

# 桂枝汤对体温双向调节作用的机理探讨 ——对蛙皮素作用的影响\*

中国中医研究院中药研究所(北京 100700) 富杭育 周爱香 郭淑英

**内容提要** 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<sup>12</sup>-蛙皮素合并脑室注射引起的体温改变, 亦能翻转 D-苯丙<sup>12</sup>-蛙皮素在发热大鼠上的升温作用, 提示桂枝汤对体温的双向调节, 部分通过对下丘脑体温调节中枢中蛙皮素受体的调节起作用。

**关键词** 桂枝汤 体温调节 蛙皮素 D-苯丙<sup>12</sup>-蛙皮素

蛙皮素是从蟾蜍皮肤中分离出的一种多肽, 后发现它存在于脑内, 是一种神经调质, 参与体温的调节, 可能通过抑制产热过程而降低体温, 是影响体温最有效的物质之一<sup>(1)</sup>。为了探讨桂枝汤对体温的双向调节作用机理<sup>(2)</sup>, 我们观察了桂枝汤对蛙皮素及其受体拮抗剂对体温作用的影响。

## 材 料

桂枝汤: 由桂枝、芍药、炙甘草、生姜、大枣组成, 药材经生药学鉴定, 按传统配伍用量比例和本实验室的制备常规<sup>(2)</sup>, 混合煎煮, 过滤浓缩, 制成颗粒, 临用配制, 灌胃给药。

人工脑脊液: 126 mM NaCl、6 mM KCl、1 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.88 mM MgSO<sub>4</sub>、1.45 mM CaCl<sub>2</sub>、25 mM Hepes, pH 7.2, 灭菌备用。蛙皮素(Bombesin), Sigma 公司产品, 用人工脑脊液配制稀释成 0.5 ng/μl。D-苯丙<sup>12</sup>蛙皮素(D-phe<sup>12</sup>bombesin)、蛙皮素受体拮抗剂<sup>(3)</sup>, Sigma 公司产品。用人工脑脊液配制稀释成 0.5 μg/ml。

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

致热原: 新鲜酵母, 购自北京第二食品厂。温度计: 上海医用仪器厂生产的 715 型半导体温度计。

## 方法与结果

一、桂枝汤在正常动物对蛙皮素及其受体拮抗剂作用的影响 取饲养于 20±1℃ 中的正常大鼠, 测正常肛温。选肛温接近的动物, 随机分为 5 组, 每组 10 只。第 1 组为人工脑脊液 10 μl/只脑室注射组, 第 2 组为蛙皮素 5 ng 脑室注射组, 第 3 组为蛙皮素

加桂枝汤组, 第 4 组为蛙皮素 5 ng 加蛙皮素受体拮抗剂 5 ng 组, 第 5 组为蛙皮素加蛙皮素受体拮抗剂加桂枝汤组。在脑室注射前 1 h 灌胃给予桂枝汤 10 g 生药/kg 体重, 其它组给予等容积蒸馏水, 脑室注射后, 再次给药或水, 立即将动物移置于 4℃ 冷环境中, 1 h 后定时测量肛温。

结果见图 1。脑室注射人工脑脊液的对照组, 肛温曲线基本维持在正常水平。脑室注射小剂量蛙皮素后, 同文献报道一致, 肛温显著下降, 1 h 内下降 2.4℃, 2 h 后恢复到正常水平。桂枝汤灌胃的大鼠, 再脑室注射蛙皮素, 虽也有肛温的下降, 但下降幅度显著减弱, 1 h 内平均下降 1.36℃, 并很快恢复到正常水平。说明桂枝汤能对抗蛙皮素的降温作用。同时给予蛙皮素和蛙皮素受体拮抗剂的大鼠, 虽也有短暂的肛温下降, 但下降幅度较小(1 h 内平均下降 0.74℃), 1.5 h 即恢复到正常水平。对同时给

