DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.006

桑寄生水煎液对去势骨质疏松大鼠模型骨质疏松及寒热影响的研究

张晓东[1],赵素霞[1],楚玉玺[2],林俊泽[3]
(1.河南中医药大学第三附属医院,河南 郑州 450046;2.河南省中西医结合医院,河南 郑州 450046;
3.河南中医药大学药学院,河南 郑州 450046)

摘要:研究桑寄生水煎液的抗骨质疏松作用及机制及其对病症模型寒热的影响。方法 雌性大鼠去势后肌注氢化可的松或灌胃甲状腺素造去势骨质疏松、去势肾阳虚型骨质疏松、去势肾阴虚型骨质疏松模型。各组分别给药桑寄生水煎液和相应阳性药。观察大鼠的一般状态、肛温、冷热板停留时间;苏木素-伊红(HE)染色观察骨病理状态、戈德纳(Goldner)染色测定骨形态计量学参数,骨密度仪测定骨密度;酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)、Ⅰ型前胶原氨基端前肽(PⅠNP)、抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP-5b)、脱氧吡啶啉(DPD)、Ⅰ型胶原交联羧基末端肽(CTX-Ⅰ)、雌二醇(E_2)、钙(Ca)、磷(P)的含量。检测血清中促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)及血浆中环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)的含量。结果 (1)桑寄生水煎液可改善去势骨质疏松大鼠的一般状态。提高骨密度,改善大鼠股骨病理状态;降低BALP、BGP、TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ含量,升高E_2、Ca、P含量。(2)对去势肾阳虚骨质疏松大鼠可升高降低的肛温,减少冷热板停留时间百分比,升高血清T_3、T_4、ACTH、CORT和血浆cAMP含量及cAMP/cGMP值;对肾阴虚骨质疏松大鼠可降低升高的肛温,增加冷热板停留时间百分比,抑制血清TSH、T4、ACTH、CORT含量和血浆cAMP含量的升高。结论 桑寄生具有抗骨质疏松作用,其作用机制为升高雌激素含量,抑制骨吸收,改善钙、磷代谢紊乱,促进骨钙化和骨形成。桑寄生对肾阴虚热象、肾阳虚寒象均有抑制作用,其表现与中药平性既适用于寒证、又适用于热证的特性类似,符合传统桑寄生性平的认识。由于桑寄生水煎液对肾阴虚热象的作用更突出,其药性符合平而偏凉的特点。桑寄生对寒热影响的机制表现为:调节下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴和下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴活性,既能使肾阳虚证低下的HPT轴、HPA轴趋于正常,又能使肾阴虚证亢进的HPT轴、HPA轴趋于正常。并能通过调节cAMP,进而影响cAMP/cGMP值而调节能量代谢。

关键词:桑寄生水煎液;骨质疏松症;肾阳虚;肾阴虚;寒热
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0032-09

Effects of Sangjisheng(Taxilli Herba) Decoction on Osteoporosis and Cold-Heat Symptoms in Ovariectomized Rats with Osteoporosis Model

ZHANG Xiaodong[1],ZHAO Suxia[1],CHU Yuxi[2],LIN Junze[3]
(1.The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2.Henan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
3.School of Pharmacy,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:*Objective* To investigate the anti-osteoporotic effects and mechanisms of Sangjisheng(Taxilli Herba) decoction and its effect on the cold-heat symptoms in osteoporosis models. *Methods* After ovariectomy,the female rats were injected with hydrocortisone or intragastric administration of thyroxine to establish the ovariectomized osteoporosis,ovariectomized kidney Yang deficiency osteoporosis,and ovariectomized kidney Yin deficiency osteoporosis models. Each group was administered with Sangjisheng(Taxilli Herba) decoction and the corresponding positive drugs respectively. The general state and rectal temperature of the rats were observed,and hot-cold plate residence time was measured. Hematoxylin-eosin(HE) staining was used to observe the bone pathological status,and Goldner staining was applied to determine the bone morphometric parameters. Bone density was measured using a bone densitometer. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the levels of ser-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473368);国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培训科研基金项目(T20234832005);河南省卫生健康委员会河南省财政厅河南省中医"高水平专科"培育项目(2023)
作者简介:张晓东(1972-),男,江苏南京人,主任药师,硕士,研究方向:中药质量控制。
通讯作者:赵素霞(1975-),女,河南巩义人,主任药师,硕士,研究方向:中药质量控制。E-mail:zhaosuxia_2007@126.com。

um bone – specific alkaline phosphatase(BALP), osteocalcin(BGP), type I procollagen amino – terminal propeptide(PINP), tartrate – resistant acid phosphatase 5b(TRACP – 5b), deoxypyridinoline(DPD), type I collagen cross – linked carboxy – terminal telopeptide(CTX – I), estradiol(E_2), calcium(Ca) and phosphorus(P). The levels of serum thyroid – stimulating hormone(TSH), triiodothyronine(T_3), thyroxine(T_4), adrenocorticotropic hormone(ACTH) and corticosterone(CORT) as well as the levels of plasma cyclic adenosine monophosphate(cAMP) and cyclic guanosine monophosphate(cGMP) were also measured. *Results* (1)Sangjisheng(Taxilli Herba) decoction improved the general state of ovariectomized osteoporotic rats, increased the bone density and improved the pathological status of rat femurs. It reduced the levels of BALP, BGP, TRACP – 5b, DPD and CTX – I, and increased the levels of E_2, Ca and P. (2)In the ovariectomized kidney Yang deficiency osteoporotic rats, it increased the reduced rectal temperature, decreased the percentage of hot – cold plate residence time, increased the levels of serum T_3, T_4, ACTH, CORT and plasma cAMP content, as well as the cAMP/cGMP ratio. In the kidney Yin deficiency osteoporotic rats, it decreased the elevated rectal temperature, increased the hot – cold plate residence time percentage and inhibited the elevated levels of serum TSH, T_4, ACTH, CORT and plasma cAMP content. *Conclusion* Sangjisheng(Taxilli Herba) possesses anti – osteoporotic effects, and its mechanism of action is to elevate the estrogen content, inhibit the bone resorption, improve the calcium and phosphorus metabolism disorders and promote the bone calcification and formation. Sangjisheng(Taxilli Herba) has inhibitory effects on both kidney Yin deficiency heat signs and kidney Yang deficiency cold symptoms, similar to the characteristics of traditional Chinese medicine that is neutral in nature applies to both cold and heat syndromes, consistent with the traditional understanding of Sangjisheng(Taxilli Herba) being neutral in nature. Due to its more pronounced effect on kidney Yin deficiency heat symptoms, its medicinal nature is neutral with a slight cooling bias. The mechanism of Sangjisheng(Taxilli Herba) influence on cold – heat symptoms involves regulating the activity of the hypothalamic – pituitary – thyroid(HPT) axis and the hypothalamic – pituitary – adrenal(HPA) axis, normalizing the suppressed HPT and HPA axes in kidney Yang deficiency syndrome and the hyperactive HPT and HPA axes in kidney Yin deficiency syndrome. It also regulates energy metabolism by modulating cAMP, thereby affecting the cAMP/cGMP ratio.

