

# 基于福建黄兔温病气分证发热模型比较不同类型中药注射液的退热效果

★ 周建华<sup>1</sup> 周昀璐<sup>2</sup> 俞春英<sup>1</sup> 刘德强<sup>1</sup> 钱丽萍<sup>3</sup> 吴胜<sup>3</sup> 王训立<sup>1</sup> 黄镇<sup>1,4</sup> (1. 福建中医药大学实验动物中心 福州 350122; 2. 浙江中医药大学 杭州 310053; 3. 福建省医学科学研究所动物实验中心 福州 350001; 4. 闽港澳台中医药传承创新合作实验室 福州 350122)

[摘要] 目的: 比较不同类型中药注射液对温病气分证福建黄兔发热模型的退热效果。方法: 利用大肠杆菌内毒素注射构建温病气分证福建黄兔发热模型, 将造模成功的福建黄兔随机分为模型组、中药干预组(清热开窍组、清热解毒组、清脏腑热组、辛凉解表组)与西药干预组, 在注射内毒素 20 min 后给予相应药物退热, 观察福建黄兔体征并进行测温 and 数据分析。结果: 模型组在造模后, 体温净增加值达  $(2.01 \pm 0.41)^\circ\text{C}$ , 体温升高超过  $1^\circ\text{C}$  以上的发热时长达 4.00 (3.55, 4.45) h, 并呈现倦怠少动、呼吸加快。4 种中药干预组的体温净增加值及发热时长数据相互比较显示, 辛凉解表组退热效果最好; 其次是清热解毒组; 再次为清热开窍组; 最后为清脏腑热组。单个中药注射液比较中, 穿琥宁和柴胡注射液净增加值极显著下降, 且二者与双黄连注射液都能将升温控制在  $1^\circ\text{C}$  以下。结论: 不同类型中药注射液对于温病气分证福建黄兔发热模型均能有效抑制升温, 缩短发热时长, 起到退热效果。运用清热解毒类和辛凉解表类的中药注射液对于温病气分证模型的退热效果更佳。

[关键词] 福建黄兔; 温病气分证; 动物发热模型; 中药注射液; 退热效果

中图分类号: R285 文献标志码: A DOI: 10.20140/j.2095-7785.2025.05.19

## Comparison of the Antipyretic Effects of Different Types of Traditional Chinese Medicine Injections Based on a Febrile Model of Wenbing Qifen Syndrome in Fujian Yellow Rabbits

ZHOU Jianhua<sup>1</sup>, ZHOU Yunlu<sup>2</sup>, YU Chunying<sup>1</sup>, LIU Deqiang<sup>1</sup>, QIAN Liping<sup>3</sup>, WU Sheng<sup>3</sup>, WANG Xunli<sup>1</sup>, HUANG Zhen<sup>1,4</sup>

1. Laboratory Animal Center of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;

2. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China;

3. Animal Experiment Center of Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China;

4. Fujian-Hong Kong-Macau-Taiwan Collaborative Laboratory for the Inheritance and Innovation of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China.

[Abstract] **Objective:** To compare the antipyretic effects of different types of traditional Chinese medicine (TCM) injections on the febrile model of Wenbing Qifen Syndrome (disease caused by pathogenic heat) in Fujian yellow rabbits. **Methods:** The febrile model of Wenbing Qifen Syndrome was established in Fujian yellow rabbits by injecting Escherichia coli lipopolysaccharide (LPS). The successfully modeled rabbits were randomly divided into a model group, TCM intervention groups (Qingre Kaitiao group, Qingre Jiedu group, Qing Zangfu Re group, Xinliang Jiebiao group), and a Western medicine intervention group. Twenty minutes after LPS injection, the respective antipyretic agents were administered. The rabbits' clinical signs were observed, and body temperatures were monitored and analyzed. **Results:** After modeling, the model group showed a temperature increase of more than  $(2.01 \pm 0.41)^\circ\text{C}$ , fever with an increase in temperature of more than  $1^\circ\text{C}$  for up to 4.00 (3.55, 4.45) h, accompanied by lethargy and increased respiratory rate. Comparisons of the TCM intervention groups showed that the Xinliang Jiebiao group had the best antipyretic effect, followed by the Qingre Jiedu group, then the Qingre Kaitiao group, with the Qing Zangfu Re group being the least effective. Among the individual TCM injections, Chuanhuning and Chaihu injections significantly reduced the net temperature increase, with both controlling the temperature rise within  $1^\circ\text{C}$ , along with Shuanghuanglian injection. **Conclusion:** Different types of TCM injections effectively reduced the temperature increase and shortened the fever duration in the Wenbing Qifen Syndrome febrile model in Fujian yellow rabbits. Qingre Jiedu and Xinliang Jiebiao TCM injections demonstrated superior antipyretic effects in this model.

