

肾阴虚模型制备方法及肾阴虚证研究进展

潘向军, 楼百层, 朱延涛

金华市中医医院, 浙江 金华 321017

[摘要] 目前在中医理论指导下, 应用现代药理实验方法建立的中医证候模型, 已成为研究中医证候实质、阐释中医药治疗疾病机理的有效途径。肾阴虚证模型已成为公认的中医证候模型。近几十年来, 研究者应用现代科学技术, 从临床观察到动物实验、从功能到形态、从组织器官到细胞蛋白等对肾阴虚证进行了探索。对肾阴虚证的表征和本质有了较全面的认识, 对肾阴虚证模型的建立和评价方法取得了较好的成果。本文综述了近年来肾阴虚模型建立的方法和肾阴虚的现代研究概况。

[关键词] 肾阴虚; 动物模型; 文献综述

[中图分类号] R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0023-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.007

Research Progress of the Preparation Methods of the Model of Kidney Yin Deficiency and Kidney Yin Deficiency Syndrome

PAN Xiangjun, LOU Baiceng, ZHU Yantao

Abstract: At present, under the guidance of Chinese medicine theory, the model of Chinese medicine syndrome built by modern pharmacological experimental methods has become the effective way to explore the essence of Chinese medicine syndrome and to explain the mechanism of Chinese medicine treating diseases. The model of kidney yin deficiency syndrome has been recognized as the model of Chinese medicine syndrome. In recent decades, researchers have explored the kidney yin deficiency syndrome by modern science and technology from clinical observation to animal experiment, from function to morphology, from tissue organ to cell protein and so on. The characterization and nature of the kidney yin deficiency syndrome have been relatively comprehensively understood, and the better results in the establishment and evaluation of the model of kidney yin deficiency syndrome have been achieved. This paper reviewed the methods to establish the model of kidney yin deficiency in recent years and the modern research situation of kidney yin deficiency.

Keywords: Kidney yin deficiency; Animal model; Literature review

中医藏象理论认为, 肾主藏精。肾精化生肾气, 肾气分肾阴肾阳, 分别资助、促进、协调全身脏腑之阴阳。肾阴为命门之水, 滋养一身脏腑之阴, 具有宁静、凉润、抑制、成形等功能。肾阴虚则会出现腰膝酸软, 五心烦热, 眩晕耳鸣等症状。肾阴虚证作为中医基本证型之一, 历来受临床医家和中医药研究者的重视。当前, 在中医理论指导下应用现代方法建立的中医证候模型, 已成为研究中医药治疗疾病机理的主要途径。本文通过搜索关键词“肾阴虚”“动物模型”“大鼠”“小鼠”, 获取肾阴虚相关文献, 其中符合肾阴虚模型的有 70 余篇。现将近年来常用的肾阴虚动物模型建立方法和肾阴虚研究进展综述如下。

1 肾阴虚动物模型建立方法

肾阴虚模型按造模方式可分为病因模型、病理模型、复合模型和病证结合模型。根据中医病因学建立的动物模型称为病因模型; 运用现代医学病因病理建立的模型称为病理模型; 造模病因有 2 种以上的模型称为复合模型; 依据中医临床辨病和辨证相结合复制的动物模型称为病证结合模型。

1.1 病因模型 肾阴虚证的病因模型建立方法主要有长期激怒法造模和温燥药造模。长期激怒法常用于肝肾阴虚模型制备。中医理论认为“怒伤肝”“肝郁化火”“肝肾同源”, 故长期激怒则必伤肾阴而致肾阴虚。比较公认的方法是采用双后肢束缚悬吊^[1]、夹尾^[2]等方式。单一方式造模易伤害实验动物,

[收稿日期] 2018-08-13

[作者简介] 潘向军 (1989-), 男, 初级中药师, 研究方向: 中药药剂学。

[通信作者] 朱延涛, E-mail: zhuyantao298@126.com。

因此有学者采用2种方式交替造模。此模型表现为形体消瘦、竖毛少泽、活动减少、饮食减少、尿少、易激怒,但体温相对恒定^[3]。

温燥药造模方法是根据中医阴阳水火属性迥异的特点,以辛温燥烈之阳药长期服用,最终因“火灼津液,营阴暗耗”“阳盛则阴病”而造成肾阴虚模型。潘琳等^[4]认为此法建立的肾阴虚模型无论外在表现,还是内在激素变化均与肾阴虚证相似。运用温燥药建模的研究不多,且此法建立的模型动物症状体征也不完全一致。如樊蔚虹等^[5]发现温燥药造模的大鼠表现为活动增多、急躁、大便正常;而陈晓阳等^[6]则发现大鼠表现为活动减少,毛湿而无光泽,大便干燥、易激怒等。

