

张仲景医学全书



张仲景

方剂实验研究



第2版



主编◎彭鑫 王洪蓓

伤寒名家傅延龄教授主编，

学习中医经典《伤寒论》、

《金匱要略》的必读之作

总主编 傅延龄 李家庚

中国医药科技出版社

张仲景医学全书

张仲景方剂实验研究

(第2版)

总主编◎傅延龄 李家庚

主编◎彭鑫 王洪蓓



中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

张仲景方剂实验研究/彭鑫, 王洪蓓主编. —2 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2012. 1

(张仲景医学全书/傅延龄, 李家庚主编)

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5200 - 8

I. ①张… II. ①彭…②王 III. ①伤寒杂病论 - 方剂 - 研究 IV. ①R222. 16

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 211939 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 710 × 1020mm 1/16

印张 23 1/4

字数 478 千字

初版 2005 年 1 月第 1 版

版次 2012 年 1 月第 2 版

印次 2012 年 1 月第 2 版第 1 次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5200 - 8

定价 35.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

《张仲景医学全书》

编委会

总主编	傅延龄	李家庚		
副总主编	杨维杰	邹忠梅	李恩姪	杨明会
编委	(按姓氏笔画排序)			
	丁晓刚	马子密	王希浩	王洪蓓
	冯建春	吕志杰	刘铜华	刘雯华
	杨明会	杨涛	杨祯	杨维杰
	李恩姪	李家庚	李雪巧	吴明珠
	邹忠梅	陈明	陈美惠	陈家旭
	周祯祥	郑全雄	赵鲲鹏	钱超尘
	彭鑫	程如海	傅长龄	傅延龄
	蔡坤坐			
协编	马燕红	张森	姜智文	张林
总审	李培生	王庆国		

本书编委会

主编	彭 鑫	王洪蓓		
编委	李雪巧	杨 祯	杨 涛	
	吴明珠	房立岩	张 森	



出版者的话

学习中医，不能不读《伤寒杂病论》。

《伤寒杂病论》自问世以来，便以其独有的魅力受到历代医家的推崇。其辨证论治体系之完备，方剂配伍之精当，无不令人称奇，引发了一代又一代医家的浓厚兴趣。历代医家对其进行深入研究，或诠释，或整理，或补充，或发挥，或证实，或中西汇通，由此在中医学领域形成了一个极其壮大的学术流派——仲景流派。由晋代至今，整理、注释、研究《伤寒杂病论》的中外学者逾千家，各类研究专著达 2000 多部。后世医家的研究成果极大地丰富了仲景学说，也成为仲景学说的重要组成部分。

北京中医药大学傅延龄教授为已故名医刘渡舟教授高徒，数十年来一直致力于《伤寒杂病论》的研究与应用。在傅教授的组织带领下，多位专家、学者博览群书，几易寒暑，终于完成了《张仲景医学全集》的编写工作，并于 2005 年由我社出版发行。该丛书首次从症状、诊断、疾病、药物、方剂等方面，对张仲景医学及后世医家补充内容进行了细致深入的系统整理。全书脉络清晰，具有极高的学术价值、临床应用价值和文献参考价值，也是迄今为止惟一一套系统整理归纳张仲景医学的丛书。该丛书一经推出，便受到广大读者的喜爱，仅数月就销售一空。

近年来，读者对该丛书的关注有增无减，询问电话日益增多。有鉴于此，我们与作者共同努力，对丛书重新进行修订，并更名为《张仲景医学全书》，在新年到来之际奉献给广大读者。

中国医药科技出版社
2011 年 12 月

前 言

中医萌芽于神农、黄帝，至春秋战国，西东两汉，在百花齐放、百家争鸣学术氛围里，在科学与文化兴旺繁荣的大背景下，名医睿哲，竞相涌现，中医学渐臻发达。东汉疫病不断，生民罹难，医圣张仲景出，勤求古训，博采众方，撰《伤寒杂病论》，中医学登上了新的历史高峰。

