

· 学术探讨 ·

肾阳虚证的定位研究

沈自尹

中医的藏象(脏象)是“藏居于内,形见于外”,这是生理概念。临床上的病理则以“证”而表现。“证”是一种功能态,它是动态的,可以发展、转化,辨证又因人(医师)而异,灵活性很大,故而难以定量。肾在五脏之中,历来为医学家所推崇,喻为先天之本,至明代提出“命门学说”成为生命的根本,肾虚可出现一系列未老先衰的症状,全身各脏的阴阳均由肾阴肾阳来“养”与“温”,五脏病久都会及肾,肾似乎是人体各脏器的调节中心。

要揭示“肾”或“证”的本质是一项伟大的工程,可能需要几代人的努力,我们从 1959 年起以中医理论为指导,参照现代科学知识,从肾阳虚入手,进行了近 40 年不懈的努力。

最初通过异病同治的研究途径,在不同病种里按统一辨证标准而选出的典型肾阳虚患者,其 24 h 尿 17 羟皮质类固醇含量普遍低于正常值,这一结果得到全国 7 个省市以及日本高雄医院等研究单位的重复验证。从肾上腺皮质功能往上追溯,采用 60 年代能反映下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴的最先进指标,在正常组、肾阴虚组、肾阳虚组作全套测定的对比研究,得出了肾阳虚证具有下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴功能紊乱的结论^①。实现了科学研究中的可测量性和可重复性,亦就是使肾阳虚的研究达到能定性定量,并初步表明证是有物质基础的。

肾阳虚证可以出现于各种疾病中,必须摒除疾病本身变化对各项内分泌指标的影响与干扰,除了与正常组比较,还设立了同病异证组(即同一疾病的无特殊见证组与肾阳虚组间的对比),通过这三组进行下丘脑—垂体及其所属三个靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺)轴功能的全套测定对比观察,结果显示肾阳虚组不仅表现为肾上腺轴功能紊乱,而且在不同靶腺轴、不同环节、不同程度上呈现隐潜性变化,采用温补肾阳法治疗后,靶腺功能明显恢复。就此引出了以后开展“药物验证”(或称方药测证)这一研究思路。由于是三个靶腺轴都受到累及,由此可推论肾阳虚证的主要发病环节在下丘脑^②(或更高中枢),这是肾阳虚从肾上腺皮质开始定性、定量,到定位于下丘脑的过程。

由于是推论,尚缺乏直接而具体的证据,仅可称为初步结论。

《素问·上古天真论》中阐述女子以七、男子以八为基数递进的生长、发育、壮盛、衰老曲线,是由肾精、肾气的充盈虚损而决定的,是中医历代对肾虚是衰老原因有代表性的理论,因此在观察肾阳虚证的甲状腺与性腺(男)轴的同时,各增加了相应的老年人组,结果老年人此两轴的异常值与成年人的肾阳虚组甚为类似,统计学上未见差异,说明肾虚证是未老先衰,而衰老亦就是生理性肾虚,在研究肾阳虚时也就可以将老龄者作为相应的研究对象。在科学研究中,前瞻性设计合理的对比研究,往往能揭示事物的内在规律。

中医传统一向着重于从证效关系来判别辨证的正确与否,也就是以药物验“证”。80 年代起观察到温补肾阳的补肾益寿片对老年补肾组(人)的血清睾酮有明显提高作用,而用四君子汤的老年健脾组则无作用。进一步在 24 月龄的老年大鼠分补肾与对照组,并与 4 月龄大鼠作比较。特取材于下丘脑,结果老年对照大鼠下丘脑中双氢睾酮(DHT)受体的亲和力比 4 月龄大鼠明显下降,而老年补肾大鼠较之同为 24 月龄的对照大鼠则有显著的提高^③。下丘脑在内分泌系统中起调控作用,其受体亲和力提高的影响所及就不同于一般的靶细胞,这项药物验证的对比研究,说明补肾药可直接作用于下丘脑,并成为肾阳虚定位研究的重要证据之一。

