

中药阳起石壮阳作用实验研究

杨明辉¹, 王久源², 张蜀武², 杨苏文¹, 戴德银¹, 李泽兴¹

(1. 中国人民解放军 452 医院 四川 成都 610021; 2. 成都中医药大学 四川 成都 610061)

摘要:目的 通过动物实验研究阳起石的壮阳功效。方法 选用以透闪石为基源的阳起石商品药材, 观察其对小鼠交尾作用和血清睾酮水平的影响, 以及对幼年雄性小鼠的促雄激素样作用。结果 高剂量阳起石能显著增加正常小鼠交尾次数 ($P < 0.05$), 提高雄性小鼠血清睾酮含量。阳起石对幼年雄性小鼠无促雄激素样作用。结论 以透闪石为基源的阳起石药材具有壮阳作用, 作用机理可能与其富含微量元素有关。

关键词: 阳起石; 透闪石; 阳痿; 药理学

中图分类号 R285.5; R282.76

文献标识码 A

文章编号 1006-4931(2010)06-0017-02

Experimental Study on Strengthening Yang Action of Traditional Chinese Medicine Actinolite

Yang Minghui¹, Wang Jiuyuan², Zhang Shuwu², Yang Suwen¹, Dai Deyin¹, Li Zexing¹

(1. 452 Hospital of PLA, Chengdu, Sichuan, China 610021; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 610061)

Abstract: **Objective** To investigate the strengthening Yang efficacy of actinolite by animal experiment. **Methods** Base on the latest documents, the commercial herb actinolite originated from tremolite was selected. To investigate its effects on mouse copulative action and serum testosterone, and androgen stimulating action on immature male mouse. **Results** High dose of actinolite could increase the copulative times of normal mouse ($P < 0.05$) and serum level of testosterone in male mouse. Actinolite had no androgen stimulating action on immature male mouse. **Conclusion** Actinolite originated from tremolite has the function of invigorating Yang, the mechanism might be relevant to its containing plentiful trace-elements.

Key words: actinolite; tremolite; impotence; pharmacology

阳起石是传统温肾壮阳药, 被历代医家推崇为治疗阳痿的良药。笔者曾对阳起石的温肾作用进行了研究, 发现其具有温肾作用且呈一定的量效关系^[1]。在此对阳起石的壮阳作用进行了研究, 现报道如下。

1 材料

仪器: FJ-2008 检测分析仪(西安 262 厂); TMP-1 型上皿式电子天平(湖南仪器厂仪表总厂天平厂)。

动物: 昆明种小白鼠, 雌雄兼有, 体重(28 ± 5)g; 昆明种幼年雄性小白鼠, 体重 9 ~ 14 g。均由四川抗菌素工业研究所动物房提供。

基苯甲醇等中间体的合成; 在农药方面, 它可用于除草剂敌草腈和溴苯腈以及杀虫剂、灭菌剂等的合成; 它在感光高分子材料及液晶制备方面也有应用^[4], 还可用于真菌抑制剂、消毒防腐剂的合成等。

本试验采用“一锅煮”法完成两步合成反应, 即将对硝基甲苯先与 Na_2S_x 进行氧化还原反应制得对氨基苯甲醛的反应液后, 直接经水蒸气蒸馏、与硫酸成盐, 再进行重氮化及水解反应制得目标产物对羟基苯甲醛。整个过程均在一个反应器中进行, 不需萃取分离中间体对氨基苯甲醛, 后处理时间大大缩短, 并取消了原工艺中需用乙醚或甲基异丁基酮等有机溶剂萃取等过程, 尽可能减少了中间体产物的自身缩合和避免了不宜工业化的有机溶剂或溶剂量过大的问题。改进后的工艺不仅具有原工艺的原料便宜易得、反应条件温和、对设备要求不高的优势, 而且整个工艺更简单、更易工业化, 解决了文献^[1]报道的设备容积与投资大的问题, 产品总收率比文献^[4]报道的 76% 也有一定提高, 达到了 82%。

