

实验研究

不同糖皮质激素所致“阳虚”
动物模型的实验研究

中医学教研室 彭国瑞 许志奇 杨学海
四川医学院
药理学教研室 楚 延 潘定彬

自六十年代初,国内即有文献报道^[1],应用大剂量外源性糖皮质激素可导致实验动物的“耗竭”现象,出现一系列“虚弱”症状,类似中医的“阳虚”,目前国内普遍采用这一方法来复制“阳虚”动物模型^[2~4]。本研究采用不同种类糖皮质激素对实验动物进行了造型比较,发现不同糖皮质激素对动物造型的结果不同。

材料与方法

一、材料

1. 动物:系我院动物房提供的昆明种自繁小白鼠,体重16~25克,雌雄兼有。

2. 药品:醋酸可的松注射液(简称醋可),上海第九制药厂生产,批号820603;醋酸氢化可的松注射液(简称醋氢可),上海第九制药厂生产,批号780214;氢化可的松琥珀酸钠粉针剂(简称氢可琥钠),天津生物化学制药厂生产,批号780803;地塞米松磷酸钠注射液(简称地塞米松),南京药学院制药厂生产,批号820508。

3. 仪器:整体冷冻切片机(瑞典LKB产品2250型),可调控温度至-20℃,作耐冻试验用。

二、方法

将小鼠随机分为对照组和给药组,对照组给予等体积生理盐水,给药组分别给予不同剂量的醋可、醋氢可、氢可琥钠和地塞米松。各药均稀释为每0.1毫升所含剂量(见结果)。每日0.1毫升,股四头肌注射,连续给药10天或2周,观察各组小鼠外观、体重变化和死亡情况。

耐冻试验分批进行。第一批实验,醋可组、醋氢可组和对照组小鼠分别于给药10天后24小时及停药后10天进行。将小鼠分别置于500毫升烧杯中(杯内复盖漏斗,使小鼠不致爬出)。机内温度调至-5℃后,同时放入置鼠的烧杯进行比较。试验在无缺氧条

件下进行。第二批实验,氢可琥钠组、地塞米松组和对照组小鼠,分别于给药1周和2周后24小时及停药后1周进行。小鼠放入分格的木盒中,机内温度降至-15℃,其他条件和方法同上。

结 果

一、外观变化

对照组动物毛发光洁,神态活动正常。给0.5毫克和1毫克剂量的醋可和醋氢可小鼠,给药后3~5天即出现明显的外观改变,表现为毛发疏松,不光洁,逐渐消瘦,肢冷,蜷曲,拱背,神委少动等。濒死前反应迟钝、不活动甚至闭眼。这些症状出现的时间和严重程度与药物剂量和给药时间长短有关。剂量愈大,症状出现愈早,给药时间愈长,外观亦愈差,停药后症状无改善。其中醋氢可组较醋可组更明显。但给0.125毫克剂量的醋氢可小鼠,无论在给药或停药后,其外观均无明显改变。给不同剂量的氢可琥钠和地塞米松小鼠,其外观均无改变,与对照组同。

二、体重的变化与死亡情况

表1示,1毫克剂量组的醋可和醋氢可小鼠,2周后平均体重较给药前明显下降,分别下降4.3克和3.3克;0.017毫克剂量组的地塞米松小鼠,给药2周后的平均体重虽有下降,但不明显(-0.2克)。其余各组动物体重都有不同程度增长,但体重增长速度一般均不如对照组。停药以后各给药组动物体重的增长速度仍不如对照组。0.5毫克和1毫克剂量组的醋可和醋氢可动物,给药2周和停药后小鼠的死亡率均显著高于对照组,其余各组基本无死亡。

