

实验研究

助阳中药对正常大鼠甲状腺激素代谢的影响
及进退法用药的探索

上海市内分泌研究所

陈名道 邱安莹 陈家伦 唐金凤 李凤英 陈淑菁 陈梦月

内容提要 较大剂量的助阳益气中药党参、黄芪、仙灵脾、附子、肉桂、肉苁蓉对正常大鼠有不利影响：自然增重减慢 ($P < 0.01$)，血清 T_3 下降 ($P < 0.05$)， rT_3 及 TRH 升高 ($P < 0.01$)，TSH 有上升趋势。这些变化可能是中药影响甲状腺激素外周代谢的结果。可用进退给药法加以避免。提出：无虚之机体一般不宜用大量助阳药，若要用可试用进退法。

在我们对助阳药的研究中，曾发现附子、肉桂、仙灵脾、肉苁蓉 4 味药同用或加党参、黄芪可使大剂量皮质素及低甲阳虚造型动物症状减轻，抵抗力增强^[1, 2]，但却使正常小鼠御寒能力下降^[1]，正常大鼠血清 T_3 减少而 TRH 释放增多^[2]，可能是助阳药用量大，对无阳虚的正常动物所起的破坏生理平衡的效应。中医有进退法用药以减轻药物副作用并使受治者可耐受大剂量药物的记载^[3, 4]。本文拟进一步观察助阳药对正常大鼠甲状腺激素代谢的影响，并探讨实验动物用进退法给药对提高其耐受性的效果。

材料和方法

一、助阳药：党参 黄芪 仙灵脾 附子 肉桂 和肉苁蓉各 100g，水煎 1 小时，将药液滤出，药渣加水再煎 1 小时，两次药液浓缩至 300ml，置 4°C 保存，每毫升含生药 2.0g。

二、动物分组：Wistar 雌性大鼠，体重 150 ~ 250g，随机分成 4 组：(1) 对照组：每日灌生理盐水 0.6ml；(2) 全量组：每日灌助阳药 0.6ml (含生药 1.2g)，共 4 周，总量 33.6g；(3) 半量组：每日灌助阳药 0.3ml (含生药 0.6g) 共 4 周，总量 16.8g；(4) 变量组：灌药量按表 1 进退办法波动式递增，4 周总药量也为 33.6g，与全量组相同。

三、观察指标及测定方法：观察各组动物的一般状况，称体重，并于 4 周后将所有动物断头处死，收集颈干血，分离血清，用本所的放射免疫法测 TRH、 T_3 、 T_4 及 rT_3 ，TSH 测定采用美国 NIADDK 提供的专测大鼠 TSH (r-TSH) 的试剂，r-TSH-I-8 作¹²⁵碘

表 1 进退法灌药顺序

周	日	每日灌药量(ml)	阶段用药量(g)
第 1 周	前 3 天	0.3	1.8
	后 4 天	0.6	4.8
第 2 周	前 3 天	0.4	2.4
	后 4 天	0.7	5.6
第 3 周	前 3 天	0.5	3.0
	后 4 天	0.75	6.0
第 4 周	前 3 天	0.6	3.6
	后 4 天	0.8	6.4
总 量			33.6

