

若干中药成方的现代临床与实验研究专题

肾阳虚证、异常黑胆质证及与哮喘病证结合的科学内涵

董竞成¹ 厉蓓¹ 罗清莉¹ 买买提·努尔艾合提^{1,2} 买买提江·阿布都瓦克^{1,2} 魏颖¹

(1 复旦大学附属华山医院中西医结合研究所, 上海, 200040; 2 新疆维吾尔医学专科学校, 和田, 848000)

摘要 肾阳虚证、异常黑胆质证分别是中医学、维吾尔医学中典型证型, 近年来随着生物医学的不断发展, 学者们对其科学内涵进行了大量的研究, 发现两者的科学内涵存在异同性, 但对两者进行对比研究的报道则较少。哮喘是一种慢性气道炎症性疾病, 在中医学中, 哮喘常被认为属于肾虚或潜隐性肾虚; 在维吾尔医学中, 哮喘常被认为属于异常黑胆质, 但目前尚未有对肾阳虚哮喘、异常黑胆质哮喘进行对比研究的报道。本文结合文献回顾以及本团队的研究工作, 把中医学与维吾尔医学中比较常见的证型肾阳虚、异常黑胆质及其与哮喘病证结合模型进行对比, 探讨其科学内涵及其异同性, 这对深化相关民族传统医学的认识, 构建现代中华民族传统医学的体系具有重要意义。

关键词 肾阳虚证; 异常黑胆质证; 哮喘; 病证结合; 科学内涵

The Scientific Basis of “Kidney Yang Deficiency Syndrome”, “Abnormal Savada Syndrome” and Combined Models with Asthma

Dong Jingcheng¹, Li Bei¹, Luo Qingli¹, Mammatt Nurahmat^{1,2}, Muhammadjan Abduwaki^{1,2}, Wei Ying¹

(1 Department of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

2 Xinjiang Uighur Medical Training College, Wada 848000, China)

Abstract “Kidney Yang Deficiency syndrome” (KYDS) and “Abnormal Savada syndrome” (ASS) are, respectively, typical syndromes in Traditional Chinese medicine (TCM) and Traditional Uighur medicine (TUM). Many studies have been carried out in order to explore the material basis of these two syndromes. These studies find that there are similarities and differences between the material basis of KYDS and ASS. However, comparison of these two syndromes was rarely reported. Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways, caused by Kidney Yang Deficiency or potential Kidney Yang Deficiency in TCM and Abnormal Savada in TUM. But there is few research to compare asthma with KYDS and ASS. Based on the literature review and preliminary research by our team, this article probes the similarities and differences between the scientific basis of KYDS, ASS and models of combining these two syndromes with asthma. By comparing analogous syndromes across traditional medicines, it helps us with a better understanding of both traditional medicines and establishing a holistic medical framework in the future.

Key Words Kidney Yang Deficiency syndrome; Abnormal Savada syndrome; Asthma; Combining disease with syndrome; scientific basis

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.001

1 引言

肾阳虚证、异常黑胆质证分别是中医学、维吾尔医学中最常见的证型之一, 而中医学与维吾尔医学是中华民族传统医学在不同民族历史发展过程中形成的民族传统医学, 具有各自较完整的理论体系, 而肾阳虚、异常黑胆质均分属各自所在理论体系中的重要概念。近年, 通过文献梳理回顾后发现, 肾阳虚证、异常黑胆质证的科学内涵存在异同性, 研究者同时对肾阳虚、异常黑胆质的证本质进行了相关科学内涵的研究, 也发

现了一些有关这些异同性的科学基础。哮喘是一种由多种炎症细胞、细胞因子和炎症介质共同参与的慢性气道变应性炎症^[1], 但以免疫因素为主导的气道炎症学说还不能完全反映哮喘发病机制的全貌。近年来, 以下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA)为代表的机体固有抗炎机制在哮喘发生和发展中所发挥的作用日益受到重视, 也即哮喘与 HPAA 为主轴的神经-内分泌-免疫(neuro-endocrine-immune, NEI)网络之间有着紧密的联

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(编号: 2009CB523000), 国家自然科学基金项目(编号: 81173390), 上海市中医药发展办公室(恽氏中西医汇通流派传承研究基地)

通信作者: 董竞成, 上海市静安区乌鲁木齐中路 12 号复旦大学附属华山医院中西医结合科、复旦大学中西医结合研究所, Tel: 021-52888301, E-mail: jcdong2004@126.com

