

柴石退热颗粒治疗流行性乙型脑炎的临床疗效及机制

刘志勇 孟毅 常学辉 关东升 薛军堂

450002 河南郑州, 河南中医药大学第二临床医学院

通讯作者: 刘志勇, Email: 2817179917@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.002

【摘要】 目的 观察柴石退热颗粒对流行性乙型脑炎(乙脑)的临床疗效,并探讨其抗炎机制。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2017 年 5 月在河南中医药大学第二临床医学院诊治的乙脑患者 121 例,将患者按随机数字表法分为常规治疗组(60 例)和中药治疗组(61 例)。常规治疗组给予对症支持及综合治疗,中药治疗组在给予对症支持及综合治疗基础上加用柴石退热颗粒 8 g,每日 4 次,两组均连续用药 15 d。用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 和 IL-10)水平,并观察两组临床疗效、并发症及后遗症发生情况。**结果** 与常规治疗组比较,中药治疗组患者治疗后体温恢复正常时间($d: 5.8 \pm 1.2$ 比 7.5 ± 1.7)、昏迷时间($d: 5.5 \pm 1.3$ 比 6.8 ± 1.6)、抽搐缓解时间($d: 5.2 \pm 1.4$ 比 6.5 ± 1.5)、住院时间($d: 22.6 \pm 1.9$ 比 25.2 ± 1.8)均明显缩短(均 $P < 0.05$)。两组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 水平均较治疗前降低,IL-10 水平较治疗前升高,且中药治疗组的变化较常规治疗组更显著[TNF- α ($\mu\text{g/L}$): 11.4 ± 3.6 比 14.6 ± 3.5 , IL-1 β ($\mu\text{g/L}$): 22.3 ± 6.2 比 26.2 ± 5.6 , IL-10 ($\mu\text{g/L}$): 225.2 ± 19.2 比 186.2 ± 21.5 , 均 $P < 0.05$]。中药治疗组总有效率明显高于常规治疗组[98.4% (60/61) 比 90.0% (54/60), $P < 0.05$],后遗症发生率明显低于常规治疗组[1.64% (1/16) 比 13.3% (8/60), $P < 0.05$]。**结论** 柴石退热颗粒能有效治疗乙脑,其作用机制与抑制炎症反应有关。

【关键词】 柴石退热颗粒; 流行性乙型脑炎; 炎症反应

基金项目: 河南省科技计划项目(142102310041); 河南中医药大学博士科研基金项目(BSJJ2014-20)

Clinical therapeutic effect and mechanism of Chaishi fever particles on patients with epidemic encephalitis B

Liu Zhiyong, Meng Yi, Chang Xuehui, Guan Dongsheng, Xue Juntang

The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China

Corresponding author: Liu Zhiyong, Email: 2817179917@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical therapeutic effect of Chaishi fever particles on patients with epidemic encephalitis B and to study the mechanism of anti-inflammatory. **Methods** One hundred and twenty one patients with epidemic encephalitis B admitted to the Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine from January 2014 to May 2017 were enrolled, and they were divided into a routine treatment group (60 cases) and a traditional Chinese medicine (TCM) treatment group (61 cases) by random number table. The patients in routine treatment group were given symptomatic support and comprehensive treatment for 15 days, while those in the TCM treatment group were given as that of routine group with the addition of Chaishi fever particles 8 g, 4 times every day, orally taken for consecutive 15 days. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-10) in the serum of two groups were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the clinical therapeutic effect, complications and sequelae in two groups after treatment were observed. **Results** Compared with the routine treatment group, after treatment the time of body temperature recovering normal (days: 5.8 ± 1.2 vs. 7.5 ± 1.7), the coma time (days: 5.5 ± 1.3 vs. 6.8 ± 1.6), the remission time of convulsion (days: 5.2 ± 1.4 vs. 6.5 ± 1.5), and the length of stay in hospital (days: 22.6 ± 1.9 vs. 25.2 ± 1.8) were significantly shorter in TCM treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum tumor TNF- α and IL-1 β were decreased, IL-10 was increased in both groups, moreover, compared with the routine treatment group, the changes were more obvious in TCM treatment group [TNF- α ($\mu\text{g/L}$): 11.4 ± 3.6 vs. 14.6 ± 3.5 , IL-1 β ($\mu\text{g/L}$): 22.3 ± 6.2 vs. 26.2 ± 5.6 , IL-10 ($\mu\text{g/L}$): 225.2 ± 19.2 vs. 186.2 ± 21.5 , all $P < 0.05$]. In addition, compared with the routine treatment group, the total effective rate was higher [98.3% (60/61) vs. 90.0% (54/60), $P < 0.05$], and the incidence of sequelae was lower [1.64% (1/61) vs. 13.3% (8/60), $P < 0.05$] in TCM treatment group. **Conclusion** The Chaishi fever particles can effectively treat the patients with epidemic encephalitis B and the action is related to the inhibition of inflammatory reaction.

