

基于功效评价探讨补骨脂丸组方及盐炙用药的合理性

李 凯^{1,2,3}, 王 金 金^{1,2}, 周 宁^{1,2}, 杜 莉 杰^{1,2}, 张 振 凌^{1,2,3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南省中药特色炮制技术工程研究中心, 河南 郑州 450046

3. 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘 要: **目的** 探讨盐补骨脂、盐小茴香组成的补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸(盐补骨脂+生小茴香、生补骨脂+盐小茴香、生补骨脂+生小茴香)对脾肾阳虚泄泻大鼠的干预作用,从而确证药物盐炙组成补骨脂丸的合理性。**方法** 将 SD 大鼠随机分为 9 组,分别为对照组、模型组、阳性药参苓白术丸组、盐补骨脂组、生补骨脂组、补骨脂丸组及 3 种模拟补骨脂丸组。采用氯化可的松和番泻叶的复合造模法制备脾肾阳虚泄泻大鼠模型,于给药结束后测定各组大鼠的胸腺、脾脏、肾脏、肾上腺和睾丸脏器指数,观察相应脏器病理变化,并通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠血清中胃动素和睾酮的水平。**结果** 与对照组相比,模型组大鼠摄食量减少,体质量减轻;胸腺、脾脏、肾脏、肾上腺和睾丸脏器指数均出现不同程度的下降;镜下观察到上述脏器均出现明显病变;胃动素水平呈上升趋势变化,睾酮水平显著降低。给予盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸后,上述症状和指标均得到不同程度的改善,且补骨脂丸的作用效果整体上优于补骨脂单用以及 3 种模拟补骨脂丸。**结论** 补骨脂丸温肾助阳、暖脾止泻的作用优于补骨脂单用,且盐炙后配伍使用止泻作用更佳。

关键词: 盐炙;补骨脂丸;补骨脂;小茴香;脾肾阳虚;泄泻

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)22-5508-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.22.018

Research on rationality of salt-processed composition of Buguzhi Pills through efficacy evaluation

LI Kai^{1,2,3}, WANG Jin-jin^{1,2}, ZHOU Ning^{1,2}, DU Li-jie^{1,2}, ZHANG Zhen-ling^{1,2,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Buguzhi Pills and three kinds of simulative Buguzhi Pills on diarrhea rats with spleen-kidney *yang* deficiency, and to confirm the rationality of the salt-processed composition of Buguzhi Pills. **Methods** SD rats were randomly divided into nine groups: normal group, model group, positive drug group, salt-processed *Psoraleae rictus* group, raw *Psoraleae Fructus* group, Buguzhi Pills (salt-processed *Psoraleae Fructus* + salt-processed *Foeniculi Fructus*) group and three kinds of simulative Buguzhi Pills groups (salt-processed *Psoraleae Fructus* + raw *Foeniculi Fructus*; raw *Psoraleae Fructus* + salt-processed *Foeniculi Fructus*; raw *Psoraleae Fructus* + raw *Foeniculi Fructus*). A complex method of hydrocortisone and sennae folium was adopted to establish the diarrhea model due to spleen-kidney *yang* deficiency. After administration, the organ indexes of thymus, spleen, kidney, adrenal gland, and testis were measured; The pathological changes of corresponding organs were observed; The serum levels of motilin and testosterone were detected by ELISA. **Results** Compared with the normal group, the food intake and body weight reduced; The organ indexes decreased in varying degrees; The above organs showed obvious pathological changes under the microscope; the level of motilin showed an upward trend, and the level of testosterone decreased significantly in model group. The above symptoms and indicators were improved in varying degrees after administration, and the effect of Buguzhi Pills was better than that of *Psoraleae Fructus* alone and three kinds of simulative Buguzhi Pills on the whole. **Conclusion** The efficacy of Buguzhi Pills

收稿日期: 2019-06-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81873005); 河南省科技厅科技研发专项(192102310172); 河南省高等学校重点科研项目(19A360001); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划(2018GGJS083)

作者简介: 李 凯(1982—), 男, 博士, 副教授, 专业方向为中药炮制研究。Tel: (0371)65962746 E-mail: cpulikai@163.com

***通信作者:** 张振凌(1957—), 女, 博士生导师, 教授, 专业方向为中药炮制研究。Tel: (0371)65962746 E-mail: zhangzli6758@163.com

on warming kidney-spleen yang and relieving diarrhea was superior to that of *Psoraleae Fructus* alone, and the antidiarrheal effect can be enhanced by salt-processing.

