

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2021. 02. 001

• 论 著 •

金振口服液退热作用机制动物实验研究

洪倩, 陈昌秀, 刘艳侠, 王阳, 李艳丽 (徐州医科大学附属淮海医院, 中国人民解放军陆军第七十一集团军医院, 江苏徐州 221004)

[摘要]目的: 考察金振口服液的退热作用及其作用机制。方法: 采用酵母致大鼠发热模型, 测定大鼠注射酵母后 6、7、8 h 时的肛温, 采用放射免疫法检测大鼠血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量及下丘脑组织 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 含量。采用腹腔注射脂多糖 (LPS) 复制大鼠发热模型, 测定模型大鼠肛温, 放射免疫法检测模型大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 含量及下丘脑组织环腺苷酸 (cAMP)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 含量。实验过程中, 以金振口服液为干预药物, 分高 (4.4 g/kg)、中 (2.2 g/kg, 相当于临床等效剂量)、低 (1.1 g/kg) 三个剂量组, 以布洛芬 0.05 g/kg 为阳性对照组。结果: 金振口服液高剂量组大鼠在注射酵母后 7、8 h 时的体温均低于模型对照组, 中剂量组大鼠在注射酵母后 8 h 时的体温低于模型对照组 ($P < 0.05$); 模型对照组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 含量均高于正常对照组 ($P < 0.05$); 金振口服液高、中、低剂量组大鼠血清 TNF- α 含量及高、中剂量组血清 IL-6 含量均低于模型对照组 ($P < 0.05$); 模型对照组大鼠下丘脑中 5-HT 含量高于正常对照组, NE 含量低于正常对照组 ($P < 0.05$); 金振口服液高、中剂量组大鼠下丘脑中 5-HT 含量均低于模型对照组, 高剂量组大鼠下丘脑中 NE 含量高于模型对照组 ($P < 0.05$)。模型对照组大鼠在注射 LPS 后 2、3、4、5、6 h 时的体温均高于正常对照组 ($P < 0.05$); 金振口服液高剂量组大鼠在注射 LPS 后 2、3、4、5、6 h 时的体温均低于模型对照组, 中剂量组大鼠在注射 LPS 后 3、4、6 h 时的体温均低于模型对照组 ($P < 0.05$); 模型对照组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 含量及下丘脑中 cAMP、PGE $_2$ 含量均高于正常对照组 ($P < 0.05$); 金振口服液高、中、低剂量组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 含量均低于模型对照组 ($P < 0.05$); 金振口服液高、中剂量组大鼠下丘脑中 cAMP、PGE $_2$ 含量均低于模型对照组 ($P < 0.05$)。结论: 金振口服液具有显著的解热作用, 其作用机制可能是通过降低血清中炎症因子水平, 从而抑制下丘脑中致热介质的产生而发挥作用。

