

· 实验研究 ·

桂枝汤对体温双向调节作用的机理探讨
——对下丘脑前列腺素 E_2 的影响

中国中医研究院中药研究所(北京 100700)

富杭育 周爱香 查显元 郭淑英

内容提要 灌胃给予桂枝汤 10 g/kg, 可使酵母致热大鼠的体温下降, 使安痛定引起体温低下大鼠的体温升高。用放射免疫法测定下丘脑和血浆的前列腺素 E_2 (PGE_2) 含量, 在发热动物中, 桂枝汤灌胃使 PGE_2 水平下降; 在低温动物中, 桂枝汤使 PGE_2 水平提高; 灌胃给予桂枝汤对 PGE_2 脑室注射致热大鼠, 也有快速解热作用。提示桂枝汤可能通过促进或抑制中枢发热介质 PGE_2 的代谢而参与对体温的双向调节。

关键词 桂枝汤 体温双向调节 前列腺素 E_2

自 1971 年 Milton 和 Wendlandt⁽¹⁾ 发现前列腺素脑室注射引起猫、兔体温升高, 提出了致热原可能通过特异性前列腺素的合成引起发热、解热药由于阻断其合成而呈现退热作用的假设以来, 目前不少学者认为, PGE_2 是内源性致热原引起发热的主要神经介质, 它使视前区—前下丘脑体温调节中枢的调定点上移, 引起了调节性的体温升高⁽²⁾。我们以往的实验发现, 桂枝汤对发热动物有解热作用, 对低温动物有促使体温升高的双向调节作用⁽³⁾。为了探讨桂枝汤对体温双向调节的作用机理, 就其对高温和低温模型大鼠血浆、下丘脑 PGE_2 水平以及脑室内注射 PGE_2 引起体温改变的影响作了观察。现将结果报告如下。

实验材料

一、药物

1. 桂枝汤 市购桂枝、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* Fish, *Zingiber officinale* Rosc., *Zizyphus 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℃ 冰箱储存, 临用配制, 灌胃给药, 剂量为 10 g 生药/kg 体重。

2. 鲜酵母 购于北京市第二食品厂。

3. 安痛定 北京制药厂出品, 批号 90012325。

4. PGE_2 Sigma 公司出品。

5. PGE_2 放免药盒 购于中国医学科学院基础研究所。

二、试剂 (1) PBS 缓冲液: 0.1 M 磷酸氢二钠 ($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$) 80.4 ml, 0.1 M 磷酸二氢钠 ($NaH_2PO_4 \cdot 12H_2O$) 19.6 ml, 明胶 1 g, 氯化钠 ($NaCl$) 9 g, 叠氮钠 1 g, 加蒸馏水至 1000 ml (pH 7.4, 用 1 N 氢氧化钠或 1 N 盐酸调节), 4℃ 保存备用。(2) 人工脑脊液: 126 mol 氯化钠 ($NaCl$), 6 mol 氯化钾 (KCl), 1 mol 磷酸二氢钠 (NaH_2PO_4), 0.88 mol 硫酸镁 ($MgSO_4$), 1.45 mol 氯化钙 ($CaCl_2$), 25 mol NN-羟乙基哌嗪乙烷磺酸 (Herpes)。pH 7.2。

三、动物 Wistar 大鼠, 雄性, 130 ± 10 g 体重, 由本院动物中心提供。

方法与结果

一、桂枝汤对高体温和低体温大鼠下丘脑和血浆中 PGE_2 含量的影响

1. 选取基础肛温一致的大鼠, 以 20% 鲜酵母悬液 (2 ml/100 g 体重) 皮下注射诱致发热, 3 h 后测肛温, 选取体温升值 0.8℃ 以上者, 均衡分组。桂枝汤组灌胃给药 10 g/kg, 对照组给等体积蒸馏水。给药后 2 h, 动脉采血, 快速断头取脑, 干冰速冻。取冰冻的下丘脑第三脑室周围组织, 精确称重 30 mg, 置

