

# 淫羊藿減輕激素抑制 HPAT 軸的實驗與臨床

沈時謀<sup>1\*</sup>、孫雪青<sup>2</sup>、蔡定芳<sup>3</sup>

<sup>1</sup>福建省漳浦銳光醫院中醫科，福建省，中國

<sup>2</sup>上海交通大學醫學院，上海市，中國

<sup>3</sup>上海中山醫院，上海市，中國

(103年6月23日受理，103年8月1日接受刊載)

神經內分泌免疫網絡的研究是目前國際醫學領域的新興課題，在中國有關這方面的研究不少。為探討補腎藥減輕糖皮質激素 (Glucocorticoid) 副作用的實驗與臨床效應，本文觀察了補腎要藥 - “淫羊藿” 對外源性糖皮質激素抑制下丘腦 - 垂體 - 腎上腺 - 免疫軸 (HPAT 軸) 的影響，結果如下：

1. 大鼠連續 14 天皮下注射皮質酮 (10 mg/kg 體重) 時，HPAT 軸出現明顯抑制，垂體、腎上腺、胸腺重量減輕；下丘腦單胺類遞質活動增強，NE、DA、DOPAC、5-HT、5-HIAA 等含量升高；下丘腦室旁核 CRF 神經細胞及正中隆起 CRF 神經纖維和垂體前葉 ACTH 分泌細胞減少，腎上腺皮質及胸腺萎縮；血漿 ACTH、皮質酮含量下降；淋巴細胞增殖反應及自然殺傷細胞活性降低，ConA 誘導的 T 淋巴細胞產生  $\gamma$ -IFN 和 IL-2 能力減弱等。

2. 大鼠連續 14 天用淫羊藿水提取液灌胃 (10g/kg 體重) 可以有效改善外源性糖皮質激素對下丘腦 - 垂體 - 腎上腺 - 免疫的抑制。與模型組比較，淫羊藿組下丘腦室旁核 CRF 神經細胞及正中隆起神經纖維和垂體前葉 ACTH 細胞學免疫組化染色加深，數量增多，腎上腺皮質束狀帶及胸腺萎縮現象得到改善；下丘腦單胺類遞質含量下降，垂體、腎上腺、胸腺重量增加；血漿 ACTH，皮質酮含量升高；淋巴細胞增殖反應與自然殺傷細胞活性明顯增強，ConA 誘導 T 淋巴細胞誘生  $\gamma$ -IFN 和 IL-2 能力顯著升高 ( $P < 0.05$ )。

3. 為觀察淫羊藿對長期服用強的松 (prednison) 患者的影響，我們選擇每日服用強的松 20mg 以上，服用時間 1 個月以上的患者 30 例，對照組與治療組各 15 例。對照組為服用單純強的松片，每片含強的松 5mg，治療組服“仙靈強的松膠囊”，每膠囊含強的松 5mg，淫羊藿提取物 5g，療程均為 1 個月。觀察治療前後兩組患者的血漿 ACTH、皮質醇水平與外周血淋巴細胞增殖反應。結果表明：對照組用藥後血漿 ACTH、皮質醇及淋巴細胞增殖反應較用藥前呈下降趨勢 ( $P < 0.05$ )。治療組在改善臨床症狀的同時，上述指標的下降趨勢亦得到明顯保護，治療前後無顯著差異 ( $P < 0.05$ )。作者認為：淫羊藿可能通過補腎而改善外源性糖皮質激素對 HPAT 軸的抑制，進一步支持腎虛本質之一為 - “HPAT 軸功能低下” 的觀點。

**關鍵字：**淫羊藿、糖皮質激素、副作用、下丘腦 - 垂體 - 腎上腺 - 免疫軸 (HPAT 軸)

---

\* 聯絡人：沈時謀，福建省漳浦銳光醫院中醫科，福建省漳州市漳浦縣龍湖路 39 號，電子郵件信箱：cn.118@163.com

## 前 言

1949 年，Hench 等首次應用糖皮質激素（glucocorticoid, GC）治療類風濕性關節炎取得成功，並於次年榮獲諾貝爾醫學獎<sup>1</sup>。此後，GC 的顯著療效因而成爲臨床治療危難重病的主要藥物，但由於其嚴重的副作用而使應用受到一定影響。近年來，醫學界不斷深入研究其作用機理，同時也對其副作用及減輕副作用的措施進行了一系列卓有成效的研究，對臨床用藥起到了指導意義。

使用 GC 的要點是：如何減少副作用，提高正作用。亦即如何提高 benefit/risk（利/弊）的比值。GC 有很強的糖新生作用，使用 GC 時，主要是用於抗炎及體液免疫抑制。因此，其對糖、蛋白質、脂肪、骨的代謝作用以及下丘腦-垂體-腺上腺-胸腺（hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus, HPAT）的抑制就完全成爲副作用。從臨床藥理學研究表明：短期使用 GC，即使大劑量服用相對是安全的。但是如果長期服用，即使是中等劑量也會出現多種嚴重的副作用。GC 的作用與副作用因給藥療程的不同而完全不同，它分爲重症與輕症兩種，重症副作用是指：誘發加劇感染、骨質疏鬆及骨折、生長抑制、全身動脈硬化、腎上腺皮質功能不全、撤藥綜合症、消化性潰瘍、誘發加劇糖尿病、精神障礙等。輕症副作用有異常脂肪沈積，如：向心性肥胖、滿月臉、水牛背、多毛、皮下出血、痤瘡、皮膚萎縮、異常出汗、白內障、青光眼、眼球突出、浮腫、高血壓、充血性心力衰竭、心律不齊、類固醇性肌病、月經失調、白細胞增多等<sup>2</sup>。臨床資料提示：GC 的副作用作用發病頻率，病程度與 GC 服用時間，用量成正比。特別是重症副作用，經常能引起機體嚴重的功能障礙，甚至危及生命。因此，如何減輕 GC 副作用的研究將有著極其重要的實踐意義。爲此，國外學者在如下幾方面做了大量研究，主要從 1. 改變其化學結構 2. 改變給藥途徑和時間

3. 與其它藥物同用等<sup>3,4</sup>。雖然都取得了一定的效果，但離真正解決 GC 副作用這個難題都還有一段距離。

1963 年，中國著名內分泌學家及現代中西醫結合先驅鄭安堃教授首次用外源性糖皮質激素研製腎上腺皮質功能抑制-腎陽虛模型獲得成功<sup>5</sup>。並證明這種模型的病理生理變化可以被溫補腎陽中藥所糾正。此研究成果給我們一個重要啓示：溫補腎陽的中藥可以減輕糖皮質激素引起的 HPAT 軸抑制等副作用。爲了闡明這問題，本研究以皮質酮（corticosterone）皮下注射造成大鼠 HPAT 軸的抑制，觀察溫補腎陽中藥淫羊藿對其抑制的 HPAT 軸是否有保護作用？在此基礎上以淫羊藿與強的松合方配置“仙靈強的松”膠囊，與單純強的松做對照，觀察患者的 ACTH 和 CORT 的水平。其目的在探討淫羊藿減輕糖皮質激素副作用的神經內分泌學效應及中醫腎陽虛與 HPAT 軸功能低下的本質聯繫。

## 實驗室部分

### 材料與方法

I、淫羊藿的製備：淫羊藿購自上海市藥材公司。10 倍體積水煎煮 1 小時，濾取上清，再加 10 倍體積水煎煮 1 小時，如此重複 3 次，合併三次所得藥汁，微火濃縮成 100% 濃度。冷卻後置磁力攪拌器上，邊攪拌邊加入無水乙醇，用酒精比重計測乙醇濃度爲 75% 時停止，加入無水乙醇，繼續攪拌過夜，2000 g 離心 20 分鐘，上清液經 100℃ 電恒溫水浴鍋蒸發盡酒精，用蒸餾水調藥物濃度至 200%。10 磅 20 分鐘高壓滅菌，4℃ 冰箱保存備用。

