

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.

Zhang YQ, Jiao Y, Yu TY, et al. Preliminary study of the characteristics of body temperature changes in two rabbit fever models [J].

Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 16-21.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.003

两种兔发热模型体温变化特点初探

张英琦¹, 焦 谊¹, 于天源^{1*}, 刘志凤¹, 刘 迪^{1,2}, 王厚融¹, 徐亚静¹, 官 乾¹

(1.北京中医药大学针灸推拿学院,北京 100029;2.北京中医药大学东方医院,北京 100078)

【摘要】 目的 研究比较不同浓度干酵母、脂多糖注射诱导兔发热模型的体温变化特点,为基础实验提供参考。**方法** 将30只2月龄新西兰雄兔随机分为5组,分别为正常组、20%干酵母组、10%干酵母组、0.5 μg/mL脂多糖组、0.2 μg/mL脂多糖组,每组各6只。干酵母组于造模前及造模后每1 h监测肛温至26 h、脂多糖组于造模前及造模后每20 min监测肛温至造模后6 h,记录体温与其他症状、体征的变化特点,绘制平均体温曲线,计算各时间点体温变化,比较各组体温变化趋势。**结果** 皮下注射干酵母悬浊液,注射后2 h内体温下降,低于基础体温。2~4 h体温开始上升,6~8 h达峰值,高温可持续至少20 h,且随注射浓度的增加,升温值增大,峰值出现的时间延后。耳缘静脉注射脂多糖,40 min开始发热,体温曲线为双相热或三相热,致热后60~80 min达体温曲线第一峰,发热可持续至致热后240~300 min,且升温值与脂多糖注射剂量无明显关系,随注射剂量增大发热时程增长。**结论** 干酵母和脂多糖是诱导兔发热的可靠模型,干酵母模型为长时、高热发热模型,脂多糖模型发热时程较短。应根据实验需要选择合适的致热模型。

【关键词】 发热;动物模型;兔;体温

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0016-06

Preliminary study of the characteristics of body temperature changes in two rabbit fever models

ZHANG Yingqi¹, JIAO Yi¹, YU Tianyuan^{1*}, LIU Zhifeng¹, LIU Di^{1,2}, WANG Hourong¹, XU Yajing¹, GUAN Qian¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China.

2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078)

【Abstract】 Objective To provide a reference for basic experiments by studying and comparing the characteristics of body temperature changes in rabbit fever models induced by injection of various concentrations of dry yeast and lipopolysaccharide. **Methods** Thirty 2-month-old male New Zealand rabbits were randomly divided into five groups: a normal group, two groups injected with 10% or 20% dry yeast suspension, and two groups injected with 0.2 or 0.5 μg/mL lipopolysaccharide solution with six rabbits in each group. The anal temperature of dry yeast groups was monitored every hour for 26 h before and after modeling, and that of lipopolysaccharide groups was monitored every 20 min for 6 h before and after modeling. The changes in body temperature and other symptoms were recorded, an average body temperature curve was drawn, changes in body temperature at each time point were calculated, and the trends of the body temperature change in each group were compared. **Results** Two hours after the dry yeast suspension was injected subcutaneously, body

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81873392);北京市自然科学基金(7192113)。

【作者简介】 张英琦(1995—),女,在读硕士研究生,研究方向:小儿推拿退热机制。E-mail:zhangyingqi0305@163.com

【通信作者】 于天源(1965—),男,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:推拿治疗周围神经损伤的机理、小儿推拿退热机制。

E-mail:yutianyuan@sina.com

temperature decreased to lower than the basal body temperature. However, body temperature began to rise in 2~4 h, reached its peak in 6~8 h, then leveled off for at least 20 h. With the increase in concentration, the temperature rise was increased and the peak occurred later. Lipopolysaccharide was injected intravenously at the ear margin and fever began in 40 min. The body temperature curve showed biphasic or triphasic heat and reached the first peak in 60~80 min and then leveled off for 240~300 min. The temperature rise had no obvious relationship with the injection dose of lipopolysaccharide, but the fever duration was increased with the increase in dose. **Conclusions** Dry yeast and lipopolysaccharide are reliable agents to induce fever in rabbits. The dry yeast model is a long-term high fever model, while the lipopolysaccharide model has a short fever time. The appropriate model to induce fever should be selected in accordance with the experimental requirements.

