

中 药 研 究

滋阴、助阳药对 β 肾上腺素受体及M胆碱受体的双向调节作用

上海第二医科大学细胞调控研究室

易宁育 夏宗勤 胡雅儿 卞以洁

赵胜利¹ 刘 洁¹ 张小莉² 杨 晴³

阴虚和阳虚是两组常见的症候群,可发生在很多原因和机制各不相同的疾病,且表现为多个器官和组织的功能变化,为此滋阴或助阳药的治疗作用可能不是直接影响个别脏器的功能,而是通过机体的调控系统来实现的,有些中药有可能直接或间接影响细胞调控机制中的受体或受体后环节。

鉴于阴虚证的临床表现与 β 肾上腺素受体(β AR) cAMP系统功能偏亢颇多吻合之处,而阳虚证适相反,与M胆碱受体(MchR) cGMP系统功能偏胜颇多吻合之处。我们曾以四种“虚证”模型为对象,观察它们在注射 β 或M受体激动剂后,cAMP和cGMP系统反应性的变化,以及滋阴药或助阳药的影响。发现“阴虚”模型 β AR-cAMP系统反应性明显增强,滋阴药生地龟板合剂(以下简称生龟)能使之下降,而助阳药附子肉桂(以下简称附桂)则使之进一步升高(恶化);“阳虚”模型 β AR-cAMP系统反应性降低,或MchR-cGMP系统反应性升高,附桂能使之改善,而生龟使之恶化^(1~5)。

近年我们建立了大鼠肾 β AR的放射配基分析法,实验证明在“阴虚”模型中肾 β AR的结合位点数RT增加,生龟使之降低而附桂使之进一步升高^(4~5)。我们还发现,对 β AR-cAMP系统的反应性来说,单味生地及单味知母的作用与生龟相仿,单味仙灵脾的作用与附桂相仿。据此,我们设想有些滋阴药和助阳药可能对MchR也有作用,而且作用的方向可能与对 β AR相反,两类药的作用方向可能互相相反,作用的范围则可能不限于肾脏。根据这些设想,我们又建立了脑MchR和 β AR的放射配基结合分析法,测定上述模型脑内 β 及M受体的变化,以及生地、知母、附桂、仙灵脾等药的影响,期望对它们的“滋阴”或“助阳”机制得到深入一步的认识。现将主要结果报道如下,

其中生龟与附桂对大鼠肾 β AR影响的数据引自过去的资料^(4~5)。

材 料 和 方 法

一、动物模型

本院动物房繁殖的Wistar大鼠,月龄2~3月,体重200g左右;或昆明种小鼠,月龄2个月,体重25~30g,雌雄不拘。造型方法为:(1)甲状腺激素模型(简称甲高模型):间日一次皮下注射T₃1mg/kg小鼠或0.5mg/kg大鼠,共三次;(2)氢化考的松模型(简称氢考模型):每日一次肌肉注射醋酸氢化考的松0.4mg/小鼠或18mg/大鼠,连续4~5天;(3)甲基硫氧嘧啶或他巴唑模型(简称甲低模型):0.03%甲基硫氧嘧啶或他巴唑代替饮水2~3月或以上。

二、中药

所用生药由上海市药材公司按科研规格选供,并请上海医科大学生药教研室进行鉴定,分别按中医传统方法水煎并浓缩至相当于含每种生药1g/ml,灌胃法给药,每次0.6~0.8ml/小鼠或1.5~2.5ml/大鼠(视体重而定)。甲高及氢考模型于造型前一天起每天给药一次,甲低模型在造型成功(耗氧率降低15~25%)后,除继续服造型药物外,治疗组每天灌服中药一次,连续一个月或以上,对照组每天同时灌水一次。

三、受体的测定

1. β AR的测定:采用³H-DHA为配基,参考Lefkowitz等的方法加以改进,详见另文^(6,7)。数据处理采用本室自编的计算机程序,按Woelf模型算出

1 河南医科大学药理教研室

2 江西医学院生理教研室

3 上海第二医科大学药理教研室

β AR最大结合容量RT及平衡解离常数 $KD^{(6)}$ 。

2. MchoR的测定: 采用 ^3H -QNB为配基, 参照本室过去建立的 β AR及MchoR放射配基结合分析法^(7,9)加以改进。对方法的考核表明, 稳定性较好。

由于受体分析的数据换算以所加标记物的比活度和仪器的探测效率为依据, 实验全部以配对法进行, 各组结果的比较也采用配对t检验。

主要结果

一、不同模型 β AR及MchoR的RT值

甲状腺功能亢进及肾上腺皮质功能亢进患者的中医辨证多属阴虚范畴, 临床治疗以养阴为主; 与此相反, 甲状腺功能减退的病人中医辨证多属阳虚范畴, 临床治疗以温阳为主。本工作结果表明, 甲高及氢考模型 β AR的RT均较正常明显升高; 甲低模型与之相反, β AR的RT低于正常。MchoR在甲高和甲低模型中的变化与 β AR的变化适相反, 甲高时降低而甲低时升高。统计数据见表1。

