

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2024.05.07

穿心莲内酯磺化物注射液解热镇痛抗炎作用研究

余佳欣¹, 吴禹熹¹, 章文丽¹, 马春花¹, 梁歌², 殷勤², 董可^{1*}

(1. 四川育强本草生物技术有限公司, 成都 611100; 2. 四川省畜牧科学研究院, 成都 610066)

[收稿日期] 2023-12-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2024) 05-0056-07 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为探究穿心莲内酯磺化物注射液的解热、镇痛、抗炎作用, 将 SD 大鼠和 KM 小鼠分别随机分为空白组, 阳性药穿心莲注射液组, 穿心莲内酯磺化物注射液高、中、低剂量组。通过皮下注射干酵母诱导大鼠发热模型探究其解热作用; 通过冰醋酸致小鼠扭体法探究其镇痛作用; 通过二甲苯诱导小鼠耳肿胀法及 λ -角叉菜胶诱导大鼠足肿胀法探究其抗炎作用。结果表明, 穿心莲内酯磺化物注射液可显著抑制干酵母所致发热大鼠的肛温上升; 显著抑制冰醋酸所致小鼠疼痛, 减少扭体次数; 显著降低二甲苯致小鼠耳肿胀, 减少肿胀度; 显著抑制 λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀, 减少肿胀度。由此可知, 穿心莲内酯磺化物注射液具有明显的解热、镇痛、抗炎的作用。

[关键词] 解热; 镇痛; 抗炎; 穿心莲内酯磺化物注射液

Study on Antipyretic Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Andrographolide Sulfonate Injection

YU Jia-xin¹, ZHANG Wen-li¹, MA Chun-hua¹, LIANG Ge², YIN Qin², DONG Ke^{1*}

(1. Sichuan Yuqiang Herbal Biotechnology Co., Ltd., Chengdu 61100, China; 2. Sichuan Academy of Animal Sciences, Chengdu 610066, China)

Corresponding author: DONG Ke, E-mail: davieak@163.com

Abstract: In order to explore the antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects of andrographolide sulfonate injection, SD rats and KM mice were randomly divided into blank group, positive drug andrographis injection group, and andrographolide sulfonate injection high-, medium- and low-dose groups. The antipyretic effect of dry yeast induced by subcutaneous injection was explored in rats, the analgesic effect of glacial acetic acid induced by twisting body in mice, and the anti-inflammatory effect of xylene-induced ear swelling in mice and λ -carrageenan-induced foot swelling in rats. The results showed that andrographolide sulfonate injection could significantly inhibit the increase of anal temperature in febrile rats induced by dry yeast, significantly inhibit the pain caused by glacial acetic acid and reduce the number of twists, significantly reduce the ear swelling and reduce the swelling degree of mice caused by xylene, and significantly inhibit the foot swelling and reduce the swelling degree of rats induced by λ -carrageenan. It can be seen that andrographolide sulfonate

作者简介: 余佳欣, 硕士研究生, 主要从事新兽药研发工作。

通讯作者: 董可, E-mail: davieak@163.com

injection has obvious antipyretic, analgesic and anti-inflammatory effects.

Key words: antipyretic; analgesic; anti-inflammatory; andrographolide sulfonate injection

穿心莲 (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees in Wallich), 爵床科穿心莲属的一年生植物^[1]。其主要成分是穿心莲内酯, 是穿心莲发挥药理药效作用的重要物质基础。现代药理研究表明, 穿心莲内酯具有抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤、保肝利胆、保护心血管系统与神经系统等多种药理活性^[2]。但穿心莲内酯存在溶解度低、稳定性差、生物利用度较低等缺陷^[3]。兽用穿心莲注射液是由穿心莲药材经水醇法提取制成的灭菌水溶液, 每 1 mL 相当于原生药 1 g, 其主要成分即为穿心莲内酯, 因此存在着较多问题^[4]。而人药“喜炎平注射液”将穿心莲有效成分“穿心莲内酯”进行磺化, 形成质量稳定可控的注射液, 可有效拮抗或杀灭病毒、病菌, 调节机体免疫的作用^[5-6]。为解决兽用穿心莲注射液存在的一系列问题, 研发团队以人药“喜炎平注射液”为基础, 将穿心莲有效成分“穿心莲内酯”进行磺化, 在保证其活性的同时增加了水溶性, 制成质量稳定、可控的兽用穿心莲内酯磺化物注