病因模型的造模因素与中医病因接近,与中医理论及临床相符,有利于揭示中医“证”的本质。但其重复性差,导致同种方法建立的模型表现迥异。同时病因与证候间的关联性模糊,即同因多证或同证多因。

1.2 病理模型 肾阴虚证的病理模型主要有甲亢型肾阴虚模型、肾上腺皮质机能亢进型肾阴虚证模型、下丘脑损伤型肾阴虚模型。此外,还有性成熟前期褪黑素分泌紊乱型肾阴虚大鼠模型^[6]。

甲亢型肾阴虚模型是依据甲状腺功能亢进时基础代谢旺盛,其症状体征与中医肾阴虚证基本相符。该造模方法是采用外源性甲状腺素^[7]或甲状腺素加利血平^[8]以提高基础代谢率,从而引发类似肾阴虚的症状。甲状腺素加利血平造模是目前应用最广的复制方法,该法建立的肾阴虚模型尚有交感神经兴奋性偏亢的特征^[9]。此模型表现为多动、烦躁、饮水量和食量增加,体温上升、大便干燥、毛发干枯、不易抓取、氧耗增加等^[10-12]。

肾上腺皮质功能亢进肾阴虚模型主要依据肾上腺皮质功能亢进症患者有肾阴虚表现。其造模方法有促肾上腺皮质激素造模^[13]和肾上腺皮质激素造模^[14],前者在近20年的期刊文献中未见报道,而后者应用较为广泛。肾上腺皮质激素最早用于制备肾阳虚证模型,其种类和给药途径较多。有文献报道肾上腺皮质激素建立的肾阴虚模型一般4~7天^[15-16],比肾阳虚模型短,但模型的证候属性变化较难把握。

下丘脑损伤型肾阴虚模型采用左旋谷氨酸单钠损伤下丘脑弓状核(Hypothalamic nucleus arcuatus, HAN)。HAN是参与神经-内分泌-免疫网络调节的重要下丘脑核团。蔡定芳等^[17]在研究下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴与肾本质内在联系时发现, HAN损伤大鼠HPA轴亢进并伴有细胞免疫功能低下的病理生理过程。该变化可通过左归丸改善,但右归丸则无此作用。由此认为, HAN损伤出现的病理生理变化属肾阴虚范畴,所以此模型应用于肾阴虚证的研究。

不少学者认为病理模型与中医传统病因不符,此法造模因素多且病理变化不统一,指标选择具有主观性和模糊性。但病

理模型较为成熟,具有造模方法稳定、数据可靠、重复性好等优点,因此在中医药新药药理研究中应用广泛。目前肾阴虚证的病理研究较为透彻,肾阴虚证病理模型的应用和研究获得了一定的认可。

1.3 复合模型和病证结合模型 证候的形成往往是多因素所致,复合因素造模方法稳定、可靠性、重复性好,较符合中医理论和临床实际。但肾阴虚证复合模型很少,仅施旭光等^[18]采用肾上腺皮质激素联合激怒法诱导大鼠肝肾阴虚模型,检测到模型大鼠环腺苷酸/环鸟苷酸(cAMP/cGMP)升高,由此推断此法可用于制备肾阴虚模型。

病证结合模型由中医病证结合诊疗模式发展而来,是中医证候模型的研究趋势。陈主初^[19]建立高血压肾阴虚模型,采用结扎实验动物一侧肾动脉,通过条件反射造成神经性肾性高血压。其理论依据为高血压病患者一般表现为阴虚内热,滋阴药治疗有效,而温肾药则病情加重。S180肉瘤肾阴虚模型的建立,为从肾阴虚论治肿瘤提供了研究模型。该法是将S180瘤种制成细胞悬液,接种于动物皮下建立而成^[20]。肾阴虚病证结合动物模型是根据中西医理论联合建立的,如采用去势法联合甲状腺素给药建立大鼠围绝经期综合征肾阴虚证模型^[21]。

