

六味地黄汤对实验性肾虚动物 牙周组织的影响

白求恩医科大学口腔医学院(长春 130041)

口腔内科教研室 蔡家骏 狄 强 李相哲
口腔病理教研室 张连春

内容提要 本实验通过药物造成肾虚动物模型,观察动物牙周组织的改变。同时以六味地黄汤灌喂实验动物,观察其对牙周组织的影响。结果表明,由药物造成肾虚动物模型可加重牙周组织的损害。六味地黄汤对牙周病阴虚模型动物的牙周组织有保护作用。具有修复牙周组织损害的作用。灌喂六味地黄汤的实验动物的体重和活力均较对照组增加。

关键词 六味地黄汤 肾虚动物模型 牙周病

按中医辨证,牙周病患者临床多表现有肾阴虚症状^①。六味地黄汤是滋阴补肾的主方。已有报道,应用此方剂治疗肾阴虚型牙周病有效。本实验拟在具有感染、咬伤创伤等因素的基础上模拟临床肾虚牙周病动物模型,给予六味地黄汤,观察药物对实验动物牙周组织的影响,为临床中药治疗选择提供实验依据。

材料与方法

一、实验动物与分组: Wistar 雌性大白鼠 70 只,由白求恩医科大学实验动物饲养所提供,体重 170~230 g。随机分为 7 组,每组 10 只。第 1 组咬伤创伤加粪食,第 2 组阴虚模型加咬伤创伤加粪食,第 3 组阴虚模型加咬伤创伤加粪食加中药,第 4 组阴虚模型加咬伤创伤加粪食,第 5 组阴虚模型加咬伤创伤加粪食加中药,第 6 组阴虚模型加粪食,第 7 组阴虚模型加粪食加中药。

二、实验性咬伤创伤的制作: 10% 水合氯醛腹腔内注射(0.3 ml/100g 剂量)在大白鼠上颌右侧第 1 白齿的咬伤面上制备窝洞,即刻进行窝洞银汞充填,并超填使充填物高出咬伤面 0.3 mm 左右,造成对颌牙(下颌右侧第 1 白齿)发生一过性咬伤创伤。

三、粪食配备方法: 动物粉末饲料(长春动物饲料厂制)加自家粪便加全脂奶粉,按 5:1:1 比例配制。

四、药物剂量及给药途径

1. 六味地黄汤(熟地、山萸肉、山药、泽泻、丹皮、茯苓,按 8:4:4:3:3:3 的比例混合后加水煎 3 次,每次 1 小时。合并滤液浓缩至每毫升含生药量 1 g, 4℃ 冰箱贮存。每只大白鼠每日灌喂 1 ml。

2. 阴虚动物模型制作: 醋酸氢化可的松注射液(20 mg/2 ml), 每只大白鼠每日肌肉注射 0.2 ml。

3. 阴虚动物模型制作: 甲状腺素每只大白鼠每日 0.6 mg, 利血平 0.06 mg, 上述两药物的粉末以盐水稀释成 1 ml(或混溶于中药内)灌喂动物。

五、实验期为 24 天,各组动物在实验前测量体重,在饲养 8 天、24 天分别处死动物各半,处死前称体重。处死方法采取动物在水槽内自然游泳溺死,计算游泳时间。死亡后摘取动物右下颌,在 10% 福尔马林中固定后脱钙,石蜡包埋,作近远中牙齿、牙周组织、牙槽骨连合切片,HE 染色,用光学显微镜观察右下颌第一白齿根分歧下的牙周组织。实验期间同时观察动物活动情况、鼠毛枯荣、饮食及粪便等。

结 果

一、一般情况

1. 生活状态: 实验开始后第 4 天,第 2 组动物全部出现懒动、反应迟钝、萎靡不振、鼠毛粗糙无光泽等,类似阴虚症状。第 3 组至第 7 天方有上述现象出现,但较第 2 组为轻。第 4 组动物于第 6 天均显身体瘦长,躁动不安,行动迟缓,不睁眼,部分动物出现稀便等类似阴虚症状。第 5 组动物在整个实验期间明显活泼,鼠毛光洁,个体也较大。第 6 组动物一般状态同第 4 组。第 7 组同第 5 组。