【Key words】 Chaishi fever particles; Epidemic encephalitis B; Inflammatory reaction

Fund program: Science and Technology Planning Project of Henan Provincial of China (142102310041); Doctoral Foundation of Henan University of Traditional Chinese Medicine (BSJJ2014-20)

流行性乙型脑炎(乙脑)是由乙脑病毒引起的中枢神经系统急性传染病,主要病理改变为脑实质炎症反应,又被称为日本乙脑^[1]。乙脑主要是通过蚊虫叮咬传播,常发生于夏秋季节,主要临床表现

为意识障碍、抽搐、脑膜刺激征、病理反射异常及全升高热,其重症患者常出现中枢性呼吸衰竭(呼衰),出现严重的并发症及后遗症,病死率较高^[2-4]。自 2009 年以来,我国中医药行业专项乙脑课题立项,

这标志着我国开始对乙脑进行系统地研究,目的是为了探讨治疗此类疾病更有效的方法。本课题组前期的研究显示,柴石退热颗粒能有效改善乙脑鼠的行为学,该作用与其抑制炎症因子的产生有关^[5]。但柴石退热颗粒是否对于乙脑患者有类似疗效及相应作用机制仍不清楚,因此,本研究观察柴石退热颗粒治疗对乙脑的临床疗效及血清炎症因子的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2014 年 1 月至 2017 年 5 月在本医院就诊的乙脑患者 121 例。

1.1.1 纳入标准:①符合 2009 年版乙脑诊断标准中轻、普通及重型乙脑诊断标准;②符合 2009 年版中医药防治乙脑临床规律与诊疗方案中轻、普通及重型乙脑诊断标准;③发病 5 d 内;④经全血细胞分析及相关肝肾功能、影像学、脑脊液或血清学检查进行确诊。

1.1.2 排除标准:①极重型乙脑;②合并心、肺、肝、肾、造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病和精神病;③有相应治疗过敏史。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,均取得患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 一般资料:将患者按随机数字表法分为常规治疗组(60 例)和中药治疗组(61 例)。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		病程(d)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$
常规治疗组	60	45	15	2~14	6.2±1.5	8~15	13.5±1.4
中药治疗组	61	50	11	1~13	5.8±1.7	9~16	14.3±1.2

1.3 治疗方法:常规治疗组入院后主要以对症支持及综合治疗为主,包括:控制患者体温在约 38℃,抗惊厥、抗抽搐、抗脑水肿、抗感染、维持水和电解质平衡等,必要时行气管插管或气管切开,呼吸机辅助通气,如患者发生神经肌肉相关遗留症状,应加强自身运动、予以中医及康复治疗。中药治疗组在常规治疗基础上加用柴石退热颗粒(佛山冯了性药业有限公司生产)8 g 开水冲服,每日 4 次。两组均连续治疗 15 d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效观察:记录患者症状和重要体征,

体温恢复正常时间、昏迷时间、抽搐缓解时间、住院时间、病情恶化和后遗症发生情况以及临床疗效。

1.4.2 血清炎症因子水平测定:于治疗前及治疗后 15 d 取肘静脉血 2 mL,肝素抗凝后离心 10 min,取血清置于 -80℃ 深低温冰箱保存备测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-10)水平,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5 疗效判定标准:治愈为体温正常、意识清楚,相关乙脑症状基本消失,病情稳定;好转为临床症状消失,部分患者留有肢体功能及智力障碍等后遗症;无效为病情无好转;后遗症有失语、肢体强直性瘫痪、扭转痉挛、挛缩畸形、吞咽困难、舞蹈样运动和癫痫发作等。总有效=治愈+好转。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验或配对 t 检验,计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后症状和体征恢复时间比较(表 2):与常规治疗组比较,中药治疗组体温恢复正常时间、昏迷时间、抽搐缓解时间、住院时间均明显缩短(均 $P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗后症状和体征恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	体温恢复正 常时间(d)	昏迷时间 (d)	抽搐缓解 时间(d)	住院时间 (d)
常规治疗组	60	7.5±1.7	6.8±1.6	6.5±1.5	25.2±1.8
中药治疗组	61	5.8±1.2 ^a	5.5±1.3 ^a	5.2±1.4 ^a	22.6±1.9 ^a

