

野生三叶青对幼龄大鼠的解热作用研究

胡孙源,潘口口,杨洪飞,陈玲,龚战,杨元宵*

杭州医学院,杭州 310053

摘要:本实验采用 LPS 致热模型,观察野生三叶青水煎液对发热大鼠肛温,血浆白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞数及百分比以及血清 IL-6、PCT、CRP 及 IL-10 水平的影响。实验结果表明,与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激 2.5 h 后,幼龄大鼠肛温显著升高($P < 0.01$)。给予三叶青水煎液后,与 LPS 模型组相比,5 g/kg、10 g/kg 三叶青均能显著降低幼龄大鼠的肛温($P < 0.01$)、白细胞数($P < 0.01$)、嗜中性粒细胞数及百分比($P < 0.01$)、单核细胞数($P < 0.01$)及百分比($P < 0.05, P < 0.01$),显著升高淋巴细胞数($P < 0.05$)及百分比($P < 0.01$);显著降低大鼠血液中 IL-6 含量及 CRP 水平($P < 0.05, P < 0.01$)、PCT 含量($P < 0.05$);10 g/kg 三叶青显著增加大鼠血液中 IL-10 含量($P < 0.05$)。结果说明野生三叶青对幼龄大鼠具有较好的解热抗炎作用。

关键词:野生三叶青;水煎液;LPS;解热;抗炎;幼龄大鼠

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)Suppl-0032-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.S.006

Study on the antipyretic effect of wild *Tetrastigmae Radix* on febrile immature rats

HU Sun-yuan, PAN Kou-kou, YANG Hong-fei, CHEN Ling, GONG Zhan, YANG Yuan-xiao*

Hangzhou Medical College, Hangzhou 315053, China

Abstract: In this study, LPS thermogenic model was used to observe the effects of decoction of wild *Tetrastigmae Radix* (DWTR) on anal temperature, number and percentage of plasma leukocytes, neutrophils, lymphocytes and monocytes, as well as serum IL-6, PCT, CRP and IL-10 levels in febrile immature rats. The results showed that compared with the normal control group, the body temperature of immature rats increased significantly after 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS stimulation for 2.5 hours ($P < 0.01$). Compared with LPS model group, 5 and 10 g/kg DWTR could significantly reduce the body temperature of febrile immature rats ($P < 0.01$). It can significantly reduce the number of white blood cells ($P < 0.01$), the number and percentage of neutrophils ($P < 0.01$), the number of monocytes ($P < 0.01$) and its percentage ($P < 0.05, P < 0.01$), and significantly increase the number of lymphocytes ($P < 0.05$) and its percentage ($P < 0.01$). Serum IL-6 content ($P < 0.05, P < 0.01$), CRP level ($P < 0.05, P < 0.01$) and PCT content ($P < 0.05$) were significantly reduced in immature rats; 10 g/kg can improve the level of IL-10 in immature rats ($P < 0.05$). It shows that DWTR has good antipyretic and anti-inflammatory effects on immature rats.

Key words: wild *Tetrastigmae Radix*; decoction; LPS; antipyretic; anti-inflammatory; immature rat

小儿发热是儿科临床上最常见的症状之一,如果不及时治疗很容易引起高热惊厥等多种并发症,并且会给儿童的身心带来一定的影响。目前临床上常用的对乙酰氨基酚、布洛芬等小儿退烧药虽然较安全,但是仍然存在着很多不良反应^[1-4],因此寻找

并开发安全有效的小儿的退烧药仍旧是十分必要的。三叶青(*Tetrastigma Radix*)为葡萄科植物三叶崖爬藤(*Tetrastigma hemseyanum* Diels et Gld)的干燥块根,具有清热解毒、祛风化痰、活血止痛的功效^[5]。研究表明三叶青具有抗肿瘤、抗炎、解热镇痛、保肝、抗病毒等药理作用^[6-7]。民间常用野生三叶青水煎液(decoction of wild *Tetrastigmae Radix*, DWTR)治疗小儿发热,效果理想。因此,本实验主要研究野生三叶青水煎液对幼龄大鼠的退热作用及

收稿日期:2019-10-09 接受日期:2020-04-01

基金项目:国家级创新训练项目(201813023011)

