

## 杜仲补天素片对雄性动物促生育作用的研究

赵罗娜<sup>1</sup>, 刘明<sup>1</sup>, 张永萍<sup>1</sup>, 陈帅帅<sup>1</sup>, 姚厂发<sup>2</sup>, 刘莉<sup>2\*</sup>

1. 贵阳中医学院, 贵州 贵阳 550002

2. 贵阳德昌祥药业有限公司, 贵州 贵阳 550081

**摘要:** 目的 对杜仲补天素片药效进行二次开发, 新增其治疗男性不育症的功效, 为其临床用于治疗男性不育症提供实验基础。方法 将雄性小鼠随机分为杜仲补天素片高、中、低剂量(0.72、0.36、0.18 g/kg)组, 对照组, 阳性药生精胶囊组, 观察各组雄性小鼠免疫器官及性腺器官脏器指数、抗疲劳作用、生育力作用。将雄性SD大鼠随机分为杜仲补天素片高、中、低剂量(0.504、0.252、0.126 g/kg)组、对照组, 模型组, 阳性药生精胶囊组, 观察各组雄性大鼠脏器指数、睾丸病理结构的变化, 测定各组雄性大鼠血清性激素水平及血清氧化反应指标以及生育力; 进行HE染色, 观察各组雄性大鼠的睾丸形态学结构。结果 杜仲补天素片通过提高幼龄雄性小鼠免疫功能和性腺器官脏器指数, 延长游泳存活时间, 具有抗疲劳作用, 从而促使雌性小鼠受孕率上升。通过增加模型大鼠的体质量, 提高性器官及肾脏指数, 增加血清性激素促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E<sub>2</sub>)的量, 降低血清丙二醛(MDA)量, 提高血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平, 产生抗氧化损伤作用并改善睾丸病理形态损伤, 从而促使雌性大鼠受孕率及平均产仔数上升, 发挥抗腺嘌呤致大鼠生精功能障碍作用。结论 杜仲补天素片对雄性动物具有促生育、改善生育及逆转受损生殖能力的作用, 为杜仲补天素片的临床应用提供实验基础。

**关键词:** 杜仲补天素片; 男性不育症; 腺嘌呤; 脏器指数; 抗疲劳作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3419-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.027

## Pharmacological study on Duzhong Butiansu Tablet in improvement of male growth and reproductive capacity

ZHAO Luo-na<sup>1</sup>, LIU Ming<sup>1</sup>, ZHANG Yong-ping<sup>1</sup>, CHEN Shuai-shuai<sup>1</sup>, YAO Chang-fa<sup>2</sup>, LIU Li<sup>2</sup>

1. Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China

2. Guiyang Dechangxiang Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550081, China

**Abstract: Objective** To develop Duzhong Butiansu Tablet (DBT) for the second time and add the effect on male infertility, so as to provide an experimental basis for the treatment of male infertility. **Methods** The male mice were randomly divided into five groups: high, medium, and low dose groups of DBT, control group, and positive drug group. The immune and gonadal organ index, anti-fatigue effect and fecundity of each group were observed. The male SD rats were randomly divided into six groups: high, medium, and low dose groups of DBT, control group, model group, and positive drug group. The changes of organ index, testicular pathological structure, levels of serum sex hormones and effects of serum oxidative stress and fecundity were measured. The morphological structure of testes was observed by HE staining. **Results** By improving the immune function and sex organ index of young male mice, DBT had the anti-fatigue effect on extending the swimming survival time, which would promote the increase of pregnancy rate of female mice. By increasing the weight of model rats, DBT could increase sexual organs and kidney indexes, improve contents of serum sex hormones FSH, LH, T, and E<sub>2</sub> and reduce content of MDA in serum, and has anti-oxidant effect of increasing serum SOD and GSH-Px levels, and improves the testicular pathological damage, thus contributes to increase the pregnancy rate of

收稿日期: 2017-07-02

基金项目: 贵州省科技计划重大专项: 贵州杜仲产业可持续发展关键技术研究集成应用及产业化(黔科合重大专项字[2012]6009号)

作者简介: 赵罗娜(1990—), 女, 贵州贵阳人, 助教, 硕士学位, 研究方向为药物新制剂新技术与新剂型研究。

Tel: 15985199381 E-mail: 499510859@qq.com

\*通信作者 刘莉(1967—), 女, 贵州瓮安人, 副主任药师, 学士学位, 研究方向为中药生产、质量标准、中药种植。

Tel: 13985019526 E-mail: 382041322@qq.com

female rats and the average litter size and production of anti-rat spermatogenic dysfunction induced by adenine effect. **Conclusion** DBT can improve the growth and reproductive capacity to reverse the impairment effects on male animal, and provide experimental basis for the clinical research.