II、主要試劑：皮質酮（Corticosterone CORT）購自美國 Sigma 公司，使用時溶於滅菌豆油中，濃度爲 20 mg/ml，兔抗氧促腎上腺皮質激素抗血清（antiserum to rat adrenocorticotrophic hormone，

anti-ACTH) 和兔抗羊促腎上腺皮質激素釋放激素抗血清 (antiserum to ovine corticotropin releasing factor, anti-CRF) 均購自美國 UCB-Bioproducts 公司, 刀豆蛋白 A (concanavalin A) 購自美國 Sigma 公司, 免疫組織化學 ABC 試劑盒購自 Vector 公司, 3-TdR 購自中國科學院上海原子核研究所, 放射性比強度 22 ci/mmol, 放射性濃度 1 mci/ml。<sup>125</sup>I-ACTH 放射免疫檢測藥盒購自 Diagnostic Products 公司。<sup>3</sup>H-CORT 放射免疫檢測藥盒購自上海市內分泌研究所。去甲腎上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA)、3,4-二羥基苯乙酸 (3,4-dihydroxyphenylamine, DOPAC)、5-羥色胺 (serotonin 5-HT)、5-羥基吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 均為 Fluka 公司產品。濾泡性口腔病毒 (VSV-Indiana 株), TCID<sub>50</sub> 在 10<sup>-8</sup>, 由南京醫科大學微生物教研室提供, 按常規方法傳代、增殖。NKCC 活性測定選用 YAC-1 (一種 Moloney 病毒誘發 A/Sn 小鼠產生的 T 細胞淋巴瘤, 對嚙齒類動物 NK 細胞溶解相當敏感) 作為靶細胞, 購自中國科學院上海細胞生物研究所, 每 2-3 天傳代一次。IL-2 活性測定用短期 CTLL-2 細胞培養 3-TdR 摻入法。CTLL-2 細胞購自復旦大學腫瘤醫院。 $\gamma$ -IFN 活性測定採用微量細胞病變抑制法 (CPE), 以 L<sub>929</sub>-VSV 為模型, L<sub>929</sub> 細胞購自中國人民解放軍第二軍醫大學微生物學教研室。

III、動物分組：雄性 SD 大鼠，體重 230 ~ 250 g (上海中醫藥大學動物中心)，室溫 22±1°C，光照與黑暗時間為每 12 小時更替 (光照時間：上午 7:00~ 下午 7:00)。動物分為對照、皮質酮、淫羊藿 3 組。淫羊藿組按 10 mg/kg 體重皮下注射 CORT，同時按 10 g/kg 體重淫羊藿灌胃，每天 1 次，連續 14 天；皮質酮組以等體蒸餾水代替淫羊藿灌胃，餘同淫羊藿組；對照組以等體積滅菌豆油代替 CORT，餘同皮質酮組。動物分籠飼養，每天稱量體重、飲食、飲水。實驗第 15 天，所有

動物斷頭犧牲，1 分鐘內取出下丘腦、垂體，再依次取出脾臟、左側腎上腺、胸腺 (脾臟置 1640 液中作細胞免疫) 其餘標本都固定於冰醋酸 Bouin 液中，分離包膜，4°C 過夜。取血測定 CORT 和 ACTH 含量。

IV、HPAT 軸的形態學現察：將固定 12 小時的垂體、腎上腺、胸腺快速用濾紙吸乾，LIBROR L-160D 型電子天平秤重。然後與下丘腦一起，室溫下 50%-100% 酒精梯度脫水，氯仿透明，石蠟包埋。下丘腦從視交叉至正中隆起作冠狀切片，全垂體作水平切片，每片均厚 5  $\mu$ m，依次分置於 10 張載玻片上，各組取相同序號片作免疫組織化學染色。CRF 抗血清終濃度為 1:1000，ACTH 抗血清終濃度為 1:4000，第二抗體為羊抗兔 IgG 終濃度為 1:200，DAB 顯色<sup>6</sup>，腎上腺、胸腺常規切片作蘇木素-伊紅染色。

V、下丘腦單胺類遞質的測定：斷頭後迅速取出下丘腦<sup>7</sup>用乾冰固化後秤重，分別放入塑料管中，每管加入冰冷的 0.05 mol/L 高氯酸 (HClO<sub>4</sub>) 1.0 ml，在冰冷卻下以內切式組織勻漿器勻漿 1 min，15000g 離心 30 min，取上清液貯存於 -60°C 待測，用 Lowry 法測定其蛋白的含量。高效液相色譜法 (HPLC) 測定其單胺類遞質的含量。高效液相色譜儀為 Waters M6000A 泵及 660 梯度控制器，U6K 進樣閥，LC-4B/17 型電化學檢測器。色譜柱為 u-Bondapak C18，30×0.5 cm ID，顆粒度 10  $\mu$ m，另加保護柱 5×0.5 cm ID，填料 RP-18，10  $\mu$ m，洗脫液為 0.15 mol/L 氫乙酸-氫氧化鈉緩沖液 (含 EDTA 0.83 mmol/L 和 CSA D-樟腦-B-磷酸 9mmol/L, PH4.2) 與甲醇的混合液 (94:6)，使用前以 0.22  $\mu$ m 濾膜過濾並充氣，流量電化學檢測工作電壓 750 mV，檢測靈敏度為 5 nA，標準 NA，DA 分別溶於 0.1 N HCL、5-HT、5-HIAA、DOPAC 分別溶於超純水，終濃度均為 1.0 ng/ $\mu$ l，標準液進樣為 4  $\mu$ l，樣品進樣量為 20  $\mu$ l<sup>8</sup>。

VI、血漿 ACTH 和 CORT 的檢測：大鼠斷頭後全血收集到預冷含 EDTA (1 mg/ml) 的塑料離心管中，4°C，3000 g 離心 15 min，取血漿保存在 -20°C 待測，ACTH 的最小檢測值為 8 pg/ml，CORT 的最小檢測值為 5 ng/ml<sup>9-10</sup>。

VII、淋巴細胞增殖試驗：無菌取脾臟，置 80 目不鏽鋼網上，10 ml 注射器芯輕壓脾臟，無 Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup> Hanks 液反復沖洗篩網，用淋巴細胞分離液常規分離，10 分鐘 1000 g 離心 3 次，懸浮於 RPMI-1640 完全培養液中 (100 ml 含小牛血清 10 ml，HEPES 1 mmol，青黴素 10000 萬單位，鏈黴素 10 mg)，10% 碳酸氫鈉調 PH7.0~7.2，調細胞濃度至 1×10<sup>7</sup>，加入 96 孔平底細胞培養板，每孔 0.1 ml，同時每孔加 Con-A5 μg，對照孔以完全培養液代 ConA，每鼠均設實驗與對照各 3 孔，每孔總反應體積為 0.2 ml，置 37°C，5% CO<sub>2</sub> 孵育箱培養 20 小時後，每孔加入 3-TdR 1 uci(10 μl)，繼續培養 18 小時，多頭細胞收集儀收集細胞，LKB 1214 型液閃計數儀測 CPM 值<sup>11</sup>。

VIII、自然殺手細胞活性 (NKCC) 測定：取培養 1 天的 YAC-1 細胞，調細胞濃度至 1×10<sup>6</sup>/ml，加 10uci3H-TdR，混勻後置 37°C，5% CO<sub>2</sub> 孵育箱標記 2 小時，用 1640 培養液 1000 r/min×10 分鐘離心洗 2 次，完全培養液製成細胞懸液，計數細胞和計數放射性脈沖 (CPM)，通常 1 個 YAC-1 胞約有 2 個 CPM，然後配成 1×10<sup>5</sup>/ml 濃度，加在 96 孔平底培養板中，每孔 1×10<sup>4</sup> 標記細胞，同時每孔加入不同組別 1×10<sup>6</sup> 脾細胞，使效靶比為 100:1，每份樣品設 3 複孔，總反應體積為 0.2 ml。為了獲得比較精確的實驗結果，每次實驗必須考慮 3 組實驗組 (效應細胞+靶細胞)，自然釋放組 (培養液+靶細胞)，最大釋放組 (1 mol/L HCL+靶細胞)。將培養板置 37°C，5% CO<sub>2</sub> 孵育箱共同孵育 12~14 小時，每孔加胰酶 300 μg，