*通信作者 Tel:86-013588827909; E-mail:yyx104475@163.com

可能的作用机制,为野生三叶青治疗儿童发热提供实验依据和理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级健康雄性SD大鼠,4周龄,体重 110 ± 30 g。购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(沪)2013-0016;饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心,实验饲养室许可证号:SYXK(浙)2013-0184。温度 22 ± 2 °C,湿度50%~60%,12 h光照,自由饮水,标准普通饲料喂食。

1.2 实验药材、药品与试剂

三叶青采自浙江省杭州市临安天目山,经本校中药鉴定教研室鉴定为葡萄科植物三叶崖爬藤的干燥块根;布洛芬混悬液(批号180410198,上海强生制药有限公司);LPS(批号037M4014V, Sigma公司);IL-6 ELISA试剂盒(批号MM-0190R1,武汉酶免生物公司);

IL-10 ELISA试剂盒(批号MM-0195R1,武汉酶免生物公司);PCT ELISA试剂盒(批号MM-20265R1,武汉酶免生物公司);CRP ELISA试剂盒(批号MM-0081R1,生产厂家:武汉酶免生物公司)。

1.3 实验仪器

体温计(Serial No. B6A04-006,瑞沃德生命科技有限公司);全自动生化分析仪(日立3100,日立高新技术(上海)国际贸易有限公司);酶标仪(Power Wave X340 BIO-TEK,美国BIO-TEK仪器有限公司);离心机(LEGEND MICRO 21,赛默飞世尔科技公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组、造模及给药

幼龄大鼠实验前适应性饲养3天,每日测量幼龄大鼠肛温2次(固定幼龄大鼠,在电子体温计探头上涂凡士林,插入幼龄大鼠直肠3 cm,待读数稳定以后记录体温值)。造模前测量幼龄大鼠肛温2次,间隔30 min,取2次肛温的平均值记为基础体温(下同),剔除单次体温超过38 °C或2次体温差超过0.5 °C的动物。

将筛选得到的80只SD幼龄大鼠随机分为正常对照组(12只)和发热模型组(68只)。发热模型组腹腔注射LPS(20 μ g/kg),诱发其发热^[8]。根据文献资料及预实验结果,在注射LPS后2.5 h测量幼龄大鼠肛温,若幼龄大鼠体温上升1.0 °C视为发热造模成功。正常对照组腹腔注射等量的生理盐

水,其他操作同发热模型组。将60只发热成模幼龄大鼠随机分为LPS模型组、三叶青2.5 g/kg组、三叶青5 g/kg组、三叶青10 g/kg和布洛芬组,每组12只。

于发热模型成功时及成模1 h两个时间点给药,给药量按1 mL/100g幼龄大鼠体重,三叶青2.5 g/kg组、5 g/kg组、10 g/kg组分别给予0.25、0.5、1 g/mL的三叶青水煎液、阳性对照组给予4 mg/mL布洛芬混悬液,LPS模型组和正常对照组分别给予等量的生理盐水。

2.2 药物的制备

2.2.1 三叶青水煎液的制备

将野生三叶青块根洗净,切片,十倍水浸泡2 h,每次煎15 min,煎两次,合并两次水煎液。浓缩成1 g/mL(含生药)浓度,再将双蒸水稀释成0.5、0.25 g/mL,冰箱冷藏备用。

2.2.2 布洛芬的配制

将20 mg/mL的布洛芬稀释成4 mg/mL。

2.2.3 LPS的配制

LPS粉末加生理盐水配成1 mg/mL,分装存于-20 °C,用时稀释成2 μ g/mL。

2.3 全自动生化仪检测血浆中白细胞变化情况

给药2 h后,用水合氯醛麻醉,腹主动脉取血0.5 mL,采用全自动生化分析仪检测血浆中白细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞的数量及百分比。

2.4 酶联免疫吸附法测定IL-6等炎症相关指标

给药2 h后,用水合氯醛麻醉,腹主动脉取血5 mL。室温静置1 h,3 000 rpm离心15 min,离心取上清,-20 °C保存,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定大鼠血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)水平。

2.5 统计方法

采用SPSS17.0统计软件处理,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,每组数据进行正态性检验,符合正态性分布的多个样本均数比较采用单因素ANOVA分析,若方差齐则采用LSD检验,若方差不齐就采用Games-Howell(A)检验;对于不服从正态分布的数据,使用非参检验Kruskal-Wallis H test法进行统计学分析,采用 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; $P < 0.01$ 为差异极显著。