注:与常规治疗组比较,^a $P<0.05$

2.2 两组治疗前后血清炎症因子水平比较(表 3):两组患者治疗前血清 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);两组患者治疗后 TNF- α 、IL-1 β 水平均较治疗前降低,IL-10 水平较治疗前升高,且以中药治疗组的变化更明显(均 $P<0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	TNF- α (μ g/L)	IL-1 β (μ g/L)	IL-10 (μ g/L)
常规治疗组	治疗前	60	19.5±3.6	38.1±5.2	142.4±18.1
	治疗后	60	14.6±3.5 ^a	26.2±5.6 ^a	186.2±21.5 ^a
中药治疗组	治疗前	61	20.5±4.2	37.2±5.8	157.7±20.3
	治疗后	61	11.4±3.6 ^{ab}	22.3±6.2 ^{ab}	225.2±19.2 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与常规治疗组比较,^b $P<0.05$

2.3 两组临床疗效比较(表 4): 中药治疗组总有效率较常规治疗组明显升高, 后遗症发生率较常规治疗组明显减少(均 $P < 0.05$)。

表 4 两组患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			恶化 (例)	总有效率 [% (例)]	后遗症发生率 [% (例)]
		治愈	好转	无效			
常规治疗组	60	43	11	6	2	90.0(54)	13.3(8)
中药治疗组	61	55	5	1	0	98.4(60) ^a	1.6(1) ^a

注: 与常规治疗组比较, ^a $P < 0.05$

3 讨 论

乙脑是一种由乙脑病毒引起的中枢神经系统急性传染病, 一般来势较猛, 病死率及后遗症发生率均较高, 应早期积极治疗。到目前为止, 乙脑尚无特效治疗方法, 临床仍以积极控制高热抽搐、预防呼吸、抗病毒、降颅压、防治继发感染、维持水和电解质平衡以及加强对症支持治疗等综合疗法为主。本研究观察了柴石退热颗粒对乙脑的临床疗效, 并探讨相应的作用机制, 结果显示, 柴石退热颗粒可明显缩短患者体温恢复正常时间、昏迷时间、抽搐缓解时间、住院时间, 且临床疗效显著, 后遗症更少; 进一步研究显示该作用与抑制机体炎症反应有关。

柴石退热颗粒, 原名热必宁颗粒, 主要由柴胡、黄芩、大黄、青蒿、金银花、石膏、连翘、栀子等组成, 功能为清热解毒, 解表清里, 临床上用于风热感冒, 症见: 发热, 头痛, 或恶风, 咽痛, 口渴, 便秘等。方中连翘、金银花可清热解毒, 与石膏配伍, 泻火解毒作用更强, 柴胡、黄芩、栀子和解表里、清热解郁。诸药合用共奏解毒泻热, 和解表里, 凉血、祛湿、活血等功效。临床研究显示, 柴石退热颗粒可用于治疗高热, 退热时间较其他西药及单纯清热解毒中成药缩短^[6]。动物研究也证实, 柴石退热颗粒能明显降低肺炎双球菌及大肠杆菌内毒素所致家兔体温, 对肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌、流感病毒及呼吸道合胞病毒(RSV)均有明显抑制作用^[7]。相关研究也显示, 柴石退热颗粒可有效降低出血热病毒所致家兔发热指数, 减少前列腺素 E_2 (PGE_2) 及环核苷酸等发热介质的产生^[8]。本研究显示, 柴石退热颗粒能有效改善乙脑患者临床症状, 后遗症相对较少。因此, 在常规综合治疗基础上加用柴石退热颗粒治疗乙脑可以缩短疗程, 且不良反应少, 安全性好, 是一种有效治疗乙脑的方法。

