·实验研究·

比那甫西颗粒对干酵母致热大鼠模型的解热作用机制研究

阿丽屯古丽·艾合买提[1],伊丽孜热·沙吾提[2],沙米西奴尔·阿不力米提[3],罗福祥[4],
李建梅[4],闫　明[4],高　莉[4*]
(1 新疆医科大学药学院,乌鲁木齐 830054;2 新疆医科大学中医学院,乌鲁木齐 830054;3 石河子大学药学院,石河子 832003;4 新疆维吾尔自治区药物研究院,乌鲁木齐 830010)

[摘要] **目的**:本研究评估比那甫西颗粒对干酵母诱导大鼠发热模型的解热效果,并深入探讨其解热作用机制,以期为比那甫西颗粒的临床应用提供理论依据。**方法**:建立干酵母诱导大鼠发热模型,通过大鼠肛温测量、ELISA 检测、qPCR 检测和 Western blot 检测等方法考察比那甫西颗粒对真菌性发热大鼠解热的作用机制。**结果**:干酵母诱导的发热模型实验结果显示,与模型组相比,比那甫西颗粒各给药组大鼠连续时间段内肛温均显著下降($P<0.01$);与模型组相比,比那甫西颗粒各给药组明显降低大鼠血清中致热炎性因子白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和干扰素-γ(inerferon-γ,IFN-γ)的含量以及下丘脑组织中前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphat,cAMP)的含量($P<0.01$),明显抑制大鼠下丘脑中 Toll 样受体 4(Toll-like receptor4,TLR4)、环氧合酶-2(cyclooxygenase 2,COX2)、核因子 κB p65(nuclear factor-κB p65,NF-κB p65)等免疫和炎症反应相关基因的 mRNA 表达水平($P<0.05$),显著下调模型大鼠下丘脑中免疫和炎症反应相关蛋白 TLR4、p-NF-κB p65 的表达水平($P<0.05$)。**结论**:比那甫西颗粒可能通过调控 TLR4/NF-κB 信号通路,抑制致热炎性因子的产生,发挥解热作用。

[关键词] 比那甫西颗粒;干酵母;解热作用;炎性因子;作用机制;信号通路
[中图分类号] R932　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)16－1763－07

Antipyretic mechanism of Binafuxi Granules on dry yeast-induced fever rat model

ALITUNGULI Aihemaiti[1], ELIZIERE Shawuti[2], SHAMISINUR Abulimiti[3], LUO Fu-xiang[4], LI Jian-mei[4], YAN Ming[4], GAO Li[4*]
(1 *College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi* 830054, *China*; 2 *Traditional Chinese Medicine College of Xinjiang Medical University, Urumqi* 830054, *China*; 3 *College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi* 832003, *China*; 4 *Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Pharmaceutical Research, Urumqi* 830010, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the antipyretic effect of Binafuxi Granules on dry yeast-induced fever model in rats and further explore its antipyretic mechanism, in order to provide a theoretical basis for the clinical application of Binafuxi Granules. **Methods**: The rat fever model induced by dry yeast was established, and the

[基金项目] 新疆维吾尔自治区重大科技专项资助项目(2022A03008);拟上市中药民族药成果转化核心技术与关键技术突破研究资助项目(2022A03008-4)

[作者简介] 阿丽屯古丽·艾合买提,女,硕士研究生,研究方向:中药药理学。E-mail:3183912819@qq.com。
[通讯作者] *高莉,女,博士,研究员,研究方向:中药神经药理学。E-mail:gaoli_535@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.011

antipyretic mechanism of Binafuxi Granules on fungal fever rats was investigated by rat anal temperature measurement, ELISA detection, qPCR detection, and Western blot detection. **Results**: The dry yeast-induced fever model experiment showed that compared with the model group, the rectal temperature of rats in each administration group of Binafuxi Granules decreased significantly in a continuous period of time ($P<0.01$). Compared with the model group, the contents of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), and interferon-γ (IFN-γ) in serum and the contents of prostaglandin E2 (PGE2) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in hypothalamus were significantly decreased in each administration group ($P<0.01$). The mRNA expression levels of Toll-like receptor 4 (TLR4), cyclooxygenase-2 (COX2), nuclear factor κB p65 (NF-κB p65) and other immune and inflammatory response-related genes in the hypothalamus of rats were significantly inhibited ($P<0.05$). The expression levels of immune and inflammatory response-related proteins TLR4 and p-NF-κBP65 in the hypothalamus of model rats were significantly down-regulated ($P<0.05$). **Conclusion**: Binafuxi Granules may inhibit the production of heat-causing inflammatory factors by regulating TLR4/NF-κB signaling pathway and exert antipyretic effect.