[Keywords] Fujian Yellow Rabbits; Wenbing Qifen Syndrome; Animal febrile model; Traditional Chinese Medicine Injection; Antipyretic Effect

基金项目: 福建省“雏鹰计划”青年拔尖人才计划项目(闽人社文[2023]142号); 福建自然科学基金面上项目(2024J01743); 福建中医药大学青年科技创新培育计划项目(XQC2024003)。

通信作者: 黄镇, 博士, 教授。E-mail: zhuang@fjtem.edu.cn。

温病是由感受温热邪气而引发的急性外感热病,现代的急性传染性发热疾病大多属于温病范畴<sup>[1]</sup>。温病的病程可分为“卫、气、营、血”4个阶段。若温病初期卫分证失治误治,病邪就会由表入里,发展为温病气分证。温病气分证以发热为主要表现,兼见口渴、汗多、脉洪大等症状<sup>[2]</sup>。此阶段正是人体内正气与邪气斗争的关键时期,决定了病情的进退。如果气分证阶段的发热得不到及时控制,邪热将进一步深入营分、血分,导致长时间发热或体温过高,引发机体功能失调,严重时甚至会引起惊厥以及其他严重后遗症<sup>[3]</sup>。在此阶段,若能及时采用中药进行有效干预,降低发热体温,将有助于阻止邪气深入营血分,延缓病情发展。中药注射液作为现代中医药发展的重要成果,在退热降温方面展现了显著的临床疗效<sup>[4]</sup>。然而,目前临床上虽有多种中药注射液,但尚无系统性比较不同类型中药注射液对温病气分证退热效果的差异。

大肠杆菌内毒素(lipopolysaccharides, LPS)是目前应用最为广泛的外源性致热原,主要用于制备各类发热模型<sup>[5]</sup>。兔的体温较为稳定,且对发热诱导剂反应敏感,发热曲线典型,常被选为发热实验的动物模型<sup>[6]</sup>。俞春英等<sup>[7]</sup>实验结果发现,福建黄兔体温稳定、对内毒素高度敏感,能够产生显著的发热反应,是用于发热实验的理想实验兔品系之一。同时,多种温病卫气营血模型均使用家兔作为复制对象<sup>[8]</sup>。另有研究证实,通过向兔注射LPS可以成功构建温病气分证发热模型,其主要表现症状包括发热、精神倦怠、少动、呼吸频率增快等,这些症状与人体温病气分证表现相似<sup>[9-11]</sup>。因此,本实验选择福建黄兔为研究对象,通过耳缘静脉注射内毒素建立温病气分证发热模型,随后给予不同功效类型中药注射液,观察疗效并评估退热效果。本研究的目的在于更好地比较不同功效类型中药注射液在治疗温病气分证发热阶段的疗效差异。

## 1 材料

### 1.1 动物

福建黄兔72只,雌雄各半,6~8月龄,体重(2.1±0.3)kg,购于福建省连江玉华山自然生态农业试验场[生产经营许可证号为(2021)编号:闽070009],饲养于福建省医学科学研究院动物实验中心[SYXK(闽)2023-0007]。饲养期间自由饮水,饲喂实验兔标准饲料。饲养环境:照明12/24h,相对湿度50%~60%,温度21~23℃。

### 1.2 伦理

本研究经福建省医学科学研究院动物伦理委员会审查批准(批件编号DL2024-04)。

### 1.3 主要试剂与仪器

大肠杆菌内毒素(美国Sigma公司,批号0000252541,货号L4391);生理盐水(辰欣药业股份有限公司,批号823103151);醒脑静注射液(河南天地药业股份有限公司,批号20231115);清开灵注射液(神威药业集团有限公司,批号230323A3);穿琥宁冻干粉(成都天台山制药有限公司,批号24230402);肿节风注射液(广东新峰药业股份有限公司,批号230701);热毒宁注射液(江苏康缘药业有限公司,批号230810);痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司,批号2311104);鱼腥草注射液(广东新峰药业股份有限公司,批号230105);双黄连注射液(河南福森药业有限公司,批号012401021);柴胡注射液(广东新峰药业股份有限公司,批号230608);布洛芬注射液(成都倍特药业股份有限公司,批号230703)。

## 2 方法

### 2.1 福建黄兔的体温初筛

福建黄兔适应性饲养7d后,按照《中华人民共和国药典》中关于兔热原检查法的标准,使用智能热原仪每隔30min测量肛温1次,连续测得8次。筛选标准为肛温维持在38~39.6℃之间,且温差不超过0.4℃。经过筛选,共有72只符合要求的福建黄兔纳入实验。

### 2.2 福建黄兔温病气分证发热模型的制备

随机选取6只福建黄兔设为空白组,通过耳缘静脉注射生理盐水10mL/kg,其余黄兔按参考文献[9-13]方法,耳缘静脉一次性注射2μg/kg LPS(给药时LPS冻干粉制剂用生理盐水制成2μg/mL注射液使用)以建立温病气分证发热模型。给药后,观察福建黄兔的症状体征及体温增温变化。模型组在体温升高时,出现发热、精神倦怠、活动减少、呼吸频率增快等症状,表明造模成功。

