

# 赤雹果总有机酸解热作用及其机制

刘建东<sup>1</sup>, 赵春颖<sup>2</sup>, 佟继铭<sup>2\*</sup>

(1. 承德护理职业学院, 河北 承德 067000; 2. 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北 承德 067000)

**[摘要]** **目的:** 观察赤雹果总有机酸(TOATDF)的解热作用, 并探讨其机制。**方法:** SD大鼠ip内毒素(LPS) 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  制备大鼠发热模型。将模型大鼠随机分为 TOATDF 300, 150, 75  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量组, 阿司匹林 150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  对照组及模型组, 另取 10 只大鼠作为正常对照。药后每 1 h 测量体温 1 次, 连续 6 次。采用酶联免疫测定法(ELISA)法测定血清中前列腺素  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白介素(IL)- $1\beta$  及脑脊液中  $\text{PGE}_2$  表达水平。**结果:** TOATDF 300, 150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量组大鼠各时间点的平均体温均低于模型组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 75  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组大鼠药后 2~5 h 体温明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ); 阿司匹林组药后 1~5 h 体温明显低于模型组。各给药组血清中 TNF- $\alpha$ ,  $\text{PGE}_2$ , IL- $1\beta$  及脑脊液中  $\text{PGE}_2$  的表达水平均显著低于模型组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 但高于正常对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** TOATDF 有明显的解热作用, 并有一定的剂量-效应关系。其解热作用与抑制致热原诱发的  $\text{PGE}_2$ , TNF- $\alpha$  和 IL- $1\beta$  等致热因子的产生或释放有关。

**[关键词]** 赤雹果; 总有机酸; 大肠杆菌内毒素; 解热; 前列腺素  $\text{E}_2$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白介素- $1\beta$

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0154-04

**[doi]** 10.11653/syjf2014060154

## Antipyretic Effect and its Mechanism of Total Organic Acid from *Thladiantha dubia* Fruit on LPS-induced Febris Response in Rats

LIU Jian-dong<sup>1</sup>, ZHAO Chun-ying<sup>2</sup>, TONG Ji-ming<sup>2\*</sup>

(1. Chengde Nursing Occupation College, Chengde 067000, China; 2. Hebei Province Key Laboratory of Research and Exploiture for New Drugs of Chinese Meteria Medica, Chengde 067000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the antipyretic effects and its possible mechanism of total arganic acid of *Thladiantha dubia* fruit (TOATDF). **Method:** The rat fever model was established by injection of lipopolysaccharides (LPS) of 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  and then the model rats were randomly divided into five groups: TOATDF 300, 150, 75  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  groups, Aspirin 150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  group (positive control), and model control group, at the same time, normal rats as the control group. All groups were ig given the same volume drugs or saline. After treatment temperature was measured once each hour for 6 times. The levels of prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) in serum and  $\text{PGE}_2$  in cerebrospinal fluid were measured by enzyme linked immunosorbant assay (ELISA). **Result:** At each time point, the average temperature in TOATD 300, 150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  groups was lower than that in the model control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), in TOATDF 75  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  group and aspirin group, the average temperature was lower than that in the model control group 2-5 h and 1-5 h after treatment, respectively. The expression levels of  $\text{PGE}_2$ , TNF- $\alpha$  and IL- $1\beta$  in serum and  $\text{PGE}_2$  in cerebrospinal fluid were significantly lower than that of model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), but higher than that of normal control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** TOATDF has significant antipyretic effect on LPS-induced febris response in rats and in a dose-dependent manner. Its mechanism may be related to inhibiting

**[收稿日期]** 20130818(012)

**[基金项目]** 河北省自然科学基金项目(C200600863)

**[第一作者]** 刘建东, 硕士, 高级讲师, 从事中药药理与毒理学研究, Tel: 13903141660, E-mail: 47414610@qq.com

**[通讯作者]** \* 佟继铭, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理学研究, Tel: 0314-2290076, E-mail: tongjiming@163.com

expression of PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  and IL- $\beta$  in serum and PGE<sub>2</sub> in cerebrospinal fluid.