2 肾阴虚证临床及动物实验研究进展

2.1 肾阴虚证与植物神经 肾阴虚证临床多见五心烦热、口燥咽干、便秘、舌红、脉细数等,与交感神经兴奋表现相似^[22]。研究发现,肾阳虚患者对冷加压试验可无反应,或呈双向反应,甚或为倒错反应,提示交感神经兴奋性减弱。而阴虚患者冷加压反应比正常人明显增强,表现出交感神经活动亢进^[23]。张云如等^[24]对老年人交感神经机能的研究发现,肾阴虚组老年人血浆去甲肾上腺素、多巴胺水平、血小板单胺氧化酶活性水平均高于肾阳虚组老年人和健康青年人,提示肾阴虚组交感神经功能偏亢。田鄂华等^[25]通过对肝肾阴虚患者交感和副交感神经功能的研究,认为血清单胺氧化酶和全血乙酰胆碱酯酶可作为反映肾阴虚的客观指标。

2.2 肾阴虚证与神经内分泌系统 ①肾阴虚证与下丘脑单胺类神经递质。随着神经内分泌学研究的不断深入,研究者已经认识到中枢儿茶酚胺与糖皮质激素共同参与HPA轴的调节,且此观点日益受到重视^[26]。在生理状态下中枢单胺类递质对促性腺激素释放激素脉冲式分泌起重要调节作用。去甲肾上腺素系统参与了促甲状腺激素分泌的调节,说明中枢单胺类递质与内分泌的调节关系密切。张颖等^[27]对不规则动情周期大鼠给予甲状腺素和腺嘌呤,建立肾阴虚型和肾阳虚型围绝经期综合征。结果发现围绝经期肾阴虚大鼠下丘脑去甲肾上腺素、五羟色胺略有增加,而多巴胺含量明显增加。百合知母汤能调节中枢神经递质水平,从而改善下丘脑的功能,缓解肾阴虚症状,但对肾阳虚大鼠无显著作用。金培志等^[28]研究发现,肝肾阴虚模型大鼠下丘脑去甲肾上腺素、多巴胺明显上升,五羟色胺明显下降。②肾阴虚证与下丘脑-垂体-靶腺轴功能。不同方

法建立的肾阴虚动物模型,下丘脑-垂体-靶腺轴相关的生化指标存在差异。如甲亢型和左旋谷氨酸单钠建立的肾阴虚模型,血浆促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)、血浆促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮(Corticosterone, CORT)升高,反映下丘脑-垂体-靶腺轴功能亢进^[29-30]。但糖皮质激素建立的肾阴虚模型则可出现上述激素水平下降的现象,表明下丘脑-垂体-靶腺轴功能受抑制^[31-32]。肾阴虚证下丘脑-垂体-靶腺轴功能亢进多见于实验研究,而临床研究未见类似报道。研究表明肾阴虚证出现下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱,丘瑞香等^[33]观察发现,男性冠心病肾阴虚患者雌激素(E₂)、E₂/睾酮(Testosterone, T)明显升高,肾阳虚组E₂明显降低,此结果与相关男性肾阴虚证疾病的临床报道一致^[34-35]。陈胜辉等^[36]对肾阴虚男性不育症的观察发现,患者血清E₂含量下降。对肾阴虚型围绝经期综合征患者的观察也证实,由于妇女更年期卵巢功能下降,E₂分泌减少^[37]。一般认为,血浆cAMP或cAMP/cGMP比值升高为阴虚证共有规律,而E₂/T比值升高则定位为肾虚。动物实验经常以cAMP或cAMP/cGMP比值作为肾阴虚证模型建立的评判标准。但也有相关文献的报道有差异^[38-41],如血清三碘甲状腺素(Triiodothyronin, T₃)、甲状腺素(Thyroxine, T₄)、促甲状腺(Thyroid-stimulating hormon, TSH)水平有上升、下降和不变的结果。刘晓燕等^[42]认为肾阴虚证下丘脑-垂体-甲状腺轴的紊乱不具有特征性。但实验研究认为肾阴虚存在下丘脑-垂体-甲状腺轴功能亢进,血清T₃、T₄水平升高^[10-11],这可能是由动物模型病理的典型性和阴虚证病理特征不典型性决定的。③肾阴虚证与褪黑素(Melatonin, MT)。中医“肾应冬”的生理机制研究认为,下丘脑-垂体-睾丸轴功能的季节性变化,使冬季“肾”的封藏功能增强。生殖机能减弱是由对光敏感的松果体MT介导^[43],表明MT与中医“肾”密切相关。王剑等^[44]采用连续光照引起大鼠性成熟前期MT分泌不足,观察发现连续光照刺激的大鼠MT分泌下降,而血清T、E和NE含量较正常组显著升高。经滋阴清火方治疗可使其部分恢复,反证了MT分泌不足可引发肾阴虚火旺的证候。