3 结果

3.1 野生三叶青能显著降低LPS致热幼龄大鼠体温

与正常对照组相比,20 μ g/kg LPS刺激2.5 h

后,幼龄大鼠体温均显著升高($P < 0.01$)。给药 2 h 后,与 LPS 模型组相比,2.5、5、10 g/kg 三叶青均能显著降低发热幼龄大鼠的体温($P < 0.01$)。表明三叶青能明显抑制 LPS 诱导发热作用,结果见图 1。

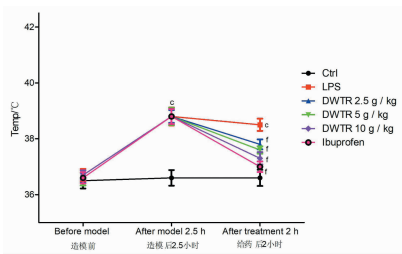


图 1 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠肛温的作用($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 1 Effect of DWTR on body temperature of LPS-induced febrile immature rats($\bar{x} \pm s, n = 12$)

注:与正常对照组比较, $^{\circ}P < 0.01$;与 LPS 模型组比较, $^fP < 0.01$ 。
Note: Compared with Control group, $^{\circ}P < 0.01$; Compared with LPS group, $^fP < 0.01$.

3.2 野生三叶青能改善 LPS 致热幼龄大鼠白细胞水平

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血中白细胞数量显著增加($P < 0.01$)。给药 2 h 后,与 LPS 模型组相比,5 和 10 g/kg 三叶青均能显著降低白细胞数量($P < 0.01$),结果见图 2。

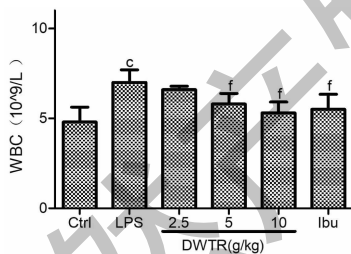


图 2 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠白细胞水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effect of DWTR on white blood cells of LPS-induced febrile immature rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

注:与正常对照组比较, $^{\circ}P < 0.01$;与 LPS 模型组比较, $^fP < 0.01$ 。
Note: Compared with Control group, $^{\circ}P < 0.01$; Compared with LPS group, $^fP < 0.01$.

3.2.1 野生三叶青能显著降低 LPS 致热幼龄大鼠嗜中性粒细胞水平

研究结果如图 3 所示,与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血中嗜中性粒细胞数量及百分比均显著增加($P < 0.01$)。给药 2 h 后,2.5、

5、10 g/kg 三叶青均能显著降低幼龄大鼠血液中嗜中性粒细胞数量及百分比($P < 0.01$)。

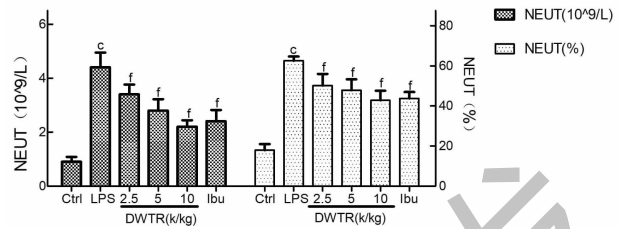


图 3 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠嗜中性粒细胞水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 3 Effect of DWTR on Neutrophils count of LPS-induced febrile immature rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

注:与正常对照组比较, $^{\circ}P < 0.01$;与 LPS 模型组比较, $^fP < 0.01$ 。
Note: Compared with Control group, $^{\circ}P < 0.01$; Compared with LPS group, $^fP < 0.01$.

3.2.2 野生三叶青能显著降低 LPS 致热幼龄大鼠单核细胞水平

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血中单核细胞数量及百分比均显著增加($P < 0.01$)。给药 2 h 后,2.5、5、10 g/kg 三叶青组,与 LPS 模型组相比,幼龄大鼠血中单核细胞显著数量减少($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.01$),5 和 10 g/kg 三叶青组单核细胞百分比显著降低($P < 0.05, P < 0.01$)。结果见图 4。

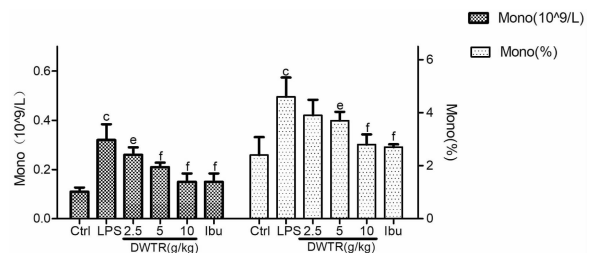


图 4 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠单核细胞水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 4 Effect of DWTR on Lymphocyte count of LPS-induced febrile immature rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

注:与正常对照组比较, $^{\circ}P < 0.01$;与 LPS 模型组比较, $^{\circ}P < 0.05, ^fP < 0.01$ 。Note: Compared with Control group, $^{\circ}P < 0.01$; Compared with LPS group, $^{\circ}P < 0.05, ^fP < 0.01$.

