

组分配伍四逆汤对甲状腺功能减退症大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴动态变化的调节作用

王瑞忠, 叶文冲, 曾桐春, 李国艳, 王 艳, 裴妙荣*

山西中医药大学 中药学院, 山西 晋中 030619

摘要: **目的** 动态观察组分配伍四逆汤对甲减大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响。**方法** ig 0.1%丙基硫氧嘧啶 (PTU) 混悬液法分别造模 6、11、16、20 周, 用左甲状腺素钠片 (9 $\mu\text{g/kg}$) 及组分配伍四逆汤 (生药 9.6 g/kg) 对模型动物治疗 4 周, 酶联免疫吸附法测定大鼠血清三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、甲状腺素 (T_4)、促甲状腺激素 (TSH)、促甲状腺素释放激素 (TRH) 水平的变化。**结果** 甲减程度随着造模时间的延长而加重。造模 6、11、16 周甲减大鼠与对照组比较, 模型组大鼠血清 T_3 、 T_4 、TRH 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), TSH 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 左甲状腺素钠片组及组分配伍四逆汤组大鼠血清中 T_3 、 T_4 、TRH 水平均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), TSH 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。造模 20 周甲减大鼠与对照组比较, 模型组大鼠血清 T_3 、 T_4 、TRH 水平显著降低 ($P < 0.01$), TSH 水平明显升高 ($P < 0.01$), 左甲状腺素钠片组和组分配伍四逆汤组血清 T_3 、 T_4 水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 左甲状腺素钠片组及组分配伍四逆汤组大鼠血清 T_3 、 T_4 无统计学差异, TRH 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), TSH 水平显著降低 ($P < 0.01$)。**结论** 下丘脑-垂体-甲状腺轴在甲减发展过程中整体功能在退化, 组分配伍四逆汤的调节作用是动态变化的, 应在初期及早给予。

关键词: 四逆汤; 组分配伍; 甲减; 下丘脑-垂体-甲状腺轴; 动态变化

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 04- 0552 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.009

Dynamic changes of component compatibility Sini Decoction on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in hypothyroidism rats

WANG Ruizhong, YE Wenchong, ZENG Tongchun, LI Guoyan, WANG Yan, PEI Miaorong

College of Chinese Materia Medica, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: **Objective** To investigate the dynamic changes of component compatibility Sini Decoction on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in hypothyroidism rats. **Methods** The hypothyroidism model of 6, 11, 16, and 20 weeks were established by 0.1% propylthiouracil (PTU) solution. Rat were randomly divided into model group, Sini Decoction group (9.6 g/kg; 4 weeks), and positive control group (Euthyrox 9 $\mu\text{g/kg}$; 4 weeks). ELISA method was used to determine the serum T_3 , T_4 , TSH, and TRH levels. **Results** The degree of hypothyroidism increased with the extension of time. Compared with control group, serum T_3 , T_4 , and TRH levels in model group of 6, 11 and 16 weeks hypothyroidism rats were significantly decreased ($P < 0.05$ or 0.01), while the TSH level was increased ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with model group, serum T_3 , T_4 , and TRH contents were notably increased ($P < 0.05$ or 0.01), and serum TSH content was decreased ($P < 0.05$ or 0.01) in Sini Decoction group and positive control group. Compared with control group, serum T_3 , T_4 , and TRH levels in model group of 20 weeks were significantly decreased ($P < 0.01$) and the TSH level was increased ($P < 0.01$). However, the serum T_3 and T_4 contents of Sini Decoction group and positive control group were markedly decreased ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with model group, there were no statistically significant differences in the serum T_3 and T_4 contents in Sini Decoction group and positive control group, while the TRH contents were notably increased ($P < 0.05$ or 0.01) and TSH level was decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Total function of hypothalamic-pituitary-thyroid axis degenerated in the process of hypothyroidism, and the regulating effect of component compatibility Sini Decoction dynamically changed, which should be given as soon as possible in the early stage.

