

左归丸对肾阴虚模型大鼠神经-内分泌-免疫功能的影响

付海尔*, 李建民, 刘玉红
(黄河中心医院, 郑州 450004)

[摘要] **目的:**探讨左归丸对肾阴虚模型大鼠神经-内分泌-免疫功能的作用机制。**方法:**按随机数字将 60 只清洁级健康雄性 Wistar 大鼠分均为正常组(同体积生理盐水),模型组(同体积生理盐水),预防组(与造模同时,1 g·kg⁻¹左归丸)及左归丸低剂量组(造模后,0.5 g·kg⁻¹左归丸),中剂量组(造模后,1 g·kg⁻¹左归丸),高剂量组(造模后,2 g·kg⁻¹左归丸),以甲状腺片灌胃制备肾阴虚模型;所有组均连续灌胃 21 d。采集脾、胸腺、尿液和血液样本,计算脏器指数;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),促肾上腺皮质激素(ACTH),皮质醇(CORT),三碘甲状腺原氨酸(T3),四碘甲状腺原氨酸(T4),甲状腺刺激激素(TSH),环磷酸腺苷(cAMP),环磷酸鸟苷(cGMP),17-羟皮质类固醇(17-OHCS),白细胞介素-6(IL-6),干扰素- γ (IFN- γ)水平。**结果:**与正常组比较,模型组的 T3, T4, cAMP, cGMP, IL-6, IFN- γ 明显升高, TSH, cAMP/ cGMP, 脾指数, 胸腺指数降低, 差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$), 预防组各指标无明显变化。与模型组比较,左归丸各剂量组的 T3, T4, cAMP, cGMP, IL-6, IFN- γ 明显降低, TSH, cAMP/ cGMP, 脾指数、胸腺指数明显升高, 差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$);预防组 T3, T4, CRH, ACTH, CORT, cAMP, cGMP, 17-OHCS, 脾指数, 胸腺指数明显升高($P < 0.01$), TSH, cAMP/ cGMP, IL-6, IFN- γ 明显降低($P < 0.01$)。与预防组比较,左归丸各剂量组的 T3, CRH, ACTH 较高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**左归丸能调节甲亢型肾阴虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,改善免疫功能,这可能是干预甲亢型肾阴虚作用的机制之一。

[关键词] 肾阴虚; 左归丸; 免疫功能; 甲状腺功能; 肾上腺皮质功能

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0155-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017220155

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1334.014.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 13:34

Effect of Zuoguiwan on Neuro-endocrine-immune Function of Kidney-Yin Deficiency Rats

FU Hai-er*, LI Jian-min, LIU Yu-hong

(Yellow River Central Hospital, Zhengzhou 450004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Zuoguiwan on the neuro-endocrine-immune function of kidney-Yin deficiency rats. **Method:** Total 60 healthy Wistar male rats were randomly divided into normal group (same volume of normal saline), model group (same volume of normal saline), prevention group (at the same time of modeling, 1 g·kg⁻¹ Zuoguiwan) and the low (after modeling, 0.5 g·kg⁻¹ Zuoguiwan), middle (after modeling, 1 g·kg⁻¹ Zuoguiwan) and high dose (after modeling, 2 g·kg⁻¹ Zuoguiwan) groups of Zuoguiwan. Thyroid tablets were given by *ig* administration to establish kidney-Yin deficiency models; all groups received *ig* administration for continuous 21 days. Then their spleen, thymus, urine and blood samples were collected to calculate the organ index; the levels of corticotropin releasing hormone (CRH), adrenal corticosteroids hormone (ACTH), cortisol (CORT), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), tetraiodothyronine (T4), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP), 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS), interleukin-6 (IL-6), and interferon- γ (IFN- γ) of rats were detected by

[收稿日期] 20170704(009)

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(201404015)

