

# 柴胡纳米乳的制备工艺、质量评价及退热药效学研究

石佳楠, 宋信莉\*, 刘兴德, 陈欢欢, 杨小双, 杨胜磊, 沈丽, 万开龙 (贵州中医药大学, 贵阳 550000)

**摘要:** 目的 筛选柴胡纳米乳的处方和制备方法, 并对其质量评价和退热药效作用的研究。方法 对乳化剂和助乳化剂进行初步筛选, 再通过伪三元相图筛选处方, 并对制备的柴胡纳米乳的外观性状、粒径分布、结构类型、稳定性及含量进行质量评价。进一步将 Wistar 大鼠随机分成空白对照组, 模型对照组, 阳性对照组 (阿司匹林组), 柴胡纳米乳高、中、低剂量组 (18.00, 9.00, 3.00 g·kg<sup>-1</sup>); 除空白对照组外, 其余各组大鼠制备发热大鼠病理模型。按照预定的实验要求分别给予相应的药物, 于 0.5, 1, 1.5, 2, 3 h 记录各组大鼠的体温变化情况, 观察柴胡纳米乳的退热作用。结果 柴胡纳米乳的最佳处方为吐温-80 6 g 与正丁醇 3 g, 柴胡提取物溶于纯水为水相 20 mL, 柴胡油为油相 2 g。室温下制剂为黄褐色澄清透明液体, 水包油型纳米乳, 平均粒径为 (77.21±3.66)nm, 多分散系数为 0.28±0.04, Zeta 电位为 (-18.81±1.42)mV, 所含柴胡皂苷为 3.071 mg·mL<sup>-1</sup>, 具备良好的稳定性。动物实验中, 与模型对照组比较, 阿司匹林组、柴胡纳米乳高剂量组首次给药后的各时间段肛温明显降低 ( $P<0.01$ ), 柴胡纳米乳中剂量组首次给药 2, 3 h 后肛温明显降低 ( $P<0.01$ )。结论 所制备的柴胡纳米乳外观透明, 稳定性好, 并且对发热大鼠模型具有较好的解热作用。

**关键词:** 柴胡纳米乳; 制备工艺; 伪三元相图; 质量评价; 药效学研究

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)01-0042-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223142

引用本文: 石佳楠, 宋信莉, 刘兴德, 等. 柴胡纳米乳的制备工艺、质量评价及退热药效学研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 42-47.

## Preparation Process, Quality Evaluation and Antipyretic Pharmacodynamics of Bupleurum Nanoemulsion

SHI Jianan, SONG Xinli\*, LIU Xingde, CHEN Huanhuan, YANG Xiaoshuang, YANG Shenglei, SHEN Li, WAN Kailong (Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To screen the prescription and preparation method of Bupleurum nanoemulsion, and evaluate its quality, study the antipyretic effect. **METHODS** The emulsifier and co-emulsifier of the nanoemulsion were preliminarily screened, and then the prescription was screened by pseudo-ternary phase diagram. The quality evaluation of the appearance, particle size distribution, structure type, stability and content of the prepared Bupleurum nanoemulsion was performed. Wistar rats were further randomly divided into blank control group, model control group, positive control group (aspirin group), Bupleurum nanoemulsion high-dose, medium-dose and low-dose groups (18.00, 9.00, 3.00 g·kg<sup>-1</sup>). Except for the blank control group, the pathological model of fever rats was prepared in the other groups. According to the scheduled experimental requirements, rats in each group were given the corresponding drugs. And the temperature changes of rats in each group were recorded at 0.5, 1, 1.5, 2, 3 h to observe the antipyretic effect of Bupleurum nanoemulsion. **RESULTS** The best prescription of Bupleurum nanoemulsion: Tween-80 6 g and *n*-butanol 3 g, Bupleurum extract dissolved in pure water as water phase 20 mL, Bupleurum oil as oil phase 2 g. At room temperature, the Bupleurum nanoemulsion was a yellow-brown clear and transparent liquid, O/W nanoemulsion, with an average particle size of (77.21±3.66)nm, polydispersity index of 0.28±0.04, Zeta potential of (-18.81±1.42)mV, and saikosaponin content of 3.071 mg·mL<sup>-1</sup>, with good stability. In animal experiments, compared with the model control group, the rectal temperature of aspirin group and Bupleurum nanoemulsion high-dose group was significantly lower after the first administration ( $P<0.01$ ), the rectal temperature of Bupleurum nanoemulsion middle-dose group was significantly lower after the first administration 2, 3 h ( $P<0.01$ ). **CONCLUSION** The Bupleurum nanoemulsion is transparent and stable, and it has good antipyretic effect on fever rat model.

