

固真方对老年大鼠 下丘脑—垂体—甲状腺—胸腺轴作用的研究

赵伟康* 金国琴* 王润平* 徐品初* 申屠淑钧*

摘要 老年大鼠下丘脑—垂体—甲状腺—胸腺轴明显老化,而固真方能不同程度地改善该轴的各项指标,提示固真方能多层次、多环节改善老年机体胸腺神经内分泌网的功能,以延缓机体衰老,这充分体现了中医药的整体调节特点。

主题词 下丘脑—垂体系统/药物作用 甲状腺/药物作用 @ 固真方

中医认为人体的生长、发育和衰老与“肾”密切相关。甲状腺激素是下丘脑—垂体—甲状腺轴的终产物,与人的生长、发育有密切联系。衰老时下丘脑—垂体—甲状腺轴有老年性变化^[1],甲状腺激素与胸腺依赖性免疫功能呈年龄相关性改变^[2]。为此本课题试以胸腺甲状腺激素受体(T₃R)为结合点从下丘脑—垂体—甲状腺—胸腺(HPTT)轴角度,系统研究补肾益精方药—固真方延缓HPTT轴衰老的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物:SD雄性大白鼠,由本校实验动物中心提供。将大鼠按月龄和服药情况分为3组:青年对照组:4~5月龄,普通饮水及饲料;老年对照组:24月龄,普通饮水及饲料;老年固真组:24月龄,从20月龄开始服固真方饮料代替饮水及饲料,每周给药5天,停药2天,连续4个月。

固真方由本校中药制剂室提供,主要由首乌、肉苁蓉、覆盆子等补肾中药组成并制成浸膏。临用前将浸膏用冷开水配成饮料,每鼠每天饮用30ml,相当于临床成人每公斤体重剂量的20倍。

1.2 测定方法:各组大鼠于早晨8点开始从股动脉采血,处死,分离各组织样本, -40℃冰箱存放,待测。

去甲肾上腺素(NE)含量测定:采用高效液相层析(HPLC)电化学检测法,参照Zaczek^[3]略加修改,测定大鼠大脑皮层NE含量。

亮氨酸脑啡肽(L-EK)含量测定:采用放免法,测定大鼠下丘脑和血浆L-EK含量,试剂药盒由上海第二军医大学提供。

下丘脑T₃受体(T₃R)测定:采用放射配基分析法,

参照Ruel^[4]法略加修改。

下丘脑促甲状腺激素释放激素(TRH)和血清TRH、反三碘甲状腺原氨酸(T₃)含量测定:采用放免法,试剂药盒由上海市内分泌研究所提供。

垂促甲状腺激素(TSH)和血清促甲状腺激素(TSH)、血清三碘甲状腺原氨酸(T₃)、血清甲状腺素测定(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)测定:采用放免法,试剂药盒由上海原子核研究所提供。

胸腺细胞T₃R数测定:采用放射配基法,参照Centanni^[5]法略加修改。

胸腺垂/体重比值测定:将胸腺湿重(mg)除以体重(g)即为比值。

血清胸腺因子活性测定:采用³H-TdR掺入法,参照Grossman^[6]法略加修改。

脾细胞IL-2活性测定:采用CTLL-1细胞增殖反应法,参照Florence^[7]法略加修改。

2 结果

2.1 大脑皮层NE和下丘脑及血浆L-EK含量的变化:表1示,老年大鼠大脑皮层NE含量和血浆L-EK含量显著低于青年对照组,而下丘脑L-EK含量则明显高于青年对照组;固真方可显著提高老年大鼠大脑皮层NE含量,降低下丘脑L-EK含量。

表1 各组大鼠大脑皮层NE、下丘脑L-EK和血浆L-EK含量比较

组别	大脑皮层NE (ng/g 组织)	下丘脑L-EK (pg/ml 上清液)	血浆L-EK (pg/ml)
青年对照组	792.71±123.96(8)*	289.70±173.71(9)*	305.79±163.05(9)*
老年对照组	486.51±119.33(8)	592.64±318.32(8)	114.03±69.22(13)
老年固真组	630.96±98.72(8)*	328.03±113.13(9)*	157.52±52.42(12)

注:表中数据为均值±标准差(鼠数),表2、6、7同
与老年对照组比较 *P<0.05; **P<0.01

2.2 下丘脑T₃R数和下丘脑及血清TRH含量的变化:表2示,老年大鼠下丘脑T₃R数和TRH含量明显低于青年对照组,而血清TRH含量则显著高于青年对照组;固真方可显著提高老年大鼠下丘脑T₃R数和TRH含量,降低血清TRH含量,使其趋向青年对照组。

