

金科旭, 冯慧勇, 阿力米热·阿布都外力, 等. 脂多糖诱导雏鸡发热及肺炎模型建立 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (2): 110-115.

JIN K X, FENG H Y, ALMIRA A, et al. Establishment of a model of fever and pneumonia induced by LPS in chickens [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (2): 110-115.

脂多糖诱导雏鸡发热及肺炎模型建立

金科旭, 冯慧勇, 阿力米热·阿布都外力, 海婷玉, 束佳敏, 王天琪, 戴小华*

(新疆农业大学动物医学学院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 旨在比较不同浓度的脂多糖 (LPS) 诱导雏鸡发热及肺炎模型建立的效果, 明确最佳建模浓度, 为一些天然有机产物的解热抗炎研究提供建模数据。选用 20 只 21 日龄健康的三黄鸡雏鸡, 随机分为空白组, 2.5 mg/kg、5.0 mg/kg 和 10.0 mg/kg LPS 剂量组。观察 LPS 诱导后各组雏鸡临床症状并统计 LPS 注射后 24 h 内死亡率; 记录 LPS 诱导前和诱导后 1、2、3、4、6、8、12、24 h 体温变化; 24 h 后采集肺组织, 检测肺湿干比, HE 染色检测组织病理变化; ELISA 检测肺组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、环氧合酶-2 (COX-2) 以及血清中细胞因子 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、COX-2、前列腺素 E2 (PGE2)、IL-10 含量和活性的变化; 荧光定量 PCR 检测肺组织中 TNF- α mRNA 表达水平。结果显示: LPS 诱导后出现明显的炎症临床症状且伴有发热现象; 当 LPS 剂量为 10.0 mg/kg 时, 雏鸡死亡率高于 50%; 随着 LPS 浓度的增加, 与空白组相比, 肺组织的病理变化逐渐加重; LPS 各剂量组肺脏湿干比值、肺组织中炎症因子 TNF- α 的含量和 mRNA 表达水平以及 COX-2 活性均出现极显著升高 ($P < 0.01$), 当 LPS 剂量为 5.0 mg/kg 时炎症因子 TNF- α 的含量和 COX-2 活性较 2.5 mg/kg LPS 剂量组有着极显著升高 ($P < 0.01$); 血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2、PGE2 含量均有显著升高 ($P < 0.05$), 抗炎因子 IL-10 含量显著降低 ($P < 0.05$), 当 LPS 浓度为 5.0 mg/kg 时, 与 2.5 mg/kg LPS 剂量组相比, 炎症因子 IL-1 β 含量显著升高 ($P < 0.05$), 抗炎因子 IL-10 含量显著降低 ($P < 0.05$)。研究表明, 当考察药物对于长期发热或急性重度肺部炎症的药效作用时, 可采用 LPS 5.0 mg/kg 建立肺炎或发热模型; 当仅检测药物抗炎或解热作用时, 可采用 LPS 2.5 mg/kg 建立肺炎或发热模型。

关键词: 脂多糖; 炎症因子; 发热; 鸡

中图分类号: S831.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2024)02-0110-06

Establishment of a model of fever and pneumonia induced by LPS in chickens

JIN Kexu, FENG Huiyong, ALMIRA Abduwali, HAI Tingyu, SHU Jiamin, WANG Tianqi, DAI Xiaohua*

(College of Veterinary Medicine, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830000, China)