[通讯作者] *付海尔,副主任药师,从事药品质量评价及临床药理学研究, Tel:13939035499, E-mail:zz293929@126.com

enzyme linked immunosorbent assay. **Result:** As compared with the normal group, T3, T4, cAMP and cGMP, IL-6, and IFN- γ were increased significantly; TSH, cAMP/cGMP, spleen index and thymus index were decreased in model group, with significant differences ($P < 0.05$, $P < 0.01$); all the indexes in prevention group had no significant difference. As compared with the model group, T3, T4, cAMP, cGMP, IL-6 and IFN- γ of each dose group of Zuoguiwan were significantly reduced, and TSH, cAMP/cGMP, spleen index, and thymus index were significantly increased, with significant difference ($P < 0.05$, $P < 0.01$). T3, T4, CRH, ACTH, CORT, cAMP, cGMP, 17-OHCS, spleen index, thymoid index in prevention group were significantly increased ($P < 0.01$), while TSH, cAMP/cGMP, IL-6, IFN- γ was significantly reduced ($P < 0.01$). As compared with the prevention group, T3, CRH, ACTH of each dose group of Zuoguiwan were higher ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Zuoguiwan can adjust hypothalamus-pituitary-adrenal axis and hypothalamus-pituitary-thyroid axis function in rats with hyperthyroidism type kidney-Yin deficiency, and improve immune function. This could be one of the mechanisms for treating hyperthyroidism type kidney-Yin deficiency.

[**Key words**] kidney-Yin deficiency; Zuoguiwan; immune function; thyroid function; adrenal cortical function

肾阴虚证属于肾虚的一种类型,指肾阴亏损,失于滋养,虚热内生所表现的证候^[1]。它多由久病耗伤,或禀赋不足,或房劳过度,或过服温燥劫阴之品所致^[2]。肾阴为命门之水,主要生理作用是促进机体的滋润以制约阳热,若肾阴不足,则津液分泌不足,阴不制阳,新陈代谢相对亢进,出现热象。治疗肾阴虚证的原则主要以滋补肾阴为主,左归丸出自《景岳全书》,由熟地黄、枸杞子、龟板胶、鹿角胶、牛膝、山药、山茱萸、菟丝子等中药制成的复方制剂,主治真阴不足证,如自汗盗汗、头晕眼花、耳聋失眠、口燥舌干、腰酸腿软、遗精滑泄、舌红少苔、脉细等症状,具有滋阴补肾、填精益髓之功效,是治疗肾阴虚证的代表方之一^[3],临床应用于治疗女性更年期综合征、内分泌科疾病、生殖机能异常性疾病、多种骨科劳损性疾病、常见老年性疾病和慢性血液科疾病等疾病^[4-5]。有研究报道,肾阴虚与现代医学下丘脑-垂体-甲状腺轴功能^[6]及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能^[7]紊乱相关,同时与免疫功能紊乱有关^[8]。目前,左归丸在临床治疗肾阴虚的效果较好,但作用机制尚不明确。因此,本文采用甲状腺片复制肾阴虚模型大鼠,通过左归丸预防与治疗干预,观察左归丸对甲亢型肾阴虚模型大鼠神经-内分泌-免疫功能的影响,旨在探讨可能的作用机制。

1 材料

1.1 动物 60 只清洁级健康雄性 Wistar 大鼠,体重(200 ± 20)g,购自于斯贝福(北京)实验动物科学技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2011-0004,经医院实验动物伦理委员会批准,编号 2017014。

1.2 药物 甲状腺片(国药准字 H31022151,上海

实业联合集团长城药业有限公司,批号 20151103);左归丸(仲景宛西制药股份有限公司,黑色水蜜丸,国药准字 Z41020696,批号 160503)。

1.3 仪器 SpectraMax M5/M5e 型多功能酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司];KL04A 型台式高速高性能离心机(湖南凯达科学仪器有限公司);FA2004B 型 1/1 万电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