2.3 肾阴虚证与免疫功能研究 全建峰等^[45]对慢性肾炎和糖尿病患者的研究发现,肾阴虚证患者血清免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)水平升高,免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)升高不明显。治疗后补体C3显著升高,补体C4升高但无显著性差异,认为补体C3可作为肾阴虚诊断的客观指标。李永伟等^[46]观察了原发性肾病综合征患者血清白介素-6(Interleukin 6, IL-6)和IgG水平,发现肝肾阴虚、湿热留恋的患者血清IL-6和IgG水平均显著高于其它组。王秀荣等^[47]对糖皮质激素型肾阴虚小鼠免疫功能进行研究,结果肾阴虚小鼠体液免疫降低,巨噬细胞吞噬能力和T细胞的增殖能力均受到抑制,六味地黄丸能够改善肾阴虚免疫功能的降低。朱萱萱等^[48]观察补肾活

血方对氢化可的松型肾阴虚小鼠免疫功能的影响,发现肾阴虚小鼠吞噬碳粒系数、迟发型过敏反应、溶血素抗体生成及T淋巴细胞染色率均显著下降,补肾活血方可改善模型小鼠的免疫功能。由此可见,免疫功能的相关指标可作为肾阴虚诊断的量化指标。

2.4 肾阴虚证蛋白质组学、代谢组学研究 卢德赵等^[49]对肝肾阴虚型甲亢和脾肾阳虚型甲减患者血清蛋白质进行分析,发现肝肾阴虚型甲亢患者血清胰岛素样生长因子-2(Insulin-like Growth Factor 2, IGF-2)表达升高,脾肾阳虚型甲减患者血清IGF-2表达降低。说明血清IGF-2有成为中医辨证肝肾阴虚和脾肾阳虚血清标志物的可能性。沃兴德等^[7]对甲亢型肾阴虚大鼠肝线粒体蛋白质的研究发现,肾阴虚大鼠存在免疫炎症细胞因子紊乱和细胞凋亡抑制。提示肾阴虚证的发病机理与炎症细胞因子紊乱和细胞凋亡抑制有关。李俊丽等^[50]采用老年小鼠作为肾阴虚模型,对小鼠的组织进行蛋白质组学研究。找出了左归丸调节纠正的22个蛋白质点,并认为其中热休克蛋白70的变化与阴虚理论机理吻合。热休克蛋白可提高细胞的“应激耐受”能力,帮助变性、不可溶的凝聚蛋白恢复天然构象,其异常表达可能与肾阴虚状态下机体出现的应激反应有关。孙永宁等^[51]对糖尿病肾阴虚证模型大鼠尿液进行代谢组学研究。结果发现大鼠尿液甘氨酸、琥珀酸含量显著升高,十六烷酸和胆固醇含量显著降低。说明肾阴虚存在显著的代谢组学变化,其中某些成分可成为肾阴虚造模成败的标志性指标。

