

老年及老年虚证病人周围血白细胞 糖皮质激素受体的研究

第二军医大学长海医院 刘福春 翟美英 汤少玲 张嘉英 胡永欣

内容提要:用放射配体结合法(用近饱和浓度的 ^3H -Dex做一点分析)和放射免疫法测定了57例老年病人、12名健康老年人的周围血混合白细胞糖皮质激素受体(GR)和血浆皮质醇浓度。结果表明,老年气阳虚者和健康老人的GR较40岁以下的健康人明显降低,而气阴虚者则比健康老年人显著增高;血浆皮质醇改变不明显。33例气阳虚者中约有半数人是以GR改变为主,作者并对GR与老年虚证的发病机理、GR与血浆皮质醇的相互关系及其临床意义做了初步探讨。

虚证的病理基础,是中医理论研究的核心问题之一,国内已有不少这方面的研究,鉴于中医理论对证的认识与机体反应性密切相关,而受体是决定靶细胞反应性的关键性大分子,因此我们认为从受体水平研究虚证可能会得出有价值的结果。

随着社会人口的老化,老年医学的重要性日益突出。国外已有一些关于老年动物受体减少的报告,但未见老年及老年病人的这方面的研究报告。为此,我们研究了老年人周围血白细胞糖皮质激素受体(GR)的变化,以冀从分子水平为研究老年医学和中医理论开拓思路。现将研究结果报告如下。

临床资料及研究方法

一、临床资料

从本院中医老年门诊选释符合辨证标准的老年病人57例,其中男33例,女24例;年龄60~69岁34例,70~79岁21例,80~87岁2例。57例中有高血压、冠心病15例;肿瘤术后或放疗后5例;老年慢性支气管炎、肺气肿7例;慢性结肠炎2例;前列腺肥大2例;慢性萎缩性胃炎5例;类风湿性关节炎2例;低血压、白细胞减少症、糖尿病各1例。其余16例均属有证无病(西医无明确的疾病诊断)

者,包括气阳虚9例,气阴虚2例,气虚夹瘀5例。另设40岁以下20名、60岁以上12名的健康者分别为正常对照组和老年对照组。

二、中医辨证

按中医气血阴阳、病机辨证,参考1983年修订的中医虚证辨证标准⁽¹⁾分为三类证型:气阳虚是指有气虚和阳虚症状,包括脾肾阳虚者;气阴虚是指有气虚兼有阴虚症状,包括肝肾阴虚;气虚夹瘀是指有气虚症状,但同时有痰湿、气滞、血瘀等兼症。

三、研究方法

按前瞻性研究,制定表格,准确填写临床症状及病史,掌握辨证标准。

采血均在上午8时进行,EDTA抗凝,离心沉淀,血浆用于测定皮质醇,血细胞经处理后,测定其GR,血浆皮质醇含量测定用竞争性蛋白结合分析法。外周血混合白细胞GR的测定用田英法⁽²⁾。

测定结果

一、各证类老年患者白细胞GR、血浆皮质醇与对照组的测定结果的比较

表1示健康老年人(老年对照组)之GR及血浆皮质醇均较40岁以下健康人(正常对照组)有显著性降低。老年病人气阳虚者较之

健康老年人 GR 更低 ($P < 0.05$), 而血浆皮质醇则无显著性差异。气阴虚者 GR 与健康老年人相比有增高 ($P < 0.01$), 但与正常对照组比则无显著性差异。

表 1 各组的白细胞 GR 和血浆皮质醇的测定结果 ($\bar{X} \pm SD$)

组别	例数	白细胞 GR (位点/细胞)	血浆皮质醇 (微克%)
气阳虚组	33	3569 $\pm$ 1007 ^{*△△}	11.9 $\pm$ 3.1 ^{△△}
气阴虚组	10	5868 $\pm$ 1343 ^{**}	13.9 $\pm$ 5.2
气虚夹瘀组	14	5090 $\pm$ 1078	14.9 $\pm$ 3.4 ^{**}
老年对照组	12	4377 $\pm$ 569 [△]	11.6 $\pm$ 2.3 ^{△△}
正常对照组	20	5192 $\pm$ 996	15.1 $\pm$ 3.6

