

中药对肾阳虚模型作用的研究进展

★ 蔡少峰 (湖北中医学院 2004 级硕士研究生 武汉 442008)

★ 张新风 (湖北鄱阳医学院附属东风医院 十堰 442008)

关键词: 中药; 肾阳虚模型; 实验研究

中图分类号: R 2-03 文献标识码: A

肾阳虚是我国最早运用现代医学方法对中医传统的“证”进行研究的证型。自上世纪 60 年代初, 卞安堃教授首次建立了“氢化可的松肾阳虚”动物模型以来^[1], 各种观察中药对肾阳虚模型作用的研究纷见报刊杂志, 现将近 10 年来的研究综述如下:

1 单味药的研究

郭瑞新等^[2]用腺嘌呤复制肾阳虚小鼠模型, 观察冬虫夏草对“肾阳虚”模型小鼠生殖功能的影响, 结果冬虫夏草组的睾丸形态等指标明显改善, 雌鼠受孕时间有提前趋势, 仔鼠数和仔鼠平均体重明显增加。因此证明冬虫夏草可提高“肾阳虚”模型小鼠的生殖功能, 并可改善睾丸的形态等指标。衣欣等^[3]发现用醋酸泼尼松龙复制的肾阳虚模型大鼠和老龄大鼠的血清过氧化脂质(LPO)比青龄大鼠明显增高, 超氧化物歧化酶(SOD)活力和睾丸酮含量却明显降低。而鹿茸可以使肾阳虚模型大鼠和老龄大鼠升高的血清 LPO 含量明显降低, 使降低的 SOD 活力和睾丸酮含量明显升高。因此提示肾阳虚可致衰老, 鹿茸具有防治肾阳虚和抗衰老的作用。蒋淑君等^[4]采用大剂量外源性糖皮质激素建立大鼠肾阳虚模型, 肾阳虚模型组大鼠各脏器重量较对照组明显减轻, 而仙灵脾灌胃有明显改善作用。肾阳虚大鼠下丘脑、肾上腺轴钙调蛋白(CaM mRNA)水平升高, 垂体组织 CaM mRNA 水平没有显著变。仙灵脾能够降低下丘脑组织 CaM mRNA 水平, 但对肾上腺影响不显著。因而得出结论, 下丘脑中 CaM mRNA 水平升高与肾阳虚证有关, 下丘脑 CaM mRNA 水平的降低是仙灵脾改善肾阳虚症状的作用机制之一。

2 中药复方制剂的研究

竺星等^[5]研究表明人参河车片(由人参、紫河车、淫羊藿、五味子等中药组成的复方制剂)有改善氢化可的松所致肾阳虚小鼠的体重下降、自发活动减少, 并提高冰浴游泳时间; 使老龄大鼠红血球 SOD 活力提高, 血浆过氧化脂质(LPO)含量下降; 并有抗疲劳, 耐缺氧作用。朴晋华等^[6]研究鱼鳔补肾益精丸(由鱼鳔、人参、淫羊藿、母丁香等 13 味中药组成)可使大剂量皮质激素诱发的肾阳虚模型小鼠自主活动次数增加, 游泳时间延长, 体重、体温降低减少; 使去势大鼠精囊、前列腺、包皮腺明显增重; 缩短去势大鼠电刺激阴茎勃起的潜伏期; 提高雄性大鼠的交配能力; 并可改善神经性功能障碍小鼠的性活动。黄厚才等^[7]研究金匱肾气丸对