### 2.3 动物分组及干预

造模成功后,除空白组(n=6)外,将成模的福建黄兔随机分为6组,分别为模型组(n=6)、清热开窍组(n=12,其中再分为2组,每组6只)、清热解毒组(n=18,其中再分为3组,每组6只)、清脏腑热组(n=12,其中再分为2组,每组6只)、辛凉解表组(n=12,其中再分为2组,每组6只)和西药组(n=6)。在中药注射液分组方面,依据中国医药信息查询平台提供的中药功效分类信息,

将9种中药注射液分为4个不同的功效类型组：清热开窍组（醒脑静、清开灵）；清热解毒组（穿琥宁、热毒宁和肿节风）；清脏腑热组（痰热清和鱼腥草）；辛凉解表组（双黄连和柴胡）。每种药剂均通过耳缘静脉注射6只福建黄兔。

药物注射时点：4种类型的中药注射液和西药组均在造模后约20 min、体温上升0.6℃（与基础体温比较）时进行注射（按照《中华人民共和国药典》标准，体温上升0.6℃表明兔已发热）。给药剂量：参考相关文献[14-18]及预实验结果，确保剂量安全有效。其中9种中药在福建黄兔温病气分证发热模型中退热的最佳给药剂量如下，清热开窍组：随机分2组，分别注射醒脑静10 mL/kg、清开灵10 mL/kg；清热解毒组：随机分3组，分别注射穿琥宁10 mL/kg（穿琥宁干粉用生理盐水溶解成300 mg/10 mL的注射液）、热毒宁10 mL/kg、肿节风15 mL/kg；清脏腑热组：随机分2组，分别注射痰热清15 mL/kg、鱼腥草15 mL/kg；辛凉解表组：随机分为2组，分别注射双黄连10 mL/kg、柴胡注射液10 mL/kg。西药组：注射布洛芬0.75 mL/kg。

#### 2.4 体温测量方法

使用ZRY-2D型智能热原仪检测实验兔肛温，测温探头均经过恒温水浴校准。实验开始前，每10 min测1次肛温，连续测量6次，取其平均值作为基础体温。注射药剂后每10 min记录1次肛温，连续测量8 h。

#### 2.5 指标观测

(1) 症状与体征：持续观察各中药注射液组、模型组和空白组的福建黄兔在给药后的精神状态、呼吸频率、排泄等方面的变化。(2) 体温净增值：计算公式为每组福建黄兔最高升温（发热）值 - 基础体温值 = 体温净增值。计算每组福建黄兔的平均体温净增值，并绘制8 h内各组体温变化的曲线图。(3) 发热时长：记录每组福建黄兔体温升高（与基础体温比较）超过1℃以上的持续时间，定义为发热时长。统计并计算每组福建黄兔的平均发热时长。(4) 最后1 h内体温差值：计算公式为各组福建黄兔最后1 h的平均体温值 - 基础体温值 = 最后1 h内体温差值。

#### 2.6 统计学方法

使用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。对于服从正态分布的数据，采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，并使用独立样本t检验进行两组间比较；对于不服从正态分布的数据，则采用中位数和四分位数 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示，并使用Mann-whitney U检验进行组间比较，采用R语言绘制箱线图来可视化数据分布。

以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 温病气分证福建黄兔模型的症状与体征

通过比较造模组与空白组的差异，判断模型的建立是否成功。在温病气分证造模组中，注射LPS 20 min后，福建黄兔体温逐渐上升，体温净增值达  $(2.01 \pm 0.41)$ ℃，并伴随出现精神倦怠、动作减缓、呼吸加快等类似温病气分证的表现，符合现有文献所报道兔温病气分证模型的症状变化<sup>[8-10]</sup>。空白组的福建黄兔体温正常，状态良好。与空白组比较，模型组的体温净增值极显著升高 ( $P < 0.001$ )，结合福建黄兔的症状体征与体温变化，表明温病气分证模型成功建立。见表1。

#### 3.2 不同功效类型的中药注射液对气分证福建黄兔模型体温净增值的影响比较

3.2.1 4种功效注射液对各模型组体温净增值的影响 与模型组比较，清热开窍组、清热解毒组、清脏腑热组、辛凉解表组和西药组的体温净增值均显著降低 ( $P < 0.05$ )，其中清热解毒组和辛凉解表组的体温净增值极显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表1。

各组福建黄兔8 h的体温变化曲线可以看出，注射LPS 20 min后，各组黄兔体温均明显升高，与空白组存在显著差异。气分证模型组在3 h后出现体温高峰，其余中药注射液组的升温幅度均明显低于模型组。西药组(布洛芬)在1 h后温度迅速下降，并开始低于基础体温。以上结果表明，中药注射液及西药干预均能够降低气分证福建黄兔模型的发热体温，具有显著的退热效果。见图1。

