

动态观测艾片、天然冰片、合成冰片、苏合香、安息香 5 种开窍药对脂多糖致发热大鼠生理指标的影响

马 骁¹, 罗世兰², 彭 婉¹, 谢 倩¹, 王 建^{1*}, 文 静¹, 旷歧轩¹, 赵婷婷¹, 蒋 静¹

1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都市双流区妇幼保健院, 四川 成都 610200

摘要: **目的** 基于中医整体观、动态观, 平行比较艾片、天然冰片、合成冰片、苏合香、安息香 5 种开窍药调节脂多糖(LPS)致发热模型大鼠生理指标的作用节点及强度。**方法** 采用 Data Science International (DSI) 植入式生理信号遥测技术, 动态观测开窍药对模型大鼠体温(*T*)、心率(HR)、血压(SBP、DBP)、活动度(A)等生理参数的影响, 用 SPSS 17.0、SAS 9.2、OriginPro 8.5 处理数据及作图。**结果** 3 种冰片(艾片、天然冰片、合成冰片)对模型大鼠的 *T*、HR 有抑制作用, 艾片最优; 苏合香对模型大鼠 HR、SBP、DBP、A 等总体呈现先兴奋后抑制趋势; 安息香对各项指标无显著影响。主成分分析结果显示天然冰片、苏合香对模型大鼠作用有一致倾向性; 合成冰片能同时对 A、SBP、DBP 产生较大影响。聚类分析和对应分析均表明 3 种冰片的作用特点可归为一类; 苏合香、安息香具有各自作用规律。**结论** 3 种冰片对各生理指标有抑制作用; 苏合香整体呈现出先兴奋后抑制趋势, 可能与其性温的时间窗有关; 安息香对发热模型无显著影响, 可能与其平性相关; 今后可从开窍药对该模型大鼠作用机制展开研究。

关键词: 开窍药; 艾片; 天然冰片; 合成冰片; 苏合香; 安息香; 脂多糖; 发热模型; DSI 植入式生理信号遥测技术

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)15-3110-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.15.015

Dynamic observation of effects of five kinds of aromatic resuscitation drugs: *l*-Borneolum, Borneolum, Borneolum Syntheticum, Styrax, and Benzoinum on physiological indicators of rats with LPS-induced fever

MA Xiao¹, LUO Shi-lan², PENG Wan¹, XIE Qian¹, WANG Jian¹, WEN Jing¹, KUANG Qi-xuan¹, ZHAO Ting-ting¹, JIANG Jing¹

1. College of Pharmacy, Key Laboratory of the Ministry of Education in China on the Standardization of Chinese Materia Medica, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Chengdu Shuangliu District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610200, China

Abstract: Objective To compare *l*-Borneolum, Borneolum, Borneolum Syntheticum, Styrax, and Benzoinum for regulating the physiological index of node and strength in a rat model of lipopolysaccharide (LPS)-induced fever in parallel based on the overall concept of tradition Chinese medicine (TCM) and the idea of dynamic view. **Methods** The influence of resuscitation inducing aromatic herbs on rats with normal activities of body temperature (*T*), heart rate (HR), blood pressure (SBP and DBP), activity (A), and other physiological parameters were dynamically monitored by DSI implantable physiological signal telemetry technology. The data were processed and mapped by SPSS 17.0, SAS 9.2, and OriginPro 8.5. **Results** Three kinds of borneol showed inhibitory effect on *T* and HR of model rats, and *l*-Borneolum had the optimal inhibitory effect; Styrax showed the excitation-inhibition trend on HR, SBP, DBP, and A of model rats; Benzoinum had no obvious effect on each index. The results of principal component analysis showed that Borneolum and Styrax had the same orientation in model rats; Borneolum Syntheticum could simultaneously affect A, SBP, and DBP. Cluster analysis and correspondence analysis showed that characteristics of three kinds of borneol can be classified as the same kind; Benzoinum and Styrax had their own affect rules. **Conclusion** The three kinds of drugs have inhibitory effect on each physiological index; Styrax has the excitation-inhibition trend, which is related to the previous understanding of its time-window;

收稿日期: 2017-03-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473371); 国家基础科学人才培养基金“成都中医药大学中药基础基地科研训练及科研能力提高项目”(J1310034)

作者简介: 马 骁(1987—), 男, 讲师, 研究方向为临床中医学。E-mail: tobymaxiao@163.com

*通信作者 王 建(1959—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为临床中医学。E-mail: jianwang08@163.com

Benzoinum has no effect on model rats, which is related to its evenness. The future research can be expanded on the mechanism of resuscitation drugs on rats with LPS-induced fever.

