

大鼠虚热证模型的建立与评价

叶耀辉, 张博文, 郑红梅, 刘波, 于欢, 史毅, 龚千锋*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:**对热性中药致虚热证模型的复制和评价进行探究。**方法:**使用不同剂量热性中药附子、干姜、肉桂灌胃大鼠。每天观察大鼠的活动状态、毛发光泽、爪色、二便等一般状况,每天定时测定大鼠的肛温、粪便量、尿液量、饮水量、饮水量,并于体液消耗量出现明显差异时采集血液和相关组织器官,测定血清三碘甲状腺原氨酸(T₃),甲状腺素(T₄),血浆环磷酸腺苷(cAMP)及环磷酸鸟苷(cGMP)含量的变化和相关脏器指数。**结果:**与空白组比较,各模型组大鼠饮水量、体液消耗量大多数升高,动物出现虚热证的证候;且血清中T₄含量呈增高趋势,T₃/T₄降低。模型低剂量组和模型中剂量组的cAMP和cGMP含量与空白组比较大多数显著升高,而模型高剂量组含量则有所降低。**结论:**灌胃热性中药可以复制出虚热证模型,体液消耗量的增加对虚热证模型复制有一定的指导意义。

[关键词] 虚热证; 体液消耗量; 环磷酸腺苷; 环磷酸鸟苷; 环核苷酸; 三碘甲状腺原氨酸; 甲状腺素
[中图分类号] R285.5;R965.1;R255 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0134-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017140134
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1021.010.html>
[网络出版时间] 2017-04-27 10:21

Establishment and Evaluation of Rat Model with Deficient Heat Syndrome

YE Yao-hui, ZHANG Bo-wen, ZHENG Hong-mei, LIU Bo, YU Huan, SHI Yi, GONG Qian-feng*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To study on establishing the model of deficient heat syndrome due to insufficiency of Yin fluid in rats by Chinese medicinal herbs with heat property. **Method:** Different doses of Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Zingiberis Rhizoma and Cinnamomi Cortex were administered intragastrically to rats. Rats' ordinary situation was observed, included active state, hair luster, claw color, urine and stool. Rectal temperature, food intake, water intake, urine output and fecal amount were recorded at the same time in every day, the changes of triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) in serum, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in plasma and indexes of relevant organs were detected when body fluid consumption appeared obvious difference. **Result:** The water intake and body fluid consumption of model groups were mostly increased by comparing with those of the control group, rats showed manifestations of heat syndrome due to insufficiency of Yin fluid. T₄ in serum showed a increasing trend, but T₃/T₄ levels showed the trend of decline. Compared with the control group, most of cAMP and cGMP in the low and middle dose of model groups increased significantly, while the high dose of model group decreased. **Conclusion:** Deficient heat syndrome model can be established by administering Chinese medicinal herbs with heat property, increasing of body fluid consumption has some guiding significance for replication of deficient heat syndrome model.

[收稿日期] 20161220(013)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260642);江西省研究生创新专项(YC2015-B066)
[第一作者] 叶耀辉,在读博士,教授,从事中药炮制机制研究,Tel:0791-88160579,E-mail:55925368@qq.com
[通讯作者] *龚千锋,博士生导师,教授,从事中药炮制传承、饮片质量标准与炮制机制研究,Tel:0791-87118852,E-mail:gongqf2002@163.com

[Key words] deficient heat syndrome; body fluid consumption; cyclic adenosine monophosphate; cyclic guanosine monophosphate; cyclic nucleotides; triiodothyronine; thyroxine

