



糖皮质激素对哮喘模型大鼠肾阴虚证候演变的影响

王培¹, 许利平¹, 金喜宏², 杨婧¹, 刘仁慧¹, 王秀娟¹

1. 首都医科大学中医药学院中药教研室, 北京 100069

2. 上海中医药大学岳阳中西医结合医院推拿科, 上海 200437

目的:观察地塞米松干预哮喘模型大鼠的不同阶段(撤停前、撤停中、撤停后)对肾阴虚证候及下丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的影响。

方法:通过雾化吸入 1% 卵清白蛋白建立大鼠慢性哮喘模型。腹腔注射地塞米松模拟激素干预过程, 观察不同阶段大鼠的症状表现, 根据阴虚、阳虚证计量标准, 判断阴虚、阳虚证候属性; 酶联免疫吸附测定法检测血清皮质酮(corticosterone, CORT)含量, 放射免疫测定法检测血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、下丘脑匀浆液促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)及血浆骨钙素(bone Gla-protein, BGP)含量。

结果:激素干预组大鼠于激素撤停前阶段属阴虚证, 撤停中阶段属阴亏、阳虚证, 撤停后阶段属阴阳两虚证。激素撤停前阶段及撤停中阶段, 对 HPA 轴(CORT、ACTH、CRH 含量)有显著抑制作用, 激素撤停后 HPA 轴的功能有所恢复; 激素应用的各个阶段, 均存在 BGP 的明显抑制。

结论:激素干预哮喘模型大鼠在激素应用的不同阶段具有不同的证候特点, 激素干预后动物呈现明显的肾虚表现。

关键词:哮喘; 糖皮质激素; 证候; 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴; 骨钙素; 大鼠

Wang P, Xu LP, Jin XH, Yang J, Liu RH, Wang XJ. *J Chin Integr Med*. 2010; 8(1): 80-85.

Received August 28, 2009; accepted November 22, 2009; published online January 15, 2010.

Indexed/abstracted in and full text link-out at PubMed. Journal title in PubMed: *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*.

Free full text (HTML and PDF) is available at <http://www.jcimjournal.com>.

Forward linking and reference linking via CrossRef.

DOI: 10.3736/jcim20100115

Open Access

Effects of a glucocorticoid on development of kidney deficiency syndrome in a rat model of asthma

Pei WANG¹, Li-ping XU¹, Xi-hong JIN², Jing YANG¹, Ren-hui LIU¹, Xiu-juan WANG¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

2. Department of Tuina, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Objective: To observe the effects of dexamethasone (DXM) on changes of syndrome and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis of asthmatic rats at different stages of intervention (before withdrawal, during withdrawal and after withdrawal).

Methods: Asthma was induced in rats by inhalation of 1% ovalbumin. Rats in DXM group were treated with different concentrations of DXM by intra-abdominal injection. At the different stages of DXM treatment (before withdrawal, during withdrawal and after withdrawal), symptoms of the rats were observed to differentiate the syndromes according to yin-deficiency and yang-deficiency measurement standard. Content of serum corticosterone (CORT) was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and contents of plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and bone Gla-protein (BGP), and content of corticotropin-releasing hormone (CRH) in hypothalamic homogenate were detected by radioimmunoassay.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 30801494); 北京市优秀人才资助项目(No. 20081D0501800209)

Correspondence: Ren-hui LIU; Tel: 010-83911639; E-mail: liurenhui995@163.com. Xiu-juan WANG; Tel: 010-83911624; E-mail: wxj0517@sina.com

Results: Rats in the DXM group were differentiated as yin-deficiency syndrome before the stage of hormone withdrawal. During the period of hormone withdrawal and after the withdrawal, syndromes of rats in the DXM group accorded with the standards of yin- and yang-deficiency. During the period of treatment with DXM, contents of CORT, ACTH and CRH were significantly decreased, but recovered after DXM withdrawal. BGP level in the DXM group was lower than those in the normal group and the model group during all the stages.

Conclusion: Asthmatic rats treated with DXM have different syndrome characteristics in different stages. Kidney deficiency will be caused by DXM treatment.

