

# 扶阳罐配合跑台运动对肾虚矮小症雄性大鼠生长发育相关因子的影响

## Study on Change of Growth and Development Related Factors of Supporting - yang Cupping and Sport Syndrome in Male Dwarf Rats with Kidney Deficiency

刘建忠<sup>1</sup>, 王丽君<sup>2</sup>, 林连美<sup>3</sup>, 姜楠<sup>3</sup>, 龚晓薇<sup>2</sup>

(1. 湖北省中医院儿科, 湖北 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430061; 3. 湖北省中医院动物实验室, 湖北 武汉 430061)

基金项目: 湖北省卫生厅基金项目(项目编号: 2013Z - Y34)。

**摘要:**目的 从 IGF-1、GH 等生长发育相关因子水平变化观察扶阳罐和运动对雄性大鼠肾虚矮小症的作用机制。方法 取烟熏孕鼠分娩雄性大鼠 30 只, 予房劳和惊恐造成肾虚矮小症模型, 将 30 只大鼠随机分为模型组、模型 + 扶阳罐运动组(简称治疗组)、模型 + 右归丸组(简称对照组), 每组 10 只, 另取 10 只正常雄性大鼠为正常组。造模和干预同时进行。结果 在身长、睾丸脏器指数、成骨细胞数、股骨长度、骨小梁厚度、血浆 T、血浆 IGF-1 方面: 模型组与正常组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 治疗组和对照组与模型组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 提示治疗组和对照组能更好增加身长、成骨细胞数目、骨小梁厚度, 提高睾丸脏器系数。在血浆 T、血浆 IGF-1 方面: 模型组与正常组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 治疗组和对照组与模型组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 提示治疗组和对照组可以提高肾虚矮小症大鼠血浆 T、血浆 IGF-1 水平。在血浆 GH 方面: 各组比较, 无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 提示矮小症大鼠可能并不缺乏 GH。结论 扶阳罐和运动综合方案可以改善和促进肾虚矮小症雄性大鼠的生长发育, 其功效与提高 IGF-1 有关。

**关键词:** 矮小症; 肾虚; 扶阳罐, 运动; IGF-1; 右归丸; 大鼠; 实验研究

中图分类号: R242

文献标识码: A

文章编号 1000 - 0704(2016) 03 - 0014 - 04

目前中华医学会关于矮小症定义是指<sup>[1]</sup>: 在相似生活环境下, 同种族同性别和年龄的个体身高低于正

端骨痂量不多有关。

综上所述, 儿童股骨干骨折, 闭合复位后以弹性髓内钉插入内固定有较大的优势, 而面对高能量骨折(特别是多发伤的病例) 外固定支架则是更好的选择。

### 参考文献:

- [1] 范青, 陈珽, 张菁. 外固定支架治疗儿童股骨干骨折中的应用[J]. 上海医学, 2007, 30(5): 373 - 374.
- [2] 吴连国, 史晓林, 童培建, 等. 弹性髓内钉治疗儿童股骨干骨折[J]. 中国骨伤, 2009, 22(4): 261 - 262.
- [3] 姬中毅, 叶俊强, 何汉京. 儿童骨折的微创治疗[J]. 中国

骨伤, 2006, 19(10): 583 - 584.

- [4] 郑功胜, 许详明, 周一飞, 等. 弹性髓内钉治疗儿童股骨转子下骨折[J]. 浙江创伤外科, 2010, 15(4): 511 - 512.
- [5] Sink EL, Gralle J, Repine M. Complations of pediatric femur fractures treated with titanium elastic: a comparion of fracture types[J]. J Pediatr Orthop, 2005, 25(5): 577 - 580.
- [6] EL Hayek T, Daher AA Meouchy w, et al. External fixators in the treatment of fractures in children[J]. J Pediatr Orthop B, 2004, 13(2): 103 - 109.

