

肾阳虚患者和老年人(男性)的下丘脑—垂体—性腺轴功能初步观察

上海第一医学院华山医院脏象研究室

王文健* 沈自尹 张新民 陈素珍

在肾虚本质的研究中对肾阳虚患者的性腺轴功能了解尚少。为了解肾阳虚证的下丘脑—垂体—性腺轴(男性)功能,本文以血清睾酮(T)、雌二醇(E₂)、促黄体激素(LH)浓度以及促黄体激素释放激素(LRH)兴奋试验为指标,对男性肾阳虚患者、老年人以及相应对照组作了系统检测,并结合以往工作探讨了肾阳虚证的可能发生机制。

研究对象和方法

一、研究对象:均为男性。

1. 肾阳虚组:共10例,31~48岁(平均39岁)。本组患者均符合典型的肾阳虚辨证标准⁽¹⁾。其病种包括5例性功能减退症,1例低T_s综合征,1例轻度高血压(伴性功能减退),3例慢性支气管炎(其中2例伴性功能减退)。凡性功能减退患者已由泌尿科除外生殖系统器质性病变。

2. 正常老年组:共16例,65~72岁(平均68岁)。其中6例仅作了血清T浓度测定。本组老年人无内分泌系统疾病及严重的心、肝、肾疾患,个别有轻度高血压;中医辨证不属肾虚、阴虚或阳虚。

3. 性功能异常组:共11例,31~45岁(平均36岁)。本组患者均以阳萎、早泄等性功能减退症状就诊,由泌尿科除外生殖系统器质性病变;中医辨证不符合肾虚或阳虚标准。

4. 正常对照组:共10例,34~49岁(平均39岁)。均为本院健康工作人员,中医辨证无肾虚或阴阳偏胜。

二、研究方法

1. 血清LH-HCG浓度测定:根据LH和绒毛膜促性腺激素(HCG)具有免疫交叉反应的特点⁽²⁾,利用HCG放射免疫测定可反映男性血清LH水平。本文以LH-HCG来表示这种利用免疫交叉反应测得的血清LH。所用人HCG放射免疫双抗体试剂盒由上海生物

制品研究所提供。测试前作了平行性试验和灵敏度,精确度鉴定,证实用该法来反映男性血清LH水平是可靠的。

2. LRH兴奋试验:取LRH类似物(以下简称LRH)5mg溶于生理盐水5ml,于上午8时快速静脉注入,注射前及注射后30、60、90分钟分别抽取静脉血,离心,取血清置-20°C保存备用。所用LRH类似物由上海生物化学研究所合成,其在大鼠体内释放LH的生物活性相当于天然结构的LRH的30倍⁽⁴⁾。

3. 血清T和E₂测定:血清T和E₂均用放射免疫法测定。所用试剂盒由上海市内分泌研究所提供,作LH-HCG基值测定用的血清标本兼供T和E₂测定之用。

三、结果判断

1. 放射免疫测定试剂盒提供的血中T和E₂浓度正常范围为:(1)T:570±150 ng/dl。(2)E₂:30~72 pg/ml。

2. LRH兴奋试验:注入LRH后30分钟血清LH-HCG浓度达峰值者为正常反应;峰值出现在60分钟或90分钟者为延迟反应⁽⁵⁾。

结 果

一、正常对照组10例血清T浓度为584±57 ng/dl(均数±SE)。血清E₂为50.7±2.2 pg/ml(本组E₂值均在正常范围内)。血清LH-HCG基值为0.96±0.10 ng/ml。LRH兴奋试验均为正常反应,其LH-HCG的增长倍数为1.71±0.27。

二、肾阳虚组10例血清T浓度为602±39 ng/dl,与对照组比较无明显差异($P>0.05$)。血清E₂为65.1±4.2 pg/ml,较对照组显著升高($P<0.01$),其中4例患者的E₂值高于正常范围。血清LH-HCG基值为1.35±0.15 ng/ml,也较对照组明显升高($P<0.05$)。LRH兴奋试验5例为正常反应,5例为延迟反应,与对照组有显著差异($P<0.05$)。

三、性功能异常组 11 例血清 T 浓度为 710 ± 34 ng/dl。血清 E₂ 为 45.0 ± 2.4 pg/ml。LH-HCG 基值为 0.98 ± 0.10 ng/ml。LRH 兴奋试验都属正常反应。本组各项指标与对照组比较，均无显著差异。