3.2.3 野生三叶青能改善 LPS 致热大鼠淋巴细胞水平

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血中淋巴细胞数量及百分比显著降低($P < 0.01$)。给药 2 h 后,2.5、5、10 g/kg 三叶青均能显

著升高幼龄大鼠血液中淋巴细胞数量 ($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.05$) 及百分比 ($P < 0.01$), 结果见图 5。

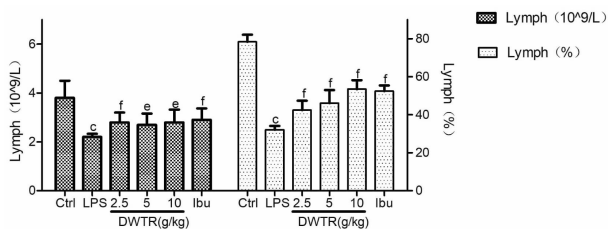


图 5 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠淋巴细胞水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 5 Effect of DWTR on Neutrophils count of LPS-induced febrile immature rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

注:与正常对照组比较,^c $P < 0.01$;与 LPS 模型组比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$ 。Note:Compared with Control group,^c $P < 0.01$; Compared with LPS group,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$ 。

3.3 三叶青对 LPS 致热幼龄大鼠炎症因子的影响

3.3.1 野生三叶青能显著降低 LPS 致热幼龄大鼠体内 IL-6 的水平

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血清中 IL-6 含量显著升高 ($P < 0.01$)。给药 2 h 后,5 和 10 g/kg 三叶青组,与 LPS 模型组相比,幼龄大鼠血清中 IL-6 含量显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果见图 6。

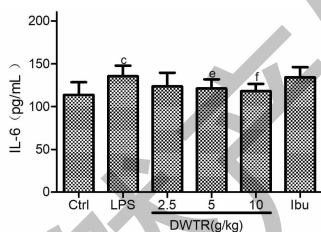


图 6 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠 IL-6 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n_{\text{Ctrl}} = n_{\text{LPS}} = 10$, $n_{\text{DWTR}} = 8$, $n_{\text{Ibu}} = 9$)

Fig. 6 Effect of DWTR on IL-6 in LPS-induced febrile immature rats ($\bar{x} \pm s$, $n_{\text{Ctrl}} = n_{\text{LPS}} = 10$, $n_{\text{DWTR}} = 8$, $n_{\text{Ibu}} = 9$)

注:与正常对照组比较,^c $P < 0.01$;与 LPS 模型组比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$ 。Note:Compared with control group,^c $P < 0.01$; Compared with LPS group,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$ 。

3.3.2 野生三叶青能显著减少 LPS 致热幼龄大鼠体内的 PCT 水平

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血清 PCT 水平显著升高 ($P < 0.01$)。给药 2 h 后,5、10 g/kg 三叶青组,与 LPS 模型组相比,幼龄大

鼠血清中 PCT 含量显著降低 ($P < 0.05$)。结果见图 7。

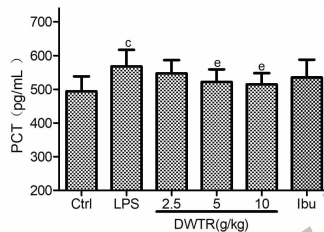


图 7 野生三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠 PCT 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n_{\text{Ctrl}} = n_{\text{LPS}} = 10$, $n_{\text{DWTR}} = 8$, $n_{\text{Ibu}} = 9$)

Fig. 7 Effect of DWTR on PCT in LPS-induced febrile immature rats ($\bar{x} \pm s$, $n_{\text{Ctrl}} = n_{\text{LPS}} = 10$, $n_{\text{DWTR}} = 8$, $n_{\text{Ibu}} = 9$)

注:与正常对照组比较,^c $P < 0.01$;与 LPS 模型组比较,^e $P < 0.05$ 。Note:Compared with control group,^c $P < 0.01$; Compared with LPS group,^e $P < 0.05$ 。

