

方药研究

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

上海中医学院生化教研室 赵伟康 潘迎宪 万叔援

内容提要:本研究观察到由补肾益精中药组成的固真方能明显提高老龄动物胸腺重量,增加胸腺蛋白质和核酸含量,改善胸腺性激素受体的老龄性变化,增强血清胸腺因子功能,提示补肾益精中药对下丘脑—垂体—性腺—胸腺轴的各个层次的老龄变化均有不同程度的纠正作用。补肾益精中药对胸腺依赖性免疫功能的作用,可能是通过胸腺—神经内分泌网而实现的。

随着现代科学的发展,在探索衰老机理的过程中,人们逐渐认识到生物体的衰老是一个极为复杂的过程。单独用某一系统功能衰退来认识机体衰老过程显然是不完全的。近年来,胸腺—神经内分泌网在机体发育及衰老中的作用越来越受到人们重视。下丘脑—垂体—性腺—胸腺轴的提出便是一个典型例子⁽¹⁾。这一假说突破了传统的系统之间的界限,致力于探索神经内分泌系统与免疫系统之间的相互关系,从指导思想上与中医理论的整体观念颇相一致。中医很早就认识到生殖系统和免疫系统与衰老之间关系密切。“肾藏精,主生殖”,而“天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极”⁽²⁾是衰老的主要原因。运用现代科学技术研究肾本质的结果表明:肾包括神经内分泌和免疫等多种调节功能。补肾法具有延缓下丘脑—垂体—性腺轴和胸腺依赖性免疫功能衰老的作用⁽³⁾,从而提示肾与下丘脑—垂体—性腺—胸腺轴之间可能也存在一定的联系。考虑到下丘脑—垂体—性腺轴和胸腺之间的联系主要是通过胸腺性激素(雌二醇 E_2 和双氢睾酮 DHT)受体的作用而实现的,因此,我们重点观察了以补肾益精中药组成的延缓衰老方“固真方”对老年雄性大鼠血清 E_2 、DHT 含量和胸腺胞浆和核 E_2 、DHT 受体数目以及血清胸腺因子功能的作用,以了解补肾益精中药对老年大鼠下丘脑—垂体—性腺—胸腺轴的影响,进一步探讨肾精与下丘脑—垂体—性腺—胸腺轴之间的关系。

材料与方法

实验动物用 Wistar 雄性大鼠,由中国科学院上海

动物中心提供。按动物月龄及用药情况分为青年(10月龄)、老年(22月龄)和老年用药三个组。固真方由龙华医院老年病研究室提供,主要由茯苓、覆盆子、菟丝子等六味中药组成。将固真方的药汁拌于混合饲料粉中,制成药物饼干。老年用药组以药物饼干喂饲动物,待食完后再供给一般饲料,药物剂量为成人每公斤体重的20倍。从18月龄开始喂药,连续4个月。

胸腺胞浆蛋白质测定采用 Lowry 法,以牛血清白蛋白为标准。核 RNA 和 DNA 测定分别采用苔黑酚法和二苯胺法,分别以酵母 RNA 和鱼精 DNA 为标准。血清 E_2 和 DHT 测定采用上海内分泌研究所 E_2 和 DHT 放免药盒。胸腺胞浆 E_2 、DHT 受体测定参照 Grossman 的葡聚糖凝胶—活性炭吸附法⁽⁴⁾,核 E_2 、DHT 受体测定参照 Anderson 的核交换法⁽⁵⁾,采用饱和浓度的单点分析法求得受体的结合容量。血清胸腺因子功能测定参照 Grossman 的方法⁽⁶⁾。

结 果

一、胸腺重/体重比值、胸腺胞浆蛋白质、核 RNA 和 DNA 含量的变化

由表1可见,老年组胸腺重/体重比值、胸腺胞浆蛋白质、核 RNA 和 DNA 含量均明显低于青年组;而老年用药组的上述指标都明显高于老年组,但不能恢复到青年组水平。

二、血清 E_2 和 DHT 含量的变化

由表2可见,与青年组相比,老年组血清 E_2 和 DHT 含量明显减少,而老年用药组与老年组相比,

表 1 固真方对老年雄性大鼠胸腺重/体重比值、
胸腺胞浆蛋白质和核酸含量的影响 (M±SE)

受检项目	青年组 (10只)	老年组 (10只)	老年用药组 (8只)
胸腺重/体重 ¹	0.70±0.02	0.30±0.01*	0.43±0.0* [△]
胞浆蛋白质 ²	3.52±0.03	1.95±0.02*	3.02±0.02* [△]
核 RNA ²	3.06±0.02	1.58±0.02*	2.62±0.02* [△]
核 DNA ²	3.31±0.11	2.22±0.03*	2.94±0.02* [△]

¹ 胸腺重的单位为 mg 湿重, 体重单位为 g; ² 单位为 mg/100 mg 组织。

* 与青年组比较 P<0.01; [△] 与老年组比较 P<0.01

表 2 固真方对老年雄性大鼠血清 E₂ 和 DHT
含量的影响 (M±SE)