表1 不同模型 β 肾上腺素受体及M胆碱受体RT(pmol/mg蛋白)的变化

受体	正 常 组	模 型 组
甲高模型		
大鼠肾 β	66.6±15.7(25)	82.7±20.6(25)***
小鼠脑 β	145.3±30.4(12)	177.5±32.7(12)***
小鼠脑 M	919 ±160(27)	852±121(27)**
氢考模型		
大鼠肾 β	68.1±21.6(18)	87.4±23.6(18)***
小鼠肾 β	107.4±30.8(20)	134.8±33.3(20)***
甲低模型		
小鼠脑 β	122.8±13.1(16)	99.9±28.2(16)**
小鼠脑 M	1081±194(12)	1264±241(12)**

注: 表中数据为均值±标准差(动物数); 两组结果采用配对t检验: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。(以下诸表同)。

二、滋阴药对 β AR的影响

实验结果, 滋阴药生地(早期对大鼠肾的实验用生龟, 与单味生地作用相似, 详见表2中的数据)或知母均能使甲高或氢考两种“阴虚”模型中升高的 β AR结合位点数RT降低, 使之趋向正常(有疗效)。统计结果见表2。

三、助阳药对 β AR的影响

中医临床助阳药主治阳虚证, 阴虚患者如误用助阳药, 不仅无效, 甚或可致病情恶化。本工作结果, 助阳药附子肉桂合剂能使甲高及氢考两种模型升高的

表2 滋阴药对 β 肾上腺素受体RT(pmol/mg蛋白)的影响

中药	模 型 组	模型用药组
甲高模型		
大鼠肾 生龟	92.5±19.6(11)	76.4±13.7(11)**
大鼠肾 知母	72.5±15.5(11)	56.5±8.7 (11)***
小鼠肾 生地	171.5±39.1(11)	134.3±33.6(11)*
氢考模型		
大鼠肾 生龟	111.4±15.2(10)	98.5±10.1(10)**
大鼠肾 知母	71.0±15.8(10)	54.3± 8.5(10)**
小鼠脑 生地	146.1±47.2(8)	118.5±36.7(8)**
小鼠脑 知母	147.2±41.6(11)	126.1±41.1(11)*

β AR结合位点数RT进一步增多(恶化); 甲低模型 β AR数较正常显著减少, 附桂合剂能使之趋向正常(升高)。另一助阳药仙灵脾有类似作用。统计结果见表3。

表3 助阳药对 β 肾上腺素受体RT(fmol/mg蛋白)的影响

中药	模 型 组	模型用药组
甲高模型		
大鼠肾 附桂	90.8±15.7(19)	163.9±20.1(19)*
氢考模型		
大鼠肾 附桂	103.7±9.4(11)	127.1±38.4(11)*
甲低模型		
小鼠脑 附桂	99.0±32.7(16)	141.5±54.7(16)***
小鼠脑 仙灵脾	112.6±21.3(8)	139.9±28.8(8)*

四、滋阴药和助阳药对MchoR的影响

如上所述, 甲高模型脑内 β AR增多而MchoR的RT减少。中药治疗的结果表明, 生地或知母不仅使增多的 β AR减少, 也能使减少的MchoR增多, 呈双向调节作用。与此相反, 甲低模型 β AR降低而MchoR增高, 附桂合剂及仙灵脾均能在提高 β AR的同时使MchoR减少, 趋向正常, 也呈双向调节作用。二类

表4 滋阴药和助阳药对M胆碱受体RT(fmol/mg蛋白)的影响

中药	模 型 组	模型用药组
甲高模型		
小鼠脑 生地	807±106(13)	870± 97(13)***
小鼠脑 知母	858±196(12)	907±216(12)*
甲低模型		
小鼠脑 附桂	1339±323(9)	1221±262(9)**
小鼠脑 仙灵脾	1209±217(10)	1035±172(10)**

药物对 MchoR 受体作用的实验数据见表 4。

讨论和结论

从已有的关于滋阴药和助阳药的研究报道来看,有些药物的作用是多方面的,包括对不同脏器功能和代谢的影响。植物药化学成分复杂,一种中药表现多方面的作用是可以理解的,然而,哪些作用是这些药物在临床上治疗虚证的基础则尚无定论。故本工作的主要目的是探讨滋阴药“滋阴”或助阳药“助阳”的机理,亦即它们纠正阴阳平衡失调的机制。考虑到阴阳平衡失调的临床表现常是全身性的,而阴虚证和阳虚证分别与 β AR-cAMP及MchoR-cGMP系统偏胜有许多吻合处,我们着重研究了有关药物对这两个细胞调控机制的作用,现对结果简要讨论如下。