[Key words] *Thladiantha dubia* fruit; total organic acid; lipopolysaccharides; antipyretic; PGE<sub>2</sub>; TNF- $\alpha$ ; IL- $\beta$

赤雹果(满语:夫乐给颜包努吐比河)为多年蔓生草本葫芦科植物赤雹的干燥成熟果实。为满族民间长期用其治疗肺结核、关节痛、咳嗽、吐血、黄疸、痛经、痢疾等病症,疗效可靠,无明显的毒副作用<sup>[1]</sup>。前期研究证明,赤雹果提取物及总有机酸具有显著的抗菌、抗炎、镇痛等作用<sup>[2-6]</sup>。TOATDF为赤雹果水溶性提取物的主要有效部位,主要含有齐墩果酸、熊果酸、草酸、酒石酸、苹果酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸、柠檬酸、丁二酸等多种有机酸<sup>[7-8]</sup>。在前期抗炎实验中发现,TOATDF对大鼠佐剂性关节炎模型大鼠有一定的降低体温作用,为进一步探讨其是否有解热作用,本研究用LPS制备大鼠发热模型,以药后6 h内体温变化值为指标,观察TOATDF的解热作用,并以肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)为指标,初步探讨其解热作用与相关因素的关系,为临床应用提供新的实验依据。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** 赤雹果,2011年10月采自青龙满族自治县,经河北省中药研究与开发重点实验室药用植物研究室赵春颖副研究员鉴定为葫芦科植物赤雹(*Thladiantha dubia* Bunge)的干燥成熟果实。样品保存于承德医学院中药研究所。

赤雹果总有机酸(total organic acid of *Thladiantha dubia* fruit, TOATDF)河北省中药研究与开发重点实验室制备,总有机酸的质量分数为59.42%,批号20120312;阿司匹林(神威制药有限公司生产,批号20120518);大肠杆菌内毒素(LPS, Sigma公司,批号12880);TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PGE<sub>2</sub> ELISA试剂盒(均购自上海索宝公司,批号201211)。

**1.2 动物** SD大鼠(200~220 g),SPF级,雄性,北京华卓康生物科技股份有限公司,许可证号SCXK(京)2009-0004。

**1.3 仪器** MK3酶标仪(Multiskan MK3-Thermo labsystems,美国芬兰雷勃)。

## 2 方法

**2.1 LPS溶液的配制** 精密称取LPS 1 mg置10 mL棕色量瓶中,加生理盐水溶解,定容至刻度,溶液的质量浓度为100 mg·L<sup>-1</sup>,临用时新鲜配制。

**2.2 大鼠发热模型的制备及分组** 大鼠在本实验室环境适应3 d。致热前每日测量直肠温度2次,连续3 d。选取体温37.0~38.0℃,3 d体温变化不超过0.3℃的大鼠60只,实验当日间隔30 min测量体温2次,以2次平均体温为致热前基础体温。按平均体温分层随机分为正常对照组,TOATD 300, 150, 75 mg·kg<sup>-1</sup>剂量组,模型对照组及阿司匹林150 mg·kg<sup>-1</sup>组,除正常对照组外,其余各组动物均皮下注射LPS 100  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>体重。各组均立即ig相应的药物,给药容积5 mg·kg<sup>-1</sup>,模型组ig等容积蒸馏水。药后每隔1 h各测体温1次,连续6次。

**2.3 大鼠脑脊液中PGE<sub>2</sub>的测定** 测量体温后,麻醉大鼠,按富宏方法<sup>[9-10]</sup>经皮穿刺大鼠小脑延髓池,取脑脊液。按ELISAE试剂盒说明书的方法,测定脑脊液中PGE<sub>2</sub>水平。

**2.4 大鼠血清中PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ 测定** 取脑脊液后,腹主动脉取血,离心分离血浆, -20℃保存。采用双抗夹心ABC-ELISA法,按试剂盒说明书操作步骤检测血清IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>的水平。

