

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.12.004

柴翘解热汤解热作用及其机制研究

龚春燕, 敖华蓉[△], 张永峰, 张勋丽

(湖北省宜昌市第二人民医院, 湖北 宜昌 443002)

摘要:目的 探讨柴翘解热汤对发热模型大鼠的解热作用。方法 将60只大鼠随机分为正常对照组(A组, 10只)和造模组(50只), A组大鼠背部皮下注射无菌0.9%氯化钠溶液(10 mL/kg);造模组大鼠背部皮下注射15%干酵母混悬液(10 mL/kg), 建模成功后均分为5组, 分别灌胃给予相应药物, 模型组(B组)予0.9%氯化钠溶液10 mL/kg, 阳性药组(D组)予阿司匹林肠溶片25 mg/kg, 柴翘解热汤低、中、高剂量组(C₁, C₂, C₃组)分别予柴翘解热汤提取物250, 500, 1 000 mg/kg。给药1 h后测量体温, 同时再次给药, 剂量同前。首次给药2, 3, 4 h后各测量体温1次, 记录体温的变化。取大鼠血液、全脑组织, 分别检测白细胞介素1(IL-1)、环磷酸腺苷(cAMP)、前列腺素E₂(PGE₂)水平。结果 柴翘解热汤可显著降低发热模型大鼠体温, 且呈剂量依赖性;大鼠脑组织及血液中上述3个指标含量均显著降低。结论 柴翘解热汤对发热模型大鼠具有良好的解热作用, 且呈剂量依赖性;其作用机制与调节IL-1, cAMP, PGE₂的合成与分泌有关。

关键词:柴翘解热汤;解热效果;作用机制;白细胞介素1;环磷酸腺苷;前列腺素E₂;大鼠

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0014-03

Antipyretic Effect of Chaqiao Jiere Decoction and Its Mechanism

GONG Chunyan, AO Huarong, ZHANG Yongfeng, ZHANG Xunli

(The Second People's Hospital of Yichang, Yichang, Hubei, China 443002)

Abstract: Objective To investigate the antipyretic effect of Chaqiao Jiere Decoction on model rats with fever. **Methods** Totally 60 rats were randomly divided into the normal control group(group A, 10 rats) and modeling group(50 rats). The rats in group A were subcutaneously injected with 0.9% Sodium Chloride Solution(10 mL/kg), and rats in the modeling group were subcutaneously injected with 15% dry yeast suspension(10 mL/kg). After successful modeling, the rats were divided into 5 groups and given corresponding drugs by gavage. The rats in the model group(group B) were given 0.9% Sodium Chloride Solution(10 mL/kg), the rats in the positive drug group(group D) were given Aspirin Enteric-Coated Tablets(25 mg/kg), and the rats in the Chaqiao Jiere Decoction low, medium and high dosage groups(group C₁, C₂, C₃) were given Chaqiao Jiere Decoction extract(250, 500, 1 000 mg/kg). After 1 h of administration, the body temperature of rats was measured, and the same dosage as before was given to the rats again at the same

第一作者:龚春燕,女,大学本科,主管药师,研究方向为类风湿关节炎及软组织损伤的临床治疗,(电子信箱)273055523@qq.com。

[△]通信作者:敖华蓉,女,大学本科,主管药师,研究方向中药复方制剂活性成分的筛选及其药理活性,(电子信箱)335776079@qq.com。

- a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3):472-476.
- [9] CHAUVEAU F, CHO TH, RIOU A, et al. Does acute behavioral testing reflect successful ischemia in rats with transient middle cerebral artery occlusion[J]. International Journal of Stroke, 2012, 7(6):465-472.
- [10] CHOI BI, PARK D, LEE SH, et al. Neurobehavioural deficits correlate with the cerebral infarction volume of stroke animals: a comparative study on ischaemia reperfusion and photothermal models[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 33(1):60-69.
- [11] YANG ZH, HU Y, SUN XB. A review on JAK/STAT signaling pathway in cell apoptosis of ischemic stroke and intervention of TCM medicine[J]. Chin Pharmacol Bull, 2016, 32(7):889-894.
- [12] HERMANN DM, CHOPP M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(4):369-380.
- [13] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association[J]. American Stroke Association Stroke, 2013, 44(3):870-947.
- [14] 王树, 张力. 脑缺血及脑缺血再灌注损伤动物模型制备方法及评价[J]. 神经药理学, 2011, 1(3):31-40.
- [15] MA XT, FENG ZH, LYU Y, et al. Expressions of NeuN and GFAP in cortical dysplasia cerebral cortex and hippocampus in rats[J]. J Clin Electroneurophys, 2012, 21(4):193-198.
- [16] 胡春荣, 杜欣娜, 李凤君, 等. 脑源性神经营养因子相互作用蛋白质间的相互作用网络及功能[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7):1707-1709.
- [17] HAMBURGER V. The history of the discovery of the nerve growth factor[J]. Developmental Neurobiology, 2010, 24(7):893-897.
- [18] LEAL G, AFONSO PM, SALAZAR IL, et al. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF[J]. Brain Res, 2014, 93(14):1421-1428.
- [19] MACKENZIE F, RUHRBERG C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system[J]. Development, 2012, 139(8):1371-1380.

