐制品作用增强,而酒制品作用减弱,提示黄柏给盐制后其滋阴效果有所增强。

关键词 生黄柏;酒黄柏;盐黄柏;甲亢;肾阴虚模型;大鼠;滋阴

Effects of Different Processed Products of *Phellodendron chinense* on Thyroid Gland and Adrenocortical Function of Kidney-Yin Deficiency Model Rats with Hyperthyroidism

ZHANG Fan^{1,2,3}, XU Shan⁴, LIU Pengpeng^{1,2,3}, JIA Tianzhu^{1,2,3} (1.College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China; 2.Key Lab of Processing Theory Analysis of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116600, China; 3.Traditional Chinese Materia Medica Processing Engineering Center of Liaoning Province, Liaoning Dalian 116600, China; 4.TCM Pharmacy, Ningbo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Ningbo 315010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare effects of *Phellodendron chinense*, stir-baked *P. chinense* with yellow rice wine and stir-baked *P. chinense* with salt solution on thyroid gland and adrenocortical function of kidney-Yin deficiency model rats with hyperthyroidism. METHODS: 88 rats were randomly divided into blank group, model group, yellow rice wine group, salt solution group, positive group (Liuwei dihuang pills, 0.2 g/kg, calculated by crude drug), high-dose and low-dose groups of *P. chinense*, stir-baked *P. chinense* with yellow rice wine and stir-baked *P. chinense* with salt solution (9.519, 1.058 g/kg, calculated by crude drug). Except for blank group, other groups were given levothyroxine sodium to induce kidney-Yin deficiency model; during modeling, treatment groups were given relevant medicine intragastrically, and other groups were given constant volume of solution intragastrically, once a day, for consecutive 3 weeks. After last administration, body weight, 24 h urine amount, viscera (thymus, spleen) indexes were determined; the serum levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), vasopressin (AVP), cAMP and cGMP were determined as well as urine levels of 17-hydroxy steroid (17-OHCS). cAMP/cGMP ratio was also calculated. RESULTS: Compared with blank group, body weight, 24 h urine amount and viscera (thymus, spleen) indexes were decreased significantly in model group; serum levels of FT3, FT4, AVP and cAMP, cAMP/cGMP ratio and urine level of 17-OHCS were increased significantly, while serum level of cGMP was decreased significantly, with statistical significance ($P < 0.01$). Ex-

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81274083);2015年公益性科研专项项目(No.201507002)

* 博士研究生。研究方向:中药炮制。E-mail:zhangfan11123@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:中药炮制原理。电话:0411-85890135。E-mail:jiatzh@126.com

cept for the body weight in stir-baked *P. chinense* with yellow rice wine group and the serum level of cGMP in high-dose and low-dose of stir-baked *P. chinense* with yellow rice wine group, above indexes of positive group, high-dose and low-dose groups of *P. chinense*, stir-baked *P. chinense* with yellow rice wine and stir-baked *P. chinense* with salt solution were all

improved significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The improvement degree order was as follows as stir-baked *P. chinense* with salt solution $> P. chinense >$ stir-baked *P. chinense* with yellow rice wine. Serum level of cAMP and cAMP/cGMP ratio in stir-baked *P. chinense* with salt solution high-dose group and serum levels of 17-OHCS in stir-baked *P. chinense* with salt solution high-dose and low-dose groups were significantly lower than in same dose group of *P. chinense*. CONCLUSIONS: *P. chinense* can improve thyroid gland and adrenocortical function of kidney-Yin deficiency model rats with hyperthyroidism, which can be enhanced by stir-baked with salt solution but attenuated by stir-baked with yellow rice wine. It indicates that Yin-nourishing effect of *P. Chinese* have been enhanced after stir-baked with salt.