Abstract: This study was to compare the effects of different concentrations of LPS on the establishment of chick models of fever and pneumonia, and to investigate the optimal modeling concentrations, in order to provide modeling data for antipyretic and anti-inflammatory experiments with some natural organic products. Twenty healthy 21-day-old Sanhuang chickens were obtained and randomly divided into the control group, the 2.5 mg/kg LPS group, the 5.0 mg/kg LPS group and the 10.0 mg/kg LPS group. The clinical status of the chicks in each group after LPS induction was observed and their mortality rate within 24 hours after LPS injection was measured. At 24 h after LPS injection, the cloacal temperature of each chicken was measured using a thermometer. Then chickens were sacrificed by cervical dislocation, and their lung tissues were collected for examining histopathological changes and wet/dry ratio of the lung. ELISA kits were used to detect the levels and activities of TNF- α and COX-2 in the lung tissues and TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2, PGE2 and IL-10 in the serum. The expression of TNF- α mRNA in the lung tissues was detected by RT-PCR. The results were as follows: After LPS induction, there were obvious clinical symptoms of inflammation accompanied by fever. When the LPS dose was 10.0 mg/kg, the mortality rate of the chickens was higher than 50%. With the increase in LPS concentration, the pathological changes of the lung tissues were gradually aggravated, compared with those of the control group. The lung W/D ratio, the content and mRNA expression of TNF- α and the activity of COX-2 in the lung tissues of the LPS groups were significantly increased ($P < 0.01$). When the dose of LPS was 5.0 mg/kg, the content of TNF- α and the activity of COX-2 were significantly higher than those in the 2.5 mg/kg LPS group ($P < 0.01$). The levels of inflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2 and PGE2 in the serum were significantly increased ($P < 0.05$), but the level of anti-inflammatory factor IL-10 was signifi-

收稿日期: 2023-02-17; 修回日期: 2023-10-25

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31960718)

第一作者: 金科旭, 男, 硕士研究生

*通信作者: 戴小华, 博士, 硕士生导师, 主要研究方向为天然产物功能性研究, E-mail: 254799258@qq.com。

cantly decreased ($P < 0.05$). When the concentration of LPS was 5.0 mg/kg, compared with that of the 2.5 mg/kg LPS group, the content of inflammatory factor IL-1 β increased significantly ($P < 0.05$), and the content of anti-inflammatory factor IL-10 decreased significantly ($P < 0.05$). In conclusion, LPS 5.0 mg/kg might be used to establish a model of pneumonia or fever when investigating the effect of drugs on long-term fever or acute severe pulmonary inflammation. LPS 2.5 mg/kg be used to establish pneumonia or fever models when only anti-inflammatory or antipyretic effects of drugs are tested.

Keywords: lipopolysaccharide; inflammatory factors; fever; chicken

家禽养殖是新疆地方传统基础及特色经济产业,也是新疆各地区加快现代化农业农村建设的重要基石。规模化养殖中由于通风消毒等问题会造成 N₂O、NH₃等有害气体不能及时处理,导致家禽呼吸道系统疾病的普遍发生^[1]。发病时往往伴随发热、咳嗽、呼吸困难等症状^[2],严重时甚至会诱发呼吸道的组织性损伤,继而影响家禽生产甚至导致家禽死亡,造成严重的经济损失。

实验动物模型是深入开展动物试验或药物研究中药效考察重要的一环,常见的动物模型建立方式包括物理法(缺血再灌注)、化学法(二甲苯)、生物法(细菌、病毒)等^[3-5]。脂多糖(LPS)作为革兰阴性菌细胞壁的组成部分,因诱导的炎症具有许多传染性炎症的特征,所以常被用作抗菌、抗炎药物研发中动物模型的制备^[6-7]。Zhang等^[8]为研究白鸽汤解热机制,静脉注射LPS建立兔发热模型;宝冬艳^[9]通过腹腔注射LPS建立小鼠发热模型;Puig等^[10]通过酸化LPS诱导建立小鼠肺炎模型。大量文献表明,与哺乳动物相比较,鸡对于LPS具有一定的耐受性,即相对于哺乳动物的炎症建模甚至致死浓度可能不会诱导鸡的炎症模型建立,仅仅参考哺乳动物的发热及炎症模型浓度可能无法顺利诱导鸡产生发热或炎症反应^[11-12]。因此,本试验以三黄鸡为试验动物,通过注射不同剂量LPS,考察LPS诱导鸡发热及肺损伤模型的最佳剂量,为家禽解热抗炎药物的研发提供建模数据。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂

LPS(O55:B5,L2880)购自Sigma公司;TriQuick Reagent总RNA提取试剂购自北京索莱宝科技有限公司;FastKing RT Kit(With gDNase)、Super-Real PreMix Plus(SYBR Green)购自天根生化科技(北京)有限公司;2 \times Taq MasterMix(Dye)购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司。

