基于 TRPV1/TRPM8 离子通道探究熊胆的中药药性

刘志蕾[1]，张梓佳[1]，彭　蕾[1]，林可盛[2*]，周欣欣[1*]
1. 广州中医药大学　中药学院，广东 广州　510006
2. 中山安士生物制药有限公司，广东 中山　528437

摘　要：目的　通过分子对接、网络药理学及动物实验，探究天然熊胆与人工熊胆在急性咽炎合并发热模型上的解热、抗炎作用及其对瞬时受体电位（TRP）V1 和 TRPM8 通道的调控，以评估人工熊胆替代天然熊胆的可行性并阐释其中药药性。**方法**　将熊胆中主要化学成分牛磺熊去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、牛磺酸、牛磺胆酸钠与 TRPV1、TRPM8 进行分子对接；应用网络药理学富集分析天然熊胆、人工熊胆作用通路。SD 大鼠随机分成 7 组：对照组，模型组，阳性对照（咽立爽口含滴丸 9 mg·kg^{-1}＋对乙酰氨基酚 45 mg·kg^{-1}，均相当于临床等效剂量）组，天然熊胆低、高剂量（180、360 mg·kg^{-1}，180 mg·kg^{-1} 相当于临床等效剂量）组，人工熊胆低、高剂量组（180、360 mg·kg^{-1}，180 mg·kg^{-1} 相当于临床等效剂量），除对照组外，采用辣椒素联合脂多糖建立大鼠急性咽炎合并发热模型；各组造模后持续监测体温 9 h（每 0.5 小时测量 1 次）并记录；ELISA 法检测血清前列腺素 E_2（PGE_2）含量；苏木素-伊红（HE）染色观察咽部组织病理变化；实时荧光定量 PCR（qRT-PCR）法测定咽部组织、肝脏组织中炎症相关基因的表达；免疫组化染色检测咽部组织、肝脏组织 TRPM8 蛋白表达；免疫荧光染色检测咽部组织 TRPV1 蛋白表达；Western blotting 检测肝脏组织 TRPV1 蛋白表达。**结果**　分子对接显示，除牛磺酸外，熊胆中主要化学成分与 TRPV1、TRPM8 的结合能均大于 7 分，提示结合能力良好。网络药理学结果表明，熊胆多种活性成分不仅直接作用于 TRPV1/TRPM8，还通过相关靶点连接至多条与炎症、钙信号、类固醇代谢及神经突触传递相关的通路，系统性地支持熊胆“清热、止痛、归肝胆”的传统药性。动物实验结果表明，与模型组比较，天然熊胆与人工熊胆均可有效抑制模型大鼠体温升高，降低血清 PGE_2 含量，改善咽部组织病理损伤，下调咽部和肝脏组织中促炎因子肿瘤坏死因子（*TNF*）-*α*、白细胞介素（*IL*）-*6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达，上调抗炎因子 *IL-10* 的表达；同时，两者均能减弱咽部组织 TRPV1 荧光强度，降低肝脏组织 TRPV1 蛋白表达，并显著升高咽部及肝脏组织 TRPM8 蛋白表达。**结论**　天然熊胆与人工熊胆通过抑制 TRPV1 和上调 TRPM8 发挥抗炎解热作用，提示其具有寒凉药性与辛味特性；人工熊胆在急性咽炎、发热等炎症性疾病中疗效与天然熊胆相当，可作为天然熊胆的替代治疗药物。

关键词：熊胆；TRPV1；TRPM8；中药药性；急性咽炎；发热；炎症
中图分类号：R965　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 - 6376(2026)11 -3839 - 14
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.004

Elucidating medicinal properties of bear bile based on TRPV1/TRPM8 ion channels

LIU Zhilei[1], ZHANG Zijia[1], PENG Lei[1], LIN Kesheng[2], ZHOU Xinxin[1]
1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
2. Zhongshan Anshi Bio-pharmaceutical Co., Ltd., Zhongshan 528437, China

Abstract: Objective　To examine the antipyretic and anti-inflammatory effects of both natural and artificial bear bile in a rat model of acute pharyngitis with fever, as well as their modulation of TRPV1 and TRPM8 channels by molecular docking, network pharmacology, and *in vivo* experiments. **Methods** The major chemical constituents of bear bile: tauroursodeoxycholic acid, taurocholic acid, chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, taurine, and sodium taurocholate—were subjected to molecular docking with TRPV1 and TRPM8. Network pharmacology was used to perform enrichment analysis of the pathways involved in natural and artificial bear bile. Sprague-Dawley rats were randomly divided into seven groups: control group, model group, positive control group (Yanli

收稿日期：2026-04-14
基金项目：国家中医药管理局《药材替代临床评价的关键技术研究》（GZY-KJS-2021-19）
作者简介：刘志蕾（2003—），女，硕士研究生，研究方向为中药药理学。E-mail: 3427551137@qq.com
***通信作者**：周欣欣，教授，从事中医药防治代谢类疾病研究。E-mail: gzzx@gzucm.edu.cn

Shuangkou Dropping Pills 9 mg·kg⁻¹ + acetaminophen 45 mg·kg⁻¹, both equivalent to clinical doses), low- and high-dose natural bear bile groups (180 and 360 mg·kg⁻¹, with 180 mg·kg⁻¹ equivalent to clinical dose), and low- and high-dose artificial bear bile groups (180 and 360 mg·kg⁻¹, with 180 mg·kg⁻¹ equivalent to clinical dose). Except for the control group, all other groups were induced with a rat model of acute pharyngitis combined with fever using capsaicin and lipopolysaccharide. Body temperature was continuously monitored for 9 h post-modeling (measured every 0.5 h). Serum prostaglandin E_2 (PGE_2) levels were detected by ELISA. Histopathological changes in pharyngeal tissues were observed via hematoxylin-eosin (HE) staining. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to analyze the expression of inflammation-related genes in pharyngeal and liver tissues; immunohistochemistry was performed to detect TRPM8 protein expression in pharyngeal and liver tissues; immunofluorescence staining was used to assess TRPV1 protein expression in pharyngeal tissues; And Western blotting was used to measure TRPV1 protein expression in liver tissues. **Results** Molecular docking showed that, except for taurine, all major components of bear bile exhibited binding energies greater than 7.0 with TRPV1 and TRPM8, indicating strong binding affinity. Network pharmacology revealed that multiple active ingredients in bear bile not only directly target TRPV1/TRPM8 but also connect through related targets to multiple pathways associated with inflammation, calcium signaling, steroid metabolism, and synaptic transmission, systematically supporting the traditional Chinese medicine properties of bear bile as "clearing heat, relieving pain, and targeting the liver and gallbladder". Animal experiment results indicated that compared with the model group, both natural and artificial bear bile effectively suppressed body temperature elevation, reduced serum PGE_2 levels, improved histopathological damage in pharyngeal tissues, downregulated mRNA expression of pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor (*TNF*)-*α*, interleukin (*IL*)-*6*, and *IL-1β* in pharyngeal and liver tissues, and upregulated expression of the anti-inflammatory cytokine *IL-10*. Additionally, both treatments reduced fluorescent intensity of TRPV1 in pharyngeal tissues, decreased TRPV1 protein expression in liver tissues, and significantly increased TRPM8 protein expression in both pharyngeal and liver tissues. **Conclusion** Natural and artificial bear bile demonstrate antipyretic and anti-inflammatory effects by inhibiting TRPV1 and activating TRPM8, indicating that they embody "cold cool" and "pungent" properties as described in traditional Chinese medicine theory. Furthermore, artificial bear bile exhibits comparable efficacy to natural bear bile in inflammatory conditions such as acute pharyngitis and fever, thereby supporting its use as a viable alternative.

