

## · 学术探讨 ·

## 从分子水平研究补肾法对性早熟与衰老的调控规律

沈自尹<sup>1</sup> 蔡德培<sup>2</sup>

**摘要** 肾阴肾阳失衡是性早熟和衰老的病理基础,衰老是“生理性肾虚”,其阴阳失衡是以肾阳虚为主;性早熟的本质是阴虚火旺,其阴阳失调是以肾阴虚为主。由肾气盛衰主导的生长、发育、衰老过程中,主要涉及生长激素轴和性腺轴,性早熟患儿可见这两轴的提前启动,表现为阴虚火旺;而衰老时是这两轴的率先衰退,表现为阳气虚损。分别采用温补肾阳方药以延缓衰老与滋阴泻火方药以抑制性早熟取得临床与实验的显著效果,通过以药测证,推测发病部位,证明性早熟或衰老,其病理损害是在下丘脑或更高中枢。

**关键词** 衰老;性早熟;肾阴;肾阳;下丘脑

**Study on the Regulative Rule of Reinforcing Shen Principle on Sexual Precocity and Senescence at the Molecular Level** SHEN Zi-yin, CAI De-pei *Institute of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040)*

**Abstract** The imbalance of Shen-yin and Shen-yang is a common pathological basis of sexual precocity and senescence. Senescence can be regarded as physiological Shen-deficiency, which is mainly the deficiency of Shen-Yang, while the essence of sexual precocity is hyperactivity of Fire due to Yin-deficiency, and deficiency of Shen-Yin is the predominance in the imbalance. The process of growth, development, maturing and aging led by Shen-qi, is mainly involving the hypothalamus-pituitary-growth hormone axis and sexual gland axis. Early initiation of these two axes appears in sexual premature children, manifesting syndrome of Fire hyperactivity due to Yin-deficiency, while in senescence, the decline of the axes appears ahead of time and manifests syndrome of Yang qi consumption. It has been shown in experimental and clinical researches that significantly good effects could be obtained by applying Chinese recipe for warmly reinforcing Shen-Yang to postpone senescence and recipe for nourishing Yin and removing Fire to inhibit sexual precocity. It also been proved by determining syndrome and speculating the damaged site according to the effects of drug that the pathologic damage of sexual precocity and senescence is sited on the hypothalamus or higher center.

**Key words** senescence; sexual precocity; shen-Yin; Shen-Yang; hypothalamus

性早熟和衰老都是机体在生长、发育及至衰老过程中发生的现象,中医历代对此的认识以《素问·上古天真论》中女子七、男子八为基数递进的生长、发育、衰老曲线与肾气盛衰相关联最具有代表性,也就是说这一过程中发生偏差的内因是“肾”在起主导作用。由这一理论引伸出来的治疗法则用以延缓性早熟与衰老(包括未老先衰)则是“补肾调节阴阳”。

我们在 1982 年提出“衰老是生理性肾虚”<sup>[1]</sup>,其阴阳失衡是以肾阳虚为主;1991 年提出性早熟的本质是阴虚火旺<sup>[2]</sup>,其阴阳失调是以肾阴虚为主。并分别采用温补肾阳方药以延缓

衰老与滋阴泻火方药以抑制性早熟取得临床与实验的显著效果<sup>[3-6]</sup>,同时探寻到补肾法的作用点及其调控规律。

### 1 温补肾阳方药延缓衰老的研究

1.1 衰老是生理性肾虚 我们通过肾阳虚证患者与老年人在甲状腺和性腺轴上的比较<sup>[3,4]</sup>,可见与老年人相差 30~40 岁的肾阳虚年轻患者,其甲状腺和性腺轴上的异常值与老年人相比较甚为类似,经温补肾阳药治疗后,此等异常值均有改善与恢复,由此提出衰老是生理性肾虚。

1.2 温补肾阳法延缓衰老的依据 上海第二医科大学对 923 名老年人实地调查,阳虚占 44.2%,气虚占 31.1%,共计 75.3%,远多于阴虚者(19.4%)。上海中医学院统计历代 13 部有代表性的方书中,关于延年益寿的方剂有 124 首,其中温补肾阳为主的有 87 首,占 70.2%,可见对老年人的强身延缓衰老应以维护肾中阳气为要。