【Keywords】 fever; animal model; rabbit; body temperature

发热是多种疾病常见的共有临床表现^[1], 大多发热性疾病患者的体温变化往往反映病情变化和病变的特点。近年来各种发热模型的建立为研究解热药物、发热退热机理的研究提供了重要的依据。兔温度恒定, 对致热物质反应敏感, 发热曲线典型, 常用于发热的实验研究^[2]。干酵母 (dry yeast) 和脂多糖 (lipopolysaccharid, LPS) 致热模型是目前常用的实验用发热模型。不同文献报道中发热模型的选择、使用剂量、体温变化等不同, 通过参考文献常难以决定进行实验或预实验的选择。为深入研究常用的兔发热模型的体温变化特点, 本实验对新西兰幼兔, 干酵母和脂多糖模型的发热过程和特点进行研究。

1 材料和方法

1.1 实验动物

2 月龄清洁级新西兰雄兔 30 只, 体重 (2 ± 0.5) kg, 体温 (39 ± 0.5) °C, 购于北京隆安实验动物养殖中心 [SCXK (京) 2019-0006]。饲养于北京中医药大学实验动物中心 [SYXK (京) 2020-0033], 单笼饲养, 饲料由北京中医药大学实验动物中心提供。本实验经过北京中医药大学 IACUC 的批准 (BUCM-4-2020083102-3013), 并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

脂多糖 (Sigma 公司, 型号 055: B5 L2880-25 mg); 高活性干酵母 (安琪酵母股份有限公司); 生理盐水 (石家庄四药有限公司); 信息化生物信号采集与处理系统 (成都泰盟科技有限公司 BL-420N); 温度探头 (成都泰盟科技有限公司 CW100); 电子天平 (美国双杰 (兄弟) 集团有限公司 TCA 6 kg/1 g)

1.3 实验方法

1.3.1 干酵母混悬液的配制

精密称取干酵母 20 g、10 g, 逐渐加入常温生理

盐水研磨为均匀的悬浆, 最后定容为 100 mL (20%、10%), 此溶液需在临用前配置。

1.3.2 脂多糖溶液的配制

精密称取脂多糖 1 mg, 加 50 mL 常温生理盐水, 充分振荡溶解, 使其浓度为 20 µg/mL, 作为对照品贮备液。再取适量原液稀释至 0.5 µg/mL、0.2 µg/mL, 置于 4°C 冰箱中保存备用。

1.3.3 动物适应性饲养

兔购入后置于室温 20°C ~ 25°C, 相对湿度为 40% ~ 60% 的饲养室内, 饲养 3 d 后用于实验。实验室的温度控制在 (25 ± 1) °C, 相对湿度为 40% ~ 60%。兔全部采取颈部固定, 于实验前 3 d, 每日定时固定, 使其提前适应实验室环境及实验操作。

1.3.4 动物基础体温测定

在固定至兔体温稳定时, 将 BL-420 温度探头蘸取少许石蜡油, 插入肛门内 5 cm 左右 (在离探头 5 cm 处用黑色记号笔标记, 确保每次插入深度一致) 待稳定后记录。测量兔的体温 3 次, 取其平均值作为正常基础体温。实验当日待体温稳定后, 测量兔的体温 3 次, 4 d 体温平均值作为基础体温, 选取基础体温在 38.5°C ~ 39.5°C、波动在 0.5°C 以内者纳入实验。

1.3.5 分组

筛选合格的 30 只新西兰雄兔, 按基础体温, 采用随机数字表法随机分为 5 组。正常组、20% 干酵母组、10% 干酵母组、0.5 µg/kg 脂多糖组、0.2 µg/kg 脂多糖组, 每组各 6 只。

1.3.6 模型的建立

脂多糖 (LPS) 组: 耳缘静脉注射 0.5 µg/mL、0.2 µg/mL 的 LPS 溶液 1 mL/kg。干酵母组: 背部皮下注射 20%、10% 干酵母混悬液 5 mL/kg。

1.3.7 体温监测

20% 干酵母组、10% 干酵母组于注射后每 1 h 测量体温一次至造模后 9 h, 24 h、25 h、26 h 再各监测

一次体温。0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 脂多糖组、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 脂多糖组于注射后每 20 min 测量体温一次至体温恢复正常或 6 h。计算各模型各时间点平均体温值,绘制平均体温反应曲线;计算每组各时间点升温值 ΔT (ΔT =各时间点监测体温-基础体温);比较不同模型的发热过程和特点及体征变化。