四、老年组 16 例血清 T 浓度为 438 ± 52 ng/dl，明显低于对照组 ($P < 0.05$)。10 例血清 E₂ 为 58.5 ± 5.7 pg/ml ($P > 0.05$)，其中 2 例老年人的 E₂ 值高于正常范围。LH-HCG 基值为 1.77 ± 0.14 ng/ml，较对照组显著升高 ($P < 0.01$)。LRH 兴奋试验结果为 4 例正常，6 例延迟，与对照组有显著差异 ($P < 0.01$)，与肾阳虚组相比则无差异 ($P > 0.05$)。

肾阳虚组与老年组比较，血清 E₂、LH-HCG 浓度及 LRH 兴奋试验三项指标无显著差异 (图 1)。

	血清 T 浓度	血清 E ₂ 浓度	血清 LH-HCG 浓度	LRH 兴奋试验	
				LH-HCG 增长倍数	反应类型
对照组					
肾阳虚组					
老年组					

正常值 与正常值相比有显著差异 与其他两组相比都无显著差异

图 1 对照组、肾阳虚组和老年组的生殖激素测定结果比较

他们的这三项指标分别与对照组比较，则除老年组的血清 E₂ 浓度外，其余各项与对照组都有显著差异。肾阳虚组和老年组中 LRH 兴奋试验呈延迟反应者的反应曲线与对照组正常反应曲线也明显不同 (图 2)。