1.3 淫羊藿总黄酮(EF)可以代表补肾复方延缓衰老 我们多年研究证明肾虚与衰老具有相同的神经内分泌免疫(NEI)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30271666);卫生部科研基金项目(No. 98-1-172)

作者单位:1. 复旦大学附属华山医院中西医结合研究所(上海 200040);2. 复旦大学附属儿科医院中西医结合研究室

通讯作者:沈自尹, Tel: 021-62489999 转 6311, Fax: 021-62490934, E-mail: ziyishen@21cn.com

网络功能低下<sup>[7]</sup>,温补肾阳药能有效改善下丘脑单胺类递质以及下丘脑-垂体所辖的甲状腺及性腺轴,说明温补肾阳药作用在下丘脑或更高中枢。而温肾药 EF 在衰老时 T 细胞过度凋亡及其基因调控过程中可以代表补肾复方保护 NEI 网络功能<sup>[8]</sup>。

1.4 EF 延缓衰老的基因表达谱研究 我们先后观察到 EF 能够明显延长人胚肺二倍体成纤维细胞的传代寿命,以及明显延长果蝇的寿命,而且有效地保护衰老细胞端粒长度缩短,接着利用基因芯片技术分别检测 EF 组、右归饮组、桃红四物汤组、老年大鼠对照组及青年大鼠对照组下丘脑、垂体、肾上腺、脾脏淋巴细胞的基因表达谱<sup>[9,10]</sup>。在老年大鼠和青年大鼠之间的比较,可见老年大鼠在下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(HPAT)轴各层次上与生长、发育、衰老相关的基因,如多个神经递质的受体,以及生长激素(GH)、胰岛素样生长因子结合蛋白、促性腺激素释放激素(GnRH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、泌乳素受体等均呈低表达(差异表达下调 2 倍以上)。EF 使上述基因全面呈现高表达(差异表达上调 2 倍以上),另有雄激素上调与生长抑素(SS)下调,而且 EF 在下丘脑激活众多神经递质和神经肽以及 HPAT 轴上相关基因,而未见作为启动 NEI 网络上行通路最重要的细胞因子的出现,说明 EF 是通过 NEI 网络下行通路这一模式而激活生长激素轴和性腺轴。

2 滋阴泻火药延缓性早熟的研究

2.1 滋阴泻火药治疗性早熟疗效显著 性早熟系一种生长发育的异常,表现为青春期特征提早出现,从中医的病机认为系小儿肾的阴阳失衡,出现肾阴虚而相火偏旺。我们通过对 75 例女性患儿的辨证<sup>[2,5]</sup>,均有不同程度的阴虚火旺征象,其中 3/4 患儿阴虚火旺征象十分显著。采用下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴功能测定,发现患儿的血清 FSH、LH 及雌二醇(E<sub>2</sub>)水平均较正常同年龄的青春期者显著升高,LHRH 兴奋试验的反应曲线呈现功能亢进的特征性变化。表明患儿的 HPO 轴提前启动,功能亢进。75 例患儿经平均 5 个月的滋阴泻火药治疗,阴虚火旺征象显著改善,伴随临床上第二性征的消退,其子宫及卵巢容积也显著缩小。

2.2 滋阴泻火药延缓性早熟的机理 为研究性早熟的发病部位以及滋阴泻火药的作用机理<sup>[6]</sup>,在青春期大鼠灌胃滋阴泻火药 25 天后,从内侧基底下丘脑的脑片孵育法可观察到给药组下丘脑 GnRH 的储备量显著减少,提示滋阴泻火药可抑制下丘脑 GnRH 的合成。从下丘脑内侧视前区的推挽灌注法不但观察到给药组 GnRH 脉冲释放的幅度和频率都明显减低,同时还有兴奋性氨基酸递质(门冬氨酸和谷氨酸)的释放明显减少而抑制性氨基酸递质( $\gamma$ 氨基丁酸)及  $\beta$ -内啡肽的释放则明显增加。实验表明由这些具有对立功能神经递质的良性互动,从而抑制下丘脑 GnRH 神经元的功能活动,使 GnRH 的分泌减少。

