

# 对“四时五藏阴阳”理论生物学基础的探讨

## ——时令季节对下丘脑-垂体-甲状腺轴功能节律的影响

韩俊阁<sup>1</sup> 杨宗纯<sup>2</sup> 张娜<sup>2</sup> 刘絮<sup>2</sup> 刘晓燕<sup>2</sup> 袁涛<sup>1</sup> 王效非<sup>1</sup> 王素梅<sup>1</sup> 郭霞珍<sup>2</sup>

(1 北京市房山区中医医院,北京,102488; 2 北京中医药大学,北京,100029)

**摘要** 目的:本研究观察了时令季节变化对下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴功能的影响,以证实“四时五藏阴阳”理论的科学内涵。方法:检测了雄性金黄地鼠血浆中MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>及甲状腺组织中MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>的含量。结果:发现血浆中MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>含量呈现冬、春/秋高而夏至最低的变化趋势,甲状腺组织中MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>含量则呈现夏至最高而秋冬最低的变化趋势。结论:HPT轴的功能具有明显的季节相关性,在冬、春季节其机能相对增强,褪黑素可能为其季节性节律的调控因子,HPT轴的季节性功能变化为中医“四时五藏阴阳”理论提供了生物学依据。

**关键词** 四时五藏阴阳;褪黑素;下丘脑-垂体-甲状腺;时令季节;肾应冬

### Discussion on Biological Basis of “Yin-yang of the Four Seasons and the Five Viscera”——Effects of Seasons on the Functional Rhythm of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis

Han Junge<sup>1</sup>, Yang Zongchun<sup>2</sup>, Zhang Na<sup>2</sup>, Liu Xu<sup>2</sup>, Liu Xiaoyan<sup>2</sup>, Yuan Tao<sup>1</sup>, Wang Xiaofei<sup>1</sup>, Wang Sumei<sup>1</sup>, Guo Xiazhen<sup>2</sup>

(1 Beijing Fangshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 102488, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract Objective:** To systematically observe the effects of seasonal changes on the function of the hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis to verify the scientific connotation of the “yin-yang of the four seasons and the five viscera” theory. **Methods:** The contents of MT, TRH, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> in plasma and MT, MR, T<sub>3</sub>, and T<sub>4</sub> in the thyroid tissue of male golden hamster were measured. **Results:** The results showed that the contents of MT, TRH, TSH, T<sub>3</sub>, and T<sub>4</sub> in plasma showed the highest changes in winter, spring/autumn, and lowest in summer solstice. The contents of MT, MR, T<sub>3</sub>, and T<sub>4</sub> in thyroid tissue showed the highest changes in summer solstice and lowest in autumn and winter. **Conclusion:** The function of HPT axis has obvious seasonal correlation, and its function is relatively enhanced in winter and spring. Melatonin may be a regulatory factor of this seasonal rhythm. The seasonal function change of HPT axis provides a biological basis for “yin-yang of the four seasons and the five viscera” theory.

**Key Words** Yin-yang of the four seasons and the five viscera; Melatonin; Hypothalamus-pituitary-thyroid; Seasons; Kidney corresponding with winter

中图分类号:R221;R223.1+1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.007

《黄帝内经》“四时五藏阴阳”理论认为人体与自然外界是一个有机的整体。自然阴阳之气的运动既是形成四时之气寒热温凉变化的基础,也是万物生长壮老已生命活动形成的基础,两者共同遵循着阴阳消长运动的基本规律,这就是“天人相应”观的核心内容。古代医家遵循这一思想,从可见的外在之象探讨人体内在脏腑气血的运行与变化,形成了包括内在有形之脏和与其相关的外在可见的功能表现(象),加上自然万物相应的同步变化之象,建立了中医学独特的脏腑概念,并称之为“藏象”。此观点一直指导着中医理论的发展和中医临床的诊断与治疗,成为中医理论体系的核心内容。我们看到随

着生物医学的发展,对与现代西医学存在差异的中医学“藏象”理论内涵的探讨,日益受到人们的关注。《黄帝内经》“四时五藏阴阳”理论从人体与自然为一个整体,存在着同步调节规律的理论观点,为我们以此为切入点,探讨中医“藏象”本质的科学内涵提供了思路与方法。自20世纪80年代开始,由程士德教授主导的《黄帝内经》“四时五藏阴阳”理论研究团队经过多年的研究认识到:中医五脏概念不仅是对其结构与功能的概括,还包含着时间的含义,时间特性是五脏概念的重要内容之一。有关中医五脏概念的研究,不能只从结构与功能、生理与病理、药物治疗效应等方面进行,还必须重视五脏功