下丘脑是机体重要的整合中枢,也是神经内分泌系统与免疫系统联结的枢纽,有人称之为神经内分泌免疫网络中枢。自从 Basedovsky 1977 年以大量实验依据提出著名的“神经内分泌免疫网络”(即 NEI 网络)学说^④,淋巴细胞亦可分泌脑啡肽、ACTH 等免疫递质、免疫激素,并似一“漂移的大脑”在体内巡游,去感受不能直接被中枢感知的刺激,如细菌、肿瘤、病毒等,通过分泌免疫递质、激素将信息传递给神经内分泌系统。同样,神经内分泌系统在感受情绪、化学、物理等刺激后将各种递质、激素、神经肽传递给免疫细胞。这样,过去认为各司其职的神经、内分泌、免疫三个系统构成了一个完整的网络系统,这是现代医学从局部观点到整体观念的一大发展和进

步, 已成为国际上研究热点之一, 但还缺少调节网络的手段。90 年代起, 我们以外源性皮质酮造成大鼠下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺(HPAT)轴功能抑制模型以模拟“肾阳虚”(皮质酮大鼠), 观察温补肾阳的右归饮及自拟命门合剂的调节作用; 从模型组可见由外源性皮质酮反馈抑制 HPAT 轴的同时, 激活下丘脑等单胺类递质, 诸如去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、二羟苯丙胺酸(DOPAC)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)等含量增高; 而垂体、肾上腺、胸腺重量减轻, 血浆 ACTH、皮质酮含量下降, 由免疫组化显示的下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元与正中隆起 CRH 神经纤维、垂体 ACTH 细胞等明显减少; T 淋巴细胞增殖反应、自然杀伤细胞活性、白细胞介素 2、 γ 干扰素均下降, 与对照组比较, $P < 0.05 \sim 0.001$ 。温补肾阳组上述各项指标均得到明显改善, 与模型组比较, $P < 0.05 \sim 0.001$ ⁽⁵⁾。说明温补肾阳方药是一个调节 HPAT 轴抑制(肾阳虚)模型的 NEI 网络的功能与形态异常的有效手段, 并支持肾阳虚定位在下丘脑及与 NEI 网络存在本质联系的观点。

温补肾阳能有效改善 HPAT 轴功能, 尤其是 CRH 神经元和神经纤维, 故选用右归饮的代表性药物附子的主要成分乌头碱, 以观察正常大鼠下丘脑 CRH 的形态与功能的变化⁽⁶⁾。结果显示乌头碱腹腔注射的 3 个不同剂量组, 使室旁核与正中隆起的 CRH 含量均呈剂量依赖性增高, 与对照组相比 $P < 0.01$ 。免疫组化研究表明, 对照组大鼠下丘脑室旁核 CRH 阳性神经细胞及正中隆起 CRH 阳性神经纤维染色较淡较少; 相比之下, 乌头碱组则明显增多加深。表明附子的有效成分能促进正常大鼠下丘脑 CRH 的含量, 亦提示温肾可直接作用在下丘脑来提高 HPAT 轴的功能。

为更准确地了解温补肾阳药对 CRFmRNA(此处 CRH 仍习惯用 CRF)表达的作用及对于 HPAT 轴的影响⁽⁷⁾, 实验仍采用皮质酮大鼠模型, 分为正常对照组、皮质酮(CORT)模型组、补肾组(CORT+右归饮)、健脾组(CORT+四君子汤)、活血组(CORT+桃红四物汤)进行不同治疗的对比观察⁽⁷⁾。除测定外周血的神经、内分泌、免疫各项指标以外, 对于检测下丘脑 CRFmRNA 表达的方法上, 由于本实验动物模型属于下丘脑受抑, 其 CRFmRNA 表达量甚少, 用原位杂交或 Northern 印迹杂交技术均不够敏感而不易测出, 故采用了 1995 年 10 月美国学者来华介绍能准确定量的逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)化学发