Key words: resuscitation drugs; *l-Borneolum*; *Borneolum*; *Borneolum Syntheticum*; *Styrax*; *Benzoinum*; lipopolysaccharide; fever model; DSI implantable physiological signal telemetry technology

凡以开窍醒神为主要作用, 主治闭证神昏的药物, 称开窍药^[1]。本类药味辛, 其气芳香, 善于走窜, 皆入心经, 具有开窍回苏、醒脑复神的功效, 适宜于温病热陷心包、痰浊蒙蔽清窍之神昏谵语, 以及惊风、癫痫、卒中、卒然昏厥等病证, 其方药广泛用于中医救治急重症。目前芳香开窍药的药理研究多以单味药物的研究为主, 主要集中在中枢神经系统和心血管系统方面, 其研究成果为该类药物临床用于缓解感染性疾病、脑血管疾病、中毒等引起的神志昏迷、惊厥抽搐、牙关紧闭等症状提供了现代药理学依据。然而, 将 5 味开窍药平行考察寒热药性变化规律的研究则甚为鲜见, 尤其未见基于中医整体观思路、动态平行比较研究开窍药对发热模型大鼠生理指标影响的研究报道。

DSI 植入式生理信号遥测系统能够检测到动物的心电、血压、体温和活动度等生理参数信号, 并用测得的数据绘制生理参数波形^[2-4]。由于其能长期连续观测动物生理参数变化, 其参数值稳定、准确, 排除了麻醉、动物惊扰等引起的偏差; 故可应用于研究心脏节律和血压、体温、活动度的昼夜变化; 可以研究一天内固定时间的参数水平; 也可通过观察几天内参数最大值和最小值变化来评价长期的变异度等^[5]。随着人们对动物实验的准确性和与生理状态的近似性要求越来越高, 在对动物进行长期监测血压、心率和体温方面, 植入式遥测法无疑成为理想选择。结合前期研究, 本课题组对艾片、天然冰片、合成冰片、苏合香、安息香 5 味开窍药的性味归经进行了系统对比, 5 味开窍药均有辛味, 归心经, 但其四气略有不同, 其中天然冰片为凉, 艾片和合成冰片为微寒, 苏合香为温, 安息香为平, 为此本研究动态观察各药对脂多糖 (LPS) 致发热模型大鼠生理指标的影响, 以探讨 5 味开窍药的寒热表征差异^[6]。

1 材料

1.1 药品与试剂

LPS, 购于 Sigma 公司, 批号 L-2880; 艾片、天然冰片、合成冰片、苏合香、安息香均购于西南药都中药材市场, 以上药材均经成都中医药大学李敏教授鉴定, 艾片为菊科植物艾纳香 *Blumea balsamifera* (L.) DC. 的提取加工品; 天然冰片系樟

科植物樟 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl 的新鲜枝叶加工品; 合成冰片为 *Borneolum Syntheticum*; 苏合香为金缕梅科植物苏合香树 *Liquidambar orientalis* Mill. 的干燥树脂加工品; 安息香为安息香科植物白花树 *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hart. 的干燥树脂; 硫酸庆大霉素, 购于太极西南药业股份有限公司, 批号 141078; 聚山梨酯-80, 购于四川科伦药业股份有限公司, 批号 20130723; 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na), 购于成都市科龙化工试剂厂, 批号 2014081601。

1.2 动物

健康 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 (300±20) g, 由四川省医学科学院实验动物研究所提供, 许可证号 SCXK (川) 2013-15。实验场地: 成都中医药大学国家中医药管理局中药药理三级科研实验室 (TCM-09-315)。每日补充饮水及饲料, 保持实验动物生活环境干燥、清洁、通风。