氢化可的松所致大鼠肾阳虚模型的治疗作用, 结果显示治疗组大鼠血清中的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、睾酮含量较模型组明显升高, 丙二醛(MDA)含量显著降低。同时与模型组比较, 治疗组体重明显高于模型组, 肾脏系数明显降低。司卉良等^[8]用氢化可的松制造肾阳虚模型, 观察补肾汤(鹿角胶、怀牛膝、巴戟天、淮山药、枸杞、山茱萸、熟地等 13 味组成)对大鼠激素水平及卵巢组织的影响。实验结果表明, 补肾汤能显著提高模型鼠雌二醇(E₂)水平, 降低卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平, 减缓卵巢衰退。因此证明, 补肾汤能改善实验性更年期综合征肾阳虚证大鼠卵巢功能。宋春风等^[9]用大剂量醋酸可氢化可的松造成大鼠肾阳虚模型, 观察发现肾阳虚大鼠垂体促甲状腺激素(TSH)细胞、甲状腺滤泡上皮细胞出现内质网、高尔基体扩张, 线粒体空化, 细胞变形, 核的形态改变等超微结构的损伤。而益气补肾中药(附子、山萸肉、熟地、山药、菟丝子、肉苁蓉、仙灵脾、人参等)能够减轻肾阳虚大鼠垂体超微结构的损伤, 但对甲状腺细胞超微结构损伤的保护作用甚微。因此认为肾阳虚大鼠垂体 TSH 细胞、甲状腺细胞超微结构存在着不同程度的破坏, 提示肾阳虚证与垂体-甲状腺轴功能密切相关, 益气补肾中药可能通过减轻垂体的超微结构损伤, 调节垂体-甲状腺轴的功能, 而达到纠正肾阳虚证的效应。王家辉等^[10]采用腺嘌呤应用造成大鼠肾阳虚模型。观察到人参、鹿茸不同配伍剂量比例对模型大鼠表征、血清睾酮浓度、前列腺和精囊重量指数、睾丸组织形态均有不同程度的改善。因而说明, 人参、鹿茸不同剂量配伍对腺嘌呤应用法雄性大鼠性功能障碍动物模型有不同程度的改善作用, 最佳配伍剂量为 5:2。冯海莲等^[11]采用氢化可的松造成小鼠肾阳虚模型, 观察到复方锁阳胶囊(由锁阳、枸杞子、五味子组成)能改善氢化可的松所致肾阳虚小鼠的体温、体重下降、自发活动减少; 提高肾阳虚小鼠的低温游泳时间。并有抗疲劳, 耐缺氧作用。因而证明, 复方锁阳胶囊具有温补肾阳作用, 能促进生长、增强体质、提高对环境的适应能力。曾嵘等^[12]分别采用氢化可的松注射及去势法造成小鼠肾阳虚模型。观察潜龙胶囊(由淫羊藿、狗肾、肉桂等中药组成)不同剂量对氢可型肾虚小鼠和去势型肾虚小鼠的作用, 实验表明, 与模型组相比, 小鼠体重增长明显, 体温升高, 5 分钟内自主活动次数增多, 游泳时间延长; 并能抗寒冷和提高小鼠常压缺氧状态下的存活时间。杜标炎等^[13]采用醋酸氢