**KEYWORDS:** Bupleurum nanoemulsion; preparation process; pseudo-ternary phase diagram; quality evaluation; pharmacodynamic study

发热是儿科常见的急重症, 小儿发热作为影响小儿生长发育的临床病症之一, 受到研究者们

的广泛关注<sup>[1]</sup>。小儿推拿是以中医辨证理论为基础, 通过穴位点、按、推、拿以调节脏腑气血阴

基金项目: 贵州省特色功能食品与中药制剂开发集成攻关大平台 (黔教合 KY 字 [2020]006)

作者简介: 石佳楠, 女, 硕士生 E-mail: 623667036@qq.com \*通信作者: 宋信莉, 女, 博士, 教授 E-mail: 392347047@qq.com

阳的治疗方法,是儿科发热诊疗的主要方法之一<sup>[2-3]</sup>。由于符合“无创伤医学”和“自然疗法”的要求,小儿推拿越来越受到研究者的重视<sup>[4]</sup>。但要提高推拿疗效,除了推拿手法外,合理选用推拿介质十分重要。

柴胡始载于《神农本草经》,有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气的功效<sup>[5-6]</sup>。现代药理学研究表明,柴胡具有清热解表的功效,对感冒发热的治疗率高达90%<sup>[7]</sup>。进一步研究发现,柴胡解热的主要成分为柴胡皂苷、挥发油和皂苷元,其中,柴胡挥发油和柴胡皂苷的解热作用比较强,用量少<sup>[8-9]</sup>。纳米乳作为一种新剂型,是一种粒径<100 nm的均匀球形,具有黏度低、稳定性好、无毒、无刺激性等特点<sup>[10-11]</sup>,经皮给药时可以提高药物透皮速率、延缓药物释放、提高生物利用度,十分适合作为推拿介质<sup>[12]</sup>。

本实验将柴胡皂苷和柴胡挥发油的药理作用与推拿作用相结合,再利用纳米乳经皮给药的特点,将柴胡挥发油作为油相,柴胡皂苷溶于纯水作为水相,制备柴胡纳米乳,对其进行质量评价和稳定性评价,进一步通过动物实验对柴胡纳米乳进行初步药效学评价,为后续柴胡纳米乳的运用奠定基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

AUY220型万分之一电子天平(日本岛津公司);AE/240型十万分之一电子天平(上海梅特勒仪器有限公司);JOYN-10A型超声波清洗机(上海乔跃电子有限公司);D1-1A型磁力加热搅拌器(常州澳华仪器有限公司);Nano-S90激光粒度分析仪(英国Malvern公司);LC-2030型高效液相色谱仪(日本岛津公司);Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub>(4.6 mm×250 mm, 5 μm);H1650型离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,离心半径:98 mm);WDJ-1型电子体温计(安迪试验仪器有限公司);HH-S4型水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司);Multiskan FC型酶标仪(Thermo Scientific);JEM-1400FLASH型透射电子显微镜(日本电子株式会社)。

### 1.2 试剂

柴胡油(江西恒诚香料源头厂,批号:20170701);柴胡皂苷A(贵州迪大生物科技有限公司,批号:20736-09-8;纯度:98.0%);柴胡提取

物(浩宇种植农民专业合作社,批号:HYHZS171023);吐温-80(重庆江川化工有限公司,批号:20170519);正丁醇(上海申博化工有限公司,批号:150310);甲醇(国药集团化学试剂有限公司,批号:20170303);乙腈(批号:20180711)、亚甲基蓝(批号:Q/12HB 3651-2010)、液体石蜡(批号:170402)均购自天津科密欧化学试剂有限公司;苏丹Ⅲ(天津市光复精细化工研究所,批号:HG31T833);生理盐水(贵州科伦药业有限公司,批号:L119042809);阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ48940;规格:100 mg);安琪高活性酵母(安琪酵母股份有限公司,批号:190122)。

### 1.3 动物

SPF级Wistar大鼠,♂,体质量(200±20)g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,动物生产许可证号:SCXK(辽)2015-0001。所有动物实验遵循贵州中医药大学有关实验动物管理和使用的规定,均符合3R原则。

