

黄芪与不同剂量柴胡配伍的退热作用及机制的探讨

赵荣华¹ 高秀兰² 谢 鸣¹ 张敬升¹

(1 北京中医药大学国家重点方剂学学科, 北京, 100029; 2 山东中医药高等专科学校, 莱阳, 265200)

摘要 目的:探讨黄芪与不同剂量柴胡配伍对脾虚发热大鼠模型的退热作用及机制。方法:雄性 Wistar 大鼠随机分为正常对照组、脾虚发热组、芪柴大、中、小剂量组、柴胡组共 6 组。采用饮食失节 + 游泳疲劳 + LPS 制备大鼠脾虚发热模型。实验第 17d 开始,各给药组大鼠分别按剂量 4.56 g/kg、2.95 g/kg、2.41 g/kg、2.41 g/kg 给予灌胃,正常组和脾虚发热组给予同体积蒸馏水,每日 1 次,连续 6 d。第 22 天模型组和各给药组 ip LPS (80 μ g/kg),正常对照组 ip 等量生理盐水。观测各组大鼠 ip 后不同时间点的体温,测定血中细胞因子和下丘脑体温调节递质的含量。结果:与正常组相比,脾虚发热组大鼠在 ip LPS 后各点体温均见不同程度升高,60 min 和 220 min 时升高明显 ($P < 0.05$);血 IL-2 显著升高 ($P < 0.05$);下丘脑 cAMP 和 PGE₂ 显著升高 ($P < 0.05$),AVP 呈下降趋势。与脾虚发热模型组相比,各给药组大鼠体温均出现不同程度下降 ($P < 0.05$),下丘脑 PGE₂ 或 AVP 呈现降低或升高趋势,其中柴胡组和芪柴小剂量组的体温下降明显,下丘脑 IL-1 β 显著降低 ($P < 0.05$),芪柴大剂量组血 IL-1 β 显著升高 ($P < 0.05$)。与芪柴大剂量组比,芪柴中、小剂量组及柴胡组血 IL-1 β 均显著降低 ($P < 0.05$),芪柴中、小剂量组血 IL-2 显著升高 ($P < 0.05$)。结论:黄芪配伍柴胡不同剂量及单用大剂柴胡对脾虚发热模型均有不同程度的退热作用,其退热机制可能与降低中枢发热递质 PGE₂ 和升高 AVP 有关,黄芪与小剂柴胡配伍和单纯大剂柴胡的退热作用可能还涉及到中枢 IL-1 β 的降低。

关键词 黄芪;柴胡;配伍;脾虚发热;退热

Study on Antipyretic Effects and Mechanism of Astragalus Complying with Different Dosages of Radix Bupleuri

Zhao Ronghua¹, Gao Xiulan², Xie Ming¹, Zhang Jingsheng¹

(1 Formulary Department, the National Key Discipline, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2 Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 246100, China)

Abstract Objective: To explore the antipyretic action and mechanism of Astragalus complying with different dosages of Radix Bupleuri on the rat models of spleen-qi deficiency with fever. **Methods:** The male wistar rats were randomly assigned to the normal group, the spleen-qi deficiency with fever group, the astragalus with large dosage radix bupleuri group, the astragalus with medium dosage radix bupleuri group, the astragalus with small dosage radix bupleuri group, and the radix bupleuri group. The model rats of spleen-qi deficiency were prepared through excess fatigue and out of constant diet for 21 days. The medicine group rats were fed with 4.56g/kg (large), 2.95g/kg (medium) 2.41g/kg (small) and 2.41g/kg (radix bupleuri only) once a day and the other two groups were given physiological saline from the seventeenth day. At 8:00 am on the 22th day, the rats of model group and medicine groups were respectively intraperitoneally injected with lipopoly saccharide (LPS, 80 μ g/kg) to induce fever. The rats of the normal group were given physiological saline. The rectal temperature was measured at different time after ip LPS. And then the amounts of cytokines in blood and transmitters which regulate temperature in hypothalamus were also measured. **Results:** Compared with the normal group, the temperature of rats in the spleen-qi deficiency with fever group raised to some extent at every observation time after ip LPS, especially at 60min and 220min ($P < 0.05$). IL-2 in blood, CAMP and PGE₂ in hypothalamus increased significantly ($P < 0.05$). AVP in hypothalamus had decreased. Compared with the spleen-qi deficiency with fever group, the temperature of rats in every medicine group decreased significantly to some extent ($P < 0.05$). CAMP and PGE₂ in hypothalamus increased or decreased ($P < 0.05$). The temperature declined and IL-1 β in hypothalamus decreased significantly ($P < 0.05$) in the radix bupleuri group and the astragalus with small dosage radix bupleuri group. Blood of IL-1 β increased significantly ($P < 0.05$) in the astragalus with large dosage radix bupleuri group. Compared with the astragalus with large dosage radix bupleuri group, blood IL-1 β decreased significantly ($P < 0.05$) in the astragalus with medium and with small dosage radix bupleuri groups, as well as the radix bupleuri group. Blood IL-2 increased significantly ($P < 0.05$) in the astragalus with medium and with small dosage radix bupleuri groups. **Conclusion:** Astragalus complying with different dosage of radix bupleuri and only application of large dosage of radix bupleuri had antipyretic effect to the model rat of spleen-qi deficiency with fever. Its antipyretic mechanism may be connected with reducing central pyrexia amboceptor PGE₂ and increasing AVP. And astragalus complying with small dosage of radix bupleuri and the only application of large dosage radix bupleuri may be also related to declining of central IL-1 β .

