

中药对糖皮质激素受体保护作用的实验研究*

凌昌全¹ 李 敏² 谭金兴¹ 卢军华¹

内容提要 目的:深入探讨中药与糖皮质激素受体之间的关系。方法:分别以急性失血性休克大鼠模拟气随血失、亡阳虚脱证,以热损伤大鼠模拟气阴两亏证,并根据辨证施治原理,观察参附汤和生脉散对模型大鼠肝胞液中糖皮质激素受体(GcR)的影响。结果:两种模型大鼠血浆糖皮质激素(GC)含量明显增高的同时肝胞液 GcR 均显著下降,参附汤和生脉散对相应模型大鼠血浆 GC 无明显调节作用,但对其肝胞液 GcR 均有明显的上调作用。结论:参附汤和生脉散能分别上调失血性休克和热损伤大鼠肝胞液 GcR 水平。

关键词 参附汤 生脉散 糖皮质激素受体

Experimental Study on Protective Effect of Chinese Herbal Medicine on Glucocorticoid Receptor Ling Changquan, Li Min, Tan Jinxing, et al *Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai (200433)*

Objective: To probe the relationship of glucocorticoid receptor and some Chinese medicinal herbs. **Methods:** The models of Qi-Yang exhaustion and Qi-Yin exhaustion were made with hemorrhagic rats and heat-stressed rats respectively. The effect of Shenfu Decoction (SFD) and Shengmai Powder (SMP) on plasma glucocorticoid (GC) and its receptor (GcR) in hepatic cytosol of the models were measured respectively. **Results:** The activity of GcR decreased in both models, while their blood level of GC increased markedly. SFD and SMP showed no regulating effect on blood GC, but displayed obvious up-regulation on GcR level in both models. **Conclusion:** SFD and SMP could up-regulate the activity of GcR in Qi-Yang and Qi-Yin exhaustion models.

Key words Shenfu Decoction, Shengmai Powder, glucocorticoid receptor

继 80 年代有人发现阳虚动物肝胞液及阳虚患者外周血混合白细胞中糖皮质激素受体(GcR)明显降低之后^[1,2],90 年代初期又有学者报道甲状腺功能亢进类阴虚大鼠肝胞液 GcR 也明显减少^[3],并推测 GcR 数量的减少可能是阴虚阳虚证发展到一定阶段时在受体水平上共有的病理改变。为了进一步探讨中药与 GcR 之间的联系,我们分别观察了参附汤对急性失血性休克大鼠(气随血失、亡阳虚脱)及生脉散对热损伤大鼠(气阴两亏)肝胞液 GcR 的影响,初步获得了一些有意义的结果,现报道如下。

材料和方法

1 材料

1.1 实验动物 SD 雄性大鼠,体重 180~260g,购自上海市计划生育研究所。第一批实验共分 3 组;第二批实验共分 3 组,均每组 8 只。

1.2 药物制备 参附汤由人参、附子(3:1)组成;

生脉散由人参 10g 麦冬 15g 五味子 6g 组成(所有药物均购自上海童涵春堂)。按常规方法煎煮,并浓缩至含生药 1g/ml 的水煎液备用。

1.3 试剂 [³H]-Dex,英国放化中心产品。1.37 TBq/mmol,放化纯度>97%,放化浓度 37 MBq/ml,稀释 100 倍使用。皮质酮、地塞米松为 Sigma 公司产品。钼酸钠、巯基乙醇及其他试剂皆为国产 AR 级。

2 方法

2.1 模型制作

2.1.1 失血性休克模型 在氯胺酮麻醉下,沿大鼠正中线剪开颈部皮肤及皮下组织,钝性分离颈前肌群至气管,在气管左侧找到颈动脉,远端结扎,近心端上动脉夹,剪一小口,插管,妥善固定。移去动脉夹放血。放血量占总血量的 20%,均在 1min 内放完。

2.1.2 热损伤模型 实验大鼠被置于干球 40℃、湿球 32℃的人工气候室内进行热应激 3h 处理。用国产 WNY-150 数字温度计监测肛温。在热应激(25±5)min 时肛温上升到 40.5℃左右,1h 时上升到(40.8±0.5)℃,以后维持在此水平,在 3h 时又平均上升(0.4±0.1)℃。此时大鼠的耳、爪、尾等暴露部位潮红,大量流涎,呼吸急促,四肢伸展,呈昏睡状态。

*国家自然科学基金资助项目(No. 30670882)

1. 第二军医大学长海医院(上海 200433);2. 第二军医大学卫勤系军队卫生教研室

2.2 给药方法 模拟参附汤和生脉散的临床给药方式,失血性休克大鼠分别于放血前 30min、放血后 4、8h 及动物处死前 30min 由胃管注入参附汤 1ml;热损伤大鼠于造模前 1 周开始灌喂生脉散,每天 2 次,每次 1.5ml。对照组均灌以等量的生理盐水。