Key words: salt-processing; Buguzhi Pills; *Psoraleae Fructus*; *Foeniculi Fructus*; spleen-kidney yang deficiency; diarrhea

泄泻临床主要表现在粪便稀薄、排便次数增加,甚至泻出稀水样物。泄泻为病之脏,以脾、肾居多,后世亦明确提出脾肾阳虚可致五更泄泻。中药复方制剂在治疗慢性腹泻方面具有多成分、多靶点起效的作用特点,可从总体水平全面调节机体肠道功能,具有良好的临床应用前景。其中,基于“脾肾相关”理论的补骨脂丸是治疗脾肾阳虚泄泻之经典名方,来源于宋代《魏氏家藏方》第六卷脾肾篇^[1](原方记载为“破故纸圆”,破故纸即补骨脂,古之剂型圆即今之丸,为叙述方便,以补骨脂丸代之),该方由盐补骨脂和盐小茴香等比例组成,用于治疗脾肾阳虚所致的遗精、遗尿、尿频、大便溏、食欲不振等,但其功效尚缺乏现代研究的数据支撑。本研究在脾肾阳虚泄泻模型的基础上,探讨补骨脂丸对脾肾阳虚泄泻证的改善效果以及盐炙与否对其功效的影响,证实补骨脂丸对脾肾阳虚泄泻证的良性干预效果,以及补骨脂、小茴香盐炙后配伍使用的合理性,为临床中药复方用药提供实验参考依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量 210~250 g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,实验动物许可证号 SCXK(鲁)2014-0007。

1.2 药物与试剂

补骨脂(批号 180301)、番泻叶(批号 180901)购自亳州市张仲景中药饮片有限责任公司,经河南中医药大学董诚明教授鉴定,分别为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn. 的干燥成熟果实、豆科植物狭叶番泻 *Cassia angustifolia* Vahl. 的干燥小叶;小茴香(批号 170102)购自亳州市永刚饮片厂有限公司,经河南中医药大学董诚明教授鉴定为伞形科植物茴香 *Foeniculum vulgare* Mill. 的干燥成熟果实;氢化可的松注射液(遂成药业股份有限公司,批号 21805101);参苓白术丸(山东孔圣堂制药有限公司,批号 1806048);通用型组织固液(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号 YP184309);氯化钠注射液(河南科伦药业有限公司,批号 C118073004-2);胃动素(批号 20190401)、睾酮(批号 20190401)酶联免疫检测试剂盒均购自上海优选

生物科技有限公司。

1.3 仪器

FA2104B 电子天平[上海越平科学仪器(苏州)制造有限公司];ZNHW 型智能恒温电热套(巩义市予华仪器有限责任公司);TGL-16M 型高速冷冻离心机(常州金坛良友仪器有限公司);DLSB-20/30 型低温冷却液循环泵(郑州特尔仪器设备有限公司);大型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);EPOCH 酶标仪(BioTek Instruments, Inc.)。

2 方法

2.1 供试样品的制备

2.1.1 补骨脂盐炙品的制备 取净补骨脂药材,加食盐水(100 kg 补骨脂用食盐 2 kg^[2])拌匀,闷润 4 h,置炒制容器中,以文火加热,炒制 8.5 min,待表面黑色或黑褐色,微鼓起,气微香,味微咸时取出,放凉。

2.1.2 小茴香盐炙品的制备 取净小茴香药材,用食盐水(100 kg 小茴香用食盐 2 kg^[3])拌匀,闷润,待食盐水被吸尽后,置炒制容器内,以文火加热,炒至微黄、微鼓起,色泽加深,偶有焦斑,味微咸时,出锅,放凉。

2.1.3 受试药物水煎液的制备 分别取盐补骨脂(800 g)、生补骨脂(800 g)、盐补骨脂 400 g+盐小茴香 400 g(补骨脂丸)、盐补骨脂 400 g+生小茴香 400 g(模拟补骨脂丸 I 号)、生补骨脂 400 g+盐小茴香 400 g(模拟补骨脂丸 II 号)、生补骨脂 400 g+生小茴香 400 g(模拟补骨脂丸 III 号),捣碎,过 1 号筛,置圆底烧瓶中浸泡 30 min,加 8 倍量水,回流提取 30 min,用 2 层纱布滤过;再加 6 倍量水,回流提取 30 min,用 2 层纱布滤过,合并 2 次滤液,减压浓缩至生药质量浓度为 0.8 g/mL。

2.1.4 参苓白术丸混悬液的制备 取适量药丸,研碎,加水均匀混合配制成 0.2 g/mL 的混悬液,备用。

2.1.5 番泻叶水煎液的制备 取适量番泻叶,浸泡 30 min,加水煮沸 10 min,用 2 层纱布滤过,滤液减压浓缩成生药质量浓度 1.0 g/mL 的药液,备用。