表1 各组福建黄兔的体温净增值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	体温净增值/℃
模型组	6	2.01 ± 0.41
空白组	6	0.31 ± 0.12**
清热开窍组	12	1.14 ± 0.43**
清热解毒组	18	0.98 ± 0.35**
清脏腑热组	12	1.31 ± 0.33*
辛凉解表组	12	0.91 ± 0.33**
西药组	6	0.52 ± 0.60*

注：与模型组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.001$ 。

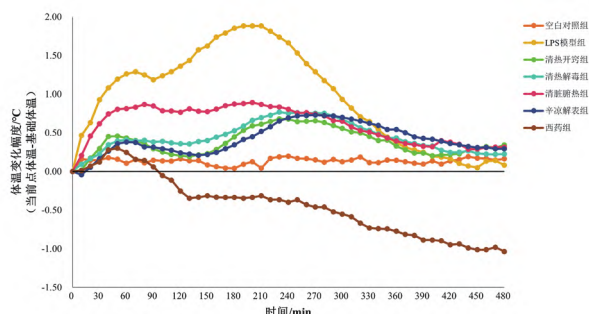


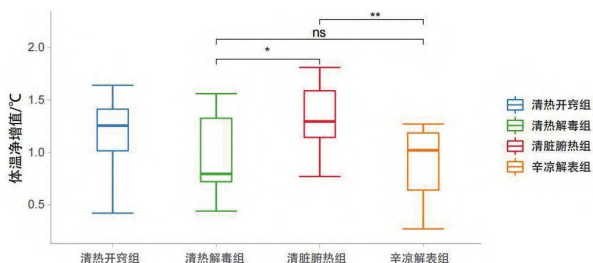
图1 各组福建黄兔体温变化曲线

3.2.2 4种功效注射液组间体温净增值的差异比较 清脏腑热组的体温净增值显著高于清热解毒组和辛凉解表组 ( $P<0.05$ )；其他中药组的体温净增值两两之间无统计学意义 ( $P>0.05$ )。将4种不同功效类型的中药注射液组的体温净增值数据进行升序排列：辛凉解表组体温净增值最小；其次是清热解毒组；再次为清热开窍组；而清脏腑热组体温净增值最高。结果表明，辛凉解表组和清热解毒组在气分证福建黄兔模型的降热效果优于清脏腑热组，提示不同功效的中药注射液在退热效果上存在一定差异。见表2、图2。

表2 4种功效组体温净增值 ( $\bar{x} \pm s$ )  $^{\circ}\text{C}$

组别	n	体温净增值
清热开窍组	12	1.14 ± 0.43
清热解毒组	18	0.98 ± 0.35 <sup>#</sup>
清脏腑热组	12	1.31 ± 0.33 <sup>#</sup>
辛凉解表组	12	0.91 ± 0.33 <sup>#</sup>

注：与清脏腑热组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ ；与清热解毒组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。



注：清脏腑热组与清热解毒组、辛凉解表组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

图2 4种功效组体温净增值的比较

3.2.3 每种中药注射液对各模型组体温净增值的影响 与模型组比较，醒脑静组、清开灵组、穿琥宁组、肿节风组、热毒宁组、痰热清组、鱼腥草组、双黄连组、柴胡组和西药组（布洛芬）的体温净增值均显著降低 ( $P<0.05$ )；其中，清热解毒组中的穿琥宁注射液和辛凉解表组的柴胡注射液的体温净增值下降幅度极显著 ( $P<0.001$ )，显示这2种中药注射液的抑制升温（退热）效果优于其他中药注射液。见表3、图3。

表3 各药物组的体温净增值 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  $^{\circ}\text{C}$

组别	体温净增值
模型组	2.01 ± 0.41
醒脑静组	1.32 ± 0.27 <sup>*</sup>
清开灵组	0.96 ± 0.51 <sup>*</sup>
穿琥宁组	0.69 ± 0.13 <sup>**</sup>
肿节风组	1.11 ± 0.33 <sup>*</sup>
热毒宁组	1.14 ± 0.39 <sup>*</sup>
痰热清组	1.38 ± 0.45 <sup>*</sup>
鱼腥草组	1.24 ± 0.15 <sup>*</sup>
双黄连组	0.99 ± 0.28 <sup>*</sup>
柴胡组	0.83 ± 0.37 <sup>**</sup>
西药组	0.52 ± 0.60 <sup>*</sup>