[**Key words**] Binafusi Granules; dried yeast; antipyretic effect; inflammatory factors; mechanism of action; signaling pathway

发热是许多临床疾病的常见症状,其发生机制为主要致热源作用于某些细胞,产生并释放内源性热原。致热源主要包括白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)[1]。TNF-α、IL、干扰素(interferon,IFN)既是重要的内源性热源,也是典型的促炎细胞因子,在体内浓度过高会引起发热,是发热及炎症反应重要的生物标志物[2]。

中医药在治疗发热症状方面具有不良反应少、安全性高等特点。比那甫西颗粒是由天山堇菜、玫瑰花、盒果藤、甘草浸膏、司卡摩尼亚脂、阿里红等六味中药组成的复方制剂,具有清脑、解热、化痰止咳的功效,多用于治疗热性感冒[3]。比那甫西颗粒的物质基础主要来自新疆维吾尔医药理论指导下的多种天然药材,其组方及活性成分具有明确的民族药特色并经过现代药学验证。比那甫西颗粒是以天山堇菜、阿里红、甘草浸膏、盒果藤等新疆特色药材为核心,通过维医理论配伍而成的天然复方制剂。其活性成分(黄酮、三萜、皂苷等)通过多靶点发挥抗炎、抗病毒及免疫调节等药理作用[4-6]。工艺方面,通过现代技术优化保障有效成分的稳定性和生物利用度。本研究以药理学及分子生物学技术为基础,初步探索比那甫西颗粒的解热作用及分子机制,为开发高效、安全、快速治疗发热症状的药物提供研究思路,同时为比那甫西颗粒的临床合理应用提供用药指导及实验基础。

材料与方法

1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 72 只,体质量(200±20) g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物许可证号:SCXK(京)2024-0001。动物实验由新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所伦理委员会批准,动物伦理审查批号:LACUC-(准)-2024-022。大鼠饲养于通风、温度(23±2) ℃、相对湿度 40% ~50%的环境中,动物房内自然采光,普通饲料、纯净水饲养,大鼠自由摄食和饮水。

2 药物与试剂

比那甫西颗粒(新疆银朵兰药业有限公司,批号:Y220903);阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ76108,规格:100 mg·片$^{-1}$);祖卡木颗粒(新疆银朵兰药业有限公司,批号:240230);高活性干酵母(安琪酵母股份有限公司,货号:C33C1);大鼠 IL-1β ELISA 试剂盒(批号:JL20884)、大鼠 IL-6 ELISA 试剂盒(批号:JL20896)、大鼠 TNF-α ELISA 试剂盒(批号:JL13202)、大鼠 IFN-γ ELISA 试剂盒(批号:JL13241)、大鼠前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)ELISA 试剂盒(批号:JL12636)、大鼠环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphat,cAMP)ELISA 试剂盒(批号:JL10117)均购自上海将来实业股份有限公司;一抗 Toll 样受体 4(Toll-like

receptor4,TLR4,华安生物公司,货号:RT1666);一抗核因子 κB p65(nuclear factor κB p65,NF-κB p65,Cell Signaling Technology 公司,货号:8242);Phospho-NF-κB p65(Ser536)Rabbit mAb 二抗(Cell Signaling Technology 公司,货号:3033);山羊抗兔 IgG/辣根酶标记二抗(中杉金桥公司,货号:ZB-5301);TransZol Up RNA 提取试剂盒(Transgen 公司,货号:ET111);EasyScriptR One-Step gDNA Remover and cDNA Synthesis SuperMix 试剂盒(Transgen 公司,货号:AE311);PerfectStartRGreen qPCR SuperMix 试剂盒(Transgen 公司,货号:AQ601);Passive Refrence Dye Ⅱ(50 ×)试剂盒(Transgen 公司,货号:P20925)。

3 仪器

电子温度计(北京中交建仪科技发展有限公司,型号:TH212);酶标仪(美国 Thermo 公司,型号:Multiskan GO 1510);化学发光成像仪(美国 GE HealthCare 公司,型号:AI085);电泳仪(美国伯乐公司,型号:PowerpacBasic);冷冻高速离心机(安徽中科中佳公司,型号:HC-2518R);超微量分光计(德国 Implen 公司,型号:Np80 Touch);旋涡振荡器(海门市其林贝尔公司,型号:QL-902);荧光定量 PCR 仪(德国 Thermo 公司,型号:QuantStudio™3System)。