2.2 分组、造模及给药

取雄性 SD 大鼠适应性喂养 3 d 后,随机分为 9 组,分别为对照组、模型组、阳性药参苓白术丸组、

盐补骨脂组、生补骨脂组、补骨脂丸组及模拟补骨脂丸 I、II、III 组。除对照组外,其他各组大鼠每天上午 ig 给予氢化可的松注射液 (15 mg/kg), 连续 14 d 致肾阳虚, 从第 15 天开始每天上午 ig 冰番泻叶水煎液 (10 g/kg), 连续 14 d, 致脾阳虚泻下^[4]。

除对照组和模型组外, 其余各给药组从第 15 天开始, 每天下午 ig 给药, 阳性药组给予参苓白术丸混悬液 (2 g/kg), 盐补骨脂组、生补骨脂组、补骨脂丸组及模拟补骨脂丸 I、II、III 组按生药剂量 8 g/kg ig 给药, 连续给药 14 d, 对照组和模型组给予同等体积生理盐水。

2.3 脏器指数的检测

10%水合氯醛溶液麻醉后, 从大鼠腹主动脉取血, 迅速摘取脾、胸腺、肾、睾丸、肾上腺等脏器, 称定质量, 计算脏器指数 (脏器指数=脏器质量/体质量)。

2.4 病理组织学检查

将脾、胸腺、肾、睾丸、肾上腺等脏器, 用生理盐水冲洗, 置通用型组织固定液固定, 酒精逐级

脱水, 常规石蜡包埋, 切片, 以苏木精-伊红染色并在显微镜下观察。

2.5 生化指标的测定

按试剂盒说明书操作, 检测各组大鼠血清中胃动素和睾酮的水平。

3 结果

3.1 大鼠一般状况观察

造模 7 d 后, 大鼠出现明显的反应迟钝、活动减少、皮毛枯凌和大便稀软等情况; 第 15 天起, 模型组大鼠出现爪甲色淡、大便清稀和肛周污秽等情况; 给药开始后, 各给药组大鼠的上述部分症状有所好转。

3.1.1 体质量变化状况 体质量变化情况能够较为直观地反映脾肾阳虚泄泻大鼠的整体机能状态, 每 3 天记录各组大鼠平均体质量, 结果见表 1。从造模第 13 天开始, 造模大鼠体质量出现明显下降; 给予盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸后, 大鼠体质量趋于稳定并呈增长态势, 其中补骨脂丸对脾肾阳虚大鼠体质量的干预效果最为稳定, 且优于补骨脂单用和其余 3 种模拟补骨脂丸。

表 1 各组大鼠平均体质量变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Average body weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g				
		1 d	4 d	7 d	10 d	13 d
对照	—	224.33 ± 12.50	254.85 ± 12.99	270.77 ± 8.70	280.41 ± 12.88	284.07 ± 15.26
模型	—	226.39 ± 10.20	237.01 ± 10.17**	244.84 ± 10.91**	250.48 ± 12.69**	257.62 ± 13.72**
参苓白术丸	2	227.84 ± 8.82	235.83 ± 6.61	240.91 ± 6.39	248.33 ± 9.40	251.71 ± 11.10
盐补骨脂	8	236.19 ± 13.21 [#]	242.48 ± 16.21	249.24 ± 17.12	253.34 ± 25.54	259.71 ± 24.77
生补骨脂	8	227.97 ± 10.57	234.83 ± 9.79	243.04 ± 13.23	240.88 ± 16.23	246.14 ± 18.92
补骨脂丸	8	242.41 ± 11.28 ^{##}	240.47 ± 15.14	245.93 ± 13.92	244.31 ± 17.67	260.09 ± 21.04
模拟补骨脂丸 I	8	246.59 ± 11.33 ^{##}	250.43 ± 11.74 [#]	253.57 ± 10.96	256.98 ± 12.09	266.94 ± 14.19
模拟补骨脂丸 II	8	243.84 ± 9.84 ^{##}	251.93 ± 9.22 ^{##}	254.88 ± 8.85	259.48 ± 14.55	273.47 ± 15.59 [#]
模拟补骨脂丸 III	8	244.66 ± 11.40 ^{##}	244.71 ± 17.25	245.04 ± 13.11	246.82 ± 12.01	259.71 ± 15.09
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g				
		16 d	19 d	22 d	25 d	28 d
对照	—	300.77 ± 16.30	306.49 ± 15.52	308.64 ± 16.23	312.79 ± 18.57	330.57 ± 20.92
模型	—	235.99 ± 6.52**	221.38 ± 10.17**	221.29 ± 6.49**	220.07 ± 6.74**	219.80 ± 8.89**
参苓白术丸	2	238.79 ± 11.20	234.06 ± 17.74	230.70 ± 12.77	236.13 ± 26.67	248.77 ± 36.61
盐补骨脂	8	249.36 ± 25.40	232.19 ± 26.76	232.87 ± 30.02	239.32 ± 28.80	248.41 ± 39.30 [#]
生补骨脂	8	237.72 ± 19.65	224.30 ± 21.46	227.37 ± 21.38	238.26 ± 20.69	244.98 ± 21.66 [#]
补骨脂丸	8	248.03 ± 24.47	246.10 ± 25.08 ^{##}	247.54 ± 21.02 ^{##}	259.63 ± 27.88 ^{##}	271.73 ± 20.38 ^{##}
模拟补骨脂丸 I	8	255.73 ± 13.35 [#]	243.96 ± 18.74 [#]	257.24 ± 14.64 ^{##}	271.38 ± 25.40 ^{##}	265.90 ± 29.40 ^{##}
模拟补骨脂丸 II	8	259.89 ± 13.66	246.60 ± 15.45 ^{##}	251.19 ± 18.67 ^{##}	250.94 ± 17.56 ^{##}	256.80 ± 20.51 ^{##}
模拟补骨脂丸 III	8	259.30 ± 27.76 ^{##}	231.51 ± 17.04	242.88 ± 16.17 [#]	255.85 ± 18.50 [#]	256.90 ± 18.98 ^{##}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$, 下表同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group, same as following tables

