

肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化及柴疏四君子汤的作用

赵荣华, 谢鸣*, 李聪, 张敬升, 刘进娜, 王帮众
(北京中医药大学基础医学院, 北京 100029)

[摘要] 目的:比较肝郁、脾虚和肝郁脾虚模型大鼠甲状腺功能的变化及应用疏肝健脾方后的效用。方法:大鼠随机分为正常对照组、肝郁组、脾虚组、肝郁脾虚组、肝郁柴疏四君子汤组(肝郁治疗组)、脾虚柴疏四君子汤组(脾虚治疗组)、肝郁脾虚柴疏四君子汤组(肝郁脾虚治疗组)7组,每组10只。肝郁组、脾虚组、肝郁脾虚组及其各治疗组大鼠分别采用慢性束缚、过度疲劳+饮食失节、慢性束缚+过度疲劳+饮食失节法造模,正常对照组不予处理;3个模型治疗组分别于造模第2周末(即造模第15天起),按 $3.57\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给予大鼠柴疏四君子汤颗粒灌胃,连续2周;各模型组和正常对照组给予等量蒸馏水。实验第29天,测定各组大鼠血清三碘甲腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促甲状腺激素(TSH)、血清和下丘脑促甲状腺激素释放激素(TRH)。结果:与正常组相比,肝郁组、脾虚组和肝郁脾虚组大鼠血清 T_3 , T_4 ,TRH均显著降低($P<0.05$),TSH均显著升高($P<0.05$);脾虚组和肝郁脾虚组大鼠下丘脑TRH均显著降低($P<0.05$);肝郁组大鼠下丘脑TRH无明显变化。与肝郁组相比,肝郁柴疏四君子汤治疗组大鼠血清 T_4 显著升高($P<0.05$),TSH显著降低($P<0.05$),血清 T_3 TRH和下丘脑TRH无明显变化;与脾虚组相比,脾虚柴疏四君子汤治疗组大鼠血清 T_3 显著升高($P<0.05$),TSH显著降低($P<0.05$),下丘脑TRH有升高趋势,血清 T_4 ,TRH无明显变化;与肝郁脾虚组相比,肝郁脾虚柴疏四君子汤治疗组大鼠血清 T_3 ,下丘脑TRH均显著升高($P<0.05$),血清TSH显著降低($P<0.05$),血清 T_4 ,TRH无明显变化。结论:肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证模型大鼠存在甲状腺功能减低并伴有下丘脑-垂体-甲状腺轴调节异常,其中肝郁证存在下丘脑TRH的释放障碍,脾虚和肝郁脾虚则同时还存在TRH合成的抑制。柴疏四君子汤对3个证候模型的甲状腺功能及其轴调节具有一定的改善作用,但以对肝郁脾虚证的作用最优。

[关键词] 肝郁;脾虚;肝郁脾虚;疏肝健脾方;促甲状腺激素释放激素;促甲状腺激素;三碘甲腺原氨酸;甲状腺素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)04-0119-05

[doi] 10.11653/syfy2014040119

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131217.1233.001.html>

[网络出版时间] 2013-12-17 12:33

[收稿日期] 20130917(006)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81173193)

[第一作者] 赵荣华,在读博士研究生,Tel:15210722974,E-mail:zhaoronghua203@163.com

[通讯作者] *谢鸣,教授,博士生导师,E-mail:xieming603@263.net

- [7] 张保国,刘庆芳.芍药甘草汤临床研究与新用[J].中成药,2012,34(9):1774.
- [8] 王瑞,鲁岚,李颖伟,等.赤芍与白芍的药理作用比较[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):112.
- [9] 李晓红,齐云,蔡润兰,等.甘草总皂苷抗炎作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(5):110.
- [10] 赵杰,余林中,方芳,等.麻黄-甘草药对的抗炎作用及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):163.
- [11] 朱爱江,方步武,吴咸中,等.芍药甘草汤的抗炎作用研究[J].天津医药,2009,37(2):60.
- [12] Zheng Xu, Jiangrui Zhou, Jianmei Cai, et al. Anti-inflammation effects of hydrogen saline in LPS activated macrophages and carrageenan induced paw oedema [J]. J Inflammation, 2012, 9:2.
- [13] Christopher J Morris. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse [J]. Methods Mol Biol, 2003, 225:115.
- [14] Laura E Wise, Roberta Cannavacciuolo, Benjamin F Cravatt, et al. Evaluation of fatty acid amides in the carrageenan-induced paw edema model [J]. Neuropharmacology, 2008, 54(1):181.