乙醇—生理盐水(2:8)1 ml 中制成冻浆, 加 0.1 mol 盐酸 50 μ l 酸化, 再加 5 μ l 乙酸乙酯, 混匀, 于 4°C 2500 rpm 离心 20 min, 收集上清液, 底物再加 5 ml 乙酸乙酯, 混匀, 离心, 收集两次提取液, 氮气吹干, 加 1 ml 无水乙醇, 分样吹干, 作 PGE₂ 的放免测定⁽⁴⁾; 同时测定血浆中 PGE₂ 含量。

2. 选取基础肛温一致的大鼠, 随机分组。桂枝汤组灌胃给药 10 g/kg, 对照组给等体积的蒸馏水。药后 1 h, 以 1.43 ml/kg 安痛定静脉注射诱致体温低

下。在安痛定注射后 2 h, 取血, 断头取脑, 按上法提取下丘脑中的 PGE₂, 作放射免疫测定。重复试验于注射安痛定后 5 h 取样。

3. 结果再次证实(见表 1), 桂枝汤可使酵母所致发热大鼠的体温下降, 使安痛定所致低体温大鼠的体温升高, 提前恢复到正常水平, 具有双向调节作用。测得的下丘脑及血浆 PGE₂ 水平亦出现双向性变化; 桂枝汤使发热大鼠下丘脑和血浆的 PGE₂ 含量下降, 使低体温大鼠下丘脑和血浆的 PGE₂ 含量升高。

表 1 桂枝汤对高低体温大鼠的作用及对血浆、下丘脑 PGE₂ 含量的影响 ($\bar{x} \pm S$)

实验 序号	组别	鼠数 (只)	ΔT (°C)	TRI _{2.0} (°Ch)	PGE ₂	
					血浆 (ng/ml)	下丘脑 (ng/mg)
1	正常对照	7	—	—	0.80 ± 0.49	0.38 ± 0.08
	酵母对照	9	2.15 ± 0.41	6.15 ± 0.85	2.08 ± 0.26	0.52 ± 0.13
	酵母给药	9	1.19 ± 0.45**	4.14 ± 0.94	1.53 ± 0.60*	0.37 ± 0.06**
	安痛定对照	7	-1.30 ± 0.64	1.61 ± 0.57	0.53 ± 0.35	0.28 ± 0.07
	安痛定给药	7	-0.68 ± 0.27**	0.78 ± 0.70	1.43 ± 0.64*	0.48 ± 0.07**
2	酵母对照	9	2.19 ± 0.27	6.14 ± 0.64	—	0.27 ± 0.06
	酵母给药	9	1.57 ± 0.28**	4.89 ± 0.74	—	0.16 ± 0.05*
	安痛定对照	9	-1.26 ± 0.43	7.08 ± 1.55	—	0.17 ± 0.05
	安痛定给药	9	-0.29 ± 0.34**	4.46 ± 1.82	—	0.40 ± 0.12**

注: 与酵母对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ΔT (°C) 体温反应高度; TRI_{2.0} 为药后第 2 h 的体温反应指数(按梯形法求得温度时间曲线下的面积)

二、桂枝汤对 PGE₂ 脑室注射诱发致热的影响
选取基础肛温一致的大鼠随机分为 3 组。桂枝汤组灌胃给药 10 g/kg, 其余 2 组给等体积蒸馏水。1 h 后, 将动物乙醚浅度麻醉, 固定, 消毒, 按 Noble EP 等方法⁽⁵⁾, 用微量注射器脑室内注射用人工脑脊液配制的 PGE₂ 20 μ g/只, 对照组注射等量的人工脑脊液。脑室注射后连续定时测肛温。结果如表 2 所示, 脑室注射 PGE₂ 后, 体温迅即上升, 30 min 达高峰(平均上升 3.4°C), 以后渐次下降, 在脑室注射后 2 h, 体温仍高于正常对照组 0.7°C。给予桂枝汤的动物, 虽亦有形态相似的升温曲线, 但升温幅度明显减弱, 体温反应指数(按梯形法求得的温度时间曲线下面积)显著下降, 体温反应高度在给予 PGE₂ 后 20 min, 即与不给桂枝汤组有显著性差异。经重复试验, 获相似结果。

表 2 桂枝汤对大鼠脑室注射 PGE₂ 体温的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数 (只)	给药剂量 (g/kg)	ΔT (°C)	TRI _{2.0} (°Ch)
人工脑脊液	8	—	0.56 ± 0.34	0.84 ± 0.33
PGE ₂ 对照	6	—	3.42 ± 0.70	4.48 ± 1.18
PGE ₂ 加桂枝汤	6	10.0	2.20 ± 0.41*	2.18 ± 0.64*