(收稿日期: 2015 - 10 - 22)

常人群平均身高 2 个标准差者( - 2SD), 或低于第 3 百分位数( - 1.88SD) 者。近年来, 矮小症的发病率不断增高, 据报道<sup>[2]</sup>, 全国矮身材发生率男生为 4.87%, 女生为 4.19%, 其中武汉地区的矮小症发生率高达 3.25%。身材矮小给儿童、社会带来很多问题<sup>[3]</sup>, 如心理上具有内向、情绪不稳的个性特征, 出现社交退缩现象等, 关系到民族素质的提高, 已引起了社会各界的关注<sup>[4]</sup>。现代医学对矮小症的治疗, 不管生长激素缺乏与否, 重组人生长激素仍是最主要的手段<sup>[5]</sup>, 但价格极其昂贵, 操作不便, 且还存在很大的安全隐患<sup>[6]</sup>, 极大地限制了 rHGH 的应用。本研究运用扶阳罐配合跑台运动的综合治疗方案对肾虚矮小症雄鼠进行干预, 探索其可行性, 并观察其对 IGF-1 以及性激素和生长激素等与生长发育相关指标的影响, 为临床优化矮小症的中医防治方案提供理论依据, 现将实验方法及结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

选 Wistar 孕大鼠 24 只, 体质量( 200 ± 20) g, 购自湖北省疾病预防控制中心。动物许可证号: SCXK(鄂) 2008-0005。

### 1.2 药物及试剂

右归丸: 熟地 24g, 山药 12g, 山茱萸 9g, 枸杞 12g, 鹿角胶 12g, 菟丝子 12g, 杜仲 12g, 当归 9g, 肉桂 12g, 制附子 18g。上药常规水煎制浓度含生药 1.196g/mL<sup>[6]</sup>。药物由我院中药房制剂室煎煮提供。

生长激素(GH)(批号: AK0015MAR17002)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)(批号: AK0015MAR17003), 均购自南京建成生物工程研究所, 试剂为配套试剂, 检测方法为酶联免疫测定法。

### 1.3 仪器

低温离心机(由北京医用离心机厂生产, 型号为: LG10-3A), 低温冰箱(由 SANYO ULTRA LOW 生产, 型号为: MDF-192), 上海徕卡微循环显微镜、电子分析天平、游标卡尺、恒温水浴箱等(均由湖北中医药大学药物研究中心提供), 扶阳罐(购自株洲扶阳医疗器械有限公司, 产品标准号: YZB/湘 0010-2013(扶阳罐)), 动物跑台(由中国杭州段氏制造, 型号: dspt-202)。

### 1.4 方法

1.4.1 动物分组: 孕鼠随机分为 I、II 两组, 其中 I 组

孕鼠不烟薰, II 组孕鼠烟薰。I 组孕鼠孕期正常喂养, 分娩后随机抽取 10 只雄鼠为正常对照组(简称“正常组”)。II 组孕鼠从怀孕第 2 天给予被动吸烟至分娩, 分娩后取 30 只雄性仔鼠, 随机分为模型组(肾虚矮小症组)、对照组(肾虚矮小症+对照组)、治疗组(肾虚矮小症+扶阳罐推拿综合方案组), 每组各 10 只, 均按肾精亏虚法继续造模; 治疗组在造模的同时予扶阳罐和跑台运动处理, 对照组在造模的同时予右归丸灌胃处理, 正常对照组不做任何处理。

1.4.2 肾虚矮小症模型制备<sup>[7]</sup>: 实验步骤: 先制备矮小症模型, 然后在此基础上制备肾精亏虚型模型。(1) 矮小症模型: 根据宫内发育迟缓(IUGR)造模法, 与矮小症定义一致, 其身长低于两个标准差<sup>[8]</sup>: 孕鼠从妊娠第 2 天开始, 每日早上 8 点、晚上 9 点将孕鼠放入封闭的木板, 120min 后取出孕鼠。模拟出孕鼠可能接触的被动吸烟烟雾浓度 8g/m<sup>3</sup>(每支香烟自燃后约有 1g 烟草物质形成侧流烟雾)。每天被动吸烟 2 次。(2) 肾精亏虚型模型: 孕鼠按矮小症造模法烟熏至分娩, 然后喂养 2 个月至性成熟后给予房劳与惊恐伤肾 21d。根据参考文献, 性成熟后每天每只雄鼠按照 1:2 的比例与动情期雌鼠合笼, 每天晚上 20:00 投入动情期雌鼠, 至次日上午 8:00 取出, 晚上 20:00 再投入另一批动情期雌鼠, 至次日上午 8:00 取出, 如此反复, 让其房劳伤肾; 上午取出老鼠后再将其捆绑在老鼠固定架上, 用钝性剪力扎其四肢及尾巴 10min 使其惊恐, 连续 21d, 制造肾精亏虚模型。