1.2 主要仪器

实时荧光定量PCR系统(美国ABI公司,型号:ABI 7500 Fast),化学法光凝胶成像仪(以色列DNR生物影像系统有限公司,型号:MicroChemi),多功

能酶标仪(美国伯腾仪器有限公司,型号:SynergyTM HTX),电泳仪(北京六一仪器厂,型号:DYCP-31DN型),台式高速冷冻离心机(湖南恒诺仪器设备有限公司,型号:2-16R型)。

1.3 试验动物及分组

1.3.1 动物

1日龄健康三黄鸡共20只,购自新疆天康畜牧有限公司。自由采食饮水,定时清理鸡舍卫生并每日消杀,鸡舍内勤通风。按标准饲养技术适应性饲养21 d。

1.3.2 分组及采样

20只三黄鸡随机分为4组:空白对照组和2.5 mg/kg、5.0 mg/kg和10.0 mg/kg LPS剂量组,每组5只。空白组腹腔注射生理盐水以作对照,LPS各剂量组以腹腔注射方式建模。给药后要观察雏鸡临床表现,LPS诱导后24 h翅下采血,分离血清4 $^{\circ}$ C保存备用;采集肺脏用冷生理盐水冲洗血液并用滤纸吸干水分,右肺用于湿干比测定;部分左肺用中性甲醛固定液固定,用于组织学观察;剩余左肺液氮速冻后于-80 $^{\circ}$ C保存备用。

1.4 试验方法

1.4.1 临床表现及死亡率

实时观察并记录LPS诱导后饮食、采水、排便、被毛及精神状态等情况,同时记录雏鸡死亡情况,根据数据进行统计分析。

1.4.2 体温及组织湿干比测定

温度计记录LPS诱导0、1、2、3、4、6、8、12、24 h雏鸡直肠温度的变化,并于24 h处死雏鸡,将右肺用生理盐水冲洗后滤纸吸干水分,肺组织湿重称重记录;烘箱60 $^{\circ}$ C烘干48 h致重量不再变化,干重称量记录。

肺脏湿干比=肺脏湿重/肺脏干重。

1.4.3 雏鸡肺组织HE染色

将组织从固定液取出并稍作修整,以75%、85%、95%、100%乙醇脱水,经二甲苯透明、浸蜡包埋、修蜡切片、烘干脱蜡、HE染色、脱水透明、树脂封片方式制作病理切片。

1.4.4 ELISA检测细胞因子水平

分离血清并将采集的肺组织充分研磨匀浆后,采

用 ELISA 法检测肺组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 含量、环氧合酶-2 (COX-2) 活性以及血清中细胞因子 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、COX-2、前列腺素 E2 (PGE2)、IL-10 含量。ELISA 试剂盒购自江苏酶标生物科技有限公司。

1.4.5 荧光定量 PCR 检测 TNF- α mRNA 表达

TriQuick Reagent 总 RNA 提取试剂提取肺组织总 RNA, 按照试剂盒将 mRNA 逆转录为 cDNA, 得到的 cDNA 用于荧光定量 PCR 检测 TNF- α mRNA 表达。引物序列如表 1 所示。荧光定量 PCR 反应体系为: cDNA 模板 2 μ L, 上下游引物各 0.6 μ L, 2 \times SuperReal PreMix Plus 10 μ L, ROX 液 0.6 μ L, dd H₂O 6.4 μ L, 体系为 20 μ L。RT-PCR 扩增条件为: 95 $^{\circ}$ C 15 min; 95 $^{\circ}$ C 10 s, 62 $^{\circ}$ C 32 s, 40 个循环。mRNA 的相对转录量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算, 以 β -actin 为内参基因。

表 1 荧光定量 PCR 引物序列

基因	引物序列 (5'→3')	大小/bp	文献
TNF- α	F: CAGATGGGAAGGGAATGAAC	268	[13]
	R: AGAGCATCAACGCAAAAGGG		
β -actin	F: TGCGTGACATCAAGGAGAAG	300	[14]
	R: TGCCAGGGTACATTGTGGTA		

1.5 数据统计与分析

通过 SPSS 19.0 统计分析软件对均数进行单因素方差分析 (One-way ANOVA, LSD), GraphPad 软件绘图, 结果为“平均值 \pm 标准误”。 $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

