

• 论著 •

# 桂枝汤对体温双向调节作用的机理探讨——对下丘脑乙酰胆碱和去甲肾上腺素作用的影响\*

富杭育 郭淑英 高英杰 周爱香 田甲丽  
(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

**摘要** 大鼠脑室注射去甲肾上腺素 20ng/只,能快速引起体温下降;口饲给予 10g/kg 桂枝汤,能部分拮抗去甲肾上腺素的降温作用。大鼠脑室注射乙酰胆碱 1mg/只,能使体温升高;口饲给予桂枝汤,能阻断其发热反应。结果提示,桂枝汤可能通过促进下丘脑中过量去甲肾上腺素或乙酰胆碱的灭活,拮抗或部分拮抗它们的降体温或发热作用。

**关键词** 桂枝汤 体温调节 去甲肾上腺素 乙酰胆碱

## The Mechanism of Dual-Directional Thermoregulation by "Guizhi Tang" (桂枝汤 Decoction of Cinnamon Twigs)---Effect on the Action of Acetylcholine and Norepinephrine in Hypothalamus

*Fu Hangyu, Guo Shuying, Gao Yingjie, Zhou Aixiang, Tian Jiali*  
(*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100700*)

**Abstract:** After 20ng norepinephrine administered intracerebroventricularly (icv), the body temperature of rats was rapidly dropped and 15 minutes later, minimized and the value of the area under the body temperature-time curve in 0.67 hours ( $TRI_{0.67}$ ) was  $-0.92 \pm 0.26$ . The hypothermic action of norepinephrine was inhibited by 10g/kg Guizhi Tang per os, with  $TRI_{0.67}$  being  $-0.50 \pm 0.10$  ( $P < 0.01$ ). 1mg of Acetylcholine icv was observed to cause hyperthermia. The peak was reached in 2 hours, and  $TRI_{3.0}$  was  $1.25 \pm 0.52$ . Guizhi Tang p. o. could, on the other hand, block hyperthermia reaction induced by acetylcholine and the  $TRI_{3.0}$  was  $0.34 \pm 0.49$  ( $P < 0.01$ ). The evidence indicated that Guizhi Tang could promoted degradation of excessive norepinephrine or acetylcholine in hypothalamus.

**Key words:** Guizhi Tang (Decoction of Cinnamon Twigs), Thermoregulation, Norepinephrine, Acetylcholine.

已知下丘脑参与体温调节的神经递质至少 少有乙酰胆碱(Ach)、去甲肾上腺素(NE)和

5-羟色胺(5-HT)三种,Ach和5-HT引起体温升高,NE引起体温下降,通过对视前区一下丘脑前区(POAH)神经元的拮抗作用维持体温恒定<sup>[1]</sup>。为进一步探讨桂枝汤对体温双向调节作用的机理,我们在已有的工作基础上<sup>[2~4]</sup>,就其对下丘脑注射乙酰胆碱和去甲肾上腺素引起体温改变的影响,观察桂枝汤的双调作用。

## 1 材料和方法

**1.1 药品及试剂** 桂枝汤所用桂枝、芍药、炙甘草、生姜、大枣。经生药学鉴定,其原植物分别为 *Cinnamomum cassia* Presl., *Paeonia Lactiflora* Pall., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Zingiber officinale* Rosc., *Zingiber officinale* Mill var. *inermis* (Bunge) Rchd.。按 10:10:7:10:10 重量比例,混合煎煮,过滤浓缩,制成颗粒,临用时以蒸馏水配制,灌胃给药,剂量为 10g 生药/kg 体重。

**重酒石酸去甲肾上腺素注射液** 天津市和平制药厂出品,批号 870615。

**氯化乙酰胆碱** 北京化学试剂三厂出品,批号 880307。

**人工脑脊液(csf)** 含 126mmol/L NaCl, 6mmol/L KCl, 1mmol/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.88mmol/L  $\text{MgSO}_4$ , 1.45mmol/L  $\text{CaCl}_2$ , 25mmol/L HEPES, pH7.2。

**1.2 动物** Wistar 大白鼠,雄性,200±20g 体重,由本院动物中心提供。实验前置动物于实验室内适应环境一周。实验时,用半导体温度计(上海医用仪表厂出品)测肛温,使用前经校正。

**1.3 实验操作及观察指标** 每批实验选取基础肛温相近(±0.2℃)的大鼠,随机分组,试验组灌胃给予桂枝汤 10g/kg,对照组给等容积的蒸馏水。1小时后,用乙醚浅度麻醉、固定、消毒,用微量注射器脑室内注射以 csf 配制的 NE 20ng/只或 Ach 1mg/只,注射后立即将动物移至 4℃ 的环境温度下,以后定时连续测量肛温。绘制平均体温反应曲线,并

按梯形法计算体温反应曲线与基线的负面积(体温降低)或正面积(体温升高)(TRI),进行组间 t 检验。实验经重复。

## 2 结果

### 2.1 桂枝汤对 NE 脑室注射诱致体温低下的影响

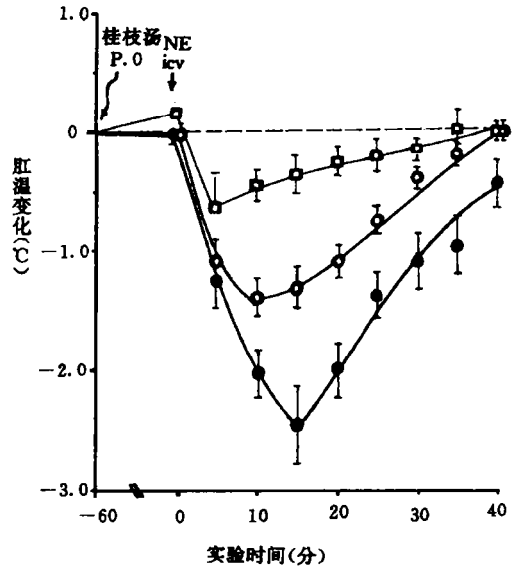


图1 桂枝汤对脑室注射 NE 所致体温降低的影响 —□—CSF icv —●—NE icv —○—NE+桂枝汤 10g/kg P.O.