DNA 酶 5 μg，30 分鐘後多頭細胞收集儀收集細胞測 CPM，計算釋放率<sup>12</sup>。

IX、IL-2 的誘生及活性測定：取 5×10<sup>6</sup>/ml 濃度的大鼠脾細胞 2 ml 加入 24 孔板，每孔加 Con-A10 ug、37°C、5% CO<sub>2</sub> 孵育箱培養 24 小時後，1×1000 g 離心 10 分鐘，取上清，-20°C 保存待測，IL-2 活性測定參考 Gillis 文獻報導。CTLL-2 細胞用 RPMI1640 培養液洗滌 2 次，配成 1×10<sup>5</sup> 細胞濃度，取 100 μl 加到 96 孔平底細胞培養板，再加入 1:16 稀釋的待測樣品 (標準 IL-2 倍比稀釋後作 8 個不同濃度點)，每份樣品設 3 複孔，置 37°C，5% CO<sub>2</sub> 孵育箱培養 24 小時，於每孔中加入 3H-TdR 5uci 繼續培養至 40 小時，多頭細胞收集儀收集細胞，檢測摻入細胞的同位素量<sup>13</sup>。

X、γ-IFN 的誘生及活性測定：如前述 IL-2 的誘生方法。將培養時間延至 96 小時，餘同 IL-2 誘生方法。單層 L<sub>929</sub> 細胞用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化後，加定量生長液吹打分散細胞，計數為 1×10<sup>5</sup>/ml，種入 96 孔平底培養板，每孔 0.1 ml，置 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱 37°C 孵育 4~6 小時，待細胞長成單層後傾去孔內液體，加入不同稀釋倍數的待測樣本，每稀釋度設 3 複孔，每孔 0.1 ml (標準干擾素倍比稀釋後同樣各加 3 孔，作校正用)。置 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱 37°C 12 小時後棄去舊液，維持洗液 2 遍，用 100 個 TCID<sub>50</sub> 的 VSV 攻擊，待病毒對照孔出現時 (約 16-20 小時) 記錄結果。以能抑制 50% 細胞病變的最高稀釋度的倍數 U/ml，然後再與標準干擾素校正<sup>14</sup>。

## 臨床部分

### 對象與方法

#### I、觀察對象

選擇需服用強的松治療的患者 30 例，初次使

用者 20 例，再次使用者 10 例（再次使用者必須停藥半年以上方列為觀察對象）。上述患者為華山醫院各科門診及住院病例。隨機分為強的松組、仙靈強的松組，每組各 15 例。

## II、病例分布

腎病綜合 10 例，SLE 10 例，原發性血小板減少症 6 例，重症肌無力症 4 例。

## III、分組

(I) 強的松組：使用強的松平均每日  $28.6 \pm 6.3$  mg；男 6 例，女 9 例，年齡平均 30.4 歲。

初次使用強的松 10 例，再次使用者 5 例。

(II) 仙靈強的松組：使用強的松平均每日  $30 \pm 7.0$  mg；男 7 例，女 8 例，年齡平均 31.7 歲。初次使用強的松 9 例，再次使用者 6 例。

兩組病例用藥時間平均為 30 天。資料依分析具有可比性。

(III) 對照組：華山醫院員工健康人 15 例，男 8 例，女 7 例，年齡平均 30.8 歲。

## IV、藥物選擇

(I) 強的松為上海信誼製藥廠生產，每片含 5 mg，口服給藥，每日一次。

(II) “仙靈強的松膠囊”由上海練塘製藥廠生產，每膠囊含強的松 5 mg+濃縮淫羊藿浸膏粉 0.25 g（相當於生藥 5 克）口服給藥，每日一次。

## V、實驗室檢測方法

所有病例均在觀察前後各測 ATCH，皮質醇及外周淋巴細胞增殖反應。

### (I) ACTH 測定

ACTH 標準曲線包括 T 管，非特異性結合管（NSB），最大結合管（A 管）B 到 G 管各雙份，加  $100 \mu\text{l}$  零標準液於 NSB 管和 A 管，B 到 G 管各加入  $100 \mu\text{l}$  相應新鮮配置的標準液，吸  $100 \mu\text{l}$  EDTA 抗 B 到 G 管各加入  $100 \mu\text{l}$  相應新鮮配置的

標準液，吸  $100 \mu\text{l}$  EDTA 抗凝的血漿於聚丙二醇管中各雙份，然後加  $100 \mu\text{l}$  ATCH 抗血清（NSB 和 T 管除外）混勻，室溫孵育 60 min，加  $100 \mu\text{l}$   $^{125}\text{I}$ -ACTH 於所有管中混勻， $40^\circ\text{C}$  孵育 16 小時，然後 1 ml 冰凍沈劑於所有管中混勻，3000g 離心 15 min，倒去上清液，保留沈澱，測其 CPM 值。

### (II) 皮質醇檢測

皮質醇標準曲線包括 T 管，非特異性結合管（NSB），最大結合管（A 管）B 到 F 標準管各雙份，加  $25 \mu\text{l}$  零標準液於 NSB 管和 A 管，B 到 F 管各加入  $25 \mu\text{l}$  相應的標準液，吸  $25 \mu\text{l}$  肝素化血漿於管中，然後在總 T 管和 NSB 管加入  $100 \mu\text{l}$   $^{125}\text{I}$ -cortisol，除總 T 管和 NSB 管外，每管加入  $200 \mu\text{l}$  新鮮配置的示蹤抗血清溶液（等量  $^{125}\text{I}$ -cortisol 和 cortisol 抗血清混合液）混勻， $37^\circ\text{C}$  孵育 45 min，所有管中加 1.0ml 冰凍沈澱劑混勻，室溫孵育 5 min，3000 g 離心 15 min，倒去上清液，保留沈澱，測其 CPM 值。

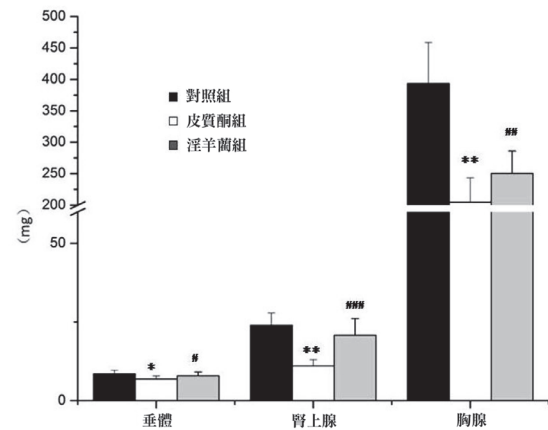
### (III) 淋巴細胞增殖試驗

正常人血液放置於抗凝管中，2000 rpm 離心 15 min，取 10 ml 滅菌試管 2 支，加入 4 ml 淋巴細胞分離液，將肝素化全血，慢慢疊加於分離面並用 Hanks 液沖洗抗凝管，沖洗後的液體也疊加其上，2000 rpm 離心 20 min，離心完畢用吸管吸去上層血漿，將吸出血漿與分離液界面的一層膜置於另一無菌試管內，加入 Hanks 液洗滌 2 次（1000 rpm 離心 5 分鐘）吸去上清液，加入 0.7 ml 完全培養液混勻，吸 0.1 ml 細胞懸液於 0.9 ml 完全培養液內作 1:10 稀釋，沖入計數池，得單核細胞濃度。在 96 孔平底細胞培養板，每孔 0.1 ml，同時加 PHA  $5 \mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ ，對照孔以完全培養液補足，每人均設實驗與對照各 3 孔，每孔反應總體積 0.2 ml 培養 20 小時後，每孔加入 3H-TdR（ $10 \mu\text{l}$ ）繼續培養 18 小時，多頭細胞收集儀收集細胞，LKB1214 型液閃計數儀測 CPM 值。