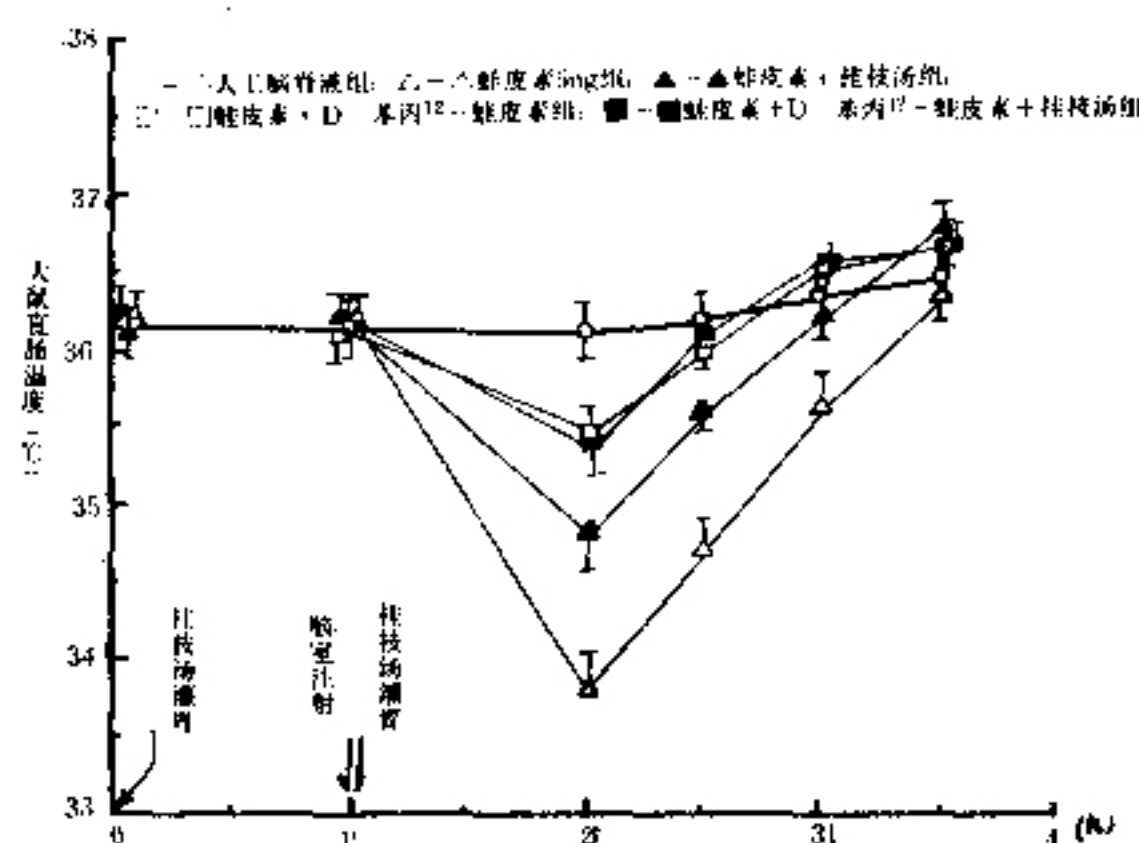


图 1 桂枝汤在冷环境中的大鼠体内对蛙皮素及其受体拮抗剂作用的影响

\* 国家中医药管理局重点课题资助项目

予蛙皮素及其受体拮抗剂的动物, 给予桂枝汤, 并不影响其肛温曲线。

二、桂枝汤在发热动物中对蛙皮素及其受体拮抗剂作用的影响 测定动物的基础体温后, 立即以灭菌生理盐水配制的 20% 新鲜酵母混悬液 (2 ml/100 g 体重) 皮下注射大鼠背部, 致热后 3.5 h, 选择体温升高 1°C 以上的动物, 随机分成 4 组, 每组 8~9 只。第 1 组为发热对照组, 第 2 组为蛙皮素受体拮抗剂组, 第 3 组为桂枝汤组, 第 4 组为蛙皮素受体拮抗剂加桂枝汤组。第 3、4 组灌胃给予桂枝汤, 第 1、2 组给予相同体积蒸馏水; 1 h 后, 分别脑内注射蛙皮素受体拮抗剂或注射等体积的人工脑脊液, 同时再 1 次灌胃给予桂枝汤或水。脑室注射后, 立即将动物移置于 4°C 冷环境中, 1 h 后, 定时测量肛温。