从图 1 可知,正常对照组大鼠脑室注射 csf 开始的 15 分钟,体温有轻度降低,后即逐渐恢复正常,这种体温下降恐系脑室注射的操作所致。给予 NE,体温急剧下降,15 分钟时平均降低 2.38℃,以后即较快回升,40 分钟时尚低于正常对照 0.4℃,TRI<sub>0.67</sub>为-0.92±0.26。在注射 NE 前 1 小时口服桂枝汤的动物,体温也有较大下降,但降温幅度明显减少,TRI<sub>0.67</sub>为-0.50±0.10,与单纯给予 NE 的造型对照组有显著性差异(P<0.01),说明桂枝汤在一定程度上能拮抗过量 NE 引起的降温作用。

### 2.2 桂枝汤对 Ach 脑室注射诱致发热的影响

从图 2 可见,大鼠脑室注射 Ach 1 小时后,体温渐次升高,2 小时达高峰,平均升高

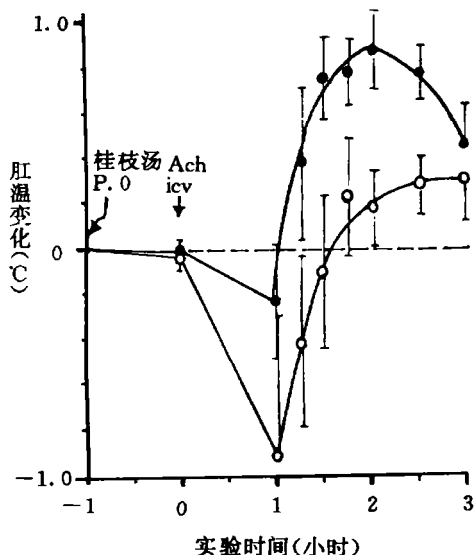


图2 桂枝汤对脑室注射 Ach 所致发热的影响 —●— CSF icv —○— Ach icv 加桂枝汤 10g/kg P.O.

0.87℃, 以后又逐渐下降,  $TRI_{3.0}$  为  $1.25 \pm 0.52$ 。在注射 Ach 前 1 小时口饲桂枝汤的动物, 体温曲线明显下移, 头 1 小时体温有显著下降, 以后逐渐回升, 2 小时后略高于基础体温,  $TRI_{3.0}$  为  $-0.34 \pm 0.49$ , 与对照组有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 说明桂枝汤能抑制下丘脑性 Ach 所致的体温升高。

### 3 讨论

NE 是一种中枢神经递质, 脑中绝大部分的去甲肾上腺素能神经元位于低位脑干, 下丘脑是其上行纤维投射的部位之一。脑室灌注 NE, 可导致体温下降, 先注以  $\alpha$  受体阻断剂, 能消除降温反应。有人认为它是通过对 POAH 区温度敏感神经元而影响体温<sup>[5]</sup>。从我们给大鼠脑室注射 NE 出现降温作用迅速、维持时间短的现象, 也提示 NE 是参与体温调节的一种中枢神经递质, 在大鼠, 更可能是一种兴奋热敏神经元的递质。桂枝汤能部

拮抗下丘脑外源性 NE 引起的降温反应, 推测可能通过桂枝汤中某些活性成分或其代谢产物的作用, 或促进突触前膜对 NE 的重摄取, 或阻断肾上腺素能受体, 或激活与 NE 代谢有关的酶类而起作用。究竟通过什么途径, 是今后需进一步探讨的课题。

Ach 也是一种中枢神经递质, 有人认为体温调节有胆碱能神经纤维参与。它在猴的下丘脑中能引起发热<sup>[6]</sup>, 我们在大鼠的实验亦支持这一现象。但考虑到它的升温作用发生在 1 小时以后, 起效慢、继续时间较长, 对发热来说, 似乎更像是一种神经调质; 或者它并非直接作用在温度敏感神经元, 而是通过其它途径间接作用于体温调节中枢。

本实验都以脑室注射, 使下丘脑体温调节中枢部位增加了外源性的 NE 或 Ach, 亦即造成了局部浓度的提高或过剩, 桂枝汤可能通过促进“太过”的中枢神经递质或调质的灭活, 拮抗或部分拮抗它们的降温或发热作用, 或许这就是桂枝汤对体温双向调节作用的一种机理。

### 参 考 文 献

- [1] 薛苕蓂. 神经系统的生理和病理化学. 北京: 科学出版社, 第二版, 1992
- [2] 富杭育, 周爱香, 查显元等. 中西医结合杂志 1993; 13(11): 667
- [3] 富杭育, 周爱香, 郭淑英. 中西医结合杂志 1994; 14(2): 99
- [4] 富杭育, 郭淑英, 周爱香. 中国实验方剂学杂志 1995; 1(1): 11
- [5] Hori T et al. J Physiol(London)1973; 232: 71
- [6] Myers RD et al. J Physiol 1969; 202: 483