[关键词] 解热; 脂多糖; 单胺类神经递质; 环腺苷酸; 前列腺素 E_2

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2021)02-0001-04

Animal Experimental Study on Antipyretic Mechanism of Jinzhen Oral Liquid

Hong Qian, Chen Changxiu, Liu Yanxia, Wang Yang, Li Yanli (Huaihai Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, the 71st Group Army Hospital of CPLA Army, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the antipyretic effect of Jinzhen oral liquid, and explore the underlying mechanism. **Methods:** The model of yeast-induced fever in rat was used to determine the rectal temperature at 6, 7 and 8 h after yeast injection. The contents of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and 5-hydroxytryptamine (5-HT) and noradrenaline (NE) in hypothalamus were detected by radioimmunoassay. The model of yeast-induced fever in rat was established by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS), rectal temperature of the rats was determined, the levels of TNF- α and IL-1 β in serum, cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and prostaglandin E_2 (PGE $_2$) in hypothalamus were detected by radioimmunoassay. During the experiment, Jinzhen oral solution was used as the intervention drug, and the intervention drug was divided into three groups: high (4.4 g/kg), medium (2.2 g/kg, clinical equivalent dose) and low (1.1 g/kg), and ibuprofen 0.05 g/kg was set as the positive control. **Results:** The body temperature of rats in Jinzhen oral liquid high-dose group at 7 and 8 h after yeast injection was lower than that of the model control group, and the body temperature of rats in medium-dose group at 8 h after yeast injection was lower than that of the model control group ($P < 0.05$). Serum contents of TNF- α and IL-6 in the model control group were higher than those in the normal control group ($P < 0.05$). The serum content of TNF- α in Jinzhen oral liquid high-dose, medium-dose and low-dose group and the serum content of IL-6 in high-dose and medium-dose group were lower than those of the model control group ($P < 0.05$). The content of 5-HT in hypothalamus of the model control group was higher than that of the normal control group, and the content of NE was lower than that of the normal control group ($P < 0.05$). The content of 5-HT in hypothalamus of rats in Jinzhen oral liquid high-dose and medium-dose group was lower than that in the model control group, and the content of NE in hypothalamus of rats in the high-dose group was higher than that in the model control group ($P < 0.05$). The body temperature of the model control group at 2, 3, 4, 5 and 6 h after LPS injection was higher than that of the normal control group ($P < 0.05$). The body temperature of rats in Jinzhen oral liquid high-dose group at 2, 3, 4, 5 and 6 h after LPS injection was lower than that of the model control group, and the body temperature of rats in the medium-dose group at 3, 4 and 6 h after LPS injection was lower than that of the model control group ($P < 0.05$). The contents of IL-1 β and TNF- α in serum and the contents of cAMP and PGE $_2$ in hypothalamus in the model control group were higher than those in the normal control group ($P < 0.05$). The contents of serum TNF- α and IL-1 β in Jinzhen oral liquid high-dose, medium-dose and low-dose group were lower than those in the model control group ($P < 0.05$). The contents of cAMP and PGE $_2$ in hypothalamus of rats in Jinzhen oral liquid high-dose and

medium-dose group were lower than those in the model control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jinzhen oral liquid has significant antipyretic effect, and its mechanism of action may be to reduce the inflammatory factors in the serum, thereby inhibiting the production of pyrogenic media in the hypothalamus.

[**Keywords**] antipyretic; lipopolysaccharide; monoamine neurotransmitter; cyclic adenosine monophosphate; prostaglandin E_2

发热是小儿肺炎发展过程的一种临床表现,其发生机制是由外源性致热原激活机体免疫细胞产生大量致热性细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]等内源性致热原,直接或间接通过环腺苷酸(cAMP)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)等中枢介质作用于体温调节中枢,上调体温调定点,导致体温升高,出现发热症状^[1]。金振口服液临床用于治疗小儿急性支气管炎、小儿肺炎等疾病,中医辨证见痰热壅肺所致的发热、咳嗽、咳吐黄痰、咳吐不爽等。其处方源自民间儿科验方“羚羊清肺散”,去朱砂,以山羊角替代羚羊角,另有黄芩、平贝母、大黄、生石膏、人工牛黄、青礞石、甘草等组成^[2]。山羊角、生石膏、黄芩、大黄和人工牛黄配伍为君药,其中大黄通腑泻肺热,山羊角具有解热、镇静和抗惊厥功效,人工牛黄能够降温、化痰、止咳、平喘,生石膏可以泻火、化痰,共奏清热解毒之效。青礞石、平贝母配伍为臣药,共奏止咳、化痰、平喘之效。甘草和中缓急,调和诸药^[3]。大量临床研究^[4]证实,金振口服液能够有效缓解发热临床表现。本研究采用酵母致热和脂多糖(LPS)致热两种大鼠发热模型,分别检测高、中、低剂量的金振口服液干预后发热模型动物的体温及其血清中致热性细胞因子 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及脑组织中 cAMP、PGE $_2$ 、单胺类神经递质等介质的含量,以验证金振口服液的解热作用,探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SD 大鼠 180 只,雄性,体质量 160 ~ 180 g,SPF 级,合格证号 20130016008687,上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

1.2 仪器和试剂

MC-3B 数字电子体温计(欧姆龙有限公司);CENTRIFUGE5840 型冷冻离心机(Eppendorf);Infinite M200 Pro 酶标仪(TECAN 公司);r-911 全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司);金振口服液(江苏康缘药业股份有限公司,批号 150406);布洛芬缓释胶囊(福建太平洋制药有限公司,批号 141104);脂多糖(LPS, Sigma, 批号 084M4118V);TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、cAMP、PGE $_2$ 放射免疫试剂盒(北京华英生物技术研究,批号:HY-10116、HY-10105、HY-10101、HY-10200、HY-100198、HY-10153、HY-10047)。

1.3 酵母致热实验

1.3.1 酵母混悬液制备 称取 20 g 干酵母置于玻璃乳钵中研磨,逐渐加入生理盐水研磨成均匀的混悬液,定容为 100 mL,即得 20% 的酵母混悬液,现配现用。