Keywords: asthma; glucocorticoid; syndrome; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; bone Gla-protein; rats

糖皮质激素(glucocorticoid,GC)被认为是治疗哮喘的首选药,但临床使用中存在激素依赖、激素抵抗及局部和全身性副作用等若干问题^[1,2]。目前西医尚无有效的激素替代疗法,而中医药防治激素副作用取得了一定成效^[3,4]。但相关研究结果多为临床经验总结,缺乏相应的实验研究,尤其对中药治疗哮喘患者出现的激素副作用还缺乏深入研究。本课题旨在观察激素干预后哮喘模型大鼠在不同阶段(激素撤停前、撤停中、撤停后)的证候改变及激素干预对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴的影响,判断激素干预的不同阶段哮喘大鼠的肾阴虚、肾阳虚证候属性,为平补阴阳中药协同激素治疗哮喘提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量(120±10)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号为 SCXK(京)2007-0001。

1.2 试剂与仪器 卵清白蛋白(ovalbumin,OVA)、氢氧化铝凝胶,为美国 Sigma 公司产品;地塞米松(dexamethasone,DXM)磷酸钠注射液,为天津药业焦作有限公司产品;促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH)放射免疫试剂盒,为北京北方生物技术研究所产品;皮质酮(corticosterone,CORT)酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒,为美国 Assay Designs 产品;促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone,CRH)放射免疫试剂盒,为北京华英生物技术研究所产品;骨钙素(bone Gla-protein,BGP)放射免疫试剂盒,为中国原子能科学研究院产品。402A 超声雾化器,由江苏鱼跃医疗设备有限公司生产;XH6080 放射免疫仪,由西安核仪器厂生产;Denley Dragon Wellscan MK2 酶标仪,芬兰 Lab Systems 生产;MiniTemp MT4 红外线测温仪,美国 Rayter 公司生产;Canon 数码相机(IXUS 750),日本佳能公司生产。

1.3 动物分组 将大鼠逐只放入玻璃钟罩(4 L)内,雾化吸入 1% OVA 生理盐水溶液 3 min,观察动物的

引喘潜伏期(即从雾化开始至哮喘发作,呼吸困难,出现痉挛性腹式呼吸的时间)。引喘潜伏期超过 180 s 为不敏感动物,不予选用。按照上述方法筛选合格动物 90 只,按随机数字表法分为 3 大组,每组 30 只,即正常组、哮喘模型组、激素干预组。每组大鼠按照不同处死时间随机分为 3 小组,每小组 10 只,即正常 1、2、3 组,哮喘模型 1、2、3 组,激素干预 1、2、3 组。其中正常 1、模型 1、激素 1 组于第 49 天处死;正常 2、模型 2、激素 2 组于第 77 天处死;正常 3、模型 3、激素 3 组于实验结束后(第 91 天)处死。

1.4 造模方法 参见文献方法^[5]建立大鼠哮喘模型。在普通哮喘模型制备成功的基础上,每周 2 次给予 1% OVA 生理盐水溶液雾化吸入,直至实验结束。激素干预组自实验第 35 天开始,每日注射地塞米松 0.5 mg/kg 体质量,连用 2 周至实验第 48 天(激素撤停前阶段:第 35~48 天)。于实验第 49 天开始撤减激素用量,按照每周地塞米松 0.1 mg/kg 体质量递减,于实验第 77 天地塞米松全部撤离(激素撤停阶段:第 49~76 天)。撤离后继续观察 2 周至实验第 90 天(激素撤停后阶段:第 77~90 天)。动物处死前 24 h 行 1% OVA 雾化吸入。

1.5 观察指标及检测方法 各大组大鼠分别于实验第 49、77 天和第 91 天各处死 10 只。腹腔麻醉,腹主动脉取血,分离取血清及血浆,血清用于 CORT、BGP 含量检测,血浆用于 ACTH 含量检测。断头后,迅速摘取下丘脑,用于 CRH 检测。血清 CORT 含量的测定按照试剂盒说明书,采用 ELISA 法检测。血浆 ACTH、下丘脑 CRH、血清 BGP 含量的测定按照试剂盒说明书操作,均采用放射免疫测定法检测。

1.6 证候评价 参考文献方法^[6,7]略作改进,电子天平测量大鼠体质量,红外线测温仪检测腋温,数码拍摄爪、尾照片。输入电脑,采用 Photoshop 9.0 图像软件进行图像处理。用吸管工具,读取特定区域的 R、G、B(R 代表红色,G 代表绿色,B 代表蓝色)的色度值,按以下公式分别选取爪、尾、舌特定区域定量提取的 R、G、B 色度值,进而求出反映红色程度的 r 值, $r = R / (R + G + B)$ 。各指标均于第 42 天(地塞米松 0.5 mg/kg 腹腔注射 1 周后)、第 49 天(地塞米松