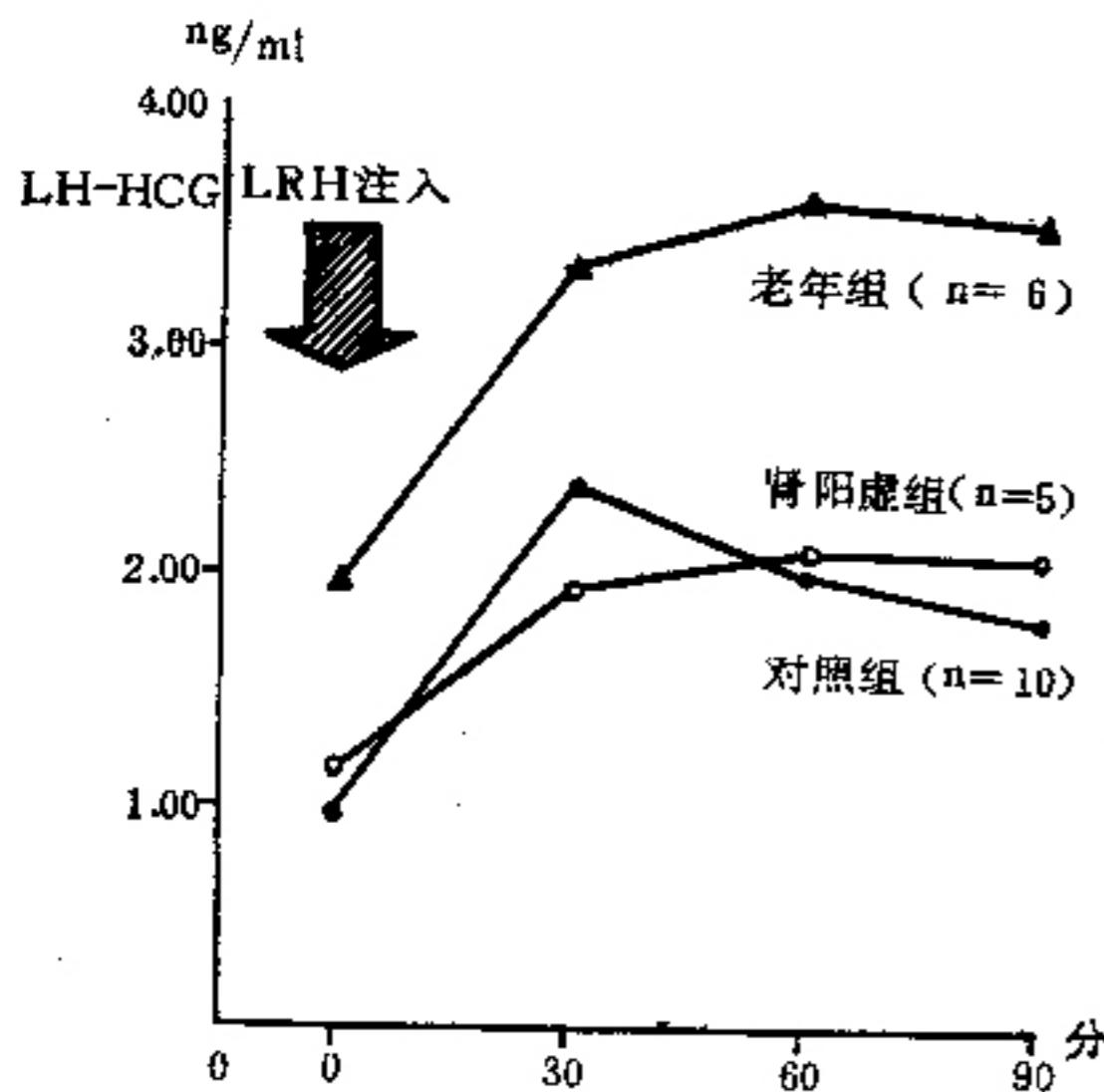


图 2 肾阳虚组、老年组中 LRH 兴奋试验延迟反应者与对照组的反应曲线比较
这两组中的延迟反应者除了 LH-HCG 的峰值推

迟外，其血清 LH-HCG 在 LRH 刺激后的增长倍数亦明显低于这两组中的正常反应者 ($P < 0.05$)，而他们的基值 LH-HCG 浓度是接近的 (附表)。

附表 肾阳虚组与老年组中 LRH 兴奋试验
延迟反应者与正常反应者比较

	血清 LH-HCG 基值 (ng/ml)	血清 LH-HCG 增长倍数
正常反应组 (n=9) (均数±SE)	1.53 ± 0.10	1.89 ± 0.24
延迟反应组 (n=11) (均数±SE)	1.58 ± 0.19	1.05 ± 0.13
P 值	>0.05	<0.05

对肾阳虚组中 4 例患者还同时作了下丘脑—垂体—性腺轴和下丘脑—垂体—甲状腺轴的功能平行观察 (图 3)。

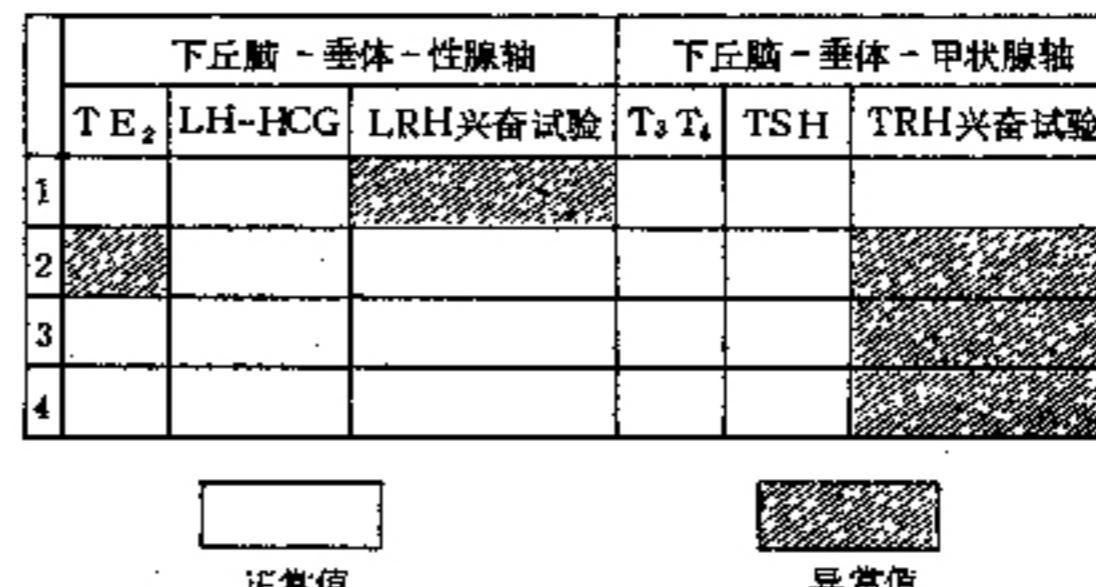


图 3 4 例肾阳虚患者下丘脑—垂体—性腺轴和甲状腺轴平行观察

甲状腺轴的测定项目有血清 T₃、T₄、TSH 浓度和 TRH 兴奋试验。这 4 例患者中，例 1 在性腺轴，例 3、例 4 在甲状腺轴有功能障碍存在；例 2 则两轴均有所累及。