**Key words:** Duzhong Butiansu Tablet; male infertility; adenine; organ index; anti-fatigue effect

杜仲补天素片由杜仲、菟丝子、肉苁蓉、远志等20余味中药组成,具有温肾养心、壮腰安神的功效,临床主要用于腰脊酸软、夜多小便、神经衰弱等症。该制剂收载于《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》(第12册)<sup>[1]</sup>。为贵阳德昌祥药业有限公司独家成品种,临床疗效确切,无明显毒副作用。本研究主要对其进行二次开发,新增其治疗男性不育症的功效,对其进行药理研究,通过观察雄鼠与雌鼠配对后雌鼠受孕率及雄鼠游泳实验考察该药对幼龄雄性小鼠生育力及抗疲劳能力的影响;采用腺嘌呤制备大鼠生精障碍模型<sup>[2-4]</sup>,通过观测雄性大鼠器官指数、睾丸病理结构的变化、血清性激素水平以及生育力等指标,考察药物对雄性大鼠生殖系统的影响。以期通过上述动物实验证实杜仲补天素片对雄性动物具有促生育、改善生育及逆转受损生殖能力的作用,为其临床用于治疗男性不育症提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

清洁级昆明种小鼠,雌雄兼用,雄鼠体质量12~16 g,雌鼠体质量18~22 g,由贵州医科大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(黔)2012-0001;清洁级SD大鼠,雌雄兼用,雄鼠体质量180~220 g,雌鼠体质量230~260 g,由中国人民解放军第三军医大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(军)2014-0012。

### 1.2 药物

杜仲补天素片,由贵阳德昌祥药业有限公司提供,批号20140801;生精胶囊,由遵义廖元和堂药业有限公司提供,批号20140101。

### 1.3 仪器与试剂

ALC-210.3型电子天平,上海良平仪器仪表有限公司;TGL-12GB-C台式高速离心机,上海安亭科学仪器厂;721分光光度计,上海精密仪器仪表有限公司;ZS-3型酶标仪,北京新凤机电厂;环磷酸腺苷注射液,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号14071023;腺嘌呤,上海蓝季生物科技发展有限公司,批号140425;雷公藤多苷片,安徽新陇海药业

公司,批号140916;促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E<sub>2</sub>)试剂盒,均购于齐一生物科技(上海)有限公司;谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒,均购于南京建成生物工程研究所。

## 2 方法与结果

### 2.1 对幼龄小鼠生育能力和抗疲劳能力的影响

**2.1.1 对生育能力的影响** 取昆明种小鼠50只,雄性,体质量12~16 g,随机分成5组:对照组,阴性药生精胶囊<sup>[5]</sup>(0.80 g/kg)组,杜仲补天素片高、中、低剂量(0.72、0.36、0.18 g/kg)组,每组10只,ig给药20 mL/kg,每天1次,连续给药3周。对照组ig等体积蒸馏水。于给药2周后按雌雄比2:1合笼1周(每个鼠笼放1只雄性小鼠和2只雌性小鼠),实验期间雄性小鼠继续每天ig给药,合笼结束后,雌性小鼠继续饲养1周后处死,剖开腹部,观察受孕情况,计算每组动物受孕率,结果见表1。结果表明,杜仲补天素片对幼龄小鼠的生育能力具有一定的促进作用,雌性小鼠的受孕率分别为高剂量组85%、中剂量组90%、低剂量组80%、生精胶囊组90%、对照组80%。

**2.1.2 对抗疲劳能力的影响** 雄性小鼠末次给药1 h后,尾根部负重(体质量的5%),在22℃水中游泳,观察并记录小鼠游泳存活时间(小鼠头部下沉5 s内浮不出水面即为死亡),结果见表2。处死小鼠,取脾脏、胸腺、睾丸、附睾称质量,计算脏器指数(脏器指数=脏器质量/体质量)。采用SPSS 17.0统计分析软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料进行单因素方差分析,结果见表3。杜仲补天素片