1.4 试剂 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒:三碘甲状腺原氨酸(T3,批号 C0502272382),四碘甲状腺原氨酸(T4,批号 C0510260386),甲状腺刺激激素(TSH,批号 C0310262385),干扰素- γ (IFN- γ ,批号 P17037186),白细胞介素-6(IL-6,批号 Q03037074)均由武汉华美生物工程有限公司生产;促肾上腺皮质激素释放激素(CRH,批号 201606169),促肾上腺皮质激素(ACTH,批号 201606209),皮质醇(CORT,批号 201606144)均由美国 R&D 公司生产;17-羟皮质类固醇(17-OHCS,批号 20161208),环磷酸腺苷(cAMP,批号 20160832),环磷酸鸟苷(cGMP,批号 20161200)均由南京建成生物工程研究所有限公司提供。

2 方法

2.1 造模^[9]、分组及给药 对大鼠适应性喂养 1 周,按随机数字将 60 只健康雄性 SD 大鼠分均为正常组、模型组、预防组及左归丸低剂量组、中剂量组、高剂量组,各 10 只。早 8:00,预防组灌胃 1 g·kg⁻¹ 左归丸(粉碎成粉末,混悬于生理盐水)3 mL,其余组大鼠同步灌胃等体积生理盐水。晚 8:00,除正常组外,其余 5 组大鼠均给予甲状腺片灌胃,将甲状腺

片溶于生理盐水中,制成混悬液,每天剂量为 $2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,灌胃体积为 3 mL,正常组同步灌胃 3 mL 生理盐水;各组均连续灌胃 21 d。

待连续灌胃 21 d 后,根据左归丸的临床用量,结合等效剂量系数折算法,折合大鼠灌胃左归丸的剂量,将左归丸粉碎成粉末,称定质量,加适量生理盐水配置成一定浓度的左归丸生理盐水混悬液,低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠灌胃,每次剂量分别为 $0.5, 1, 2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,正常组、模型组和预防组同步灌胃生理盐水,各组大鼠灌胃体积均为 3 mL,2 次/d (早 8:00,晚 8:00 各 1 次)。实验期间,大鼠自由饮水、进食,各组连续灌胃 21 d。

2.2 观察指标 末次给药后,收集尿液,禁食 12 h 后,麻醉,腹主动脉取血,离心处理 ($4\ 500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 15 min),去上清,于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 保存,待测。同时迅速取出大鼠脾、胸腺,称定其湿重,计算脏器指数,脏器指数 = [脏器湿重 (g)/体重 (g)]。取血清样本和尿液样本,解冻后至室温,利用抗原抗体结合专一性进行免疫反应定量的原理,按照 ELISA 试剂盒说明书,检测 CRH, ACTH, CORT, T3, T4, TSH, cAMP, cGMP, 17-OHCS, IL-6, IFN- γ 的含量。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

3 结果

3.1 左归丸对甲状腺功能的影响 与正常组比较,模型组的 T3, T4 明显升高, TSH 降低, 差异显著 ($P < 0.01$);与模型组比较,左归丸各剂量组的 T3, T4 明显降低, TSH 明显升高, 差异显著 ($P < 0.05, P < 0.01$),预防组 T3, T4 明显升高, TSH 明显降低;与预防组比较,左归丸各剂量组的 T3 较高 ($P < 0.05, P < 0.01$),左归丸低、中剂量组的 T4 较高, TSH 较低 ($P < 0.01$)。见表 1。