讨 论

人的生殖内分泌功能及生殖激素水平在两性有显著差别。女性生殖功能的调节控制规律较为复杂，且有生理周期的变化。为了避免女性月经周期中生殖激素水平的波动对所观察的肾阳虚证性腺轴功能的亚临床改变的干扰，本文均选择男性作为观察对象。年龄是影响生殖功能的另一重要因素，应该除外正常衰老过程中性腺轴的固有变化对实验结果的影响，为此除老年组外的受试对象年龄都小于 50 岁，且各组平均年龄也尽可能接近。

在进行中医“证”的研究时，为要充分注意所选择的指标是确实反映“证”的特点，而非所观察的病种所特有，有必要设立同病种而中医辨证无特殊的患者作

对照组进行比较。肾阳虚组患者多数有性功能减退症状，虽已除外泌尿系器质性病变，但尚不能肯定这些症状对生殖激素水平的影响程度。为此本文设立了按中医辨证还不符合肾虚或阳虚标准的性功能异常组作对照。国内陈氏⁽⁶⁾曾报道 11 例阳萎病人的血浆 T 水平与正常人无异，本文结果表明性功能异常组所测定的各项指标与对照组之间均无显著差异，说明虽有性功能减退症状但尚不具肾阳虚见证者，其生殖激素水平仍属正常。相比之下，肾阳虚患者的血清 E₂ 浓度、LH-HCG 浓度的明显升高及 LRH 兴奋试验出现延迟反应等变化，可以视为是肾阳虚证所特有的性腺轴的亚临床改变。一般认为 LRH 兴奋试验延迟反应是由于下丘脑内源性 LRH 分泌的长期减弱，使垂体 LH 的分泌处于一种兴奋性低下状态所致⁽⁶⁾。本文测得肾阳虚组中半数患者的 LRH 兴奋试验呈延迟反应。这一结果再次证实肾阳虚患者在下丘脑存在一定程度的功能紊乱。

下丘脑—垂体—性腺轴在生理状态下，是以受制于高级中枢的下丘脑的调节控制为主导，同时通过与垂体及靶腺之间的反馈调节的制约，维持着激素水平的动态平衡。肾阳虚患者的血清 T 浓度正常，血清 E₂ 浓度明显升高，按负反馈调节规律，性激素水平的上升应该引起垂体 LH 分泌的减弱，但本文测得肾阳虚组的血清 LH-HCG 反而比对照组高。可见这种升高只是说明肾阳虚患者性腺轴调节功能的紊乱，而并不意味他们垂体功能的加强。因为从肾阳虚组的 LRH 兴奋试验看，他们并没有表现出垂体功能活跃者所特有的亢进反应，相反是有较多的延迟反应发生，且延迟反应者的血清 LH-HCG 增长倍数明显低于正常对照组，故其垂体功能实质是减退的。这些患者的血清 LH-HCG 水平的升高很可能是对性激素效应减弱的一种代偿反应。可以设想，肾阳虚患者的机体在调动这种代偿能力的同时也消耗了本身的贮备，因而在受到进一步激发时（如注入外源性 LRH），便不能有效地作出反应。这也说明观察动态变化的激发试验比起孤立测定激素浓度更易揭示这些患者可能存在的亚临床改变。肾阳虚患者的性激素水平虽然不低，但由于这些激素在发挥生物效应前还要通过一些环节，而任何一个环节的障碍都可引起与性激素水平降低同样的效应。其中可能有游离睾酮水平的降低。但由于本文未作有关测定，尚不能证实这点。另外也有可能是肾阳虚患者的下丘脑—垂体的性激素受体的敏感性减弱。Boyar⁽⁷⁾ 等曾报道一组遗传性雄激素受体缺损所致的男性假两性畸形患者的生殖激素改变，与本文观察

的肾阳虚患者的改变有许多相似之处，其特点是性激素不低或有所升高，垂体 LH 的分泌高出正常水平，LRH 兴奋试验有延迟反应等异常改变。当然，对肾阳虚患者受体功能的确切了解还有待于研究工作的深入进行。

