

## • 实验研究 •

# 生地对家兔糖皮质激素受抑模型的实验研究

上海医科大学华山医院脏象研究室 查良伦 沈自尹 张晓峰\* 张 萍 施凤英

上海市心血管病研究所病理室 黄士通 费绍华

**内容提要** 本文研究中药生地和糖皮质激素联合应用对家兔脑垂体和肾上腺皮质功能和形态的影响。家兔单用地塞米松时，血浆皮质酮浓度明显低于基数值( $P < 0.001$ )；生地与地塞米松合用 2、4、6 周时，皮质酮浓度逐渐上升，用药 4 周与 2 周比较及 6 周与 4 周比较，皮质酮水平均有显著升高， $P$  值分别  $< 0.001$  及  $0.01$ 。病理学观察亦显示两药联合使用，对兔的垂体和肾上腺皮质形态学未见明显改变。结果提示中药生地能减轻由糖皮质激素对兔垂体—肾上腺皮质系统功能和形态的影响。

文献公认，长期服用糖类皮质激素可导致下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴功能低下。作者曾于 1964 年报道人体长期应用糖皮质激素后对上述内分泌系统的功能和形态的影响<sup>(1)</sup>。采用适当措施来减少或消除激素的这些副作用，对临床实践具有指导意义和应用价值。我们以往在动物实验中曾运用中西医结合方法，观察到滋阴中药能拮抗短程糖皮质激素的反馈抑制作用<sup>(2)</sup>。本文采用滋阴中药生地，从功能和形态学两方面来探讨对家兔较长期应用糖皮质激素的影响。

## 材料和方法

一、实验动物：家兔 18 只，体重 2.0~2.7kg，其中雄性 10 只，雌性 8 只（包括正常兔 3 只、单用地塞米松兔 2 只、生地加地塞米松兔 13 只），喂以麸皮玉米饲料。

二、中药生地及激素用量：中药生地的剂量，根据临床标准体重 50kg 的患者常用量为 30g/日计，折算成兔每日每公斤体重为临床剂量的 5 倍，煎成浓汁，喂以 1 ml/kg。地塞米松用量为 0.75mg/片，研碎后加蒸馏水 15ml，喂兔量为 1 ml/kg。

三、实验方法：喂药前，于上午 8 时以大号脚皮针取兔耳静脉血（血液任其由细塑料管滴出），肝素抗凝，即刻分离血浆，以改良的荧光法于日立荧光分光光度仪测定血浆皮质酮浓度作为基数值，次日下午 5 时灌注地塞米松 1 ml/kg 体重，连续 2 天，第 3 天上午 8 时再取兔耳血测定血浆皮质酮的地塞米松抑制值。抑制试验 1 周后开始生地与地塞米松同时喂食，先将药物拌于约 5g 饲料中，待兔全部吃完混合饲料

后（约 2 小时），再喂食普通饲料，以保证药物全部进入兔体内，如此连续喂药，每间隔 2 周取兔耳血 1 次，共 3 次，测定血浆皮质酮浓度，并分别于 4~10 周处死动物，取脑垂体及双侧肾上腺作病理形态学观察。实验过程中第 4 及 6 周时各有 2 只兔死亡。

14 只家兔的脑垂体和肾上腺均进行了病理检查，包括正常对照兔 3 只，单用地塞米松兔 2 只，生地加地塞米松兔 9 只，其中 4 周者 2 只，6 周及 8 周各 3 只，10 周 1 只。气栓法处死动物后，立即解剖取出脑垂体和肾上腺，组织块以 10% 福尔马林液固定，常规作石蜡切片，HE 染色，脑垂体尚作了 PAS、Masson 和 MAB 染色。

## 结 果

### 一、肾上腺皮质功能测定

13 只家兔的血浆皮质酮基数值，以及地塞米松抑制值和分别喂食生地加地塞米松 2 周、4 周和 6 周的皮质酮浓度的测定结果，见附表。

**附表** 不同喂药时间中药生地对家兔地塞米松抑制作用的自身对照比较

| 喂药时间 | 动物数 | 血浆皮质酮浓度 $M \pm SE (\mu g/100ml)$ |                        |                                    | 保护率 (%) |
|------|-----|----------------------------------|------------------------|------------------------------------|---------|
|      |     | 基 数                              | 地塞米松抑制                 | 生地+地塞米松                            |         |
| 2 周  | 13  | $8.63 \pm 0.46$                  | $2.49 \pm 0.27 \Delta$ | $4.02 \pm 0.20 \Delta \Delta$      | 46.2    |
| 4 周  | 11  | $8.62 \pm 0.38$                  | $2.60 \pm 0.30 \Delta$ | $5.73 \pm 0.27 \Delta \Delta^*$    | 66.4    |
| 6 周  | 9   | $8.86 \pm 0.38$                  | $2.77 \pm 0.33 \Delta$ | $6.78 \pm 0.21 \Delta \Delta^{**}$ | 76.6    |