2.1 LPS 对鸡临床表现的影响

腹腔注射不同剂量 LPS 后雏鸡的临床表现和生存曲线见图 1。LPS 诱导后, 所有 LPS 剂量组雏鸡出现嗜睡、精神沉郁、闭眼扎堆、不愿走动且对外界刺激反应迟钝等临床症状。10.0 mg/kg LPS 剂量组诱导的雏鸡于 2、3、6 h 出现死亡现象, 存活曲线见图 1。8 h 后所有 LPS 组未再出现雏鸡死亡, 临床症状缓解, 开始饮水进食。由于 10.0 mg/kg LPS 剂量组雏鸡死亡率高于 50%, 因此后续试验采用空白组和 2.5 mg/kg、5.0 mg/kg LPS 剂量组进行研究。

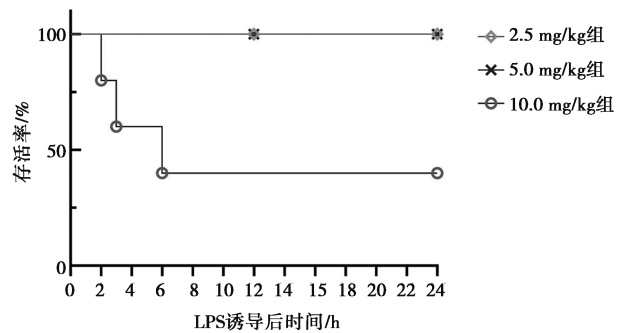
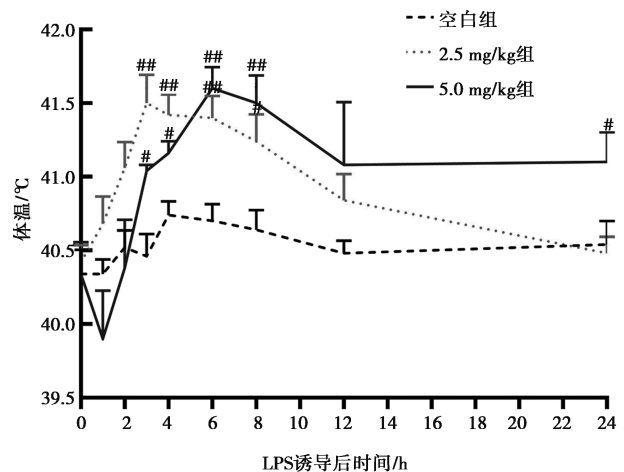


图 1 不同浓度 LPS 对雏鸡存活率的影响

2.2 LPS 对鸡体温的影响

LPS 对鸡体温的影响结果如图 2 所示。与空白组相比, LPS 各剂量组均能提高鸡的体温。2.5 mg/kg 剂量组体温于 3 h 达到最高 ($P < 0.01$), 并持续至 8 h 显著高于空白组 ($P < 0.05$), 随后体温逐渐恢复, 于 24 h 恢复正常; 5.0 mg/kg 剂量组于 6 h 达到最高 ($P < 0.01$), 随后体温逐渐恢复, 直到 24 h 体温仍高于空白组 ($P < 0.05$)。



与空白组相比, #表示差异显著 ($P < 0.05$), ##表示差异极显著 ($P < 0.01$)。下同。

图 2 不同浓度 LPS 对雏鸡体温变化的影响

2.3 LPS 对鸡肺脏湿干比的影响

LPS 对雏鸡肺脏湿干比的影响结果如图 3 所示。LPS 各剂量组肺组织湿干比值较空白组极显著升高 ($P < 0.01$), LPS 各剂量组对雏鸡肺脏湿干比值的影响呈剂量依赖性, 但差异不显著 ($P > 0.05$)。

