

甲亢平消丸对 GD 模型大鼠甲状腺激素的影响及对白细胞保护作用的实验研究

★ 陈荣¹ 殷群¹ 杨静² 王琳³ (1. 陕西中医学院附属医院 西安 712020; 2. 陕西中医学院 2006 级研究生 西安 712046; 3. 陕西中医学院 2005 级研究生 西安 712046)

摘要:目的:观察甲亢平消丸对甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)模型大鼠甲状腺激素及对白细胞保护作用的影响。方法:甲状腺片复制甲亢动物模型,并以对体重、TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH 的变化及对血中白细胞计数的影响为指标进行观察及研究。结果:甲亢平消丸对甲状腺片成功复制甲亢大鼠模型有明显的治疗作用,具有改善大鼠一般情况及增加大鼠体重的作用,有一定的抑制甲状腺功能的作用,抵抗他巴唑在治疗甲亢大鼠时对外周血中白细胞计数的影响。结论:甲亢平消丸可改善 GD 模型大鼠甲状腺激素水平并对白细胞有一定的保护作用,尤以中剂量中药合他巴唑组作用最为明显。

关键词:甲亢平消丸;甲状腺功能亢进症;甲状腺激素;白细胞计数;实验研究

中图分类号:R 944.2 **文献标识码:**A

Study on affect of Jiakang Pingxiao Pill to thyroid hormone of GD mice and protcet of white blood cell

CHEN Rong¹, YIN Qun¹, YANG Jing², WANG Lin²

1. Affiliated hospital of Shanxi college of TCM, Xi'an 712020;

2. Shanxi college of TCM, Xi'an 712046

Abstract: Objective: To observe affect of Jiakang Pingxiao pill to thyroid hormone of GD mice and protcet of white blood cell. Method: making animal model by thyroid tablet, weight TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH and white blood cell were studied. Result: Jiakang Pingxiao pill can cure the hyperthyreosis obviously, increase weight rapidly, restraint the function of thyroid, counteract the affect to white blood cell. Conclusion: Jiakang Pingxiao pill can improve thyroid hormone of GD mice and protect white blood cell, especially to mid-dosage of tapazol.

Key words: Jiakang Pingxiao Pill; Hyperthyrea; Thyroid hormone; Leucocyte count

Graves Disease(简称 GD),亦称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种伴甲状腺激素(TH)分泌增多的器官特异性自身免疫病,是临床常见的内分泌疾病。近年来,本病的发病率有明显增高的趋势^[1]。而且,此病一旦罹患,持续多年并经常反复,严重影响生活和工作^[2]。近年来,中医药治疗本病的报道逐渐增多,疗效也得到肯定,但缺乏有说服力的实验依据。甲亢平消丸为陕西中医学院附属医院陈荣主任医师的临床经验方,具有益气养阴、化痰祛瘀、清肝散结之功效,临床联合小剂量他巴唑治疗甲亢(Graves)病,经大量临床观察,取得满意疗效。为评价中西医结合治疗本病的作用及优势,并丰富和发展中医药

治疗甲亢病的方法,我们现通过对甲亢模型大鼠体重、甲状腺激素水平、白细胞计数等指标的观测,分析甲亢平消丸联合小剂量他巴唑对甲亢模型大鼠的影响。

1 实验材料

1.1 动物 SD 大鼠 70 只,体重(180 ± 20)g,由西安交通大学实验动物中心提供。动物合格证号:医动字第 07-005 号。

1.2 药物和试剂 甲亢平消丸,由陕西中医学院附属医院制剂中心制备;甲状腺片由山东莱阳生物化学制药厂生产,产品批号:060417;他巴唑由北京北卫药业有限责任公司生产,产品批号:070302;TT₃、

TT₄、FT₃、FT₄ 分析药盒,由北京市福瑞生物工程公司提供;TSH 分析药盒,由北京市福瑞生物工程公司提供。

1.3 仪器 实验动物电子秤:上海医疗器械总厂;TDL-45H 低温离心机:上海中科生物医学高科技开发有限公司;FM-2000 全自动 γ 免疫计数器:西安凯普机电公司;BC-2300 准全自动三分群血细胞分析仪:深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;ImagerA1 显微镜:德国蔡司。