* 上海中医药大学生化教研室,上海零陵路530号
(200032)

收稿日期:1996-09-25

表2 各组大鼠下丘脑 T_3R 、TRH
和血清 TRH 含量比较

组 别	下丘脑 T_3R (fmol/mg DNA)	下丘脑 TRH (pg/100mg 组织)	血清 TRH (pg/ml)
青年对照组	171.07±32.14(8)*	1751±509(13)*	153±21.23(13)**
老年对照组	129.93±38.26(8)	1240±340(8)	285±94.11
老年固真组	163.30±16.88(8)*	1598±289(11)*	156±19.89(11)**

与老年对照组比较 * $P<0.05$; ** $P<0.01$

2.3 垂体和血清 TSH 含量的变化:表3示,老年大鼠血清 TSH 含量明显高于青年对照组;固真方可显著降低老年大鼠血清 TSH 含量,增高垂体 TSH 含量。

表3 各组大鼠垂体和血清 TSH 含量各组比较

组 别	鼠数	垂体 TSH (μ IU/mg 组织)	血清 TSH (μ IU/ml)
青年对照组	13	88.38±24.88	2.52±0.76*
老年对照组	8	69.88±23.59	3.37±1.09
老年固真组	11	96.82±19.65*	2.43±0.43*

注:表中数据为均值±标准差,表4、5同

* 与老年对照组比较, $P<0.05$

2.4 血清 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 和 YT_3 含量的变化:表4、5示,老年大鼠血清 T_3 、 T_4 、 FT_3 和 FT_4 含量显著低于青年对照组,而 YT_3 含量则明显高于青年对照组;固真方可显著提高老年大鼠血清 T_3 、 T_4 、 FT_3 和 FT_4 含量,降低 YT_3 含量。

表4 各组大鼠血清 T_3 、 T_4 含量比较

组 别	鼠数	T_3 (ng/ml)	T_4 (ng/ml)
青年对照组	13	0.93±0.16*	46.54±12.79*
老年对照组	8	0.76±0.13	34.13±4.55
老年固真组	11	0.97±0.18*	41.18±8.27*

* 与老年对照组比较 $P<0.05$

表5 各组大鼠血清 FT_3 、 FT_4 和 YT_3 含量比较

组 别	鼠数	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	YT_3 (pg/ml)
青年对照组	13	1.79±0.50*	9.96±2.87**	346.54±76.11*
老年对照组	8	1.25±0.76	6.54±1.82	468.75±130.13
老年固真组	11	1.96±0.57*	9.90±3.65*	302.73±56.94**

与老年对照组比较, * $P<0.05$; ** $P<0.01$

2.5 胸腺细胞 T_3R 数和胸腺重/体重比值的变化:表6示,老年大鼠胸腺细胞 T_3R 数和胸腺重/体重比值明显低于青年对照组;而固真方可显著提高老年大鼠胸腺细胞 T_3R 数和胸腺重/体重比值。

表6 各组大鼠胸腺细胞 T_3R 数
和胸腺重/体重比值比较

组 别	T_3R 数(fmol/ 10^6)	胸腺重/体重比值
青年对照组	18.78±3.11(10)*	0.90±0.17(8)*
老年对照组	7.72±1.30(11)	0.41±0.08(7)
老年固真组	12.39±1.48(10)*	0.54±0.08(8)*

* 与老年对照组比较 $P<0.01$

2.6 血清胸腺因子活性和脾脏 IL-2 活性的变化:表7示,老年大鼠血清胸腺因子活性和脾脏 IL-2 活性显著低于青年对照组;而固真方可显著提高老年大鼠血清胸腺因子活性和脾脏 IL-2 活性。

表7 各组大鼠血清胸腺因子活性、
脾脏 IL-2 活性比较

组 别	dpm/血清/PHA	IL-2 活性($u/5 \times 10^6$)
青年对照组	568.67±154.46(9)*	41.69±1.26(7)*
老年对照组	280.99±57.32(9)	16.11±0.97(7)
老年固真组	450.45±85.77(8)*	34.00±3.14(7)*

* 与老年对照组比较 $P<0.01$

3 讨论

文献报道, L-EK 具有降低 TSH 水平的作用^[8], 推测老年大鼠血清 TSH 的增高可能与血浆 L-EK 下降有关。固真方能明显提高老年大鼠血清 T_3 、 T_4 、 FT_3 和 FT_4 含量,降低血清 TRH、TSH 和 YT_3 含量,推测可能与提高甲状腺对 TSH 反应的敏感性,促进甲状腺合成和分泌 T_3 、 T_4 ,抑制 T_4 转变为 YT_3 作用有关,从而改善老年大鼠甲状腺功能低下状态。