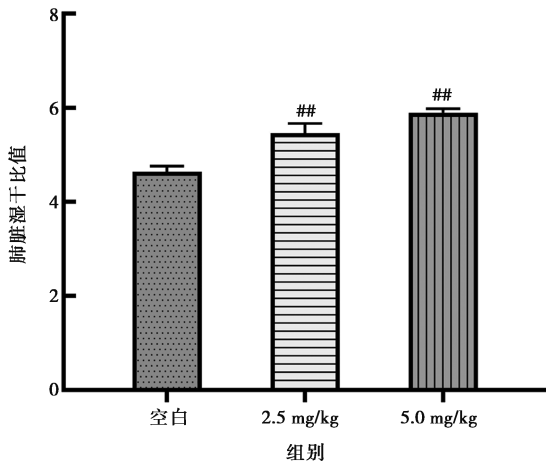
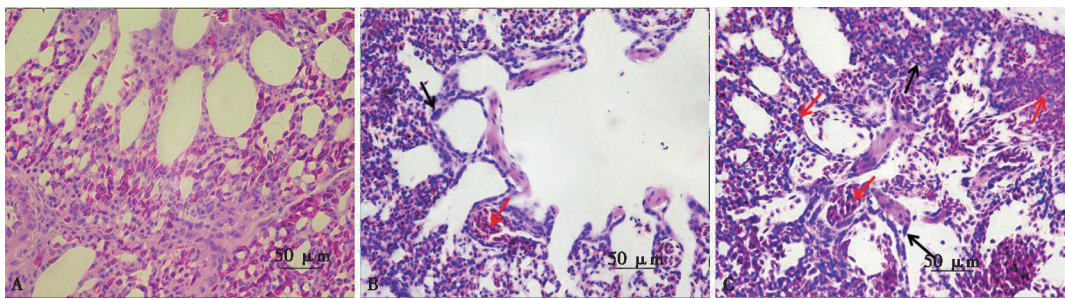


图3 不同浓度LPS对雏鸡肺脏湿干比的影响



A. 空白组; B. 2.5 mg/kg LPS组; C. 5.0 mg/kg LPS组; 红色箭头为红细胞浸润, 黑色箭头为炎性细胞浸润。

图4 雏鸡肺脏病理组织学观察

2.5 LPS对细胞因子含量/活性的影响

LPS对肺组织中炎症因子含量及活性的影响结果见表2。与空白组相比, LPS各剂量组肺组织中炎症因子TNF- α 含量及COX-2活性极显著增加($P < 0.01$); 随着LPS浓度的升高, 5.0 mg/kg与2.5 mg/kg LPS组相比, TNF- α 含量及COX-2活性也极显著升高($P < 0.01$)。

LPS对血清中细胞因子含量的影响结果如表3。经LPS诱导, 血清中2.5 mg/kg LPS组炎症因子TNF- α 、IL-6含量显著升高($P < 0.05$), IL-1 β 、COX-2、PGE2含量极显著升高($P < 0.01$)。随着LPS剂量增加, 5.0 mg/kg LPS组炎症因子除IL-10的含量均极显著升高($P < 0.01$), 其中IL-1 β 含量

2.4 LPS对鸡肺组织结构的影响

LPS对鸡肺组织学变化的影响如图4所示。空白组肺毛细血管结构完整, 肺房中无红细胞及炎性细胞浸润(图4A); 2.5 mg/kg LPS剂量组中肺毛细血管壁增厚并且有红细胞浸润, 淋巴组织间隙可见嗜酸性粒细胞等炎性细胞浸润(图4B); 5.0 mg/kg LPS剂量组中可见肺房结构破损严重, 平滑肌束增厚, 肺毛细血管及淋巴组织间隙中有大量红细胞浸润, 不能观察到肺小叶之间清晰的界限, 大量粒细胞及巨噬细胞在肺组织中出现(图4C)。

显著高于2.5 mg/kg LPS组($P < 0.05$)。LPS诱导后抗炎因子IL-10含量显著降低($P < 0.05$), 当LPS浓度达到5.0 mg/kg时, IL-10含量极显著降低($P < 0.01$), 并且较2.5 mg/kg LPS组显著降低($P < 0.05$)。

表2 雏鸡肺脏炎症因子检测

组别	TNF- α / (pg \cdot mL ⁻¹)	COX-2 / (U \cdot L ⁻¹)
空白	50.92 \pm 2.21	218.07 \pm 5.84
2.5 mg/kg LPS	69.14 \pm 1.54 ^{##}	253.42 \pm 4.50 ^{##}
5.0 mg/kg LPS	82.76 \pm 3.81 ^{###**}	280.59 \pm 7.32 ^{###**}