2 方法

2.1 造模与分组 SD 大鼠 70 只,体重(180 ± 20)g,雌雄各半,随机分为:空白组、模型组、他巴唑组、甲亢平消丸组、大剂量中药合他巴唑组、中剂量中药合他巴唑组、小剂量中药合他巴唑组,每组 10 只。以文献^[3-4]方法为基础,除空白组外,每组采用甲状腺片按 1.25 mg/100g 体重,以灌胃给药的方式 4 周造模。于实验开始前,测大鼠体重,实验过程中密切观察大鼠外观行为。

2.2 给药方案 除空白组外,各组大鼠均按以下方案给药,每日 1 次,连续给药 4 周。①模型组:以生理盐水 1 ml/100g 灌胃给药。②他巴唑组:以浓度为 0.313 mg/ml 的他巴唑混悬液 1 ml/100g 灌胃给药。③甲亢平消丸组:以浓度为 0.281g/ml 的甲亢平消丸(含生药量)混悬液 1 ml/100g 灌胃给药。④大剂量中药合他巴唑组:以每毫升含甲亢平消丸生药 0.563 g、含他巴唑 0.156 mg 的混悬液 1 ml/100g 灌胃给药。⑤中剂量中药合他巴唑组:以每毫升含甲亢平消丸生药 0.281 g、含他巴唑 0.156 mg 的混悬液 1 ml/100g 灌胃给药。⑥小剂量中药合他巴唑组:以每毫升含甲亢平消丸生药 0.141 g、含他巴唑 0.156 mg 的混悬液 1 ml/100g 灌胃给药。

2.3 观测指标 治疗期间每天定期观察大鼠的精神反应、活动、饮食、皮毛、粪便等情况;所有大鼠治疗后测体重(测前禁食 12 h)。于治疗结束后第二天,所有大鼠采用摘眼球取血,滴入试管不抗凝,分离血清送检。TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH 均采用放射免疫分析法测定。

2.4 统计学方法 运用 SPSS11.5 统计软件对实验数据进行统计学处理。所有计数资料均以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多组间均数比较用方差分析及 q 检验。

3 实验结果

3.1 大鼠一般情况的变化 造模期间空白组大鼠精神状况、活动情况、毛色光泽均未见异常。其余大鼠十天左右开始出现活动频繁、易激怒、好斗、多食,

大便或干或稀,20 d 左右出现明显消瘦,毛色枯槁,躁动等情况。治疗期空白组情况同上,模型组上述症状更加明显,其余各组均有不同程度改善,以中剂量中药合他巴唑组改善最为明显。

3.2 实验前后大鼠体重变化情况 见表 1。

表 1 实验前后 GD 大鼠体重的变化 /g

组别	例数(n)	实验前体重	实验后体重
空白组	10	183.71 ± 6.82	352.61 ± 15.71 ▲▲▲
模型组	10	184.76 ± 12.48	258.85 ± 10.99 * * *
他巴唑组	10	183.62 ± 6.40	331.52 ± 10.27 * △△
甲亢平消丸组	10	184.52 ± 7.01	331.52 ± 10.27 * * △★
大剂量中药合他巴唑组	10	182.54 ± 12.83	332.36 ± 5.33 * △△
中剂量中药合他巴唑组	10	185.28 ± 10.67	340.07 ± 7.63 * △△★
小剂量中药合他巴唑组	10	185.24 ± 4.01	300.89 ± 10.01 * * △★

注:空白组前后比较:▲▲▲代表 $P < 0.001$;与空白组比较,* $P < 0.05$,* * $P < 0.01$;与模型组比较,△ $P < 0.05$ △△ $P < 0.01$;与他巴唑组比较,★ $P < 0.05$;★★ $P < 0.01$;

由表 1 可以看出,实验前各组大鼠体重无明显差异($P > 0.05$)。实验后空白组大鼠体重自然增长,自身前后对照有极为显著性差异($P < 0.001$)。模型组大鼠体重明显低于空白组,二者比较有极为显著性差异($P < 0.001$),表明造模成功。各治疗组大鼠体重与模型组相比均有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其中以中剂量中药合他巴唑组效果最佳。