Key words: bear bile; TRPV1; TRPM8; medicinal properties of traditional Chinese medicine; acute pharyngitis; fever; inflammation

熊胆为熊科动物黑熊或棕熊的胆汁的加工品，其味苦、性寒，具有清热解毒、清肝明目、息风止痉的功效[1]。熊胆享有“药中黄金”的盛誉，其临床应用历史已逾千年，但是猎杀取胆和人工引流方法都会对动物造成伤害，因此，科研人员通过分析天然熊胆的主要活性成分，如牛磺熊去氧胆酸、熊去氧胆酸等[2-3]，研制人工熊胆。实验研究表明，人工熊胆在治疗热性惊厥[4]、急性咽炎[5]等方面与天然熊胆药效相当，为替代天然熊胆提供了可行的解决方案。

中药药性中寒热属性的传统鉴别主要依赖人体感官经验及药物对寒热证候的调节效应[6]，然而此类方法缺乏客观的科学依据。中医理论认为寒热证候与机体生理功能相关，在寒证或热证模型上研究中药的药效及作用靶点，可探讨中药的寒热药性[7]。瞬时受体电位（TRP）通道家族作为机体感知环境温度的分子传感器，其功能调控与中药寒热药性呈现出一定的相关性[8]。例如，凉性药薄荷醇通过激活 TRPM8 通道传导冷觉信号[9]，而热性药辣椒素则激活 TRPV1 通道诱导热敏感神经元放电[10]。

本研究通过建立急性咽炎结合发热大鼠模型，模拟临床上急性咽炎伴有发热的病理状态，在动物“热证”模型上比较人工熊胆与天然熊胆的解热、抗炎作用，并且进一步检测 TRPV1、TRPM8 的表达水平，为天然熊胆、人工熊胆的中药药性研究提供客观、可量化的依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠，雄性，体质量 180～220 g，购于广东省医学实验动物中心，实验动物生产许可证号为 SCXK（粤）2022-0002。所有动物饲养于广州中医药大学中药学院实验动物中心 SPF 级饲养室，使用许可证号为 SYXK（粤）2019-0202，温度（23±2）℃，相对湿度 60%，12 h/12 h 光照、黑暗交替，自由饮食饮水。动物实验经广州中医药大学中药学院实验动物伦理委员会批准，伦理编号为 ZYD-2023-031。

1.2 药品与主要试剂

天然熊胆粉（云南省陇川县章凤制药厂，批号 202204-1，含牛磺熊去氧胆酸 27.9%）；人工熊胆粉

（中山百灵生物技术股份有限公司，批号 0220701，含牛磺熊去氧胆酸钠 61.28%、牛磺胆酸钠 1.80%、牛磺鹅去氧胆酸钠 8.67%、熊去氧胆酸 1.80%、鹅去氧胆酸 5.76%）；咽立爽口含滴丸（YLS，贵州黄果树立爽药业有限公司，批号 8170626）；对乙酰氨基酚（APAP，石药集团欧意药业有限公司，批号 20230516）；大鼠前列腺素 E_2（PGE_2）ELISA 试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，批号 CSB-E07967r）；苏木精-伊红（HE）染液（上海 Biosharp 生物科技公司，批号 BL700B）；AG RNAex Pro RNA 提取试剂、Evo M-MLV 反转录预混型试剂盒（杭州艾科瑞生物工程有限公司，批号依次为 AG21102、AG11728）；PowerUpTM SYBRTM Green 预混液（美国赛默飞世尔科技公司，批号 A25742）；TRPV1 抗体、TRPM8 抗体、β-actin 抗体（美国 Affinity 公司，批号依次为 DF10320、DF7966、AF7018）；HRP 山羊抗兔二抗、免疫组化试剂盒（抗兔）（北京博奥森生物技术有限公司，批号依次为 bs-0295G-HRP、IHC001）。

1.3　仪器

MC-3B 电子体温计（大连欧姆龙有限公司）；Heraeus Fresco17 冷冻高速离心机、Multiskan Go 全波长酶标仪、STP1020 组织脱水机、HM340E 轮转切片机、Gemini AS 自动染色机、NanoDrop 2000 型分光光度计（美国赛默飞世尔科技公司）；FPMIC-volcano 石蜡包埋机（德国 Leica 公司）；KZ-III-F 研磨仪（武汉塞维尔生物科技有限公司）；SCI1000-G 逆转录仪（美国赛洛捷克公司）；7500 型 Real-Time PCR 系统（美国 Applied Biosystems 公司）；BX53 荧光显微镜（日本 Olympus 公司）；Tanon 2500R 显影仪（上海天能科技有限公司）。

2　方法

2.1　分子对接

人工熊胆由天然熊胆的主要有效成分合成而来，本研究使用的人工熊胆由中山百灵生物技术股份有限公司提供，生产公司提供的检验报告书显示，人工熊胆的主要化学成分有牛磺熊去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、牛磺酸、牛磺胆酸钠，以上成分即为两者共有的主要化学成分，将这些成分作为靶点筛选过程中的配体。从 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）中获取以上配体的结构，从 RCSB PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）下载 TRPV1（PDB_ID：7LR0）、TRPM8（PDB_ID：6NR3）的三维晶体结构。在 SYBYL-X 2.1.1 分子对接软件中，设置 Surflex-Dock Geom（SFXC）为对接模式，对 TRPV1、TRPM8 蛋白文件进行加氢和加电荷，对各配体进行能量优化，对接调教选择全柔性对接，以对接打分（Total_Score）评价配体与蛋白的结合能力。选取结合能最高的 2 种配体（牛磺胆酸钠、牛磺鹅去氧胆酸）与 TRPV1、TRPM8 的结合模式进行可视化分析，使用 PyMOL 软件生成 3D 结合模式图，并在图中标注氢键（黄色虚线）及疏水相互作用的关键氨基酸残基。

2.2　网络药理学

为探究熊胆主要活性成分作用于 TRPV1 和 TRPM8 的潜在网络机制，采用网络药理学方法进行补充分析。首先，以分子对接中的 6 种配体（牛磺胆酸钠以牛磺胆酸代替）为研究对象，使用 SwissTargetPrediction 数据库（https://swisstargetprediction.ch/）预测各成分的作用靶点。每个成分选取置信度＞0 的靶点，得到“成分-预测靶点”列表。同时，将分子对接验证的 2 个核心靶点 TRPV1 和 TRPM8 纳入靶点集。将上述所有靶点合并后，导入 Metascape 平台（https://metascape.org/gp/）进行基因本体（GO）功能注释和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。分析参数设置为默认值，以 P＜0.01 为显著性阈值，得到熊胆可能作用的通路，通过微生信平台进行作图。最后，利用 Cytoscape 软件（版本 3.10.0）构建“成分-靶点-通路”网络图。

2.3　动物分组、造模及给药

SD 大鼠适应性喂养 1 周后，进行连续 3 d 体温测量，上、下午各测量 3 次，剔除体温大于 38 ℃以及连续 2 次体温差值大于 0.5 ℃的大鼠，剩余大鼠随机分成 7 组：对照组，模型组，阳性对照（YLS 9 $mg·kg^{-1}$＋APAP 45 $mg·kg^{-1}$，均相当于临床等效剂量）组，天然熊胆低、高剂量（180、360 $mg·kg^{-1}$，180 $mg·kg^{-1}$ 相当于临床等效剂量）组，人工熊胆低、高剂量（180、360 $mg·kg^{-1}$，180 $mg·kg^{-1}$ 相当于临床等效剂量）组。

辣椒素诱导急性咽炎：造模第 1 天，上午、下午分别用喉头喷雾器将约 0.1 mL 的 40 $mg·mL^{-1}$ 辣椒素溶液向除对照组外各组大鼠咽部喷雾，对照组喷等量 0.9%氯化钠溶液。从第 2 天开始，每天上午用喉头喷雾器将辣椒素溶液向大鼠咽部喷雾，对照

组喷等量 0.9%氯化钠溶液，下午各给药组 ig 对应药物（阳性对照组 ig YLS，熊胆粉给予混悬液），对照组、模型组 ig 等量蒸馏水，连续给药 5 d。

LPS 诱导发热：末次给药后，禁食 12 h，每只大鼠测定体温 2 次，以 2 次体温均值为基础体温。测量完成后，除对照组外，其余各组大鼠 ip LPS 溶液（100 μg·kg^{-1}）[11]，对照组 ip 等量 0.9%氯化钠溶液。各组造模后立即 ig 对应药物（阳性对照组 ig APAP），对照组、模型组给予等量蒸馏水。

2.4 体温检测

造模后持续监测体温 9 h（每 0.5 小时测量 1 次）并记录，计算各时间点记录的体温与基础体温的差值，记为 ΔT。

2.5 取材

末次体温测量结束后，腹主动脉采血处死大鼠，血液样本收集于普通采血管中，室温放置 1 h 后，于冷冻离心机 4 ℃条件下、3 500 r·min^{-1} 离心 15 min，取上清液，置离心管中，保存于−20 ℃冰箱。将取血后的大鼠仰卧于手术操作台上，解剖分离咽部组织和肝脏组织，经磷酸盐缓冲液（PBS）清洗后，取部分咽部组织、肝大叶置于 4%多聚甲醛中固定，剩余组织保存于−80 ℃冰箱。

2.6 PGE_2 水平检测

采用 ELISA 法检测血清 PGE_2 水平。

2.7 苏木素-伊红（HE）染色观察咽部组织病理变化

取固定的咽部组织，经组织脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色、封片，在光学显微镜下观察咽部组织病理变化。