[责任编辑 聂淑琴]

Changes of Thyroid Function in Different Rat Models of Liver-stagnation Syndrome, Spleen-deficiency Syndrome and Combining Liver-stagnation and Spleen-deficiency Syndrome and the Effect of Applying the Chaishu Sijunzi Decoction

ZHAO Rong-hua, XIE Ming*, LI Cong, ZHANG Jing-sheng, LIU Jin-na, WANG Bang-zhong
(Basic Medicine Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To Compare the changes of different rat models of liver-stagnation syndrome, spleen-deficiency syndrome and both liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome with thyroid function and study on the effective of application soothing liver Qi and tonifying spleen Qi formula to those rat models. **Method:** The male wistar rats were randomly assigned into the normal group (group 1), the liver-stagnation group (group 2), the spleen-deficiency group (group 3), the liver-stagnation and spleen-deficiency group (group 4), the drug treatment to liver-stagnation group (group 5), the drug treatment to spleen-deficiency group (group 6) and the drug treatment to liver-stagnation and spleen-deficiency group (group 7) with ten rats for each group. The models were established by chronic restraint method in group 2 and 5, by excess fatigue plus out of constant diet method in group 3 and 6, by chronic restraint-fatigue-diet disorder method in group 4 and 7 for 4 weeks. On the 15th day, rats of group 5, 6 and 7 had been fed with medicine of Chaishu Sijunzi decoction $3.57 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ for two weeks. The ones of the normal group and model group 2, 3 and 4 were fed with equivalent physiological saline for two weeks. On the 29th day, all rats of serum levels of 3, 5, 3'-triiodothyronine (T3), thyroxin, 3, 5, 3, 5'-tetraiodothyronine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH) and both of serum and hypothalamus tyrotropin releasing hormone (TRH) were detected. **Result:** Compared with group 1, serum T3, T4 and TRH decreased significantly and serum TSH increased significantly in group 2, 3 and 4 ($P < 0.05$), hypothalamus TRH decreased significantly in group 3 and 4 ($P < 0.05$), hypothalamus TRH had no significantly changing in group 2. Compared with group 2, serum T4 increased significantly and serum TSH decreased significantly in group 5 ($P < 0.05$). Compared with group 3, serum T3 increased significantly and serum TSH decreased significantly in group 6 ($P < 0.05$) and hypothalamus TRH had increasing tendency in group 6. Compared with group 4, serum T3 and hypothalamus TRH increased significantly and serum TSH decreased significantly in group 7 ($P < 0.05$) and serum T4 had increasing tendency in group 6. **Conclusion:** The function of hypothalamus-ptuitary-thyroidal axis was abnormal at different degrees in rat models of liver-stagnation syndrome, spleen-deficiency syndrome and both liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome with hypothyroidism. Liver-stagnation syndrome was mainly involved the function of releasing impairment with hypothalamus TRH. Both of spleen-deficiency and liver-stagnation and spleen-deficiency syndromes were not only involved in releasing impairment, but also involved in synthesis restraining with hypothalamus TRH. The formula of soothing liver Qi and tonifying spleen Qi can improved the function of thyroid gland and thyroidal axis to those rat models; however the best improvement of comprehensive regulating function was to liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome model.

[Key words] liver-stagnation syndrome; spleen-deficiency syndrome; liver-stagnation and spleen-deficiency syndrome; formula for soothing liver Qi and tonifying spleen Qi; TRH; TSH; T3; T4

之前的研究发现,由束缚制动、饮食不节+游泳疲劳及其复合方法复制出肝郁证、脾虚证及肝郁脾虚证大鼠模型^[1-3]均存在一定的甲状腺功能异常变

化。本研究从“异证同方”的角度,在探查同步控制下相关病因法复制出的肝郁、脾虚及肝郁脾虚证大鼠模型下丘脑-垂体-甲状腺轴功能变化的基础上,

比较观察柴疏四君子汤对三个证候模型的甲状腺轴功能的影响,以探讨肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证的现代生物学内涵和疏肝健脾方与此三证的关联性,为“方证相关”^[4]理论提供实证依据。