3.1.2 摄食量变化状况 摄食量能够直接反映脾肾阳虚泄泻大鼠的整体脾胃功能, 各组 10 只大鼠每日总摄食量情况见图 1。从造模第 14 天开始, 造模大鼠摄食量出现明显下降; 给予盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸后, 大鼠摄食量稳定增长, 其中补骨脂丸对脾肾阳虚大鼠摄食量的干预效果最早显现, 且优于补骨脂单用和其余 3 种模拟补骨脂丸。

3.2 脏器指数

肾上腺、胸腺、脾脏、肾脏、睾丸是与脾肾阳虚泄泻模型密切相关的机体脏器, 各组大鼠脏器指数测定结果见表 2, 与对照组相比, 模型组大鼠各脏器指数均有所下降, 说明造模后大鼠各脏器发生不同程度的病变, 其中肾上腺、胸腺、肾脏和睾丸脏器指数显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01); 给予盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸后,

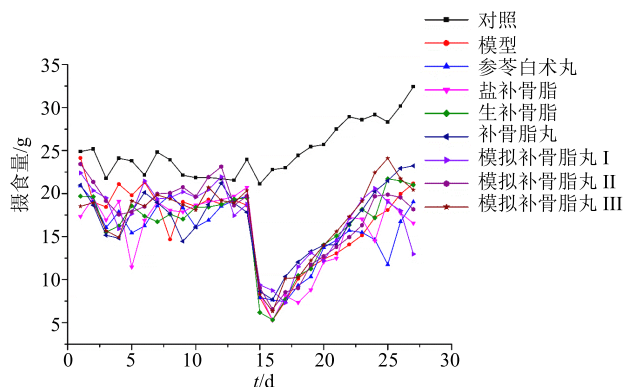


图 1 各组大鼠摄食量变化情况

Fig. 1 Food intake of rats in each group

表 2 各组大鼠肾上腺、胸腺、脾脏、肾脏、睾丸的脏器指数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Organ indexes of adrenal gland, thymus, spleen, kidney, and testis ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	脏器指数/%				
		肾上腺	胸腺	脾脏	肾脏	睾丸
对照	—	0.020 ± 0.004	0.130 ± 0.020	0.237 ± 0.037	0.783 ± 0.065	1.114 ± 0.065
模型	—	0.017 ± 0.002*	0.078 ± 0.045**	0.212 ± 0.036	0.646 ± 0.038**	0.903 ± 0.074**
参苓白术丸	2	0.020 ± 0.008	0.127 ± 0.028 ^{##}	0.233 ± 0.038	0.798 ± 0.079 ^{##}	1.090 ± 0.096 ^{##}
盐补骨脂	8	0.023 ± 0.006 ^{##}	0.129 ± 0.045 ^{##}	0.243 ± 0.039	0.888 ± 0.177 ^{##}	1.150 ± 0.246 ^{##}
生补骨脂	8	0.019 ± 0.004	0.110 ± 0.029 [#]	0.233 ± 0.044	0.846 ± 0.108 ^{##}	1.096 ± 0.081 ^{##}
补骨脂丸	8	0.024 ± 0.003 ^{##}	0.131 ± 0.037 ^{##}	0.293 ± 0.025 ^{##}	0.930 ± 0.046 ^{##}	1.228 ± 0.095 ^{##}
模拟补骨脂丸 I	8	0.023 ± 0.004 ^{##}	0.122 ± 0.019 ^{##}	0.255 ± 0.043 [#]	0.889 ± 0.070 ^{##}	1.155 ± 0.124 ^{##}
模拟补骨脂丸 II	8	0.021 ± 0.005 [#]	0.126 ± 0.030 ^{##}	0.253 ± 0.039 [#]	0.892 ± 0.080 ^{##}	1.143 ± 0.125 ^{##}
模拟补骨脂丸 III	8	0.021 ± 0.003	0.119 ± 0.025 ^{##}	0.265 ± 0.032 [#]	0.877 ± 0.080 ^{##}	1.148 ± 0.071 ^{##}