表1 杜仲补天素片对雄性小鼠生育力的影响

Table 1 Effect of DBT on fecundity of male mice

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | n  |    |    | 受孕率/% |
|--------|--------------------------|----|----|----|-------|
|        |                          | 雄鼠 | 雌鼠 | 孕鼠 |       |
| 对照     | —                        | 10 | 20 | 16 | 80    |
| 生精胶囊   | 0.80                     | 10 | 20 | 18 | 90    |
| 杜仲补天素片 | 0.72                     | 10 | 20 | 17 | 85    |
|        | 0.36                     | 10 | 20 | 18 | 90    |
|        | 0.18                     | 10 | 20 | 16 | 80    |

表 2 杜仲补天素片对雄性小鼠体质量和游泳存活时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 2 Effect of DBT on body weight and swimming survival time in male mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 体质量/g    |          |          | 游泳存活时间/min  |
|--------|--------------------------|----------|----------|----------|-------------|
|        |                          | 给药 1 周   | 给药 2 周   | 给药 3 周   |             |
| 对照     | —                        | 21.7±1.4 | 28.8±1.7 | 34.6±1.7 | 11.16±2.89  |
| 生精胶囊   | 0.80                     | 21.3±2.1 | 28.2±2.1 | 33.8±2.1 | 15.46±4.79* |
| 杜仲补天素片 | 0.72                     | 21.5±1.9 | 29.2±2.6 | 34.3±2.6 | 15.25±4.68* |
|        | 0.36                     | 21.5±1.6 | 28.6±1.6 | 33.8±1.7 | 15.03±4.35* |
|        | 0.18                     | 21.5±2.2 | 28.5±2.2 | 33.7±2.2 | 13.76±4.07  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group表 3 杜仲补天素片对雄性小鼠免疫器官和性器官指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 3 Effect of DBT on immune and sexual organs in male mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 脾指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 胸腺指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 睾丸指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 附睾指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) |
|--------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照     | —                        | 3.99±0.46                 | 3.37±0.46                  | 4.16±0.68                  | 1.33±0.20                  |
| 生精胶囊   | 0.80                     | 4.13±0.74                 | 3.82±0.41*                 | 4.54±0.67                  | 1.56±0.29*                 |
| 杜仲补天素片 | 0.72                     | 4.43±0.76                 | 3.70±0.35*                 | 4.54±0.33                  | 1.52±0.17*                 |
|        | 0.36                     | 4.48±0.89                 | 3.89±0.59*                 | 4.64±0.87                  | 1.59±0.19**                |
|        | 0.18                     | 3.87±0.53                 | 3.72±0.64                  | 4.52±0.54                  | 1.39±0.14                  |

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group

对幼龄小鼠的体质量无明显影响,较长时间给药(21 d)小鼠发育良好,体质量增长正常。杜仲补天素片高、中剂量组和生精胶囊组能显著增加小鼠游泳存活时间 ( $P < 0.05$ ),具有一定的抗疲劳作用。

杜仲补天素片高、中剂量组和生精胶囊组能显著增加幼龄小鼠胸腺指数 ( $P < 0.05$ );杜仲补天素片高剂量组和生精胶囊组能增加附睾指数 ( $P < 0.05$ ),中剂量组能显著增加附睾指数 ( $P < 0.01$ ),对幼龄小鼠脾脏和睾丸指数也有增加的趋势,表明杜仲补天素片具有一定增强免疫和促进幼龄小鼠性器官发育的作用。

## 2.2 对腺嘌呤致大鼠生精功能障碍的影响

取健康 SD 大鼠,雄性,体质量 180~220 g,随机分为 6 组,即对照组,模型组,阳性药生精胶囊(0.560 g/kg)组,杜仲补天素片高、中、低剂量(0.504、0.252、0.126 g/kg)组,每组 10 只。ig 给药 10 mL/kg,每天 1 次,连续 5 周,对照组和模型组 ig 等体积蒸馏水,每日上午 ig 给药。同时,每日下午,除对照组外,其余各组动物 ig 腺嘌呤羧甲基纤维素钠混悬液 200 mg/kg 制备生精障碍大鼠模型,每日 1 次,连续 5 周,雄性大鼠睾丸组织学显