3.2 左归丸对肾上腺皮质功能的影响 与正常组比较,模型组的 CRH, ACTH, CORT 明显升高, 差异显著 ($P < 0.01$);与模型组比较,左归丸中、高剂量组的 CRH, ACTH, CORT 明显降低 ($P < 0.01$),左归丸低剂量组的 CRH, CORT 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),预防组 CRH, ACTH, CORT 明显升高 ($P < 0.01$);与预防组比较,左归丸各剂量组的 CRH, ACTH 较高 ($P < 0.05, P < 0.01$),低剂量组的 CORT 较高 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 左归丸对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Influence of Zuoguiwan on thyroid function of rats with kidney-Yin deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	T3/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	T4/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TSH/ $\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	1.97 ± 0.34	70.65 ± 7.61	0.96 ± 0.16
模型	-	$2.92 \pm 0.48^{2)}$	$93.12 \pm 7.47^{2)}$	$0.65 \pm 0.11^{2)}$
预防	1	$2.15 \pm 0.42^{4)}$	$72.17 \pm 6.92^{4)}$	$0.94 \pm 0.15^{4)}$
左归丸	0.5	$2.46 \pm 0.31^{2,3,6)}$	$84.24 \pm 8.23^{2,3,6)}$	$0.76 \pm 0.12^{2,3,6)}$
	1	$2.33 \pm 0.32^{1,4,5)}$	$79.32 \pm 7.75^{2,4,6)}$	$0.83 \pm 0.10^{2,4,6)}$
	2	$2.31 \pm 0.15^{1,4,5)}$	$75.49 \pm 7.89^{4)}$	$0.90 \pm 0.16^{4)}$

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与预防组比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

表 2 左归丸对甲亢型肾阴虚模型大鼠肾上腺皮质功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Influence of Zuoguiwan on adrenal cortical function of rats with kidney-Yin deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	CRH / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	ACTH / $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	CORT / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	85.93 ± 20.27	13.07 ± 2.76	258.36 ± 39.71
模型	-	$167.36 \pm 23.54^{2)}$	$23.71 \pm 4.38^{2)}$	$391.84 \pm 40.57^{2)}$
预防	1	$89.16 \pm 18.79^{4)}$	$14.15 \pm 3.04^{4)}$	$263.24 \pm 38.47^{4)}$
左归丸	0.5	$141.38 \pm 20.17^{2,3,6)}$	$20.32 \pm 5.27^{2,6)}$	$294.93 \pm 30.82^{2,4,6)}$
	1	$119.35 \pm 22.53^{2,4,6)}$	$17.45 \pm 4.16^{2,4,5)}$	$266.93 \pm 34.56^{4)}$
	2	$100.06 \pm 19.25^{1,4,5)}$	$16.84 \pm 3.79^{1,4,5)}$	$271.09 \pm 32.35^{4)}$

3.3 左归丸对血清 cAMP, cGMP 和尿液 17-OHCS 的影响 与正常组比较,模型组的 cAMP, cGMP, 17-OHCS 明显升高 ($P < 0.01$), cAMP/ cGMP 明显降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,左归丸各剂量组的 cAMP, cGMP, 17-OHCS 明显降低 ($P < 0.01$), cAMP/cGMP 明显升高 ($P < 0.01$),预防组的 cAMP, cGMP, 17-OHCS 明显升高 ($P < 0.01$), cAMP/cGMP 明显降低 ($P < 0.01$);与预防组比较,低、中剂量组的 cAMP, cGMP, 17-OHCS 较高 ($P < 0.05, P < 0.01$), cAMP/cGMP 明显降低 ($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 3。

3.4 对免疫功能的影响 与正常组比较,模型组的脾指数、胸腺指数明显降低, IL-6, IFN- γ 明显升高, 差异显著 ($P < 0.01$),而肾上腺指数无明显变化;与模型组比较,左归丸各剂量组的脾、胸腺指数明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), IL-6, IFN- γ 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),预防组脾指数、胸腺指数明显升高, IL-6, IFN- γ 明显降低, 差异显著 ($P < 0.01$);与预防组比较,左归丸低剂量组脾指数、胸腺指数较低, IL-6, IFN- γ 较高,具有显著性差异 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 3 左归丸对甲亢型肾阴虚模型大鼠血清 cAMP, cGMP 和尿液 17-OHCS 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Influence of Zuoguiwan on serum cAMP, cGMP and urine 17-ohcs of rats with kidney-Yin deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	cAMP/mol·mL ⁻¹	cGMP/mol·mL ⁻¹	cAMP/cGMP	17-OHCS/mmol·L ⁻¹
正常	-	1.19 ± 0.08	1.47 ± 0.10	0.77 ± 0.06	6.05 ± 0.72
模型	-	2.36 ± 0.14 ²⁾	4.78 ± 0.58 ²⁾	0.48 ± 0.08 ²⁾	10.75 ± 0.94
预防	1	1.21 ± 0.07 ⁴⁾	1.52 ± 0.12 ⁴⁾	0.75 ± 0.06 ⁴⁾	6.33 ± 0.77 ⁴⁾
左归丸	0.5	1.69 ± 0.17 ^{2,4,6)}	2.49 ± 0.26 ^{2,4,6)}	0.67 ± 0.12 ^{2,4,6)}	9.88 ± 0.95 ^{2,3,6)}
	1	1.41 ± 0.13 ^{1,4,5)}	1.83 ± 0.17 ^{2,4,6)}	0.70 ± 0.08 ^{1,4,5)}	7.16 ± 0.82 ^{2,4,6)}
	2	1.22 ± 0.09 ⁴⁾	1.44 ± 0.09 ⁴⁾	0.79 ± 0.10 ⁴⁾	5.79 ± 0.86 ⁴⁾