0.5 mg/kg腹腔注射 2 周)、第 63 天(开始地塞米松 0.2 mg/kg腹腔注射之前)、第 77 天(开始停用地塞米松之前)、第 91 天(停用地塞米松 2 周)检测。参考下列计量辨证处理及标准^[8]评价大鼠的阴、阳虚损程度。(1)阴虚程度=各动物体质量/正常组均值(辨证标准:大于 1.2 为形丰,小于 0.85 为阴虚,小于 0.7 为阴亏,小于 0.6 为液脱);(2)阳热程度=各动物腋温/正常组均数 $\times 0.3$ +各动物爪 r/正常组均数 $\times 0.5$ +各动物尾 r/正常组均数 $\times 0.2$ (辨证标准:大于 1.02 为阳气盛,小于 0.98 为阳虚,小于 0.95 为阳虚重,小于 0.9 为阳损)。

1.7 统计学方法 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差齐性检验及单因素方差分析,根据方差齐性检验结果选择 LSD(方差齐)或 Tamhane's T_2 (方差不齐)法,采用 SPSS 11.0 for Windows 软件包完成。

2 结 果

2.1 一般情况 哮喘模型组激发后典型表现为呼吸急促,严重者呼吸减慢,节律不齐,时快时慢,喷嚏或咳嗽,口鼻、四肢和尾尖轻度紫绀,活动明显减少或俯卧不动。激素干预组在撤停前阶段与哮喘模型组比较,体质量明显减轻(各组大鼠体质量比较见表 1),上述呼吸道症状有所好转,但出现饮水增多,易激惹等阴虚阳亢症状;在撤停中阶段,随着激素用量的减少,大鼠表现为时有呼吸急促,喷嚏或咳嗽,同时伴有口鼻、四肢和尾尖不同程度紫绀,喜蜷卧或群卧,毛发少泽;在撤药后(第 77~90 天),激素干预组大鼠除上述症状外,紫绀、肢冷更甚,小便量多,时有稀便,行动呆钝。

哮喘模型组、激素干预组分别于第 8 天死亡 3 只,考虑与免疫反应有关;正常对照 1 组于第 45 天死亡 1 只,激素干预 1 组于实验第 28 天死亡 1 只,激素干预 3 组于实验第 59 天死亡 1 只,考虑与腹腔注射不当有关。处死时各组动物数目分别为正常对照组 29 只(包括正常对照 1 组 9 只、正常对照 2 组

10 只、正常对照 3 组 10 只),哮喘模型组 27 只(哮喘模型 1 组 9 只、哮喘模型 2 组 9 只、哮喘模型 3 组 9 只),激素干预组 25 只(激素干预 1 组 8 只、激素干预 2 组 9 只、激素干预 3 组 8 只)。

2.2 激素干预不同阶段哮喘大鼠辨证

2.2.1 阴虚程度 哮喘模型组体态平稳,介于形丰与阴虚之间,与正常对照组无明显差别。激素干预组应用激素治疗后,阴虚程度逐渐加重,由阴虚发展为阴亏;停药后,仍符合阴虚标准,但较前有一定的改善。与正常对照组及哮喘模型组比较,激素应用各个阶段阴虚程度差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.2.2 阳热程度 与正常对照组比较,哮喘模型组实验第 49 天阳热程度明显增高($P < 0.05$),第 91 天阳热程度显著降低($P < 0.05$),属阳虚。激素干预组给予激素治疗 1 周后(实验第 42 天),阳热程度较正常对照组及模型对照组均明显增高($P < 0.05$, $P < 0.01$),处于阳气盛状态;随后阳热程度逐渐降低,至第 77 天、第 91 天较正常对照组显著降低($P < 0.01$),处于阳虚状态。见表 3。