基金项目:国家自然科学基金项目(81573840);北京中医药薪火传承“3+3”工程程士德名家研究室

作者简介:韩俊阁(1981.07—),女,博士,主治医师,研究方向:“四时五藏阴阳”理论整体论思想的文献整理及实验与临床研究,E-mail:han-junge@163.com

通信作者:郭霞珍(1950.11—),女,硕士,教授,博士研究生导师,研究方向:“四时五藏阴阳”理论的文献整理与实验研究;“五脏应时”说的理论、临床和实验研究,E-mail:guoxiazhen@126.com

能的时间特性。只有全面考虑五脏功能表现的各个方面,其研究结果才能真正反映中医五脏的实质<sup>[1]</sup>。研究还提出五脏是由实质器官为基础组成的功能单位,并与自然相应,体现了人体生命活动与自然四时阴阳消长存在协调共振的规律,其实质是内在脏腑功能生化代谢的一种特定模式,与既有物质基础又能体现生物整体功能表达的生物信息传导系统有密切的关系<sup>[2]</sup>。为此本研究选择了下丘脑-垂体-甲状腺共同构成的下丘脑-垂体-甲状腺(Hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴,作为观察的对象,欲从对全身多项生理机能具有调节作用的内分泌腺应时变化的角度,阐释上述观点的科学内涵。下丘脑-垂体-甲状腺共同构成的下丘脑-垂体-甲状腺(Hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴,参与人体应激反应、物质代谢、生长发育、神经调节、产热效应、繁殖活动等生命活动,随外界气候温度寒热刺激可进行自身调节。因此,学者们认为它是机体继下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴外,随外界环境而适应性调节的又一神经内分泌轴,共同调节机体以适应外界环境的变化。研究还发现,机体肾上腺皮质激素的年节律变化,与总 $T_3$ 含量具有明显相关性,即具有同步性季节变化规律<sup>[3]</sup>。比如当遇到外界环境寒冷的情况,刺激机体可促使下丘脑 TRH 神经元释放增加,从而增加 TSH,直至 $T_3$ 、 $T_4$ 的释放。因此,研究时令季节变化对 HPT 轴的影响对证实“四时五藏阴阳”理论的科学内涵具有重要意义。本实验从四时季节 HPT 轴各水平生理状态下相关激素、MT 及褪黑素受体(Melatonin Receptor, MR)含量的变化切入,探讨甲状腺功能与季节气候的关系及褪黑素在其中参与的作用机制,拟为“四时五藏阴阳”理论的科学内涵提供生物学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 金黄地鼠 32 只, SPF 级, 健康雄性, 体重( $130 \pm 10$ )g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK(京)2012-0001; 饲料由北京维通利华实验动物中心提供的普通鼠全价颗粒饲料。实验动物分别于春分、夏至、秋分、冬至前 2 周购入, 饲养条件: 自然光照, 湿度 50%~70%, 室温冬季( $18 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 夏季( $25 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ 。

1.1.2 试剂与仪器 仓鼠褪黑素(MT)酶联免疫试剂盒(Lot:80079HA)、仓鼠褪黑素受体酶联免疫试剂盒(Lot:80101HA)、仓鼠促甲状腺素释放激素酶联免疫试剂盒(Lot:80309HA)、仓鼠促甲状腺素酶

联免疫试剂盒(Lot:80280HA)、仓鼠三碘甲状腺原氨酸酶联免疫试剂盒(Lot:80258HA)、仓鼠甲状腺素酶联免疫试剂盒(Lot:80259 HA)、总蛋白试剂盒(Lot:20130720008), 以上试剂均由北京瑞格博科技发展有限公司提供。

酶标仪: Thermo Multiskan MK3(产地: 芬兰); 生化仪: Beckmancoulter UniCel Dx C 600 Synchron(产地: 美国); 孵育箱: 泰斯特 101-1AB 型电热恒温鼓风箱(产地: 中国); 洗板机: SUNOSTIK SAR-520B(产地: 中国); 离心机: Beckman 低温高速离心机(产地: 美国); 电子天平: Mettler Toledo ML3002(产地: 瑞士); 电动匀浆机: BOST S1J-SFC-3. 2。

