

## · 学术探讨 ·

# 补肾中药对老年神经-内分泌和免疫系统作用机理的研究

张新民 沈自尹 王文健 张玲娟 陈素珍

**内容提要** 在观察补肾中药对老年人肾上腺皮质储备机能、淋巴细胞糖皮质激素受体作用的基础上, 从各内分泌轴不同层次的机能和下丘脑神经递质的变化, 探讨了补肾中药的作用机理。认为衰老时机体神经-内分泌和免疫机能的下降系下丘脑在其中起到主导作用。补肾中药对衰老机体神经-内分泌和免疫系统的广泛作用, 其关键在于调整了下丘脑的机能失调; 补肾中药的作用方式可能是多成份、多环节、多途径、多层次的综合协调作用。

**关键词** 补肾中药 老年 神经内分泌 免疫 神经递质

**Research on Effect of Kidney Tonifying Herbs on Senile Neuroendocrine-Immunity** Zhang Xin-min, Shen Zi-yin, Wang Wen-jian, et al *The Institute of Integration of TCM-WM, Shanghai Medical University, Shanghai (200040)*

Kidney Tonifying Herbs (KTH) exerted their effects on reserve function of the adrenal cortex and lymphocytic receptor of glucocorticoid. The therapeutic mechanism of KTH was explored with respect of function in endocrine axes and neurotransmitter in hypothalamus. The conclusion was that the senile hypothalamic function played an important role in the declining of neuroendocrine-immunity function. KTH might regulate the function of hypothalamus, delaying the aging of neuroendocrine-immunity disturbance. The way of KTH effect might be the function of comprehensive coordination of the multicomponents, multilayers, multilinks and multipathways.

**Key words** Kidney Tonifying Herbs, aging, neuroendocrine, immunity, neurotransmitter

中医补肾药能防治老年性疾病、延年益寿早已被人们所接受, 但是补肾中药为什么能防治老年性疾病、延年益寿却是一个难以解答的问题。我们围绕这一问题进行了如下探讨。

## 1 对老年肾上腺皮质储备机能的作用

最初, 我们从内分泌系统和免疫系统两个不同的角度来探讨补肾中药的作用机理, 发现: 老年人内分泌系统各轴的外周靶腺机能普遍呈下降趋势, 有的则明显下降。腺垂体机能虽有代偿性增加, 但仍不能使各靶腺机能达到成年人的水平。免疫系统的淋巴细胞转化率、抑制性 T 细胞(Ts)活性明显下降, 自然杀伤细胞(NK)活性明显上升。经补肾中药治疗后, 无论是内分泌系统还是免疫系统的上述各异常指标大多能得到明显地改善<sup>(1)</sup>。如何理解、解释补肾中药的这些

作用呢? 按 Besedovsky 1977 年提出的神经-内分泌和免疫网络学说来解释<sup>(2)</sup>, 可以认为: 由于老年人神经内分泌机能下降, 导致了免疫机能失调和下降。但实验表明: 作为神经-内分泌系统调控免疫机能的主要途径之一, 血液中肾上腺皮质激素的浓度并没有因增龄而发生明显改变。为解答这一疑问, 我们应用了 ACTH 兴奋试验, 对老年人肾上腺皮质储备机能进行了测定, 同时对老年大鼠肾上腺皮质细胞作了体外培养和 ACTH 刺激试验。结果发现: 老年时肾上腺皮质储备机能明显下降。经补肾中药治疗后, 老年人的 ACTH 兴奋试验、老年大鼠肾上腺皮质细胞体外培养 ACTH 兴奋试验均明显优于对照组<sup>(3)</sup>。这一结果十分重要, 因为人体的生理调控机能十分精细, 血液中肾上腺皮质激素水平的高低直接关系到全身各机能的代谢。同样, 血液中肾上腺皮质激素浓度正常与

否直接关系到免疫机能是否正常。在正常生理状态下,血液中肾上腺皮质激素浓度随昼夜节律保持着相对稳定(动态平衡)。当机体受到细菌、病毒等致病因子侵袭时,就会立即作出反应,血液中肾上腺皮质激素浓度迅速升高,一方面它直接调节免疫机能,抵御、消灭致病因子的入侵;另一方面它调动机体各系统的潜在能力,在体内迅速形成一个有利于抵御致病因子入侵、修复被破坏了的机体组织所需的环境,这时肾上腺皮质的储备机能就显得十分的重要。补肾中药能明显改善或增强老年时肾上腺皮质储备机能。