## 2 方法与结果

### 2.1 柴胡皂苷A HPLC含量测定方法学考察

**2.1.1 色谱条件** ZORBAX SB-C<sub>18</sub>(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相为乙腈(A)-水(B)。梯度洗脱(0~10 min, 10%→35%A; 10~20 min, 35%→55%A; 20~30 min, 55%→70%A),流速1.0 mL·min<sup>-1</sup>,柱温25℃,检测波长210 nm,进样量10 μL。

**2.1.2 对照品溶液的制备** 精密称定柴胡皂苷A 5.00 mg,置于5 mL量瓶中,加甲醇超声溶解并定容,摇匀,得质量浓度为1.00 mg·mL<sup>-1</sup>的柴胡皂苷A对照品溶液。

**2.1.3 供试品溶液的制备** 取柴胡提取物约0.05 g,精密称定,置于10 mL量瓶中,加甲醇超声溶解并定容,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜过滤,即得供试品溶液。

**2.1.4 线性关系考察** 取柴胡皂苷A对照品储备液,用甲醇稀释,配置成质量浓度分别为20, 100, 200, 300, 400 μg·mL<sup>-1</sup>的系列柴胡皂苷A对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标(y),对照品质量浓度为横坐标(x)进行线性回归,得到回归方程: $y=37.154x-62.093$ , $r=0.9998$ 。表明柴胡皂苷A在20~400 μg·mL<sup>-1</sup>线性关系良好。

**2.1.5 仪器精密度试验** 取柴胡皂苷 A 对照品溶液 ( $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 连续进样 6 次, 结果柴胡皂苷 A 的峰面积 RSD 为 2.43%, 表明仪器精密度良好。

**2.1.6 稳定性试验** 取供试品溶液 (批号: 20220315), 分别于 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 h 进样, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 测得柴胡皂苷 A 的峰面积 RSD 为 1.90%, 表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

**2.1.7 重复性试验** 取 6 份相同批号的柴胡 (批号: HYHZS171023) 提取物, 按“2.1.3”项下方法平行配制供试品溶液, 按“2.1.1”项下色谱方法依次进样, 测得柴胡皂苷 A 的峰面积 RSD 为 1.23%, 表明方法的重复性良好。

**2.1.8 加样回收率试验** 精确称取 9 份已测定柴胡皂苷 A 含量的同批次柴胡 (批号: HYHZS171023) 提取物样品, 每份约 25 mg, 分别加入适量对照品溶液, 按“2.1.3”项下方法制成待测样品, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 结果表明, 柴胡皂苷 A 平均加样回收率为 98.26%, RSD 为 1.83%。测定结果符合相关要求。

## 2.2 柴胡纳米乳的处方工艺研究

**2.2.1 辅料的筛选** 柴胡油作为油相; 选择司盘-80、吐温-80、聚氧乙烯化蓖麻油-40 为备选乳化剂; 选择甘油、1,3-丁二醇、1,2-丙二醇、正丁醇、乙醇为备选助乳化剂。称取 6 g 乳化剂、3 g 助乳化剂于烧杯中, 搅拌均匀, 再加入适量柴胡油, 搅拌均匀, 称取适量柴胡提取物, 将其溶于超纯水中, 将溶有柴胡提取物的超纯水缓慢加入烧杯中, 边加边搅拌, 观察并记录现象。

结果表明, 当司盘-80 为乳化剂时, 与甘油、1,3-丁二醇、1,2-丙二醇、正丁醇、乙醇等助乳化剂均不能形成纳米乳。吐温-80 与 1,3-丁二醇、正丁醇, 聚氧乙烯化蓖麻油-40 与 1,3-丁二醇、1,2-丙二醇、正丁醇能形成纳米乳, 其余不能形成纳米乳。

**2.2.2 伪三元相图筛选柴胡纳米乳处方** 按“2.2”项下方法筛选出 5 组处方, 分别为吐温-80 与 1,3-丁二醇、吐温-80 与正丁醇、聚氧乙烯化蓖麻油-40 与 1,3-丁二醇、聚氧乙烯化蓖麻油-40 与 1,2-丙二醇、聚氧乙烯化蓖麻油-40 与正丁醇。本实验采用水滴法伪三元相图确定最佳处方, 相图中纳米乳区范围越大, 纳米乳体系的稳