1.3 仪器

DSI 植入式生理信号遥测系统 (美国 DSI 公司); PL403 型电子天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司); PH211C 型酸度仪 (罗马尼亚 HANNA 公司); UPH-1-10T 优普超纯水制造系统 (成都超纯科技有限公司)。

2 方法

2.1 药液的制备

分别精密称取天然冰片 3.0 g, 艾片、合成冰片各 1.0 g, 置于研钵中, 充分研匀, 加 5% 聚山梨酯-80 5.0 mL, 充分研磨, 分次加入纯水 95.0 mL, 配制最终质量浓度分别为 0.03、0.01、0.01 g/mL 的 3 种药液, 使其均匀分散并转移至干燥洁净的棕色广口瓶中, 将制备好的药液置 4 °C 冰箱保存备用。

精密称取苏合香粉末 3.3 g 置于研钵中, 充分研匀, 加聚山梨酯-80 5.0 mL, 充分研磨, 分次加入 37.0 °C 纯净水 95.0 mL, 充分研磨, 配制最终质量浓度为 0.033 g/mL 的苏合香药液, 将制备好的药液置 4 °C 冰箱保存备用。

精密称取安息香粉末 5.0 g 和 CMC-Na 0.2 g, 置于研钵中, 充分研匀, 加 5% 聚山梨酯-80 5.0 mL, 充分研磨, 分次加入 37.0 °C 纯净水 95.0 mL, 充分

研磨，配制最终质量浓度为 0.05 g/mL 的安息香药液，将制备好的药液置 4 °C 冰箱保存备用。

2.2 植入子的准备

取健康雄性 SD 大鼠，3%戊巴比妥钠 30 mg/kg ip 麻醉，仰卧固定于恒温手术台上，沿大鼠腹中线做一正中切口，长 4~5 cm，腹腔内容物推至四周，垫入无菌生理盐水湿润的纱布，暴露腹主动脉。将压力导管插入腹主动脉，插入深度为 3~4 cm。心电图电极植入大鼠的皮下，采用 II 导联心电图，正极放置于剑突左侧和肋骨腔底部之间的位置，负极放置于右肩的位置。将大鼠放入有无菌垫料的塑料盒中，单笼饲养^[7]。

2.3 分组及给药方法

术后 7 d，取恢复正常状态的大鼠，随机分为对照组、模型 A 组（5%聚山梨酯-80）、模型 B 组（5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na）、艾片（200 mg/kg 艾片+5%聚山梨酯-80）组、天然冰片（600 mg/kg 天然冰片+5%聚山梨酯-80）组、合成冰片（200 mg/kg 合成冰片+5%聚山梨酯-80）组、苏合香（苏合香 660 mg/kg+5%聚山梨酯-80）组、安息香（安息香 1 g/kg+5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na）组，共 8 组，每组 8 只。各组间大鼠体重经方差分析无显著差异，动态监测体温亦无显著性差异。按 20 mL/kg ig 给予各组大鼠相应药液（各药剂量均按照《中国药典》2015 年版中各味药的最高剂量，按照人体质量为 60 kg 的 40 倍换算而来），对照组 ig 给予生理盐水，模型 A 组 ig 给予同体积 5%聚山梨酯-80 溶液，模型 B 组给予 ig 同体积 5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na 溶液，连续给药 3 d。末次给药后，除对照组外，各组大鼠立即按 0.01 mL/g ip LPS 80 μg/kg（依据文献报道^[8]，在 LPS

诱导的发热剂量范围 10~250 μg/kg 中选择常用的剂量 20 μg/kg 和 80 μg/kg 进行预试验，根据预试验结果，选择 80 μg/kg LPS 为造模剂量）。利用 DSI 生理遥测系统记录体温（T）、心率（HR）、血压（SBP、DBP）、活动度（A）等生理指标 24 h。分别计算各组大鼠 t 时刻各指标值与 0 时刻（ip LPS 开始计时）各指标值的差值（ΔT、ΔHR、ΔSBP、ΔDBP、ΔA）。

2.4 数据处理及统计学处理

使用 ponemah（DSI）软件记录数据，实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，数据分析组内比较采用单因素方差分析，组间比较采用 t 检验。统计学数据用 SPSS 17.0、SAS 9.2 及 OriginPro 8.5 分析。

