

• 临床论著 •

补肾益气法对淋巴细胞糖皮质激素受体老年性改变的影响

上海医科大学中西医结合研究所(上海 200040)

张玲娟 沈自尹 王文健 张新民 陈素珍 陈伟华

内容提要 测定了32名健康老年人和13名健康青年人周围血淋巴细胞糖皮质激素受体(GCR)和血浆皮质醇浓度,同时测定了18只老年大鼠和9只青年大鼠的脾淋巴细胞GCR,并用补肾益气中药观察其对GCR老年性改变的影响。结果表明,GCR较血皮质醇能更敏感地反映肾上腺皮质功能,老年人及老年大鼠的GCR均较青年组明显降低,而血皮质醇则无增龄性变化。补肾益气中药能提高老年人及老年大鼠低下的GCR水平,藉以改善肾上腺皮质功能。

关键词 补肾益气 受体,糖皮质激素 老年人

肾上腺糖皮质激素受体(GCR)是反映肾上腺皮质激素生理作用的一项关联性指标,其增龄改变已见诸报道,一般认为老年人及老年动物的GCR水平与大多数受体一样是下降的。本文根据中医学肾为先天之本,主生长、发育、衰老的传统理论,采用补肾益气法观察其对老年人及老年大鼠GCR的调节作用,并作初步探讨。

对象和方法

一、病例选择与分组

老年人32名,经体检排除了肝、肾、神经及内分泌系统疾病,随机分为老年治疗组和对照组,另以本院13名健康青年职工为青年对照组。

1.老年治疗组20名,男14名,女6名。年龄60~75岁,平均64岁。连续服用自拟的补肾益气药寿而康片(由附片、生地、黄芪、首乌、仙灵脾、菟丝子、枸杞子等组成)3个月,每日3次,每次5片,每片含生药2g。

2.老年对照组12名,男10名,女2名。年龄60~65岁,平均62岁,连续服用与寿而康片外观、包装相同的安慰剂(淀粉)3个月。

3.青年对照组13名,男10名,女3名。

年龄25~36岁,平均33岁,不作任何治疗,但与老年组同等条件,3个月后复查血。

二、实验动物与分组

用SD雄性大鼠,由上海医科大学实验动物部提供,分为三组。

1.老年补肾组大鼠8只,从18月龄起在饮水中加入寿尔康方浓缩汤药,任其自饮。据测算,每天食生药约6g/kg体重,此剂量为成年人每公斤体重剂量的10倍。每周给药5天,停药2天,共6个月,至24月龄时处死取材。

2.老年对照大鼠7只,饮水中不加任何药物,至24月龄时处死取材。

3.青年对照组大鼠9只,3月龄雄性大鼠,不予任何特殊处理。

三、测定项目及方法

1.取材:对观察者于早晨8时取静脉血,以肝素抗凝,离心后取血浆用于测定皮质醇,再将沉淀的细胞加入淋巴细胞分离液中,离心后吸出淋巴细胞层悬液,测GCR特异结合量。对实验动物于晨8时断头处死,剖腹取脾脏,分离淋巴细胞测GCR特异结合量。

2.淋巴细胞GCR测定^[1,2]:测定前先将分离所得的人周围血淋巴细胞浓度调至 $4\sim6\times 10^6$ 细胞/ml,分离所得的大鼠脾脏淋巴细胞浓

度调至 $5 \sim 10 \times 10^6$ 细胞/ml, 两者均用近饱和浓度的 ^3H -Dex 一点法分析, 以淋巴细胞与 ^3H -Dex 的特异结合量作为反映 GCR 量的指标。

3. 血皮质醇测定: 采用 ^3H 标记放射免疫法, 测定药盒由上海市内分泌研究所提供。

结 果

一、老年人与青年人血浆皮质醇及周围血淋巴细胞 GCR 相比的结果: 在治疗前测得32名老年人(包括补肾组和对照组)和13名青年人的血皮质醇浓度分别为 $167.65 \pm 46.78 \text{ nmol/L}$ 和 $153.21 \pm 60.75 \text{ nmol/L}$ ($\bar{x} \pm S$), 两组未见差异, 而老年人周围血淋巴细胞 GCR 水平则较青年组明显降低, 分别为 3482 ± 740 位点/细胞和 4312 ± 653 位点/细胞, $P < 0.001$ 。

