

基础理论研究

温补肾阳对甲状腺机能低下阳虚
兔模型胰岛功能的影响

广州中医学院实验中心 张善激 徐敏* 张晓晖

阳虚证是以畏寒肢冷等临床表现为特征的虚寒性症候群,具有机体能量代谢低下、体热不足的共同病理基础^(1,2)。糖是体内主要的供能与产热的营养物质,胰岛 β 细胞分泌的胰岛素在维持正常血糖水平、调节糖代谢方面发挥着关键的作用。阳虚证与胰岛功能的关系迄今尚缺乏研究。本工作拟通过观察甲状腺机能低下(以下简称甲低)“阳虚”兔模型胰岛 β 细胞功能的变化以及温补肾阳中药的作用,以期对阳虚证型实质和助阳药作用机理获得新的认识。

材料和方法

一、模型复制和分组

实验用纯种、雌性、健康的新西兰白兔(由广东省卫生厅动物场提供),年龄3个月左右,体重1.70~2.00公斤。随机分为甲状腺全切除组(阳虚组)、甲状腺全切除加温补肾阳中药组(中药组),甲状腺假切除组(对照组),每组8只,三组饲养条件相同。

经手术切除甲状腺造成甲状腺机能低下,复制“阳虚”兔模型。在无菌条件下由静脉推注戊巴比妥钠使实验兔麻醉,将阳虚组与中药组动物的甲状腺组织连同包膜一并摘除。对照组动物则在同等条件下切开皮肤等组织,暴露甲状腺后即缝合切口。术后测定血钙证实甲状旁腺功能未受损害,并定量观测畏寒行为、肢端温度、直肠温度、心率、氧耗量、实验末期饮水量等指标以及血清TT₄、TT₃、TSH、皮质醇水平,作为验证模型复制成功和判断中药疗效的依据。

二、中药制备和灌服

温补肾阳复方由附子、菟丝子、肉苁蓉、仙茅、淫羊藿、巴戟天、黄芪、淮山药、熟地、首乌、当归共11味药组成。由我院附属医院药房提供并经中药

鉴定教研室鉴定,尽量选用优质地道药材。

将中药置砂锅内加水浸泡1小时,附子先煎半小时再加入其余药物一同煎煮,共煎三次。将三次药液混合在100℃下浓缩成1:1(每毫升含1克生药)的浓度。术后第四天,中药组每只兔每日经胃管灌药一次,每次给药量为7毫升/公斤体重,此剂量约等于成人临床常用剂量(按动物与人的每公斤体重剂量折算系数表⁽³⁾换算)。其余两组实验兔以相同方法每日一次灌服等量冷开水。

三、空腹血清免疫活性胰岛素含量(IRI)检测

于术前1天与术后20天清晨,分别自三组实验兔的耳中动脉采血,每只2~3毫升。采血前禁食、禁水12小时以上。将血样离心制备血清待检。雌性新西兰白兔血清IRI正常范围估计值由三组共24只实验兔另加条件相同的24只备用兔的检测结果求得。

四、葡萄糖激发胰岛素释放试验(GSIRT)

术后21天上午,随机对每组6只兔进行GSIRT观察。术前禁食、禁水12小时以上,经耳中动脉采集空腹血2~3毫升,复经耳缘静脉按每公斤体重推注50%葡萄糖注射液2毫升,1分钟内将糖注完。静脉推注葡萄糖后第3分钟、18分钟、45分钟、90分钟分别经耳中动脉采血2~3毫升,离心制备血清待检。

五、胰岛素放射免疫测定(RIA)

血清胰岛素含量测定采用卫生部上海生物制品研究所提供的双抗法放射免疫测定试剂盒。标准管及每一待测样品均做双份测定。为避免每批动物造型及检测条件对结果的可能干扰,在每次实验中及检测时均使三组动物的样本数相等。胰岛素放免测定的批内变

* 八五级研究生

早均小于 5%。

结果和分析

一、模型可靠性的验证

术后 5 天,阳虚组兔开始出现精神萎靡、反应迟钝、嗜睡懒动、动则气喘、毛发零乱、缺少光泽等外观表现。严重时于部分兔耳根部可观察到水肿现象和类似临床阳虚常见的面目虚浮外观,并观察到舌色苍白或青紫等符合阳虚的常见舌象表现。术后 20 天定量指标测定证实阳虚组兔确实具有阳虚证确诊必备的畏寒肢冷主证,并具有迟脉、口不渴少饮等与其他虚证类型相鉴别的重要证候,其血清 TT、TT₃、皮质醇含量及氧耗量明显降低, TSH 水平升高;而灌服助阳药兔上述各项观测指标均明显改善。可以认为, 本工作复制的甲低“阳虚”兔模型既在证候表现上具备了阳虚主证等典型表现,按公认的阳虚辨证标准符合阳虚证⁽⁴⁾,在病变规律上又符合阳虚证临床多学科研究的共同结论⁽¹⁾;助阳疗效也从另一角度证明这种模型对临床阳虚证具有良好的代表性。