2.8 实时荧光定量 PCR（qRT-PCR）法测定咽部组织、肝脏组织中炎症相关基因的表达

取适量冻存的咽部组织、肝脏组织，经 PBS 清洗后匀浆，采用 AG RNAex Pro RNA 提取试剂提取咽部组织、肝脏组织总 mRNA，使用 Evo M-MLV 反转录预混型试剂盒将其逆转录为 cDNA。采用 Real-Time PCR 系统检测咽部组织、肝脏组织中肿瘤坏死因子（*TNF*）-*α*、白细胞介素（*IL*）-*6*、*IL-1β*、*IL-10* 的 mRNA 相对表达量，反应体系：2×SYBR Green 2.5 μL、Primer F（10 μmol·L^{-1}）0.5 μL、Primer R（10 μmol·L^{-1}）0.5 μL、cDNA 1.5 μL，总体积 5 μL；反应条件：95 ℃、2 min，95 ℃、5 s，60 ℃、30 s，共 40 个循环。记录各组样本 C_t 值，以 β-actin 为内参基因，采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算出各样本目的基因的相对表达量。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成，序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

基因	上游引物 (5'→3')	下游引物 (5'→3')
β-actin	CCTCACTGTCCACCTTCCA	GGGTGTAAAACGCAGCTCA
TNF-α	CAGCCAGGAGGGAGAAC	GTATGAGAGGGACGGAACC
IL-6	GCCAGTTGCCTTCTTGGGAC	CCTCTGTGAAGTCTCCTCTCCG
IL-1β	ACTCGTGGGATGATGACGACC	GGTCAGACAGCACGAGGCAT
IL-10	CCATTCCATCCGGGGTGACA	TCAGCTCTCGGAGCATGTGG

2.9 免疫荧光染色检测咽部组织 TRPV1 蛋白表达

咽部组织黏膜层薄、结构清晰，免疫荧光可直观显示 TRPV1 在黏膜上皮和腺体的定位。将咽部组织石蜡切片烘烤后逐一进行脱蜡处理、抗原修复、通透、封闭。除去封闭液，滴加一抗，孵育过夜，避光滴加二抗，室温孵育，用 DAPI 染色 10 min，封片，于荧光显微镜下观察并进行图像采集。

2.10 Western blotting 检测肝脏组织 TRPV1 蛋白表达

采用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取大鼠肝脏组织总蛋白，并用 BCA 法定量。蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳并转至 PVDF 膜，加入 5%脱脂牛奶，室温封闭 1 h，TBST 洗涤 3 次后，加入 TRPV1 抗体（1∶1 000），4 ℃孵育过夜。次日用 TBST 洗涤 3 次后，加入二抗（1∶10 000），室温孵育 1 h，TBST 洗涤 3 次后，使用显影仪检测蛋白条带，利用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.11 免疫组化染色检测咽部组织、肝脏组织 TRPM8 蛋白表达

TRPM8 抗体在预试验中免疫荧光和 Western blotting 信号弱，而免疫组化染色效果稳定，故 TRPM8 统一采用免疫组化染色检测。咽部组织切片、肝脏组织切片经抗原修复、封闭、抗体孵育后使用 3,3'-二氨基联苯胺（DAB）显色，形成棕色沉

淀，封片后在显微镜下观察并进行图像采集。使用 Image J 软件，每张切片随机选取 3 个非重叠视野，计算阳性染色的积分吸光度（A）与面积的比值，取平均值。

2.12　统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对实验数据进行统计学分析，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有数据先进行正态性检验，在数据符合正态分布的前提下，多组数据采用单因素方差分析（One-way ANOVA），方差齐性选用 Bonferroni 法检验，方差不齐则选用 Dunnett's T3 法检验；若不服从正态分布，多组数据采用非参数 Kruskal Wallis 单因素 ANOVA（K 样本）检验。

3　结果

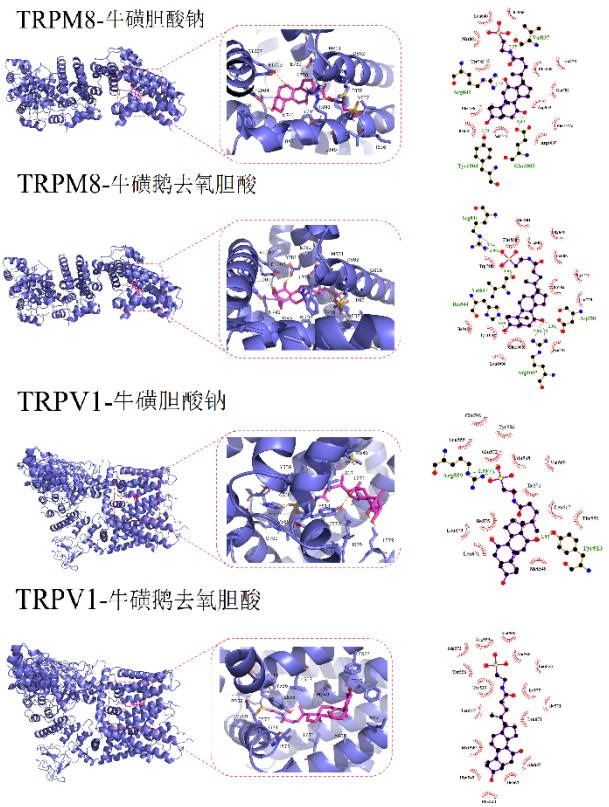
3.1　分子对接预测天然熊胆、人工熊胆主要成分与 TRPV1、TRPM8 的结合能力

分子对接结果见表 2，以对接打分 Total_Score 评价配体与蛋白的结合能力，Total_Score 大于 7 分说明配体与蛋白的结合能力良好，大于 10 分说明配体与蛋白的结合能力优秀，打分越高则表明配体与蛋白结合能力越强[11]。除牛磺酸外，其他天然熊胆化学成分与 TRPV1、TRPM8 的 Total_Score 均大于 7 分，表明这些化学成分与 TRPV1、TRPM8 结合能力强，提示天然熊胆可能通过调控 TRPV1、TRPM8 发挥药理作用。为进一步展示关键配体与靶蛋白的相互作用细节，选取结合能最高的 2 种配体（牛磺胆酸钠、牛磺鹅去氧胆酸）与 TRPV1 及 TRPM8 的结合模式进行可视化分析（图 1）。结果显示，牛磺胆酸钠与 TRPM8 的 V837、R841、E1003、Y1004 等残基形成氢键，与 F738、N741、Y745 等残基形成疏水相互作用（图 1-A）；牛磺鹅去氧胆酸与 TRPM8 的 D781、V837、R841、H844、R1007 形成氢键，与 N741、Y745、L778 等残基形成疏水相互作用（图 1-B）。在 TRPV1 方面，牛磺胆酸钠与

表 2　配体与蛋白对接打分结果

Table 2　Ligand-protein docking scores

配体	TRPV1	TRPM8
牛磺酸	5.711 0	6.205 9
熊去氧胆酸	9.615 1	7.944 9
牛磺胆酸钠	11.919 2	9.693 4
鹅去氧胆酸	8.369 0	8.244 7
牛磺鹅去氧胆酸	11.591 6	10.006 0
牛磺熊去氧胆酸	11.707 0	9.279 9



配体以棍状显示（黄色/绿色），关键氨基酸残基已标注，氢键以黄色虚线表示。

The ligand is displayed in a stick shape (yellow/green), with key amino acid residues labeled, and hydrogen bonds indicated by yellow dashed lines.