1 材料

1.1 动物 健康 Wistar 大鼠,雄性,体重(210 ± 10)g,级别 SPF/VAF,动物许可证号为 SCXK(京)2009-0001,由北京维通利华实验动物中心提供。

1.2 药物 药材:人参、白术、茯苓、柴胡、陈皮、川芎、香附、枳壳、芍药、炙甘草由北京同仁堂药业股份有限公司提供,并鉴定为正品(药材经北京中医药大学中药鉴定教研室张媛教授鉴定均为正品)。柴疏四君汤(柴胡疏肝散合四君子汤)用量为:柴胡 4 g,陈皮 4 g,川芎 3 g,香附 3 g,枳壳 3 g,芍药 3 g,人参 4 g,白术 3 g,茯苓 3 g,炙甘草 2 g。上方按水提醇沉法制成颗粒,灌胃浓度配制为 128.7 g·L⁻¹。

1.3 试剂 三碘甲腺原氨酸 T3(批号 20120515)、甲状腺素 T4(批号 20120515)、促甲状腺激素释放激素 TRH(批号 20120515)、促甲状腺激素 TSH(批号 20120512)放射免疫分析试剂盒,由北京华英生物技术研究所提供。

1.4 仪器 塑料钢化筒(鑫涛塑料制品厂)。DDL25 型低温离心机(上海安亭科学仪器厂),SN2695B 型智能放免 γ 测量仪(上海核所日环光电仪器有限公司)。大鼠束缚筒:为有机玻璃制成的圆筒状结构,主筒长 25 cm,筒口外径 7 cm,内径 5 cm;前端置有一直径小于主筒的、可以前后调节的带有透气孔、便于大鼠头伸进的有机玻璃前罩,后端为可调的开关闸门,自制。

2 方法

2.1 造模方法 实验前全部动物进行预游泳,剔除游泳时间 <10 min 及 >20 min 的大鼠。肝郁证、脾虚证、肝郁脾虚证大鼠模型分别采用慢性束缚法^[1]、过度疲劳 + 饮食失节法^[2]、慢性束缚 + 过度疲劳 + 饮食失节法造模^[3],连续造模 28 d。

2.2 分组处理 大鼠随机分为正常对照组、肝郁组、脾虚组、肝郁脾虚组、肝郁治疗组、脾虚治疗组、肝郁脾虚治疗组 7 组,每组 10 只。后 6 组大鼠分别按上法复制肝郁、脾虚、肝郁脾虚证模型,正常对照组不予处理。其中 3 个模型治疗组大鼠分别于造模第 2 周末(即造模第 15 天起),按 3.57 g·kg⁻¹ 给予柴疏四君子汤颗粒灌胃,连续 2 周;3 个模型组和正常对照组均给予等量蒸馏水。实验第 28 天 PM 8:00 开始,各组动物禁食;翌日 AM 8:00 断头取血

4 mL,室温放置,2 500 r·min⁻¹ 15 min,取血清, -20 °C 保存,待测 T3, T4, TSH。冰盘上迅速分离下丘脑,称重后置于煮沸的生理盐水(1 mL)中 3 min,加 1 mol·L⁻¹ 的冰醋酸 0.5 mL,于匀浆器中匀浆,再用 1 mol·L⁻¹ NaOH 0.5 mL 中和,低温条件下,3 000 r·min⁻¹ 30 min,取上清液,于 -20 °C 保存,待测 TRH。