KEYWORDS *Phellodendron chinense*; Stir-baked *Phellodendron chinense* with yellow rice wine; Stir-baked *Phellodendron chinense* with salt solution; Hyperthyroidism; Kidney-Yin deficiency model; Rat; Yin-nourishing

黄柏为芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮, 味苦, 性寒, 入肾、膀胱、大肠经, 具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮的功效, 为中医传统的清热燥湿药^[1]。依据传统的炮制理论, 黄柏经酒制后可缓和其苦寒之性, 免伤脾阳, 并可借酒力上行, 用于清上焦之热, 属“以热制寒”; 经盐制后可增加其苦寒之性, 引药入肾, 增强滋阴降火作用, 为“寒者益寒”。目前, 已有研究表明黄柏具有滋阴降火之功^[2-3], 但对黄柏、酒黄柏、盐黄柏三者的滋阴比较研究还没有相关文献报道。而肾阴为命门之水, 主要生理作用是促进机体的滋润以制约阳热, 若肾阴不足, 则津液分泌不足, 阴不制阳, 新陈代谢相对亢进, 出现热象。本研究拟采用大鼠 ig 左旋甲状腺素钠片法复制甲亢型肾阴虚模型, 研究黄柏炮制前、后对模型大鼠甲状腺系统、环核苷酸水平及内分泌系统的影响, 比较黄柏不同炮制品的滋阴作用, 以供临床上不同症状进行辨证施治, 从而为选用适当的黄柏炮制品提供依据。

1 材料

1.1 仪器

FA1004B 型万分之一电子天平(上海精密科学仪器有限公司); TGL-16C 型离心机(上海安亭科学仪器厂); Multiskan-MK3 型酶标仪(美国赛默飞世尔公司)。

1.2 药材、药品与试剂

黄柏药材购自四川省药材公司, 经辽宁中医药大学王冰教授鉴定为芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮。实验中所用的黄柏生品及其炮制品饮片均保存于辽宁中医药大学炮制教研室。

六味地黄丸(九芝堂股份有限公司, 批号: 201401, 规格: 每丸 0.18 g); 黄酒(浙江古泉酿酒有限公司, 批号: 201407; 规格: 乙醇含量为 11.0%); 精制盐(江苏井神盐化股份有限公司, 批号: 201405); 大鼠游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、抗利尿激素(AVP)、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、17-羟皮质类甾醇(17-OHCS)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(南京建成生物科技有限公司)。

1.3 动物

SD 大鼠 88 只, ♂, 体质量 180~200 g, 6~8 周龄, 购自辽宁长生生物技术有限公司[合格证号: SCXK(辽)2010-0001]。

2 方法

2.1 生、制黄柏样品的制备

2.1.1 生黄柏 取原药材, 去除杂质, 刮去栓皮, 洗净、润透、切丝、干燥, 即得。

2.1.2 酒黄柏 取净黄柏丝, 加黄酒(每 100 g 黄柏丝用 2 mL 黄酒)^[4]和适宜蒸馏水拌匀, 闷润 2 h。待酒被吸尽后, 置于炒制容器内, 在 150~160 °C 温度下炒制 6 min, 取出, 放凉, 即得。

2.1.3 盐黄柏 取净黄柏丝, 加盐水拌匀(每 100 g 黄柏丝用 2 g 食盐)^[5], 闷润 2 h, 待盐水被吸尽后置于炒制容器内, 在 150~160 °C 温度下炒制 6 min, 取出, 放凉, 即得。

2.2 生、制黄柏水煎液及阳性对照药液的制备

分别取生、制黄柏样品适量, 先以 10 倍量蒸馏水浸泡 0.5 h, 然后煎煮 2 次, 每次 1 h, 合并 2 次滤液, 浓缩药液使其生药质量浓度分别为 0.96、0.11 g/mL, 作为各样品的高、低剂量^[6], 于 4 °C 条件下储存, 备用。

取六味地黄丸加蒸馏水制成混悬液, 依据 2015 年版《中国药典》(一部)^[7]记载的临床使用剂量, 按体表面积折算出 SD 大鼠的等效用药剂量, 此时按生药计其质量浓度为 0.02 g/mL, 4 °C 条件下保存, 备用。