注: 同列数据, 与空白组相比, ^{##}表示差异极显著($P < 0.01$); 与2.5 mg/kg LPS组相比, ^{**}表示差异极显著($P < 0.01$)。下同。

表3 雏鸡血清炎症因子检测

组别	TNF- α / (ng \cdot L ⁻¹)	COX-2 / (ng \cdot L ⁻¹)	PGE2 / (pg \cdot mL ⁻¹)	IL-1 β / (pg \cdot mL ⁻¹)	IL-6 / (pg \cdot mL ⁻¹)	IL-10 / (pg \cdot mL ⁻¹)
空白	39.77 \pm 2.93	193.73 \pm 8.26	598.68 \pm 99.61	303.18 \pm 58.04	16.85 \pm 0.66	52.69 \pm 4.19
2.5 mg/kg LPS	46.38 \pm 1.33 [#]	223.52 \pm 9.42 ^{##}	707.88 \pm 117.15 ^{##}	424.61 \pm 66.87 ^{##}	22.83 \pm 1.20 [#]	45.22 \pm 2.57 [#]
5.0 mg/kg LPS	49.41 \pm 2.75 ^{##}	235.82 \pm 7.44 ^{##}	736.42 \pm 29.45 ^{##}	486.19 \pm 9.27 ^{###*}	25.28 \pm 0.79 ^{##}	38.95 \pm 7.45 ^{###*}

注: 同列数据, 与空白组相比, [#]表示差异显著($P < 0.05$); 与2.5 mg/kg LPS组相比, ^{*}表示差异显著($P < 0.05$)。

2.6 LPS 对肺组织炎症因子 TNF- α mRNA 表达的影响

LPS 对炎症因子 TNF- α mRNA 的表达影响结果见图 5。相比空白组, LPS 各剂量组的 TNF- α mRNA 表达水平均极显著升高 ($P < 0.01$), 且表达水平呈 LPS 剂量依赖性, 但差异不显著 ($P > 0.05$)。

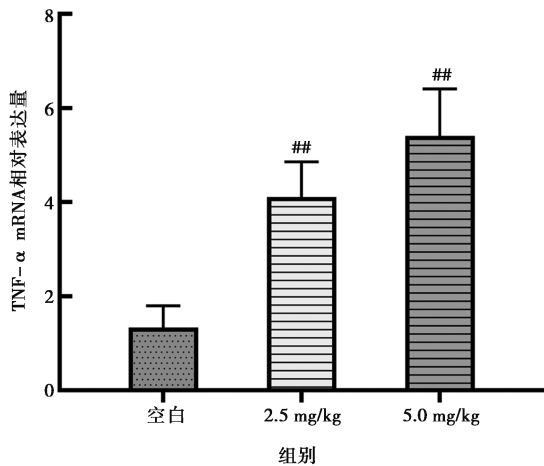


图 5 不同浓度 LPS 对雏鸡肺脏 TNF- α mRNA 表达水平的影响

3 讨论

实验动物炎症模型的建立, 是更好地研究各类动物疾病发病机制, 进而研制更多有效防治药物的基础。LPS 是一种能够引起机体组织及免疫细胞炎症反应的内毒素, 能够通过 NF- κ B、MAPK 等多种信号通路, 诱导如 TNF- α 等炎症因子的表达和分泌, 进而引发机体炎症^[15]。同时 LPS 能够作为外源性致热源通过刺激机体体内免疫细胞产生内源性致热源 (TNF- α 、IL-1 β), 内源性致热源能够通过刺激大脑皮层细胞介质或直接参与发热中枢介质 PGE2 的合成与释放, 引发机体发热^[16-17]。