化可的松造成肾阳虚模型。发现肾阳虚模型大鼠脾脏重量减轻及脾细胞之白细胞介素 II (IL-2) 活性降低;而补肾方药肾气汤、六味地黄汤、附桂汤均能提高造模动物降低的脾细胞 IL-2 活性,且三组方药间的作用未见明显差别。六味地黄汤能拮抗造模引起的脾脏重量减轻,而肾气汤及附桂汤对脾重的影响不明显。结果提示免疫功能低下是肾阳虚证的重要病理变化;补肾方药具有调节肾阳虚证免疫功能状态的作用,但不同类方药的作用不尽相同。杨解人等^[14]采用氢化可的松造成小鼠肾阳虚模型。观察到仙乐雄胶囊(由人参、鹿茸、淫羊藿、牛鞭、狗鞭、熟地黄浸膏经加工制成)能使肾阳虚小鼠体温升高,10 分钟内自主活动增加,低温游泳存活时间延长,体重增加。杨鉴冰等^[15]采用双卵巢切除加地塞米松磷酸钠肌注诱导大鼠肾阳虚子宫发育不良模型。观察到毓宫胶囊(由紫河车、紫石英、当归、熟地、菟丝子等药制成)能使大鼠子宫重量增加,子宫湿重百分比上升,并能使子宫内膜 ER 含量增加。因而认为,毓宫胶囊具有雌激素样作用,可使去卵巢大鼠子宫湿重,湿重百分比增加,子宫组织雌激素受体含量增加,而促进子宫发育。徐晓娟等^[16]采用地塞米松造成肾阳虚大鼠模型。使用免疫组织化学方法观察了右归丸对肾阳虚大鼠卵巢的卵泡细胞 TNF α 、Caspase23、Bcl22、Bax 表达的影响。结果表明,在对大鼠卵巢卵泡细胞 Bcl22 表达的影响上,右归丸低剂量组、金匱肾气丸组与模型组存在明显的差异,右归丸低剂量组、金匱肾气丸组可通过上调 bcl22 水平,发挥抑制凋亡的作用,TNF α 、Caspase23、Bax 也存在相应改变。因此提示右归丸温阳补肾、填精补血的现代机理之一,可能与该药调节卵泡细胞凋亡途径上的 Bcl22、Caspase23、Bax 表达有关。同时中成药金匱肾气丸也具有相似的作用。宋春风等^[17]采用醋酸可的松造成肾阳虚模型。以逆转录多聚酶链反应(RT-PCR)半定量法,测定肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴 CaMmRNA 的表达,以及补肾中药右归饮对其的影响。结果发现,肾阳虚大鼠下丘脑、肾上腺 CaMmRNA 水平升高,垂体组织 CaMmRNA 水平没有显著变化,右归饮能够降低下丘脑组织 CaMmRNA 水平,但对肾上腺影响不显著。因而认为下丘脑中 CaMmRNA 水平升高与肾阳虚证有关,下丘脑 CaMmRNA 水平的降低是补肾中药右归饮改善肾阳虚症状的作用机理之一。张婷等^[18]采用氢化可的松造成肾阳虚大鼠模型。于大鼠动情期取血,测定血浆 β -内啡肽、血清雌二醇和孕酮含量。观察证明育麟方(由蛇床子、苁蓉、菟丝子、炙蜂房、当归、川芎、熟地等组成)能显著恢复造模后大鼠体质量、 β -内啡肽、血清雌二醇和孕酮含量,作用优于克罗米芬或类似。

3 中药提取物的研究

皋聪等^[19]通过实验证明苁蓉总苷能明显改善氢化可的松致阳虚小鼠的一般状况及学习记忆功能障碍,并能明显降低小鼠的死亡率。李春生等^[20]采用醋酸氢化考的松造成的肾阳虚动物模型,观察到山茱萸水溶物能使肾阳虚大鼠肝脏重量接近正常,肝细胞病理改变减轻,肝细胞 RNA 和糖原含量升高,丙二醛含量下降;它还能使肾阳虚大鼠睾丸脏器系数向正常方向逆转,使睾丸间质细胞内 RNA 含量增加。因

此认为,山茱萸水溶物具有保护和改善肾阳虚动物模型肝脏和睾丸器官机能的功效。秦路平等^[21]观察蛇床子素和蛇床子总香豆素对肾阳虚模型大鼠和正常鼠学习记忆成绩和神经肽水平的影响。采用醋酸氢化可的松复制肾阳虚大鼠模型。以蛇床子素和蛇床子总香豆素给模型鼠和正常鼠用药。用跳台试验法测定大鼠学习记忆成绩,并用放射免疫法测定大鼠下丘脑和血浆中精氨酸升压素(Argipressin, AP)和生长抑素(Somatostatin, SS)的含量。结果发现肾阳虚组与正常组比较,学习记忆成绩明显下降,AP 降低而 SS 升高;肾阳虚动物用药后学习记忆成绩提高,AP 升高而 SS 下降。蒋淑君等^[22]采用大剂量醋酸泼尼松龙建立肾阳虚大鼠动物模型。以实时荧光定量 RT-PCR 技术,测定各组大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴 CaMmRNA 的表达,以及淫羊藿总黄酮对其的影响。结果表明,肾阳虚大鼠下丘脑、肾上腺 CaMmRNA 水平升高,垂体组织 CaM mRNA 水平没有显著变化,淫羊藿总黄酮能够降低下丘脑组织 CaM mRNA 水平,但对肾上腺影响不显著。因而认为,大鼠肾阳虚证时下丘脑中 CaM mRNA 水平升高,淫羊藿总黄酮可使其降低。