3 滋阴泻火药与温肾填精药对青春发育进程的双相调节

3.1 滋阴泻火药与温肾填精药对性发育的双相调节作用

我们在临床上观察到,用滋阴泻火药可缓解性早熟患儿 HPO 轴的功能亢进。当患儿到达青春期,改用温肾填精药则可使 HPO 轴的功能重新活跃<sup>[11]</sup>,说明这两类中药对性早熟患儿的

HPO 轴功能具有双相调节作用,可起到调整其青春发育进程的作用。

进一步探讨两类中药对下丘脑-垂体促性腺机能的调节规律<sup>[12,13]</sup>,结果显示滋阴泻火药可抑制兴奋性氨基酸递质的释放而促进抑制性氨基酸递质、神经肽 Y 和  $\beta$  内啡肽的释放,使下丘脑 GnRH 神经元的功能活动降低,GnRH 的基因表达下调,GnRH 的合成及分泌减少,从而明显抑制下丘脑-垂体的促性腺机能。而温肾填精药则可抑制神经肽 Y 的释放,使下丘脑 GnRH 神经元的功能活跃,GnRH 的基因表达上调,GnRH 的合成及分泌增加,从而明显促进下丘脑-垂体的促性腺机能。说明这两类补肾中药可通过对神经内分泌调节机制的双相作用,调整下丘脑-垂体-性腺轴的功能活动。

3.2 滋阴泻火药与温肾填精药对骨骼发育的双相调节作用

我们在临床上观察到,用滋阴泻火药可使性早熟患儿血清胰岛素样生长因子 I(IGF-1)的水平下降,并明显抑制其成骨细胞过度亢进的功能活动,血清骨钙素(BGP)水平降低,使骨骼的线性生长减慢、成熟延缓,从而可防止骨骼的过早融合并改善其最终身高。而温肾填精药则可使患儿血清 IGF-1 水平上升,并可使其成骨细胞的功能活动重新活跃,血清 BGP 水平升高<sup>[11]</sup>。说明这两类补肾中药对成骨细胞的功能活动具有双相调节作用,可明显改善患儿的骨骼发育及最终升高。

在促进骨骼线性生长过程中,GH 起着关键的作用,GH 却受下丘脑 SS 的调控。为探讨两类中药对下丘脑-垂体促生长的调节规律<sup>[14]</sup>,采用下丘脑及垂体原位杂交及免疫组化方法,结果显示滋阴泻火药可使 SS 基因表达、蛋白表达水平显著上调,GH 的基因表达、蛋白表达显著下调;温肾填精药的作用恰恰相反,可使 SS 基因表达、蛋白表达水平显著下调,GH 的基因表达、蛋白表达显著上调。说明这两类补肾中药可在转录水平双相调节下丘脑 SS 及垂体 GH 的基因表达。从性发育和骨骼发育两个发面来看,两类性质相反的中药对青春发育不同阶段中枢相关基因和蛋白质均有双相调节作用。

4 性早熟和衰老的发病部位以及中药的调控规律

4.1 肾阴阳失衡是性早熟和衰老的病理基础

在藏象学说心、肝、脾、肺、肾五脏之中,尤以“肾”为人体最重要的脏器,称为“先天之本”,主生长发育衰老的全过程。至明代兴起的命门学说,认为肾阴阳统管全身的阴阳,成为各脏器的调节中心,把“肾”的作用提高到新的高度。肾阴肾阳具有对立而统一的特征,当肾中阴阳失衡时,选择适当时机调节好阴阳还会对其它脏器组织发生影响,达到治本的目的。