Keywords: Sangjisheng(Taxilli Herba) decoction; osteoporosis; kidney Yang deficiency; kidney Yin deficiency; cold and heat

桑寄生为桑寄生科植物桑寄生 *Taxillus chinensis*(DC.)Danser.的干燥带叶茎枝。性平,味苦、甘,归肝、肾经,具有祛风湿、补肝肾、强筋骨、安胎元的功效[1]。研究证实,桑寄生水煎液具有促进成骨细胞增殖和分化的作用,可抑制去势模型大鼠的骨质疏松症状[2-3]。前期实验表明,桑寄生水煎液可以改善维甲酸骨质疏松大鼠模型的骨质疏松症状[4-5]。但在治疗风寒湿痹、风湿热痹的过程中显示出寒凉倾向[6],这与桑寄生的平性相悖,应进一步探讨其对骨质疏松的寒热状态有无影响。

本实验通过建立去势骨质疏松模型及其中医证候肾阳虚、肾阴虚复合模型,研究桑寄生水煎液治疗去势骨质疏松及肾阳虚、肾阴虚型骨质疏松的作用机制,并探讨其治疗去势肾阳虚、肾阴虚型骨质疏松时的寒热倾向,评价桑寄生水煎液的寒热药性。

1 材料

1.1 药物

桑寄生购自河南张仲景大药房股份有限公司(20160614),经河南中医药大学陈随清教授鉴定为桑寄生正品;阿仑膦酸钠片,扬子江药业集团上海海尼药业有限公司(2011031);甲状腺片,山东仁和制药有限公司(014201104);注射用青霉素钠,华北制药股份有限公司(F0102116);氢化可的松注射液,国药集团容生制药有限公司(2106203);左归丸、右归丸中药配方颗粒,四川新绿色药业科技发展有限公司。

1.2 动物

SPF级SD大鼠,雌性,体质量(200 ± 20)g,购自济南朋悦实验动物繁殖有限公司,动物许可证号:SCXK(鲁)20190003,动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号DWLL201903243)。

1.3 试剂

骨特异性碱性磷酸酶(BALP)(MM – 0619R1)、骨钙素(BGP)(MM – 0622R1)、Ⅰ型前胶原氨基端前肽(PⅠNP)(MM – 20710R1)、抗酒石酸酸性磷酸酶5b(TRACP – 5b)(MM – 70644R1)、脱氧吡啶啉(DPD)(MM – 0433R1)、Ⅰ型胶原交联羧基末端肽(CTX – Ⅰ)(MM – 20171R1)、雌二醇(E_2)(MM – 0575R1)、促甲状腺激素(TSH)(MM – 0573R1)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)(MM – 0582R1)、甲状腺素(T_4)(MM – 0583R1)、促肾上腺皮质激素(ACTH)(MM – 0565R1)、皮质酮(CORT)(MM – 0559R1)、环磷酸腺苷(cAMP)(MM – 0549R1)、环磷酸鸟苷(cGMP)(MM – 0027R1)试剂盒,江苏酶免实业有限公司;钙(Ca)(20211122)、磷(P)(20211118)试剂盒,南京建成生物工程研究所。

1.4 仪器

N – 1300旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司),JW – 2017HR高速冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司),KQ – 500DV型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司),MC – 347电子体温计(大连欧姆龙有限公司),LRB003冷热板动物行为示差检测仪(北京圆融科技有限公司),DiscoveryA骨密度仪(HOLOGIC),Epoch酶标仪(美国BioTek Instruments公司)。

2 方法

2.1 桑寄生水煎液的制备

桑寄生,粉碎,过筛,加10倍量蒸馏水,浸泡30 min后回流提取30 min,倒出提取液,再加入8倍量蒸馏水回流提取20 min,合并提取液,4000 r/min离心5 min后抽滤,滤液在50 ℃下减压浓缩至1 g/mL,备用。

2.2 对照药的制备

阿仑膦酸钠片,研末,加蒸馏水超声溶解,制成0.105 mg/mL的混悬液。左归丸(生药量:熟地黄24 g,山药12 g,山萸肉12 g,枸杞12 g,川牛膝9 g,盐菟丝子12 g,鹿角胶12 g,龟甲胶12 g)、右归丸(生药量:熟地黄24 g,黑顺片6 g,肉桂6 g,山药12 g,山萸肉12 g,盐菟丝子12 g,枸杞12 g,当归9 g,杜仲9 g,鹿角胶12 g)中药配方颗粒,开水冲泡,搅拌溶解,分别制成生药量1.102 5、1.197 g/mL的水溶液。

2.3 动物造模、分组与给药

大鼠适应性饲养5 d,随机分为假手术组($n=10$)和手术组;假手术组和手术组大鼠禁食不禁水12 h后手术:手术组大鼠摘除双侧卵巢;假手术组大鼠按照相同方法处理,但仅切除卵巢周围与卵巢大小相同的脂肪组织。术后将大鼠单笼饲养,连续3 d肌注青霉素(40万U/d)以防感染,伤口愈合后,合笼常规饲养。

手术12周后分组、给药:手术组大鼠随机分为去势模型组、去势阳性对照组、去势肾阳虚模型组、去势肾阴虚模型组、去势肾阳虚阳性对照组、去势肾阴虚阳性对照组、去势肾阳虚桑寄生水煎液组、去势肾阴虚桑寄生水煎液组,每组10只。去势阳性对照组给予阿仑膦酸钠混悬液,去势肾阳虚阳性对照组给予右归丸水溶液,去势肾阴虚阳性对照组给予左归丸水溶液,去势肾阳虚桑寄生水煎液组、去势肾阴虚桑寄生水煎液组给予桑寄生水煎液,其余各组给予相同体积蒸馏水,给药体积均为10 mL/kg,1次/d,每周给药6 d,第7天暂停,给药至实验结束。

给药第11周开始复合模型:去势肾阳虚模型组、去势肾阳虚阳性对照组、去势肾阳虚桑寄生水煎液组每日肌肉注射氢化可的松(2.5 mg/100 g);去势肾阴虚模型组、去势肾阴虚阳性对照组、去势肾阴虚桑寄生水煎液组每日灌胃甲状腺素(16 mg/100 g)。连续10 d,其间继续给药。

2.4 样本采集与处理

各组大鼠末次给药前一晚禁食不禁水,末次给药1 h后,水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,分置于普通采血管和加入抗凝剂的采血管中,4 ℃、4000 r/min离心10 min,取上清液,得血清和血浆,-80 ℃保存备用。取血后立即取大鼠左后肢、右后肢股骨,剥离肌肉与软组织。左后肢股骨用浸泡过生理盐水的纱布包裹,-20 ℃保存备用,右后肢股骨置于4 %多聚甲醛溶液中固定。

2.5 观察和检测指标

2.5.1 一般状态的观察 每天观察各组大鼠的毛色、饮食和活动状态,记录其体质量和肛温。

2.5.2 冷热板停留时间的测定 各组大鼠于给药第71天(D71)、D75、D80、D83,即复合肾阳虚、肾阴虚模型的第1、5、10天及末次给药前1 d,测定各组大鼠在冷热板动物行为示差检测仪上的热板停留时间:设定冷热板高温、低温区温度,给药1 h后,将大鼠放入通道内,通过摄像跟踪软件观察并记录10 min内其冷热温区活动,测定冷热板停留时间,计算冷热板停留时间百分比。