中医证候模型是中医药研究工作中的重点和难点,其中虚热证动物模型是中医证候中研究较多的一种。虚热证多为阴不制阳而出现阳的相对偏亢,多见有五心烦热、骨蒸潮红、咽燥口干、舌红少津、脉细数等。《黄帝内经·素问》阴阳应象大论及调经论曰:“阳胜则热,阴胜则寒,阴虚则外寒,阴虚则内热”。目前,虚热证动物模型建立的方法主要有热性中药灌胃造模、注射致热药物和激素类药物造模、行劳伤阴法造模等。韩冰冰等^[1]使用中药复方(附子、干姜、肉桂)建立虚热证大鼠模型,采用最小二乘回归法对模型表征评价体系进行探究,结果表明模型动物的主要症状及体征与虚热证临床诊断基本相符。崔瑛等^[2]选择家兔为研究对象,采用速尿和大肠埃希菌内毒素复制家兔阴虚热盛动物模型。王林元等^[3]则以 SD 大鼠肌内注射地塞米松磷酸钠($0.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)造成动物虚热证模型的方法造模。汪泳涛等^[4]采用雄性大鼠长期超负荷游泳运动的方法,设立非运动组和生地药物治疗反证组作为对照完成造模。其中以热性中药致虚热模型应用尤为普遍。

中医学认为热性中药易克伐阴液,灌胃热性中药造模符合中医药理论中虚热证发病的病因病机学,模型动物还表现出内分泌系统、免疫功能、能量代谢等方面的变化^[1,3,5]。但各学者在使用热性中药建立虚热动物模型中,给药剂量各不相同,且造模结束后,是否成功复制出与中医病证基本相符的动物模型非常重要。本实验通过灌胃不同剂量的热性中药复制模型,以动物代谢过程中出现体液消耗量(体液消耗量 = 饮水量 - 尿液量)增加为特征,同时检测甲状腺激素、环核苷酸等,以期建立符合中医理论的动物模型和评价体系。随着中医药现代化的发展,模拟建立相应的中医证候动物模型,对于中医药相关药效的深入研究具有重要现实意义。

1 材料

YP20001 型电子天平(上海光正医疗仪器有限公司),MC-347 型电子体温计(欧姆龙大连有限公司),JW-3021HR 型高速冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司),DW-86L626 型超低温保存箱(青岛海尔特种电器有限公司),Stat Fax-2100 型全自动酶标仪(美国 Awareness 公司),GC-911 型 γ 放免计数器(安徽中科中佳科学仪器有限公司)。

附子、干姜、肉桂饮片均购自江西江中药饮片有限公司,批号分别为 20110015,20160076 和 20160076,经江西中医药大学药学院龚千锋教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》(一部)相关项下要求;三碘甲状腺原氨酸(T₃)和甲状腺素(T₄)放射免疫试剂盒(上海瑞齐生物科技有限公司),血浆环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)试剂盒(北京华英生物技术研究所),水为双蒸水。

SPF 级 SD 雄性大鼠,体重 180 ~ 220 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号 SCXK(湘)2013-0004。大鼠单只置于代谢笼中正常饲养,采用昼夜节律自然照明,室温 22 ~ 25 °C,相对湿度 40% ~ 75%,实验开始前适应性饲养 1 周。动物实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准。

2 方法与结果

2.1 动物分组及给药

SD 雄性大鼠 47 只,适应性饲养 1 周后,在实验开始前 3 d 采集大鼠的体重、肛温、饮水量等指标,剔除个别体质异常的大鼠,剩余 45 只大鼠随机等分为 5 组,依次为空白组,干酵母组(阳性组),模型低、中、高剂量组,每组 9 只。采用灌胃热性中药(附子、干姜、肉桂)方法给予动物不同剂量中药复方来建立虚热模型^[6]。模型低、中、高剂量组分别灌胃热性中药附子-干姜-肉桂(1:1:1)10,20,40 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 1 次,连续 17 d;灌胃给予肉桂-干姜(1:1)10,20,40 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 1 次,连续 10 d;灌胃以附子-干姜-肉桂(1:1:1)10,20,40 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 1 次,连续灌胃,直至大鼠体液消耗量出现明显差异。干酵母组在最后 1 d 皮下注射 20% 干酵母混悬液致热^[7],给药体积选择 10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。空白组灌胃等量水。