射液^[7-8]。因穿心莲内酯磺化物注射液在兽药上未见报道, 故本研究旨在以穿心莲内酯磺化物注射液为研究对象, 采用经典的药效学方法研究其解热、镇痛、抗炎的作用, 为开展临床试验提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 从湖南斯莱克景达试验动物有限公司购入体重 180 g - 220 g 的 SD 大鼠 100 只, 雌雄各半; 体重 18 g - 22 g 的清洁级昆明系 (KM) 小鼠 100 只, 雌雄各半。许可证号: SCXK (湘) 2016 - 0002。

1.1.2 试验药物 受试药物为四川鼎尖动物药业有限责任公司中试生产的批号为 160901 - 1, 规格为 10 mL; 250 mg 的穿心莲内酯磺化物注射液; 阳性对照药物为四川鼎尖动物药业有限责任公司生产的批号为 20170101, 规格为 10 ml (相当于原生药 10 g) 的穿心莲注射液。

1.1.3 试验试剂及材料

表 1 试验试剂及材料明细

Tab 1 Details of test reagents and materials

试剂、材料	厂家	批号/CAS 号
啤酒酵母	上海北诺生物科技有限公司	ATCC9763
冰醋酸	成都科隆化学药品有限公司	2013092401
二甲苯	天津市致远化学试剂有限公司	1330 - 20 - 7
λ - 角叉菜胶	Sigma - C1867	9000 - 07 - 1
苦味酸	台山市众城化工有限公司	20161115
碱性品红	天津市福晨化学试剂厂	20160427
一次性针头式过滤器	广州洁特生物过滤股份有限公司	160511 - 052
一次性 1 ml 注射器	江西丰临医用器械有限公司	20160208
一次性 5 ml 注射器	江西丰临医用器械有限公司	20160316

1.2 试验方法

1.2.1 给药剂量依据 根据人药“喜炎平注射液”用药剂量: 成人每日最大用量为 300 mg。根据文献“实验动物与人用药量的新换算”^[9]人与动物按体表面积折算的等计量比值来折算试验用量。大鼠

给药剂量为高剂量组 31 mg/kg, 中剂量组 15.5 mg/kg 和低剂量组 7.75 mg/kg。小鼠给药剂量: 高剂量组 45 mg/kg, 中剂量组 22.5 mg/kg 和低剂量组 11.25 mg/kg。

阳性药穿心莲注射液给药剂量: 猪推荐剂量为

5~15 mL,按照重庆综艺制药有限公司《畜禽流性疾病防控知识》中“各种畜禽与人用药剂量比例简表”及文献“实验动物与人用药量的新换算”^[9]进行换算,大鼠用量为 0.7 mL/kg;小鼠用量为 1 mL/kg。

1.2.2 解热试验(酵母致大鼠发热实验)

1.2.2.1 分组 将筛选合格的 50 只 SD 大鼠,雌雄各半,雌性、雄性大鼠分别用 3% 苦味酸溶液和 0.5% 碱性品红溶液在不同部位进行标记 1~25,标记方法:将大鼠置于笼盖上,一只手拉其尾中段轻轻向后拉,使大鼠保持适当安定,另一手持棉签蘸取适量 3% 苦味酸溶液,逆着被毛生长方向在标记处由毛根至毛尖方向涂抹被毛,按图 1 左所示,先左后右,从前到后。左上腿为 1,左腰部为 2,左后腿为 3,头部为 4,背部为 5,尾基部为 6,右前腿为 7,右腰部为 8,右后腿为 9;以 0.5% 碱性品红溶液为十位数,按图 1 右所示,左上腿代表 10,左腰部代表 20。若大鼠被毛有两种不同颜色的标记,则该