示睾丸曲细精管管腔变大、生精上皮变薄,各级生精细胞和精子数量明显减少,即生精功能障碍模型制备成功;对照组 ig 等体积羧甲基纤维素钠混悬液。于给药 4 周后按雌雄比 1:1 合笼 1 周(每个鼠笼放 1 只雄性大鼠和 1 只雌性大鼠),合笼结束后,雌性大鼠继续饲养 2 周后处死,剖开腹部,观察受孕情况及产仔数,计算受孕率及平均产仔数,结果见表 4、5。末次给药后,动物禁食不禁水 12 h,称质量,股动脉取血,3 000 r/min、离心 15 min,取血清按照试剂盒说明书操作检测血清中 E<sub>2</sub>、LH、FSH、T、GSH-Px、SOD、MDA 的量。采用 SPSS 17.0 统计分析软件,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料进行单因素方差分析,结果见表 6、7。处死大鼠,取睾丸、附睾、精囊腺、肾,称质量,计算脏器指数,结果见表 8。取睾丸,10%甲醛固定,进行病理切片制作,HE 染色,分析病理形态变化,结果见图 1。

腺嘌呤造模可导致大鼠的生长受到一定的抑制,体质量增长明显比对照组慢。各给药组对腺嘌呤所导致的大鼠生长缓慢具有一定的改善作用,其中以杜仲补天素片高剂量组作用最为显著 ( $P < 0.05$ )。

腺嘌呤造模可导致大鼠生育力降低,表现为模

表4 杜仲补天素片对生精功能障碍模型大鼠体质量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 4 Effect of DBT on body weight in model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 体质量/g     |            |             |              |              |              |
|--------|--------------------------|-----------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
|        |                          | 0周        | 1周         | 2周          | 3周           | 4周           | 5周           |
| 对照     | —                        | 205.3±7.6 | 229.8±8.4* | 256.4±9.4** | 280.6±11.0** | 303.2±11.7** | 324.1±12.9** |
| 模型     | —                        | 204.3±8.2 | 220.4±14.3 | 241.1±13.4  | 245.9±27.4   | 264.4±20.4   | 267.7±29.7   |
| 生精胶囊   | 0.560                    | 203.1±7.9 | 223.3±9.5  | 243.9±9.7   | 261.9±9.9*   | 276.9±12.3   | 291.8±16.4*  |
| 杜仲补天素片 | 0.504                    | 206.9±8.1 | 229.2±13.0 | 250.9±17.5  | 265.8±22.5*  | 285.3±21.4*  | 296.7±32.7*  |
|        | 0.252                    | 207.2±8.2 | 224.1±14.1 | 246.4±17.2  | 262.5±23.3   | 279.3±23.0   | 293.7±30.5*  |
|        | 0.126                    | 207.4±8.4 | 228.2±14.0 | 246.2±18.1  | 261.8±19.9   | 266.9±22.4   | 268.9±30.6   |

与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ , 下同\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group, same as below

表5 杜仲补天素片对生精功能障碍模型大鼠生育力的影响

Table 5 Effect of DBT on fecundity in model rat

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | $n$ |    | 平均产仔数 | 受孕率/% |
|--------|--------------------------|-----|----|-------|-------|
|        |                          | 雌鼠  | 孕鼠 |       |       |
| 对照     | —                        | 10  | 8  | 12.0  | 80    |
| 模型     | —                        | 10  | 3  | 7.7   | 30    |
| 生精胶囊   | 0.560                    | 10  | 7  | 9.9   | 70    |
| 杜仲补天素片 | 0.504                    | 10  | 6  | 10.5  | 60    |
|        | 0.252                    | 10  | 6  | 9.8   | 60    |
|        | 0.126                    | 10  | 5  | 9.6   | 50    |

型组大鼠使雌性大鼠的受孕率明显下降, 雌性大鼠受孕产仔数显著减少。各给药组对腺嘌呤所致大鼠生育力障碍有改善作用, 可显著增加雌性大鼠的受孕率, 增加雌性大鼠受孕产仔数。

腺嘌呤造模可导致大鼠的内分泌紊乱, 表现为血清性激素 FSH、LH、T、E<sub>2</sub> 水平降低。各给药组腺嘌呤所致大鼠内分泌紊乱有明显的改善作用, 血清性激素 FSH 和 LH 的量显著增加 ( $P < 0.01$ ); 生精胶囊组, 杜仲补天素片高、中剂量组血清性激素 T 的量增加, 与模型组相比, 具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 生精胶囊组, 杜仲补天素片高、中剂量