脏象研究室⁽²⁾曾对 9 例肾阳虚患者作了下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴和甲状腺轴的平行观察，看到在两轴的不同水平有散在功能障碍存在。本文对 4 例肾阳虚患者作了下丘脑—垂体—性腺轴和甲状腺轴的平行观察。也获得了相似的结果。前已提及，肾阳虚患者在性腺轴上，起主要调控作用的下丘脑具有功能减退的实验证据；这些下丘脑功能减退的患者在 LRH 刺激后，垂体 LH 的分泌不但峰值延迟，而且反应强度也减弱，说明下丘脑的功能障碍可以累及其以下部位；在两条内分泌轴的平行观察中，又一再证实肾阳虚患者存在多靶腺并且互不相干的功能紊乱，这些靶腺都是受制于下丘脑的。以上资料提示，肾阳虚证的主要发病环节很可能是在下丘脑（或更高中枢），其内分泌系统的亚临床改变可以概括为是以下丘脑功能减退为主的多环节功能损害。

各种生殖激素的浓度随年龄增长会有不同改变。血清 T 浓度年老时降低，其中以游离部份的降低更显著^(8,9)，血清 E₂^(9,10) 和 LH^(8,11) 浓度在老年时升高。本文测得的老年组血清 T 和 LH 浓度符合这一变化规律，而 E₂ 浓度与对照组比较则无显著差异，可能观察例数还少。老年人对外源性 LRH 刺激的反应强度，Snyder⁽¹²⁾ 报告明显低于年轻者。本文资料显示老年组在 LRH 刺激后血清 LH-HCG 的增长倍数低于对照组而差异无显著性。但如前所述，延迟反应者的增长倍数是明显低于对照组的（P<0.05），提示至少在部分老年人中垂体功能低下。

不少作者^(8,11)根据老年人血清 T 低值和 LH 高值，认为睾丸功能减退是下丘脑—垂体—性腺轴衰老改变的主要环节。但从本组资料看，单一环节的功能障碍似乎难以圆满解释老年人生殖内分泌的所有改变。老年人 LRH 兴奋试验延迟反应和血清 T 水平的下降，提示其下丘脑和睾丸都存在功能障碍。其垂体分泌 LH 的能力虽然代偿性增强，但这种代偿能力比年轻者差。16 例老年人中有 3 例的血清 T 低于 200 ng/dl，其 LH-HCG 值虽略有升高，但都在 1.60 ng/ml 以下。我们曾同时观察 2 例睾丸原发性病变的年轻患者（28、34 岁各 1 例），他们的血清 T 值虽已明显降低但还略高于这 3 例老年人，而 LH-HCG 值由于性激素负反馈抑制的减弱分别达 4.66 和 10.70 ng/ml。提示老年

人的下丘脑—垂体对性激素水平的下降已不象年轻者那样能有效地作出反应。由此看来，老年人在下丘脑—垂体—性腺轴的各个层次上亦都有功能障碍存在。

中医理论认为，“肾”为先天之本，主生长发育衰老，人至老年，肾气虚衰。如果将肾阳虚患者视作病理性肾虚的话；那末，正常衰老过程就可视作生理性肾虚。从两者的下丘脑—垂体—性腺轴功能改变来看，他们有许多相似之处：LRH 兴奋试验都有相当一部分人表现为延迟反应，其反应曲线较为接近；两者血清 LH-HCG 基值都明显高于对照组；就性激素的水平而言，老年组以血清 T 水平降低为主，而肾阳虚组以血清 E₂ 水平上升为特点，这两者变动的结果都是使 E₂/T 值趋于上升。老年组和肾阳虚组的这些共同改变反映了生理性和病理性肾阳虚之间的内在联系，这种联系是建筑在肾阳虚衰这一统一的物质基础之上的。这一结果证实了中医“肾”的涵义中包括了现代医学的生殖内分泌功能，为祖国医学“肾主生殖”的理论提供了客观依据。肾阳虚患者的生殖内分泌功能与同年龄的正常对照组有显著差异而与平均年龄较大 30 岁的老年组却非常相似，据此可以认为，肾阳虚的本质之一是下丘脑—垂体—性腺轴功能的提前老化。这一结果与胜象研究室⁽¹³⁾ 在老年人与肾阳虚患者甲状腺轴功能对比观察中所得的结论是一致的。

小 结

1. 本文以血清 T、E₂、LH-HCG 浓度和 LRH 兴奋试验为指标，对肾阳虚组、性功能异常组、老年组和正常成年组作了性腺轴（男性）功能的系统测定与对比观察。