### 1.2 方法

1.2.1 干预方法 将实验动物分为春分组、夏至组、秋分组、冬至组, 每组 8 只, 分别于春分、夏至、秋分、冬至日前自然光照条件饲养 2 周, 至春分、夏至、秋分、冬至日傍晚将动物移至暗室, 当晚 22:00 开始取材。取材: 在暗室内 5 w 红光灯照射下进行, 10% 水合氯醛 3~4 mL/kg 腹腔注射麻醉, 行腹主动脉采血 3~4 mL, 注入肝素抗凝试管内, 颠倒混匀, 血液静置 2 h 后, 4  $^{\circ}\text{C}$  3 000 r/min 离心 15 min, 分离血浆, -20  $^{\circ}\text{C}$  冻存备测。在颈部分离周围组织, 取出甲状腺, 于生理盐水中洗去血污后投入液氮中, 实验结束后放入 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中待检。

1.2.2 指标检测与方法 将取出的血浆、甲状腺, 分别用酶联免疫吸附试验(ELISA)法, 依照试剂盒说明书对所取样本进行处理, 检测血浆中 MT、TRH、TSH、 $T_3$ 、 $T_4$  含量, 检测甲状腺组织中 MT、MR、 $T_3$ 、 $T_4$  的含量。

1.3 统计学方法 各组数据均用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 运用 SPSS 20.0 统计软件分析。各组之间数据符合正态分布且方差齐者, 采用单因素方差分析; 数据分布非正态或者方差不齐时, 采用非参数检验中的 K 个独立样本的方法统计; 两两比较时, 方差齐且数据分布呈正态者, 用独立样本  $t$  检验, 否则用非参数检验中 2 个独立样本。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

我们首先对不同时节季节实测到的春分组、夏至组、秋分组、冬至组金黄地鼠血浆中 MT、TRH、TSH、 $T_3$ 、 $T_4$  的含量, 以及甲状腺组织中 MT、MR、 $T_3$ 、 $T_4$  的含量, 分别对 2 个样本的测定值进行了组间的比较分析, 各数值组间比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。由此说明, 不同的时节季节对人体内

表 1 不同时令节气金黄地鼠血浆中 MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | MT (ng/L)                      | TRH (ng/mL)              | TSH (mIU/L)                | T <sub>3</sub> (ng/dL)      | T <sub>4</sub> (ng/mL)     |
|----------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 春分 (n=8) | 152.74 ± 15.46 <sup>△▲</sup>   | 3.53 ± 0.26              | 3.46 ± 0.24 <sup>△▲□</sup> | 11.16 ± 1.11 <sup>△▲□</sup> | 13.41 ± 1.54               |
| 夏至 (n=8) | 90.53 ± 4.36 <sup>*□</sup>     | 1.60 ± 0.10 <sup>#</sup> | 0.91 ± 0.09 <sup>*▲#</sup> | 5.59 ± 0.55 <sup>*▲□</sup>  | 9.47 ± 0.63 <sup>□□</sup>  |
| 秋分 (n=8) | 118.24 ± 16.35 <sup>*△▲□</sup> | 3.96 ± 0.32              | 1.53 ± 0.45 <sup>*△□</sup> | 15.91 ± 2.35 <sup>*△□</sup> | 24.97 ± 4.59               |
| 冬至 (n=8) | 147.33 ± 4.68 <sup>△▲</sup>    | 4.26 ± 0.07 <sup>△</sup> | 2.02 ± 0.04 <sup>*△▲</sup> | 19.26 ± 1.19 <sup>*△▲</sup> | 25.10 ± 0.91 <sup>△△</sup> |

注:与春分比较, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01;与夏至比较, △ P < 0.05, △△ P < 0.01;与秋分比较, ▲ P < 0.05, ▲▲ P < 0.01;与冬至比较 □ P < 0.05, □□ P < 0.01

分泌系统的影响和作用是不同的,人与自然外界相通应。《黄帝内经》“四时五藏阴阳”理论认为,五脏分别与五行相应之脏互为通应,为了作进一步了解不同时令节气间对人体的不同影响规律,我们对不同时令节气日采集的样本测定值做了对比分析,结果如下。