大鼠的编号为两种颜色代表数值相加。将标记好的大鼠随机分组^[10],分为 5 个组,每组 10 只,雌雄各半,分别为空白组、阳性对照组、高剂量组、中剂量组、低剂量组。

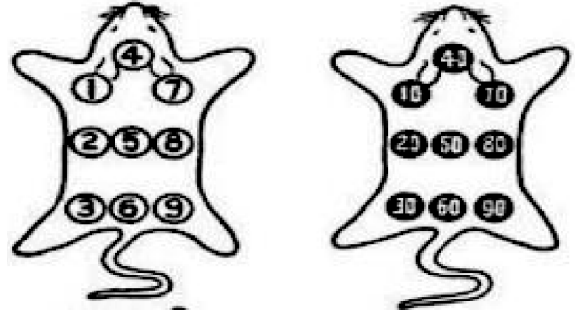


图 1 大鼠不同部位标记编号示意图

Fig 1 Schematic diagram of marker numbers at different parts of rats

1.2.2.2 给药方法 各组肌内注射给药,连续给药三天,每天一次,在造模后,按表 2 中体积进行给药,空白组肌内注射生理盐水。

表 2 不同剂量组给药体积

Tab 2 Administration volume of different dose groups

组别	给药内容	剂量	体积
空白组	生理盐水	-	1.00 mL/kg
阳性对照组	穿心莲注射液	0.7 g/kg	0.70 mL/kg
高剂量组	穿心莲内酯磺化物注射液	31 mg/kg	1.24 mL/kg
中剂量组	穿心莲内酯磺化物注射液	15.5 mg/kg	0.62 mL/kg
低剂量组	穿心莲内酯磺化物注射液	7.75 mg/kg	0.31 mL/kg

1.2.2.3 大鼠适应性肛温测量及动物筛选 造模前 3 d,给大鼠适应性测量体温,1 次/d,造模当天,给大鼠测量体温 2 次并记录作为造模前体温,对两次测量温度差大于 0.5 ℃,不纳入实验。

1.2.2.4 酵母致大鼠发热模型复制 对体温合格的动物称重后,每只大鼠按 10 mL/kg 的剂量背部皮下注射 10% 啤酒酵母混悬液,复制大鼠发热模型。

1.2.2.5 指标检测 造模后大鼠体温测定:在造模后 1、3、5、7 h,用电子体温计测量大鼠体温,并记录测量数据。计算造模后温度变化差值。

1.2.3 小鼠镇痛试验(醋酸扭体实验法)

1.2.3.1 分组 将 50 只昆明(KM)小鼠按照 1.2.2.1 中方法编号,并随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半。

1.2.3.2 受试药物配制 高剂量组药物配制成药 9 mg/mL 的药物溶液;中剂量组药物配制成药 4.5 mg/mL 的药物溶液;低剂量组药物配制成药 2.25 mg/mL 的药物溶液。各组药物配置完后,均用 0.22 μm 针头式过滤器过滤除菌,4 ℃ 冰箱保存备用。

1.2.3.3 给药方法 各组按照表 3 进行肌内注射给药,连续给药三天,每天一次,肌内注射给药。

表 3 各组给药内容及剂量

Tab 3 The content and dosage of each group were administered

组别	给药内容	给药剂量	给药体积
空白组	生理盐水	-	5 mL/kg
阳性对照组	穿心莲注射液	1 g/kg	1 mL/kg
高剂量组		45 mg/kg	5 mL/kg
中剂量组	穿心莲内酯磺化物注射液	22.5 mg/kg	5 mL/kg
低剂量组		11.25 mg/kg	5 mL/kg

1.2.3.4 注射醋酸溶液 末次给药 15 min 后,腹腔注射 0.5% 冰醋酸 0.2 mL/只。

1.2.3.5 观察指标 注射后开始记录,连续记录 30 分钟内的扭体次数。

1.2.4 抗炎试验一(二甲苯致小鼠耳肿胀)

1.2.4.1 分组 将 50 只昆明(KM)小鼠按照 1.2.2.1 中方法编号,并随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半。