2.3 激素干预不同阶段对哮喘大鼠 CORT、ACTH、CRH 及 BGP 含量的影响 激素干预组第 49、77 天血清 CORT 浓度均较正常组与哮喘模型组降低($P < 0.01$),第 91 天低于正常组($P < 0.05$)。激素干预组血浆 ACTH 浓度于第 49 天明显低于正常组与哮喘模型组($P < 0.01$);第 77 天较第 49 天明显上升,与正常组与模型组比较,差异无统计学意义;第 91 天较正常组明显减少($P < 0.05$, $P < 0.01$)。激素干预组下丘脑 CRH 浓度第 49、77、91 天均明显比正常组低($P < 0.01$),第 77 天与哮喘模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。激素干预组血清 BGP 浓度第 49、77、91 天均明显低于正常组与哮喘组($P < 0.05$, $P < 0.01$);哮喘组 BGP 浓度虽低于正常组,但差异无统计学意义。见表 4~6。

表 1 各组大鼠体质量
Table 1 Body weight in rats

Group	Body weight					
	1st day	42nd day	49th day	63rd day	77th day	91st day
Normal	129.34 $\pm$ 7.78	372.41 $\pm$ 35.11	374.90 $\pm$ 37.95	434.70 $\pm$ 47.05	450.00 $\pm$ 49.15	496.60 $\pm$ 42.58
Model	129.04 $\pm$ 8.64	368.19 $\pm$ 29.52	370.11 $\pm$ 34.60	425.22 $\pm$ 29.24	448.11 $\pm$ 37.26	484.89 $\pm$ 20.88
DXM	128.16 $\pm$ 9.75	297.04 $\pm$ 26.61** $\triangle\triangle$	266.24 $\pm$ 22.16** $\triangle\triangle$	271.53 $\pm$ 27.41** $\triangle\triangle$	285.53 $\pm$ 32.45** $\triangle\triangle$	357.16 $\pm$ 39.56** $\triangle\triangle$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs normal group; $\triangle\triangle$ $P < 0.01$, vs model group.

表 2 各组大鼠的阴虚程度
 Table 2 Degree of yin-deficiency in rats

($\bar{x} \pm s$)		
Group	<i>n</i>	Degree of yin-deficiency
Normal		
42nd day (before withdrawal)	29	1.00±0.09
49th day (before withdrawal)	29	1.00±0.10
63rd day (during withdrawal)	20	1.00±0.11
77th day (during withdrawal)	20	1.00±0.11
91st day (after withdrawal)	10	1.00±0.09
Model		
42nd day (before withdrawal)	27	0.99±0.08
49th day (before withdrawal)	27	0.99±0.09
63rd day (during withdrawal)	18	0.98±0.07
77th day (during withdrawal)	18	1.00±0.08
91st day (after withdrawal)	9	0.98±0.04
DXM		
42nd day (before withdrawal)	25	0.80±0.07* ^{△△}
49th day (before withdrawal)	25	0.71±0.06* ^{△△}
63rd day (during withdrawal)	17	0.62±0.06* ^{△△}
77th day (during withdrawal)	17	0.63±0.07* ^{△△}
91st day (after withdrawal)	8	0.72±0.08* ^{△△}

** $P < 0.01$, τs normal group; ^{△△} $P < 0.01$, τs model group.

表 3 各组大鼠的阳热程度
 Table 3 Level of exuberance or deficiency of yang in rats

($\bar{x} \pm s$)		
Group	<i>n</i>	Level of exuberance or deficiency of yang
Normal		
42nd day (before withdrawal)	29	1.00±0.05
49th day (before withdrawal)	29	1.00±0.03
63rd day (during withdrawal)	20	1.00±0.02
77th day (during withdrawal)	20	1.00±0.02
91st day (after withdrawal)	10	1.00±0.04
Model		
42nd day (before withdrawal)	27	1.00±0.03
49th day (before withdrawal)	27	1.02±0.04*
63rd day (during withdrawal)	18	1.00±0.02
77th day (during withdrawal)	18	1.01±0.04
91st day (after withdrawal)	9	0.96±0.02*
DXM		
42nd day (before withdrawal)	25	1.03±0.03* ^{△△}
49th day (before withdrawal)	25	1.01±0.04
63rd day (during withdrawal)	17	1.00±0.02
77th day (during withdrawal)	17	0.97±0.04* ^{△△}
91st day (after withdrawal)	8	0.95±0.02**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, τs normal group; ^{△△} $P < 0.01$, τs model group.