注：与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P<0.001$ 。

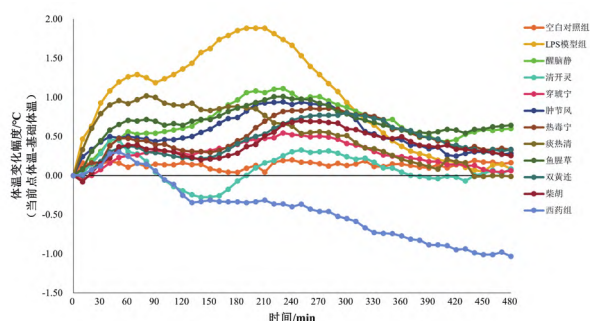


图3 各药物组体温变化曲线

3.3 4种功效类型的中药注射液对气分证福建黄兔模型发热时长的影响比较

3.3.1 4种功效注射液对各组发热时长的影响 通过分析发热时长的变化，可以更好地评估各类中药注射液在温病气分证模型中的具体疗效。模型组超过1 $^{\circ}\text{C}$ 以上的发热时长达4.00 (3.55, 4.45) h。与空白组比较，模型组的发热时长显著增长 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，清热开窍组、清热解毒组、清脏腑热组、辛凉解表组和西药组的体温超过1 $^{\circ}\text{C}$ 的发热时长均显著缩短 ( $P<0.05$ )。结果表明，4种中药注射液及西药干预均能有效缩短气分证模型兔的发热持续时间，进一步验证了各类中药注射液的退热效果。见表4。

表4 各组体温升高 $>1^{\circ}\text{C}$ 的发热时长 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] h

组别	n	发热时长
模型组	6	4.00 (3.55, 4.45)
空白组	6	0.00 (0.00, 0.00) <sup>*</sup>
清热开窍组	12	1.80 (0.60, 2.55) <sup>**</sup>
清热解毒组	18	0.01 (0.00, 1.98) <sup>**</sup>
清脏腑热组	12	2.40 (0.90, 2.73) <sup>*</sup>
辛凉解表组	12	0.25 (0.00, 1.58) <sup>*</sup>
西药组	6	0.00 (0.00, 0.00) <sup>*</sup>

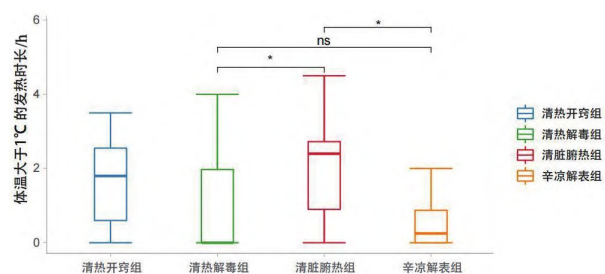
注：与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P<0.001$ 。

3.3.2 4种功效注射液组间发热时长的差异比较 与清脏腑热组比较，辛凉解表组、清热解毒组的发热时长显著缩短 ( $P<0.05$ )，而其他中药注射液的发热时长无显著差异 ( $P>0.05$ )。通过对4种中药组的发热时长数据进行比较，发现清热解毒组发热时长最短，其次为辛凉解表组，随后是清热开窍组，而清脏腑热组发热时长最长。结果表明，清热解毒组、辛凉解表组缩短发热时长的效果优于清热开窍组和清脏腑热组。见表5、图4。

表5 4种功效组体温升高 $>1^{\circ}\text{C}$ 的发热时长 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] h

组别	n	发热时长
清热开窍组	12	1.80 (0.60, 2.55)
清热解毒组	18	0.01 (0.00, 1.98) <sup>*</sup>
清脏腑热组	12	2.40 (0.90, 2.73) <sup>#</sup>
辛凉解表组	12	0.25 (0.00, 1.58) <sup>*</sup>

注：与清脏腑热组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ；与清热解毒组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。



注：发热时长指体温大于基础体温1℃以上的时长；清脏腑热组与清热解毒组、辛凉解表组比较，\**P*<0.05。

图4 4种功效组体温升高>1℃的发热时长比较

3.3.3 每种中药注射液对各模型组发热时长的差异 通过比较发热时长的差异，可以直观反映各药物在缓解发热症状方面的有效性。与模型组比较，所有药物治疗组的发热时长均显著降低 (*P*<0.05)；模型组的发热时长最长，达4 h，而空白组、西药组、穿琥宁组（清热解毒类）的发热时长为0 h，柴胡组和双黄连组（辛凉解表类）的发热时长均小于1 h，这3种中药注射液退热效果优于其他中药注射液。结果表明，所有中药注射液均具有一定的退热效果，其中穿琥宁、柴胡和双黄连的降热效果尤为显著，能够迅速控制发热。见表6、图5。

表6 各种药物组体温升高>1℃的发热时长

组别	发热时长 [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), <i>n</i> =6] h
模型组	4.00 (3.55, 4.45)
空白组	0.00 (0.00, 0.00) *
醒脑静组	2.25 (1.40, 2.65) *
清开灵组	1.30 (0.20, 1.80) **
穿琥宁组	0.00 (0.00, 0.00) *
肿节风组	1.05 (0.20, 2.20) *
热毒宁组	1.10 (0.00, 2.28) *
痰热清组	2.60 (0.63, 3.30) *
鱼腥草组	1.90 (1.27, 2.45) *
双黄连组	0.50 (0.13, 1.62) **
柴胡组	0.01 (0.00, 1.12) *
西药组	0.00 (0.00, 0.00) *