Key Words Astragalus mongholicus; Radix bupleuri; Compatibility; Spleen-qi deficiency with fever; Antipyretic

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.032

补中益气汤是中医治疗脾虚发热的代表方剂,方中较大剂量的黄芪与小剂量柴胡配伍是益气退热的主要药对。柴胡微寒、苦辛,具有解表退热、疏肝解郁和升阳等功效。根据方药病证相关的原理,方药的功效不仅与其所治证候有关,也与药物的使用剂量有关^[1]。之前我们的研究发现大剂量单味黄芪对脾虚发热证模型具有一定的退热作用^[2],本文则进一步考察大剂量黄芪与不同剂量的柴胡配伍对该模型的退热效用及机制。

1 材料

1.1 实验动物 雄性 wistar 大鼠,200~220 g,60 只。购于北京市维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(京)-2006-0009。

1.2 药材 黄芪、柴胡由北京同仁堂药业股份有限公司提供,并经北京中医药大学中药学院中药鉴定教研室张媛教授鉴定为豆科植物内蒙黄芪的干燥根和伞形科植物柴胡的干燥根。实验用药液制备:黄芪 24 g,分别与柴胡 27 g、9 g、3 g 配伍,组成三个不同配方(简称为芪柴大剂、中剂、小剂);柴胡 27 g 设为单味柴胡方。各方均按常规汤药制备方法,即取药材加 5 倍体积冷水浸泡 30 min,加热煮沸后煎煮 30 min,倾出药液;残渣加 3 倍体积水煮沸后煎煮 30 min;合并先后两次的煎煮液,浓缩成 1 g(生药)/mL 的浓度,备用。

1.3 试剂 LPS 注射液的制备:脂多糖(Escherichia coli endotoxin 055B5, L2880, LPS),Sigma 公司生产。无菌条件下,用生理盐水将 LPS 配成浓度为 20 μg/mL 的 LPS 注射液,备用。IL-1-RIA 试剂盒(批号:20111216)、IL-2-RIA 试剂盒(批号:20111223)、PGE₂-RIA 试剂盒(批号:20111219)、cAMP-RIA 试剂盒(批号:20111221)、AVP-RIA 试剂盒(批号:20111225)均由北京华英生物技术研究所提供。

1.4 仪器 电脑数字温度计 MC-3B 型:OMRON 欧姆龙(大连)有限公司生产。精密度:0.1°C。塑料钢化筒(执行标准:Q/WHC02-2002)。

2 方法

2.1 脾虚发热证动物模型的复制 采用饮食失节+游泳疲劳+腹腔注射 LPS 法^[3]。

2.2 分组与处理 实验动物于 25°C 室温下适应性饲养 4 d,第 4~5 d 连续两次肛温波动超过 0.5°C 或单次肛温超过 39°C 的大鼠剔除不用,取两次肛温的平均值作为基础体温。符合条件的大鼠随机分为正常对照组、脾虚发热模型组(模型组)、黄芪柴胡大剂量组(简