《伤寒杂病论》将理论医学与临床医学更好地结合起来，确立了辨证论治的原则，对中医学产生了巨大的影响。它影响着从它问世以来 1800 多年的中医学，影响着中医学的基础到临床各个方面，影响着从事中医的每一代人甚至每一个人。

历代医家都尊《伤寒杂病论》为经，奉为圭臬，沉溺于其中，含英咀华，吸精吮露，乃成大器。明·徐熔说：“《金匱玉函要略》、《伤寒论》皆仲景祖神农、法伊尹、体箕子而作也。唐宋以来，如孙思邈、葛稚川、朱奉议、王朝奉辈。其余名医虽多，皆不出仲景书。又汤液本草，于孙、葛、朱、王外，添王叔和、范汪、胡洽、钱仲阳、成无己、陈无择云。其议论方定，增减变易，千状万态，无有一毫不出于仲景者。洁古张元素、其子张璧、东垣李明之，皆祖张仲景汤液。”又说：“仲景广汤液为大法，晋宋以来，号名医者，皆出于此。”徐熔以后，情况依然如此，如叶天士、吴鞠通等，在仲景学说方面都有深厚的基础。医不可无仲景书，这是医界的共识。此正如清·邓珍所言：“张仲景作《伤寒杂病论》合十六卷，以淑后学，遵而用之，困苏废起，莫不应效若神。迹其功在天下，犹水火谷粟，是其书可有，而不可无者。”

《伤寒杂病论》是中医学的经典。学习《伤寒杂病论》，可接受辨证论治原则的训练，认识中医临床医学的渊源，认识中医学的本质特征，了解疾病发生发展和演变的规律，学习仲景理法方药的应用，明方剂之源、方剂变化的方法与策略，领会中医的医学认识方法，训练中医的思维……总之，学习《伤寒杂病论》能够在中医学综合知识和综合能力方面受到较为全面的训练，学习《伤寒杂病论》是成为高明医家的重要途径。

《伤寒杂病论》一问世就受到人们的重视。最早开始研究《伤寒杂病论》的医家，从现有文献看来，当推晋太医王叔和。由于战乱等原因，仲景著作问世未几便告散佚，是王叔和搜而采之，整理编次，才有了《伤寒论》。刘渡舟

教授说：“《伤寒论》是中医之魂。倘若没有《伤寒论》，中医将黯然失色。”而没有王叔和，也没有《伤寒论》，所以说王叔和是仲景学说的功臣，是中医的功臣。

第二个极大地推动了仲景学说研究的人物是金·成无己。成无己在历史上第一个开始注释《伤寒论》，自斯而后，《伤寒论》研究便呈燎原之势，蓬蓬勃勃地开展起来，有人统计，历代各类《伤寒论》研究著作达到 2300 多部，各类《伤寒论》研究论文也达数千篇之多。《金匱要略》同样也受到历代医家的重视。

《伤寒杂病论》的研究与应用是中医界最为活跃的一个学术领域，仲景流派是中医学最为壮大的一个学术流派。历代医家研究、应用《伤寒杂病论》，为之诠释、补充、发挥、证实、修正、实验、中西汇通，取得了极为丰富的成果，成为仲景学问的新内容。《伤寒杂病论》集汉代以前医学之大成，在某种程度上讲，中医学最为核心的、精髓的内容大部分也存在于仲景学问，仲景学问是一个集大成的宝库。

由此可见，对仲景学问进行一次全面的整理，编辑一套完整的丛书很有必要。既往的整理主要采用集注式，如古有《伤寒论辑义》、《金匱玉函要略辑义》，今有《伤寒论百家注》、《金匱要略五十家注》等，没能反映仲景学问的全部。我们组织编辑这套《张仲景医学全书》，分为《张仲景医学源流》、《张仲景症状学》、《张仲景疾病学》、《张仲景诊断学》、《张仲景药理学》、《张仲景方剂学》、《张仲景方剂临床应用》、《张仲景方方族》、《张仲景方剂实验研究》、《张仲景养生学》10 个分册，它的一大特点是按现代学科门类划分内容。另外，由于仲景学问主要是临床学问，所以本套丛书也就将重心从注释转移到临床。还有一点，如前所述，后世医家对仲景学说的补充和发挥，后世医家的研究成果是仲景学问的重要组成部分，所以这套丛书的又一个特点是注重反映后世的成果。