注： $\Delta$ 地塞米松抑制值与基数值之比， $P < 0.001$ ； $\Delta \Delta$ 生地加地塞米松合用与地塞米松抑制值比， $P < 0.001$ ；\*生地加地塞米松合用 4 周与 2 周之比， $P < 0.001$ ；\*\*生地加地塞米松合用 6 周与 4 周之比， $P < 0.01$

附表显示家兔灌注地塞米松后, 血浆皮质酮浓度受明显抑制, 经统计学  $t$  检验, 与基数值相比,  $P < 0.001$ ; 生地与地塞米松同时喂食, 于 2、4、6 周时, 皮质酮浓度较地塞米松抑制值均有逐渐明显上升,  $P$  值均  $< 0.001$ ; 喂食 4 周与 2 周之比及 6 周与 4 周之比, 皮质酮均有显著升高,  $P$  值分别  $< 0.001$  及  $< 0.01$ 。生地与地塞米松联合应用 2、4、6 周, 对兔肾上腺皮质的保护率 (以 2、4、6 周时血浆皮质酮之值与基数值之比表示) 随喂药时间的延长而渐次增加。

## 二、病理形态学观察

1. 脑垂体: 正常家兔的脑垂体前叶嗜酸性、嗜碱性和嫌色细胞均未见异常, 部分嗜碱性细胞胞浆染色较淡或出现小空泡; 单用地塞米松 6 周兔的嗜碱性细胞肿胀, 胞浆均质化, 胞核模糊或消失 (图 1); 生地加地塞米松不同时间喂药家兔的脑垂体前叶各种细胞成份均与正常相仿, 嗜碱性细胞在前叶与后叶相邻处成片排列, 细胞大小和形态正常 (图 2), 少数嗜碱性细胞的胞浆染色较淡或出现小空泡。

2. 肾上腺: 正常兔的肾上腺皮质束状带和网状带细胞内充满脂质, 束状带细胞内的脂滴一般较大, 网状带细胞内的脂滴小而数量多; 单用地塞米松兔的肾上腺皮质变薄, 束状带细胞体积缩小, 细胞内脂滴含量减少 (图 3); 生地与地塞米松合用于不同时间喂食家兔, 各例肾上腺皮质均未见萎缩现象, 束状带与网状带细胞的厚度与正常相仿。喂药 4 周时, 肾上腺皮质厚度正常, 但束状带和网状带细胞含脂质偏少, 以小脂滴为主; 喂药 6 周以上, 肾上腺皮质细胞脂质含量丰富, 束状带细胞内脂滴增大 (图 4)。在 1 只喂药 8 周的兔中, 肾上腺小球带、束状带和网状带细胞内均充满脂滴, 网状带内脂滴尤为丰富, 细胞呈团块状分布, 胞体增大, 并因充满脂滴而呈透亮型细胞; 1 只喂药 10 周的兔中, 肾上腺皮质三带内充满脂滴, 大小脂滴均较丰富, 尤以大脂滴的形式更为多见。