称芪柴大剂组)、黄芪柴胡中剂量组(芪柴中剂组)、黄芪柴胡小剂量组(芪柴小剂组)、单纯柴胡大剂量组(柴胡组)共 6 组,每组 10 只。除正常对照组外其余各组大鼠采用饮食失节+游泳疲劳法制备脾虚模型^[3]。模型复制第 17 d 开始,芪柴大剂量组、芪柴中剂量组、芪柴小剂量组、柴胡组四组大鼠分别按剂量 4.56 g/kg、2.95 g/kg、2.41 g/kg、2.41 g/kg(相当于生药材含量)给予相应的药物灌胃,正常对照组和脾虚发热模型组给予同体积蒸馏水,1 次/d,连续 6 d。于造模第 22 天的上午 8:00,脾虚发热模型组和各给药组大鼠腹腔注射 LPS(80 μg/kg),正常对照组注射等量生理盐水。腹腔注射后,各组灌胃给药 1 次。分别测定各组大鼠 LPS 注射后不同时间点的肛温;最后一次肛温测定后即刻断头取血,2500 r/min 离心 15 min,取血清,-20°C 保存;低温条件下取下丘脑。

2.3 观测指标

2.3.1 体温 各组大鼠 LPS 注射后 30 min、60 min、120 min、180 min、220 min 的肛温,测算各组 ΔT(实测体温与基础体温之间的差)并绘制平均体温曲线。

2.3.2 细胞因子 血清 IL-1β 和 IL-2:放射免疫法测定,按试剂盒说明操作。

2.3.3 下丘脑热调节递质 PGE₂、cAMP、AVP:取下丘脑组织 0.3~0.5 g,滤纸吸干组织液和血液后,加生理盐水 1 mL(含 0.05 mol/L 醋酸 20 μL),制备匀浆,3000 r/min 10 min,取上清液;加入 0.05 mol 的 NaOH 25 μL(pH 7.4)。取上清液 10 μL 加入定量的蛋白试剂中,采用分光光度法测定蛋白含量;其余置 4°C 保存,测定前用 1 mL 醋酸缓冲液溶解,采用放免法检测^[4]。

2.4 数据的统计和处理 所得数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析进行检验后,多组间比较采用 Student Newman Keuls Test 检验。全部数据采用 SPSS 17.0 for windows 软件统计处理。

3 结果

3.1 黄芪与不同剂量柴胡配伍对脾虚发热大鼠体温的影响 结果见表 1。如表 1 所示,与正常对照组相比,脾虚发热模型组大鼠体温升高,在 60 min、220 min 时的差异有统计学意义($P < 0.05$)。与脾虚发热模型组相比,各给药组大鼠体温均呈不同程度降低,其中芪柴大剂组体温在 60 min、120 min、220 min 时下降明显($P < 0.05$),芪柴中剂组、芪柴小剂组及柴胡组在

表 1 黄芪配伍柴胡不同剂量对 LPS 诱导脾虚发热大鼠 ΔT 变化的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	不同时间点的 ΔT				
		30 min	60 min	120 min	180 min	220 min
正常对照组	10	-0.19 ± 0.53	-0.41 ± 0.51	-0.60 ± 0.27	-0.35 ± 0.22	-0.39 ± 0.48
模型组	10	0.32 ± 0.73	1.05 ± 0.60 [*]	-0.09 ± 0.91	-0.05 ± 1.16	0.81 ± 0.81 [*]
芪柴大剂组	10	0.19 ± 0.54	-0.64 ± 0.76 ^Δ	-0.86 ± 0.64 ^Δ	-0.48 ± 1.47 [▲]	-1.83 ± 0.94 ^{*Δ}
芪柴中剂组	10	-0.38 ± 0.44 ^Δ	-0.38 ± 1.10 ^Δ	0.09 ± 1.20 [▲]	-1.08 ± 1.21 ^Δ	-1.77 ± 0.69 ^{*Δ}
芪柴小剂组	10	-0.11 ± 0.79 [▲]	-0.43 ± 0.56 ^Δ	-1.23 ± 1.09 ^Δ	-1.22 ± 1.15 ^Δ	-1.97 ± 1.32 ^{*Δ}
柴胡组	10	0.81 ± 1.02 ^Δ	-0.72 ± 0.71 ^Δ	-0.95 ± 0.88 ^Δ	-1.84 ± 0.74 ^{*Δ}	-2.04 ± 0.94 ^{*Δ}