1.3.2 动物处理 在实验前 3 d,以电子数字式体温计

测定大鼠肛温:在体温计末端沾少量甘油,轻缓送入肛门约 2 cm,待电子数字式温度计稳定发出蜂鸣声后读数,每日上午固定时间段间隔 30 min 测量,连续测量 2 次,取平均值作为基础体温。随机选取 10 只大鼠设为正常对照组(正常体温 36.4 ~ 38.2 $^{\circ}\text{C}$),其余大鼠均皮下注射 20% 酵母混悬液(10 mL/kg),6 h 后选择体温升高 0.6 $^{\circ}\text{C}$ 以上者为造模成功大鼠。选取造模成功大鼠 50 只,随机分为五组各 10 只:模型组对照组,不给予药物干预;阳性对照组,给予布洛芬 0.05 g/kg 灌胃;金振口服液高(4.4 g/kg)、中(2.2 g/kg,相当于临床等效剂量)、低(1.1 g/kg)剂量组,分别按剂量灌胃给药。分别于注射酵母后 7 h 和 8 h 测量大鼠体温。

1.3.3 取材 大鼠末次测量体温后,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,剥离腹主动脉取血,静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,采用放射免疫法检测 IL-6、TNF- α 含量。取血后,立即断头于冰上迅速剥离大鼠下丘脑,于 -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

1.3.4 5-HT 及 NE 含量检测 取冻存的脑组织,置于玻璃匀浆器中,加适量生理盐水研磨制成匀浆(脑组织与生理盐水比例为 1 : 9),4 $^{\circ}\text{C}$,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,以放射免疫法测定 5-HT、NE 含量。

1.4 LPS 致热实验

1.4.1 动物分组 实验前 2 d,以电子数字式体温计测定大鼠肛温,在体温计末端沾少量甘油,轻缓送入肛门约 2 cm,待电子数字式温度计稳定发出蜂鸣声后读数,每日上午固定时间点测定体温 2 次,间隔 1 h,使大鼠适应操作,选取基础肛温 36.4 ~ 38.5 $^{\circ}\text{C}$ 且两次测定肛温波动小于 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 的大鼠 60 只,随机分为六组各 10 只:正常对照组,正常饲养;模型组对照组,腹腔注射 LPS 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$;阳性对照组,给予布洛芬 0.05 g/kg 灌胃,30 min 后腹腔注射 LPS 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$;金振口服液高(4.4 g/kg)、中(2.2 g/kg,相当于临床等效剂量)、低(1.1 g/kg)剂量组,分别按剂量灌胃给药,30 min 后腹腔注射 LPS 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。间隔 1 h 测定 1 次体温,连续观察测量 6 h。

1.4.2 取材及样品处理 末次测量体温后,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,剥离腹主动脉取血,静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,采用放射免疫法测定 TNF- α 、IL-1 β 含量。取血后,立即断头于冰上迅速剥离下丘脑组织, -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

1.4.3 cAMP 和 PGE $_2$ 含量测定 取冻存的脑组织,置于玻璃匀浆器中,加适量生理盐水研磨制成匀浆(脑组织与生理盐水比例为 1 : 9),4 $^{\circ}\text{C}$,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,采用放射免疫法测定 cAMP、PGE $_2$ 含量。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t

检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 金振口服液对酵母致热大鼠体温的影响

金振口服液高剂量组大鼠在注射酵母后 7 h、8 h 时的体温均低于模型对照组, 中剂量组大鼠在注射酵母后 8 h 时的体温低于模型对照组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 金振口服液对酵母致热大鼠致热因子及介质含量的影响

模型对照组大鼠血清 TNF- α 、IL-6 含量均高于正常对照组 (P 均 < 0.05); 金振口服液高、中、低剂量组大鼠血清 TNF- α 含量及高、中剂量组血清 IL-6 含量均低于模型对照组 (P 均 < 0.05)。模型对照组大鼠下丘脑中

5-HT 含量高于正常对照组, NE 含量低于正常对照组 (P 均 < 0.05); 金振口服液高、中剂量组大鼠下丘脑中 5-HT 含量均低于模型对照组, 高剂量组大鼠下丘脑中 NE 含量高于模型对照组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 金振口服液对酵母致热大鼠体温的影响 $^{\circ}\text{C}$