## 讨 论

我们以往在临床和动物实验中均证实补肾中药能拮抗短程糖皮质激素对肾上腺皮质的抑制作用。理论

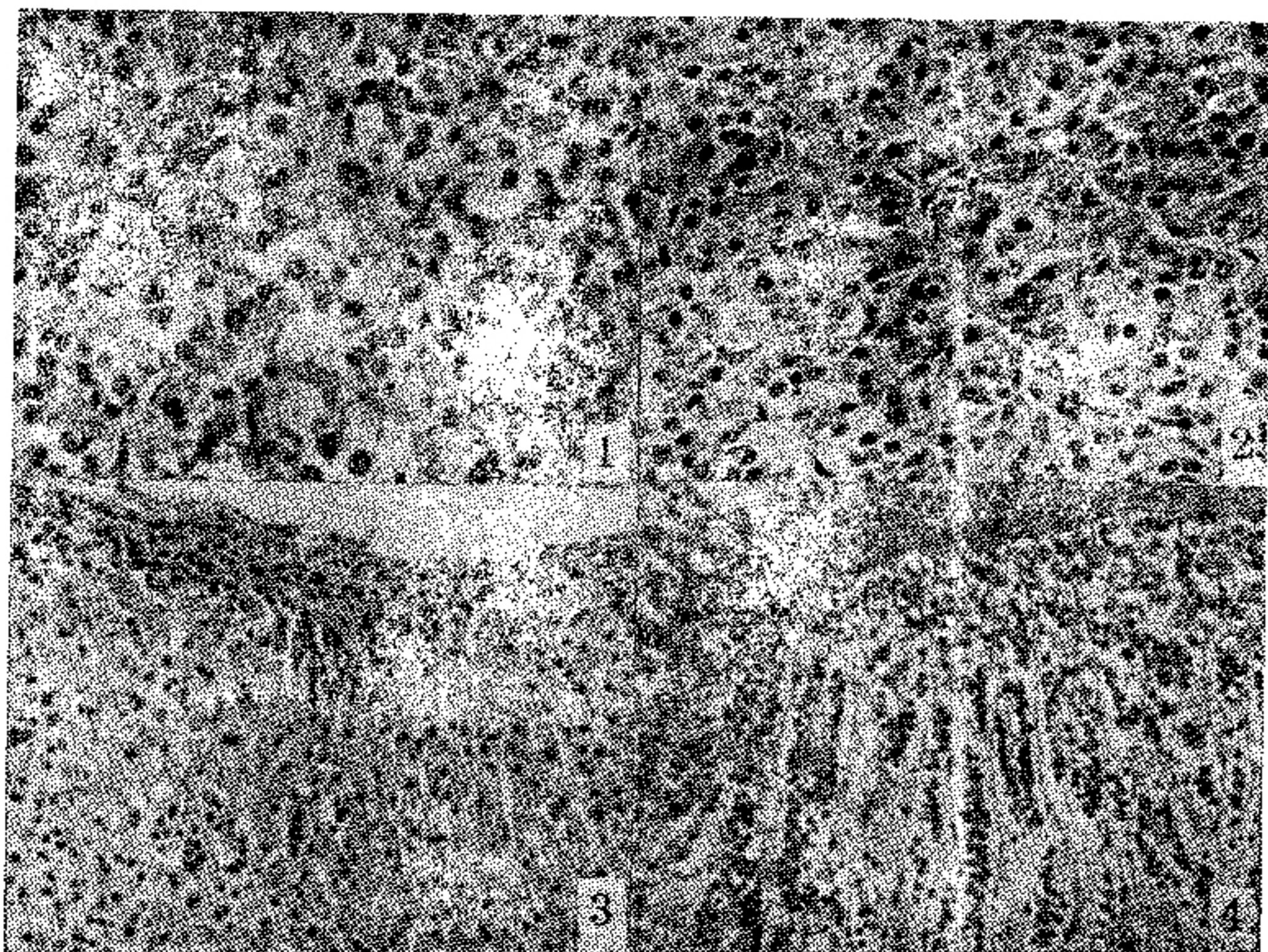


图 1 兔喂以地塞米松 6 周, 垂体前叶嗜碱性细胞肿胀, 胞质均质化。HE  $\times 400$ 。图 2 兔喂以生地+地塞米松 6 周, 垂体前叶嗜碱性细胞成片分布, 其大小和形态正常。HE  $\times 250$ 。图 3 兔喂以地塞米松 6 周, 肾上腺皮质变薄, 束状带细胞内缺少脂质。HE  $\times 160$ 。图 4 兔喂以生地和地塞米松 6 周以上, 肾上腺皮质束状带内脂质含量丰富。HE  $\times 160$



上,大剂量外源性糖皮质激素抑制肾上腺皮质醇的分泌至少达50%以上<sup>(3)</sup>;Krieger等认为糖皮质激素对内源性类固醇和ACTH分泌可产生较大的抑制<sup>(4)</sup>;动物使用较大剂量皮质激素可抑制垂体分泌ACTH,导致皮质两层内带的萎缩<sup>(5)</sup>。因此,长期应用皮质激素势必引起脑垂体—肾上腺皮质轴的功能和形态变化,此为临床上许多疾病激素治疗中最棘手的问题之一。多年来我们一直在寻求运用中西医结合的方法,以期减少或消除应用激素引起的此种不良后果。本文对家兔采用滋阴中药生地与地塞米松联合喂食,从血浆皮质酮浓度的测定中,观察到分别喂食2、4、6周后,皮质酮水平逐渐上升,与地塞米松抑制值比较,均有明显升高,显示肾上腺皮质功能的逐渐恢复与喂药时间呈正比关系,在喂药6周后,生地对皮质功能的保护率可达80%左右。

