

4 种归肺经中药对肺热证小鼠 TNF- α , IL-1 β 表达的影响

杨萍, 金素安, 车立娟, 何世民, 符胜光, 袁颖*

(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] **目的:**探讨麻黄、干姜、黄芩、桑白皮 4 味归肺经中药对小鼠肺热证的影响,并初步揭示其作用机制。**方法:**将 100 只昆明种小鼠随机分为正常对照组,模型组,麻黄、干姜、黄芩、桑白皮组(20,10 g·kg⁻¹),每组 10 只,灌胃给药 7 d,每天 1 次,于实验第 4,5,6 天鼻腔滴入肺炎链球菌菌液建立小鼠肺热证模型,病理学观察肺组织形态变化,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,免疫组化法测定肺组织 TNF- α ,白介素-1 β (IL-1 β)蛋白表达。**结果:**与正常组比较,模型组肺组织实变($P < 0.001$),血清 TNF- α 含量升高($P < 0.01$),肺组织 TNF- α ,IL-1 β 蛋白表达升高($P < 0.01$)。与模型组比较,麻黄低剂量组,干姜高、低剂量组,黄芩高剂量组肺组织病理有明显改善($P < 0.01$, $P < 0.05$);血清 TNF- α 含量降低,除干姜高剂量组、黄芩低剂量组,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);肺组织 TNF- α ,IL-1 β 蛋白表达降低,其中,TNF- α 表达除干姜低剂量组、桑白皮高剂量组,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),IL-1 β 表达除麻黄低剂量组、桑白皮低剂量组,其余各组差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论:**麻黄、干姜、黄芩、桑白皮可以干预肺热证,抑制 TNF- α ,IL-1 β 炎症因子表达可能是其减轻小鼠肺热证肺组织损伤的主要途径。

[关键词] 麻黄;干姜;黄芩;桑白皮;肺;炎症;肿瘤坏死因子- α ;白介素-1 β

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0162-05

[doi] 10.11653/syfy2014060162

Effects of Four Chinese Herbs Belong to Lung on Expression of TNF- α and IL-1 β in Mice with Lung Heat Syndrome

YANG Ping, JIN Su-an, CHE Li-juan, HE Shi-min, FU Sheng-guang, YUAN Ying*

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of four Chinese herbs belong to lung include Ephedra Herba, Zingiberis Rhizoma, Scutellaria Radix and Mori Cortex in mice with lung heat syndrome and to reveal the mechanism preliminarily. **Method:** Hundred KM mice were randomly divided into ten groups: normal control group, model group, Ephedra Herba, Zingiberis Rhizoma, Scutellaria Radix and Mori Cortex group (20, 10 g·kg⁻¹), 10 mice in each group. The four Chinese herbs were administered once a day for seven days, *Streptococcus pneumoniae* by nose dropping was used to establish lung heat syndrome model at the four, five and six day. The morphological changes of lung tissue were observed, the concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the serum were measured by enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA), the expressions of TNF- α , interleukin (IL) -1 β proteins in lung tissue were analyzed by immunohistochemistry staining. **Result:** Compared with normal control group, the pathological changes of lung tissue in model group was obvious ($P < 0.001$), the concentrations of TNF- α in the serum were higher ($P < 0.01$), the expressions of TNF- α , IL-1 β proteins in lung tissue were higher ($P < 0.01$). Compared with model group, the pathological changes of lung tissue obviously improved ($P < 0.01$ or $P < 0.05$) in Ephedra Herba low dose group, Zingiberis Rhizoma high and low dose

[收稿日期] 20130625(024)

[基金项目] 上海市教委 2012 年预算内项目课题(2011JW69)

[第一作者] 杨萍, 硕士研究生, 从事中药复方及配伍药效学研究, Tel:18817339562, E-mail: yangping151@126.com

[通讯作者] *袁颖, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药效学研究工作, Tel:021-51322195, E-mail: yyin921@163.com

groups, *Scutellaria Radix* high dose group. The concentrations of TNF- α in the serum were decreased, except *Zingiberis Rhizoma* high dose group and *Scutellaria Radix* low dose group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The expressions of TNF- α proteins in lung tissue were decreased, except *Zingiberis Rhizoma* low dose group, *Mori Cortex* high dose group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The expressions of IL-1 β in lung tissue was decreased ($P < 0.01$ or $P < 0.05$) except *Ephedra Herba* low dose group and *Mori Cortex* low dose group. **Conclusion:** *Ephedra Herba*, *Zingiberis Rhizoma*, *Scutellaria Radix* and *Mori Cortex* can intervene lung heat syndrome, inhibit the expressions of TNF- α , IL-1 β inflammatory factor, which may be the main pathway of reducing lung heat syndrome of lung tissue injury in mice.

