

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.12.05

参金口服液大鼠亚慢性毒性试验研究

丁俊仁^{1,2}, 李思聪^{1,2}, 李旭廷^{1,2}, 王 斌^{1,2}, 杨 锐^{1,2}, 詹素琼^{1,2}, 梁 歌^{1,2*}

(1.四川省畜牧科学研究院,成都 610066;2.动物遗传育种四川省重点实验室,成都 610066)

[收稿日期] 2017-03-18 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 12-0024-06 [中图分类号] S853.74

[摘 要] 为评价参金口服液的安全性,采用 Sprague Dawley (SD) 大鼠开展了亚慢性毒性试验。120 只 SD 大鼠(雌雄各半)随机分为高、中、低剂量和空白对照组,药物组分别按 64、32、16 g/kg 体重灌胃给药,空白对照组给予同体积蒸馏水,连续给药 28 d,停药后观察 14 d。结果表明,高剂量组出现谷丙转氨酶升高,停药后可恢复正常,其余相关检测指标均未见异常。表明参金口服液在临床应用是安全的。

[关键词] 参金口服液;大鼠;亚慢性毒性

Subchronic Toxicity Test of Shenjin Oral Liquid in Rat

DING Jun-ren^{1,2}, LI Si-cong^{1,2}, LI Xu-ting^{1,2}, WANG Bin^{1,2}, YANG Rui^{1,2},ZHAN Su-qiong^{1,2}, LIANG Ge^{1,2*}

(1.Sichuan Animal Science Academy, Chengdu 610066, China;

2.Sichuan Key Laboratory of Animal Genetics and Breeding, Chengdu 610066, China)

Corresponding author: LIANG Ge, E-mail: geer1010@126.com

Abstract: To evaluate the safety of Shenjin oral liquid (SJ) in animal model, we performed the subchronic toxicity test using Sprague Dawley rats. A total of 120 rats were randomly divided into 4 groups (experimental groups: high, medium, low dose groups, and control group). For experimental groups the SJ was administrated once daily by oral gavage at doses of 16, 32 and 64 g/kg, while distilled water was given to rats in the control group. Administration was consecutive for 28 d. The main outcome measures including reversibility, persistence, or delayed occurrence of toxic effects were observed during the period of administration and within 14 d after withdrawal. Compared with the control group, ALT was significant increased ($P < 0.05$) in the high dose group, while other parameters were normal. The effect of toxicity would recover after drug withdrawal. Our results indicated that administration of SJ was safe in SD rats, suggesting potential safe use in clinic.

Key words: Shenjin oral liquid; SD rat; subchronic toxicity.

基金项目: 四川省基本科研项目(SASA2015A17);四川省财政运行专项(SASA2014CZYX010)

作者简介: 丁俊仁, 硕士, 从事中兽药方面研究。

通讯作者: 梁 歌。E-mail: geer1010@126.com

新生仔猪腹泻发病率高,病死率高,病因复杂,单纯的抗生素治疗收效甚微,开发新型中兽药制剂已成为研究热点^[1-3]。参金口服液由党参、金银花、干姜、半夏、藿香、甘草、茯苓、陈皮、白术等组成,经水醇提取法提取后,加工制成口服液,具有芳香化湿、和胃止呕之功效,用于脾胃不和与霍乱吐泻之证。为评价参金口服液的安全性,参照文献^[4]方法设计开展了大鼠的亚慢性毒性试验,为该制剂的安全性评价和兽医临床使用安全剂量的筛选提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物 昆明种小鼠,SPF 级,雌雄各半,体重 18~22 g;SD 大鼠,SPF 级,鼠龄 5~6 周,体重 90~100 g,雌雄各半。均由四川省医学科学院、四川省人民医院实验动物研究所提供。实验动物使用许可证号:SYXK^[川]2013-058。饲养温度 20℃~26℃,湿度 45%~65%,光照条件 12 h/12 h 明暗交替,通风次数≥15 次/h。