表 4 激素撤停前阶段大鼠 CORT、ACTH、CRH 及 BGP 含量
 Table 4 Contents of CORT, ACTH, CRH and BGP before withdrawal

($\bar{x} \pm s$)					
Group	<i>n</i>	CORT (ng/L)	ACTH (ng/L)	CRH (ng/mg prot)	BGP (ng/mL)
Normal 1	9	2 304.60±628.44	62.75±17.45	5.77±2.01	5.22±2.14
Model 1	9	1 658.27±485.60	32.66±17.21**	4.20±1.87*	3.64±1.40
DXM 1	8	235.20±160.17* ^{△△}	19.67±8.82* ^{△△}	3.40±1.28**	0.65±0.62* ^{△△}

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, τs normal 1 group; ^{△△} $P < 0.01$, τs model 1 group.

表 5 激素撤停中阶段大鼠 CORT、ACTH、CRH 及 BGP 含量
 Table 5 Contents of CORT, ACTH, CRH and BGP during withdrawal

($\bar{x} \pm s$)					
Group	<i>n</i>	CORT (ng/L)	ACTH (ng/L)	CRH (ng/mg prot)	BGP (ng/mL)
Normal 2	10	2 432.88±378.96	65.33±31.01	5.05±1.62	2.63±0.96
Model 2	9	1 905.06±410.87**	38.41±11.72	4.15±1.39	2.50±1.20
DXM 2	9	355.25±239.28* ^{△△}	39.62±14.93	3.04±1.37* [△]	0.79±0.53* ^{△△}

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, τs normal 2 group; [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$, τs model 2 group.

表 6 激素撤停后阶段大鼠 CORT、ACTH、CRH 及 BGP 含量
 Table 6 Contents of CORT, ACTH, CRH and BGP after withdrawal

($\bar{x} \pm s$)					
Group	<i>n</i>	CORT (ng/L)	ACTH (ng/L)	CRH (ng/mg prot)	BGP (ng/mL)
Normal 3	10	2 627.22±508.46	62.96±33.48	5.39±1.40	4.58±2.19
Model 3	9	2 318.42±364.32	48.79±19.90	3.80±0.94**	3.21±1.34
DXM 3	8	2 211.88±400.01*	30.67±19.14* [△]	3.67±1.09**	1.93±0.91* ^{△△}

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, τs normal 3 group; [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$, τs model 3 group.

3 讨 论

哮喘是一种由多种细胞和细胞成分参与的气道慢性炎症性疾病,其主要特征是气道炎症、气道高反应性和可逆性气流受限。慢性气道炎症是哮喘产生的病理基础,以气道内大量嗜酸性粒细胞浸润为主,淋巴细胞、肥大细胞和巨噬细胞等浸润为辅。近年来,随着对哮喘发病机制中气道炎症学说的建立,具有强大抗炎作用的 GC 被认为是目前防治哮喘的首选药物,但实践中使用 GC 也有全身性或局部性副作用及激素依赖、激素抵抗等问题^[1,2]。

对于哮喘患者激素应用的副作用,尤其是激素敏感性降低导致的激素依赖性哮喘(steroid-dependent asthma, SDA),西医尚无好的激素替代疗法,用传统中医药防治哮喘是我国的独特优势,积累了宝贵的经验。基于中医“病久及肾”的观点,及 SDA 病史长的特点,中医认为其病机与肾虚有关,且由于患者长期大量使用激素,干扰了体内的阴阳平衡,往往表现为阴阳俱损^[9]。

基于前期的实验基础,本课题在激素干预大鼠哮喘模型基础上,参照上海中医药大学基础医学院方肇勤教授开展的大鼠四诊及辨证方法,通过观察哮喘模型激素干预治疗的不同阶段(激素撤停前、撤停中、撤停后)大鼠的四诊相关检测指标,综合分析判断大鼠的阴虚、阳虚证候属性,有利于阐明哮喘患者激素干预过程的中医病机,指导临床的辨证用药。本实验结果与前期实验设想基本一致,激素为助阳之品,大剂量应用后机体首先出现阴虚火旺之证;但随着激素的撤停,外来助阳之品减少,加之本病迁延日久,阴损及阳,最终形成阴阳两虚、寒热错杂之势。