注: 与 PGE₂ 对照组比 * $P < 0.01$

讨 论

一般认为, 发热是在致热原作用下, 使体温调节中枢的调定点上移而引起的调节性体温升高。许多学者推测有某些中枢介质参与发热的中枢机制, PGE₂ 是最受重视的介质之一。有人认为, 内源性致热原是通过激活第三脑室壁视上隐窝的下丘脑终板血管部位的细胞, 使之释放 PGE₂, PGE₂ 作用于该部位的神经元或弥散过室管膜细胞, 作用于视前区—前下丘脑体温调节中枢的神经元, 引起冷敏神经元兴奋, 温敏神经元抑制, 使之产热增多而发热。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, 能在一定程度上反映药物对体温调节中枢的作用机制。

桂枝汤对发热机体能解热, 对体温低下的机体能促进体温升高, 具有双向调节作用。测得下丘脑和血浆中 PGE₂ 含量: 在发热动物中桂枝汤可使 PGE₂ 水平下降; 在低体温动物中, 桂枝汤可使 PGE₂ 水平升高, 同样呈现了双向性变化。提示桂枝汤可能通过对中枢发热介质 PGE₂ 合成、释放、灭活的促进或抑

制, 参与对体温的调节。桂枝汤对 PGE_2 合成、代谢的影响可能与机体体温的高低或 PGE_2 水平的高低呈现不同的作用。

PGE_2 作为发热的中枢介质, 脑室注射可引起快速显著的体温升高, 给予桂枝汤, 可降低其升温反应。以这种抑制作用在脑室注射后 20 min 内即可迅即呈现的现象分析, 桂枝汤除了能促进外源性 PGE_2 的代谢以外, 尚可能与通过对体温调节中枢神经元 PGE_2 受体的修饰作用有关。已知 PGE_2 具有多种生理功能, 不仅可升高体温, 还能促进 LH-RH 分泌和大肠粘膜离子转运, 激活皮肤交感神经、抑制肾脏交感神经活性⁽⁶⁾, 引起睡眠的觉醒⁽⁷⁾等。桂枝汤对多种病理生理功能的影响, 是否部分通过 PGE_2 而起作用, 是值得今后探讨的课题。

(本室贺玉琢、高英杰同志参加部分实验工作, 谨谢)

参 考 文 献

1. Milton AS, et al. Effects on body temperature of prostaglandins of the AE, and F series on infection into the third ventricle of unanesthetized cats and rabbits. *J Physiol (Lond)* 1971; 218: 325.
2. Stitt JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 1986; 59: 137.
3. 富杭育, 等. 桂枝汤对体温和肠蠕动双相调节作用的实验研究. *中国医药学报* 1990; 5(2): 34.
4. 程绵轩, 等. 前列腺素 E_2 (PGE_2) 放射免疫测定法. *中国医学科学院学报* 1987; 9(3): 230.
5. Noble EP, et al. A simple and rapid method for injecting Hnorepinephrine into the lateral ventricle of the rat brain. *Life Sciences* 1967; 6: 281.
6. Huang XG, et al. Characteristics of the temperature and sympathetic nervous responses hypothalamic microinjection of PGE in the rabbits. *Int Symp Pharmacol Thermoreguli* 1991; 8:79.
7. 早石修. 睡眠と覚醒の調節機構—— PGD_2 と PGE_2 の役割につひこつ. *精神医学* 1992; 94(9): 815.