[**Key words**] *Ephedra Herbar*; *Zingiberis Rhizoma*; *Scutellaria Radix*; *Mori Cortex*; lung; inflammation; TNF- α ; IL-1 β

麻黄辛、温,具有宣肺平喘的作用;干姜辛、热,可温肺化饮;黄芩苦、寒,可清肺热;桑白皮甘、寒,可泻肺平喘。4药药性与功效不同,但均可用于咳喘证。本研究采用肺炎链球菌鼻腔滴入法建立小鼠肺热证模型,病理学观察肺组织形态变化,通过检测血清及肺组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)的表达情况,研究麻黄、干姜、黄芩、桑白皮对肺热证的影响及作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康昆明种小鼠 100 只,清洁级,雌雄各半,体重(18~20)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,分笼饲养于上海中医药大学动物实验中心,动物合格证号 SCXK(沪)2007-0005。

1.2 菌株来源 肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pn*) 菌株购自 CMCC, 菌号 31001-9a。

1.3 药物 麻黄、干姜、黄芩、桑白皮饮片均购自上海康桥饮片厂。经上海中医药大学药学教研室鉴定,麻黄为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinisa* Stapf 的干燥草质茎,产地河北,批号 120416;干姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根、茎,产地山东,批号 120425;黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,产地河北,批号 120328;桑白皮为桑科植物桑 *Morus alba* L. 的干燥根皮,产地浙江,批号 120109。

中药水煎液制备:麻黄、干姜、黄芩、桑白皮各中药均水煎 2 次,滤液合并后浓缩至生药 1 g·mL⁻¹。

1.4 试剂 小鼠 TNF- α ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司分装),TNF- α 一抗(批号 10K1213),IL-1 β 一抗(批号 10K25),兔 IgG 免疫组化试剂盒(批号 08A151),DAB 显色试剂盒(批号 08A04A22),均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.5 仪器 DHP-9162 型电热恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司), WMY-01D 型数字测温仪

(上海华辰医用仪表有限公司),2-16PK 冷冻离心机(Sigma 公司),奥林巴斯 1×71 倒置显微镜,酶标仪(Biotek Synergy HT)。

2 方法

2.1 动物分组 小鼠随机分为 10 组,每组 10 只。分别为正常对照组,模型组,麻黄、干姜、黄芩、桑白皮高、低剂量组(20,10 g·kg⁻¹)。

2.2 肺炎链球菌菌液的制备 将肺炎链球菌冻干粉用营养肉汤培养基溶解成菌悬液,再接种到液体培养基中,于 37℃ 培养箱中培养 20 h,密度约为 1.2×10⁸ 个/mL。

2.3 模型的制备 除正常对照组外,其余各组小鼠于实验第 4 天乙醚轻度麻醉后,鼻腔滴入肺炎链球菌菌液 0.05 mL/只,1 次/d,连续 3 d。

2.4 给药方法 各组小鼠于实验第 1 天开始 ig 4 味中药水煎液,每日 1 次,连续 7 d,高剂量组 20 g·kg⁻¹,低剂量组 10 g·kg⁻¹,正常对照组和模型组 ig 等量的生理盐水。麻黄高剂量相当于成人临床等效剂量,干姜、黄芩、桑白皮剂量参考文献中的剂量^[1-5]。

