

# 桂枝汤有效部位 A 对体温双向调节作用机理研究

——对下丘脑和隔区 AVP 及下丘脑 NT 含量的影响\*

霍海如 谭余庆 李晓芹 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(Fr. A)能降低隔区 AVP 和下丘脑 NT 含量,对下丘脑 AVP 含量无影响;在安痛定诱导的低体温大鼠中,Fr. A 能提升下丘脑、隔区 AVP 含量和下丘脑 NT 含量。结果提示,Fr. A 对发热动物的解热作用与影响下丘脑 NT 和隔区 AVP 的释放有关;抑制中枢 AVP 和 NT 的释放或利用参予 Fr. A 对低体温的调节过程。

**关键词** 桂枝汤有效部位 A 体温双向调节 精氨酸加压素(AVP) 神经降压素(NT)

## **Effect and Mechanism of Active Fraction A from Guizhi Decoction on Dual-Directional Thermoregulation**

**——Effect on AVP in Hypothalamus and Ventral Septal Area  
and NT in Hypothalamus in Rats**

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

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

**Abstract:** Active fraction A (Fr. A), isolated from Guizhi decoction, might lower febrifa-

---

\* 国家自然科学基金资助项目 (No. 39470858)

cient temperature induced by yeast in febrile rat with decreasing contents of arginine vasopressin (AVP) in ventral septal area (VSA) and neurotensin (NT) in hypothalamus. Fr. A did not influence the content of AVP in hypothalamus. In aminopyrine-induced hypothermal rats, Fr. A could raise body temperature and contents of AVP in both hypothalamus and VSA and NT in hypothalamus. The results indicated that febrifugal effect of Fr. A was related with its promoting release of AVP in VSA and NT in hypothalamus, while its inhibiting release and/or action of AVP and NT in the thermoregulatory center was involved in mechanism of Fr. A regulating hypothermia.

**Key words:** active fraction A of Guizhi decoction, Dual-directional thermoregulation, arginine vasopressin, neurotensin

随着分子生物学技术的迅速发展和中枢神经肽作用研究的不断深入,人们发现多种神经肽与体温调节有关。精氨酸加压素 (AVP) 是一种由下丘脑合成的九肽神经肽。近年来, AVP 作为一种内源性降温物质受到普遍重视<sup>[1]</sup>, 已有实验证明, 发热时动物下丘脑和隔区 (ventral septal area, VSA) AVP 含量明显升高, 参与体温调节反应<sup>[2,3]</sup>。神经降压素 (NT) 是一种 13 肽物质, 向多种动物的脑内注射 NT 可引起体温下降, 认为 NT 是一种内源性的降温多肽。

我们先前的工作已证实, 桂枝汤可拮抗 NT 脑室注射引起的体温下降<sup>[4]</sup>; 从桂枝汤中提取分离获得的有效部位 A (Fr. A) 与其全方一样, 对体温具有双向调节, 其作用环节与影响下丘脑前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 和去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 等分泌与活性有关。为进一步探讨 Fr. A 对体温双向调节的作用机理, 本研究就其对高、低体温模型大鼠下丘脑、隔区 AVP 含量和下丘脑 NT 含量的影响进行了实验观察。

## 1 实验材料

**1.1 动物** Wistar 大鼠, 雄性, 体重 ( $160 \pm 10$ )g, 由中国医学科学院动物研究中心提供, 合格证号: 医动字第 01-3008。

**1.2 药品** Fr. A 为淡黄色粉末, 由本所化学室提供, 按 7.6mg/kg 和 3.8mg/kg 剂量 (相当原生药 15g/kg 和 7.5g/kg, 约是临床

剂量的 2 倍量, 等效量) 临用时配成所需浓度供动物口饲。鲜酵母购于北京第二食品厂,  $-40^\circ\text{C}$  冷冻保存。安痛定系北京制药厂出品, 批号 930727。AVP 放免测定试剂盒购自第二军医大学神经学教研室; NT 放免测定试剂盒购自北京东亚免疫技术研究所。