由肾气盛衰主导的生长、发育、衰老过程中,主要涉及生长激素轴和性腺轴,性早熟和衰老(包括未老先衰)刚好处于相反的状态。性早熟患儿可见这两轴的提前启动,表现为阴虚火旺;而衰老时是这两轴的率先衰退,表现为阳气虚损。滋阴泻火药抑制了两轴的过于亢盛;温补肾阳药则提高了两轴的兴奋性,从而纠正了性早熟与衰老时的病理表现。而且在性早熟的治疗过程中所出现阴阳失衡的种种现象亦可用药性截然相反的滋阴泻火药与温肾填精药进行双相调节。在肾中阴阳趋于平衡的同时,性早熟的各项病理指标亦得以纠正。由此亦证明

肾中阴阳的失衡是性早熟和衰老的重要病理基础。

4.2 探讨性早熟及阴虚火旺的发病部位以及中药的调控规律 从性早熟患儿及青春期大鼠的性腺轴上观察到下丘脑 GnRH 神经元功能活动亢进, LHRH 兴奋试验的反应呈功能亢进曲线, 垂体 FSH、LH 与靶腺(卵巢)的 E<sub>2</sub> 水平均显著升高。按照神经内分泌轴上激素分泌反馈调节的规律, 若是周围靶腺功能亢进(如 E<sub>2</sub> 或雄激素水平升高), 必然反馈抑制上级腺体的分泌功能, 性早熟患儿 GnRH、FSH、LH 和 E<sub>2</sub> 都显著升高, 符合发病部位不在周围, 而在中枢。经滋阴泻火药治疗, 通过抑制下丘脑兴奋性氨基酸递质的释放, 促进抑制性氨基酸递质的释放, 协同以抑制 GnRH 神经元的活动, 使 GnRH 分泌减少, 以此削弱 FSH、LH、E<sub>2</sub> 的水平, 更证明性早熟以及阴虚火旺的发病部位都在下丘脑或更高中枢。

4.3 探讨衰老及阳气虚损的发病部位以及中药的调控规律 从老年大鼠 HPAT 的基因表达谱上可以看到生长激素轴和性腺轴上, 以下丘脑的神经递质、GnRH、GH 的基因低表达为主, 未见靶腺激素如 E<sub>2</sub> 或雄激素的上调或下调, 经 EF 干预则呈现为启动 NEI 网络的下行通路, 即两轴的基因全面上调, 亦包括靶腺轴的雄激素基因, 说明衰老以及阳气虚损的发病部位亦在下丘脑或更高中枢。

总之, 反应生长、发育、衰老过程中发生过或偏差的性早熟或衰老(或未老先衰), 其病理损害是在高级中枢而非周围靶腺。在延缓衰老和治疗性早熟常有主张激素疗法, 但激素存在反馈机制而可能带来副作用。因此, 治疗宜慎用激素疗法而应立足补肾调节阴阳进行中枢性调节治疗。我们通过以药测证, 推测发病部位, 对延缓性早熟和延缓衰老采取既符合生理又有实效的调节肾中阴阳的治疗, 是具有中西医结合特色的例证。

参 考 文 献

- 1 沈自尹. 肾阳虚、老年人的内分泌研究. 北京中医学院学报 1984; 4: 35—37.  
Shen ZY. Comparative studies of endocrine system between Kidney deficiency and the old people. J Beijing Coll Chin Med 1984; 4: 35—37.
- 2 蔡德培, 时毓民. 性早熟女童阴虚火旺证本质的探讨. 中西医结合杂志 1991; 11(7): 397—399.  
Cai DP, Shi YM. Exploring the substantial basis of the features YinXu Huowang in girls with precocious puberty. Chin J Integr Tradit Med West Med 1991; 11(7): 397—399.
- 3 沈自尹, 陈剑秋, 陈响中, 等. 老年人与“肾阳虚”患者的甲状腺轴功能对比研究. 中西医结合杂志 1982; 2(1): 9—12.  
Shen ZY, Chen JQ, Chen XZ, et al. Comparative study in hypothroid axis between old people and patients with Kidney-yang deficiency. Chin J Integr Tradit Med West Med 1982; 2(1): 9—12.
- 4 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.  
Wang WJ, Shen ZY, Zhang XM, et al. Clinical and experimental studies of effects of Kidney-reinforcing principle on hypothalamus-pituitary-gonad axis in old men. J TCM 1986; 27(4): 32—36.
- 5 蔡德培, 李志英, 时毓民. 性早熟女童阴虚火旺证本质的研究. 中国中医基础医学杂志 1998; 4(增刊): 76—78.