系^[2-3]。研究发现 HPAA 功能紊乱是中医肾阳虚的本质特征之一^[4-5],并且本团队前期相关临床及基础研究工作已证实哮喘反复发作使患者与实验动物 HPAA 功能低下或紊乱,从而加重气道炎症^[6-9],因此,在中医学中,哮喘常被认为属于肾虚或隐性肾虚。同样,维医理论认为,维医异常黑胆质的病因病机过程亦可能与 HPAA 功能紊乱有内在的联系,而 HPAA 功能紊乱可能是使异常黑胆质生成并导致相关复杂性疾病的重要原因^[10]。并且,维医认为异常黑胆质哮喘为哮喘之重症^[11]。因此,在维吾尔医学中,哮喘常被认为属于异常黑胆质。由此可见,肾阳虚证、异常黑胆质证分别是中医学、维医学中哮喘疾病的常见证型,两者证本质均与 HPAA 功能紊乱有关。而把中医学与维吾尔医学中比较常见的证型及与哮喘病证结合模型进行对比研究,对深刻认识相关民族传统医学,构建现代中华民族传统医学具有重要意义。因此,本文通过文献复习结合本团队的研究工作,初步探析肾阳虚证与异常黑胆质证科学内涵的异同性,并通过比较肾阳虚证哮喘与异常黑胆质证哮喘模型,浅析肾阳虚、异常黑胆质哮喘病证结合模型的特点。

2 肾阳虚证、异常黑胆质证本质及异同性

2.1 肾阳虚证本质研究回顾 肾阳虚证本质的研究始于 20 世纪 50 年代末,当初首先发现反映肾上腺皮质功能的尿 17 羟值,在不同疾病的肾阳虚证患者普遍很低^[12]。60-80 年代由肾上腺皮质向上追溯到垂体,后至下丘脑,形成肾阳虚可能为下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能紊乱的理论^[13]。再而由肾上腺皮质轴扩展到性腺轴、甲状腺轴,发现都有相似的功能紊乱,由于肾阳虚证存在下丘脑-垂体及三个靶腺轴不同程度、不同层次的功能紊乱,如此可推论肾阳虚证病理发源地在下丘脑^[14]。90 年代选取模拟肾阳虚证的皮质酮大鼠模型,改用以药测证的方法,以健脾的四君子汤、活血的桃红四物汤为对照,发现只有补肾的右归饮能有效地提高促肾上腺皮质释放激素的基因表达量,至此连同其他有力的证据,认为肾阳虚证的主要调节点可定位在下丘脑^[15]。肾阳虚证的皮质酮大鼠模型除了存在下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(HPAT)轴功能抑制之外,同时出现神经递质如去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)等水平增加;垂体、肾上腺、胸腺重量减轻,血浆 ACTH、皮质酮含量下降,下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元与正中隆起 CRH 神经纤维、垂体 ACTH 细胞等明显减少;T 淋巴细胞增殖反应、自然杀伤细胞活性、白细胞介素 2、 γ -干扰素含量下降等一系列表

现,进一步表明了肾阳虚定位在下丘脑及与 NEI 网络存在本质联系的观点^[16]。近年来,在细胞学水平发现温补肾阳药物可激活肾上腺皮质干细胞,提高其储备功能;并采用转录组学技术,在分子水平系统揭示了补肾药物改善肾阳虚证的分子基础。另外,研究还发现温补肾阳药及其组分能够保护海马与下丘脑神经元应对反复应激所带来损害的能力,而益气代表药及其组分则无此能力^[17]。

2.2 异常黑胆质证本质研究回顾 在对异常黑胆质证本质研究中,哈木拉提等依据维吾尔医学基础理论,用人工气候箱模拟干寒环境、慢性足底电刺激模拟不良精神刺激和给予特制的干寒属性饲料等因素复合作用于实验动物,成功模拟出了符合人体异常黑胆质证临床表现的证候动物模型,并对该证候模型进行免疫学本质的探索^[18-20]。提出了异常黑胆质证与机体免疫功能紊乱有密切关系,既有细胞免疫功能的紊乱,又有体液免疫功能的失衡。并且,研究发现异常黑胆质的病因病机过程可能与 HPAA 功能紊乱有内在的联系,HPAA 功能紊乱可能是使异常黑胆质生成及其导致复杂性疾病的根本所在。HPAA 有关的指标 ACTH 和 CORT 含量的改变、血清及脑组织单胺类神经递质含量的异常可能是异常黑胆质载体动物模型 HPAA 功能紊乱的物质基础^[10]。由此可见,异常黑胆质证本质与 HPAA 功能密切相关,并且与 NEI 功能紊乱存在本质联系。