2.1 时令节气与金黄地鼠血浆中 MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的相关性变化 1)血浆中 MT 含量比较,冬夏、冬秋、春夏、春秋、夏秋之间差异均有统计学意义 (P < 0.05 或 P < 0.01)。2)血浆中 TRH 含量比较,冬夏之间差异有统计学意义 (P < 0.05)。3)血浆中 TSH 含量比较,春、夏、秋、冬各季之间差异有统计学意义 (P < 0.05 或 P < 0.01)。4)血浆中 T<sub>3</sub> 含量比较,春、夏、秋、冬各季之间差异均存在统计学意义 (P < 0.05 或 P < 0.01);5)血浆中 T<sub>4</sub> 含量比较,冬夏之间差异存在统计学意义 (P < 0.01)。实验结果说明:在不同时令季节里,金黄地鼠血浆中 MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量不同,结果均呈现出与季节变化相关的变化;同时还见到冬、春相对高而夏至最低的趋势,以及 TSH 与 T<sub>4</sub> 2 项明显的差异。见表 1。

图 1、2 显示:在自然春分、夏至、秋分、冬至不同时令,血浆中 MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的变化,呈现冬、春/秋高而夏至最低的同步性趋势。同时见到 MT、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 的含量在夏季是明显降低,冬季的含量高于夏季,呈现出同步的规律性变化。由此,提示 HPT 的功能存在季节性的变化规律。时令季节的形成与阳光对地球的照射角度有关,在我国所在的地区就呈现出春分与秋分昼夜平分;夏至是一年中白天最长夜晚最短;反之冬至是一年中白天最短夜晚最长,由此可以说阳光的亮度与照度在不同季节中是不同的。正如:《素问·脉要精微论》篇第十七所言,“冬至四十五日,阳气微上,阴气微下;夏至四十五日,阴气微上,阳气微下。阴阳有时,与脉为期……生之有度,四时为宜,补泻勿失,与天地如一”,由此强调了时令季节不同与阴阳气的消长运动变化有关。据此,我们根据本团队的前期研究证实,受光照影响的松果腺,在内分泌系统中它属于上位调节器,松果腺

对 MT 的分泌受到光照的调节,然而 MT 又能直接作用于甲状腺产生调节作用。于是实验又对实验动物甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量进行了比较与分析。

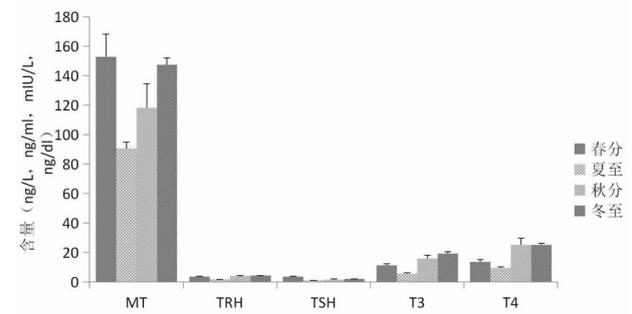


图 1 不同时令节气血浆中 MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量比较

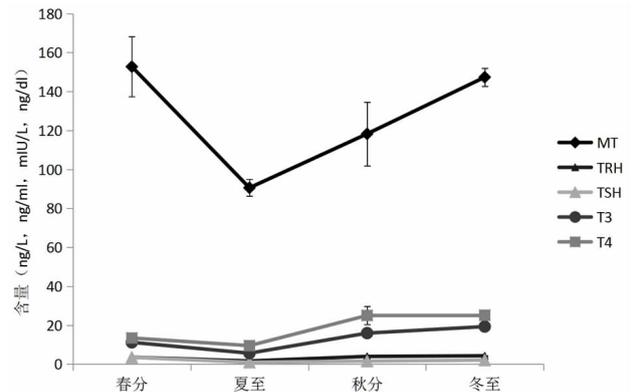


图 2 不同时令节气血浆中 MT、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量及其相关性比较

2.2 时令节气与金黄地鼠甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的变化 金黄地鼠自然时令条件下,甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量比较,结果显示,均呈现夏至最高、而冬至最低的趋势。1)甲状腺组织中 MT 含量比较,春分、夏至两者与冬至、秋分分别有统计学意义 (P < 0.01);2)甲状腺组织中 MR 含量比较,夏至与冬至组有统计学意义 (P < 0.01),具有统计学意义,春分、秋分、冬至与夏至比较分别有统计学意义 (P < 0.01);3)甲状腺组织中 T<sub>3</sub> 含量,冬、夏之间比较,差异均有统计学意义 (P < 0.01);4)甲状腺组织中 T<sub>4</sub> 含量,夏至组与冬至组差异有统计学意义 (P < 0.01) 春秋与夏至比较,差异有统计学意义 (P < 0.01)。见表 2。