三、耐冻试验结果比较

两批耐冻试验的温度和装小鼠的容器虽然不同,但在同一批试验中的条件都相同,因此,同一批耐冻试验各组动物的死亡率仍具有可比性。表2示,氢可

表 1 各药物组给药后小鼠平均体重和死亡情况比较

组 别	剂 量 (毫克)	平 均 体 重(克) [△]			死 亡 动 物 ^{△△}		
		给 药 前	给 药 2 周	停 药 1 周	给 药 1 周	给 药 2 周	停 药 1 周
对 照 组		20.0(34)	25.7(23)	31.7(13)	1(34)	0(23)	0(13)
醋 可 组	0.25				0(40)	4(40)	
醋 可 组	0.50	20.0(48)	21.4(30)	22.9(11)	0(48)	8(38)*	8(19)*
醋 可 组	1.00	23.1(24)	18.8 (8)		1(20)	11(19)***	
醋 氢 可 组	0.125	19.8(48)	24.7(37)	24.1(27)	1(48)	0(37)	1(27)
醋 氢 可 组	0.50	20.0(60)	20.1(26)	21.3 (4)	1(60)	23(49)**	12(16)***
醋 氢 可 组	1.00	19.8(40)	16.5 (1)		29(40)	10(11)***	
氢 可 琥 钠 组	0.50	19.9(35)	26.2(25)	28.5(15)	0(35)	0(25)	0(15)
氢 可 琥 钠 组	1.00	23.0(20)	23.6(20)		0(25)	0(25)	
地 塞 米 松 组	0.017	20.2(35)	20.0(25)	26.0(15)	0(35)	0(25)	0(15)
地 塞 米 松 组	0.033	19.5(30)	21.2(30)		0(30)	0(30)	0(30)

[△] 表内数字为平均体重(受测动物数); ^{△△} 表内数字为死亡动物数(观察动物数)。

* 与对照组比较 $P < 0.05$; ** 与对照组比较 $P < 0.01$; *** 与对照组比较 $P < 0.001$

表 2 给药 2 周及停药 1 周耐冻试验(-15°C)比较

组 别	剂 量 (毫克)	给 药 1 周		给 药 2 周		停 药 1 周	
		4 小 时	5 小 时	4 小 时	5 小 时	4 小 时	5 小 时
对 照 组		7/10	9/10	6/10	8/10	2/10	4/10
氢 可 琥 钠 组	0.5	1/10**	2/10**	1/10*	4/10	3/10	4/10
地 塞 米 松 组	0.017	2/10*	3/10**	3/10	3/10*	2/10	4/10

表 3 给药 10 天和停药 10 天耐冻试验
(-5°C)比较

组 别	剂 量 (毫克)	给 药 10 天 [△]		停 药 10 天 [△]	
		1 小 时	2 小 时	1 小 时	2 小 时
对 照 组		0/10	7/10	3/10	10/10
醋 可 组	0.5	5/10*	9/10	8/10*	10/10
醋 氢 可 组	0.5	7/10**	9/10	10/10**	

[△] 表内数字为死亡动物数/受试动物数。

* 与对照组比较 $P < 0.05$ (卡方单侧检验);

** 与对照组比较 $P < 0.01$ (卡方单侧检验)。表 3 同。

琥钠和地塞米松组小鼠, 给药 1~2 周内, 动物死亡率均显著低于对照组。停药 1 周后与对照组比较则无显著性差异。表 3 示, 给药 10 天的醋可和醋氢可组受试小鼠死亡率显著高于对照组。停药 10 天后该两组动物耐冻能力仍明显低于对照组。

讨 论

本实验结果表明, 不同的糖皮质激素, 对实验小

鼠“阳虚”造型结果不同。其中醋可组和醋氢可组动物, 在给予 0.5 毫克和 1 毫克剂量时即迅速表现出外观的改变, 出现毛发疏松、消瘦、肢冷、蜷曲、拱背、神萎少动, 甚至反应迟钝、不活动、闭眼后大批动物死亡, 与文献报道的结果相似^(2,3)。在给药后第 2~3 天即可出现突然死亡。实验中曾观察到一组动物, 一天中竟死亡 8 只, 死亡率达 20%。该两组动物出现以上改变, 即所谓的“耗竭”现象, 似乎尚不能单纯以糖皮质激素的药理作用来解释。从动物的外观改变以及死亡时间来看, 在给药 1~2 周内死亡率可达 60~97.5%, 这可能是药物的毒性反应所致。因其外观的改变和死亡情况与文献记载的急性或亚急性药物中毒极为相似⁽⁶⁾, 这些症状多为非特异性表现。据推测, 可能与使用这两种糖皮质激素制剂有关, 因醋酸可的松和醋酸氢化可的松均系混悬剂, 局部注射后, 吸收缓慢, 作用时间也长, 吸收时间需 24~42 小时, 甚至更长时间⁽⁸⁾, 因而容易导致外源性糖皮质激素在体内的蓄积, 造成机体代谢严重紊乱, 出现中毒表现。近有报道, 给实验小鼠肌注醋酸强的松龙后, 出现的外观改变和死亡情况与本实验基本一致⁽⁴⁾, 其机理尚需