3 结果

3.1 术后动物的生理参数观察

手术后动物 80%存活，术后当天动物摄食及饮水量明显减少，几乎无活动。术后恢复 7 d，动物摄食、饮水正常，伤口愈合良好，清醒状态下动物体温正常，各生命体征参数平稳。

3.2 开窍药对 LPS 致发热大鼠 3 个峰值 ΔT 的影响

LPS 可诱导三相热的明显发热特征，为避免各大鼠体温的个体差异以及非峰值时段干扰，在 3 个发热高峰段分别选择 3 个时间点（2.5、11.0、16.5 h）的体温峰值进行差值处理。结果见表 1，2 个模型组的 ΔT 在第 2 发热高峰段（11.0 h）显著高于对照组（ $P < 0.01$ ）；3 种冰片在 2.5 h 时均无显著影响（ $P > 0.05$ ），艾片组 11.0、16.5 h 时的 ΔT 值显著低于模型 A 组（ $P < 0.05$ ），天然冰片组 11.0 h 时的 ΔT 值显著性低于模型 A 组（ $P < 0.01$ ）；苏合香组于 2.5、11.0、16.5 h 的 ΔT 显著低于模型 A 组（ $P < 0.05$ 、0.01）。

3.3 开窍药对 LPS 致发热大鼠 3 个峰值 ΔHR 的影响

表 2 结果表明，与对照组比较，模型组大鼠 ΔHR

表 1 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠 3 个高峰相 ΔT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effects of resuscitation drugs on three peak temperature difference (ΔT) of rats with LPS-induced fever ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ΔT/°C		
		2.5 h	11.0 h	16.5 h
对照	—	0.15±0.36	0.98±0.54	0.87±0.63
模型 A (5%聚山梨酯-80)	—	0.95±0.57 [▲]	1.39±0.33 ^{▲▲}	1.40±0.49 ^{▲▲}
模型 B (5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na)	—	0.70±0.66 [▲]	1.41±0.63 ^{▲▲}	1.50±0.64 ^{▲▲}
艾片	200	0.50±0.45	0.73±0.45 [■]	0.78±0.54 [■]
天然冰片	600	0.46±0.48	0.58±0.27 ^{■■}	0.92±0.40
合成冰片	200	0.81±0.58	1.15±0.28	1.08±0.41
苏合香	660	0.33±0.44 [■]	0.08±0.59 ^{■■}	-0.08±0.80 [■]
安息香	1 000	0.40±0.76	0.79±0.90	1.10±0.69

与对照组比较：▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ ；与模型 A 组比较：■ $P < 0.05$ ■■ $P < 0.01$ ；与模型 B 组比较：* $P < 0.05$ ，下同
▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group; ■ $P < 0.05$ ■■ $P < 0.01$ vs model A group; * $P < 0.05$ vs model B group, same as below

表 2 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠 3 个高峰相 ΔHR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of resuscitation drugs on three peak heart rate difference (ΔHR) of rats with LPS-induced fever ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ΔHR/(次·min ⁻¹)		
		2.5 h	11.0 h	16.5 h
对照	—	9.53 ± 49.89	28.60 ± 60.59	38.93 ± 34.35
模型 A (5%聚山梨酯-80)	—	13.12 ± 51.38 [▲]	48.79 ± 44.09 [▲]	55.25 ± 43.02 [▲]
模型 B (5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na)	—	13.02 ± 55.49 [▲]	47.91 ± 47.55 [▲]	62.48 ± 40.87 [▲]
艾片	200	-14.62 ± 21.73 [■]	11.09 ± 22.75 [■]	-5.37 ± 25.01 [■]
天然冰片	600	-0.45 ± 33.09 [■]	-3.03 ± 57.03 [■]	3.82 ± 59.41
合成冰片	200	15.58 ± 43.85	21.71 ± 47.67	25.04 ± 46.90
苏合香	660	60.45 ± 37.39 [■]	26.03 ± 50.95	-0.60 ± 43.76 [■]
安息香	1 000	30.38 ± 48.00	47.77 ± 82.40	54.51 ± 64.49