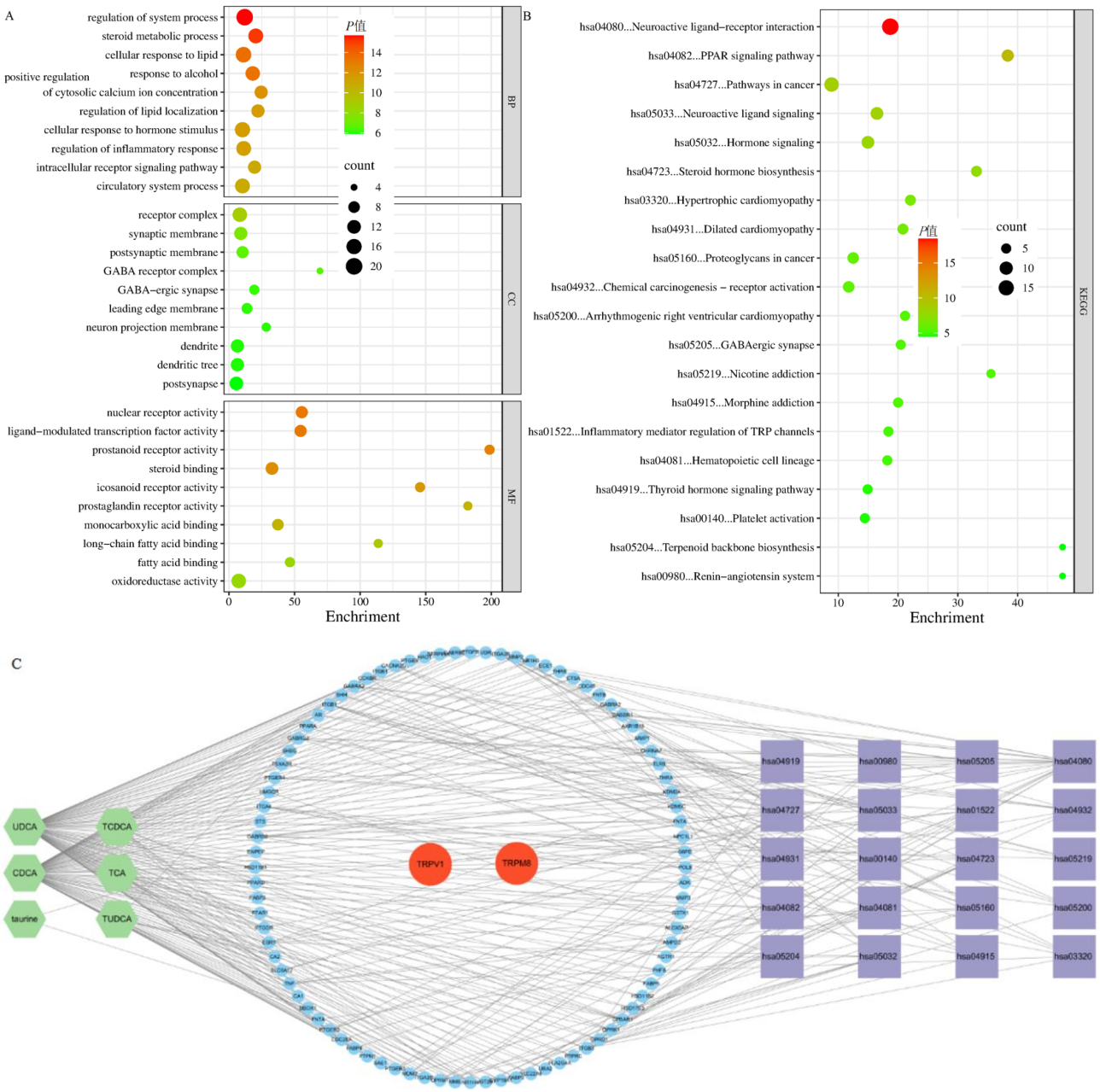
图 1　关键活性成分与 TRPV1/TRPM8 的分子对接结合模式

Fig. 1　Binding mode diagrams of key active components with TRPV1/TRPM8

Y513、R559 形成氢键，与 L517、M549、T552、L555、Y556 等残基形成疏水相互作用（图 1-C）；牛磺鹅去氧胆酸虽未与 TRPV1 形成氢键，但可与 Y513、L517、F524、F545、M549 等残基形成疏水相互作用（图 1-D）。结果表明，熊胆中主要胆汁酸成分与 TRPV1、TRPM8 之间主要通过氢键和疏水作用力形成稳定结合。

3.2　网络药理学富集分析天然熊胆、人工熊胆作用通路

为进一步阐明熊胆潜在分子网络，本研究进行了 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。GO 和 KEGG 分析表明（图 2-A、B），生物学过程显示，熊胆相关靶点显著富集于胞内钙离子浓度正调控和炎症反应调节，而 TRPV1 与 TRPM8 均为钙通透性离子通道，其激活可直接升高胞内钙，钙离子作为第二信使参与炎症因子释放和神经肽分泌，因此调控这



A、B-GO 和 KEGG 分析；C-“成分-靶点-通路”网络图，TUDCA-牛磺熊去氧胆酸，TCDCA-牛磺鹅去氧胆酸，CDCA-鹅去氧胆酸，UDCA-熊去氧胆酸，Taurine-牛磺酸，TCA-牛磺胆酸。

A, B-GO and KEGG analysis; C-“Ingredient-target-pathway” network diagram, TUDCA-taurine oxidosorbic acid, TCDCA-taurine cholic acid, CDCA-cholic acid, UDCA-ursodeoxycholic acid, Taurine-taurine, TCA-taurine cholic acid.

图 2 熊胆活性成分调控 TRPV1/TRPM8 的网络药理学分析

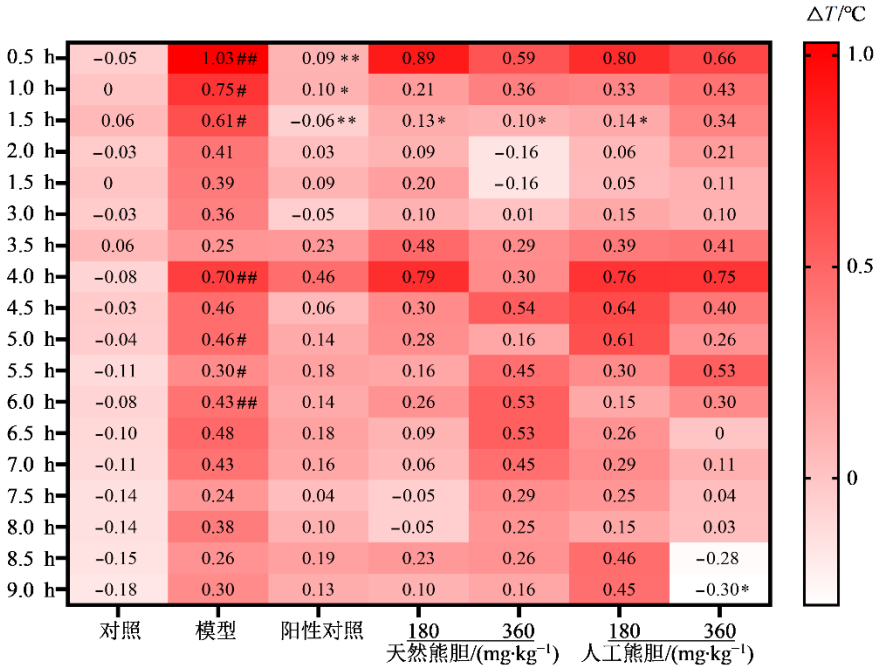
Fig. 2 Network pharmacology analysis of active components of bear bile regulating TRPV1/TRPM8

些通道可影响钙稳态及下游炎症信号。GO 中的炎症反应调节直接支持熊胆的抗炎功效，提示熊胆可能通过抑制 TRPV1 介导的神经源性炎症、激活 TRPM8 介导的抗炎通路来实现清热解毒。此外，KEGG 分析中富集度最高的神经活性配体-受体相互作用涵盖 TRP、阿片、γ-氨基丁酸（GABA）等受体，分子对接显示熊胆胆汁酸类成分与 TRPV1/TRPM8 结合能高，说明这些成分可作为配体直接调节痛觉和温度感知，从而发挥解热止痛作用；过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）信号通路与类固醇激素生物合成则为熊胆归肝胆提供分子基础——胆汁酸是内源性 PPAR 配体，肝脏高表达 PPARα，

激活后可调节脂肪酸氧化和胆汁酸稳态，同时具有抗炎效应。GO 分子功能中的前列腺素/类前列腺素受体活性提示熊胆可能通过影响前列腺素受体信号参与解热，而核受体活性与类固醇/脂肪酸结合则支持其通过核受体（如 PPAR）调控脂质代谢和炎症。综上，熊胆通过直接结合并双向调控 TRPV1/TRPM8，进而影响钙信号、炎症介质、神经活性配体-受体网络以及 PPAR/GABA 能通路，从多靶点、多通路协同实现解热与抗炎作用，为其清热、止痛、归肝胆的药性提供了系统的分子网络解释。基于上述结果，构建了熊胆“成分-靶点-通路”网络图（图 2-C），其中红色节点表示经分子对接验证的 TRPV1/TRPM8 靶点，蓝色节点为预测扩展靶点。网络图直观展示了熊胆多种活性成分不仅直接作用于 TRPV1/TRPM8，还通过相关靶点连接至多条与炎症、钙信号、类固醇代谢及神经突触传递相关的通路，系统性地支持熊胆“清热、止痛、归肝胆”的传统药性。

3.3　天然熊胆、人工熊胆对急性咽炎伴有发热大鼠体温的调节作用

如图 3 所示，模型组大鼠在注射 LPS 后 0.5 h 即出现显著体温升高，ΔT 均值为 1.03 ℃，表明



与对照组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$。

$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$ *vs* model group.