Key words: Sini Decoction; component compatibility; hypothyroidism; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; dynamic changes

收稿日期: 2017-11-21

基金项目: 国家自然科学基金自助项目 (81373546)

第一作者: 王瑞忠 (1988—), 男, 硕士在读, 研究方向为中医方剂化学研究。Tel: 15735649146 E-mail: wrz379474142@126.com

*通信作者: 裴妙荣, 女, 博士生导师, 研究方向为中医方剂化学研究。Tel: (0351)3179901 E-mail: peimr602@163.com

甲状腺功能减退症(简称甲减),是指由多种原因造成的甲状腺激素合成和分泌减少或组织利用不足导致的全身低代谢综合征。甲减起病缓慢,病程较长,中医学认为,甲减在发展过程中有诸多变化,从脾阳虚发展到心脾两虚,再发展到脾肾阳虚最后发展到肾阳虚衰^[1],是一个动态变化的过程。因此,有必要对甲减发展病程进行动态研究,有助于增加对甲减的变化、发展和转归的认识。目前,对甲减的发展病程动态研究较少,主要集中于选择一个时间点对甲减进行研究^[2-3],而动态研究方法的运用已有较多文献报道^[4-6]。课题组前期研究发现,四逆汤对甲减有确切的治疗作用^[7],本实验在前期研究^[8-9]的基础上通过 ig 给予不同天数的丙硫氧嘧啶片(PTU)混悬液复制甲减模型,研究组分配伍四逆汤对甲减大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的动态影响。

1 材料

1.1 实验动物

192只SPF级SD大鼠,雌雄各半,体质量180~200g,购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(沪)2013-0016。

1.2 药物及主要试剂

附子药材(黑顺片),购自四川省药材市场,经我院裴香萍副教授鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx.的子根的加工品;干姜药材,购自安徽谓博中药股份有限公司,批号170201;甘草药材,购自亳州市京皖中药饮片厂,批号170301。

PTU,上海朝晖药业有限公司,批号1605N01,每片50mg;左甲状腺素钠片(商品名优甲乐,Merck KGaA,批号209100,每片50 μ g);水合氯醛(天津市天力化学试剂有限公司,批号20170508);氯化钠(天津市风船化学试剂科技有限公司,批号20160802);大鼠三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促甲状腺激素(TSH)、促甲状腺素释放激素(TRH)ELISA检测试剂盒,均购自上海研吉生物科技有限公司。

1.3 主要仪器

DNM-9602G自动酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司);HH-6数显恒温水浴锅(金坛市杰瑞尔电器有限公司);DHG-9075A电热恒温鼓吹风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);离心机(型号TG16-W、TD6M,湖南湘立科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备

2.1.1 组分配伍四逆汤的制备 按参考文献^[9]筛选出的最佳比例,称取附子提取物粉末2.4g、干姜水提物粉末8.0g、甘草提取物粉末3.0g和干姜挥发油包合物粉末2.4g置500mL烧杯中,加蒸馏水200mL超声混匀,即得。

2.1.2 PTU混悬液的制备 取10片PTU,共0.5g,研钵研碎,转移至500mL烧杯中,加蒸馏水500mL超声混匀,即得。

2.1.3 左甲状腺素钠片混悬液的制备 取9片左甲状腺素钠片,共0.45mg,研钵研碎,转移至500mL烧杯中,加蒸馏水500mL超声混匀,即得。

2.2 动物分组造模及给药

2.2.1 分组 取192只大鼠随机分为造模6周给药4周组、造模11周给药4周组、造模16周给药4周组及造模20周给药4周组,每组48只大鼠。各组内又随机分为对照组、模型组、左甲状腺素钠片组及组分配伍四逆汤组,每组12只大鼠。

2.2.2 造模及给药 造模6周给药4周组:除对照组外,其余各组ig给予PTU(10mg/kg)造模,对照组ig相同体积的蒸馏水,连续ig15d,可造成甲减模型。从第16天起除对照组外,其余各组隔天igPTU(10mg/kg),对照组ig相同体积的蒸馏水。左甲状腺素钠片组ig左甲状腺素钠片(9 μ g/kg),组分配伍四逆汤组ig组分配伍四逆汤(生药9.6g/kg,剂量根据参考文献^[8-9]及预实验设定),对照组和模型组ig相同体积的蒸馏水,1次/d,连续4周;造模11周给药4周组:除对照组外,其余各组ig给予PTU(10mg/kg)造模,对照组ig相同体积的蒸馏水,连续ig49d;从第50天起同“造模6周给药4周组第15天以后”的操作;造模16周给药4周组:除对照组外,其余各组ig给予PTU(10mg/kg)造模,对照组ig相同体积的蒸馏水,连续ig84d。从第85天起同“造模6周给药4周组第15天以后”的操作;造模20周给药4周组:除对照组外,其余各组ig给予PTU(10mg/kg)造模,对照组ig相同体积的蒸馏水,连续ig112d。从第113天起同“造模6周给药4周组第15天以后”的操作。实验中每周称大鼠体质量1次,根据体质量调整给药剂量。

