

伊木萨克片对半去势雄性大鼠外周血中性激素水平的影响

阿地力江·伊明¹, 姜水生¹, 徐磊², 沙地克·沙吾提¹, 茹仙古丽·莎吾尔³, 哈木拉提·吾甫尔^{4**}

1 新疆医科大学人体解剖学教研室(乌鲁木齐 830011), 2 江苏省连云港市第二人民医院, 3 和田地区维吾尔医医院(和田 848000); 4 新疆医科大学维吾尔医学系(乌鲁木齐 830011)

目的: 研究伊木萨克片对半去势雄性大鼠外周血中性激素水平的影响。**方法:** 正常的雄性SD大鼠60只, 随机取10只为正常组, 余50只行右侧睾丸摘除后随机分为半去势空白组、男宝对照组、伊木萨克低、中、高剂量组, 经相应药物干预6周后, 检测外周血性激素水平变化。**结果:** (1) T: 半去势空白组显著低于正常对照组 ($P<0.05$), 而伊木萨克低、中、高剂量经相应干预后, 低剂量组与中剂量组显著高于半去势空白组 ($P<0.05$), 但低于正常对照组 ($P<0.05$); 男宝组与去势空白组之间无显著性差异 ($P>0.05$), 并显著低于正常对照组 ($P>0.05$), 男宝组显著低于伊木萨克各剂量组 ($P<0.05$)。LH: 去势空白组显著高于正常组 ($P<0.05$), 伊木萨克各剂量组则显著低于半去势空白组 ($P<0.05$); 男宝组与半去势空白组之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 伊木萨克各剂量组之间无显著性差异 ($P>0.05$); FSH: 各组间无显著性差异 ($P>0.05$); PRL: 半去势空白组较正常组显著降低 ($P<0.05$), 而伊木萨克各剂量组则显著高于半去势空白组与男宝组 ($P<0.05$)。男宝组显著高于去空组 ($P<0.05$)。E2: 半去势空白组、伊木萨克各剂量组及男宝组均显著低于正常组 ($P<0.05$), 伊木萨克各剂量组及男宝组亦低于半去势空白组, 但组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** (1) 半去势后外周血中睾酮与雌二醇含量均显著降低, LH含量升高, 而PRL含量则降低; (2) 维药伊木萨克片可显著提高半去势雄性大鼠外周血中睾酮水平, 机制可能与该药作用于下丘脑, 调节LH与PRL含量有关。

关键词: 半去势; 性激素; 伊木萨克片

The effects of Yimusake tablet on the contents of serum sex hormones in
Hemicastration male rats

Adilijiang Yiming¹, Jiang Shui sheng¹, Xu Lei, Shadike Shawuti Ruxianguli Shawuer²,
Hamulati Wufuer³

(1. Department of Human Anatomy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011; 2. second Hospital of
lian yun gang, Lianyungang 3 Hotan Region Uygur Medecin Hospital, Hotan 848000; 4. Department of
Uyghur Medicine, Medical University, Urumqi 830011 China)

Abstract: Objective: To explore the effect of Yimusake tablet on levels of serum sex hormones in hemicastration male rats. **Methods:** Sixty male sprague-dwaley rats were used for the study, ten of them were randomly selected for the control group. The other fifty rats were removed the right testes and then divided into five groups including the blank group, Nanbao group, Yimusake low-dose group, Yimusake medium-dose group and Yimusake high-dose group. After drug treatment for six weeks later, sex hormone levels of all rats were detected. **Results:** (1) Testosterone: The level of testosterone (T) in the Blank Group was obviously lower than the Normal contrast group ($P < 0.05$). After intervention the Yimusake tablet low, medium and high-dose, we found that the the level of -

testosterone in the Low-dose group and the medium-dose group was obviously higher than the blank group of hemicastration ($P < 0.05$), but lower than the Normal contrast group. LH: There was no significant in the level of luteinizing hormone (LH) between the Nanbao group and the Blank Group. either between the Yimusake dose groups ($P > 0.05$). FSH: There was no significant in the level of follicle-stimulating hormone (FSH) ($P > 0.05$); PRL: the Blank Group was obviously lower than the Normal group ($P < 0.05$), However, the Yimusake groups were higher than the hemicastration group and the Nanbao group ($P < 0.05$). the Nanbao group was higher than the Blank Group ($P < 0.05$). There was no significant in the level of PRL between the Nanbao group and the Yimusake groups ($P > 0.05$). E2: the Blank Group, Yimusake groups and Nanbao group are lower than the normal group ($P < 0.05$), The level of E2 in Yimusake groups and Nanbao group are lower than the Blank Group. But the difference between these group has no statistic significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** (1) Testosterone and estradiol level significantly decreased after hemicastration, LH and PRL increased, The specific mechanism may be related to depression of Testosterone. (2) Yimusake tablet could obviously improve testosterone levels in peripheral blood of hemicastration rat. It may be related to acting on the spermary separate cells or the hypothalamus, and regulating content of LH and PRL.