2. 肾阳虚组性腺轴（男性）功能的亚临床改变提示这些患者存在以下丘脑功能减退为主的多环节功能损害，为中医“肾主生殖”的理论提供了实验根据。

3. 老年组的测定结果表明老年人在下丘脑—垂体—性腺轴（男性）的各个水平普遍存在功能减退。

4. 下丘脑—垂体—性腺轴的老年性改变和肾阳虚改变有许多相似之处，提示肾阳虚的本质之一是生殖

内分泌功能的提前衰老。

本文承上海生物制品研究所、上海市内分泌研究所提供放射免疫测定试剂盒，文中有关甲状腺轴激素的测定得到华山医院同位素室的大力支持，特致诚挚谢意。

参 考 文 献

- 沈自尹等：祖国医学“肾”的研究总结. 姜春华等主编. 肾的研究, 第 2 版 289 页, 上海科技出版社, 1981
- 沈自尹等：肾阳虚证的下丘脑—垂体—甲状腺轴的初步观察. 上海中医药杂志 2 : 42, 1982
- 上海实验生物研究所等：人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 放射免疫测定法. 生物化学和生物物理进展 1 : 31, 1975
- 龚岳亭：一些多肽激素与生殖之间的关系. 生物化学与生物物理学报 9 : 1, 1977
- 陈家伦等：血浆睾酮测定在临床应用中的价值. 上海医学 3 : 248, 1980
- 上海第一医学院内科内分泌组：促黄体激素释放激素兴奋试验的初步临床观察. 中华医学杂志 56 (10) : 645, 1976
- Boyar RM, et al: Studies of gonadotropin dynamics in patients with androgen insensitivity. J Clin Endocr Metab 47 : 1116, 1978
- Starns M I, et al: Declining testicular function with age, hormone and clinical correlation. Am J Med 57 : 761, 1974
- Prike K M: Age related changes and interrelationships between plasma testosterone oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. Acta Endocr (Kbh) 74 : 792, 1973
- Rubens R, et al: Further studies on Leydig cell function in old age. J Clin Endocr Metab 39 : 40, 1974
- Koichiro Isu, et al: Age-related changes in serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels in normal men. J Clin Endocr Metab 39 : 955, 1974
- Snyder P J: Serum LH and FSH response to synthetic gonadotropin-releasing hormone in normal men. J Clin Endocr Metab 41 : 938, 1975
- 沈自尹等：老年人与肾阳虚患者的甲状腺轴功能对比观察. 中西结合杂志 2 (1) : 9, 1982

（上接第135页）

Crataegus pinnatifida var. major。学名后可附加药用部分名，如山楂为果实，可写成 *Crataegus pinnatifida. Fructus* 但正规的药材拉丁名通常由药用部分名加植物的属名加/或种名的第二格 (*genitive*) 组成的。例如山楂 *Fructus Crataegi*, 厚朴 *Cortex Magnoliae Officinalis*, 款冬花 *Flos Farfarae*。凡是中国药典 1977 年版收载的药材，都可按照该书所载的药材中文名和拉丁名称书写，但药材样品须按照药典进行检验，证明符合规定。

The results of study have shown that in patients with liver Yin Xu, the blood zinc level averaged 7.9 $\mu\text{g/g}$, significantly lower than the control value of 31.09 $\mu\text{g/g}$ ($p < 0.01$). The blood copper level of these patients averaged 3.99 $\mu\text{g/g}$, which showed no significant difference compared with the value of the control group (3.07 $\mu\text{g/g}$, $p > 0.05$). In patients with spleen Qi Xu, the blood level of zinc was 13.95 $\mu\text{g/g}$, which was comparatively lower than the control group (31.09 $\mu\text{g/g}$), but higher than the liver Yin Xu group ($p < 0.01$). However, the blood level of copper averaged 7.18 $\mu\text{g/g}$, which was significantly higher than the control group (3.07 $\mu\text{g/g}$, $p < 0.01$). In the Shi Zheng group, the blood levels of zinc and copper averaged respectively 22.65 $\mu\text{g/g}$ and 3.84 $\mu\text{g/g}$, which showed no statistical difference compared with the control group ($p > 0.05$). The results obtained have shown that in patients with chronic liver diseases in groups of liver Yin Xu and spleen Qi Xu, there was marked variation in blood levels of zinc and copper, whereas there was no change in patients with Shi Zheng.