冷热板停留时间百分比(%)=高温区停留时间/总观测时间×100%。

2.5.3 骨密度测定 Discovery A骨密度仪测定大鼠左后肢股骨的骨密度。

2.5.4 骨组织病理形态学变化观察 苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠右后肢股骨病理形态学变化。

2.5.5 骨组织形态计量学参数测定 大鼠右后肢股骨进行戈德纳(Goldner)染色,使用EclipseCi-L拍照显微镜进行成像,使用Image-ProPlus 6.0分析软件测定骨组织形态计量学相关静态参数:总组织面积T. Ar(mm^2)、骨小梁面积Tb. Ar(mm^2)和骨小梁周长Tb. Pm(mm)。采用校正公式计算以下3个参数:骨小梁面积百分率:Tb. Ar(%)=Tb. Ar/T. Ar×100%;骨小梁厚度:Tb. Th=(2/1.99)×(Tb. Ar/Tb. Pm);骨小梁间距:Tb. Sp=(T. Ar-Tb. Ar)/Tb. Pm。

2.5.6 生化指标的检测 酶联免疫吸附(ELISA)法检测大鼠血清中BALP、BGP、PⅠNP、TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ、E_2、Ca、P、TSH、T_3、T_4、ACTH、CORT含量以及血浆中cAMP、cGMP的含量。

2.6 统计学方法

实验数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 26.0统计软件对各组进行单因素方差分析,以$P<0.05$为差异具有统计学意义,以$P<0.01$为差异具有显著统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠一般状态的影响

与假手术组比较,去势模型组大鼠出现毛发干枯、毛色偏黄。复合模型,去势肾阳虚模型组大鼠出现皮毛偏黄无光泽、蜷缩拱背喜扎堆、精神倦怠、活动减少、饮食减少、尿量增多、大便稀溏等虚寒表现;去势肾阴虚模型组大鼠出现毛发干枯易脱落、烦躁不安、活动频繁、易激惹不易抓取、饮食饮水量增多、大便干结等虚热表现。给药后各组上述相应状况得到明显改善。

3.2 对大鼠肛温的影响

与假手术组比较,去势模型组大鼠肛温差异无统计学意义;与去势模型组比较,去势肾阳虚模型组大鼠(D75-D83)肛温显著降低($P<0.01$);去势肾阴虚模型组大鼠(D75-D83)肛温显著升高($P<0.01$);去势阳性对照组大鼠肛温差异无统计学意义。与去势肾阳虚模型组比较,去势肾阳虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠肛温均有升高趋势。与去势肾阴虚模型组比较,去势肾阴虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠肛温均显著降低。见表1。

3.3 对大鼠冷热板停留时间百分比的影响

与去势模型组比较,去势肾阳虚模型组大鼠在D80、D83热板停留时间百分比显著升高($P<0.01$);去势肾阴虚模型组大鼠在D83热板停留时间百分比显著降低($P<0.05$);去势阳

性对照组大鼠热板停留时间百分比差异均无统计学意义。与去势肾阳虚模型组比较，去势肾阳虚阳性对照组大鼠在 D83 热板停留时间百分比有降低趋势；去势肾阳虚桑寄生水煎液组大鼠在 D83 热板停留时间百分比显著降低（$P<0.05$）。与去势肾阴虚模型组比较，去势肾阴虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠在 D83 热板停留时间百分比均显著升高（$P<0.05$）。见表 2。

表 1 对各组大鼠肛温（℃）的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	D70	D75	D80	D83
假手术组	10	37.59±0.23	37.79±0.58	37.50±0.44	37.63±0.40
去势模型组	10	37.40±0.25	37.51±0.46	37.27±0.34	37.42±0.33
去势阳性对照组	10	37.70±0.23 *	37.52±0.31	37.37±0.31	37.61±0.23
去势肾阳虚模型组	10	37.44±0.32	36.80±0.33 **	36.72±0.27 **	36.91±0.30 **
去势肾阴虚模型组	10	37.40±0.35	38.55±0.43 **	38.36±0.38 **	38.29±0.25 **
去势肾阳虚阳性对照组	10	37.45±0.36	36.90±0.33	37.14±0.46▲	37.35±0.48▲
去势肾阴虚阳性对照组	10	37.53±0.29	38.25±0.25	38.04±0.46	37.80±0.30▲▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	37.39±0.37	36.70±0.34	36.85±0.35	37.19±0.44
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	37.27±0.33	38.12±0.39▲	37.97±0.49▲	37.82±0.54▲▲

注：*与去势模型组比较，$P<0.05$；**与去势模型组比较，$P<0.01$；▲与去势肾阳虚模型组比较，$P<0.05$；▲▲与去势肾阴虚模型组比较，$P<0.01$。

表 2 对各组大鼠冷热板停留时间百分比的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	D70	D75	D80	D83
假手术组	10	52.59±30.87	47.70±24.17	52.09±17.70	50.19±34.34
去势模型组	10	44.03±24.98	42.28±14.29	39.87±30.95	43.97±30.16
去势阳性对照组	10	64.24±19.62	50.29±20.98	52.14±16.70	50.69±26.27
去势肾阳虚模型组	10	44.24±27.31	59.61±31.64	73.21±27.33 **	80.62±24.03#**
去势肾阴虚模型组	10	44.8±25.97	26.13±18.99#	24.1±27.51#	18.83±21.92#*
去势肾阳虚阳性对照组	10	61.30±19.25	67.55±26.71	63.28±26.58	57.91±20.92
去势肾阴虚阳性对照组	10	64.72±19.41	31.77±22.33	38.65±25.98	44.49±25.79▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	47.07±31.25	66.54±22.85	63.39±26.69	50.69±28.30▲
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	46.92±25.27	30.43±23.66	38.79±30.32	43.56±20.84▲

注：#与假手术组比较，$P<0.05$；*与去势模型组比较，$P<0.05$；**与去势模型组比较，$P<0.01$；▲与去势肾阳虚模型组比较，$P<0.05$。

3.4 对大鼠骨密度的影响

与假手术组比较，各模型组（包括去势模型组、去势肾阳虚模型组、去势肾阴虚模型组，下同）大鼠骨密度均显著降低（$P<0.01$）。与去势模型组比较，去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组大鼠骨密度差异均无统计学意义；去势阳性对照组大鼠骨密度显著增加（$P<0.01$）。与去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组比较，去势肾阳虚、去势肾阴虚各给药组（包括左归丸、右归丸阳性对照组、桑寄生水煎液组，下同）大鼠骨密度均有增加趋势，见表 3。

3.5 对大鼠骨病理形态的影响

假手术组大鼠组织染色均匀，骨小梁数量丰富、排列规则，相互连接形成多空隙的网架结构，生长板结构完整，软骨细胞数量丰富、形态规则，未见明显炎症；各模型组大鼠骨组织内均可见骨小梁明显减少，排列不规则，骨髓腔扩大（黑色箭头），生长板内软骨细胞数量减少，排列不规则（黄色箭头）；去势阳性对照组大鼠骨组织内可见骨小梁轻度减少，排列不规则，骨髓腔扩大（黑色箭头），生长板内软骨细胞轻度减少（黄色箭头）；去势桑寄生水煎液组、去势肾阳虚各给药组、去势肾阴虚阳性对照组大鼠骨组织内均可见骨小梁减少，排列不规则，骨髓腔扩大（黑色箭头），生长板内软骨细胞数量丰富，未见明显的异常；去势肾阴虚桑寄生水煎液组大鼠骨组织内可见骨小梁减少，排列不规则，骨髓腔扩大（黑色箭头），生长板内软骨细胞数量减少，排列不规则（黄色箭头）。见插页Ⅻ图 1。