试验中发现, 在蒸气蒸馏完后的对氨基苯甲醛水溶液放置冷却一段时间后, 极易发生分子间聚合, 使母液颜色逐渐变深, 从而影响最终产物的收率。因此, 在水蒸气蒸馏完后, 溶液温度稍冷至 60 °C 左右后, 在不断搅拌下滴加计算量的硫酸使氨基成盐, 可以减少 Schiff 碱类聚合物的生成。

本试验曾尝试将水蒸气蒸馏完后的溶液迅速冷却至 0 °C 左右让其充分结晶, 过滤、分离出固体对氨基苯甲醛, 再按上述步骤进行重氮化及水解反应。由于此过程中不需中和碱性母液, 故可减少

试剂: 阳起石, 购自成都市中药材公司; 经成都中医药大学药学院中药鉴定教研室、西南冶金地质勘探公司地质研究所共同鉴定为绢云母化透闪石岩, 含铁透闪石岩, 为药用正品阳起石; 男宝(天津力生制药厂, 批号为 200506054); 甲基睾丸素片(成都制药二厂); 黄酒, 豌豆淀粉, 蒸馏水, 生理盐水(NS)。睾酮放射免疫药盒(天津德普公司), 内含睾酮抗血清、¹²⁵I 睾酮、睾酮标准品、沉淀溶液, 其中睾酮标准品共 6 瓶, 零标准品 A 为 4.0 mL, 其余标准 B-F 每瓶为 1.0 mL, 各标准品基质为处理过的人血清(分别含有 0, 0.2, 1.4, 8.0, 16.0 ng/mL 的睾酮); 沉淀溶液组分为羊抗兔 γ 球

硫酸的用量, 最终得到的产品色泽较好, 收率可达到 78%。

作者简介: 周辉(1985-), 男, 专业方向为化学工程与工艺, (电子信箱)zhou_hui_1985@163.com; 李立威(1967-), 男, 教授, 从事药物合成工作, 本文通讯作者(电话)0724-2313001(电子信箱)lilwei@biocause.net。

参考文献:

- [1] 张万宏, 李财林, 雷志刚. 对羟基苯甲醛的合成方法概述[J]. 化工生产与技术, 2006, 13(1): 45-47.
- [2] 王泽民, 祝晓春. 合成对羟基苯甲醛的工艺研究进展[J]. 江西化工, 1999(2): 36-38.
- [3] 张所信, 江龙法, 王为国, 等. 对硝基甲苯氧化-还原法合成对羟基苯甲醛的研究[J]. 化学世界, 1996(8): 425-428.
- [4] 王浩俨, 顾小航, 高永建, 等. 对羟基苯甲醛的合成[J]. 化学研究, 1998, 9(4): 50-52.
- [5] 王树信, 向建南, 李中柱, 等. 对硝基甲苯合成对氨基-和对羟基苯甲醛[J]. 医药工业, 1988, 19(4): 174-175.
- [6] 章思规. 精细有机化学品技术手册(下册)[M]. 北京: 科学出版社, 1992: 132.
- [7] 王之德. 重要化学中间体对羟基苯甲醛[J]. 四川化工, 1994, 23(3): 34-37.
- [8] 任相敏, 刘颖. 对羟基苯甲醛的生产技术进步及发展建议[J]. 化工科技市场, 2002, 25(2): 15-17.

