

桂枝汤对体温双向调节作用的机理探讨

——对下丘脑神经降压素和促肾上腺皮质激素作用的影响

富杭育 郭淑英 周爱香

(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

摘要 神经降压素 (NT) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 是存在于中枢神经系统内、具有致冷原性质的神经肽。脑室注射 [D-Tyr¹]—NT 或 ACTH 均能引起正常大鼠体温急剧降低。NT 的降体温作用呈剂量依赖型并和周围环境温度有关。于脑室注射前 1 小时,以桂枝汤 10g 生药/Kg 灌胃大鼠,能拮抗 [D-Tyr¹]—NT 的降体温作用,但不能拮抗 ACTH 的降体温效应。实验结果揭示: NT 参与了桂枝汤对体温的双向调节。ACTH 的作用尚待进一步工作。

关键词 桂枝汤 [D-Tyr¹] 神经降压素 ACTH 体温调节作用

Mechanism of Guizhi Decoction (桂枝汤) on Dual Directional Thermoregulation; Effect of Neurotensin and ACTH on Hypothermia

Fu Hangyu, Guo Shuying, Zhou Aixiang

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

Abstract: Neurotensin and ACTH are neuropeptides as endogenous cryogens in central nervous system. Body temperature was rapidly decreased when [D-Tyr¹]—neurotensin (NT) or ACTH was administered in cerebroventricular injection (icv) in normal rats. The hypothermic action of NT was dose-dependent pattern and related to environmental temperature. Oral administration of 10g crude drug/Kg Guizhi decoction (GZD) one hour before icv of NT could antagonize the hypothermia. But this antagonistic effect was not observed in the experiment with ACTH treatment. The results indicated that NT was involved in the mechanism of dual directional thermoregulation by GZD, but the role of ACTH in the thermoregulation was unclear.

Key words: Guizhi decoction, thermoregulation, [D-Tyr¹]—neurotensin, ACTH

已有的研究资料证实,中枢神经系统内存在着能使体温下降的物质,称为内生致冷原 (Endogenous Cryogens, EC), 不仅可引起正常体温下降, 也能抑制发热时的体温上

升^[1,2]。神经降压素 (neurotensin, NT)^[3]和促肾上腺皮质激素 (ACTH)^[4]被认为是内生致冷原。为了进一步探讨桂枝汤对体温双向调节作用机理, 我们在研究其对蛙皮素作用

〔D-酪氨酸〕-神经降压素〔D-Tyr〕-Neurotensin) Sigma 公司出品。用人工脑脊液配制成 0.1 、 $0.01\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 。

促肾上腺皮质激素 (ACTH) 上海生物制品研究所出品, 批号 **9206201**, 用人工脑脊液配制成 $55\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 。

人工脑脊液 (CSF) 含 126m mol/L NaCl , 6m mol/L KCl , $1\text{m mol/L NaH}_2\text{PO}_4$, $0.88\text{m mol/L MgSO}_4$, $1.45\text{m mol/L CaCl}_2$, 25m mol/L Herpes , $\text{pH}7.2$, 灭菌待用。

1.3 实验分组及操作

每批实验选取基础体温基本一致 ($\pm 0.25^\circ\text{C}$) 的大鼠, 随机分成 2 组, 试验组灌胃给予桂枝汤 $10\text{g}/\text{kg}$, 对照组给相等容积的蒸馏水。1 小时后, 用乙

醚将动物轻度麻醉后固定、消毒, 用微量注射器每鼠脑室内注射〔D-Tyr〕-NT $1\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ 或 $0.1\mu\text{g}/10\mu\text{l}$, 定时连续测量体温, 室温控制在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 。另一部分实验, 在每鼠脑室注射〔D-Tyr〕-NT $0.1\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ 或 ACTH $550\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ 后立即将动物移至 5°C 的冷环境下, 其它操作同上。

1.4 观察指标及实验数据的处理

绘制各组的平均体温变化曲线。计算出按梯形法求得的温度时间曲线下面积 (TRI), 进行组间 t 检验。

2. 实验结果

2.1 桂枝汤对神经降压素作用的影响

如图 1A 所示, 在环境温度 20°C 条件下, 大鼠脑室注射〔D-Tyr〕-NT $1\mu\text{g}/\text{只}$, 15 分钟后体温急剧降低, 平均下降接近 3°C , 1 小时后体温降到最低点, 达 $-3.54\pm 0.35^\circ\text{C}$, 以后逐渐回升, TRI 4.0 为 -10.48 ± 1.71 。脑室注射 NT 前 1 小时口服 $10\text{g}/\text{kg}$ 桂枝汤的大鼠, 虽有相似的降温曲线, 但降温曲线明显上移, 1 小时前后, 体温少下降 1.1°C