与老年对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

与正常对照组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

在 33 例气阳虚者中, 有 15 例 (男 8 例, 女 7 例) 平均年龄 67.7 岁, 其白细胞 GR 与血浆皮质醇分别为 3504 ± 497 位点/细胞, 14 ± 2.4 微克%, 与老年对照组比较均有显著性差异 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。表明气阳虚病人中儿乎近半数血浆皮质醇不低, 而 GR 却显著降低, 提示在老年病人气阳虚的发病中, 受体低下的因素不容忽视。

二、老年不同疾病白细胞 GR 和血浆皮质醇的测定结果比较

为了进一步明确病与证的关系, 以及 GR 与血浆皮质醇的改变, 将本工作中病例相对集中的冠心病、老年慢性支气管炎及有证无病者分别与健康老年人做一比较。结果如表 2 所示, 老年慢性支气管炎组 (表中简称老慢支组) 主要表现为血浆皮质醇的改变, 与健康老年人比显著增高 ($P < 0.05$)。在有证无病组的 11 例中, 属单纯气阳虚者 9 例、气阴虚者 2 例, 其 GR 分别为 3233 ± 1176 、 5992 ± 470 位点/细胞; 其血浆皮质醇分别为 10.5 ± 2.6 、 9.6 ± 6.3 微克%。气阳虚者的 GR 明显低于健康老年人 ($P < 0.05$), 而气阴虚者的 GR 则明显高于健康老年人 ($P < 0.01$)。有证无病者的 GR 较之有病者变化更为明显, 此点在今后对辨证机理的研究中也许会更有意义。

表 2 不同疾病白细胞 GR 和血浆皮质醇测定结果 ($\bar{X} \pm SD$)

组别	例数	白细胞 GR (位点/细胞)	血浆皮质醇 (微克%)
冠心病组	15	4518 $\pm$ 1693	13.6 $\pm$ 2.7
老慢支组	7	4745 $\pm$ 864	14.5 $\pm$ 1.9 [*]
有证无病组	11	3736 $\pm$ 1541	10.1 $\pm$ 4.3
老年对照组	12	4377 $\pm$ 569	11.6 $\pm$ 2.3

* 与老年对照组比较 $P < 0.05$

讨 论

关于老年时受体减少, 文献已有一些动物实验的报告, 在 GR 方面, Roth⁽³⁾ 报告 24~26 月龄的大鼠副辜脂肪细胞 GR 含量比 2~3 月龄的大鼠下降 50~60%; Carmickle⁽⁴⁾ 报告雄性 344 种系的老年大鼠的海马、下丘脑区 GR 浓度比青年大鼠下降 50% 以上, 认为老年大鼠海马、下丘脑神经原数目减少是主要原因; Sepolsky⁽⁵⁾ 也报告在大鼠海马区和脑灰质类扁桃核区 GR 含量, 老年大鼠比青年大鼠有显著减少。但在老年人 GR 的变化, 据我们所知尚未见有报告。本文结果表明, 健康老年人白细胞 GR 比 40 岁以下的人要少, 有统计学意义 ($P < 0.05$), 与动物实验结果一致。

但是也并非所有的老年人 GR 都减少。本文结果表明, 老年人气阴虚者 GR 并不减少, 10 例气阴虚老年人 GR 明显高于老年对照组 ($P < 0.01$), 甚至略高于正常对照组。关于阳虚病人 GR 减少, 国内已有报告⁽⁶⁾, 但阴虚病人 GR 的改变则为本文首次报告。

以上的发现有什么临床意义呢? 众所周知, 肾上腺糖皮质激素 (GC) 必须通过 GR 的介导, 才能引起靶细胞的效应, 因此 GR 在调节体内各种功能中的重要性决不亚于 GC, GR 的减少可以引起 GC 效应的减弱。刘氏⁽⁷⁾、隋氏⁽⁸⁾ 等分别以 GC 对白细胞化学趋向性和大鼠胸腺细胞的 ^3H -UdR 掺入的抑制为指标, 直接证明了 GR 数量和 GC 效应之间的相关关系, 提示 GR 的备用受体 (Spare receptor) 很少, 因此 GR 数量的减少, 如果不同时伴有 GC 分泌增多, 就必然引起肾上腺皮质功能不

