

寒、热证与机体功能活动相关性的初步研究*

★ 李文宏 潘琳娜 陈兰英 周宁 (江西中医学院 南昌 330004)

关键词:目的:观察寒、热证动物模型心电活动、自主活动等体征指标的差异,初步探讨寒、热证与机体功能活动强弱的相关性。方法:采用黄连、苦参(1:1)长期灌服,结合低温环境制备寒证大鼠模型;以附子、肉桂(1:1)长期灌服,结合高温环境制备热证大鼠模型。观察寒、热证动物模型的心电活动、自主活动、体温及体重等指标的差异,并测定血中儿茶酚胺含量。结果:寒证动物模型心电活动较弱,自主活动减少,体温较低,体重增加率低,儿茶酚胺含量较低;热证动物模型心电活动较强,自主活动增加,体温较高,体重增加率亦较低,儿茶酚胺含量较高。结论:寒证是机体功能活动衰减的表现,热证是机体功能活动亢盛的反映。

关键词:寒证;热证;功能活动;心电活动;自主活动

中图分类号:R 241.3 **文献标识码:**A

Preliminary Experimental Study on the Relationship between cold Syndrome, RE Syndrome with Functional Activities of Body in Rats

LI Wen-hong, PAN Lin-na, CHEN Lan-ying, ZHOU Ning

Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004

Abstract: Objectives: To observe the difference of indexes such as electrocardio activities, autonomic activities et al between cold syndrome and heat syndrome, preliminary approaching on the relationship between heat syndrome, heat syndrome with functional activity of body. Methods: Rat model of cold syndrome was prepared by intragastric administrated long time with Rhizoma Coptidis and Radix Sophorae Flavescentis, combined together with subambient temperature; Rat model of heat syndrome was prepared by intragastric administrated long time with Radix Aconiti Lateralis Preparata and Cortex Cinnamomi, combined together with high temperature. ECG, autonomic activities, body temperature and body weight were detected, the content of catecholamine in serum were measured. Results: Decreased electrocardio activities and autonomic activities, hypothermia, lower content of catecholamine et al, were the appearance of cold syndrome; on the contrary, increased electrocardio activities and autonomic activities, megatemperature, higher content of catecholamine et al, were the appearance of heat syndrome. Conclusion: It shows decreased functional activities of body in cold syndrome, however it shows increased functional activities of body in heat syndrome.

Key words: cold Syndrome; heat Syndrome; Functional Activities; Electrocardio Activities; Autonomic Activities

寒热理论是贯穿于中医学基础理论体系的一条重要线索。《素问·至真要大论》曰:“阳胜则热,阴胜则寒”,寒热是病变性质的客观表现,是疾病的两种属性,寒热辨证是中医八纲辨证中基本的两大纲。此外,《黄帝内经》也指出:“治寒以热,治热以寒。”明确提出了治疗寒热病证的总原则。中医学还将寒热理论用于描述中药药性,作为遣方用药的理论依据。虽然中医防治疾病有其优势,但用哲学概念来解释

医学现象的基本特征,造成了中医学与现代医学理论体系之间的巨大差异,不利于中医药的现代化、国际化。运用现代科学技术探讨寒热科学内涵的研究,一直是中医界研究的热点和难点。研究表明,寒热证与植物神经系统、内分泌系统、中枢神经系统、机体代谢等功能的变化或紊乱有密切关系。一般认为,寒证是机体功能活动衰减所表现的证候,热证是机体功能活动亢盛的反映。为探讨寒、热与机体功能活动的

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助(2006CB504700);江西省教育厅资助课题(GJJ08340);江西省卫生厅资助课题(赣卫中字[2007]20号)

相关性,本实验以心电图活动、自主活动等为对象,观察寒热证动物上述指标的差异,为寒热证生物标记物的确定提供初步的依据。

1 材料和方法

1.1 动物与分组 SD大鼠36只,雌雄各半,180~220g,江西中医学院实验动物中心提供,合格证号:SCXK(赣)2006-0001。随机分为正常组、寒证模型组、热证模型组,每组12只。

