

肾阳虚与下丘脑-垂体-靶腺轴研究概述*

★ 伍庆华 (江西中医学院 南昌 330006)

★ 王建红 (广东药学院 广州 510240)

★ 祁凤义 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词: 肾阳虚; 下丘脑-垂体-靶腺轴; 综述

中图分类号: R 2-031 文献标识码: A

肾阳虚主要由禀赋不足, 年老体虚, 耗损过度, 补养不足及气机阻滞所致。临床多见面色苍白、形寒肢冷、腰膝酸痛、下肢软弱无力, 小便不利或小便频数, 少腹拘急, 男子阳痿早泄, 女子宫寒不孕, 舌淡苔白, 脉沉细等。肾阳虚证与衰老、诸多疾病关系密切, 涉及全身脏腑组织。按照中医异病同证的理论, 许多慢性病都可能出现肾阳虚证。

自 60 年代初邝安堃教授创立氢化考的松阳虚模型以来, 涌现出多种建立肾虚动物模型方法: 如以大剂量的外源性糖皮质激素使实验动物出现“耗竭”现象, 出现一系列“虚弱”症状, 类似中医的“阳虚”, 所用的动物主要为大鼠和小鼠。又如氨基导眠能法、腺嘌呤法、甲状腺切除法、利血平法等肾阳虚的造模方法^[1]。一般认为^[2]模型短期(7 天)为肾阴虚, 10 天后属肾阳虚。肾阳虚证时存在着下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺)轴不同环节、不同程度的功能紊乱, 本文就肾阳虚与下丘脑-垂体-靶腺轴的研究做一概述。

现代医学认为, 神经内分泌系统与免疫系统之间形成一个网络, 并有许多研究提示下丘脑是该网络枢纽^[3,4], 肾虚是由于介导网络平衡功能的相关物质基因表达出现异常, 使神经内分泌免疫网络的功能失衡^[5,6]。肾阳虚证与神经内分泌功能关系的研究较多, 肾阳虚公认的病理基础是下丘脑-垂体-靶腺(肾上腺、甲状腺、性腺)轴的降低, 反映这几个轴功能下降的指标是肾阳虚证较为特异的指标^[7]。

甲状腺功能的降低在肾阳虚病机学中占有重要位置, 研究发现^[8]肾阳虚大鼠 T_3 、 T_4 值明显低于正常, 金匮肾气丸能显著提高上述指标。

肾主生殖, 大量研究表明人到老年往往出现生理性肾虚, 此时下丘脑-垂体-性腺轴发生明显改变, 随年龄增长, 男性血浆 T 水平呈下降趋势, 而 E_2 水平却明显升高, 女性反之。血中 LH 和 FSH 水平代偿性升高。下丘脑 GnRH 功能异常降低则与肾阳虚证相关, 研究发现^[9]肾阳虚大鼠下丘脑-性腺轴 CaM mRNA 明显升高, 淫羊藿总黄酮能显著降低下丘脑-睾丸组织 CaM mRNA 水平, 进一步提示下丘脑-性腺轴异常是肾虚证形成的重要机制之一^[10]。可的松致肾阳虚大鼠垂体促性腺激素分泌细胞内质网、高尔基体严重扩张, 线粒体空化, 细胞核固缩。睾丸曲细精管生精上皮细胞血睾屏障扩张, 细胞中出现许多大小不等的空泡。补肾中药能够改善垂体超微结构的损伤^[11], 但却不能改变睾丸超微结构的损伤。

肾阳虚的许多表现均与肾上腺皮质激素, 主要是皮质醇分泌不足显著相关。张新民等^[12]发现肾阳虚患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴有不同程度、不同环节的功能紊乱。研究表明可的松致肾阳虚大鼠下丘脑视交叉上核和肾上腺组织中原癌基因(c-Fos)阳性细胞数显著升高, 垂体促肾上腺皮质激素分泌细胞内质网扩张, 线粒体空化, 肾上腺皮球状带和网状带萎缩, 束状带细胞内脂滴变小, 分布异常, 同时下丘脑、血淋巴细胞胞内 Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) 和血清钙的显著升高, 导致 Ca^{2+} 信号异常。补肾中药能够抑制肾阳虚大鼠下丘脑视交叉上核和肾上腺组织 c-Fos 升高^[13], 改善垂体超微结构损伤^[14], 但却不能改变肾上腺超微结构的损伤, 还可以调整下丘脑、

