消疹止痒喷剂对皮炎及瘙痒模型小鼠的影响

陈琳[1]，程宗琦[1*]，闫兆威[1]，毛叶勤[1]，陶渊达[2]
(1. 苏州大学 附属第一医院，江苏 苏州 215006；2. 南京医科大学 药学院，南京 210029)

［摘要］ **目的**：观察消疹止痒喷剂对接触性皮炎模型和瘙痒模型动物的药理作用，初步阐明其作用机制。**方法**：用 DNCB（二硝基氯苯）-丙酮溶液对小鼠进行致敏与激发，40 只 ICR 小鼠随机分成模型组、阳性药哈西奈德乳膏组（0.01 $g \cdot kg^{-1}$），消疹止痒喷剂高和低剂量组（1，0.5 $g \cdot kg^{-1}$），每组 10 只，另取 10 只未致敏小鼠作为正常组。各用药组分别外涂药物于小鼠右耳的正反两面，连用 15 d，正常组和模型组分别予空白基质外涂，用肉眼观察小鼠右耳结痂情况，测厚仪测量右耳中部厚度，电子天平称量左右耳片质量，ELISA 法测定血清白细胞介素-4（IL-4），γ-干扰素（IFN-γ）水平。用右旋糖酐诱发小鼠瘙痒模型，ICR 小鼠随机分成模型组、阳性药止痒酊组（1 $g \cdot kg^{-1}$）、消疹止痒喷剂高和低剂量组（1，0.5 $g \cdot kg^{-1}$），每组 10 只，各用药组连用药 3 d，末次用药 1 h 后 *ih* 右旋糖酐，观察小鼠一定时间内的瘙痒次数。**结果**：消疹止痒喷剂对接触性皮炎模型小鼠影响的结果显示，与正常组比较，模型组小鼠耳结痂数明显升高，耳厚度和质量明显增加，血清 IL-4 含量明显增加，血清 IFN-γ 含量降低，均具有统计学差异（$P<0.01$）；与模型组比较，哈西奈德乳膏组、消疹止痒喷剂高和低剂量组均能明显降低小鼠耳结痂数，耳厚度和质量，血清 IL-4 含量，升高血清 IFN-γ 含量，均具有统计学差异（$P<0.05$，$P<0.01$）；接触性皮炎模型组小鼠耳表皮增厚，可见轻度细胞内水肿及轻中度细胞间水肿，真皮浅层大量单一核细胞浸润，以淋巴细胞为主，各给药组均能明显模型小鼠耳部炎症浸润。消疹止痒喷剂对瘙痒模型小鼠影响的结果显示，与模型组比较，止痒酊组、消疹止痒喷剂高和低剂量组均能降低小鼠的瘙痒次数（$P<0.05$，$P<0.01$）。**结论**：消疹止痒喷剂对接触性皮炎模型和瘙痒模型小鼠有良好的治疗效果。

［关键词］ 消疹止痒喷剂；接触性皮炎；瘙痒；白细胞介素-4；γ-干扰素
［中图分类号］ R285.5 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903(2015)17-0129-05
［**doi**］ 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170129

Effect of Xiaozhen Zhiyang Sprays on Mice in Allergic Contact Dermatitis and Pruritus Models

CHEN Lin[1], CHENG Zong-qi[1*], YAN Zhao-wei[1], MAO Ye-qin[1], TAO Yuan-da[2] (1. *First Affiliated Hospital of Suzhou University*, *Suzhou* 215006, *China*; 2. *School of Pharmacy*, *Nanjing Medical University*, *Nanjing* 210029, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**: To observe the effect of Xiaozhen Zhiyang sprays on mice in allergic contact dermatitis (ACD) and pruritus models, in order to preliminarily explore its action mechanism. **Method**: The Dinitrochlorobenzene (DNCB) was used to sensitize and stimulate mice. Totally 40 ICR mice were randomly divided: the model group, the positive control Halcinonide cream group (0.01 $g \cdot kg^{-1}$) and Xiaozhen Zhiyang sprays high and low doses groups (1, 0.5 $g \cdot kg^{-1}$), with 10 mice in each group; and another ten unsensitized mice were included into the normal group. All treated groups were given externally with drugs on both sides of right ears of mice for continuously 15 days, and the normal group and the model group were respectively treated with blank matrix, in order to observe the scabbing conditions of mice' right ears. The central thickness of mice' right ears was measured by thickness tester. Both ears' weights were measured by electronic scale. The levels of interleukin-4 (IL-4) and interferon-γ (IFN-γ) in serum were determined by ELISA method. The dextran was used to induce the pruritus model in mice. The ICR mice were randomly divided into the model group, the positive control Zhiyang spirits group and Xiaozhen Zhiyang sprays high and low doses groups, with 10 mice in each group. Each group was given drug for 3 d and subcutaneously injected with dextran 1 h later after the final administration,