1.2.4.2 受试药物配制 配置方法同 1.2.3.2。

1.2.4.3 给药方法 各组按照表 3 进行肌肉注射给药,连续给药 3 d,每天一次,肌肉注射给药。

1.2.4.4 二甲苯致炎 末次给药 40 min 后,于左耳廓正、反两面均匀涂抹二甲苯 20 μ L/只。

1.2.4.5 指标检测 致炎 20 min 后处死小鼠,并沿耳廓基线剪下双耳,用耳肿打孔器在左右耳同一部位冲下耳片,分别称重,以自身左右耳片质量之差表示肿胀度。

抑制率 = [(空白组肿胀度平均值 - 给药组肿胀度平均值) / 空白组肿胀度平均值] \times 100%

1.2.5 抗炎试验二(λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀实验)

1.2.5.1 分组 将 50 只大鼠按照 1.2.2.1 中方法编号,并随机分为 5 组,每组 10 只,雌雄各半。

1.2.5.2 给药方法 各组肌肉注射给药,连续给

药 3 d,每天一次,按表 3 中体积进行给药。

1.2.5.3 角叉菜胶致炎 正常足趾容积测定:给药前,每鼠右后脚爪正面踝关节上端腿毛尽处用记号笔作一清晰的横线,用足趾容积测量仪测量右后足爪容积,记录测量的数据。

末次给药用趾容积测定仪测定足趾容积(V0),给药 40 分钟后,于大鼠右后足足跖腱鞘间注射 1% λ -角叉菜胶 0.1 mL/只。

1.2.5.4 指标检测 致炎后足趾容积测定:分别在注射角叉菜胶后 1 h、2 h、4 h、6 h 测量右后足跖体积(VS)。

肿胀率 = [(VS - V0) / V0] \times 100%。

1.2.6 统计学分析 所有数据采用 SPSS16.0 进行单因素方差分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果与分析

2.1 解热试验(酵母致大鼠发热实验)结果 由表 4 可知,穿心莲内酯磺化物注射液对酵母引起的大鼠体温升高有抑制作用,与高剂量组相比,给药 3 h 后空白组的体温显著升高($P < 0.05$),在给药 5 h 和 7 h 后,空白组的体温极显著升高($P < 0.01$);与中剂量组相比,在给药 5 h 和 7 h 后,空白组的体温显著升高($P < 0.05$);与阳性对照组相比,在给药 5 h 和 7 h 后,空白组的体温极显著升高($P < 0.01$),但阳性对照药物抑制体温升高的效果不及高剂量组的穿心莲内酯磺化物注射液。

表 4 穿心莲内酯磺化物注射液对酵母致大鼠发热的影响($\bar{x} \pm s; n = 10$)Tab 4 Effect of andrographolide sulfonate injection on yeast-induced fever in rats ($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	正常体温(℃)	给药后体温变化值(℃)			
		1 h	3 h	5 h	7 h
空白组	37.92 ± 0.49	0.50 ± 0.28	0.84 ± 0.46	0.98 ± 0.40	1.06 ± 0.40
阳性对照组	37.54 ± 0.47	0.33 ± 0.29	0.49 ± 0.51	0.16 ± 0.49**	0.18 ± 0.32**
高剂量组	37.72 ± 0.47	0.25 ± 0.21	0.36 ± 0.33*	-0.14 ± 0.47**	0.17 ± 0.31**
中剂量组	37.58 ± 0.63	0.34 ± 0.44	0.71 ± 0.52	0.43 ± 0.52*	0.43 ± 0.93*
低剂量组	37.43 ± 0.62	0.30 ± 0.32	0.71 ± 0.39	0.92 ± 0.72	0.67 ± 0.57

与空白组相比,*代表 $P < 0.05$; **代表 $P < 0.01$

2.2 小鼠镇痛试验(醋酸扭体实验法)结果 由表 5 可知,其中中剂量组的扭体次数显著低于空白组($P < 0.05$),高剂量组和阳性对照组的扭体次数极显著低于空白组($P < 0.01$)。即穿心莲内酯磺化物注射液高、中剂量组能够抑制小鼠疼痛。