(收稿日期 2009-07-31)

蛋白(GARGG)和聚乙二醇(PEG)的生理盐水溶液。

2 方法与结果

2.1 试验药物制备

阳起石末^[2]:将阳起石刷净表面,砸碎,碎至约1cm大小,单层,置陶瓷盘中,用箱式电阻炉在700℃恒温加热,待样品变红时再煨15~25min,至红透取出,黄酒淬,反复煨、淬7次,阳起石与黄酒比例为5:1(均按质量计算,以下同),将煨淬后的阳起石阴干,研成细末,过100目筛,备用。

淀粉胶体助溶剂:将豌豆淀粉过100目筛,筛后淀粉溶于蒸馏水中(事先用烧杯盛好蒸馏水,淀粉均匀投放,自然溶解,淀粉与蒸馏水比例为3:100),将烧杯加热,边加热边用玻棒轻轻搅拌,以溶液沸腾为度,制成淀粉胶体助溶剂。

各药物混悬液:取各种试验药物,均以淀粉胶体助溶剂为溶剂,配制各种质量浓度的药物混悬液,即高(200g/L)、低(100g/L)质量浓度的阳起石混悬液,男宝(药末过100目筛)混悬液(16g/L),甲基睾丸素混悬液(甲基睾丸素片研末,过100目筛,0.4g/L)。

2.2 对小鼠交尾作用和血清睾酮水平的影响

动物分组:取昆明种小白鼠,在实验环境下适应3d,随机分为5组,即正常对照组(A组)、淀粉溶剂组(B组)、阳起石高剂量组(C₁组)、阳起石低剂量组(C₂组)和男宝组(D组),每组10只雄鼠、50只雌鼠,将每只雄鼠同时与5只雌鼠同笼饲养。

给药方法:各给药组均灌胃给药(从雌雄小鼠同笼之日起,只对雄鼠灌胃给药),A组灌胃给予等容量NS,每天1次,连续10d,每次灌胃容积均为0.5mL。

雌性小鼠阴栓出现情况:从雌雄小鼠同笼之日起,每天上午检查各组雌性小鼠有无阴栓现象出现,将出现阴栓现象的雌性小鼠从笼中取出,计算各组雌性小鼠阴栓出现率。结果见表1。可见,高剂量阳起石、淀粉溶剂、男宝均能明显提高雌性小鼠阴栓出现率。

表1 各组雌性小鼠阴栓出现率比较

组别	动物数(只)		给药		出现阴栓鼠数(只)	阴栓出现率(%)
	雄	雌	途径	剂量(g/kg)		
A	10	50	灌胃	等容量 NS	35	70.00
B	10	50	灌胃	等容量 NS	44	88.00 [△]
C ₁	10	50	灌胃	5.0	45	90.00 [△]
C ₂	10	50	灌胃	2.5	40	80.00
D	10	50	灌胃	0.4	45	90.00 [△]

注:与A组相比,△P<0.05。

雄性小鼠血清睾酮含量测定:末次给药24h后摘取雄性小鼠眼球,取血,置肝素抗凝试管中,按文献[3]方法及放射免疫盒使用说明,用双抗法测定血清睾酮含量,试验由华西医科大学126实验室协助完成。结果见表2。可见,与A组相比,高剂量阳起石、男宝可使雄性小鼠血清睾酮含量升高但无统计学意义(P>0.05),而低剂阳起石则可降低雄性小鼠血清睾酮含量但无统计学意义(P>0.05),阳起石高剂量组与低剂量组雄性小鼠血清睾酮含量有明显的差异(P<0.05)。

2.3 对幼年雄性小鼠的促雄激素样作用

动物分组:取昆明种幼年雄性小鼠,在实验环境下适应3d,随机分为5组,即正常对照组(A组)、淀粉溶剂组(B组)、阳起石高剂量组(C₁组)、阳起石低剂量组(C₂组)和甲基睾丸素组(E组),每组10只。

给药方法:各组小鼠均

表2 雄性小鼠血清睾酮含量测定结果

组别	动物数(只)	给药		睾酮(ng/mL)
		途径	剂量(g/kg)	
A	10	灌胃	等容量 NS	3.911±3.19
B	10	灌胃	等容量 NS	3.268±3.75
C ₁	10	灌胃	5.0	6.885±3.92
C ₂	10	灌胃	2.5	1.540±1.85 [*]
D	10	灌胃	0.4	5.665±5.30