2.3 指标测定 血清 T3, T4, TSH, TRH 和下丘脑 TRH:采用放免法测定^[5],按试剂盒说明书操作。

2.4 统计方法 实验数据均为计量资料,采用 SPSS 17.0 统计软件包,统计处理以 $\bar{x} \pm s$ 表示。数据符合正态分布,使用单因素方差分析;多组间比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证模型大鼠血清 T3, T4, TSH 的变化及柴疏四君汤的作用 与正常组相比,肝郁组、脾虚组和肝郁脾虚组大鼠 T3, T4 见显著降低($P < 0.05$), TSH 见显著升高($P < 0.05$)。与肝郁组相比,肝郁治疗组大鼠 T4 见显著升高($P < 0.05$), TSH 见显著降低($P < 0.05$), T3 差异无统计学意义;与脾虚组相比,脾虚治疗组大鼠 T3 见显著升高($P < 0.05$), TSH 见显著降低($P < 0.05$), T4 差异无统计学意义;与肝郁脾虚组相比,肝郁脾虚治疗组大鼠 T3 见显著升高($P < 0.05$), TSH 见显著降低($P < 0.05$), T4 有升高趋势。见表 1。

3.2 肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证模型大鼠下丘脑和血清 TRH 的变化及柴疏四君汤的作用 与正常组相比,肝郁组、脾虚组、肝郁脾虚组大鼠血清 TRH 均见显著降低($P < 0.05$),脾虚组、肝郁脾虚组大鼠下丘脑 TRH 见显著降低($P < 0.05$),肝郁组大鼠下丘脑 TRH 差异无统计学意义。与肝郁组相比,肝郁治疗组大鼠血清和下丘脑 TRH 差异无统计学意义;与脾虚组相比,脾虚治疗组大鼠下丘脑 TRH 有升高趋势,血清 TRH 差异无统计学意义;与肝郁脾虚组相比,肝郁脾虚治疗组大鼠下丘脑 TRH 显著升高($P < 0.05$),血清 TRH 差异无统计学意义。见表 2。

3.3 肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证模型大鼠甲状腺轴的变化及柴疏四君汤的作用 较之于各模型组异常变化,各模型治疗组的效应表现出同中有异。3 个证候治疗组的大鼠血清 T4/T3 和 TSH 均分别见显著性升高和降低;其中肝郁治疗组大鼠血清 T3 和 TRH 差异无统计学意义;脾虚治疗组大鼠下丘脑 TRH 有升高趋势,血清 T3 和 TRH 差异无统计学意义,肝郁脾虚治疗组大鼠血清 TSH 显著性降低、T4 有升高趋势,血清 TRH 差异无统计学意义。见表 3。

表 1 肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证模型大鼠血清 T3, T4, TSH 的变化及柴疏四君子汤的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | T3/μg·L ⁻¹ | T4/μg·L ⁻¹ | TSH/mU·L ⁻¹ |
|---------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 正常对照 | - | 1.11 ± 0.04 | 113.16 ± 3.15 | 5.44 ± 0.35 |
| 肝郁 | - | 0.84 ± 0.02 ¹⁾ | 94.31 ± 2.26 ¹⁾ | 7.11 ± 0.29 ¹⁾ |
| 肝郁 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | 0.93 ± 0.02 | 105.46 ± 4.00 ²⁾ | 5.41 ± 0.42 ²⁾ |
| 脾虚 | - | 0.82 ± 0.03 ¹⁾ | 101.51 ± 4.49 ¹⁾ | 6.47 ± 0.22 ¹⁾ |
| 脾虚 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | 1.00 ± 0.03 ³⁾ | 104.36 ± 3.92 | 4.79 ± 0.42 ³⁾ |
| 肝郁脾虚 | - | 0.80 ± 0.04 ¹⁾ | 100.63 ± 3.62 ¹⁾ | 6.78 ± 0.19 ¹⁾ |
| 肝郁脾虚 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | 0.96 ± 0.031 ⁴⁾ | 110.46 ± 3.24 | 5.56 ± 0.49 ⁴⁾ |

注:与正常对照组比¹⁾P < 0.05;与肝郁组比²⁾P < 0.05;与脾虚组比³⁾P < 0.05;与肝郁脾虚组比⁴⁾P < 0.05(表 2 同)。

表 2 肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证模型大鼠下丘脑和血清 TRH 的变化及柴疏四君子汤的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | TRH | |
|---------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | 下丘脑 | 血清 |
| 正常对照 | - | 0.30 ± 0.03 | 23.65 ± 1.05 |
| 肝郁 | - | 0.33 ± 0.05 | 19.97 ± 1.12 ¹⁾ |
| 肝郁 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | 0.31 ± 0.07 | 23.12 ± 1.36 |
| 脾虚 | - | 0.17 ± 0.02 ¹⁾ | 17.85 ± 1.25 ¹⁾ |
| 脾虚 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | 0.27 ± 0.06 | 19.14 ± 1.16 |
| 肝郁脾虚 | - | 0.17 ± 0.02 ¹⁾ | 19.78 ± 1.32 ¹⁾ |
| 肝郁脾虚 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | 0.32 ± 0.02 ⁴⁾ | 20.76 ± 1.22 |