一、实验表明,生地和知母都能减少异常升高的 β AR的RT,使cAMP系统对 β 激动剂的反应性降低。对于阴虚证的临床表现与 β AR-cAMP系统偏亢密切相关。又由于两种滋阴药对这一调控系统的影响相似,而助阳药则表现相反的影响,可以认为这两个滋阴药对 β AR-cAMP系统的向下调节作用是它们发挥“滋阴”疗效的一个重要机制。

二、滋阴药对MchoR-cGMP系统的影响,我们过去研究较少。本工作证明,甲高模型脑内MchoR结合位点数减少,生地和知母都能使之增加。我们另外的实验^(1,2)还曾见到,甲低模型cGMP系统对M激动剂的反应超过正常,而生地能使之进一步提高。所以至少在某些情况下,有些滋阴药还有对MchoR-cGMP系统向上调节的作用。鉴于该系统和 β AR-cAMP系统的调控作用往往呈对立面,可以认为,滋阴药对两个系统的反方向调节更有利于在病人体内纠正“阴虚”证候,也就是说,滋阴药对MchoR的升高作用也是它们“滋阴”机理的一个组成部分。

三、在上述对 β AR的观察中,发现助阳药附桂和仙灵脾对 β AR-cAMP系统有向上调节的作用。进一步以甲低模型为对象,观察助阳药的作用,结果发现附桂能使脑内异常升高的MchoR的RT降低,仙灵脾

有类似作用,这和过去观察到的它们能降低甲低动物cGMP系统对M激动剂的反应性是一致的。临床所见阳虚证的很多证候与MchoR-cGMP系统偏亢吻合,所以根据上述的实验结果可以认为,助阳药对MchoR-cGMP系统的向下调节作用和对 β AR-cAMP系统的向上调节作用(方向都与滋阴药相反)是它们“助阳”作用的一个重要机制。

四、中医强调辨证论治,阳虚证误用阴药或阴虚证候误用阳剂,不仅无效,且可导致病情恶化。我们在细胞调控水平上也见到这种现象,如甲低时MchoR-cGMP系统已经偏亢,滋阴药生地使cGMP系统对M激动剂的反应性进一步升高^(1,2);甲高和氢考模型 β AR-cAMP系统已处于偏亢状态,附桂使 β AR进一步增多,cAMP系统对 β 激动剂的反应性进一步升高。这些结果一方面进一步说明上述一对调控机制失平衡与阴虚证和阳虚证的关系,以及它们与滋阴药和助阳药治疗虚证的机制,一方面也为中医辨证论治理论提供了一定的实验论证。

参 考 文 献

- (1) 易宁育,等. 一些助阳药和滋阴药对环核苷酸系统反应性的调节作用. 核技术 1984; 2:35.
- (2) 夏宗勤,等. 四种“虚证”模型的建立及其与环核苷酸系统的关系. 中西医结合杂志 1984; 4(9):543.
- (3) 易宁育,等. 补益药对细胞水平调节机制的影响. 中药药理与临床. 1986; 2(1):20.
- (4) 易宁育,等. 补益药药理研究——生地龟板和附子肉桂对大鼠 β 肾上腺素能受体-cAMP系统的调节作用. 药理学进展. 北京,人民卫生出版社,1986; 40.
- (5) Yi Ningyu, et al. The action of Radix Rehmanniae and Plastrum Testudinis on beta-adrenergic receptor-cAMP system. Chinese Medical Journal 1987; 100(11):893.
- (6) 冯国平,等. 滋阴药生地龟板对大鼠肾脏 β 肾上腺素能受体的调整作用. 上海第二医学院学报 1985; 5:107.
- (7) 冯国平,等. β 肾上腺素能受体放射配基分析法的条件探讨. 核技术 1988; 11(6).
- (8) 冯国平,等. 受体分析中常用数据处理方法的比较. 中华核医学杂志 1987; 7(3):167.
- (9) 朱 玫,等. 用放射配体分析法测定小鼠心肌M-胆碱受体. 核技术 1984; (1):46.

(上接第16页)

汤证,病位在肝胃,病机是阳虚生寒,浊阴上逆,临床主症是头痛、纳呆、呕逆、肢冷。妇科急重症用于寒滞肝胃的经行剧吐、头痛、腹痛。剧吐者加半夏有助于降逆安胃,腹痛者加元胡、香附、山楂,头痛者加川芎,寒甚者入桂、附,经少加红花、牛膝。

八、四逆汤治妇科休克、经行厥逆

四逆汤是少阴虚寒证的主方。四逆汤证,病位在心肾,病机是阳气虚微,临床主症是四肢厥逆、大汗、下利清谷、腹冷痛、脉微等。妇科宫外孕、产后出血休克,均可配合应用抢救。经行厥逆、腹痛,病机属心肾阳虚者,以本方加四物汤、元胡、肉桂等收效颇著。