标记抗原，抗血清为兔抗 rTSH-S-5，标准为 r-TSH-RP-2。

结 果

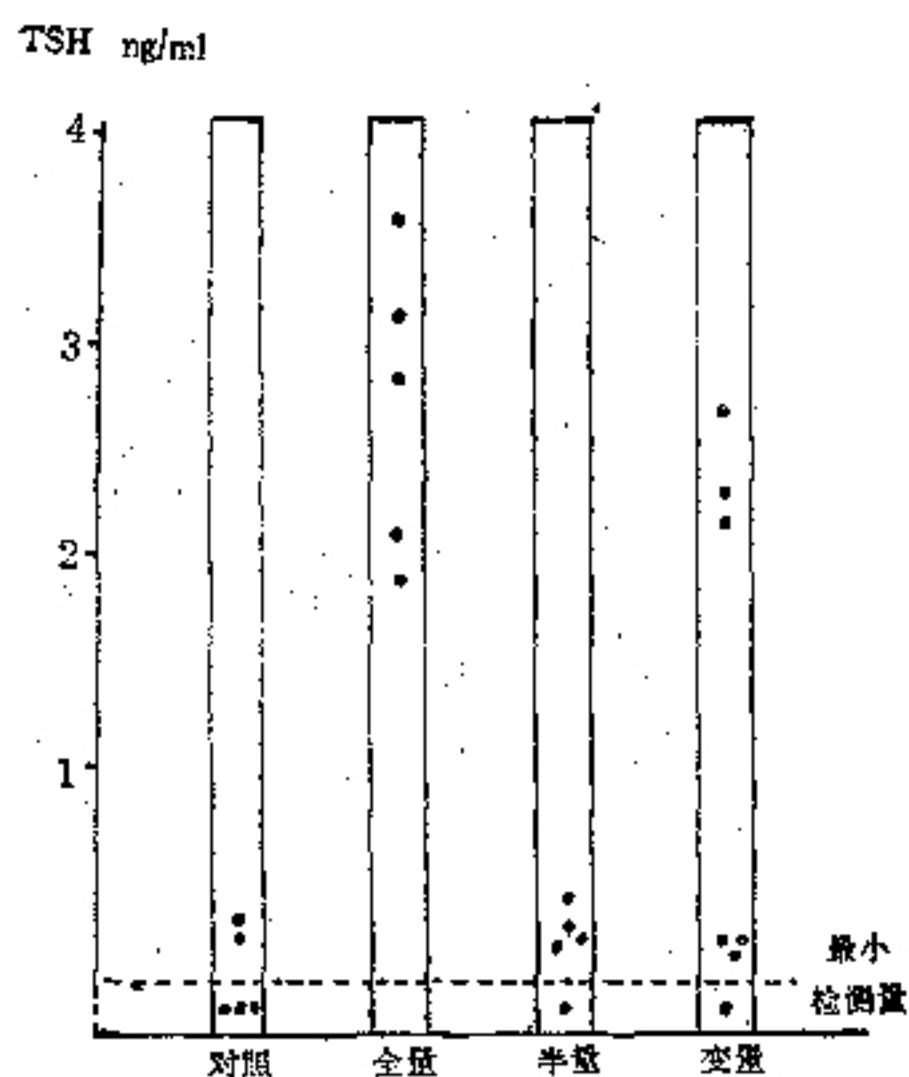
一、动物的一般状况及体重：与对照组相比，用全量药的动物在开始阶段比较活跃，大便次数增多，半量及变量组未见上述现象。在 4 周后大鼠增重情况分别为：对照组 ($n=5$)：38.4±14.1g ($M \pm SD$ ，下同)；全量组 ($n=5$)：18.0±11.4g；半量组 ($n=7$)：47.9±18.4g；变量组 ($n=8$)：32.2±8.9g。与对照组相比，半量组增重较多，但未达显著程度，而全量组增重则显著为少 ($P < 0.01$)。

二、血清激素的变化：由表 2 可见，与对照组相比，半量组未见有明显的激素变化，全量组则血清 T_3 下降， rT_3 及 TRH 升高，而改用进退变量法后，尽管总量并未改变，这些激素浓度已与对照组无显著差

表2 助阳药对血清 T_3 、 T_4 、 rT_3 及 TRH 的影响 ($M \pm SD$)

组别	例数	T_3 (ng/ml)	T_4 (μ g/dl)	rT_3 (ng/dl)	TRH (pg/ml)
对照	5	0.64 ± 0.13	6.8 ± 1.3	30.3 ± 12.8	45.3 ± 29.3
全量	6	$0.46 \pm 0.09^*$	6.6 ± 1.5	$55.1 \pm 6.3^{**}$	$96.4 \pm 13.3^{**}$
半量	7	0.62 ± 0.09	7.2 ± 1.4	29.9 ± 8.0	$48.9 \pm 37.4\Delta$
变量	8	0.63 ± 0.07	7.1 ± 1.3	34.5 ± 11.8	$37.5 \pm 17.7\Delta\Delta$

注: 与对照组相比 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, $\Delta n = 5$, $\Delta\Delta n = 6$



附图 助阳药的不同剂量与用法对正常大鼠血清 TSH 的影响

别。由附图可见, 正常大鼠血清 TSH 不能测知或很低 ($< 1 \text{ ng/ml}$), 与文献报告一致⁽⁵⁾; 全量组明显增高, 范围在 $1.8 \sim 3.6 \text{ ng/ml}$; 半量组与对照组无显著差别; 变量组较对照组明显为高, 但与全量相比已呈下降趋势。