实验提示,衰老时尽管血清 TRH 和 TSH 呈代偿性增高,但由于下丘脑本身 T_3R 数的减少,使 TRH 合成降低,进而影响垂体 TSH 的合成,以致下丘脑—垂体呈现出对甲状腺激素反馈作用的应答能力下降。此外,联系 NE 对 TRH 和 TSH 有促进作用,而 L-EK 对 TSH 有抑制作用,老年大鼠大脑皮层 NE 含量的下降和下丘脑 L-EK 含量的增高也可能导致下丘脑 TRH 和垂体 TSH 含量的下降,说明衰老时,下丘脑—垂体—甲状腺功能的退化还与神经递质和神经肽功能紊乱有关。固真方可以显著增加老年大鼠大脑皮层 NE、下丘脑 T_3R 数和 TRH、垂体 TSH 的含量,降低下丘脑 L-EK 含量,表明固真方不仅能提高甲状腺功能,还能提高下丘脑—垂体对于甲状腺激素的反馈控制作用,同时纠正神经递质和神经肽的功能紊乱,以延缓老年机体下丘脑—垂体—甲状腺轴的功能退化。

实验还表明,固真方能明显提高老年大鼠胸腺细

胸下降的 T_3R 数, 增加胸腺重/体重比值, 提高血清胸腺因子活性和脾细胞 $IL-2$ 活性, 推测固真方既能通过增加老年大鼠血清甲状腺激素水平, 又通过增加老年大鼠胸腺细胞 T_3R 数, 经双重调节达到增强甲状腺激素对胸腺的促进作用, 延缓胸腺退化, 促进胸腺上皮细胞合成和分泌血清胸腺因子, 提高 $IL-2$ 活性, 以增强老年机体免疫功能。

甲状腺激素与人体生长、发育、能量代谢关系密切,近年来又发现甲状腺激素可直接作用于胸腺上皮细胞促进分泌胸腺因子,提高老年机体胸腺依赖性免疫功能^[9]。本研究结果表明,衰老时HPTT轴有老年性变化,而补肾益精方药固真方有延缓HPTT轴退化的作用,推测中医肾的部分生理功能与HPTT轴活动有关。老年人“肾精虚衰”包含了HPTT轴的老化。固真方可延缓老年大鼠下丘脑-垂体-性腺-胸腺(HPGT)轴^[10]和下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(HPAT)轴^[11]的衰老,表明补肾益精方药能多层次、多系统、多环节改善老年机体的胸腺-神经内分泌网,维持机体阴阳平衡,从而延缓机体衰老,这充分反映了中医药的整体调节特点。

4 参考文献

- 1 张新民,等. 补肾中药对老年神经内分泌-免疫作用的研究. 中国中西医结合大会论文集 1993;37.
- 2 Rodolf G, et al. A comparison between hormone levels and T lymphocyte function on young and old rats. Mech Ageing Dev 1991;61:275.
- 3 Zaczek R, et al. Rapid simple method for measuring biogenic amines and metabolites in brain homogenates by

HPLC—electrochemical detection. *J Neural Transmission* 1982;53:1.

- 4 Ruel J, et al. Regional distribution of nuclear T_3 receptors in rat brain and evidence for preferential localization in neurons. *J Endocrinol Invest* 1985;8 : 343.
- 5 Centanni M, et al. Effect of extracellular sodium on thyroid hormone uptake by mouse thymocytes. *Endocrinology* 1991;129(4) : 2175.
- 6 Grossman CJ, et al. Estradiol regulation of thymic lymphocyte function in the rat. Mediation by serum thymic factors. *J Ster Biochem* 1982;16 : 683.
- 7 Florence B, et al. Lymphokine regulation of activated (G_1) lymphocyte II. Glucocorticoid and anti tac-induced inhibition of human T lymphocyte proliferation. *J Immunology* 1984;132(1) : 261.
- 8 Terunori, et al. Effects of leu-enkephalin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats. *Life Sciences* 1982;32 : 241.
- 9 E Mocchegiani, et al. Neuroendocrine-thymus interactions. I. Invitro modulation of thymic factor secretion by thyroid hormones. *J Endocrinol Invest* 1990; 13 : 139.
- 10 赵伟康,等. 固真方对老年雄性大鼠下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴作用的实验研究. *中医杂志* 1989;30(12) : 43.
- 11 赵伟康,等. 固真方对老年大鼠海马和下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴作用的研究. *中医杂志* 1995;36(5) : 300.

