

# 补肾法对老年男性下丘脑-垂体-性腺轴作用的临床和实验研究

王文健 沈自尹 张新民  
上海医科大学中西医结合研究所  
陈素珍 张玲娟 吴波水

神经内分泌系统维持机体稳定的作用在衰老过程中是逐渐减退的,由此可引起机体的适应能力或功能贮备的下降。在神经内分泌系统中,下丘脑-垂体-性腺轴与生长、衰老的关系最为瞩目。无论是青春期的到来还是更年期的出现,无一不与生殖内分泌的变化密切相关。衰老时由于生殖激素水平的急剧变动可出现一系列临床症状,对此国外较普遍地应用性激素治疗,虽有一定疗效,但也有相当的副作用。除了抑制有关的内分泌腺体外,还会增加某些癌肿的发生<sup>(1)</sup>。尽管如此,从提高老年人神经内分泌功能着手来改善衰老症状一直是许多老年病学者追求的目标。近年对中医理论的研究表明,中医的“肾”包括现代医学神经内分泌的部分功能<sup>(2,3)</sup>,医典中的养生益寿方药也多以补肾药物为主<sup>(4)</sup>。为了探讨肾虚与衰老的关系及补肾法养生益寿的科学根据,本文在研究性腺轴老年性改变的基础上,观察了补肾法对这一改变的作用。

## 临 床 研 究

### 一、对象和方法

(一) 观察对象:老年男性 47 例,年龄 60~72 岁,平均年龄 66 岁。经临床和实验室检查排除心、肝、肾、内分泌及神经精神疾患。随机分成下列三组并治疗四个月。

1. 补肾组:观察 15 例,平均年龄 66 岁。本组服用补肾益寿片,每日 3 次,每次 5 片。补肾益寿片由仙灵脾、枸杞、首乌等组成,片内不含鹿茸、河车等动物类药材

2. 对照组:观察 17 例,平均年龄 66 岁。本组服用安慰剂。

3. 健脾组:观察 15 例,平均年龄 67 岁。本组服用四君子汤。

另以健康男性 22 例,年龄 23~49 岁,平均年龄 35 岁,作为正常成年组,成年组不作任何治疗。

从中医脏腑辨证看,47 例老年人中以偏肾虚者为多(21 例);从气血阴阳辨证看,以偏气虚(17 例)和偏阳虚(16 例)者为多。

(二) 研究方法:对所有对象均于治疗前后分别测定了血清黄体生成激素(LH)、睾酮(T)和雌二醇(E<sub>2</sub>)浓度及黄体生成素释放激素(LH-RH)兴奋试验。所用的放射免疫测定药盒由上海市内分泌研究所提供。如注射 LH-RH 后 30 分钟血清 LH 浓度能升至峰值,则 LH-RH 兴奋试验为正常反应;如峰值出现迟于 30 分钟则为延迟反应。