2.2 指标检测

2.2.1 一般状况

观察并记录各组动物的活动状态、毛发洁净度、毛发疏密度、毛发光泽、爪色、尿液颜色、粪便质地等情况。

2.2.2 一般状况指标

将大鼠装入代谢笼(每笼 1 只),每天定时定量对每只动物投食投水,24 h 后分别收集并测定每只动物 1 d 的尿液量、粪便量、饮水量及进食量,计算每只动物的体液消耗量。每天下午对每只动物的肛温进行测定($n = 2$),若 2 次测量误差 $> 0.3 \text{ } ^\circ\text{C}$,则进行再次测量,以保证连续 2 次测

量误差 $\leq 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。此外,每天对每只动物的粪便质地进行观察。

2.2.3 样品采集与检测 在连续给药 32 d 造模大鼠体液消耗量出现明显差异后,动物立即禁食不禁水 12 h,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,固定后腹主动脉取血,分离血清、血浆样品, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。按试剂盒说明书操作,测定大鼠血样中 T3, T4, cAMP 和 cGMP 的浓度。取肝脏、脾脏、胸腺脏器称重,计算脏器指数。

2.2.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件对测得的数据进行统计学分析,资料经过方差齐性检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2.3 对大鼠一般状况的影响 实验前各组大鼠外观及一般状况均无明显差异。造模过程中持续对各组动物一般状况进行观察,空白组动物整体比较温顺,毛色洁净,体重增长较稳定;模型组动物稍显暴躁,灌胃给药时较空白组反抗激烈且毛色晦暗,喜饮,尿液颜色偏黄,部分大鼠粪便干硬。

2.4 对大鼠体重、肛温的影响 各组动物的体重、肛温在实验前均无显著性差异。经给药造模后,各组大鼠体重间无显著性差异,但试验过程中模型组体重增长相对较为缓慢。模型组与空白组比较,造模期间肛温有增高的趋势,在第 30 天模型高剂量组与空白组、干酵母组、模型中剂量组均有显著性差异,见表 1。

表 1 体重、肛温在各组大鼠中的变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Table 1 Changes of weight and rectal temperature of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

指标	t	空白组	干酵母组	模型组		
				低剂量	中剂量	高剂量
体重/g	实验前	279.04 ± 19.31	279.78 ± 22.06	278.22 ± 17.81	279.11 ± 21.36	277.56 ± 20.97
	第 7 天	325.00 ± 35.77	322.11 ± 28.64	306.00 ± 31.65	321.00 ± 28.06	323.67 ± 33.70
	第 14 天	351.67 ± 44.03	351.00 ± 30.33	332.56 ± 31.82	351.78 ± 32.73	358.67 ± 35.71
	第 21 天	378.67 ± 49.64	362.44 ± 46.04	366.13 ± 33.24	374.38 ± 40.79	391.62 ± 36.54
	第 30 天	409.22 ± 39.38	414.25 ± 22.35	409.00 ± 30.10	408.57 ± 42.53	406.00 ± 28.62
	第 32 天	412.78 ± 39.68	419.42 ± 25.95	415.13 ± 31.33	413.86 ± 44.24	408.25 ± 30.82
肛温/ $^{\circ}\text{C}$	实验前	37.31 ± 0.35	37.23 ± 0.21	37.35 ± 0.19	37.45 ± 0.41	37.49 ± 0.29
	第 7 天	36.79 ± 0.28	36.69 ± 0.50	36.52 ± 0.38 ³⁾	36.63 ± 0.26	36.88 ± 0.27
	第 14 天	36.28 ± 0.59	36.26 ± 0.53	36.18 ± 0.23	36.76 ± 0.33 ²⁾	36.57 ± 0.46
	第 21 天	36.05 ± 0.41	36.01 ± 0.26	36.10 ± 0.53	36.08 ± 0.56	36.35 ± 0.46
	第 30 天	36.19 ± 0.28	36.16 ± 0.31 ³⁾	36.22 ± 0.25	36.00 ± 0.38 ³⁾	36.55 ± 0.47 ¹⁾
	第 32 天	36.05 ± 0.50	36.13 ± 0.41	36.09 ± 0.42	36.18 ± 0.35	36.21 ± 0.44