## 結 果

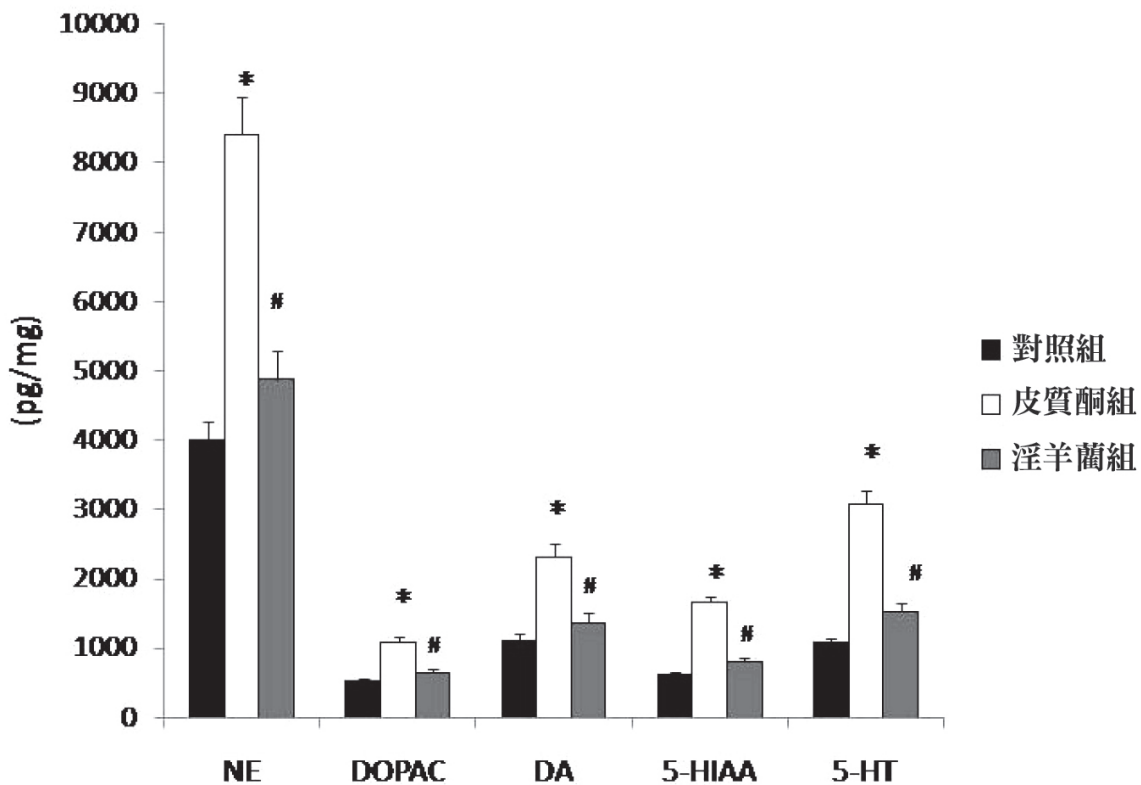
I、大鼠皮下注射皮質酮後垂體、腎上腺和胸腺重量比對照組明顯減輕 (\* $P<0.01$ , \*\* $P<0.001$ )，200% 淫羊藿灌胃後垂體、腎上腺和胸腺重量比對皮質酮組明顯上升 (# $P<0.05$ , ## $P<0.01$ , ### $P<0.001$ ) (圖一)。

II、連續 14 天皮下注射 CORT (10 mg/kg/d) 後皮質酮大鼠下丘腦單胺類遞質及代謝產物含量與對照組比較明顯升高 (\* $P<0.01$ )；同時，淫羊藿組各項指標 (NE、DA、DOPAC、5-HT、5-HIAA) 與皮質酮組比較明顯降低 (# $P<0.01$ )，提示淫羊藿能有效控制 CORT 對下丘腦兒茶酚胺 (CA) 類和 5- 羥色胺 (5-HT) 神經遞質的合成與代謝的興奮性增高 (圖二)。



圖一 淫羊藿對皮質酮大鼠垂體、腎上腺與胸腺的影響 (mg  $\pm$  s)

III、CORT 可明顯抑制大鼠 HPAT 軸，皮質酮大鼠的下丘腦室旁核和小細胞區 CRF 的陽性細



圖二 淫羊藿對皮質酮大鼠下丘腦單胺類遞質含量的影響 (pg/mg  $\times$   $\pm$  s)

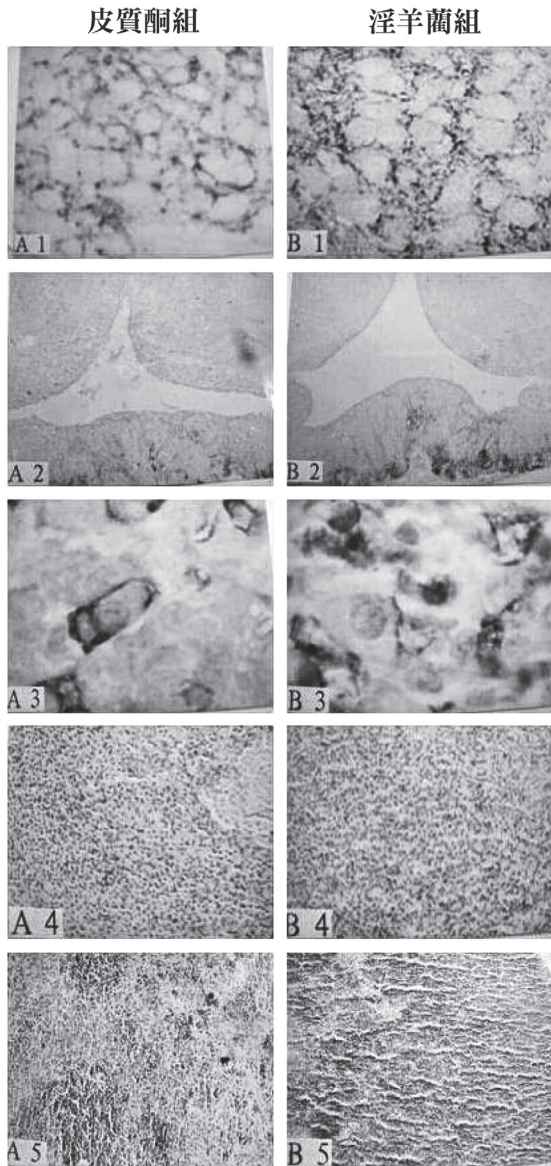
胞及正中隆起外層 CRF 陽性纖維明顯減少，組化染色變淡（圖三 -1，A1-2，B1-2）；垂體前葉 ACTH 組化染色陽性細胞數量明顯減少（圖三 -1，A3，B3），HE 染色提示腎上腺明顯萎縮，特別

是束狀帶明顯變薄（圖三 -1，A4，B4），胸腺同樣明顯萎縮，以皮質最嚴重，淋巴細胞數量顯著減少（圖三 -1，A5，B5），淫羊藿對上述病理改變遠較 CORT 組輕（圖三 -2），並能有效提高皮質酮大鼠的 CORT 與 ACTH 的含量（\*#P<0.001）。

IV、大鼠皮下注射 CORT14 天後，淋巴細胞對 Con-A 的刺激反應明顯減弱（\*P<0.001）。這種抑制能被 1:800 稀釋濃度的淫羊藿所拮抗（#P<0.05）（圖四）。

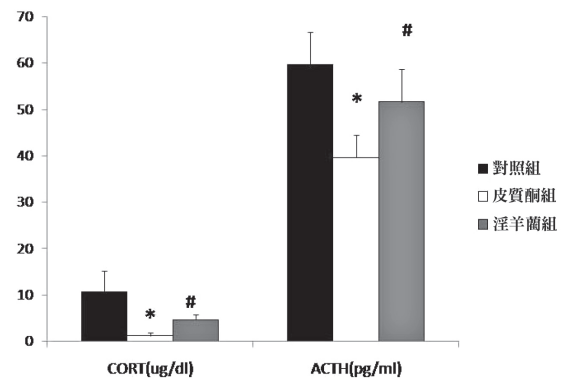
（本實驗也發現：淫羊藿無體外促淋巴細胞增殖作用，但能協同低劑量 Con-A 促進其作用）。

