

实验研究

右归丸对家兔肾阳虚证生化指标及皮质醇的影响

薛莎* 汤学军* 马威* 马利* 管竞环* 吴文莉* 曹阳* 李军*

摘要 为探讨右归丸治疗家兔肾阳虚证前后生化指标及皮质醇的变化规律。采用羟基脲复制家兔肾阳虚证模型,根据中医辨证施治的原则,观察右归丸对模型家兔治疗前后生化指标及皮质醇的变化情况。结果模型家兔经治疗后总蛋白水平有所恢复,肝功能、肾功能急性损伤得到了及时控制;胆固醇合成量增加,甘油三酯水平回落明显,皮质醇及乳酸脱氢酶水平显著升高;糖合成量增加,糖酵解强度提高;家兔体温回升。与造模前比较,肾阳虚证模型家兔经右归丸治疗后,除总蛋白外,其他各项生化指标均恢复至造模前水平。一系列代谢紊乱现象得到了良好的纠正和改善。

主题词 肾阳虚/中药疗法 右归丸/治疗应用

本实验是中药血液药效学研究的前期实验,我们将以肾阳虚证模型家兔在右归丸治疗前后的生化指标及皮质醇的变化情况为基础研究,从中总结出变化规律,便于进一步研究作对照比较。

1 材料和方法

1.1 药物及剂量:右归丸配方:熟地黄、山药、山茱萸、枸杞子、鹿角胶、杜仲、当归、肉桂、制附子、菟丝子。全部药材从武汉市药材公司一次足量购进。除鹿角胶外,其余药物经纯水漂洗后,用纯水 800ml 浸渍,100℃煎煮至 500ml,过滤除渣出药液 300ml,再加 400ml 纯水煎煮至 300ml,除渣出液 200ml,合并两次煎煮液;鹿角胶加热至烊化后兑入煎煮液中混匀,最后调至 500ml。按 70kg 体重成年人每日 1 剂药,每剂 500ml 煎剂计算,1500g 家兔的右归丸煎剂灌服用量换算公式^[1]:家兔日服总量=人日服总量(500ml)×兔与人体表面积比(0.07)=35ml。

1.2 动物及处理:日本种大耳白家兔 12 只,雄性,体重 2000g 左右,武汉市生物制品研究所提供(湖北省医学实验动物管理委员会指定单位)。将羟基脲片剂(济南制药厂生产,批号 970109)碾碎,用水溶解,连续灌胃 8 天,剂量为每日 500mg/kg 体重^[2]。

表 1 家兔皮温及体重变化比较($\bar{x} \pm s$)

	兔数	皮温(℃)	体重(kg)
造模前	12	38.80±0.28	2.03±0.25
造模后	10	34.0±1.14**	1.84±0.07*
用药后	10	37.7±0.98△△	2.05±0.17△

与造模前比较,* $P<0.05$,** $P<0.001$;与造模后比较,△ $P<0.01$,△△ $P<0.001$

实验家兔从造模完成后的第 1 天开始,右归丸煎煮液剂量每日 23.3ml/kg 体重,分早晚 2 次灌胃,连续用药 8 天。整个动物处理过程均密切观察动物的毛发、精神状态及饮食情况,记录皮温、体重改变。

1.3 试剂及仪器:皮质醇试剂由中国原子能科学研究所同位素所生产,批号 970618。生化分析仪使用岛津 CL-7200 全自动生化分析仪。皮质醇检测使用中国科学院上海原子核研究所生产的 XSN-682B 型放射免疫测量仪。

1.4 标本处理:实验动物分别于适应性饲养 1 周、造模第 9 天、右归丸灌胃第 9 天 3 次抽取股动脉血 3ml,其中 2ml 用于生化检测,1ml 用于放射免疫法测定皮质醇。所有数据统计学处理采用 t 检验。