受检项目	青年组 (9只)	老年组 (10只)	老年用药组 (8只)
E ₂ (pg/ml)	73.2±13.8	23.8±6.0**	40.1±6.1*
DHT(pg/ml)	433.4±58.2	165.5±15.4**	170.9±15.6**

与青年组比较: * P<0.05; ** P<0.01

血清 E₂ 和 DHT 含量 虽有增加趋势, 但无统计学差异。

三、胸腺胞浆和核 E₂、DHT 受体数量的变化

由表 3 可见, 与青年组相比, 老年组胸腺胞浆 E₂ 和 DHT 受体数量明显减少, 而核受体数量显著增加。与老年组相比, 老年用药组胞浆 E₂ 和 DHT 受体数量明显增加, 而核受体数量显著减少, 并趋近于青年组的水平。

表 3 固真方对老年雄性大鼠胸腺胞浆和核
E₂、DHT 受体数量的影响 (M±SE)

受检项目	青年组 (10只)	老年组 (10只)	老年用药组 (8只)
胞浆 E ₂ 受体 ¹	11.06±1.11	4.74±0.57**	10.63±1.19 ^{△△}
核 E ₂ 受体 ¹	1.94±0.14	11.67±0.80**	2.97±0.33 ^{△△}
胞浆 DHT 受体 ¹	8.22±0.72	5.07±0.29**	7.23±0.58 [△]
核 DHT 受体 ²	2.33±0.28	13.61±1.20**	4.09±0.30* ^{△△}

¹ 单位为 fmol/mg 蛋白; ² 单位为 fmol/mg DNA。

* 与青年组比 P<0.05; ** 与青年组比 P<0.01。

[△] 与老年组比 P<0.05; ^{△△} 与老年组比 P<0.01。

四、血清胸腺因子功能的变化

由表 4 可见, 老年组血清胸腺因子功能明显低于青年组, 表现为在有或无 PHA 刺激下, 胸腺淋巴细胞³H-胸腺嘧啶核苷(³H-TdR)掺入量的明显下降。老年用药组血清胸腺因子功能明显高于老年组, 但不能

表 4 固真方对老年雄性大鼠血清胸腺
因子功能的影响 (M±SE)

受检项目	青年组 (10只)	老年组 (10只)	老年用药组 (8只)
DPM/血清样本	1176±91	181±25*	546±29* ^{△△}
DPM/血清样本 /PHA	4153±487	262±36*	1053±73* [△]

* 与青年组比较 P<0.01。△ 与老年组比较 P<0.05;

^{△△} 与老年组比较 P<0.01

达到青年组水平。

讨 论

众所周知, 胸腺是机体最早开始退化的器官之一。本实验观察到, 动物随增龄而胸腺逐渐萎缩, 胸腺重/体重比值下降, 胸腺蛋白质及核酸含量减少, 并与胸腺组织超微结构的年龄变化是一致的⁽⁷⁾。固真方能显著提高老年雄性大鼠胸腺蛋白质及核酸含量、增加胸腺重/体重比值, 表明固真方具有延缓老年雄性大鼠胸腺年龄性退化的作用。

有研究表明: 即使是生理剂量的性激素, 也能使胸腺发生形态学和功能性的变化。在性激素中以 E₂ 和 DHT 的生物活性较高。为此, 本文观察了血清 E₂ 和 DHT 含量的年龄变化及固真方的作用。结果表明, 血清 E₂ 和 DHT 含量随增龄均下降, 与老龄动物性腺组织形态学变化的结果基本一致⁽⁸⁾, 提示老龄动物性腺功能低下。固真方对血清 E₂ 和 DHT 含量的年龄性变化无明显纠正作用。

如同其他甾体激素一样, 性激素是通过靶细胞内特异的性激素受体将信息传递给靶组织的。所以, 血清 E₂ 和 DHT 含量仅只反映了性激素的外周循环状况, 还不足以说明其对胸腺的作用。胸腺内高亲和力、高特异性 E₂ 和 DHT 受体的发现为进一步研究性激素与胸腺之间的关系提供了重要途径。为此, 本文同时观察了胸腺胞浆和核 E₂、DHT 受体的年龄变化以及固真方的作用。结果表明, 胸腺胞浆 E₂ 和 DHT 受体数量随增龄明显下降, 而核 E₂ 和 DHT 受体数量显著增加。推测胸腺 E₂、DHT 受体由胞浆到核的活化转位能力可能随增龄明显提高, 或核膜通透性发生改变。尽管血清 E₂、DHT 含量随增龄而下降, 但由于其核受体数量的明显提高, 实际上是加强了 E₂ 和 DHT 对胸腺的抑制和致萎缩作用。固真方能明显提高胞浆 E₂ 和 DHT 受体数量, 并相应减少核 E₂ 和 DHT 受体数量, 其作用机理可能主要是抑制了胸腺 E₂ 和 DHT 受体核