光定量法。结果模型组下丘脑 CRFmRNA 表达受抑程度与对照组相比达 50% 以上, $P < 0.01$, 并观察到外周血测定 HPAT 轴的内分泌及免疫指标亦均明显降低。3 个药物灌胃治疗组实验表明, 唯有补肾组可以有效地保护外源性皮质酮对 HPAT 轴功能的抑制, 使得神经内分泌和免疫各指标均相应显著改善, 与模型组相比, $P < 0.05 \sim 0.01$; 健脾组对内分泌有轻微影响, 但统计学无明显差异, 其对免疫功能有直接的促进作用, 与模型组相比, $P < 0.05$; 活血组对内分泌及免疫功能均无影响; 亦唯有补肾组能明显地提高已受抑的皮质酮大鼠下丘脑 CRFmRNA 的表达量, 与模型组相比, $P < 0.01$, 而健脾组与活血组对受抑的 CRFmRNA 表达均无作用。说明补肾方药是直接提高 CRFmRNA 表达水平, 从而调节了 HPAT 轴的受抑状态。

通过借鉴 NEI 网络学说与检测下丘脑 CRFmRNA 表达, 以三类不同药物验证的对比方法揭示了唯有补肾药能直接作用于下丘脑的分子水平——CRFmRNA 表达, 至此可以说肾阳虚证的主要调节点定位在下丘脑。当然, 下丘脑还会受到更高中枢及其他中枢的调节, 有关补肾药通过作用在下丘脑对性腺轴调节的研究尚在进行。经过多年对肾的研究, 并不企望将肾阳虚证找到一个和西医直觉的、解剖的、形态的相对应的脏器或组织, 因为一个功能态的肾阳虚证必将包罗很多可组合的具有功能的组织器官及其所分泌的物质精微。如果和明代赵献可对命门的描述相对照“真水……上行夹脊至脑中……泌其津液, 注之于脉……随相火而潜行于周身”, 从功能上定位则何其相似; NEI 网络学说是神经内分泌和免疫系统之间通过神经肽、激素、细胞因子以及与之相应的共同受体等多种生物活性因子的相互调节, 和肾阴(真水)、肾阳(相火)在命门学说中的地位和作用虽不对等, 亦何其相似, 按阴阳互根之说而制定的左、右归饮亦都是对肾中阴阳上佳的调节方药。

虽然离开揭示肾阳虚证的全部本质还很远, 但从以上系列工作的积累, 肾阳虚证的主要调节点定位在下丘脑这一论点似与“肾”为人体各脏器的调节中心有所契合, 亦符合以中医药理论为指导, 兼容中西医结合的思路而得到的成果。

参 考 文 献

1. 姜春华, 沈自尹. 肾的研究. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 213—223.
2. 沈自尹. 肾的研究(续集). 第 1 版. 上海: 上海科学技术出

- 版社, 1990: 232—239.
3. 王文健, 沈自尹, 张新民, 等. 补肾法对老年男性下丘脑—垂体—性腺轴作用的临床和实验研究. 中医杂志 1986; 27(4): 32—36.
4. Basedovsky HO, Sorkin E. Network of immunoendocrine interaction. Chin Exp Immunol 1977; 21: 1—5.
5. 蔡定芳, 沈自尹, 张玲娟, 等. 右归饮对大鼠下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺轴抑制模型的影响. 中国免疫学杂志 1994;

10(7): 236—239.

6. 蔡定芳, 沈自尹, 陈晓红, 等. 乌头碱对大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素含量的影响. 中国中西医结合杂志 1996; 16(9): 544—548.
7. 钟历勇, 沈自尹, 蔡定芳, 等. 补肾健脾活血三类复方对下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺轴及 CRF 基因表达的影响. 中国中西医结合杂志 1997; 17(1): 39—41.

(收稿: 1996—08—05)

苔藓饮 II 号对口腔扁平苔藓患者血浆血栓素 B_2 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 水平的影响

李海如

1993 年 10 月~1995 年 10 月, 本研究采用苔藓饮 II 号对口腔扁平苔藓患者进行治疗并观察其对患者血浆血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-K-PGF_{1 α}) 水平的影响。