2.3 肾阳虚与异常黑胆质证本质异同性 由于大量的临床与实验研究表明肾阳虚证、异常黑胆质证与 NEI 功能紊乱有关,尤其是与 HPAA 功能紊乱密切相关,我们前期开展了肾阳虚证、异常黑胆质证动物模型建立以及对比的研究工作^[21]。研究中一方面采用多点皮下注射皮质酮方法建立肾阳虚模型,另一方面根据维吾尔医学理论,采用干寒饲养环境、干寒饲料、慢性间断性足底电击、强迫游泳、制动等多因素复合作用建立异常黑胆质模型,同时设立正常对照组,观察各组大鼠的一般状态、体重、饮食水量等;采用旷场试验、糖水消耗试验观察大鼠行为学特点;称取各组大鼠胸腺、脾脏、双侧肾上腺、甲状腺、睾丸重量,计算各脏器体重指数;ELISA 法检测血浆中 CORT、ACTH、 T_3 、 T_4 、TSH、E2、T、LH、FSH 水平以评价下丘脑-垂体-靶腺轴功能,并检测 cAMP/cGMP 比值以反应交感-副交感神经功能,研究结果显示两者存在异同点(见表 1):1)一般状态及行为学:两者均表现为体重下降,情绪烦躁易激惹,毛发枯糙暗淡,倦怠嗜睡,小便量多,行为学异常,诸如旷场试验中出现抑郁情绪,对糖水的偏爱下

降,但以上的变化以异常黑胆质组改变更加显著。其中不同之处:肾阳虚组表现为饮水减少,大便溏薄,舌质淡。异常黑胆质组表现为多饮、多食,大便干,形状细长,舌有瘀点瘀斑少苔。2)神经-内分泌-免疫指标:肾阳虚、异常黑胆质均存在免疫功能、交感/副交感神经功能紊乱,亦存在下丘脑-垂体-三靶腺轴功能紊乱,但是表现不同,肾阳虚表现为肾上腺、甲状腺萎缩,而睾丸增生,血浆 CORT 水平升高(考虑与外源性皮质酮尚未代谢完全有关),ACTH 水平下降,血浆 T_4 、TSH、LH、FSH 水平升高。异常黑胆质模型则表现为肾上腺、甲状腺、睾丸增生,血浆 CORT、ACTH、 T_3 、 T_4 、TSH、LH、FSH 水平升高,其中以肾阳虚的改变较为显著。3)交感-副交感神经功能:肾阳虚、异常黑胆质均表现为 cAMP 水平降低,cAMP/cGMP 比值显著下降,说明两者均出现了交感-副交感神经功能紊乱,以异常黑胆质表现较明显,但两者无统计学意义。以上结果表明异常黑胆质大鼠生物学表征更加明显,而肾阳虚大鼠生理学指标改变更加显著。其内在机制尚未明了,但从两者的造模因素分析,肾阳虚模型通过大量外源性皮质酮,即 HPAA 受到了负反馈抑制;而异常黑胆质模型通过多种应激因素,即 HPAA 受到了外界刺激因素处于激活状态,两者看似不同,实则导致的病理结果相似,均引起了 HPAA 功能紊乱,但由于刺激的方式以及程度不同,则 HPAA 轴紊乱的程度亦不同,其临床表现、生理学指标改变也有所区别。

表 1 肾阳虚与异常黑胆质证本质异同性

共性	个性
均出现生物学表征改变与行为异常	以异常黑胆质组表现更加明显 肾阳虚组表现为饮水减少,大便溏薄,舌质淡。异常黑胆质组表现为多饮、多食,大便干,形状细长,舌有瘀点瘀斑少苔
均出现下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱	各激素水平改变以肾阳虚组更为明显 肾阳虚组:激活下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴功能,抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,表现为肾上腺、甲状腺萎缩,而睾丸增生。异常黑胆质组:同时激活下丘脑-垂体-三条靶腺轴功能,表现为肾上腺、甲状腺、睾丸增生
均出现免疫功能紊乱	以异常黑胆质组表现更为明显
均出现交感-副交感神经功能紊乱	以异常黑胆质组表现更为显著