表 4 左归丸对甲亢型肾阴虚模型大鼠免疫功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Influence of Zuoguiwan on immune function of rats with kidney-Yin deficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脾指数 × 10 ⁻³ /g·g ⁻¹	胸腺指数 × 10 ⁻³ /g·g ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IFN-γ/ng·L ⁻¹
正常	-	3.22 ± 0.73	1.38 ± 0.22	35.83 ± 13.02	60.57 ± 16.78
模型	-	2.37 ± 0.35 ²⁾	0.88 ± 0.24 ²⁾	57.37 ± 12.56 ²⁾	118.89 ± 36.64 ²⁾
预防	1	3.22 ± 0.73 ⁴⁾	1.38 ± 0.22 ⁴⁾	35.83 ± 13.02 ⁴⁾	60.57 ± 16.78 ⁴⁾
左归丸	0.5	2.46 ± 0.42 ^{2,6)}	1.02 ± 0.15 ^{2,3,6)}	45.15 ± 12.03 ^{2,3,6)}	86.83 ± 30.85 ^{2,3,6)}
	1	2.89 ± 0.47 ⁴⁾	1.18 ± 0.20 ^{1,4,5)}	40.97 ± 11.22 ³⁾	74.16 ± 18.21 ⁴⁾
	2	2.97 ± 0.58 ⁴⁾	1.24 ± 0.33 ⁴⁾	39.72 ± 10.67 ⁴⁾	76.84 ± 22.90 ⁴⁾

4 讨论

肾阴虚是中医学虚证的基本证型之一,是指由于肾阴亏损,失于滋养,虚热内生所表现的证候,肾阴虚证见腰膝酸痛,失眠多梦,头晕耳鸣,咽干颧红,五心烦热,遗精早泄,潮热盗汗,舌红少津无苔,脉细数等。本文采用甲状腺诱导的方法建立大鼠甲亢型肾阴虚模型,结果显示,甲亢型肾阴虚模型大鼠脾、胸腺等脏器指数明显降低,cAMP, cGMP 等基础代谢指标升高,CRH, ACTH, CORT 等肾上腺皮质功能指标升高, T3, T4, FT3, FT4 等甲状腺功能指标升高,这些变化与“阴虚”体质的临床表现相似,甲亢型肾阴虚证的临床症状表现为神经兴奋、心率加快、血压增加,胸腺、脾质量减轻^[10-11],提示本文大鼠甲亢型肾虚模型成功。

左归丸是由熟地黄、菟丝子、牛膝、龟板胶、鹿角胶、山药、山茱萸、枸杞子等中药组成,是滋补肾阴的代表方剂,方中重用熟地黄为君药,以滋肾填精,大补真阴。枸杞补肾益精,养肝明目;山茱萸补肾养肝,涩精敛汗;山药补肾健脾,养阴固精;鹿角胶温补肾阳,龟板胶滋补肾阴,两胶合用,共奏益精填髓之效,上述药共为臣药。左归丸虽为补阴之方,但枸杞子,味甘微辛,气温,可升可降,味重而纯,故能补肾,阴中有阳,故能补气,所以滋阴而不致阴衰,助阳而能使阳旺,方中枸杞子、菟丝子、鹿角胶共助阴中之阳,以达“善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”之效。因此,此方对肾中阴阳均有兼顾,可以达到调动与激发机体自我康复能力的效果。本