4 药物处理

称取比那甫西颗粒 25 g(5.5 g 颗粒相当于 3.3 g 中药饮片),放入 50 mL 烧杯里,加入 0.5% CMC-Na 溶液 50 mL,搅拌均匀,即得比那甫西高剂量溶液;称取比那甫西颗粒 4.15 g,放入 50 mL 烧杯里,加入 0.5% CMC-Na 溶液 50 mL,搅拌均匀,即得比那甫西低剂量溶液。称取祖卡木颗粒 12.68 g(1 g 颗粒相当于 1.183 g 中药饮片),放入 50 mL 烧杯里,加入 0.5% CMC-Na 溶液 50 mL,搅拌均匀,即得祖卡木颗粒溶液。

阿司匹林药液的制备:取 10 片含量为 100 mg·片$^{-1}$的阿司匹林肠溶片,研磨,称取阿司匹林粉末 1.30 g,放入 50 mL 烧杯里,加入 0.5% CMC-Na 溶液 50 mL,混匀,即得。

0.5% CMC-Na 溶液配制:称取 CMC-Na 粉末 2.5 g,加入 500 mL 蒸馏水溶于 500 mL 烧杯中,搅拌,混匀,即得。

5 大鼠干酵母致热模型的建立及分组给药

将 72 只 SD 大鼠在实验前适应饲养环境 3 d,每天上午监测体温,连续 3 d,使大鼠适应测温操作。测温前将电子体温表涂上凡士林,使其润滑后插入动物肛门连续测量肛温 3 次,选取体温在 36 ~ 38.4 ℃且肛温变化不超过 0.5 ℃的大鼠供实验用。将合格的大鼠分为 6 组(n = 12),分别为正常组、模型组、阿司匹林组、祖卡木颗粒组、比那甫西颗粒高剂量组和低剂量组。正常组和模型组灌胃给予等体积 CMC-Na 溶液,阿司匹林组灌胃 0.2 g·kg^{-1}的阿司匹林药液,祖卡木颗粒组灌胃 3.0 g·kg^{-1}的祖卡木颗粒药液,比那甫西颗粒低、高剂量组分别灌胃 0.5 和 3.0 g·kg^{-1}的比那甫西颗粒药液,每天上午给药,连续给药 5 d。给药最后 1 d,正常组大鼠背部皮下注射生理盐水,其余组注射 20% 酵母悬液 2 mL·kg^{-1}。

6 大鼠肛温检测

每天给药后 2 h 测肛温,连续 5 d,实验开始前禁食不禁水 12 h,最后 1 d 给药前每隔 30 min 测量 1 次肛温,总共测 3 次,取 3 次体温的平均值作为基础体温。最后一次测量肛温结束后灌胃给药,给药 30 min 后,每组大鼠背部皮下注射 20% 酵母悬液 2 mL·kg^{-1}。测量造模后 2、4、6、8、10 h 大鼠肛温变化。末次测量肛温结束后麻醉大鼠,腹主动脉取血,使用低温离心机 3 000 r·min^{-1}离心 15 min,收集上清。冰盘上剥离出下丘脑,用预冷生理盐水漂洗,处理与保存样品。

7 ELISA 法检测血清中炎症因子的含量

取 -80 ℃保存的血清样本,使用低温离心机 3 000 r·min^{-1}离心 15 min,收集上清,按照 ELISA 试剂盒说明书,标准品稀释、加样、孵育、洗涤、显色、终止的步骤进行操作,以标准品孔为实验参照,使用酶标仪在 450 nm 波长处检测各样品孔的吸光度值,计算大鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、IFN-γ 的含量。

8 ELISA 法检测大鼠下丘脑中 PGE2、cAMP 的含量

取 -80 ℃保存的大鼠下丘脑组织,称取下丘脑组织 30 mg,加入预冷 PBS 溶液 0.3 mL,使用组织匀浆机充分匀浆,低温离心机 3 500 r·min^{-1}离心 15 min 后吸取上清,按 ELISA 试剂盒说明书标准品稀释、加样、孵育、洗涤、显色、终止的步骤进行操作,以标准品孔为实验参照,使用酶标仪在 450 nm 波长处检测各样品孔的吸光度值,计算下丘脑组织中 PGE2、cAMP 的含量。