3 肾阳虚证型哮喘与黑胆质证型哮喘

3.1 哮喘与 HPAA 的关系 哮喘患者往往存在 HPAA 功能的紊乱,一方面是内源性糖皮质激素的分泌相对或绝对不足,另一方面是激素分泌的昼夜节律紊乱。国外学者对 194 例长期使用糖皮质激素的哮喘患者进行小剂量促皮质激素试验,结果显示至少 46% 的患者出现肾上腺功能受到抑制^[22],而未使用糖皮质

激素的哮喘患者也存在 HPAA 功能的下降,表现为基础水平的肾上腺皮质激素分泌减少^[23]。正常的 HPAA 昼夜节律对于控制炎症反应亦至关重要,皮质醇昼夜变化可反映 HPAA 节律,Fei 等^[24]研究发现,慢性哮喘患者的唾液皮质醇昼夜节律发生改变,24 h 平均唾液皮质醇水平下降,而且峰值显著延迟。动物研究结果显示,急性的哮喘模型(卵清白蛋白共激发 2 周,中间休息 1 周)血浆皮质酮水平和下丘脑 CRH mRNA 水平显著升高^[25-26];而慢性发作的哮喘模型(卵清白蛋白连续激发 3 周)血浆皮质酮和下丘脑 CRH mRNA 水平显著下降^[27],说明哮喘 HPAA 功能与造模时间长短相关,可能存在一个从增强到减弱的转变过程。HPAA 功能改变可对哮喘患者产生重要影响,主要是应激时机体内源性糖皮质激素分泌相对不足,这也是哮喘发生的危险因素^[28]。长期反复应激可抑制 HPAA 功能,导致内源性糖皮质激素分泌相对不足,可使气道高反应性和气道炎症进一步加重^[29]。然而哮喘患者在反复的应激过程中,内源性糖皮质激素水平在相当长时间内仍处于正常水平以上,但长期高水平的 GC 可导致 GC 受体表达下降或功能受损,使哮喘患者产生糖皮质激素抵抗,从而加重气道炎症^[30]。当 HPAA 功能进一步紊乱时,下丘脑 CRH 分泌可出现下降,进一步加重气道炎症。Silverman 等^[31]研究发现采用同一方法制备哮喘模型,CRH 基因敲除组小鼠气道炎症和气道高反应性均显著加重,而血皮质酮水平明显下降,证实 CRH 的不足可导致内源性糖皮质激素下降,从而加重气道炎症。另外 HPAA 昼夜节律功能变化和肺功能、气道炎症程度亦密切相关,哮喘患者的肺功能亦存在明显的昼夜节律:一般凌晨 4 点左右最差,而中午 12 点至下午 4 点之间肺功能相对较好,这可能与皮质醇的昼夜节律变化相关(两者尽管在时间相上存在差异)^[32]。Fujitaka 等^[33]研究发现哮喘患者不论处于缓解期或发作期,下午皮质醇水平反而较上午升高,这与正常的节律相反,而白昼皮质醇水平波动越大,哮喘患者病情程度就越重。以上结果显示,HPAA 功能紊乱或昼夜节律变化可能是哮喘疾病发生发展的重要危险因素。

3.2 肾阳虚与哮喘 哮喘在中医学中属于“哮病”,古人很早就意识到肾虚是哮病的重要病机。《类证治裁》曰:“肺为气之主,肾为气之根,肺主出气,肾主纳气,阴阳相交,呼吸乃和。若出人升降失常,斯喘作焉。”肾无生气之根则肺难为气之主,肺肾又为子母关系,子病日久可及于母,故肾虚日久必累及于肺。另外,诸如“在肺为实,在肾为虚”,“发时治肺,平时治