**2.5 统计分析** 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用SPSS 17.0统计软件,采用单因素方差分析对各组间差异进行比较分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对发热大鼠体温的影响** TOATDF 300, 150 mg·kg<sup>-1</sup>组大鼠药后各时间点体温平均升高值均显著低于模型对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 75 mg·kg<sup>-1</sup>组大鼠药后2~5 h体温明显低于模型对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );阿司匹林组药后1~5 h体温低于模型对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表1。

**3.2 对发热大鼠血清中TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ 表达水平的影响** TOATDF各给药组大鼠血清中TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$ 的表达水平均显著低于模型对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );但高于正常对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表2。

**3.3 对脑脊液中PGE<sub>2</sub>表达水平的影响** 各给药组脑脊液中PGE<sub>2</sub>的表达水平显著低于模型对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),但高于正常对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。见表2。

表 1 TOATD 对发热大鼠体温的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	基础体温 /℃	药后不同时间体温变化 ( $\Delta T$ )/℃					
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
正常对照	-	37.61 ± 0.25	0.11 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.12 ± 0.10 <sup>2)</sup>	0.11 ± 0.08 <sup>2)</sup>	-0.21 ± 0.13 <sup>2)</sup>	-0.17 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.12 ± 0.07 <sup>2)</sup>
模型对照	-	37.54 ± 0.24	0.49 ± 0.14	0.67 ± 0.01	1.17 ± 0.25	1.26 ± 0.31	1.31 ± 0.46	1.22 ± 0.38
TOATDF	300	37.61 ± 0.27	0.32 ± 0.11 <sup>1)</sup>	0.43 ± 0.19 <sup>2)</sup>	0.58 ± 0.17 <sup>2)</sup>	0.47 ± 0.21 <sup>2)</sup>	0.55 ± 0.27 <sup>2)</sup>	0.57 ± 0.22 <sup>2)</sup>
	150	37.64 ± 0.25	0.38 ± 0.12 <sup>1)</sup>	0.51 ± 0.22 <sup>1)</sup>	0.68 ± 0.27 <sup>2)</sup>	0.51 ± 0.28 <sup>2)</sup>	0.72 ± 0.27 <sup>2)</sup>	0.76 ± 0.31 <sup>2)</sup>
	75	37.67 ± 0.21	0.51 ± 0.21	0.53 ± 0.25 <sup>1)</sup>	0.79 ± 0.27 <sup>2)</sup>	0.81 ± 0.29 <sup>2)</sup>	0.89 ± 0.34 <sup>2)</sup>	1.02 ± 0.27
阿司匹林	200	37.61 ± 0.26	0.35 ± 0.18 <sup>1)</sup>	0.41 ± 0.25 <sup>2)</sup>	0.54 ± 0.28 <sup>2)</sup>	0.49 ± 0.17 <sup>2)</sup>	0.78 ± 0.27 <sup>2)</sup>	1.03 ± 0.35

注:与相应时间点模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 TOATD 对发热大鼠血清中 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  及脑脊液中 PGE<sub>2</sub> 表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

ng·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	血清			脑脊液
		TNF- $\alpha$	PGE <sub>2</sub>	IL-1 $\beta$	PGE <sub>2</sub>
正常对照	-	243.58 ± 30.32 <sup>2)</sup>	174.89 ± 21.35 <sup>2)</sup>	16.97 ± 5.23 <sup>2)</sup>	362.34 ± 33.21 <sup>2)</sup>
模型对照	-	388.45 ± 42.23 <sup>4)</sup>	389.32 ± 35.33	39.14 ± 5.89	625.81 ± 45.23 <sup>4)</sup>
TOATDF	300	256.32 ± 35.36 <sup>2,3)</sup>	197.68 ± 42.32 <sup>2,3)</sup>	20.54 ± 5.63 <sup>2)</sup>	426.36 ± 45.62 <sup>2,3)</sup>
	150	289.53 ± 32.41 <sup>2,3)</sup>	238.98 ± 39.46 <sup>2)</sup>	24.47 ± 4.98 <sup>2,3)</sup>	445.45 ± 51.02 <sup>2,3)</sup>
	75	292.84 ± 28.42 <sup>2,4)</sup>	266.67 ± 41.32 <sup>2,4)</sup>	34.96 ± 6.01 <sup>1,4)</sup>	518.56 ± 39.78 <sup>2,4)</sup>
阿司匹林	150	253.41 ± 28.67 <sup>2)</sup>	214.62 ± 32.14 <sup>2,3)</sup>	21.47 ± 7.31 <sup>2,3)</sup>	432.21 ± 47.65 <sup>2,3)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与正常对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