### 二、结果

(一) 男性下丘脑-垂体-性腺轴功能的老年性改变:表 1 示,与成年组比较,老年组的

表 1 老年组和成年组血清激素浓度比较

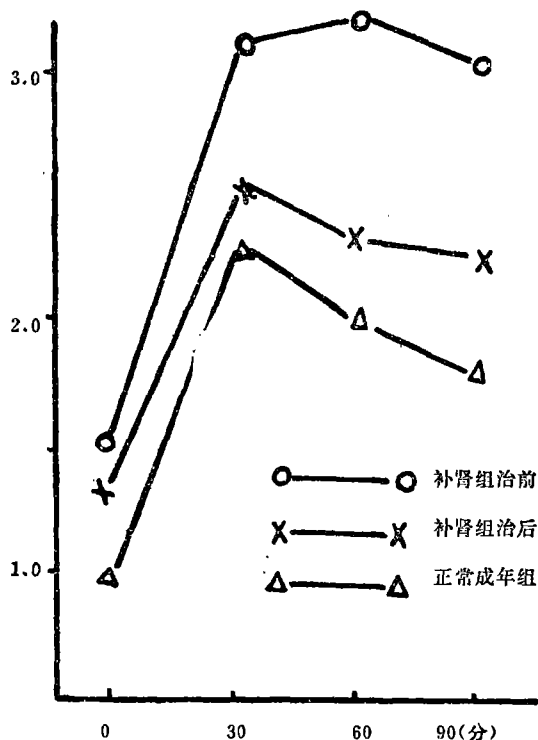
| 组别  | 例数 | 平均年龄 | 睾酮<br>毫微克/毫升         | 雌二醇<br>毫微克/毫升 | 黄体生成激素<br>毫微克/毫升 |
|-----|----|------|----------------------|---------------|------------------|
| 老年组 | 47 | 66   | 605±247              | 57.51±22.48   | 1.69±1.08*       |
| 成年组 | 10 | 39   | 679±173 <sup>△</sup> | 50.70±7.15    | 0.96±0.32        |

\* 与成年组比较 P<0.05; <sup>△</sup> 统计 12 例,平均年龄 32 岁;表内数据为均值±标准差,以下诸表同

血清 LH 浓度明显升高,睾酮和雌二醇的平均

浓度在老年组和成年组之间无统计学差异,但在老年组中有11例的睾酮浓度低于测定药盒规定的下限(420毫微克%),12例的雌二醇浓度高于药盒规定的上限(70微微克/毫升)。LH-RH兴奋试验老年组有较多的延迟反应发生,47例中延迟反应占22例,25例呈正常反应;而成年组则10例均呈正常反应。两组比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。

LH(毫微克/毫升)



附图 治疗前后补肾组 LH-RH 兴奋试验反应曲线的变化

(二) 补肾法对老年男性下丘脑-垂体-性腺轴功能的影响: 治疗前后补肾组、对照组和健脾组的血清 LH 浓度均未见有明显变化。治疗前, LH-RH 兴奋试验呈延迟反应例数在补肾、对照和健脾组中分别为 9、7、6 例, 组间无显著差异( $\chi^2 = 1.54$ ,  $P > 0.05$ ); 而治疗后呈延迟反应的例数分别为 3、11、9 例, 组间差异有显著性( $\chi^2 = 7.45$ ,  $P < 0.05$ )。补肾组有较多例数转为正常反应。从反应曲线看, 补肾组治疗前各时间点的平均浓度以 60 分钟时最高, 而治疗后的最大浓度出现于 30 分钟(附

图), 其反应曲线趋向于正常成年人。

表 2 示, 补肾组治疗后的血清睾酮浓度既明显高于治疗前, 也高于治疗后的对照组和健脾组。表 3 示, 治疗后的健脾组雌二醇浓度明显下降( $P < 0.05$ ), 而补肾组和对照组治疗前后的改变无统计学意义。

表 2 补肾组、对照组和健脾组治疗前后血清睾酮浓度(毫微克%)

| 组别  | 例数 | 治疗前       | 治疗后       | 治疗前后差值                 |
|-----|----|-----------|-----------|------------------------|
| 补肾组 | 15 | 595 ± 228 | 796 ± 219 | 201 ± 307 <sup>△</sup> |
| 对照组 | 17 | 558 ± 284 | 628 ± 239 | 70 ± 173               |
| 健脾组 | 15 | 668 ± 225 | 616 ± 259 | 52 ± 264               |

<sup>△</sup> 治疗前后比较  $P < 0.05$

表 3 补肾组、对照组和健脾组治疗前后血清雌二醇浓度(微微克/毫升)

| 组别  | 例数 | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前后差值                     |
|-----|----|--------------|---------------|----------------------------|
| 补肾组 | 15 | 58.22 ± 6.34 | 73.15 ± 6.02* | 14.93 ± 30.40              |
| 对照组 | 17 | 56.32 ± 5.15 | 37.01 ± 6.06* | 10.69 ± 26.14              |
| 健脾组 | 15 | 58.11 ± 5.98 | 43.16 ± 5.27  | 14.95 ± 22.21 <sup>△</sup> |