2.5 肾阴虚证基因研究 对中医证候的基因研究是近年肾本质研究的热点。常见病、多发病都是内在基因和外在环境相互作用的结果,这与中医以证候概括发病过程的认识方法颇为相似。目前,常采用病证结合的方法,分析基因与疾病和证候的关系。从肾阴虚证不同疾病的基因谱中,寻找证候共性基因是肾阴虚证基因研究的方法之一。李玉萍等^[52]采用抑制性消减杂交技术,筛选出慢性肾炎肾阴虚证患者的差异cDNA片段,再经PCR方法快速筛选出阳性重组质粒,从而成功地构建了CGN肾阴虚证的cDNA消减文库。赵晓山等^[53]应用RNA微量扩增、基因克隆技术,分别构建糖尿病、慢性肾炎、狼疮性肾炎等疾病肾阴虚证的cDNA消减子文库。再进一步筛选上述子文库中的相同部分,然后将PCR产物与U载体连接,最终构建了肾阴虚证的共同文库。魏敏等^[54]采用基因芯片技术,对IgA肾病肾阴虚患者和亚健康肾阳虚患者进行基因表达研究。结果显示肾阴虚和肾阳虚组与健康人比较,有9条共同的差异表达基因,这些基因主要涉及免疫功能、细胞周期、骨骼发育、DNA修复和蛋白质合成等。

2.6 肾阴虚证其他方面研究 关于能量代谢的研究认为肾阴虚表现为代谢加速、产热增加^[22]。在微量元素方面,近年来报道不完全一致。例如,朱秀英等^[55]报道肾阴虚患者血清Zn、Cu含量升高。但英锡相等^[56]研究表明,慢性肾炎肾阴虚患者血清微量元素Zn、Fe、Cu明显低于正常值,Mn高于正常值。

3 结语

可见,肾阴虚证虽在内分泌、免疫功能方面出现紊乱,但不具有特征性的病理变化。陈小野^[9]认为阴虚证病理的不典型性,使其模型复制出现差异性,导致阴虚证模型的复制也难于阳虚证。解决此题关键在于正确理解阴虚证病理的不典型性。阴虚证病理的不典型性,使阴虚和阳虚模型之间出现不对称性,但目前肾阴虚模型的建立和评价指标与肾阳虚模型基本对称。例如,研究证实肾阳虚存在HPA、HPT轴功能抑制,从而以HPA、HPT轴功能亢进作为评价肾阴虚模型的指标。笔者前期研究发现六味地黄丸可以上调肾阴虚大鼠肾脏水通道蛋白2和4的表达,而金匱肾气丸同样有此效果,2组无显著性差异。但中医认为六味地黄丸治疗肾阴虚,金匱肾气丸治疗肾阳虚;甚至推测肾气丸可以加重肾阴虚的症状。但实验结果难以用中医理论解释,即理论和实验出现显著的不对称性。鉴于此,病证结合模型对肾阴虚证研究的重要性就更为突出。

随着实验技术的发展,对“证”本质研究有了新的突破。基因组学、蛋白质组学和代谢组学的发展,不断丰富和发展了“证”的内涵。目前肾阴虚证在多方面已取得较好的研究成果,如“肾应冬”“肾主骨”“肾主生殖”。但仍有不足,如对“肾主水”的科学内涵研究尚少。随着研究深入和科学技术的发展,相信医药工作者对肾阴虚证的本质会有更全面的认识。

[参考文献]