表 3 对各组大鼠骨密度的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	剂量	骨密度/（g/cm^2）
假手术组	10	-	0.248 7±0.010 4
去势模型组	10	-	0.230 9±0.007 6##
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	0.255 4±0.009 2**
去势肾阳虚模型组	10	-	0.233 1±0.009 8##
去势肾阴虚模型组	10	-	0.229 3±0.009 6##
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.97 g/kg	0.233 4±0.008 4
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	0.236 2±0.008 7
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	0.236 1±0.010 3
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	0.226 3±0.008 5

注：##与假手术组比较，$P<0.01$；**与去势模型组比较，$P<0.01$。

3.6 对大鼠骨组织形态计量学参数的影响

与假手术组比较，各模型组大鼠骨小梁面积百分率均显著降低（$P<0.01$），骨小梁厚度均显著减小（$P<0.05$，$P<0.01$）；去势模型组、去势肾阴虚模型组骨小梁间距显著增加（$P<0.05$，$P<0.01$）。与去势模型组比较，去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组大鼠上述参数差异均无统计学意义；去势阳性对照组大鼠骨小梁面积百分率显著升高（$P<0.01$），骨小梁间距显著减小（$P<0.05$）。与去势肾阳虚模型组比较，去势肾阳虚阳性对照组大鼠骨小梁面积百分率显著升高（$P<0.05$），骨小梁厚度显著增加（$P<0.01$）；去势肾阳虚桑寄生水煎液组大鼠骨小梁厚度显著增加（$P<0.01$），骨小梁间距有减小趋势。与去势肾阴虚模型组比较，去势肾阴虚阳性对照组大鼠骨小梁面积百分率显著升高（$P<0.05$），骨小梁厚度有增加趋势；去势肾阴虚桑寄生水煎液组大鼠骨小梁厚度显著增加（$P<0.01$）。见表 4。

3.7 对大鼠血清 BALP、BGP、PⅠNP 含量的影响

与假手术组比较，各模型组大鼠血清 BALP、BGP 含量均显著升高（$P<0.01$），PⅠNP 含量均显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。去势模型组、去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组大鼠上述指标均无显著性差异；去势阳性对照组大鼠血清 BALP、BGP 含量均显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$）、PⅠNP 含量显著升高（$P<0.05$）。与去势肾阳虚模型组比较，去势肾阳虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 BALP、BGP 含量均显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$）；去势肾阳虚阳性对照组大鼠血清 PⅠNP

含量显著升高($P<0.05$),桑寄生组仅有升高的趋势。与去势肾阴虚模型组比较,去势肾阴虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 BALP、BGP 含量均显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);去势肾阴虚阳性对照组大鼠血清 PⅠNP 含量显著升高($P<0.05$),桑寄生组仅有升高的趋势。见表 5。

表 4 对各组大鼠骨组织形态计量学参数的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量	骨小梁面积百分率 Tb. Ar/(%)	骨小梁厚度 Tb. Th/(μm)	骨小梁间距 Tb. Sp/(μm)
假手术组	10	-	26.36±8.25	18.63±2.78	43.05±20.66
去势模型组	10	-	13.27±8.69##	11.78±7.19#	86.10±28.70##
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	24.67±6.06**	16.30±2.46	52.30±29.66*
去势肾阳虚模型组	10	-	12.85±4.23##	10.28±3.08##	77.95±15.75
去势肾阴虚模型组	10	-	11.57±9.70##	9.97±2.74##	79.22±21.41#
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.97 g/kg	22.80±7.62▲	18.83±4.55▲▲	62.30±35.08
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.97 g/kg	21.63±8.13▲	14.89±3.80	62.23±31.38
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	18.38±4.58	17.67±4.37▲▲	57.30±21.48
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	19.25±5.26	19.62±3.63▲▲	59.00±16.33

注:#与假手术组比较,$P<0.05$;##与假手术组比较,$P<0.01$;*与去势模型组比较,$P<0.05$;**与去势模型组比较,$P<0.01$;▲与去势肾阳虚模型组比较,$P<0.05$;▲▲与去势肾阴虚模型组比较,$P<0.01$。

表 5 对各组大鼠血清 BALP、BGP、PⅠNP 含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量	BALP/(ng/mL)	BGP/(ng/mL)	PⅠNP/(ng/mL)
假手术组	10	-	186.48±12.04	9.75±0.59	71.96±5.37
去势模型组	10	-	217.16±11.05##	12.11±0.66##	64.99±4.67#
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	192.80±10.15**	10.59±0.84**	71.63±4.28*
去势肾阳虚模型组	10	-	213.22±8.06##	12.12±0.98##	62.09±8.55##
去势肾阴虚模型组	10	-	216.80±15.08##	12.61±0.86##	65.84±4.81#
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	200.93±12.11▲	10.36±1.14▲▲	70.51±7.77▲
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	204.35±19.64▲	11.4±0.82▲▲	72.15±6.56▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	196.07±13.40▲▲	10.28±0.61▲▲	67.16±6.33
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	195.95±14.39▲▲	10.42±1.05▲▲	66.19±5.68

注:#与假手术组比较,$P<0.05$;##与假手术组比较,$P<0.01$;*与去势模型组比较,$P<0.05$;**与去势模型组比较,$P<0.01$;▲与去势肾阳虚模型组比较,$P<0.05$;▲▲与去势肾阴虚模型组比较,$P<0.01$。

3.8 对大鼠血清 TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ含量的影响

与假手术组比较,各模型组大鼠血清 TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ含量均显著升高($P<0.01$)。与去势模型组比较,去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组大鼠上述指标差异均无统计学意义;去势阳性对照组大鼠血清 TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ含量显著降低($P<0.05$,$P<0.01$,$P<0.01$)。与去势肾阳虚模型组比较,去势肾阳虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 TRACP-5b、DPD 含量均显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);去势肾阳虚桑寄生组大鼠血清 CTX-Ⅰ含量显著降低($P<0.05$)。与去势肾阴虚模型组比较,去势肾阴虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ含量均显著降低($P<0.01$)。见表 6。

表 6 对各组大鼠血清 TRACP-5b、DPD、CTX-Ⅰ含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量	TRACP-5b(ng/mL)	DPD(nmol/L)	CTX-Ⅰ(pg/mL)
假手术组	10	-	18.58±3.49	194.37±22.66	1 195.89±163.35
去势模型组	10	-	22.98±2.87##	237.92±17.22##	1 610.52±84.13##
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	18.13±2.39**	197.77±17.61**	1 391.39±131.34**
去势肾阳虚模型组	10	-	22.24±2.93##	231.59±14.93##	1 551.48±171.42##
去势肾阴虚模型组	10	-	23.63±3.54##	242.88±20.49##	1 695.93±139.95##
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	18.84±2.26▲	191.10±22.77▲▲	1 426.80±139.10
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	18.48±2.46▲▲	206.00±23.64▲▲	1 452.16±180.76▲▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	18.75±2.48▲▲	194.77±26.76▲▲	1 386.68±101.11▲
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	17.36±3.02▲▲	194.15±25.69▲▲	1 317.39±187.58▲▲