注:与正常对照组比,^{*} $P < 0.05$;与模型组相比,^Δ $P < 0.05$;与柴胡组比,[▲] $P < 0.05$ 。

60 min、180 min、220 min 时的体温均下降明显($P < 0.05$)。

3.2 黄芪与不同剂量柴胡配伍对脾虚发热大鼠血中细胞因子的影响 结果见表 2。如表 2 所示,与正常组相比,脾虚发热模型组大鼠血 IL-2 明显升高($P < 0.05$),IL-1 β 见降低趋势($P > 0.05$)。与脾虚发热模型组相比,芪柴大剂组大鼠 IL-1 β 升高($P < 0.05$)、IL-2 有降低趋势($P > 0.05$),芪柴中剂和小剂量组 IL-2 呈升高趋势($P > 0.05$),芪柴中剂、小剂及柴胡组 IL-1 β 均无明显变化。与芪柴大剂组比,芪柴中剂和小剂组的 IL-1 β 均见降低、IL-2 均见升高($P < 0.05$)。与柴胡组相比,芪柴大剂组 IL-1 β 明显升高($P < 0.05$)。

表 2 黄芪与不同剂量柴胡配伍对脾虚发热大鼠免疫因子的影响($\bar{x} \pm s$, mL⁻¹)

组别	例数	IL-2 (ng)	IL-1 β (ng)
对照组	9	5.82 ± 0.68	0.28 ± 0.34
模型组	9	6.89 ± 0.86 [*]	0.24 ± 0.08
芪柴大剂量	8	6.07 ± 1.06	0.32 ± 0.10 ^{Δ□}
芪柴中剂量	8	7.54 ± 0.98 ^{*▲}	0.25 ± 0.05 [▲]
芪柴小剂量	8	7.47 ± 1.89 ^{*▲}	0.25 ± 0.04 [▲]
柴胡组	8	6.46 ± 0.52	0.26 ± 0.03 [▲]

注:与正常对照组比,^{*} $P < 0.05$;与模型组相比,^Δ $P < 0.05$;与芪柴大剂量组比,[▲] $P < 0.05$;与柴胡组比,[□] $P < 0.05$ 。

表 3 黄芪与不同剂量柴胡配伍对脾虚发热大鼠下丘脑相关递质的影响($\bar{x} \pm s$, mg⁻¹)

组别	例数	下丘脑调节相关递质			
		IL-1 β (ng)	AVP (pg)	PGE ₂ (ng)	CAMP (pmol)
对照组	9	0.05 ± 0.01 [▲]	2.35 ± 0.62	0.57 ± 0.07	0.37 ± 0.10
模型组	9	0.05 ± 0.02 ^Δ	2.19 ± 0.43	0.66 ± 0.07 [*]	0.51 ± 0.10 [*]
芪柴大剂量	8	0.04 ± 0.02 [*]	2.69 ± 0.67	0.63 ± 0.05 [*]	0.46 ± 0.07
芪柴中剂量	8	0.04 ± 0.01 [▲]	2.38 ± 0.83	0.65 ± 0.03 [*]	0.51 ± 0.10 [*]
芪柴小剂量	8	0.03 ± 0.01 ^{*Δ}	2.28 ± 0.63	0.62 ± 0.05 [*]	0.55 ± 0.12 [*]
柴胡组	8	0.03 ± 0.01 ^{*Δ}	2.22 ± 0.27	0.63 ± 0.05 [*]	0.49 ± 0.10 [*]

注:与对照组比,^{*} $P < 0.05$;与模型组相比,^Δ $P < 0.05$;与柴胡组比,[▲] $P < 0.05$ 。

3.3 黄芪与不同剂量柴胡配伍对脾虚发热大鼠下丘脑发热调质的影响 结果见表 3。如表 3 所示,与正常组相比,脾虚发热模型组大鼠下丘脑 cAMP 和 PGE₂

含量均明显升高($P < 0.05$),AVP 呈下降趋势。与脾虚发热模型组相比,芪柴各剂量组和柴胡组大鼠下丘脑 PGE₂/AVP 分别呈降低/升高趋势($P > 0.05$),芪柴小剂量及柴胡组下丘脑 IL-1 β 含量降低明显($P < 0.05$)。与柴胡组相比,芪柴中剂量组大鼠 IL-1 β 含量显著升高($P < 0.05$)。其余指标各组间差异均无统计学意义。