讨 论

《内经》曰, “实则泻之, 虚则补之”, 无阳虚之体用大量助阳药并无益处。60 年代初本课题组在用助阳药治疗因注射皮质素而致虚损状态的小鼠时, 发现健康小鼠用药后御寒能力反而降低⁽¹⁾。近年在以助阳益气中药治疗甲状腺切除后大鼠的低甲状腺状态时, 健康对照组用药后血清 T_3 浓度显著下降, TRH 释放增多⁽²⁾。本文结果进一步证明对于无虚的动物, 较大剂量的助阳药对机体确有不影响, 表现为开始时的多动, 自然增重减少, 有高度生物活性的 T_3 下降,

无生物活性的 rT_3 升高, TSH 及 TRH 释放增多, 这些都说明无虚不宜大补, 否则会适得其反。

助阳药对甲状腺激素的影响甚值得注意。对于甲减阳虚患者, 助阳药确能改善临床症状, 并升高 T_3 , 尤其是游离 T_3 (FT_3) 的血清浓度^(6, 7)。动物实验也证明助阳药可使甲减动物 T_4 升高, 同时使很高的血清 TRH 水平显著下降。而对正常动物, 本组曾观察到助阳益气中药使 T_3 下降, TRH 升高, 此次进一步证实 T_3 的下降伴有 rT_3 的升高。所以助阳药对甲状腺激素的影响似和机体本身的状态密切相关; 对有阳虚者, 助阳药似能提高活性甲状腺激素的浓度; 而对无虚者, 较大剂量的助阳药反而抑制了 T_3 的生成, 同时使 rT_3 得以增高。

甲状腺激素在生化生理上的一个重要特点为激素效应的强弱除了和腺体分泌的激素量有关外, 还取决于分泌出的激素 (主要为 T_4) 在外周的代谢, 因 T_4 在不同位置上的脱碘可形成活性更强的 T_3 (5' 位脱碘) 或无生物效应的 rT_3 (5 位脱碘), 这一外周转变途径可视为甲状腺激素效应上的一个关键性的调节点⁽⁸⁾。助阳药可能对 T_4 的这种代谢途径起调节作用, 即根据机体的不同状态——阳虚或无虚而起不同的调节, 从而使 T_4 转化成 T_3 及 rT_3 的比例发生变化。 rT_3 的升高及 T_3 的下降在临床上多见于各种慢性疾病, 称为低 T_3 综合征。本文正常动物使用大量助阳药后 rT_3 的升高是否为机体对过多助阳药的代偿性适应反应或有其他意义尚有待进一步探讨。

本文探讨的另一个问题为较大剂量助阳药既对正常动物有不利影响, 那末是否可以通过对用药方法的调节使这种影响得以减轻甚或避免之? 查中医治法在文献中有进退法的记载。明·喻嘉言曾用进退黄连汤治伤寒, 求之于中, 握枢而运, 以渐透于上下, 俟其营气前通, 卫气前通, 而为进退。并曰: “有权有衡则关门时开时阖, 有权无衡则关门有阖无开”⁽⁹⁾。这里的进退及权衡指上下、表里、脏腑之间的互补调节。清·顾金寿在《吴门治验录》中将喻氏进退法移步换形, 随机应变, 引伸至药物的运用上。他成功地治愈 1 例肠红气梗之症, 该患者曾服药数十年, 温、凉、攻、补法无不用尽, 均不见转机。顾金寿治此患者以气血两调、疏补兼施之法, 将党参、陈皮进退加量, 当归、熟地时用时停, 用至 40 剂, 居然积症痊愈。故认为: “虚证不求急救, 立志缓图, 察其情形, 推其脉理, 或补母以求其本, 或升降以调其中, 或进退以观其变, 终于幸收全功, 数年不发”⁽⁴⁾。邝安堃在治疗发热患者时, 循金元四大家的李东垣脾胃论学说, 以甘温治大

