

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

霍海如 李晓芹 谭余庆 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)能降低下丘脑 5-HT、NE、DA 含量;在安痛定诱导的低体温大鼠中,能升高 5-HT 含量。结果提示,Fr. A 为桂枝汤体温双向调节作用的一种物质基础,影响中枢神经递质 5-HT 的水平是其机理之一;其解热作用与影响中枢神经递质 NE 和 DA 的含量有关。

关键词 桂枝汤有效部位 A 体温双向调节 去甲肾上腺素(NE) 多巴胺(DA) 5-羟色胺(5-HT)

Dual-Directional Thermoregulation and Its Mechanism of Active Fraction A of Guizhi decoction

——Effect on NE, DA and 5-HT in Hypothalamus of Rats

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

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

Abstract: Active fraction A (Fr. A), isolated from Guizhi decoction, could lower body temperature along with a decrease of 5-hydroxy tryptamine (5-HT) content in hypothalamus in febrile rats induced by zymosa. On the other hand, it made fallen temperature rise and increased the 5-HT level in hypothalamus in hypothermic rats induced by aminopyrine. The results showed that Fr. A regulate temperature in a dual-direction pattern and the mechanism was partially related with its influence on content of 5-HT in hypothalamus; and its antipyretic effect was associated with its reducing the contents of NE and DA in hypothalamus.

Key words: Active fraction A of Guizhi decoction, Dula-directional thermoregulation, norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine

桂枝汤是治疗太阳中风的主方,大量实验表明,本方可作用于体温调节过程中主要发热介质(PGE₂, cAMP)、神经递质(NE, 5-HT)、神经调质(蛙皮素)等,使下丘脑体温调定点向正常化移动,即对体温具有双向调节作用^[1~4]。为阐明其作用的物质基础,本所化学室对桂枝汤进行了提取分离,获得了有效部位 A(Fr. A)。我们就 Fr. A 对体温双向调节作用及其对下丘脑 NE、DA、5-HT 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 150±10g,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 为淡黄色透明液体,浓度为 0.76mg/ml,由本所化学室提供。鲜酵母购于北京第二食品厂, -40℃ 冷冻保存。安痛定系北京制药厂出品,批号 930727。

1.3 试剂 5-HT 为 Sigma 公司产品;NE 和 DA 为 Fluka 公司产品;邻苯二甲醛

* 国家自然科学基金资助项目(No. 39470858)

(OPT), 同济大学生产, 批号 911204; L-半胱氨酸, 中国科学院微生物研究所产品, 批号 940430。其它试剂均为市售分析纯。

1.4 仪器 650-40 型荧光分光光度计, 日本 Tokyo 公司产品; 半导体温度计系上海医用仪表厂产品。

2 方法

2.1 Fr. A 对高体温的影响 选取基础肛温在 $37 \pm 0.5 \text{ C}$ 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 $\geq 0.8 \text{ C}$ 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 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, 计算肛温升高差值 (药后 2h 肛温值 - 酵母 3.5h 后肛温值)。继而将动物快速断头取脑 (1min 内), 干冰速冻, 于 -80 C 冰箱保存, 备作下丘脑 NE、DA、5-HT 的提取和测定。

2.2 Fr. A 对低体温的影响 选取基础肛温在 $37 \pm 0.5 \text{ C}$ 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 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。在注射安痛定后 2h, 测肛温, 计算肛温降低差值 (安痛定后 2h 肛温值 - 基础肛温值) 继而将动物快速断头取脑 (1 min 内), 干冰速冻, 于 -80 C 冰箱保存, 备作下丘脑 NE、DA、5-HT 的提取和测定。

2.3 下丘脑 NE、DA、5-HT 的提取和测定

以灰结节及视交叉之间的中心点为中心确定下丘脑位置, 称取一定量的下丘脑组织, 参照文献^[5], 以荧光分光光度法测定下丘脑 NE、DA、5-HT 的含量。

2.4 统计学处理 下丘脑 NE、DA、5-HT 的含量以 ng/mg 组织湿重表示。所有实验数

据用均数 ± 标准差表示, 均数间显著性差异用 *t* 检验法。

3 实验结果

3.1 Fr. A 对高、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升高作用, 体温变化值与模型组比较均有显著性差异, 表明 Fr. A 可使高、低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 ($\bar{x} \pm s, \text{ C}$)

组别	剂量 (mg/kg)	基础肛温	酵母 3.5h 后肛温	药后 2h 肛温	肛温升高差值	
对照组 (10)		37.2 ± 0.4	37.1 ± 0.4	37.2 ± 0.3	0.1 ± 0.4	
酵母组 (15)		37.2 ± 0.4	38.4 ± 0.4	$39.6 \pm 0.4^{**}$	$1.1 \pm 0.4^{**}$	
Fr. A (13)	7.6	37.4 ± 0.6	38.5 ± 0.4	$39.1 \pm 0.4^{***}$	$0.6 \pm 0.4^{***}$	
	(11)	3.8	37.1 ± 0.2	38.3 ± 0.4	$39.0 \pm 0.4^{***}$	$0.7 \pm 0.4^{***}$