袁丽华等^[18]为研究清开灵解热作用, 通过腹腔注射 LPS 成功建立仔猪发热模型。Nguyen 等^[19]通过对小鼠腹腔注射 LPS 建立小鼠发热模型, 进而研究美洲大蠊及其提取物的解热抗炎作用。本试验检测到腹腔注射 2.5 mg/kg LPS 后雏鸡体温呈现上升趋势, 并于注射后 3 h 达到顶峰, 随后逐渐降低, 24 h 后恢复正常; 当 LPS 剂量为 5.0 mg/kg 时, 雏鸡体温出现先降低后急速升高现象, 3 h 后较空白组有着显著升高, 在 6 h 达到顶峰, 随后虽有降低趋势, 但 24 h 后较空白组仍有着显著升高。李天珍^[20]通过不同途径以血清型 O111: B4 LPS 建立雏鸡不同组织炎症模型时, 通过颈静脉注射 LPS 后出现炎症临床症状及发热现象, 与本研究结果相似。可以看出随着外源性致

热源的浓度升高, 发热峰值出现延期, 发热时间延长, 因此后续对于解热药物的研究中, 可以考虑发热时间较久的浓度, 以此来保证可以检测到药物解热的全过程。

COX-2 是一种可诱导酶, 国内外大量研究表明, COX-2 在多种炎症疾病中显著表达, 且越来越多的研究阐明了 COX-2 在炎症过程中发挥着至关重要的作用^[21-23]。TNF- α 作为炎症中最先出现的炎症因子, 能够通过与细胞膜上的受体结合, 刺激肺组织释放 IL-1 β 、IL-6、PGE2 等炎症介质, 并促使肺间质及肺泡内炎症细胞增多, 导致肺脏炎症性损伤^[24-25]。因此炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等是先天性和适应性免疫的关键因素, 通过控制它们的活性可以启动作为抵抗病原体或组织损伤的防御机制的免疫应答, 在各种病理炎症反应中发挥重要作用^[26]。Baradaran 等^[27]通过 LPS 诱导小鼠肺炎模型, 小鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、PGE2 等炎症因子的含量显著升高。本研究中, 经不同浓度 LPS 诱导, 各 LPS 剂量组肺组织及血清中炎症因子的含量及活性均出现显著升高, 当 LPS 剂量达到 5.0 mg/kg 时, 肺组织中 TNF- α 及 COX-2 不仅较空白组极显著升高, 且较 2.5 mg/kg 组也有极显著升高, 血清中 IL-1 β 较 2.5 mg/kg 组极显著升高。试验结果显示, 随着 LPS 浓度的增加, 可造成鸡发热及肺炎程度的加深, 但若浓度过高, 会造成鸡死亡率超过 50%, 因此可根据试验目的选择适宜的浓度建立相应模型。

综上所述, 2.5 mg/kg 和 5.0 mg/kg LPS 腹腔注射三黄鸡雏鸡, 均可建立发热及肺炎模型, 具体应用时可根据所考察药物对于解热抗炎药效及药效效果的不同, 选择相应的建模方式。

参考文献:

- [1] GRŽINIĆ G, PIOTROWICZ - CIEŚLAK A, KLIMKOWICZ - PAWLAS A, et al. Intensive poultry farming: a review of the impact on the environment and human health [J]. Science of the Total Environment, 2022, 858 (3): 160014.
- [2] 李璐璐, 姜苏, 范子洋, 等. 复方金柅制剂对脂多糖致热鸡解热作用 [J]. 新疆农业科学, 2021, 58 (1): 176-181.
- [3] ZHAO Z G, TANG Z Z, ZHANG W K, et al. Protective effects of embelin on myocardial ischemia-reperfusion injury following cardiac arrest in a rabbit model [J]. Inflammation, 2015, 38 (2): 527-533.
- [4] SHABBIR A, BATOOL S A, BASHEER M I, et al. Ziziphora clinopodioides ameliorated rheumatoid arthritis and inflammatory paw edema in different models of acute and chronic inflammation [J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2018, 97: 1710-1721.
- [5] FUJII M, KAWASHIMA N, TAZAWA K, et al. HIF1 α inhibits