为进一步评价地塞米松所致阴阳虚证涉及的脏腑,本实验选择检测 HPA 轴相关指标及 BGP。根据文献报道,HPA 轴功能的抑制与肾虚证密切相关,下丘脑是肾虚证研究的重点,下丘脑 CRH 的含量可以作为肾虚的参考指标;皮质酮大鼠以及激素诱导家兔肾阳虚模型的内源性 GC 含量明显降低,垂体 ACTH 分泌量降低^[10]。此外,研究表明哮喘患者本身存在着 HPA 轴不同程度的抑制现象^[11],致使内源性 GC 浓度下降,从而加重哮喘的炎症反应,同时不足的应激激素反应将增加过敏性哮喘的易感性,这也许是哮喘长期反复发作的机制之一^[12]。补充外源性 GC 是治疗哮喘的首选方法,但大剂量地使用 GC 类药物或长期小剂量地使用此类药物,会引起肾上腺皮质功能的抑制^[13]。长期运用激素会导致人体血浆中 ACTH、皮质醇、CRH 含量降低,这对于气道炎症的控制具有一定的影响,会造

成全身性的不良反应^[14]。继发性骨质疏松是 GC 临床应用的一个常见副作用,GC 能通过受体介导的作用抑制成骨细胞增殖分化,促进成骨细胞凋亡,使骨形成降低,最终表现为骨量减少,骨质疏松发生^[15]。BGP 作为成骨细胞分泌的一种激素样多肽,被认为是反映骨代谢状况的特异性生化指标,血清中的水平与骨组织含量呈正相关,能够较准确地反映成骨细胞的活性,是衡量骨形成的一个重要指标^[16]。中医学认为“肾主骨”,检测 BGP 水平可提示机体“肾主骨”的功能状态。

本实验结果表明,激素干预哮喘模型组 CRH 在激素应用各个阶段均低于正常组($P < 0.01$);CORT 含量在激素撤停前(第 49 天)与撤停中(第 77 天)较正常组和哮喘模型组明显减少($P < 0.01$),撤停激素后(第 91 天)接近正常组与模型组;第 49 天 ACTH 浓度低于正常组与哮喘模型组($P < 0.01$),第 77、91 天与激素撤停前(第 49 天)相比明显上升($P < 0.05$)。激素干预组在激素治疗的不同阶段,血清 BGP 含量较正常组及哮喘组均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),说明激素可明显影响机体的骨代谢,导致骨质疏松的发生。实验结果提示,激素对 HPA 轴具有很强的抑制作用,就中药的归经理论而言,激素作用的归经部位主要为肾脏;对 BGP 的抑制提示机体应用激素后,可导致“肾主骨”的功能不足,机体出现骨质疏松的“肾虚”表现。

综上所述,地塞米松大剂量应用期间,哮喘大鼠辨证属肾阴虚证;减量撤停期间,在肾阴虚证的基础上,又出现肾阳虚的证候;停药后仍属肾阴阳两虚证,但阴虚程度有所减轻,而阳虚程度有加重的趋势。

REFERENCES

- 1 Zhang TX. Systemic side effects of inhaled corticosteroids on children with asthma. *Lin Chuang Er Ke Za Zhi*. 2004; 22(10): 703-704. Chinese.
张廷熹. 哮喘儿童吸入糖皮质激素的全身副作用. *临床儿科杂志*. 2004; 22(10): 703-704.
- 2 Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12(5): 1209-1218.
- 3 Adcock IM, Lane SJ. Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J Endocrinol*. 2003; 178(3): 347-355.
- 4 Wu H, Shi SF. Research progress of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of on hormone-dependent asthma. *Jiangxi Zhong Yi Yao*. 2006; 37(10): 59-60. Chinese.
吴寒, 史锁芳. 激素依赖性哮喘中医药防治研究进展.

