

• 综述 •

桂枝汤提取物体温双向调节的研究进展

刘 敏, 谭余庆

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 目的: 综述近年来桂枝汤提取物体温双向调节的研究进展。方法: 主要对近十年来有关于桂枝汤双向调节体温的文献进行综述。结果: 桂枝汤及其提取物对体温调节多条信号转导通路有影响, 能促进异常体温向正常方向转化。结论: 桂枝汤及其提取物对体温具有双向调节作用。但其作用机制、物质基础还有待于更进一步研究。

关键词: 桂枝汤; 体温双向调节; 研究进展

中图分类号: R284.2 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2005)01-0065-04

Advance Progress of the Extracted Fraction of Guizhi Tang on Dual-directional Thermoregulation

LIU Min, TAN Yu-Qing

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

Abstract Objective: To introduce the advance of the extracted fraction of Guizhi Tang on dual-directional thermoregulation in recent years. Methods: The literatures on the dual-directional thermoregulation of Guizhi Tang were summarized. Results: Guizhi Tang and its extracted fraction had the effects on several signal transduction pathways, they could regulate the abnormal temperature. Conclusion: Guizhi Tang and its extracted fraction indicated a dual-direction thermoregulation. Its mechanisms head to be further investigated.

Key words: Guizhi Tang; Dual-directional Thermoregulation; Advance

见于《伤寒论》第 12 条:“太阳中风, 阳浮而阴弱。阳浮者, 热自发, 阴弱者, 汗自出, 啬啬恶寒, 淅淅恶风, 翕翕发热, 鼻鸣干呕者, 桂枝汤主之。”俗有“群方之魁”之称。它由桂枝、芍药、生姜、甘草、大枣五药组成, 具有解肌发表、调和营卫之功效。近年来, 国内外学者通过现代药理学、病毒学、免疫学等综合实验研究发现桂枝汤具有解热、镇静、镇痛、抗炎、抗病毒、调节免疫等药理作用, 并发现对体温、汗腺分泌、肠蠕动、免疫反应具有双向调节之功效。在对桂枝汤做的众多实验中, 尤其对体温双向调节作用的研究较为深入。

根据现代生理学和病理生理学的知识, 发热是致热原的作用使机体体温调节中枢的调定点上移而引起的调节性体温升高。它是体温正调节和负调节相互作用的结果^[1]。

下面就发热过程和体温调节的物质基础, 对桂枝汤体温双向调节的作用作一综述:

1 对 PGE₂ 代谢的影响

PGE₂ 是中枢重要的发热介质, 测定药物作用后体温调节中枢所在部位——下丘脑的 PGE₂ 含量变化以及它的细胞

间信号转导途径及其元件, 能在一定程度上反映药物对体温调节中枢的作用机制。已知它的生物合成和降解过程是: 外界致热因子刺激产生内生致热原(如 IL-1 IL-6 IFN TNF 等细胞因子), 作用于第三脑室壁视上隐窝的下丘脑终板血管细胞及神经胶质细胞膜上的受体, 启动 MAPK 和 JNK 等胞内信号转导途径, 使胞内磷脂酶 cPLA₂ 磷酸化, 被激活的 cPLA₂ 转位于质膜, 分解磷脂释放出花生四烯酸(AA), 经环氧酶(COX)和前列腺素合成酶(PGES), 合成 PGE₂ 释放于胞外; 释放出来的 PGE₂ 可与神经细胞膜上的跨膜受体(与发热关系密切的为 EP₃ 受体)结合, 通过偶联的 G 蛋白, 分别激活 G_{ai}、G_{aq}、G_{ao} 或 G_{as}, 继而作用于腺苷酸环化酶(AC), 引起第二信使 cAMP 含量变化, cAMP 又激活蛋白激酶 A(PKA), 继而使产热相关的酶类被磷酸化而激活。PGE₂ 经 15-羟基脱氢酶(15-PGDH)或 P₄₅₀ 降解; cAMP 经磷酸二酯酶(PDE)降解。