［收稿日期］ 20140814(003)
［基金项目］ 苏州市科技发展计划项目(SYSD2014144)
［第一作者］ 陈琳，硕士，中药师，从事中药药理学研究，Tel：0512-67780241，E-mail：chenliner198506@163.com
［通讯作者］ * 程宗琦，主任中药师，从事中药药剂学研究，Tel：0512-67781543，E-mail：czqjy@126.com

in order to observe the itching frequency within a certain period of time. **Result**: According to the effect of Xiaozhen Zhiyang sprays on ACD model mice, the number of scabs, ear thickness and mass and IL-4 in serum in the model group were higher than that in the normal group, with the statistical difference ($P<0.01$). The number of scabs, ear thickness and mass and IL-4 in serum were lower and IFN-γ in serum was higher in the Halcinonide group and Xiaozhen Zhiyang sprays high and low doses groups, with the statistical difference ($P<0.05$, $P<0.01$). The ACD model group showed mice's ear epidermis thickening, with mild intracellular edema and medium intracellular edema, plenty of mononuclear cellular infiltration at upper dermis, with lymphocyte as the dominance. All treated groups showed significant reduction in ear inflammatory infiltration in model mice. According to the effect of Xiaozhen Zhiyang sprays on pruritus model mice, the itching frequency were lower in all of the Halcinonide group and Xiaozhen Zhiyang sprays high and low doses groups than that in the model group ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion**: Xiaozhen Zhiyang sprays has a good therapeutic effect on mice in ACD and pruritus models.

[**Key words**] Xiaozhen Zhiyang sprays; allergic contact dermatitis; pruritus; interleukin-4; interferon-γ

靶向药物是目前治疗肿瘤的热门药物,其原理是使药物瞄准肿瘤部位,在局部保存相对高的浓度,延长药物的时间,提高对肿瘤的杀伤力,而对正常组织细胞作用较小。因此它不像细胞毒性那样的化疗药物有明显的消化道反应、骨髓抑制、脱发等毒副作用,但是靶向治疗也有两类副作用。一个是皮疹反应,其次是轻度腹泻[1-4]。

分子靶向药物导致的皮疹主要表现为皮肤色素沉着、肿胀或红斑,脱屑、皲裂、硬结样水泡或严重的疼痛等,常伴皮肤瘙痒或化脓。皮疹主要发生在脸面或腰背部,部分患者甚至蔓延至全身,面目全非,痛苦不堪,严重影响生活质量,有的患者被迫停药。另一方面,有研究显示,靶向治疗药物出现皮疹是药物有效的表现。临床医生也会以此作为判断疗效的依据之一,让治疗继续推进下去。因此,对于靶向药物所致的皮疹主要予以对症治疗。中草药因其药性缓和、毒副作用小,受到高度关注。在中医理论中,分子靶向药物所致皮肤毒性属于"药毒"范畴,主要是"肺热血瘀",用宣肺凉血祛瘀之中药可辨证论治。

苏州大学附属第一医院协定处方"消疹止痒方"作为外用中药处方,由紫草、野菊花、侧柏叶、冰片等 5 味中药组成,功能解毒透疹、利湿止痒[5],在临床应用过程中可有效改善靶向药物所致的皮疹反应。但由于传统汤剂使用携带不便,笔者拟将其开发为中成药制剂,即"消疹止痒喷剂"。本文对其进行了药效学研究,考察其对皮炎和瘙痒模型动物的药理作用及作用机制,为新制剂的开发应用奠定基础。

1 材料

1.1 动物 ICR 小鼠,雌雄各半,体重(20 ± 2) g,由苏州大学医学院实验动物中心提供,动物许可证号 SYXK(苏)2007-0035。实验过程中,小鼠自由摄食和饮水,环境温度控制在 18 ~ 22 ℃,湿度控制在 50% ~ 60%,昼夜 12 h 交替。

