

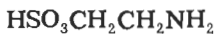
侧脑室注射牛磺酸对兔内毒素性发热的影响

陈跃进¹、李楚杰 (暨南大学医学院发热研究室, 广州 510150)

提要 兔 icv 牛磺酸, 可明显抑制兔内毒素性发热, 但不延长热程。内毒素性发热时兔体温与脑脊液中可能的发热介质 PGE₂ 和 cAMP 含量呈线性关系, r 分别为 0.71 和 0.77。牛磺酸抑制内毒素性发热时, 脑脊液中 PGE₂ 和 cAMP 浓度变化与对照组无显著差异, 说明牛磺酸不是通过影响中枢 PGE₂ 和 cAMP 的合成和释放为中介环节而抑热的。

关键词 牛磺酸; 内毒素; 体温; 发热; 腺苷环-磷酸; 前列腺素 E₂

牛磺酸(taurine, Tau), 化学名 2-氨基乙磺酸, 是清热解毒中药牛黄、全蝎等的成分之一, 在人和动物体内分布广泛⁽¹⁾。Tau 可能作为一种中枢神经系统抑制性神经调制物起作用⁽²⁾。Tau 的重要中枢效应之一就是降低动物体温和抑制发热⁽³⁻⁵⁾。关于发热, 尤其传染性发热, 目前一般认为内毒素(endotoxin, ET) 和其他外源性激活物主要刺激白细胞产生释放内源性致热原(endogenous pyrogen), 后者作为发热的共同信息分子间接或直接作用于下丘脑使 PGE₂ 和 cAMP 等可能的发热介质释放, 导致体温调定点上移和后继体温调节反应而致热^(6,7)。Tau 的降温抑热机理, 特别是它与中枢发热介质的关系尚不清楚。本文目的是研究 icv Tau 对兔 ET 性发热影响规律, 同时观察脑脊液中 PGE₂ 和 cAMP 的变化, 并探讨 Tau 抑热作用机理。



Taurine

Materials and methods

新西兰兔 54 只, 体重 $2.6 \pm \text{SD } 0.5 \text{ kg}$, ♀♂不拘, 基础体温 $38.9-39.6^\circ\text{C}$ 。iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 按兔脑图谱⁽⁸⁾, 在

APO, L₄ 处行侧脑室埋管。术后 1 wk, 选健康者在特制实验架上将模拟测温探头插入兔肛内 10 cm 适应 2 d, 每天连续 7 h, d 4 起实验。

测温用 DWS-2 型多点数字温度计(上海医用仪表厂), 测温电极均经标准温度计校正(误差 $< \pm 0.1^\circ\text{C}$)。实验时将测温探头插入兔肛内 10 cm 测直肠温, 另一细探极固定于耳廓测耳温。药后最初 2 h 每 5 min 记录一次温度, 以后每 10 min 一次, 共 7 h。

从清醒兔小脑延髓池中抽取脑脊液 0.3 ml, 即刻置于盛有 $5 \mu\text{l EDTA } 2 \text{ Na}^+$ (10.5 mol/L) 或 $5 \mu\text{l}$ 吲哚美辛(消炎痛)-肝素溶液预冷管中。用放射免疫法^(9,10) 分别测定 PGE₂ 和 cAMP 的含量。

实验分 3 组: ET + Tau 组为实验组, 测定基础体温并取正常脑脊液后, iv ET $1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{ml})$ 。约 20 min 后兔开始发热时 icv Tau $1.0 \text{ mg}/50 \mu\text{l}$, 再以 $0.06-0.22 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的流速持续 15-20 min, 使兔 iv ET 后第 1 h 直肠温维持在基础值 $\pm 0.3^\circ\text{C}$ 之内。分别在抑热期、发热高峰期和恢复期, 即 iv ET 后第 1, 3.5 和 6.5 h 抽取脑脊液, 测定 PGE₂ 和 cAMP 含量。生理盐水(NS) + Tau 组和 ET + NS 组为对照组, 除以等量无菌 NS 取代 ET 和 Tau 外, 其余条件和程序均同实验组。实验过程采取严格防污染措施。