傅延龄 李家庚

2011 年 10 月

编写说明

中国医药，源远流长。千百年来为保障人民身体健康和中华民族的繁荣昌盛以及推动世界医药学的发展都做出了不可磨灭的贡献。仲景所撰《伤寒杂病论》汤方，从其诞生之日起，一直起着重要作用，疗效确切而显著。大凡历代中医名家，未有不藉仲景方疗效而称著的。

建国以来，我国中西医药工作者用现代科技和方法，在中药复方药理及临床应用方面进行了大量、系统的研究工作，取得了可喜的成果，引起世人瞩目。尤其是近 20 年来，中药复方的研究工作进展迅速，这方面的学术论文每年都以几何级数增长，其研究水平也在不断提高。此外，日本、韩国及欧美一些国家也对中药复方进行了广泛的研究。这些研究成果无论在阐明中药复方疗效机制、指导临床用药、深入探讨中医药基本理论方面，还是丰富世界医药学内容方面都起到了很大的推动作用。实验结果证明：仲景所创之汤方，不仅具有非凡的实用性，且还具有严谨的科学性及周密性。另外，还发现仲景汤方具有一定的延伸性，从而为扩大汤方的应用提供了新的理论依据，大大开拓了仲景汤方应用的领域和治疗标准，同时也推进了仲景汤方理论的进一步发展，为仲景汤方学说注入了新的生机。

有关仲景汤方药理研究的论文及报道浩如烟海，且多散见于国内外大量期刊文献之中，要想较系统地了解和掌握难度较大，给学习和研究者带来诸多不便。由于资料掌握不全，有些研究工作重复较多，这不仅浪费了大量的人力、物力和财力，而且对提高仲景汤方的研究水平也甚为不利。因此，很有必要将 40 多年来有关中药复方药理的研究成果及资料进行系统的整理和总结。本书编者集仲景汤方 74 首，查阅收录近 200 余家国内外期刊或学术会议论文及有关书籍的相关内容，力求使该书的内容全面、准确。

本书以仲景汤方的现代药理研究及现代临床应用为重点，其目的是希望通过大量文献资料的综合整理，反映出当今我国乃至国际上在仲景汤方药理研究方面的实际水平。为教学、医疗提供较为系统的参考资料，为进一步深入研究中药复方，阐明中医药基本理论提供科学依据，以此来推动中医药研究工作的开展，加速中医药现代化的进程。

由于编者水平有限，书中错误及遗漏之处在所难免。祈请同道及广大读者提出宝贵意见，以便使该书在各方面不断臻于完善。

编 者
2011 年 2 月

目 录

第一章 解表剂	(1)
一、桂枝汤	(1)
二、麻黄汤	(22)
三、葛根汤	(27)
四、小青龙汤	(34)
五、麻黄附子细辛汤	(38)
六、桂枝芍药知母汤	(40)
七、射干麻黄汤	(40)
八、桂枝加厚朴杏子汤	(44)
九、大青龙汤	(46)
十、麻黄连翘赤小豆汤	(46)
第二章 攻下逐邪剂	(48)
一、大承气汤	(48)
二、桃核承气汤	(56)
三、抵当汤	(67)
四、大陷胸汤	(69)
五、三物白散	(71)
六、十枣汤	(71)
七、大黄附子汤	(72)
八、大黄硝石汤	(73)
九、大黄牡丹皮汤	(73)
十、葶苈大枣泻肺汤	(74)
第三章 和解剂	(75)
一、小柴胡汤	(75)
二、大柴胡汤	(96)
三、柴胡桂枝汤	(102)
四、柴胡桂枝干姜汤	(111)
五、柴胡加龙骨牡蛎汤	(114)