4 讨论

体温调节的高级中枢主要位于视前区下丘脑前部(POAH),由正负两种递质相互作用所调节,其中正调节递质有环磷酸腺苷(cAMP)、前列腺素 E2(PGE₂)、氧化亚氮(NO)等,负调节递质有精氨酸加压素(AVP)等。当外周致热信号传入中枢后,启动体温正负调节机制,正负调节相互作用的结果决定调定点上移水平和发热的幅度^[5-7]。LPS 是一种外源性致热原,LPS 诱导的发热是通过刺激内源性致热源,如 IL-1、IL-6 等及介导细胞因子作用于中枢下丘脑视前区所致^[8-9],目前普遍认为,PGE₂ 是 LPS 诱导发热的主要中枢递质^[10]。本实验中观察到,有 LPS 诱导的脾虚发热模型大鼠体温升高的同时伴有下丘脑 cAMP 和 PGE₂ 含量升高,AVP 呈下降趋势,血中相关细胞因子未见明显变化,与 LPS 诱导正常大鼠发热见到的血 IL-1 β 升高^[11],下丘脑 PGE₂/AVP 呈升高/下降及 cAMP 呈降低趋势^[12]有所不同。结果表明该模型的发热机制主要涉及到中枢相关调质的变化,提示 LPS 致热机制可能因机体不同状态而有所不同。

IL 是体内活跃的免疫促进因子,其水平高低不仅是机体细胞免疫的重要标志,也是 LPS 诱导发热的重要的内源性递质之一^[13]。本次由脾虚大鼠注射 LPS 后,外周血 IL-2 升高与单纯脾虚证模型大鼠的血 IL-2 降低^[14]不同。提示单纯脾虚模型和脾虚发热模型各自具有不同的免疫状态。联系到中医的理论和经验,脾虚发热的关键病机是脾虚或气虚,但临床上脾虚患者并不必然伴有发热,提示脾虚发热与单纯脾虚有

(下接第 1227 页)

中的蒽醌衍生物的抗菌作用与其本身的化学结构有着密切的联系。姬志伟^[7]等研究发现,大黄对大肠杆菌有明显的抑制作用。而郑超等^[8]人研究指出,单药组方大黄对大肠杆菌的抑制作用并不明显,而组方用药中配伍大黄,能起到较好的大肠杆菌抑制作用。笔者分析原因可能是因为所使用的药物的来源与质量、制备工艺、药物浓度、大肠杆菌的来源及实验条件等因素而导致的的结果上的差异。

本文进行了大承气汤对大肠杆菌的体外抑制实验研究,并以抗生素类西药作为对照组,观察了两组药物对大肠杆菌的抑制效果,实验结果中,先锋霉素 6 号对大肠杆菌的抑菌作用非常强,抑菌圈直径高达 19.1 mm,表现为高度敏感。大承气汤对大肠杆菌的抑制作用也较为明显,抑菌圈直径稍小于先锋霉素 6 号,为中度敏感。该实验结果说明,大承气汤具有较好的大肠杆菌抑制作用,但与抗生素类药物相比,中药大承气汤的抑菌作用相对要缓慢一些,不及先锋霉素 6 号强效、速效。

综上所述,大承气汤对体外大肠杆菌具有良好的

体外抑菌作用,值得进一步深入研究,应用至临床。

参考文献

- [1]谭复成,朱烈彬. 大黄的不同炮制与药效关系探讨[J]. 中华中西医杂志,2006,4(3):60-63.
- [2]国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 2010 年版. 北京:化学工业出版社,2010:17-18.
- [3]王晓晖,刘亭岐,陈波,等. 14 种中药及其组方对临床常见致病菌的抑菌作用[J]. 畜牧与兽医,2009,41(8):74-76.
- [4]刘荣欣,鲁改儒,郭吉勇,等. 中药及其组方对大肠杆菌的体外抑菌试验[J]. 安徽农业科学,2011,39(4):2265-2267.
- [5]Sokkar SM, Darwiesh G, Madbooly A. Study of the pathological effect of Escherichia coli endotoxin in rams[J]. J Vet Med,2008,50(5):226-230.
- [6]常明向,章晶,陈科力. 黄连、赤芍及大黄对大肠杆菌内毒素释放的影响[J]. 中成药,2007,29(5):752-753.
- [7]姬志伟,罗连城,解基良,等. 大承气冲剂和大黄的体外抑菌作用[J]. 中国中西医结合外科,2003,9(6):451-453.
- [8]陈超,郑成中. 致病性大肠杆菌胃肠感染小鼠模型血浆 Th1、Th2、Th17 淋巴细胞因子变化及意义[J]. 中国医药导报,2013,10(19):37-39.

