

论 坛

寒热本质研究进展

梁 月 华*

主题词 寒证/病理生理学 热证/病理生理学

1988年和1990年,两次讨论了寒证、热证本质^[1,2]。近年来有关的研究又有很大的进展,如寒证、热证模型的改进,机能水平的研究,形成机制及治则的研究等。

1 寒证、热证动物模型研究概况

有关“证”模型的研究国外也很重视并进行了研究。1989年,日本的关正威、池田宏等参考了中国证的研究,其中包括了我组对寒证、热证动物脑、肾上腺、血液内多巴胺- β -羟化酶(D β H)活性及尿内17-羟皮质类固醇(17-OHCS)变化的研究,以前列腺素-PGF1 α (血液内PG1 α 的代谢产物)为指标研究胆结石、乳腺癌、胃癌等,认为胆石证病人尿内PGF1 α 在138mg以上者为热证,以下者为寒证^[3]。国内也有多种方法制作寒证及热证模型。如上海选用小鼠制造模型:寒证喂服山栀子、黄芩、龙胆草、莲子心、知母(1:1:1:1:1),热证用附子、干姜、麻黄、苍术、猪苓(1:1:1:1:1),制成水煎剂,1.5g/只,一次给药,半小时出现症状,观察7小时^[4]。张伟荣等根据正常动物的个体差异研究寒体和热体的机能变化,以后肢脚心温度的均值为界,高1℃为热体,低1℃为寒体。用来研究机体的Na⁺-K⁺ATP酶活性及T₃、T₄、睾酮、孕酮、雌二醇等含量变化。结果表明热体的上述指标的活性和含量偏高而寒体者偏低^[5]。北京医科大学是最早制造虚寒证、虚热证动物模型的。虚寒证是慢性病,临床病人多有慢性病史,故采用长时间而大量给药方法造成模型。早期是先制成热证再向寒证转化的方法,即先注射三联疫苗使动物发热,再用龙胆草、黄连、黄柏、银花、连翘、石膏等灌喂3周而制成虚寒证^[6]。后来直接用寒凉药制作,复方也简化为知母、石膏、龙胆草、黄柏,后又简化为知母、石膏(1.5:2)两味药^[7]。虚热证模型,早期用党参、黄芪、白术、附子、干姜、肉桂六味药^[8],后来简化

为附子、干姜和党参、黄芪两方^[7]。对简化后复方制造的虚寒和虚热证模型进行了系列的研究,其结果与病人的表现一致,与以前的大复方制造的模型也一致。实热证的病因有多种,因细菌感染产生内毒素而引起的高烧,或因内热又外感风寒而引起的高烧等。因此实热证的动物模型的制作方法也多种多样。例如温热病的模型多用大肠杆菌、巴氏杆菌、肺炎双球菌等注入动物体内产生内毒素而发热,或直接注入内毒素而引起实热证。动物多选用兔进行研究^[4]。本组制造的实热证模型,选用雌性大白鼠,首先喂党参、黄芪1周,提高了交感神经和内分泌的机能活动,随后自皮下注射致热物松节油2ml引起发热,体温可达40.3℃,持续3日,随后恢复。除发热外,交感神经和内分泌机能均比单纯用党参、黄芪方的水平升高;而单纯用松节油时除发热外,交感和内分泌机能变化不大。因此用两者结合的方法制成的模型符合临床实热证病人的表现,可作为实热证动物模型^[8,9]。

2 寒证、热证机能水平及反应性的研究

2.1 中枢机能与神经递质变化:虚寒证时中枢抑制过程占优势,临床可见针麻手术中有虚寒证表现的患者手术效果最好,I级的可达83%,而虚热证者只有39.1%,效果最差^[10]。虚寒证时脑内5-羟色胺(5-HT)的含量升高,它参与镇静和镇痛作用。而NE、DA含量降低,使中枢的兴奋活动降低,这是针麻手术效果较好的重要原因之一。虚热证者针麻效果最差,此时脑内NE、DA增多,而5-HT减少。虚寒证时内脏肺、胃、十二指肠、大肠以及尿内儿茶酚胺(CAs)含量减少,5-HT增多,这可能是容易发生肺寒咳嗽和腹泄便溏的内在原因;虚热证的结果与此相反^[11]。此外,用同样方法自虚寒证和虚热证鼠脑提取物质,虚热证鼠提取出兴奋性物质,而虚寒证鼠脑提取出抑制性物质。因此虚寒证中枢抑制占优势是与中枢含有更多的抑制性物质以及5-HT增多、CAs降低有关;虚热证兴奋占优势,是因为中枢兴奋物质增多,CAs增多而5-HT下降引起的结果。