定性就越高, 结果见图 1。

柴胡油作为油相; 乳化剂与助乳化剂, 分别以 1:1, 2:1, 3:1 的  $K_m$  值 (乳化剂/助乳化剂), 均匀混合成为混合乳化剂。分别按质量比 (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9) 称取混合乳化剂和油相, 置磁力搅拌器上恒温搅拌均匀, 一边搅拌一边用超纯水滴

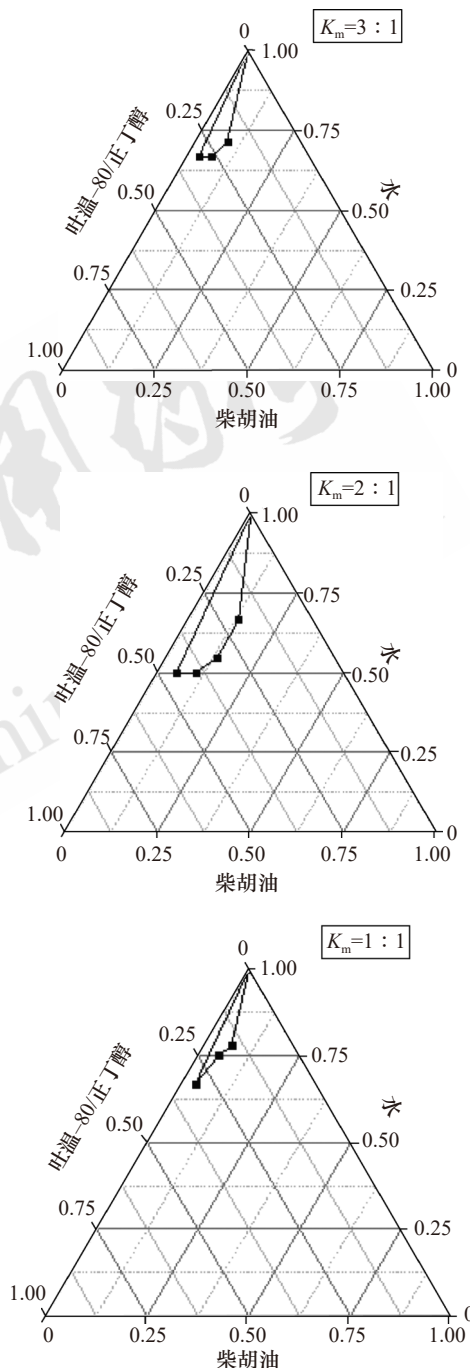


图 1 吐温-80 为乳化剂、正丁醇为助乳化剂的伪三元相图  
Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram with Tween-80 as emulsifier and *n*-butanol as co-emulsifier

定, 观察滴定过程中的状态变化, 记录用水量。用 Origin 8.0 软件绘制伪三元相图。结果表明, 当以吐温-80 为乳化剂, 正丁醇为助乳化剂,  $K_m$  值为 2:1 时, 所形成的纳米乳区域最大。

**2.2.3 含药处方的筛选** 固定吐温-80 为乳化剂, 正丁醇为助乳化剂,  $K_m$  值为 2:1, 油相为柴胡油, 水相选取质量浓度分别为 2.5%(0.5 g), 5%(1.0 g), 7.5%(1.5 g), 10%(2.0 g), 12.5%(2.5 g), 15%(3.0 g) 的柴胡提取物水溶液, 根据柴胡提取物在水中的溶解情况和能否形成纳米乳, 筛选出最佳含药处方。

结果表明, 柴胡提取物加入太少, 则含药量不足, 加入太多则难以在水中溶解。最终筛选出的最佳处方为吐温-80 6 g, 正丁醇 3 g, 柴胡油 2 g, 柴胡提取物 2 g 溶于超纯水中。

**2.2.4 柴胡纳米乳的制备** 称取吐温-80 6 g, 正丁醇 3 g, 柴胡油 2 g, 置于烧杯中, 在磁力搅拌器上以  $500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的转速混合均匀, 另称取 2 g 柴胡提取物, 溶于 20 mL 超纯水中, 超声使彻底溶解, 缓慢加入正在搅拌的烧杯中, 使油水两相混合均匀, 即得。