在 3 个发热峰值时显著增加 ($P < 0.05$); 与模型 A 组相比, 艾片组的 ΔHR 在 2.5、11.0、16.5 h 时分别明显降低 ($P < 0.05, 0.01$); 天然冰片的 ΔHR 在 2.5、11.0 h 时分别显著降低 ($P < 0.05, 0.01$); 苏合香组在 2.5 h 时可显著增加 ΔHR ($P < 0.01$), 而在 16.5 h 时则可降低 ΔHR ($P < 0.05$); 安息香组对 ΔHR 无显著影响 ($P > 0.05$)。

3.4 开窍药对 LPS 致热大鼠 ΔSBP、ΔDBP 的影响

3.4.1 对 LPS 致热大鼠 ΔSBP 的影响 表 3 结果表明, 与对照组相比, 模型 A 组大鼠的 ΔSBP 在 2.5、11.0、16.5 h 时显著升高 ($P < 0.05$), 模型 B 组 ΔSBP 在 2.5 h 显著增加 ($P < 0.05$), 在 11.0、16.5 h 有增加的趋势, 但无显著性差异 ($P > 0.05$); 与模型 A 组相比, 天然冰片组的 ΔSBP 在 2.5、11.0、16.5 h 时显著降低 ($P < 0.05, 0.01$); 艾片组的 ΔSBP 在 16.5 h 时显著降低 ($P < 0.05$); 苏合香组的 ΔSBP

在 2.5 h 时有升高的趋势 ($P > 0.05$), 但在 16.5 h 时 ΔSBP 显著降低 ($P < 0.05$); 与模型 B 组比较, 安息香组的 ΔSBP 在 3 个峰值均显著降低 ($P < 0.05$)。

3.4.2 对 LPS 致热大鼠 ΔDBP 的影响 表 4 结果表明, 与对照组相比, 模型组的 ΔDBP 在 2.5、11.0、16.5 h 均无显著变化 ($P > 0.05$)。与模型 A 组比较, 天然冰片组于 11.0、16.5 h 时能显著降低 ΔDBP ($P < 0.01$); 苏合香组在 2.5 h 时能显著升高 ΔDBP ($P < 0.05$); 与模型 B 组比较, 安息香组在 16.5 h 时能显著降低 ΔDBP ($P < 0.05$); 其余组 (艾片、合成冰片) 在峰值各时段对 ΔDBP 无显著的影响 ($P > 0.05$)。

3.5 开窍药对 LPS 致热大鼠 ΔA 的影响

表 5 结果表明, 与对照组相比, 模型 B 组大鼠在 2.5 h ΔA 显著增加 ($P < 0.05$), 模型 A 组大鼠各

表 3 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠 3 个高峰相 ΔSBP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effects of resuscitation drugs on three peak systolic blood pressure difference (ΔSBP) of rats with LPS-induced fever ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ΔSBP/mmHg		
		2.5 h	11 h	16.5 h
对照	—	-2.45 ± 6.53	3.71 ± 9.31	5.98 ± 7.22
模型 A (5%聚山梨酯-80)	—	11.17 ± 15.42 [▲]	13.27 ± 15.94 [▲]	14.91 ± 19.37 [▲]
模型 B (5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na)	—	7.66 ± 11.17 [▲]	7.09 ± 18.40	6.47 ± 13.40
艾片	200	-0.88 ± 8.36	-5.37 ± 13.46	-5.26 ± 6.94 [■]
天然冰片	600	-9.11 ± 12.81 [■]	-13.69 ± 14.89 [■]	-12.35 ± 16.07 [■]
合成冰片	200	-4.34 ± 10.98	-6.22 ± 12.34	-5.87 ± 10.64
苏合香	660	7.59 ± 18.39	-3.23 ± 17.91	-8.11 ± 24.58 [■]
安息香	1 000	-9.57 ± 10.22 [*]	-13.77 ± 11.22 [*]	-12.33 ± 8.71 [*]