1.1 对 PGE₂ 的影响 富杭育等人^[2] 实验证明, 酵母性发热动物下丘脑和血浆中的 PGE₂ 含量比正常显著升高, 低体温动物下丘脑和血浆中的 PGE₂ 含量比正常显著下降, 给予桂枝汤使发热动物的下丘脑和血浆中 PGE₂ 含量下降, 使安痛定致低体温动物的下丘脑和血浆中 PGE₂ 含量显著上升。桂枝汤有效部位 A(Fr. A) 也能使两种动物模型下丘脑的 PGE₂ 含量趋向正常^[3]。

收稿日期: 2004-04-21

基金项目: 国家中医药管理局科研课题(02-03ZP60)

通讯作者: 谭余庆, Tel: (010) 64011599

1.2 对 cPLA₂^[4]、COX^[5]、15-PGDH^[6] 的影响 实验发现, 酵母性发热动物下丘脑的 cPLA₂ 活性显著升高, COX 活性不变, 15-PGDH 活性极显著降低, 使 PGE₂ 降解受阻, PGE₂ 含量上升; 给予桂枝汤后, cPLA₂ 活性继续升高, COX 活性不变, 15-PGDH 活性显著增加, 使 PGE₂ 加速降解, 含量下降。在安痛定致低体温动物下丘脑, cPLA₂ 活性较正常也显著上升, COX 活性和 15-PGDH 活性不变, 但 PGE₂ 含量却显著下降; 给予桂枝汤, 对 cPLA₂、COX 活性无明显影响, 但使 15-PGDH 活性有所下降, PGE₂ 含量提高。

综上所述, 对下丘脑组织中 PGE₂ 含量的双向调节可能是桂枝汤双向调节体温的作用机理之一, 但这种调节不依赖于下丘脑细胞中 COX 活性的变化, 而 15-PGDH 则可能参与机体体温调节并可能是桂枝汤解热作用靶点之一, 但与其低抗体温作用关联不大。

2 对 cAMP 代谢的影响

cAMP 是由 ATP 经 AC 催化脱去一个焦磷酸而形成, 它激活 PKA, 继而使产热相关的酶类被磷酸化而激活, 使产热增加, 体温上升。最后经磷酸二酯酶(PDE) 降解成 5'AMP 而失活。

2.1 对 cAMP 的影响 富杭育等人^[7] 实验证明, 酵母性发热动物下丘脑的 cAMP 含量比正常显著增高, 给予桂枝汤可使之显著下降; 安痛定致低体温动物下丘脑的 cAMP 含量比正常显著降低, 给予桂枝汤可使之显著提高。

2.2 对 AC、PDE 的影响 齐云等人^[8,9] 实验发现, 酵母性发热动物下丘脑 AC 活性比正常动物显著增高, PDE 活性与正常无明显变化; 给予桂枝汤, 可使 AC 活性下降, 对 PDE 活性无明显影响。安痛定致低体温动物下丘脑 AC 活性比正常显著降低, PDE 活性无明显改变; 给予桂枝汤, 可使 AC 活性提高, 对 PDE 活性亦无明显影响。同时, 经实验还发现 AC 活性无论在发热和低体温动物的下丘脑中, 均呈现时相过程。

综上所述, 桂枝汤双向调节体温的作用可能部分是通过影响 AC 活性, 从而改变下丘脑细胞中 cAMP 含量来实现的, PDE 在整个过程中变化并不明显。

3 对一氧化氮合酶(NOS) 的影响

一氧化氮(NO) 是一种气体信息分子, 它参与了多种动物的体温调节过程, NO 可通过与中枢环氧合酶——前列腺素 E(COX-PGE) 系统相互作用, 不仅参与酵母性发热和安痛定诱导的低体温, 而且参与正常体温的调节。NO 则由 NOS 合成。李沧海等人^[10] 实验发现, 在发热动物下丘脑中, NOS 活性比正常显著增强, 在低体温动物中, 则比正常显著降低; 给予桂枝汤均使之显著下降。提示桂枝汤可能通过降低下丘脑 NOS 活性发挥解热作用, 而在对抗安痛定性低体温的作用中与下丘脑可溶性 NOS 活性改变无关或关系不大。