### 2.3 柴胡纳米乳的质量评价

**2.3.1 外观性状、形态学考察** 在室温下肉眼观察到柴胡纳米乳为黄褐色澄清透明液体。1% 磷钨酸染色 1~2 min, 室温下染色, 透射电镜下观察其形态。结果见图 2。

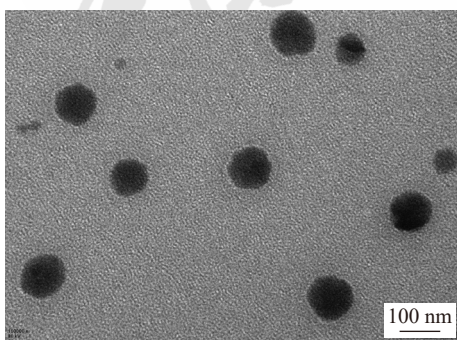


图 2 柴胡纳米乳电镜图

**Fig. 2** Electron microscopic image of Bupleurum nanoemulsion

**2.3.2 纳米乳粒径的检测** 用激光粒度分析仪测定纳米乳的粒径大小。结果显示, 柴胡纳米乳平均粒径为  $(77.21 \pm 3.66) \text{ nm}$ , 多分散系数为  $0.28 \pm 0.04$ , Zeta 电位为  $(-18.81 \pm 1.42) \text{ mV}$ 。结果表明制备的柴胡纳米乳粒径分布范围较窄, 粒子大小分

布比较均一, 见图 3。

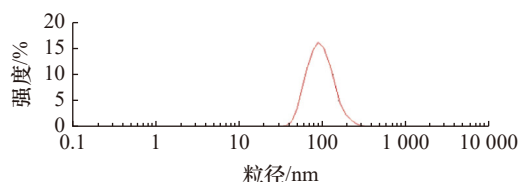


图 3 柴胡纳米乳粒径分布

**Fig. 3** Particle size distribution of Bupleurum nanoemulsion

**2.3.3 结构类型的鉴别** 染色法鉴别纳米乳结构类型<sup>[13]</sup>, 取同一批次的 2 份柴胡纳米乳液置于烧杯中, 分别滴加脂溶性染料苏丹红 III 及水溶性染料亚甲基蓝染料, 观察 2 种染料在纳米乳液中扩散速度。如果苏丹红 III 扩散速度大于亚甲基蓝, 则为油包水型 (W/O 型) 纳米乳, 反之, 则为水包油型 (O/W 型) 纳米乳。结果显示, 亚甲基蓝扩散速度明显大于苏丹红 III 扩散速度, 制备的柴胡纳米乳为 O/W 型纳米乳。

**2.3.4 高速离心试验** 取适量柴胡纳米乳于离心管内,  $8000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 30 min, 观察是否出现分层、破乳等现象, 重复 3 次试验。结果显示, 离心后未出现分层、破乳等现象。

**2.3.5 稀释稳定性试验** 将柴胡纳米乳稀释 10 倍和 50 倍, 随着稀释倍数的增加, 纳米乳的颜色逐渐变淡, 但其仍旧澄清透明, 未出现分层现象, 结果表明, 纳米乳有良好的稀释稳定性。

**2.3.6 温度影响试验** 制备 1 份柴胡纳米乳, 以刚制备时的外观和含量为空白对照, 将同 1 份纳米乳分为 3 份, 分别置于 4, 25, 37 °C 条件下, 均于 10 d 后取出, 观察其含量和外观的变化。结果显示, 纳米乳于 4, 25, 37 °C 不同温度条件下放置的外观形态、含量均保持良好, 未见分层、破乳现象, 因此柴胡纳米乳具有温度稳定性。

**2.3.7 留样观察试验** 将纳米乳常温下放置 2 个月, 于第 0 月、1 月、2 月取样观察, 测定其含量变化。结果显示, 柴胡纳米乳在室温下放置 0, 1, 2 个月的外观形态、含量均保持良好, 未见分层、破乳现象, 因此柴胡纳米乳具有长期稳定性。

**2.3.8 纳米乳中柴胡皂苷 A 的含量测定** 制备 3 份柴胡纳米乳, 各取 1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 超声使其分散均匀, 作为待测溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件进行测定。结果显示, 柴胡纳米乳中柴胡皂苷 A 的平均