**1.3 仪器** 半导体温度测温仪系上海医用仪表厂产品; GC-911  $\gamma$  放射免疫计数器。

## 2 实验方法

**2.1 Fr. A 对高、低体温的影响** 选取基础肛温 ( $36.6 \pm 0.5$ ) $^\circ\text{C}$  的大鼠, 以 12% 鲜酵母悬液 (2.4g/kg 体重) 背部皮下注射诱致体温升高, 3.5h 后测肛温。选取肛温升高  $\geq 0.8^\circ\text{C}$  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, 对照组及模型组给同体积生理盐水, 1h 后, 重复给药 1 次, 剂量同前。第 1 次给药后 2h, 测肛温, 并计算肛温升高差值 (药后 2h 肛温 - 酵母 3.5h 后肛温)。

选取基础肛温 ( $36.6 \pm 0.5$ ) $^\circ\text{C}$  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, 对照组及模型组给同体积生理盐水, 1h 后, 重复给药 1 次, 剂量同前, 同时静脉注射安痛定 1.43ml/kg (对照组注射同体积生理盐水) 诱致体温下降。在第 1 次给药后 2.5h, 测肛温, 并计算肛温降低差值 (药后 2.5h 肛温 - 基础肛温)。

**2.2 脑组织样本的取材及处理** 动物检测肛温后,立即断头处死,迅速取出全脑,在沸生理盐水中煮5min,然后分离中隔区和下丘脑。分别称取各组织块50mg,各加入1N HCl 1ml,充分匀浆后倒入离心管中,在室温中放置1h,加1N NaOH 1ml,离心,取上清置-70℃保存备用。

**2.3 AVP和NT放免测定方法** 按试剂盒说明书操作。

**2.4 统计学处理** 组织AVP和NT含量以pg/mg组织湿重表示。所有实验数据用均数±标准差表示,均数间显著性检验用*t*检验法。

### 3 实验结果

**3.1 对大鼠高、低体温的影响** 如表1、2所示,Fr. A对酵母致大鼠体温升高有显著的降低作用,对安痛定诱致的体温降低有显著的回升作用,体温变化差值与模型组比较均有显著性差异,表明Fr. A可使高、低体温动物体温分别向正常水平方向进行调节。

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

组别	剂量(mg/kg)	n	基础肛温(C)	酵母3.5h后肛温(C)	药后2h肛温(C)	肛温升高差值(C)
对照组		12	36.8±0.5	36.8±0.3	36.7±0.4	-0.1±0.4
酵母组		11	36.5±0.3	37.6±0.2	38.6±0.3**	1.0±0.4**
Fr. A	7.6	11	36.6±0.3	37.6±0.3	38.1±0.5	0.5±0.4
	3.8	11	36.6±0.1	37.7±0.2	38.0±0.5##	0.4±0.5##

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

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

组别	剂量(mg/kg)	n	基础肛温(C)	药后2.5h肛温(C)	肛温降低差值(C)
对照组		12	36.8±0.4	36.7±0.4	-0.1±0.5
安痛定		13	36.9±0.2	35.4±0.8**	-1.5±0.8**
Fr. A	7.6	13	37.0±0.3	36.2±0.4###	-0.7±0.3###
	3.8	13	36.9±0.4	36.0±0.5#	-0.9±0.5#

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对大鼠下丘脑和隔区AVP含量的影响** 如表3所示,酵母模型组大鼠下丘脑和隔区组织中AVP含量均显著高于正常

对照组,灌胃给予Fr. A,可使隔区AVP含量下降,接近正常水平,对下丘脑组织中AVP含量无影响。安痛定模型组动物下丘脑和隔区组织中AVP含量均明显降低,Fr. A可拮抗安痛定这一作用,使下丘脑和隔区组织中AVP含量回升,尤其对下丘脑AVP含量影响明显。

表3 Fr. A对高、低温大鼠下丘脑和隔区AVP含量的影响

组别	剂量(mg/kg)	n	AVP(pg/mg组织湿重, $\bar{x} \pm s$ )	
			下丘脑	隔区
对照组		11	15.18±6.82	33.32±12.85
酵母组		11	21.34±6.24*	48.08±12.83*
Fr. A	7.6	10	20.12±7.23	34.83±10.76#
	3.8	11	19.35±8.15	36.46±12.14#
安痛定		10	9.59±4.69*	13.74±6.74**
Fr. A	7.6	11	15.08±4.03 $\Delta$	20.89±7.02 $\Delta$
	3.8	11	11.98±5.69	19.78±6.46 $\Delta$

与对照组比较\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与酵母组比较# $P < 0.05$ ;与安痛定组比较 $\Delta P < 0.05$

