

桂枝汤有效部位 A 对体温的双向调节作用及其机理研究 ——对大鼠下丘脑 PGE₂ 含量的影响*

谭余庆 李晓芹 霍海如 郭淑英 周爱香 田甲丽 孙玉茹 贺玉琢 姜廷良
(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

摘 要 在酵母诱导的发热大鼠中,桂枝汤有效部位 A 可使下丘脑前列腺素 E₂(PGE₂)水平下降;在安痛定诱导的低体温大鼠,则使 PGE₂ 水平升高。

关键词 桂枝汤有效部位 A 体温双向调节 前列腺素 E₂

Effect and Mechanism of Active Fraction A of Guizhi Decoction(桂枝汤)on Dual-directional Thermoregulation ——Effect on Prostaglandin E₂ in Hypothalamus of Rats

Tan Yuqing, Li Xiaoqin, Huo Hairu, Guo Shuying, Zhou Aixiang,
Tian Jiali, Sun Yuru, He Yuzhuo, Jiang Tingliang

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing, 100700)

Abstract: The active fraction A (Fr. A) isolated from Guizhi decoction, which was orally administered, might cut down the rise of body temperature induced by yeast. The Fr. A also went up the hypothermy induced by aminopyrine intravenously. It lowered the content of PGE₂ in febrile rats and raised the content in hypothermic rats in hypothalamus. The results indicate that Fr. A may regulate body temperature in dual-direction by means of promoting or inhibiting the metabolism of PGE₂, a febrile medium in centre.

Key words: active fraction A of Guizhi decoction, dual-directional thermoregulation, prostaglandin E₂

桂枝汤为仲景群方之魁,系解肌发表、调和营卫之祖方。临床上,能使营卫不和所致的体温升高或体温偏低的病理状态趋于正常。我们曾就全方进行了动物实验探讨^[1~4]。本所化学室对桂枝汤进行了提取分离,获得了有效部位 A(Fr. A),本研究对此进行体温双向调节及其机理探讨,旨在进一步探索桂枝汤双向调节的物质基础。

1 实验材料

1.1 药物 Fr. A 为淡黄色透明液体,浓度

为 0.76mg/ml,由本所化学室提取。鲜酵母购于北京第二食品厂,−40℃ 冷冻保存。安痛定系北京制药厂出品,批号 930727。

1.2 试剂 PGE₂ 放免试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供;其它试剂均为市售分析纯。

1.3 动物 Wistar 大鼠,雄性,体重 150±10g,由中国医学科学院动物研究中心提供,合作证号:医动字第 01—3008。

1.4 仪器 放免液闪计数器,Beckman LS

* 国家自然科学基金资助项目(No. 39470858)

9800;半导体温度计系上海医用仪表厂产品。

2 实验方法

2.1 Fr. A 对高体温的影响 选取基础肛温相近(37.0±0.5℃)的大鼠,背部皮下注射12%鲜酵母悬液2.4g/kg体重,诱致体温升高,3.5h后测肛温,选取肛温升高≥0.8℃者,随机分为4组,即正常对照组、酵母模型组、酵母+Fr. A 7.6mg/kg组及酵母+Fr. A 3.8mg/kg组。灌胃给药的药液容积为10ml/kg,对照组及模型组给同体积生理盐水,1h后,重复给药一次,剂量同前。第1次给药后2h,测肛温,计算肛温升高差值(药后2h肛温值-酵母3.5h后肛温值)。继而将动物快速断头取脑(1min内),干冰速冻,于-80℃冰箱保存备用。

2.2 Fr. A 对低体温的影响 选取基础肛温接近(37.0±0.5℃)的大鼠,随机分为4组,即正常对照组、安痛定模型组、安痛定+Fr. A 7.6mg/kg组及安痛定+Fr. A 3.8mg/kg组,灌胃给药,对照及模型组给同体积生理盐水,1h后,重复给药一次,剂量同前,第2次给药同时静脉注射安痛定1.43ml/kg诱致体温下降,对照组注射同体积生理盐水,在注射安痛定后2h,测肛温,计算肛温差值(安痛定2h后肛温值-基础肛温值),继而将动物快速断头取脑(1min内),干冰速冻,于-80℃冰箱保存备用。

2.3 PGE₂ 的提取和测定 将冷冻的脑组织取出,剥离出下丘脑(以灰结节及视交叉之间的中心点为中心确定下丘脑),加无水乙醇0.4ml,轻研磨,再加生理盐水1.6ml,研磨制成匀浆,取适量进行Lowry蛋白定量,其余匀浆液离心,取上清液1ml,加0.1mol/L HCl 0.1ml,加重蒸馏乙酸乙酯等试剂提取,按放免试剂盒操作说明书的方法测定PGE₂的含量。