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,与干酵母组比较²⁾ $P < 0.05$,与模型高剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 对大鼠饮水量、饮食量、体液消耗量、尿液量、粪便量的影响 各组动物的饮水量、饮食量、体液消耗量、尿液量、粪便量在实验前均无显著性差异。造模后,模型组大鼠的饮水量日益有增高的趋势,总体要高于空白组,且体液消耗量各模型组在造模过程中大多数要高于空白组,且呈现一定的剂量依赖性。饮食量各组动物差异不明显。造模后,模型组尿液量增多,且不同剂量模型组间,尿液量有时存在显著性差异。各组的粪便重之间无明显差异,模型组部分动物大便相对较干硬。见表 2。

2.6 对大鼠血清 T3 和 T4 的影响 甲状腺激素是影响机体能量代谢的主要物质,其最主要生理作用是促进组织氧化及产热。大鼠造模后, T3 含量较空白组有降低趋势, T4 含量升高, T3/T4 降低。见表 3。

2.7 对大鼠血浆 cAMP 和 cGMP 的影响 环核苷酸作为人体内重要的第二信使,在多种生理及病理、免疫调节等方面均具有广泛而特别的作用。动物给药造模后,模型低剂量组和模型中剂量组的 cAMP 和 cGMP 含量与空白组比较大多数显著升高,而模型高剂量组含量则有所降低。见表 4。

表 2 饮水量、饮食物、体液消耗量、尿量、粪便量在各组大鼠中的变化情况 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 2 Changes of food intake, water intake, body fluid consumption, urine output and fecal amount of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=9$)

指标	t	空白组	干酵母组	模型组		
				低剂量	中剂量	高剂量
饮水量/mL	实验前	45.22 ± 14.68	48.33 ± 11.67	42.89 ± 8.65	43.11 ± 9.40	50.88 ± 11.80
	第 7 天	35.56 ± 11.24	34.00 ± 9.47	34.89 ± 6.86	32.22 ± 8.40	39.78 ± 10.49
	第 17 天	35.62 ± 7.55	35.78 ± 6.26 ³⁾	34.56 ± 7.84 ³⁾	42.44 ± 11.01	46.44 ± 9.55 ¹⁾
	第 28 天	37.00 ± 7.48	40.13 ± 8.85	38.50 ± 16.55	43.14 ± 18.63	42.88 ± 10.58
	第 32 天	37.00 ± 8.64	44.00 ± 8.00	43.88 ± 15.47	52.57 ± 23.63 ¹⁾	49.63 ± 12.39
体液消耗量/mL	实验前	33.56 ± 13.48	35.00 ± 11.23	29.89 ± 9.46	29.78 ± 10.95	35.11 ± 11.98
	第 7 天	24.00 ± 5.37	22.00 ± 5.42	18.52 ± 4.39	23.38 ± 5.37	24.54 ± 4.65
	第 17 天	21.00 ± 4.72	20.00 ± 3.77 ³⁾	21.22 ± 6.97 ³⁾	23.22 ± 5.35 ³⁾	28.22 ± 4.38 ¹⁾
	第 28 天	19.63 ± 3.58	22.38 ± 3.11	20.50 ± 7.40	21.71 ± 8.63	21.63 ± 6.78
	第 32 天	19.89 ± 5.64	26.14 ± 4.84	26.00 ± 7.34	27.14 ± 8.07 ¹⁾	27.38 ± 7.00 ¹⁾
饮食物/g	实验前	30.83 ± 8.00	30.39 ± 6.95	28.10 ± 4.72	28.94 ± 8.83	31.30 ± 6.65
	第 7 天	26.16 ± 4.96	24.51 ± 5.41	21.33 ± 5.23 ³⁾	25.94 ± 5.85	26.91 ± 5.93
	第 17 天	25.26 ± 4.56	22.08 ± 4.53	23.63 ± 2.59	26.79 ± 3.96	26.52 ± 4.46
	第 28 天	23.51 ± 2.42	25.69 ± 1.54	24.83 ± 2.29	23.30 ± 3.15	22.14 ± 4.12
	第 32 天	24.78 ± 3.75	27.59 ± 3.79	26.26 ± 2.75	26.53 ± 2.82	21.13 ± 5.10
尿量/mL	实验前	11.67 ± 3.41	13.33 ± 2.50	13.00 ± 2.73	13.33 ± 4.09	14.22 ± 3.85
	第 1~7 天	11.16 ± 3.17	12.03 ± 3.29	11.53 ± 2.09	13.71 ± 3.36	14.04 ± 3.38
	第 8~17 天	14.59 ± 5.65	15.98 ± 4.59	11.74 ± 2.41	17.19 ± 5.28 ²⁾	18.63 ± 6.58 ²⁾
	第 18~27 天	14.00 ± 2.10	14.02 ± 4.36	14.70 ± 4.85	15.32 ± 5.76	15.11 ± 4.88
	第 28~32 天	17.54 ± 4.00	16.09 ± 3.78	19.00 ± 8.02	18.00 ± 6.41	24.54 ± 5.25 ¹⁾
粪便量/g	实验前	8.82 ± 2.08	7.78 ± 0.92	7.85 ± 1.40	8.02 ± 2.31	7.96 ± 1.33
	第 1~7 天	8.14 ± 3.11	10.07 ± 2.96	7.46 ± 2.75	9.87 ± 4.15	10.26 ± 4.03
	第 8~17 天	8.15 ± 2.19	8.20 ± 2.54	7.36 ± 1.24	9.59 ± 2.73	9.57 ± 2.22
	第 18~27 天	8.24 ± 1.49	8.69 ± 2.49	7.40 ± 2.84	9.58 ± 2.75	9.29 ± 1.65
	第 28~32 天	8.46 ± 3.06	10.25 ± 1.52	9.58 ± 1.40	9.88 ± 2.59	9.39 ± 2.97