注:##与假手术组比较,$P<0.01$;**与去势模型组比较,$P<0.01$;▲与去势肾阳虚模型组比较,$P<0.05$;▲▲与去势肾阴虚模型组比较,$P<0.01$。

3.9 对大鼠血清 E_2、Ca、P 含量的影响

与假手术组比较,各模型组大鼠血清 E_2、P 含量均显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);去势模型组、去势肾阴虚模型组大鼠血清 Ca 含量显著降低($P<0.05$,$P<0.01$)。与去势模型组比较,去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组大鼠上述指标差异均无统计学意义;去势阳性对照组大鼠血清 E_2、P 含量均显著升高($P<0.05$,$P<0.01$)。与去势肾阳虚模型组比较,去势肾阳虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 E_2、P 含量均显著升高($P<0.05$,$P<0.01$);去势肾阳虚桑寄生水煎液组大鼠血清 Ca 含量显著升高($P<0.05$)。与去势肾阴虚模型组比较,去势肾阴虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 E_2 含量均显著升高($P<0.05$,$P<0.01$);去势肾阴虚桑寄生水煎液组大鼠血清 Ca、P 含量显著升高($P<0.05$,$P<0.01$)。见表 7。

表 7 对各组大鼠血清 E_2、Ca、P 含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量	E_2/(pmol/L)	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)
假手术组	10	-	58.67±6.45	3.309 5±0.230 9	2.126 2±0.558 5
去势模型组	10	-	42.68±4.76##	3.153 5±0.179 1#	1.563 5±0.409 5##
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	58.19±7.50**	3.020 3±0.139 6	2.094 6±0.314 6**
去势肾阳虚模型组	10	-	44.58±3.92##	3.175 7±0.149 9	1.748 4±0.227 6#
去势肾阴虚模型组	10	-	45.32±5.95##	3.145 9±0.130 5#	1.661 7±0.316 9#
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	59.63±5.81▲▲	3.278 9±0.168 3	2.171 6±0.565 6▲
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	59.92±4.47▲▲	3.156 6±0.169 2	1.894 5±0.362 9
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	57.64±6.15▲▲	3.373 2±0.346 6▲	2.980 2±0.454 5▲▲
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	50.92±2.84▲	3.299 3±0.111 8▲	2.648 4±0.987 6▲▲

注:##与假手术组比较,$P<0.01$;**与去势模型组比较,$P<0.01$;▲与去势肾阳虚模型组比较,$P<0.05$;▲▲与去势肾阴虚模型组比较,$P<0.01$。

3.10 对大鼠血清 TSH、T_3、T_4、ACTH、CORT 含量，血浆 cAMP、cGMP 含量和 cAMP/cGMP 值的影响

与假手术组比较，去势模型组大鼠血清 TSH、T_3、T_4、ACTH、CORT 含量和血浆 cAMP、cGMP 含量以及 cAMP/cGMP 值差异无统计学意义。与去势模型组比较，去势肾阳虚模型组大鼠血清 TSH、T_4、ACTH、CORT 和血浆 cAMP 含量显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$），血清 T_3 含量有降低趋势，血浆 cGMP 含量有升高趋势，cAMP/cGMP 值显著降低（$P<0.05$）；去势肾阴虚模型组大鼠血清 TSH、T_4、ACTH、CORT 和血浆 cAMP 含量显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$），血清 T_3 含量有升高趋势，血浆 cGMP 含量显著降低（$P<0.01$），cAMP/cGMP 值显著升高（$P<0.01$）；去势阳性对照组大鼠血清上述指标无显著性差异。与去势肾阳虚模型组比较，去势肾阳虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 T_4、ACTH、CORT 和血浆 cAMP 含量均显著升高（$P<0.01$，$P<0.05$），血浆 cGMP 含量均有降低趋势，cAMP/cGMP 值均显著升高（$P<0.01$）；去势肾阳虚阳性对照组大鼠血清 TSH 含量显著升高（$P<0.05$）；去势肾阳虚桑寄生组大鼠血清 T_3 含量显著升高（$P<0.05$）。与去势肾阴虚模型组比较，去势肾阴虚阳性对照组、桑寄生水煎液组大鼠血清 TSH、T_4、CORT 和血浆 cAMP 含量均显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$），cAMP/cGMP 值均显著降低（$P<0.01$）；去势肾阴虚阳性对照组大鼠血浆 cGMP 含量显著升高（$P<0.01$）；去势肾阴虚桑寄生组大鼠血清 ACTH 含量显著降低（$P<0.01$），血浆 cGMP 含量有升高趋势。见表 8－表 10。

表 8 对各组大鼠血清 TSH、T_3、T_4 含量的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	剂量	TSH(mU/L)	T_3(ng/mL)	T_4(ng/mL)
假手术组	10	－	14.75±1.48	7.01±1.26	217.87±18.65
去势模型组	10	－	13.68±1.45	6.90±0.91	213.26±19.24
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	14.95±1.91＊	6.97±1.25	217.23±17.52
去势肾阳虚模型组	10	－	12.38±1.14＊	6.06±1.72	194.86±16.10＊
去势肾阴虚模型组	10	－	17.49±1.64＊＊	7.65±1.26	237.03±36.33＊
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	13.95±1.77▲	6.87±0.59	244.58±24.10▲▲
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	15.88±1.46▲	7.23±0.71	215.80±17.30▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	12.11±0.83	7.06±1.20▲	222.46±22.53▲▲
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	15.79±0.76▲▲	6.97±1.14	212.92±17.50▲

注：＊与去势模型组比较，$P<0.05$；＊＊与去势模型组比较，$P<0.01$；▲与去势肾阳虚模型组比较，$P<0.05$；▲▲与去势肾阴虚模型组比较，$P<0.01$。

4 讨论

桑寄生始载于《神农本草经》[7]，被列为上品。其补肝肾，强筋骨作用历史悠久，被历代医家所认可[8]。现代研究证实，桑寄生具有较好的抗骨质疏松作用[2-5,9-10]。本实验采用雌性大鼠摘除卵巢造去势骨质疏松模型，再结合肌注氢化可的松或灌胃甲状腺素建立去势肾阳虚寒证、肾阴虚热证骨质疏松复合模型[11-15]；结果显示，与假手术组比较，去势模型组大鼠骨密度显著降低、骨病理形态和骨形态计量学参数指标明显恶化，表明去势骨质疏松模型造模成功。与去势模型组比较，去势肾阳虚、去势肾阴虚模型组大鼠骨密度、骨组织病理形态、骨形态计量学参数等指标差异无统计学意义。与去势模型组比较，去势肾阳虚模型组大鼠肛温显著降低，热板停留时间百分比显著增加，与肾阳虚证的虚寒临床表现相似；去势肾阴虚模型组大鼠肛温升高、热板停留时间百分比减少，与肾阴虚证的虚热临床表现相似。表明去势肾阳虚、去势肾阴虚型骨质疏松模型造模成功。