六、柴胡加芒硝汤	(118)
七、半夏泻心汤	(119)
八、甘草泻心汤	(129)
九、生姜泻心汤	(129)
第四章 温阳散寒剂	(130)
一、理中汤（丸）（人参汤）	(130)
二、四逆汤	(134)
三、附子汤	(140)
四、吴茱萸汤	(141)
五、大建中汤	(147)
六、瓜蒌薤白白酒汤	(148)
第五章 清热泻火剂	(150)
一、黄芩汤	(150)
二、葛根芩连汤	(153)
三、白虎汤	(161)
四、麻杏石甘汤	(164)
五、茵陈蒿汤	(167)
六、大黄黄连泻心汤	(168)
七、白头翁汤	(176)
八、麦门冬汤	(178)
第六章 理气活血剂	(180)
一、四逆散	(180)
二、大黄廑虫丸	(196)
三、下瘀血汤	(208)
四、半夏厚朴汤	(210)
五、当归芍药散	(210)
六、桂枝茯苓丸	(224)
七、当归四逆汤	(229)
八、温经汤	(232)
九、旋覆代赭汤	(235)
十、黄芪桂枝五物汤	(237)
第七章 利水祛湿剂	(239)
一、五苓散	(239)
二、真武汤	(244)

三、苓桂术甘汤	(257)
四、猪苓汤	(260)
五、小半夏汤	(265)
六、小半夏加茯苓汤	(266)
七、茵陈五苓散	(270)
八、泽泻汤	(276)
九、桂枝去桂加茯苓白术汤	(277)
十、防己黄芪汤	(278)
 第八章 补益剂	(283)
一、小建中汤	(283)
二、芍药甘草汤	(285)
三、甘麦大枣汤	(305)
四、炙甘草汤	(309)
五、肾气丸	(317)
六、胶艾汤	(346)
七、黄芪建中汤	(347)
八、酸枣仁汤	(351)
九、薯蓣丸	(353)
 第九章 其他	(356)
一、乌梅丸	(356)
二、侯氏黑散	(357)

一、桂枝汤

(一) 桂枝汤与体温调节

1. 对体温的调节作用 本方具有较强的解热作用,除了能促进汗腺分泌外,还与镇静作用及中枢性降温作用有关。实验证明^[1],口服给药对酵母所致的大鼠发热有显著的解热效果,作用时间持续5h以上,对正常大鼠体温也有降低作用,作用时间4h以内,亦呈明显的量效关系。对耳静脉注射霍乱、伤寒、副伤寒甲乙四联菌苗所致的家兔的肛温下降至正常以下,即降低其升高温度的126.3%,而麻黄汤仅降低其升高温度的63.8%^[2]。说明本方降温效果比麻黄汤迅速;60min降温达最大值,下降达其升高温度的145.6%,后略有回升,与麻黄汤作用强度基本相同。对小鼠正常皮肤温度,腹腔给药有降低的作用,但与麻黄汤相比,作用较缓慢。对本方解热作用的剂量,时间与效应关系进行系统的研究^[1,3],结果表明本方的解热作用存在着剂量-效应和时间-效应之间的关系,并认为降温作用可能与体温调节系统有直接关系。解热实验表明^[4],75%桂枝汤能使发热家兔肛温降低0.71℃,皮温实验也可使小鼠正常皮肤温度降低8.13%。取本方:桂枝、芍药、生姜、大枣各10份,炙甘草7份,常规制成水煎浓缩液,备用,观察其对动物体温和肠蠕动的双向调节作用^[5],结果表明:2.5~10g/kg剂量的桂枝汤口服大鼠,能使酵母引起的发热和安痛定引起的体温降低加速恢复正常,8.75~35g/kg口服大鼠,能抑制新斯的明引起的肠蠕动亢进,兴奋肾上腺素引起的肠蠕动减慢,这种对体温和肠蠕动的双向调节作用和正常化作用,为桂枝汤调节阴阳功能提供了一个实验例证。