肾”，以及“久病及肾”等中医理论都阐释了古代医家在治疗疾病中对肾虚病机的重视。本团队自 20 世纪 50 年代开始肾阳虚的证本质研究，并且发现肾虚作为哮喘的重要病机有现代医学的物质基础。研究结果证实，哮喘患者不论辨证属肾阳虚或无肾虚者，其尿 17-OH 水平均表现低下，表明哮喘患者通常有轻微或潜在性的肾上腺皮质功能低下；肾阳虚型哮喘患者静脉滴注 ACTH 24h 后，其 24h 尿 17-OH 水平较基础值升高小于 10 mg，而第 2 天反应正常，说明肾阳虚型哮喘患者 ACTH 兴奋试验呈延迟反应；部分肾阳虚型患者还出现血浆 ACTH 水平低下，以及皮质醇昼夜节律呈 M 型或 L 型的异常表现；而无肾虚组则血浆皮质醇昼夜节律呈正常 V 型或 U 型，这说明哮喘患者无肾虚见证时，肾上腺皮质功能已有轻微的或潜在性的不足，而发展至肾阳虚时，不仅肾上腺皮质功能下降，而且垂体或下丘脑功能也可能改变^[34]。在中医药治疗哮喘的研究中，温补肾阳的方法被证实对哮喘有很好的干预作用，并与改善 HPA 功能相关。有报道对 284 例哮喘患者采用中药预防哮喘的季节性发作，结果表明补肾中药温阳片治疗哮喘的有效率为 63.4% ~ 75.0%，而对照组（采用小青龙汤温化寒饮的方法）显效率仅为 19.5% ~ 22.2%，两组间疗效有统计学意义^[35]。进一步研究发现，补肾法可以使哮喘患者 ACTH 兴奋试验恢复正常，且血浆 ACTH、皮质醇水平也恢复至正常范围内。许多使用糖皮质激素治疗的患者也可出现类似肾阳虚型哮喘的表现，如尿 17-OH 值下降，ACTH 反应低下等，而使用大剂量吸入糖皮质激素加服补肾中药可有效撤减口服糖皮质激素^[36]。研究结果显示，补肾中药淫羊藿不仅可改善哮喘 Th1/Th2 细胞失衡，还可增加下丘脑 CRH mRNA，从而改善哮喘 HPA 功能^[8]。补肾中药在改善 HPA 功能的同时，对 HPA 相关的炎症因子 IL-6 水平作用较弱，故推测补肾中药主要是调节神经内分泌轴，其作用靶点可能是下丘脑^[9]。海马为 HPA 功能调节的重要组成部分，不仅参与调节 HPA 昼夜节律，而且参与了 HPA 应激反应的负反馈调节。Liu 等^[37]研究发现淫羊藿苷对皮质酮诱导的海马神经元损伤有保护作用，说明补肾中药不仅对 HPA 有改善作用，而且对其更高位调节系统海马也有调节作用。随后基础研究进一步表明，淫羊藿可改善哮喘大鼠转录因子 T-bet/GATA-3 比例失衡，从而扭转 Th1/Th2 细胞比例失衡，进而改善气道炎症^[38]。另有研究显示淫羊藿苷可下调嗜酸性粒细胞表面 CCR3 和 Eotaxin 表达，从而抑制嗜酸性粒细胞趋化，减轻嗜酸性粒细胞浸润及气道炎症^[39-40]。近期本

团队对淫羊藿苷抗炎机制进行深入研究发现，淫羊藿苷对炎症正向调控通路（MAPK 通路）无明显抑制作用，而对炎症负向调控通路（PI3K-Akt 通路）则显示了激活作用，可在细胞分子水平增加内源性抗炎物质-磷酸化 Akt 蛋白表达^[41]。因此，从人、动物、细胞、分子各水平研究显示补肾药物对哮喘有干预作用，这为哮喘疾病采用补肾治疗提供了科学依据。

表 2 肾阳虚证哮喘与异常黑胆质证哮喘模型异同性	
共性	个性
均出现生物学表证改变与行为异常	以异常黑胆质哮喘组表现更加明显 肾阳虚哮喘组伴有饮水减少，大便清薄，舌质淡等类似肾阳虚证的表现。异常黑胆质哮喘组伴有多饮、多食，大便秘干，形状细长，舌有瘀点瘀斑少苔等类似异常黑胆质的表现
均出现下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱	各激素水平改变以肾阳虚哮喘组更为明显 肾阳虚哮喘组：激活下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴功能，抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，表现为肾上腺、甲状腺萎缩，而睾丸增生。异常黑胆质哮喘组：同时激活下丘脑-垂体-三条靶腺轴功能，表现为肾上腺、甲状腺、睾丸增生
均出现免疫功能紊乱	以异常黑胆质组表现更为明显
均出现交感-副交感神经功能紊乱	以异常黑胆质组表现更为显著
均出现气道高反应性、气道炎症、气道重塑	气道高反应性以异常黑胆质哮喘组表现更为显著 血清、BALF 中 Th2 细胞因子及其他致炎因子以异常黑胆质哮喘组升高更为显著，而抑炎因子水平以肾阳虚哮喘组下降更为明显 病理结果显示肾阳虚哮喘组炎症细胞浸润、黏液分泌、胶原沉积程度重于异常黑胆质哮喘组，但上皮损伤、水肿程度以异常黑胆质哮喘组更明显