1.2 药物与试剂 制剂原料药购自苏州市天灵中药饮片有限公司,经南京中医药大学王春根教授鉴定,紫草为紫草科植物新疆紫草 *Arnebia euchroma* 的干燥根,野菊花为菊科植物野菊 *Chrysanthemum indicum* 的干燥头状花序,侧柏叶为柏科植物侧柏 *Platycladus orientalis* 的干燥枝梢和叶,地肤子为藜科植物地肤 *Kochia scoparia* 的干燥成熟果实,冰片为合成龙脑。消疹止痒喷剂(苏州大学附属第一医院制剂室,批号 20140401),哈西奈德乳膏(天津太平洋制药有限公司,批号 8613002),2,4-二硝基氯苯(DNCB,北京化学试剂厂,批号 130920),丙酮(无锡市展望化工试剂有限公司,批号 120910),白细胞介素 4(IL-4),γ-干扰素(IFN-γ)试剂盒(上海蓝基生物科技有限公司,批号 140102),止痒酊(苏州大学附属第一医院制剂室,批号 20140516),右旋糖酐(江苏正大丰海制药有限公司,批号 1403291)。

1.3 仪器 Centrifuge 5804 R 型离心机(北京博仪恒业科技发展有限公司),CH-1-B 型测厚仪(上海精密仪器有限公司),XS105 DualRange 型电子分析天平(美国 Mettler Toledo 公司),BX50 型电子显微镜(日本 Olympus 公司)。

2 方法

2.1 接触性皮炎模型和瘙痒模型的制备[6] 取 ICR 小鼠 40 只,于实验前 1 d 剃净每只小鼠腹部毛发,面积约 3 cm × 3 cm,实验当日用质量/体积分数 5% DNFB-丙酮溶液 100 μL 涂抹于腹部剃毛处,使其致敏。第 2 天再涂抹 100 μL 强化致敏。5 d 后在

小鼠右耳壳正反两侧均匀涂抹 1% DNCB-丙酮溶液各 20 μL 予以激发,同时左耳涂等剂量丙酮溶液,每隔 3 d 激发 1 次,共激发 4 次(第 6,9,12,15 天予以激发),即得接触性皮炎小鼠模型。取 ICR 小鼠 40 只,雌雄各半,提前 1 d 脱去小鼠头颈部耳后皮肤的毛备用,各实验组连续给药3 d,末次用药 1 h 后脱毛部位 *ih* 右旋糖酐 0.2 mL/次,即得小鼠瘙痒模型。

2.2 分组与给药　将接触性皮炎模型小鼠随机分为模型组、阳性药哈西奈德乳膏组($0.01\ g\cdot kg^{-1}$),消疹止痒喷剂高和低剂量组($1, 0.5\ g\cdot kg^{-1}$),每组 10 只,另取 10 只未致敏小鼠作为正常组。各组分别于致敏后 1 h 时将相应剂量受试物均匀涂于各小鼠右耳的正反两面,如遇激发日期,则在每次激发后 2 h 时再将受试物均匀外涂,正常组和模型组分别给予生理盐水,连用 15 d。末次激发后 24 h 时处死小鼠,并检测相关指标。将瘙痒模型小鼠随机分为模型组、阳性药止痒酊组($1\ g\cdot kg^{-1}$),消疹止痒喷剂高、低剂量组($1, 0.5\ g\cdot kg^{-1}$),每组 10 只,各组分别将相应剂量受试药物均匀涂抹于脱毛部位,模型组涂抹生理盐水,连续用药 3 d。以小鼠前爪搔头部、后爪搔躯干、嘴咬全身各部位作为瘙痒指征,记录第 1 次挠痒后15 min内小鼠瘙痒次数。

2.3 观察指标

2.3.1 耳破损情况　于每次激发后 24 h 时观察各组小鼠右耳破损情况,并统计得分。明显红肿增厚及渗出或明显角化结痂者记 3 分;轻度红肿,渗出不明显,或中度角化者记 2 分;红肿和渗出均不明显,或轻度角化者记 1 分;正常皮肤为 0 分[7]。