在脑室注射乙酰胆碱前1h口服桂枝汤的大鼠,给乙酰胆碱后,体温曲线明显下移,第1h体温有显著下降,以后逐渐回升,2h后略高于基础体温,与对照组显著性差异($P < 0.01$),说明桂枝汤能抑制下丘脑性乙酰胆碱所致的体温升高^[6]。还有人用鲜酵母皮下注射使大鼠体温升高,5~6h后达高峰,维持10h以上,在体温升高达峰值前给予桂枝汤,能抑制致热大鼠的体温持续升高,并加速退热,药后第7h,使体温基本正常,有量效相关性^[7]。脑室注射小剂量蛙皮素后,肛温显著下降,1h内下降2.4℃,2h后恢复到正常水平。桂枝汤灌胃的大鼠,再脑室注射蛙皮素,虽也有肛温下降,但下降幅度显著减弱,1h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^[8]。给予去甲肾上腺素(NE)的大鼠,体温急剧下降,15min时平均降低2.38℃,以后即较快回升,40min时尚低于正常对照0.4℃,在注射NE前1h口服桂枝汤的大鼠,体温也有较大下降,但降温幅度明显减少,与单纯给予NE的造型对照组有



显著性差异 ($P < 0.01$), 说明桂枝汤在一定的程度上能拮抗过量 NE 引起的降温作用^[6]。

2. 对体温调节作用机制的研究

(1) 脑内五羟色胺 (5-HT) 与体温调节 有实验观察桂枝汤对 5-HT 脑室注射诱发发热的影响: 给予桂枝汤的大鼠, 可使 5-HT 诱致的发热基本得到控制, 其体温曲线与注射人工脑脊液的正常对照组相似, 所测各点的肛温值均与单纯注射 5-HT 组有显著性差异。进一步观察桂枝汤对高体温和低体温大鼠下丘脑中 5-HT 和 5-HIAA 含量的影响: 桂枝汤对酵母致热大鼠有显著降温作用, 对安痛定诱致的体温低下有升温作用。在体温改变的峰值时测得的下丘脑 5-HT 含量, 亦呈现双向性变化: 酵母致热大鼠下丘脑 5-HT 含量升高, 低体温动物下丘脑 5-HT 含量则显著降低; 给予桂枝汤后, 发热大鼠下丘脑中 5-HT 含量降低, 低体温动物下丘脑中 5-HT 含量升高, 分别向正常水平方向起调节作用^[9]。

为进一步探讨桂枝汤对下丘脑组织中 5-HT 的影响, 同时测定了 5-HT 代谢产物 5-HIAA 的含量, 发现发热大鼠下丘脑中 5-HIAA 含量较正常对照组有所下降。5-HT 与 5-HIAA 的比值为 120.43, 比正常对照组 121.04 明显下降; 给予桂枝汤, 5-HIAA 数值有所升高, 使两者比值升为 122.03, 提示桂枝汤促进了 5-HT 的代谢。在低体温大鼠, 两者的比值为 122.27, 给予桂枝汤, 5-HIAA 含量进一步降低, 两者的比值为 120.89, 接近正常。实验经 2 次重复, 结果相似。

桂枝汤能抑制 5-HT 脑室注射引起的发热, 能降低发热动物下丘脑 5-HT 含量, 能升高低体温动物下丘脑的 5-HT 含量。同时亦伴有体温的相应变化, 说明桂枝汤的解热作用以及它对体温的双向调节作用, 有体温中枢神经递质 5-HT 的参与^[9]。

(2) 对下丘脑神经降压素和促肾上腺皮质激素作用的影响 桂枝汤对神经降压素作用的影响: 在环境温度 20℃ 条件下, 大鼠脑室注射 [D-Tyr] - NT1μg/只, 15min 后体温急剧降低, 平均下降接近 3℃, 1h 后体温降到最低点, 达 $-3.54 \pm 0.35^\circ\text{C}$, 以后逐渐回升, TRI4.0 为 -10.48 ± 1.71 。脑室注射 NT 前 1h 口饲 10g/kg 桂枝汤的大鼠, 虽示有相似的降温曲线, 但降温曲线明显上移, 1h 前后, 体温少下降 1.1℃ 左右, RZI4.0 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。