- 江西中医药. 2006; 37(10): 59-60.
- 5 Liu RH, Guo X. Experimental study on the adjustment of Peibenfang on disequilibrium of Th1/Th2 in asthma rat. Shandong Zhong Yi Yao Dao Xue Xue Bao. 2008; 32(5): 423-425. Chinese with abstract in English.
刘仁慧, 郭忻. 培本方调节哮喘大鼠 Th1/Th2 失衡作用的实验研究. 山东中医药大学学报. 2008; 32(5): 423-425.
- 6 Liu XM, Fang ZQ, Lu WL, Pan ZQ, Shu S. Characteristic and development of syndrome about diabetes mellitus rats. Liaoning Zhong Yi Za Zhi. 2008; 35(1): 130-134. Chinese with abstract in English.
刘小美, 方肇勤, 卢文丽, 潘志强, 舒适. 糖尿病模型大鼠证候的特征及演变. 辽宁中医杂志. 2008; 35(1): 130-134.
- 7 Lu WL, Fang ZQ, Pan ZQ, Fu XL. Comparison and evaluation of mouse models for four methods of examination in differentiation of eight syndromes such as qi, blood, yin or yang deficiency. Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi. 2006; 12(6): 433-438. Chinese.
卢文丽, 方肇勤, 潘志强, 付晓玲. 小鼠气、血、阴、阳、虚等八种模型四诊的比较和评价. 中国中医基础医学杂志. 2006; 12(6): 433-438.
- 8 Fang ZQ, Pan ZQ, Lu WL, Liu XM, Hou L, Liao MJ. Establishment and evaluation of metrological methods of syndrome differentiation about common syndrome in rats and mice. Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi. 2007; 13(7): 502-505. Chinese with abstract in English.
方肇勤, 潘志强, 卢文丽, 刘小美, 侯俐, 廖明娟. 大鼠、小鼠常见证候计量化辨证方法的建立及其评价. 中国中医基础医学杂志. 2007; 13(7): 502-505.
- 9 Cui Y, Zhou XS. Clinical observation of Guben Kechuan pill in treating patients with hormone-dependent bronchial asthma. Zhongguo Zhong Yi Yao Ke Ji. 2001; 8(3): 189-190. Chinese.
崔悦, 周旭生. 固本咳喘丸治疗激素依赖性支气管哮喘的临床观察. 中国中医药科技. 2001; 8(3): 189-190.
- 10 Chen X, Fang ZQ. Change of neuroendocrine immune network in experimental animals with deficient syndrome. Shanghai Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao. 2002; 16(2): 61-65. Chinese with abstract in English.
陈晓, 方肇勤. 神经内分泌免疫网络在虚证实验动物中的变化. 上海中医药大学学报. 2002; 16(2): 61-65.
- 11 Tong SH, Wu DX, Bao ZRGT, Chen SJ, Xi BL. Effects of Xiaoqinglong Decoction on levels of glucocorticoid hormone receptor and β -receptor in pulmonary tissues of a rat asthma model. Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi. 1999; 5(3): 18-21. Chinese.
童舜华, 吴敦序, 包照日格图, 陈淑俊, 奚蓓莉. 小青龙汤对哮喘大鼠肺组织糖皮质激素受体和 β -受体等水平的影响. 中国中医基础医学杂志. 1999; 5(3): 18-21.
- 12 Peebles RS Jr, Togias A, Bickel CA, Diemer FB, Hubbard WC, Schleimer RP. Endogenous glucocorticoids and antigen-induced acute and late phase pulmonary responses. Clin Exp Allergy. 2000; 30(9): 1257-1265.
- 13 Yang QR, Yang LZ. Countermeasures of side effects and complications of corticosteroid. Zhongguo Xian Dai Yi Sheng. 2008; 46(3): 31-32. Chinese.
杨清儒, 杨璐舟. 糖皮质激素的副作用及并发症对策. 中国现代医生. 2008; 46(3): 31-32.
- 14 Cui HS, Xu GX, Wang SR, Zhou GF. Effect of three-stage sequential therapy on the functions of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and levels of the glucocorticoid receptor in patients with steroid-dependent asthma. Zhonghua Zhong Yi Yao Za Zhi. 2008; 23(11): 961-964. Chinese with abstract in English.
崔红生, 徐光勋, 王硕仁, 周冠芬. 三步序贯法对激素依赖性哮喘患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能及糖皮质激素受体的影响. 中华中医药杂志. 2008; 23(11): 961-964.
- 15 Shi CD, Jia WP. The effects of Kang Shu Jian Gu Granules on calcitonin and osteocalcin in osteoporotic rats caused by glucocorticoid. Shanxi Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao. 2008; 31(4): 59-60. Chinese with abstract in English.
史传道, 贾文鹏. 抗疏健骨颗粒对骨质疏松模型大鼠降钙素和骨钙素的影响. 陕西中医学院学报. 2008; 31(4): 59-60.
- 16 Meng ZH. Osteocalcin and its clinical significance. Zhonghua Nei Fen Mi Dai Xie Za Zhi. 1992; 8(1): 41-44. Chinese.
孟昭亨. 骨钙素及其临床意义. 中华内分泌代谢杂志. 1992; 8(1): 41-44.