4 讨论

《素问·金匱真言论》云:“北方黑色,入通于肾,开窍于二阴”,即肾主封藏,开窍于二阴,若肾阳不

足,则肾主封藏之令不行^[5];《素问·藏气法时论》记载:“脾病者,虚则腹满肠鸣,泄泄,食不化”,故脾肾阳虚与泄泻密切相关。氢化可的松为外源性

3.3 病理组织学检查

与对照组相比,模型组大鼠胸腺、脾脏、肾脏、肾上腺和睾丸等脏器均发生明显病理改变(图 2)。模型组大鼠胸腺萎缩,生发中心减小;脾白髓略有缩小,红髓内有少量中性粒细胞浸润;肾小球和肾小管内出现橙黄色结晶沉积,肾小球肿胀,肾小囊变窄,肾曲小管上皮细胞肿胀,可见蛋白渗出;肾上腺的炎性细胞略有增生,胞浆内脂肪空泡增多;睾丸的结缔组织增多,曲细精管层次略减少,细胞疏松,上皮变薄。给予盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸后,大鼠各脏器组织的病理损伤均有所改善,其中肾组织的恢复最为明显,且补骨脂丸对脾肾阳虚泄泻大鼠脏器损伤的修复作用明显优于补骨脂单用和其余 3 种模拟补骨脂丸。

3.4 血清胃动素和睾酮水平

与对照组相比,模型组大鼠血清胃动素水平显著上升,血清睾酮水平显著下降。给予盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸后,上述指标均有明显改善,且补骨脂丸对脾肾阳虚泄泻大鼠相应指标的干预效应整体上优于补骨脂单用和其余 3 种模拟补骨脂丸。结果见表 3。值得注意的是,虽然模拟补骨脂丸对胃动素水平的干预作用更强,但已远远低于正常水平,故推测模拟补骨脂丸可能引发胃肠道副作用。