表 9 对各组大鼠血清 ACTH、CORT 含量的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	剂量	ACTH/(pg/mL)	CORT/(ng/mL)
假手术组	10	－	62.67±4.26	13.37±1.47
去势模型组	10	－	60.63±4.56	12.93±1.89
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	63.42±4.23	12.98±1.32
去势肾阳虚模型组	10	－	55.73±4.48＊	11.09±1.34＊＊
去势肾阴虚模型组	10	－	69.50±5.45＊＊	14.41±1.73＊
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	65.87±5.79▲▲	13.48±1.46▲▲
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	68.09±7.42	12.55±1.29▲▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	61.66±2.31▲▲	13.17±1.45▲▲
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	62.23±4.69▲▲	12.23±1.86▲▲

注：＊与去势模型组比较，$P<0.05$；＊＊与去势模型组比较，$P<0.01$；▲与去势肾阳虚模型组比较，$P<0.05$；▲▲与去势肾阴虚模型组比较，$P<0.01$。

表 10 对各组大鼠血浆 cAMP、cGMP 含量和 cAMP/cGMP 值的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	剂量	cAMP/(nmol/L)	cGMP/(nmol/L)	cAMP/cGMP
假手术组	10	－	10.36±1.69	14.10±1.01	0.732 0±0.083 0
去势模型组	10	－	10.18±1.96	13.71±1.22	0.747 2±0.157 6
去势阳性对照组	10	1.05 mg/kg	10.22±1.52	13.41±0.97	0.760 1±0.082 8
去势肾阳虚模型组	10	－	8.81±1.47＊	14.44±0.80	0.612 5±0.111 7＊
去势肾阴虚模型组	10	－	11.56±1.57＊	12.19±1.31＊＊	0.960 8±0.199 5＊＊
去势肾阳虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	10.49±1.26▲	13.74±2.06	0.783 4±0.176 4▲▲
去势肾阴虚阳性对照组	10	11.025 g/kg	9.52±1.17▲▲	13.81±1.02▲▲	0.693 0±0.096 7▲▲
去势肾阳虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	10.36±1.43▲	13.46±1.28	0.771 0±0.097 1▲▲
去势肾阴虚桑寄生水煎液组	10	10 g/kg	9.57±1.57▲▲	13.00±1.07	0.739 3±0.127 3▲▲

注：＊与去势模型组比较，$P<0.05$；＊＊与去势模型组比较，$P<0.01$；▲与去势肾阳虚模型组比较，$P<0.05$；▲▲与去势肾阴虚模型组比较，$P<0.01$。

4.1 桑寄生干预去势骨质疏松的作用及其作用特点

骨密度是临床判断 OP 的金标准；骨组织病理形态和骨形态计量学参数测定可直观反映骨组织病理改变。骨形成和骨吸收的动态骨代谢平衡决定了骨质量，当破骨细胞活性增强或成骨细胞活性不足时，骨吸收大于骨形成，便可引发 OP[16]。而骨转换标志物可以反映骨转换状态，BALP、BGP、P Ⅰ NP 三者均为骨形成标志物[17-19]；TRACP－5b 可以反映破骨细胞的活动状态，DPD、CTX－Ⅰ是反映骨吸收的特异性指标[20-22]，

三者均为骨吸收标志物；E_2 可促进成骨细胞增殖，抑制破骨细胞的活性[23]，而绝经后体内雌激素缺乏引起破骨细胞活性增强，骨转化加快，BALP、BGP 及 TRACP－5b 含量升高[24]。血中 Ca、P 的含量直接影响骨的钙化和溶解[25]，血钙、血磷含量降低，骨形成和骨钙化能力下降。

与各模型组（去势模型组、去势肾阳虚模型组、去势肾阴虚模型组）比较，桑寄生组大鼠的骨密度、骨病理形态、骨形态计量学参数等指标均得到不同程度的改善，表明桑寄生具有抗骨质疏松的作用。与假手术组比较，各模型组大鼠 E_2 水平降低，骨形成标志物 BALP、BGP 含量升高而 PⅠNP 含量显著降低，骨吸收标志物 TRACP－5b、DPD、CTX－Ⅰ升高，呈现出由雌激素水平降低导致的骨吸收亢进与代偿性的骨形成增加双重表现的骨的高转换状态。由于骨形成不及骨吸收，故各模型组均出现骨质疏松状态。给予桑寄生水煎液干预后，大鼠血清 E_2、Ca、P 升高，骨形成标志物 BALP、BGP 含量显著降低，而 PⅠNP 含量仅有升高趋势；骨吸收标志物 TRACP－5b、DPD、CTX－Ⅰ均降低，骨质疏松状态也相应改善。提示桑寄生抗骨质疏松作用机制与提高雌激素水平，从而抑制骨吸收，调节骨代谢平衡；提高去势大鼠的血钙、血磷含量，改善钙、磷代谢紊乱，促进骨钙化和骨形成。

4.2 桑寄生对去势骨质疏松模型大鼠寒热的影响及其机制特点

冷热板实验可客观表征肾阳虚、肾阴虚大鼠模型间的差异，为药性评价提供依据[26]。肾阳虚证与肾阴虚证的主要病理变化可通过 HPT 轴、HPA 轴以及机体能量代谢的改变来反映。TSH、T_3、T_4 为 HPT 轴的功能指标[27]；ACTH、CORT 为 HPA 轴的功能指标[28－29]；ATP 作为机体内的能量供体，cAMP 可使其生成增多，cGMP 可使其生成减少，二者的变化可反映机体能量代谢情况[30]。本实验选用以上指标来研究桑寄生水煎液的抗骨质疏松以及调节肾阳虚、肾阴虚证的药效和作用机制。

4.2.1 桑寄生对去势阴虚骨质疏松模型热象影响及机制 实验结果显示，与去势模型组比较，去势肾阴虚模型组大鼠肛温显著升高、热板停留时间百分比减少，趋凉行为减少，大鼠一般状态与肾阴虚证的虚热表现一致。与去势肾阴虚模型组比较，去势肾阴虚桑寄生水煎液组大鼠在 D75、D80、D83 肛温显著降低，在 D83 热板停留时间百分比均显著增加，表明桑寄生水煎液有一定地减轻去势肾阴虚模型大鼠的热象。

与去势模型组比较，去势肾阴虚模型组大鼠血清 TSH、T_4 含量显著升高，T_3 含量呈升高趋势，提示复合肾阴虚模型大鼠 HPT 轴功能亢进，与文献报道一致[31]；与去势肾阴虚模型组比较，桑寄生水煎液给药组大鼠血清 TSH、T_4 含量均显著降低而血清 T_3 含量仅有降低趋势，表明桑寄生水煎液降低去势肾阴虚模型大鼠 TSH、T_4 含量，下调 HPT 轴活性，改善肾阴虚证。与去势模型组比较，去势肾阴虚模型组大鼠血清 ACTH、CORT 含量显著升高，提示复合肾阴虚模型大鼠 HPA 轴功能亢进，与文献报道一致[32－33]；与去势肾阴虚模型组比较，桑寄生水煎液组大鼠血清 ACTH、CORT 含量显著降低，表明桑寄生水煎液组下调 HPA 轴活性，改善肾阴虚证。

与去势模型组比较，去势肾阴虚模型组大鼠血浆 cAMP 含量显著升高，cGMP 含量显著降低，cAMP/cGMP 显著升高，提示复合肾阴虚模型大鼠基础代谢率升高，与文献报道一致[34]。与去势肾阴虚模型组比较，去势肾阴虚桑寄生水煎液组大鼠血浆 cAMP 含量显著降低，cGMP 含量有升高趋势，cAMP/cGMP 显著降低，表明桑寄生水煎液可以显著降低去势肾阴虚模型大鼠 cAMP 含量，降低 cAMP/cGMP 值，抑制肾阴虚状态下机体的能量代谢，改善肾阴虚证。