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,与模型低剂量组比较²⁾ $P < 0.05$,与模型高剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠血清 T3, T4 及 T3/T4 比值的变化 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 3 Changes of T3, T4 and T3/T4 ratio in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量	T3/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	T4/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	T3/T4
空白	-	0.213 3 ± 0.065 0	37.83 ± 8.63	0.005 9 ± 0.002 3
干酵母	10 mL·kg ⁻¹	0.146 7 ± 0.137 0 ¹⁾	30.35 ± 12.52	0.004 7 ± 0.004 2
模型	10 g·kg ⁻¹	0.142 5 ± 0.048 3 ¹⁾	45.59 ± 7.61	0.003 1 ± 0.001 1 ¹⁾
	20 g·kg ⁻¹	0.184 3 ± 0.062 6	42.99 ± 6.39	0.004 3 ± 0.001 2
	40 g·kg ⁻¹	0.173 8 ± 0.064 7	42.05 ± 13.66	0.004 2 ± 0.001 0

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.8 脏器指数的改变 各组动物肝脏指数无显著变化,脾脏指数差异较小;胸腺指数模型低、中剂量组较高剂量组有显著性差异。结果见表 5。

3 讨论

虚热证是一类临床常见的病证,属于八纲辨证中的虚证、热证,多见于内伤杂病,以阴液亏虚、虚热

内生为主,在现代医学中存在于多种疾病,尤其是慢性疾病患者的病程中。虚热证动物模型,大多以体现阴虚、发热的特征,以热甚耗伤阴液为病机。本文通过长期灌胃不同剂量的热性中药复制虚热证动物模型,观察毛色、外观、行为活动、二便质地等变化,尤其以体液消耗量增加为特征来评判模型复制成功