2 结果

2.1 实验前后家兔生理指标检测结果:造模过程中实验家兔逐渐出现饮食减少,消瘦,毛发失去光泽、脱落,体重和皮温明显下降,反应迟钝、倦怠、弓背等不良反应,第 6 天、第 7 天分别有 1 只实验家兔死亡。右归丸煎剂灌服后,实验家兔饮食逐渐增加,毛发逐渐恢复光泽,脱毛现象逐渐减少,精神好转,体重明显增加,皮温明显升高。见表 1。

2.2 实验前后家兔血液生化指标及皮质醇检测结果:表 2 示,家兔造模后皮质醇、总胆固醇(Tch)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白(TP)较造模前显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);甘油三酯(TG)、丙氨酸转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)显著升高($P<0.05$)。用药后,皮质醇、Tch、LDH、TP 含量较造模后显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),TG、ALT、BUN、Cr 显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。用药后与造模前相

* 武汉市中西医结合医院肾病治疗中心,湖北省武汉市汉口利济路口(430022)

收稿日期:2000-01-24

表 2 实验前后模型家兔血液生化指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

兔数	皮质醇 (nmol/L)	Tch (mmol/L)	TG (mmol/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (μmol/L)	TP (g/L)
造模前 12	2040±493	1.72±0.63	132.86±70.46	71.3±26.8	681.10±144.77	6.91±1.42	110.42±22.90	75.27±9.21
造模后 10	1403±811*	1.47±0.37*	199.31±48.08*	100.6±46.6*	346.29±94.83**	7.79±2.60*	133.27±30.14*	54.19±4.00**
用药后 10	3363±741***	1.62±0.70#	149.50±47.60#	73.2±28.6#	914.67±112.75***	5.84±0.57#	96.72±6.89##	66.95±3.08##

与造模前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与造模后比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

比, TP 尚未恢复到造模前水平($P < 0.05$), 皮质醇和 LDH 均明显高于造模前(P 均 < 0.01), 其它指标与造模前比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 肾阳虚动物模型的造模情况: 肾阳虚动物模型的制作方法较多, 主要有激素类和药物类。激素类主要有皮质素阳虚型、甲状腺功能减退阳虚型等; 药物类主要有羟基脲阳虚型、腺嘌呤阳虚型等^[3]。本研究对这些方法的成功经验进行了比较分析, 选用了较为简便、经济的羟基脲造模法, 此方法是《中药新药研制与申报》中指定的肾阳虚造模方法之一^[4]。

临床上肾阳虚病人一般有脱氧核糖核酸(DNA)合成率降低的现象^[2], 而羟基脲是一种抗肿瘤药物, 能抑制 DNA 还原酶活性而使 DNA 合成率下降, DNA 合成的抑制导致体内蛋白质合成障碍, 从而导致体内生理、生化代谢功能的低下和紊乱, 这是羟基脲导致肾阳虚的内在机理, 说明选用羟基脲模型用于本实验研究是比较合适的。

从造模结果看, 造模 6 天后模型动物开始出现体重减轻, 活动减少, 反应迟钝, 蜷曲弓背, 皮温下降等一系列形寒肢冷的阳虚表现, 同时伴有肝功能恶化, 血浆皮质醇含量明显降低, 说明本实验肾阳虚模型的复制是成功的。

3.2 造模前后生理、生化变化情况分析: 健康家兔在羟基脲的作用下, 连续用药 8 天后, 由于体内蛋白质合成受到抑制, TP 水平显著下降, 从而导致肝功能、肾功能急性损伤, 致使家兔出现饮食减少、消瘦、精神萎靡等一系列代谢紊乱表现。

肾阳虚证的许多表现均与肾上腺皮质激素密切相关, 有研究表明其主要原因是与皮质醇分泌不足有关^[5~7], 例如郭素华等^[8]发现引起肾虚证骨质疏松的病因之一便是肾上腺激素分泌不足。皮质醇是肾上腺皮质分泌的糖皮质类固醇, 是在肾上腺皮质的束状带细胞中, 先将胆固醇转变为 17- α -羟黄体酮, 再由后者转变而成。造模后, 由于 Tch 合成含量明显减少, TG 水平显著升高, 导致了皮质醇合成量严重不足。