综上可知，桑寄生对肾阴虚骨质疏松大鼠模型的热象的抑制机制，与下调 HPT 轴与 HPA 轴活性，降低 T_4、CORT，并通过降低 cAMP、cAMP/cGMP 抑制能量代谢有关。

4.2.2 桑寄生对去势阳虚骨质疏松模型热象影响及机制 实验结果显示，与去势模型组比较，去势肾阳虚模型组大鼠肛温显著降低，热板停留时间百分比显著增加，趋温行为增加，大鼠一般状态与肾阳虚证的虚寒表现一致。与去势肾阳虚模型组比较，去势肾阳虚模型桑寄生水煎液组大鼠在 D83 肛温有升高趋势，桑寄生水煎液组大鼠在 D83 热板停留时间百分比显著降低。表明桑寄生水煎液有一定抑制去势肾阳虚模型大鼠寒象的作用。

机制研究观察到，与去势模型组比较，去势肾阳虚模型组大鼠血清 TSH、T_4 含量显著降低，T_3 含量呈降低趋势，提示复合肾阳虚模型大鼠 HPT 轴功能低下，与文献报道一致[35]；与去势肾阳虚模型组比较，桑寄生组大鼠血清 T_3、T_4 含量显著升高。表明桑寄生水煎液上调 HPT 轴活性、改善肾阳虚证，体现在升高 T_3、T_4 含量上。

与去势模型组比较，去势肾阳虚模型组大鼠血清 ACTH、CORT 含量显著降低，提示复合肾阳虚模型大鼠 HPA 轴功能低下，与闵友江、张文钊等[36－37]的实验结果一致；与去势肾阳虚模型组比较，桑寄生组大鼠血清 ACTH、CORT 含量显著升高。表明桑寄生水煎液上调 HPA 轴活性，改善肾阳虚证，表现在升高大鼠 ACTH、CORT 水平上。

与去势模型组比较，去势肾阳虚模型组大鼠血浆 cAMP 含量显著降低，cGMP 含量有升高趋势，cAMP/cGMP 显著降低，提示复合肾阳虚模型大鼠基础代谢率降低，与文献报道一致[38－39]；与去势肾阳虚模型组比较，去势肾阳虚桑寄生组大鼠血浆 cAMP 含量显著升高，cGMP 含量有降低趋势，cAMP/cGMP 显著升高，表明桑寄生升高大鼠 cAMP 含量和 cAMP/cGMP 值，从而提高肾阳虚状态下机体的能量代谢，改善肾阳虚证。

综上可知，桑寄生对肾阳虚型骨质疏松大鼠模型的寒象的抑制机制与上调 HPT 轴与 HPA 轴活性，升高 T_3、T_4、CORT、ACTH，并通过升高 cAMP、cAMP/cGMP 增强能量代谢有关。

总之，桑寄生水煎液对肾阴虚骨质疏松大鼠的热象有降低作用；对肾阳虚型骨质疏松大鼠模型的寒象有减轻作用，其对寒、热影响不明显，基本符合桑寄生“性平”的传统认识。从其

调节寒象、热象的作用看，对热象的调节作用更强，因此符合平而偏凉的特征。其调节寒象、热象的机制与调节 HPT 轴与 HPA 轴活性、调节 cAMP、cAMP/cGMP，进而调节能量代谢有关。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：312，320.
[2] 武贵红. 桑寄生对去卵巢骨质疏松大鼠的影响[J]. 长治医学院学报，2009，23(6)：408－409.
[3] 冯淑华，陈虹，刘薇. 8 味中药提取物对 MC3T3－E1 细胞增殖及碱性磷酸酶活性的影响[J]. 中成药，2010(4)：661－663.
[4] 汪晶. 基于“病证—效应—生物样本分析”方法的桑寄生功效物质及归经研究[D]. 郑州：河南中医学院，2015.
[5] 王红丽. 桑寄生总黄酮补肝肾、强筋骨作用及药性研究[D]. 郑州：河南中医药大学，2018.
[6] 李原原. 桑寄生水煎液对寒痹证、热痹证及其寒热影响的研究[D]. 郑州：河南中医药大学，2019.
[7] 顾观光. 神农本草经[M]. 3 版. 杨鹏举，校注. 北京：学苑出版社，2007：139.
[8] 朱开昕，苏本伟，赵明惠，等. 中药桑寄生强筋骨的研究进展[J]. 中国处方药，2018，16(7)：25－26.
[9] 贾朝娟. 桑寄生、墨旱莲、五味子和山药对去卵巢大鼠骨质疏松症治疗作用的机理探讨[D]. 北京：中国中医科学院，2009.
[10] 董佳梓，鞠大宏，贾朝娟，等. 桑寄生、枸杞子、桑椹对去卵巢大鼠骨质疏松症的治疗作用及其机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志，2010，16(6)：612－615.
[11] 夏炳江，童培建，孙燕，等. 骨质疏松肾阴虚型小鼠病证结合模型建立的实验研究[J]. 中国中医急症，2013，22(7)：1083－1086.
[12] 夏炳江，童培建，孙燕，等. 地塞米松致骨质疏松肾阴虚型病证结合模型构建与评价的实验研究[J]. 中国骨伤，2014，27(8)：673－679.
[13] 招文华，任辉，沈耿杨，等. 骨质疏松症肾阳虚病证结合模型的研究进展[J]. 中华中医药杂志，2018，33(1)：219－223.
[14] 陈剑磨，张胜军，夏炳江. 骨质疏松肾阳虚病证结合模型构建的实验研究[J]. 中国中医急症，2015，24(2)：201－203，254.
[15] 刘梅洁，李鸿泓，王少君，等. 骨质疏松症脾肾两虚型病证结合动物模型的建立[J]. 中国中医基础医学杂志，2012，18(8)：804－809.
[16] 赵胜利，袁伟权，陈柏龄. 骨质疏松症相关预测指标[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2020，13(5)：464－472.
[17] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨转换生化标志物临床应用指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2021，14(4)：321－336.
[18] 吴振斌，叶丹丹，陈西玲，等. 骨密度及骨代谢指标与骨质疏松性骨折相关性研究[J]. 中国医药指南，2022，20(6)：29－32.
[19] 陈学生，张洪钦，陈秋琴，等. 骨碎补总黄酮对卵巢去势大鼠骨质疏松的干预作用[J]. 中国当代医药，2021，28(10)：4－7，封 3.
[20] 林静，张洁，陈燕. 补肾药膳方对绝经后骨质疏松症模型大鼠 CTX－Ⅰ指标及骨组织形态的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2018，38(4)：389－392.
[21] 张斌国，栾清欣. 卵巢切除患者尿脱氧吡啶酚测定的临床价值[J]. 山东医药，2002，42(17)：37.
[22] 李程锦，李明鹏，张东阳，等. 沙苑子总黄酮对去势大鼠骨质疏松模型血清钙、血清磷、骨代谢及生物力学特征的影响[J]. 中医学报，2020，35(2)：361－365.
[23] 胡燕，高艳虹. 雌激素类药物骨靶向性治疗骨质疏松的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2016，36(3)：437－441.
[24] 林晓生，韩林静，吴克亮，等. 滋肾健骨方干预去势骨质疏松模型大鼠骨微结构及骨密度的变化[J]. 中国组织工程研究，2022，26(15)：2382－2386.
[25] 邓伟坤，李艳卿，李敏研，等. 中药复骨方对糖皮质激素致骨质疏松骨折大鼠骨代谢及骨密度的影响[J]. 中国当代医药，2014，21(29)：8－11.
[26] 任永申，赵艳玲，王伽伯，等. 基于动物热活性检测的肾阴虚/肾阳虚模型寒热属性差异研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2010，16(12)：94－97，101.
[27] 张晶. FT3、FT4、TSH 与 T3、T4 联检评价甲状腺功能的临床意义[J]. 医学信息，2020，33(12)：164－165.
[28] 华金双，傅文，邵伯雍. 逆针灸对慢性疲劳大鼠血清 ACTH、CORT、CRH 的影响[J]. 中医研究，2017，30(8)：67－70.
[29] 袁琛，朱振刚. 六君子汤加减对哮喘患者疲劳症状和血清 ACTH、CORT 的影响[J]. 中药材，2021，44(7)：1759－1762.
[30] 王慧玲，陈兰英，周祎寒，等. 全杜仲胶囊对肾阳虚小鼠抗应激能力的影响及机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2018，24(8)：1077－1081.
[31] 梁汝圣，徐宗佩. 大鼠肾阴阳虚模型建立方法[J]. 吉林中医药，2008，28(9)：685－687.
[32] 邢薇薇，张宏，吴锦忠，等. 二至丸对肾阴虚骨质疏松大鼠的影响[J]. 福建中医药，2008，39(6)：45－47.
[33] 李瀚旻，张六通，邱幸凡，等. 左归丸改善 MSG－肝再生－大鼠肝肾精血亏虚证的作用机制研究[J]. 湖北中医学院学报，2001，3(4)：30－33.
[34] 张子怡，陈宝军，张英杰，等. 肾阳虚、肾阴虚证大鼠模型的建立与稳定性观察[J]. 福建中医药，2015，46(1)：51－54.
[35] 杜江，李楠，王和鸣. 肾虚模型造模方法及相关指标[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2010，14(50)：9433－9436.
[36] 闵友江，周璇，姚海华，等. 艾条悬灸对皮质酮肾阳虚大鼠 MR、GR 基因和蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2021，36(3)：1654－1658.
[37] 张文钊，田洪昭，左军，等. 右归丸对肾阳虚模型大鼠下丘脑－垂体－肾上腺轴的影响[J]. 世界中医药，2019，14(11)：2893－2897.
[38] 乐娜，侯燕，张建军，等. 霍山石斛不同提取物对肾阴虚证和肾阳虚证小鼠温度趋向性、环核苷酸及甲状腺激素的影响[J]. 中华中医药杂志，2021，36(2)：705－710.
[39] 马晓宇，姜梦如，张涛，等. 氢化可的松诱导大鼠肾阳虚模型评价[J]. 中国兽医学报，2017，37(9)：1763－1765.