3.3 异常黑胆质与哮喘 维医认为异常黑胆质作为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物，如这些中间产物含量增多，沉积到呼吸道黏膜下组织中，并在此逐步浓缩，通过本身的刺激性作用，使支配支气管平滑肌的神经纤维受刺激而造成平滑肌不规则地收缩，从而引发哮喘病发作^[42]。临床研究发现，异常黑胆质哮喘是重度哮喘中淋巴细胞亚群及其介质紊乱最明显，而内源性皮质醇相对较高的一部分^[11]，并且，维医认为异常黑胆质哮喘为哮喘之重症。因此，异常黑胆质与哮喘关系的研究日益受到重视。哈氏等^[42]研究发现异常黑胆质哮喘患者嗜酸细胞阳离子蛋白（ECP）、血总免疫球蛋白 E（T-IgE）、血特异性免疫球蛋白 E（S-IgE）水平明显高于非异常黑胆质哮喘患者，第 1 秒用力呼气流量（FEV1）明显低于非异常黑胆质哮喘患者，说明异常黑胆质哮喘患者气道炎症更明显，阻塞情况更严重。通过液相色谱质谱联用系统的血清代谢组学研究发现异常黑胆质哮喘

患者 15 个表征代谢表型变异的生物标记物,其中,溶血磷脂酰胆碱的降低可能与炎症介导的肺表面活性物质的功能异常有关,这为进一步认识异常黑胆质哮喘的发病机制及维医独特的治疗原则提供了基础^[43]。

3.4 肾阳虚、异常黑胆质证与哮喘病证结合模型异同性 肾阳虚哮喘与异常黑胆质哮喘是中国不同民族传统医学中常见的哮喘证型,是中国不同传统医学理论对同一疾病的独特认识。鉴于肾阳虚、异常黑胆质证型在哮喘疾病中的重要性,我们建立了病证结合模型,在上述建立肾阳虚、异常黑胆质证的基础上,结合卵蛋白致敏激发建立了肾阳虚哮喘、异常黑胆质哮喘大鼠模型^[21,44]。从动物模型分析,除了观察上述指标外,还使用美国 Buxco 公司有创肺功能仪检测各组大鼠气道阻力;Bio-Plex 悬液芯片技术检测各组血清以及肺泡灌洗液中若干细胞因子(IL-2、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 等)含量;肺组织病理切片进行 HE、PAS 及 MASSON 染色观察气道炎症严重程度、黏液渗出以及气道重塑等情况,结果显示两者存在异同性(见表 2)。具体表现在:1)两者均呈现虚证表现,如消瘦、精神萎顿、蜷缩弓背、自主活动减少、反应迟钝等;在旷场试验中活动减少,糖水消耗试验中对糖水的偏爱程度下降,其中,以上表现以异常黑胆质哮喘组更加明显,并且,不同的是异常黑胆质组表现为饮食量、饮水量增加,而肾阳虚哮喘组饮水量、饮水量减少。2)两者均出现 HPAA、交感/副交感神经功能紊乱,肾阳虚哮喘组肾上腺、甲状腺萎缩,睾丸增生;异常黑胆质哮喘组肾上腺、甲状腺、睾丸增生;两者血 CORT、TSH、FSH、LH 水平升高,以肾阳虚哮喘组升高更为明显,而血 ACTH 变化不同,肾阳虚哮喘组降低,异常黑胆质升高。3)两者作为病证结合模型,一方面具有哮喘的表现,卵蛋白激发时出现喷嚏、呼吸急促、蜷缩弓背、口唇紫绀、喉中痰鸣音、频繁洗面等哮喘发作的症状,另一方面具有气道高反应性、气道炎症、气道重塑等哮喘病理特征。但两者又有区别,肾阳虚哮喘组除了哮喘症状外,还伴有肾阳虚的表现,而异常黑胆质哮喘组则伴有异常黑胆质的表现,哮喘发作的程度以异常黑胆质哮喘组表现为重。Mch 激发浓度为 12.5 mg/mL、25 mg/mL 时,异常黑胆质哮喘组气道阻力高于肾阳虚哮喘组($P < 0.05$)。异常黑胆质哮喘组血清及 BALF 中 Th2 型细胞因子含量高于肾阳虚哮喘组,其中血清 IL-13、GM-CSF、BALF IL-13 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),Th1 型细胞因子 IL-2、IL-10 下降以肾阳虚哮喘组更为明显。病理结果显示肾阳虚哮喘组炎细胞浸润、黏液分泌、胶原沉积程度重于异常黑