注:与C₁组相比,*P<0.05。

观察方法及结果:于试验前1d和试验末次给药后24h称取小鼠体重,比较体重变化,末次给药后24h,拉颈处死小鼠,摘取睾丸、前列腺-贮精囊,称取湿重。结果见表3。可见,A组幼年雄性小鼠体重增长较其他组好,尤其与C₂组、B组、E组相比更明显,各组间前列腺-贮精囊、睾丸的湿重无明显差异。

表3 阳起石对幼年雄性小鼠的促雄激素样作用(̄x±s)

组别	给药		体重增加(g)	睾丸(mg)	前列腺-贮精囊(mg)
	途径	剂量(g/kg)			
A	灌胃	等容量 NS	12.11±0.77	72.81±8.07	101.00±26.50
B	灌胃	等容量 NS	8.6±1.56 [△]	66.33±9.87	80.00±16.21
C ₁	灌胃	5.0	6.88±3.81 [△]	66.44±6.39	87.00±26.79
C ₂	灌胃	2.5	6.77±2.40 [△]	70.61±7.27	82.13±16.01
E	灌胃	0.1	7.97±1.82 [△]	68.55±7.08	103.90±23.60

注:与A组相比,△P<0.05,△P<0.01。

3 讨论

男性性功能减退的原因复杂,包括社会心理、生理变化、疾病等多种因素,最终导致血清睾酮缺乏、减少或作用不能发挥。雄激素的重要作用是在胚胎期诱导男性内、外生殖器的分化,在青春期促进男性第二性征的出现,以及在成人后维持男性的性功能和生育能力。天然的雄激素主要有睾酮和作用较弱的雄烯二酮。有研究证明,雄激素对男性性欲的产生和性功能的维持十分重要,越是低级的动物,性行为越容易受性激素的影响^[4]。睾酮也是女性性驱动的重要激素,双盲试验证明,使用不引起男性化剂量的雄激素可使大多数性功能障碍的女性恢复性冲动^[5]。本研究结果显示,高剂量阳起石通过提高小鼠血清睾酮含量而显著提高小鼠交尾次数。该现象并不是雄激素的直接作用,因为灌胃给药的天然激素在通过肝脏时99%被灭活^[6],而且矿物药本身也不含雄激素,淀粉溶剂也无增加血清睾酮的作用。睾丸中雄激素的合成和分泌受下丘脑-垂体前叶的调节,垂体促性腺激素可以促进睾丸的生长发育,并促进其合成和分泌雄性激素,故凡能影响(兴奋)下丘脑-垂体前叶功能的药物,亦可间接促进睾丸、前列腺-贮精囊的发育、增大。为此,专门进行了阳起石对幼年雄性小鼠的促雄激素样作用研究,但与正常组相比,各组结果均无明显差异,故可认为阳起石对幼年雄性小鼠无促雄激素样作用。

作者简介:杨明辉,男,主治医师,研究方向为男性生殖与生理(电话)028-84548102(电子信箱) yangongjixian@163.com。

参考文献:

[1] 杨明辉,王久源,张蜀武,等. 中药阳起石温肾作用实验研究[J]. 中国药业,2010,19(3):9-10.
 [2] 邢安堃. 某些助阳药对于大剂量皮质激素所致耗竭现象的影响[J]. 中华内科杂志,1963(11):113.
 [3] 朱忠勇. 实用医学检验学[M]. 北京:人民军医出版社,1992:922-928.
 [4] 黄平治,李永海. 男性性功能障碍[M]. 北京:科学技术文献出版社,1992:12.
 [5] 马永江. 雄激素的临床应用[J]. 临床男性学杂志,1986,1(1):57.
 [6] 夏丽英. 补肾药片药理作用研究[J]. 山东中医学院学报,1985,9(2):2.

(收稿日期 2009-08-06,修回日期 2010-02-08)

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
 协办