中医学要走向世界,开放于时界,必须以现代科学的语言来表述其理论体系于治病原理。研究中药对肾阳虚的作用正是向着此方向所做的努力。

参考文献

- [1] 邝安堃, 吴裕圻, 丁霆, 等. 某些助阳药对大剂量激素致耗竭现象的影响[J]. 中华内科杂志, 1963, 2: 113~1 161
- [2] 郭瑞新, 蔡承妹, 曾庆元, 等. 冬虫夏草提高“肾阳虚”小鼠生殖功能的实验研究[J]. 基层中药杂志, 2002, 16(2): 3~5
- [3] 衣欣, 李健民, 袁慎英, 等. 肾阳虚模型大鼠与衰老的关系及鹿茸的作用[J]. 中药药理与临床, 1997, 13(5): 34~35
- [4] 蒋淑君, 王桂兰, 许兰芝. 糖皮质激素对 HPAA 的影响及仙灵脾的调整作用[J]. 滨州医学院学报, 2004, 27(2): 88~90
- [5] 竺星, 黎莉. 人参河车片温肾助阳作用的实验研究[J]. 中成药, 2003, 25(11): 909~991
- [6] 朴晋华, 吕向华, 庄碧琼, 等. 鱼鳔补肾益精丸的药理作用实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1997, 3(4): 37~40
- [7] 黄厚才, 彭蕴茹, 沈明勤. 金匱肾气丸对大鼠肾阳虚模型的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(3): 155~157
- [8] 司卉良, 陈友香, 侯安继, 等. 补肾汤对激素致更年期肾阳虚证大鼠卵巢功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 44~45
- [9] 宋春风, 尹桂山, 李恩, 等. 补肾益气中药对肾阳虚大鼠垂体-甲状腺超微结构的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(9): 22~24
- [10] 王家辉, 张红梅, 房景奎, 等. 参茸配伍对腺嘌呤应用法雄性大鼠肾阳虚动物模型性腺损伤调整作用的实验研究[J]. 中华男科学, 2004, 10(4): 315~319
- [11] 冯海莲, 黄秀梅, 王宁萍. 考察复方锁阳胶囊的温肾助阳作用[J]. 中成药, 2005, 27(1): 105
- [12] 曾嵘, 田育望, 王克美. 潜龙胶囊对实验性小鼠肾阳虚作用的研究[J]. 湖南中医学院学报, 1997, 17(4): 51~53
- [13] 杜标炎, 李道中, 王培圳. 肾阳虚造模及补肾中药对大鼠免疫功能的影响[J]. 广州中医药大学学报, 1996, 13(1): 37~39
- [14] 杨解人, 洪宗元, 黄志力. 仙乐雄对正常和肾阳虚小鼠的补肾作用及急性毒性研究[J]. 中成药, 1999, 21(7): 362~364

激素性股骨头缺血性坏死动物模型研究进展*

★ 田琨 童培建 指导:肖鲁伟 (浙江中医药大学 杭州 310053)

关键词:股骨头坏死;肾上腺糖皮质激素;动物模型;综述

中图分类号:R 683 文献标识码:B

激素性股骨头缺血性(SANFH)坏死其详细发病机理至今仍未完全明了,通过动物模型复制原发病,有利于阐明该病的发病机理,并在此基础上对该病治疗方法的选择与改进作进一步研究,但 SANFH 发病机制复杂,动物模型建立时间长、成本大、成功率低、动物死亡率高,因而与临床股骨头坏死病理机制相似的理想 SANFH 动物模型的诱导和 SANFH 的病理机制研究将是长期面临的一项课题。