热,随机调整药物剂量,可将党参、黄芪用量加大到各 90g 之多,以预防发热,并遵循进退法用药步骤,在处理发热上取得明显疗效⁽⁹⁾。

以上经验提示,进退法在应用时允许采用超常的大剂量药物,推想在正常机体需要进补时也可避免药物的副作用。本文的动物实验证明了此种疗法确有其优越性,在相同总剂量下,进退法既避免了动物自然增重受到的抑制,又避免了整体动物在开始用药时的不适应状态,同时使甲状腺素外周代谢的异常变化也免于发生。

(本文部分生化测试,承金静芬、张美云、周建中同志协助,特此致谢)

参 考 文 献

1. 邱安堃,等。某些助阳药对于大剂量皮质素所致耗竭现象的影响。中华内科杂志 1963; 11: 113。
2. 邱安堃,等。助阳、清热养阴中药对实验性低甲及高甲大鼠血清 TRH、 T_3 、 T_4 的影响。中西医结合杂志 1987; 7(11):

674。

3. 万友生,等。校注喻嘉言医学三书。南昌:江西人民出版社,1984:611—614。
4. 顾金寿。吴门治验录。澄怀堂藏版。道光乙酉年秋:9—15。
5. William J, et al. The pituitary TSH response to TRH is inversely related to the plasma TSH concentration and directly related to the pituitary TSH content during hypothyroidism in the rat. Acta Endocrinologica (Copenh) 1987; 114: 27。
6. 邱安堃,等。中医辨证论治对原发性甲状腺功能减退症的疗效及作用机理初步探讨。中西医结合杂志 1983; 8(6): 343。
7. 邱安堃,等。原发性甲状腺功能减退症的中西药治疗与疗效观察。中西医结合杂志 1988; 8(2): 74。
8. Utiger KD. The thyroid: physiology, hyperthyroidism, hypothyroidism, and the painful thyroid. In Felig H, et al, ed: Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. McGraw-Hill Book Company, 1986: 403-404。
9. 邱安堃。我是怎样走上中西医结合道路的(二)。中西医结合杂志 1984; 4(7): 439。

匍行性角膜溃疡 212 例疗效观察

湖南津市市中医院眼科 冯茉莉

我们于 1982~1986 年用中西医结合治疗匍行性角膜溃疡 212 例(216 眼),现报告如下。

临床资料 本组 212 例中,男 126 例,女 86 例。年龄:1~92 岁,其中 31~60 岁 131 例,占 61.7%。农民 174 例,占 82.1%。右眼 126 眼,左眼 90 眼。208 例为单眼发病,4 例为双眼发病。以上病例皆有眼剧痛、畏光流泪、视力下降等症状,角膜染色均为阳性,前房有积脓。

治疗方法 一、辨证论治:(1)风热型(96 例):为本病早期,除临床表现外,舌红,苔薄白,脉浮数。治宜祛风清热,以羌活胜风汤合四顺清凉饮加减:羌活、荆芥各 6g,防风、桔梗、柴胡、木贼、龙胆草、当归各 10g,黄连 8g,黄芪、连翘各 12g。(2)肝胆火炽型(76 例):除眼部症状外,头痛,失眠,口苦,舌红,苔黄,脉弦。治宜泻火解毒,方用龙胆泻肝汤加减:龙胆草、柴胡、栀子、当归、泽泻、黄芩、蒲公英、银花、桑白皮各 10g,生地 15g,甘草 3g。(3)阴虚火旺型(40 例):此型病情后期较多,除临床表现外兼见眼刺痛,头晕,面潮红,舌绛,苔薄白,脉细数。治宜滋阴降火,以知柏地黄汤加减:知母、黄柏、熟地、牡丹皮、茯苓、蔓荆子、柴胡、当归各 10g,黄芪、银花各 12g。以上中药均水煎服,

每日 1 剂。

二、西医疗法:(1)庆大霉素 2 万 u 球结膜下注射,每 2 日 1 次,一般注射 2~3 次,严重者可每日注射 1 次。(2)抗生素眼液点眼(每日点 10 余次),或行眼浴(每日 2 次)。(3)前房积脓超过角膜 1/2 的可进行前房穿刺。(4)1%阿托品扩瞳。

结果 (1)疗效标准:痊愈:症状消失,角膜溃疡愈合,前房积脓消失,视力上升。好转:症状减轻,溃疡面缩小,角膜染色有少许着色,前房积脓消失。无效:症状及体征无改变。(2)结果:痊愈 152 眼(70.4%),好转 46 眼(21.3%),无效 18 眼(8.3%);有效率 91.7%。溃疡愈合最快 3 天,最慢 45 天,一般 7~18 天,前房积脓消失最快 2 天,最慢 12 天,一般 3~10 天。