胆质哮喘组,但上皮损伤、水肿程度以异常黑胆质哮喘组更明显,均无统计学意义,考虑与样本量太少有关。由此,我们可以看出异常黑胆质哮喘组、肾阳虚哮喘组在生物学表象、HPAA、气道高反应性、气道炎症、气道重塑等方面存在异同点,有必要开展深入的研究。

4 结论

综上所述,根据文献复习以及前期研究结果,我们推测肾阳虚证、异常黑胆质证存在相似的物质基础,但程度有所不同,因此证候表现有所差异;肾阳虚哮喘、异常黑胆质哮喘气道炎症、气道高反应性、气道重塑均比单纯哮喘严重,可能与 HPAA 轴功能紊乱有关。但是,完全基于动物研究有一定的局限性,科学阐释肾阳虚、异常黑胆质证本质异同性,需进一步结合临床研究。总之,科学阐释肾阳虚、异常黑胆质的证本质,可促进各民族传统医学相互交流,推动中华民族传统医学体系的构建,并促进其国际化和现代化,从而丰富人类医学文明。

参考文献

- [1] Epstein M M. Targeting memory Th2 cells for the treatment of allergic asthma[J]. Pharmacology & therapeutics, 2006, 109(12): 107-136.
- [2] Marshall G D. Neuroendocrine mechanisms of immune dysregulation: applications to allergy and asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004, 93(2Suppl): S11-S17.
- [3] Peebles R S, Togias A, Bickel C A, et al. Endogenous glucocorticoids and antigen-induced acute and late phase pulmonary responses[J]. Clinical and experimental allergy, 2000, 30(9): 1257-1265.
- [4] 沈自尹. 对祖国医学肾本质的探讨[J]. 中华内科杂志, 1976, 2: 80-82.
- [5] 沈自尹, 张丽丽, 查良伦, 等. 肾阳虚病人的垂体-肾上腺皮质系统的改变[J]. 上海中医药杂志, 1979, 2: 34-36.
- [6] 沈自尹, 胡国让, 许得盛, 等. 补肾法预防哮喘的变态和非变态反应机理研究[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(2): 82-84.
- [7] 沈自尹, 王文健, 王惠, 等. 补肾药改善老年肾上腺皮质功能的临床和实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(9): 518-521.
- [8] 赵福东, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气对哮喘模型大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(8): 715-719.
- [9] 宫兆华, 董竞成, 谢瑾玉, 等. 补肾益气药调节哮喘大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及白细胞介素-6 功能紊乱的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4): 348-351.
- [10] 哈木拉提·吾甫尔, 努尔买买提·艾买提, 阿地里江·阿布力米提, 等. 异常黑胆质载体动物模型的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱的物质基础研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(9): 670-672.
- [11] 哈木拉提·吾甫尔, 李凤森, 杨剑, 等. 西医重度哮喘、中医虚哮型哮喘和维医异常黑胆质哮喘的交互性研究[J]. 科技导报, 2008, 26(6): 50-57.