1.4 统计学方法

实验中得到的数据使用 SPSS 统计软件进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析,所有数据使用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 各模型体征变化

干酵母组注射部位在颈后约平 2 胸椎处,此处皮肤松弛,便于皮下注射,注射后局部出现硬结、肿胀。注射时可见动物明显的烦躁现象,如强烈挣扎。体温降低阶段,精神不佳。见表 1,随体温升高,精神逐渐萎靡,心率加快,呼吸明显加快、变浅,可闻及粗大喘息声,头面、耳廓明显发烫,耳部血管充盈,大便质稀,20%干酵母组可见夹杂白色黏液分泌物,10%干酵母组偶可见肛门少量白色粘液分泌物。0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 组,注射后出现精神不振,随体温的升高,出现呼吸、心率加快、粗大喘息声、流白色浊涕、大便不成形等症状。0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 发热过程中腹泻症状较轻,偶可见少量清稀白涕。各组动物随着体温逐渐恢复正常,精神状态渐好,呼吸、心率正常,饮水增加,无二次发热现象。

2.2 不同浓度干酵母发热模型体温变化

于 2 个实验组兔子背部同一位置皮下分别注射 20%、10%干酵母悬浊液,记录每只、各时间点体温值,将同一时间点各个样本取平均值作平均体温反应曲线,如图 1 所示。皮下注射干酵母后,体温先下降,20%、10%干酵母组最大降温均出现在注射后 1 h,后体温逐渐上升,约 2 h 升温至基础体温。2~4 h 开始大幅升温,4 h 后升势稍减弱,直至上升至最高峰,微下降后可维持高温至 26 h。通过对干酵母各时间点升温值分析,如表 2 所示,20%干酵母组最大升温值出现在注射后 8 h,10%干酵母组最大升温值出现在注射后 6 h,且 20%组最大升温值明显高于 10%干酵母组。直至注射后 26 h,20%干酵母组仍维持在约 2 $^{\circ}\text{C}$ 升温值,10%干酵母组维持在约 1 $^{\circ}\text{C}$ 升温值。

2.3 不同剂量 LPS 发热模型体温变化

在 2 个实验组兔子耳缘静脉分别注射 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS,记录造模过程中每只兔每 20 min 体温值,将同一时间点各个样本取平均值,做体温反应曲线,如图 2 所示;对每 20 min 各组升温值比较,如表 3 所示。发热可持续约 300 min。耳缘静脉注射 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 呈明显三相热曲线,最高温出现在体温曲线第二峰,注射后 180 min。耳缘静脉注射 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 呈双相热曲线,最高温出现在体温曲线第一峰,注射后 80 min。以体温较基础体温上升 0.6 $^{\circ}\text{C}$ 以上判定为发热^[3],0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组发热可持续约 300 min,0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组可持续约 240 min。

表 1 发热状态下各模型体征变化

Table 1 Changes of physical signs of each model under fever state

组别 Groups	剂量 Dose	心率 Heart rate	喘息声 Gasp	流涕 Snot	大便 Faeces
20%干酵母 20% dry yeast	5 mL/kg	明显加快 Significantly accelerated	粗大 Loud	未见 None seen	质稀,伴白色黏液 Thin, with white mucus
10%干酵母 10% dry yeast	5 mL/kg	加快 Accelerated	明显 Strong	未见 None seen	质稀,偶见白色黏液 Dilute, occasionally with white mucus
脂多糖 LPS	0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	加快 Accelerated	粗大 Loud	白色浊涕 Turbid white snot	质稍稀 Slightly dilute
脂多糖 LPS	0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$	加快 Accelerated	微弱 Weak	偶见清稀白涕 Clear dilute white	质稍稀 Slightly dilute

表 2 不同浓度兔干酵母模型各时间点升温值比较

Table 2 Comparison of temperature rise values of rabbit dry yeast models with different concentrations at each time point

组别 Groups	基础体温($^{\circ}\text{C}$) Basal body temperature	体温变化值 ΔT ($^{\circ}\text{C}$) Temperature change value ΔT								
		4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h	24 h	25 h	26 h
20%	39.10 $\pm$ 0.13	1.06 $\pm$ 0.50	1.24 $\pm$ 0.46	1.68 $\pm$ 0.53	1.88 $\pm$ 0.21	2.24 $\pm$ 0.29	1.91 $\pm$ 0.36	1.80 $\pm$ 0.49	1.95 $\pm$ 0.45	1.95 $\pm$ 0.38
10%	39.31 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.59	1.38 $\pm$ 0.58	1.74 $\pm$ 0.45	1.54 $\pm$ 0.14	1.49 $\pm$ 0.49	1.22 $\pm$ 0.50	1.12 $\pm$ 0.56	1.10 $\pm$ 0.55	0.98 $\pm$ 0.70

