

大青叶不同提取物解热作用比较及其机制研究

吴良发, 周国平, 袁铭铭, 李柯城, 陈丹丹, 郑洋滨* (江西省药品检验检测研究院, 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室, 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029)

摘要: 目的 比较大青叶正丁醇、乙酸乙酯和石油醚提取物对脂多糖所致大鼠发热模型的解热作用, 初步探讨其作用机制。方法 72 只 SPF 级 SD 健康大鼠, 按大鼠基础体温随机分为 6 组, 即阴性对照组、模型组、阳性对照组、大青叶正丁醇提取物组、大青叶乙酸乙酯提取物组、大青叶石油醚提取物组, 每组 12 只。连续给药 7 d, 末次给药 30 min 后除阴性对照组外各组大鼠均给予 $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 脂多糖溶液造模。观察各组大鼠在造模后 4 h 内的体温变化, 同时比较大鼠体温最高点时各组血清白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、下丘脑前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)以及下丘脑腹中隔区精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)水平。结果 大青叶正丁醇与乙酸乙酯提取物组在造模后 3, 4 h 的体温升高幅度显著低于模型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。大青叶正丁醇提取物组的 TNF- α 、IL-6 水平显著低于模型组($P<0.01$), 大青叶乙酸乙酯提取物组的 TNF- α 、IL-1 β 水平显著低于模型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 大青叶石油醚提取物组的 TNF- α 水平显著低于模型组($P<0.01$)。大青叶正丁醇提取物组的 cAMP、AVP 水平显著低于模型组($P<0.01$)。结论 大青叶正丁醇提取物和乙酸乙酯提取物具有一定的解热作用, 其中正丁醇提取物解热效果最好, 且各提取物均表现出较强的抗炎效果。大青叶正丁醇提取物的解热作用机制可能与降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平、抑制下丘脑 cAMP 和降低腹中隔区中的 AVP 含量有关, 而大青叶乙酸乙酯提取物的解热作用机制可能与降低 TNF- α 、IL-1 β 水平有关。

关键词: 大青叶提取物; 脂多糖; 解热作用; 机制

中图分类号: R285.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)16-2075-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.16.005

引用本文: 吴良发, 周国平, 袁铭铭, 等. 大青叶不同提取物解热作用比较及其机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2075-2079.

Study on Comparison of Antipyretic Effect of Different Folium Isatidis Extract and Its Mechanism

WU Liangfa, ZHOU Guoping, YUAN Mingming, LI Kecheng, CHEN Dandan, ZHENG Yangbin* (Jiangxi Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine, Jiangxi Province Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To comparative the antipyretic effect of *n*-butanol, ethyl acetate and petroleum ether extract of Folium Isatidis on lipopolysaccharide induced fever model in rats and to preliminarily discuss its mechanism. **METHODS** Seventy-two SPF SD healthy rats were randomly divided into 6 groups according to the basal body temperature of the rats, namely, negative control group, model group, positive control group, *n*-butanol extract group of Folium Isatis, ethyl acetate extract group of Folium Isatis, and petroleum ether extract group of Folium Isatis, with 12 rats in each group. After 7 d of continuous administration, 30 min after the last administration rats in all groups except the negative control group were given $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ lipopolysaccharide solution to model. The changes of body temperature within 4 h after model establishment were observed, and the serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), hypothalamic prostaglandin E2(PGE2), cyclic adenosine monophosphate(cAMP) and arginine vasopressin(AVP) in the abdominal septum of the hypothalamus were also compared at the highest point of body temperature in each group. **RESULTS** The increase of body temperature at 3 and 4 h after model establishment was significantly different from that of the model group($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of TNF- α and IL-6 in the *n*-butanol extract group of Folium Isatidis were significantly lower than those in the model group($P<0.01$), and the levels of TNF- α and IL-1 β in the ethyl acetate extract group of Folium Isatidis were significantly lower than those in the model group($P<0.05$ or $P<0.01$), and the levels of TNF- α in the petroleum ether extract group of Folium Isatidis were significantly lower than that in the model group($P<0.01$). The levels of cAMP and AVP in the *n*-butanol extract group of Folium Isatidis were significantly lower than that in the model group($P<0.01$). **CONCLUSION** The *n*-butanol extract and ethyl acetate extract of Folium Isatidis have a certain antipyretic effect, of which the *n*-butanol extract has the best effect, and each extract shows a strong anti-inflammatory effect. The antipyretic mechanism in the *n*-butanol extract of Folium Isatidis may be related to the decrease of TNF- α and IL-6 and IL-1 β , and the inhibition of hypothalamic cAMP and the decrease of AVP content

基金项目: 江西省重点研发计划项目(20203BBGL73215)

作者简介: 吴良发, 男, 硕士, 副主任中药师 E-mail: 757497260@qq.com *通信作者: 郑洋滨, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: 458737890@qq.com

in ventral septal area, while the antipyretic mechanism in the ethyl acetate extract of Folium Isatidis may be related to the decrease of TNF- α and IL-1 β .