含量为  $3.071 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

## 2.4 柴胡纳米乳退热的药效学研究

**2.4.1 发热大鼠模型的制备及给药** 动物分组及造模：在实验前常温下适应性喂养 3 d，每日用体温计测量肛温 3 次，间隔 1 h。造模当日用液体石蜡涂抹电子温度计的探头，然后插入大鼠直肠 4 cm，每小时测量体温 1 次，连续测 3 次，选取体温相对稳定 ( $37.0 \sim 38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ ，体温变化  $\leq 0.4 \text{ }^\circ\text{C}$ ) 的大鼠进行试验。随机分为空白对照组，模型对照组，阳性对照组 (阿司匹林组)，柴胡纳米乳高、中、低剂量组，每组 8 只。除空白对照组外，其余各组大鼠背部皮下注射 15% 干酵母混悬液  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，制备发热大鼠病理模型。

给药方案：致热 4 h 后测量各组大鼠体温并给药，空白对照组和模型对照组给予生理盐水，阿司匹林组给予阿司匹林  $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，3 组均灌胃给药；柴胡纳米乳高、中、低剂量组：剔除大鼠腹部毛发，将高 ( $18.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、中 ( $9.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、低 ( $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 剂量的柴胡纳米乳涂抹在对应组的大鼠腹部。首次给药后 1 h 测量体温，同时再次给药，剂量同上述方案。

**2.4.2 各组大鼠体温变化观察** 首次给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 3 h 各测量 1 次体温。通过观察各组药物对致热后大鼠各时段体温的影响，探究柴胡纳米乳解热的效果。

各组大鼠体温变化情况见表 1，与空白对照组比较，其他组大鼠致热 4 h 后升温极为显著 ( $P < 0.01$ )，说明致大鼠发热模型成功；与模型对照组比较，阿司匹林组首次给药后各个时间段解热作用极为显著 ( $P < 0.01$ )；与模型对照组比较，柴胡纳

米乳高剂量组首次给药后各个时间段解热作用均极显著 ( $P < 0.01$ )；与模型对照组比较，柴胡纳米乳中剂量组首次给药 1, 1.5 h 后，解热作用显著 ( $P < 0.05$ )，首次给药 2, 3 h 后，解热作用极显著 ( $P < 0.01$ )；与模型对照组比较，柴胡纳米乳低剂量组首次给药后 1.5, 2, 3 h 的时间段解热作用显著 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

小儿推拿疗法是儿科常用的一种外治法，为患儿和家属所接受。由于小儿皮肤娇嫩，不使用介质，可能会造成皮肤红肿痛不适感，目前常用的推拿介质有清水、葱姜汁等<sup>[14-15]</sup>。基于疗效最大化的愿景，推拿介质使用含药制剂，不仅能起到润滑肌肤、减少摩擦，也可以使有效成分渗入皮肤发挥药效，与推拿相结合起到事半功倍的效果<sup>[16]</sup>。

本研究成功制备了柴胡纳米乳，首先对辅料进行筛选，初步筛选出 5 组处方；再利用伪三元相图法和含药处方筛选确定处方：吐温-80 6 g 作为乳化剂，正丁醇 3 g 作为助乳化剂，柴胡油 2 g 作为油相，柴胡提取物 2 g 溶于纯水中作为水相。制备得到的纳米乳为黄褐色澄清透明液体，O/W 型纳米乳，平均粒径为 77.21 nm，具有良好的离心稳定性、稀释稳定性、温度稳定性和长期稳定性。进一步通过动物实验探讨柴胡纳米乳退热的效果，结果显示，柴胡纳米乳具有良好的退热效果。本实验可为下一步的药理学作用机制提供一定实验依据，也为进一步探讨传统中医药方法对退热的防治提供了新的可能和研究思路。

表 1 大鼠的肛温变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

Tab. 1 Anal temperature changes in rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