二、补肾益气法对老年人周围血淋巴细胞 GCR 的影响: 如表 1 所示, 老年对照组和老年治疗组在治疗前的血淋巴细胞 GCR 并无明显差异, 而与青年组相比, 均有极显著差异, P 均 < 0.01 。老年治疗组经服用 3 个月补肾益气中药后, 所测得淋巴细胞 GCR 值较治疗前明显提高, 自身对照比较有显著差异, $P < 0.05$, 且与青年组相比, 已无明显差异, $P > 0.05$; 而老年对照组治后与青年组 3 个月后复查相比, 差异仍有显著性, $P < 0.05$ 。

表 1 补肾益气法对老年人周围血淋巴细胞 GCR 的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	淋巴细胞GCR (位点/细胞)	
		治 前	治 后
老年治疗	20	$3448 \pm 779^{**}$	$3981 \pm 975\Delta$
老年对照	12	$3539 \pm 700^*$	$3450 \pm 808^*$
青 年	13	4312 ± 653	4148 ± 730

注: 与青年组比较 $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与自身治前比较 $\Delta P < 0.05$; 青年组治后指并无治疗的三个月后复测值。

三、补肾益气法对老年大鼠脾淋巴细胞 GCR 的影响: 表 2 示, 经 6 个月补肾益气中药喂饲, 老年大鼠治疗组的脾淋巴细胞 GCR 较老年对照组升高, 且有显著差异, $P < 0.05$, 而与青年组间无差异。老年对照组则明显低于青年组, $P < 0.05$ 。

表 2 补肾益气法对老年大鼠脾淋巴细胞 GCR 的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	动物数	淋巴细胞GCR(位点/细胞)
老年治疗	8	$6234 \pm 1335^*$
老年对照	7	4595 ± 664
青 年	9	$5809 \pm 1229^*$

注: 与老年对照组比较 $^*P < 0.05$

讨 论

有关衰老的学说虽然很多, 但神经内分泌和免疫系统的老年性改变在机体衰老中占有重要地位是公认的。许多研究表明, 下丘脑—垂体—甲状腺轴及性腺轴极易受增龄的影响, 我们以往的工作也证实了这一点⁽⁸⁾。而对肾上腺皮质轴功能增龄变化的报道则不尽一致, 这与以往反映肾上腺皮质轴功能的指标比较单一有关, 大多数只观察了血皮质醇水平以及尿17羟皮质固醇含量的变化。因此, 我们在进一步探讨增龄与肾上腺皮质轴功能的关系时, 增加了对发挥肾上腺皮质激素生理作用有密切影响的淋巴细胞糖皮质激素受体这一指标, 同时采用补肾益气中药观察其对 GCR 老年性改变的影响。

有关 GCR 在老年期的变化, 国内外已有报道^(4~6)。本文的实验结果表明, 老年大鼠脾淋巴细胞 GCR 与老年人周围血淋巴细胞 GCR 均明显低于青年组 ($P < 0.05 \sim 0.001$)。而同时测定了血皮质醇浓度, 则未见增龄的变化, 与作者以前的观察结果相一致⁽⁷⁾。血皮质醇浓度的恒定, 并不一定说明老年肾上腺皮质功能毫无改变, 而很可能是由于皮质激素的合成、分泌及利用功能的减退和外周皮质激素的降解代谢减慢同时存在。从本文结果来看, GCR 水平较之血皮质醇浓度更容易受到增龄的影响, 而 GCR 水平的降低, 必然会影响到皮质激素效应的发挥, 尽管老年人的皮质醇浓度较青年人无明显下降, 但其皮质激素的生理作用还是明显减弱。因此, 在反映肾上腺皮质轴功能的老年性改变方面, GCR 水平比起血皮质醇浓度来是一项更为敏感的指标。究其原因, 很可能