2.3.2 耳厚度差　于诱导前及每次激发后 24 h 时用测厚仪测量右耳中部厚度,计算激发前后的右耳厚度差。

2.3.3 耳质量差　末次激发后 24 h 时处死小鼠,用直径为 8 mm 的打孔器在两耳中部钻取左、右圆耳片,称重并计算左、右耳的质量差。

质量差 = 右耳质量 - 左耳质量

2.3.4 耳组织病理学　将小鼠右耳片放入体积分数 10% 甲醛-PBS 溶液中固定,制成石蜡块,纵切,HE 染色,在光学显微镜下观察耳片病理学变化。

2.3.5 血清 IL-4 及 IFN-γ 的检测　摘除小鼠眼球取血各 1 mL,3 000 $r\cdot min^{-1}$离心 15 min。取血清按照试剂盒说明,用 ELISA 法测定 IL-4 及 IFN-γ 含量。

2.3.6 瘙痒次数　自瘙痒模型小鼠第 1 次发生挠痒动作起,记录 15 min 内的挠痒总次数。

2.4 统计学分析　用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间样本均数的比较用 LSD 检验;计数资料的比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对接触性皮炎小鼠耳破损结痂数的影响　经过 DNCB 的致敏和激发后,小鼠的耳廓有了明显的肿胀,且随着激发的次数增加,其肿胀度就明显地增加,皮损也逐渐严重,并且形成了明显的结痂现象,与模型组比较,消疹止痒喷剂能有效缓解 DNCB 致敏引起的耳破损结痂现象。各组结痂得分情况见表 1。

表 1　消疹止痒喷剂对接触性皮炎小鼠耳破损结痂数的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1　Effects of Xiaozhen Zhiyang sprays on dermatitis mouse ears' scabbing amount ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 /$g\cdot kg^{-1}$	激发前结痂数	几次激发后结痂数/个			
			第 6 天	第 9 天	第 12 天	第 15 天
正常	-	0	0	0	0	0
模型	-	0	11	15	17	14
哈西奈德乳膏	0.01	0	0	1	2	3
消疹止痒喷剂	1	0	1	2	2	4
	0.5	0	1	0	2	3

3.2 对接触性皮炎小鼠激发前后右耳厚度差的影响　与正常组比较,模型组小鼠右耳厚度明显升高($P<0.01$);与模型组比较,消疹止痒喷剂高、低剂量组均能显著减少小鼠右耳厚度差($P<0.01$)。见表 2。

3.3 对接触性皮炎小鼠左右耳片质量差的影响　与正常组比较,模型组左右耳片质量差明显升高($P<0.01$);与模型组比较,消疹止痒喷剂高、低剂量组均能显著减少左右耳片质量差($P<0.01$)。见表 3。

3.4 对小鼠耳组织病理学的影响　正常组小鼠耳部皮肤组织学结构清楚、层次分明,表皮厚度正常,细胞内及细胞间无水肿,无明显淋巴细胞浸润。接触性皮炎模型组小鼠耳表皮增厚,可见轻度细胞内水肿及轻中度细胞间水肿,真皮浅层大量单一核细胞浸润,以淋巴细胞为主。可见嗜酸性细胞核肥大细胞,散在多形核细胞浸润,真皮血管扩张充血,少见红细胞外渗。阳性药和各试药组不同程度改善接触性皮炎模型小鼠耳部炎症浸润。见图 1。

3.5 对接触性皮炎小鼠血清中 IL-4 和 IFN-γ 含量的影响　与模型组比较,消疹止痒喷剂高、低剂量组

表 2　消疹止痒喷剂对接触性皮炎小鼠激发前后右耳厚度差的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2　Effects of Xiaozhen Zhiyang sprays on dermatitis mouse ears' swelling before and after excitation ($\bar{x} \pm s, n=10$)

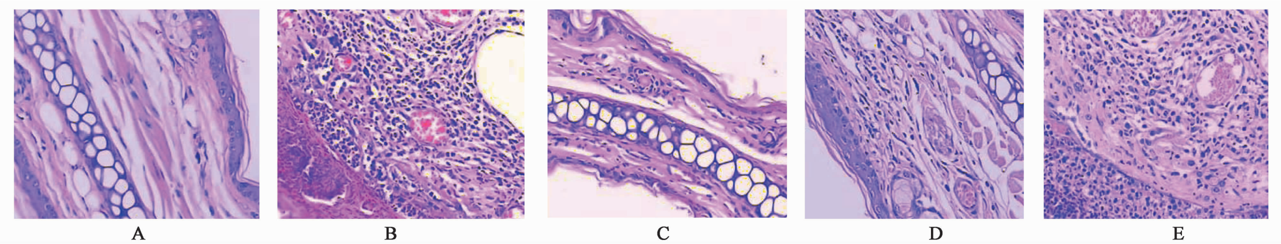
组别	剂量/g·kg⁻¹	激发前右耳厚度/cm	激发后右耳厚度/cm			
			第 6 天	第 9 天	第 12 天	第 15 天
正常	–	0.19 ± 0.04	0.19 ± 0.02²⁾	0.19 ± 0.01²⁾	0.19 ± 0.01²⁾	0.19 ± 0.01²⁾
模型	–	0.18 ± 0.01	0.24 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.37 ± 0.05	0.44 ± 0.06
哈西奈德乳膏	0.01	0.19 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.25 ± 0.02²⁾	0.28 ± 0.02²⁾	0.30 ± 0.04²⁾
消疹止痒喷剂	1	0.19 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.25 ± 0.01²⁾	0.28 ± 0.02²⁾	0.29 ± 0.03²⁾
	0.5	0.18 ± 0.04	0.24 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.29 ± 0.03²⁾	0.30 ± 0.04²⁾