结果见图 2, 致热对照组在脑室注射人工脑脊液后, 肛温继续上升, 最高平均上升 1.03°C; 给予蛙皮素拮抗剂, 肛温上升更高, 幅度超过对照组; 给予桂枝汤的发热动物, 肛温虽继续略有上升, 但最高升温幅度仅 0.5°C, 与对照组相比有显著性差异; 接受蛙皮素受体拮抗剂的大鼠, 给予桂枝汤, 其发热曲线显著低于单纯接受蛙皮素受体拮抗剂组。按矩形法求发热曲线下的面积, 如以发热对照组的值为 100%, 拮抗剂组则为 121.7%, 桂枝汤组为 27.7%, 拮抗剂加桂枝汤组为 55%, 说明桂枝汤的解热作用机理与其对下丘脑蛙皮素受体的作用有关。

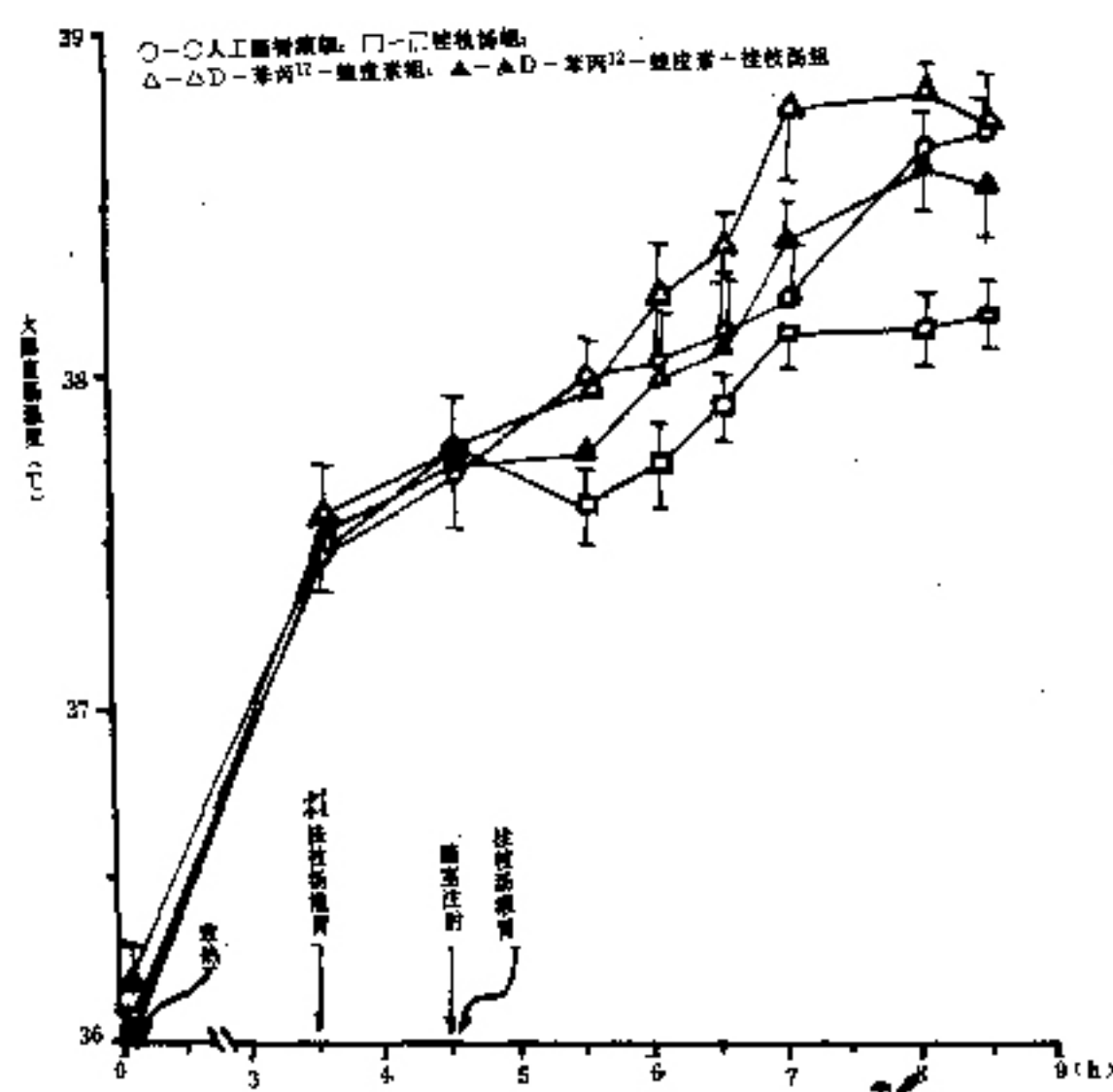


图 2 桂枝汤在发热大鼠体内对蛙皮素及其拮抗剂作用的影响

## 讨 论

蛙皮素是具有 N-末端焦谷氨酸的十四肽, 能直接作用于视前区—前下丘脑 POAH 温度感受神经元, 对体温起调节作用。已有实验表明, 它的作用与机体所处的环境温度有关。脑室注射处于寒冷环境中的大鼠, 可显著降低体温; 但对于处于正常室温中的动物则无降温效应。它所引起的体温降低, 既不是通过拟胆碱能通路, 也不是通过中枢多巴胺能的通路发生作用。它的降温效应可被  $\text{PGE}_2$  所抑制, 被纳洛酮、P 物质、生长抑素、促甲状腺激素释放激素所翻转。可以认为, 蛙皮素是与体温调节有关的神经调质, 是一种“致冷原”(Cryogen)。