全,其程度和GR减少的程度平行。

我们的工作表明,无论是老年对照组还是气阳虚组,其血浆皮质醇比正常对照组都低,因此这两种人的GR减少,将引起机体肾上腺皮质功能偏低是无需置疑的。

沈氏等⁽⁹⁾早在60年代就已经提出,下丘脑—垂体—肾上腺皮质功能低下,可能是肾阳虚发生的病理基础,但多年来人们发现,有些阳虚病人血浆皮质醇的水平并不低。本工作也有同样结果,致使此学说长期存有争议。从本文以及张氏⁽⁶⁾的报告中可以认为,阳虚病人肾上腺皮质功能不足,不仅可以发生在内分泌腺的水平,也可以发生在靶细胞的受体水平,因此将此学说称为下丘脑—垂体—肾上腺皮质—肾上腺糖皮质激素受体功能不全学说,似乎更为全面,更能确切地反映阳虚病人的病理变化基础。从文献报告中可以看出,老年动物不仅GR减少,还有其他激素受体减少。由此推测,老年以及气阳虚时,是否还伴有肾上腺皮质束状带细胞ACTH受体、垂体前叶ACTH分泌细胞的CRF受体的减少,从而导致下丘脑—垂体—肾上腺皮质功能不全,这是一个饶有兴趣值得探讨的问题。

气阴虚组GR比同龄老年人明显增高,血浆皮质醇也略高于老年对照组,提示这种病人肾上腺皮质功能处在偏“亢”水平,这和阴虚病人有畏热、口燥咽干、五心烦热等慢性消耗症状,在一定程度上是符合的。阴阳在临床证候群上是互相对立的两个方面,其病理基础与肾上腺皮质功能的高低有某些关系。本文结果表明,老年人的气阳虚、气阴虚与受体水平、肾上腺皮质功能确实存在一定的对应关系。

关于老年人虚证时GR变化的机理,目前讨论似乎还为时过早。已知应激浓度的血浆GC可以使GR减少(负调节),但本文报告的各项血浆GC和GR变化方向是一致的。因此不可能是GC引起的负调节,GR结合量可由于受体构象或受体共价结合的改变而发生变化,也可以由于GR蛋白的合成、分解的加速或减缓。已知GR是代谢十分活跃的蛋白质,

半衰期仅1~3小时,随着年龄的老化或某些病理性情况而发生数量的改变也是可理解的。

本工作承蒙本校病理生理教研室徐仁宝教授指导,该教研室谭金兴高级实验师负责GR测定,一并致谢。

参 考 文 献

- (1) 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志 1983; 3(2):117.
- (2) 田英, 等. 人白细胞糖皮质激素受体的测定. 中华核医学杂志 1983; 1:27.
- (3) Roth GS. Age-related changes in hormone action: The role of receptors. In: Schimke RT ed., Biological mechanisms in aging, NIH Publication, 678-685, 1981.
- (4) Carmickle LJ, et al. Aging rat brain: Changes in steroid hormone receptors and morphometric characteristics. Fed Proc 39:482, 1979.
- (5) Sepolsky RM, et al. Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. Brain Res 289:235, 1983.
- (6) 张家庆, 等. 阳虚患者白细胞糖皮质激素受体的初步研究. 中西医结合杂志 1987; 7(11):658.
- (7) 刘志民, 等. 人外周血白细胞化学趋向性的研究. 待发表.
- (8) 隋黎明, 等. 大鼠胸腺细胞糖皮质激素受体结合效应关系的研究. 待发表.
- (9) 沈自尹, 等. 肾的研究, 第二版. 上海科学技术出版社, 1981:122.

天津国际科技咨询公司 中国针灸学会 天津分会举办中医针灸专修班

为了满足国外医务界的要求,特聘中医针灸教授和临床专家,举办国际针灸专题研修班。

研修班采用课堂教学与临床教学相结合的方法,时间为30天,总课时192,其中授课时140(概论8课时、经络学50课时、俞穴学20课时、刺灸学12课时、治疗学50课时),医院实习48课时,讲座4课时。授课语言及教材文字为英语或汉语。学习期间还将组织去京、津等地的名胜古迹游览。

研修班将于1989年10月1日开学,愿报名者请信函、电传、传真或电话等方式向本公司索取入学通知书及有关事宜说明文件。

除此班外,我们还举办三个月、六个月、一年等不同时间的针灸专修班,招生简章请来函索取。

通讯地址:中国天津河西区友谊路25号国际科技咨询公司培训部

电传号码:23337 ITC CN 传真号码:(86)(22) 31-9391 电话号码:(86)(22)31-9115 联系人:冯钊