2.5 取材及指标测定

2.5.1 肛温测定 实验前 3 d 每日早晚测量小鼠肛温 1 次,取其平均值作为基础体温。实验期间每日早晚测定肛温 1 次,并记录每日的平均值。

2.5.2 肺组织病理 于实验第 7 天 ig 1 h 后对各组小鼠称重,眼球取血,脱颈椎处死。取肺组织置于 10% 的中性甲醛中固定,HE 染色,光镜观察各组小鼠肺组织病理形态变化。将肺炎程度分为(-)到(++)级:①(+)充血水肿期 肺叶肿胀,暗红色,毛细血管弥漫性扩张充血,混有少量红细胞、中性粒细胞和巨噬细胞。②(++)红色肝样变期 肺叶肿大,充血成暗红色,质地变实,似肝脏外观毛细血管充血,肺泡腔内含纤维素渗出物、大量红细胞,少量中

性粒细胞和巨噬细胞。③(卅)灰色肝样变期 肺叶肿大,充血消退,红色转变为灰白色,质实如肝,以致密的纤维素网和大量的白细胞充填肺泡腔为特征。④(-)正常肺组织及溶解消散期。溶解消散期积聚于肺泡腔内的各种成分被分解、吸收、咯出,肺泡重新充气^[6-7]。

2.5.3 血清 TNF- α 测定 根据 ELISA 试剂盒说明书进行检测。

2.5.4 肺组织 TNF- α , IL-1 β 蛋白表达 一抗:兔抗 TNF- α 抗体,兔抗 IL-1 β 抗体,稀释度均为 1:100,二抗为羊抗兔 IgG 抗体,即用型。采用免疫组化 SABC 法, DAB 显色,以细胞质或细胞核中出现棕黄色颗粒作为阳性判定标准。在 400 倍光镜下每张切片随机选取 5 个视野拍照,用 Image-Pro-Plus 图像分析软件进行平均吸光度分析,比较各组 TNF- α , IL-1 β 阳性表达的差异。

2.6 统计学方法 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差齐性检验及单因素方差分析。肺病理评分资料采用秩和检验。相关性分析用 Pearson 法计算。

统计分析采用 SPSS 18.0 统计分析软件完成。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况 造模后,小鼠出现耸毛,蜷缩,发抖,唇、爪、尾紫绀,呼吸困难,有喘鸣声。模型组小鼠体重下降明显,形体消瘦,进食减少,精神萎靡不振,给药组小鼠状态较模型组有不同程度的改善。

3.2 肛温测定 小鼠在实验前 3 d 基础肛温没有差别。造模第 1 天,与正常对照组比较,模型组肛温变化不显著,差异无统计学意义;与模型组比较,各给药组肛温均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);造模第 2 天,与正常对照组比较,模型组肛温变化不显著,差异无统计学意义,与模型组比较,麻黄高、低剂量组,黄芩高剂量组肛温降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);造模第 3 天,模型组与正常对照组比较,肛温降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),与模型组比较,干姜高、低剂量组,黄芩低剂量组,桑白皮低剂量组肛温升高,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 4 味归肺经中药对小鼠肺热证造模 3 d 肛温的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	基础肛温	第 1 天	第 2 天	第 3 天
正常对照	-	35.73 ± 0.12	35.31 ± 0.42	35.04 ± 0.43	35.15 ± 0.24
模型	-	35.92 ± 0.04	35.42 ± 0.52	35.16 ± 0.46	34.55 ± 0.87 ¹⁾
麻黄	20	35.58 ± 0.12	34.57 ± 0.51 ³⁾	34.54 ± 0.53 ³⁾	34.86 ± 0.35
	10	35.74 ± 0.21	34.25 ± 0.64 ³⁾	34.28 ± 0.55 ³⁾	34.68 ± 0.28
干姜	20	35.68 ± 0.16	34.79 ± 0.37 ³⁾	34.90 ± 0.19	34.95 ± 0.35 ²⁾
	10	35.74 ± 0.26	34.63 ± 0.57 ³⁾	34.92 ± 0.33	35.29 ± 0.46 ³⁾
黄芩	20	35.77 ± 0.29	34.11 ± 0.62 ³⁾	34.30 ± 0.44 ³⁾	34.70 ± 0.46
	10	35.70 ± 0.09	34.92 ± 0.63 ²⁾	35.05 ± 0.34	35.24 ± 0.38 ³⁾
桑白皮	20	35.64 ± 0.12	34.78 ± 0.43 ³⁾	34.94 ± 0.27	34.80 ± 0.43
	10	35.63 ± 0.06	34.82 ± 0.44 ²⁾	35.00 ± 0.30	35.22 ± 0.19 ³⁾