表 3 LPS 不同注射剂量升温值比较

Table 3 Comparison of temperature rise values in rabbit LPS model with different doses

监测时间 Detection time	体温变化值 $\Delta T(^{\circ}\text{C})$ Temperature change value ΔT	
	0.5 $\mu\text{g/kg}$ LPS	0.2 $\mu\text{g/kg}$ LPS
0 min	39.35 $\pm$ 0.13	39.21 $\pm$ 0.28
20 min	0.60 $\pm$ 0.48	0.33 $\pm$ 0.23
40 min	0.79 $\pm$ 0.50	0.72 $\pm$ 0.19
60 min	1.04 $\pm$ 0.52	0.53 $\pm$ 0.43
80 min	0.74 $\pm$ 0.31	1.07 $\pm$ 0.27
100 min	0.86 $\pm$ 0.55	0.91 $\pm$ 0.27
120 min	1.12 $\pm$ 0.39	0.96 $\pm$ 0.34
140 min	1.26 $\pm$ 0.68	0.29 $\pm$ 0.81
160 min	1.26 $\pm$ 0.29	0.44 $\pm$ 0.70
180 min	1.43 $\pm$ 0.43	0.22 $\pm$ 0.48
200 min	1.20 $\pm$ 0.42	0.75 $\pm$ 0.52
220 min	1.11 $\pm$ 0.49	0.72 $\pm$ 0.46
240 min	1.04 $\pm$ 0.52	0.51 $\pm$ 0.32
260 min	0.79 $\pm$ 0.39	0.18 $\pm$ 0.39
280 min	0.56 $\pm$ 0.37	-0.12 $\pm$ 0.41
300 min	1.12 $\pm$ 0.39	0.56 $\pm$ 0.34
320 min	0.44 $\pm$ 0.69	0.21 $\pm$ 0.39

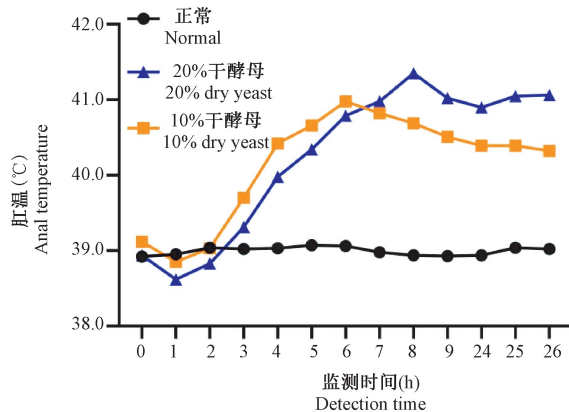


图 1 兔干酵母致热模型平均体温曲线

Figure 1 Mean body temperature curve of rabbit dry yeast fever model

2.4 各模型发热过程特点

如表 4 所示,干酵母模型在注射后会出现体温下降,注射 LPS 组无此现象。不同浓度干酵母所引起的最大降温值无明显差异。从发热潜伏期看,干酵母组发热过程缓慢,需要约 4 h,且发热潜伏期与浓度无明显关系。高浓度较低浓度发热潜伏期更短。LPS 组是快速发热模型,低剂量组较高剂量组发热潜伏期稍短。最大变化值(最高温与最低温差值),干酵母组变化较大,达 2 $^{\circ}\text{C}$ 以上,且变化值随浓度增大而升高。LPS 组变化值低于干酵母组,且变化值与剂量无明显关系。干酵母组出现峰值的时间较晚,在造模注射后 6~8 h, LPS 组在 2~3 h。发热时程较长的是干酵母模型, LPS 模型能维持 3~5 h,且剂量越大,发热时程越长。