表2 不同时令节气金黄地鼠甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | MT (ng/g)        | MR (ng/mg)    | T <sub>3</sub> (ng/dg) | T <sub>4</sub> (ng/mg) |
|---------|------------------|---------------|------------------------|------------------------|
| 春分(n=8) | 37.68 ± 4.57▲▲□□ | 1.27 ± 0.12△△ | 4.10 ± 0.76            | 3.96 ± 0.39△△          |
| 夏至(n=8) | 38.70 ± 1.89▲▲□□ | 1.89 ± 0.18## | 4.67 ± 0.45□□          | 5.64 ± 0.65□□          |
| 秋分(n=8) | 24.57 ± 2.98**△△ | 1.24 ± 0.12△△ | 2.81 ± 0.42            | 3.67 ± 0.50△△          |
| 冬至(n=8) | 22.09 ± 0.58**△△ | 1.16 ± 0.07△△ | 2.95 ± 0.33△△          | 3.67 ± 0.34△△          |

注:与春分比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;与夏至比较,△P<0.05,△△P<0.01;与秋分比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01。与冬至比较#P<0.05,##P<0.01

结果可见,甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量在不同的时令节气环境下,产生了变化比较。尤其是冬至与夏至4项数值差异全部有统计学意义,形成了高和底2种相反的现象。

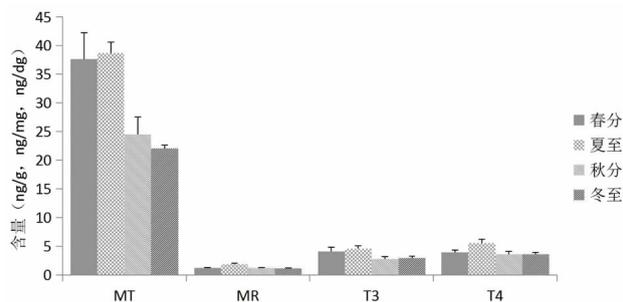


图3 不同时令节气甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的比较

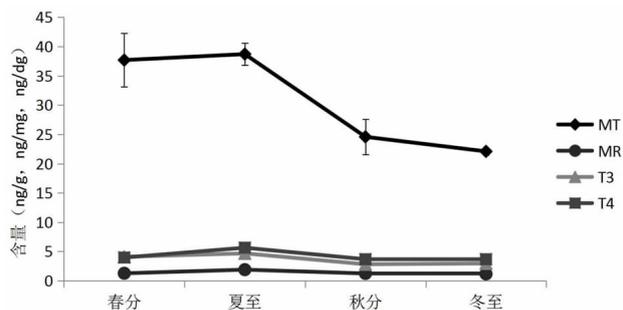


图4 不同时令节气甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量及其相关性比较

图3、4显示:在自然春分、夏至、秋分、冬至不同的时令节气环境下,来自松果腺与甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量变化,均呈现夏至趋高而秋冬走低趋势,具有高度一致性。由此提示接受光照调节的松果腺,作为内分泌腺的上位调节器对 HPT 轴也存在着调节作用,甲状腺组织中甲状腺素的季节性变化也是一个佐证。

### 3 讨论

3.1 关于 HPT 轴及其调节的讨论 下丘脑-腺垂体-甲状腺轴(也用 HPT 表示),它是由下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(TRH),以促进腺垂体分泌促甲状腺激素(TSH),腺垂体分泌促甲状腺激素以促进甲状腺分泌甲状腺素,调节正常甲状腺功能,以