(Original article on page 145)

A Preliminary Observation of Functions of Hypothalamus-Pituitary-Gonad Axis in Patients with Deficiency of Shen Yang (DSYa) and Male Elders

Wang Wenjian (王文健), Shen Ziyin (沈自尹), et al

Visceral Manifestation Laboratory, Hua Shan Hospital, Shanghai First Medical College, Shanghai

The concentrations of serum testosterone (T), estradiol (E₂) and luteinizing hormone (LH) were measured in 10 normal adults averaging 39 years old, 16 healthy elders averaging 68 years old, 10 patients with the symptom complex of deficiency of Shen Yang (腎陽虛, DSYa, the deficiency of the vital function of kidney according to TCM) averaging 39 years old, and 11 patients with disturbance of sexual behaviour (DSB) averaging 36 years old. The changes of serum LH after the injection of luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) were also examined.

All the subjects were males.

There were no statistical differences in gonadal hormone levels between the patients with DSB and the normal adults.

The serum E₂ and basal LH levels were significantly higher in the patients with DSYa than those in the normal adults. The responses of pituitary LH to exogenous LRH were delayed in 5 of the 10 patients with DSYa while all the reactions were normal in the controls. The results showed that there existed defects in the gonadal axis, particularly in hypothalamus, in the patients with DSYa, which provided a scientific basis for the theory of "shen (kidney) dominating generation" according to TCM.

The serum T was lower but the serum LH was higher significantly in the elders than those in the normal adults. The responses of pituitary LH to exogenous LRH were delayed in 6 of the 10 elders. The results suggested that there was a general but moderate declining function of hypothalamus-pituitary-gonad axis in the elders.

The changes of hypothalamus-pituitary-gonad axis were quite similar in the elders and in the patients with DSYa. This suggested that one of the essentials of the symptom complex of DSYa was an indication of the premature senility of male gonadal function.

(Original article on page 149)

Massive Infusion with Chinese Herbal Preparations — A Preliminary Clinical and Experimental Study of "Fluid-replacing" and "Yin-restoring" Injections

Tian Lingqun (田令群), et al

Chongqing Institute of Traditional Chinese Medicine, Chongqing

In the practice of Chinese medicinal herbal therapy for medical emergencies, the availability of medicinal herbal preparations for massive intravenous infusion is imperative for research work in question to be exhaustively and perseveringly carried out. To meet this practical challenge, we have devoted ourselves to the development of "Fluid-replacing" and "Yin-restoring" injections ever since 1979. After the clinical application of 324 cases (223 cases were given intravenously either injectio "Fluid-replacing" or injectio "Yin-restoring", and 101 cases were given 5% glucose saline, 5-10% glucose solution, or Ringer's solution, serving as the control group) and the experimental study of the pharmacological action, chemistry, incompatibility, and standardization of the drugs in question, the following conclusions were arrived at:

1. Clinical assessment of "Fluid-replacing" and "Yin-restoring" injections: Preliminary observations have shown the following similarities between the trial and control groups: (1) Both are safe and have no side effects. There is no appreciable difference between the trial group and control group in temperature, respiration, pulse, blood pressure, peripheral blood picture, urinalysis, renal and hepatic functions, blood glucose, electrolytes, carbon dioxide combining power, and electrocardiograph before and after administration. (2) Both preparations are compatible with many other drugs. The characteristic dissimilarities manifested by the massive infusion of herbal solutions are that: (1) it shows marked improvement of microcirculation; (2) it contains not only glucose and sodium chloride, but also many organic substances such as fructose, sucrose, galactose, steroid saponins, as well as elements such as K, Na, Ca, Mg, Al, Ag, Cu, Fe, Pb, Si, etc.; and (3) it has certain beneficial influence on humoral immunity.

2. Pharmacologic experiments have shown that the "Fluid-replacing" injection has extremely prominent anti-inflammatory action and improves permeability of capillaries, while the "Yin-restoring" injection has a rather speedy antipyretic action.

3. The preparation contains the same constituents as the ancient prescription "Fluid-replacing decoction", differing only in the dosage of individual components. It can be administered intravenously to replenish Yin fluids. It contains not only water and inorganic salt, but also a number of sugars, steroid saponins, and trace elements. These constituents probably exert actions equivalent to what is known in traditional Chinese medicine as "Yin-saving" and "Fluid-preserving". It seems justifiable to say that the new preparations, "Fluid-replacing" and "Yin-restoring" injections, are handy in administration and reliable in therapeutic efficacy, and therefore represent a fruitful attempt at improving the management of medical emergencies with TCM therapy.

(Original article on page 153)