9 Western blot 法检测 TLR4、NF-κB p65 蛋白的表达

取下丘脑组织按说明书要求加入一定比例的 RIPA 组织裂解液和 PMSF 蛋白酶抑制剂,低温条件下进行粉碎和研磨提取总蛋白,采用 BCA 蛋白定量

试剂盒测定蛋白浓度,调整蛋白样品浓度。取 60 μg 蛋白样品进行电泳,110 V 恒压条件下转膜 80 min,转膜完成后,将膜放入 5% 的脱脂奶粉溶液中封闭 2 h,使用 TBST 缓冲液进行洗膜 10 min,重复 4 次。将膜放入提前配制好的一抗溶液中,于 4 ℃冰箱孵育 15 h 后 TBST 洗膜 10 min,重复 4 次,二抗(1∶10 000)用 5% 的脱脂奶粉进行配制,室温孵育 2 h;同样的操作洗膜 10 min,重复 4 次,进行 ECL 显影,并利用 ImageJ 软件计算下丘脑组织中 GAPDH(1∶10 000)、TLR4(1∶1 000)、NF-κB p65(1∶1 000)、p-NF-κB p65(1∶1 000)蛋白表达,各指标灰度值通过 GAPDH 均一化后,计算蛋白相对表达量。

10 qPCR 技术检测 TLR4、NF-κB p65、COX2 相关 mRNA 表达水平

按 TransZol Up 试剂盒说明书操作,提取下丘脑组织的总 RNA,取 1 μL RNA 用超微量分光光度计测定 RNA 浓度,将所有样本 RNA 总浓度调整为 2 000 ng,采用 EasyScript® One-Step gDNA Remover and cDNA Synthesis SuperMix 反转录试剂盒进行逆转录,逆转录结束后将得到的 cDNA 稀释 5 倍后用作模板进行荧光定量 PCR。采用 PerfectStart® Green qPCR SuperMix 荧光定量试剂盒检测目的基因 mRNA 表达水平。本研究以 GAPDH 为内参基因,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,序列见表 1。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各组大鼠下丘脑组织中 GAPDH、TLR4、NF-κB p65、COX2 的 mRNA 表达水平。

表 1 PCR 引物序列

引物	序列	产物长度/bp
GAPDH	上游:CGGTGTGAACGGATTTGGC 下游:TGAACTTGCCGTGGGTAGAG	152
TLR4	上游:TCTGAGCTTCAACCCCCTGA 下游:TTGTCTCAATTTCACACCTGGA	98
COX2	上游:ATCCTTGCTGTTCCAACCCA 下游:TCTTGTCAGAAACTCAGGCGTA	131
NF-κB p65	上游:GCATAAAATTCCATTGCCACCG 下游:TGGTCTTCCCTAAGTCTTTCACG	188

11 统计学分析

运用 SPSS 21.2 软件进行数据统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组组间对比使用单因素方差分析(one-way ANOVA),方差齐采用最小显著差异法检验,方差不齐采用多重比较检验,$P < 0.05$ 即差异有统计学意义。

结　果

1 比那甫西颗粒对大鼠肛温的影响

与正常组大鼠相比,干酵母诱导发热模型大鼠肛温在造模后 4 ~ 10 h 显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,比那甫西颗粒低、高剂量组大鼠肛温均在造模后 6 h 显著降低($P < 0.01$),祖卡木颗粒组大鼠肛温显著降低($P < 0.01$),阿司匹林组大鼠肛温显著降低($P < 0.01$);与阳性药阿司匹林组与祖卡木颗粒组相比,比那甫西颗粒低、高剂量组大鼠肛温没有显著性差异,见表 2。

表 2 比那甫西颗粒对干酵母致热大鼠模型肛温的影响　$\bar{x} \pm s, n = 12$

组别	剂量/g·kg^{-1}	基础肛温/℃	给药 2 h 肛温/℃	给药 4 h 肛温/℃	给药 6 h 肛温/℃	给药 8 h 肛温/℃	给药 10 h 肛温/℃
正常组	—	36.71 ± 0.14	36.63 ± 0.35	36.73 ± 0.29	36.58 ± 0.32	36.55 ± 0.24	36.43 ± 0.38
模型组	—	36.76 ± 0.25	36.75 ± 0.24	37.03 ± 0.27[a]	37.89 ± 0.33[a]	38.16 ± 0.35[a]	38.12 ± 0.40[a]
阿司匹林组	0.2	36.82 ± 0.18	36.66 ± 0.16	36.87 ± 0.22	36.69 ± 0.35[b]	37.42 ± 0.34[b]	37.44 ± 0.35[b]
祖卡木颗粒组	3.0	36.70 ± 0.20	36.75 ± 0.17	36.88 ± 0.24	37.30 ± 0.42[b]	37.53 ± 0.23[b]	37.19 ± 0.54[b]
比那甫西低剂量组	0.5	36.73 ± 0.18	37.04 ± 0.25[b]	37.22 ± 0.26	37.43 ± 0.22[b]	37.34 ± 0.30[b]	37.26 ± 0.36[b]
比那甫西高剂量组	3.0	36.73 ± 0.22	36.76 ± 0.22	36.85 ± 0.30	37.40 ± 0.38[b]	37.18 ± 0.29[b]	37.36 ± 0.50[b]