V、CORT 與對照組比較明顯抑制大鼠 NKCC 活性（\*P<0.001）；淫羊藿灌胃後其 NKCC 活性

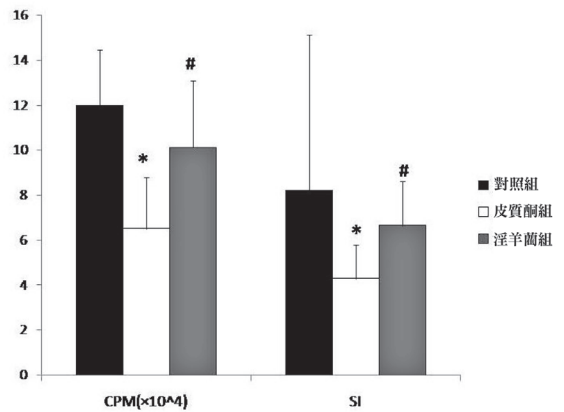


圖三 -1 淫羊藿對皮質酮大鼠 HPAT 軸形態學的改变

- A1 B1：下丘腦室旁核
- A2 B2：下丘腦正中隆起
- A3 B3：垂體前葉 ACTH 陽性細胞
- A4 B4：腎上腺
- A5 B5：胸腺



圖三 -2 淫羊藿對皮質酮大鼠 CORT、ACTH 的影響 (x±s)



圖四 淫羊藿對皮質酮大鼠淋巴細胞增殖反應的增強作用 (x±s)

明顯增強 ( $\#P<0.01$ ) (圖五)。

VI、皮質酮大鼠淋巴細胞在 Con-A 刺激下，IL-2、IFN 誘生水平與對照組比較明顯下降 ( $P<0.01$ )，淫羊藿組誘生水平與皮質酮組比較明顯提高 ( $P<0.01$ ) (圖六)。

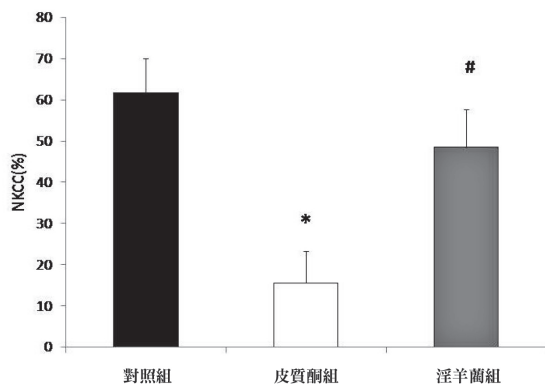
VII、“仙靈強的松”膠囊在臨床上的驗證：強的松組用藥後的血漿 ACTH，皮質醇及淋巴細

胞增殖反應呈下降趨勢 ( $* \triangle P<0.01$ ) 仙靈強的松組指標逐漸上升 ( $\#P<0.05$ ) (圖七)。

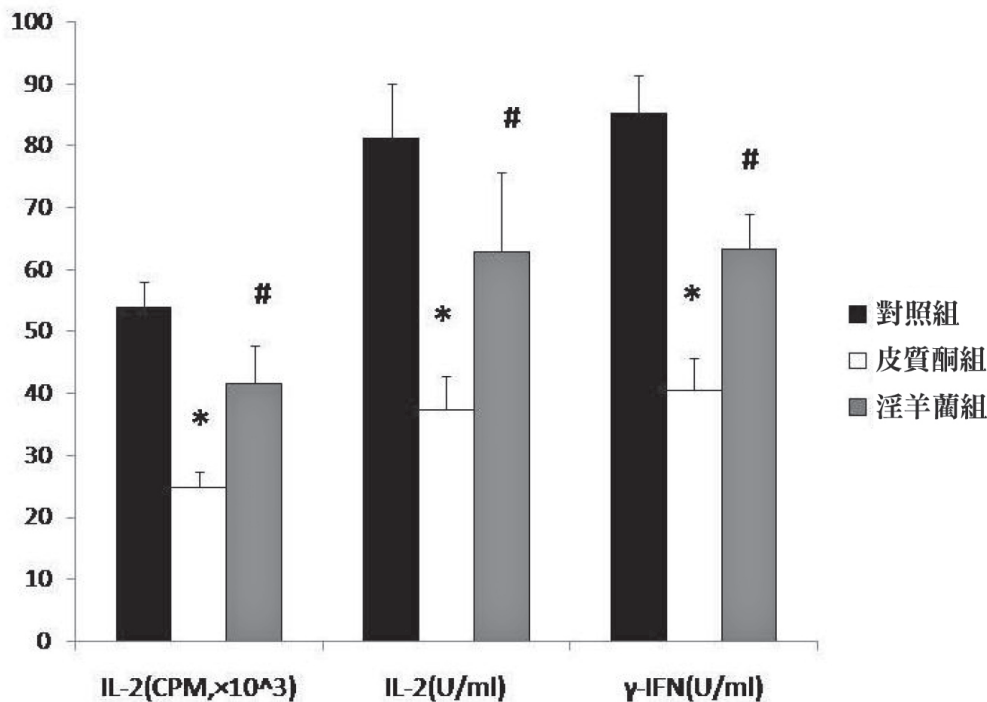
## 討 論

### I、外源性糖皮質激素抑制 HPAT 軸與中醫腎陽虛的連繫

神經內分泌免疫學的研究是目前醫學領域研究的重要課題，它是機體極為重要的整合調節網絡，其功能性環路主要是神經遞質、神經肽、激素、細胞因子之間相互作用而構成，其分子間的作用是通過特異性受體來完成。在神經內分泌網絡 (NEI) 中，由於 GC 的重要生理意義及廣泛的藥理學效應，使下丘腦-垂體-腎上腺-胸腺軸 (HPAT) 備受關注。GC、ACTH、CRF、胸腺肽及 IL-S 等是 HPAT 軸的主要調節物質，其中 GC 即是 HPA 軸終末產物，又是 HPA 與胸腺軸連繫的重要介質。現代生理學研究表明：HPA 軸的負

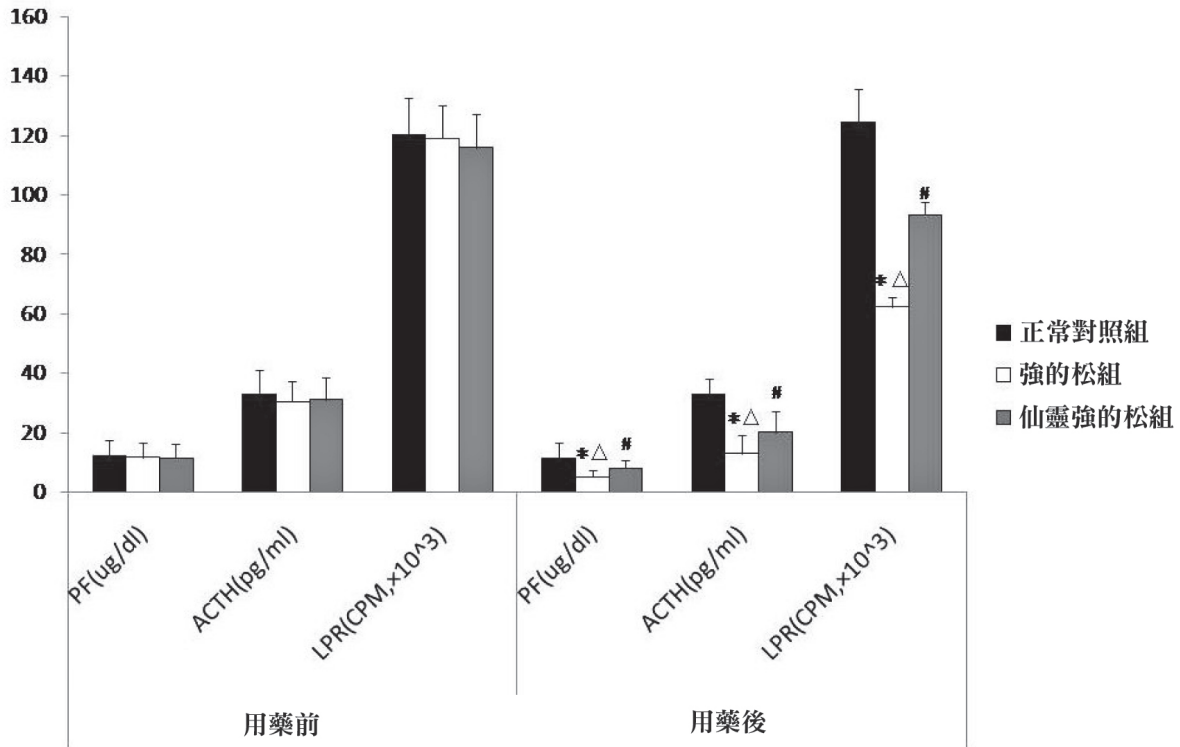


圖五 淫羊藿對皮質酮大鼠 NKCC 活性的影響 ( $\bar{x} \pm s$ )