组别	只数	剂量/(g/kg)	注射酵母后 6 h	注射酵母后 7 h	注射酵母后 8 h
模型对照组	10	-	39.10 $\pm$ 0.41	40.02 $\pm$ 0.34	40.17 $\pm$ 0.27
阳性对照组	10	-	38.98 $\pm$ 0.48	37.92 $\pm$ 0.52 *	37.17 $\pm$ 0.61 *
金振口服液高剂量组	10	4.4	39.01 $\pm$ 0.37	39.11 $\pm$ 0.67 *	39.39 $\pm$ 0.28 *
金振口服液中剂量组	10	2.2	38.95 $\pm$ 0.33	39.46 $\pm$ 0.38	39.61 $\pm$ 0.36 *
金振口服液低剂量组	10	1.1	38.97 $\pm$ 0.28	39.95 $\pm$ 0.48	40.08 $\pm$ 0.37

注: * 与模型对照组比较, $P < 0.05$

表 2 金振口服液对酵母致热大鼠致热因子及介质含量的影响

组别	只数	剂量/(g/kg)	TNF- α /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	5-HT/(ng/mg)	NE(ng/mL)
正常对照组	10		52.82 $\pm$ 2.75	93.86 $\pm$ 26.15	5.25 $\pm$ 0.85	46.67 $\pm$ 7.89
模型对照组	10	-	86.64 $\pm$ 6.35 [#]	130.26 $\pm$ 21.26 [#]	16.60 $\pm$ 1.84 [#]	26.67 $\pm$ 8.19 [#]
阳性对照组	10	-	66.34 $\pm$ 9.71 *	97.98 $\pm$ 9.54 *	7.35 $\pm$ 2.01 *	35.22 $\pm$ 11.86
金振口服液高剂量组	10	4.4	70.71 $\pm$ 7.46 *	96.99 $\pm$ 15.04 *	12.44 $\pm$ 2.55 *	45.31 $\pm$ 10.42 *
金振口服液中剂量组	10	2.2	74.43 $\pm$ 4.21 *	97.82 $\pm$ 16.39 *	13.92 $\pm$ 1.18 *	34.06 $\pm$ 13.51
金振口服液低剂量组	10	1.1	75.13 $\pm$ 3.66 *	111.53 $\pm$ 22.12	15.01 $\pm$ 3.71	32.77 $\pm$ 7.15

注: #与正常对照组比较, $P < 0.05$; * 与模型对照组比较, $P < 0.05$

2.3 金振口服液对 LPS 致热大鼠体温的影响

模型对照组大鼠在注射 LPS 后 2、3、4、5、6 h 时的体温均高于正常对照组 (P 均 < 0.05); 金振口服液高剂量

组大鼠在注射 LPS 后 2、3、4、5、6 h 时的体温均低于模型对照组, 中剂量组大鼠在注射 LPS 后 3、4、6 h 时的体温均低于模型对照组 (P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 金振口服液对 LPS 致热大鼠体温的影响 $^{\circ}\text{C}$

组别	只数	剂量/(g/kg)	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
正常对照组	10		37.31 $\pm$ 0.34	37.47 $\pm$ 0.35	37.79 $\pm$ 0.29	37.86 $\pm$ 0.24	37.95 $\pm$ 0.35	37.73 $\pm$ 0.42
模型对照组	10	-	37.98 $\pm$ 0.29	38.13 $\pm$ 0.42 [#]	38.52 $\pm$ 0.48 [#]	39.08 $\pm$ 0.49 [#]	39.36 $\pm$ 0.56 [#]	39.34 $\pm$ 0.57 [#]
阳性对照组	10	-	37.67 $\pm$ 0.37	37.32 $\pm$ 0.23 *	37.62 $\pm$ 0.36 *	38.28 $\pm$ 0.50 *	38.00 $\pm$ 0.32 *	37.77 $\pm$ 0.19 *
金振口服液高剂量组	10	4.4	37.65 $\pm$ 0.40	37.52 $\pm$ 0.53 *	37.79 $\pm$ 0.47 *	38.29 $\pm$ 0.37 *	38.51 $\pm$ 0.37 *	38.48 $\pm$ 0.43 *
金振口服液中剂量组	10	2.2	37.77 $\pm$ 0.31	37.77 $\pm$ 0.35	37.97 $\pm$ 0.43 *	38.26 $\pm$ 0.43 *	38.89 $\pm$ 0.35	38.60 $\pm$ 0.25 *
金振口服液低剂量组	10	1.1	37.71 $\pm$ 0.21	37.63 $\pm$ 0.33	38.22 $\pm$ 0.42	38.70 $\pm$ 0.58	39.12 $\pm$ 0.39	39.25 $\pm$ 0.47