(收稿日期:2019-04-22)

time. The body temperature of rats was measured once after 2, 3 and 4 h of the first administration, and the changes of body temperature were recorded. The levels of interleukin-1 (IL-1), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and prostaglandin E₂ (PGE₂) in blood and whole brain tissues of rats were measured. **Results** Chaqiao Jiere Decoction could significantly reduce the body temperature of model rats with fever in a dose-dependent manner, and the contents of the above 3 indexes in brain tissue and blood of rats were significantly reduced. **Conclusion** Chaqiao Jiere Decoction has good antipyretic effect on model rats with fever in a dose-dependent manner, and its mechanism is related to regulating the synthesis and secretion of IL-1, cAMP and PGE₂.

Key words: Chaqiao Jiere Decoction; antipyretic effect; mechanism of action; interleukin-1; cyclic adenosine monophosphate; prostaglandin E₂; rats

发热为临床常见症状,是疾病进展过程中的重要表现,可见于多种感染性和非感染性疾病。临床常用阿司匹林等非甾体抗炎药对症治疗,但退热作用不持久,易造成高热反复,损伤身体机能,长期使用还可导致胃肠道、心血管、中枢神经等系统及肾脏、肝脏等器官损害。在美国,每年约有20万例患者因使用非甾体类解热镇痛药而引起并发症,死亡率达10%^[1]。故探寻疗效确切且不良反应少的解热镇痛药已成为学者研究的新方向。柴翘解热汤由柴胡、黄芩、连翘等中药组方,有解表退热、泻火解毒功效,临床主要用于外感发热证属实热、热毒证者,疗效良好。为进一步证实该方的有效性,本研究中通过体内实验对其药效进行了评价,并阐明了其可能的作用机制。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试药

动物:SPF级SD大鼠70只,雄性,2月龄,体质量220~240 g,基础体温37.0~38.0℃,变化不超过0.3℃;由三峡大学动物实验中心提供,许可证号为SCXK(鄂)2011-0012;饲养环境,昼夜比1:1循环饲养,室内相对湿度(65±10)%,温度(25±2)℃,适应性喂养3 d,每日用体温计测量体温2~3次,每次间隔1 h,使其适应测肛温操作,减少操作过程中温度对结果的影响。所有实验均经医院实验动物伦理委员会审核,并遵守实验动物饲养和使用原则。

仪器:DR-01E型数字体温计(武汉科利尔化工有限公司);DW-HL668型超低温冷冻储存箱(中科美菱低温科技有限责任公司,温度范围-40~-86℃);HC-2518R型高速冷冻离心机(北京科普顺科技有限公司);QY-100型手动可调移液器(北京青云卓立精密设备有限公司)。

试药:阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078,规格为每片100 mg);0.9%氯化钠溶液(武汉巴菲尔生物技术有限公司);高活性干酵母(安琪酵母股份有限公司);白细胞介素1(IL-1)、环磷酸腺苷(cAMP)、前列腺素E₂(PGE₂)、酶联免疫吸附试验(ELISA)测定试剂盒(上海优宁维生物科技股份有限公司);饮片:柴胡(批号为180601)、黄芩(批号为180701)、连翘(批号为1809008)、甘草(批号为

1809260)、青蒿(批号为16031002)、石膏(批号为180301),均购自安徽亳州中药饮片股份有限公司。

1.2 方法

药液制备:称取柴胡300 g,黄芩200 g,连翘450 g,甘草150 g,青蒿200 g,石膏450 g,精密称定,粉碎,采用水煎煮法进行加热回流提取3次(料液比1:5),合并提取液,减压浓缩得柴翘退热汤水提物浸膏,4℃保存备用。