\* 与健脾组比较  $P < 0.01$ , <sup>△</sup> 治疗前后比较  $P < 0.05$

## 实验研究

为观察补肾法对雄性大鼠睾丸分泌能力及下丘脑二氢睾酮(DHT)受体老年性改变的作用, 我们作了下列实验。

### 一、材料和方法

(一) 实验动物: 雄性 Wistar 大鼠, 共分三组进行实验。

1. 18 月龄大鼠补肾组(简称补肾鼠组): 喂饲补肾益寿汤方剂, 日剂量为成人每公斤体重剂量的 5 倍, 疗程 6 个月。

2. 18 月龄大鼠对照组(简称对照鼠组)。

3. 4 月龄大鼠组。

后二组不用药物, 给予普通饮水。

### (二) 研究方法:

1. 雄性大鼠血清睾酮浓度及对人绒毛膜促性腺激素(HCG)刺激的反应, 按 5 国际单

位/100克体重/日的剂量给大鼠皮下注射HCG,连续7天。于用药前及最后一次注射HCG后24小时分别将大鼠剪尾采血测定血清睾酮浓度。

2. 大鼠下丘脑DHT的测定:按Ginsburg法加以改进<sup>(5)</sup>。

## 二、结果

(一) 大鼠血清睾酮浓度及对HCG刺激的反应:表4示在HCG刺激前,4月龄鼠组,18月龄补肾鼠组及18月龄对照鼠组的血清睾酮浓度无显著差异。连续注射HCG7天后,三组血清睾酮浓度都有明显增长,但幅度不同。受刺激后的4月龄鼠组的血清睾酮浓度明显高于对照鼠组( $P<0.005$ ),但与补肾鼠组比较则差异无统计学意义。

表4 不同月龄大鼠在HCG刺激前后的睾酮浓度及补肾法的影响(毫微克%)

|       | 鼠数 | HCG刺激前     | HCG刺激后       | 刺激前后差值                    |
|-------|----|------------|--------------|---------------------------|
| 4月龄鼠组 | 12 | 135.0±68.2 | 1237.5±439.2 | 1102.5±452.0 <sup>△</sup> |
| 补肾鼠组  | 11 | 124.5±24.2 | 928.2±294.8  | 803.7±275.8 <sup>△</sup>  |
| 对照鼠组  | 10 | 116.0±32.6 | 651.0±312.7* | 535.0±319.8 <sup>△</sup>  |

\* 与4月龄大鼠组比较 $P<0.01$ ; <sup>△</sup> HCG刺激前后比较 $P<0.001$

表5 不同月龄和补肾法对雄性大鼠下丘脑DHT受体的影响

|       | 只数 | 结合常数<br>Ka( $\times 10^6 M^{-1}$ ) | 位点数<br>( $\times 10^3$ /毫克<br>胞浆可溶蛋白) |
|-------|----|------------------------------------|---------------------------------------|
| 4月龄鼠组 | 10 | 2.18±0.246                         | 5.31±0.266                            |
| 补肾鼠组  | 10 | 1.29±0.258**                       | 5.40±0.478                            |
| 对照鼠组  | 10 | 0.85±0.196*** <sup>△△</sup>        | 5.75±0.589* <sup>△</sup>              |

\* 与4月龄鼠相比 $P<0.05$ ; \*\* 与4月龄鼠相比 $P<0.01$ ; <sup>△</sup> 与补肾鼠组相比 $P<0.05$ ; <sup>△△</sup> 与补肾鼠相比 $P<0.01$