二、正常新西兰白兔空腹血清 IRI 测定

48 只健康、雌性新西兰白兔空腹血清 IRI 测定值呈偏态分布(D=0.3796, P<0.05),故数据采用中位数和百分位数处理,中位数为 8.93 微单位/毫升,第

2.5~97.5 百分位数为 4.60~27.8 微单位/毫升。与国内用同类药盒测定的数据相近。

三、术前与术后 20 天各组空腹血清 IRI 测定

术前 1 天与术后 20 天三组空腹血清 IRI 测定结果见表 1。术前各组均值在本室正常范围估计值的界限内。术后 20 天各组空腹血清 IRI 均值较术前低,但并不低于正常范围估计值的下限。经手术前后同体差别均数的显著性检验,阳虚组差别显著(P≈0.05),其余两组差别不显著(P>0.05)。提示阳虚组术后 20 天空腹血清 IRI 比术前正常水平降低,而中药组无明显变化。

表 1 手术前后三组空腹血清 IRI 比较
(微单位/毫升)

组 别	动物数	术前 1 天 均 值	术后 20 天 均 值	术后-术前 均差值±标准误
阳虚组	8	11.60	6.38	-5.23±2.27
中药组	8	11.44	7.25	-4.19±2.51
对照组	8	11.13	8.13	-3.00±2.43

四、术后 21 天各组 GSIRT 观察结果

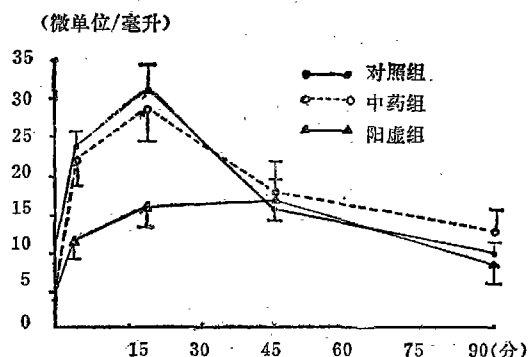
术后 21 天三组 GSIRT 观察结果见附图及表 2。对照组静脉推注葡萄糖后峰值出现在第 18 分钟(3 分钟 2

表 2 术后 21 天三组 GSIRT 各时相胰岛素水平 ($\bar{X} \pm SE$ 微单位/毫升)

组 别	n	时 间 (分)				
		0	3	18	45	90
阳虚组	6	6.42±1.68	11.50±2.51* [△]	15.75±2.16** [△]	17.33±3.15	8.67±2.25
中药组	6	6.50±1.29	21.42±4.58	27.75±3.77	17.50±4.87	10.25±3.02
对照组	6	9.25±1.22	23.67±2.20	30.93±3.79	14.33±1.13	7.87±1.14

* 与对照组比较 P<0.05, ** 与对照组比较 P<0.01, ^ 与中药组比较 P<0.05

例, 18 分钟 4 例);中药组峰值也出现在第 18 分钟(18 分钟 5 例, 45 分钟 1 例),曲线形状与对照组非常相似;阳虚组峰值出现在第 45 分钟(18 分钟 1 例, 45 分钟 5 例),与前二组比较,峰时延迟,曲线低平。对照组基础值较高,峰值为基础值的 3.34 倍,平均升高 21.68 微单位/毫升;中药组与阳虚组基础值相近,中药组峰值为基础值的 4.27 倍,平均升高 21.25 微单位/毫升;而阳虚组峰值为基础值的 2.45 倍,平均仅升高了 9.33 微单位/毫升。将激发试验中三组各时相血清胰岛素水平进行比较,于 3 分钟及 18 分钟时组间差异显著(P<0.05)。进一步经多组均数间的两两比较,阳虚组相对



附图 术后 21 天三组 GSIRT 曲线 ($\bar{X} \pm SE$)

照组和中药组明显降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 中药组与对照组差异不显著 ($P > 0.05$)。三组胰岛素曲线下面积 ($\bar{X} \pm SD$ 微单位·分钟/毫升) 对照组为 1569.13 ± 170.37 , 阳虚组为 1262.88 ± 539.79 , 而中药组为 1645.88 ± 301.98 。GSIRT 结果提示阳虚组兔具有胰岛 β 细胞反应差、储备功能低下的病理改变, 温补肾阳复方对甲低阳虚所致胰岛 β 细胞功能障碍有一定的调整作用。

讨 论

祖国医学有关糖尿病的记载首见于距今已有两千多年的古典医籍《内经》。历代医籍文献积累了辨证施治的丰富临床经验。一般将糖尿病归于阴虚范畴, 常用滋阴方药进行治疗并可使病情获得不同程度的改善。但是, 以往关于糖尿病以阴虚为本, 无单纯阳虚存在的观点⁽⁶⁾, 使阳虚证与胰岛功能之间相关规律的现代研究一直未受到重视。