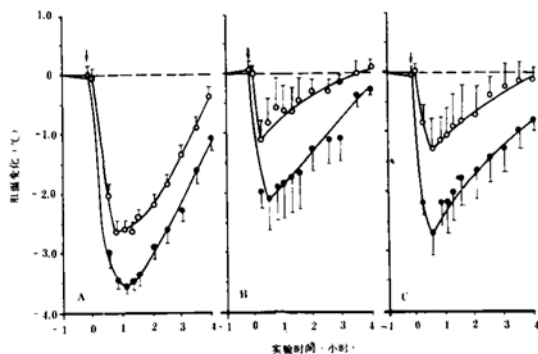


图 1 桂枝汤在不同环境温度下对不同剂量〔D-Tyr〕神经降压素脑室注射所致大鼠体温改变的影响

●神经降压素 icv ○神经降压素 icv 加桂枝汤 $10\text{g}/\text{kg P0}$

影响的基础上^[5], 观察了桂枝汤对 NT 和 ACTH 的作用影响。

1 实验材料与方法

1.1 动物适应及体温测定

雄性 wistar 大白鼠, 由本院动物中心提供, 体重 $200\pm 20\text{g}$, 实验前置动物于实验室内适应环境一周, 实验室温度控制在 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 。动物在笼内能自由活动, 常规颗粒饲料喂养, 自由饮水。实验时, 用 SK-1 型数字温度计 (上海医用仪表厂出品), 将经标准温度计校正的测量探头插入大鼠的直肠内 5cm , 待温度恒定后读取体温值。

1.2 药物与试剂

桂枝汤 所用桂枝、芍药、炙甘草、生姜、大枣, 经生药学鉴定, 其原植物分别为 *Cinnamomum cassia* Presl, *Paeonia lactiflora* Pall, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, *Zingiber officinale* Rose., *Zizyhus jujuba* Mill var. *inermis* (Bunge) Rchd., 按 $10:10:7:10:10$ 重量比例, 混合煎煮, 过滤浓缩, 4°C 冰箱储存, 临用配制, 灌胃给药, 剂量为 10g 生药/ kg 体重。

左右, TRI_{4.0} 为 -7.38 ± 1.48 , 同单纯给 NT 相比, $P < 0.05$, 提示桂枝汤能部分拮抗 NT 的降体温作用。

在环境温度 20°C 条件下, 脑室注射小剂量 $[\text{D-Tyr}^{\text{11}}] - \text{NT}$ ($0.1\mu\text{g}/\text{只}$), 大鼠体温仍较快下降, 0.5 小时达最低点, 降低 $2.02 \pm 1.58^{\circ}\text{C}$, 以后逐渐回升, TRI_{4.0} 为 -4.90 ± 4.80 (图 1B)。注射前 1 小时口饲桂枝汤, 能阻遏 NT 降体温作用; 体温最低点亦在 0.5 小时, 但仅降低了 $0.80 \pm 1.03^{\circ}\text{C}$, TRI_{4.0} 为 -1.48 ± 2.66 , 小于相应对照组。

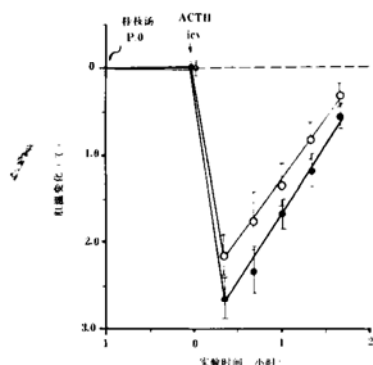


图 2 桂枝汤对促肾上腺皮质激素脑室注射所致大鼠体温改变的影响

●ACTH 550ug/只 icv ○ACTH 550ug/只 icv 加桂枝汤 10g/kg PO

在环境温度 5°C 条件下, 脑室同样注射小剂量 ($0.1\mu\text{g}/\text{只}$) $[\text{D-Tyr}^{\text{11}}] - \text{NT}$, 降体温作用较在 20°C 时更为显著 (图 1C), 注射后 0.5 小时, 体温降低了 $2.70 \pm 0.92^{\circ}\text{C}$, TRI_{4.0} 为 -6.62 ± 3.56 。脑室注射前 1 小时口饲桂枝汤, 亦能部分拮抗 $[\text{D-Tyr}^{\text{11}}] - \text{NT}$ 的降体温作用, 注射后 0.5 小时, 体温下降 1.37°C , TRI_{4.0} 为 -2.27 ± 3.56 , 同不给桂枝汤组相比 $P = 0.05$ 。