## 2 对老年淋巴细胞糖皮质激素受体的作用

上述实验结果已经证明:老年时,对免疫机能具有调控作用的肾上腺皮质储备机能是明显减退的,那么老年时免疫系统中接受神经-内分泌系统调控信息的能力是否有某些变化呢?一般认为:神经-内分泌和免疫网络中接受信息的受体,其亲和力不随增龄而发生变化,而受体数目却可能增加或减少,这是因为受体的合成、降解和加工能力已有了改变。当然受体数目通常也受作用递质多少的调节。我们应用了放射配体技术,测定了老年人和老年大鼠淋巴细胞糖皮质激素受体,结果发现:老年时,淋巴细胞糖皮质激素受体的亲和力没有明显变化,而受体位点数明显下降<sup>(4)</sup>。由于老年时血液中糖皮质激素的含量没有明显变化,因此这淋巴细胞糖皮质激素受体位点数的下降不是因作用递质的多少而引起,很可能是淋巴细胞本身机能下降所致。提示:老年时免疫系统对神经-内分泌系统调控作用的反应性明显减弱。经补肾中药治疗后,老年人和老年大鼠淋巴细胞糖皮质激素受体位点数都不同程度地高于对照组。提示:补肾中药对淋巴细胞有一定的作用。结合上述实验结果可以这样认为:老年人在受到细菌、病毒等致病因子侵袭时,由于肾上腺皮质储备机能的减弱,血液中糖皮质激素不能迅速作出反应,这就减弱了神经-内分泌系统对免疫系统的直接调控作用和对机体各系统潜在能力的调动作用。又由于淋巴细胞糖皮质激素受体位点数的减少,使机体对致病因子的反应不能迅速地、完全地传递到免疫系统,免疫系统内原有的反应延迟或减弱。这样机体抵御致病因子的能力就明显地减弱了。这可能是人到老年时抵抗能力下降,易患各种疾病的一个主要原因。

## 3 对内分泌各轴不同层次的作用

上述的实验已证明,补肾中药能促进或改善老年时肾上腺皮质储备机能和提高淋巴细胞糖皮质激素受体位点数。那么补肾中药的作用是否是出于同一作用

机制呢?它的作用环节在哪里呢?我们对老年大鼠神经-内分泌系统进行了全面、系统的研究。结果发现:在老年大鼠的靶腺激素水平,血液T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>和睾酮的浓度明显下降,雌二醇和睾酮的比值明显上升,皮质酮、脱氢异雄酮没有明显变化。经补肾中药治疗后,上述各靶腺激素与老年对照组相比没有明显的改变。这与临床实验结果略有不同。在腺垂体激素水平中,老年大鼠腺垂体增大增重,腺垂体内LH、ACTH的单位含量呈下降趋势、TSH的单位含量明显下降,血液中的LH、TSH含量均明显下降。经补肾中药治疗后,腺垂体增大增重明显减少,腺垂体内LH单位含量和血液中LH含量明显增加,腺垂体内TSH单位含量和血液中TSH含量有上升趋势。在下丘脑促释放激素水平:下丘脑内TRH、LRH含量明显下降,腺垂体TRH、LRH的单位含量也明显下降。经补肾中药治疗后,下丘脑内TRH含量、腺垂体TRH单位含量呈上升趋势或明显升高<sup>(5)</sup>。这些结果表明:老年时不仅内分泌系统的外周靶腺储备机能明显下降,免疫机能发生紊乱,而且神经-内分泌系统的腺垂体机能、下丘脑机能也同样发生了机能下降的现象。经补肾中药治疗后,上述的这些老年性变化均有不同程度地改善,或者说因增龄而引起的神经-内分泌和免疫系统机能的衰退被明显地延缓了。另外,我们还应用了免疫组化技术,对腺垂体ACTH细胞进行了分析研究,结果发现:老年大鼠腺垂体实质细胞明显增多,ACTH分泌细胞明显减少。经补肾中药治疗后,老年大鼠腺垂体实质细胞没有明显改变,但ACTH分泌细胞明显高于老年对照组<sup>(6)</sup>。这一结果再一次表明了补肾药对因衰老所致的神经-内分泌系统机能减退具有一定的改善作用。

## 4 对下丘脑神经递质的作用

上述实验已经表明:老年大鼠下丘脑LRH、TRH等神经分泌细胞的合成、释放功能是减退的,那么这些神经分泌细胞功能的减退是否是下丘脑神经细胞机能失调所引起的呢?补肾法对老年大鼠下丘脑神经-内分泌细胞机能减退有一定延缓作用是否通过下丘脑神经细胞呢?我们同期的实验显示:老龄大鼠下丘脑去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)含量明显下降;5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)没有明显变化,但5-HT/NE、5-HT/DA的比值明显上升<sup>(7)</sup>。这一结果与国外的报道相一致,提示:衰老时下丘脑某些神经细胞机能下降,造成了下丘脑内各类神经递质间的平衡失调,这可能是下丘脑神经内分泌细胞机能下降乃至整个神经-内分泌和免疫系统机能



下降的主要原因之一。经补肾中药治疗后,老年大鼠下丘脑 NE、DA、5-HT、5-HIAA 浓度均明显高于老年对照组;5-HT/NE、5-HT/DA 比值接近成年对照组<sup>(7)</sup>。提示:补肾中药对衰老的下丘脑神经细胞确有一定的调整作用。

