

桂枝汤对酵母致自发性高血压大鼠高体温 复合病理模型的影响

霍海如, 谭余庆, 秦彩玲, 郭淑英, 刘 婷, 张 毅, 姜廷良
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 目的: 探讨桂枝汤对高血压伴高体温复合病理状态的调节作用及其对血管活性肠肽(VIP)的影响。方法: 采用自发性高血压大鼠, 背部皮下注射鲜酵母, 复制高血压和高体温复合病理模型, 用放射性免疫法测定血浆、心肌和下丘脑组织中VIP含量。结果: 桂枝汤(10g/kg/日)连续ig给药3周, 可降低自发性高血压大鼠的血压, 对心率无明显影响; 对自发性高血压大鼠同时伴随的高体温具有解热作用, 并可使心肌组织中VIP含量明显降低, 下丘脑组织中VIP含量有增高趋势, 对血浆中VIP含量无明显影响。结论: 桂枝汤对高血压伴高体温复合病理状态, 具有降低血压和解热的作用, 对心肌和下丘脑组织中VIP含量亦具有一定的调节作用。

关键词: 桂枝汤; 高血压; 发热; 血管活性肠肽

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)02-0037-03

Effect of Guizhi Tang on Complex Pathologic Model of Spontaneous Hypertension with Hyperpyxia of Rat induced by Yeast

HUO Hai-ru, TAN Yu-qing, QIN Cai-ling, GUO Shu-ying, LIU Ting, ZHANG Yi, JIANG Ting-liang
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing 100700, China)

Abstract: Aim: To investigate modulation effect of Guizhi Tang on complex model of hypertension with hyperpyxia and its influence on vasoactive intestinal peptide(VIP). Methods: To reproduce complex pathological model of hyperten-

收稿日期: 2003-07-22

基金项目: 国家“九五”攀登项目“中药现代化关键问题关键问题的基础研究”资助课题(790211018)

sion with hyperpyrexia by subcutaneous injection of fresh yeast in spontaneous hypertension rat, and to measure VIP contents of plasma, cardiac muscle and hypothalamus tissues using radioimmunoassay. Results: Guizhi Tang, taken orally 10g/kg/day for three weeks, could decrease blood pressure of spontaneous hypertension rats and had no effect on heart rate. It also obviously decreased VIP content of cardiac muscle, made increase tendency on VIP content of hypothalamus, and had no influence on VIP content of plasma. Conclusion: Guizhi Tang can decrease blood pressure and has antipyretic effect on complex pathological model of hypertension with hyperpyrexia, and modulate VIP levels of cardiac muscle and hypothalamus tissues.

Key words: Guizhi Tang; hypertension; hyperpyrexia; vasoactive intestinal peptide

我们应用现代药理实验方法,对古代名方桂枝汤进行了较为系统的研究,以往的实验发现,桂枝汤对高体温动物具有解热作用,对下丘脑发热介质(PGE₂, cAMP)的影响是其解热机理之一;桂枝汤对自发性高血压大鼠的高血压具有降低作用^[1],其机理涉及血管活性肠肽(VIP)。VIP的生物学活性多种多样,可扩张血管、降低血压^[2],中枢神经系统也有广泛的存在。本文应用酵母对自发性高血压大鼠诱发高体温,造成高血压和高体温两种病理状态同时存在,探讨桂枝汤对这种复合病理状态的调节作用及其对血浆、心肌和下丘脑组织中VIP含量的影响。

1 实验材料

1.1 动物 自发性高血压大鼠(SHR),雌雄兼用,8周龄,体重200~240g,购自阜外医院实验动物科。

1.2 药品 取经生药学鉴定的桂枝、芍药、生姜、大枣和炙甘草,按传统10:10:10:10:7重量比例,用水浸泡30min,混合煎煮30min,过滤浓缩,制备桂枝汤。鲜酵母购于北京第二食品厂,-40℃冷冻保存。VIP放免药盒由北京海科锐生物技术中心提供,批号990815。