4 对体温调节中枢神经递质或调质的影响

4.1 对发热神经递质或调质的影响 体温调节中枢的发热神经递质或调质包括有 5-HT、Ach 等。

4.1.1 对 5-HT 的影响 5-HT 是一个很重要的递质, 可促进

发热, 引起发热, 它的代谢产物是 5-羟吲哚醋酸(5-HIAA)。富杭育^[11]、霍海如^[12] 等人实验证明酵母性发热大鼠下丘脑中的 5-HT 含量显著高于正常对照, 5-HIAA 含量低于正常对照; 经口饲桂枝汤或 Fr. A 后, 5-HT 含量显著下降, 而 5-HIAA 含量则有所升高。在安痛定致低体温大鼠, 下丘脑 5-HT 含量较正常显著下降, 5-HIAA 含量稍低于正常对照, 给予桂枝汤或 Fr. A 后, 5-HT 含量显著升高, 5-HIAA 含量进一步降低。

4.1.2 对 Ach 诱致发热的影响 大鼠脑室注射(icv) Ach 后^[13], 在冷环境中可引起发热; icv 前 1h 给予桂枝汤, 明显抑制体温上升, 同对照组相比, $P < 0.01$ 。

以上结果显示, 桂枝汤能通过调节发热或致冷动物下丘脑内 5-HT 和 Ach 含量来进行体温调节。

4.2 对致冷神经递质或调质的影响 体温调节中枢的致冷神经递质或调质包括有 NE、DA、ACTH、蛙皮素、精氨酸加压素(AVP)、神经降压素(NT) 等。

4.2.1 对 NE 的影响 正常大鼠 icv NE 后, 体温急剧下降, 后有较快回升, 但仍低于正常; icv 前 1h 给予桂枝汤, 体温也有较大下降, 但降温幅度明显减少。说明桂枝汤在一定程度上能拮抗过量 NE 引起的降温作用^[12]。酵母致热大鼠下丘脑中 NE 含量显著高于对照, 口饲给予 Fr. A 后, 可使之显著下降; 在低体温大鼠中, 下丘脑 NE 含量无改变, 给予 Fr. A 后, 对 NE 含量也无显著影响^[13]。

4.2.2 对 DA 的影响 酵母致热大鼠下丘脑中 DA 含量显著高于对照, 口饲给予 Fr. A 后, 可使之显著下降; 在安痛定致低体温大鼠中, 下丘脑 DA 含量无改变, 给予 Fr. A 后, 对 DA 含量也无显著影响^[12]。

4.2.3 对 ACTH 的影响 正常大鼠 icv ACTH 后, 体温显著下降, icv 前 1h 给予桂枝汤, 也有类似的降温曲线, 虽幅度略小于对照, 但统计学处理, 两组无显著性差异, 提示桂枝汤对低体温的升温作用不是主要通过拮抗 ACTH 来达到的^[14]。

4.2.4 对蛙皮素的影响 桂枝汤能抑制蛙皮素对冷环境中大鼠的降温效应, 并不影响等效价蛙皮素及其受体拮抗剂 [D-苯丙¹²-蛙皮素] 合并脑室注射引起的体温改变, 亦能翻转 [D-苯丙¹²-蛙皮素] 在发热大鼠上的升温作用^[15]。提示桂枝汤对体温的双向调节, 部分是通过调节下丘脑体温调节中枢蛙皮素受体的调节起作用。

4.2.5 对 AVP 和 NT 的影响 AVP 和 NT 都是存在于下丘脑的内源性降温物质, 它们在下丘脑的含量高低可直接影响机体体温的变化。已有实验证明^[14], 在常温和 5℃冷环境中, 给正常大鼠 icv 不同浓度的 [D-酪氨酸 22] 神经降压素后能引起体温急剧下降, 口饲桂枝汤后, 虽显示有相类似降温曲线, 但幅度明显减小, 说明桂枝汤在不同环境温度下, 均能拮抗 NT 的降体温作用。另有实验证明^[16], 在发热大鼠下丘脑中, 二者含量显著升高, 给予 Fr. A 后, 隔区 AVP 和下丘脑 NT 含量显著降低, 对下丘脑 AVP 含量无影响; 在低体温大鼠下丘脑中, AVP、NT 含量均显著降低, 给予 Fr. A 后, 下丘脑、隔区 AVP 含量和下丘脑 NT 含量均得到提高。此结果提示, 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 的释放或利用参与 Fr. A 对低体温的调节过程。