- [1] 樊蔚虹,岳广欣,李素香,等.长期激怒致肝肾阴虚证动物模型研制[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(9):67-69.
- [2] 张涓,刘邦民,苏永梅.养阴通络方对脑缺血大鼠神经细胞凋亡及GSK-3 β 、Caspase-3表达的影响[J].华西药理学杂志,2011,26(6):607-608.
- [3] 许小强,黄敬耀,赵涛,等.二精丸总多糖抗长期应激大鼠学习记忆障碍的作用机制[J].江西中医学院学报,2007,19(4):55-57.
- [4] 潘琳娜,肖百全,黄敬耀,等.二精丸有效部位对肾阴虚模型记忆障碍影响及其机制的实验研究[J].现代中医药,2007,27(6):1-4.
- [5] 陈晓阳,陈容,李晟,等.肾阴虚抑郁症大鼠模型的建立及评价[J].湖南中医药大学学报,2007,27(5):28-31.
- [6] 王剑.从多个阴虚病变模型研究阴虚证机理[D].广州:广州中医药大学,2006.
- [7] 沃兴德,丁惠登,卢德赵,等.甲亢型肾阴虚大鼠肝线粒体蛋白质组的研究[J].中华中医药学刊,2009,27(12):2469-2472.
- [8] Wang P, Sun H, Lv H, et al. Thyroxine and reserpine-induced changes in metabolic profiles of rat urine and the therapeutic effect of Liu Wei Di Huang Wan detected by U-PLC-HDMS[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 53: 631.
- [9] 陈小野.实用中医证候动物模型学[M].北京:中国协和医科大学联合出版社,1993,29-100.
- [10] 梁汝圣,徐宗佩.大鼠肾阴虚模型建立方法[J].吉林中医药,2008,28(9):685-687.
- [11] 黄江荣,李祥华,张家均,等.六味地黄丸对甲状腺功能亢进肾阴虚型小鼠基础代谢的影响[J].中药药理与临床,2011,27(5):1-3.
- [12] 许小强,黄敬耀,罗荣,等.二精丸有效部位对肾阴虚模型大鼠学习记忆障碍的影响及其分子机制[J].中草药,2007,38(4):564-569.
- [13] 孙敬方.动物实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002,490.
- [14] 邢玉瑞.中医方法全书[M].西安:陕西科学技术出版社,1997,947.
- [15] 段晓红,黄建华,孙伟,等.糖皮质激素肾阴虚模型相应激素受体的表达及滋肾阴方的干预研究[J].中华中医药学刊,2012,30(9):2116-2119.
- [16] 张弢,姚凝,王昕,等.甘肃产华中五味子对实验性肾阴虚型雌性小鼠卵巢组织超氧化物歧化酶、活性氧的影响[J].中国中医药信息杂志,2006,13(2):37-41.
- [17] 蔡定芳,陈晓红,刘彦芳,等.探讨阴中求阳与阳中求阴对谷氨酸单钠大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(7):415-417.
- [18] 施旭光,叶木荣,赖平,等.滋肾宁神胶囊对肾上腺皮质激素加夹尾激怒致肝肾阴虚模型大鼠的作用[J].陕西中医学院学报,2010,33(6):72-73.
- [19] 陈主初.动物实验学[M].长沙:湖南科技出版社,2001:163.
- [20] 吕玉萍,张健,王冬梅,等.知柏地黄丸对S180荷瘤小鼠抑瘤作用的实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(11):226-227.
- [21] 王华富,许惠琴,陈敏敏,等.百合知母汤不同配比对去势围绝经期综合征肾阴虚证大鼠子宫系数及血清性激素的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(4):531-533.
- [22] 魏汉林,向楠,巴元明,等.中医肾病学[M].北京:中国医药科技出版社,2002:7.
- [23] 陈士奎.中西医结合医学导论[M].北京:中国中医药出版社,2004:129.
- [24] 张云如,吴钟璇,华瑞成,等.老年肾虚证与交感神经机能关系的探讨[J].中医杂志,1994,35(3):169-171.
- [25] 田鄂华,滨成玉,王丽君,等.肝肾阴虚证某些客观指标的初步观察[J].中西医结合杂志,1990,10(5):317.
- [26] 刘彦芳,蔡定芳,陈晓红,等.左归丸对左旋谷氨酸单钠