1.3 仪器: Rick ps-100 大鼠尾动脉血压测定仪(日本);GC-911v,放射免疫计数器;半导体温度计,系上海医用仪表厂产品。

2 实验方法

2.1 分组及给药 取自发性高血压大鼠19只,按血压随机分为2组,即对照组(9只)和桂枝汤组(10只)。桂枝汤组大鼠ig给予桂枝汤(10g/kg/日),每日分2次给药,共3周,对照组ig同体积蒸馏水。

2.2 桂枝汤对自发性高血压大鼠血压的影响 对照组和桂枝汤组大鼠每周在安静环境下,测量间接血压,每次每只动物测量2次,取其平均值作为血压值(kPa)。

2.3 桂枝汤对自发性高血压大鼠伴高体温的影响

对照组和桂枝汤大鼠连续给药3周后,测量基础肛温,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≥0.8℃者,ig给予桂枝汤(10g/kg),对照组给予蒸馏水,1h后,重复给药一次,剂量同前。于第一次给药后2h,测肛温,计算肛温升高值(药后2h肛温值-基础肛温值)。

2.4 组织取材和处理: 大鼠测量肛温后,采眼眶血约3ml,放入已加有10%EDTA-2Na 45μl抑肽酶(1500U)的离心管中,离心10min(4℃,3500rpm),分离血浆,置-80℃保存,测定时按VIP试剂盒方法处理。采血后立即将大鼠脱臼处死,取全脑置于煮沸的生理盐水中煮沸5min,而后置-80℃保存。以灰结节及视交叉之间的中心点为中心确定下丘脑,称取一定量的下丘脑组织,加入1N冰醋酸0.5ml,匀浆,加1N NaOH 0.5ml中和,离心30min(4℃,3000rpm),取上清液于-80℃冰箱中保存备测,按VIP放免药盒说明书方法测定VIP。血浆中VIP含量以pg/ml表示,组织中以pg/mg组织湿重表示。

2.5 统计方法: 各组实验数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异的比较用双侧t检验法。

3 实验结果

3.1 桂枝汤对自发性高血压大鼠血压和心率的影响 自发性高血压大鼠随周龄增长,血压升高。ig桂枝汤后,可部分阻止血压升高,ig2周后,有作用趋势,给药3周动物血压值与对照组比较,有显著性差别(P<0.05),表明桂枝汤有降低自发性高血压大鼠血压的作用;桂枝汤在降低自发性高血压大鼠血压的同时,对心率无明显影响。结果见表1~2。

表1 桂枝汤对自发性高血压大鼠血压的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (n)	血压(kPa)		
			给药前	药后二周	药后三周
对照组	—	9	18.92±1.77	22.75±1.75	23.88±1.12
桂枝汤	10	10	19.33±1.39	22.23±1.96	21.60±1.12*

注:与对照组比较,*P<0.05;**P<0.01

表 2 桂枝汤对自发性高血压大鼠心率的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (n)	心率(次/min)		
			给药前	药后二周	药后三周
对照组	—	9	363.8 ± 41.4	404.9 ± 41.8	415.7 ± 36.4
桂枝汤	10	10	384.9 ± 61.3	385.3 ± 51.6	405.4 ± 45.2

3.2 桂枝汤对酵母致自发性高血压大鼠高体温的影响 自发性高血压大鼠背部皮下注射鲜酵母 (2.4g/kg) 3.5h 后, 肛温升高。桂枝汤对自发性高血压大鼠同时伴随的高体温具有解热作用, 肛温升高差值与对照组比较, 具有显著性差别 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 桂枝汤对酵母致自发性高血压大鼠高体温的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (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	—	9	36.0 ± 0.38	37.9 ± 0.56	39.4 ± 0.62	2.92 ± 0.77
桂枝汤	10	10	36.9 ± 0.50	37.7 ± 0.64	38.8 ± 0.62*	1.90 ± 0.85*