Axelrod报道服用强的松10mg/日,血中皮质醇浓度下降,停药48小时,功能未能恢复正常<sup>(6)</sup>。本实验中,家兔喂地塞米松及滋阴中药生地,表现生地对抗地塞米松抑制皮质功能的作用在喂药2周时已开始显示出来,表明中药生地能部分拮抗动物较长期使用糖皮质激素所引起的垂体—肾上腺皮质功能低下。

我们曾在豚鼠实验中,发现动物应用糖皮质激素后,部分豚鼠的脑垂体前叶嗜碱性细胞肿胀,胞浆均质化,出现早期Crook's细胞的变化;在服用皮质激素2个月左右的尸检中发现,垂体嗜碱性细胞玻璃样变,形成典型的Crook's细胞。本实验对兔脑垂体和肾上腺的形态观察中,发现同时喂以生地和地塞米松4~10周,脑垂体前叶各种细胞的组织学均未见明显异常,嗜碱性细胞的形态与正常对照组相仿,提示生地与地塞米松合用,有防止嗜碱性细胞发生变性的作用。生地和地塞米松合用后,实验动物的肾上腺皮质均未见萎缩现象,束状带和网状带细胞的厚度及其所含脂质的

数量均与正常对照组相仿,且随喂药时间的延长,肾上腺皮质细胞的脂质含量逐渐增多,尤其在喂药8~10周的动物,肾上腺皮质的束状带,甚至皮质所有三个带内均含有丰富的脂质。此种形态改变与本实验中动物随喂药时间的延长,肾上腺皮质功能的逐渐恢复相一致,而与我们在较长期喂以皮质激素的豚鼠实验及服用皮质激素2月左右的人体尸检材料中所观察到的肾上腺皮质变薄、束状带细胞内脂质含量减少有所不同,因而提示生地与皮质激素较长期合用,可防止由激素所引起的肾上腺皮质萎缩的作用。

综上所述,动物在较长期使用糖皮质激素的同时,加用滋阴中药生地,提示可防止激素单独使用时出现的垂体—肾上腺皮质轴功能和形态方面的变化,使垂体—肾上腺皮质轴的调节处于相对正常的动态平衡,此为临床上许多疾病采用较长期激素治疗中,提供一种中西医结合,既保证激素发挥治疗作用,又能拮抗激素副反应的治疗措施。

### 参 考 文 献

1. 查良伦. 长期糖皮质激素治疗中垂体—肾上腺皮质的功能和形态变化. 中华内科杂志 1964; 12:1007.
2. 陈锐群, 等. 滋阴泻火药粗提物对糖皮质激素作用的影响. 上海中医药杂志 1984; 7:46.
3. Sindler BH, et al. The superiority of metyrapone test versus the high-dose dexamethasone test in differential diagnosis of Cushing's syndrome. Am J Med 1983; 74:657.
4. Krieger DT, et al. The nature of the circadian periodicity and suppressibility of immunoreactive ACTH levels in Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39:46.
5. 佳木斯医学院《组织学》翻译小组. 组织学. 第一版. 北京: 科学出版社, 1984:530—544.
6. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine 1976; 55:39.

## 1988年“血瘀证研究会议”征文通知

中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会、中国中医研究院西苑医院, 将于1988年10月在京召开“血瘀证研究学术会议”。会议进一步讨论制定血瘀证诊断标准, 交流血瘀证理论、临床及实验研究工作。欲参加会议者, 请将论文于1988年4月底前寄北京西苑医院内中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会王怡收。论文要求文字清楚, 5000字左右, 并附1000字以内中、英或日文摘要各2份及单位介绍信, 请写清楚作者单位及通讯地址。凡在全国性会议或公开刊物发表过的论文不再录取。请自留底稿, 论文不退。录取通知将在1988年5~6月发出。

(中国中西医结合研究会活血化瘀专业委员会)