与正常组相比,a:$P < 0.01$;与模型组相比,b:$P < 0.01$

2 比那甫西颗粒对大鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、IFN-γ 含量的影响

与正常组相比,模型组大鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、IFN-γ 含量明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,比那甫西颗粒低和高剂量组、阿司匹林组、祖卡木颗粒组大鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 炎症因子含量显著降低($P < 0.01$),比那甫西颗粒高剂量组和阿司匹林组大鼠血清中 IFN-γ 含量明显降低($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);与阿司匹林组相比,比那甫西颗粒低剂量组大鼠血清中 IL-1β、TNF-α、IFN-γ 含

量明显升高($P<0.05$),与比那甫西颗粒高剂量组相比无显著性差异;与祖卡木颗粒组相比,比那甫西颗粒高剂量组大鼠血清中 IL-1β、TNF-α 的含量明显降低($P<0.01$),见表 3。

表 3 比那甫西颗粒对干酵母致热大鼠模型血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α、IFN-γ 含量的影响 $\bar{x}\pm s, n=7$

组别	剂量/g·kg^{-1}	IL-1β/pg·mL^{-1}	IL-6/pg·mL^{-1}	IFN-γ/pg·mL^{-1}	TNF-α/pg·mL^{-1}
正常组	—	132.58±18.22	51.25±2.62	144.07±12.35	298.09±81.41
模型组	—	332.60±57.62[a]	96.23±11.75[a]	207.35±12.18[a]	389.57±14.77[a]
阿司匹林组	0.2	174.15±36.76[c]	78.82±10.05[c]	165.15±33.38[c]	212.95±56.27[c]
祖卡木颗粒组	3.0	250.71±39.88[c]	75.10±11.62[c]	202.76±38.73	310.12±36.24[c]
比那甫西颗粒低剂量组	0.5	238.58±35.80[c]	74.03±4.13[c]	195.98±15.10	300.98±35.26[c]
比那甫西颗粒高剂量组	3.0	174.02±29.72[c]	66.89±3.89[c]	179.42±21.66[b]	233.43±44.37[c]

与正常组相比,a:$P<0.01$;与模型组相比,b:$P<0.05$,c:$P<0.01$

3 比那甫西颗粒对大鼠下丘脑中 PGE2、cAMP 含量的影响

与正常组相比,模型组大鼠下丘脑中 PGE2、cAMP 的含量明显升高($P<0.01$);与模型组比较,比那甫西颗粒低和高剂量组、阿司匹林组、祖卡木颗粒组大鼠下丘脑中 PGE2、cAMP 的含量明显降低($P<0.01$);分别与阿司匹林组和祖卡木颗粒组相比,比那甫西颗粒低、高剂量组大鼠下丘脑中 PGE2、cAMP 的含量没有明显差异,见表 4。

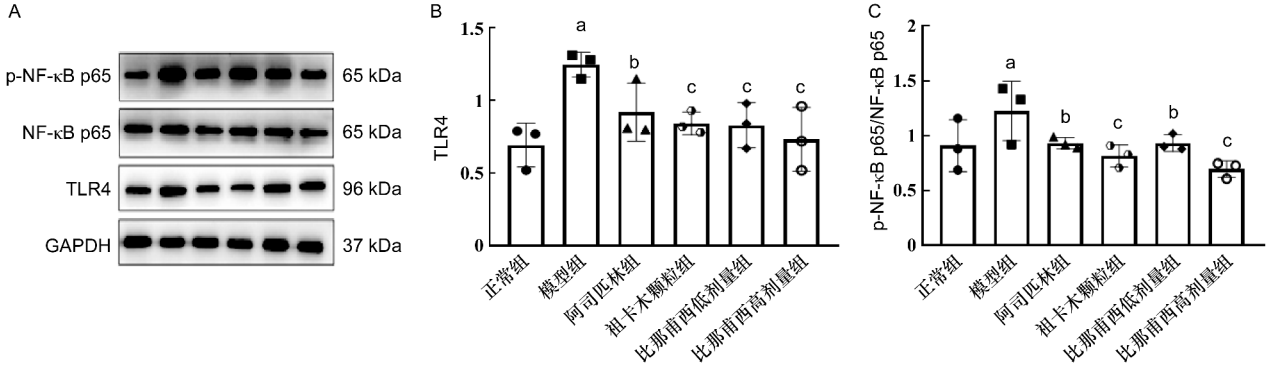
表 4 比那甫西颗粒对干酵母致热大鼠模型下丘脑中 PGE2、cAMP 水平的影响 $\bar{x}\pm s, n=7$