转位的能力,或改善核膜的通透性,从而减弱了 E_2 和DHT对胸腺的致萎缩作用,这可能是固真方具有延缓老年雄性大鼠胸腺衰老作用的重要原因之一。

内源性激素对性激素受体在细胞中的分布有一定的调节作用。有人观察到,去势动物子宫胞浆 E_2 受体增加,而核 E_2 受体减少,通过注射一定剂量的 E_2 则能逆转上述作用。也有人发现,生理剂量的 E_2 并不引起鼠肝胞浆和核受体的明显变化。从本文结果分析,固真方对血清 E_2 和DHT含量的老龄变化无明显纠正作用,却能明显增加核 E_2 和DHT受体的数量,初步推测,固真方似乎主要是直接作用于胸腺 E_2 和DHT受体而延缓胸腺衰老的。

经放射自显影及机械分离等方法证明, E_2 和DHT受体主要存在于能分泌胸腺激素的胸腺上皮性网状细胞内⁽⁹⁾。由此可见, E_2 和DHT可以通过胸腺上皮性网状细胞内的受体来影响该细胞的内分泌能力。本文测定血清胸腺因子功能的结果表明,随增龄,血清胸腺因子功能明显降低,与文献报道一致。也与胸腺上皮性网状细胞超微结构的老年变化相符⁽⁷⁾。推测其机理,除了胸腺自身退化及其他神经内分泌系统的影响外,通过增强胸腺 E_2 和DHT受体核转位能力而提高 E_2 、DHT对胸腺内分泌功能的抑制作用可能是主要原因之一。固真方可能通过削弱 E_2 和DHT对胸腺的作用来延缓胸腺及其内分泌功能的退化,使老年雄性大鼠血清胸腺因子功能明显提高。

中医理论认为人体的生长、发育和衰老与肾尤其是肾精有密切关系。肾精是肾各种生理功能最基本的物质基础。同时又认为,肾藏精,主生殖,生髓,脑为髓海,“冬不藏精,春必病温”。中医学把肾精、脑、生殖功能以及抗病(免疫)能力密切联系在一起,这与下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴的理论颇为相似。因此,

观察补肾益精方对下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴老龄变化的作用可能更符合中医理论,更能深入阐明中医肾精的本质。本文结果表明,由补肾益精中药组成的固真方能明显提高老年雄性大鼠胸腺重量,增加胸腺蛋白质和核酸含量,改善胸腺性激素受体的老龄性变化,增强血清胸腺因子功能,与固真方对老年大鼠下丘脑、垂体、性腺和胸腺组织形态学以及胸腺依赖性免疫功能改善作用基本一致^(10,11),提示由苁蓉等组成的补肾益精中药对下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴的各个层次的老龄变化均有不同程度的纠正作用;补肾益精中药对胸腺依赖性免疫功能的作用可能是通过胸腺-神经内分泌网而实现的。从药物反证表明,肾精对人体生长、发育和衰老的调控作用至少部分是通过下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴的途径,值得进一步研究。

参 考 文 献

- (1) Grossman CJ et al. J Steroid Biochem 1983; 19 (1B):461.
- (2) 程士德主编. 素问注释汇粹. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1982:10.
- (3) 王文健, 等. 补肾法影响下丘脑-垂体-性腺轴及免疫功能衰退过程的研究. 内部资料, 1984.
- (4) Grossman CJ, et al. J Steroid Biochem 1979; 11: 1233.
- (5) Anderson J, et al. Biochem J 1972; 126:561.
- (6) Grossman CJ, et al. J Steroid Biochem 1982; 16:683.
- (7) 赵伟康, 等. 还精煎对老年小鼠胸腺超微结构及性激素受体的作用观察. 中西医结合杂志 1987; 7(4):226.
- (8) 施玉华, 等. 还精煎抗衰老的实验研究(四). 上海中医药杂志 1986; 3:46.
- (9) Grossman CJ, et al. Progress in Clinical Biochem and Med vol 4, 30, 1986.
- (10) 施玉华, 等. 内部资料. 1988.
- (11) 赵伟康, 等. 内部资料. 1988.

痔瘕病治疗技术短训班招生

河北省巨鹿县个体痔瘕医院已举办痔瘕病治疗技术短训班34期, 现继续招生。主要学习注射“消痔灵”治疗各期内痔和学习治疗外痔、混合痔、肛瘘、肛裂、直肠息肉和脱肛的治疗技术。方法简便安全, 痛苦小, 无并发症和后遗症。95%以上的病人可不作手术。学期15天, 学费300元。保证学习期满时能够掌握以上7种病的治疗技术, 并与学员签订教学合同, 两年内负责继续给学员技术指导。住宿免费, 生活费自理。开学

日期每月1日, 凡工作五年以上的医生均可报名。具有初中以上文化程度的无职业残疾人(上肢无严重残疾, 生活可自理者)免费学习, 并酌情每月给予20元的生活补助并赠送医疗器械和路费。已从事医务工作的残疾人可酌情免费学习。请与我院联系经批准后方可报到参加学习。

地址: 河北省巨鹿县城贸易街

联系人: 刘恒均