桂枝汤对促肾上腺皮质激素作用的影响: 大鼠脑室注射 ACTH 后, 在 0.5h 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, TRI1.67 为 -2.70 ± 0.68 。脑室注射 ACTH 前 1h 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 $-2.16 \pm 0.54^\circ\text{C}$, TRI1.67 为 -2.09 ± 0.86 , 但经统计学处理, 两者无显著性差异, 说明 10g/kg 桂枝汤口饲并不影响 ACTH 的降体温作用^[10]。

(3) 对大鼠下丘脑 PGE₂ 含量及 COX 活性的影响 有实验研究本方对高体温和低体温大鼠下丘脑和血浆中前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量的影响, 以及对 PGE₂ 脑室注射诱发致热的影响。结果表明: 灌胃给予桂枝汤 10g/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 PGE₂ 含量, 在发热动物中, 桂枝汤灌胃使 PGE₂ 水平下降; 在体温低下动物中, 桂枝汤使 PGE₂ 升高。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^[11]。

(4) 对大鼠下丘脑中腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性的影响 桂枝汤对体温的双向调节是部分通过影响体温调节中枢中 cAMP 含量来实现的。由于 cAMP 含量受腺苷酸环化酶 (AC) 和磷酸二酯酶 (PDE) 活性的影响, 故推断发热及低体温动物下丘脑中 cAMP 含量的增减必然有 AC 或 PDE 活性的相应变化。药物桂枝汤经生药学鉴定, 其原植物分别为桂枝、芍药、甘草、生姜、大枣, 按 10 : 10 : 7 : 10 : 10 的重量比例混合, 加水浸泡 1h, 煮沸 45min, 头煎过滤取渣, 再加 8 倍的水煮沸 30min, 过滤合并滤液并水浴浓缩, 4℃ 冰箱保存, 临用时配制。实验中对低体温模型及发热模型大鼠, 桂枝汤用量分别为 10g/kg、20g/kg, 选取基础体温 (36.6 ± 0.5)℃ 的大鼠, 10% 鲜酵母悬液 2ml/100g 背部皮下注射诱导体温升高, 正常组大鼠注射同体积生理盐水, 3.5h 后测体温。选取体温升高 1℃ 以上的造模成功大鼠, 随机分为 2 组, 即发热模型组 (简称发热组) 和桂枝汤组。桂枝汤组大鼠灌胃给予 200% 桂枝汤 1ml/100g。正常组及模型组大鼠给予同体积生理盐水, 1h 后重复给药 1 次, 剂量同前。首次给药后 4h 测体温, 并计算体温升高差值 (药后体温值 - 基础体温值), 继而将大鼠快速断头取脑 (1min 内完成), 干冰速冻, 于 -20℃ 冰箱保存, 备作下丘脑 AC、PDE 活性的测定。选取基础体温 (36.6 ± 0.5)℃ 的大鼠, 随机分为 3 组, 即正常组、低温模型组 (简称低温组)、桂枝汤组, 桂枝汤组大鼠灌胃给予 100% 桂枝汤 1ml/100g, 正常组及低温组大鼠给予同体积生理盐水, 1h 后重复给药 (或生理盐水) 1 次, 剂量同前。低温组第 2 次灌胃后立即腹腔注射安痛定 2.2ml/kg 诱致体温下降。正常组大鼠注射同体积生理盐水, 腹腔注射后 2.5h 后测体温, 并计算体温降低差值 (基础体温值 - 腹腔注射后 2.5h 体温值), 继而将大鼠快速断头取脑 (1min 内完成), 干冰速冻, 于 -20℃ 冰箱保存, 备作下丘脑 AC、PDE 活性的测定。AC 和 PDE 活性的测定: 取冷冻脑组织, 剥离下丘脑 (以灰结节及视交叉的中心点确定下丘脑), 称取 60mg 左右加入预冷的 1ml 匀浆介质 (50mmol/L TrisHCl, 5mmol/L MgSO_4 , pH 7.5), 在玻璃匀浆器内于冰浴中制成匀浆, 1000r/min 离心 10min, 取 0.5ml 上清 PDE 活性测定用, 剩余匀浆加入预冷的 50mmol/L Tris - Maleate 缓冲液 (含 5mmol/L MgSO_4 , pH 7.4) 0.5ml 重悬, 取混合均匀的粗酶液供 AC 活性测定用。AC 的活性测定按文献的方法进行酶反应, 产物 cAMP 测定按 cAMP 试剂盒说明书操作, 测得 cpm 值根据标准曲线可算出每分钟每毫克组织分解 ATP 生成 cAMP 的量为其活性单位。PDE 活性测定按文献方法进行酶反应, 最后酶的活性用每分钟每毫克组织水解 ^3H - cAMP 的百分转化率表示。统计学方法采用 t 检验。结果: 桂枝汤对酵母诱导大鼠体温升高有显著的降低作用, 对安痛定诱导的体温降低有显著的回升作用, 给药后体温及体温变化差值与模型组比较差异均有显著性, 表明桂枝汤可使发热、低体温大鼠分别向正常水平方向进行调节。桂枝汤对酵母诱导发热大鼠下丘脑中 AC 活性有显著的降低作用, 而对安痛定诱导的低体温大鼠下丘脑中 AC 活性有显著升高的作用。但桂枝汤对两种模型大鼠下丘脑中 PDE 活性影响不明显。认为桂枝汤对发热、低体温动物下丘脑中 cAMP 含量的双向调节主要是通过其对下丘脑中 AC 活性双向性影响来实现的^[12]。