皮质醇在体内主要发挥对糖代谢的影响作用。它主要表现在促进糖异生, 增加肝糖原的存储和增高血糖。皮质醇的糖异生作用是通过加强蛋白质的降解代谢, 动员、生成多量的氨基酸, 再由氨基酸转变为酮酸而合成糖, 皮质醇合成量不足导致造模后体内糖代谢紊乱。

LDH 水平明显降低, LDH 作用于糖酵解过程, 其活性高低, 直接反映了糖酵解的强度。造模后 LDH 总活性下降, 糖氧化供能受到抑制, 使模型家兔出现体温下降、畏冷等症状。

3.3 模型家兔用药前后生理、生化变化情况分析: 右归丸是温补肾阳的经典代表方, 出自《景岳全书》, 是在金匱肾气丸的基础上, 减去茯苓、泽泻、牡丹皮, 增加鹿角胶、菟丝子、杜仲、枸杞子而成, 其药物组成加强了补益肾阳的作用。方中肉桂及鹿角胶均属温补肾阳、填精补髓之类; 熟地黄、山茱萸、菟丝子、枸杞子、杜仲, 俱为温补肾阳、养肝补脾之品。诸药配伍以收培补肾中元阳之效。

有研究证实^[9], 右归丸可以使肝脏酶活性升高[谷氨酸脱氢酶(GDH)、山梨醇脱氢酶(SDH)、单胺氧化酶(MAO)、LDH、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)等], 增加 DNA 含量, 有效改善实验动物外观。

本实验中, 肾阳虚模型经右归丸治疗后, 体内蛋白质合成障碍排除, 总蛋白水平有所恢复, 说明模型家兔经治疗后营养状况得到了改善; 同时, ALT、BUN、Cr 水平大幅度降低, 说明肝功能和肾功能急性损伤得到了及时有效的控制和改善。经右归丸治疗后, 模型动物饮食渐增, 脱毛现象减少, 毛发渐有光泽。Tch 合成量增加, TG 水平明显回落, 皮质醇及 LDH 水平显著升高, 糖代谢紊乱状况得到了显著的改善, 糖合成量增加, 糖酵解强度提高, 模型家兔体温回升, 精神明显好转。

与造模前比较, 肾阳虚模型经右归丸治疗后除 TP 尚未恢复外, 其它各项生化指标均恢复至造模前水平。模型家兔经右归丸煎剂灌服 8 天后, 一系列代谢紊乱现象得到了良好的纠正和改善。

(下转第 437 页)

就是要重视人的整体功能;“不是治病”,不是不能治病,而是不应只盯着具体病灶的变化,应着眼于全身状况的调整。一句话,“以人为本”是最大的中医特色和优势,也是中医重视生存质量的集中体现。

3 问题与方法初探

如上所述,QL 尚无统一的定义与制定程序。不同的研究对象有不同的评价指标及其建立方法。仅 20 世纪 80 年代后期以来,针对某个人群(病种)公开发表的生存质量测量表就有近百种^[3]。兹结合临床体会谈谈肺纤维化生存质量评价体系建立的若干个人看法。

3.1 中医与西医兼顾:既然治疗方法是中医药,所制定的评价体系就应兼顾时代特征与中医特色。时代特征即是能与国际接轨,易为西医理解和接受,便于国内外及中西医之间的交流。这就要求设计方法严格遵循 DME(设计、衡量、评估的科学方法)原理,使结果更具说服力;同时,还应注意选择反映中医特色的指标,其中软指标的量化将是关键所在。如呼吸困难这一肺纤维化主要症状,中医有喘息、气短、短气、喘促、动喘、喘脱等多种描述,词汇不可谓不丰,而它们之间的差异究竟如何,没有人拿出令人信服的解释。以文证文的考证是没有太大临床价值的。“鼻翼煽动”也好,“摇肩撷肚”也好,再丰富的文字都不如一项每分钟呼吸次数来得明确。又如舌脉是中医辨证的主要依据之一,它在证候界定中起什么样的作用,通过多因素分析中如赋值哑变量,联系强度计算即可得出可靠结论。