与对照组比较 $^{**} P < 0.01$, 与酵母组比较 $^{***} P < 0.01$

() 内为动物数

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

组别	剂量 (mg/kg)	n	基础肛温	安痛定后 2h 肛温	肛温降低差值
对照组		10	37.2 ± 0.3	37.1 ± 0.4	-0.1 ± 0.4
安痛定		10	37.3 ± 0.3	$35.5 \pm 0.5^{**}$	$-1.8 \pm 0.4^{**}$
Fr. A	7.6	10	37.5 ± 0.4	$36.3 \pm 0.4^{**}$	$-1.2 \pm 0.5^{\#}$
	3.8	10	37.3 ± 0.4	$36.2 \pm 0.3^{***}$	$-1.1 \pm 0.3^{***}$

与对照组比较 $^{**} P < 0.01$, 与安痛定组比较 $^{\#} P < 0.05$, $^{***} P < 0.01$

表 3 Fr. A 对大鼠下丘脑单胺递质含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	n	NE DA 5-HT		
			(ng/mg 组织湿重)		
对照组		10	0.53 ± 0.06	0.79 ± 0.19	1.49 ± 0.20
酵母组		15	$0.66 \pm 0.13^{**}$	$1.16 \pm 0.50^*$	$1.89 \pm 0.26^{**}$
Fr. A	7.6	13	$0.56 \pm 0.09^{\#}$	0.89 ± 0.30	$1.64 \pm 0.22^{\#}$
	3.8	11	0.58 ± 0.08	$0.65 \pm 0.13^{***}$	1.78 ± 0.17
安痛定		10	0.53 ± 0.11	1.02 ± 0.41	$1.05 \pm 0.28^{**}$
Fr. A	7.6	10	0.56 ± 0.11	0.90 ± 0.34	$1.34 \pm 0.38^{\Delta}$
	3.8	9	0.53 ± 0.09	0.96 ± 0.36	1.27 ± 0.32

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

3.2 Fr. A 对大鼠下丘脑 NE、DA、5-HT 含量的影响 酵母组大鼠下丘脑组织中 NE 和 DA 含量均显著高于正常对照组, 灌胃给予 Fr. A 可使下丘脑组织中 NE 和 DA 含量降低, 与模型组比较有显著性差异。安痛定模型

组及给药组与正常组对比无明显变化。下丘脑组织中 5-HT 含量随体温的改变而改变, 酵母组大鼠 5-HT 含量升高, 安痛定组 5-HT 含量降低; 给予 Fr. A 后, 发热大鼠下丘脑中 5-HT 含量降低, 低体温动物下丘脑中 5-HT 含量升高。见表 3。

4 讨论

已有的实验表明, 桂枝汤对体温具有双向调节作用。本研究结果显示, Fr. A 与其原方一致, 对体温仍具有明显的双向调节作用, 表明 Fr. A 是桂枝汤体温双向调节作用的一种物质基础。

现已证实中枢单胺类神经递质参与体温调节活动, 并且是温度敏感神经元活动的神经化学基础^[6]。体温调节的单胺学说认为 5-HT 和 NE 这两种物质在量上的动态平衡可保持体温的恒定。大鼠皮下注射酵母混悬液导致局部炎症反应, 在引起发热的同时, 下丘脑组织中 5-HT 含量也显著升高; 安痛定可使动物体温下降, 下丘脑组织中 5-HT 含量也显著低于正常组。Fr. A 在使动物高、低体温分别向正常水平方向起调节作用的同时, 也使下丘脑 5-HT 含量趋于正常。结果表明, Fr. A 通过调节下丘脑 5-HT 含量可能是其对体温进行双向调节的机理之一。中枢发热递质 5-HT 使体温升高, 中枢单胺递质 NE 能限制体温升高, 因此酵母模型组大鼠下丘脑 5-HT 及 NE 含量均高, 与文献^[7]报道一致。Fr. A 在使体温降低的同时, NE 含量也随之降低, 这一现象既可能是由于体温下降, 作为体内限温物质的 NE 也随之反馈性下降, 但也不能排除 Fr. A 的解热作用中有 NE

的参与。

近年来, 国内有研究报道, 高甲状腺素性“阴虚”大鼠的体温偏高, 其视前区-下丘脑前部脑组织中的 DA 含量明显高于正常对照组^[8]。我们的实验结果显示, 酵母发热大鼠下丘脑组织中 DA 含量明显升高。这些研究结果提示 DA 参与体温的调节。Fr. A 可使酵母发热大鼠下丘脑中 DA 含量降低, 提示其解热作用与调节中枢 DA 递质含量有关。

参考文献

- 1 富杭育, 周爱香, 查显元, 等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理的探讨——对下丘脑前列腺素 E₂ 的影响. 中西医结合杂志, 1993, 13(11): 667
- 2 富杭育, 周爱香, 查显元, 等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理探讨——对下丘脑和血浆中环核苷酸的影响. 中药药理与临床, 1994, 10(4): 1
- 3 富杭育, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理探讨——对下丘脑 5-羟色胺的影响. 中药药理与临床, 1995, 11(2): 1
- 4 富杭育, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤对体温双向调节作用机理的探讨——对蛙皮素作用的影响. 中西医结合杂志, 1994, 14(2): 99
- 5 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1992. 182
- 6 薛启冀编著. 神经系统的生理和病理化学. 第二版. 北京: 科学出版社, 1992. 180
- 7 徐刚. 清热中药解热作用机理探讨——对大鼠下丘脑 NA、5-HT 含量的影响. 中药药理与临床, 1996, 12(6): 14
- 8 王洪琦, 区永欣, 陈洁文. 阴虚阳虚大鼠模型视前区——下丘脑前部中单胺类神经递质含量的变化. 广州中医学院学报, 1992, 9(1): 18

(收稿: 1997-10-29)