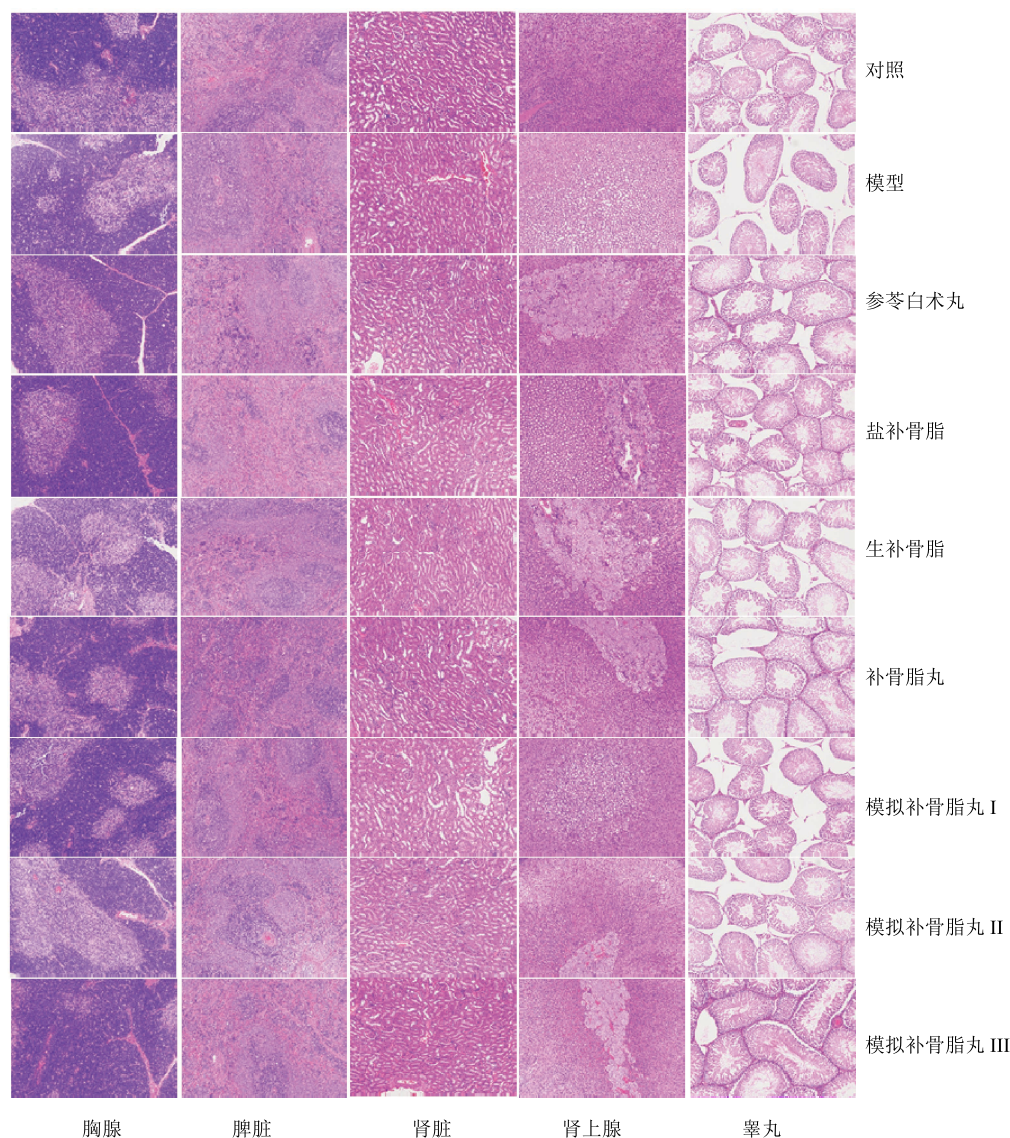


图 2 各组大鼠胸腺、脾脏、肾脏、肾上腺、睾丸组织的 HE 染色结果 (×100)

Fig. 2 HE staining sections of thymus, spleen, kidney, adrenal gland, and testis (×100)

表 3 各组大鼠血清胃动素和睾酮水平 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Detection of serum motilin and testosterone in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	胃动素/ (pg·mL ⁻¹)	睾酮/ (nmol·L ⁻¹)
对照	—	189.96±32.55	27.97±7.85
模型	—	216.25±24.21**	16.62±3.82**
参苓白术丸	2	183.49±25.25 ^{##}	27.78±14.25 ^{##}
盐补骨脂	8	169.83±12.59 ^{##}	18.87±5.69 ^{##}
生补骨脂	8	175.87±13.21 ^{##}	24.77±4.91 ^{##}
补骨脂丸	8	157.26±9.76 ^{##}	29.18±2.76 ^{##}
模拟补骨脂丸 I	8	143.30±7.53 ^{##}	26.74±3.27 ^{##}
模拟补骨脂丸 II	8	122.64±31.82 ^{##}	28.99±4.94 ^{##}
模拟补骨脂丸 III	8	89.15±2.66 ^{##}	28.47±7.77 ^{##}

糖皮质激素，可通过抑制垂体前叶促肾上腺皮质激素的释放，而减少肾上腺皮质类固醇激素的分泌，同时促进蛋白质分解、加快能量代谢，造成机体“耗竭”，继而诱发肾阳虚症状。李杲曾曰：“大忌苦寒之药损其脾胃”，故常采用苦寒泻下法致脾阳虚模型，其中最常用的造模药物是番泻叶和大黄。大黄泻下作用较缓且鞣质含量较高，在产生泻下作用后又引发便秘症状，而番泻叶因苦寒泻下而伤阳，轻则伤及脾阳，重则累及肾阳，泻下作用相对较强，且独归大肠、专于泻下、纯泻无补^[6-7]。因此本实验采用“氢化可的松+番泻叶”的复合造模法模拟脾肾阳虚泄泻模型。①在临床体征方面：脾肾阳虚泄泻患者多表现为脉迟无力、舌淡苔白、面色萎黄/

苍白、肢冷畏寒、神疲倦怠、不思饮食、大便稀溏、体质量减轻甚至营养不良^[8]。②在脏器损伤方面：肾阳虚和脾虚证机体内均可见脾脏、胸腺等免疫器官萎缩和超微结构改变^[9-10]，另外肾阳虚证机体还会出现肾脏、肾上腺以及睾丸等脏器的萎缩和病变^[11-12]。③在生化指标方面：脾肾阳虚泄泻患者因肾阳亏虚而雄性激素水平偏低，因脾虚泄泻而胃肠运动加剧。而睾酮是机体最主要的雄性激素之一，胃动素可调控消化间期肌电复合波的周期性活动，促进胃排空及小肠运动，是最为常见的兴奋型胃肠激素^[13]。故脾肾阳虚泄泻患者普遍睾酮水平偏低，胃动素水平较高。

