

四齿四棱草的抗炎镇痛作用及免疫调节活性研究

欧阳凯¹,何先元^{1*},周卯勤²,冯沼润¹,黄英如¹,程鹏³

¹重庆医科大学中医药学院,重庆 400016;

²重庆市药物种植研究所,重庆 408435;³重庆医科大学实验管理中心,重庆 400016

摘要:研究四齿四棱草的抗炎镇痛作用及免疫调节活性。采用热板法,评价镇痛效果。采用耳肿胀法、腹膜炎、气囊炎同时测定气囊灌洗液的总蛋白、SOD、NO及血清中MDA、PGE₂水平,测定耳肿胀、气囊炎小鼠的胸腺指数和脾指数,初步分析四齿四棱草可能的抗炎镇痛机制及免疫调节活性。结果表明,四齿四棱草能显著抑制小鼠腹腔毛细血管通透性,降低小鼠气囊灌洗液中的蛋白量和NO量,降低气囊炎小鼠血清中的PGE₂和MDA水平,增强SOD活性;中、低剂量能提高小鼠的痛阈,抑制二甲苯致小鼠耳肿胀,可显著提高脾指数($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。因此,四齿四棱草具有抗炎镇痛及免疫调节活性。

关键词:四齿四棱草;镇痛;抗炎;免疫调节

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.9.006

Anti-inflammatory, Analgesic and Immunomodulatory Effects of *Schnabelia tetradonta*

OUYANG Kai¹, HE Xian-yuan^{1*}, ZHOU Mao-qin², FENG Zhao-run¹, HUANG Ying-ru¹, CHENG Peng³

¹College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

²Chongqing Institute of Medicinal Plant Cultivation, Chongqing 408435, China;

³Experimental management center of Chongqing Medicinal University, Chongqing 400016, China

Abstract: To study anti-inflammatory, analgesic and immunomodulatory effects of *Schnabelia tetradonta*. The analgesic effect was assessed by hot-plate test. The anti-inflammatory effect were observed by ear edema, peritonitis, air-pouch tests. The effects on the total protein (TP), superoxide dismutase (SOD), nitric oxide (NO), the content of malondialdehyde (MDA), and prostaglandin (PGE₂) level in blood serum were determined, and the immune organ index of ear edema and air-pouch of mice were investigated. The results showed that *S. tetradonta* produced significantly inhibitory effects on permeability and reduced the total protein content, decreased the levels of NO, PGE₂ and MDA, increased the activities of SOD. Middle-dose and low-dose of *S. tetradonta* can enhance the pain threshold of mice, inhibit the ear edema, significantly increased the spleen index ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Hence, *S. tetradonta* had analgesic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects.

Key words: *Schnabelia tetradonta* (Sun) C. Y. Wu et C. Chen; analgesia; anti-inflammation; immunomodulation

四齿四棱草 *Schnabelia tetradonta* (Sun) C. Y. Wu et C. Chen 为我国特有的唇形科四棱草属植物,具有行血活络,驱风除湿的功效,用于治疗风湿筋骨痛,四肢麻木,跌打肿痛等症^[1]。该药为重庆市南川区国家级自然保护区金佛山八大特有药材之一,其疗效显著,在民间应用广泛。现代研究表明,四齿四棱草含有黄酮类、多糖类、生物碱类等成分,具有

抗疲劳、抗氧化作用^[2-6]。目前有关四齿四棱草的抗炎镇痛方面的研究未见报道。本实验旨在研究其抗炎镇痛及免疫调节活性作用,以期为四齿四棱草的开发及临床应用提供理论依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

紫外分光光度计:UV-1750型,Shimadzu Suzhou Instruments Mfg;电子天平:AL204,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;BIO-RAD:iMark,JAPAN;组织破碎仪:T10B S25,IKA;智能热板仪:YLS-6B,济南

益延科技发展有限公司;8 mm 打孔器(得力手握式打孔器);高速冷冻离心机:TGL-16,长沙湘仪离心机仪器有限公司;数显恒温水浴锅:HH-6,江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司。

1.2 试药

四齿四棱草 2015 年 5 月采自于重庆市南川区金佛山,经重庆市药物种植研究所刘正宇研究员鉴定为唇形科四棱草属植物四齿四棱草[*S. tetradonta* (Sun) C. T. Wu et C. Chen]的全株。