Key words: hemicastration, sex hormone, Yimusake tablet

阴茎勃起首先是在激素的作用下,既有性欲存在的基础上,由于内外刺激的作用,尤其是对感官的刺激由感觉神经传入性中枢,对这些信息进行综合分析之后做出判断,再由传出神经传至效应器官,即阴茎海绵体,做出反应。其中雄激素尤其是睾酮现与性欲、性的激发

和发展、性功能密切相关，其在性行为中起着关键的作用^[1]，与此同时，其亦受到下丘脑-垂体-性腺轴中的促性腺释放激素（GnRH）、泌乳素（PRL）、卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（LH）、雌二醇（E₂）的调控。近年来因睾丸损伤、睾丸萎缩、增龄及性腺功能低下等原因导致的雄激素水平降低，并进一步引发的性功能减退及阴茎勃起功能障碍（erectile dysfunction, ED）日益受到重视。对此类患者给予睾酮替代治疗可明显改善其勃起功能，但同时睾酮对身体的多个系统或器官可产生不良影响，在长期睾酮替代治疗时，最重要的是肝功能、脂质代谢和前列腺最可能发生不良反应^[2-3]。伊木萨克片是新疆和田地区维吾尔医院的名老维医多年临床经验总结出来的经典方剂，在临床使用过程中对阳痿早泄已取得较好的疗效。故本研究参考罗琼的方法^[4]，行单侧去势手术，并以该药干预6周后，对各组性激素水平进行了检测，以研究维药伊木萨克片对半去势雄性大鼠性激素水平的影响与调节机制，并探讨其生物学意义，为临床应用提供可靠的实验和理论依据。

材料和方法

一. 试验动物和试剂

（一）试验动物

具有正常性功能的雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 60 只 (由交配实验证实)，平均体重 197 ± 16g, 由新疆医科大学实验动物中心提供。实验前适应性饲养一周，大鼠自由饮水、进食，12/12 小时昼夜交替饲养，动物饲养环境温度、湿度在 20℃、50% 左右。

（二）药物与试剂

伊木萨克片（和田维吾尔药业有限责任公司提供，批准文号：国药准字 Z 6 5 0 2 0 1 4 4），男宝（天津力生制药股份有限公司，生产批号 Z12020427）；睾酮（T）放免检测试剂盒、雌激素（E₂）放免检测试剂盒、促卵泡激素（FSH）放免检测试剂盒、促黄体生成素（LH）放免检测试剂盒、催乳素（PRL）放免检测试剂盒购自北京北方生物技术研究所。

二、方法

（一）半去势及分组：

从 60 只雄性 SD 大鼠中随机取 10 只为正常对照组，余行去势摘除右侧睾丸，具体方法：大鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 50mg/kg 麻醉后，剪去手术野周围的毛发，固定于鼠台上，酒精消毒，在阴囊部位作 1cm 切口，分离右侧睾丸及附睾，在附睾头尾之间结扎后摘除睾丸。逐层缝合皮肤，术后肌注青霉素 2 万 u/kg，每天一次，共注射 7d。半去势大鼠再按随机数

字表,分为半去势空白组和伊木萨克低、中、高剂量组及男宝对照组,每组10只。正常对照组,在阴囊部位作1cm切口,行假手术后,逐层缝合皮肤,并肌注青霉素,方法同上。

(二) 给药方法:

伊木萨克组低、中、高剂量通过人鼠等效剂量换算后分别以78mg/kg, 156mg/kg, 313mg/kg剂量给药,每日1次。男宝对照组予男宝94mg/kg,每日2次。正常对照组与半去势空白组予以等容积的蒸馏水。各组均以灌胃方式给药,时间6周。

(三) 取材及检测

给药结束后,各组大鼠称重,并用1%戊巴比妥腹腔内注射(40mg/kg)麻醉,取外周血,分离血清,用放射免疫法检测血清T、E₂、LH、FSH与PRL含量,具体操作过程按试剂盒说明书进行。

(四) 统计

所有数据中计量资料用均数±标准差($\bar{X} \pm S$)进行统计描述,多组之间数据比较采用单因素方差分析(one way analysis of variance, one way ANOVA),使用SPSS 13.0统计软件处理。统计学意义:设定检验水准 $\alpha = 0.05$; $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