文就左归丸干预肾阴虚的作用,设立左归丸预防、低、中、高剂量组等 4 组药物干预组,其中预防组是在造模的同时给予左归丸干预,低、中、高剂量组是在造模后给予左归丸干预,增设预防组,不仅能观察左归丸干预肾阴虚的作用,同时能观察左归丸预防肾阴虚的作用,这能更加体现左归丸对肾阴虚的作用机制。

机体处于甲亢状态与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)有关,HPA 是神经内分泌环,参与控制应激的反应,并调节许多身体活动^[12-13]。HPA 受到刺激时,促进内分泌功能,从而引发如促肾上腺皮质激素释放激素、糖皮质激素等的分泌,表现出持续的亢进^[14-15]。甲亢型肾虚大鼠处于异常激活状态,内分泌功能亢进。本文结果显示,与正常组比较,模型组的 CRH, ACTH, CORT 明显升高,提示甲亢型肾虚大鼠存在 HPA 轴功能紊乱,经左归丸干预后,CRH, ACTH, CORT 水平降低,HPA 轴功能得到改善。

同时,机体处于甲亢状态与下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)也有关,甲亢型肾虚大鼠的甲状腺功能亢进、基础代谢增多,导致血清 T3, T4 含量升高, TSH 水平降低^[16-17]。TSH 减低的可能机制为应激反应引起甲亢型肾阴虚大鼠血清皮质醇含量增高,导致下丘脑神经元的激活,抑制 TSH 的分泌,而机体处于甲亢状态,由甲状腺-垂体反馈弧的作用,刺激 T3, T4 水平增高,需求新的平衡^[18-19]。而左归丸作用后,大鼠血清 T3, T4 含量降低, TSH 水平升高,提示左归丸具有调节血清 T3, T4, TSH 的作用,从分

子水平上证实左归丸能改善甲状腺功能亢进,改善 HPT 轴功能。

免疫功能是人体防御疾病的根本,且免疫系统调节机制复杂、病理影响广泛,对维持机体内环境的稳定有重要作用,是人体重要的调节系统。免疫系统的功能与中医理论中的“正气”概念相似,“正气内存,邪不可干”,因此虚证是人体感染邪气的病理条件^[20-21]。机体免疫功能的强弱与卫气密切相关,卫气的卫外功能直接关系到人体防御外邪的能力。卫气出于下焦、生成于中焦、宣发于上焦,因此中医认为人体的免疫系统主要与肺、脾、肾三脏关系密切。中医五脏学说认为,肾藏精,为生发元气之所。人体正气盛衰、抗病能力弱强、生老病死与肾的虚实有密切的关联。胸腺和脾是机体两大重要的免疫器官,胸腺和脾指数可用于体现机体免疫功能的重要指征^[22]。本文结果显示,与正常组比较,模型组的 IL-6, IFN- γ 明显升高,脾指数、胸腺指数降低,预防组各指标无明显变化,提示左归丸能改善免疫功能,预防肾阴虚。

机体处于正常状态下,血清的 cAMP, cGMP 水平不会发生变化,一旦机体持续处于亢奋状态,通过激活腺苷酸环化酶的活性,诱导 cAMP, cGMP 的合成。17-OHCS 主要是肾上腺皮质分泌的皮质醇、皮质素及其代谢产物,主要由肾脏排出,当肾上腺皮质功能处于亢进状态时,则体现为尿液中 17-OHCS 排出量的增加^[23]。本文结果显示,左归丸能减少血清中 cAMP, cGMP, 17-OHCS 水平,升高 cAMP/ cGMP, 说明左归丸能调节 cAMP-AVP 系统,从而发挥滋阴作用。

综上所述,本文从甲亢型肾阴虚模型大鼠的甲状腺功能、肾上腺皮质功能、免疫功能等方面,观察了左归丸的干预作用,结果显示,左归丸能调节甲亢型肾阴虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴功能,改善免疫功能,这可能是干预甲亢型肾阴虚作用的机制之一。

[参考文献]

[1] 戴冰,杨梦琳,张嘉妮,等. 六味地黄汤及其“一补一泻”药对对肾阴虚模型小鼠 HPT 轴的影响[J]. 中医药信息, 2016, 33(6): 19-22.