2.3 样本采集及指标检测

各组治疗结束后,大鼠称质量,10%水合氯醛麻醉,腹主动脉采血,3000r/min离心10min,取

血清,按照 ELISA 试剂盒操作说明测定大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH。

2.4 统计学处理

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 18.0 统计软件处理,采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对 6 周甲减大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH 的影响

如表 1 所示,与对照组比较,模型组大鼠血清 T₃、T₄、TRH 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01),TSH 水平明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,左甲状腺素钠片组及组分配伍四逆汤组大鼠血清中 T₃、T₄、TRH 水平均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01),TSH 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

表 1 组分配伍四逆汤对 6 周甲减大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 1 Effect of component compatibility Sini Decoction on serum T₃, T₄, TSH, and TRH in hypothyroidism rats with 6 – weeks ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量	T ₃ /(ng·mL ⁻¹)	T ₄ /(ng·mL ⁻¹)	TSH/(mU·L ⁻¹)	TRH/(μIU·mL ⁻¹)
对照	—	4.81 ± 0.19	132.99 ± 4.86	10.70 ± 0.70	4.10 ± 0.28
模型	—	4.27 ± 0.33 ^{△△}	120.74 ± 9.72 ^{△△}	11.73 ± 1.34 [△]	3.57 ± 0.34 [△]
左甲状腺素钠片	9 μg·kg ⁻¹	4.72 ± 0.47 ^{**}	131.60 ± 11.34 [*]	10.77 ± 1.03 [*]	4.46 ± 0.39 ^{**}
组分配伍四逆汤	9.6 g·kg ⁻¹	4.61 ± 0.21 [*]	134.01 ± 7.42 ^{**}	10.21 ± 0.67 ^{**}	4.28 ± 0.09 ^{**}

与对照组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表 2 组分配伍四逆汤对 11 周甲减大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 2 Effect of component compatibility Sini Decoction on serum T₃, T₄, TSH, and TRH in hypothyroidism rats with 11 – weeks ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量	T ₃ /(ng·mL ⁻¹)	T ₄ /(ng·mL ⁻¹)	TSH/(mU·L ⁻¹)	TRH/(μIU·mL ⁻¹)
对照	—	4.73 ± 0.73	128.92 ± 13.88	7.75 ± 0.96	4.10 ± 0.26
模型	—	3.76 ± 0.22 ^{△△}	107.54 ± 4.01 ^{△△}	11.86 ± 2.84 ^{△△}	3.27 ± 0.24 ^{△△}
左甲状腺素钠片	9 μg·kg ⁻¹	4.59 ± 0.81 [*]	125.35 ± 14.77 ^{**}	7.87 ± 2.32 ^{**}	3.88 ± 0.35 ^{**}
组分配伍四逆汤	9.6 g·kg ⁻¹	4.38 ± 0.31 [*]	126.44 ± 8.81 ^{**}	7.74 ± 1.76 ^{**}	3.86 ± 0.44 ^{**}

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表 3 组分配伍四逆汤对 16 周甲减大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 3 Effect of component compatibility Sini Decoction on Serum T₃, T₄, TSH, and TRH in hypothyroidism rats with 16 – weeks ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量	T ₃ /(ng·mL ⁻¹)	T ₄ /(ng·mL ⁻¹)	TSH/(mU·L ⁻¹)	TRH/(μIU·mL ⁻¹)
对照	—	4.20 ± 0.32	109.14 ± 4.81	9.58 ± 0.52	3.91 ± 0.39
模型	—	3.43 ± 0.26 ^{△△}	95.82 ± 1.85 ^{△△}	10.49 ± 1.07 [△]	3.13 ± 0.28 ^{△△}
左甲状腺素钠片	9 μg·kg ⁻¹	4.24 ± 0.63 ^{**}	106.95 ± 9.38 ^{**}	9.25 ± 0.95 ^{**}	3.63 ± 0.43 [*]
组分配伍四逆汤	9.6 g·kg ⁻¹	4.25 ± 0.48 ^{**}	104.03 ± 7.88 [*]	9.30 ± 0.73 ^{**}	3.89 ± 0.49 ^{**}

与对照组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.2 对 11 周甲减大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH 的影响

如表 2 所示,与对照组比较,模型组大鼠血清 T₃、T₄、TRH 水平显著降低 ($P < 0.01$),TSH 水平明显升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,左甲状腺素钠片及组分配伍四逆汤组大鼠血清中 T₃、T₄、TRH 水平均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01),TSH 水平显著降低 ($P < 0.01$)。