是由于作为细胞的一个组成部分的 GCR 是更新速度很快的蛋白质, 极易受体内外因素的影响。当人体进入老年期, 各器官、组织必然出现分泌及代谢功能的下降或紊乱, 继而影响细胞受体的水平, 使得 GCR 蛋白的合成障碍或降解的加速, 或受体构象的改变等。此外, 生物膜的老化、机体能量代谢异常等因素, 也会导致老年期 GCR 水平的降低。当然, 激素对受体水平的调节也是一个不容忽视的方面, 但目前尚无一致的认识⁽⁶⁾, 这一机制尚待进一步研究。

根据中医的传统理论及众多的调查研究资料表明, 老年人以肾虚表现占大多数, 可见在中药抗衰老研究中, 补肾法是一项非常重要的基本措施。而在我们以往的工作中也发现, 中医理论“肾”的概念与现代医学的肾上腺皮质功能有着密切的联系, 补肾可以改善肾上腺皮质的功能。经用人工合成 ACTH 制剂 Cosyntropin 负荷试验进行研究, 老年人的唾液皮质醇和老龄鼠肾上腺皮质细胞体外培养的皮质酮增长值均明显低于青年人及青龄鼠, 而经补肾益气药治疗后, 其 Cosyntropin 试验增长值较对照组均有明显提高⁽⁸⁾。本文采用同样的补肾益气方, 结果老年人不仅临床上肾虚症状有不同程度改善, 而且老年人及老年大鼠治疗组的 GCR 水平也较老年对照组显著升高, 均有

统计学意义, 且与青年组之间比较已无差异。因此, 从初步的研究结果表明, 糖皮质激素受体较血皮质醇能更敏感的反映老年期肾上腺皮质功能, 补肾益气中药能提高老年期低下的 GCR 水平, 具有改善肾上腺皮质激素受体老年性变化的作用, 从而有助于肾上腺皮质激素生理作用的发挥。

参 考 文 献

1. 田 英, 等。人白细胞糖皮质激素受体的测定。中华核医学杂志 1983; 1:27。
2. 李 峰, 等。大鼠脾淋巴细胞糖皮质激素受体的测定。第二军医大学学报 1988; 9(3):213。
3. 沈自尹, 等。肾虚与衰老的研究。中医杂志 1987; 28(10):57。
4. Carmick LJ, et al. Aging rat brain: Changes in steroid hormone receptors and morphometric characteristics. Fed Proc 1979; 38(3):482。
5. Sepolsky RM, et al. Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. Brain Res 1983; 289:235。
6. 刘福春, 等。老年及老年虚证病人周围血白细胞糖皮质激素受体的研究。中医杂志 1989; 30(7):40。
7. 张玲娟, 等。65名男性健康老年人九项激素浓度观察。中华老年医学杂志 1988; 7(4):217。
8. 张家庆, 等。阳虚患者白细胞糖皮质激素受体的初步研究。中西医结合杂志 1987; 7(11):658。
9. 沈自尹, 等。补肾药改善老年肾上腺皮质功能的临床与实验研究。中西医结合杂志 1989; 9(9):518。

编者·作者·读者

一、本期临床论著发表了张玲娟等补肾益气法对淋巴细胞糖皮质激素受体老年性改变的影响一文, 具体展示了一个科研思路问题, 即以现代科学技术为研究手段, 应用动物实验与人体观察相结合的方法, 采取整体宏观观察各种规律, 提高临床疗效, 逐步阐明其问题的本质, 这也就是中西医结合的理论研究。近年来, 我们发表了不少这一类的研究论著, 但愿更多地见到它们。

二、从美国《医学索引》(IM) 与中医药文献检索一文可以看出十余年来中医药学走向世界步伐的一个侧面。中国中西医结合杂志等 34 种学术刊物被收录, 说明“中医药学走向世界”是真实的。表明国际上确已

开始重视对中医药学研究的报道。

三、证型的客观化研究以及脉诊和舌诊研究有所深入是值得庆幸的。请看本期刊登的:

1. 虚寒证、虚热证患者尿中 PGE₂、PGF_{2α} 排出量的临床观察。
2. 脉诊浮、沉、虚、实的客观指标探索。
3. 不同中医辨证患者舌尖微循环观察。

四、我们十分欢迎港、澳、台地区中医药同道们来稿交流以现代科学研究中医药学的经验, 本期再次刊登了香港中文大学中药研究中心郑若玄关于丹参水提物对化学引起大白鼠心肌缺血的保护作用的实验研究文章。

Abstracts of Original Articles

Effect of the Regimen of Kidney-Tonifying and Qi(气)-Invigorating on Aging Change of Glucocorticoid Receptor

Zhang Lin-juan(张玲娟), Shen Zi-yin(沈自尹), et al

*Institute of Integration of Traditional and Western Medicine,
Shanghai Medical University, Shanghai (200040)*

The plasma cortisol concentration and the sites of glucocorticoid receptor (GCR) in the peripheral lymphocytes were measured in 32 healthy aged persons and 13 young adults. In animal experiment, GCR of spleen lymphocytic cell was also measured in 18 aged rats and 9 young rats. The results showed that GCR was significantly lower in the aged persons or rats than that in the youngsters while the plasma cortisol level didn't change with aging. So we think that GCR is more sensitive than the plasma cortisol level to reflect the aging change of the adrenocortex function. After the treatment with the regimen of Kidney-tonifying and Qi-invigorating, the GCR of the aged persons and rats was enhanced, and in this way, the function of the aged adrenal cortex was improved.

(Original article on page 583)

Clinical Study on Antisenility Effect of Ginseng-Rhizome Saponin

Zhao Xi-zhuo(赵熙灼), et al

Zhejiang College of TCM, Hangzhou (310009)

Ginseng-Rhizome is the Rhizome of *Panax ginseng* and popularly named "Shenlu"(参芦). The treatment group treated with the sugarcoated tablets of Ginseng-Rhizome saponin (GRS) orally for two months, one tablet (50 mg per tablet), three times a day. Through the clinical observations of 358 cases of middle and old age persons (age from 50 to 85 years old). The results showed that GRS possessed antisenility effect and marked effect on relieving the symptoms of aging, adjusting organic metabolism and improving physiological function, etc., such as promoting memory, raising the amount of white cells and improving organic immunity function. GRS both improved the function of hypophysisgonad axis and the function of adrenal cortex. It had marked efficacy in the treatment of coronary heart disease with angina pectoris and had better effect on treating concomitant atrial and ventricular prematures. The control group (123 cases, age from 50 to 85 years old) was given sugarcoated tablets of placebo (starch) for two months and then compared themselves with before. There were both no difference in clinical symptoms and experimental tests.

After two years experimental researches and clinical observations, it showed that GRS tablet and Shenlu tablet both have no side effect of vomiting and also no toxic effect when they were taken for a long-term.

(Original article on page 586)

Clinical Evaluation on Effects of Longevity-Antihypertensive-Mixture on Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy

Wei Ming(卫明), Chen Ke-ji(陈可冀), et al

Geriatrics Institute, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

A study which enrolled 65 middle-aged and elderly essential hypertensive patients with Kidney-deficiency pattern was carried out to evaluate the effects of Longevity-Antihypertensive-Mixture (LAM). As LAM was composed of Kidney-tonifying herbs, all the subjects chosen fell into the pattern of Kidney-deficiency in TCM. The subjects were randomized into two groups: The LAM group had 34, and the control group taking Apocyhum Venetum L. Fluid (AVLF) 31. The duration of medication was 12 weeks. The main results were as follows: (1) At the end of week 4, the supine systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean blood pressure (MBP) in LAM group declined from 171 ± 16 (mmHg, the same below), 101 ± 6 and 127 ± 7 to 153 ± 12 , 93 ± 7 and 113 ± 7 respectively. At the end of week 12, the supine SBP, DBP and MBP were 151 ± 14 , 93 ± 6 and 112 ± 8 . There was significance of difference in the reduction of supine blood pressure compared with baseline ($P < 0.001$). AVLF produced similar changes in the reduction of supine SBP, DBP and MBP. However, the magnitude of reduction in SBP and MBP was smaller than those with LAM ($P < 0.001$).