3.3 各组大鼠治疗后血清 TT₃、TT₄、TSH 测定 结果见表 2。

表 2 各组大鼠治疗后血清 TT₃、TT₄、TSH 测定结果

组别	例数(n)	TT ₃ /nmol·L ⁻¹	TT ₄ /nmol·L ⁻¹	TSH /μIU·ml ⁻¹
空白组	10	1.47 ± 0.16	32.54 ± 4.83	1.19 ± 0.22
模型组	10	2.27 ± 0.30 * *	54.93 ± 4.26 * *	0.58 ± 0.30 * *
他巴唑组	10	1.67 ± 0.05 △	46.52 ± 1.67 △	0.87 ± 0.23 * * △△
甲亢平消丸组	10	1.68 ± 0.10 △	47.22 ± 3.51 △	0.72 ± 0.18 * * △
大剂量中药合他巴唑组	10	1.51 ± 0.02 △△★	42.41 ± 1.09 △△★	0.96 ± 0.11 * * △△
中剂量中药合他巴唑组	10	1.49 ± 0.06 △△★★	40.37 ± 0.23 △△★★	1.07 ± 0.20 * * △△★
小剂量中药合他巴唑组	10	1.64 ± 0.02 △	44.01 ± 1.37 △	0.65 ± 0.10 * * ★★

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,* * $P < 0.01$,与模型组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$,与他巴唑组比较,★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$;

从表 2 可以看出,模型组 TT₃、TT₄ 显著升高,与空白组比较,有显著性差异($P < 0.01$),TSH 显著降低($P < 0.01$),说明造模是成功的。与模型组比较,大、中剂量中药合他巴唑组 TT₃ 值均显著降低($P < 0.01$),他巴唑组与小剂量中药合他巴唑组、甲亢平消丸组比较无显著性差异($P > 0.05$),与大剂量中药合他巴唑组比较有差异($P < 0.05$),与中剂量中药合他巴唑组比较有显著性差异($P < 0.01$)。TT₄ 得到了与 TT₃ 相似的统计结果。

甲亢平消丸组 TSH 值与空白组比较,有显著性差异($P < 0.01$);与模型组相比,有差异($P < 0.05$),与他巴唑组比较,两者有差异($P < 0.05$)。他巴唑组与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$),

与空白组相比有差异($P < 0.05$)。中剂量中药合他巴唑组与他巴唑组比较有差异($P < 0.05$),而大剂量中药合他巴唑组与他巴唑组之间无显著性差异($P > 0.05$)。

3.4 各组大鼠治疗后血清 FT₃、FT₄ 的影响 见表 3。

表 3 各组大鼠治疗后血清 FT₃、FT₄ 的影响

组别	例数(n)	FT ₃ /pmol·L ⁻¹	FT ₄ /pmol·L ⁻¹
空白组	10	2.328 ± 0.142	13.490 ± 2.201
模型组	10	5.838 ± 0.322 * *	22.721 ± 3.291 * *
他巴唑组	10	3.021 ± 0.231 * △△	16.175 ± 1.085 * △△
甲亢平消丸组	10	4.155 ± 0.395 * * ★	15.594 ± 1.477 * * △△★
大剂量中药合他巴唑组	10	3.019 ± 0.611 * △△	15.881 ± 4.241 * △△
中剂量中药合他巴唑组	10	2.814 ± 0.646 * △△	14.709 ± 1.389△△
小剂量中药合他巴唑组	10	3.917 ± 0.167 * * ★	15.963 ± 0.703 * * △★

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$,与他巴唑组比较,★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$ 。

由表 3 可以看出,就 FT₃ 而言,与空白组比较,模型组 FT₃、FT₄ 显著升高,有显著性差异($P < 0.01$),甲亢平消丸组与模型组比较,有差异($P < 0.05$),与他巴唑组比较,有显著性差异($P < 0.01$)。他巴唑组与空白组比较有差异($P < 0.05$),与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$)。大、中剂量中药合他巴唑组与他巴唑组比较,无显著性差异($P > 0.05$)。FT₄ 得到了与 FT₃ 相似的统计结果。