参与机体各项生理活动的内分泌轴。生理上 TRH 通过垂体门静脉系统运送到腺垂体,以高亲和力结合于促甲状腺激素细胞膜上的 TRH 受体,促进 TSH 的合成和分泌。TSH 与甲状腺滤泡上皮细胞上的 TSH 受体结合,促进甲状腺素(TH)的释放。TSH 一方面促进甲状腺激素的合成与释放,另一方面其本身的合成与分泌又受下丘脑 TRH 的刺激和甲状腺素的负反馈抑制作用,它们组成了下丘脑-垂体-甲状腺轴,以此构成了 HPT 轴的调节。因此,人体的生理机能与这三者分泌的三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)和四碘甲状腺原氨酸(T<sub>4</sub>),以及 TSH、TRH 激素量的变化有关。

另由于 TRH 广泛分布于中枢神经系统和周围神经系统,其中在下丘脑正中隆起含有 TRH 神经元,30%的 TRH 分布在中枢神经系统,如损毁下丘脑,则 TSH 水平下降,近日节律消失。

此外,中枢神经系统递质 DA 具有抑制 TRH 的作用;肾上腺素、去甲肾上腺素对 TSH 的分泌具有兴奋作用;寒冷、应激等也能促进 TRH 分泌增加,并引起 TSH 分泌增加,并引起血清 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 的升高。可以说 HPT 与神经系统又紧密联系,相互作用,相互配合,被称为两大生物信息系统,它们的密切配合,成为维持机体的内环境相对稳定的条件之一。除了 TSH 和上述物质对甲状腺的调节外,甲状腺自身也具有调节作用,即甲状腺自身表现出来的对碘的摄取、TH 的合成和分泌的调节作用,在垂体摘除及 TSH 原发性减少的机体,这种作用仍可以看到。

### 3.2 HPT 轴的季节特点与褪黑素相关关系的讨论

关于甲状腺轴季节性变化特点,吴安国等<sup>[4]</sup>通过对去势幼龄公山羊和小绵羊血清中 TSH 的四季含量检测,结果均显示,其 TSH 存在明显的季节差异,即秋冬严寒气候下含量最高,随春夏气温变暖而降低,形成冬季最高、夏季最低而春秋居中的规律,并且在不同个体之间差异性较大;在检测四季中去势绵羊和山羊昼夜血清中 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 的含量时,发现 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 也存在夏季最低、冬季最高的趋势,且具有昼夜

节律变化,且昼夜峰谷的时间与季节具有相关性<sup>[5]</sup>。

动物和人的 TSH 的基础分泌表现为脉冲式分泌,其中人为每 2~6 h 分泌出现一次高峰,另外分泌还呈现近日节律,在人睡眠开始前几个小时血清 TSH 开始增加,23:00-04:00 达高峰,以后逐渐下降,上午约 11 时为最低值。目前对其近日节律的机制尚不完全清楚,但是甲状腺功能状态、糖皮质激素水平、松果体功能状态等对 TSH 分泌的近日节律有一定影响的研究,还是受到了研究者的关注。尤其是对于褪黑素与生物昼夜节律的相关研究,更受到人们的重视。实验证实,在哺乳动物的下丘脑<sup>[6]</sup>垂体<sup>[7]</sup>及甲状腺<sup>[8]</sup>组织中均存在褪黑素受体 MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>,由此推论,褪黑素除能直接作用于甲状腺外,也可以通过下丘脑、垂体进行调控。研究还指出在鸟类,褪黑素节律是影响其季节性反应的独立因素;在哺乳动物内分泌系统非常复杂,研究显示,当摘除松果腺时,其季节性反应消失,而给予褪黑素后又恢复<sup>[9]</sup>,说明褪黑素也是调整生物生理活动季节性规律的关键因素。

在对褪黑素与 HPT 轴相关的研究中,人们通过摘除松果腺、持续光照、持续黑暗、腹腔注射 TRH 及给予 MT、MT + TRH 等不同情况对大鼠垂体、血中 TSH、T<sub>4</sub> 水平进行对比实验,发现松果腺对下丘脑的 TRH 分泌具有抑制作用<sup>[10]</sup>;褪黑素通过抑制垂体结节部 TSH 的分泌和合成<sup>[11]</sup>,调节 TSH 浓度的昼夜变化;高剂量的褪黑激素可以抑制啮齿类动物体内甲状腺滤泡细胞的有丝分裂活动,从而对 T<sub>4</sub> 的分泌产生直接的抑制作用、降低其对 TSH 的反馈作用<sup>[12]</sup>。