2. 体重: 灌喂中药第 3、5、7 组动物体重呈直线增长,且增长速度较快。第 2、4、6 组至实验第 8 天体重增长停滞或减轻。灌喂中药与未灌喂组相比较,经统计学处理有显著性差异, $P < 0.05$ 。

3. 体力耐力: 各组动物 1/2 于饲养第 8、24 天时置于自来水槽中自然溺死,计算动物游泳时间。结果第 3、5、7 组较第 2、4、6 组游泳时间延长。经统计学处理,除第 8 天时第 2、3 组间差异不显著外,其余各对应组

差异显著, $P < 0.05$ 。

二、病理学观察

第1组实验第8天可见牙骨质吸收, 牙周膜血管扩张充血, 纤维排列不齐, 牙槽骨吸收, 吸收部见多数破骨细胞排列, 第24天牙骨质吸收窝被修复性牙骨质修复, 牙周膜纤维排列基本规则, 牙槽骨吸收停止, 并可见有新骨形成。

第2组实验第8天可见牙骨质吸收, 牙周膜纤维走行紊乱, 牙槽骨呈锯齿状吸收。第24天牙骨质吸收加重并波及牙本质, 牙周膜纤维排列更加紊乱, 牙槽骨吸收明显。

第3组实验第8、24天镜下改变基本同第2组。

第4组实验第8天可见牙骨质吸收波及牙本质, 吸收窝内可见破骨细胞, 牙周膜纤维排列不规则, 牙槽骨吸收(图1)。第24天牙骨质、牙本质吸收加重, 牙周膜纤维紊乱, 牙槽骨吸收明显, 未见有骨修复现象(图2)。

第5组实验第8天见牙骨质窝状吸收并有轻度牙本质吸收, 可见破骨细胞, 牙周膜轻度紊乱, 牙槽骨吸收(图3)。第24天牙骨质、牙本质吸收部位已被修复性牙骨质所修复, 牙周膜纤维排列基本规则, 牙槽骨吸收停止, 并见有新骨形成(图4)。



图1 第4组实验第8天, 牙骨质吸收并波及牙本质, 牙周纤维排列不规则, 牙槽骨吸收; 10×3.33

图2 第4组实验第24天, 牙骨质、牙本质吸收严重, 牙周膜纤维排列紊乱, 牙槽骨吸收, 未见有修复; 20×3.33

图3 第5组实验第8天, 牙骨质呈窝状吸收并有轻度牙本质吸收, 牙周膜轻度紊乱, 牙槽骨吸收; 10×3.33

图4 第5组实验第24天, 牙骨质、牙本质吸收部位已被修复性牙骨质修复, 牙周膜纤维排列基本规则, 牙槽骨吸收停止; 20×3.33

第6组实验第8天牙骨质和牙本质未见异常, 牙周膜纤维轻度紊乱, 牙槽骨吸收处可见破骨细胞。第24天牙骨质出现窝状吸收, 并有破骨细胞, 牙周膜纤维紊乱, 牙槽骨呈窝状吸收。

第7组实验第8天牙骨质、牙本质未见吸收, 牙周间隙变窄, 牙槽骨吸收与修复同时并存。第24天牙骨质、牙周膜基本恢复正常, 牙槽骨吸收处明显钙化, 并见有新骨形成。

讨 论

一、肾虚在牙周病发病中的作用。有人提供了模拟牙周病阴虚和阳虚的动物模型^[1,2]。本实验是在上述实验的基础上加以粪食喂养动物并人工造成咬颌创伤。结果发现, 仅以粪食饲养和人工咬颌创伤的动物(第1组), 牙周组织产生的损害于第24日可自行修复。伴有肾虚(阳虚和阴虚)的动物(第2、4、6组)至第24日时牙周组织的损害继续加重。表明肾虚协同粪食饲养、人工咬颌创伤等因素降低了牙周组织的抗病能力。