注：与模型组比较，\**P*<0.05，\*\**P*<0.001。

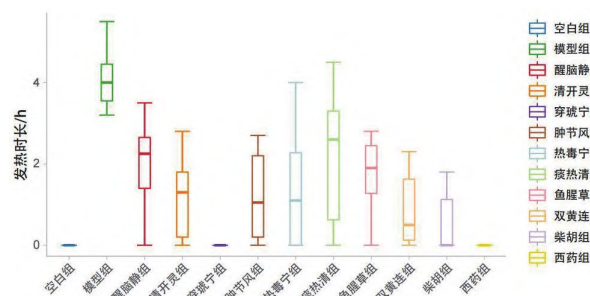


图5 各药物组体温升高>1℃的发热时长的比较

### 3.4 各组福建黄兔最后1h内的体温差值变化

通过这一时段的体温差值分析，可以直观展示各药物在缓解发热后的效果稳定性。与空白对

照组相比，西药组的最后1 h体温差值显著降低 (*P*<0.05)；而模型组、清热开窍组、清热解毒组、清脏腑热组、辛凉解表组的最后1 h体温差值与空白组之间不存在显著的统计学差异 (*P*>0.05)。结果显示，实验给药后7~8 h内，除西药组体温降至基础体温以下外，其余各组体温均恢复正常，与基础体温无显著差异。这提示中药注射液组的退热效果较西药组更加安全稳定；同时气分证模型组体温可自行恢复，未出现进入营分证的情况，再次验证造模成功。见表7、图6。

表7 各类型最后1h体温差值比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) ℃

组别	<i>n</i>	最后1h体温差值
空白对照组	6	0.17 ± 0.18
模型组	6	0.10 ± 0.53
清热开窍组	12	0.34 ± 0.51
清热解毒组	18	0.22 ± 0.35
清脏腑热组	12	0.32 ± 0.48
辛凉解表组	12	0.28 ± 0.31
西药组	6	-1.03 ± 1.24*

注：与空白组比较，\**P*<0.05。

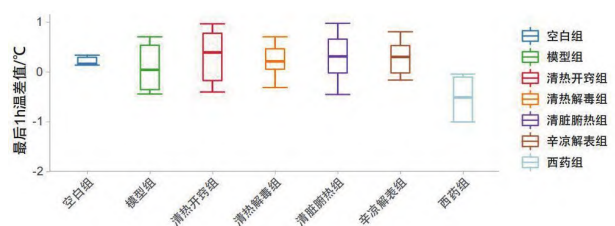


图6 各组最后1h体温差值比较

## 4 讨论

### 4.1 基于福建黄兔构建中医温病气分型实验动物发热模型

LPS 作为外源性致热源，通过释放相关细胞因子，作用于下丘脑发热中枢，引起发热反应<sup>[19]</sup>。目前，运用 LPS 制作动物发热模型的方法已得到广泛运用，这种经典的发热模型与中医外感发热疾病有一定的相似性<sup>[20]</sup>。研究报道表明，静脉注射家兔 LPS 制作温病气分证模型可出现显著的气分证证候表现<sup>[9]</sup>。因此，采用注射 LPS 模拟温病气分证模型科学且可行。清代温病学家叶天士创立了“卫气营血”辨证思想，将温病发展过程分为4个阶段，其中气分证是正邪相争，疾病传变的关键阶段。此阶段的典型表现包括发热、口渴、汗出、脉洪大，相当于现代医学中的急性传染性发热疾病<sup>[8]</sup>。与疾病初期的卫分证相比，气分证阶段正邪斗争更为激烈，因此，此阶段实验兔动物模型的发热症状更为明显，持续发热时间更长<sup>[21]</sup>。目前，温病气分证实验兔动物模型被广泛应用于中药退热效果的研究<sup>[22]</sup>。

本研究选用福建黄兔进行温病气分证模型的构建,是因为其具有遗传背景清晰、生理特性稳定、对内毒素敏感的特点。而且相较于啮齿类动物发热模型,实验兔的体温调节更接近人类,其体型适中,便于体温测量,且体温变化稳定,适合用于温病气分证动物模型的制备。根据模型组的临床表现及体温变化显示,福建黄兔在注射 LPS 造模后,稳定处于气分证阶段,未出现红疹、发斑、躁动等营分症症状,并且 8 h 后体温可自行恢复正常,表明温病气分证福建黄兔模型的构建成功。

#### 4.2 各类中药注射液治疗温病气分证的退热疗效比较

温病气分证因热邪留于气分而产生里热亢盛等症状,如中医家何廉臣所云:“温热郁于气分为伏热,郁于血分为伏火,通称伏邪,热与火,未有不清凉者也。”<sup>[23]</sup>当温病气分内热较重时,主要运用清化凉解以泄热<sup>[24]</sup>。基于此,本研究选取了具有退热功效的 4 种中药注射液,并根据国家中医药管理局认可的中国医药信息查询平台对药物功效进行分类,将各中药注射液归为清热开窍组、清热解毒组、清脏腑热组和辛凉解表组,进行退热效果的比较研究。