(5) 对蛙皮素作用的影响



①桂枝汤在正常动物对蛙皮素及其受体拮抗剂作用的影响 研究表明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, 1h 内下降 2.4°C , 2h 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, 1h 内平均下降 1.36°C , 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 1.36°C , 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 (1h 内平均下降 0.74°C), 1.5h 即恢复到正常水平。对同时给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^[13]。

②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 (2ml/100g 体重) 皮下注射大鼠背部, 致热后 3.5h, 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; 1h 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, 1h 后, 定时测量肛温。

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制与其对下丘脑蛙皮素受体的作用有关^[13]。

(6) 桂枝汤有效部位 A (Fr. A) 对体温双向调节作用及其机制的研究

Fr. A 对体温的双相调节作用^[11]: 研究发现, Fr. A 对大鼠体温的影响, 酵母组体温明显高于正常对照组, 用 Fr. A 后体温则明显降低, 并趋向正常, 但量效间无明显的趋势。提示该有效部位具有解热作用。

安痛定组体温明显低于正常对照组, 用 Fr. A 后, 体温则明显回升。提示该有效部位可使低体温动物体温升高。

实验结果示: Fr. A 对高、低体温的影响: Fr. A 对酵母致大鼠体温升高有显著的降低作用, 对安痛定诱致的体温降低有显著的升高作用, 体温变化值与模型组比较均有显著性差异, 表明 Fr. A 可使高、低体温分别向正常水平方向进行调节。

Fr. A 对体温调节的机制研究: Fr. A 对下丘脑 PGE_2 含量的影响: PGE_2 的提取和测定: 将冷冻的脑组织取出, 剥离出下丘脑 (以灰结节及视交叉之间的中心点为中心确定下丘脑), 加无水乙醇 0.4ml, 轻研磨, 再加生理盐水 1.6ml, 研磨制成匀浆, 取适量进行 Lowry 蛋白定量, 其余匀浆液离心, 取上清液 1ml, 加 0.1mol/L HCl 0.1ml, 加重蒸馏乙酸乙酯等试剂提取, 按放免试剂盒操作说明书的方法测定 PGE_2 的含量。酵母组 PGE_2 含量明显高于正常对照组, 安痛定组则明显低于正常对照组; 使用 Fr. A 以后, 则可使