表 4 各组大鼠血浆中 cAMP, cGMP 及 cAMP/cGMP 的变化 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 4 Changes of cAMP, cGMP and cAMP/cGMP in plasma of rats ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量	cAMP/nmol·L ⁻¹	cGMP/nmol·L ⁻¹	cAMP/cGMP
空白	-	22.488 ± 2.713	3.767 ± 0.577	6.007 ± 0.483
干酵母	10 mL·kg ⁻¹	17.085 ± 0.674 ¹⁾	2.639 ± 0.274 ¹⁾	6.540 ± 0.808
模型	10 g·kg ⁻¹	25.726 ± 1.917 ^{1,2,4)}	4.792 ± 0.397 ^{1,2,4)}	5.420 ± 0.770 ²⁾
	20 g·kg ⁻¹	23.372 ± 0.674 ^{2,3)}	4.354 ± 0.352 ^{1,2,4)}	5.396 ± 0.433 ²⁾
	40 g·kg ⁻¹	21.133 ± 2.067 ²⁾	3.528 ± 0.280 ²⁾	6.022 ± 0.736

注:与空白组比较¹⁾ P < 0.01;与干酵母组比较²⁾ P < 0.01;与模型高剂量组比较³⁾ P < 0.05,⁴⁾ P < 0.01。

表 5 各组大鼠脏器指数的变化 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 5 Change of organ indexes of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量	肝脏指数	脾脏指数	胸腺指数
空白	-	2.593 ± 0.128	0.185 ± 0.016	0.113 ± 0.018
干酵母	10 mL·kg ⁻¹	2.635 ± 0.111	0.219 ± 0.034 ¹⁾	0.105 ± 0.020
模型	10 g·kg ⁻¹	2.659 ± 0.208	0.201 ± 0.055	0.118 ± 0.015 ²⁾
	20 g·kg ⁻¹	2.585 ± 0.093	0.187 ± 0.019	0.129 ± 0.028 ²⁾
	40 g·kg ⁻¹	2.580 ± 0.106	0.182 ± 0.019	0.096 ± 0.020

注:与空白组比较¹⁾ P < 0.05,与模型高剂量组比较²⁾ P < 0.05。

与否,符合中医虚热证的津液亏损本质,为通过动物的外观表现对模型进行评价提供了条件。

本文依据参考文献[6]设定低、中、高剂量复制热性中药致虚热证模型,以判别给药剂量对模型复制的影响。给药后动物普遍出现毛色黯淡无光泽、易脱落,活动频繁,易激怒,喜饮,体温呈增高趋势等,特别是发现动物饮水量和体液消耗量增多,且呈现剂量越高越明显,这与中医虚热证病因病机所谓的津液亏损、阴伤正虚相吻合,可作为虚热证模型评价的关键指标之一。T3 和 T4 是甲状腺细胞分泌的一组维持机体能量代谢的重要激素,且二者之间存在一定的转化关系^[8]。临床研究显示虚热证患者血清甲状腺激素的变化主要表现为 T3 和 T4 高于正常组,rT3 则降低^[9]。刘亚梅^[10]发现血清 T3, T4, 反三碘甲状腺原氨酸(rT3),促甲状腺激素(TSH)可作为中医热证虚实鉴别的有效指标。苟静^[11]指出血清 T3/T4 对于诊断甲状腺毒症、甲状腺机能正常的病态综合征等具有重要的临床指导意义。本研究发现各模型组动物血清 T3 含量较空白组有降低趋势,T4 含量有增高趋势,T3/T4 低于空白组,提示动物灌胃温热药后甲状腺素发生了相应改变,提示虚热证模型与机体能量代谢功能之间有着密切联系。