1.2 药品与试剂 黄连 Rhizoma Coptidis、苦参 Radix Sophorae Flavescentis、附子 Radix Aconiti Lateralis Preparata、肉桂 Cortex Cinnamomi。药材购自北京市鹤元堂医药科技有限公司,批号:200610003,经我院中药鉴定教研室褚小兰教授鉴定,符合《中华人民共和国药典》标准,分别按常规方法煎煮,滤液浓缩成1g生药/ml,冰箱冷藏备用;乌拉坦;盐酸NE标准品(Sigma公司产品,Mr-205.6);E标准品(Sigma公司产品,Mr-183.2);一氯乙酸、氢氧化钠、EDTA-2Na(分析纯,西安化学试剂厂);庚烷磺酸钠(色谱纯,天津化学试剂二厂);甲醇(色谱纯,天津化学试剂二厂);高氯酸(分析纯,天津东方化学厂)。

1.3 仪器 UGO BASILE 7431 自主活动仪(ITALY),ASB240U生物信号采集分析系统(成都遨生电子有限公司),DT-2TB电子体温计(上海华辰医用仪表有限公司),高效液相色谱仪(四元泵、柱温箱、MVD检测器、Agilent 1100色谱工作站)、电子分析天平AE240(十万分之一,瑞士,METTLER-TOLEDO Co.)、UV-3300(日本日立公司)等。

1.4 方法 动物适应环境后,正常组每日给予等容量的NS,常温下饲养;寒证模型组灌服黄连、苦参煎液(1:1)生药8g/kg,立即置于0℃低温冰箱2h,每日1次;热证模型组灌胃给予附子、干姜煎液(1:1)生药8g/kg,立即置于38℃高温烘箱2h,每日1次。每周6天,连续造模6周。每周末次造模1h后,置自主活动仪观察动物的自主活动情况,电子体温计测定动物肛温。造模结束1h后,分别测定自主活动和肛温,而后乌拉坦腹腔麻醉,仰位固定,接肢体II导联于生物信号采集分析系统,记录30min心电图,比较各组间心率、幅值、QRS波宽、ST波及T波改变情况。眼眶静脉取血分离血清,HPLC法^[1]测定肾上腺素(Adr)、去甲肾上腺素水平(NE)。

1.5 统计方法 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,t检验比较组间差异性,所有数据采用SPSS 11.5统计软件包处理。

2 结果

2.1 寒、热证模型动物心电图活动的差异 与正常组相比,寒证模型组动物心率明显减慢($P < 0.05$),体现在每一次心动周期中PR间期、QRS间期均有延长的趋势,说明寒证动物心率减慢可能与其心电图活动在房室间及心室内传导速度减慢有关;R波振幅明显增大($P < 0.05$)。与正常组相比,热证模型组动物心率明显加快($P < 0.05$),体现在每一次心动周期中PR间期有明显的缩短($P < 0.05$),说明热证动物心率加快与其心电图活动在房室间传导速度加快有关;R波振幅亦明显增大($P < 0.01$)。结果见表1。

表1 寒、热证模型大鼠心电图活动的比较($\bar{x} \pm SD, n = 12$)

	正常组	寒证组	热证组
心率(次/分)	360.89 ± 45.78	266.50 ± 99.10*	36.75 ± 86.48*
P波振幅(mV)	0.13 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.02
R波振幅(mV)	0.41 ± 0.09	0.52 ± 0.09*	0.58 ± 0.08**
T波振幅(mV)	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.07	0.23 ± 0.06
PR间期(mS)	19.28 ± 1.44	20.00 ± 2.81	15.67 ± 2.31*
QRS间期(mS)	48.44 ± 6.10	50.08 ± 6.15	46.33 ± 6.85
QT间期(mS)	87.84 ± 8.59	81.89 ± 10.40	81.67 ± 11.03
ST间期(mS)	3.34 ± 0.52	3.56 ± 0.78	4.17 ± 0.86