(2013-03-31 收稿)

(上接第 1224 页)

所不同,或可能是脾虚证中的一个特殊类型。目前中医有关脾虚(气虚)发热机制有各种不同的认识^[15],提示同一脾虚发热证在内涵上存在一定的异质性。而本次研究中的脾虚发热模型是基于“虚邪致热”机制及将 LPS 作为一种六淫因素的考虑而设计的^[3],该模型大鼠所伴有中枢-免疫系统变化可能反映了某种脾虚发热类型的状态。

实验观察到,各给药组大鼠体温均呈不同程度降低,下丘脑 PGE₂/AVP 分别呈降低/升高趋势,提示其降温与调节中枢体温正负调质的含量有关。实验中的大剂量柴胡组和芪柴小剂量组的体温下降幅度较为明显,同时伴有下丘脑 IL-1 β 含量明显降低,表明此二组的降温作用还涉及到对下丘脑 IL-1 β 的下调,提示其退热作用涉及到中枢的多个环节。

之前的研究表明大剂量黄芪对该模型具有明显的退热作用^[2],本次观察到单味大剂柴胡对该模型也有较好的退热效应,而黄芪与小剂量柴胡配伍较之于与大、中剂量配伍的作用更好,表明方药配伍后的效用不是药物作用的简单相加。柴胡没有健脾益气作用,但对该模型也有良好的退热作用,提示中医药-证对应关系是相对的。但就对脾虚发热证的整体效应评估来说,柴胡是否还对该证中脾虚相关指标也有改善作用,值得进一步研究。

参考文献

- [1]张林,谢鸣. 中药多向功效在方剂中选择性作用[J]. 湖南中医学院学报,2004,24(S1):37-38.
- [2]高秀兰,赵荣华,谢鸣,等. 不同剂量黄芪对脾虚发热大鼠模型作用的观察[J]. 中药药理与临床,2013,29(2):111-113.
- [3]刘进娜,谢鸣,高秀兰,等. 脾虚发热证大鼠模型的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(2):150-153.
- [4]何维. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005,1:416.
- [5]王琳,焦红军. 发热机制的研究进展[J]. 中医研究,2000,13(2):57-59.
- [6]曹志友. 下丘脑 TRPV1 在 LPS 致大鼠发热过程中对体温及脑内 AVP 含量、[Ca²⁺]_i 的影响[D]. 沈阳:中国医科大学,2010.
- [7]黄启福. 病理学[M]. 北京:科学出版社,2007:127-131.
- [8]Lisa R L. Cytokine regulation of fever. studies using gene knockout mice[J]. Journal of Applied Physiology,2002,92(6):2648-2655.
- [9]黄涛,孟立,沈字玲等. 长时间运动对正常大鼠体温和 LPS 发热反应的影响与 IL-6 的关系[J]. 成都医学院学报,2008,3(1):16-19.
- [10]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):327-330.
- [11]CONTIB, TABAREAN I, ANDREIC, et al. Cytokines fever[J]. Front Biosci,2004,9:1433-1449.
- [12]田文静. 柴胡透邪退热功用与其用量、配伍及机体状态关系研究[D]. 北京中医药大学,2010.
- [13]STEINER A A, IVANOV A I, SERRATS J, et al. Cellular and molecular bases of the initiation of fever[J]. PLoS Biology,2006,4(9):284-293.
- [14]王洪海,谢鸣. 复合病因造模法致脾虚证大鼠模型在免疫系统方面的变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(12):41-45.
- [15]陈丹云,罗道珊. 李东垣“气虚发热”的病机探讨[J]. 中医药学刊,2004,22(12):2312.

(2013-04-22 收稿)