3.3 对 16 周甲减大鼠血清 T₃、T₄、TSH、TRH 的影响

如表 3 所示,与对照组比较,模型组大鼠血清 T₃、T₄、TRH 水平显著降低 ($P < 0.01$),TSH 水平明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,左甲状腺素钠片组及组分配伍四逆汤组大鼠血清中 T₃、T₄、

TRH 水平均显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), TSH 水平显著降低 ($P<0.01$)。

3.4 对 20 周甲减大鼠血清 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 的影响

与对照组比较, 模型组血清 T_3 、 T_4 、TRH 水平显著降低 ($P<0.01$), TSH 水平明显升高 ($P<$

0.01); 左甲状腺素钠片和组分配伍四逆汤组血清中 T_3 、 T_4 水平均显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 左甲状腺素钠片及组分配伍四逆汤组血清中 T_3 、 T_4 均无统计学差异, TRH 水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), TSH 水平显著降低 ($P<0.01$)。见表 4。

表 4 组分配伍四逆汤对 20 周大鼠血清 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 4 Effect of component compatibility Sini Decoction on serum T_3 , T_4 , TSH, and TRH in hypothyroidism rats with 20 – weeks ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量	T_3 /(ng·mL ⁻¹)	T_4 /(ng·mL ⁻¹)	TSH/(mU·L ⁻¹)	TRH/(μIU·mL ⁻¹)
对照	—	4.21±0.36	135.00±8.78	10.11±0.42	4.52±0.47
模型	—	3.72±0.21 ^{△△}	113.27±6.18 ^{△△}	11.18±0.59 ^{△△}	3.71±0.27 ^{△△}
左甲状腺素钠片	9 μg·kg ⁻¹	3.86±0.18 [△]	115.63±4.55 ^{△△}	9.82±0.41 ^{**}	4.23±0.23 [*]
组分配伍四逆汤	9.6 g·kg ⁻¹	3.79±0.47 [△]	119.35±5.61 ^{△△}	9.47±0.83 ^{**}	4.36±0.57 ^{**}

与对照组比较: ^{△△} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

^{△△} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group

3.5 每周模型组大鼠血清 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 比较

如表 5 所示, 模型组大鼠血清 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 水平随着造模时间的增加而逐渐降低, 表明随着造模时间的增加, 甲减程度越来越严重。与 6 周模型组比较, 11 和 16 周模型组血清 T_3 水平无统计学差异, 20 周模型组大鼠血清 T_3 水平显著降低

($P<0.05$); 11、16 和 20 周模型组血清 T_4 、TRH 水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 16 和 20 周模型组大鼠血清 TSH 水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 与 11 周模型组比较, 16 和 20 周模型组血清 T_3 水平无统计学差异, 20 周模型组血清 T_4 、TRH 水平显著降低 ($P<0.05$), 16 和 20 周模型组血清 TSH 水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01)。

表 5 每周模型组 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 5 Comparison on levels of T_3 , T_4 , TSH and TRH in model of rats in each week ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

模型组	T_3 /(ng·mL ⁻¹)	T_4 /(ng·mL ⁻¹)	TSH/(mU·L ⁻¹)	TRH/(μIU·mL ⁻¹)
6 周	3.78±0.52	112.30±10.58	8.07±0.96	5.15±0.66
11 周	3.69±0.27	98.94±9.75 [△]	7.86±0.92	4.42±0.46 ^{△△}
16 周	3.50±0.50	93.16±8.10 ^{△△}	7.05±0.56 ^{△*}	4.12±0.35 ^{△△}
20 周	3.27±0.39 [△]	87.13±9.63 ^{△△*}	6.42±0.85 ^{△△**}	3.86±0.34 ^{△△*}

与造模 6 周模型组比较: [△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$; 与造模 11 周模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

[△] $P<0.05$ ^{△△} $P<0.01$ vs 6-week model group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs 11-week model group

4 讨论

下丘脑-垂体-甲状腺轴在人体生命活动中起重要作用, 研究表明^[10], 机体内甲状腺激素水平受控于垂体分泌的 TSH, 而 TSH 的分泌又依赖于下丘脑 TRH 的作用, 血液甲状腺激素浓度变化又可反馈调节下丘脑 TRH 和垂体 TSH 的分泌, 从而构成所谓的下丘脑-垂体-甲状腺轴的自动控制环路, 以维持机体内 TRH、TSH 和甲状腺激素三者水平的相对恒定。本实验采用经 ig 给予不同天数的抗甲状腺药物 PTU 抑制甲状腺激素合成, 复制不同病程的甲减