(二) 不同月龄和补肾法对雄性大鼠下丘脑DHT受体的影响:为了保证各组测定条件相同,本文在作受体测定时采用配对方法。一

次同时测定4月龄大鼠,18月龄补肾鼠和18月龄对照鼠组样品各一份,所得资料配对后按两因素方差分析进行处理,结果见表5。

## 讨 论

在神经内分泌系统的老年性改变中,下丘脑-垂体-性腺轴功能的减退比较突出。研究其变化的特点和探索其功能的改善是缓解某些衰老症状的一条途径。

一、本文测得老年男性总睾酮的平均水平低于成年人,然而尚无统计学差异,与作者以前观察到老年人睾酮浓度显著低于成年人在程度上稍有不同<sup>(2)</sup>。本文47例老年人中睾酮低于正常水准者有11例之多,反映出老年人睾酮浓度还是有下降倾向。动物实验发现18月龄雄鼠睾酮水平低于4月龄组但差异不显著,说明增龄对大鼠睾酮浓度的影响与老年男性相似。作者以前曾报告<sup>(2)</sup>血清雌二醇在老年男性中升高不明显而LH则有明显上升,本文都能重复这些结果。LH的上升是由于垂体所受的负反馈抑制的减弱,间接提示性激素水平或生物活性的下降。

激素分泌除受腺体本身功能影响外,还受反馈调节系统内上下关系的制约。本文通过HCG兴奋试验来了解睾丸对促性腺激素的反应性。结果表明,不同月龄大鼠在HCG刺激后睾酮浓度虽都有明显增加,但4月龄鼠的增长幅度比18月龄鼠要大得多,提示老年大鼠尽管仍保持着增加睾酮分泌的能力,但这一功能贮备是减弱的,此与Rubens<sup>(6)</sup>在老年人中作同样试验的结果相同。再从揭示下丘脑-垂体相互联系的LH-RH兴奋试验看,相当多的老年人表现为延迟反应,说明他们下丘脑功能也有不足。

对于睾酮水平的下降趋势,老年机体通过反馈调节增加LH的分泌。尽管如此,仍有相当一部分人的睾酮处于低值范围,说明对于靶腺的需求来说,其LH的水平仍为相对不足。LH-RH兴奋试验表明老年人在足量的LH-RH的刺激下垂体也能进一步增加LH的释放。老年

机体内这些下属腺体的潜力在一般情况下所以发挥不足,关键在于缺少相应的下丘脑激素的刺激,或者说是下丘脑对老年性改变缺乏有效的调节。对下丘脑DHT受体的测定比LH-RH兴奋试验能更直接地反映下丘脑的功能,从中至少可了解下丘脑对血液中主要雄激素变动的反应的敏感性。本文测得18月龄大鼠下丘脑DHT受体结合反应的 $K_a$ 值明显低于4月龄大鼠,与Greenstein<sup>(7)</sup>和Barley<sup>(8)</sup>的结论一致,反映老年大鼠DHT受体亲和力的下降。在此同时见受体数量略有上升,其机理不明,可能系一代偿现象。

二、人至老年不同脏腑可出现气血阴阳诸方面程度不一的虚损。本文观察的47例老年人按中医的脏腑辨证,有44.7%偏肾虚,多于其他脏腑;按气血阴阳辨证,以偏气虚、阳虚为多,分别占36.1%和34.0%。因此一般认为,衰老是“生理性肾虚”,且偏于肾气虚或肾阳虚。对肾阳虚患者的实验室检查也证实他们有许多与老年人相似的内分泌改变。如肾阳虚患者雌二醇水平上升,老年人也有一部分雌二醇浓度高出正常范围(12/47),当然后者主要表现为睾酮的下降。两者的LH都升高,LH-RH兴奋试验都有延迟反应发生。由于衰老与肾虚关系这样密切,民间和典籍记载中多以固本益肾之剂组成养生寿老医方,枸杞、地黄、首乌、仙灵脾等补肾药物在方中占重要地位。本文所用的“补肾益寿方”亦是以补肾药物为主组成。