2.3 分组、造模与给药

将大鼠于室温为 25 °C、湿度为 30%~50% 的环境下常规适应性喂养 7 d 后用于实验。将 88 只 SD 大鼠随机分为 11 组, 每组 8 只, 分别为空白组、模型组、黄酒组、盐水组、阳性组(六味地黄丸)和生、酒、盐黄柏的高、低剂量组。除空白组外, 其余各组大鼠每天上午 8:00 ig 左甲状腺素钠溶液(1.763×10^{-5} g/kg)以复制甲亢型肾阴虚模型^[8]。各给药组大鼠并于每天下午 13:00 按 10 mL/kg ig 相应药液, 正常组和模型组大鼠 ig 等体积生理盐水, 其余各组大鼠 ig 等体积相应溶剂, 每天 1 次, 连续 3 周。

2.4 指标检测

给药结束后, 收集大鼠 24 h 尿液, 次日称定大鼠体质量, 然后用 10% 乙醚麻醉, 腹主动脉取血, 以离心半径为 6 cm、5 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清, 于 -20 °C 保存, 待测。同时取出大鼠胸腺、脾, 称定其湿质量, 计算脏器指数[脏器指数(g/g) = (脏器湿质量(g)/体质量(g))。将冷冻保存的血清样本放至室温后, 按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作, 测定大鼠血清中 FT3、FT4、AVP、cAMP、cGMP 含量以及尿液中 17-OHCS 含量。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行结果处理。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析与组间 LSD 检验对实验结果进行统计分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 黄柏炮制前、后对甲亢型肾阴虚模型大鼠宏观体征的影响

与空白组比较,模型组大鼠的体质量、胸腺指数、脾指数以及24 h尿量均显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,除酒黄柏低剂量组大鼠体质量升高不显著外,其余各给药组大鼠上述指标均明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与同剂量生黄柏组比较,酒黄柏高剂量组大鼠的体质量显著降低($P < 0.05$),结果详见表1。

表1 各组大鼠体质量、脏器指数及24 h尿量测定结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 1 Body weight, viscera indexes and 24 h urine amount of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	体质量,g	胸腺指数, $\times 10^{-3}$ g/g	脾指数, $\times 10^{-3}$ g/g	24 h尿量,mL
空白组	209.81 ± 10.73	1.36 ± 0.19	3.12 ± 0.66	6.30 ± 1.68
模型组	163.69 ± 20.06**	0.87 ± 0.23**	2.15 ± 0.27**	2.76 ± 0.86**
黄酒组	166.76 ± 17.15	0.92 ± 0.22	2.09 ± 0.37	2.93 ± 1.20
盐水组	161.35 ± 21.88	0.81 ± 0.20	2.19 ± 0.32	4.00 ± 1.67
阳性组	200.90 ± 15.75**	1.19 ± 0.20**	3.05 ± 0.54**	5.94 ± 1.67**
生黄柏高剂量组	219.49 ± 19.34**	1.23 ± 0.26**	2.93 ± 0.20**	5.21 ± 1.90**
生黄柏低剂量组	187.03 ± 18.45*	1.15 ± 0.23*	2.77 ± 0.42**	4.68 ± 1.35*
酒黄柏高剂量组	196.76 ± 16.35** ^Δ	1.14 ± 0.17*	2.71 ± 0.41**	5.39 ± 2.03**
酒黄柏低剂量组	181.45 ± 12.48	1.10 ± 0.18**	2.60 ± 0.41*	4.49 ± 1.65*
盐黄柏高剂量组	226.08 ± 24.37**	1.30 ± 0.20**	2.96 ± 0.35**	5.54 ± 1.55**
盐黄柏低剂量组	194.50 ± 17.67**	1.17 ± 0.22**	2.87 ± 0.26**	4.98 ± 1.88**

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与同剂量生黄柏组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. blank group, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. *P. chinense* in same dose group, ^Δ $P < 0.05$

3.2 黄柏炮制前、后对甲亢型肾阴虚模型大鼠血清中FT3、FT4、AVP含量的影响

与空白组比较,模型组大鼠血清中FT3、FT4、AVP含量均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠血清中FT3、FT4、AVP含量均显著降低($P < 0.01$);与同剂量生黄柏组比较,酒黄柏高剂量组大鼠血清中FT4、AVP含量显著升高($P < 0.05$),结果详见表2。