KEYWORDS: Folium Isatidis extract; lipopolysaccharide; antipyretic effect; mechanism

大青叶为十字花科植物菘蓝(*Isatis indigotica* Fort.)的干燥叶,具有清热解毒、凉血消斑的功效,用于温病高热、神昏、发斑发疹、疔腮、喉痹、丹毒、痈肿等症^[1],《本草正义》言其“为清热解毒之上品,专主温邪热病,湿热蕴结”,历来为清热解毒之要药。药理研究表明,大青叶具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、抗内毒素、解热、增强免疫力等作用^[2-5],然而在现代药理研究中,关于大青叶解热作用特点和机制的研究很少,尤其是对大青叶不同提取物的解热作用比较研究,尚未见文献报道。本研究采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)建立大鼠发热模型,比较大青叶正丁醇、乙酸乙酯及石油醚提取物解热作用的差异,初步探讨大青叶的解热作用及其可能机制,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 受试药物及制备

大青叶药材购自甘肃民乐药材市场,经江西省药品检验检测研究院周国平主任中药师鉴定为十字花科植物菘蓝(*Isatis indigotica* Fort.)的干燥叶。

大青叶 3 种提取物的制备:取大青叶药材 18 kg,加 75%乙醇加热回流提取 2 h,滤过,滤液浓缩至无醇味,加入 2 倍水稀释,用石油醚萃取 3 次,合并石油醚层,减压浓缩并干燥,得大青叶石油醚提取物(511 g);用乙酸乙酯萃取石油醚萃取后的水相部分 3 次,合并乙酸乙酯层,减压浓缩并干燥,得大青叶乙酸乙酯提取物(330 g);再用水饱和正丁醇萃取乙酸乙酯萃取后的水相部分 3 次,合并正丁醇层减压浓缩并干燥,得大青叶正丁醇提取物(778 g)。

1.2 动物

SPF 级 SD 大鼠 72 只,雌雄各半,体质量 180~220 g,购自长沙市天勤生物技术有限公司,动物合格证号: NO.430726211100288978。饲养于江西省药品检验检测研究院屏障级环境中,环境温度 20~25 °C,相对湿度 50%~60%,实验动物使用许可证号: SYXK(赣)2019-0001。本实验已通过江西省药品检验检测研究院实验动物伦理委员会审核并同意。

1.3 仪器

UW4200S 型动物天平(日本岛津公司);

Secura225D 型电子天平(德国赛多利斯公司); MC-347 型电子体温计[欧姆龙(大连)有限公司]; XHF-D 型匀浆仪(宁波新芝生物科技有限公司); TDL-80-2B 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂); SPL-250 型生化培养箱(天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司); MULTISKAN GO 型酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司)。

1.4 试剂

大鼠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)ELISA 试剂盒均购自江苏酶免实业有限公司,批号分别为 MM-0180R、MM-0190R、MM-0047R、MM-0549R、MM-0068R、MM-20932R; LPS(Sigma 公司,批号: L2880;规格: 10 g);阿司匹林肠溶片(云南白药集团股份有限公司,批号: ZKA2002);石油醚、乙酸乙酯、正丁醇均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

2 方法

2.1 分组

正式实验前,适应性喂养 3 d,每日早晚各 1 次对大鼠施行适应性测量肛温操作,实验前 10 h 禁食不禁水,测定肛温前让动物排空粪便。每次测温前电子体温计探头上涂凡士林,插入大鼠直肠 3 cm(在 3 cm 处用胶布固定,确保每次插入深度一致),待读数稳定以后记录体温值^[6],将单次体温>38 °C 及相邻 2 次测温差值>0.5 °C 的动物淘汰。将符合要求大鼠随机分成 6 组,即阴性对照组、模型组、阳性组、大青叶正丁醇提取物组、大青叶乙酸乙酯提取物组、大青叶石油醚提取物组,每组 12 只,连续灌胃 7 d。