4 讨论

甲状腺为机体物质代谢及生长发育的重要内分泌器官,甲状腺激素的分泌受中枢神经系统的调控。下丘脑产生促甲状腺激素释放激素(TRH)经神经细胞释放到垂体促使垂体合成和分泌促甲状腺激素(TSH)^[6],腺垂体分泌的 TSH 维持和促进甲状腺功能,包括促进甲状腺素(T4 和 T3)的释放及合成^[7]。通常情况下,血液中 T3, T4 浓度的升降对 TSH 存在负反馈调节作用,即血中游离 T3, T4 减少或升高可引起垂体 TSH 释放和合成的升高或降低,共同构成下丘脑-垂体-甲状腺轴自动控制环路^[8]。

表 3 肝郁、脾虚、肝郁脾虚三证候模型大鼠甲状腺轴变化及柴疏四君子汤的作用

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 甲状腺轴 | | | | |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | | T3/μg·L ⁻¹ | T4/μg·L ⁻¹ | TSH/mU·L ⁻¹ | 血 TRH/ng·L ⁻¹ | 下丘脑 TRH/ng·L ⁻¹ |
| 肝郁 | - | ↓↓ | ↓↓ | ↑↑ | ↓↓ | - |
| 肝郁 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | - | ↑↑ | ↓↓ | - | - |
| 脾虚 | - | ↓↓ | ↓↓ | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| 脾虚 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | ↑↑ | - | ↓↓ | - | ↑ |
| 肝郁脾虚 | - | ↓↓ | ↓↓ | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| 肝郁脾虚 + 柴疏四君子汤 | 3.57 | ↑↑ | ↑ | ↓↓ | - | ↑↑ |

注:与正常组或对应的模型组比较:↓或↑,有降低或升高趋势(P > 0.05);↓↓或↑↑,显著性降低或升高(P < 0.05);-,无明显变化。

肝郁、脾虚、肝郁脾虚证是中医学中具有一定联系的 3 个不同证候,一方面肝郁与脾虚在病机上相互联系(木不疏土,土虚木乘),另一方面肝郁脾虚证通常又是肝郁和脾虚的复合证。中医认为肝主疏泄,脾主运化,与体内物质及能量代谢有密切关系。之前曾有研究表明,中医肝郁可使包括甲状腺素在内的神经内分泌功能受累^[9]。提示中医肝郁、脾虚及肝郁脾虚证在内涵上与现代甲状腺功能有关。故本研究以甲状腺轴功能为切入点,通过观察关联病因及同步复制出的肝郁、脾虚、肝郁脾虚 3 证模型大鼠

甲状腺轴功能的变化,以探讨此 3 证的现代内涵及其异同。

本实验观察到,肝郁、脾虚和肝郁脾虚 3 证模型大鼠血清均出现 T3, T4 降低并伴有 TSH 升高,表明此 3 证模型均存在一定的甲状腺功能降低及腺垂体的功能代偿状态。这之前实验观察到的由慢性束缚制备的肝郁证模型^[10]、灌服大黄制备的脾虚证模型^[11]及复合病因法制备的中医肝郁脾虚证模型大鼠^[3]均存在不同程度的甲状腺合成、分泌等功能的降低,临床曾观察到中、重程度的脾虚证患者伴有血