表6 杜仲补天素片对生精功能障碍模型大鼠血清性激素的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 6 Effect of DBT on serum sex hormone in model rat ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | FSH/(IU·L <sup>-1</sup> ) | LH/(ng·L <sup>-1</sup> ) | T/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | E <sub>2</sub> /(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|--------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 对照     | —                        | 10.49±1.25**              | 37.45±2.18**             | 3.89±0.39**              | 53.34±5.68**                          |
| 模型     | —                        | 6.01±0.58                 | 21.33±1.94               | 2.07±0.34                | 39.16±5.03                            |
| 生精胶囊   | 0.560                    | 9.08±1.28**               | 31.20±1.69**             | 2.76±0.61**              | 48.86±4.06**                          |
| 杜仲补天素片 | 0.504                    | 8.69±0.97**               | 31.98±2.28**             | 2.79±0.54**              | 48.05±3.45**                          |
|        | 0.252                    | 7.87±0.57**               | 29.56±2.80**             | 2.60±0.39**              | 44.05±2.39**                          |
|        | 0.126                    | 6.94±0.44**               | 25.22±3.72**             | 2.26±0.39                | 43.71±5.40*                           |

表7 杜仲补天素片对生精功能障碍模型大鼠血清氧化反应的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 7 Effect of DBT on serum oxidation reaction in model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | GSH-Px/(nmol·mL <sup>-1</sup> ) | SOD/(U·mL <sup>-1</sup> ) | MDA/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|--------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 对照     | —                        | 101.32±11.95**                  | 193.46±42.51*             | 2.93±0.94**                |
| 模型     | —                        | 79.79±12.77                     | 163.01±30.57              | 4.11±0.79                  |
| 生精胶囊   | 0.560                    | 90.99±13.32*                    | 187.46±24.49*             | 3.36±1.01*                 |
| 杜仲补天素片 | 0.504                    | 97.19±21.33*                    | 186.54±27.31*             | 2.96±0.93**                |
|        | 0.252                    | 93.65±18.77*                    | 182.22±14.02*             | 3.27±1.19*                 |
|        | 0.126                    | 91.59±15.11*                    | 173.52±14.67              | 3.49±0.71*                 |

表 8 杜仲补天素片对生精功能障碍模型大鼠性器官和肾脏指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 8 Effect of DBT on serum organ and renal index in model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别     | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 睾丸指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 附睾指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 精囊腺指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 肾脏指数/(g·kg <sup>-1</sup> ) |
|--------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 对照     | —                        | 5.41 ± 0.71**              | 1.91 ± 0.15**              | 4.88 ± 0.43**               | 4.99 ± 0.42**              |
| 模型     | —                        | 4.59 ± 0.56                | 1.57 ± 0.23                | 3.48 ± 0.36                 | 3.89 ± 0.62                |
| 生精胶囊   | 0.560                    | 5.15 ± 0.45*               | 1.79 ± 0.29*               | 4.82 ± 0.58**               | 4.51 ± 0.57*               |
| 杜仲补天素片 | 0.504                    | 5.24 ± 0.54**              | 1.93 ± 0.41*               | 4.56 ± 1.45*                | 4.54 ± 0.82*               |
|        | 0.252                    | 5.29 ± 0.85*               | 1.81 ± 0.18**              | 4.88 ± 0.43**               | 4.57 ± 0.71*               |
|        | 0.126                    | 5.05 ± 1.12                | 1.82 ± 0.28*               | 4.74 ± 0.66**               | 4.53 ± 0.77*               |