和修复能力,进一步加重了牙周组织的损害,此与板健太郎的实验结果相一致⁽³⁾。

二、对肾虚动物的模型目前存在不同看法。已有检验肾阳虚者尿 17-羟皮质类固醇含量减低并发现肾阳虚患者脑垂体-肾上腺皮质的兴奋性低下⁽⁴⁾。临床证实,肾阳虚症具有下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的紊乱⁽⁵⁾,过量的可的松可抑制蛋白质、RNA、DNA的合成,加速蛋白质分解⁽⁶⁾。实验动物生长缓慢,肌肉消耗,皮肤变薄,骨质疏松。这可能与可的松抑制放射性硫结合于结缔组织粘多糖,阻碍粘多糖的合成,妨碍碱性基质的再积聚,抑制再钙化有关。因此过量可的松可抑制垂体促肾上腺皮质激素的分泌,造成不足产生临床近似肾阳虚的症状。肾阴虚与甲状腺机能紊乱有关⁽⁷⁾。甲状腺机能亢进患者代谢加快,钙排出增加,破骨作用加重,牙周组织迅速破坏⁽⁸⁾,由过量甲状腺素所致阴虚动物模型可见牙骨质吸收、牙周膜纤维紊乱和牙槽骨吸收严重。证实由药物所致阴虚对牙周组织可以产生类似牙周病的损害。

三、六味地黄汤为滋阴补肾的要方。本方以补为主,温补之中泻虚火。本实验灌喂六味地黄汤的动物与对照组相比,体重和耐力的增加均有统计学意义,与中医研究院研究的结果相一致⁽⁹⁾。后者并发现灌喂六味地黄汤的动物尚能改善荷瘤机体的蛋白质代谢,增强单核细胞吞噬活性等生理功能。本实验灌喂六味地黄汤的动物(第5,7组)牙周组织抗病能力较强,且随时间推移,第24天时,原牙骨质、牙本质吸收处有修复性牙骨质形成,牙周膜纤维恢复正常,有新生牙槽骨形成。未灌喂中药的动物则牙周组织损害呈进行性加重且无修复现象发生。表明六味地黄汤在一定程度上可以纠正由甲状腺素引起的代谢紊乱,对由甲状腺素所致肾阴虚模型动物的牙周组织有保护作用。

冯国平曾用注射 T_3 的方法造成动物甲状腺功能亢进状态⁽¹⁰⁾,观察到甲亢动物肾脏的 β -肾上腺素能受体最大结合容量(RT)较正常动物增加,表示受体亲和力的平衡解离常数(KD)亦高于正常对照组。经采用生地、

龟版等滋阴药物灌喂后,实验动物的RT值降低至与正常组相比无显著性差异的程度,KD值亦降低至接近正常。该实验表明,对于肾阴虚模型动物,滋阴药物可能是通过调节肾脏 β -肾上腺素能受体,纠正内分泌代谢紊乱而发挥药物作用的。该实验采用的助阳药物(附子、肉桂)灌喂甲亢状态动物,RT、KD值均无降低,反而进一步增高,这与本实验采用滋阴药物(六味地黄汤)灌喂肾阳虚模型动物(第3组),结果对其牙周组织的损害并未表现出保护和修复作用,两者之间似有某种反证关系,进一步说明临床对肾阳虚和肾阴虚应予辨证施治的必要。

(本文曾经孙清穆教授审阅,特此致谢)

参 考 文 献

1. 杨新雪,等. 牙周病阴虚造型研究. 全国口腔学'科第一届中西医结合会议论文集, 口腔内科部分, 1987:56.
2. 张举之,等. 牙周病阴虚造型及某些补肾固齿药物作用的初步研究. 口腔医学纵横 1985; 1(2):71.
3. 板健太郎. アロキサン等糖尿病ラットの歯周組織におよぼす実験的外傷性咬齧と養食の影響. 歯周病誌 1983; 25(4):775.
4. 上海第一医学院主编. 人体生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1978:114.
5. 王文健,等. 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. 中西医结合杂志 1982; 2(3):149.
6. Bernick, et al. Histochemical study of bone in Cortisone treated rats. Endocrinology 1963; 72:231.
7. 重庆医学院新医学病理研究小组. 八纲之病理基础初探. 新医学杂志 1975; 3:18.
8. 郑麟荪,等. 系统病与口腔. 北京: 北京医学院, 1978:74.
9. 中医研究院中药研究所肿瘤组. 六味地黄汤对实验肿瘤的发生发展影响的观察. 中医杂志 1977; (9):41.
10. 冯国平,等. 生地、龟版和附子、肉桂对“甲亢”大鼠 β -肾上腺素能受体的影响. 中西医结合杂志 1986; 6(10):606.