本课题组前期在对褪黑素与 HPT 轴调节关系的研究中<sup>[13]</sup>,通过对健康志愿者、大鼠冬夏季节血清中 TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的测定,也发现褪黑素与 HPT 轴的冬夏节律性具有关联性,松果腺分泌的 MT 对其节律性有调控作用。本次我们对血清、甲状腺组织中 MT、MR、TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量的测定扩大到了四季,在观察全年变化的基础上,对 MT 与 HPT 轴的季节调节关系,进行了研究。研究结果见到:1) 血中 TRH、TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量四个时令节气的测定结果进行比较,均呈现冬、春/秋高而夏至最低的趋势,与血中 MT 的时令变化趋势相同,即 MT 与血清中 HPT 轴相应各激素呈现正相关性关系。2) 对甲状腺组织中 MT、MR、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量四个时令节气的测定结果进行比较,均显示出夏至最高、冬至最低

的一致性变化趋势,这与血清中相应 MT、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 含量季节性趋势完全相反。这与冬、春短光照、低气温的寒冷季节,血清褪黑素分泌较多,HPT 轴各水平层次上激素分泌量增多,但甲状腺组织中褪黑素及其含量、组织中甲状腺素量均较少相关,夏季则呈相反趋势。血清中褪黑素及 TRH、TSH、TH 的实验结果,与本课题组前期对甲状腺轴的冬、夏季节研究结果相符<sup>[14]</sup>。学者 Maes M 等<sup>[3]</sup>等通过对一年中二分二至 4 次血浆中激素水平的监测结果显示,健康志愿者血浆中 TSH、TT<sub>3</sub> 存在典型的年节律,表现为峰值在冬季,而谷值在夏季;另外,对健康受试者一年中血中 TSH、甲状腺素的监测结果显示,TSH、T<sub>3</sub> 血清浓度与季节相关,高浓度出现在冬季,说明甲状腺轴存在随环境温度调节的特点<sup>[15]</sup>。当外界环境温度降低时,甲状腺素分泌增多,产生热量增加。因此,Vriend J 等<sup>[16]</sup>认为,褪黑素对 HPT 轴的调节具有双重性:一方面通过抑制性作用来抑制甲状腺的活动,另一方面当外界环境急剧变化时可直接刺激甲状腺,引起甲状腺素释放入血,从而起到调节作用。从实验数据分析褪黑素与 HPT 轴的分泌调节存在同步协调的关系,HPT 轴相关物质的季节性变动,必然会导致人体生理机能出现相应的季节性变化。因此,本实验进一步证实《黄帝内经》“四时五藏阴阳”理论,所指出的人与自然是一个有机的整体,通过分析人体不同季节所表现与外的规律性现象,分析内在脏腑组织的功能变化是可以成立的,具有科学的依据。

### 3.3 HPT 轴时令节气变化与“四时五藏阴阳”理论的相关性讨论

《黄帝内经》“四时五藏阴阳”理论认为五脏应四时,各有收受,即它认为人是与自然相互通应的一个整体,但是五脏又分别与五时相应,具体内容包括肝应春、心应夏、肺应秋、肾应冬、脾应长夏。也就是说不同的脏在不同的时令季节,其功能活动表现于外的现象有所差别。比如肝应春,则指肝在春季其气旺,功能会加强,依次心气旺于夏、肺气旺于秋、肾旺于冬、脾旺于长夏。HPT 轴最终会分泌甲状腺素。甲状腺素具有增加组织产热效应、促进物质代谢、促进组织分化,影响机体中枢神经系统;在调节体内钙的平衡,促进生长发育,对长骨、脑和生殖器官的发育生长具有至关重要的作用。中医学认为在人体五脏中,肾具有主藏精、主生长发育、主骨生髓,及温煦脏腑的功能。相对来说,甲状腺激素的生理效应与中医肾的功能多有相似。临床上甲状腺功能减退者常出现面浮身肿、畏寒怕冷、发育迟

缓等肾精肾阳不足的证候,而甲状腺功能亢进则表现为怕热多汗、焦虑烦躁、失眠多动、肢体颤动等阴虚内热的证候。给予甲硫咪唑片造模成功的肾阳虚大鼠,血清  $T_3$ 、 $T_4$  水平较对照组下降,给予盐巴戟后显著升高<sup>[17]</sup>。