表 5 穿心莲内酯磺化物注射液对小鼠的镇痛作用

($\bar{x} \pm s; n = 10$)

Tab 5 Analgesic effect of andrographolide sulfonate injection on mice ($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	扭体次数(次/30 min)
空白组	11.70 ± 2.58
阳性对照组	7.40 ± 1.96**
高剂量组	6.10 ± 3.18**
中剂量组	8.50 ± 2.42*
低剂量组	8.70 ± 5.95

与空白组相比,*代表 $P < 0.05$; **代表 $P < 0.01$

2.3 抗炎试验一(二甲苯致小鼠耳肿胀)结果 由表 6 可知,高剂量组抑制耳肿胀效果极显著高于空白组($P < 0.01$),抑制率达到 52.38%,优于阳性对照组的 42.86%。即穿心莲内酯磺化物注射液具有一定的抗炎作用,其中高剂量的穿心莲内酯磺化物注射液抗炎效果最好。

表 6 穿心莲内酯磺化物注射液对二甲苯致

小鼠耳肿胀的影响($x \pm s; n = 10$)

Tab 6 Effect of andrographolide sulfonate injection on ear swelling induced by xylene in mice ($x \pm s; n = 10$)

组别	左右耳质量差(mg)	抑制率(%)
空白组	2.10 ± 1.20	/
阳性对照组	1.20 ± 0.63*	42.86
高剂量组	1.00 ± 0.67**	52.38
中剂量组	1.70 ± 0.95	19.05
低剂量组	1.60 ± 0.97	23.81

与空白组相比,*代表 $P < 0.05$; **代表 $P < 0.01$

2.4 抗炎试验二(λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀实验)结果 由表 7 可知,穿心莲内酯磺化物注射液高剂量组对大鼠足肿胀抑制作用最强,注射 λ -角叉菜胶 1 h 后,高剂量组大鼠的足肿胀率显著低于空白组($P < 0.05$),给药 2、4、6 h 高剂量组大鼠的足肿胀率均极显著低于空白组($P < 0.01$)。中、低剂量也能一定程度抑制 λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀,给药 4 h 后,中剂量组大鼠的足肿胀率均极显著低于空白组($P < 0.01$),低剂量组大鼠的足肿胀率均显著低于空白组($P < 0.05$)。阳性对照组在给药 4 小时能一定程度抑制 λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀,该组大鼠的足肿胀率均极显著低于空白组($P < 0.01$),但效果不及高剂量组。

3 讨论与结论

穿心莲味苦、性寒,有清热解毒、消炎、消肿止痛作用,而且安全无毒副作用^[11]。穿心莲能够有效抑制流感的流行,早于 1919 年,穿心莲就有效的抑制了印度大流感的扩散^[12]。据报道,作为穿心莲的主要成分穿心莲内酯,是近 70 年来备受关注和研究的天然代谢产物之一^[13]。人药“喜炎平注射液”将穿心莲的有效成分穿心莲内酯进行磺化,形成质量稳定、安全可控的注射液,有诸多报道其具有解热、抗炎的功效^[5-6]。但在兽药方面,未见有对穿心莲内酯磺化物注射液的解热、镇痛、抗炎作用相关报导。我司研发团队以“喜炎平注射液”为基础,研发兽用穿心莲内酯磺化物注射液,本研究采用四种经典模型来探究其解热、镇痛、抗炎的药理活性。

表 7 穿心莲内酯磺化物注射液对 λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s; n = 10$)Tab 7 Effect of andrographolide sulfonate injection on foot swelling induced by λ -carrageenan in rats ($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	足肿胀率(%)			
	1 h	2 h	4 h	6 h
空白组	27.71 ± 14.06	31.87 ± 11.54	27.55 ± 9.96	21.00 ± 9.46
阳性对照组	21.65 ± 12.13	23.40 ± 11.19	15.72 ± 10.58 **	14.44 ± 5.04
高剂量组	18.32 ± 4.64 *	18.00 ± 5.14 **	12.06 ± 3.22 **	10.39 ± 3.87 **
中剂量组	26.37 ± 7.86	23.30 ± 8.98	16.52 ± 10.09 **	12.59 ± 11.06 *
低剂量组	24.76 ± 9.16	23.14 ± 11.72	18.21 ± 5.87 *	14.37 ± 8.28