3.3.3 野生三叶青能显著减少 LPS 致热幼龄大鼠体内 CRP 的生成

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激后幼龄大鼠血清 CRP 水平显著升高 ($P < 0.01$)。给药 2 h 后,5、10 g/kg 三叶青组,与 LPS 模型组相比,幼龄大鼠血清中 CRP 水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果见图 8。

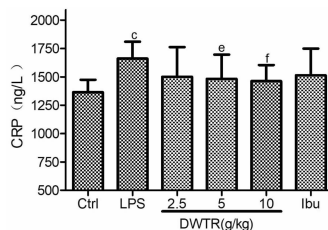


图 8 三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠 CRP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n_{\text{Ctrl}} = n_{\text{LPS}} = 10$, $n_{\text{DWTR}} = 8$, $n_{\text{Ibu}} = 9$)

Fig. 8 Effect of DWTR on CRP in LPS-induced febrile immature rats ($\bar{x} \pm s$, $n_{\text{Ctrl}} = n_{\text{LPS}} = 10$, $n_{\text{DWTR}} = 8$, $n_{\text{Ibu}} = 9$)

注:与空白对照组比较,^c $P < 0.01$;与 LPS 模型组比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$ 。Note:Compared with control group,^c $P < 0.01$; Compared with LPS group,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$ 。

3.3.4 野生三叶青能诱导 LPS 致热幼龄大鼠体内的 IL-10 生成

与正常对照组相比,20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 刺激 2.5 h 后幼龄大鼠血清中 IL-10 水平显著降低 ($P < 0.01$)。与 LPS 模型组相比,10 g/kg 三叶青组血清中 IL-10 显著增加 ($P < 0.05$)。结果见图 9。

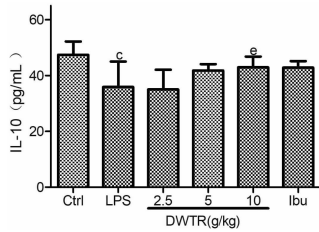


图9 三叶青水煎液对 LPS 致热幼龄大鼠 IL-10

水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n_{Ctrl} = n_{LPS} = 10, n_{DWTR} = 8, n_{Ibu} = 9$)

Fig. 9 Effect of DWTR on IL-10 in LPS-induced febrile

immature rats ($\bar{x} \pm s, n_{Ctrl} = n_{LPS} = 10, n_{DWTR} = 8, n_{Ibu} = 9$)

注:与正常对照组比较, $^c P < 0.01$;与 LPS 模型组比较, $^s P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, $^c P < 0.01$; Compared with LPS group, $^s P < 0.05$.

4 讨论

三叶青 (Tetragonia Radix) 为葡萄科植物三叶崖爬藤的干燥块根,具有清热解毒、祛风化痰、活血止痛的功效^[6]。我们通过四次预实验研究发现种植的三叶青对于 LPS 诱导的发热模型幼龄大鼠没有显著的退热作用,而采自临安天目山深山里的野生三叶青有较强的解热作用。因此,我们选择了野生三叶青进行了研究。

LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁上的重要组成部分, LPS 致热模型是直接将 LPS 注入大鼠体内,快速引起动物发热反应,是目前用于研究解热药物药效评价的最常用的模型之一^[9]。本实验中,幼龄大鼠腹腔注射 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ LPS 2.5 h 后,体温显著升高,与文献报道基本一致。

白细胞 (white blood cell, WBC) 是血液的重要组成部分,当机体发生炎症或其他疾病时,可引起白细胞总数及各种白细胞的百分比发生变化^[10-11]。研究表明 LPS 主要通过激活血液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核-吞噬细胞系统,使其产生并释放内源性致热原^[12]。本实验中,幼龄大鼠经 LPS 刺激后,血液中白细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞数量和百分比显著增加,淋巴细胞数量和百分比显著降低。给予野生三叶青后,白细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞数量降低,淋巴细胞数量增加。

IL-6 是一种高反应性的促炎因子,机体受到 LPS 刺激时会合成并释放 IL-6,并在短时间内促进炎症反应的级联作用,使炎症反应迅速达到峰值^[13-17]。本实验中,幼龄大鼠经 LPS 刺激后,血液中 IL-6 水平显著升高。给予野生三叶青水煎液后,幼龄大鼠血清中 IL-6 水平有不同程度地下降。