结 果

一、大鼠性激素

经对相关数据进行方差齐性检验,方差齐,逐一进行组间单因素方差分析,结果如表1所示,(1)T:半去势后其睾酮水平显著低于正常对照组($P < 0.05$),而经伊木萨克不同剂量相应干预后,低、中剂量组显著高于半去势空白组($P < 0.05$),但低于正常对照组($P < 0.05$);男宝组与去势空白组之间无显著性差异($P > 0.05$),并显著低于正常对照组($P > 0.05$),男宝

表1 各组大鼠5种激素水平检测结果

组别	T (ng/ml)	LH(mIU/ml)	FSH(mIU/ml)	PRL(mIU/ml)	E ₂ (mIU/ml)
正常A组	103±0.55	4.35±0.98 [#]	3.26±0.7	117.22±40.26 [#]	3611.27±609.96 [#]
去空B组	101.45±0.95*	9.62±1.21*	2.91±0.55	78.15±22.38*	1964.27±538.13*
伊低C组	102.76±0.62**	5.73±0.92**	2.67±0.5	113.46±23.79 [#]	1967.7±868.88*
伊中D组	102.38±0.63**	6.89±1.09**	2.96±0.63	104.71±25.86	1879.16±468.56*
伊高E组	101.74±0.89*	7.89±1.94**	3.16±0.89	124.23±31.98 [#]	1551.13±591.06*
男宝F组	101.5±0.63	8.73±0.97*	3.09±0.65	83.9±26.14*	1519.01±260.02*

与正常组比* $P < 0.05$, #与去空比 $P < 0.05$.

组亦显著低于伊木萨克各剂量组($P < 0.05$)。(2)LH: 去势空白组显著高于正常组($P < 0.05$), 伊木萨克各剂量组则显著低于半去势空白组 ($P < 0.05$); 男宝组与半去势空白组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 伊木萨克各剂量组之间无显著性差异 ($P > 0.05$); (3) FSH: 各组间无显著性差异 ($P > 0.05$); (4) PRL: 半去势空白组较正常组显著降低 ($P < 0.05$), 而伊木萨克各剂量组则显著高于半去势空白组与男宝组 ($P < 0.05$)。男宝组显著高于去空组 ($P < 0.05$)。(5)E2: 半去势空白组、伊木萨克各剂量组及男宝组均显著低于正常组($P < 0.05$), 伊木萨克各剂量组及男宝组与半去势空白组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

伊木萨克片是维吾尔医药学发祥地新疆和田地区多名老维医挖掘维吾尔医药千年传统药方而成, 其以维吾尔医理论为指导, 由麝香、龙涎香、牛鞭、罂粟壳、西红花、乳香、丁香等 11 味药组方而成, 药性干热, 适用于因湿寒属性偏胜而致的异常黏液质性阳痿、早泄等病证, 该药可燥湿驱寒, 恢复机体体液与气质平衡, 发挥养肝益心、补肾壮阳、益精固涩之功效, 被称为维吾尔医药中的“伟哥”。伊木萨克片在临床上治疗勃起功能障碍已取得较好疗效, 我们在前期研究中, 发现该药对糖尿病性 ED 大鼠模型具有显著的治疗效果^[5-6], 对半去势所致的性功能减退模型亦可减缓因半去势所致的对侧睾丸的代偿性增大, 并可提高性附属腺系数, 并具有显著的壮阳作用^[7], 但其机制尚不明了, 故本研究就半去势后对性激素水平的影响及该药可能的调节机制进行了初步的研究。

实验结果显示, 雄性大鼠半去势 6 周后, 在其性功能显著减退的同时外周血中睾酮水平较正常对照组显著降低, 其原因可能和半去势后, 单侧睾丸 6 周后的内分泌功能代偿作用降低, 或因代偿机制的有限性, 导致睾酮分泌不足, 引起血清睾酮水平下降有关。同时可见, LH 在半去势空白对照组较正常组显著升高, 可能和雄性大鼠下丘脑-垂体-性腺轴的反馈性内分泌调节作用有关。即半去势后, 引起血清睾酮水平下降, 此时通过下丘脑-垂体-性腺轴正反馈调节, 促使下丘脑释放更多的黄体生成素释放激素(LHRH), 进而促使垂体分泌 LH 增加, 促进间质细胞分泌和合成睾酮有关。有关睾丸代偿性变化的机制研究结果表明, 在下丘脑-垂体-睾丸性腺轴正常功能调节下, 因 FSH 不但刺激支持细胞促进精子生长和发育, 而且还可刺激支持细胞合成分泌抑制素和各种生物活性蛋白及生长因子等; 抑制素反过来又