1 mmHg=0.133 kPa

表 4 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠 3 个高峰相 ΔDBP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effects of resuscitation drugs on three peak diastolic blood pressure difference (ΔDBP) of rats with LPS-induced fever ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ΔDBP/mmHg		
		2.5 h	11.0 h	16.5 h
对照	—	-0.14 ± 7.77	1.93 ± 7.85	0.73 ± 7.05
模型 A (5%聚山梨酯-80)	—	-6.76 ± 14.95	0.55 ± 11.91	-0.82 ± 14.15
模型 B (5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na)	—	-1.60 ± 12.64	-3.08 ± 10.97	-0.40 ± 16.96
艾片	200	-0.55 ± 2.16	0.77 ± 3.38	-0.43 ± 3.23
天然冰片	600	-9.13 ± 10.71	-9.97 ± 13.00 [■]	-9.88 ± 13.55 [■]
合成冰片	200	-3.58 ± 8.85	-3.58 ± 9.30	-4.21 ± 8.24
苏合香	660	6.70 ± 12.11 [■]	-2.08 ± 10.77	-4.46 ± 16.46
安息香	1 000	-5.98 ± 4.87	-7.07 ± 6.30	-6.57 ± 4.34 [*]

1 mmHg=0.133 kPa

表 5 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠 3 个高峰相 ΔA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effects of resuscitation drugs on three peak activity difference (ΔA) of rats with LPS-induced fever ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ΔA		
		2.5 h	11.0 h	16.5 h
对照	—	-0.45 ± 2.06	0.66 ± 2.43	0.64 ± 2.18
模型 A (5%聚山梨酯-80)	—	-0.87 ± 0.40	0.50 ± 1.07	0.54 ± 1.19
模型 B (5%聚山梨酯-80+0.2% CMC-Na)	—	0.78 ± 1.32 [▲]	0.47 ± 0.94	0.58 ± 0.66
艾片	200	0.16 ± 0.75	0.21 ± 0.25	-0.28 ± 1.07
天然冰片	600	-1.99 ± 4.20	-1.73 ± 3.38	-1.26 ± 3.91
合成冰片	200	-3.18 ± 2.44 [■]	-2.56 ± 2.68 [■]	-1.79 ± 3.17
苏合香	660	0.49 ± 1.03 [■]	0.25 ± 0.78	0.08 ± 0.24
安息香	1 000	-3.58 ± 4.29 [*]	-2.98 ± 3.91 [*]	-2.78 ± 3.75 [*]

时段 ΔA 无显著变化；与模型 B 组相比，安息香组在 3 个峰值时 ΔA 均显著降低 ($P < 0.05$)；合成冰片组在 2.5、11.0 h 时的 ΔA 显著降低 ($P < 0.05$)；苏合香组 2.5 h 时的 ΔA 显著升高 ($P < 0.05$)。其余两组（艾片、天然冰片）对峰值各时段的 ΔA 无显著影响 ($P > 0.05$)。

3.6 主成分分析 (PCA)、聚类分析及对应分析

PCA 结果显示：天然冰片、苏合香对 LPS 致热模型作用有一致倾向性；合成冰片能同时对 A、SBP、DBP 产生较大影响（表 6）。聚类分析结果显示：3 种冰片对 T 和 SBP 的作用均可归为一类；对 HR、DBP、A 而言：艾片作用为最优；3 种冰片相互比较发现，解热作用：艾片 > 天然冰片 > 合成冰片；HR、SBP、DBP、A 的抑制作用：艾片 > 合成冰片 > 天然冰片（图 1）。对应分析结果亦显示：3 种冰片的作用特点可归为一类，而苏合香、安息香

表 6 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠综合指标的 PCA 降维分析特征

Table 6 Characteristics of PCA dimensionality reduction in effects of resuscitation drugs on rats with LPS-induced fever

组别	主要影响指标
艾片	A、T
天然冰片	SBP、HR
合成冰片	A、DBP、SBP
苏合香	SBP、HR
安息香	HR、DBP

各自具有其作用规律（图 2）。另外，在实验中发现，苏合香整体呈现出先兴奋后抑制趋势，前人对苏合香“温性”的认识可能与某些效应发挥的时间点相关，对此，还有待从其他方面深入挖掘。