在本实验中，模型大鼠出现了明显的反应迟钝、活动减少、爪甲色淡、皮毛枯凌、肛周污秽、大便清稀、饮食量减少、体质量下降等症状；肾上腺、胸腺、脾脏、肾脏、睾丸等脏器指数均出现不同程度的下降，镜下观察到上述脏器均出现明显病变；血清胃动素水平呈上升趋势变化，睾酮水平显著降低。因此，综合体征观察、脏器损伤以及生化指标 3 个方面可得出，本实验所造模型成功模拟了中医临床上的脾肾阳虚泄泻证，且实验中所选用的考察指标（包括体征观察、脏器指数、病理检查、血清胃动素和睾酮水平等）可全面准确地反映该模型的证候特征和病理改变。

在成功模拟脾肾阳虚泄泻模型的基础上，分别给予阳性药参苓白术丸^[14-15]、盐补骨脂、生补骨脂、补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸，发现上述症状和指标均得到不同程度的改善，且补骨脂丸的作用效果整体上优于补骨脂单用以及 3 种模拟补骨脂丸。从中医配伍理论的角度可解释为补骨脂丸主治脾肾阳虚所致五更泄泻，其中补骨脂性温，味辛、苦，归脾、肾经，具有温肾助阳、纳气平喘和温脾止泻之功效，作为补骨脂丸的君药，可通过补肾阳而缓解脾肾阳虚所致泄泻^[16]；小茴香味辛，性温，归肝、肾、脾、胃经，具有散寒止痛、理气和胃之功效，小茴香作为补骨脂丸的臣药，与补骨脂配伍使用可增强药力，使温脾暖胃和温肾散寒之功更著。而补骨脂生品燥性大、易伤阴，盐炙后可缓和燥性，且引药入肾、增强其温肾壮阳和健脾止泻的作用，故历代医家主张用其治疗脾肾阳虚等证^[17-18]；小茴香生品辛散理气作用强，擅温胃止痛，盐炙后可减弱其辛散作用，且引药下行、行暖肾散寒之功。因此，补骨脂丸的作用效果整体上优于 3 种模拟补骨脂

丸，即补骨脂丸具有盐炙增效的作用特点。从现代研究的角度可解释为：①补骨脂盐炙后，补骨脂素及异补骨脂等有效成分在提取物中的含量以及肾脏组织的分布均有升高，符合“盐入肾”的传统中医药理论^[19]，且补骨脂盐炙后其对肠运动机能亢进的拮抗作用更强^[20]；挥发油是小茴香的主要药效物质基础之一，具有促进胃肠蠕动的作用，盐炙后小茴香挥发油含量降低^[21-22]，可有效缓解肠运动亢进，故盐炙有助于补骨脂和小茴香发挥温肾助阳、温脾止泻的功效。②补骨脂盐炙品和生品均能提高与水分吸收密切相关的水通道蛋白 2、3、4（AQP2、AQP4、AQP3）的 mRNA 基因表达量从而促进肾脏集合管和结肠对水分的重吸收、缓解腹泻，但盐炙品组的基因表达量更趋近于对照组^[23-24]。小茴香盐炙后挥发油含量降低，对 Na^+ 和水的重吸收增强，且可缓解雄性激素睾酮含量下降的影响^[25-26]。故补骨脂和小茴香盐炙后增强温肾助阳、暖脾止泻的作用。③代谢组学研究表明，大鼠血清中脱氧胞嘧啶核苷酸、7,8-二氢新蝶呤、13,14-二氢前列腺素 E1、胞磷胆碱、苯乙胺和 D-葡萄糖的水平经补骨脂生品和盐炙品干扰后均较正常组有所升高，且盐炙品组的水平更高，说明盐炙品组动物机体整体的代谢水平更亢进。即与生品相比，盐炙品的助阳作用更强，且经分析发现这种现象可能与盐炙后补骨脂提取物中有效成分煎出量及吸收的整体水平平均有所增加有关^[18]。④微量元素 Cu、Mn、Fe、Zn 与中医“肾”密切相关，其中铜、锰缺失可致性腺变化和功能紊乱、生殖机能衰退，铁、锌在营养免疫、能量代谢等方面起着重要的作用，在补骨脂和小茴香盐炙品中这些微量元素总含量增加，提高了其生物学活性，增强了温肾助阳、暖脾止泻的作用。此外，电解质失衡和水转运障碍是泄泻发生的原因之一，而 Na^+ 是维持体液电解质平衡的关键离子，这也是使用辅料盐协同增效、引药入肾的原因^[27-28]。