1.4.3 干预方法:(1) 扶阳罐: 采用模拟人体经穴法结合比较解剖学进行大鼠穴位定位。预热后由长强穴沿督脉向上至大椎穴游走, 再由大椎穴往左沿膀胱经第一、二侧线向下至长强穴水平, 转至长强穴沿督脉向上至大椎, 由大椎穴往右沿膀胱经第一、二侧线向下至长强穴水平。如此为 1 遍, 往复 5 遍。同时使用扶阳罐温灸相关穴位: 关元穴、气海穴、足三里为一组, 肾俞、涌泉为另一组, 交替使用, 每次 10min, 1 次/d, 连续 21d。跑台运动: 所有大鼠均自由饮食、饮水, 自然光照。实验开始前: 所有大鼠做适应性运动 2d, 在 2min 内跑速从 0 米增加到 30m/min, 保持 3min。跑台坡度为 0 度。目的: 适应跑台及即将达到的运动负荷。其后每天进行中强度训练, 跑速 20-25m/min, 训练时间 30-40min, 连续 21d。(2) 右归丸灌胃: 1 次/d, 连续 21d。

### 1.5 统计学方法

所有计量资料的数据均以均数  $\pm$  标准 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间采用 SPSS 17.0 软件处理数据, 比较采用单因素方差分析, 所有数据输入计算机。

## 2 结果

### 2.1 扶阳罐配合跑台运动对大鼠成骨细胞、身长、股骨长、骨小梁厚度的影响

(1) 身长: 模型组与正常组、治疗组、对照组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); (2) 成骨细胞数: 模型组

与正常组、治疗组、对照组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); (3) 股骨长度: 模型组、对照组和治疗组小于正常组, 其中对照组和治疗组大于模型组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); (4) 骨小梁厚度: 模型组与正常组、治疗组、对照组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。结论: 模型组身长低于正常组平均值两个标准差, 提示矮小造模成功<sup>[8]</sup>。治疗组和对照组能更好增加身长、成骨细胞数目、骨小梁厚度。结果见表 1。

表 1 扶阳罐结合跑台运动对雄性大鼠成骨细胞、身长、股骨长、骨小梁厚度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	身长 (cm)		成骨细胞 (个/400 倍)	股骨长度 (mm)	骨小梁厚度 ( $\mu\text{m}/100$ 倍)
		分组时	处死前			
正常组	10	12.52 $\pm$ 0.09*	20.28 $\pm$ 0.34*	47.00 $\pm$ 3.00*	33.02 $\pm$ 0.58*	92.98 $\pm$ 4.28*
模型组	10	10.33 $\pm$ 0.14	17.42 $\pm$ 0.55	28.00 $\pm$ 5.00	29.79 $\pm$ 0.98	81.59 $\pm$ 4.35
对照组	10	10.2 $\pm$ 0.17*	18.73 $\pm$ 0.68*	42.00 $\pm$ 2.00*	31.63 $\pm$ 0.70*	88.69 $\pm$ 3.93*
治疗组	10	10.87 $\pm$ 0.97*	19.96 $\pm$ 0.35*	43.00 $\pm$ 3.00*	31.66 $\pm$ 0.41*	87.76 $\pm$ 3.34*

与模型组比较, \*  $P < 0.05$ 。

### 2.2 扶阳罐配合跑台运动对大鼠睾丸脏器系数、血浆 IGF-1、T、GH 的影响

(1) 睾丸脏器指数: 模型组与对照组、治疗组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 对照组和治疗组与正常组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); (2) 血浆 T: 模型组与正常组、对照组、治疗组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); (3) 血浆 IGF-1: 模型组与正常组、治疗组、