**3.3 Fr. A对大鼠下丘脑NT含量的影响** 如表4所示,酵母模型组大鼠下丘脑NT含量显著高于正常对照组,Fr. A在使体温下降的同时,可使下丘脑NT含量降低;安痛定模型组动物下丘脑NT含量明显低于对照组,Fr. A可拮抗安痛定这一作用,使下丘脑NT含量回升。

表4 Fr. A对下丘脑NT含量的影响

组别	剂量(mg/kg)	例数	NT(pg/mg组织湿重)
对照组		12	48.36±10.59
酵母组		11	58.23±8.65*
Fr. A	7.6	11	47.14±11.61#
	3.8	10	44.05±11.11##
安痛定		11	33.15±10.78**
Fr. A	7.6	10	46.11±11.55 $\Delta$
	3.8	12	49.27±12.72 $\Delta$

与对照组比\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与酵母组比# $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ;与安痛定组比 $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$

### 4 讨论

AVP是一种内源性降温物质,由下丘脑合成并经神经纤维传输至隔区发挥其在体温

调节中的作用。向 VSA 灌注 AVP 可抑制鼠、兔等由致热原引起的发热<sup>[5,6]</sup>。

本实验观察到,酵母致热大鼠下丘脑和隔区 AVP 含量明显升高,亦即提示内源性降温物质 AVP 释放和利用降低;Fr. A 则可促进隔区 AVP 释放,从而降低其含量,以至接近正常水平,表明脑中隔区 AVP 释放的增加可能参与 Fr. A 解热过程。

放免测定和免疫组化分析表明,NT 主要分布在下丘脑。已有文献报道大鼠内生致热原性发热,下丘脑 NT 含量明显升高<sup>[7]</sup>。我们的实验观察到,大鼠酵母性发热,下丘脑 NT 含量也明显升高。Fr. A 在使体温降低的同时,亦使下丘脑 NT 含量降低,表明 Fr. A 的解热与影响中枢 NT 有关。

安痛定是以吡唑酮类为主的解热镇痛药,其降温主要是通过抑制前列腺素(PG)的生物合成。本实验首次观察到,安痛定在诱致大鼠体温降低的同时,下丘脑、隔区 AVP 含量和下丘脑 NT 含量明显降低,提示在此模型中,低体温的形成有 AVP 和 NT 的利用与参与。抑制 PG 生物合成与 AVP 和 NT 含量的降低之间的关系如何,是体温调节中新的研究课题。Fr. A 在使安痛定低体温大鼠的体温提升的同时,使下丘脑 NT 含量提升,下丘脑和隔区 AVP 含量回升,尤其使下丘脑 AVP 含量回升明显,使之接近正常水平,提示 Fr. A 可抑制 AVP 和 NT 的释放和利

用。

致谢:本研究室的高英杰、沈鸿和崔晓兰等同志参加部分实验工作,特此致谢。

#### 参考文献

- 1 Kluger MJ. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev*, 1991, 71(1): 93
- 2 胡巢凤, 李楚杰, 陆大祥, 等. 精氨酸加压素在内毒素热限形成中的作用. *中国病理生理杂志*, 1994, 19(3): 245
- 3 李文, 杜蔡琴, 张永和, 等. 大鼠内生致热原性发热时不同脑区精氨酸加压素和亮氨酸脑啡肽含量的变化. *中国病理生理杂志*, 1994, 10(3): 249
- 4 富杭育, 郭淑英, 周爱香. 桂枝汤对体温双向调节作用的机理的探讨——对下丘脑神经降压素和促肾上腺皮质激素作用的影响. *中国实验方剂学杂志*, 1995, 1(1): 11
- 5 Ruwe WD, Naylor AM, Veale WL. Perfusion of vasopressin within the rat brain suppresses prostaglandin E- hyperthermia. *Brain Res*, 1985, 338(2): 219
- 6 Naylor AM, Ruwe WD, Kohut AF, et al. Perfusion of vasopressin within the ventral septum of the rabbit suppresses endotoxin fever. *Brain Res Bull*, 1985, 15(2): 209
- 7 张永和, 杜蔡琴, 邢德君, 等. 大鼠内生致热原双相热各期不同脑区神经降压素含量的变化. *中国病理生理杂志*, 1994, 10(3): 254

(收稿: 1998-01-22)