[2] 李慧芬,张学兰,赵资堂,等. 酒蒸女贞子对肾阴虚模型大鼠睾丸组织氧化应激损伤的保护作用[J]. 中成药, 2014, 36(10): 2144-2147.

[3] 何丽娟,初杰,宋因,等. 从左归丸与右归丸探究张景岳之阴阳观[J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 83-85.

[4] 栗化利. HRT 联合左归丸治疗肾阴虚型卵巢早衰的疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2015(4): 185-187.

[5] 默啸箏,付剑江,刘红宁,等. 左归丸创方思想探究及现代研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(3): 114-117, 121.

[6] 任小巧,卢跃卿,邓伟,等. 加味一贯煎对实验性肝肾阴虚证大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(3): 172-174.

[7] 王德秀,胡旭光,臧建伟,等. 六味地黄汤生物制剂对肾阴虚小鼠 HPA 轴的调节作用研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(3): 374-375.

[8] 徐文雅,贾真,王君为,等. 六味地黄生物转化醇提制剂对甲亢型肾阴虚小鼠的药效学研究[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(6): 767-771.

[9] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 982.

[10] 丁慧登,沃兴德,卢德赵,等. 六味地黄汤对甲亢型肾阴虚大鼠肝线粒体蛋白质组的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(2): 105-107.

[11] 钟杰敏,朱延涛,金蓉家,等. 左归丸对甲亢型肾阴虚大鼠肾组织 AQP1、AQP2 含量的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(5): 493-496.

[12] 徐文雅,贾真,王君为,等. 六味地黄生物转化醇提制剂对甲亢型肾阴虚小鼠的药效学研究[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(6): 767-771.

[13] 张凡,徐珊,刘蓬蓬,等. 黄柏不同炮制品对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 27-30.

[14] 傅万山,丁伯平,杨解人,等. 左归丸对甲亢型肾阴虚大鼠滋阴作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(5): 16-18.

[15] 戴冰,蒋冰倩,肖子曾,等. 六味地黄汤及其水提醇沉提取物对 2 型糖尿病肾阴虚证大鼠环磷酸腺苷的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(5): 634-636.

[16] 肖子曾,邢瑞,戴冰,等. 六味地黄汤及其水提醇沉物对 2 型糖尿病肾阴虚证大鼠脂代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(12): 17-18, 22.

[17] 段素静,谌剑飞,谭薇,等. 自身免疫性甲状腺疾病肾上腺皮质功能变化与肾虚证的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(19): 2227-2229.

[18] 陈伟,孙景波,李姝淳,等. 地附饮对皮质酮大鼠胶原性关节炎模型下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(9): 561-563.

[19] 郑绍勇,丁成华. 基于肾阴虚证现代文献病证结合研究[J]. 中医临床研究, 2017, 9(3): 80-82.

[20] 王学良,李赛美,赵晓山,等. 亚健康状态肾阴虚证的证候特征[J]. 广东医学, 2009, 30(1): 117-119.

[21] 李琦,周佩云,李浩,等. 更年期综合征中医肾虚证患者实验室指标判别分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1064-1068.

[22] 辛运生. 左归丸在肝肾阴虚患者中的应用效果及其药理作用[J]. 中国药物经济学, 2015, 40(12): 40-41.

[23] 张凡,徐珊,刘蓬蓬,等. 黄柏不同炮制品对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 27-30.

[责任编辑 邹晓翠]