- [12] 沈自尹. 同病异治和异病同治[J]. 科学通报, 1961, 10: 51.
- [13] 沈自尹. 肾虚证的下丘脑垂体甲状腺、性腺、肾上腺皮质轴功能的对比观察[J]. 医学研究通讯, 1983, 10: 21 - 25.
- [14] 沈自尹. 肾虚证的定位研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(1): 351 - 352.
- [15] 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.
- [16] 蔡定芳, 沈自尹, 张玲娟, 等. 右归丸对大鼠下丘脑 - 垂体 - 肾上腺 - 胸腺轴抑制模型的影响[J]. 中国免疫学杂志, 1994, 10(7): 236 - 239.
- [17] 刘宝君, 董竞成, 张红英. 淫羊藿苷和黄芪甲苷对皮质醇所致原代培养海马神经元损伤的保护作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(7): 45 - 48.
- [18] 哈木拉提·吾甫尔, 阿依努尔·买提斯迪克, 努尔买买提·艾买提, 等. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(10): 910 - 914.
- [19] 努尔买买提·艾买提, 哈木拉提·吾甫尔, 阿迪力, 等. 异常黑胆质证载体动物模型免疫学本质的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(12): 903 - 907.
- [20] 张有辉, 哈木拉提·吾甫尔, 吐尔逊·玉苏甫, 等. 异常黑胆质证载体大鼠模型的建立及其免疫、内分泌紊乱状态的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(6): 596 - 599.
- [21] Li B, Luo QL, Dong JC, et al. Establishment and comparison of combining disease and syndrome model of asthma with "kidney yang deficiency" and "abnormal savda"[J]. Evid Based Complement Alternat Med, Epub 2013 Apr 15.
- [22] Paton J, Jardine E, Meneill E, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone[J]. Arch Dis Child, 2006, 91: 808 - 813.
- [23] Prigis KN, Papadimitriou A, Nicolaidou P, et al. The hypothalamic - pituitary - adrenal (HPA) axis in asthmatic children[J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19: 32 - 38.
- [24] Fei GH, Liu RY, Zhang ZH, H at Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25: 651 - 656.
- [25] Cai C, Zhang HY, Le JJ, et al. Inflammatory airway features and hypothalamic - pituitary - adrenal axis function in asthmatic rats combined with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123: 1720 - 1726.
- [26] 董竞成, 赵福东, 崔焱, 等. 淫羊藿对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络若干指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(9): 44 - 46.
- [27] 黄琦, 刘仁慧, 郭忻. 培本方调节哮喘大鼠 HPA 轴紊乱的实验研究[J]. 上海预防医学杂志, 2005, 17(12): 568 - 569.
- [28] Kauffmann F, Guiochon - Mantel A, Neukirch F. Is low endogenous cortisol a risk factor for asthma? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160: 1428.
- [29] Bailey MT, Kiemein s, Shacma S, et al. Social stress enhances allergen - induced airway inflammation in mice and inhibits corticosteroid responsiveness of cytokine production [J]. J Immunol, 2009, 182: 7888 - 7896.
- [30] Haczku A, Panettieri RJ [J]. Social stress and asthma; the role of corticosteroid insensitivity. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125: 550 - 558.
- [31] Silverman ES, Breault DT, Vallone J, et al. Corticotropin - releasing hormone deficiency increases allergen - induced airway inflammation in a mouse model of asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114: 747 - 754.
- [32] Barnes P, Fitzgerald G, Brown M, et al. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol [J]. N Engl J Med, 1980, 303: 263 - 267.
- [33] Fujitaka M, Nomura S, Sakura N, et al. Morning and afternoon serum levels of cortisone and cortisol in asthmatic patients [J]. Clin Chim Acta, 2000, 299: 101 - 108.
- [34] 沈自尹, 施赛珠, 查良伦, 等. 支气管哮喘采用补肾法防治及其内分泌和免疫方面的观察[J]. 中医杂志, 1981(5): 21 - 25.
- [35] 沈自尹, 胡国让, 施赛珠, 等. 温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1986, 6: 17 - 20.
- [36] 董竞成, 石志芸, 沈自尹, 等. 大剂量皮质类固醇吸入加补肾中药治疗激素依赖型哮喘的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(8): 458 - 461.
- [37] Liu B, Zhang H, Xu C, Dong J et al. Neuroprotective effects of icariin on corticosterone - induced apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons [J]. Brain Res, 2011 Feb 23, 1375: 59 - 67.
- [38] Chang - Qing Xu, Jing - jing Le, Dong J et al. Anti - inflammatory effects of icariin on airway inflammation in OVA - induced rat asthma model [J]. Chin Med J, 2011, 124(18): 2899 - 2906.
- [39] 谢瑾玉, 董竞成. 淫羊藿对支气管哮喘大鼠嗜酸性粒细胞表面趋化因子受体 3 和肺组织嗜酸性粒细胞特异性趋化因子表达的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(12): 951 - 952.
- [40] 谢瑾玉, 董竞成, 崔焱等. 淫羊藿对哮喘大鼠肺组织 RANTES 及 MCP - 3 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 238 - 240.
- [41] Chang - Qing Xu, Bao - Jun Liu, Jin - Feng Wu, et al. Icariin attenuates LPS - induced acute inflammatory responses: Involvement of PI3K/Akt and NF - Kb signaling pathway [J]. European Journal of pharmacology, 2010, 642(1 - 3): 146 - 153.
- [42] 克丽别娜·吐尔逊, 哈木拉提·吾甫尔, 热娜古丽·艾则孜. 异常黑胆质性哮喘与 ECP、IgE 及 FEV1 的关系研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 22 - 29.
- [43] 吴泽明, 赵春霞, 许国旺, 等. 基于液相色谱质谱联用系统的维吾尔医异常黑胆质证哮喘病的血清代谢组学研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2009, 11(1): 134 - 140.
- [44] 厉蓓, 罗清莉, 董竞成, 等. 异常黑胆质证哮喘病证结合模型的建立及评价[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3086 - 3091.

(2013 - 06 - 24 收稿)