注: #与正常对照组比较, $P < 0.05$; * 与模型对照组比较, $P < 0.05$

2.4 金振口服液对 LPS 致热大鼠致热因子及介质含量的影响

模型对照组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 含量及下丘脑中 cAMP、PGE₂ 含量均高于正常对照组 (P 均 < 0.05); 金

振口服液高、中、低剂量组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 含量均低于模型对照组 (P 均 < 0.05); 金振口服液高、中剂量组大鼠下丘脑中 cAMP、PGE₂ 含量均低于模型对照组 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 金振口服液对 LPS 致热大鼠致热因子及介质含量的影响

组别	只数	剂量/(g/kg)	TNF- α /(pg/mL)	IL-1 β /(pg/mL)	cAMP/(nmol/L)	PGE ₂ /(ng/L)
正常对照组	10		57.12 $\pm$ 8.05	12.74 $\pm$ 0.49	6.01 $\pm$ 2.62	24.99 $\pm$ 8.24
模型对照组	10	-	88.45 $\pm$ 7.34 [#]	14.05 $\pm$ 1.01 [#]	14.12 $\pm$ 3.98 [#]	78.06 $\pm$ 15.69 [#]
阳性对照组	10	-	65.38 $\pm$ 4.51 *	11.90 $\pm$ 0.73 *	6.67 $\pm$ 3.44 *	31.09 $\pm$ 7.69 *
金振口服液高剂量组	10	4.4	64.49 $\pm$ 10.67 *	12.17 $\pm$ 1.13 *	8.66 $\pm$ 2.33 *	37.94 $\pm$ 15.85 *
金振口服液中剂量组	10	2.2	73.81 $\pm$ 8.41 *	11.88 $\pm$ 1.14 *	9.03 $\pm$ 1.88 *	46.42 $\pm$ 9.97 *
金振口服液低剂量组	10	1.1	75.72 $\pm$ 5.16 *	11.89 $\pm$ 0.66 *	14.12 $\pm$ 2.11	54.67 $\pm$ 16.46

注: #与正常对照组比较, $P < 0.05$; * 与模型对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

目前最为常用的实验动物发热模型主要有干酵母

致热、LPS 致热和 2,4-二硝基苯酚致热模型^[5-7]。酵母菌属于真菌类, 其致热成分是全菌体及菌体内所含的荚膜多糖和蛋白质, 皮下注射可造成局部溃烂, 从而引发剧

烈炎症反应导致机体发热,与临床伴内脏或皮肤有明显炎症的里热证类似,能够破坏单胺类神经递质 5-HT、多巴胺(DA)、NE 之间的动态平衡^[8,9],诱导发热,且发热持续较长时间。LPS 为革兰阴性菌的活性成分,LPS 致热模型是经典的炎症发热模型,与临床感染性发热症状类似,常用于解热药物筛选及炎症热机制研究。2,4-二硝基苯酚发热模型升温迅速但维持时间较短,不适于传统中药解热剂解热作用考察。因此,本实验采用酵母致热和 LPS 致热模型大鼠对金振口服液解热作用及其机制进行考察。酵母致热实验中,金振口服液高剂量在注射酵母后 7 h、8 h 时均能降低模型大鼠体温,在 8 h 时中剂量也降低了模型大鼠体温,表明金振口服液能够缓解酵母引起的发热症状。在 LPS 致热实验中,模型对照组大鼠体温从腹腔注射 LPS 后 2 h 时显著上升,且持续至实验结束,表明大鼠发热模型制备成功;给予药物干预后,金振口服液高、中剂量组大鼠体温分别自注射 LPS 后 2 h、3 h 时降低,且均持续至实验结束。这表明金振口服液能够缓解由真菌及革兰阴性菌感染诱发的发热症状,且以金振口服液高剂量效果最佳。

中枢单胺类神经递质参与体温调节活动,并且是温度敏感性神经元的神经化学基础之一^[10],其中乙酰胆碱(Ach)和 5-HT 引起体温升高,去 NE 引起体温下降^[11]。还有研究表明 DA 能够降低体温,但前体条件需有 5-HT 参与^[12]。也有研究认为 Ach、5-HT、NE 的动态平衡可保持体温稳定^[8]。酵母诱导的发热与 5-HT 含量变化密切相关,因此本实验通过对模型大鼠脑中 5-HT 含量检测,考察金振口服液的解热效应。本实验结果表明,模型大鼠下丘脑中 5-HT 含量升高,NE 含量降低,金振口服液干预后,模型大鼠下丘脑中 5-HT 含量降低,金振口服液高剂量组大鼠下丘脑中 NE 含量升高,表明金振口服液能够通过调节脑中 5-HT、NE 等单胺类神经递质含量的动态平衡而发挥解热作用。