注:与空白组相比,*代表 $P < 0.05$; **代表 $P < 0.01$ 。

实验所采用的干酵母致大鼠发热模型是一个经典的发热模型,其应用非常广泛,具有模型的复制操作简单、稳定、持续时间较为均定等优点,是评估中药提取物以及复方退热作用的最常用模型之一^[14-15]。实验结果显示,穿心莲内酯磺化物注射液对干酵母诱导大鼠的发热效果具有抑制作用,有一定的剂量相关性,以高剂量组抑制大鼠体温升高效果最为明显,验证了穿心莲内酯磺化物注射液具有一定的解热作用。

醋酸扭体法是将一定量的冰醋酸注入小鼠腹腔,刺激脏层和壁层腹膜,引起深部较大面积较长时间的炎性疼痛,致使小鼠出现扭体反应^[16]。该方法是筛选镇痛药的一种较敏感、简单、重复性好的化学刺激致痛方法。本实验中,穿心莲内酯磺化物注射液可提升小鼠痛阈值,降低小鼠扭体次数,其高剂量组抑制小鼠的扭体次数极显著低于对照组,验证了穿心莲内酯磺化物注射液具有一定的镇痛作用。

二甲苯是常用的化学致炎剂,以二甲苯作为致炎剂诱导的小鼠耳肿胀模型,与临床常见急性炎症相似、操作简单、见效快、复制成功率高且实验动物价格低廉等优点,广泛用于创新药物的抗炎效应评价和抗炎活性目标化合物的筛选^[17]。本实验中穿心莲内酯磺化物注射液对二甲苯诱导小鼠耳肿胀具有一定的抑制作用,其具有一定的剂量相关性,以高剂量组的抑制率最高。而 λ -角叉菜胶致大鼠足肿胀实验也是经典的抗炎药物筛选模型, λ -角叉菜胶注射后,引起大鼠局部毛细血管扩张、血

管通透性增高等类似人急性炎症反应^[18]。本实验中穿心莲内酯磺化物注射液高剂量组对大鼠足肿胀抑制作用最强,验证了穿心莲内酯磺化物注射液具有一定的抗炎作用。

综上所述,兽用穿心莲内酯磺化物注射液具有一定的解热、镇痛、抗炎的作用,其高剂量组的效果均最佳。研究为穿心莲内酯磺化物注射液在动物的临床试验提供了理论依据。

参考文献:

- [1] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典·2015年版二部[S]. 北京:中国农业出版社,2016:396-397.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China·2015 Edition [S]. Beijing:China Agriculture Press, 2016:396-397.
- [2] 秦慧真,林思,邓玲玉等. 穿心莲内酯药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(06):272-282.
Qin H Zh, Lin S, Deng L Y, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanisms of andrographolide[J]. Chinese Journal of Experimental Pharmaceutics, 2022, 28(06): 272-282.
- [3] 严珍,李昊城,奉建芳等. 提高穿心莲内酯口服生物利用度策略研究进展[J]. 中成药,2023,45(08):2628-2633.
Yan Zh, Li H Ch, Feng J F, et al. Research progress on strategies to improve the oral bioavailability of andrographolide[J]. Chinese Patent Medicine, 2023, 45(08): 2628-2633.
- [4] 中国兽药典委员会. 兽药质量标准·2017年版中药卷[S]. 北京:中国农业出版社,2017:205-206.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia Commission. Quality Standards for Veterinary Drugs·2017 Edition of Chinese Medicine Volume [S]. Beijing:China Agriculture Press, 2017:205-206.