对照组比较, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); (4) 血浆 GH: 各组比较, 无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。结论: 模型组睾丸脏器系数、T 低于正常组, 提示肾虚<sup>[8]</sup>, 而且治疗组和对照组能更好的提高睾丸脏器系数、血浆 T、血浆 IGF-1 水平, 各组 GH 水平无显著性差异, 提示矮小症大鼠可能并不缺乏 GH。见表 2。

表 2 扶阳罐配合跑台运动对大鼠血浆睾丸酮、GH、IGF-1、睾丸脏器系数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	睾丸脏器系数 (%)	血浆 T (ng/dL)	血浆 GH (ng/mL)	血浆 IGF-1 (ng/mL)
正常组	10	11.89 $\pm$ 0.36	216.65 $\pm$ 31.67*	0.2500 $\pm$ 0.0486	76.29 $\pm$ 7.91*
模型组	10	9.977 $\pm$ 0.42	146.44 $\pm$ 14.2	0.2061 $\pm$ 0.0326	53.40 $\pm$ 6.11
对照组	10	11.10 $\pm$ 0.92* $\Delta$	181.21 $\pm$ 19.97*	0.2497 $\pm$ 0.1071	63.81 $\pm$ 6.39*
治疗组	10	10.59 $\pm$ 0.50* $\Delta$	167.81 $\pm$ 9.36*	0.2615 $\pm$ 0.0829	65.20 $\pm$ 4.27*

与模型组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与正常组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

## 3 讨论

儿童生长发育受遗传因素、神经调节、激素调节、生长因子调节、营养及环境等多因素的影响<sup>[9]</sup>。而激素是人体生命活动及生长发育的重要调节物质。GH 是最主要的生长调节素, 主要作用是刺激骨、软骨细胞的生长和分化, 与多种细胞生长因子尤其是 IGF-1 之间存在相互影响。本研究中各组血浆 GH 水平无差异, 无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 这与流行病学调查结果“矮小症患者常伴有睾丸酮水平低下”而生长激素并不缺乏<sup>[10-11]</sup>一致。况且 GH 的分泌是呈脉冲式的, 在白天血清 GH 的浓度是很低的, 测定基础状态下的 GH 水平

不能反映垂体 GH 的储备功能<sup>[12]</sup>。但是本研究发现各组血浆 IGF-1 比较, 模型组小于正常组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组和对照组能更好的提高血浆 IGF-1 水平, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明扶阳罐结合运动能提高血浆 IGF-1 水平, 目前 IGF-1 被认为是反映 GH/IGF-1 轴状态的更有力指标, 因为与 GH 相比更稳定<sup>[13]</sup>。

中医学认为, 肾藏精主骨, 与生长发育密切相关, 故本研究中肾虚矮小症模型组睾丸酮水平、睾丸酮脏器指数、骨小梁厚度、成骨细胞计数低下。肾精亏虚, 骨失所养, 生长发育必然受之影响, 扶阳罐以“温刮温

灸亚健康调理技术”为核心,将“温刮、温灸、推拿、热疗、磁疗、拔罐、远红外”七合一,能温经散寒、行经通络,消瘀散结、扶阳固脱,升阳举陷、防病保健,促进新陈代谢,加速血液循环,增强组织活力,提高免疫力。扶阳罐温灸关元穴、气海穴、足三里等强身保健要穴,配合肾俞、涌泉温补肾精以培元固本,鼓舞气血生长。虽然身高受遗传、营养、运动和环境等因素影响,但对于内分泌功能正常的身材偏矮的儿童,缺乏适量的身体锻炼是其成为矮身材的重要原因之一<sup>[14]</sup>。已有研究发现,长期持续性训练会使青年男女的 IGF-1 水平提高<sup>[15]</sup>。Chommanart Thongkittidilo<sup>[16]</sup> 研究胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的影响及 IGF-1 受体 (IGF-1R) mRNA 的表达在猫胚胎组与单独培养,结果证实 IGF-1 的补充提高了猫胚胎发育能力单独培养,也增加 IGF-1R 基因表达水平。