3.2 敏感性与特异性结合:涉及肺纤维化生存质量的指标很多,除上述软指标的科学处理外,还应注意硬指标敏感性与特异性的有机结合问题。如临床发现,患者 Velcros 罗音(爆裂音)具有特异性,但不敏感。而中药治疗对肺功能,特别是一氧化碳弥散量(DLco),与血

气分析具有一定的敏感性。只有兼顾两方面,才能提高衡量工具的反应性。

3.3 医学、社会学、心理学及统计学人员的配合:衡量工具的效度(Validity)如何首先取决于它是否能从多维综合反映生存质量。而其信度往往与所选择的统计方法有关。显而易见,这些工作单靠医学专业人员是难以完成的。专业人员的任务是根据临床经验建立假说,其结论是否与其他指标如心理和社会相协调,其他指标是否精炼、真实,则需要社会的支持。而这些方面往往为专业人员忽视。临床曾遇到一位在治疗初步有效的情况下拒绝进一步治疗,原因是“听说最新研究结论本病预后类似癌症”,所以想放弃了。医生不经意的语言给患者造成压力并引起微妙的心理变化。在制定和测试心理量表的过程中,这一问题得到了解决。后来注意到,肺纤维化患者有两种极端情况,一是不以为然,一是过于担心。心理人员的配合不仅保证了研究的科学性和完整性,还有助于提高患者的依从性。也使临床工作者受到启示,QL 不仅与疾病本身和医疗水平有关,与医疗态度和测试方法也有密切关系。

目前关于 QL 的研究已成为医学领域的热点之一,但由于诸多原因,便于借鉴、发展、重复和比较的研究尚少。特别是在中医药治疗肺纤维化方面,专业人员与患者同样期待着新成果的出现。

参考文献

- 1 陈灏珠主编. 实用内科学, 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1459—1460.
- 2 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺纤维化诊断及治疗(试行方案). 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17(1): 7—8.
- 3 Spilker B, White WSA, Simpson RL Jr, et al. Quality of life bibliography and indexes. J Clin Res Pharmacoevidiol, 1997, 6: 87—88.

(上接第 435 页)

中医药理论的核心是宏观辨证、整体调控。它将生命和自然分为阴阳两大体系, 阴阳失衡将导致疾病的发生, 中药的调控也就是调节阴阳。模型家兔生理、生化指标变化情况正好映衬了中药的调控过程。可以认为生理、生化指标不仅是衡量中医药药效的标准, 而且可以作为其它衡量标准的比较基础, 将观察生理、生化指标的变化规律作为中医药药效学的研究基础是十分必要的。

参考文献

- 1 陈奇. 中药药理实验方法. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 206.
- 2 陈小野. 实用中医证候动物模型. 北京: 北京医科大学中国协和医科

大学联合出版社, 1993: 128.

- 3 李仪奎. 中药药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 76—277.
- 4 王北婴. 中药新药研制与申报. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 228.
- 5 尹友生, 凌杉洪, 施秀妹, 等. 慢性肾脏病患者肾上腺皮质醇的变化及其意义. 中华肾脏病杂志, 1996, 12(2): 101—103.
- 6 樊莹, 周安南. 肾虚证在肾上腺皮质轴上的根本表现及肾虚证的量化分析. 南京中医学院学报, 1994, 10(6): 6—8.
- 7 尹光耀, 尹玉芬, 何雪芬, 等. 驻春丸对肾虚老年人免疫与内分泌功能的影响. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(10): 601—603.
- 8 郭素华, 李洪成, 邹才华, 等. 肾虚证与骨密度关系. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(11): 655—657.
- 9 白刚主编. 中药方剂研究与应用大全. 北京: 中国科学技术出版社, 1995: 334—335.