* 国家自然科学基金项目(NO.30360121)

关木通配伍减毒研究进展

★ 张金莲 张的风 喻松仁 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词:关木通;配伍;减毒;综述

中图分类号:R 282.710.5 文献标识码:A

关木通,为马兜铃科北马兜铃 *Aristolochina contorta* Bge. 或马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc. 的果实,种子中含马兜铃酸。马兜铃酸的毒副作用临床表现为急性肾小管坏死或慢性肾小管间质性肾炎,易发展成慢性肾功能衰竭。合理配伍是降低含马兜铃酸中药肾毒性的主要途径。本文就此综述如下。

1 导赤散中关木通的配伍

李春香等^[1]进行了导赤散与单味药关木通水煎液对动物肾毒性的观察。发现导赤散 6 g/(kg·d) 组大鼠,无论是肾功能检测指标,还是肾组织形态学

血淋巴细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 及血清钙^[15]。因此,补肾中药能够通过调整下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能,而最终改善肾阳虚症状,起到治疗作用。

钟历勇等^[16]研究了补肾、健脾、活血三类复方对肾阳虚大鼠下丘脑 CRH mRNA 的影响,发现惟有补肾中药能够提高肾阳虚大鼠下丘脑 CRH mRNA 的表达,能对 HPAT 轴起到保护作用,进一步说明了肾阳虚证与神经内分泌功能紊乱有关。

参考文献

- [1] 吴启端,熊带水,梁文能. 肾阳虚动物模型的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(6):54-56
- [2] 董兴刚,张庆怡,陈以平. 肾阳虚证的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(5):299-300
- [3] Besedovsky Ho, Sorkin E, Felix D. Hypothalamic changes during the immune response[J]. Eur J Immunol, 1977(5):323-325
- [4] Besedovsky Ho, Sorkin E. Network of immuno-neuroendocrine interactions[J]. Chin Exp Immunol 1977(1):1
- [5] 沈自尹. 肾阳虚证的定位研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):50-51
- [6] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质的思考与实践[J]. 上海中医药杂志,2000(4):6
- [7] 陈英华,欧阳铁强,孙琪,等. 肾阳虚证动物模型规范化研究中诊断指标选择的初步探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9

均未发现任何明显的肾损伤痕迹。用 RP-HPLC 法测定导赤散药液中马兜铃酸含量为 0.1605 mg/mL,低于关木通药液 1 倍多^[1]。丁氏等^[2]发现导赤散组大鼠肾功能的相关指标以及肾组织形态学明显好于关木通组,而且马兜铃酸含量明显低于单味药关木通 40%~60% 以上。

2 龙胆泻肝丸中关木通的配伍

李氏等^[3]发现关木通组马兜铃酸 A 的 C_{max} 、AUC 显著高于龙胆泻肝丸(水丸)组,经 RP-HPLC 法测定龙胆泻肝丸组中马兜铃酸的含量^[4]为 1.04 mg/L,远远低于关木通组(2.76 mg/L),可能是龙

(10):26~30

- [8] 郭凯,徐蓉,俞伟,等. 金匱肾气丸对肾阳虚动物模型影响的拆方研究[J]. 中医药学报,2003,31(1):20-21
- [9] 蒋淑君,崔存德,许兰芝. 肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-性腺轴钙调蛋白基因表达及补肾中药的调整作用[J]. 中国临床康复,2004,8(24):5 056-5 057
- [10] 李航,熊琛,周全荣. 肾虚证现代研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(4):246-248
- [11] 宋春风,马洪骏,吕佩源,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠垂体-睾丸超微结构的影响[J]. 中医药研究,2001,17(4):45-46
- [12] 张新民,段元丽,沈自尹,等. 三类中药复方对侧脑室内注射 IL-1 大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴反应状态的影响[J]. 中医杂志,2002,43(1):59-62
- [13] 宋春风,尹桂山,李恩,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴 Fos 蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(10):38-40
- [14] 宋春风,尹桂山,侯洁,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠垂体-肾上腺超微结构的影响[J]. 中医药研究,2001,17(2):41-42
- [15] 宋春风,郑师陵,吕佩源,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴、血淋巴细胞 Ca^{2+} 和血清钙的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(5):34-36
- [16] 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[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):39-41

(收稿日期:2006-05-16)