本研究发现,不同功效类型中药注射液在治疗温病气分证时均能有效抑制体温升高,缩短发热时长,显示出良好的退热效果。其中,清热解毒类和辛凉解表类的中药注射液在温病气分证的退热方面效果更为显著,2 种中药注射液均能将体温升高控制在 1 ℃ 以内,且发热时长缩短至 1 h 以下。根据中医理论,辛凉解表通过辛散之品透表而清除体内郁热,清热解毒常用苦寒药物直清里热,从而达到退热效果。

研究表明,辛凉解表类中的柴胡注射液、双黄连注射液以及清热解毒类中的穿琥宁注射液均能有效地将升温幅度控制在 1 ℃ 以下,且发热时长均短,显示出显著的退热效果。现代网络药理学研究指出,柴胡注射液可能通过激活体内 GE-RAGE、TNF- $\alpha$ 、IL-17 和人巨细胞病毒感染等信号通路,促进促炎细胞因子的表达,从而发挥抗炎退热的作用<sup>[25]</sup>。动物实验也表明,双黄连注射液中的金银花与连翘配伍可通过抑制发热大鼠体内 IL-6 的含量,达到退热效果<sup>[26]</sup>。而且黄芩与连翘的配伍能抑制脂多糖诱导的急性肺炎模型小鼠的血清中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 含量,达到退热效果<sup>[27]</sup>。此外,穿琥宁注射液中的有效成分脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐能够通过抑制

发热大鼠下丘脑中 PGE2 和 cAMP 的含量升高,发挥退热作用<sup>[28]</sup>。相比之下,西药组(布洛芬)在本实验中退热效果显著,但在注射后 1.5 h 内体温降至基础低温以下,降温速度过快,容易造成实验兔的不良反应,甚则导致死亡。因此,研究表明,中药注射液的退热疗效相对安全且稳定。

综上所述,中药注射液作为现代中医药发展的重要成果,具有明显的临床应用优势,能够治疗外感发热,发挥退热降温的作用。本研究通过对各类中药注射液在温病气分证福建黄兔动物模型中的疗效进行分析,为中药注射液的药效评价和研发提供参考价值。此外,本实验首次采用福建黄兔制备温病气分证发热模型,对福建黄兔这一优良实验用动物品系的开发具有一定创新意义与实际应用价值。

#### 参考文献

- [1] 鉏曦,陈昕琳,沈天白,等.从麻杏清肺颗粒治疗传染性急性发热临床实践浅议“温病下不厌早”[J].浙江中医杂志,2024,59(6):493-495.
- [2] 徐徐飞,支楠.退热方治疗气分证发热 35 例临床观察[J].中国中医急症,2013,22(9):1624-1625.
- [3] 陈玉霞.谈温病治疗中清热养阴法的运用[J].吉林中医药,2009,29(10):833-834.
- [4] 王曼,李磊,许硕贵.中医药防治热射病的研究进展[J].中国中医急症,2024,33(4):746-749.
- [5] OGOINA D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'—a review[J]. J Infect Public Health, 2011, 4(3): 108-124.
- [6] 裴莹,陈泽林,金颖,等.刺络拔罐法对内毒素致热家兔的退热作用及机制研究[J].中华中医药学刊,2019,37(7):1588-1592.
- [7] 俞春英,周建华,王训立.福建黄兔对细菌内毒素的敏感性实验研究[J].中国农学通报,2013,29(14):26-30.
- [8] 杨进.中医温病动物模型的研制[J].中国实验动物学杂志,2002,12(1):61-64.
- [9] 张世栋,王东升,董书伟,等.动物气分证模型研究进展[J].动物医学进展,2015,36(7):104-107.
- [10] 倪秋勤,魏凯峰.用内毒素复制家兔气分证及营血分证模型的可行性研究[J].中医药导报,2012,18(8):9-12.
- [11] 于征森,伍军军,赵光峰,等.脂多糖注射法制作兔温病实验模型研究[J].中华中医药学刊,2010,28(2):286-288.
- [12] 徐丽君,陆付耳,王开富,等.3 种温病治法制剂对家兔内毒素血症治疗效果的比较[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(3):132-134.
- [13] 张英琦,焦谊,于天源,等.两种兔发热模型体温变化特点初探[J].中国比较医学杂志,2021,31(10):16-21.
- [14] 林菊生,李鸣真,叶望云.“热毒清”注射液对家兔内毒素 DIC 生物效应的拮抗作用[J].中西医结合杂志,1986,6(7):425-427,390.
- [15] 高永林,吴立夫.中药热毒清注射液对内毒素性肾功能衰竭的预防作用及其机理[J].畜牧兽医学报,2004,35(3):295-300.
- [16] 吴立夫,王华,浦东,等.热毒清注射液对内毒素性发热的防治作用[J].中国兽医杂志,2005,41(11):62-63.
- [17] 陈桂香,银梅,李超英,等.热毒清注射液对发(下转第 86 页)