组别	最初肛温/ $^\circ\text{C}$	致热 4 h 后肛温/ $^\circ\text{C}$	给药后肛温变化/ $^\circ\text{C}$ (致热 4 h 后各时间段肛温)				
			0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h
空白对照组	$37.31 \pm 0.31$	$37.36 \pm 0.36$	$0.28 \pm 0.02$	$0.21 \pm 0.06$	$0.21 \pm 0.08$	$0.21 \pm 0.04$	$0.16 \pm 0.01$
模型对照组	$37.38 \pm 0.30$	$39.15 \pm 0.25^{1)}$	$0.14 \pm 0.18$	$-0.15 \pm 0.22$	$-0.23 \pm 0.17$	$-0.31 \pm 0.12$	$-0.24 \pm 0.18$
阿司匹林组	$37.30 \pm 0.26$	$39.15 \pm 0.22^{1)}$	$-1.13 \pm 0.36^{3)}$	$-1.75 \pm 0.22^{3)}$	$-1.83 \pm 0.05^{3)}$	$-1.93 \pm 0.02^{3)}$	$-2.14 \pm 0.18^{3)}$
柴胡纳米乳高剂量组	$37.30 \pm 0.24$	$39.03 \pm 0.24^{1)}$	$-0.86 \pm 0.05^{3)}$	$-1.61 \pm 0.22^{3)}$	$-1.72 \pm 0.26^{3)}$	$-1.89 \pm 0.41^{3)}$	$-2.02 \pm 0.35^{3)}$
柴胡纳米乳中剂量组	$37.28 \pm 0.23$	$39.19 \pm 0.25^{1)}$	$-0.16 \pm 0.22$	$-0.62 \pm 0.30^{2)}$	$-0.78 \pm 0.06^{2)}$	$-1.11 \pm 0.34^{3)}$	$-1.59 \pm 0.38^{3)}$
柴胡纳米乳低剂量组	$37.39 \pm 0.22$	$39.15 \pm 0.26^{1)}$	$0.14 \pm 0.27$	$-0.28 \pm 0.25$	$-0.44 \pm 0.27^{2)}$	$-0.70 \pm 0.32^{2)}$	$-0.79 \pm 0.30^{2)}$

注：与空白对照组比较，<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ，<sup>3)</sup> $P < 0.01$ 。

Note: Compared with blank control group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with model control group, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , <sup>3)</sup> $P < 0.01$ .

## REFERENCES

- [1] ROSE E. Pediatric fever[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2021, 39(3): 627-639.
- [2] ZHANG Q W. Toxicology and pharmacodynamics of infantile massage with antipyretic milk[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [3] CHEN L F, YIN M, DONG X, et al. Pediatric tuina for the treatment of fever in children: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(33): e21664.
- [4] CHANG Y H, QI W S. The research progress of *Tuina* in the treatment of infantile fever[J]. *Chin Med Mod Distance Educ China(中国中医药现代远程教育)*, 2017, 15(8): 151-152.
- [5] 尚志钧. 神农本草经[N]. 中国中医药报, 2010-01-16(6).
- [6] 中国药典. 一部[S]. 2020: 293.
- [7] LIU T S. Study on preparation and quality standard of formulae granules of *Bupleuri Radix*[D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [8] YANG F D, DONG X, YIN X B, et al. *Radix Bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. *Biomed Res Int*, 2017(2017): 7597596.
- [9] ZHANG Y F. Advances in pharmacological effects of saikosaponins from *Bupleurum chinense*[J]. *Clin J Chin Med(中医临床研究)*, 2020, 12(33): 120-121.
- [10] NASEEMA A, KOVOORU L, BEHERA A K, et al. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021(287): 102318.
- [11] PANDEY P, GULATI N, MAKHIJA M, et al. Nanoemulsion: A novel drug delivery approach for enhancement of bioavailability[J]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2020, 14(4): 276-293.
- [12] ZHOU L H, DING W Y, HUANG Q Y, et al. Application advantages of nanoemulsion in field of Traditional Chinese Medicine preparation: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2021, 27(18): 217-226.
- [13] DENG M, LI X F, CHEN H J, et al. Preparation of silymarin nanoemulsion with tea saponins as natural emulsifiers and investigation of its physicochemical property[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2021, 52(21): 6528-6536.
- [14] HANG J, FENG Y H, LIU J L. Experience of Cao Renfa in applying massage in the treatment of functional constipation in children[J]. *Chin J Inform Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志)*, 2022, 29(7): 134-136.
- [15] HANG J, FENG Y H, LIU J L. Research progress of Chinese medicine combined with massage in the treatment of functional constipation in children[J]. *China Med Herald(中国医药导报)*, 2022, 19(22): 62-65.
- [16] LIU Y J. Clinical study on treatment of children with constipation(milk food stagnation type) by Jianpi Xiaoji ointment rubbing manipulation[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2020.

收稿日期: 2022-09-04  
(本文责编: 沈倩)