模型建立:于大鼠背部皮下注射15%干酵母混悬液(10 mL/kg),以建立大鼠发热模型。致热4 h后测量大鼠体温,体温升高大于1℃,即判定建模成功。

分组与给药:将动物随机分为正常对照组(A组,10只)和造模组(50只)。A组大鼠背部皮下注射无菌0.9%氯化钠溶液(10 mL/kg);造模组大鼠背部皮下注射15%干酵母混悬液(10 mL/kg),建模成功后均分为5组,分别灌胃给予相应药物;模型组(B组)予0.9%氯化钠溶液10 mL/kg,阳性药组(D组)予阿司匹林肠溶片25 mg/kg,柴翘解热汤低、中、高剂量组(C₁组, C₂组, C₃组)分别予柴翘解热汤提取物250, 500, 1 000 mg/kg)。首次给药后1 h以数字温度计探头涂以石蜡插入大鼠直肠4 cm测量体(肛)温,同时再次给药(剂量同前)。首次给药后2, 3, 4 h各测量体温1次,记录体温的变化。

1.3 观察指标与检测方法

最后1次体温测定后,以10%水合氯醛溶液腹腔注射麻醉(0.1 mL/kg),固定,解剖大鼠,腹主动脉取血,静置,低温2 500 r/min离心20 min,收集上清液,移至离心管中,于-80℃保存备用;取血完成后迅速取出大鼠全脑组织,液氮固定20 min,取出,加0.9%氯化钠溶液,匀浆,低温离心,取上清液,-80℃保存备用。按试剂盒说明书要求检测大鼠血液及脑组织中IL-1, cAMP, PGE₂的表达水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析,计量资料比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1和表2。

3 讨论

本研究结果显示,给药1 h后,柴翘解热汤能显著

表1 各组大鼠脑组织及血浆中 IL-1, cAMP, PGE₂ 含量比较 ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	IL-1 (nmol/L)		cAMP (nmol/L)		PGE ₂ (ng/L)	
	脑组织	血浆	脑组织	血浆	脑组织	血浆
A 组	6.46 ± 0.15	12.76 ± 0.14	2.56 ± 0.16	25.80 ± 1.80	156.5 ± 12.88	315.5 ± 38.78
B 组	8.38 ± 0.21**	16.27 ± 0.22**	3.62 ± 0.11**	34.78 ± 1.50**	239.1 ± 11.67**	456.9 ± 28.29**
C ₁ 组	7.92 ± 0.17 [#]	15.87 ± 0.17 [#]	3.12 ± 0.17 [#]	32.36 ± 1.60 [#]	207.6 ± 13.42 [#]	420.3 ± 37.26 [#]
C ₂ 组	7.63 ± 0.18 [#]	15.24 ± 0.14 [#]	2.98 ± 0.28 [#]	30.78 ± 2.70 [#]	186.6 ± 12.63 [#]	401.3 ± 31.75 [#]
C ₃ 组	7.02 ± 0.13 [#]	13.26 ± 0.19 [#]	2.72 ± 0.29 [#]	29.88 ± 1.90 [#]	168.9 ± 18.86 [#]	330.4 ± 28.69 [#]
D 组	7.12 ± 0.17 [#]	13.01 ± 0.11 [#]	2.58 ± 0.15 [#]	27.56 ± 1.20 [#]	168.2 ± 14.38 [#]	340.2 ± 19.72 [#]

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 B 组比较:[#] $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$ 。表 2 同。

表2 各组大鼠体温比较 ($\bar{X} \pm s, ^\circ\text{C}, n = 10$)

组别	正常体温	致热 4 h 后	给药后体温变化值			
		体温	1 h	2 h	3 h	4 h
A 组	37.2 ± 0.3	37.3 ± 0.2	0.13 ± 0.12	0.18 ± 0.13	0.22 ± 0.11	0.30 ± 0.14
B 组	37.1 ± 0.2	39.3 ± 0.2**	-0.23 ± 0.22*	-0.32 ± 0.31*	-0.40 ± 0.24*	-0.51 ± 0.34*
C ₁ 组	37.2 ± 0.5	38.7 ± 0.5*	-1.23 ± 0.34*	-1.45 ± 0.27*	-1.65 ± 0.32*	-1.68 ± 0.33*
C ₂ 组	37.3 ± 0.3	39.1 ± 0.4**	-1.33 ± 0.25*	-1.39 ± 0.44*	-1.68 ± 0.23*	-1.88 ± 0.21*
C ₃ 组	37.1 ± 0.4	39.6 ± 0.2**	-1.67 ± 0.34*	-1.88 ± 0.27*	-1.98 ± 0.26*	-2.01 ± 0.32*
D 组	37.3 ± 0.2	39.2 ± 0.3**	-1.98 ± 0.34*	-1.89 ± 0.27*	-1.75 ± 0.32*	-1.68 ± 0.33*