组别	剂量/g·kg^{-1}	PGE2/pg·mL^{-1}	cAMP/ng·mL^{-1}
正常组	—	148.42±31.10	154.08±16.00
模型组	—	233.18±49.78[a]	288.60±57.88[a]
阿司匹林组	0.2	167.49±41.28[b]	187.89±28.95[b]
祖卡木颗粒组	3.0	167.40±29.22[b]	153.93±28.50[b]
比那甫西颗粒低剂量组	0.5	155.11±17.81[b]	202.35±23.16[b]
比那甫西颗粒高剂量组	3.0	155.08±58.14[b]	170.03±14.34[b]

与正常组相比,a:$P<0.01$;与模型组相比,b:$P<0.01$

4 比那甫西颗粒对大鼠下丘脑相关蛋白表达的影响

与正常组相比,模型组大鼠下丘脑中 TLR4 和 p-NF-κB p65 的蛋白表达水平明显上调($P<0.05$);与模型组相比,比那甫西颗粒低和高剂量组、阿司匹林组、祖卡木颗粒组大鼠下丘脑中 TLR4 和 p-NF-κB p65 的蛋白表达明显下调($P<0.05$);分别与阿司匹林组和祖卡木颗粒组相比,比那甫西低、高剂量组大鼠下丘脑中 TLR4 和 p-NF-κB p65 的蛋白表达量没有明显差异,但比那甫西高剂量组蛋白表达量下调最明显,见图 1。

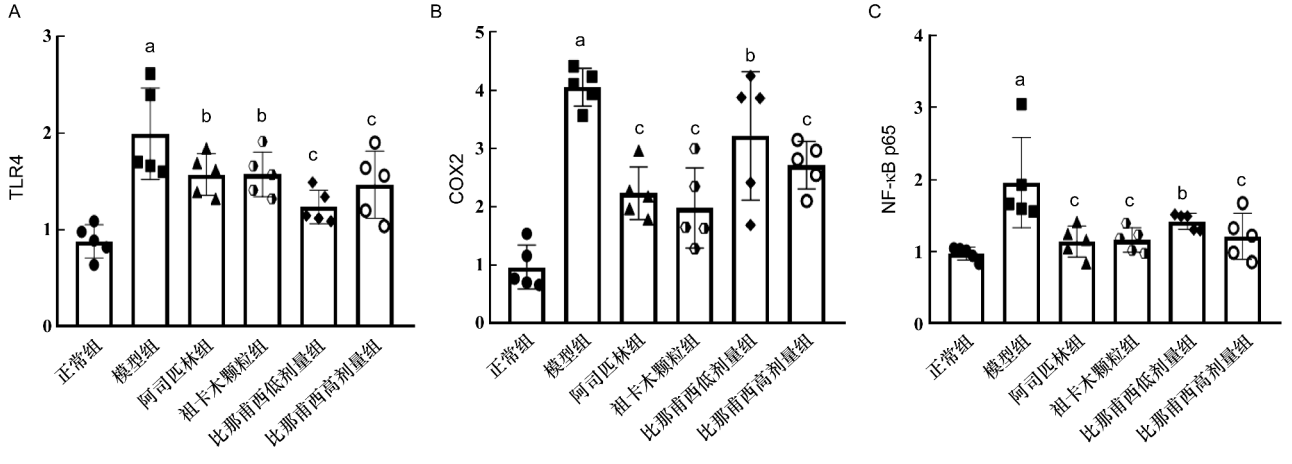


与正常组相比,a:$P<0.01$;与模型组相比,b:$P<0.05$,c:$P<0.01$

图 1 比那甫西颗粒对下丘脑中相关蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

5 比那甫西颗粒对大鼠下丘脑相关基因 mRNA 表达的影响

与正常组相比，模型组大鼠下丘脑中 TLR4、COX2、NF-κB p65 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$）。与模型组相比，比那甫西颗粒低和高剂量组、阿司匹林组、祖卡木颗粒组大鼠下丘脑中 TLR4、COX2、NF-κB p65 的 mRNA 表达水平明显下降（$P<0.05$）；与阿司匹林和祖卡木颗粒组相比，比那甫西颗粒低剂量组大鼠下丘脑中 COX2 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$）；与比那甫西颗粒高剂量组相比，阿司匹林组、祖卡木颗粒组、比那甫西颗粒低剂量组大鼠下丘脑中 TLR4、COX2、NF-κB p65 的 mRNA 表达无显著性差异，见图 2。