3 实验结果

3.1 Fr. A 对大鼠体温的影响 表1显示,酵母组体温明显高于正常对照组,用Fr. A

后体温则明显降低,并趋向正常,但量效间无明显的趋势。提示该有效部位具有解热作用。

表1 Fr. A 对酵母致大鼠发热的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	剂量 mg/kg	基础肛温 ℃	酵母 3.5h 后肛温℃	药后 2h 肛温℃	肛温升高 差值℃
对照组		37.3±0.2	37.2±0.3	37.3±0.2	0.04±0.18
酵母组		37.3±0.4	38.4±0.4	39.5±0.4	1.1±0.4**
Fr. A	7.6	37.3±0.2	38.3±0.3	39.0±0.5 [#]	0.6±0.4 [#]
	3.8	37.2±0.3	38.3±0.4	38.9±0.2 [#]	0.7±0.4 [#]

与对照组比较 ** P<0.01;与酵母组比较[#] P<0.05,
[#] P<0.01

表2显示,安痛定组体温明显低于正常对照组,用Fr. A后,体温则明显回升。提示该有效部位可使低体温动物体温升高。

表2 Fr. A 对安痛定致大鼠低体温的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	剂量 mg/kg	基础肛温 ℃	安痛定后 2h 肛温℃	肛温降低 差值℃
对照组		37.2±0.3	37.3±0.2	0.04±0.18
安痛定		37.5±0.4	35.6±0.6**	-1.8±0.5**
Fr. A	7.6	37.5±0.4	36.2±0.4 [#]	-1.3±0.5 [#]
	3.8	37.3±0.2	36.3±0.3 [#]	-1.0±0.4 [#]

与对照组比较 ** P<0.01;与安痛定组比较[#] P<0.05,
[#] P<0.01

3.2 Fr. A 对下丘脑PGE₂含量的影响 表3显示,酵母组PGE₂含量明显高于正常对照组,安痛定组则明显低于正常对照组;使用Fr. A以后,则可使酵母模型升高的PGE₂降低,也可使安痛定模型降低的PGE₂升高,两者均使PGE₂趋向正常。

表3 Fr. A 对高/低体温大鼠下丘脑PGE₂含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数	PGE ₂ (pg/mg 蛋白)
对照组		10	100.4±15.2
酵母组		9	122.7±21.5*
Fr. A	7.6	10	100.1±14.8 [#]
	3.8	10	85.1±10.9 [#]
安痛定		8	53.8±11.0**
Fr. A	7.6	8	64.5± 6.9 ^Δ
	3.8	10	51.6±16.5

与对照组比较 * P<0.05, ** P<0.01;

与酵母组比较[#] P<0.05, [#] P<0.01;

与安痛定组比较^Δ P<0.05

4 讨论

桂枝汤作为经典名方,其解热作用,经国

内学者反复研究得到证实。其对低体温动物的调节作用本研究室也进行了深入研究。从桂枝汤中提取有效部位进行体温双向调节研究,尚未见有研究报道,本实验证实 Fr. A 不仅可使高体温动物的体温下降,也可使低体温动物的体温得到明显恢复。这一结果提示该有效部位与原方一样对体温具有双向调节作用,表明该有效部位是桂枝汤体温双向调节作用的一种物质基础。

PGE₂ 是目前发热机制学说中最重要的中枢介质,已获得广泛的实验支持。体温调节中枢主要位于下丘脑,给脑室或视前区/下丘脑前部(PO/AH)微量注射 PGE₂,几乎所有动物均有发热反应^[5~7]。内生致热原是通过激活第三脑室壁视上隐窝的下丘脑终板血管部位的细胞,使之释放 PGE₂,进而作用于该部位的神经元或弥散过室管膜细胞,作用于 PO/AH 体温调节中枢的神经元,引起冷敏神经元兴奋,热敏神经元抑制,产热增多而发热。安痛定是以吡唑酮类为主的解热镇痛药物,可通过抑制下丘脑 PG 的合成,而引起体温降低。测定下丘脑中的 PGE₂ 含量变化就能在一定程度上反应药物对体温调节中枢的作用机制。

实验结果显示,在上述体温变化的同时,下丘脑 PGE₂ 的含量也发生相应的变化,Fr. A 可使发热大鼠下丘脑的 PGE₂ 含量降低,

也可使低体温大鼠下丘脑的 PGE₂ 含量升高,具有双向调节作用。提示该有效部位可能通过对中枢发热介质 PGE₂ 合成、释放、灭活的促进或抑制,参与对体温的调节。

参考文献

- 1 富杭育,周爱香,查显元,等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理的探讨——对下丘脑前列腺素 E₂ 的影响. 中西医结合杂志,1993,13(11):667
- 2 富杭育,周爱香,查显元,等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理探讨——对下丘脑和血浆中环核苷酸的影响. 中药药理与临床,1994,10(4):1
- 3 富杭育,周爱香,郭淑英,等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理探讨——对下丘脑 5-羟色胺的影响. 中药药理与临床,1995,11(2):1
- 4 富杭育,周爱香,郭淑英,等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理的探讨——对蛙皮素作用的影响. 中西医结合杂志,1994,14(2):99
- 5 王迪浚主编. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,1994. 127
- 6 Milton AS. Effects on body temperature of prostaglandins of the AE, and F series on infection into the third ventricle of unanesthetized cats and rabbits. J Physiol (Lond),1971,218:325
- 7 Stitt JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. Yale J Biol Med,1986, 59:137