与正常组比较 $P^* < 0.05; P^{**} < 0.01$ 。下同。

2.2 寒、热证模型动物自主活动的差异 从第5周开始,与正常组相比,寒证模型组动物的水平自主活动及竖直自主活动均明显减少($P < 0.01$)。与正常组相比,热证模型组动物水平自主活动明显增加($P < 0.05$),竖直自主活动虽有增加,但无明显差异($P > 0.05$),结果见表2。

表2 寒、热证模型大鼠自主活动的比较($\bar{x} \pm SD, n = 12, \text{次/分}$)

组别	第35天		第42天	
	水平自主活动	竖直自主活动	水平自主活动	竖直自主活动
正常组	456.00 ± 113.56	134.40 ± 37.91	426.45 ± 104.19	121.55 ± 39.51
寒证组	155.80 ± 118.15*	26.00 ± 18.69**	154.18 ± 126.08*	30.00 ± 32.49**
热证组	566.25 ± 122.00*	152.50 ± 40.99	552.75 ± 137.27*	149.88 ± 44.33

2.3 寒、热证模型动物体温、体重的差异 实验中,正常组动物的体温约为 36 ± 0.5 ℃左右,寒证模型动物体温较低,均值比正常组约低0.5℃;热证模型动物体温则明显升高($P < 0.05$),均值比正常组约高1.2℃。正常组大鼠体重增加率均值约为23.50%,而不论是寒证组,还是热证组动物的体重增加率均明显减少($P < 0.01$)。结果见表3。

表3 寒、热证模型大鼠体温、体重增加率的比较($\bar{x} \pm SD, n = 12$)

组别	体温(℃)	体重增加百分率(%)
正常组	36.00 ± 0.46	23.50 ± 2.65
寒证组	35.52 ± 0.58	8.00 ± 5.80**
热证组	37.27 ± 0.57*	9.67 ± 6.57**

2.4 寒、热证模型动物血中CA含量的差异 与正常组相比,寒证模型组动物血中的肾上腺素(Adr)与去甲肾上腺素(NE)的含量明显降低($P < 0.05$);而热证模型组动物血中的肾上腺素(Adr)与去甲肾上腺素(NE)的含量明显升高($P < 0.05$)。结果见表4。

表4 寒、热证模型大鼠血清中儿茶酚胺的比较($\bar{x} \pm SD, n = 12$)

组别	Adr(μg/mL)	NE(μg/mL)
正常组	13.65 ± 1.53	3.95 ± 0.79
寒证组	7.31 ± 0.91*	1.32 ± 0.45*
热证组	17.38 ± 1.45*	9.91 ± 1.21*

3 讨论

研究表明,寒热证与机体下列系统功能的变化或紊乱有密切关系。(1)植物神经-内分泌系统功能:热证患者的交感神经功能处于兴奋状态,副交感神经功能处于抑制状态,血浆DβH活性及尿中CA、环核苷酸、17-羟皮质类固醇均增高,说明交感-肾上腺髓质功能活动增强是热证的共性。寒

“百消散”毒理学实验观察

★ 李中炼¹ 周明² 刘昌英² 戴黎光² 刘志勇² (1. 江西中医学院 南昌 330006; 2. 江西省劳动卫生职业病防治研究所 南昌 330006)