降钙素原 (procalcitonin, PCT), 是一种由 116 个氨基酸组成的无激素活性的糖蛋白。LPS 诱导产生的多种致炎因子如 IL-6 等,均可诱导 PCT mRNA 表达,因此炎症时血 PCT 水平明显增高,临床可通过测量血 PCT 水平直接反映机体炎症情况^[18-21],而 PCT 的增加又能激活单核细胞分泌 IL-6^[22]。本实验检测到,经 LPS 刺激后幼龄大鼠血液中 PCT 水平显著升高,给予野生三叶青水煎液后,幼龄大鼠血清中 PCT 水平有不同程度地降低。

C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 是一种急性时相蛋白,对炎症和组织损伤等发生特异性反应,它可以与配体相结合,从而激活补体活化的经典途径,在炎症急性反应早期特异性抗体分泌之前对机体免疫功能有重要发动作用,同时还可促进单核-巨噬细胞、中性粒细胞及吞噬细胞释放溶酶体,加强抗炎作用^[23,24],而 CRP 的增加也能激活单核细胞分泌 IL-6^[25]。本实验检测到,经 LPS 刺激后幼龄大鼠血液中 CRP 水平显著升高,给予野生三叶青水煎液后,幼龄大鼠血清中 CRP 水平有不同程度地降低。

IL-10 是有抗炎作用的细胞因子,其主要生物活性表现为直接抑制炎症细胞活化,进而抑制细胞因子的产生,保护正常组织免受炎症损伤,在机体对抗感染的过程中发挥重要的保护性作用^[26]。研究表明, LPS 与体内相应受体结合后,会导致促炎细胞因子、炎症介质等产生和释放,引起炎症反应的级联放大,同时机体还会释放抗炎因子如 IL-10 等入血,但在 4 小时后造成机体各种巨噬细胞、淋巴细胞的大量坏死,上述细胞坏死后不能将合成的炎症蛋白分泌到胞外或入血,以致后期 IL-10 明显下降^[27-29]。本实验研究发现,经 LPS 刺激 2.5 小时后,幼龄大鼠体内 IL-10 水平显著下降,给予野生三叶青水煎液后,幼龄大鼠血清中 IL-10 水平有不同程度地升高。

综上,我们认为野生三叶青对 LPS 诱导的幼龄发热大鼠有降温、抗炎作用,可能是通过减少白细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞的数量,恢复淋巴细胞的数量,上调抗炎因子 IL-10 水平,下调炎症相关的 IL-6、PCT、CRP 水平而实现的。本研究为野生三叶青治疗儿童发热提供实验依据和理论支持。

参考文献

- 1 Yi RK, Zhao X. Protective effects of taemyeongcheong against acetaminophen-induced hepatic injury in mice [J]. Mod Food Sci Tech (现代食品科技), 2015, 31(1): 11-15.
- 2 Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of