与正常组相比，a：$P<0.01$；与模型组相比，b：$P<0.05$，c：$P<0.01$

图 2 比那甫西颗粒对大鼠下丘脑中 TLR4、COX2、NF-κB p65 mRNA 表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）

讨　论

干酵母引发的发热反应主要是由全菌体和菌体内所含的荚膜多糖以及蛋白质诱导[7]，发热机制主要源于注射部位因局部组织损伤或溃烂所触发的显著炎症反应[8]，其是长程热病证模型的代表造模药[9]。干酵母诱导法所建立的大鼠发热模型具有稳定、持久的特点[10]。干酵母作用于生物体后，可促进体内的内生致热源细胞产生内生致热源，内生致热源作用于体温正性调节介质 PGE2、cAMP 等，改变体温调定点并引起发热[11-12]。

本研究选用阿司匹林和祖卡木颗粒作为阳性药，非甾体抗炎药阿司匹林主要通过对 COX 同工酶的竞争性抑制，阻断花生四烯酸代谢途径，显著减少 PGE2 的合成，从而促使体温调定点恢复正常[13]。祖卡木颗粒通过槲皮素、山柰酚、木犀草素等多种活性成分共同作用，主要通过调节免疫系统功能、抑制炎症介质的产生与释放、抑制 NF-κB/MAPK 炎症信号通路等多种机制协同发挥解热效果[14-16]。祖卡木颗粒解热相关的核心成分和核心靶点及炎症相关信号通路与比那甫西颗粒大致相似，为了考察比那甫西颗粒与同类上市药祖卡木颗粒的药效学等效性差异，选择祖卡木颗粒作为阳性药。

研究表明，TLR4 是一种模式识别受体，能够识别病原体相关分子模式，激活下游的 MAPKs 和 NF-κB 信号通路，进而促进 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8 等炎症因子的产生，这些因子通过正反馈机制加剧炎症反应[17-18]。MAPKs 主要包括 ERK、p38、JNK 这 3 条信号通路，过度活化的 MAPKs 信号通路可促进 TNF-α、IL-6、COX-2 等释放。研究证实，TLR4 可非特异性识别并激活 MAPK，活化的 MAPK 促使下游 ERK、p38、JNK 信号通路活化，通过一系列信号转导，促进各种炎性因子产生，加速炎症反应[19-20]。NF-κB 是调节免疫和炎症相关基因表达的转录因子[21-25]，能启动致炎性炎症细胞因子和趋化因子的产生（如 TNF-α、IL-8 和白三烯等），最终引起局部剧烈的炎症反应，调控 NF-κB 信号通路以及下游炎症因子是发挥解热作用的关键[26]。

本研究发现，干酵母诱导大鼠发热后，6 h 后大鼠肛温显著升高，8 h 时模型组大鼠肛温最高，而比那甫西颗粒低、高剂量组对干酵母诱导的发热模型有显著解热作用。结果显示，给药组大鼠血清和下

丘脑中炎性介质和 PGE2、cAMP 的表达水平明显降低，下丘脑组织中 TLR4、p-NF-κB p65 蛋白表达水平及 TLR4、COX2、NF-κB p65 相关基因的 mRNA 表达明显下调。研究结果表明，比那甫西颗粒与阳性药祖卡木颗粒在干酵母致热大鼠模型中没有明显的药效学等效性差异。在机制研究方面，比那甫西颗粒低、高剂量组与祖卡木颗粒组对炎症因子、体温调节介质、相关蛋白和相关基因的 mRNA 表达水平没有明显差异，但总的来说，比那甫西颗粒比祖卡木颗粒的解热作用更好。

综上所述，比那甫西颗粒对干酵母致热大鼠具有一定的解热作用，其作用机制可能是通过抑制 TLR4、COX2、NF-κB p65 的 mRNA 表达，调控 TLR4/NF-κB 信号通路，抑制致热炎性因子的产生，对干酵母诱导的致热大鼠发挥解热作用。本研究因样本量不足，在机制研究方面探讨不够深入，后期研究将进一步对比那甫西颗粒解热作用机制进行深入探讨。

[参 考 文 献]

[1] 李雪苓，韩宁林，徐桂琴，等. 重连口服液对内毒素致热新西兰兔解热作用及对血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达水平的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2014，33(5)：63－65.

[2] SONG RH，KIM J，YU D，*et al*. Kinetics of IL-6 and TNF-α changes in a canine model of sepsis induced by endotoxin[J]. *Vet Immunol Immunopathol*，2012，146(2)：143－149.