圖六 淫羊藿對皮質酮大鼠淋巴細胞誘生 IL-2、 $\gamma$ -IFN 水平的影響 ( $\bar{x} \pm s$ )





圖七 仙靈強的松膠囊治療前後血漿 PF、ACTH、LPR 的變化 ( $\bar{x} \pm s$ )

反饋調節步驟為：1. 腎上腺皮質分泌過高的 GC；2. 抑制下丘腦 CRF 的分泌；3. 抑制垂體 ACTH 的分泌；4. 繼承 2,3 後腎上腺分泌減少；5. 低水平 GC 是維持胸腺功能的必備物質，刺激各種成熟淋巴細胞，增強胸腺分泌激素；6. 高水平胸腺激素通過刺激淋巴細胞和單核細胞分泌 IL-1、IL-2、IFN，TNF 等細胞因子，對 HPA 實行正相調節而升高 GC<sup>15-16</sup>。外源性 GC 通過負反饋作用機制，能快速而明顯地抑制 HPAT 軸，這給臨床長期使用 GC 者帶來嚴重影響，許多病人常因此而停用 GC。本文臨床及實驗室研究表表明：對照組病例在使用強的松 (10 mg/d) 30 天以上，總量達到 1000 mg 以上後，血漿 ACTH，皮質醇水平及外用血 T 淋巴增殖反應等顯著低於正常， $P < 0.01$ 。實驗動物連續 14 天皮下注射 CORT，模型組大鼠 HPAT 軸從形態到功能，出現劑量依賴性抑制；垂體、腎上腺、胸腺重量明顯減輕；下丘腦室旁核

CRF 分泌細胞及正中隆起 CRF 神經纖維和垂體前葉 ACTH 分泌細胞減少；血漿 CORT、ACTH 濃度降低；淋巴細胞對 ConA 的刺激反應及自然殺傷細胞活性減弱，ConA 誘導的 T 淋巴細胞產生 IL-2 和  $\gamma$ -IFN 能力下降。與對照組比較  $P < 0.01$ 。

1959 年，上海第一醫學院（現在的復旦大學醫學院）各臨床中醫研究小組在總結 2 年以來按中醫學辨證論治原則施治的多種疾病中，發現了現代醫學中全然不同的六種疾病（功能性子宮出血、支氣管哮喘、紅斑狼瘡、妊娠毒血症、冠狀動脈粥樣硬化、神經衰弱），當病情發展至腎虛階段時，都可以用補腎調整陰陽的方法提高療效。進而對腎虛病人進行了有關神經及體液方面的測定，在大量的探討性測定中，結果發現上述病種只要符合腎陽虛的見證，其 24 小時尿 17 羥皮質類固醇 (17-HOCS) 含量普遍低於正常值，這指標在正常組和腎陽虛組都能比較穩定地重複出

來。比較接近於神經體液變化的本質<sup>17</sup>。此後，30 多年的中西醫結合腎本質研究提示：腎陽虛患者具有不同程度的下丘腦 - 垂體 - 腎上腺軸功能低下現象，溫補腎陽能有效提高腎陽虛患者及皮質酮大鼠的 HPAT 軸功能。現代醫學研究表明：HPAT 軸在維持機體內環境平衡方面起著極重要的作用，特別在刺激與反應、衰老等方面尤為突出。中醫學非常重視機體臟腑氣血陰陽的動態平衡，機體所有生理活動必須依靠臟腑間相輔相成的協同作用及相反相成的制約作用，才能維持自身的平衡及與大自然的統一。所謂“亢則害，承乃制，制則生化”，“制”，就是指機體的調控能力，其實就是命門水火 / 腎陰腎陽對機體陰陽的調節。明代趙獻可、張景岳等對此極為重視，認為腎為先天之本，藏真陰宅真陽，“五臟之陰氣非此不能滋，五臟之陽氣非此不能發”，提示中醫的陰陽調控中心在命門 / 腎。我們認為：中醫腎陽虛與西醫 HPAT 軸功能低下在生理、病理等方面存在著內在的本質連繫，腎陽虛證是 HPAT 軸功能低下或紊亂的重要原因。

## II、淫羊藿減輕糖皮質激素副作用的下丘腦 - 垂體 - 腎上腺 - 胸腺軸的機理分析

基於上述 HPAT 軸功能低下與中醫腎陽虛存有內在連繫的認識，我們以溫補腎陽的淫羊藿治療外源性糖皮質激素造成的 HPAT 軸抑制現象，取得較好療效，臨床及實驗研究均表明它能有效參與 GC 抑制 HPAT 軸時的調節。

研究報告指出：淫羊藿能提高下丘腦 - 垂體 - 腎上腺皮質 (HPA) 受抑大鼠模型血漿皮質酮 (plasma corticosterone) 和血漿雌二醇 (E2, estradiol)，使子宮 ER 含量增高，對 HPA 軸受抑的子宮 ER 改變具有保護和治療作用<sup>18</sup>。也可使可的松 (cortisone) 陽虛大鼠下丘腦去甲腎上腺素 (NE) 低下，腎上腺素 (A) 升高的數值恢復正常。

能使可的松陽虛大鼠及正常大鼠多巴胺 (DA) 升高，正常大鼠 5- 羥色胺 (5-HT)、3,4 - 二羥基苯乙酸 (DOPAC) 下降，因此認為它有抑制下丘腦單胺氧化酶活性的作用<sup>19</sup>。其複方能拮抗戊巴比妥鈉及地塞米松對 CRF 的抑制作用<sup>20</sup>。在皮質酮造成大鼠細胞免疫抑制模型中，它也能拮抗 CORT 對細胞免疫的抑制，體內體外試驗均可見模型大鼠淋巴細胞增殖反應加強，NKCC 活性提高，IL-2 和 IFN 水平明顯提高<sup>21</sup>。對模型組大鼠下丘腦室旁核小細胞區促腎上腺皮質激素釋放因子 (CRF) 陽性神經元及正中隆起 CRF 陽性神經纖維，垂體前葉 (ACTH) 陽性細胞數量等明顯減少，免疫組織化學 ABC 法染色變淺，腎上腺萎縮 (特別是束狀帶變薄)，胸腺萎縮，淋巴細胞與胸腺小體明顯減少等，淫羊藿能使上述改變明顯改善，提示它能對神經內分泌網絡起到調節作用<sup>22</sup>，而它具有雄性激素及促性腺激素樣作用，在體外實驗表明：淫羊藿能明顯促進大鼠間質細胞 Ts 的基礎分泌，它可通過 CAMP 的途徑起作用<sup>23</sup>。在提高免疫功能低下小鼠的實驗中，它能使免疫功能低下小鼠脾臟淋巴細胞數量增加，PFC 反應巨噬細胞功能恢復正常<sup>24</sup>。對 Ts 功能減弱發生的自身免疫性疾病，淫羊藿對 Ts 細胞活性具有相反的調節作用，對機體免疫功能具有雙向調節作用<sup>25</sup>。它能對抗環磷酰胺抑制抗體生成的作用<sup>26</sup>。淫羊藿促進小鼠免疫功能的表現有 1. 提高小鼠血清溶血素抗體水平，2. 增加脾臟 PFC 素，3. 促進 PHA 刺激淋巴細胞轉化反應，4. 增強腹腔的吞噬功能<sup>27</sup>。對 D/8 腎切除大鼠的細胞免疫功能缺陷，它能明顯改善慢性腎功不全的症狀，降低血尿素氮 (BUN)，肌酐 (CRE) 及尿蛋白 (U-PRO) 的排泄水平，也能改善腎組織的病理變化<sup>28-29</sup>。在淫羊藿多糖 (EPS) 及甙 (ICA) 兩種成分研究中觀察到：EPS 能促進胸腺成熟細胞向外周釋放，ICA 激活胸腺細胞使對 CcnA 的反應增高，兩者具有免疫刺激活性，但可能有不同的作用機理。

EPS 改善胸腺萎縮是其增強機體細胞免疫功能促進胸腺釋放成熟細胞。總之，溫補腎陽藥具有明顯的保護腎上腺皮質，拮抗外源性激素負反饋抑制的作用<sup>30</sup>，淫羊藿就是其中之。