图 3　急性咽炎伴有发热大鼠体温变化热图（n＝8）

Fig. 3　Heat map of temperature changes in rats with combined acute pharyngitis and fever (n＝8)

造模成功（ΔT＞0.8 ℃）。与模型组比较，各给药组在测温初期的体温均降低，阳性对照组、天然熊胆各剂量组、人工熊胆低剂量组部分时间点降温效果显著（$P<0.05$）；人工熊胆高剂量组测温 9 h 降温效果显著（$P<0.05$）。

3.4　天然熊胆、人工熊胆降低急性咽炎伴有发热大鼠血清 PGE_2 含量

与对照组相比，模型组大鼠血清 PGE_2 含量升高，差异有统计学意义（$P<0.01$）；各给药组与模型组相比，大鼠血清 PGE_2 含量均降低，差异有统计学意义（$P<0.05$、0.01）。结果见表 3。

表 3　急性咽炎结合发热大鼠血清 PGE_2 含量（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Table 3　Serum PGE_2 levels in rats with combined acute pharyngitis and fever ($\bar{x}\pm s$，n=8)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	PGE_2/(pg·mL⁻¹)
对照	—	104.64±2.97
模型	—	160.06±5.22**
阳性对照（YLS＋APAP）	9＋45	114.91±3.63##
天然熊胆	180	135.08±9.33##
	360	117.52±6.35##
人工熊胆	180	141.78±12.14#
	360	115.98±4.62##

与对照组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$。

$^{**}P<0.01$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$ *vs* model group.

3.5 天然熊胆、人工熊胆减轻急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织病理变化

对照组大鼠咽部组织黏膜层完整、无增生，下层腺体形态完整、未见炎症细胞浸润；模型组大鼠咽部组织黏膜层下层腺体被破坏，腺体与黏膜间隙可见充血和炎症细胞浸润。与模型组相比，各给药组病理状态均明显改善，表现为黏膜层下层腺体结构未被破坏，仅出现部分腺体膨大，腺体与黏膜间隙少见或未见充血和炎症细胞浸润，其中，天然熊胆、人工熊胆高剂量组与阳性对照组疗效相当，见图 4。

3.6 天然熊胆、人工熊胆抑制急性咽炎结合发热大鼠咽部组织炎症反应

如表 4 所示，与对照组相比，模型组促炎因子 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.01$），抗炎因子 *IL-10* 的 mRNA 表达水平显著降低（$P<0.05$）。与模型组相比，阳性对照组促炎因子 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.01$），抗炎因子 *IL-10* 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$、0.01）；经天然熊胆、人工熊胆治疗，咽部组织促炎因子 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.01$），抗炎因子 *IL-10* 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$、0.01）。

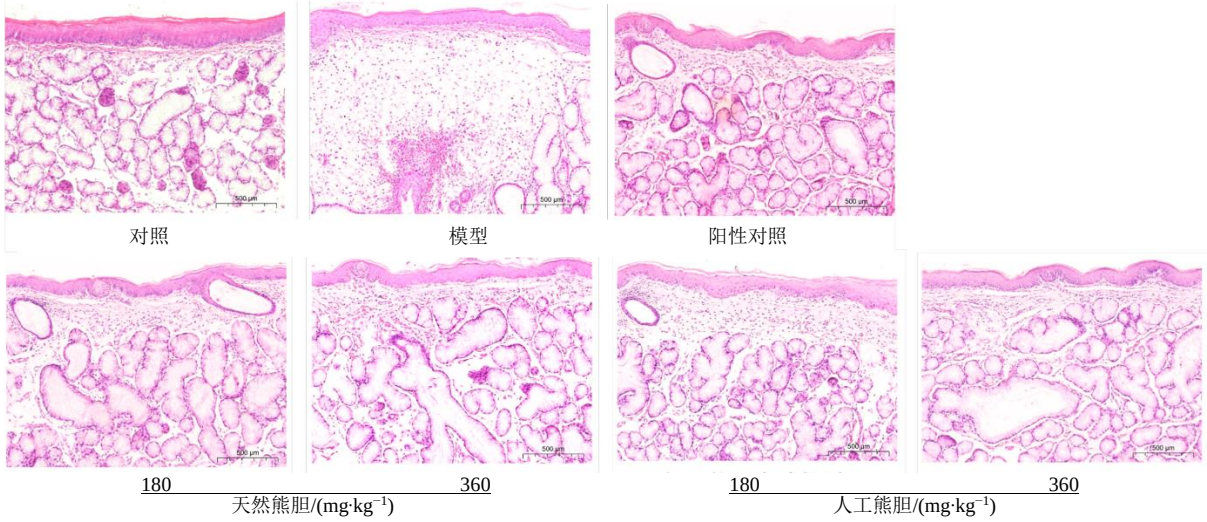


图 4 急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织 HE 染色（×100）

Fig. 4 HE staining of pharyngeal tissues in rats with combined acute pharyngitis and fever (×100)

表 4 急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织炎症相关基因的表达（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 4 Expression of inflammation-related genes in pharyngeal tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	mRNA表达水平			
		TNF-α	*IL-6*	*IL-1β*	*IL-10*
对照	—	1.02±0.14	0.88±0.07	0.92±0.10	1.11±0.04
模型	—	3.28±0.26**	2.80±0.16**	2.75±0.19**	0.64±0.05*
阳性对照 (YLS＋APAP)	9＋45	2.02±0.19$^{\#\#}$	1.28±0.19$^{\#\#}$	1.09±0.10$^{\#\#}$	1.26±0.12$^{\#\#}$
天然熊胆	180	2.21±0.14$^{\#\#}$	1.18±0.08$^{\#\#}$	1.26±0.16$^{\#\#}$	1.13±0.09$^{\#}$
	360	1.37±0.20$^{\#\#}$	1.01±0.13$^{\#\#}$	0.99±0.06$^{\#\#}$	1.52±0.10$^{\#\#}$
人工熊胆	180	1.62±0.21$^{\#\#}$	1.71±0.18$^{\#\#}$	1.28±0.09$^{\#\#}$	1.37±0.12$^{\#\#}$
	360	1.59±0.18$^{\#\#}$	1.05±0.09$^{\#\#}$	1.15±0.14$^{\#\#}$	1.63±0.12$^{\#\#}$

与对照组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$ $^{\#\#}P<0.01$。

$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$ $^{\#\#}P<0.01$ *vs* model group.

3.7 天然熊胆、人工熊胆抑制急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织炎症反应

如表 5 所示，与对照组相比，模型组促炎因子 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.01$），抗炎因子 *IL-10* 的 mRNA 表达水平

表 5　急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织炎症相关基因的表达（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 5　Expression of inflammation-related genes in hepatic tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(mg·kg^{-1})	mRNA表达水平			
		TNF-α	*IL-6*	*IL-1β*	*IL-10*
对照	—	0.97±0.07	1.08±0.07	0.75±0.09	1.14±0.06
模型	—	2.37±0.20**	2.07±0.19**	1.88±0.17**	0.73±0.02**
阳性对照 (YLS＋APAP)	9＋45	1.13±0.03$^{\#}$	1.03±0.12$^{\#\#}$	0.91±0.11$^{\#}$	1.52±0.16$^{\#}$
天然熊胆	180	1.12±0.10$^{\#}$	1.25±0.08$^{\#\#}$	1.05±0.10$^{\#}$	1.30±0.10$^{\#}$
	360	0.98±0.09$^{\#\#}$	0.99±0.07$^{\#\#}$	0.73±0.06$^{\#\#}$	1.90±0.12$^{\#\#}$
人工熊胆	180	1.29±0.14$^{\#}$	1.15±0.16$^{\#\#}$	0.83±0.07$^{\#}$	1.26±0.06$^{\#}$
	360	1.00±0.07$^{\#\#}$	0.95±0.08$^{\#\#}$	0.73±0.05$^{\#}$	1.88±0.12$^{\#\#}$

与对照组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$。

$^{**}P<0.01$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$ *vs* model group.