经补肾益寿方治疗4个月后,老年人的血清睾酮有了明显提高,由于该方不含动物性药材,故可除外药物中动物激素成分的刺激作用或替代作用。经补肾治疗的18月龄大鼠在HCG刺激后血清睾酮的上升幅度也逐渐接近年轻鼠,提示补肾能提高动物睾丸对促性腺激素的反应性。

补肾对性腺轴老年性改变的另一方面作用体现在LH-RH兴奋试验反应类型上。从实验结果虽然还不能下补肾法能逆转老年人LH-RH兴奋试验反应类型的结论,但从统计分析

资料看,尽管老年人垂体对LH-RH的反应处于一种不稳定状态,但经补肾后他们出现延迟反应的机会确有减少,提示补肾可能对下丘脑有作用。这方面动物实验提高了比较直接的证据。喂饲补肾益寿汤的18月龄大鼠下丘脑DHT受体与激素反应的结合常数 $K_a$ 虽仍明显低于4月龄大鼠,但较同为18月龄的对照鼠则有了显著的提高,反映受体与激素结合的亲和力上升。鉴于下丘脑在内分泌系统中起重要的调控作用,地位特殊,其受体亲和力的改善的影响所及就决不同于一般的靶细胞,它将使机体对内环境稳定的调节能力得到加强。补肾大鼠在受体亲和力提高的同时,位点含量略有减少,其机理同老年性改变时含量略上升一样不甚明了,只是反映出补肾治疗后老年大鼠受体的质和量都向年轻大鼠靠拢这样一个事实。综合上述资料,说明补肾法对老年男性下丘脑-垂体-性腺轴的功能减退确有一定的改善作用。

三、服用安慰剂的对照组从临床资料到动物实验均未观察到在治疗前后有显著改变,由此可除外因服药产生的心理等因素对内分泌功能的影响。作为非补肾中药的健脾组治后仅见雌二醇一项指标改变。男性血中雌二醇主要由睾酮在外周转化而来,看来健脾的四君子汤的影响所及可能仅限于性激素的外周代谢,相对说来,补肾法对性腺本身具有较为专一的作用。

对性腺轴衰老的研究表明,老年人的下丘脑-垂体不管发生何种改变,其对于靶腺的功能需求仍处于相对不足状态。用激素替代治疗会使机体内分泌系统进一步受外源性激素的抑制,这显然是有悖于调整其功能的愿望的。与此相比,中医补肾法对性腺轴各个层次都有改善作用,比用激素替代治疗合理,体现了中医治疗在调动机体自身积极因素方面的优越性。当然,补肾法只是中医通过药物调摄来改善老年人机体功能的手段之一。中医对衰老的认识并不仅仅局限于肾虚,补肾也并非唯一的养生之道。在运用现代医学的理论和方法整理和

提高传统老年医学的丰富内容方面还有大量工作要做。本文仅在这方面作了一番有效的探索。

### 参 考 文 献

(1) Greenblatt RB, et al: J Am Geriatr Soc 27:481,

1979.

(2) 王文健等: 中西医结合杂志 2:149, 1982.

(3) 沈自尹等: 中西医结合杂志(2):9, 1982.

(4) 姚培发等: 上海中医药杂志(6):2, 1982.

(5) 王文健等: 中华老年医学杂志4(4):198, 1985.

(6) Rube'ns R, et al: J Clin Endocrinol Metab 39:40, 1974.

(7) Greenstein BD. J Endocrinol 81:75, 1979.

(8) Barley J, et al: Brain Res 100:383, 1975.