相关研究显示, 炎症反应在机体许多感染性疾病中发挥了重要作用, 对机体产生严重损伤, 如参与

内毒素导致的急性肺损伤(ALI)^[9]及脂多糖诱导的脓毒症导致肠损伤^[10]。本研究也探讨了机体炎症反应与乙脑的密切关系, 结果表明, 机体炎症反应在乙脑发病过程中发挥了重要作用, 参与了乙脑的脑损伤。在机体炎症反应过程中, $TNF-\alpha$ 主要由巨噬细胞产生, 是一种前炎症因子, 主要刺激单核-巨噬细胞及其他细胞产生更多的细胞因子, 导致机体炎症反应。相关研究显示, $TNF-\alpha$ 在乙脑急性期患者血清及脑脊液中表达升高, 在其恢复期表达降低; 此外, 重型乙脑患者血清及脑脊液中 $TNF-\alpha$ 水平较轻型及普通型升高, 因此, $TNF-\alpha$ 水平与乙脑的严重程度相关, 提示 $TNF-\alpha$ 参与了乙脑病理损伤的过程^[11]。 $IL-1\beta$ 是一种促使 T 细胞增殖的关键因子, 在维持细胞免疫功能中发挥了重要作用, 当机体炎症反应时其表达增加, 促进机体产生更强炎症反应。 $IL-10$ 也是一种非常重要的免疫功能调节因子, 能防止小鼠死于内毒素血症, 但其他相关研究也发现, $IL-10$ 在多数严重疾病中被广泛激活, 内源性 $IL-10$ 并不能保护患者免患脑膜炎球菌脓毒症及肺炎, 也不能有效抑制前炎症细胞因子的释放, 且 $IL-10$ 水平与病死率之间无相关性, 但其能参与炎症过程并在乙脑炎症中与 $TNF-\alpha$ 产生协同作用, 参与机体复杂的炎症反应过程^[12-14]。此外, 本课题组前期的研究发现, 柴石退热颗粒能减少乙脑乳鼠 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 和增加 $IL-10$ 的表达^[5]。本研究也表明, 机体高炎症反应参与了乙脑的病理过程, 柴石退热颗粒能有效降低机体的炎症反应, 这可能是柴石退热颗粒治疗乙脑的作用机制。

综上所述, 柴石退热颗粒能有效缓解乙脑的临床症状, 减少并发症及后遗症的发生, 其作用与抑制机体炎症反应有关, 是一种有效治疗乙脑的方案, 值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 杨绍基, 任红. 传染病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 93-95.
- [2] Yang SJ, Ren H. Infectious diseases [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 93-95.
- [3] 王晓军, 张彦平, 张荣珍, 等. 中国 1998~2002 年流行性乙型脑炎流行趋势分析 [J]. 中国计划免疫, 2004, 10 (4): 215-217. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2004.04.008.
- [4] Wang XJ, Zhang YP, Zhang RZ, et al. Analysis on epidemic trend of Japanese B encephalitis during 1998 - 2002 in China [J]. Chin J Vaccines Immun, 2004, 10 (4): 215-217. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X.2004.04.008.
- [5] 张宁兵, 高乐华, 覃智荷. 清开灵注射液治疗重型极重型乙型脑炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9 (1): 43-43. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2002.01.026.
- [6] Zhang NB, Gao LH, Qin ZH. Observation for curative effect of Qingkailing injection on severe epidemic encephalitis B [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2002, 9 (1): 43-43. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2002.01.026.

(下转第 363 页)