与对照组比较, * $P < 0.05$

3.3 桂枝汤对 VIP 含量的影响 对具有高血压、高体温复合病理状态的大鼠, 桂枝汤可使心肌组织中 VIP 含量明显降低, 下丘脑组织中 VIP 含量有增高趋势, 对血浆中 VIP 含量无明显影响, 结果见表 4~ 6。

表 4 桂枝汤对高血压、高体温复合病理状态大鼠血浆 VIP 含量的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (n)	VIP (ng/ml)
对照组	—	7	881.3 ± 458.2
桂枝汤	10	8	1099.50 ± 144.5

表 5 桂枝汤对高血压、高体温复合病理状态大鼠下丘脑组织 VIP 含量的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (n)	VIP (pg/mg)
对照组	—	7	23.47 ± 13.73
桂枝汤	10	8	51.63 ± 32.44

表 6 桂枝汤对高血压、高体温复合病理状态大鼠心肌组织 VIP 含量的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (n)	VIP (pg/mg)
对照组	—	7	35.18 ± 18.57
桂枝汤	10	8	7.94 ± 4.97**

4 讨论

VIP 是一种由 28 个氨基酸组成的肽类物质, 在神经系统广泛存在, 生理功能多样, 可扩张血管、降低血压, 自发性高血压患者血浆 VIP 含量明显升高^[3], 对内毒素致休克大鼠可升高血压, 降低死亡率^[4]; 近年来发现, VIP 也参与体温的调节, 认为它是

一种具有升温作用的神经肽^[5]。

机体的细胞, 特别是中枢神经系统的神经细胞, 在复杂外界环境的“信息轰炸”之下, 分别或协同地启动细胞各种信号传导途径, 经整合而做出相应的反应。本文对自发性高血压大鼠皮下注射鲜酵母, 造成高血压和高体温两种病理状态同时存在, 观察了桂枝汤对这种复合病理状态的调节作用及对 VIP 含量的影响。实验发现, 连续 ig 桂枝汤 2 周对自发性高血压大鼠的血压有降低趋势, 给药 3 周时动物血压值与对照组比较, 有显著性差别 ($P < 0.05$), 表明桂枝汤有降低自发性高血压大鼠血压的作用。对自发性高血压大鼠, 连续 ig 给桂枝汤 3 周后, 对背部皮下注射鲜酵母致体温升高无阻滞作用, 但对已体温升高动物, 及时 ig 桂枝汤, 则具有降温作用, 表明桂枝汤的解热效应作用在体温升高以后的环节。对高血压、高体温复合病理状态的大鼠, 桂枝汤可使心肌组织中 VIP 含量明显降低, 这可能是其降低血压的机理之一。VIP 是一种具有升温作用的神经肽, VIP 的释放减少, 有利于体温的降低。下丘脑不仅是体温调节的中枢, 也是内脏活动调节的较高级中枢, 故不排除桂枝汤对高血压、高体温复合病理状态大鼠下丘脑组织中 VIP 含量的升高是桂枝汤降低血压、降低体温综合调节的结果。桂枝汤对高血压、高体温复合病理状态的综合调节作用使得血浆中 VIP 含量无明显改变。

参考文献:

- [1] 秦彩玲, 刘婷, 张毅, 等. 桂枝汤对大鼠血压双向调节作用及其有效部位探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(4): 20-22.
- [2] 史育红, 谭天秩, 国外医学. 放射医学核医学分册[J]. 1998, 22(4): 148-152.
- [3] 徐珞, 苏海灵, 王瑞华, 等. 高血压患者血浆中胰岛素与血管活性肠肽水平的改变[J]. 中国应用生理学杂志, 1997, 13(1): 93-94.
- [4] Nes' e T, Nilüfer E, Varol S, et al. The Protective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on stress-induced gastric ulceration in rats[J]. Ann NY Acad Sci, 1998, 865: 309-322.
- [5] 范光光, 汤浩, 张衡. 人体生理学[M]. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 北京, 1996. 182.