#### 4 讨论

LPS 或称细菌内毒素 (endotoxin) 是革兰阴性 ( $G^-$ ) 菌细胞壁产生的脂多糖分子,由菌体特异性多糖、非特异性核心多糖和脂质 A 3 部分构成。脂质 A 是内毒素的主要毒性组分,不同  $G^-$  细菌的脂质 A 结构基本相似,产生的毒性效应亦基本相同。LPS 为外源性致热原。人体对 LPS 极为敏感,1 ~ 5 ng·kg<sup>-1</sup> 就可引起体温升高。由 LPS 诱发的发热模型为经典的炎性发热模型,是筛选解热药物、探讨解热机制常用的发热模型<sup>[11-12]</sup>。

LPS 是一种有代表性的细菌致热原,LPS 激活巨噬细胞、中性粒细胞等产生内生致热原细胞,产生 IL-1, IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子,细胞因子作用于视交叉附近的视周器,激活磷脂酶 A<sub>2</sub>, 通过环氧酶途径,促进 PGE<sub>2</sub> 的合成和释放。PGE<sub>2</sub> 是一种小分子,能透过血脑屏障,刺激下丘脑体温调节中枢,上调体温中枢的调定点,促进产热,减少散热,促使体温升高<sup>[13]</sup>。

本实验结果显示,TOATDF 可明显降低 LPS 诱发发热模型大鼠的体温,且有明显的剂量依赖关系,随着用药剂量的增加,解热作用的潜伏期缩短,持续时间延长,解热持续时间明显长于阿司匹林。ig 给 300, 150 mg·kg<sup>-1</sup> 的 TOATDF 可显著降低大鼠血清

中 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  的表达水平,75 mg·kg<sup>-1</sup> 可明显降低 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的表达水平,IL-1 $\beta$  的水平虽低于模型组,但差异无统计学意义,提示 TOATDF 可抑制 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  等内生性致热源的产生或释放,但对 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的抑制作用更敏感,较小剂量对 IL-1 $\beta$  表达的抑制作用较弱。TOATDF 可降低发热大鼠脑脊液中 PGE<sub>2</sub> 的表达水平。说明 TOATDF 对发热模型的解热作用与抑制 LPS 诱导的内生致热源的过表达有关,但 TOATDF 是通过何种途径,何种方式抑制 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 和 IL-1 $\beta$  表达,有待进一步研究。

阿司匹林是一种快速有效的解热镇痛药,TOATDF 300, 150 mg·kg<sup>-1</sup> 组解热作用起效时间与阿司匹林相似,但持续时间长于阿司匹林,结合其具有抗炎、镇痛活性<sup>[2-6]</sup>,提示 TOATDF 可能是一种有开发潜力的解热、抗炎、镇痛药物。

#### [参考文献]

- [1] 宋立人, 红恂, 丁绪亮, 等. 现代中药大辞典. 上册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1022.
- [2] 张兴, 杨慧波, 李亚洲, 等. 满药赤雹果不同成分抗菌活性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (21): 188.

# 脉血康胶囊对早期 AS 大鼠脂代谢 及血管壁 LOX-1 表达的影响

胡耀红<sup>1</sup>, 杨乔<sup>2\*</sup>, 高丽娟<sup>1</sup>

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津医科大学总医院中医科, 天津 300052)