注:本工作系国家自然科学基金资助项目(项目号39370866)。

中医杂志社科技服务中心向您推荐以下图书

●《中国特色医大大全》为16开精装, 册数108.00元。由中国中医研究院院长李国杰教授任主编, 中国中医研究院各善院长费邦教授、唐由之教授、著名学者中科院院士斯可教授任顾问的《中国特色医大大全》(第一分册) 收录了国内500余位专家学者及有经验的临床医师的治疗经验。这些治疗经验为参编者多年临床积累而成, 有的有经验的公诸于世, 资料翔实, 用之有效, 有较轻重缓急详实可用, 又具有良父参考意义。该书编撰体裁以病名为纲, 每病或病证下分治法、处方、用法、疗效、禁忌、说明事项, 详细阐述其方的使用方剂。

●《中医古籍大全》是我国当代中医药古籍发掘研究大型工程、国家“八五”规划项目。《中医古籍大全》首次对散存各地而行将绝迹的中医古籍图书作了大规模的调查研究，首批选出10种内容充实、版本精良，并有极高学术研究、文献研究及临床实用价值之珍本出版。为各类型图书和个别珍本提供了绝佳的精品，具有极高的实用价值。该套丛书包括：延寿要录、慈航宝筏、眼科六要、效验集、古代医案、本草真经、世说医要变法、神农本草经会通、经图论药、新刻幼科百发全书。现代精装1册，定价498.00(免费邮费)。

●《中华药谱》崔晋卿、冉先德主编，上、下册，精装。由国内具有真才实学的中医专家、中西医结合专家任编委，集体创作，分目编写，是中医中药史上划时代的里程碑。《中华药谱》载药 8000 余种，参阅古代本草专著 150 种，旁及医籍方书、经史百家有关书籍 1000 余种，并广收 1820 年至 1991 年的国内外有关本草中药文献资料，既汇古代的传统经验，又有现代的科技成果。内容丰富，博古通今；药味众多，图文并茂；体例严谨，科学性强；文词优美，正确使用中医术语，注重趣味性，语言通俗流利，切合实用。本书经 150 余位有关专家论证，列为国家新闻出版总署“八五”期间 100 项重点出版项目之一，是费明代李时珍《本草纲目》之后，有划时代意义的中国中药巨著。每套 400.00 元（含邮寄费）。

●《中国历代中医方全书》的作者系统考察了上至春秋战国、秦、汉、唐、宋、元、明、清，以至近代、现代的著名医家的医案、方书，对数百位医家的有价值的方剂给予系统的整理，共收集精选出有价值的方剂近 14000 首，而且还从数十种尚未公开出版过的线装珍本和孤本古医籍中遴选出名医家的古验方千余首，另外还对

近代数百位名医所创制的高效验方进行了搜集整理。该书上篇为古代医家名方，下篇为近代和现代著名医家的验方。全收收罗广博、条理清晰、证随语宣，既言古，更验于今，是包罗历代名医名方中名方的大型实用工具书。每册 150.00 元。

●《**中西医结合内科学诊疗学**》16开(精) 170万字 101.00元 我国第一册中西医结合内科临床专著,由国家一流中西医结合专家编撰,著名中西医结合专家陈可冀院士总审。书中详尽介绍了**180多种**内科常见病和症状的**中西医诊断、鉴别诊断**,**中西医辨证、施治**原则,**中西医结合治疗**等内容,全面总结了**30余年**内科临床经验。**西医、中医、中西医结合**相结合的新进展、新成果、新技术和新观点。

●《中药别名词典》搜集别名和古籍及日本汉方药书药名之通用别名,全书共载原用名(正名)5500余条,别名27000余条。本书以正名(即现行通用名)为序,分别条目。正名之下,列“别名”。各别名按时代顺序排列。力求注明出处;鉴于中日文化交流源远流长,并有部分医药典籍仅见于东瀛之事实,故亦将日本汉方药之名称收录,异于我国医药典籍者,并注出处。为了便于鉴别与验证应用,在“别名”之下,简略介绍药性之植物科属、药用部分、以及临床适应范围(主治疾病和证),用法和验证参考剂量。每册91.00元。

●《金匱要略汤证论》将《金匱要略》206方逐一论述，每张方剂按原文节录、方组、临证参考用量、功效、主治、方论、注意事项、禁忌、应用范围、临证加减、衍方、文献参考、治验等诸论。突出临证应用，内容全面，融汇古今，深入浅出，详而不繁，易于应用于临床各科；开闢辨证思路，了解今医家对《金匱要略》二百余方正确应用、擅提原著理论，指导临证决策。附图表21页，50余例，插图67.00元。

●《叶天士诊治大全》由中国中医药出版社出版，定价 36.00 元。叶天士医案被中医界誉为“临证指南”。本书对叶氏 8 本医案经过多年研究，综合地系统地把他叶天士诊治心法条分缕析，使读者明了叶氏辨证论治、处方用药的精髓，其中还附有后人和作者的临床验证，是一本实用的临床参考书。

以上书价已含邮资,欲购者请汇款至北京东直门内北新仓18号中医杂志社科技服务中心刘振海收,邮编:100700。请在汇款单附言栏写清所购书名、册数及邮编。
(广告编号:9706-09)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Analysis on Short — term Effect of Electric Acupuncture Treatment for Vascular Dementia.