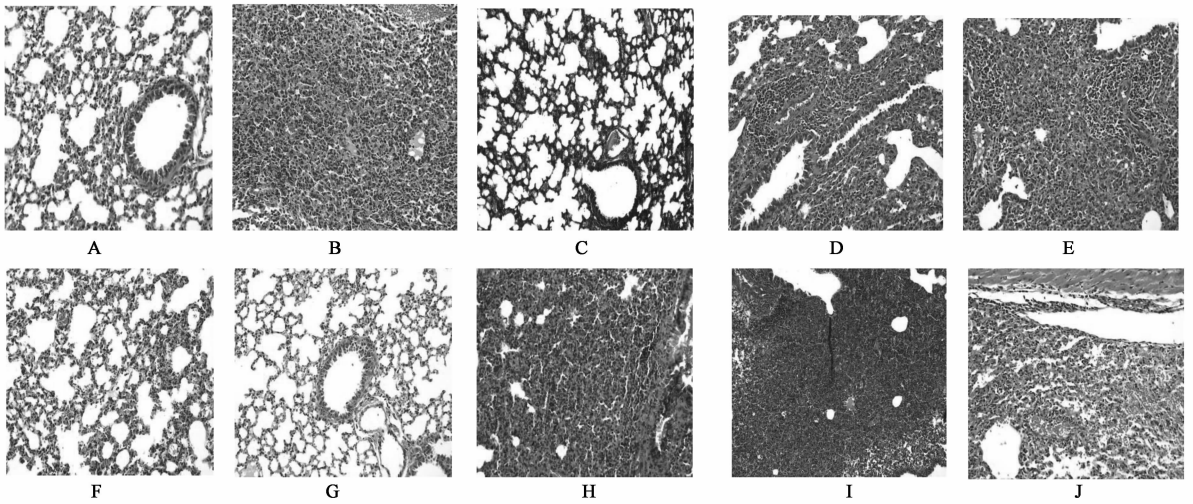
注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.3 肺组织病理学观察 与正常对照组比较,模型组小鼠肺实变明显($P < 0.001$),与模型组比较,麻黄低剂量组,干姜高、低剂量组及黄芩高剂量组肺组织病理有明显改善($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 1,表 2。

3.4 血清 TNF- α 测定 模型组与正常对照组比较, TNF- α 含量升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),麻黄高、低剂量组,干姜低剂量组,黄芩高剂量组,桑白皮高、低剂量组与模型组比较, TNF- α 含量均降低,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。

见表 3。

3.5 肺组织 TNF- α , IL-1 β 免疫组化分析 与正常对照组比较,模型组 TNF- α , IL-1 β 蛋白表达均升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,麻黄高、低剂量组,干姜高剂量组,黄芩高、低剂量组,桑白皮低剂量组 TNF- α 蛋白表达均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);麻黄高剂量组,干姜高、低剂量组,黄芩高、低剂量组,桑白皮高剂量组 IL-1 β 蛋白表达均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 麻黄 20 g·kg⁻¹组; D. 麻黄 10 g·kg⁻¹组; E. 干姜 20 g·kg⁻¹组; F. 干姜 10 g·kg⁻¹组; G. 黄芩 20 g·kg⁻¹组; H. 黄芩 10 g·kg⁻¹组; I. 桑白皮 20 g·kg⁻¹组; J. 桑白皮 10 g·kg⁻¹组

图1 4味归肺经中药对小鼠肺热证造模肺组织病理的影响(HE, ×200)