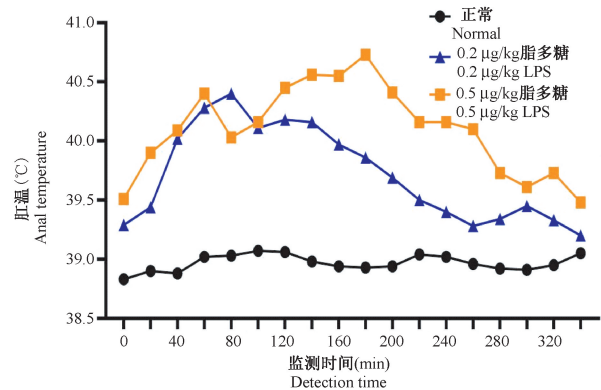


图 2 兔 LPS 致热模型平均体温曲线

Figure 2 Mean body temperature curve of rabbit LPS-induced fever model

表 4 兔发热模型体温变化趋势

Table 4 Change trend of body temperature in rabbit fever model

组别 Groups	剂量 Dose	最大降温值($^{\circ}\text{C}$) Maximum cooling value	发热潜伏期 Fever latency	最大变化值($^{\circ}\text{C}$) Maximum change value	出现峰值时间 Peak time	发热时程 Fever time-histories
20% 干酵母 20% dry yeast	5 mL/kg	0.56 $\pm$ 0.22	3.83 $\pm$ 0.75 h	2.88 $\pm$ 0.28 [#]	8.2 $\pm$ 0.84 h [#]	>20 h
10% 干酵母 10% dry yeast	5 mL/kg	0.56 $\pm$ 0.26	4.00 $\pm$ 1.26 h	2.00 $\pm$ 0.52	6.33 $\pm$ 1.21 h	>20 h
脂多糖 LPS	0.5 $\mu\text{g/kg}$	—	36.67 $\pm$ 19.66 min	1.62 $\pm$ 0.24	160.00 $\pm$ 53.67 min	246.67 $\pm$ 41.31 min [*]
脂多糖 LPS	0.2 $\mu\text{g/kg}$	—	36.67 $\pm$ 8.16 min	1.41 $\pm$ 0.20	126.67 $\pm$ 73.40 min	190.00 $\pm$ 41.47 min

注:与 10% 干酵母组比较, [#] $P<0.05$;与 0.2 $\mu\text{g/kg}$ LPS 组比较, ^{*} $P<0.05$ 。

Note. Compared to 10% dry yeast group, [#] $P<0.05$. Compared to 0.2 $\mu\text{g/kg}$ LPS group, ^{*} $P<0.05$.

3 讨论

干酵母发热是由全菌体及菌体内所含的荚膜多糖和蛋白质所致的^[4],是注射部位的局部溃烂引发的剧烈炎症反应^[5],是长程热病证候模型的代表试剂^[6]。实验结果显示:干酵母模型会使动物出现短时间降温,与文献记载一致。王菊英等^[7]研究证实通过体外 34℃ 短时间孵育,可使酵母菌迅速活化,减少皮下注射对动物的刺激,克服大鼠体温下降的现象。实验时可参考此法,或治疗、干预时间选择在体温下降期结束之后。降温结束后体温迅速升高,并能长时间维持在高温状态,注射 26 h 后仍能观察到注射局部有明显的炎症症状。两组体温变化趋势基本一致,降温幅度与干酵母浓度无明显关系,升温幅度与注射的干酵母浓度呈正相关,升温作用持久稳定,适用于作用缓慢而持久的清热药的解热作用观察。王筠默^[8]认为研究解热药需要较长时间高热模型时,采用较高浓度(7%)酵母较低浓度(4%)更为理想,有热度高、持续时间较长等优点,与本实验结果相同。在实验应用中,动物全身表现与临床伴内脏或皮肤有明显炎症的里热证类似^[9],可应用于药效较为显著的、对应中医里热证的解热药物研究,可根据模拟发热程度、药物作用强弱选用合适的干酵母浓度,故实验研究如药物对不同发热程度的影响宜选用此模型。

脂多糖为革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,通过内毒素作用于免疫细胞产生内源性致热原,通过中枢介质作用于体温调节中枢引起发热^[10]。研究结果显示:随 LPS 注射剂量的增加,兔发热反应逐渐增强,发热持续时间延长。发热峰形也有变化,0.5 μg/kg 呈明显三相热,0.2 μg/kg 发热曲线虽有三个峰,但第三峰是体温正常范围内的波动,故归其为双相热。本研究发热曲线趋势与文献报道基本一致:LPS 发热模型呈现多相热,有 2~3 个高峰。浓度加大,发热峰值出现的时间出现延迟,发热的时间延长^[11]。杨果杰等^[12]经兔静脉注射 0.2 μg/kg LPS 出现典型的双峰发热反应,第二峰高于第一峰值。但本研究结果 0.2 μg/kg 组体温第一峰高于第二峰,初步判断是由动物品系和实验室环境因素所致,具体原因需进一步实验研究。卢芳等^[13]验证