注:与模型组比较1) $P<0.05$,2) $P<0.01$(表 3 ~ 5 同)。

表 3　消疹止痒喷剂对接触性皮炎小鼠左右耳片质量差的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3　Effects of Xiaozhen Zhiyang sprays on dermatitis mouse ears' weight difference between left and right ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg-1	右耳质量/mg	左耳质量/mg	质量差/mg
正常	–	10.43 ± 0.89	9.85 ± 0.89	0.58 ± 0.21²⁾
模型	–	19.03 ± 4.33	10.42 ± 1.19	8.60 ± 3.84
哈西奈德乳膏	0.01	12.12 ± 1.47	9.47 ± 0.90	2.65 ± 0.87²⁾
消疹止痒喷剂	1	12.72 ± 2.21	9.69 ± 1.86	3.04 ± 1.11²⁾
	0.5	14.60 ± 2.41	10.11 ± 0.93	4.50 ± 1.82²⁾



A. 正常组;B. 模型组;C. 哈西奈德乳膏 0.01 g·kg⁻¹组;D. 消疹止痒喷剂 1 g·kg⁻¹组;E. 消疹止痒喷剂 0.5 g·kg⁻¹组

图 1　消疹止痒喷剂对接触性皮炎小鼠耳组织病理学的影响(HE, ×400)

Fig. 1　Effects of Xiaozhen Zhiyang sprays on ear tissues of pathological structures (HE, ×400)

表 4　消疹止痒喷剂对接触性皮炎小鼠血清中 IL-4 和 IFN-γ 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 4　Effects of Xiaozhen Zhiyang sprays on IL-4 and IFN-γ content in serum ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg⁻¹	IL-4/μg·L⁻¹	IFN-γ/μg·L⁻¹
正常	–	0.11 ± 0.03²⁾	0.52 ± 0.40²⁾
模型	–	0.61 ± 0.09	0.10 ± 0.05
哈西奈德乳膏	0.01	0.11 ± 0.01²⁾	0.33 ± 0.26²⁾
消疹止痒喷剂	1	0.12 ± 0.06²⁾	0.32 ± 0.08²⁾
	0.5	0.35 ± 0.04²⁾	0.22 ± 0.11¹⁾

能显著减少 IL-4 水平的升高($P<0.01$),能减少 IFN-γ 水平的降低($P<0.05$),且呈现出一定的量-效关系。瘙痒次数的记录。见表 4。与模型组比较,消疹止痒喷剂高剂量组能有效抑制瘙痒症状($P<0.05$)。见表 5。

表 5　消疹止痒喷剂对瘙痒小鼠的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 5　Effects of Xiaozhen Zhiyang sprays on itching mouse ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg⁻¹	瘙痒数/次/15 min
模型	–	9.63 ± 1.92
止痒酊	1	5.25 ± 1.67²⁾
消疹止痒喷剂	1	6.88 ± 1.96¹⁾
	0.5	8.00 ± 2.33

4　讨论

消疹止痒喷剂高、低剂量组均能一定程度地抑制接触性皮炎模型小鼠右耳部结痂的形成、减轻右耳肿胀度、降低左右耳片的质量差、降低其血清 IL-4

水平、并且升高其血清 IFN-γ 水平，对瘙痒模型小鼠具有一定止痒作用，使各项指标水平均优于模型组，并且表现出了量-效依赖关系。

“消疹止痒喷剂”处方中紫草性寒、味甘咸，功能清热凉血，活血消肿，解毒透疹，为主药；野菊花辛散苦降，长于解毒消痈，地肤子苦寒降泄，清热利湿而止痒，合为臣药；侧柏叶苦涩性寒，善清血热，为佐药。冰片味辛凉，功能清热止痛，为使药[5]。本方以凉血活血为治疗原则，多药合用，共奏清热解毒、凉血止血、散瘀消肿之功效。