表2 4味归肺经中药对小鼠肺热证肺病理变化的影响

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	各病变程度动物数/只				P 值
		(-)	(+)	(++)	(+++)	
正常对照	-	10	0	0	0	-
模型	-	0	4	2	4	<0.001 ¹⁾
麻黄	20	0	8	2	0	>0.05
	10	5	5	0	0	<0.01 ³⁾
干姜	20	0	8	2	0	<0.05 ²⁾
	10	5	5	0	0	<0.01 ³⁾
黄芩	20	6	4	0	0	<0.01 ³⁾
	10	0	4	3	3	>0.05
桑白皮	20	0	4	3	3	>0.05
	10	0	4	3	3	>0.05

表3 4味归肺经中药对小鼠肺热证造模各组血清 TNF- α 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
正常对照	-	625.86 ± 45.62
模型	-	760.99 ± 92.45 ¹⁾
麻黄	20	617.40 ± 62.51 ³⁾
	10	664.23 ± 64.08 ²⁾
干姜	20	702.49 ± 67.79
	10	667.27 ± 35.17 ²⁾
黄芩	20	623.61 ± 51.96 ³⁾
	10	677.03 ± 66.39
桑白皮	20	670.95 ± 157.95 ²⁾
	10	640.69 ± 183.89 ³⁾

3.6 血清 TNF- α 与免疫组化 TNF- α , IL-1 β 测定结果相关性分析 血清 TNF- α 与肺组织 TNF- α 表达呈正相关,与肺组织 IL-1 β 表达呈正相关。见表5。

表4 4味归肺经中药对小鼠肺热证造模各组肺组织 TNF- α , IL-1 β 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	平均吸光度/A	
		TNF- α	IL-1 β
正常对照	-	0.293 ± 0.032	0.327 ± 0.023
模型	-	0.413 ± 0.042 ¹⁾	0.416 ± 0.004 ¹⁾
麻黄	20	0.364 ± 0.043 ³⁾	0.372 ± 0.019 ³⁾
	10	0.378 ± 0.029 ²⁾	0.411 ± 0.016
干姜	20	0.380 ± 0.029 ²⁾	0.390 ± 0.018 ³⁾
	10	0.410 ± 0.016	0.381 ± 0.024 ³⁾
黄芩	20	0.338 ± 0.019 ³⁾	0.350 ± 0.018 ³⁾
	10	0.350 ± 0.031 ³⁾	0.369 ± 0.019 ³⁾
桑白皮	20	0.395 ± 0.022	0.388 ± 0.017 ³⁾
	10	0.375 ± 0.028 ³⁾	0.413 ± 0.029

表5 4味归肺经中药对小鼠肺热证造模各组血清 TNF- α 与肺组织 TNF- α , IL-1 β 表达相关性分析

血清	肺组织	r	P 值
TNF- α	TNF- α	0.257	<0.05
	IL-1 β	0.471	<0.001

4 讨论

肺热证动物模型主要由细菌和病毒诱发。其中,细菌性肺热证模型的建立方法有经鼻滴入法^[8-10],气管插管法^[11-12],雾化吸入法^[13]等,小鼠模型一般采用经鼻滴入法。Takashina K^[14]等采用经

鼻滴入法给予 CBA/J 小鼠约 10^6 CFU/mL 的菌液, 感染后 3 周内小鼠全部死亡, 其病理学特点与人相似。本研究采用 KM 种小鼠麻醉后鼻腔滴入肺炎链球菌菌液, 连续 3 d, 第 4 天取肺泡灌洗液进行培养, 镜下见肺炎球菌呈短链状成双排列, 病理切片可以观察到肺组织实变。麻黄、干姜、黄芩、桑白皮可不同程度地改善肺组织病理, 表明 4 种药均有一定的抑制肺部炎症作用。

用肺炎链球菌感染小鼠后第 1 天和第 2 天, 模型组与正常对照组比较, 肛温有升高的趋势, 各给药组肛温较模型组降低。第 3 天模型组肛温降低明显, 出现蜷缩、发抖的症状, 可能是细菌引起的小鼠恶寒发热, 符合肺热证模型特点; 麻黄、干姜、黄芩、桑白皮各组小鼠肛温较模型组均有不同程度的升高, 肺热证症状有所缓解, 精神状态明显好转, 表明这 4 味药对于改善肺热证症状有一定的作用。