水煎液的制备^[6]:干燥的四齿四棱草用水浸泡 20 min,煎煮三次,过滤,合并滤液,浓缩,制成 0.15、0.225、0.45 g/mL 的四齿四棱草水煎液。按 0.2 mL/10 g 灌胃给药,1 次/d,相当于生药 3.0、4.5、9.0 g/kg;醋酸地塞米松片购自于浙江仙琚制药股份有限公司,批号 150128;阿司匹林肠溶片购自于石药集团(欧意药业)有限公司,批号 018150503;丙二醛(MDA)测试盒、SOD 试剂盒、NO 化学法试剂盒、总蛋白(TP)测定试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所;前列腺素 E₂(PGE₂)检测试剂盒(武汉优尔生商贸有限公司);角叉菜胶,伊文思蓝,均购自 Sigma;二甲苯,水合氯醛,肝素,冰醋酸,生理盐水等均为分析纯。

1.3 实验动物

清洁级昆明种小鼠,雌雄兼用,体重 18~22 g,重医科大学动物实验中心提供,实验动物合格证号:SCXK(渝)2012-0001。

2 实验方法

2.1 小鼠热板实验

参考文献^[7,8],在 55±0.5 °C 热板上,以小鼠接触热板至舔后足作为痛阈值,筛选痛阈值为 5~30 s 雌性小鼠 50 只,将其随机均分为空白对照组、阳性对照组(阿司匹林,0.2 g/kg)以及四齿四棱草水提取物高、中、低剂量(生药 9.0、4.5、3.0 g/kg)组。按 0.2 mL/10 g 灌胃给药,1 次/d,连续给药 5 d,用热板法测定小鼠在第 30、60、120、180 min 时的痛觉反应时间作为该小鼠的痛阈值。

2.2 小鼠耳肿胀实验

参考文献^[9,10],将 50 只小鼠随机均分为 5 组,分组及给药剂量同上,连续给药 6 d,末次给药 30 min 后,各鼠右耳廓两面滴二甲苯 0.05 mL 致炎,1 h 后脱颈处死,沿耳廓基线剪下小鼠两耳,并用打孔器

在同一部位打孔,用电子天平称量,另取小鼠的胸腺和脾脏。计算肿胀度、抑制率及免疫指数。

肿胀度 = 右耳质量 - 左耳质量

抑制率% = $\frac{\text{空白对照组肿胀度} - \text{给药组肿胀度}}{\text{给药组肿胀度}} \times 100\%$

胸腺指数 = $\frac{\text{胸腺质量 mg}}{\text{小鼠体重 g}} \times 10$

脾脏指数 = $\frac{\text{脾脏质量 mg}}{\text{小鼠体重 g}} \times 10$

2.3 小鼠腹膜炎实验

参考文献^[11],将 50 只雄性小鼠随机分为 5 组,分组及给药剂量同上,连续给药 6 d。于末次给药 30 min 后,按 10 mL/kg 剂量,于小鼠尾静脉注射 0.5% 伊文思蓝生理盐水溶液,随即腹腔注射 10 mL/kg 0.7% 冰乙酸生理盐水溶液,20 min 后将小鼠处死,用生理盐水 5 mL 洗涤腹腔,收集洗涤液,合并,3×10³ rpm 离心 15 min,于 595 nm 处测定上清液吸光度并计算抑制率。

2.4 小鼠气囊炎实验

参考文献^[12],取雌性小鼠 60 只,随机均分为 6 组:空白对照组、模型组、地塞米松(10 mg/kg)组、四齿四棱草水煎液高、中、低剂量(生药 9.0、4.5、3.0 g/kg)组,对照组和模型组给予生理盐水。分组及给药剂量同上,连续 6 d。于给药当天在小鼠背部肩胛区皮下注入空气 10 mL,于第 3、6 d 注入空气 5 mL,维持气囊的膨胀度,末次给药后往小鼠气囊内注入 2 mL 2% 角叉菜胶诱发炎症,对照组注入生理盐水,3 h 后再次给药,于致炎第 6 h 后麻醉,心脏取血,3000 rpm 离心,取血清,-20 °C 保存,测定 MDA、PGE₂。处死小鼠,在气囊内注入 5 mL 冰生理盐水(含肝素 50 U/mL)进行灌洗,收集、合并灌洗液,采用考马斯亮蓝法测定总蛋白、SOD 和 NO 量。取小鼠的胸腺和脾脏计算小鼠的免疫指数。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件对实验结果进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用两独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有显著性。