桑寄生水煎液对去势骨质疏松大鼠模型骨质疏松及寒热影响的研究

（正文见 32－39 页）

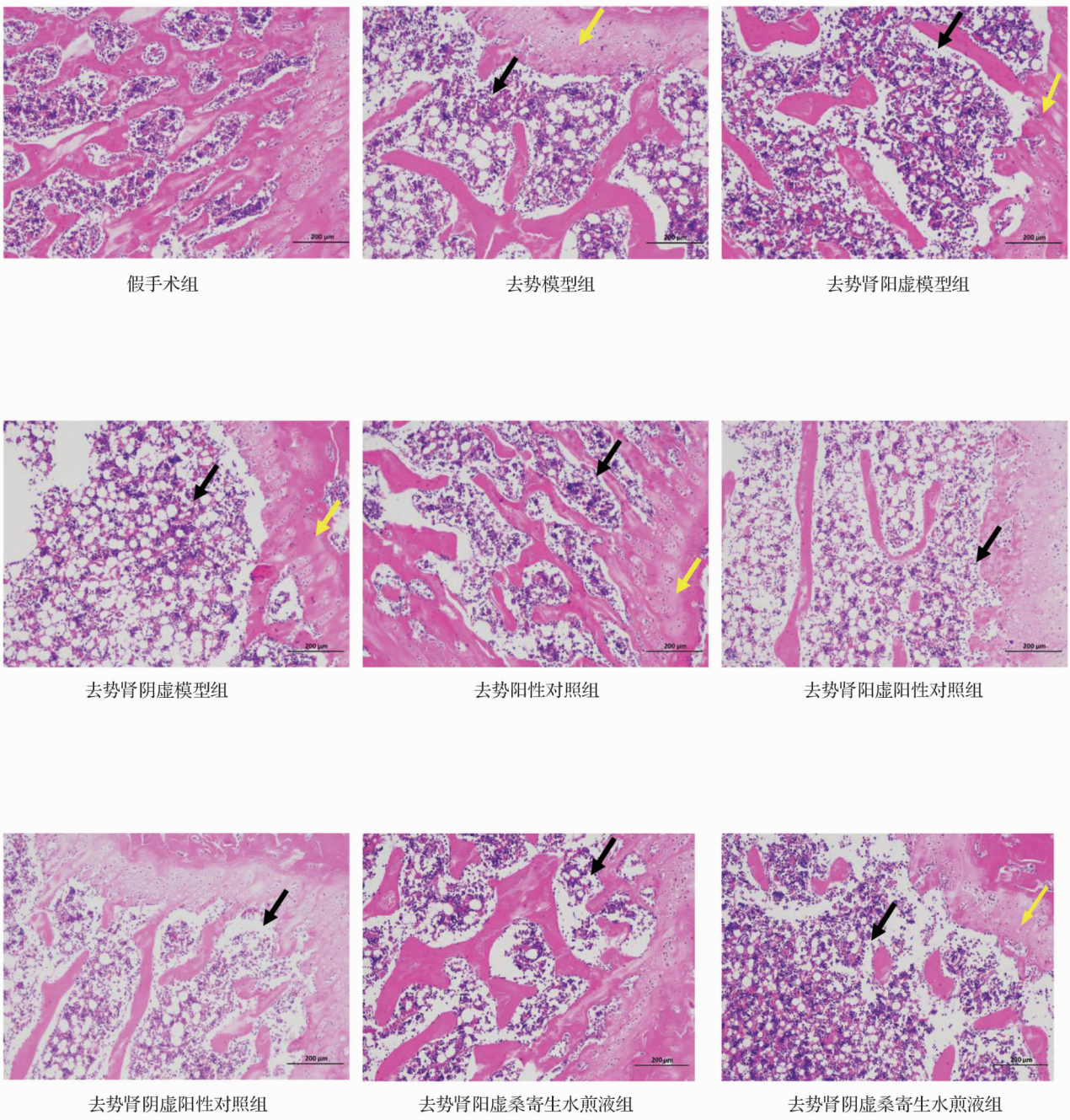


图 1　对大鼠股骨病理形态的影响（HE 染色，100 ×）