2.2 剂量设计

按照中国药典 2020 年版规定,大青叶人临床日用量为 9~15 g,按最大剂量换算成大鼠则为 1.25 g·kg⁻¹;根据提取物得率计算大青叶正丁醇、乙酸乙酯、石油醚提取物给药剂量分别为 54, 23, 35 mg·kg⁻¹,阳性对照组给予阿司匹林 125 mg·kg⁻¹,

阴性对照组与模型组给予相同灌胃体积的纯化水,灌胃体积均为 10 mL·kg⁻¹。

2.3 观察指标

2.3.1 大鼠体温的测定 于末次给药后测定 3 次肛温作为基础体温,测定肛温后 30 min,各组大鼠腹腔注射 20 μg·kg⁻¹ LPS 溶液造模(阴性对照组给予相同体积的生理盐水),造模后每隔 1 h 测 1 次大鼠肛温,共测定 4 h。

2.3.2 血清样本的获取 待温度升至最高并稳定时,采用 3%戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血,1 400×g 离心取血清,按 ELISA 试剂盒说明书测定各组大鼠血清中 TNF-α、IL-6、IL-1β 含量。

2.3.3 脑组织样本的获取 处死动物后,解剖取出下丘脑和下丘脑腹中隔区(ventral septal area, VSA)脑组织,液氮中保存。取组织按 1:9 的比例加入磷酸盐缓冲液(pH 7.2),匀浆,离心收集上清液。按 ELISA 试剂盒说明书测定下丘脑中 PGE2、cAMP 和下丘脑腹中隔区脑组织 AVP 含量。

2.4 统计学方法

以 SPSS 17.0 统计学软件处理数据,符合正态分布的数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐采用 *Dunnett-t* 检验,方差不齐采用 *Tamhane's T2* 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠体温的影响

造模后 1~4 h,各组动物体温均有升高,模型组各时间点体温升高幅度均高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明造模成功。与模型组比较,阳性对照组在造模后 2~4 h 降温作用明显($P < 0.01$);大青叶正丁醇、乙酸乙酯提

取物组在造模后 3~4 h 降温作用明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);大青叶石油醚提取物组各时间点降温作用均不明显。结果见图 1。

3.2 对致热炎症因子的影响

造模 4 h 后,模型组大鼠血清炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平明显高于阴性对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明造模成功。与模型组比较,大青叶正丁醇提取物组能显著降低 TNF-α、IL-6 水平($P < 0.01$),乙酸乙酯提取物组能显著降低 TNF-α、IL-1β 水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),阳性对照组、大青叶石油醚提取物组能显著降低 TNF-α 水平($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 大青叶不同提取物对大鼠血清中炎症因子水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Tab. 1 Effects of different Folium Isatidis extract on inflammatory factors in febrile rats' serum($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	TNF-α/ng·L ⁻¹	IL-6/pg·L ⁻¹	IL-1β/pg·L ⁻¹
阴性对照组	148.77±15.44	74.38±5.61	18.84±1.92
模型组	242.43±24.82 ²⁾	85.17±3.39 ²⁾	27.36±5.19 ¹⁾
阳性对照组	173.81±17.86 ⁴⁾	83.18±10.61	19.93±2.34
大青叶			
正丁醇提取物组	144.75±21.24 ⁴⁾	69.84±4.90 ⁴⁾	18.98±4.33
乙酸乙酯提取物组	138.10±15.00 ⁴⁾	81.50±7.19	19.05±1.83 ³⁾
石油醚提取物组	173.17±18.66 ⁴⁾	76.93±5.47	19.03±4.74

注:与阴性对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with negative control group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model control group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 对下丘脑体温调节介质的影响

造模 4 h 后,模型组大鼠下丘脑相关因子 cAMP、PGE2、AVP 水平明显高于阴性对照组($P < 0.01$),说明造模成功。与模型组比较,大青叶正丁醇提取物组能明显降低 cAMP、AVP 水平($P < 0.01$),大青叶乙酸乙酯、石油醚提取物组降低 cAMP、PGE2、AVP 水平不明显。结果见表 2。