目前研究^[13]已经证实,细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 是重要的内源性致热原,且能直接或间接升高下丘脑中体温调节中枢中 cAMP、PGE₂ 等内源性致热原水平,从而升高体温调定点,引起机体发热。LPS 是革兰阴性菌细胞壁主要成分,能够诱发中性粒细胞等免疫细胞产生 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等大量细胞因子。实验结果表明,酵母致热模型大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 细胞因子水平和 LPS 致热模型大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 细胞因子水平升高,可见模型大鼠血清中产生了大量的内源性致热原。金振口服液干预后,模型大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 细胞因子水平降低,表明金振口服液能够降低模型大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 细胞因子合成释放,减少内源性致热原的产生,从而发挥解热作用。

PGE₂ 脑内水平升高是感染性发热的最主要诱因之一,其能够通过信号转导通路提高体温调定点;cAMP 是接近体温调节终末环节的发热介质,其在下丘脑中含量

与体温升高呈正相关^[14]。本实验结果表明,LPS 致热模型大鼠下丘脑中 cAMP、PGE₂ 水平均升高。金振口服液干预后,模型大鼠下丘脑中 cAMP、PGE₂ 水平均降低,表明金振口服液能够降低下丘脑中 cAMP、PGE₂ 水平,从而调低体温调定点,发挥解热作用。

综上所述,金振口服液能够有效降低酵母致热与 LPS 致热模型大鼠体温,具有明显地解热作用,其作用机制主要为抑制 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 炎症细胞因子的产生和释放,降低内源性致热原的含量,从而减少下丘脑中枢介质 cAMP、PGE₂ 的合成释放。此外,金振口服液还通过降低下丘脑中 5-HT 含量,升高下丘脑中 NE 含量,从而调节单胺类神经递质相对平衡,减少产热,降低体温,发挥解热作用。

参考文献:

- [1] 周云,冉扬,田芬,等. 小儿细菌性肺炎和支原体肺炎实验炎症指标分析[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(3): 4-6.
- [2] 孙兰,李家春,徐连明,等. 不同工艺金振口服液药效实验比较研究[J]. 中医药导报, 2014, 20(9): 79-81.
- [3] 李瑾. 金振口服液临床应用进展[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(8): 118-119.
- [4] 陆权,鲍一笑,王薇,等. 金振口服液有效性和安全性的多中心、随机对照临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 25(5): 383-387.
- [5] 季汝凤,夏煜. 金振口服液治疗小儿支气管肺炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(17): 195-196.
- [6] 左泽平,王志斌,郭玉东,等. 常用大鼠发热模型研究[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(2): 52-57.
- [7] 刘微艳,陈创,张涤,等. 发热动物模型的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(8): 214-216.
- [8] 唐晓峰,薛漫清,王晖,等. 大鼠发热模型及发热机制的研究进展[J]. 广东药学报, 2009, 25(3): 327-331.
- [9] 杨雄志,王翰华. 不同产地三叶青提取物解热作用及对大白鼠下丘脑 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺含量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(3): 393-395.
- [10] 霍海如,李晓芹,谭余庆. 桂枝汤有效部位 A 对体温双向调节作用及其机理研究—对下丘脑 NE、DA、5-HT 含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(3): 14-16.
- [11] 薛启冀. 神经系统的病理生理和病理化学[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1992: 180-201.
- [12] 富杭育,郭淑英,高英杰,等. 桂枝汤对体温双向调节作用的机理探讨—对下丘脑乙酰胆碱和去甲肾上腺素作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(2): 8-10.
- [13] COX B, LEE T F. Possible involvement of 5-hydroxytryptamine in dopamine-receptor-mediated hypothermia in the rat [J]. Journal of pharmacy & pharmacology, 2011, 31(1): 352-354.
- [14] 张量,苏艳阳,赵书芬. 蛙皮素对发热大鼠的降温作用及与 PGE₂ 的相关性[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(9): 1212-1215.
- [15] 刘静,马莉,张铁军,等. 疏风解毒胶囊解热作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2040-2043.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2019-02-25 修回日期:2019-04-18)