- action, applications and safety concern [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(1):11-23.
- 3 Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1):1-9.
 - 4 Liu SD, Mo HP, Pan QR, et al. Literature analysis on 80 cases of adverse drug reactions caused by ibuprofen [J]. *Chin Pharm (中国药业)*, 2008, 17(2):48-49.
 - 5 Ren ZM, Dai GH, Tong YL, et al. The anti-inflammatory effect of Radix *Tetragymma* lyophilized powder [J]. *Chin Modern Doctor (中国现代医生)*, 2013, 51(30):13-14.
 - 6 Wang J, Guo WL, Yang DF, et al. The research development of a rare medicinal plant: *Tetragymma hemsleyanum* Diels et Gilg [J]. *Botan Res (植物学研究)*, 2015, 4(3):39-46.
 - 7 Xu S, Jin PF, Xu WF, et al. Research advances in Chinese herbal medicine *Tetragymma hemsleyanum* [J]. *Central South Pharm (中南药学)*, 2016, 14:1336-1441.
 - 8 Liu JN, Xie M, Gao XL et al. Influence of LPS on the temperature of normal and spleen-qi deficiency rat [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med (辽宁中医药大学学报)*, 2011, 13:197-199.
 - 9 Zuo ZP, Wang ZB, Guo YD, et al. Fever process and characteristics in commonly used rat fever models [J]. *Chin J Comp Med (中国比较医学杂志)*, 2012, 22(2):52-57.
 - 10 Ainiwaer A, Gan L, Lei L, et al. Clinical significance of combined detection of SAA, CRP and WBC in the diagnosis of infectious diseases in children [J]. *J Guizhou Med Univ (贵州医科大学学报)*, 2019, 44:721-724.
 - 11 Lv SS, Zhou XW, Zhang L. Exploring the value of WBC CRP and SAA testing in the diagnosis of infectious diseases in children [J]. *Contemp Med (当代医学)*, 2019, 25(22):58-60.
 - 12 Wan YX, Zheng ZA, Bai C, et al. Effect of yinlai decoction on IL-1 β , TNF- α , IL-6 levels in serum of fever rats [J]. *J Hunan Univ Chin Med (湖南中医药大学学报)*, 2017, 37:1184-1187.
 - 13 Fernando GC, Violeta CL, Aurora EN, et al. Galectin-I reduced the effect of LPS on the IL-6 production in decidual cells by inhibiting LPS on the stimulation of I κ B ζ [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 31(1):46-52.
 - 14 Li SJ, Chang ZQ, Shang T, et al. The regulation of PPAR γ ligands on LPS-induced inflammatory cytokine in human trophoblast [J]. *Current Adv Obstetr Gynecolog (现代妇产科进展)*, 2008, 17:510-512.
 - 15 Lee C, Chun J, Hwang S W, et al. The effect of intestinal alkaline phosphatase on intestinal epithelial cells, macrophages and chronic colitis in mice [J]. *Life Sci*, 2014, 100:118-124.
 - 16 Nishimoto N, Mima T. Clinical value of blocking IL-6 receptor. [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21:224-230.
 - 17 Sasaki K, Gotoh K, Miake S, et al. p32 is Required for appropriate interleukin-6 production upon LPS stimulation and protects mice from endotoxin shock [J]. *EBioMedicine*, 2017, 20:161-172.
 - 18 Xiong XL, Yang F. The Application value of C-reactive protein, procalcitonin and white blood cell in the diagnosis of blood Infections [J]. *Med Recapit (医学综述)*, 2016, 22:1628-1630.
 - 19 Xiong ZZ, Liao LY. Research progress in the clinical application of procalcitonin in infectious diseases [J]. *Lab Med Clin (检验医学与临床)*, 2014, 11:2448-2449.
 - 20 Li HC, Lei RQ, Xu ZW, et al. Levels of procalcitonin in blood and tissue of acute pancreatitis rats [J]. *Chin J Pancreatol (中华胰腺病杂志)*, 2010, 10:187-189.
 - 21 Yi X, Jin J, Chen NN, et al. Clinical significance of combined procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in diagnosis of children infectious pneumonia [J]. *Int J Respir (国际呼吸杂志)*, 2016, 36:1045-1048.
 - 22 Adam GO, Lee HR, Lee SJ, et al. Effects of acute lipopolysaccharide-induced toxemia model on some neglected blood parameters [J]. *Pol J Vet Sci*, 2018, 21:665-671.
 - 23 Wang LH. Study on the value of joint detection of CRP, PCT, WBC in diagnosis of children with infectious diseases [J]. *Heilongjiang Med J (黑龙江医学)*, 2015, 39:880-881.
 - 24 Zhang XH, Li GT, Zhang ZL. Clinical significances of C-reactive protein and hypersensitive C-reactive protein [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol (中华临床免疫和变态反应杂志)*, 2011, 5(1):74-79.
 - 25 Peng L, Lou YT, Liu JL. Effects of C-reactive protein on signal transduction of Toll-like receptor 4 in CD14+ monocytes [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2011, 27(1):56-61.
 - 26 Zhang TJ. Effect of AF-1 on LPS induced IL-10 secretion and gene expression of macrophages [D]. *Changsha: Central South University (中南大学)*, 2009.
 - 27 Qin S, Chen R, Zhao XF, et al. Protective role of ATF4 in CCl4-and LPS/D-GalN-mediated liver injury in mice [J]. *J Pract Med (实用医学杂志)*, 2018, 13:2146-2150.
 - 28 Conaway EA, De Oliveira DC, Mcinnis CM, et al. Inhibition of inflammatory gene transcription by IL-10 Is associated with rapid suppression of lipopolysaccharide-induced enhancer activation [J]. *J Immunol*, 2017, 198:2906-2915.
 - 29 Wu XH, Guo Y, Liu CF, et al. Establishment of a mouse model of acute liver failure induced by LPS/D-GalN [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin (中国实验动物学报)*, 2014, 22(3):15-19.