精制大肠杆菌 ET 为上海生物制品研究所生产, Tau 由瑞士 FLUKA 公司生产。cAMP 和 PGE₂ 药箱分别为中国医学科学院基础医学研究所和中国科学院动物研究所提供。

Results

icv Tau 对兔 ET 性发热的影响 结果见图 1, ET + NS 组呈典型双相热, ET + Tau 组则呈单相热程。Tau 灌注时, 直肠温明显受

抑, 但两组的平均最大发热高度(ΔT)和直肠温恢复时间相似, 耳温(表示皮肤血管舒缩程度)曲线与直肠温呈反向变化。三组的体温反应指数(TRI_6 , 指 6 h 直肠温平均反应曲线与基础体温基线之间的面积, cm^2)分别为 11.5 ± 3.4 , 6.7 ± 2.3 和 -1.0 ± 0.3 , 它们之间差异均非常显著($P < 0.01$)。

icv Tau 对兔 ET 性发热时脑脊液 PGE₂ 和 cAMP 含量的影响 从 Tab 1 和 Fig 1 可见, ET + NS 组脑脊液 cAMP 和 PGE₂ 含量与直肠温度呈同步变化; 而 ET + Tau 组, 即使 Tau 抑制 ET 性发热时, PGE₂ 和 cAMP 仍明显升高($P < 0.01$), 与 ET + NS 组同期类似。NS + Tau 组 cAMP 含量无明显波动, 但 icv Tau 后 PGE₂ 含量明显高于 icv Tau 之前。

ET + NS 和 ET + Tau 组以及 PGE₂ 和 cAMP 含量之间的相关分析 采用直线回归法进行相关分析, 并行 *t* 检验, 见 Tab 2。

Discussion

Harris 等⁽¹¹⁾曾报道, icv Tau 可抑制兔 ET 性发热, 一旦停止 icv 又可延长热程。我们的结果表明, icv Tau 能明显抑制兔 ET 性发热,

Tab 1. Effects of icv Tau (1.0 mg/50 μ l) on ET 1 μ g/(kg·ml) fever. PGE₂ and cAMP concentration in cerebrospinal fluid of rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

Groups	Time (min)	ΔT		PGE ₂ (ng/ml)	ΔT		cAMP (pmol/ml)
		($^{\circ}C$)	n = 8		($^{\circ}C$)	n = 10	
ET + NS	0	0.0 \pm 0.0		0.1 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0		24.2 \pm 3.7
	60	1.2 \pm 0.2***		3.8 \pm 0.8***	1.2 \pm 0.3***		41.0 \pm 6.1***
	210	1.5 \pm 0.3***		3.4 \pm 0.7***	1.6 \pm 0.4***		43.7 \pm 6.8***
	390	0.1 \pm 0.1*		0.1 \pm 0.0*	0.2 \pm 0.2*		24.7 \pm 5.0*
ET + Tau	0	0.0 \pm 0.0		0.1 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0		24.1 \pm 3.0
	60	-0.2 \pm 0.2*		3.6 \pm 0.6***	-0.3 \pm 0.4*		43.7 \pm 8.0***
	210	1.4 \pm 0.4***		3.3 \pm 0.8***	1.4 \pm 0.4***		44.3 \pm 8.4***
	390	0.2 \pm 0.2*		0.2 \pm 0.0*	0.1 \pm 0.2*		24.4 \pm 3.6*
NS + Tau	0	0.0 \pm 0.0		0.1 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0		22.9 \pm 4.7
	60	-0.3 \pm 0.2*		0.2 \pm 0.0**	-0.3 \pm 0.2*		26.9 \pm 3.2*
	210	0.01 \pm 0.2*		0.2 \pm 0.0**	-0.1 \pm 0.4*		26.4 \pm 4.9*
	390	0.2 \pm 0.2*		0.2 \pm 0.0**	0.2 \pm 0.2*		27.8 \pm 5.5*