大鼠模型, 并给予组分配伍四逆汤进行干预治疗。通过动态观察 TRH、TSH、 T_3 、 T_4 浓度水平评价甲减大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的变化。

中医学认为甲减属于中医学“虚劳”的范畴, 多为脾肾阳虚, 尤其是肾阳虚衰, 故治疗应以益气健脾、温阳补肾为主^[11]。四逆汤中附子为君, 以辛甘大热荡涤内外寒气, 温补肾阳; 干姜为臣, 回守中阳, 扶护后天, 再使以甘草, 正合辛甘化阳之旨, 切合甲减病机^[8]。本研究采用组分配伍形式的四逆汤, 既继承了传统四逆汤的多成分、多靶点的优点,

又去粗取精且质量可控。通过对各周大鼠血清的测定,组分配伍四逆汤可升高 6、11、16 周甲减大鼠血清 T_3 、 T_4 、TRH 水平,降低 TSH 水平,使甲减大鼠血清 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 水平恢复至正常水平;可升高 20 周甲减大鼠血清的 TRH 水平,并降低 TSH 水平,但不能纠正其 T_3 、 T_4 水平,原因可能为肾虚动物下丘脑-垂体-甲状腺轴的损伤是从下丘脑-垂体-甲状腺逐级依次加重的^[5]。结果表明,组分配伍四逆汤对病程为 16 周内的甲减大鼠有良好的治疗作用,但对病程为 20 周的甲减大鼠的治疗作用不明显。因此组分配伍四逆汤对甲减的治疗应在初期及早给予,随着甲减程度的加重,组分配伍四逆汤的治疗作用将不明显。实验过程中由于 ELISA 试剂盒批与批之间的差异、测定环境和操作过程引入的误差,导致周与周指标之间水平差异较大,无法通过 T_3 、 T_4 、TSH、TRH 水平判定甲减模型是否是随着造模时间的增加而加重,为了避免误差对实验结果的干扰,将各周模型组血清用同一个 ELISA 试剂盒测定,实验结果表明,甲减程度随着造模时间的增加而加重。甲减大鼠 T_3 、 T_4 、TSH 及 TRH 水平均随造模时间延长呈逐渐降低的趋势,而不是 T_3 、 T_4 降低, TSH 水平因负反馈调节增高,可能因为随着造模时间的延长,下丘脑-垂体-甲状腺轴整体功能在退化。

综上所述,下丘脑-垂体-甲状腺轴在甲减发展过程中整体功能在退化,组分配伍四逆汤对下丘脑-垂体-甲状腺轴的调整是动态变化的,随着甲减程度的加重治疗作用将不明显,应在初期及早给予。

参考文献

- [1] 裴妙荣, 王晓英. 用甲状腺功能减退症大鼠确立脾肾阳虚证之病证结合模型的探讨 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(5): 299-301.
- [2] 刘明慧, 张春芳, 胡妮娜, 等. 益元癭汤对甲减大鼠治疗作用机制的探究 [J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 73-75.
- [3] 张云芬, 房 辉, 马青松, 等. 温补脾肾法对脾肾阳虚型甲状腺功能减退症大鼠肾脏抗氧化能力的影响 [J]. 四川中医, 2013, 31(2): 55-57.
- [4] 王建红, 伍庆华, 刘海云, 等. 肾虚大鼠垂体-甲状腺轴功能动态分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(6): 751-752.
- [5] 马 娜, 罗来成, 朱东海. 右归丸对肾虚大鼠垂体-肾上腺轴动态影响的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1324-1326.
- [6] 张 磊, 廖成彬, 黄榕波, 等. 右归丸调节肾虚垂体-靶腺轴功能的动态变化 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 102-106.
- [7] 王晓英, 苗得雨, 裴妙荣. 四逆汤对甲状腺功能低下脾肾阳虚证动物模型的影响 [J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(1): 2-4.
- [8] 王 艳, 裴妙荣. 组分配伍四逆汤对甲状腺功能减退症肾损伤大鼠的保护作用 [J]. 中药材, 2015, 38(2): 350-353.
- [9] 王 艳, 裴妙荣. 组分配伍四逆汤对甲状腺功能减退症大鼠脑神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 139-141.
- [10] 卢倜章. 下丘脑-垂体-甲状腺轴对甲状腺功能的调节 [J]. 新医学, 1980, 11(5): 262-265.
- [11] 毛 阳, 张晓昀, 王旭玲, 等. 甲状腺功能减退症的中医药辨证治疗概述 [J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(2): 82-84.