3.3 黄柏炮制前、后对甲亢型肾阴虚模型大鼠血清中cAMP、cGMP含量及cAMP/cGMP比值的影响

与空白组比较,模型组大鼠血清中cAMP含量及cAMP/cGMP比值显著升高($P < 0.01$),cGMP含量显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠血清中cAMP含量和cAMP/cGMP比值均显著降低($P < 0.01$),除酒黄柏高、低剂量组外其余各给药组大鼠血清中cGMP含量均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与同剂量生黄柏组比较,酒黄柏低剂量组大鼠血清中cAMP含量及酒黄柏高、低剂量组大鼠血清中cAMP/cGMP比值均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而盐黄柏高剂量组大鼠血清中cAMP含量及cAMP/cGMP比值显著降低($P < 0.05$),结果详见表3。

3.4 黄柏炮制前、后对甲亢型肾阴虚模型大鼠尿液中17-OHCS含量的影响

与空白组比较,模型组大鼠尿液中17-OHCS含量显

表2 各组大鼠血清中FT3、FT4、AVP水平测定结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 Serum levels of FT3, FT4 and AVP of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	FT3, pmol/L	FT4, pmol/L	AVP, ng/L
空白组	1.97 ± 0.48	16.58 ± 2.26	59.60 ± 8.56
模型组	4.80 ± 0.61**	29.17 ± 2.52**	90.51 ± 8.83**
黄酒组	4.86 ± 0.73	31.41 ± 3.02	92.28 ± 10.10
盐水组	4.51 ± 0.67	27.96 ± 2.49	80.57 ± 8.23*
阳性组	2.01 ± 0.28**	17.16 ± 2.51**	62.63 ± 8.50**
生黄柏高剂量组	2.26 ± 0.49**	19.20 ± 2.59**	58.30 ± 6.24**
生黄柏低剂量组	2.34 ± 0.55**	21.34 ± 3.35**	64.38 ± 7.92**
酒黄柏高剂量组	2.37 ± 0.55**	22.23 ± 3.32** ^Δ	66.91 ± 7.88** ^Δ
酒黄柏低剂量组	2.48 ± 0.52**	23.11 ± 2.92**	68.27 ± 7.00**
盐黄柏高剂量组	2.10 ± 0.36**	17.99 ± 2.28**	56.50 ± 7.54**
盐黄柏低剂量组	2.15 ± 0.58**	20.08 ± 3.05**	61.75 ± 6.46**

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$;与同剂量生黄柏组比较,^Δ $P < 0.05$

Note: vs. blank group, ** $P < 0.01$; vs. model group, ** $P < 0.01$; vs. *P. chinense* in same dose group, ^Δ $P < 0.05$

表3 各组大鼠血清中cAMP、cGMP含量及尿液中17-OHCS含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 3 Serum contents of cAMP and cGMP and urine content of 17-OHCS of rats in each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	cAMP, pmol/mL	cGMP, nmol/mL	cAMP/cGMP	17-OHCS, nmol/mL
空白组	42.15 ± 7.44	20.58 ± 5.63	2.12 ± 0.42	6.02 ± 0.60
模型组	59.43 ± 5.61**	17.11 ± 1.90**	3.49 ± 0.35**	10.57 ± 0.89**
黄酒组	64.03 ± 6.97	16.96 ± 2.36	3.81 ± 0.38	11.38 ± 0.69*
盐水组	55.52 ± 9.61	17.23 ± 2.86	3.24 ± 0.38	9.79 ± 0.54*
阳性组	36.28 ± 3.94**	20.47 ± 2.73*	1.78 ± 0.13**	6.31 ± 0.51**
生黄柏高剂量组	34.95 ± 3.69**	20.51 ± 2.03*	1.72 ± 0.23**	5.71 ± 0.62**
生黄柏低剂量组	35.94 ± 6.58**	20.12 ± 1.26*	1.79 ± 0.33**	6.83 ± 0.68**
酒黄柏高剂量组	40.52 ± 8.58**	19.45 ± 1.71	2.10 ± 0.49** ^Δ	7.16 ± 0.62** ^Δ
酒黄柏低剂量组	43.44 ± 6.31** ^Δ	19.10 ± 1.43	2.28 ± 0.31** ^Δ	7.63 ± 0.66** ^Δ
盐黄柏高剂量组	26.97 ± 8.22** ^Δ	20.71 ± 1.23**	1.30 ± 0.35** ^Δ	5.02 ± 0.62** ^Δ
盐黄柏低剂量组	34.13 ± 7.82**	20.35 ± 1.60*	1.68 ± 0.39**	6.10 ± 0.73** ^Δ