本研究除发现 HPT 轴机能变化具有明显的季节节律性外,在对金黄地鼠血浆中 TRH、TSH、 $T_3$ 、 $T_4$  含量的比较,中可见到四项指标冬至与夏至明显的不同( $P < 0.01$ ),具有统计学意义呈现春、冬高而夏至最低的趋势,即在冬、春寒冷季节 HPT 轴机能相对活跃,内分泌功能处于相对增强状态,从而适应外界自然环境,也为中医“肾应冬”理论增加了新的依据。为中医“四时五藏阴阳”理论提供了生物学依据。

#### 参考文献

- [1] 金光亮,梁怡,郭霞珍,等.有关抑郁症季节性发病机理的研究及其启示[J].北京中医药大学学报,1997,20(1):15-16.
- [2] 郭霞珍.对中医学藏象理论研究的思考[J].北京中医药大学学报,2008,31(8):512-514.
- [3] Maes M, Mommens K, Hendrickx D, et al. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers. Clin Endocrinol (Oxf). 1997,46(5):587-598.
- [4] 吴安国,张筱琴,刘志学.幼龄山羊腺垂体分泌 TSH 活动的季节和昼夜变化[J].甘肃农业大学学报,1990,25,(4):350-354.
- [5] 吴安国,张筱琴,刘志学,等.幼龄去势沙能公山羊血清  $T_3$  含量的季节和昼夜动态变化[J].甘肃畜牧兽医,1990,35(6):4-5.
- [6] 孙中安,陆祖谦,刘志民.用原位杂交及免疫组化方法显示人胚胎甲状腺褪黑素受体[J].第二军医大学学报,2001,22(1):15-

17.

- [7] 孙中安,刘志民,黄超.人胚胎甲状腺褪黑素受体 mRNA 的检测[J].第二军医大学学报,2000,21(11):1062-1064.
- [8] 欧科鹏.绵羊甲状腺中褪黑素的合成及其生理作用的研究[D].石河子:石河子大学,2015.
- [9] Lincoln GA. Administration of melatonin into the mediobasal hypothalamus as a continuous or intermittent signal affects the secretion of follicle stimulating hormone and prolactin in the ram [J]. J Pineal Res. 1992,12(3):135-144.
- [10] Relkin R. Use of melatonin and synthetic TRH to determine site of pineal inhibition of TSH secretion [J]. Neuroendocrinology. 1978,25(5):310-318.
- [11] Aizawa S, Hoshino S, Sakata I, et al. Diurnal change of thyroid-stimulating hormone mRNA expression in the rat pars tuberalis [J]. J Neuroendocrinol, 2007,19(11):839-846.
- [12] Wright ML, Cuthbert KL, Donohue MJ, et al. Direct influence of melatonin on the thyroid and comparison with prolactin [J]. J Exp Zool. 2000,286(6):625-31.
- [13] 邓晓峰.中医“肾应冬”调控机制与神经内分泌系统相关性的研究[D].北京:北京中医药大学,2007.
- [14] 张明泉.下丘脑-垂体-甲状腺轴分子机制的季节变化与中医肾本质研究的探讨[D].北京:北京中医药大学,2007.
- [15] Kumar V, Singh S, Misra M, et al. Effects of duration and time of food availability on photoperiodic responses in the migratory male blackheaded bunting (Emberiza melanocephala) [J]. J Exp Biol. 2001,204(16):2843-2848.
- [16] Vriend J. Evidence for pineal gland modulation of the neuroendocrine-thyroid axis [J]. Neuroendocrinology. 1983,36(1):68-78.
- [17] 翟旭峰,黄玉秋,史辑,等.盐巴戟对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节作用[J].中成药,2017,39(2):233-237.

(2018-04-15 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1075 页)

- [21] 艾一多,王荷兰,周雯娇,等.10717 例健康体检人群血脂状况分析[J].江西中医药,2017,48(415):45-46.
- [22] 尚红,王兰兰.实验诊断学(全国高等学校教材)[M].北京:人民卫生出版社,2015:174.
- [23] 郭霞珍,苏晶,金光亮,等.《内经》“五脏应时”说的科学内涵初

探[J].中国科学:生命科学,2016,46(8):1042-1046.

- [24] 印会河.中医基础理论[M].上海:上海科学技术出版社,1984:36.
- [25] 刘燕池,雷顺群.中医基础理论[M].北京:学苑出版社,2006:64.

(2018-04-15 收稿 责任编辑:徐颖)