3.5 对大鼠外周血白细胞计数的影响 见表 4。

表 4 各组大鼠外周血白细胞计数的比较

组别	例数(n)	白细胞计数($\times 10^9/L$)
空白组	10	13.11 ± 2.10
模型组	10	10.98 ± 3.82 *
他巴唑组	10	9.13 ± 1.90 * *
甲亢平消丸组	10	12.76 ± 1.09△△
大剂量中药合他巴唑组	10	12.60 ± 2.95△△
中剂量中药合他巴唑组	10	12.51 ± 1.39△△
小剂量中药合他巴唑组	10	10.42 ± 2.15 * * * *

注:与空白组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。与他巴唑组比较: $\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.001$ 。与中剂量中药合他巴唑组比较:★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$ 。

由表 4 可见,甲亢平消丸组,大、中剂量中药合他巴唑组与空白组比较无显著性差异($P > 0.05$)。他巴唑组与空白组比较有极为显著性差异($P < 0.001$);甲亢平消丸组,大、中剂量中药合他巴唑组与他巴唑组比较均有显著性差异($P < 0.01$)。而甲亢平消丸组,大、中剂量中药合他巴唑组三者之间无显著性差异($P > 0.05$)。

4 讨论

本实验通过灌胃给予大鼠甲状腺片的方法来制作甲亢大鼠模型。模型组大鼠于造模十天左右逐渐开始出现烦躁不安、易被激惹、皮毛汗湿,大便或干

或稀,饮水及饮食量明显增加,体重减轻等甲亢阴虚火旺的高代谢症状;模型组大鼠血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 水平较空白组明显增高,有显著性差异($P < 0.01$);空白组血清 TSH 水平明显高于模型组,存在显著性差异($P < 0.01$),故甲亢大鼠造模成功。甲亢平消丸由生黄芪、龟板、夏枯草、柴胡、桔梗、郁金、川芎、玄参、甘草九味中药组成,具有益气养阴、化痰祛瘀、清肝散结之功效。通过实验观察,甲亢平消丸具有改善大鼠一般情况及增加大鼠体重的作用,可改善大鼠异常的甲状腺功能。中剂量中药合他巴唑组症状改善最为明显,说明中剂量的中药合他巴唑的药物配比最为合理,提示甲亢平消丸联合小剂量他巴唑后改善症状作用增强。本实验治疗结束后,比较大鼠血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH 水平,各组甲状腺激素水平均有一定的改善,说明中药甲亢平消丸具有一定的抑制甲状腺功能的作用。各治疗组与模型组相比,均有差异($P < 0.05$),提示甲亢平消丸可有效降低甲亢大鼠血中甲状腺激素水平,具有一定对抗甲状腺激素的作用。综合比较,以中剂量中药合他巴唑组疗效较好,提示中药与小剂量西药联合使用,即可达到甚至超过单纯西药常规用量所达到的治疗效果。

Graves 病本身和应用抗甲状腺药物(ATD)可引起白细胞减少。本实验结果表明,他巴唑组外周血白细胞计数明显减少,与空白组比较有极显著性差异($P < 0.001$),甲亢平消丸组与他巴唑组比较,有显著性差异($P < 0.01$)。提示他巴唑可致白细胞减少,而甲亢平消丸中的中药成分对白细胞有保护作用。但总体结果显示,单纯中药治疗作用相对较弱,与他巴唑联合使用起效快、效果明显,表明甲亢平消丸与小剂量他巴唑合用有协同作用,甲亢平消丸可改善 GD 模型大鼠甲状腺激素水平并对白细胞有一定的保护作用,尤以中剂量中药合他巴唑组作用最为明显。

参考文献

- [1] 李树铎,等. 原发性甲状腺机能亢进症的现代概念[M]. 中华外科杂志,1994;32(6):380-383.
- [2] 熊曼琪,邓兆智. 内分泌科专病与风湿病中医临床诊治[M]. 北京:人民卫生出版社,2000;第一版:97-98.
- [3] 杨钢. 内分泌生理与病理生理学[M]. 天津科学技术出版社,1996:199.
- [4] 徐克川,等. 甲亢类阴虚大鼠肝液糖皮质激素受体的实验研究[M]. 广州中医学院学报,1990;7(3):145.

(收稿日期:2009-08-25)