2.2 垂体-肾上腺、甲状腺、性腺机能变化:虚热时代

* 北京医科大学基础医学院中西医结合神经内分泌组,北京北郊学院路(100088)

收稿日期:1996-05-17;修回日期:1996-08-13

谢增强, 动情周期缩短, 尿内 17-OHCS 增多。此因垂体促甲状腺素(TSH)、促黄体生成素(LH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)的合成增多, 释放也多。实热证时由于发热的刺激能使 80% 的大鼠提前出现动情期, 说明发热使促性腺激素更快地释放, 因而提前排卵, 缩短周期。虚寒证时 TSH、LH、ACTH 激素含量降低, 则代谢减弱, 动情周期延长, 肾上腺皮质激素释放也受抑制^[12,13]。

3 形成寒证、热证的机理

寒证、热证是整体的变化, 其形成的机理主要在中枢的变化, 可概括为以下 3 方面:

3.1 单胺类递质的作用: 对垂体的神经调节, 大多数学者认为脑干的蓝斑核和缝际核神经元轴突上升分布到全脑, 特别是丘脑下部来控制垂体机能, 也有认为由丘脑下部两类神经元调节垂体功能。本组的工作证明了, 正常大鼠丘脑下部第 3 脑室、室旁核内有 NE 能神经元也有 5-HT 神经元, 其神经纤维下行分布于正中隆起, 垂体中间叶和神经垂体同时在肾上腺的髓质也有 5-HT、CA_s 递质存在于细胞内^[14,15]。在免疫组化研究中也证明了, 虚寒证时垂体内含有的 ACTH、LH、TSH 颗粒细胞数量明显少于对照组, 而虚热证明显地多于对照组^[16]。说明虚寒时 5-HT 递质增多, 直接或间接地抑制了 ACTH、TSH、LH 的合成和释放以及肾上腺皮质和髓质功能。热证时因 NE 的释放增多直接或间接地促进三类激素及肾上腺皮质和髓质激素的合成和释放。因此单胺类递质参与虚寒证和虚热证的形成。

3.2 丘脑下部的肽类对垂体的控制: 虚寒证大鼠注射 ACTH 和促黄体激素释放因子(LHRH)后, 尿 17-OHCS 和血清内孕酮的释放均呈延缓反应^[17], 这反映寒证状态, 是因脑内促肾上腺皮质激素释放因子和 LHRH 的释放不足, 热证时则因释放过多所致, 因此在丘脑下部的释放因子或某些肽类也参于寒证、热证的形成和机能反应性的变化。

3.3 寒证、热证鼠中枢提取物的作用: 取两种模型鼠大脑进行提取, 并用离心、亲和层析等方法分离, 用整体和离体等方法检测后证明, 虚寒证鼠脑内含有抑制性物质, 它能抑制垂体 ACTH、LH、TSH 的释放并抑制交感神经的机能。虚热证鼠脑内提取到促进 ACTH、LH、TSH 释放和兴奋交感神经的中枢兴奋性物质^[18,19,20]。

因此虚寒证的形成与脑内抑制物和 5-HT 增多、CA_s 减少、以及丘脑下部促激素释放因子和其它肽类的减少有关。虚热证则与中枢兴奋物质, CA_s 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。

4 寒证、热证治则的研究

中医对寒证、热证的治疗是根据“寒则热之, 热则寒之”的原则。实则是调整治疗。我组对实热证、虚热证分别给以清热药和滋阴药, 对虚寒证用补气和温阳药治疗, 来研究治则机理, 结果表现在两个重要方面:

4.1 机能水平的调整: 实热证: 大鼠表现为发热(肛温达 40.3℃), 血清 TSH 升高, DβH 活性增加, 即交感神经兴奋, 80% 的动物动情期提前。予清热泻火的知母、石膏、滋肾阴的枸杞子、女贞子, 滋肺阴的沙参、麦冬复方治疗 7 日时, 均能降低肛温, 抑制血清内 DβH 活性, 血清 TSH 含量也随肛温的下降而迅速降低, 说明在实热证时清热泻火药和滋肾、滋肺阴药均能抑制交感神经和垂体甲状腺系统机能而达到清热降温的目的。因此, 临床治疗高烧不退的实热证时, 常把清热和滋阴药并用既可清热又避免伤阴是很有科学道理的。经治疗后动情周期也恢复正常, 说明对性激素也有调整作用^[21]。

虚热证: 虚热证大鼠的交感神经系统和垂体甲状腺系统机能是升高的。选用滋肺阴的沙参、麦冬和滋肾阴的枸杞子、女贞子复方和知母、石膏治疗 1 周后, 血清内 DβH 活性均能降低, 而对 TSH 的抑制作用均不甚明显, 延长用药时间或可有效^[22]。我们也研究了滋阴药对正常大鼠的作用, 用药 3 周时对 DβH、TSH 的影响也不大, 而对实热证则抑制 DβH、TSH 活性和含量, 这些表明同一种药物在不同的机能状态下其治疗效果不完全相同。

虚寒证: 虚寒证动物尿内 CA_s、17-OHCS 排出量降低, 5-HT 升高。脑内 NE、DA 降低, 5-HT 升高。用温阳的附子、干姜和补气的党参、黄芪复方治疗 3 天时, 血清 DβH 的活性均回升至正常水平; 到第 7 日时再略有升高, 肾上腺及尿内皮质素的含量也增加, 脑内 NE、DA 递质含量均提高, 5-HT 则降低。其中附子的作用持久, 参芪的作用迅速但不持久。正常动物脑内单胺类递质含量与血液内含量呈负相关。而用温热药治疗后的大鼠 CA_s、5-HT 均呈正相关, 且作用迅速^[18]。推测中药可通过血脑屏障进入脑内, 直接影响脑内递质的合成和代谢, 从而通过中枢调整了整体的机能^[23]。

4.2 机能反应性的调整: 机体受刺激后其反应能力的大小与机能水平呈正相关。即机能水平高则反应强, 低下时反应能力也弱。反应性的高低与机体对内外环境的适应能力及抵抗疾病的能力直接相关。虚寒证时机体对致热刺激产生发热的反应缓慢^[17]。冷刺激正常

人时,体温初期略有下降,随即回升。虚寒证者受冷刺激后,体温降低的程度低于正常人,而持续时间较长,恢复也慢。虚寒证者的冷加压实验证明,冷刺激后血管不收缩,反而扩张使容积增大,血压下降^[24];ACTH刺激肾上腺皮质素的反应缓慢,应激能力较差^[25]。因此虚寒证也是神经、内分泌及多系统的机能反应性降低的状态。反应能力的高低与神经元兴奋的速度有直接关系,神经元保持正常的膜电位才能在受刺激后立即去极化产生冲动而兴奋, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶是细胞膜钾钠泵的酶,也是保持细胞膜电位的重要酶。虚寒证时 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶活性降低^[26],影响神经元的膜电位,使神经不能迅速去极化影响神经的兴奋。以往的研究证明,虚寒证时多巴胺 β -羟化酶活性性,使CAAs合成缓慢,则交感神经活动减弱^[27]。内分泌的合成和释放速度与腺细胞膜的功能、钙离子透入速度、受体的量等均有关。因此在虚寒状态下由于重要酶的活性受抑制,因而使神经兴奋的缓慢机体反应性降低或缓慢,内分泌机能也低下。虚热证时机能反应性是提高了。因为许多酶的活性保持正常或提高,神经兴奋性提高则去极化迅速,内分泌的合成和释放速度也加快,因此能迅速地调节神经内分泌机能,以适应内外环境的变化。