酵母模型升高的 PGE_2 降低, 也可使安痛定模型降低的 PGE_2 升高, 两者均使 PGE_2 趋向正常^[11]。

对下丘脑 NE、DA、5-HT 含量的影响: 以灰结节及视交叉之间的中心点为中心确定下丘脑位置, 称取一定量的下丘脑组织, 以荧光分光光度法测定下丘脑 NE、DA、5-HT 的含量。统计学处理下丘脑 NE、DA、5-HT 的含量以 ng/mg 组织湿重表示。结果: 酵母组大鼠下丘脑组织中 NE 和 DA 含量均显著高于正常对照组, 灌胃给予 Fr. A 可使下丘脑组织中 NE 和 DA 含量降低, 与模型组比较有显著性差异。安痛定模型组及给药组与正常组对比无明显变化。下丘脑组织中 5-HT 含量随体温的改变而改变, 酵母组大鼠 5-HT 含量升高, 安痛定组 5-HT 含量降低; 给予 Fr. A 后, 发热大鼠下丘脑中 5-HT 含量降低, 低体温动物下丘脑中 5-HT 含量升高^[14]。

对下丘脑三磷酸肌醇、钙调蛋白含量的影响: 实验结果, Fr. A 对大鼠高、低体温的影响: Fr. A 对酵母致大鼠体温升高有显著的降低作用, 对安痛定诱致的体温降低有显著的回升作用, 体温变化差值与模型组比较均有显著性差异, 表明 Fr. A 可使高、低体温动物体温分别向正常水平方向进行调节。

Fr. A 对大鼠下丘脑 IP_3 含量的影响: 酵母模型组大鼠下丘脑 IP_3 含量明显低于正常对照组, Fr. A 在解热的同时, 亦可使下丘脑 IP_3 含量回升; 安痛定模型组动物下丘脑 IP_3 含量明显升高, Fr. A 在促使体温回升的同时, 使下丘脑 IP_3 含量下降。

Fr. A 对大鼠下丘脑 CaM 含量的影响: 酵母性发热大鼠下丘脑 CaM 含量降低, 安痛定性低体温大鼠 CaM 含量升高; Fr. A 则可逆转高、低体温大鼠下丘脑 CaM 含量的变化, 即使高体温大鼠下丘脑 CaM 含量升高, 低体温大鼠 CaM 含量降低。

Fr. A 对酵母致热大鼠下丘脑 IP_3 和 CaM 的降低及安痛定诱致低体温大鼠下丘脑 IP_3 和 CaM 含量的升高均有明显的逆转效应, 表明 Fr. A 可通过对细胞内信息传递系统的影响对体温进行双向调节^[15]。

对下丘脑和隔区 AVP 及下丘脑 NT 含量的影响: 酵母模型组大鼠下丘脑和隔区组织中 AVP 含量均显著高于正常对照组, 灌胃给予 Fr. A, 可使隔区 AVP 含量下降, 接近正常水平, 对下丘脑组织中 AVP 含量无影响。安痛定模型组大鼠下丘脑和隔区组织中 AVP 含量均明显降低, Fr. A 可拮抗安痛定这一作用, 使下丘脑和隔区组织中 AVP 含量回升, 尤其对下丘脑 AVP 含量影响明显。模型组大鼠下丘脑 NT 显著高于正常对照组, Fr. A 在使体温下降的同时, 可使下丘脑 NT 含量降低; 安痛定模型组大鼠下丘脑 NT 含量明显低于对照组, Fr. A 可拮抗安痛定这一作用, 使下丘脑 NT 含量回升。提示 Fr. A 可抑制 AVP 和 NT 的释放和利用^[16]。

对下丘脑热休克蛋白的影响: 从分子生物学的角度, 更深层次揭示桂枝汤双向调节作用的机制, 探讨 Fr. A 在调节体温的同时, 对热应激刺激诱导的下丘脑组织中 HSP70 含量的影响。选取基础肛温在 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 范围的大鼠, 以致热原鲜酵母悬液背部皮下注射 (2.4g/kg 体重) 诱致体温升高, 3.5h 后测肛温, 选取肛温升高 $\geq 0.8^\circ\text{C}$ 者, 随机分为 3 组, 即正常对照组、酵母模型组和酵母 + Fr. A 7.6mg/kg 组。灌胃给药, 对照组及模型组给同体积蒸馏水, 1h 后, 重复给药 1 次, 剂量同前。第 1 次给药后 2h, 测肛温, 并计算肛温升高差值 (药后 2h 肛温值 - 基础肛温值)。另选取基础肛温在 $(36.5 \pm$