以上实验经重复, 结果相似。

2.2 桂枝汤对促肾上腺皮质激素作用的影响

如图 2 所示, 大鼠脑室注射 ACTH 后, 在半小时内体温即显著下降, 平均降低 $2.66 \pm 0.68^{\circ}\text{C}$, 以后即较快恢复, TRI_{1.67} 为 -2.70 ± 0.68 。脑室注射 ACTH 前 1 小时口饲桂枝汤, 也有与 ACTH 相似的降温曲线, 虽然降温幅度略小于对照, 降温峰值 $-2.16 \pm 0.54^{\circ}\text{C}$, TRI_{1.67} 为 -2.09 ± 0.86 , 但经统计学处理, 两者无显著性差异, 说明 $10\text{g}/\text{kg}$ 桂枝汤口饲并不影响 ACTH 的降体温作用。

3 讨论

已有文献报道, NT 作为一种存在于下丘脑中的神经肽, 可引起沙鼠、地鼠、豚鼠、猴等多种哺乳类动物降低体温, 以微克以上剂量脑室注射, 可使小鼠和大鼠呈剂量相关性的体温下降, 环境温度降低, 降低体温作用更显著^[6,7]。在 NT 的分子结构中, 将第 11 位 L-酪氨酸改换成 D-酪氨酸 ($[\text{D-Tyr}^{\text{11}}] - \text{NT}$), 降体温作用增强^[8]。从我们以 $[\text{D-Tyr}^{\text{11}}] - \text{NT}$ 所作的实验结果来看, 在常温下 $1\mu\text{g}$ 脑室注射能显著降低体温, $0.1\mu\text{g}$ 降体温作用较弱; 在动物暴露于冷环境时, $0.1\mu\text{g}$ 的降温作用有所加强, 它对体温作用的生理特性表现与文献报道相符。口饲桂枝汤能拮抗 NT 的急剧降体温, 限制体温进一步下降, 并促进体温的恢复, 类似于它在安痛定所致体温低下时的作用^[9]; 从桂枝汤起效快速分析, 再联系到我们对另一致冷原蛙皮素的工作^[5], 可能与其作用于 NT 的受体有关。

NT 除降体温外, 还能降低血压、增加毛细血管通透性, 引起肠管收缩, 骨骼肌松弛, 增强苯巴比妥的镇静作用, 提高血糖和糖元水平, 影响皮质素、LH、FSH、生长激素、催乳素、甲状腺激素等分泌, 使脑内多巴胺受体的结合力下降, 等等, 具有多方面的生理活性^[10]。桂枝汤能否影响 NT 的其它生理

活性,也是今后值得注意的。

ACTH 存在于垂体和脑的其它部位,早在 50 年代初,已经知道 ACTH 肌注、静注有退热作用。80 年代初发现其脑室注射亦能解热,并认为中枢释放的 ACTH 可能起到一种限制发热的闸门作用^[1],通过降低脑内的 cAMP 水平,与热限的环境温度有联系,外周温度高于 30°C 不呈现解热;它能退热的剂量并不影响正常体温^[2]。脑内的 d-黑色素细胞刺激素(d-MSH),是 ACTH39 个氨基酸肽链中的一个片段(1—13),亦是一个较公认的内生致冷原。在我们的实验中,ACTH 脑室注射能在冷环境中引起正常大鼠降低体温,但给予桂枝汤并不能明显影响其降温效应。提示桂枝汤对低体温的升温作用不是主

要通过拮抗 ACTH 起作用的;至于桂枝汤的退热作用是否有中枢 ACTH 的参予,尚需进一步工作。

参 考 文 献

- [1] 蔡群. 中国病理生理杂志 1989; 5 (2): 118
- [2] Kluger MJ. *Physiol Rev* 1991; 71 (1): 93
- [3] Nemeroff CB, et al. *Brain Res* 1977; 128: 485
- [4] Lipton JM, et al. *Fed Proc* 1981; 40: 2760
- [5] 富杭育等. 中国中西医结合杂志 1994; 14 (2): 99
- [6] Ruwe WD, et al. *Can J Biochem Cell Biol* 1983; 61: 579
- [7] Bissett G, et al. *Nature (Lond)* 1976; 262: 607
- [8] Leesen, et al. *Neuropharmacol* 1978; 17: 109
- [9] 富杭育等. 中国医药学报 1990; 5 (2): 34
- [10] 鬼头昭三等. 日本临床 1990; (5): 999