- LPS-mediated induction of IL-6 synthesis via SOCS3-dependent CEBP β suppression in human dental pulp cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 522 (2): 308-314.
- [6] DICKSON K, LEHMANN C. Inflammatory response to different toxins in experimental sepsis models [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20 (18): 4341.
- [7] YE C, ZHANG N, ZHAO Q, et al. Evodiamine alleviates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by activating apelin pathway [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35 (6): 3406-3417.
- [8] ZHANG S, WANG D, DONG S, et al. iTRAQ-based quantitative proteomic analysis reveals Bai-Hu-Tang enhances phagocytosis and cross-presentation against LPS fever in rabbit [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017, 207: 1-7.
- [9] 宝东艳. 大鼠致热后下丘脑 PO/AH 区细胞 TRPV1 通道的磷酸化及机制的研究 [D]. 北京: 中国医科大学, 2018.
- [10] PUI F, HERRERO R, GUILLAMAT-PRATS R, et al. A new experimental model of acid and endotoxin-induced acute lung injury in rats [J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2016, 311 (2): L229-237.
- [11] 任梦婷, 李雪峰, 王芳芳, 等. 鸡 Toll 样受体的研究进展 [J]. *畜牧与兽医*, 2019, 51 (9): 129-133.
- [12] KATIYAR A, VEGAD J, AWADHIYA R. Attempted induction of local Shwartzman reaction in the chicken [J]. *Research in Veterinary Science*, 1987, 43 (3): 405-406.
- [13] CHENG P, WANG T, LI W, et al. Baicalin alleviates lipopolysaccharide-induced liver inflammation in chicken by suppressing TLR4-mediated NF- κ B pathway [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 547.
- [14] ZHANG R, GUO R, LIU Q, et al. Selenium deficiency via the TLR4/TRIF/NF- κ B signaling pathway leading to inflammatory injury in chicken spleen [J]. *Biological Trace Element Research*, 2021, 199 (2): 693-702.
- [15] TANG J, XU L, ZENG Y, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 91: 107272.
- [16] DANGAREMBIZI R, ERLWANGER K H, RUMMEL C, et al. Brewer's yeast is a potent inducer of fever, sickness behavior and inflammation within the brain [J]. *Brain Behavior & Immunity*, 2017, 68: 211-223.
- [17] KOCH F, THOM U, ALBRECHT E, et al. Heat stress directly impairs gut integrity and recruits distinct immune cell populations into the bovine intestine [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116 (21): 10333-10338.
- [18] 袁丽花, 刘付国树, 刘娟, 等. 清开灵对 LPS 诱导仔猪发热相关调节因子动态变化的影响 [J]. *中国兽医学报*, 2017, 37 (7): 1348-1352.
- [19] NGUYEN T, CHEN X, CHAI J W, et al. Antipyretic, anti-inflammatory and analgesic activities of *Periplaneta americana* extract and underlying mechanisms-ScienceDirect [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 123: 109753.
- [20] 李天珍. LPS 致雏鸡炎症模型的建立及其应用初探 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2019.
- [21] FERRER M, BUSQUETS-CORTÉS C, CAPÓ X, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26 (18): 3225-3241.
- [22] 符秀曼, 张美萃, 范良, 等. 基于 NF- κ B 通路和 COX-2 水平探讨小青龙汤加减方对 LPS 联合香烟烟雾诱导的 COPD 小鼠气道炎症和气道重塑的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44 (11): 2692-2696.
- [23] AL-HARBI N O, IMAM F, AL-HARBI M M, et al. Dexamethasone attenuates LPS-induced acute lung injury through inhibition of NF- κ B, COX-2, and pro-inflammatory mediators [J]. *Immunological Investigations*, 2016, 45 (4): 1-21.
- [24] LI X M, CHEN X, GU W, et al. Impaired TNF/TNFR2 signaling enhances Th2 and Th17 polarization and aggravates allergic airway inflammation [J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2017, 313 (3): L592-L601.
- [25] EHRHARDT H, PRITZKE T, OAK P, et al. Absence of TNF- α enhances inflammatory response in the newborn lung undergoing mechanical ventilation [J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2016, 310 (10): L909-L918.
- [26] 周倩宇, 杜军. 酵母相和菌丝相克柔念珠菌诱导大鼠乳腺炎症的病理特征研究 [J]. *中国兽医科学*, 2022, 52 (6): 777-788.
- [27] BARADARAN RAHIMI V, RAKHSHANDEH H, RAUCCI F, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidant activity of portulaca oleracea extract on LPS-induced rat lung injury [J]. *Molecules*, 2019, 24 (1): 139.