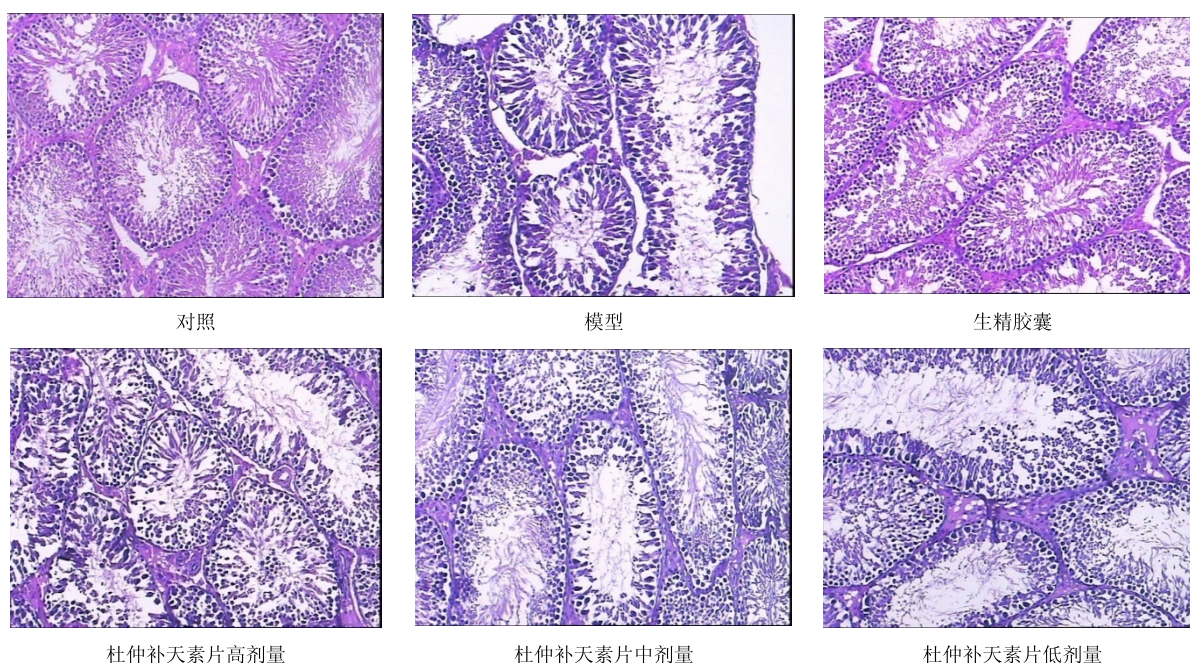


图 1 杜仲补天素片对生精功能障碍模型大鼠睾丸形态结构的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of DBT on testicular morphology in model rats (HE, ×200)

组血清 E<sub>2</sub> 量显著增加, 与模型组相比, 具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 杜仲补天素片低剂量组血清 E<sub>2</sub> 的量增加, 与模型组相比, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

腺嘌呤造模可导致大鼠氧化损伤, 表现为血清 GSH-Px、SOD 的量降低, MDA 水平升高。各给药组对腺嘌呤所致大鼠氧化损伤有改善作用, 血清 GSH-Px 水平显著增加 ( $P < 0.05$ ); 生精胶囊组, 杜仲补天素片高、中剂量组 SOD 的量显著增加 ( $P < 0.05$ ); 生精胶囊组, 杜仲补天素片中、低剂量组 MDA 的量降低, 与模型组比较, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 杜仲补天素片高剂量组 MDA 的量显著降低, 与模型组比较, 具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

腺嘌呤造模可导致大鼠的性器官和肾损伤, 表现为睾丸指数、附睾指数、精囊腺指数、肾指数显著降低。各给药组对腺嘌呤所致大鼠性器官和肾损伤有明显的改善作用, 生精胶囊组和杜仲补天素片中剂量组睾丸指数增加 ( $P < 0.05$ ), 杜仲补天素片高剂量组睾丸指数显著增加 ( $P < 0.01$ ); 生精胶囊和杜仲补天素片高、低剂量组附睾指数增加 ( $P < 0.05$ ), 杜仲补天素片中剂量组附睾指数显著增加 ( $P < 0.01$ ); 杜仲补天素片高剂量组精囊腺指数增加 ( $P < 0.05$ ), 生精胶囊和杜仲补天素片中、低剂量组精囊腺指数显著增加 ( $P < 0.01$ ); 各给药组肾脏指数增加, 与模型组相比, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