- [5] 袁秋燕. 喜炎平注射液对扁桃体炎患儿症状改善时间及血清炎症因子的影响研究[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(8): 1152 - 1154.
Yuan Q Y. Effect of Xiyanning injection on symptom improvement time and serum inflammatory factors in children with tonsillitis [J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2023, 34(8): 1152 - 1154.
- [6] 尹玉红. 不同剂量喜炎平治疗小儿急性支气管炎疗效[J]. 中国科技期刊数据库 医药, 2023(12): 0068 - 0071.
Yin Y H. Efficacy of different doses of Xiyanning in the treatment of acute bronchitis in children [J]. China Science and Technology Journals Database Medicine, 2023(12): 0068 - 0071.
- [7] 尹青, 邓明明. 穿心莲内酯抗炎作用机制研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(5): 786 - 788.
Yin Q, Deng M M. Research progress on the anti-inflammatory mechanism of andrographolide [J]. Guangdong Medical Journal, 2014, 35(5): 786 - 788.
- [8] 童骄, 葛资宇, 蒋黎. 穿心莲内酯以及衍生物的体内分布和抗炎机制研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(8): 180 - 181.
Tong J, Ge Z Y, Jiang L. Research progress on in vivo distribution and anti-inflammatory mechanism of andrographolide and its derivatives [J]. Journal of Clinical Rational Medication, 2020, 13(8): 180 - 181.
- [9] 熊远珍. 实验动物与人用剂量的新换算[J]. 江西医学院学报, 1997; 41.
Xiong Y Zh. New conversions of dosages in laboratory animals and humans [J]. Journal of Jiangxi Medical College, 1997; 41.
- [10] 李志春, 桂立辉. 利用 Excel 实现对实验对象随机分组的应用[J]. 毒理学杂志, 2005(3): 235 - 236.
Li Zh Ch, Gui L H. Application of Excel to Random Classification of Experimental Subjects [J]. Chinese Journal of Toxicology, 2005(3): 235 - 236.
- [11] Lim, J. C. W., Chan, et al. Andrographolide and its analogues: Versatile bioactive molecules for combating inflammation and cancer [J]. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 2012, 39(3): 300 - 310.
- [12] Wei Sun, Liang Leng, Qinggang Yin. The genome of the medicinal plant *Andrographis paniculata* provides insight into the biosynthesis of the bioactive diterpenoid neoandrographolide [J]. The Plant Journal, 2019, 97(5): 841 - 857.
- [13] Tran, Quy T. N., Tan, W. S. Daniel, et al. Polypharmacology of andrographolide: beyond one molecule one target [J]. Natural product reports, 2021, 38(4): 682 - 692.
- [14] 娄东晓, 严冬, 郭敏, 等. 毛萼香茶菜醇提取物对干酵母致热大鼠解热机制研究[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(1): 87 - 92.
Lou D X, Yan D, Guo M, et al. Study on antipyretic mechanism of ethanol extract of *Camellia trichomyces* on heat induced by dry yeast in rats [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2019, 50(1): 87 - 92.
- [15] 肖百全, 雷夏凌, 黄远铿, 等. 干酵母致大鼠发热模型实验条件的探讨[J]. 医药前沿, 2011, 1(15): 28 - 30.
Xiao B Q, Lei X L, Huang Y K, et al. Discussion on experimental conditions of fever model induced by dry yeast in rats [J]. Frontiers in Medicine, 2011, 1(15): 28 - 30.
- [16] 刘和莉, 李月玲, 薛永志. 不同温度和醋酸浓度对小鼠扭体疼痛模型的影响[J]. 包头医学院学报, 2006, 22(2): 137 - 138.
Liu H L, Li Y L, Xue Y Zh. Effects of different temperature and acetic acid concentration on writhing pain model in mice [J]. Journal of Baotou Medical College, 2006, 22(2): 137 - 138.
- [17] 谷捷, 李鑫, 余黄合, 等. 二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(5): 32 - 35.
Gu J, Li X, Yu H H, et al. Establishment of acute inflammation model of ear swelling induced by xylene in mice [J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2016, 36(5): 32 - 35.
- [18] 肖百全, 朱少璇, 杨威, 等. 角叉菜胶致大鼠足肿胀模型探讨及其机制研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(23): 63 - 65.
Xiao B Q, Zhu Sh X, Yang W, et al. Study on the model of foot swelling induced by carrageenan and its mechanism [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2008, 3(23): 63 - 65.

(编辑:陈希)