5 对三磷酸肌醇(IP₃)和钙调蛋白(CaM)含量的影响

Gao, Gaq 可影响磷脂酶(PLC), PLC 将胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)解离成 IP₃ 和二酰基甘油(DAG),二者均为第二信使, IP₃ 使胞内钙库释放,引起 CaM 增高,从而导致 CaM 依赖性蛋白激酶(CaMPK 等)和磷酸酶的激活,产生多方面细胞效应; DAG 可激活蛋白激酶 C(PKC)。

霍海如等^[17]实验发现,酵母性发热大鼠下丘脑的 IP₃ 和 CaM 含量均较正常显著降低,给予 Fr. A 后,均使之显著提高;安痛定致低体温大鼠下丘脑的 IP₃ 和 CaM 含量较正常显著提高,给予 Fr. A 后,均使之显著下降。

6 对热休克蛋白(HSP70)含量的影响

HSP70 是细胞在环境改变(如温度升高、金属离子、能量代谢抑制物等)以及病理因素(如发热、病毒或细菌感染,局部缺血、药物)等多种非生理条件影响下,细胞内热休克基因合成的一类蛋白质。霍海如等^[18]实验发现,酵母性发热大鼠下丘脑的 HSP70 含量比正常增加,给予 Fr. A 后,其含量显著降低;安痛定致低体温大鼠下丘脑的 HSP70 的含量比正常下降,给予 Fr. A 后,其含量显著上升。

7 对发热大鼠下丘脑蛋白质组的影响

运用蛋白质组的研究手段,通过对正常、病理状态下和给予药物后组织或细胞中蛋白质在表达数量、表达位置和修饰状态的差异点的比较,可以发现与这种病理状态相关的蛋白质、疾病的特异蛋白质,探索药物作用的蛋白靶点。在研究桂枝汤过程中,周军等人^[19]应用蛋白质组技术对酵母性发热大鼠模型和桂枝汤治疗组下丘脑中蛋白质表达进行比较,发现两组大鼠下丘脑蛋白表达有明显差异,主要是蛋白表达量的增加(8种)和减少(6种)以及个别蛋白等电点的改变(1个),结果提示,桂枝汤的解热作用可能与改变下丘脑组织中某些蛋白质的表达及修饰有关。

8 桂枝汤中药对及单味药的作用

通过对桂枝汤中药对及单味药进行实验研究发现^[20,21],方中桂枝、芍药既能解热又能使体温加速恢复,甘草亦有一定的双向作用,表现为大、中剂量组有抑制发热大鼠体温升高作用,小剂量可抑制低体温大鼠体温下降的作用。然而生姜仅能促进低体温恢复,大枣仅有较弱的解热作用。桂枝、芍药虽均有解热和升温作用,可分别伍以生姜、甘草、大枣,或桂枝芍药相伍,均未见协同作用。桂枝-芍药只有升温作用,芍药-炙甘草只有解热作用。

以上结果提示药物配伍所表现的药理作用—解热、升温,并不等价于两药物单独作用的简单相加,在实验中表现为相互拮抗的药物在复方中作用并不一定是拮抗的,方中其他药物必然对该药产生影响。桂枝汤对体温双向调节是全方位综合作用的结果。

为了使传统中医药理论更加完善和现代化,使中医药学在技术上实现跨越式的发展,科研工作需要不断融合现代多个领域的先进思想和技术,建立科学的中医药体系。近年

来,随着生命科学的进步,尤其是对细胞转导研究的深入,研究工作者意识到中药对细胞转导的作用是一个值得深入研究的课题,它可促进中药作用的进一步阐明,推动中药学术和实践的发展,为中药复方现代化研究带来了极好的契机。