环核苷酸作为影响细胞功能的中间枢纽,对机体的神经系统、心血管系统、呼吸系统、血小板功能等的调节具有重要意义。陈可冀^[12]很早便提出阴

虚患者 cAMP 会升高,而阳虚患者 cGMP 升高,认为这 2 种体内调节系统可能是中医学阴阳理论的物质基础。黄江荣等^[13]在采用 T4 和利血平造模肾虚型动物中,发现模型组动物交感神经兴奋性增强,cAMP 和 cGMP 升高,而 cAMP/cGMP 降低,与正常组比较呈显著性差异。此外,肖子曾等^[14]在对中医“虚证”的本质研究中发现,阴虚时 cAMP 升高,cAMP/cGMP 无明显变化,这与本研究的结果相一致。动物经灌胃温热药造模后,模型低、中剂量组的 cAMP 和 cGMP 含量均升高,动物的基础代谢率提高,与空白组比较大多数有显著性差异,cAMP/cGMP 与空白组相较无显著变化。表明本研究的动物模型在热证的基础上,可能出现了热伤阴而致虚,呈现虚证表现,表明了模型建立的可靠性。而高剂量组 cAMP 和 cGMP 含量则呈现降低趋势,可能与造模药物剂量相关。另外,虚热证模型免疫系统可能也有一定关联。

综合上述,模型组大鼠体液消耗量增加,其体温呈现增高趋势,血清甲状腺激素,cAMP 和 cGMP 等相应出现变化,说明以体液消耗变化为特征可初步判别虚热证模型。后期将对各动物的代谢产物进行代谢组学分析研究,寻找其内在联系,以期更加科学地对该实验模型进行全方位、多层次的探讨。

[参考文献]

[1] 韩冰冰,王世军,张发艳,等.基于 PLS 的虚热证大鼠模型表征评价体系的研究[J].中医学报,2012,27(8):971-973.

[2] 崔瑛,王君明,冯志毅,等.地黄对家兔阴虚热盛证型发热的解热作用[J].河南中医,2007,27(1):31-34.

[3] 王林元,张建军,王淳,等.阿萨伊对虚热及虚寒证候模型的生物学表达特征影响[J].中国中药杂志,2016,41(20):3833-3838.

[4] 汪泳涛,张伟荣,宋红普,等.长期超负荷游泳运动建立阴虚内热证动物模型的研究[J].中华中医药学刊,2003,21(7):1115-1142.

[5] 徐珊,张凡,刘蓬蓬,等.基于大鼠物质、能量代谢研

- 究炮制对黄柏药性的影响[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1835-1841.
- [6] 周永生, 樊雅莉, 张宇鹏, 等. 大鼠虚热证模型的研制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(9): 23-26.
- [7] 伍世恒. 苦参对干酵母致大鼠发热模型解热作用的中枢调控机制研究[J]. 北方药学, 2016, 13(8): 112-113.
- [8] 赵荣华, 谢鸣, 李聪, 等. 肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的变化及柴疏四君子汤的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 119-123.
- [9] 陈群, 徐志伟. 实热证、虚热证患者血清甲状腺素和促甲状腺激素水平的对比研究[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(3): 184-185.
- [10] 刘亚梅. 实热证、虚热证在机体能量代谢方面的对比研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2000.
- [11] 苟静. 血清 T3 与 T4 的比值对 Graves 病甲亢与亚甲亢引起的甲状腺毒症的分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2009.
- [12] 陈可冀. 环核苷酸双向调节和中医阴阳学说[J]. 国外医学: 中医中药分册, 1978(创刊号): 11-14.
- [13] 黄江荣, 李祥华, 张家均, 等. 六味地黄丸对甲状腺功能亢进肾阴虚型小鼠 cAMP、cGMP 含量和 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 1-3.
- [14] 肖子曾, 戴冰, 黄开颜, 等. 六味地黄汤对小鼠血浆中环核苷酸的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(1): 44-46.

[责任编辑 刘德文]

欢迎订阅《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管, 中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月, 主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊; 并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊, 16 开本, 234 页, 标准刊号 ISSN1005-9903; CN11-3495/R。每期定价 35 元, 全年 840 元。国内外公开发行, 国内由北京市报刊发行局办理总发行, 邮发代号 2-417; 国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行, 代号 SM4655, 欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购, 地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 收件人: 《中国实验方剂学杂志》编辑部, 邮编 100700, Tel: (010)84076882, E-mail: syfjx_2010@188.com, 网址: www.syfjxzz.com。