善胃部功能来治疗慢性失眠诱导的抑郁。

本研究只对失眠及抑郁共病及五味子对其治疗作用进行初步探究,为未来失眠抑郁共病的研究及开发新的治疗药物提供了参考。

#### 参考文献

- [1] 王卫锋.《中国药典》五味子功效描述的衍进[J]. 陕西中医, 2005, 26(6): 583.
- [2] 王瑞英,苏丹,李惠珍,等.生、酒五味子对失眠小鼠神经-内分泌-免疫网络的影响及机制[J]. 中国药房, 2023, 34(5): 525-530, 536.
- [3] 苏丹,彭秘,宋永贵,等.五味子及其炮制品安神功效的研究进展[J]. 江西中医药, 2016, 47(12): 68-71.
- [4] 陈立梅,李贺,于春艳,等.北五味子木脂素神经保护作用的研究进展[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2015, 16(5): 613-616.
- [5] 王国丽,祝洪艳,郝玉钢,等.五味子木脂素对中枢神经系统作用的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 99-101.
- [6] YASUGAKI S, OKAMURA H, KANEKO A, et al. Bidirectional relationship between sleep and depression[J]. Neurosci Res, 2025, 211: 57-64.
- [7] 马玥涵,朱爱华.基于“胃不和则卧不安”及“火郁发之”论栀子豉汤治疗脾胃郁热型失眠[J]. 宁夏医科大学学报, 2025, 47(5): 536-540.
- [8] 周心竹,刘施奇,孙婉婷,等.五味子水提物保护大鼠胃黏膜及抑制小鼠胃肠运动研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(21): 139-142.
- [9] LAUX G, BARTHEL B, HAJAK G, et al. Pooled analysis of four non-interventional studies: effectiveness and tolerability of the antidepressant agomelatine in daily practice[J]. Adv Ther, 2017, 34(4): 895-914.
- [10] ROTHSCHILD-FUENTES B, ROCHE A, JIMÉNEZ-GENCHI A, et al. Effects of mirtazapine on the sleep wake rhythm of geriatric patients with major depression: an exploratory study with actigraphy[J]. Pharmacopsychiatry, 2013, 46(2): 59-62.
- [11] YAN T X, XU M J, WU B, et al. The effect of Schisandra chinensis extracts on depression by noradrenergic, dopaminergic, GABAergic and glutamatergic systems in the forced swim test in mice[J]. Food Funct, 2016, 7(6): 2811-2819.
- [12] ZHANG C N, ZHAO X, MAO X, et al. Pharmacological evaluation of sedative and hypnotic effects of schizandrin through the modification of pentobarbital-induced sleep behaviors in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 744: 157-163.
- [13] 苏丹,李健,朱根华,等.一种新型肝郁化火型抑郁动物模型的建立及评价方法[J]. 药学报, 2024, 59(6): 1680-1690.

(收稿日期: 2025-06-13) 编辑: 曾文雪

(上接第 86 页)

实验研究

- 热家兔体温的影响[J]. 河南科技学院学报(自然科学版), 2008, 36(3): 63.
- [18] 周彦希,彭成,万峰,等.广藿香油对家兔内毒素性发热的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(10): 1883-1886.
- [19] 白霞,马玉东,穆洪,等.穿琥宁对致热大鼠下丘脑组织中 PGE2 和 cAMP 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(1): 75-78.
- [20] 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.
- [21] 彭珍香,邓时贵,叶莹仪,等.中医卫气营血辨证动物模型生物学参数数据化表达及特征性指标群筛选[J]. 新中医, 2012, 44(4): 123-126.
- [22] 王自力,赵诗洁,陈忠琼,等.中药复方对气分证家兔体温及血清抗氧化指标的影响[J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(3): 50-52.
- [23] 张灿理,张鹤鸣.温病的治疗法则[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(2): 65-68.
- [24] 杨九天,徐婧,孔柄坛,等.辛凉解表法在温病与伤寒治疗中的应用鉴别[J]. 吉林中医药, 2021, 41(4): 429-431.
- [25] 张雨洁,胡珊珊,史元元,等.基于网络药理学及分子对接探讨柴胡注射液退热的分子机制[J]. 中国医药科学, 2024, 14(5): 63-67.
- [26] 段红妍,马成.金银花与连翘配伍退热机制的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(11): 1214-1216.
- [27] 武振帅,纪鹏,魏彦明,等.黄芩-连翘配伍对脂多糖诱导小鼠急性肺炎模型的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 800-809.
- [28] 白霞,马玉东,穆洪,等.穿琥宁对致热大鼠下丘脑组织中 PGE2 和 cAMP 含量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(1): 75-78.

(收稿日期: 2024-11-30) 编辑: 翟兴英