- 大鼠下丘脑单胺类递质含量及体重增长的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(11): 673-675.
- [27] 张颖, 赵腾斐, 高钦, 等. 百合知母汤对围绝经期肾虚证大鼠体征及下丘脑单胺类神经递质的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(3): 184-186.
- [28] 金培志, 岳广欣. 肝肾阴虚证大鼠下丘脑单胺类神经递质的变化及中药对其调节作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(9): 768-769.
- [29] 王德秀, 胡旭光, 臧建伟, 等. 六味地黄汤生物制剂对肾阴虚小鼠 HPA 轴的调节作用研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(3): 374-375.
- [30] 崔瑛, 颜正华, 侯士良, 等. 熟地黄对毁损下丘脑弓状核大鼠学习记忆及下丘脑-垂体-肾上腺-海马轴的影响[J]. 中药材, 2004, 27(8): 589-591.
- [31] 史正刚, 潘墨墨, 张士卿, 等. 知柏地黄丸对肾上腺皮质激素型肾阴虚幼龄大鼠血浆 CORT、ACTH、CRH 及肾上腺指数和组织学结构的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(3): 167-170.
- [32] 李思迪, 蒋宁, 周文霞, 等. 六味地黄汤及其不同组分对醋酸可的松致肾阴虚小鼠神经内分泌免疫网络的影响[C]//中国药理学会. 第十一届全国中药药理学术大会论文集, 咸阳: [出版者不详], 2010: 1-2.
- [33] 丘瑞香, 吴国珍, 金明华, 等. 性激素对肾虚患者阴阳平衡的调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(3): 46-47.
- [34] 殷湘宁, 朱海达, 梁晔辉, 等. 男性原发性骨质疏松肾虚与性激素变化的关系[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(2): 172.
- [35] 张春和, 李焱风, 陈天波, 等. 男性更年期综合征中医证型与性激素水平相关性研究[J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(1): 42-45.
- [36] 陈胜辉, 姚文亮. 男性不育的中医证型与血清性激素的相关性研究[J]. 实用中西医结合临床, 2008, 8(3): 1-2.
- [37] 彭炎, 张亚大. 肾虚与性激素研究现状[J]. 黑龙江中医药, 2003, 6: 50-52.
- [38] 石刚, 袁慧萍, 徐英, 等. 慢性支气管炎肾阳虚、肾阴虚患者甲状腺轴功能的对比研究[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(3): 160-162.
- [39] 蓝健姿, 严晓华, 邱志洁. 168例肾虚型慢性肾脏病与甲状腺素含量关系的探讨[J]. 福建中医药, 2009, 40(5): 33-34.
- [40] 李晓玲, 周亚云. 肾虚型恶性肿瘤患者甲状腺功能观察[J]. 贵阳中医学院学报, 1996, 18(3): 30-31.
- [41] 赵进明, 孙晓燕, 王红梅, 等. 慢性肾功能衰竭中医证型与甲状腺功能关系的研究[J]. 江苏中医药, 2008, 40(5): 71-72.
- [42] 刘晓燕, 申维玺, 祁岩超, 等. 阴虚证本质研究的现状和进展[J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2005, 11(6): 537-539.
- [43] 李立希. 中医医学科学理论研究[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2008: 67.
- [44] 王剑, 陈群, 张薇, 等. 性成熟前期褪黑素分泌不足与肾阴虚证的关系研究[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(5): 410-412.
- [45] 全建峰, 吴晓康, 孙晓红. 肾阴虚证患者的血清免疫球蛋白 G、A、M 及补体 C3、C4 相关性研究[J]. 现代中医药, 2004, 5: 53-54.
- [46] 李永伟, 李俊彪, 杨宏志, 等. 原发性肾病综合征患者血清 IL-6、IgG 水平与中医分型的相关性[J]. 中国医药信息杂志, 2001, 8(6): 47-48.
- [47] 王秀荣, 张永红, 王秀英, 等. 六味地黄汤对糖皮质激素肾阴虚模型免疫功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2005, 46(6): 251-252.
- [48] 朱萱萱, 丁杨, 倪文澎, 等. 补肾活血方对肾阴虚小鼠免疫功能的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 297-298.
- [49] 卢德赵, 宋俊玲, 王萍儿, 等. 肝肾阴虚型甲亢和脾肾阳虚型甲减患者血清蛋白质组的比较分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(1): 23-26.
- [50] 李俊丽, 李涓, 刘铭福, 等. 右归饮对老年肾虚证小鼠影响的蛋白质组学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 109-114.
- [51] 孙永宁, 刘忠, 冯雯, 等. 糖尿病肾阴虚证模型大鼠尿液的代谢组学研究[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(2): 69-71.
- [52] 李玉萍, 罗仁, 赵晓山, 等. 慢性肾炎肾阴虚证 cDNA 消减文库的构建[J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(1): 57-60.
- [53] 赵晓山, 罗仁, 张曦倩, 等. 肾阴虚证 cDNA 文库的构建[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(3): 285-290.
- [54] 魏敏, 孙晓敏, 黄平, 等. IgA 肾病肾阴虚证 cDNA 文库的构建[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(4): 362-365.
- [55] 朱秀英, 何树庄, 钟智慧, 等. 六味地黄冲剂与丸、汤剂对肾阴虚患者血浆中 cAMP、E、T、Zn、Cu 含量的影响[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(8): 503-504.
- [56] 英锡相, 赵友林, 何学红, 等. 慢性肾炎患者肝肾阴虚证与血清中微量元素关系研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(12): 42-43.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)