在第 1 个发热峰段（2.5 h）时，苏合香、合成冰片及艾片的作用特点相近，天然冰片和安息香分

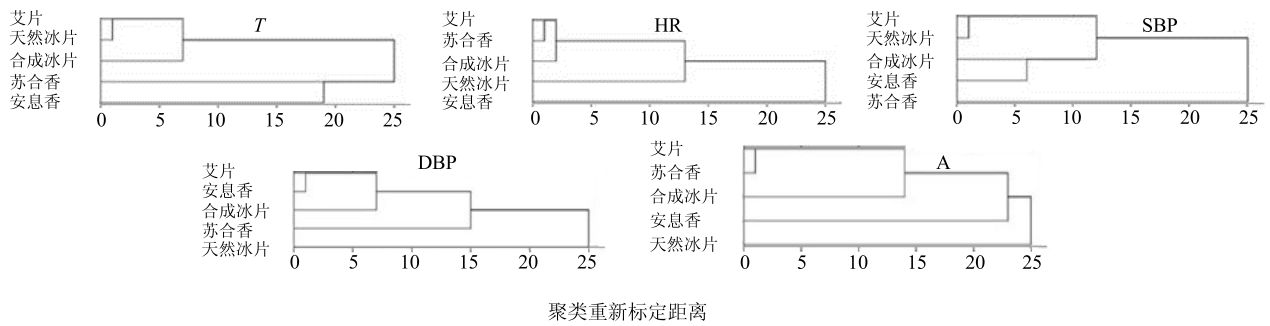


图 1 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠模型的聚类分析特征

Fig. 1 Characteristics of cluster analysis in effects of resuscitation drugs on LPS model rats

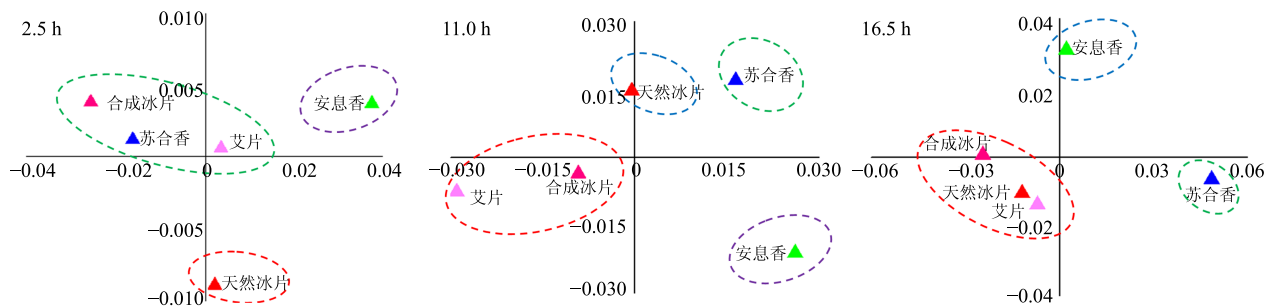


图 2 5 种开窍药对 LPS 致热大鼠模型的对对应分析特征

Fig. 2 Characteristics of correspondence analysis in effects of resuscitation drugs on LPS model rats

别有各自的效应；在第 2 个发热峰段（11.0 h）时，天然冰片和艾片的作用规律相近，天然冰片、苏合香、安息香有各自的作用特点；在第 3 个发热峰段（16.5 h）时，合成冰片、天然冰片、艾片的作用相差并不大，苏合香、安息香均有各自的作用特点。

4 讨论

热闭泛指热邪壅闭于脏腑经络的病理^[9]，热闭表现为神昏的基础上有明显热象，常见于温病闭证神昏，多属温病进入营血分阶段，热毒炽盛。由热毒、痰、瘀等实邪阻闭心窍而致，其关键在于热毒、瘀阻壅闭。温病中的“毒”指一类作用于人体致使卫气营血发生一系列变化，乃至破坏人体生理功能和组织器官的物质。LPS 是革兰氏阴性细菌所具有的毒性物质，其通过刺激体内巨噬细胞，产生白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子，后者作用于宿主下丘脑体温调节中枢，引起体温升高，还可引起心率加快；其次 LPS 可不程度地影响血脑屏障通透性^[10]，表现出热毒的基本性质。在前期研究中，课题组采用 LPS 模拟类热闭证模型证实麝香与冰片 1:1 配伍能降低该模型动物的病理变化，对其心、脑均有保护作用^[11]。LPS 模型大鼠，从体征上看，毛发松散直立，活动