如何解释上述补肾中药的广泛作用呢?目前普遍认为:下丘脑是高级动物的重要器官,它是将高级神经中枢的信号转换成内分泌腺体活动进而调节控制机体各系统机能的“换能器”,因而被人们称之为机体的植物性枢纽,神经内分泌免疫网络中枢,调节机体各机能、保持机体内环境稳定的整合中枢等等。有实验表明:当老年大鼠的卵巢移植给年轻的卵巢切除大鼠时,被移植的卵巢功能恢复正常,动情周期重新开始。如将年轻大鼠卵巢移植给老年的卵巢切除大鼠时,则不能引起动情周期<sup>(8,9)</sup>。提示:老年大鼠的卵巢功能并没有因增龄而衰退。另有研究表明:将老年雌性大鼠的垂体移植到年轻的垂体切除大鼠的正常部位时,有 1/3 的年轻大鼠能恢复动情周期。如将年轻雌性大鼠的垂体移植给老年的垂体切除大鼠时,老年大鼠不能恢复动情周期<sup>(9)</sup>。提示:衰老时生育能力丧失的主要原因也并非是垂体机能的衰退。如给老年大鼠一些能升高下丘脑 NE、DA 含量或转换率的药物如 L-多巴等,能使老年大鼠促性腺激素分泌增加,动情周期恢复<sup>(10,11)</sup>。表明:下丘脑机能紊乱是老年大鼠生育能力丧失的主要原因。我们的实验结果结合当今现代医学的研究成果,有理由认为:衰老时机体神经内分泌、免疫机能的下降,下丘脑在其中起到主导作用。补肾中药对衰老机体神经-内分泌系统和免疫系统的广泛作用,关键在于调整了下丘脑的机能失调。也就是说补肾中药首先调整或延缓了下丘脑的机能失调,进而调整或延缓了垂体、靶腺和免疫机能的衰退。

然而这一系列的实验结果还不能完全排除补肾中药首先作用在周围器官,而后间接作用到下丘脑的可能性。特别是 Besedovsky 1977 年首次提出“神经-内分泌-免疫调节网络学说”以后,许多研究逐步表明了周围淋巴细胞在受到细菌、病毒等因素的刺激后能合成、释放免疫递质如 ACTH、 $\beta$ -END 等<sup>(12)</sup>;有些免疫递质如 IL-1 等能直接影响下丘脑 CRF、垂体 ACTH 的合成、释放等等<sup>(13)</sup>。这些新的发现给人们展现了机体调控机能的精微程度。而一个补肾复方可能有多种有效成份同时或先后对一个或几个环节起作

用,虽说这种作用十分微弱,但这个微弱的作用可能正是另一个微弱作用所必需。而我们在临床和实验中看到的可能是许许多多微弱作用的综合反应。为此,我们认为:补肾中药的作用方式可能是多成份、多环节、多途径、多层次的综合协调作用。

## 参 考 文 献

1. 沈自尹, 王文健, 胡国让, 等. 肾虚与衰老的研究. 中医杂志 1987; 28(10): 57.
2. Bsaedovsky HO. Network of immune, neuroendocrine interactions. Clin Exp Immunol 1977; 27: 1.
3. 沈自尹, 王文健, 王 惠, 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.
4. 张玲娟, 沈自尹, 王文健, 等. 补肾益气对淋巴细胞糖皮质激素受体老年性改变的影响. 中西医结合杂志 1990; 10(10): 583.
5. 张新民, 沈自尹, 王文健, 等. 补肾对神经内分泌老化调节作用的研究(I). 中医杂志 1991; 32(11): 43.
6. 王文健, 沈自尹, 张新民, 等. 补肾对神经内分泌老化调节作用的研究(II). 中医杂志 1992; 32(12): 41.
7. 张新民, 沈自尹, 王文健, 等. 补肾中药对老年雄性大鼠下丘脑单胺类神经递质作用的研究. 上海医科大学学报 1990; 17(5): 365.
8. Aschheim P. Relation of the neuroendocrine system to reproductive decline in female rats. In: Neuroendocrinology of Aging. New York: Plenum Press, 1983: 61-72.
9. Peng MT. Changes in hormone uptake and receptors in the hypothalamus during aging. In: Neuroendocrinology of Aging. New York: Plenum Press, 1983: 61-72.
10. Cooper RL, Brandt SJ, Linnoila M, et al. Induced ovulation in aged female rats by L-dopa implants into the medial preoptic area. Neuroendocrinology 1979; 28: 234.
11. Formen IJ, Sonntag WE, Miki N, et al. Maintenance by L-dopa treatment of estrous cycles and LH response to estrogen in aging female rats. Exp Aging Res 1980; 6: 547.
12. Blalock JE, Smith EM. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. Fede Proc 1985; 44: 108.
13. 柳忠辉, 杨贵贞. 白细胞介素 1(IL-1)促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)样效应. 国外医学·免疫分册 1991; 3: 123.

(收稿: 1994-01-10 修回: 1994-08-03)