进一步研究。但给 0.125 毫克/只小鼠的醋酸氢化可的松, 则未见到以上改变, 可能因这一剂量尚不足以引起实验小鼠中毒之故。而给氢化可的松琥珀酸钠和地塞米松的两组小鼠, 不论是在给药期间或停药以后一段时间中, 都未能引起实验动物的明显“耗竭”现象, 即没有出现毛发不光洁、神萎肢冷、蜷曲、拱背等虚弱症状, 也无死亡动物。这一结果与文献报道应用大剂量外源性糖皮质激素可导致实验动物(小鼠)的“耗竭”现象不符⁽¹⁾。且两组动物的耐冻能力也较正常组明显提高, 此与中医认为“阳虚生寒”的机理也不符合。一般认为外界有害刺激(如寒冷)能引起机体的应激性“紧张状态”, 从而使肾上腺分泌皮质激素增多, 以保护机体或使机体适应这些刺激, 提高机体对有害刺激的防御能力⁽⁷⁾。应用外源性糖皮质激素后, 虽然在一定程度上抑制了垂体的功能, ACTH 分泌减少, 从而使肾上腺皮质分泌功能降低, 导致内源性皮质激素的减少。但在外源性糖皮质激素不断得到大量补充的情况下, 一般并不引起体内激素的缺乏。实验中所用剂量与国内使用的造型剂量相同^(2,3), 约相当于人体所用氢化可的松 1250~2500 毫克/50 公斤体重, 而正常人分泌的皮质醇总量仅为 15~30 毫克/日⁽⁴⁾。此造型剂量已大大超过了正常分泌量。氢化可的松琥珀酸钠和地塞米松磷酸钠都为水溶性制剂, 注射后吸收较快, 它们的血浆半衰期分别为 80~100 和 300 分钟, 由于机体组织在高浓度外源性激素中仅数小时, 因此对代谢的影响也相应较小, 皮质功能与组织代谢有恢复余地, 因而其毒性作用也相对较混悬剂为小。但它们的生物半衰期分别为 8~12 小时和 36~54 小时, 故

在这段时间内仍具有较强的生物活性作用。故该两组小鼠耐冻能力的增强可能与此有关。

糖皮质激素对机体代谢的影响是多方面的, 可抑制蛋白质合成, 加速一些组织蛋白质的分解, 促进糖原异生作用, 且因糖皮质激素种类和剂量的不同对机体产生不同的影响。本实验各组小鼠的体重都普遍较对照组增长缓慢, 即使在停用激素后, 也可能因为机体对不同种类糖皮质激素的代谢和垂体-肾上腺轴抑制的恢复程度的不同, 各组动物体重增长仍不一致。

目前, “阳虚”证的临床研究方面, 已取得了一些进展。如何使这一研究进一步深入, 以揭示“阳虚”的本质, 加强实验研究是至为重要的, 而“阳虚”动物模型的研制则是实验研究必不可少的。但我们认为, 目前对某些糖皮质激素造成动物的所谓“耗竭”现象, 在其机理尚未弄清之前, 作为复制“阳虚”模型的方法, 是值得商榷的。

参 考 文 献

- (1) 廖安堃等: 中华内科杂志(2):113, 1963。
- (2) 上海中医学院正常人体教研组: 新医药学杂志(9):33, 1977。
- (3) 张家庆等: 中医杂志23(3):64, 1982。
- (4) 耿排力等: 中医杂志24(3):61, 1983。
- (5) 工业毒理学实验方法编写组编: 工业毒理学实验方法。77页, 上海科学技术出版社, 第1版, 1977。
- (6) 南通医学院附属医院编: 激素在治疗和诊断上的应用。56页, 江苏人民出版社, 第1版, 1973。
- (7) 南通医学院附属医院编: 同(6), 16页。
- (8) 上海第一医学院实用内科学编辑委员会编: 实用内科学(下册)。2311页, 人民卫生出版社, 第7版, 1981。

中 药 治 疗 斑 秃 33 例 介 绍

中国人民解放军第一九一医院 李 晓 华

近年来, 我们用中药制成斑秃搽剂治疗各型斑秃, 效果满意, 介绍如下。

一、一般资料: 本组男性 28 例, 女性 5 例; 年龄 18~58 岁; 病程最短 22 天, 最长 8 年。其中斑秃 26 例, 全秃 4 例, 普秃 8 例。有 27 例曾经经过多种治疗无效而来我院求治。

二、方药组成与用法: 红花 60 克, 干姜 90 克, 当归、赤芍、生地、侧柏叶各 100 克。将上药切碎放

入 75% 酒精 3000 毫升中密封浸泡 10 天后外用, 每日搽患处 3~4 次。

三、治疗效果: 本组 33 例, 治愈或基本治愈 21 例(毛发全部长出或仅留少许稀疏茸毛区); 显效 6 例(80%以上秃发区毛发生长); 好转 2 例(秃发区有稀疏毳毛生长); 无效 4 例(秃发区无毛发生长)。总有效率 87.9%。有效病例一般在 15~30 天开始生长毛发。