2.3 动物处死 为避免昼夜节律对激素分泌及其受体的影响,各组动物按预先设置的实验程序完成后,均在固定时间快速断头处死,以免动物挣扎,取所需组织供实验用。

2.4 指标检测 采用一点分析法测定肝胞液 GcR 结合活性,具体方法参照文献^[4]操作;采用放射免疫法测定血浆糖皮质激素(GC),药盒购自天津德普公司,操作按说明书进行。

2.5 统计学方法 所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据处理用 t 检验。

结 果

1 生脉散对热损伤大鼠血浆 GC 和肝胞液 GcR 结合活性的影响 见表 1。热损伤大鼠血浆皮质酮含量明显高于相应正常对照组,肝胞液 GcR 的水平则明显低于正常对照组。生脉散对相应模型动物血浆皮质酮的异常增高,而无下调作用,但对肝胞液 GcR 水平有明显的上升作用,实验中用药组大鼠肝胞液 GcR 水平的下降幅度低于单纯模型组,且差异有统计学意义。

表 1 生脉散对热损伤大鼠血浆 GC 和肝胞液 GcR 结合活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GC(mg/L)	GcR(fmol/mg)
正常对照	8	39.32 ± 24.60	501.21 ± 136.24
热损伤	8	434.20 ± 64.71 *	216.92 ± 68.97 *
热损伤加生脉散	8	473.50 ± 56.32 *	332.23 ± 53.83 * [△]

注:与正常对照组比较, * $P < 0.001$;与热损伤组比较, $^{\Delta} P < 0.01$

2 参附汤对失血性休克大鼠血浆 GC 和肝胞液 GcR 结合活性影响 见表 2。失血性休克大鼠血浆皮质酮含量明显高于相应正常对照组,肝胞液 GcR 的水平则明显低于正常对照组。参附汤对相应模型动物血浆皮质酮的异常增高,而无下调作用,但对肝胞液 GcR 水平有明显的上升作用,实验中用药组大鼠肝胞液 GcR 水平的下降幅度低于单纯模型组,且差异有统计学意义。

表 2 参附汤对失血性休克大鼠血浆 GC 和肝胞液 GcR 结合活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GC(mg/L)	GcR(fmol/mg)
正常对照	8	35.40 ± 9.80	936 ± 294
失血性休克	8	119.69 ± 35.61 *	483 ± 156 * *
失血性休克加参附汤	8	134.20 ± 33.72 * *	634 ± 215 * * [△]

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与失血性休克组比较, $^{\Delta} P < 0.05$

讨 论

应激时靶细胞对激素反应性的变化是近年来才引起人们注意的问题。靶细胞对激素做出反应的机理十分复杂,但受体是决定靶细胞反应性的关键性大分子,因此,在应激反应中,保持高水平 GC 的同时能提高 GcR 的量具有重要的意义。

热损伤和失血性休克时 GC 增高、GcR 减少是已经被证明了的,而对如何提高休克时 GcR 的水平可供借鉴的资料不多。早在 80 年代初期,国内虽有人观察过附子、肉桂、肉苁蓉、淫羊藿等助阳药对“阳虚”模型 GcR 的影响,但并未发现助阳药能纠正“阳虚”模型 GcR 的减少^[1],也未见进一步深入研究的报道。本研究结果提示参附汤和生脉散能分别使失血性休克和热损伤大鼠肝胞液急剧下降的 GcR 水平明显升高。

在应激时,血浆 GC 升高通过对 GcR 的下调作用(Down-regulation)可使 GcR 减少,相反地,当血浆 GC 下降时,它可使 GcR 增加。而参附汤和生脉散组大鼠血浆皮质酮水平不仅没有下降,反而略有上升趋势,可见它们不是通过 Down-regulation 的途径来提高 GcR 的。那么,参附汤和生脉散是通过什么途径来调节 GcR 的呢?是复方中哪一种或几种成分发挥作用等问题都值得进一步研究。

另外,从热损伤和失血性休克大鼠模型的制作过程以及二者的临床表现看,都与中医亡阴亡阳的病因病理极为相似(另文发表),是否可以将这两个模型作为亡阴亡阳的动物模型进行研究姑且不论,但从生脉散和参附汤主治而言,前者主治阴亏、后者主治亡阳则是显而易见的,那么本研究结果是否也从一个侧面提示了 GcR 的减少可能是阴虚阳虚证发展至某一阶段时在受体水平的共同病理改变呢?此推测无论是否成立,沿着这一思路深入探讨下去,对中医的基础与临床研究都会带来某些有意义启示。

参 考 文 献

1. 张家庆,谭金兴,刘振全.“阳虚”动物模型肝胞液糖皮质激素受体改变及助阳药的作用. 中西医结合杂志 1984;4(2):107—108.
2. 张家庆,刘志民.阳虚患者单个核及多形核白细胞糖皮质激素受体改变. 中西医结合杂志 1990;10(4):215—216.
3. 徐克川,张善澄.甲亢类阴虚大鼠肝胞液糖皮质激素受体的实验研究. 广州中医学院学报 1990;7(3):145—149.
4. 谭金兴,徐仁宝.糖皮质激素受体测定法的改进. 生物化学与生物物理进展 1987;4:56—58.

(收稿:1997-12-01 修回:1999-01-18)