《新消化病学杂志》欢迎投稿和订阅

全国统一刊号, 国际标准连续出版期刊, 国内外公开发行, 全国唯一的综合性消化病学术刊物, 国际标准开本, 大 16 开。

《新消化病学杂志》是以国内外中、高级的中医、西医、中西医结合、消化内镜、医学影像、消化护理、消化营养等医务工作者为对象的综合性消化病学术刊物。本刊主要综合交流消化系病领域最新发展和高水平研究成果, 共同提高消化系病防治的整体水平。本刊为博士后、博士、研究生和市县以下单位消化专业工作者大开绿灯, 其成果在“研究论文”、“临床论著”、“临床经验”等专栏, 优先刊登, 为发挥我国中医中药、中西医结合优势, 发展具有我国特色的新消化病学。更欢迎科研人员采用多学科、多层次、先进指标所取得的成果、成就论文, 投寄本刊。本刊由全国著名消化病专家郑芝田、董建华、吴咸中、王宝恩、危北海等 73 位组成第一届编委会。本刊宗旨以新求发展, 以新求突破, 力求办成集高层次、实用性、普及性为一体的学术刊物。本刊刊号: 国际 ISSN 1005—2631, 国内 CN 14—1190/R。国外发行: 中国国际图书贸易总公司, 国外代号 Q 4481。国内发行: 山西省临汾邮政通讯分局, 订阅代号 22—117。64 页, 季刊, 全年订价 14.0 元。1993 年创刊 4 期 15.88 元(含邮费)。欢迎消化、内镜、病理、放射、超声、检验、基础研究等医务人员投稿和订阅本刊。

编辑部地址: 山西省临汾市鼓楼南 24 号, 邮编: 041000。

function. The results were as follows: During EA and in period of intrinsic heart rate (IHR₀) the sinoatrial conduction times (SACT) from sinus node electrogram were significantly shortened than that in control, ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively). But the SACT could not be further shortened by stimulating the acupoints during IHR₀ ($P < 0.05$). It is suggested that EA at Neiguan P6 as a main point could improve sino-atrial conductivity in most patients with normal sinus node function, which seems to be mediated by autonomic nerve system. The normal value of SACT after autonomic nerve blockade needs to be established.

Key words electro-acupuncture, sino-atrial conduction time, autonomic nerve system

(Original article on page 663)

Observation on Effect of *Salvia Miltiorrhiza* in Treating 36 Infantile Acute Toxic Myocarditis Patients

Wang Wan-chun (王万春)

Pediatric Dept. of Xianyang 2nd People's Hospital (712000)

Control observation of infantile acute toxic myocarditis treated by *Salvia miltiorrhiza* (SM) showed that 36 cases were clinically cured through SM treatment. The total effects have obvious advantages over Western Medicine control group, $P < 0.01$. The period of hospitalization and ECG normalization, of control group was significantly longer than that of SM treated group, $P < 0.001$ respectively.

Key words *Salvia miltiorrhiza*, toxic myocarditis

(Original article on page 665)

Mechanism of Guizhi Tang (桂枝汤) on Dual-Directional Thermoregulation —Effect on PGE Level in Hypothalamus of Rats

Fu Hang-yu (富杭育), Zhou Ai-xiang (周爱香), Zha Xian-yuan (查显元), et al

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

Antipyretic action was found in febrile rats induced by yeast, and body temperature was elevated in hypothermia rats induced by aminopyrine, when 10g/kg of Guizhi Tang (GZT) was administered per os. The content of prostaglandin E in the hypothalamus of rats was determined with the radioimmunoassay. Administration of GZT in 10g/kg p.o. could both decrease the PGE₂ level of hypothalamic blood in febrile rats, and increase the PGE₂ level in hypothermia rats. Antipyretic action of GZT was also displayed when microinjection of PGE₂ into the lateral ventricle which produced fever in rats. The evidence was provided that GZT might carry out at least part of the dual-directional regulating action in body temperature through the promotion or inhibition on PGE₂ synthesis, release, or metabolism in the thermoregulatory center.

Key words Guizhi Tang (桂枝汤), dual-directional thermoregulation, PGE₂

(Original article on page 667)

Transportation Trends after Rat Renal Intracapsular Injection of *Salvia Miltiorrhizae*

Tian Song (田松), Gao Hu-bin (高沪滨), Tao Fang (陶放), et al

Affiliated People's Hospital, Beijing Medical University, Beijing (100044)

The concentration of *Salvia miltiorrhizae* (SM) was detected at different time after renal intracapsular injection in S.D rats. It showed that SM concentration was higher in kidney than in plasma ($P < 0.05$). SM concentration in kidney increased gradually, it reached the peak at 24 hour and still remained in higher level at 48 hour. The SM injected in renal capsule could be passively transported to renal tissue and maintained at a high level. This result demonstrated that renal