实验结果表明, 桂枝汤灌胃可抑制蛙皮素脑室注射引起冷环境中大鼠的降温效应。桂枝汤如何发挥这种抑制作用, 可能通过三种途径: (1) 干扰蛙皮素同其受体的结合; (2) 促进蛙皮素的代谢分解; (3) 作用于其他产热散热机制起作用。由于 N-末端是焦谷氨酸的多肽, 不易被组织中的蛋白分解酶所破坏, 由于桂枝汤不影响等效价蛙皮素及其受体拮抗剂合并脑室注射引起的体温改变 (蛙皮素的分子量 1619.9, D-Phe<sup>12</sup>-蛙皮素为 1629.9, 二者可竞争接近相等数量的受体), 似乎桂枝汤作用于蛙皮素受体, 干扰蛙皮素同其受体结合的可能性最大。

在发热机体中, 蛙皮素作为内源性的致冷原限制体温的进一步上升, 给予蛙皮素拮抗剂, 竞争性地与蛙皮素受体结合, 阻碍固有的蛙皮素作用, 引起体温的进一步升高, 给予桂枝汤, 可以翻转蛙皮素拮抗剂的升温作用。这一实验结果也提示, 桂枝汤的解热效应部分通过干扰蛙皮素受体及其功能起作用。不过, 在冷环境中, 桂枝汤可能使下丘脑中蛙皮素受体数量减少, 或其结合活性降低; 在发热机体中, 则使蛙皮素受体数量增加或其结合活性提高。同样, 桂枝汤对蛙皮素受体起着双向调节作用。

(参加部分实验工作的有田甲丽、沈 鸿, 谨谢)

## 参 考 文 献

1. 何子安. 与体温调节有关的多肽. 生理科学进展 1985; 16(1): 36.
2. 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.
3. Heinz-Erian P, et al. (D-Phe) bombesin analogues: a new class of bombesin receptor antagonists. Am J Physiol 1987; 252: G 439.