显著降低（$P<0.01$）。与模型组相比，阳性对照组促炎因子 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$、0.01），抗炎因子 *IL-10* 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$）；经天然熊胆、人工熊胆治疗，肝脏组织促炎因子 *TNF-α*、*IL-6*、*IL-1β* 的 mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$、0.01），抗炎因子 *IL-10* 的 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$、0.01）。

3.8　天然熊胆、人工熊胆抑制急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织 TRPV1 的表达

如图 5、表 6 所示，与对照组相比，模型组咽部组织 TRPV1 荧光强度明显增强（$P<0.01$）；与模型组相比，各给药组咽部组织 TRPV1 荧光强度均显著降低（$P<0.01$）。

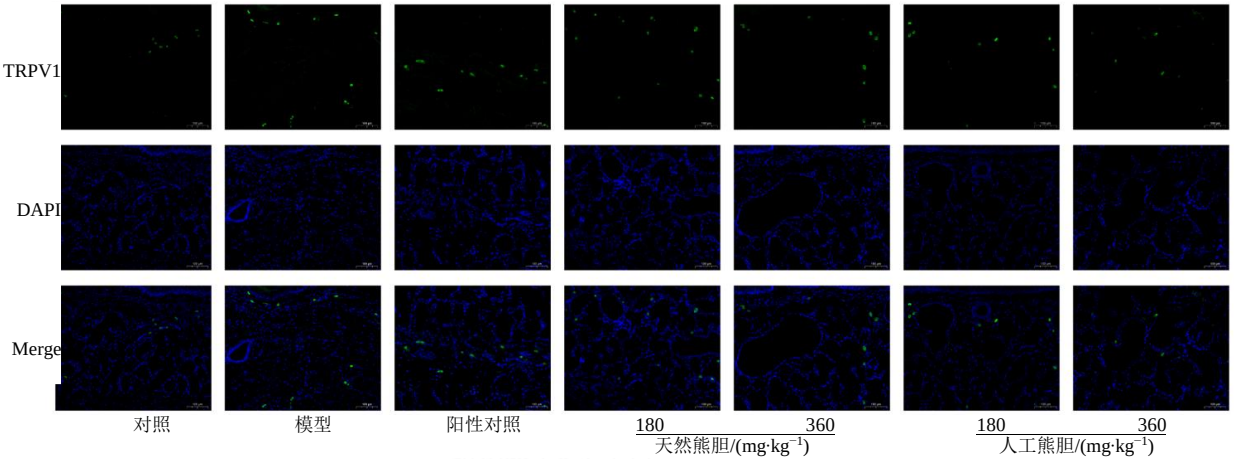


图 5　急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织 TRPV1 免疫荧光染色（×200）

Fig. 5　Immunofluorescence staining of TRPV1 in pharyngeal tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever (×200)

表 6　咽部组织 TRPV1 免疫荧光染色定量（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Table 6　Quantitative analysis of TRPV1 immunofluorescence staining in pharyngeal tissues ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(mg·kg^{-1})	TRPV1 相对表达量
对照	—	1.00±0.02
模型	—	1.36±0.07**
阳性对照 (YLS＋APAP)	9＋45	1.01±0.06$^{\#\#}$
天然熊胆	180	1.07±0.05$^{\#\#}$
	360	1.03±0.07$^{\#\#}$
人工熊胆	180	1.04±0.04$^{\#\#}$
	360	1.02±0.05$^{\#\#}$

与对照组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#\#}P<0.01$。

$^{**}P<0.01$ *vs* control group; $^{\#\#}P<0.01$ *vs* model group.

3.9　天然熊胆、人工熊胆抑制急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织 TRPV1 的表达

与对照组相比，模型组 TRPV1 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$）；与模型组相比，天然熊胆、人工熊胆高剂量组 TRPV1 表达水平显著降低（$P<0.05$、0.01），见图 6、表 7。

3.10　天然熊胆、人工熊胆上调急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织 TRPM8 的表达

与对照组相比，模型组大鼠咽部组织 TRPM8 蛋白表达减少（$P<0.01$）；与模型组相比，给予天

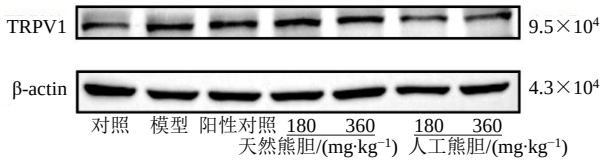


图 6 急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织 TRPV1 蛋白表达水平

Fig. 6 TRPV1 protein expression levels in hepatic tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever

然熊胆、人工熊胆后，咽部组织 TRPM8 蛋白表达增加（$P<0.01$），见图 7、表 8。

3.11 天然熊胆、人工熊胆上调急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织 TRPM8 的表达

如图 8、表 9 所示，与对照组相比，模型组大鼠肝脏组织 TRPM8 蛋白表达减少（$P<0.01$）；与模型组相比，给予天然熊胆、人工熊胆后，肝脏组织 TRPM8 蛋白表达增加（$P<0.01$）。

表 7 急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织 TRPV1 蛋白表达水平（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Table 7 TRPV1 protein expression levels in hepatic tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	TRPV1 相对表达量
对照	—	0.81±0.02
模型	—	1.25±0.03**
阳性对照 (YLS+APAP)	9+45	1.14±0.06
天然熊胆	180	1.24±0.04
	360	0.86±0.10#
人工熊胆	180	0.93±0.05
	360	0.81±0.02##

与对照组比较：**$P<0.01$；与模型组比较：#$P<0.05$ ##$P<0.01$。

**$P<0.01$ *vs* control group; #$P<0.05$ ##$P<0.01$ *vs* model group.

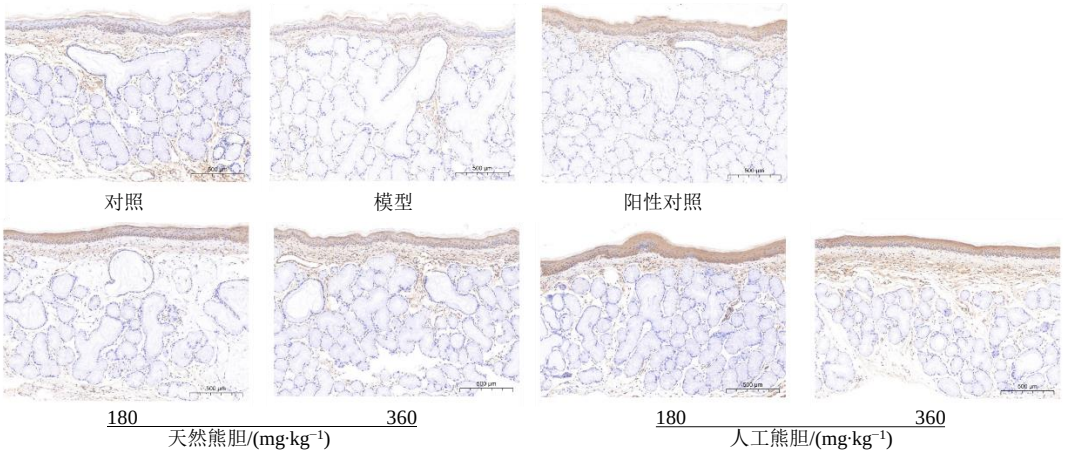


图 7 急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织 TRPM8 免疫组化染色（×100）

Fig. 7 Immunohistochemical staining of TRPM8 in pharyngeal tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever (×100)

表 8 急性咽炎伴有发热大鼠咽部组织 TRPM8 免疫组化染色相对定量（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Table 8 Quantitative analysis of TRPM8 immunohistochemical staining in pharyngeal tissues from rats with combined acute pharyngitis and fever ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	TRPM8
对照	—	1.00±0.06
模型	—	0.49±0.07**
阳性对照 (YLS+APAP)	9+45	0.81±0.04##
天然熊胆	180	0.92±0.05##
	360	1.50±0.11##
人工熊胆	180	1.18±0.09##
	360	1.80±0.12##

与对照组比较：**$P<0.01$；与模型组比较：##$P<0.01$。

**$P<0.01$ *vs* control group; ##$P<0.01$ *vs* model group.

4 讨论

中药药性理论是中医药理论体系的核心之一，其中“寒热温凉”四性是指导中医临床用药的重要依据[12]。熊胆作为传统中药材，其寒凉药性被认为具有清热解毒、平肝明目等功效，广泛应用于炎症（热证）相关疾病的治疗[13]。然而，传统药性理论多基于经验总结，缺乏现代科学机制的阐释，这在一定程度上限制了中药的现代化和国际化发展。近年来，随着分子生物学技术的进步，中药药性的现代化研究逐渐成为热点，通过客观、可量化的检测方法揭示中药的作用机制，已成为推动中药现代化的重要途径[14]。