抑制 FSH 的产生和释放，形成负反馈调节，从而调节和维持血中 FSH 水平的稳定。FSH 和睾酮共同作用于精子发生的各个时期，其中也存在着相互作用相互制约的过程。所以有学者^[8]提出睾丸代偿机制是以血清 FSH 升高作为中心环节。当一侧睾丸受到损害后，类固醇激素或来自支持细胞的非类素（抑制素 B）相对下降，其通过正反馈作用，促使垂体前叶分泌 FSH 增加，高水平的 FSH 刺激睾丸支持细胞、生精细胞以及间质细胞分裂增殖，肥大、增生，从而表现另侧睾丸重量、体积增大和后期内分泌活动增强。但本研究则显示了不同的结果，半去势 6 周后，FSH 水平并未产生显著性的改变，表明在本实验中半去势对大鼠血清 FSH 水平没有影响，具体原因还有待进一步研究。

PRL 在男性睾酮存在并维持在正常水平的条件下，可促进前列腺及精囊腺的生长，还可以增强 LH 对间质细胞的作用，使睾酮的合成增加。此外正常浓度的 PRL 能与睾丸间质细胞特异结合，通过 LH 协同促进间质细胞分泌 T，但因 PRL 能通过中枢抑制 FSH、LH 的释放，它们彼此之间存在负反馈调节机制，因此 LH 的浓度升高时也可以抑制 PRL 的分泌，而雄性大鼠半去势后体内睾酮水平下降可通过负反馈机制引起下丘脑 LH 分泌的上升从而引起 PRL 的水平降低。本实验中，半去势大鼠血清 LH 水平明显升高，同时 PRL 明显降低可能和该机制有关。此外可见，在半去势空白组中雌二醇含量由正常组的下降近一倍，就其原因而言，睾丸支持细胞虽然也可分泌少量的雌二醇和雌酮，但雄性大鼠体内的雌二醇主要是在睾酮代谢过程中被芳香化后而形成的，故可能和因半去势后，雄性大鼠血清睾酮水平明显下降，并由此导致体内雌激素的合成减少，从而也使半去势大鼠血清雌激素水平降低有关。

维药伊木萨克片干预后，可显著提高半去势雄性大鼠的血清睾酮水平，表明该药可调节半去势雄性大鼠血清性激素水平的分泌，促进 T 其含量恢复正常水平，同时可见，PRL 较去势空白组显著升高，而 LH 则较半去势空白组降低，并显著高于正常对照组，提示伊木萨克片对半去势雄性大鼠血清睾酮的作用不仅和其直接作用于睾丸间质细胞有关，但亦可能通过调节下丘脑-垂体-睾丸轴功能来完成。同时可见，伊木萨克片可显著提高外周血中 PRL 的含量，提示该点亦可能参与对雄激素的调节机制中，垂体所分泌的 PRL 可致睾丸酮分泌增加。其机制除与 Leydig 细胞存在 PRL 的特异性受体而使该激素直接与受体结合有关外，还与 PRL 增加 LH 的致睾丸酮分泌作用有关。提示伊木萨克片的有效成分不是作为雄激素的替代物，而是通过对下丘脑-垂体-性腺轴产生多靶点、多层次的调节作用，在体内产生了类似于激素样作用，维持 T、FSH、LH、PRL 之间的平衡，从而促进与改善雄性大鼠的性与生殖功能。同时提示该药在临床上治疗因单侧睾丸损伤、睾丸萎缩、男性雄激素缺乏等内分泌

原因引发的性功能减退症及阴茎勃起功能障碍可能是有效的,但其具体的作用效果与机制尚需进一步研究证实。

参考文献

- 1 伍学焱,张达清. 雄激素与人类性行为[J]. 国外医学内分泌学分册. 1994;14(3):131-133.
- 2 潘连军,夏欣一 雄激素缺乏与勃起功能障碍,. 中华男科学杂志 2006; 12(11): 1030-1034
- 3 郭应禄, 胡礼泉. 男科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005:1474.
- 4 罗琼,黄晓兰,等. 枸杞多糖对雄性大鼠性功能及生殖功能的影响. 营养学报 2006; 28(1): 62-65
- 5 阿地力江·伊明,张盼盼,凯赛尔江·多来提,等 伊木萨克片对 DM 性 ED 大鼠外周血中性激素水平的影响. 中国男科学 2008; 22(8):16-19
- 6 阿地力江·伊明,张盼盼,茹仙古丽·沙吾尔 等. 伊木萨克片对糖尿病性 ED 大鼠阴茎组织中 eNOS 和 nNOS 的影响[J]. 中国男科学. 2008;22(8):10-15.
- 7 徐磊,张盼盼,阿地力江·伊明,等. 伊木萨克片对半去势雄性大鼠睾丸及附属腺的影响. 新疆医科大学学报, 2009; 32(6): 706-608
- 8 Furuya T. Onset of compensatory hypertrophy of interstitial tissue and Leydig cells in rats hemicastrated around the time of puberty [J]. Biol Reprod. 1990;42(3):491-498.