1 and controls, suggesting that these Chinese herbal medicine might have an effect in lowering receptor affinity and the peripheral conversion of  $T_4$  to  $T_3$ .

**Key words** hyperthyroidism, adrenergic  $\alpha_1$  receptor, nourishing Yin and replenishing Qi drugs  
(Original article on page 96)

### **Mechanism of Decoction of Guizhi Tang (桂枝汤) on Dual-directional Thermoregulation — Effect on the Action of Bombesin**

Fu Hang-yu (富杭育), Zhou Ai-xiang (周爱香), Guo Shu-ying (郭淑英), et al  
*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing (100700)*

Hypothermia induced by administration of bombesin into the lateral ventricle of brain in cold exposed rats could be inhibited by Guizhi Tang (GZT). The GZT could also reverse the potency of fever induced by injection of [D-Phe<sup>12</sup>] bombesin, a bombesin receptor antagonist, into the brain of febrile rats. But there was no effect of GZT on body temperature when bombesin and [D-Phe<sup>12</sup>] bombesin were simultaneously injected into the lateral ventricle of cold exposed rats. These studies indicated that the dual-directional thermoregulation of GZT was carried out partially by affecting the bombesin receptor in thermoregulation center of hypothalamus.

**Key words** Guizhi Tang, dual-directional thermoregulation, bombesin, [D-Phe<sup>12</sup>] bombesin  
(Original article on page 99)

### **A study on Mechanism in Preventing and treating Gastric Ulcer with Os Sepiella in Rats**

Fang Er-li (方尔笠), Gu Luo (顾洛), Tian Su-ping (田苏平), et al  
*Department of Physiology, Nanjing Medical College, Jiangsu (210029)*

The Os Sepiella maiudrone (OSM) could markedly inhibit the stress-induced gastric mucosal lesions and promote the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats were reported previously. In order to demonstrate its mechanism, the effects of OSM on acidity of gastric juice, combined mucus content in gastric wall, DNA synthesis, gastric movements, the gastric contents of prostaglandin  $E_2$  (PGE<sub>2</sub>) and cAMP of gastric tissue were examined. The results showed that OSM could neutralize the gastric acid, promote the production of cAMP and PGE<sub>2</sub> in gastric tissue. These suggested that the neutralization of gastric acid and enhancing the gastric mucosal cytoprotection by OSM would play a role in preventing and curing gastric ulcers in rats.

**Key words** Os Sepiella maiudrone, gastric acid, cAMP, prostaglandin  $E_2$ , cytoprotection  
(Original article on page 101)

### **Effect of TRH and Buzhong Yiqi Tang (补中益气汤) on NK Activity and Endocrine in Stress Mice**

Tang Bin (汤斌), Wu Min-yu (吴敏毓)  
*Dept. of Immunology, Wannan Medical College, Wuhu (241001)*

Both thyrotropin-releasing hormone (TRH) and Buzhong Yiqi tang (BZYQT) were studied on their effect on splenic natural killer (NK) activity and hypothalamic-hypophyseal-thyroid (HHT) axis of stress mice. TRH (0.2 $\mu$ g/mouse/day, ip.) and BZYQT (0.2g/mouse/day, po.) had been given for 3 days before the amputation of right hind leg of mice were performed. Result showed that the TRH and BZYQT had rarely any effect on splenic NK activity and HHT axis recovery when they were used separately, but when used in combination they could increase the NK activity of splenic cells significantly in comparing with control group (from  $8.32 \pm 4.50\%$  to  $15.60 \pm 4.18\%$ ,  $P < 0.05$ ), while the HHT axis recovered to normal level at 24 hours after the amputation. The result suggests that there was a synergistic effect between TRH and BZYQT, and which exerted beneficial effect to the HHT axis stabilization and splenic NK activity recovery.

**Key words** stress, thyrotropin-releasing hormone, Buzhong Yiqi Tang, natural killer activity, hypothalamic-hypophyseal-thyroid axis

(Original article on page 104)