我們通過對“腎”本質的研究，觀察到腎陽虛患者有HPA軸不同部位，不同程度的功能紊亂，而在應用溫補腎陽藥治療後，可使大部分患者的功能紊亂得以改善或糾正，在進一步動物實驗時，證明溫補腎陽藥具有類似腎上腺皮質激素樣作用，且發現當溫補腎陽藥與激素同用30天時，具有保護動物腎上腺免受外源性激素抑制而萎縮的作用<sup>18</sup>。

本研究實驗顯示：與CORT組比較，淫羊藿組下丘腦室旁核CRF神經細胞和正中隆起神經纖維及垂體前葉ACTH細胞等免疫組化染色如深，數量增多，腎上腺皮質束狀帶及胸腺萎縮現象得到改善；下丘腦單胺類遞質含量下降；垂體、腎上腺、胸腺重量增加；血漿ACTH、CORT含量升高；脾淋巴細胞數增多，T淋巴細胞增殖反應與NKCC活性明顯增強；T淋巴細胞誘生IL-2和IFN水平顯著升高（ $P<0.05$ ）。

在臨床觀察方面：激素依賴型病人所出現的臨床症狀，經使用“仙靈強的松”膠囊後，其症狀有不同程度地改善，對照組除水腫、失眠、血小板減少等症狀，經西藥針對性治療有所好轉，其它屬於中醫學症狀均無改善。“仙靈強的松組”以肢冷畏寒、腰酸、神疲乏力症狀改善顯著；血小板減少者用藥一月後各項指標均有上升趨勢。兩例撤激素反跳的病人，一例為腎病綜合症，當激素維持量由10 mg/day減至7.5 mg/day時，多次出現反跳現象。改用“仙靈強的松”膠囊三周後，成功地將激素減量，另一例為變應性皮膚血管炎，在服藥兩周後亦順利將激素由10 mg/day減至7.5mg/day。一例女性禿髮患者（曾患腎病綜合症），原用強的松治療，後改為“仙靈強的松”膠囊，六周後長出細髮約0.2 cm。滿月臉患者在

服藥兩周後體重得到控制。因此我們肯定了“仙靈強的松”膠囊對腎陽虛病人臨床症狀改善有助益。同時我們也發現其中兩例患者在服用強的松時有口乾、五心煩熱、脈細數、舌紅、苔光剝（鏡面舌）等症狀，屬中醫“腎陰虛”，改用“仙靈強的松”膠囊後，並無火上加油等火熱症狀發生。因此我們推斷：淫羊藿也可能適用於陰虛病人。

中醫認為：HPAT軸受抑導致腎虛，尤其是腎陽虛，腎陽虛是HPAT軸功能低下或紊亂的重要原因。溫補腎陽即溫煦腎之元陽，能直接振奮命門之火，腎陽為真陽，“天之大寶只此一丸紅日，人之大寶只此一息真陽”“元宵之熬山走馬燈，拜者舞者，飛者走者，無一不具，其中間維是一火耳；火旺則動速，火微則動緩，火息則寂然不動”。人身太極在命門，命門總乎兩腎，兩腎皆屬命門，命門為水火之府，陰陽之宅，生死之竇，其火為元氣，其水為元精。”五臟之陰氣非此不能滋，五臟之陽氣非此不能發“命門太極學說的實質就是腎陰腎陽對臟腑各機能的正確調節”。《素問·六節臟象論》“腎者主蟄，封藏之本，精之處也”。激素可視為外源性純陰之品，當它進入腎元後，腎陽受戕，陰精內斂失其濡養之性，先天之本受戕，使得陽氣被遏，陰失所附，陰陽失衡百病生焉。這種陰陽失衡概念與西醫內環境穩態基本類似，而被激素所破壞的腎陰腎陽，動態失去平衡，造成HPAT軸功能異常，這個理論應該可以今古合參。

淫羊藿調節HPAT軸的作用點目前尚不十分清楚，它可能直接作用於某個環節或點，使整個HPAT軸得到改善，我們推論其可能作用是：1. 直接提高HPA軸功能而改善免疫抑制。大量研究證實：溫補腎陽方藥能有效提高垂體—腎上腺軸<sup>31</sup>。它能使CRF、ACTH、GC等盡量維持在生理濃度範圍，而生理濃度的GC是免疫細胞成熟過程中必需物質<sup>32-33</sup>。2. 通過促進免疫來調節HPA軸。GC對HPAT軸的抑制可以被細胞免疫產生的

細胞因子所糾正，IL-2 和 IFN 等均能激活 HPAT 軸。Almawi 等研究提示：IL-1、IL-6 和 IFN 的聯合作用能阻斷 GC 對 T 淋巴細胞增殖抑制作用。GC 抑制增殖 T 淋巴細胞的 IL-2R 表達，這種效應能被 IL-2 所拮抗<sup>34</sup>。丁氏等研究證實淫羊藿有明顯的促進胸腺等免疫作用<sup>35</sup>。3. 多途徑、多環節作用。沈氏認為淫羊藿在 HPAT 軸的調節功能有這個特點<sup>36</sup>，所以淫羊藿有可能通過多種渠道同時影響神經內分泌和免疫系統。

## 結 論

淫羊藿補腎壯陽，從現代藥理藥研來看，它應屬於平性藥物，既可用於陽虛症狀，對陰虛症狀患者亦無劫陰之弊。正如本草述鈎元對它的評價：“淫羊藿入命門而補腎陽，夫腎命真陽即人身之元氣也，凡絕陽、絕陰之病，不本之元氣，何以噓之於既稿至？此品甘香故能奏後天之功於絕陽、絕陰，不概於補陽之味。其於人之真陽不足者，既能使天氣達地，以噓其枯，而真陽俱足，又能使地氣際天，以暢厥用”<sup>37</sup>。由此可見，淫羊藿與一般補腎壯陽之品有別，對陽虛者既可補其不足，對陽氣充沛者用之亦不會矯枉過正，因此在觀察它對 HPAT 軸的影響研究中值得我們去重視。我們寄望從中開發新藥物，如“仙靈強的松”膠囊，或將它有效成份 - 淫羊藿甙或黃酮等（或許仍有未知成分）提取純化或在使用強的松的同時配合服用，這對於激素依賴型的患者可能是個福音，也是未來可以探討和研究的方向。

## 參考文獻

1. Hench PS, Kendall EC, *et al.* The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 24:181-197, 1949.
2. 楊藻辰，醫用藥理學，人民衛生出版社，北京，pp. 692-705，1994。
3. Hart PH, Whitty GA, Burgess DR, Croatto M, Hamilton JA. Augmentation of glucocorticoid action on human monocytes by interleukin-4. *Lymphokine Res.*, 9:147-53, 1990.
4. Bennet WM1, Haymond MW. Growth hormone and lean tissue catabolism during long-term glucocorticoid treatment. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 36:161-164, 1992.
5. 鄭安堃、吳裕新、丁靈、陳家倫，某些助陽藥對於大劑量皮質素所致耗竭現象的影響，中華內科雜誌，11:113-116，1963。
6. Daikoku S, Hisano S, Kawano H, Tsuruo Y, Zhang RJ, Kagotani Y. Immunohistochemical approach to the functional morphology of the hypothalamic-hypophysial system. *Brain Dev.*, 11:73-79, 1989.
7. Elena WB, Debra JW, Thackory SG, Rober JH. Androgen inhibits the increases in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-immunoreactivity following gonadectomy. *Neuroendocrinology*, 59:228-234, 1994.
8. 徐修容、唐琴梅、姚一禾，以 D-樟腦 - 磺酸為離子對試劑反相高效液相色譜測定大鼠腦組織中生物胺及其代謝產物，中國藥理學報，8:113-117，1987。
9. Tempel DL, Kim T, Leibowitz SF. The paraventricular nucleus is uniquely responsive to the feeding stimulatory effects of steroid hormones. *Brain Res.*, 614:197-204, 1993.
10. Sharp BM, Beyer HS. Rapid desensitization of the acute stimulatory effects of nicotine on rat plasma adrenocorticotropin and prolactin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 238:486-491, 1986.