中国中医研究院西苑医院第五期西学中班招生

中国中医研究院西苑医院系卫生部重要的中医、中西医结合科研教学基地,技术力量雄厚。1956年曾受卫生部委托举办全国西医离职学习中医高级班,为开创中西医结合事业培养了大批高级人材。1984年以来又举办四期西学中班,为全国培养近200名学员。现决定开办第五期西医学习中医班,学制两年,开设15门中医课程,聘请有经验的教授、副教授、高级讲师任教和带实习。即日开始报名,9月初开学。欲参加者请向该院函索招生简章。通讯地址:北京西苑医院教育处,邮政编码100091。

于振宣

Effect of Qigong(气功) on Sympathetico-Adrenomedullary Functions of Patients with Liver Yang(阳) Exuberance Type Hypertension

Li Wei(李 炜), Xin Zhihua(邢之华), Pi Deren(皮德仁), et al
*Institute of Combined Traditional Chinese and Western Medicine,
Hunan Medical University, Changsha (410008)*

By using the differential diagnosis of traditional Chinese medicine to determine the types of hypertension, using the diagnosis of western medicine(WM) to determine the phases of hypertension, 61 inpatients of Liver Yang exuberance type hypertension were randomly divided into Qigong group and WM group. The patients in the Qigong group were treated with both Qigong and antihypertensive drugs at low dosage, but those in the WM group were treated with the drugs alone. Several laboratory tests concerning sympathetico-adrenomedullary functions were conducted twice respectively at 1st and 9th week after hospitalization of the patients. The results indicated that the Qigong group after treatment of 9 weeks had more cases with normal sympathetico-adrenomedullary functions than it had before the treatment, and that their urinary CA, E, NE decreased, MHPG-SO₄ increased, plasma cAMP and cGMP got down, but cAMP/cGMP ratio got up. It suggested that Qigong could modulate the sympathetico-adrenomedullary functions of patients with Liver Yang exuberance type hypertension.

(Original article on page 283)

A Correlative Study for Urine Osmotic Pressure and Deficiency-Excess Syndrome of Renal Disease: Analysis of 428 Cases

Zhang Shizhao(张史昭), et al
Hangzhou TCM Hospital, Hangzhou (310006)

By means of TCM differentiation of symptom-complexes, the authors tested and analysed the urine osmotic pressure (UOP) and the urine and plasma osmotic ratio (UPOR) for 428 cases of renal disease, with the conclusion that the UOP and the UPOR were within the normal value range for not only the 36 cases lack of clinical symptoms so as to be unable to have TCM classification identified, but also for 24 cases of Wind edema excess syndrome mainly caused by pathogenic Wind's invasion to the Lung. But for 74 cases of damp-heat Kidney impairment and 294 cases with the main symptom being Kidney deficiency (including weakness of Qi(气) of Kidney, Yang(阳) deficiency of Spleen and Kidney, Yin(阴) deficiency of Liver and Kidney), the value of their UOP and the UPOR had the tendency of reduction ($P < 0.01$), among which the value of the patients of Kidney Yang deficiency reduced most obviously.

The further observation showed that, for the nocturia patients caused by renal disease, the value of UOP and the UPOR reduced more obviously than usual. Therefore the authors assert that the test on UOP and UPOR will offer an objective index to patients' nocturia and Kidney-Qi weakness.

60 cases with renal disease of Kidney deficiency syndrome and 27 cases of damp-heat Kidney impairment syndrome under the diagnosis and treatment based on an overall analysis of symptoms and signs leads to the following conclusion: With the elimination of pathogenic factors and recovery of kidney, the damp-heat Kidney impairment patients' UOP will be increased. The low UOP of patients caused simply by Kidney deficiency, however, will recover slower.

(Original article on page 286)

Observation on the Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients with Low Dose of Multi-Glycosides of *Tripterygium wilfordii*

Tao Xuelian(陶学濂), Sun Ying(孙 瑛), Zhang Neizheng(张乃峥), et al
Peking Union Hospital, Beijing (100730)

Thirty two cases of rheumatoid arthritis were treated with multi-glycosides of *Tripterygium wilfordii* (T₂) in a dosage of 30 mg daily for 12 weeks. Significant improvements in clinical and laboratory variables were observed. In comparison with the results of routine dose of T₂ (60 mg per day) treatment, there was no significant difference to be seen between the two treatment plans. Meanwhile, symptom of rash and slightly alimentary canal lower incidences and milder manifestations of side effects of T₂ were found in the patients of low dose group than in that of routine dose