3 实验结果

3.1 四齿四棱草对小鼠痛阈值的影响

结果见表 1,与空白对照组比较,四齿四棱草水煎液中、低剂量组小鼠在给药后第 60、120 min 痛阈值显著提高(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

表1 四齿四棱草对热板法小鼠痛阈值的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 1 Effects of *S. tetradonta* on the pain threshold in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	痛阈值 Pain threshold (s)				
		0 min	30 min	60 min	120 min	180min
空白对照组 Blank	-	15.85 ± 5.14	13.32 ± 5.02	14.94 ± 3.76	14.33 ± 2.60	17.06 ± 3.42
阿司匹林组 Aspirin	0.2	17.72 ± 4.40	22.12 ± 4.11 * *	21.82 ± 5.89 * *	20.09 ± 4.37 *	20.87 ± 4.90
高剂量组 <i>S. tetradonta</i> high dose	9.0	18.24 ± 3.72	14.77 ± 5.09	20.07 ± 6.70	18.42 ± 5.62	19.37 ± 4.62
中剂量组 <i>S. tetradonta</i> middle dose	4.5	17.55 ± 5.60	15.18 ± 5.82	21.85 ± 7.25 *	21.27 ± 4.71 * *	19.87 ± 4.67
低剂量组 <i>S. tetradonta</i> low dose	3.0	17.31 ± 3.67	15.47 ± 2.82	22.43 ± 4.92 * *	22.17 ± 6.73 * *	19.98 ± 5.50

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$ 。

Note: Compare with blank, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$.

3.2 四齿四棱草对小鼠耳肿胀及免疫活性的影响

由表2可知,与空白对照组相比,四齿四棱草中、低剂量组明显抑制小鼠耳廓肿胀程度($P < 0.05$

或 $P < 0.01$),且与阿司匹林阳性药物组相比抑制作用更强。

表2 四齿四棱草对小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effects of *S. tetradonta* on ear edema in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	肿胀度 Degree of swelling (mg)	抑制率 Inhibition rate (%)
空白对照组 Blank	-	9.70 ± 3.49 [△]	-
阿司匹林组 Aspirin	0.2	6.40 ± 2.98 *	34.02
高剂量组 <i>S. tetradonta</i> high dose	9.0	6.73 ± 4.05	30.62
中剂量组 <i>S. tetradonta</i> middle dose	4.5	6.28 ± 3.40 *	35.26
低剂量组 <i>S. tetradonta</i> low dose	3.0	5.62 ± 3.56 * *	42.06

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;与阿司匹林组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。

Note: Compare with blank, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; Compare with aspirin, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$.

如表3所示,与空白对照组、阿司匹林组比较小 鼠胸腺及脾脏指数无明显差异。

表3 四齿四棱草对小鼠免疫指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effects of *S. tetradonta* on inflammatory factors in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	胸腺指数 Thymus index	脾指数 Spleen index
空白对照组 Blank	-	41.73 ± 9.11	45.45 ± 9.32
阿司匹林组 Aspirin	0.2	39.31 ± 8.53	39.01 ± 9.06
高剂量组 <i>S. tetradonta</i> high dose	9.0	41.12 ± 15.41	43.25 ± 8.86
中剂量组 <i>S. tetradonta</i> middle dose	4.5	36.91 ± 14.01	45.27 ± 8.18
低剂量组 <i>S. tetradonta</i> low dose	3.0	37.78 ± 15.38	43.91 ± 13.16

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;与阿司匹林组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。

Note: Compare with blank, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; Compare with aspirin, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$.

3.3 四齿四棱草对小鼠腹膜炎的影响

如表4所示,四齿四棱草水煎液与空白对照组相比,可明显抑制小鼠腹腔毛细血管通透性增加($P < 0.01$)。

3.4 四齿四棱草对小鼠气囊炎的影响

由表5可知,与模型组相比,四齿四棱草水煎液能明显降低气囊炎小鼠气囊渗出液中的总蛋白量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),明显抑制血清中MDA、