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与同剂量生黄柏组比较,^Δ $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$

Note: vs. blank group, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. *P. chinense* in same dose group, ^Δ $P < 0.05$, ^Δ $P < 0.01$

著升高($P < 0.01$);与模型组比较,黄酒组大鼠尿中17-OHCS含量显著升高,盐水组以及各给药组大鼠尿中17-OHCS含量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与同剂量生黄柏组比较,酒黄柏高、低剂量组大鼠尿液中17-OHCS含量均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而盐黄柏高、低剂量组大鼠尿中17-OHCS含量显著降低($P < 0.05$),结果详见表3。

4 讨论

甲亢模型大鼠的肾上腺和甲状腺功能亢进,饮水量增加,与临床肾阴虚的烦躁易怒、骨蒸盗汗、形体消瘦相近^[5]。故在本研究中,采取甲亢模型来模拟中医中阴虚的症状,并在实验中发现,本研究所建立的甲亢模型所表现出的症状及相应的生理、生化指标与“阴虚”体质的

临床表现相似^[7]。甲亢型肾阴虚证的临床症状表现为心率加快、神经兴奋、血中 AVP 含量升高、血压增加等;内分泌系统表现为胸腺、脾质量减轻,同时还伴有肾上腺及甲状腺质量的减轻;机体免疫系统表现为淋巴细胞转化率降低;环核苷酸水平表现为血中 cAMP、cGMP 含量增加^[8]。

本研究选择六味地黄丸作为阳性对照药,因其系较为成熟的治疗阴虚的方药。其组方药材为熟地、山茱萸、淮山药、泽泻、茯苓、牡丹皮,三补三泻。3味补药共同发挥补益肝、脾、肾的作用,效力全面,且以补肾阴为主,补其不足;泽泻利水渗湿,还可缓和熟地黄的滋腻之性;牡丹皮能够清肝泻火,并可制山茱萸之温涩;茯苓淡渗脾湿,以增强淮山药脾胃健运,这3味药物为泻药,泻湿浊,平其偏盛。此6味药协同发挥作用,滋阴退热,此功效已被现代医学所证实^[9]。

模型组大鼠在 ig 甲状腺素钠溶液2周后出现烦躁不安、身体消瘦、少尿及大便秘结等现象,且血清中 FT3、FT4 含量与空白组比较显著升高($P < 0.01$),这提示造模成功。自身免疫紊乱可以导致甲状腺功能亢进症,胸腺和脾是机体两大重要的免疫器官,与甲亢的临床表现有着密切联系。胸腺和脾指数可用于体现机体免疫功能的重要指征^[10]。本研究结果表明,通过黄柏的治疗作用,使大鼠的甲亢症状得以缓解,所以体质量有所上升,大鼠的胸腺指数以及脾指数也有所改善。大鼠发生甲亢后,尿量减少,ig 六味地黄丸和生、制黄柏后,甲亢症状有所改善,这表明黄柏有治疗甲亢的功用。从实验结果可以看出,生黄柏和盐黄柏对大鼠体质量等指标的改善作用较强,而酒黄柏的改善作用不显著。

造模后大鼠由于甲状腺功能亢进、基础代谢增强,从而导致血清中 FT3、FT4 含量升高。在研究中笔者发现,六味地黄丸及生、制黄柏对大鼠血清中 FT3、FT4 含量有一定调节作用,可降低大鼠血清中 FT3、FT4 含量。生黄柏组及盐黄柏组大鼠血清中 FT3、FT4 含量较模型组均显著降低,但酒黄柏高剂量组大鼠血清中 FT4 含量明显高于同剂量生黄柏组,这提示高剂量酒黄柏对甲亢型肾阴虚大鼠的治疗作用较弱。且本研究发现,甲亢型肾阴虚模型大鼠的 24 h 尿量减少,同时血清中 AVP 含量也减少,这也从侧面说明了肾阴虚模型与当代医学中的尿液浓缩机制是有关联性的^[11]。本研究结果显示,黄柏酒制品对恢复大鼠排尿量的效果较弱,而盐水组和其他给药组效果较明显。