虚寒时注射ACTH后,肾上腺反应缓慢而用温热药治疗后对ACTH的刺激反应加快,这是改善了垂体-肾上腺皮质系统激素的合成和释放的速度。冷刺激使正常人早期体温下降,随后体温恢复亦比较快,如果给正常人服用温热药,则体温可轻度下降,后随即迅速恢复;而服用寒凉药者,冷刺激使体温下降,持续一段低温后才慢慢恢复。动物实验也有同样结果。将兔注入致热物引起发热,初期为体温下降随后上升,此下降时期是为表寒证时期。如预先给以辛温解表的麻黄汤,则此体温下降程度减小或消失,时间也缩短,如果给以清热之银翘解毒类药物,则表寒期的体温下降程度更大,持续的时间也 longer。此外对虚寒证者冷加压反应异常者,用温热药治疗后再给冷刺激,血压又可上升。说明温热药可改善体温调节的反应速度和能力,增强血管紧张度并改善循环,改善内分泌系统的机能,提高中枢的兴奋性,所有这些与提高机体神经内分泌等机能活动,促进酶的活性有重要关系。因此温热药治疗虚寒证时可提高机体的反应性。反之,虚热证于寒凉药可降低反应性,也有防病的作用。

5 调节机能水平及反应性的临床意义

机体对内外环境变化的反应性是机体适应能力的具体表现。反应过慢或过强均使机体超出正常状态而失去平衡,这就形成疾病,或给病原体以发病的环境而

诱发疾病。概括起来有几个方面的意义。

5.1 缓解症状治疗疾病:例如,发热者用药后体温下降,高血压者血压恢复,四肢凉而身乏无力者,用补气、温阳药改善代谢,促进循环等均可缓解症状。这是治疗疾病缓解症状的主要作用。

5.2 协同治疗:人体的机能状态不同对刺激的反应也不同,这种特性是可以利用的。针灸治疗并不是每个人均有效,如前所述虚热患者中枢兴奋性高,针刺镇痛效果并不理想,而虚寒者效果较好。因此对那些针刺镇痛效果不好,而有虚热症状者服用寒凉药使中枢转向抑制而提高痛阈,再针刺其镇痛效果将会满意。癫痫是个反复发作的疾病,需长期用镇静药维持。如果经常用寒凉药降低中枢的兴奋性以提高惊厥阈,降低对刺激的反应,则用少量镇静药可能起到预防癫痫发作,并可减少西药的毒性的作用。因此,中西药结合应用,即用中药来调整整体的机能状态及反应性促使恢复平衡,再根据不同疾病给以少量西药以促进对某疾病特定点的治疗,其效果可比单一一种药的治疗更为有效,也减少大量用西药对肝肾的影响。

5.3 预防疾病:感冒可直接由病原引起,也可因环境温度降低使机体平衡失调而诱发。因为正常人当环境温度降低时机体迅速发生反应,皮肤血管收缩减少散热,肾上腺皮质和髓质激素释放使血糖增高促进代谢,产热增多以阻止体温降低。而虚寒病人冷刺激后血管扩张,血管通透性增加使渗出增多,特别是呼吸系统因渗出多有卡他性分泌则出现咳嗽、流涕、咽喉充血、身体发冷等。因其自身的体温调节缓慢,肾上腺皮质素的反应缓慢,使机体平衡失调持续的时间延长,给细菌或病毒以繁殖的条件而诱发疾病。玉屏风散根据以往的研究证明,有提高交感神经的兴奋加速肾上腺皮质和髓质以及TSH等激素的反应,因而代谢加快,血压升高,减少渗出,这些快速的调节反应阻止体温下降,使机体能迅速的恢复平衡,加之免疫功能提高,使进入的病原体得以迅速消灭因而能减少或防止感冒的发生,自然也减少因感冒引起的其它疾病,如胃炎、支气管炎等,起到预防疾病的作用。如虚热体质的人用寒凉药调整可预防亢进性疾病。

由上可见,用温热药治疗虚寒证,不仅提高机能水平并能提高机体对刺激的反应性,以增强对内外环境变化的适应能力和抗病能力而预防疾病;虚热体质人用寒凉药恢复机能到正常水平,减弱反应性,以防止亢进性疾病的发生。因此寒则热之和热则寒之的含义包括对机能水平和机能反应性的双重调整。