[3] 蔡晓翠，丁曼，李俊，等. 比那甫西颗粒的指纹图谱及含量测定方法研究[J]. 医药导报，2022，41(8)：1181－1187.

[4] 王雪，史玉柱，司丽君，等. 天山堇菜总黄酮抗菌、抗炎、解热、镇咳作用研究[J]. 中国医药导报，2019，16(29)：21－24.

[5] 鲁亚奇，罗寒燕，王丽霞，等. 甘草炒制过程中主要成分的含量变化及转化规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(10)：100－106.

[6] 刘嘉，赵庆年，曾庆琪. 玫瑰花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品，2019，21(4)：328－332.

[7] 叶红，朱丽娜，冯甲棣，等. 丁香酚对酵母菌发热大鼠血浆及脑脊液中精氨酸加压素含量的影响[J]. 中国医科大学学报，2006，35(3)：260－261，264.

[8] 李欣芮，宋惠欣. 发热模型的研究进展[J]. 云南中医中药杂志，2015，36(4)：77－79.

[9] 黄志桓，柳长凤，刘树民，等. 基于代谢组学技术的 2,4-二硝基苯酚和干酵母致热病证候模型的对比研究[J]. 中药药理与临床，2010，26(3)：61－65.

[10] 安祥，高静飞，孙洁雨，等. 柴芩清宁胶囊与感冒灵胶囊对 LPS 及干酵母大鼠发热模型的解热作用研究[J]. 中药药理与临床，2017，33(5)：157－162.

[11] 吴晓莹，王楼菲，李先恩. 羚羊角粉对酵母致热大鼠的解热作用研究[J]. 中医药导报，2019，25(12)：48－50.

[12] 娄东晓，严冬，郭敏，等. 毛萼香茶菜醇提物对干酵母致热大鼠解热机制研究[J]. 中国药科大学学报，2019，50(1)：87－92.

[13] 罗洋，朱兰平，雷月，等. 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展[J]. 世界华人消化杂志，2021，29(20)：1191－1200.

[14] 侯帅红，韩林涛，周祯祥，等. 祖卡木颗粒通过抑制急性肺损伤大鼠 MAPK 信号通路抗炎作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2021，27(12)：1896－1900.

[15] 吉米丽汗·司马依，买买提明·努尔买买提，季志红，等. 祖卡木颗粒活性成分作用机制的网络药理学研究[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(11)：154－158，223.

[16] 侯帅红. 维药祖卡木颗粒镇痛抗炎药效及作用机制研究[D]. 武汉：湖北中医药大学，2020.

[17] ZHOU MX，XU WM，WANG JZ，*et al*. Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF-κB pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury[J]. *EBioMedicine*，2018，35：345－360.

[18] BEHL T，UPADHYAY T，SINGH S，*et al*. Polyphenols targeting MAPK mediated oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Molecules*，2021，26(21)：6570.

[19] 梁霄，李娅兰，张筠昊，等. 基于 TLR2/p38 MAPK/NF-κB 信号通路探讨独活寄生汤对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(11)：43－52.

[20] 曹云祥. 基于 miRNA-21/TLR4/MAPK/NF-κB 信号通路探讨新风胶囊改善 RA 心功能的机制研究[D]. 南京：南京中医药大学，2018.

[21] 牟肖莉，王波，赵娟，等. 基于核因子 NF-E2 相关因子/血红素氧合酶-1 信号通路研究丁苯酞对糖尿病脑小血管病大鼠的作用机制[J]. 中国新药杂志，2023，32(14)：1467－1471.

[22] 庄文斌，陈吉生，马建春，等. 基于网络药理学的五味消毒饮治疗痛风性关节炎的作用机制研究[J]. 今日药学，2022，32(2)：112－116.

[23] 张鹏伟，郭华，董博，等. 蠲痹胶囊治疗大鼠膝骨性关节炎的作用机制研究[J]. 世界中医药，2025，20(14)：2448－2457，2467.

[24] 郑雪晴，张力，张晓彤. 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂曲拉西利抗肿瘤作用机制及临床研究进展[J]. 中国新药杂志，2023，32(23)：2329－2338.

[25] 谢谊，达瓦桑珠，沈冰冰. 基于 UHPLC-Q-Exactive-MS/MS 结合网络药理学的藏药堆孜阿龙散抗类风湿关节炎的作用机制研究[J]. 中国现代应用药学，2024，41(16)：2237－2248.

[26] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*，2009，1(6)：a001651.

编辑：姚佳敏/接受日期：2025－07－24