表4 四齿四棱草对小鼠腹膜炎的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 4 Effects of *S. tetradonta* on peritonitis in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	腹腔液的吸光度值 Absorbance of peritoneal fluid	抑制率 Inhibition rate (%)
空白对照组 Blank	-	0.278 ± 0.053 ^{△△}	
阿司匹林组 Aspirin	0.01	0.161 ± 0.032 ^{**}	42.1
高剂量组 <i>S. tetradonta</i> high dose	9.0	0.227 ± 0.035 ^{**△△}	18.3
中剂量组 <i>S. tetradonta</i> middle dose	4.5	0.208 ± 0.034 ^{**△△}	25.2
低剂量组 <i>S. tetradonta</i> low dose	3.0	0.176 ± 0.030 ^{**}	33.7

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Note: Compare with blank, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compare with dexamethasone, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

PGE₂ 水平 ($P < 0.01$), 高、中剂量组能显著降低气 SOD 水平无显著影响。
囊炎渗出液中的 NO 水平 ($P < 0.01$), 对渗出液中

表5 四齿四棱草对气囊炎炎症介质的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 5 Effects of *S. tetradonta* on inflammatory factors in air-pouch ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	MDA (nmol/mL)	PGE ₂ (ng/L)	总蛋白 Protein (g/L)	SOD (U/mL)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
空白对照组 Blank	-	9.73 ± 0.95 ^{△△▲▲}	2.29 ± 0.67 ^{△△}	1.08 ± 0.59 ^{△△▲▲}	13.44 ± 4.06 [▲]	10.98 ± 7.57 ^{△△}
阿司匹林组 Aspirin	-	15.62 ± 1.13 ^{**▲▲}	5.59 ± 1.00 ^{**▲▲}	4.17 ± 0.63 ^{**▲▲}	10.57 ± 1.92 ^{▲▲}	34.98 ± 16.10 ^{**▲▲}
高剂量组 <i>S. tetradonta</i> high dose	0.01	12.22 ± 1.30 ^{**△△}	2.64 ± 0.85 ^{△△}	2.94 ± 0.68 ^{**△△}	16.89 ± 2.96 ^{*△△}	15.07 ± 7.82 ^{△△}
中剂量组 <i>S. tetradonta</i> middle dose	9.0	10.88 ± 0.92 ^{*△△▲▲}	3.64 ± 0.71 ^{**△△▲▲}	3.47 ± 0.44 ^{**△}	12.26 ± 2.03 ^{▲▲}	17.60 ± 5.11 ^{△△}
低剂量组 <i>S. tetradonta</i> low dose	4.5	10.69 ± 0.89 ^{*△△▲▲}	2.92 ± 0.97 ^{△△}	2.58 ± 0.74 ^{**△△}	11.10 ± 3.48 ^{▲▲}	22.27 ± 10.63 ^{*△△}
空白对照组 Blank	3.0	10.18 ± 0.78 ^{△△▲▲}	1.74 ± 0.57 ^{△△▲}	2.51 ± 0.46 ^{**△△}	12.00 ± 5.70 ^{▲▲}	30.13 ± 8.40 ^{**▲▲}

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Note: Compare with blank, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compare with model group, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; Compare with dexamethasone, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

与空白对照组相比,地塞米松组小鼠的胸腺指 对其胸腺指数、脾指数无明显影响,表明地塞米松对
数、脾指数显著降低 ($P < 0.01$), 四齿四棱草水煎液 小鼠的免疫功能有明显的抑制作用。

表6 四齿四棱草对气囊炎小鼠免疫指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 6 Effects of *S. tetradonta* on immunomodulatory factors in air-pouch ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	胸腺指数 Thymus index	脾指数 Spleen index
空白对照组 Blank	-	38.76 ± 10.47 ^{▲▲}	36.79 ± 5.85 ^{△△▲▲}
阿司匹林组 Aspirin	-	43.82 ± 6.41 ^{▲▲}	43.98 ± 6.56 ^{*▲▲}
高剂量组 <i>S. tetradonta</i> high dose	0.01	12.36 ± 6.10 ^{**△△}	11.76 ± 3.92 ^{**△△}
中剂量组 <i>S. tetradonta</i> middle dose	9.0	42.09 ± 12.00 ^{▲▲}	41.68 ± 4.78 ^{▲▲}
低剂量组 <i>S. tetradonta</i> low dose	4.5	37.07 ± 9.24 ^{▲▲}	37.69 ± 3.08 ^{△△▲▲}
空白对照组 Blank	3.0	41.17 ± 5.98 ^{▲▲}	34.10 ± 2.63 ^{△△▲▲}

注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Note: Compare with blank, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compare with model group, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; Compare with dexamethasone, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