现代文献研究表明，紫草主要成分是萘醌色素类、脂肪酸和多糖等，具有抗炎、抗病源微生物、抗肿瘤等作用[8-9]；野菊花主要含有挥发油和萜类、黄酮等，具有抗血小板聚集、抗微生物、抗炎及免疫等药理作用[10]；地肤子主要含有三萜皂苷及甾类化合物、脂肪酸、生物碱等，具有消炎、抗过敏和抗搔痒等作用[11]；侧柏叶含有挥发油、黄酮、鞣质等，具有抑菌、抗肿瘤、抗炎、止血等作用[12]；冰片主要成分为龙脑香的树脂和挥发油中取得的结晶，为三萜化合物，具有抗菌、抗炎、消肿止痛等作用[13-14]。

在免疫反应中，IFN-γ 主要由 Th1 细胞分泌，IL-4 主要由 Th2 细胞分泌，而 Th1 和 Th2 细胞在正常情况下是处于动态平衡的状态，且分泌的不同细胞因子相互抑制。在接触性皮炎小鼠建模后，外周血中 IL-4 水平明显升高，IFN-γ 水平明显降低，消疹止痒喷剂参与治疗后抑制了血清中 IL-4 水平的升高和 IFN-γ 水平的降低，推测其作用机制可能是通过上调模型小鼠 Th1 细胞的功能，抑制 Th2 细胞的功能，调节 IL-4，IFN-γ 等细胞因子水平使之保持平衡，从而发挥免疫调节作用。

针对靶向治疗药物导致的皮肤不良反应，目前并无特效药，常予以对症治疗，推荐药物包括皮质激素、四环素等，此类激素、抗生素类药不但会引起严重的不良反应，还会影响原靶向治疗药物的疗效，效果不佳。本实验研究对象“消疹止痒喷剂”为纯中药制剂，价格低廉，临床疗效显著，且无明显毒副作用，值得深入研究。本实验通过皮炎小鼠和瘙痒小鼠模型，验证了本制剂的药理作用，为后期深层次开发应用奠定基础。

[参考文献]

[1] 吴洪斌. 吉非替尼不良反应的临床表现及其处理[J]. 药物不良反应杂志，2006，8(1)：28-29.

[2] 陈喆，戴媛媛，汤志强. 小分子 EGFR 络氨酸激酶抑制剂盐酸埃罗替尼[J]. 中国新药杂志，2005，14(10)：1227-1229.

[3] 邵仲英，封宇飞，傅得兴. 新型表皮生长因子受体抑制剂. 西妥昔单抗[J]. 中国全科医学，2006，9(4)：317-318.

[4] 蒋国梁，洪小南，樊目文，等. 吉非替尼治疗手术、放疗、化疗治疗失败后的非小细胞肺癌的初步报告[J]. 中国肺癌杂志，2004，7(4)：305.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2010：114，136，200，295，320.

[6] 魏伟，吴希美，李元建，等. 药理实验方法学[M]. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2010：1268.

[7] 芦源，关洪全. 小鼠背部慢性皮炎-湿疹模型的初步研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2009，11(10)：181.

[8] 帅冬华. 紫草中化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中外医疗，2009(22)：103-104.

[9] 刘立丰. 紫草的化学成分研究进展[J]. 中国医药指南，2009，7(4)：49-51.

[10] 蔡华芳. 野菊花的化学成分及药用研究进展[J]. 中国医疗前沿，2007，2(18)：118-120.

[11] 陈雪羽. 地肤子的化学成分及药理学研究进展[J]. 安徽农业科学，2010，38(21)：11138-11139.

[12] 陈兴芬，单承莺，马世宏，等. 侧柏叶化学成分、生理活性及防脱发功能研究进展[J]. 中国野生植物资源，2010，29(3)：1-5.

[13] 陈艳红，冯玉林. 冰片的研究进展[J]. 中国社区医师，2013，15(6)：10-11.

[14] 徐维诚，姜宏，马俊. 中药外治法治疗水肿现状[J]. 中国中药杂志，2014，39(5)：765-768.

[责任编辑　周冰冰]