综上所述,扶阳罐配合跑台运动可以改善和促进肾虚矮小症雄性大鼠的生长发育,其功效与提高 IGF-1 有关。这与 Spagnoli 等<sup>[17]</sup> 提出的生长过程由生长激素 (GH)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP) 系统共同调控的学说有关,IGF-1 是人体中最主要的生长介素,GH 主要是通过 IGF-1 来实现其合成代谢作用的。本实验在 GH 没有显著差异的情况下,扶阳罐和运动组提高了 IGF-1 的水平,其对骨骼的生长尤为重要,可通过对软骨作用而促进身高增长<sup>[18]</sup>。它不仅作为内分泌因子存在于血液中,而且还能通过自分泌或旁分泌方式在组织局部发挥作用,促进骨小梁的增厚,成骨细胞计数的增多,从而改善骨骼的生长。加之儿童 (尤其是 0-3 岁婴幼儿) 的肝、肾等器官发育还不健全,口服给药,一般经由肝、肾等器官代谢,与传统的口服药物以及注射生长激素治疗相比,扶阳罐结合运动不仅操作方便、费用低,还能减轻对肝、肾的毒副作用,容易被家长和患儿接受。本研究,为临床优化矮小症的中医防治方案提供了理论依据。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
- [2] 季成叶. 中国矮身材青少年的地域分布及体质健康现状分布 [J]. 中国学校卫生, 1996, 17(1): 7-9.
- [3] 徐璇, 文捷, 李云. 矮小症儿童的心理社会功能研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(1): 104-106.
- [4] 陈祺, 罗燕平. 养阴扶脾法治疗小儿矮小症 [J]. 中医药学报 2010, 38(5): 101-102.
- [5] 郝小红. 不同生长激素发试验对矮小儿童血清 ghrelin 水平的影响 [D]. 徐州: 徐州医学院, 2010.
- [6] 谭克理, 何军锋, 屈娅婷, 等. 艾灸和运动医学防治非 GH 缺乏型肾虚矮小症雄鼠模型骨代谢的机制 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(24): 194-196.
- [7] 何军锋, 屈娅婷, 张熙. 艾灸与运动对肾虚矮小症雄性大鼠性激素异常的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(3): 63-65.
- [8] 屈娅婷, 何军锋, 李路丹. 矮小症肾精亏虚型雄性大鼠病证结合模型的研制 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 341-343.
- [9] 朱玉芳, 潘革. GH-IGF-1 轴与儿童生长发育 [J]. Medical Recapitulate, 2008, 14(3): 321-322.
- [10] 李冬梅, 尹晓飞, 蔡大伟. 补肾健骨滴丸的药效学实验 [J]. 中国药师, 2006(11): 1001-1002.
- [11] 黄海清. 体育运动对儿童身高及骨龄影响的调查 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(12): 1861.
- [12] 李志勇, 李兴华. 左旋多巴精氨酸和运动激发试验对脑垂体 GH 分泌的影响 [J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(5): 338-339.
- [13] 黄文聪. 运动应激对 IGF-I 系统的影响和适应 [J]. 体育科学进展, 2013(1): 1-4.
- [14] 刘振玉. 身体锻炼对矮身材儿童生长激素功能分泌影响的研究 [J]. 天津体育学院学报, 1999, 14(4): 8-10.
- [15] K. P, Ferrari, P. Bernard, et al. Serum levers of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training [J]. Journal of Applied Physiology, 1999, 86(4): 1436-1442.
- [16] Chommanart Thongkittidilo. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances developmental competence of cat embryos cultured singly by modulating the expression of its receptor (IGF-1R) and reducing developmental block [J]. Growth Hormone & IGF Research, 2014, 24(2): 76-82.
- [17] Spagnoli A, Rosenfeld RG. The mechanisms by which growth hormone brings about growth. The relative contributions of growth hormone and insulin-like growth factors [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1996, 25(3): 615-631.
- [18] Laron Z. The essential role of IGF-1: lessons from the long term study and treatment of children and adults with Laron syndrome [J]. Jclin Endocrinol Metab, 1999, 84(12): 4397-4404.

(收稿日期: 2015-09-28)