Lai Xinsheng, Zhang Jiawei, Mo Feizhi, et al

Forty — six cases of VD were equally and randomly divided into 2 groups, the electric — acupuncture group (EA) and acupuncture group (A). Changes in scoring value of HDS, FAQ, CCSE, contents of SOD, LPO, GSH — Px, bloodlipids and NO and changes in EEG, TCD were observed before and after treatment. The effective rate, total ameliorated and effective rates were 52.2%, 87.0% respectively in the AE group; higher than those in the A group of 13.0%, 47.8% respectively ($P < 0.01$). All the above indices were markedly significant ($P < 0.05 \sim 0.01$), but not significant in the control group ($P > 0.05$), indicating that EA treatment is superior to regular acupuncture treatment for VD and exerts marked convalescent actions on patients mental ability.

Authors' add: Guangzhou University of TCM, Guangzhou, 510407

Key words: Dementia, vascular/acupuncture therapy electric acupuncture

(Original article on page 340)

Therapeutic Action of Yanyangling on Anaerobic Infection of Abdomen: Analysis of 90 Cases.

Cui Naiqiang, Qiu Qi, Wu Xianzhong

Ninety cases of intra — abdominal infection in the surgical department were divided in random into 2 groups. Samples were obtained during the operation for bacteriological investigation. The remedy was given 1 day before operation through the 4th day after operation. The total positive rate of anaerobic bacteria was 56.7%, that of aerobic bacteria, 54.4%. In the group receiving ampicillin and metronidazole, the WBC count was $10.14 \pm 2.84 \times 10^9/L$, a slight elevation as compared with the $8.94 \pm 2.31 \times 10^9/L$ of Yanyangling group. For the latter group, the time for exsufflation was 2.31 ± 0.53 day earlier than the 3.07 ± 0.52 day of the ampicillin group, indicating that Yanyangling yields good effect for the prevention and treatment of abdominal infection.

Authors' add: Institute of Integrated Medicine for Acute Abdomen of Tianjin, 300100

Key words: surgical infection of wounds/Gram

negative anaerobic bacteria @ Yanyangling

(Original article on page 345)

Clinical and Experimental Studies on Immunological Natural Abortion and Sterility.

Luo Songping, Zhang Yuzhen, Liang Guozhen

Clinical study revealed that immunological sterility mainly manifests itself as deficiency of Yin and Yang of the kidney or with blood stasis at the same time. Zhuyun No. 1 and No. 2 Pills for nourishing the kidney and warming up the kidney to activate blood circulation yielded a rate of 93.5% for eliminating AsAb with an average rate of 29.0% for pregnancy. There were no side effects. Animal models revealed that Zhuyun No. 1 and No. 2 inhibited the formation of antibodies. Studies on natural abortion demonstrated that an abortive couple had an increased compatibility of HLA while the CD₄ of abortive women was markedly lowered with low blocking effect, deficiency of both spleen and kidney as its manifestations. After treated with Zhuyun No. 3 Pill for strengthening the spleen and tonifying the kidney, the successful rate for pregnancy was 95.2% and the blocking effect can be thus increased.

Authors' add: Guangzhou University of TCM, Guangzhou, 510407

Key words: Abortion/immunology sterility — female/immunology

(Original article on page 351)

Action of Guzhenfang on Hypothalamus — Pituitary — Thyroid — Thymus Axis in Senile Rats.

Zhao Weikang, Jin Guoqin, Wang Runping et al

The H — P — T — T Axis of senile rat is markedly senilized Guzhenfang can improve more or less the indices of the axis. This indicates that the remedy can improve the nervous — endocrine network of the thorax and abdomen so as to delay the advent of senility from various approaches which embodies the overall regulating characteristics of traditional remedies.

Authors' add: Department of Biochemistry, Shanghai University of TCM, Shanghai, 200032

Key words: Hypothalamus — Pituitary System/drug actions thyroid gland/drug actions @ Guzhenfang

(Original article on page 363)