4 讨论与结论

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应,分为急性和慢性两类,急性炎症包括有足跖肿胀、耳肿胀、腹膜炎等模型,慢性炎症有气囊炎、肉芽肿等模型,在炎症反应中,致炎因子会引起毛细血管通透性增加,炎症介质 NO、PGE₂ 等的释放。目前用于治疗炎症的药物有甾体类药物和非甾体类药物。非甾体类药物是全世界使用最为广泛的药物^[13],这两类药物的不良反应发生率较高。虽然中药的药效比西药弱,但不良反应较少,因此从中药中寻找有效的抗炎药物具有重要的意义。

本实验采用小鼠热板实验,耳肿胀、腹膜炎、气囊炎三种急、慢性炎症模型研究四齿四棱草水煎的抗炎镇痛作用,并通过测量小鼠的胸腺指数、脾指数研究阳性药物与中草药四齿四棱草对小鼠的免疫调节作用。研究发现在不同的病理状态下,不同剂量四齿四棱草对小鼠机体产生的作用,结果表明四齿四棱草药效的发挥符合量-效一致原则即重病用重药。在小鼠气囊炎试验中,通过对比各组间小鼠的免疫器官指数发现,四齿四棱草对小鼠的免疫调节作用无显著影响,而地塞米松对小鼠的免疫调节作用有显著的抑制作用。四齿四棱草有与地塞米松类似抗炎活性,其抗炎机制可能与增强 SOD 活性,降低蛋白含量,降低 NO、MDA、PGE₂ 水平有关。此次研究为四齿四棱草在减轻疼痛,治疗炎症,调节免疫活性等方面的应用提供理论基础。

参考文献

- Zhang CR (张萃蓉), Pan SM (潘世民), Han JH (韩建华), *et al.* Study on growth and development and ecological environment of *Schnabelia oligophylla* and *Schnabelia tetradonta*. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1996, 8: 467-468.
- Dou H (窦辉), Peng SL (彭树林), Li BJ (李帮经), *et al.* Two new diterpenoids from the roots of *Schnabelia tetradonta*. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2004, 11: 1469-1471.
- Dou H (窦辉), Liao X (廖循), Chen CX (陈昌祥), *et al.* Isolation and identification of cyclopeptides from roots of

Schnabelia tetradonta. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2004, 10: 1849-1852.

- Li BJ (李帮经), Chen CX (陈昌祥), Dou H (窦辉), *et al.* Chemical constituents from the aerial parts of *Schnabelia tetradonta*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2006, 18: 61-64.
- Chen F (陈飞), He XY (何先元), Zhou MQ (周卯勤), *et al.* Ultrasonic-assisted extraction and antioxidant effects of total flavonoids from *Schnabelia tetradonta*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2016, 28: 96-101.
- Chen F (陈飞), He XY (何先元), Zhou MQ (周卯勤), *et al.* Study on the anti-fatigue and anti-oxidant effects of herbs *Schnabelia tetradonta* in mice and rats. *Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med* (中药药理与临床), 2015, 6: 100-102.
- Liang J (梁洁), Lv SL (吕松林), Lin C (林辰), *et al.* Study on anti-inflammatory and analgesic effects of different extracts from *Calonyction muricatum*. *J Chin Med Mat* (中药材), 2015, 5: 1032-1035.
- Asongalem EA, Foyet HS, Ngogang J, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of *erigeron floribundus*. *J Ethnopharmacol*, 2004, 91: 301-308.
- Ou LL (欧丽兰), Yu X (余昕), Zhu Y (朱烨), *et al.* Anti-inflammatory effects of *Achyranthes aspera* on animal models of acute inflammation. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 2012, 6: 644-646.
- Lei X (雷霞), Dong WT (董文婷), Bi XX (笔雪艳), *et al.* Therapeutic material basis of chemical subdivisions of *anemarrhenae* rhizome on anti-inflammatory and immunomodulatory effects. *J Chin Med Mat* (中药材), 2015, 9: 1904-1907.
- Ou LL (欧丽兰), Yu X (余昕), Zhang C (张椿), *et al.* Study on the anti-inflammatory effects and its mechanism of the alcohol extracts of *Phellodendri chinensis* cortex. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 2015, 3: 308-309.
- Lang YY (郎玉英), Zhang Q (张琦). Study on anti-inflammatory effects of total flavonoids from *Perilla frutescens*. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, 5: 791-794.
- Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Curr Opin Invest Drugs*, 2008, 9: 1151-1156.