TRP 离子通道，是一类非选择性阳离子通道蛋白，主要位于细胞膜上[15]。作为一类重要的感觉受

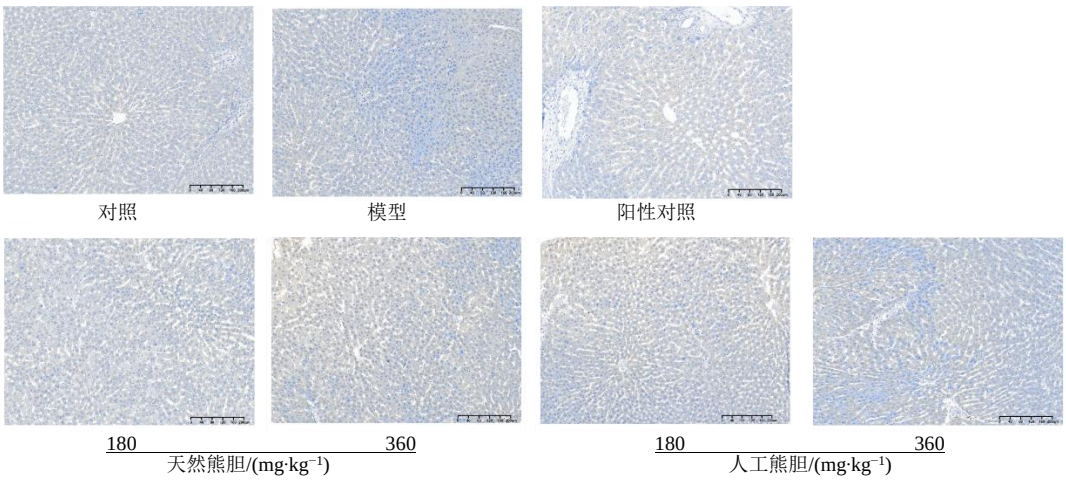


图 8　急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织 TRPM8 免疫组化染色（×100）

Fig. 8　Immunohistochemical staining of TRPM8 in hepatic tissues of rats with combined acute pharyngitis and fever(×100)

表 9　急性咽炎伴有发热大鼠肝脏组织 TRPM8 免疫组化染色相对定量（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Table 9　Quantitative analysis of TRPM8 immunohistochemical staining in hepatic tissues from rats with combined acute pharyngitis and fever ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(mg·kg⁻¹)	TRPM8 相对表达量
对照	—	1.00±0.05
模型	—	0.72±0.07**
阳性对照 (YLS＋APAP)	9＋45	0.90±0.04#
天然熊胆	180	1.00±0.08##
	360	1.39±0.04##
人工熊胆	180	1.05±0.02##
	360	1.22±0.07##

与对照组比较：**P<0.01；与模型组比较：#P<0.05　##P<0.01。

**P < 0.01 *vs* control group; #P < 0.05　##P < 0.01 *vs* model group.

体，TRP 离子通道在生物体内承担着多重生理功能。这些通道不仅能够感知温度变化，还可以响应各种物理和化学性伤害刺激，在体温调节、感觉传导等关键生命活动中发挥重要作用[16]。其中，对温度变化具有敏感性的 TRP 通道被统称为热敏通道[17]。在初级传入感觉神经元中，TRPV1 和 TRPM8 构成了主要的温度感受系统，它们共同负责机体的温度感知和痛觉传导功能，分别与热痛和冷感相关[18]。

TRPV1 又称辣椒素受体，是一种 Ca^{2+}高通透性的非选择性阳离子通道[19]。TRPV1 在中枢和外周神经系统中广泛分布，特别是在与痛觉传导相关的神经结构中呈现高表达，包括初级感觉神经元、脊髓背角以及多个相关脑区[20]。TRPV1 具有多重激活机制，不仅能够响应 43 ℃以上的高温刺激，还可被辣椒素、树胶脂毒素以及大麻素等多种化学物质所激活[21]。研究表明，TRPV1 通道在炎症性疼痛的发生机制中扮演着关键角色[22]。TRPM8 又称薄荷醇受体，表达于背根神经节和三叉神经节神经元，能够被无害的低温和“降温”化合物激活[23]。TRPM8 在感觉调控中也具有重要作用，通过上调 TRPM8 的表达水平，可以显著减轻组织的炎症反应程度，同时降低炎症介质对伤害感受器的敏感性，从而发挥抗炎和镇痛的双重作用[24]。中医“寒证”和“热证”的产生与热敏通道敏化、活化有关，由于在发炎区域存在大量炎症因子敏化和激活热敏通道，从而引发以冷、热、痛为核心的病理证候[25]。

根据感觉及临床用药经验归纳中药的寒热属性存在一定的差异性，在 TRP 离子通道中，热敏通道的热激活阈值是客观、可量化的，将其作为部分中药寒热属性量化分类的依据有一定的可行性。基于热激活阈值的分类标准，中药寒热属性与热敏通道的对应关系及激活阈值为：TRPV1 通道在≥43 ℃时激活，与热性相对应；TRPM8 通道的激活温度为 25～28 ℃，与凉性相对应[26-27]。这些温度敏感受体不仅能够响应温度变化，还可以被特定中药成分所激活。例如，辣椒和生姜中的活性成分能够特异性激活热感受器 TRPV1；而薄荷等药材则能够激活冷感受器 TRPM8，这种对应关系为理解中药四气的现代科学内涵提供了新的研究视角[28]。

本研究通过建立急性咽炎伴有发热大鼠模型，模拟急性咽炎伴有发热的病理状态，并给予天然熊

胆与人工熊胆进行治疗，以验证天然熊胆与人工熊胆在以炎症反应为主要表现的热证模型上的抗炎、解热作用，同时探讨两者的中药药性。在急性咽炎伴有发热大鼠模型中，天然熊胆、人工熊胆对 LPS 诱导的发热具有解热效果，且显著降低了血清 PGE_2 含量。网络药理学 GO 功能分析显示，炎症反应调节、胞内钙离子浓度正调控等条目显著富集，与上述抗炎解热实验结果高度吻合；KEGG 通路富集中神经活性配体-受体相互作用及炎症介质对 TRP 通道的调控通路亦被显著富集，从分子网络层面为熊胆的清热作用提供了依据。采用 TRPV1 的上调剂辣椒素刺激大鼠咽部组织，上调热感受器 TRPV1 并诱发咽部炎症。在天然熊胆、人工熊胆的干预下，经辣椒素诱导的咽部组织病理状态明显改善，咽部组织促炎因子 mRNA 表达水平降低，抗炎因子 mRNA 表达水平升高；LPS 诱导的肝脏组织炎症反应也明显减轻。表明在急性咽炎伴有发热大鼠模型中，天然熊胆、人工熊胆有效治疗了辣椒素诱导的急性咽炎，对 LPS 诱导的发热也具有良好的解热效果，同时能够抑制血清、咽部组织和肝脏组织的炎症水平。天然熊胆、人工熊胆对于热证模型具有治疗效果，与“寒者热之，热者寒之”[29]中医治则相符，体现了其中药药性的“寒凉”特性。人工熊胆能够发挥与天然熊胆相似的疗效，表明在急性咽炎、发热此类伴有机体炎症水平升高的疾病中，人工熊胆可能作为天然熊胆替代品使用。

同时，本研究在急性咽炎伴有发热大鼠模型上检测了 TRP 离子通道家族中的 TRPV1、TRPM8。结果显示，天然熊胆、人工熊胆能够下调热通道 TRPV1 的表达，上调凉通道 TRPM8 的表达，其中蛋白表达升高或降低不等于通道功能激活或抑制。表明两者的寒凉药性与其上调凉通道 TRPM8 的作用相符，而对于热通道 TRPV1 的抑制也与“寒者热之，热者寒之”中医治则相符。但尚不能证明两者是必要机制；后续需使用特异性拮抗剂或基因敲除动物进行验证。网络药理学 KEGG 分析中，GABA 能突触、吗啡成瘾等与痛觉调控相关的通路亦被富集，进一步支持 TRPM8 介导的镇痛、抗炎效应。此外，GO 分子功能中前列腺素受体活性的富集与本研究中熊胆降低 PGE_2 的实验结果直接对应，提示熊胆可能通过干预前列腺素信号通路发挥解热作用。值得注意的是，本研究所采用的阳性药咽立爽口含滴丸，其主要成分包括冰片、艾纳香油、薄荷素油、薄荷脑等，均有辛凉药物，研究结果显示，阳性药对照组也对凉通道 TRPM8 具有上调作用，这与辛凉药物能够上调凉通道的特性相符。在本研究中，天然熊胆、人工熊胆发挥了与阳性药物相似的药效，对于 TRPM8 的上调作用也相似，推测天然熊胆、人工熊胆也具有“辛凉”的药性特点。并且，在急性咽炎伴有发热模型中，天然熊胆与人工熊胆均发挥了解热作用，这与“辛”味解表的药效特点同样相符。KEGG 富集中 PPAR 信号通路及类固醇激素生物合成的显著富集，为熊胆“归肝胆”药性提供了分子层面的解释——胆汁酸类成分可能通过 PPAR 通路调节肝脏代谢与炎症，这与本研究中熊胆减轻肝脏组织炎症的观察结果相符。

本研究存在一定局限性：首先，部分检测指标（如 Western blotting、免疫组化）的样本量较小（n＝3），统计效能有限；其次，TRPM8 仅检测了蛋白表达水平，未进行钙流成像或膜片钳等电生理学实验，因此无法确证该通道是否被真正激动；第三，未使用 TRPV1 特异性拮抗剂或 TRPM8 激动剂/拮抗剂进行阻断实验，也未采用基因敲除动物模型，故尚不能确立 TRPV1/TRPM8 在熊胆抗炎解热效应中的必要因果关系；第四，辣椒素本身为 TRPV1 激动剂，其对模型结果的潜在干扰难以完全排除；第五，阳性对照组采用 2 种药物联合给药，无法区分 2 者对咽部炎症和发热的各自贡献；第六，炎症因子仅检测了 mRNA 水平，缺乏蛋白水平的验证；第七，肝脏组织中 TRPV1/TRPM8 的变化与熊胆“归肝胆”药性的关联仍属初步推测，有待进一步实验证实。综上所述，后续研究需在功能验证、因果验证及蛋白水平等方面加以完善。天然熊胆与人工熊胆具有“寒凉”的药性特点；同时，人工熊胆在抗炎、解热方面能够一定程度地替代天然熊胆的使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022: 124.
Zhong G S, Yang B C. *Pharmacology* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 124.