TNF- α , IL-1 β 是两种促炎细胞因子。TNF- α 是创伤或感染后机体最早产生的炎性因子之一, IL-1 β 是主要的快速反应促炎介质。肺部感染时机体释放大量的 TNF- α , TNF- α 水平是反映肺部感染及病变程度的良好指标, 并可作为重症肺炎的标记物; IL-1 β 在肺部炎性疾病早期有重要的作用, 它参与肺部炎性疾病的发病过程, 在急性肺损伤中, IL-1 β 较早生成, 且可诱发、放大炎症反应, 临床上以其水平的高低来判断肺损伤的程度^[15-19]。本研究表明麻黄、干姜、黄芩、桑白皮可不同程度地降低血清 TNF- α 含量及肺组织 TNF- α , IL-1 β 的表达, 说明麻黄、干姜、黄芩、桑白皮影响肺热证的作用机制可能是下调 TNF- α , IL-1 β 等炎症细胞因子水平, 降低促炎细胞因子的过度分泌, 从而减轻组织炎症损伤。

[参考文献]

[1] 张明发, 沈雅琴, 许青媛. 干姜对缺氧和受寒小鼠的影响[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(3): 170.
[2] 雷玲, 胡竟一, 余悦, 等. 黄芩的抗内毒素作用研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 46.
[3] 杨凌, 崔晓燕, 张许. 黄芩提取物的抗炎免疫作用研究[J]. 中国药房, 2007, 18(24): 1856.
[4] 陈福君, 林一星, 许东泉, 等. 桑的药理研究(II)—桑叶、桑枝、桑白皮抗炎药理作用的初步比较研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1995, 12(3): 222.
[5] 朱自平, 张明发, 沈雅琴, 等. 厚朴、桑白皮的抗血栓

及抗凝作用[J]. 西北药学杂志, 1997, 1(12): 32.
[6] 丁运良. 病理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2006: 113.
[7] 吴贤波, 戴敏, 陈颖, 等. “芪香”气雾剂对流感病毒肺炎小鼠肺部炎症损伤的影响及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(1): 34.
[8] 刘聿迪, 柳长风, 卢江, 等. 基于“以药测证”评价大鼠细菌性肺热证候模型[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9): 32.
[9] 刘树民, 柳长风, 祖金祥, 等. 基于生物标志物变化的黄芩干预肺热证候研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(9): 1212.
[10] 卢芳, 刘树民, 王睿, 等. 黄芩治疗肺热证候的量-效关联性研究[J]. 中医药学报, 2011, 39(3): 6.
[11] 梅雪, 李建生, 张艳霞. 毒素清对肺炎痰热证大鼠肺组织 TLR4、NF- κ B 的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1693.
[12] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 毒素清颗粒对支原体肺炎老龄大鼠免疫功能和细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 222.
[13] 冷建军, 陈维佩. 脾切除后肺炎球菌雾化吸入感染动物模型的建立[J]. 第三军医大学学报, 1996, 18(5): 386.
[14] Takashina K, Tateda K, Matsumoto T, et al. Establishment of a model of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae pneumonia in healthy CBA/J mice[J]. J Med Microbiol, 1996, 45(5): 319.
[15] 马武华, 吴一龙, 林秋雄. 单肺通气时 IL-6、IL-8、TNF- α mRNA 基因表达和乌司他汀的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(2): 271.
[16] 袁德培, 丁积善. 清瘟化痰汤对肺炎小鼠 IL-8、TNF- α 表达水平的影响[J]. 陕西中医, 2008, 29(4): 502.
[17] Li Lan, Yu Chen-Huan, Ying Hua-Zhong, et al. Antiviral effects of modified Dingchuan decoction against respiratory syncytial virus infection *in vitro* and in an immunosuppressive mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(1): 238.
[18] Rana Al-Sadi, Guo Shuhong, Ye Dongmei, et al. Mechanism of IL-1b modulation of intestinal epithelial barrier involves p38 kinase and activating transcription factor-2 activation[J]. J Immunol, 2013, 190: 1.
[19] 姚艳敏, 徐彤彤, 武琦, 等. 兔急性肺血栓栓塞症血清 TNF- α , IL-1 β 和 IL-4 的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 222.

[责任编辑 聂淑琴]