从图 1 可知, 对照组大鼠睾丸曲细精管发育、分化良好, 各级生精细胞、支持细胞、间质细胞发

育、分化均良好,未见病变;模型组睾丸曲细精管大部分重度萎缩,管腔中度-重度扩张,各级生精细胞重度水肿、排列紊乱、细胞数量减少及脱落,精子生成重度减少,基底膜中度增厚,睾丸间质细胞数量中度-重度减少,纤维组织中度增生;杜仲补天素片高剂量组大鼠睾丸曲细精管发育、分化良好,少量轻度萎缩,睾丸各形态特征表现为轻度病变;杜仲补天素片中剂量组大鼠睾丸曲细精管发育、分化良好,部分中度萎缩,睾丸各形态特征表现为中度病变;杜仲补天素片低剂量组大鼠睾丸曲细精管大部分中度萎缩,管腔中度-重度扩张,各级生精细胞重度水肿,精子细胞重度肿胀,精子生成中度减少,基底膜轻度增厚,睾丸间质细胞数量中度减少,纤维组织轻度增生;生精胶囊组睾丸曲细精管发育、分化良好,睾丸形态特征表现为轻度病变。

### 3 讨论

男性不育症是临床常见的男科疾病,引起男性不育的病因多而复杂,通常表现为少精、弱精或精子质量异常<sup>[6]</sup>。现代研究认为下丘脑-垂体与性腺功能密切相关,以信息反馈方式调节男性的生殖生育功能。下丘脑促性腺激素(GnRH)刺激腺垂体合成和分泌FSH和LH,FSH作用于睾丸精曲小管精原细胞,促使其分裂、增殖和分化;LH作用于睾丸的间质细胞,刺激其合成与分泌T,T促使生精细胞连续分化、刺激精子生成和促使精子在附睾中的功能成熟,并能促进性腺器官的发育,维持其正常的生理功能<sup>[7]</sup>。腺嘌呤进入大鼠体内后进行复杂代谢产生2,8-二羟基腺嘌呤,在代谢过程中产生大量的氧自由基,破坏睾丸内环境而导致睾酮T合成减少,精子合成亦减少。本实验也证实了腺嘌呤对睾丸的生精细胞、间质细胞、支持细胞均有损伤,性激素FSH、LH、T、E<sub>2</sub>水平降低<sup>[8]</sup>。

本实验研究中杜仲补天素片能够提高幼龄雄性小鼠免疫功能和性器官指数,延长游泳存活时间,具有一定抗疲劳作用,从而促使雌性小鼠受孕率上

升;通过增加腺嘌呤模型大鼠的体质量,提高性器官及肾脏指数,升高血清性激素FSH、LH、T、E<sub>2</sub>量,降低血清MDA量,提高血清SOD、GSH-Px水平,产生抗氧化损伤作用,并改善睾丸病理形态损伤,从而促使雌性大鼠受孕率及平均产仔数上升。综上所述,杜仲补天素片可提高雄性动物垂体FSH、LH的合成、分泌促进睾丸合成、释放睾酮T,促进睾丸间质细胞再生,改善腺嘌呤所致的睾丸超微结构损伤,进而促进雄性动物的生育能力。推测杜仲补天素片可能在2个方面发挥作用:其一是恢复下丘脑-垂体-性腺轴的作用,使激素分泌正常;其二是改善循环及营养脏器,促进损伤组织的修复。从而使睾丸生精内分泌环境得到改善,对腺嘌呤所致睾丸生精功能障碍有治疗作用。后期需进一步在杜仲补天素片对睾酮分泌水平的具体调控机制及其作用的分子基础进行研究。

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药品标准:中药成方制剂(第12册)[S]. 1997.
- [2] 马亮,贾敏,南亚昀,等.金匱肾气丸对腺嘌呤致雄性不育模型大鼠精子质量与性激素含量的影响[J].山东中医药大学学报,2011,35(5):431-433.
- [3] 李蕊,刘曼丽,田心,等.不同剂量腺嘌呤诱导肾阳虚不育大鼠模型实验研究[J].安徽中医学院学报,2010,29(2):41-44.
- [4] 黄天伦,夏明珠,任开明.腺嘌呤致大鼠雄性不育的实验研究[J].重庆医学,2003,32(4):485-486.
- [5] 马静,池军,李仕先,等.生精胶囊补肾壮阳作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(6):39-40.
- [6] 李海松,徐庭华,王彬,等.补肾法治男性不育症临床研究述评[J].河南中医,2013,33(3):394-398.
- [7] 杨建华.现代男性不育诊疗学[M].上海:上海科学技术文献出版社,2007.
- [8] 王家辉,陈东,王力,等.益精方治疗腺嘌呤法大鼠不育症动物模型的药效学研究[J].中华男科学杂志,2013,19(9):820-825.