**[摘要]** 目的: 探讨脉血康胶囊对动脉粥样硬化(AS)大鼠脂质代谢及血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)表达的影响及其可能机制。方法: 将 32 只健康雄性 SD 大鼠随机分正常对照组, 模型组, 脉血康高、低剂量组(1.5, 0.3 g·kg<sup>-1</sup>)。采用高脂饮食+腹腔注射维生素 D<sub>3</sub> 的方法建立大鼠早期 AS 模型, 治疗组在高脂饮食的同时每天给予相应药物灌胃, 连续喂养 10 周。检测血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、同型半胱氨酸(HCY)、过氧化氢酶(CAT), 用 ELISA 法检测血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及主动脉壁血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)的表达, 取大鼠胸主动脉作病理学观察。结果: 与正常对照组相比, 模型组血清 TC, TG, LDL-C, HCY 显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), HDL-C, CAT 显著降低( $P < 0.01$ ), ox-LDL 和 LOX-1 表达( $34.17 \pm 13.4$ ), ( $1.58 \pm 0.08$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 较正常对照组( $20.37 \pm 2.5$ ), ( $1.44 \pm 0.08$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 脉血康胶囊可以明显降低 TC, TG, LDL-C, HCY, 升高 HDL-C, CAT( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 下调 ox-LDL( $28.92 \pm 4.5$ ,  $21.81 \pm 3.9$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 LOX-1( $1.45 \pm 0.07$ ,  $1.39 \pm 0.09$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的表达( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。胸主动脉石蜡切片 HE 染色显示模型组内、中膜增厚, 弹力纤维增生, 平滑肌排列紊乱; 与之相比脉血康各组内、中膜增厚不明显, 弹力纤维轻度增粗, 平滑肌细胞排列较整齐。结论: 脉血康胶囊通过调节脂质代谢, 减轻氧化损伤, 降低血清 ox-LDL 水平及下调其特异性受体 LOX-1 的表达等环节, 保护血管内皮, 抑制动脉粥样硬化的发生发展。

**[关键词]** 脉血康胶囊; 早期动脉粥样硬化模型; 过氧化氢酶; 同型半胱氨酸; 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0157-05

**[doi]** 10.11653/syfy2014060157

**[收稿日期]** 20130824(006)

**[基金项目]** 天津市中医药管理局中医、中西医结合课题

**[第一作者]** 胡耀红, 硕士, 从事中药对心血管疾病的防治和预防研究, Tel: 13672131917, E-mail: hu13467097938@163.com

**[通讯作者]** \* 杨乔, 副教授, 硕士生导师, 从事中药对心血管疾病的防治和预防的研究, Tel: 18802295935, E-mail: yang\_yangqiao@126.com

- [3] 刘建东. 赤霄果乙醇提取物抗炎作用实验研究[J]. 中国医药指南, 2009, 7(2): 40.
- [4] 赵波, 张玉玲, 佟继铭. 赤霄果水提取物抗炎作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2741.
- [5] 佟继铭, 赵波, 张玉玲. 赤霄果水提取物对佐剂性关节炎大鼠抗炎作用及机制研究[J]. 承德医学院学报, 2010, 27(4): 348.
- [6] 佟继铭, 李兰芳, 宋利萍, 等. 赤霄果镇痛作用研究[J]. 承德医学院学报, 2006, 23(1): 1.
- [7] 亢炎, 佟继铭. 阴离子交换树脂分离纯化赤霄果中的总有机酸[J]. 承德医学院学报, 2009, 26(3): 237.
- [8] 赵春颖, 赵波, 吕英超, 等. 高效液相色谱法同时测定赤霄果中 8 种有机酸含量[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1610.
- [9] 富宏, 陶迎红, 王学美, 等. 经皮穿刺延髓池抽取兔和
- 大鼠脑脊液的方法[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(11): 684.
- [10] 曹远东, 章龙珍, 王梅申, 等. 两种采集 SD 大鼠脑脊液方法的比较[J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(4): 317.
- [11] 李倩楠, 葛晓群. 黄芩苷及黄芩复方制剂解热机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(5): 342.
- [12] 左泽平, 王志斌, 高阳, 等. 柴胡注射液对 LPS 发热大鼠的解热机制的研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 57.
- [13] 蒋玉凤, 张丹卉, 黄启福, 等. 清开灵对内毒素性发热家兔解热机制研究[J]. 中医药实验研究, 2003, 26(5): 53.

[责任编辑] 聂淑琴