度明显减慢、反应较对照组迟钝，饮水和排便次数增加；造模后 T 显著升高，HR 加快，有类似“热闭”的病理特征。

本研究采用 LPS 诱导制备“类闭证”发热模型，使用芳香开窍药进行预防性干预，对模型动物生理指标的影响差异在一定程度上反映了其“四性”的差异。3 种冰片以及苏合香、安息香的药性共同特点是味辛、其气芳香，善于走窜且皆入心经。但因其四性略有差异，在临床使用时又分为“温开药”和“凉开药”。冰片用于“温开剂”“凉开剂”均可，但用于凉开者更多；苏合香主要用于温开^[1]。基于此，本课题组以前发现开窍药整体药性相同，但又存在一定差异，故本研究通过 24 h 监测药物对大鼠 T 、HR、血压等部分生理指标的影响，初步发现 3 种冰片对发热模型作用的共性，苏合香、安息香四性的差异可在其生命体征有所体现。

该实验所涉及的指标为 T 、HR、SBP、DBP、A 等，经过前期的预试验及 2 次正式实验发现，部分组别数据存在标准差大的情况，经过分析主要可能由于 2 个方面原因造成：①观测指标的选择，由于本实验所选择的生理指标均为体表的表征指标自身存在生物节律表征差异，加之受刺激、实验操

作和环境因素的影响因素较大,因此故部分实验数据存在一定的波动较大。②个体差异,在本实验中,由于所用到的 DSI 需要插入植入大鼠体内部,在对大鼠的手术操作对其产生刺激,再有大鼠本身自身的反应性上存在着一定的个体差异,故可能也是导致结果的差异标准差偏大的因素之一。

本研究仅选择 *T*、HR、SBP、DBP、A 等生理参数对 5 味开窍药进行比较,后期可对其他生理指标深入分析。为进一步揭示其四性差异的现代内涵,今后可从开窍药对 *T*、血压及 A 等调节的机制开展相应研究,以进一步明确开窍药在“辛-心-开”性效关联前提下,表达寒热四气的科学内涵。

参考文献

- [1] 王建,张冰. 临床中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [2] 曾南,王建,夏厚林,等. 芳香开窍药药理作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 76-79.
- [3] Litwin D C, Lengel D J, Kamendi H W, *et al.* An integrative pharmacological approach to radio telemetry and blood sampling in pharmaceutical drug discovery and safety assesment [J]. *Biomed Eng Online*, 2011, doi: 10.1186/1475-925X-10-5.
- [4] Gräns A, Axelsson M, Pitsillides K, *et al.* A fully implantable multi-channel biotelemetry system for measurement of blood flow and temperature: a first evaluation in the green sturgeon [J]. *Hydrobiologia*, 2009, 619(1): 11-25.
- [5] Albrecht M, Henke J, Tacke S, *et al.* Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats [J]. *BMC Vet Res*, 2014, 10: 198.
- [6] 王建,曾南,夏厚林,等. 中药药性理论研究模式的新思路 [J]. 中医杂志, 2013, 54(2): 99-102.
- [7] 罗丁,樊小农. 大鼠腹主动脉植入 DSI 血压监测植入子手术若干问题的探讨 [J]. 实验动物科学, 2013, 30(4): 22-25.
- [8] Harden L M, Rummel C, Laburn H P, *et al.* Critical role for peripherally-derived interleukin-10 in mediating the thermoregulatory manifestations of fever and hypothermia in severe forms of lipopolysaccharide-induced inflammation [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(7): 1451-1466.
- [9] 李经纬,余瀛鳌,蔡景峰,等. 中医大辞典 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [10] 张虞婷,丁苏苏,李倚云. 细菌内毒素的研究进展及其检查法的应用 [J]. 天津药学, 2015, 5(27): 66-69.
- [11] 班炳坤. 麝香与冰片配伍对类闭证模型大鼠的影响及其部分机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.