近代国内学者从人体调节系统即神经—内分泌系统探讨阳虚证型实质和助阳药作用机理, 虽然已有许多工作表明阳虚患者下丘脑—垂体—甲状腺轴、下丘脑—垂体—性腺轴、下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴及下丘脑—交感—肾上腺髓质系统存在不同程度的病理损害和功能低下⁽¹⁾, 但目前尚无临床与实验研究的结果证实阳虚证究竟有无胰岛功能改变, 仅有学者推测阳虚者迷走—胰岛系统机能相对偏亢⁽²⁾。

本工作在系统验证甲低“阳虚”兔模型可靠性的基础上, 通过对空腹血清 IRI 进行动态检测和 GSIRT 观察, 证实甲低“阳虚”兔血清胰岛素含量降低, 胰岛 β 细胞反应能力减退, 储备功能较差, 提示其存有胰岛功能障碍。有人观察到鼠、狗、人切除甲状腺后胰岛分泌功能下降^(6,7)。Ahren 等证实甲低患者的 GSIRT 较甲亢者明显低下⁽⁸⁾, Gray 等对 605 例 I 型糖尿病患者进行临床研究, 发现有原发性甲低者占 12%, 其中 50 岁以上的女性患者竟高达 24.4%⁽⁹⁾。这些研究都支持本实验的结果。据此可以认为, 甲低阳虚证患者除具有下丘脑、垂体与甲状腺、性腺、肾上腺皮质等内分泌轴机能低下外, 尚同时存在胰岛系统的机能损害。

目前认为, 胰岛 β 细胞接受交感和副交感神经双重支配。交感神经还可间接通过肾上腺髓质释放儿茶酚胺调控胰岛 β 细胞的活动。交感神经兴奋或血浆儿茶酚胺水平升高, 可抑制胰岛素分泌, 副交感神经兴奋则促进胰岛素分泌⁽⁷⁾。Coulombe 等证明: 甲低患者血浆去甲肾上腺素水平及血浆去甲肾上腺素分泌率均显著升高⁽¹⁰⁾, 这可能是造成甲低“阳虚”证胰岛机能异

常的原因之一。这些结论及本实验的结果与前述关于阳虚患者迷走—胰岛功能亢进即内分泌系统呈“四低一高”的推论不符。提示阳虚证是机体调节系统机能普遍低下、物质和能量代谢障碍、临床出现畏寒肢冷等特征表现的症候群。

温补肾阳复方主要由附子、菟丝子、肉苁蓉、仙灵脾、仙茅、巴戟天等传统经验认定有助阳特效的中药组成, 根据“善补阳者, 必于阴中求阳”的原理, 又配伍了熟地、首乌等药物滋补精血。本工作证明, 温补肾阳复方对甲低“阳虚”兔模型的胰岛功能障碍具有调整作用。一些动物试验观察到方中部分药物具有降糖效应⁽¹¹⁾, 这一效应的获得, 有可能系通过改善和促进实验动物胰岛 β 细胞分泌功能而实现的。

应用助阳中药治疗甲低患者已有疗效满意的报道。甲低患者服用助阳中药后基础代谢增高, 临床症状好转。疗效的显现往往在血中甲状腺激素水平恢复正常之前⁽¹²⁾。尽管甲低阳虚证的病理改变十分复杂, 温补肾阳方药对其发挥治疗作用的途径和环节有待阐明, 但本文关于温补肾阳复方具有调整胰岛机能作用的结论, 将为深入探讨其作用机理提供新的线索。

参 考 文 献

- (1) 高亮等. 阴虚阳虚研究概况. 中西医结合杂志 1981; 1:118.
- (2) 危北海. 对虚证实质的初步探讨. 北京中医 1983; 3:13.
- (3) 夏炳南等主编. 药理学实验教程. 第12页, 贵州人民出版社 1983.
- (4) 沈自尹整理. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志 1986; 6:598.
- (5) 徐鸿达等. 糖尿病中医辨证分型与血浆皮质醇水平的关系. 中西医结合杂志 1981; 1:27.
- (6) 程治平主编. 内分泌生理学. 第284页, 人民卫生出版社 1984.
- (7) 王志钧. 胰岛结构与功能调节新说. 生理学参考资料 1985; 32:4, 6.
- (8) Ahren B, et al. Glucose tolerance and insulin and C-peptide responses after various insulin secretory stimuli in hyper- and hypothyroid subjects before and after treatment. Diabetes Res., 1985; 2:95.
- (9) Gray R. S, et al. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1980; 50:1034.
- (10) Coulombe P., et al. Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1977; 44:1185.
- (11) 王浴生主编. 中药药理与应用. 第1105页, 人民卫生出版社 1983.
- (12) 邝安荃, 等. 甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症的中西医结合临床研究. 中医杂志 1980; 21:27.