自 1948 年起皮质类固醇药物开始在临床广泛使用,1957 年 Pietuograndi 和 Mastromarino 首先报道由于使用皮质类固醇药物引起股骨头缺血性坏死(SANFH)后,世界各国相继出现大量报道。在国内,此病的发病率也同样快速增长,国内文献报道激素引起的股骨头坏死占骨坏死首位^[1]。成为一种常见病,公认的疑难病,预后差,但真正的病理机制尚未完全弄清^[2]。

1977 年 Wang 等用大剂量的可的松成功诱导 SANFH 兔模型。1986 年刘万林^[3]等选中国大白兔静脉内注射大肠杆菌内毒素,共 2 次,间隔 24 小时,在第二次注射完大肠杆菌内毒素后随即肌肉注射甲

基强的松龙,共 3 次,间隔 24 小时。最后一次注射后 1 个月出现较为典型的股骨头坏死。1992 年日本学者 Matsui^[4]等首先采用马血清联合甲基强的松龙成功诱导出较为接近人类骨坏死的动物模型。1995 年李子荣^[5]等选用新西兰白兔静脉注入马血清 10 mL/(kg·次),共 2 次,间隔 2 周,第 2 次马血清注射后 2 周,连续 3 天腹腔内注入甲基强的松龙 40 mg/(kg·d),诱导出股骨头缺血性坏死的模型。1999 年李洪涛^[6]等采用臀肌注射大剂量甲基氢化泼尼松 6~18 周,引起鸡 SANFH,包括软骨下骨折塌陷及坏死后修复反应。表明双下肢负重的鸡,其病理变化比较接近人类,易出现股骨头塌陷,且死亡率低,用于制作激素 SANFH 动物模型较理想。2005 年 Miyanishi^[7]等在不同激素在兔骨坏死发生过程中的作用的实验研究中,A 组静脉注射 25mg/kg 氢化泼尼松琥珀酸钠,B 组 20 mg/kg 醋酸甲基泼尼松龙,C 组 20 mg/kg 氢羟强的松龙。4 周后处死动物,结果显示:醋酸甲基泼尼松龙组股骨近端骨坏死的发生率为 65%,氢羟强的松龙组 15%,氢化泼尼松琥珀酸钠组 12% ($P < 0.01$),醋酸甲基泼尼松龙组肱骨近端骨坏死的发生率为 23%,氢羟强的

- [15]杨鉴冰,崔晓萍,王宗柱,等. 毓宫胶囊对肾虚大鼠子宫雌激素受体的影响[J]. 中医药学刊,2003,21(8):1 280~1 282
- [16]徐晓娟,金沈锐,秦旭华,等. 右归丸对肾虚大鼠卵巢细胞 Caspase23、TNF α 、Bcl22、Bax 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(7):503~505
- [17]宋春风,尹桂山,孙素,等. 右归饮对肾虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴钙调素 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(3):20~22
- [18]张婷,何嘉琳. 育麟方对肾虚大鼠排卵功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(16):2 111~2 113
- [19]皋聪,王传社,巫冠中,等. 苁蓉总苷对氢化可的松致肾阳虚小

- 鼠学习记忆功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(5):330~332
- [20]李春生,张国玺,石体仁,等. 山茱萸水提取物对肾虚动物模型肝脏和睾丸影响的实验研究[J]. 中国中药杂志,2003,28(8):743~746
- [21]秦路平,石汉平,王洪斌,等. 蛇床子香豆素对肾虚模型大鼠学习记忆和神经肽的影响[J]. 第二军医大学学报,1997,18(2):147~149
- [22]蒋淑君,王桂兰,崔存德,等. 淫羊藿总黄酮对肾虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴钙调蛋白基因表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2004,20(4):341,353

(收稿日期:2006-05-30)

* 基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No. Z303656)