## Observation of Nailfold Microcirculation and TCM-WM

### Treatment in Schizophrenia Patients

Tu Junjie(涂俊杰), Xie Yong(谢勇)\*, Wang Yuguan(王毓灌)\*

*Jiangxi Research Institute of TCM, Jiangxi Mental Hospital,\* Nanchang*

The analysis of the nailfold microcirculation was made between 120 schizophrenia patients and 100 healthy subjects as control. The shape, width, length, order and clearness of the nailfold capillary loops as well as the speed and status of blood flow of the nailfold microcirculation in 70% of patients were abnormal, being significantly higher than 30% of control. 50% of the patients showed features of blood stasis in the tips of the capillary loops. The patients were randomly divided into two groups. 60 patients in group I were treated with drugs of "promoting the blood circulation and relieving the stasis" (PBCRS), such as *Salvia miltiorrhiza*, *Sparganii stoloniferum*, *Citrus aurantii immaturalis*, *Rheum palmatum*. The effective rate in group I was 45%. 60 patients in group II were treated with both the drugs of PBCRS and anti-schizophrenia Western medicine. The effective rate in group II was 75%, significantly higher than that of group I, showing that there existed synergism between these two kinds of drugs. In addition, the changes of the clinical manifestation with that of the nailfold microcirculation before and after treatment in 40 schizophrenia patients were compared, and found that the improvement of the clinical manifestation was parallel to that of the nailfold microcirculation.

(Original article on page 93)

## Experimental Studies of *Rehmannia glutinosa* on Pituitary and Adrenal Cortex in Glucocorticoid Inhibition Model of Rabbits

Zha Lianglun(查良伦), et al.

*Huashan Hospital, Shanghai Medical University and  
Institute of Cardiovascular Disease, Shanghai*

Effect on the function and morphology of the pituitary and adrenal cortex in rabbits by combined use of *Rehmannia glutinosa* and glucocorticoid was studied. It was found that during the treatment of dexamethasone alone, mean levels of the plasma corticosterone in 13 rabbits were obviously lower than that of the mean basic concentration ( $P < 0.001$ ). Afterwards, these rabbits were treated by combined therapy of *Rehmannia* and dexamethasone for 2, 4, 6 weeks respectively, the concentration of plasma corticosterone was gradually raised and it was close to the normal level at the 6th week. The result showed obvious statistical significance when it was compared with the inhibited levels caused by the dexamethasone. Combinative use of *Rehmannia* and dexamethasone in experimental animal showed no marked change of morphology of the pituitary and the adrenal cortex, and it was different from using dexamethasone alone. This result indicated that *Rehmannia* could keep the therapeutical effect of glucocorticoid, but relieve the side-effects of both functional and morphological changes in pituitary and adrenal cortex caused by glucocorticoid.

(Original article on page 95)

## Electro-Acupuncture at "Zusanli" for Preventing Dexamethasone-Induced Atrophy of Adrenal Cortex in Rabbits

Wu Weikang(吴伟康), Hou Can(侯灿)

*Dept. of Pathophysiology, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou*

The possibility of electro-acupuncture at Zusanli(S36) for preventing the dexamethasone-induced atrophy of adrenal cortex in rabbits was investigated. Results: (1) Relative weight of adrenal gland (mg/100g body weight,  $\bar{x} \pm SD$ ): Dexamethasone with electro-acupuncture group (DEAG)  $11.88 \pm 1.29$ , dexamethasone group (DG)  $8.09 \pm 0.90$ , difference between DEAG and DG was significant ( $P < 0.05$ ). (2) Density of nuclei in three zones of adrenal cortex (number of nuclei/ $50 \times 50 \mu m$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ): (a) Zona glomerulosa: DEAG  $17.25 \pm 0.85$ , DG  $16.88 \pm 0.79$  ( $P > 0.05$ ). (b) Zona fasciculata: DEAG  $12.96 \pm 0.46$ , DG  $18.29 \pm 0.76$ , difference between DEAG and DG was highly significant ( $P < 0.01$ ). (c) Zona reticularis: DEAG  $14.99 \pm 0.78$ , DG  $19.49 \pm 0.82$ , difference between DEAG and DG was also highly significant ( $P < 0.01$ ). (3) The area of nuclei of zona fasciculata ( $\mu m^2$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ): DEAG  $27.25 \pm 0.79$ , DG  $20.50 \pm 0.90$ , ( $P < 0.01$ ). The above-mentioned results suggest that electro-acupuncture at Zusanli could significantly prevent the dexamethasone-induced atrophy of adrenal cortex in rabbits.

(Original article on page 98)