- Cai DP, Ji ZY, Shi YM. Nature of syndrome of flaming fire from yin deficiency in sexual premature female children. China J Basic Med Tradit Chin Med 1998; 4(Suppl): 76—78.
- 6 蔡德培, 陈伯英, 庄振杰. 滋阴泻火药对下丘脑 GnRH 的合成、分泌及其调节机制的影响. 中国中西医结合杂志 2001; 21(8): 595—598.  
Cai DP, Chen BY, Zhuang ZJ. Effect of Chinese herbal medicine for nourishing Yin and removing fire on biosynthesis, secretion and regulative mechanism of gonadotropin-releasing hormone in hypothalamus. Chin J Integr Tradit West Med 2001; 21(8): 595—598.
- 7 沈自尹. 有关证与神经内分泌免疫网络的研究. 中医学刊 2003; 21(1): 10—11.  
Shen ZY. Study on syndrome and neuroendocrine immune network. Chin Arch Chin Med 2003; 21(1): 10—11.
- 8 沈自尹, 陈 瑜. 淫羊藿总黄酮与补肾复方对皮质酮大鼠 T 细胞凋亡相关基因群调控的对比研究. 中国免疫学杂志 2002; 18(3): 187—190.  
Shen ZY, Chen Y. Comparative study of EF and kidney-tonifying recipes on regulatory effect of T lymphocytes apoptosis genes in corticosterone-treated rats. Chin J Immunol 2002; 18(3): 187—190.
- 9 沈自尹, 黄建华, 陈 瑜, 等. 老年大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴基因表达谱的研究. 中国老年学杂志 2004; 24(2): 125—127.  
Shen ZY, Huang JH, Chen Y, et al. Study of gene expression profile of hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus axis in aged rats. Chin J Gerontol 2004; 24(2): 125—127.
- 10 沈自尹, 陈 瑜, 黄建华, 等. EF 延缓 HPAT 轴衰老的基因表达谱研究. 中国免疫学杂志 2004; (20): 1: 59—62.  
Shen ZY, Chen Y, Huang JH, et al. The gene expression profile in hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus (HPAT) axis from EF-treated old rats. Chin J Immunol 2004; (20): 1: 16—18.
- 11 Cai DP, Ji ZY, Chen BY, et al. Pathogenetic regularity of female precocious puberty and the mechanism of therapy with traditional Chinese medicine. Chin J Integr Tradit West Med (English version) 2001; 7(2): 132—134.
- 12 沈 皓, 蔡德培, 陈伯英. 补肾中药对下丘脑-垂体促性腺机能的影响. 中西医结合学报 2004; 2(1): 53—57.  
Shen H, Cai DP, Chen BY. Effects of Kidney-tonifying Chinese herbal medicine on hypothalamic-pituitarygonadotrophic function. J Chin Integr Med 2004; 2(1): 53—57.
- 13 蔡德培, 张 炜. 补肾中药对下丘脑 GnRH、垂体 FSH、LH 及成骨细胞 BGP 基因表达的调节作用. 中医杂志 2002; 43(3): 221—223.  
Cai DP, Zhang W. Regulation of gene expression of GnRH in hypothalamus, FSH and LH in pituitary, BGP in osteoblast by Kidney-reinforcing Chinese herbal medicine. J TCM 2002; 43(3): 221—223.
- 14 李 斌, 向正华, 蔡德培. 中药对大鼠下丘脑生长抑素及垂体生长激素基因表达与蛋白表达的调节作用. 中国中西医结合杂志 2003; 23(3): 207—210.  
Li P, Xiang ZH, Cai DP. Regulative effect of Chinese herbal medicine on gene and protein expression levels of somatostatin and growth hormone in hypothalamus and hypophysis. Chin J Integr Tradit West Med 2003; 23(3): 207—210.

(收稿: 2004-05-29 修回: 2005-03-21)