资料和方法

1 临床资料 依据标准(徐治鸿, 实用中医口腔病学, 第 1 版, 天津: 天津科技翻译出版公司, 1994: 168—176)临床确诊为气滞血瘀型口腔扁平苔藓患者 37 例, 男 15 例, 女 22 例; 年龄 35~51 岁, 平均 40.6 岁; 病程 3~11 年, 平均 5.7 年; 发生于唇部 7 例, 颊部 15 例, 腭部 5 例, 舌部 10 例。病变处可见灰白色网状纹或斑纹, 伴有充血或糜烂, 有刺痛感, 口苦咽燥, 腹胀纳呆, 便干尿黄, 舌质暗红或微紫, 苔黄或薄黄, 舌边有小瘀点, 舌下静脉扩大或曲张, 脉涩或弦。另选择健康献血员 31 名, 男 15 名, 女 16 名; 年龄 28~46 岁, 平均 38.1 岁。

2 方法 受检者均晨空腹用一次性塑料注射器快速采静脉血 2 ml, 立即置入盛有 2% EDTA-Na₂ (含 0.7% NaCl) 抗凝剂(血: 抗凝剂为 9: 1)的塑料试管内, 离心(3500 rpm)15 min, 封口, -30℃ 贮存待检。受检者均无其他全身性疾病, 采血前 2 周内未服过阿斯匹林、消炎痛等干扰前列腺素合成的药物。患者取样后用苔藓饮 II 号(龙胆草 9 g 黄芩 12 g 当归 9 g 牡丹皮 10 g 郁金 9 g 香附 10 g 柴胡 10 g 白藓皮 10 g 丹参 10 g 生地 9 g 决明子 10 g 赤茯苓皮 15 g)加减进行治疗, 水煎服, 每天 1 剂, 分 2 次服。连服 6 天停 1 天, 4 周为 1 个疗程, 连用 3 个疗程。治疗结束后采血处理同上。TXB₂、6-K-PGF_{1 α} 放免药盒由苏州医学院止血与血栓研究室提供, 测定方法按说明书操作。

结果

1 疗效标准 显效: 糜烂面愈合, 红斑充血消

退, 灰白色斑条纹消失或大部分消失, 临床无明显自觉症状者; 好转: 糜烂面愈合, 红斑充血基本消退或面积缩小, 程度减轻, 灰白色斑条纹减少, 部分消失, 颜色变浅者; 无效: 治疗前后局部病损无明显变化者。

2 疗效结果 显效 26 例(70.3%), 好转 9 例(24.3%), 无效 2 例(5.4%), 总有效率为 94.6%。

3 治疗前后患者血浆 TXB₂、6-K-PGF_{1 α} 水平的变化 见附表。口腔扁平苔藓患者血浆 TXB₂ 水平显著高于健康人组($P < 0.01$), 而 6-K-PGF_{1 α} 变化不大, TXB₂/6-K-PGF_{1 α} 高于健康人组($P < 0.05$)。治疗后, 患者血浆 TXB₂ 明显下降($P < 0.01$), 并接近于健康人组, 6-K-PGF_{1 α} 仍无明显变化, TXB₂/6-K-PGF_{1 α} 明显下降($P < 0.05$)。

附表 治疗前后患者血浆 TXB₂、6-K-PGF_{1 α} 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TXB ₂ (ng/L)	6-K-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ /6-K-PGF _{1α}
健康人	31	132.93 ± 1.38	22.87 ± 1.64	7.01 ± 1.24
患者	37	治前 211.47 ± 2.81**	21.32 ± 1.35	11.18 ± 3.15*
		治后 140.26 ± 1.42 ^{△△}	22.09 ± 1.55	7.49 ± 1.43 [△]

注: 与健康人比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; 与治疗前比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

讨论 本研究结果表明: 患者血浆 TXB₂ 明显高于健康人($P < 0.01$), TXB₂/6-K-PGF_{1 α} 平衡失调, 用苔藓饮 II 号治疗后, 37 例血瘀型口腔扁平苔藓患者临床疗效满意。可使此型患者血浆 TXB₂ 水平及 TXB₂/6-K-PGF_{1 α} 恢复至正常。这可能与该方中的有效成分能抑制 TXA₂ (TXB₂ 的前体物质) 合成酶的活性而不减少 PGI₂ (6-K-PGF_{1 α} 的前体物质) 的生成, 使 TXB₂/6-K-PGF_{1 α} 的平衡得以向有利方向调整有关。

(收稿: 1996—02—09 修回: 1996—05—06)