- myeloid cells in sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101 (1): 151–164. DOI: 10.1189/jlb.4MR0216-066R
- [6] Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (4): 406–413. DOI: 10.1038/ni.3398.
- [7] Palsson-McDermott EM, Curtis AM, Goel G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (1): 65–80. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.005.
- [8] O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation [J]. *Nature*, 2013, 493 (7432): 346–355. DOI: 10.1038/nature11862.
- [9] 王昌理, 薄禄龙, 邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- Wang CL, Bo LL, Deng XM. Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [10] Rodríguez-Prados JC, Través PG, Cuenca J, et al. Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (1): 605–614. DOI: 10.4049/jimmunol.0901698.
- [11] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496 (7444): 238–242. DOI: 10.1038/nature11986.
- [12] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (5): 1670–1677. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819fc6f8.
- [13] Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management [J]. *Chest*, 2016, 149 (1): 252–261. DOI: 10.1378/chest.15-1703.
- [14] 何健卓, 张敏州, 王磊. 清热解毒法防治多器官功能障碍综合征炎症反应的研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30 (8): 797–801.
- He JZ, Zhang MZ, Wang L. Progress on study of inflammatory reaction in multi-organ dysfunction syndrome prevention and treatment by chinese medicine therapy of clearing-heat and detoxifying [J]. *CJITWM*, 2010, 30 (8): 797–801.
- [15] 叶放, 陶帅, 徐吉敏, 等. 周仲瑛教授应用犀角地黄汤临床经验要素数据挖掘分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25 (10): 1577–1579.
- Ye F, Tao S, Xu JM, et al. Data mining for clinical experience elements of Professor Zhou Zhong-ying in applying Rhino Horn and Rehmannia Decoction [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2010, 25 (10): 1577–1579.
- [16] 陈明祺, 鲁俊, 吕海, 等. 犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及预后的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (6): 568–572. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.003.
- Chen MQ, Lu J, Lyu H, et al. Effects of Xijiao Dihuang decoction on blood coagulation index and prognosis in patients with sepsis induced blood coagulation dysfunction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (6): 568–572. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.003.
- [17] 蒋华, 周琨, 吕海, 等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠肝功能及肝组织病理的影响 [J]. *中医杂志*, 2016, 57 (8): 696–700. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.08.017.
- Jiang H, Zhou M, Lyu H, et al. Effect of Xijiao Dihuang Tang on liver function and liver tissue pathology of rats with sepsis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 57 (8): 696–700. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.08.017.
- (收稿日期: 2017-05-23)
-
- (上接第 342 页)
- [4] 魏中银, 程百学, 赵地. 中西医结合治疗流行性乙型脑炎并发上消化道出血 62 例 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (3): 171–171. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2006.03.020.
- Wei ZY, Cheng BX, Zhao D. Treatment of 62 cases of epidemic encephalitis B complicated with upper gastrointestinal bleeding by integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2006, 13 (3): 171–171. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2006.03.020.
- [5] 刘志勇, 孟毅, 常学辉, 等. 柴石退热颗粒对流行性乙型脑炎模型鼠行为学及细胞因子的影响 [J]. *中医学报*, 2016, 31 (9): 1345–1348. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.09.379.
- Liu ZY, Meng Y, Chang XH, et al. Effect of Chaishi fever particle on ethology and cytokine of neonatal rat model with epidemic encephalitis [J]. *China J Chin Med*, 2016, 31 (9): 1345–1348. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2016.09.379.
- [6] 涂晋文, 洪亨惠, 董梦久, 等. 热必宁治疗外感高热急症的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 1995, 4 (6): 252–256.
- Tu JW, Hong HH, Dong MJ, et al. Clinical observation for Chaishi fever particles on the treatment of acute febrile diseases with exogenous febrile agents [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 1995, 4 (6): 252–256.
- [7] 董梦久, 涂晋文. 热必宁颗粒剂解热及抗菌、抗病毒作用研究 [J]. *中国中医急症*, 1996, 5 (1): 31–36.
- Dong MJ, Tu JW. Study on antipyretic, antibacterial and antiviral activities of Chaishi fever particles [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 1996, 5 (1): 31–36.
- [8] 谢景峰, 俞军, 赵剑华, 等. 醒脑静注射液合热必宁颗粒治疗病毒性发热的实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2000, 9 (2): 78–80.
- Xie JF, Yu J, Zhao JH, et al. Experimental study on Xingnaojing injection and Chaishi fever particles in the treatment of viral fever [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2000, 9 (2): 78–80.
- [9] 唐瑾, 张洁, 历旭光, 等. 部分液体通气对内毒素诱导急性肺损伤幼猪炎症反应的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (2): 74–79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.004.
- Tang J, Zhang J, Li XG, et al. The effect of partial liquid ventilation on inflammatory response in piglets with acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (2): 74–79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.004.
- [10] 吕汪涸, 秦魏婷, 张锦丽, 等. 苦柯胺 B 对脂多糖诱导的脓毒症小鼠小肠炎症反应的抑制作用及分子机制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 121–126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.009.
- Lyu WH, Qin WT, Zhang JL, et al. Inhibitory effects of Kukoamine B on the inflammatory response of small intestine in lipopolysaccharide-induced septic mice and its potential mechanisms [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (2): 121–126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.009.
- [11] Ravi V, Parida S, Desai A, et al. Correlation of tumor necrosis factor levels in the serum and cerebrospinal fluid with clinical outcome in Japanese encephalitis patients [J]. *J Med Virol*, 1997, 51 (2): 132–136.
- [12] Bean AG, Freiberg RA, Andrade S, et al. Interleukin 10 protects mice against staphylococcal enterotoxin B-induced lethal shock [J]. *Infect Immun*, 1993, 61 (11): 4937–4939.
- [13] Gérard C, Bruyins C, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia [J]. *J Exp Med*, 1993, 177 (2): 547–550.
- [14] Howard M, Muchamuel T, Andrade S, et al. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia [J]. *J Exp Med*, 1993, 177 (4): 1205–1208.
- (收稿日期: 2017-06-02)