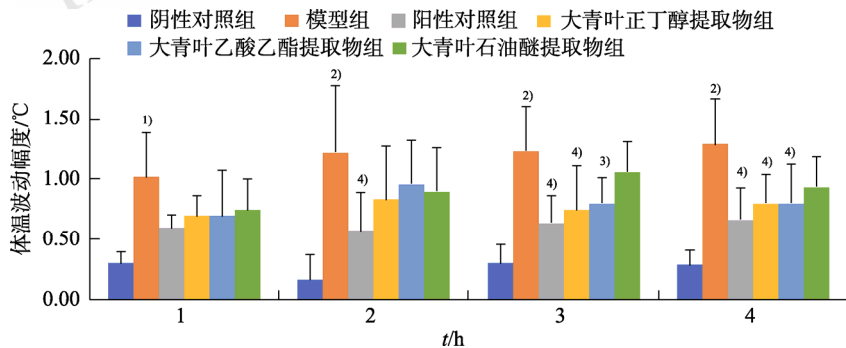


图 1 大青叶不同提取物发热大鼠体温的影响

与阴性对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较,³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Effects of different Folium Isatidis extract on febrile rats' temperature

Compared with negative control group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 大青叶不同提取物对大鼠下丘脑中体温调节介质水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Tab. 2 Effects of different Folium Isatidis extract on thermoregulatory mediators in rats' hypothalamic($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	cAMP/nmol·L ⁻¹	PGE2/ng·L ⁻¹	AVP/ng·L ⁻¹
阴性对照组	14.16±1.32	193.9±40.9	21.37±4.45
模型组	18.39±0.90 ¹⁾	247.2±19.9 ¹⁾	32.29±3.28 ¹⁾
阳性对照组	14.51±0.73 ³⁾	215.6±28.4 ²⁾	28.23±2.49
大青叶			
正丁醇提取物组	15.54±1.22 ³⁾	229.4±22.9	23.01±4.38 ³⁾
乙酸乙酯提取物组	17.32±0.86	257.0±12.5	32.13±2.26
石油醚提取物组	17.39±1.02	250.6±18.5	31.99±3.16

注: 与阴性对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。
Note: Compared with negative control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

4 讨论

LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁中的一种成分, 引起发热反应的原因是致热源作用于体内的巨噬细胞等, 使之产生 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等, 这些细胞因子作用于宿主下丘脑的体温调节中枢, 经一系列信号转导, 使产热增多, 促使体温升高发热^[7-9]。LPS 发热模型动物升温过程中, 出现症状的程度与发热程度成正比, 其症状与临床感染性炎症所致发热相似, 因此该模型常用于解热药物筛选及炎性发热机制的探讨^[9-11]。研究表明按 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量腹腔注射 LPS, 大鼠在注射后 4 h 达峰值^[7]。因此, 本实验采用 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的 LPS 腹腔注射制作发热模型, 并在大鼠注射后 4 h 体温达峰值时处死取血。因发热模型没有明确的发病部位, 且发热过程无器质性病变, 很难在病理切片上做出观察, 查阅相关文献, 也未见有病理切片的描述, 故未进行病理切片观察。

各组大鼠(除阴性对照组)在给予腹腔注射 LPS 后, 在 1 h 即表现出明显的升温, 随着体温的升高, 大鼠足部、身体等部位均能明显感觉发烫, 大部分大鼠出现腹泻的症状。大青叶正丁醇、乙酸乙酯提取物组在造模后 3~4 h 显示明显的解热作用, 结合前面的体温升高幅度分析, 大青叶正丁醇、乙酸乙酯提取物的解热作用主要体现在对造模后大鼠体温的稳定作用, 未出现与解热镇痛类西药相似的明显降温过程, 起效缓慢, 作用较温和。

TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 是最常见的致热炎症因子, 研究表明在体温异常升高时, 上述炎症因子水平也呈现上升趋势。大青叶正丁醇提取物组的

TNF- α 、IL-6 水平低于模型组, 乙酸乙酯提取物组的 TNF- α 、IL-1 β 水平低于模型组, 石油醚提取物组的 TNF- α 水平低于模型组, 说明大青叶 3 种提取物均有较好的抗炎效果。由此可见, 大青叶正丁醇、乙酸乙酯提取物组的解热作用可能与降低各种炎症因子有关。

机体体温调节中枢是下丘脑, 下丘脑中的主要正调节介质为 PGE2 与 cAMP, 研究表明 PGE2 是致热原引起发热的主要介质, 在发热时含量会显著增高, cAMP 可能是发热的末环节介质^[12-13], 含量与体温升高呈正相关。AVP 作为负调节介质, 能够使升高的体温下降, 它可以认为是脑内自动生成的一种降温神经递质, 当 VSA 中 AVP 的含量下降, 表明 AVP 的释放增多, 刺激 AVP 的内源性释放可抑制发热^[14-15]。实验结果显示, 大青叶正丁醇提取物组的 cAMP、AVP 水平低于模型组, 表明大青叶正丁醇提取物组的解热作用可能与抑制下丘脑发热介质 cAMP 和降低 VSA 中的 AVP 含量使其释放增多有关。