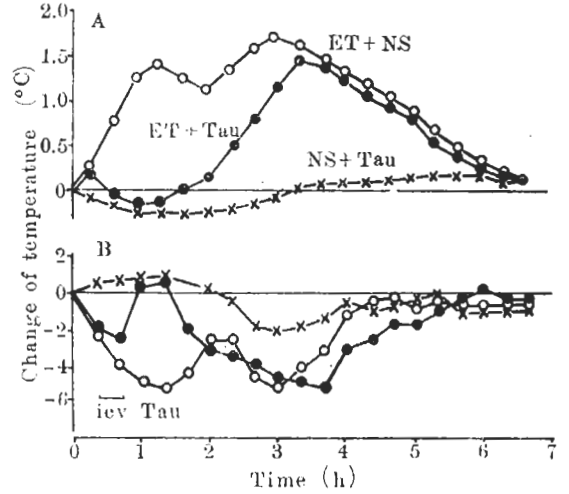


Fig 1. Hypothermic effect of icv taurine (Tau) on endotoxin (ET) fever in rabbits. A) Rectal temperature, B) Ear skin temperature. n = 18

但在 iv ET 热程内停注 Tau, 兔 ΔT 和热程与未接受 Tau 的 ET + NS 组基本一致, 这与 Harris 等的结果不同。可能因实验条件不同所致。

70 年代以来, 不断有人提出 PGE 和 cAMP 作为中枢发热介质或调制物的证据^(12,13)。我们曾将微量二丁酰环腺苷酸注入

Tab 2. Correlation coefficients (r) between the results of ET+NS and ET + Tau groups, PGE₂ and cAMP in cerebrospinal fluid of rabbits, RT = rectal temperature. n = 18, *P > 0.05, **P < 0.05, *P < 0.01**

	PGE ₂ :RT	cAMP:RT	PGE ₂ :cAMP
ET + NS	0.7114***	0.7762***	0.7851***
ET + Tau			
Whole fever duration	0.2591*	0.1165*	0.8690***
Former-fever duration	0.3152*	0.2842*	—
Latter-fever duration	0.9118***	0.7201***	—

侧脑室, 兔出现单相热(待发表资料)。本实验也显示脑脊液 PGE₂ 和 cAMP 含量与发热呈正相关, 说明两介质可能参与了兔 ET 性发热。icv Tau 抑热时, 脑脊液 PGE₂ 和 cAMP 含量并无明显减少, 可以认为, Tau 不是以影响中枢 PGE₂, cAMP 的合成和释放为主要中介环节而抑热的。

关于中枢 cAMP 和 PGE₂ 与发热时体温升高的因果关系, 目前尚有争论。有人用环境高温造成兔体温升高(过热法)时并不引起脑脊液 cAMP 浓度明显变化⁽¹⁴⁾。从本研究结果可见, ET + NS 组 cAMP 和直肠温正相关, 而 ET + Tau 组尽管直肠温受 Tau 抑制, 其 cAMP 与 ET + NS 组同样升高, Tau 对脑脊液 cAMP 浓度亦无明显影响。这充分说明 iv ET 引起脑脊液 cAMP 升高并非体温升高的结果, 而可能是 ET 性发热的中间环节。PGE₂ 与直肠温的关系与 cAMP 类似, 虽然 Tau 在 NS + Tau 组可使 PGE₂ 有一定的升高, 但其他两组 PGE₂ 浓度增加主要为 ET 所致。

References

- 1 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1974 : 414
- 2 McBride WJ, Frederickson RCA. Taurine as a possible inhibitory transmitter in the