桂枝汤已证明对多条信号转导通路有影响,对下丘脑体温调节中枢的递质释放也有双向调节作用,但其具有双向调节体温作用的有效部位 A(Fr. A)的各种化学成分是如何作用于不同环节、多个因子,最后呈现调节体温的整合作用的原因,还并不完全清楚,还有很多工作有待完成。

参考文献:

- [1] 杨惠玲,潘景轩,吴伟康,等.高级病理生理学[M].北京:科学出版社,1998.86-89.
- [2] 富杭育,周爱香,查显元,等.桂枝汤对下丘脑前列腺素 E₂ 的影响[J].中国中西医结合杂志,1993,13(11):667-669.
- [3] 谭余庆,李晓芹,霍海如,等.桂枝汤有效部位 A 对体温双向调节作用及其机理研究——对大鼠下丘脑 PGE₂ 含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,1998,4(2):11-13.
- [4] 周军,方素萍,霍海如,等.桂枝汤对退变颈椎间盘组织磷脂酶 A₂ 的影响[J].中国病理生理杂志,2001,17(8):809-812.
- [5] 齐云,李沧海,郭淑英,等.桂枝汤对体温双向调节作用机理探讨——对发热及低体温大鼠下丘脑 PGE₂ 含量及 COX 活性的影响[J].中药药理与临床,2001;17(6):1-3.
- [6] 李沧海,霍海如,周军,等.桂枝汤对发热及低体温大鼠下丘脑 15-羟基前列腺素脱氢酶活性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(1):27-30.
- [7] 富杭育,周爱香,查显元,等.桂枝汤对下丘脑和血浆中环核苷酸的影响[J].中药药理与临床,1994,10(4):1-4.
- [8] 齐云,霍海如,田甲丽,等.桂枝汤对发热及低体温大鼠下丘脑中腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志,2001;21(3):203-206.
- [9] 齐云,霍海如,郭淑英,等.发热及低体温大鼠下丘脑腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性的经时变化[J].中国病理生理杂志,2001,17(12):1202-1205.
- [10] 李沧海,周军,霍海如,等.桂枝汤对发热及低体温大鼠下丘脑可溶性一氧化氮合酶的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(2):46-49.
- [11] 富杭育,周爱香,郭淑英,等.桂枝汤对下丘脑 5-羟色胺的影响[J].中药药理与临床,1995,11(2):1-4.
- [12] 霍海如,谭余庆,李晓芹,等.桂枝汤有效部位 A 对体温双向调节作用及其机理研究——对下丘脑 NE、DA、5-HT 含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,1998,4(3):14-17.

- [13] 富杭育, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤对下丘脑乙酰胆碱和去甲肾上腺素作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(2): 8-10.
- [14] 富杭育, 郭淑英, 周爱香, 等. 桂枝汤对下丘脑神经降压素和促肾上腺皮质激素作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1995, 1(1): 11-14.
- [15] 富杭育, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤对蛙皮素作用的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(2): 99.
- [16] 霍海如, 谭余庆, 李晓芹, 等. 桂枝汤有效部位 A 对体温双向调节作用及其机理研究——对下丘脑和隔区 AVP 及下丘脑 NT 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(1): 33-35.
- [17] 霍海如, 谭余庆, 李晓芹, 等. 桂枝汤有效部位 A 对体温双向调节作用及其机理研究——对下丘脑三磷酸肌醇和钙调蛋白含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(2): 25-27.
- [18] 霍海如, 谭余庆, 周爱香, 等. 桂枝汤有效部位 A 对下丘脑热休克蛋白含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(10): 619-621.
- [19] 周军, 李沧海, 霍海如, 等. 桂枝汤对发热大鼠下丘脑蛋白质组影响初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(1): 31-34.
- [20] 陈红, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤及方中单味药对体温双向调节作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(1): 13-15.
- [21] 陈红, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤方中药对对体温双向调节作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(1): 12-15.