摘要:目的:对百消散的急性毒性和亚急性毒性进行初步研究。方法:采用最大耐受量测定法及30d连续给药法分别观察其急性毒性和亚急性毒性。结果:急性毒性试验表明,百消散对雌、雄性小鼠急性经口给药LD50分别为10.8 g/kg和9.26 g/kg。亚急性毒性试验结果显示,0.35 g/kg及以上剂量组动物试验一周后活动减少,体重增加缓慢,被毛蓬松无光泽;雌、雄大鼠的体重及增重、食物利用率、脾/体重系数、肾上腺/体重系数、胸腺/体重系数、白细胞总数(WBC)、血红蛋白(HGB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、胆固醇(TC)等检测参数与对照组比较,均有极显著性差异($P < 0.01$);甘油三酯(TG)、肌酐(CRE)与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。病理组织学检查可见胃粘膜贲门处复层扁平细胞增生明显,表皮角化明显。部分粘膜有炎症反应,表现为炎症细胞浸润,血管扩张。结论:亚急性毒性试验结果显示,百消散可引起动物的体重、肝肾功能、血常规、脏器系数等检测指标的改变,且有一定剂量-反应关系,对此应作进一步研究。

关键词:百消散;急性毒性试验;亚急性毒性试验

中图分类号:R 99 **文献标识码:**A

The toxicity experiment observation of Bai-xiao-san (BXS)

LI Zhong-lian, ZHOU Ming, LIU Chang-ying, DAI Li-guang, LIU Zhi-yong

1. Jiangxi University of Traditional Chinese medicine, Nanchang 330006;
2. Jiangxi Institute of Labor Hygiene and Occupational Medicine, Nanchang 330006

证植物神经功能变化则与热证相反,呈现出副交感神经功能占优势,交感神经功能处于抑制状态。血、尿cGMP含量增加,cGMP/cAMP比值升高^[2]。(2)机体代谢功能:热证基础代谢率偏高,氧消耗量增多,产热增强。虚寒证的表现可能与能量代谢偏低有关^[3]。基因组学实验表明,寒证家系中的虚寒证患者与能量等代谢相关的表达基因存在差异,表明寒证存在能量异常、代谢减慢相应的分子生物学基础^[4]。(3)中枢神经系统功能:热证患者相对于寒证而言,中枢神经系统兴奋性增强。虚热证的形成与中枢兴奋物质、CAS 丘脑下部促激素释放因子或其它肽类的增多而5-HT的减少有关^[5]。我们实验中制备的是实寒证与实热证模型,实寒证动物表现出心电活动较弱,自主活动减少,体温较低,体重增加率低,儿茶酚胺含量较低;实热证动物则表现出相反的方面,心电活动较强,自主活动增加,体温较高,儿茶酚胺含量较高,体重增加率亦较低。这与研究报道是一致的,热证时交感神经兴奋可引起心率加快、血中儿茶酚胺升高,寒证则相反;热证机体代谢功能增强,故体温升高,而寒证体温降低;热证中枢神经系统兴奋性增强,表现为自主活动增加,而寒证自主活动减少。此外,不论是实寒证还是实热证都属于疾

病状态,因此体重均有所减轻。上述指标中哪些可作为寒、热证的生物标记物?有待进一步通过数学挖掘的方法分析多层次、多水平实验和临床的结果,来判断寒热证的可能生物标记物。

参考文献

- [1] 裴兆辉,朱妙章,裴建明,等. 高效液相测定大鼠血浆儿茶酚胺的含量[J]. 心脏杂志,2003,15(1):9-11.
- [2] 杨勇,梁月华,汪长中,等. 虚寒、虚热证大鼠神经、内分泌、免疫与血液流变学的时相性研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(2):29-32.
- [3] 陆明,严石林,丁维俊,等. 家族性肾阳虚寒证与糖、蛋白、脂质代谢相关性探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(6):701-703.
- [4] 王米渠,杨丽萍,丁维俊,等. 一个寒证家系中发现15个差异表达基因的报告[J]. 中医杂志,2006,47(2):131-133.
- [5] 梁月华,李良. 寒证热证时中枢、内脏、尿内儿茶酚胺及5-羟色胺的变化[J]. 中医杂志,1991,(12):38-40.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006.

(收稿日期:2009-10-09)