中甲状腺激素 T3, T4 降低^[12]的结果基本一致。

本实验还观察到, 3 证模型大鼠血清 TRH 均降低, 但脾虚证和肝郁脾虚证模型大鼠同时还伴有下丘脑 TRH 的降低, 与之前观察到的脾虚、肝郁脾虚证模型大鼠甲状腺轴的损伤特点一致^[2,3], 提示 3 证模型大鼠的下丘脑-垂体-甲状腺轴涉及不同程度的下丘脑调节异常, 其中肝郁证存在下丘脑 TRH 的释放障碍, 而脾虚和肝郁脾虚则同时还存在合成的抑制^[13]。目前有关甲状腺素和垂体 TSH 是否对下丘脑具有负反馈作用尚存在不同的认识, 本实验中的模型大鼠下丘脑变化是否因 TSH 的升高反馈性调节或因丘脑外的其他中枢因素所引起? 尚待研究。

中医认为, 肝郁、脾虚及肝郁脾虚 3 证在治法及治方上存在一定的联系。本实验中具有疏肝健脾功用的柴疏四君子汤包括了健脾方(四君子汤)和疏肝方(柴胡疏肝散)二方的全部药味组成, 故理论上认为, 该方对 3 个证候模型均会显示出不同程度的治疗效应。本实验结果显示, 柴疏四君子汤对肝郁、脾虚和肝郁脾虚 3 证模型大鼠血清 T3 或 T4 及 TSH 的异常变化均有不同程度的逆转作用, 其中该方对肝郁证大鼠血清 T4 有升高作用, 但对 T3 无明显影响; 对脾虚证大鼠血清 T3 有升高作用, 但对 T4 无明显影响, 对下丘脑 TRH 有升高作用趋势; 对肝郁脾虚证大鼠血清 T4 和 T3 均有升高作用或升高作用趋势, 对下丘脑 TRH 有升高作用。结果表明, 柴疏四君子汤对肝郁、脾虚、肝郁脾虚 3 个证候模型的甲状腺功能均有一定的促进作用, 但以对肝郁脾虚证的作用最优; 柴疏四君子汤对肝郁脾虚证模型甲状腺轴中的下丘脑抑制还有一定的促修复作用。

综上, 肝郁、脾虚及肝郁脾虚 3 个证候模型大鼠均存在一定程度的甲状腺功能降低及下丘脑-垂体-甲状腺调节功能异常, 3 证均涉及到下丘脑 TRH 调节异常, 其中肝郁证涉及下丘脑 TRH 释放的抑制, 而脾虚证和肝郁脾虚证可能还存在 TRH 合成的抑制。中医疏肝健脾方(柴疏四君子汤)对肝郁、脾虚及肝郁脾虚 3 个证候模型大鼠的甲状腺功能状态均有

一定的改善作用, 但以对肝郁脾虚证的作用最优。本研究为认识中医证的内涵及方证相关经验的合理性提供了一定实验证据。

[参考文献]

- [1] 陈禹. 柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君子汤作用于肝郁证模型的生物学基础[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006: 33.
- [2] 王洪海. 四君子汤、柴疏四君子汤、柴胡疏肝散作用于脾虚证大鼠模型的生物效应比较[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007: 98.
- [3] 李艳彦, 谢鸣, 陈禹, 等. 肝郁脾虚证模型大鼠甲状腺轴的变化及柴疏四君子汤的作用观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(3): 191.
- [4] 谢鸣. 方证相关的逻辑内涵及意义[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 11.
- [5] 何维. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 416.
- [6] M C Gershengorn. Thyrotropin releasing hormone [J]. Mol Cell Biochem, 1982, 45(3): 163.
- [7] 刘超, 武晓泓. TSH 受体与甲状腺疾病[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2001, 21(2): 62.
- [8] 迟素敏. 内分泌生理学[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2006: 177.
- [9] 迪特迈尔·库莫尔. 甲状腺功能亢进症从肝论治的理论与临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012: 43.
- [10] 刘振秀, 王秀荣. 促甲状腺激素释放激素对抗大鼠束缚应激的作用[J]. 中国医学科学院学报, 1992, 15(10): 604.
- [11] 赵慧, 陈芝喜, 陈津岩, 等. 强肌健力饮对脾虚证大鼠血清甲状腺激素水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(4): 753.
- [12] 陈茹琴, 孙弼纲, 高尔鑫, 等. 不同程度脾虚患者甲状腺功能改变的临床研究[J]. 安徽中医学院学报, 1998, 17(3): 10.
- [13] Lechan R M, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism [J]. Prog Brain Res, 2006, 153(209): 35.

[责任编辑 聂淑琴]