11. Bettens F, Kristensen F, Walker C, Bonnard GD, de Weck AL. Lymphokine regulation of human lymphocyte proliferation: formation of resting G0 cells by removal of interleukin 2 in cultures of proliferating T lymphocytes. *Cell Immunol.*, 86:337-346, 1984.
12. 吳厚生、謝琪、範行義，用 H-TdR 釋放法測定細胞介導的細胞毒功能，上海免疫學雜誌，7:230-233，1987。
13. 匡彥德、關慧貞、錢琴芳，白細胞介素的檢測及其誘生條件的分析，上海醫科大學學報，14:10-18，1987。
14. 候雲德，干擾素及其臨床，江蘇科學技術出版社，南京，pp. 190-192，1981。
15. Grote H, Ioannou I, Voigt J, Sekeris CE. Localization of the glucocorticoid receptor in rat liver cells: evidence for plasma membrane bound receptor. *Int. J. Biochem.*, 25:1593-1599, 1993.
16. Hua SY, Chen YZ. Membrane receptor-mediated electrophysiological effects of glucocorticoid on mammalian neurons. *Endocrinology*, 124:687-691, 1989.
17. 沈自尹，腎的研究續集，上海科技出版，上海，pp. 1-15，1990。
18. 林有鞠、陳玉生、韓新民，溫陽藥對下丘腦—垂體—腎上腺皮質軸受抑大鼠模型的子宮雌激素受體的作用，中西醫結合雜誌，5:175-177，1985。
19. 陳名道、鄺安堃、陳家倫，助陽藥對可的松大鼠模型下丘腦單胺類神經遞質作用的研究，中西醫結合雜誌，10: 292-294，1990。
20. 歐陽永紅、蕭佐桃、吳予明，複方鎖陽沖劑對動物 HPA 軸影響的實驗研究，湖南中醫學院學報，11:37-39，1991。
21. 蔡定芳、沈自尹、張玲娟，右歸飲對大鼠下丘腦 - 垂體 - 腎上腺皮質 - 胸腺軸抑制模型的影響，中國免疫學雜誌，7: 236-239，1994。
22. 蔡定芳、沈自尹、張玲娟，右歸飲對皮質酮大鼠細胞免疫及細胞因子的影響，中國免疫學雜誌，7:248-251，1995。
23. 熊躍斌、周楚華，淫羊藿及菟絲子提取物對雄性生殖功能的影響，中國藥學雜誌，29:89-90，1994。
24. 張瑩、張德山、王桂山，仙靈脾對免疫功能低下小鼠作用的研究，中醫藥學信息，1:33-36，1986。
25. 王天然、邢善田、周金黃，淫羊藿多糖和淫羊藿對抑制性 T 細胞的作用，中國免疫學雜誌，2:74-76，1986。
26. 王天然、邢善田、周金黃，淫羊藿促進抗體形成的作用，藥學通報，22:534，1987。
27. 王天然、邢善田、周金黃，淫羊藿總黃酮促進免疫功能的實驗，中成藥研究，2:27-28，1989。
28. 程慶樂、陳香美，腎切除大鼠免疫功能的變化及中藥淫羊藿的調節作用，中華微生物學和免疫學雜誌，13:198-200，1993。
29. 程慶樂、陳香美，中藥淫羊藿對慢性腎衰大鼠免疫病理及細胞外基質的影響，中華內科雜誌，35:83-85，1994。
30. 蔡德培、顧文華、郭怡清，滋陰降火與溫補腎陽藥對長期應用激素的腎病綜合症患兒腎上腺皮質功能的影響，腎的研究續集，上海科技出版社，上海，pp. 142-147，1990。
31. 沈自尹、王文健、王惠，補腎藥改善老年腎上腺皮質功能的臨床與實驗研究，中西醫結合雜誌，9:210-214，1989。
32. Bateman A1, Singh A, Kral T, Solomon S. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr. Rev.*, 10:92-112, 1989.
33. Green Soan FS. Basic and Clinical Endocrinology. Third Edition, Prentice Hall. America, pp. 40-52,

- 1991.
34. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, et al. Abrogation of glucocorticoid mediated inhibition of T cell proliferation by the synergetic action of IL-1, IL-6 and IFN- $\alpha$ . *J. Immunol.*, 146:352, 1991.
35. 丁摩、邢善田、周金黃，淫羊藿多糖致小鼠胸腺縮小的免疫藥理機制，中國免疫學雜誌，9:186-189，1993。
36. 沈自尹，論補腎藥對虛症的多環節多途徑的整體調節作用，中醫雜誌，10:64-67，1988。
37. (清)楊時泰，本草述鈞元，科技衛生出版社，pp. 459-460，1958。

# An Approach to Epimedium Antagonized the Glucocorticoid Side-Effect on Hypothalamus-Pituitary-Adrenal-Thymus Axis

Shi-Mou Shen<sup>1,\*</sup>, Xue-Qing Sun<sup>2</sup>, Ding-Fang Cai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, Zhang Pu Rui Guang Hospital, Fu-Jian, P.R. China

<sup>2</sup>Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, P.R. China

<sup>3</sup>Zhongshan Hospital Fu Dan University, Shanghai, P.R. China

( Received 23<sup>th</sup> June 2014, accepted 1<sup>th</sup> August 2014 )

Currently the research into the neuroendocrinic immunal network is in full swing elsewhere in the world, while it also be just unfolding in china, in order to observe tonifying kidney medicines clinical and laboratory effectiveness in reducing the side-effects of GC, our study takes a comprehensive and systematic look at the effect of EP on external GC's inhibition of the HPAT immune axis, the results showed:

1. After 14 days of subcutaneous corticosterone (CORT) 10 mg/kg injection, the HPAT axis showed obvious restraint, the weights of thymus and the pituitary and adrenal glands decreased, there is increase in the activity of hypothalamus monoamine transmitters, while the level of norepinephrine (NE), dopamine (DA), 3,4-dihydroxyphenylamine (DOPAC), 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA), and serotonin (5-HT) showed increase. The CRF neurocytes in paraventricular nucleus (PVN), CRF neurofibril in median eminence (ME) and ATCH secretocytes in anterior pituitary all showed decrease. Atrophy is found in adrenal gland and in thymus. There is decrease in levels of ACTH and CORT in blood, lymphocytic proliferation reaction and Natural-Killer Cell Cytotoxicity (NKCC) activity decreased, while ConA induced T-lymphocyte's IL-2 and  $\gamma$ -IFN production capabilities showed decrease.

2. Continual oral ingestion of EP for 14 days in rats 10mg/kg can effectively relieve the inhibition of external GC on HPAT axis. Compared with the model group, in EP group the numbers of CRF neurocytes showed increase, while their immunohistochemistry staining is darker. The atrophied cortex of the adrenal gland showed improvement, the lymphocytic proliferation reaction and NKCC activity showed obvious increase, while ConA induced T-lymphocyte's IL-2 and  $\gamma$ -IFN production capabilities showed dramatic increase ( $P < 0.05$ ).

3. In order to observe the effect of EP on patients who took prednisone for a long time, we chose 30 patients who took prednisone  $>20\text{mg/d}$  for longer than one month. 15 cases in treatment group and control group respectively. Patients in control group took one 5 mg prednisone tablet; patients in treatment group took "xianling prednisone capsule" (which contains 5 mg each of prednisone and EP).

---

\*Correspondence to: Shi-Mou Shen, Zhang Pu Rui Guang Hospital, No. 39, Long-Hu Rd., Zhang-Pu County, Fu-Jian Province, P.R. China, E-mail: cn.118@163.com

Treatment time was one month. Observing the clinical symptoms and ACTH, PF, LPR before and after treatment, the result showed: in control group, ACTH, PF and LPR decreased after treatment ( $P < 0.05$ ); in treatment group, clinical symptoms improved, while the decrease in ACTH, PF, LPR halted. There is no obvious difference before and after treatment ( $P < 0.05$ ).

We concluded: by tonifying kidney, EP effectively relieves the inhibition of external GC on HPAT, This further supports the view that HPAT axis hypofunction is a contributing factor in kidney deficiency.

**Key words:** Epimedium (EP), glucocorticoid (GC), side-effect, hypothalamus-pituitary-adrenal-thyrmus (HPAT)