降低发热模型大鼠体温,说明柴翘解热方具有持久的解热疗效,且呈剂量依赖性。

现代医学认为,某些致热因子侵入机体,诱导机体产生内生致热原,从而促进下丘脑中促热因子的释放,进一步引起机体温度感受器接受体内、外环境温度的阈值上移,导致机体产热增加、散热减少,从而发热^[2-4]。其中,内生致热原在发热过程中扮演着十分重要的角色^[5],IL-1 是一种重要的内生致热原,同时也是重要的细胞内信使,在未感染或炎症缺失期间几乎很难在血液中检测到,只有在细菌或病毒感染激活 Toll 样受体(TLRs)之后 30~90 min,血液中的 IL-1 水平才迅速升高。因此,发热是经 IL-1 途径而产生的一种感染的特征性反应;同时 IL-1 还能作用于下丘脑体温调节中枢,引起中枢相关介质的释放,从而导致发热^[6]。目前比较公认的体温调节中枢介质有 PGE₂ 和 cAMP。PGE₂ 是一种重要的细胞生长和调节因子,是花生四烯酸环氧合酶代谢产物,为二十碳不饱和脂肪酸,是 PG 的一种^[7]。cAMP 是细胞中一种重要的第二信使,病理状态下能与 PGE₂ 一起作用于下丘脑,上移体温调定点,导致体温升高,但其具体机制尚无定论。故本研究选取 PGE₂ 和 cAMP 作为研究对象,结果表明,发热模型大鼠脑组织及血液中 IL-1, cAMP, PGE₂ 含量均增加,提示 3 个指标参与了调控发热大鼠体温的升高。柴翘解热方可显著降低发热模型大鼠脑组织及血液中 3 个指标的含量,表明其解热机制可能与下调 3 个指标的合成及分泌有关。

柴翘解热汤不良反应相对较小,且药物吸收快、起效迅速,除主要用于解热作用外,方中所含成分还有抗

菌、抗病毒及提高机体免疫等作用^[8-15],故对于外感、内伤引起的发热疗效良好。本研究为该方剂在临床的进一步推广提供了理论依据。

参考文献:

- [1] FAUCHERON JL. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the large bowel[J]. Eur J Gastroen Hepat, 1999, 11(4): 389-392.
- [2] SCHOLL PR. Periodic fever syndromes[J]. Curr Opin Pediatr, 2000, 52(2): 577-609.
- [3] 呼海燕,林友胜. 发热的研究历程和进展[J]. 成都医学院学报, 2011, 6(1): 31-35.
- [4] 刘福有. 机体发热及中药解热机理研究概况[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(8): 506-508.
- [5] RYAN JG, KASTNER DL. Fevers, Genes, and Innate Immunity[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2008, 321: 169-184.
- [6] OKA T. Prostaglandin E₂ as a mediator of fever: The role of prostaglandin (EP) receptors[J]. Front Biosci, 2004, 9(1-3): 3046-3057.
- [7] SANCHEZ-ALAVEZ M, TABAREAN IV, BEHRENS MM, et al. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1b[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(8): 2904-2908.
- [8] 金国泰,李 博,王树荣,等. 柴胡解热的物质基础、药效及机制研究[J]. 西部中医药, 2014, 27(2): 20-22.
- [9] 谢东浩,蔡宝昌,安益强,等. 柴胡皂苷类化学成分及药理作用研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(1): 63-65.
- [10] 吕晓慧,孙宗喜,苏瑞强,等. 柴胡及其活性成分药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(12): 105-107.
- [11] 徐 珊. 黄芩提取物解热作用及机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1179-1181.
- [12] 施高翔,邵 菁,汪天明,等. 黄芩及其有效成分抗菌作用新进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3713-3718.
- [13] 黄 黎,刘菊福,刘林祥,等. 中药青蒿的解热抗炎作用研究[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(1): 44-48.
- [14] 党 珏,袁 岸,罗 林,等. 连翘提取物和连翘挥发油对酵母致热大鼠的解热机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(9): 1542-1545.
- [15] 袁 岸,李 燕,罗 林,等. 连翘提取物对酵母和脂多糖所致大鼠发热模型的影响研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 402-405.

(收稿日期:2018-12-10)