综上所述, 大青叶正丁醇与乙酸乙酯提取物具有一定的解热作用, 起效缓慢, 作用较温和, 其中大青叶正丁醇提取物解热作用最好, 乙酸乙酯提取物解热作用其次, 而石油醚提取物解热作用不明显, 但 3 种提取物均有明显的抗炎作用。前期对大青叶 3 种提取物中化学成分的研究结果表明, 正丁醇提取物含有机酸类成分较多, 乙酸乙酯提取物主要含黄酮类、酚酸类成分, 石油醚提取物含靛蓝、靛玉红等生物碱成分较多, 有机酸类成分已被证明是大青叶抗内毒素、解热的有效成分^[3], 而靛蓝和靛玉红不具有抗内毒素活性, 无解热功效^[16]。大青叶 3 种提取物均含有抗炎成分, 因此具有明显的抗炎作用, 而有机酸含量的不同导致解热作用的差异, 其解热作用强弱与所含的有机酸类成分密切相关。大青叶正丁醇提取物的解热作用机制可能与降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平, 抑制下丘脑发热介质 cAMP 和降低 VSA 中的 AVP 含量有关, 而大青叶乙酸乙酯提取物的解热作用机制可能与降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 水平有关。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2020: 22-23.
- [2] LUO F. Antiviral activity of Folium Isatidis aqueous extract on

- influenza A virus[J]. J Xinxing Med Univ(新乡医学院学报), 2017, 34(10): 881-884.
- [3] 吴启南, 王立新, 蒋小文, 等. 大青叶中有机酸药理作用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(3): 187-189.
- [4] 简晓顺, 尹一子, 陈健清, 等. 大青叶乙醇提取液含药血清体外抗肿瘤活性研究[J]. 中药材, 2013, 36(4): 633-635.
- [5] HU Y J, QIAO J L, ZHU R J, et al. Study on antibacterial activity of *Arnebia euchroma*(Royle) Johnst and *Isatis indigotica* Fort extracts *in vitro*[J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2010, 38(9): 4565-4567.
- [6] GAO Y, WANG Z B, ZUO Z P, et al. Antipyretic effect of Chaihu Injection in rat model with LPS-induced fever[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2012, 35(10): 696-698.
- [7] CAO F, TANG A M. Effect of Xiao-Chai-hu Decoction with different doses of Bupleurum on body temperature and content of IL-1 β , IL-6, TNF- α in serum induced by LPS among fever rat models[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2014, 16(1): 58-62.
- [8] SHI X R, SHAO Q Y, LIU J H, et al. Establishment of brain damage model with febrile seizures in developing rats induced by lipopolysaccharide and low-dose kainic acid[J]. Chin J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2012, 27(18): 1432-1435.
- [9] PING J, CHENG Y, MAI J Y, et al. Effects of Waigan qingre Jiedu Decoction on serum inflammatory factors and protein expression of COX-1 and COX-2 in hypothalamus in fever rats[J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急救), 2016, 25(8): 1496-1499.
- [10] YUAN A, LI Y, LUO L, et al. Effect research of *Forsythia* extract on febrile induced by yeast and LPS in rats[J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2017, 44(2): 402-405.
- [11] 唐晓峰, 薛漫清, 王晖. 大鼠发热模型及发热机制的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(3): 327-331.
- [12] CHEN Q W, TANG C P, WANG Q X, et al. Study on *in vitro* antibacterial effect and antipyretic effect of venenum bufonis injection in LPS-induced fever model rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2018, 34(2): 58-62.
- [13] ZUO Z P, WANG Z B, GAO Y, et al. The study of antipyretic mechanism of *Bupleurum* Injection on LPS-induced febris response in rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2012, 28(4): 57-60.
- [14] LI N. The effect of chaihuanquaire liniment on the contents of temperature and AVP in ventral septal area in fever rats induced by yeast[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2015.
- [15] LIU Z Q, JIANG Y F, YUE X L, et al. Effect of Nao-re-qing oral liquid on cAMP content in hypothalamus and CSF, and AVP content in ventral septal area of endotoxin-induced febrile rabbits[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2003, 19(11): 1504-1507.
- [16] 张汉明, 张戈, 乔传卓. 板蓝根和大青叶不同部位的靛蓝、靛玉红含量测定及其部分成分的抗内毒素作用比较(摘要)[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(5): 347.

收稿日期: 2021-11-24

(本文责编: 蔡珊珊)