寒热是中医的核心问题,无论是对阴阳理论的探

讨、脏腑的研究、中药的研究等,均直接或间接地涉及寒热的实质问题。展望未来,寒热本质的研究将有更大的突破。

6 参考文献

- 1 梁月华. 寒热本质研究进展. 中医杂志; 1988; 29(2): 63.
- 2 梁月华. 寒热本质研究进展. 国内外中医药科技进展. 上海科学技术出版社, 1990: 89.
- 3 关正威, 等. 病位与寒热辨证因子. 日本东洋医学杂志 1989; 40(1): 51.
- 4 陈小野著. 实用中医证候动物模型学. 北医协和联合出版社, 1993: 286.
- 5 张伟荣. 寒体和热体的实验研究. 中西医结合杂志 1991; 11(8): 477.
- 6 梁月华, 等. 电刺激对寒证热证动物痛阈惊厥值的影响. 中医杂志 1982; 23(11): 68.
- 7 梁月华, 等. 寒凉药与温热药对交感神经及代谢机能的影响. 北京医科大学学报 1987; 19(1): 54.
- 8 梁月华. 寒凉药与温热药复方及知母对交感神经系统的作用机制探讨. 中药通报 1988; 13(11): 48.
- 9 杨鸿志, 等. 温热药(附子、干姜、肉桂)复方及小复方对交感神经系、肾上腺、TSH、LH 等的影响. 中国中药杂志 1992; 17(11): 688.
- 10 严徽瑾. 个体差异与针麻效果的关系. 针刺麻醉 1979; (4): 33.
- 11 梁月华, 等. 寒证和热证脑、脊髓、内脏 NE、DA、5-HT 含量变化. 中医杂志 1991; 28(12): 68.
- 12 梁月华, 等. 三黄汤和知石汤对神经内分泌的影响. 中药药理与临床 1993; 9(1): 5.
- 13 梁月华, 等. 参芪和附姜方对神经内分泌的影响. 中西医结合杂志 基础理论研究特集. 1993; 13: 272.
- 14 Liang YH. The Distribution of serotonin neurons in hypothalamus of male and female rats. Unpublish.

- 15 Liang YH. The fiber distribution of serotonin and tyrosinehydroxylase in neuroimmediate pituitary of rats pretreated with pargyline and L-tryptophan. Unpublish.
- 16 李良, 等. 用温热药治疗寒证大鼠时垂体激素细胞的免疫组织化学变化. 首都医科大学学报 1994; 16(1): 7.
- 17 梁月华, 等. 寒热本质的动态研究. 中西医结合杂志 1988; 8(6): 349.
- 18 梁月华, 等. 形成虚寒证中枢抑制物的研究. 中医杂志 1989; 2(5): 68.
- 19 金星, 等. 三黄汤的一般药理作用及大鼠中枢提取物影响的研究. 中国中药杂志 1995; 20(10): 630.
- 20 梁月华, 等. 大鼠喂附子干姜和党参黄芪后脑内提取物的研究. 待发表.
- 21 施天华, 等. 实热证大鼠用清热解毒和滋阴方药治疗后神经内分泌变化. 待发表.
- 22 施天华, 等. 虚热证大鼠用滋阴及清热泄火药治疗后神经内分泌变化. 中药药理与临床杂志 1995; 11(6): 19.
- 23 宋辉, 等. 温补方药对虚寒证大鼠脑内单胺神经递质的调整作用. 北京医科大学学报 1995; 27(4): 302.
- 24 林果为, 等. 冷加压实验在肾虚机制研究中的意义. 上海医药杂志; 1963; 10: 4.
- 25 梁月华. 寒证(虚寒)、热证(虚热)大鼠注射 ACTH 后观察尿内 17-羟皮质类固醇排出量变化. 全国虚证与老年病第二次学术会议. 1989: 110.
- 26 查良伦. 肾阳虚红细胞钠泵活性研究. 中西医结合杂志 1985; 5(7): 416.
- 27 Liang YH, et al. Role of dopamine- β -hydroxylase (D β H) activity in the formation of cold and heat syndromes. International conference on Traditional Chinese Medicine and Pharmacology. Shanghai, China 1987; 91.