研究表明,甲亢模型大鼠因腺体分泌的增多和甲状腺功能的亢进,使血清中 cAMP 含量升高。cGMP 与 cAMP 与类似,当机体处于亢奋状态下,能够激活腺苷酸环化酶,促进更多 cAMP 的合成,从而使得 cAMP 的含量升高。因此,cAMP/cGMP 比值常用于考察甲亢型肾阴虚模型建立的成功与否与相关治疗效果的指标^[12]。本研究发现,黄柏及其炮制品可通过调节 cAMP-AVP 系统而发挥滋阴作用,其中酒黄柏作用较弱,生黄柏和盐黄

柏效果相对较强。

17-OHCS 主要是肾上腺皮质分泌的皮质醇、皮质素及其代谢产物,主要由肾脏排出,当肾上腺皮质功能处于亢进状态时,则体现为尿液中 17-OHCS 排出量的增加^[13]。本研究发现,黄柏可以有效降低甲亢型肾阴虚模型大鼠尿液中 17-OHCS 的含量,且盐黄柏作用较强,而酒黄柏作用很弱。

综上所述,本研究从甲亢型肾阴虚模型大鼠的宏观体征、甲状腺功能、血管加压素、环核苷酸水平、肾上腺皮质功能水平等方面比较了黄柏及其不同炮制品的滋阴作用。结果显示,黄柏能够升高甲亢型肾阴虚大鼠的体质量、胸腺指数、脾脏指数、24 h 尿量以及血清中 AVP、cAMP 含量和 cAMP/cGMP 比值,降低血清中 FT3、FT4、cGMP 含量以及尿中 17-OHCS 的含量,从而达到滋阴降火的目的。从整体来看,黄柏盐制品要优于生品,酒制品作用最弱。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:305-306,704.
- [2] 廉莲,贾天柱.基于 AVP-Camp-AQP2 探讨黄柏及其不同炮制品的滋阴作用[J].沈阳药科大学学报,2011,28(5):400-404.
- [3] 刘蓬蓬,张凡,赵远,等.中药盐制研究进展[J].中国药房,2013,24(43):4101-4104.
- [4] 张凡.黄柏相反为制的炮制原理研究[D].大连:辽宁中医药大学,2011.
- [5] 祁东利.黄柏炮制原理及质量标准研究[D].大连:辽宁中医药大学,2010.
- [6] 徐珊,张凡,刘蓬蓬,等.基于大鼠物质、能量代谢研究炮制对黄柏药性的影响[J].中药材,2015,38(9):1835-1841.
- [7] 刘婷,侯连兵,钟延松.因宁片对甲状腺片诱导的甲亢型大鼠的影响研究[J].医药导报,2009,28(11):1450-1452.
- [8] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2005:1509.
- [9] 王秀荣,张永红,王秀英,等.六味地黄汤对糖皮质激素肾阴虚模型免疫功能的影响[J].河北医科大学学报,2005,26(6):451-452.
- [10] 刘茜,刘向国,武松.肺气肿肺气虚证模型大鼠胸腺指数、脾脏指数变化的实验研究[J].甘肃中医学院学报,2006,23(1):20-22.
- [11] 单德红,郑晓霓,王德山.六味地黄汤对肾阴虚大鼠水道蛋白2的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(1):91-92.
- [12] 廉莲.黄柏炮制原理研究[D].大连:辽宁中医药大学,2008.
- [13] 北京市中医研究所生化研究室.尿 17-羟皮质类固醇和 17-酮类固醇测定在临床上的应用[J].新医学杂志,1974(1):15-18.

(收稿日期:2016-05-26 修回日期:2016-09-05)

(编辑:林 静)