脂多糖造模方法不具有明显的量效关系,随着剂量的加大,体温升高幅度没有增加,本研究结果与此一致。LPS 诱导的发热表现为双相热或三相热,并伴有精神萎靡和轻微腹泻等症状,与临床感染性炎症所致发热相似^[14],可用于筛选解热药物并探讨炎性发热机制。实验过程中偶尔出现不明原因死亡、不同组不同程度的腹泻、出血、皮下瘀斑等表现。预先注射小剂量后,机体能够抵抗大剂量 LPS 的毒性作用。与首次接触相比,再次受 LPS 攻击后死亡率、体温与代谢的变化等毒性反应的程度均显著降低。于征森等^[15]建议温病卫气分模型宜用单次静脉注射法,营血分或气血两燔证模型用间隔 24 h 的两次 LPS 注射法,长期发热的温病模型如留恋气分证或肝肾阴伤证可用多次注射法,内闭外脱证模型使用大剂量 LPS 注射。LPS 模型亦用于急性肺损伤^[16]、肝损伤^[17]、脓毒症^[18]等研究,大剂量注射易导致内脏损伤、休克甚至死亡。且剂量与致热力并非正比关系,应在达到模型目的的基础上尽量减少损害。实验时可以考虑多次注射减轻 LPS 毒性反应的影响。以上同种发热模型组间比较看出,同种致热原致热,出现发热的潜伏期与剂量无明显关系,但致热原的浓度越高,出现峰值的时间越迟,发热的时程越长。在实验研究中,选择发热模型应综合考虑干预手段和模型的特点。对于疗效和作用特点不明确的药物,建议选用致热时程长,发热稳定的干酵母模型,以确保能检测药物解热作用的全过程。

实验过程中发现,实验前的适应性固定和测温可减小实验中动物应激状态下情绪大幅波动对体温、呼吸的影响,减少意外死亡率。实验室内的温度和湿度也是影响动物模型体温的重要因素。杨果杰等^[12]建议动物在购入后应在室温 25℃,湿度 40%~60%的实验室内适应性固定 3 d,兔以颈部固定方法为宜。不同品种动物反应性不同。如鼠类对 LPS 天然抵抗,而兔、羊等动物则敏感。影响致热原敏感性的因素还包括:动物品系、年龄、麻醉差异等。因此进行合理的预实验,摸索实验条件对于建立稳定的模型十分重要。

参考文献:

- [1] Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever' -- a

- review [J]. J Infect Public Health, 2011, 4(3): 108-124.
- [2] 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.
- [3] 徐剑钦, 潘永明, 陈诚, 等. 细菌内毒素致 WHBE 兔致热敏感性的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(11): 13-17.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 王菊英, 马剑峰, 孙茹, 等. 面包干酵母致热病理模型的改良研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2001, 22(1): 27-28.
- [8] 王筠默. 解热药研究中动物发热模型的比较——介绍家兔酵母发热法 [J]. 中草药通讯, 1978, 8: 35-49.
- [9] 孙文鹏, 陈财德, 贾慧文, 等. 复制临床发热症状动物模型的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(10): 1755-1757.
- [10] 夏鸿, 丁文文. 四氢嘧啶类新衍生物(XD-7006)对脂多糖所致大鼠发热的解热作用 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 637-640.
- [11] 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.
- [12] 杨果杰, 陈秀莲, 邵萍, 等. 内毒素法兔发热动物模型及其标准化的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2001, 4: 57-60.
- [13] 卢芳, 董培良, 陈平平, 等. 三种热病证候模型最佳造模方法的探索与评价 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(2): 114-116.
- [14] 唐晓峰, 薛漫清, 王晖. 大鼠发热模型及发热机制的研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2009, 25(3): 327-331.
- [15] 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.
- [16] 周垂杨, 杨明, 高仁贤. 苯甲酰芍药苷对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤保护作用及分子机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(9): 698-702, 708, 687.
- [17] 杨广越, 陶乐, 沈东晓, 等. 下瘀血汤调控中性粒细胞浸润抑制脂多糖诱导肝损伤机制 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(10): 87-92.
- [18] 章国军, 李健. 宣肺调肠方对脓毒症大鼠肠道损伤的修复作用及机制研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(3): 527-532.

[收稿日期]2020-12-04