本实验以体质量、摄食量、脏器指数、病理观察、血清胃动素和睾酮为指标，分析比较了补骨脂、小茴香生品及盐炙品组成的补骨脂丸和 3 种模拟补骨脂丸对脾肾阳虚泄泻大鼠模型的干预作用，确证了补骨脂丸温肾助阳、暖脾止泻的作用优于补骨脂单用且具有盐炙增效的特点。中药饮片炮制、复方入药是中医临床用药的特色，关于中药炮制机制的研究，单味药研究偏多，复方研究较少，导致中药炮制与中医临床用药不尽一致，不能全面揭示中药

炮制用药的实际意义,而本实验采用不同炮制品组成复方入药,探讨复方和炮制的关系,为中药炮制与中医临床用药的紧密联系提供了理论依据和应用价值,对其他盐炙中药炮制机制研究有借鉴意义。

参考文献

- [1] 宋·魏岷撰. 魏氏家藏方 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1987.
- [2] 李 凯, 许梦莹, 周 宁, 等. 炮制时间对盐补骨脂中 10 种化学成分的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 710-713.
- [3] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [4] 潘 新, 胡昌江, 耿媛媛, 等. 脾肾阳虚泄泻大鼠模型造模方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4658-4663.
- [5] 王洪图. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 中外文化出版公司, 1988.
- [6] 韩博宇. 脾肾阳虚证 IBS-D 大鼠模型的建立与生物学基础的探索 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [7] 周干南, 胡芝华, 汪亚先, 等. 小鼠腹泻模型的制备与腹泻指数数的应用 [J]. 中草药, 1994, 25(4): 195-196.
- [8] 张 晗. 肠胃宁胶囊治疗脾肾阳虚型泄泻 60 例分析 [J]. 人民军医, 2019, 62(5): 442-443.
- [9] 雷妮妮, 黄真炎, 郑高飞, 等. 肾虚、脾虚造型动物免疫、内分泌器官超微结构的比较研究 [J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(4): 208-210.
- [10] 侯婧霞, 丁厚伟, 朱星宇, 等. 不同加工工艺山药药效对比研究 [J]. 中药材, 2019, 42(1): 74-77.
- [11] 胡胜林. 艾灸对肾虚模型大鼠组织形态学及血清 ACTH、CORT 影响的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [12] 王启新, 陈则华, 罗琥捷, 等. 肉苁蓉不同提取部位改善肾阳虚大鼠性能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 95-101.
- [13] 蔺晓源, 邓 娜, 李 霞, 等. 四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠实验研究 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 756-758.
- [14] Ji H J, Kang N, Chen T, *et al.* Shen-ling-bai-zhu-san, a spleen-tonifying Chinese herbal formula, alleviates lactose-induced chronic diarrhea in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 355-362.
- [15] Pan X, Xu K, Xiong R, *et al.* Therapeutic effect of Ershen Pill extract on Pi (spleen)-Shen (kidney) Yang deficiency-induced diarrhea in rat model [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(7): 536-542.
- [16] Zhang X N, Zhao W W, Wang Y, *et al.* The chemical constituents and bioactivities of *Psoralea corylifolia* Linn.: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(1): 35-60.
- [17] 陈 杰. 补骨脂盐炙前后药理研究及不同品种盐炙对化学成分影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [18] Li K, Zhou N, Zheng X K, *et al.* Quantitative analysis, pharmacokinetics and metabolomics study for the comprehensive characterization of the salt-processing mechanism of *Psoraleae Fructus* [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 661.
- [19] 范冰冰, 郭晏华, 黄 婷. 基于组织分布学特征评价补骨脂炮制工艺研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 56-58.
- [20] 李 凯, 周 宁, 张振凌. “入盐走肾”理论的现代研究 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5281-5285.
- [21] 李 臻. 小茴香的炮制原理研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2010.
- [22] 陈利国. 小茴香的药理作用 [J]. 中草药, 1989, 20(7): 41-42.
- [23] 潘 新. 二神丸中药物炮制后增强“温肾暖脾·涩肠止泻”作用机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [24] 梁灿璨, 吴诗华, 魏 羽, 等. 补骨脂盐炙前后对肾阳虚大鼠肝肾功能及水通道蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4713-4718.
- [25] 唐 维, 代光成, 薛波新, 等. 泽兰与小茴香提取物抑制大鼠前列腺增生的实验研究 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12): 1266-1268.
- [26] Wright C I, Van-Buren L L, Kroner C I, *et al.* Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(1): 1-31.
- [27] 张 帆, 李 臻, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 民族药小茴香不同炮制品中各元素的光谱分析 [J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(3): 797-800.
- [28] 郭晏华, 罗志冬, 贾天柱. 补骨脂炮制前后化学成分的变化 [J]. 中药材, 2006, 29(11): 1142-1144.