## 针灸治疗阳虚证及对免疫功能的影响

中国中医研究院针灸研究所

赵长信 赵 昕 张惠华

张 鸥 唐为民 吕兰英

为观察针灸督脉穴位的临床疗效并探讨其作用机制, 我们于1985年4~10月, 选择具有典型阳虚症状的患者44例, 进行治疗观察, 并对部分患者作治疗前后细胞免疫学测定。

一、一般资料: 本组共44例, 平均年龄53.4岁。出现阳虚的主要见证在1年以内者3例, 1~5年者10例, 5年以上者31例。经过体检, 未发现明显器质性疾病者27例, 脑血栓形成后遗症者1例, 高血压病者3例, 冠心病心绞痛者5例, 肺心病者1例, 慢性支气管炎者1例, 慢性浅表性胃炎者2例, 慢性胰腺炎者1例, 慢性肾盂肾炎者2例, 颈椎病者1例。

二、观察方法: 根据1982年全国中西医结合虚证与老年病防治学术会议制定的标准诊断阳虚证。疗效判定标准, 我们采用积分法, 其中每一项主证定为10分, 经治疗好转者为8分, 显效者为2分, 症状消失者为0分; 每一项次证定为5分, 经治疗好转者为4分, 显效者为1分, 症状消失者为0分。总分减少5分及以下者为无效, 减少6~10分者为有效, 减少11~19分者为显效, 减少20分及以上者为症状基本消失或消失。

三、治疗方法: 随机分为针灸命门穴组和针灸筋缩穴组。用30号1.5寸毫针, 针刺强度以病人能耐受并感觉舒适为度。得气后用固定式艾条熏灸器加灸, 留针20~30分钟。每日治疗1次, 10次为一疗程, 疗程间停治2~3天。若经治2个疗程而临床症状无改善者, 作为无效。

四、观察结果: 本组44例, 治疗前积分均值为26.48, 治疗2个疗程后为15.98, 减少10.50±1.11(均差±标准误, 下同)。其中命门组24例, 治疗后减少12.25±1.70, 筋缩组20例, 治疗后减少8.40

±1.29。治疗前后比较均有非常显著差异。命门组无效7例, 有效4例, 显效6例, 症状基本消失或消失7例; 筋缩组无效8例, 有效3例, 显效9例。两组疗效无显著差异。治疗前后细胞免疫学测定结果如附表。

附表 治疗前后细胞免疫功能的变化

| 组 别          | 项 目   | 治 疗 前     | 第一疗程       | 第二疗程      |
|--------------|-------|-----------|------------|-----------|
| 命 门<br>(11例) | EtRFC | 53.8±7.8  | 55.6±6.6   | 58.3±6.9  |
|              | EaRFC | 20.2±5.5  | 23.6±4.7   | 26.1±8.1* |
| 筋 缩<br>(7例)  | EtRFC | 46.4±12.1 | 59.6±13.4  | 60.5±4.5* |
|              | EaRFC | 22.0±8.2  | 30.9±5.5** | 26.4±7.0  |

注: 表中数据为均值±标准差(%)  
与治疗前比较, \* P<0.05, \*\* P<0.01

附表示, 治疗前两组T玫瑰花结试验(EtRFC)和活性T玫瑰花结试验(EaRFC)均在正常低限或不正常, 而随着治疗次数的增加, 细胞免疫水平逐渐升高。

五、小结: 督脉总督一身之阳经, 为“阳脉之海”。命门穴有“培元固本、温阳补肾”之功, 筋缩穴长于“缓急止痛”之效。本组观察结果表明, 针刺两穴均有温阳强壮作用。两组临床疗效和对免疫功能的影响虽未见显著差异, 但从趋势看, 命门改善临床症状似较筋缩为好, 而筋缩对细胞免疫功能的影响较强。本组阳虚者治疗前细胞免疫功能偏低, 针灸治疗后均逐步升高。有报告, 健康老人Et%和Ea%较青壮年低, 老年人的某些疾病与免疫功能的减退有关。本文结果提示, 针灸命门、筋缩穴, 对中老年人的防病保健强身, 具有一定意义。