- cerebellum. *Fed Proc* 1980; 39 : 2701
- 3 Prous JGY, Carlsson A, Gomez MAM. The effect of taurine on motor behaviour, body temperature and monoamine metabolism in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1978; 304 : 95
- 4 Kerwin RW, Pycock CJ. Role of taurine as a possible transmitter in the thermoregulatory pathways of the rat. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31 : 466
- 5 Lipton JM. Influence of centrally administered taurine on thermoregulation and fever. In: Huxtable RJ, Pasantes-Morales H, eds. *Taurine in nutrition and neurology*. NY: Plenum Press, 1982 : 373-87. (Back N, Di Luzio NR, Katchalski-Kazir E, Kritchevsky D, Lajtha A, Paoletti R, eds. *Advances in experimental medicine and biology*; vol 139)
- 6 Philipp-Dormston WK. Evidence for the involvement of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate in fever genesis. *Pflugers Arch* 1976; 362 : 223
- 7 Dinarello CA, Wolff SM. Molecular basis of fever in humans. *Am J Med* 1982; 72 : 799
- 8 Sawyer CH, Everett JW, Green JD. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* 1954; 101 : 801
- 9 程锦轩, 段金虹, 韩风云, 葛琳, 王振纲, 史以庆. 前列腺素 E₂(PGE₂) 放射免疫测定方法. 中国医学科学院学报 1987; 9 : 229
- 10 Cheng JX, Duan JH, Han FY, et al. Effect of gossypol (±, +, -) on Leydig cells of rat *in vitro*. *Proc CAMS and PUMC* 1987; 2 : 93
- 11 Harris WS, Lipton JM. Intracerebroventricular taurine in rabbits: Effect on normal body temperature, endotoxin fever and hyperthermia produced by PGE₁ and amphetamine. *J Physiol (Lond)* 1977; 266 : 397
- 12 Wellmann W, Schwabe U. Effects of prostaglandins E₁, E₂ and F_{2α} on cyclic AMP levels in brain *in vivo*. *Brain Res* 1973; 59 : 371
- 13 Cocceani F, Bishai I, Dinarello CA, Fitzpatrick FA. Prostaglandin E₂ and thromboxane B₂ in cerebrospinal fluid of afebrile and febrile cat. *Am J Physiol* 1983; 244 : R785
- 14 Dascombe MJ, Milton AS. Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in cerebrospinal fluid during thermoregulation and fever. *J Physiol (Lond)* 1976; 263 : 441

Hypothermic effect of intracerebroventricular injections of taurine on endotoxin-induced fever in rabbits

CHEN Yue-Jin¹, LI Chu-Jie

(Fever Research Laboratory, The Medical College Ji-nan University, Guangzhou 510150)

ABSTRACT Taurine (Tau) was infused by intracerebroventricular (icv) injection 20 min after iv endotoxin (ET). Cerebrospinal fluid was taken from the posterior cisterns at 0, 60, 210 and 390 min after Tau infusion. The concentrations of cAMP and PGE₂ in the samples were determined by radioimmunoassay. In the control groups, an equivalent isotonic saline (NS) (non-pyrogenic) instead of Tau or ET was used respectively. The rectal and ear skin temperatures of the rabbits in a non-fasting state were recorded automatically.

Tau icv 1.0 mg/50 μ l, followed by the slow infusion of Tau 0.06-0.22 mg/(kg·min) for about 20 min into rabbits, caused sedation and peripheral vasodilation (rise in ear skin temperature), and initially blocked the rise in rectal temperature

induced by ET (iv, 1 μ g/kg). The results for the control groups were significantly different from those of the ET + Tau group. In the ET + NS group, the fluctuations in concentrations of PGE₂ and cAMP paralleled the change in rectal temperature, but in the ET + Tau group, the changes in PGE₂ and cAMP concentrations were similar to those of the ET + NS group, even though the fever was initially inhibited. There were no changes in the concentrations of these mediators in the NS + Tau group.

KEY WORDS taurine; endotoxins; body temperature; fever; adenosine cyclic monophosphate; prostaglandin E₂

¹Present address : *Neurophysiology Lab, Nanjing Neuropsychiatric Institute, Nanjing 210024*