体会 匍行性角膜溃疡若治不及时,会导致失明,所以贵在早治。我们取中西医之长,以辨证论治为主,必要时进行球结膜下注射、穿刺,取得较好疗效。对后期留下的翳障,可长期服用退翳明目中药,促其沉翳消散,增进视力。本组病例单眼发病者多,男多于女,青壮年发病者多,农民发病率较高,外伤致病的有 111 例(47.8%),故在农村、工厂应积极宣传和防止眼外伤的发生,以预防和减少本病的发生。

Influence of Yang(阳)-Restoring Herb Medicines upon Metabolism of Thyroid Hormone in Normal Rats and an Approach of Forward-Backward Medication Method

Shanghai Institute of Endocrinology, Shanghai

Chen Mingdao (陈名道), Kuang Ankun (邝安焯), Chen Jialun (陈家伦), et al

Large dose of Yang(阳)-restoring herb medicines (*Radix Codonopsis Pileosulae*, *Astragalus membranaceus*, *Radix Aconiti Praeparata*, *Epimedium brevicornum*, *Cortex Cinnamomi* and *Herba Cistanchis*) may exert an unfavorable effect on normal rats, i. e. natural weight gain reduced ($P < 0.01$), serum T_3 decreased ($P < 0.05$), rT_3 , TRH levels raised ($P < 0.01$) and TSH showed a raising tendency. Lower T_3 and higher rT_3 levels may be the effects of Yang-restoring herb medicines on the peripheral metabolism of thyroid hormones, i. e. more thyroxine was degraded to rT_3 with little biological effect and less was transformed to T_3 with strong hormonal effect. This unfavorable effect, however, can be avoided by Forward-Backward method. It was advised that large dose of Yang-restoring herb medicines could not be given to the organisms without symptoms of Yang-deficiency. If it were tried to do so, Forward-Backward method might be recommended.

(Original article on page 93)

Observation on Muscular Glycogen of "Spleen Deficiency" Rats

Treating with Jian Pi Yi Qi Decoction(健脾益气汤)

*Xiong H. (熊海), Zhang Changbo (张澄波), *Wei Beihai (危北海), et al*

Dept. of Electrobiology, Capital Institute of Medicine, Beijing

**Beijing Institute and Hospital of TCM, Beijing*

Beijing Cooperation Group of Research for "Spleen Deficiency", Beijing

The relationship between "Spleen" and muscles was explored by determining the amount of muscular glycogen to indicate the stored energy in muscles. The amount of muscular glycogen in normal rats was 6.34 ± 0.20 mg/g muscles, it was much more than that in Spleen deficiency rats caused by rhubarb (4.27 ± 0.40 mg/g muscles). In order to observe the effects of Jian Pi Yi Qi decoction on Spleen deficiency, the Spleen deficiency rats were divided into two groups, one of which was treated with Jian Pi Yi Qi decoction as experimental group, the other with distilled water as control. After one week, the amount of muscular glycogen in experimental group was 5.35 ± 0.16 mg/g muscles and in control 4.63 ± 0.16 mg/g muscles. It showed that the rising of the amount of muscular glycogen in experimental group was more than that in control with statistic significance but it was still lower than that in normal rats.

(Original article on page 96)

Histopathological Observation on Therapeutic Effect of

***Tripterygium wilfordii* in the Treatment of Experimental Allergic Encephalomyelitis**

Li Chunguang (李春光), et al

Dept. of Pathology, 251 Hospital, PLA

The *Tripterygium wilfordii* (TW) was used to treat experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in guinea-pig. The morphological change was observed by using light microscope. Lymphocytic histochemical staining was performed on the spinal cord from EAE in guinea-pig. The results were: The incidence of inflammatory reaction, neuraxial swelling, break and neuronal necrosis in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.01 \sim 0.005$); the variation of incidence of neurofibrillar demyelinating in the treatment group was smaller than that in the control group ($P < 0.025$). The result of ANAE and ALP staining for lymphocytes in the spinal cord from EAE was T-cell. It showed TW could inhibit the allergic action and decrease tissular injury.

(Original article on page 98)