[2] 李新月, 苏芳芳, 蒋超, 等. 中药熊胆功效演进及成分研究概述 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 4846-4853.
Li X Y, Su F F, Jiang C, et al. Efficacy evolution of bear bile and related research on components [J]. China J Chin

Mater Med, 2022, 47(18): 4846-4853.

[3] 王晨曦, 杨敏, 梁红宝, 等. 熊胆粉不同极性部位 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 770-779.
Wang C X, Yang M, Liang H B, et al. HPLC fingerprint and chemical pattern recognition of different polar parts of *Fel Ursi* powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 770-779.

[4] Sun X S, Xue H Y, Zan B, et al. Anti-convulsant effects of cultures bear bile powder in febrile seizure via regulation of neurotransmission and inhibition of neuroinflammation [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262: 112998.

[5] 王建新, 刘静, 张予, 等. 人工熊胆粉治疗急性咽炎(肝胃郁热证)有效性和安全性多中心随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(2): 183-189.
Wang J X, Liu J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of artificial bear bile powder in the treatment of acute pharyngitis (syndrome of Gan-Wei stagnant heat): A multicenter randomized controlled trial [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2025, 45(2): 183-189.

[6] 王蒙, 孙延平, 王知斌, 等. 中药性味理论研究评析与展望 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 625-628.
Wang M, Sun Y P, Wang Z B, et al. Comment and prospect of research on TCM nature and flavour theory [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(2): 625-628.

[7] 赵星宇, 李毅, 伍小芳, 等. 桉油精对脾寒证、脾热证模型大鼠生物学效应的影响及基于 TRP 离子通道探讨其性温归脾经的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(8): 2022-2031.
Zhao X Y, Li Y, Wu X F, et al. Influence of eucalyptol on biological effects of spleen cold and spleen heat syndromes in rats and mechanism of regulating spleen channel with its warm nature based on TRP ion channel [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(8): 2022-2031.

[8] 杨桢, 高琳, 赵红霞, 等. 热敏通道理论与理中丸的温中散寒机制 [J]. 中医药信息, 2014, 31(6): 33-35.
Yang Z, Gao L, Zhao H X, et al. Thermal channel theory and mechanism of Lizhongwan for warm spleen and stomach for dispelling cold [J]. Inf Tradit Chin Med, 2014, 31(6): 33-35.

[9] 王武帅, 胡陶, 杨耀, 等. 薄荷醇对低压低氧诱导小鼠肺动脉高压的作用及机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 62-69.
Wang W S, Hu T, Yang Y, et al. Effect of menthol on hypobaric hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice and its mechanism [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(1): 62-69.

[10] 曹定岩, 包红, 何涛, 等. 辣椒素通过 p38 MAPK/COX-2 信号通路对局灶性脑缺血大鼠认知功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 122-130.
Cao D Y, Bao H, He T, et al. Effect of capsaicin on cognitive function of rats with focal cerebral ischemia by p38 MAPK/COX-2 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(24): 122-130.

[11] 谢集照, 吴峥, 徐佳佳. 分子模拟软件 SYBYL 在药物设计实验中的应用 [J]. 山东化工, 2022, 51(13): 117-119.
Xie J Z, Wu Z, Xu J J. Application of molecular simulation software SYBYL in drug design experiment [J]. Shandong Chem Ind, 2022, 51(13): 117-119.

[12] 王洋洋, 匡海学, 苏发智, 等. 中药四性的临床应用价值及与五味的关系 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1329-1341.
Wang Y Y, Kuang H X, Su F Z, et al. Clinical value of four natures of traditional Chinese medicine and its relationship with five flavors [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(4): 1329-1341.

[13] Liu Z B, Ye X, Wu C J, et al. Bear bile powder improves ulcerative colitis by protecting the intestinal mechanical barrier and regulating intestinal flora [J]. Curr Pharm Des, 2024, 30(19): 1530-1540.

[14] 彭亚倩, 唐辉, 韩彦琪, 等. 中药五味药性理论的现代研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 2014-2023.
Peng Y Q, Tang H, Han Y Q, et al. Progress of modern research on theory of five flavors in Chinese medicine [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(9): 2014-2023.

[15] 王颖, 史利卿, 马建岭, 等. TRP 通道在慢性咳嗽中的作用机制探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(10): 1910-1913.
Wang Y, Shi L Q, Ma J L, et al. Mechanism of TRP channel in chronic cough [J]. J Clin Pulm Med, 2019, 24(10): 1910-1913.

[16] Koivisto A P, Belvisi M G, Gaudet R, et al. Advances in TRP channel drug discovery: From target validation to clinical studies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(1): 41-59.

[17] 王佳佳, 杨志军, 杨秀娟, 等. 基于 TRPV 通道的辛味中药药理作用研究进展 [J]. 药学学报, 2025, 60(3): 679-692.
Wang J J, Yang Z J, Yang X J, et al. Research progress in the pharmacological effects of pungent Chinese medicine based on TRPV channels [J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(3): 679-692.

[18] Zhang M, Ma Y M, Ye X L, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: Structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases [J].

Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 261.

[19] Lee G H, Kim C Y, Zheng C F, et al. Rutaecarpine increases nitric oxide synthesis via ENOS Phosphorylation by TRPV1-dependent CaMKII and CaMKKβ/AMPK signaling pathway in human endothelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9407.

[20] Bamps D, Vriens J, de Hoon J, et al. TRP channel cooperation for nociception: Therapeutic opportunities [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2021, 61: 655-677.

[21] 刘影哲, 李永华, 潘祥宾, 等. 中医药调控 TRP 离子通道的研究进展 [J]. 中医药信息, 2016, 33(4): 125-128.
Liu Y Z, Li Y H, Pan X B, et al. Research progress of traditional Chinese medicine regulating TRP ion channels [J]. Inf Tradit Chin Med, 2016, 33(4): 125-128.

[22] 张俊, 宋必卫. 瞬时受体电位通道在疼痛中作用的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(8): 644-650.
Zhang J, Song B W. Research progress in role of transient receptor potential channels in pain [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2018, 32(8): 644-650.

[23] Yin Y, Zhang F, Feng S S, et al. Activation mechanism of the mouse cold-sensing TRPM8 channel by cooling agonist and PIP(2) [J]. Science, 2022, 378(6616): eadd1268.

[24] 张英琦, 于天源, 鲁梦倩, 等. 瞬时受体电位通道在炎症性肠病抗炎和免疫调节机制中作用的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(5): 317-321.
Zhang Y Q, Yu T Y, Lu M Q, et al. Research progress of TRP channel in anti-inflammatory and immune mechanisms of inflammatory bowel disease [J]. Int J Dig Dis, 2021, 41(5): 317-321.

[25] Liu M P, Jia X H, Liu H M, et al. Role of TRPV1 in respiratory disease and association with traditional Chinese medicine: A literature review [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113676.

[26] 高琳, 赵红霞, 杨桢. 热敏通道与中药的四气学说 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(12): 1687-1690.
Gao L, Zhao H X, Yang Z. A study of the relationship between the thermo-TRPs and the four properties of herbs [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2014, 20(12): 1687-1690.

[27] Lamas J A, Rueda-Ruzafa L, Herrera-Pérez S. Ion channels and thermosensitivity: TRP, TREK, or both [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2371.

[28] 王玥, 郑丰杰, 李宇航. 从热力学角度研究中药寒热量化的回顾与思考 [J]. 环球中医药, 2019, 12(11): 1765-1769.
Wang Y, Zheng F J, Li Y H. Retrospect and thoughts on the quantization of cold and hot properties of Chinese materia medica from the perspective of thermodynamics [J]. Glob Tradit Chin Med, 2019, 12(11): 1765-1769.

[29] 何文彬, 谭一松. 素问 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 471-507.
He W B, Tan Y S. *The Classic of Medicine* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 1998: 471-507.

[责任编辑 兰新新]