中医杂志社科技服务中心向您推荐以下图书

●《千金翼方译注》北京中医药大学钱超尘教授主编, 大 32 开, 精装, 1916 页, 每册 110.00 元。《千金翼方》是唐代孙思邈晚年所著, 且研治者极少, 故读者所见, 唯人民卫生出版社之影印本, 而此书仅有断句, 而无标点, 且异体字甚多, 不便初学。现对该书进行首次注释、校勘、语译。1. 注释: 包括词语、病名、地名、难字等注释。2. 校勘。全书除卷九、卷十两卷以《伤寒论》十二个不同传本详密校勘外, 其余二十八卷以注释为主, 何以对卷九、卷十情有独钟而详加校勘呢? 因为此两卷是《伤寒论》之全本, 本书称之为《唐本伤寒论》, 它犹如沟通宋本、六朝《伤寒论》诸多传本之金桥, 此两卷在中医学术史上具有极高的价值, 而此两卷一千多年来, 尚未闻有学者详加校勘者, 故此两卷以“穷尽性”校勘法详校之。3. 语译。语译以直译为主, 在难以连贯晓畅时, 才增加少许词句。4. 后记。本书虽意在普及, 但亦同时注意学术之研究。“后记”以较长篇幅研考孙思邈之生平著作与学术思想。

●《中医十大经典全录》包括:《黄帝内经素问》《黄帝内经灵枢》《黄帝八十一难经》《神农本草经》《伤寒论》《金匮要略方论》《中藏经》《脉经》《黄帝针灸甲乙经》《黄帝内经太素》。十大经典各部虽然成书时间相距一千余年, 但其学术思想一脉相承, 构成了中医学的完整的理论体系, 是中医各学科所必须遵循的理论基础, 是学习中医药学的必读之物。每册: 66.00 元。

●《中国骨伤方药全书》辑方 1400 余首, 载药 160 余味, 书末附有方剂索引及中药索引。作者将有关中医骨伤科方药, 从古至今, 分门别类, 精选编篡成册, 每一种病种下有千字左右对该病定义、病因病机、治则等方面的概述, 同时记载现代医学和传统医学对该病的认识, 供读者在选择方剂时参考。书中既有伤科方药理论, 又有临证实效验方, 既有古代医家论述, 又有现代流派经验。近九十万字, 既重学术, 更兼普及, 可谓中医、中西医结合临证之“良师益友”。每册: 65.00 元。

●《中国舌诊大全》(修订版)是一部中国舌诊学的专著。上篇为中国古医籍舌诊, 对先秦、两汉至 1949 年间的舌诊医籍作了系统的整理研究, 收集了古籍 400

余部, 其中有不少珍本、孤本; 中篇为建国后舌诊及非舌诊专著的古舌内容; 下篇为建国后有关舌诊发表的舌诊论文 900 多篇。书末尚附有部分国外舌诊研究的论述, 以及舌诊彩色图谱 300 余幅, 内容宏富, 集古今舌诊文献之大成。对我国临床及舌诊研究有重要参考价值, 是一部具有极高实用价值的工具和参考书。全书 1605 页, 16 开, 精装。每册 175.00 元(免费邮寄)。

●《本草纲目通释》上下册, 16 开, 精装, 500 万字, 每套 215.00 元(免费邮寄)。该书对《本草纲目》进行了比较系统的注释研究, 并在近年来国内外学者对《本草纲目》以及中草药研究成果的基础上, 对原著逐篇进行了重点注释; 对其所载药物的来源、化学成分、药理作用和毒副作用等作了现代研究的考察; 并详细介绍了所藏药物的现代临床应用进展。全书主要包括: 原文、注释、现代研究、临床应用四大部分, 书末还附有《本草纲目》药名释名、附方、药物拉丁(英)学名、植(动、矿)物名称以及现代临床应用病名索引和古今度量衡对照等, 以方便读者查阅。全书采用简体字横排版, 以适应现在的阅读习惯。

●《中西医结合内科治疗学》16 开(精) 170 万字 102.00 元 我国第一部中西医结合内科临床专著, 由国家一流中西医结合专家编撰, 著名中西医结合专家陈可冀院士总审。书中详尽介绍了 180 多种内科常见病和症状的中西医诊断、鉴别诊断、中医辨证、辨病治疗, 中西医结合治疗等内容, 全面总结了 30 余年内科临床领域中医、西医、中西医结合临床的新进展、新成果、新技术和新观点。

以上书价除特别注明外均已含邮资, 联系地址: 北京东直门内北新仓 18 号中医杂志社科技服务中心, 联系人: 刘振海, 邮政编码: 100700, 电话: (010) 64035632。请在汇款单附言栏写清书名、册数及邮编。