1.1.2 试验药品 参金口服液提取物(由党参 15 g、金银花 10 g、干姜 10 g、半夏 15 g、藿香 10 g、甘草 10 g、茯苓 10 g、陈皮 10 g 和白术 10 g 组成,加水煎煮,制成每 1 g 含原生药 3.2 g 的提取物),由四川省畜牧科学研究院自制。用纯化水配成浓度为 3.2 g 生药/mL 药液(达到最大可抽吸浓度)。

1.1.3 主要试验器材 全血细胞计数仪(BC-6800,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),全自动生化分析仪(BS-420,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),电解质分析仪(AFT-500,梅州康立高科技有限公司)。血凝仪(CA-550,日本希森美康公司)。ALC-1100.2 型电子天平(Max:1100 g, d=0.01 g),北京赛多利斯仪器系统有限公司产品。转轮式切片机(徕卡-2015,德国)、数码三目摄像显微镜(BA400Digital,麦克奥迪实业集团有限公司)等。

1.2 方法

1.2.1 小鼠经口急性毒性试验 采用最大给药剂量法测试小鼠急性毒性。SPF 级昆明种小鼠 20 只,

随机分为对照组和提取物组,每组 10 只,对照组给蒸馏水,给药组灌服参金口服液,一日之内灌胃 3 次(间隔 3 h),每次 0.2 mL/10 g。给药后常规观测 14 d,观察指标包括小鼠的饮食及饮水情况、精神状况、死亡、被毛色泽、粪便性状和运动状态等。计算最大耐受倍数。

1.2.2 大鼠亚慢性毒性试验

1.2.2.1 分组与处理 120 只大鼠分为 4 组(高、中、低剂量组和空白对照组),每组雌雄各半,高、中、低剂量组分别按照 64、32 和 16 g/kg 剂量灌胃给药,每日一次,空白对照组灌服等体积蒸馏水。给药 28 d 后,每组股动脉采血 20 只,采血完毕后处死,进行病理观察;余下动物,停药观察 14 d。

1.2.2.2 指标观察及样品检测

1.2.2.2.1 一般观察 每日观察记录给药前、后大鼠外观体征、行为活动等,给药后重点观察动物出现的毒性反应症状及其症状的出现和消失时间。每周称量体重两次,统计饲料消耗。

1.2.2.2.2 血常规和生化学指标 给药第 28 d 和停药后第 14 d 各组分别抽取 20 只和 10 只(雌雄各半),采血后处死。测定 WBC(白细胞)、RBC(红细胞)、HGB(血红蛋白)、HCT(红细胞压积)、PLT(血小板计数)、PT(凝血酶原时间)。AST(天冬氨酸氨基转移酶)、ALT(丙氨酸氨基转移酶)、ALP(碱性磷酸酶)、TP(总蛋白)、Alb(清蛋白)、TBIL(总胆红素)、BUN(尿素氮)、Glu(葡萄糖)、TC(总胆固醇)、Crea(肌酐)、Na⁺、K⁺、Cl⁻和 CK(肌酸激酶)。

1.2.2.2.3 组织病理学检查 各组采集的主要脏器称重后用 10% 甲醛固定,HE 染色,做病理组织检查。

1.2.2.3 统计学处理 分析处理所有统计计算用 SPSS13.0 软件,采用“平均数±标准差”表示,以 $P<0.05$ 表示差异显著,以 $P<0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

2.1 小鼠经口急性毒性试验结果 给药后,小鼠活动减少,粪便颜色深,个别有稀便,但第 2 d 均恢复正常,持续观察 14 d,所有小鼠生理活动正常,无中毒和死亡发生,病理剖检无眼观病理变化,小鼠最大给药剂量达到 192 g(原生药)/kg 体重。

2.2 反复给药参金口服液对大鼠一般观察和体重的影响
给药期间,各组大鼠精神、行为、分泌物等与对照组相比无明显变化,高、中剂量组偶有稀便,个别大鼠肛周毛色深染,试验期间未有死亡。停药观察无迟发性不良反应。各组体重均有增加,试验组体重增长略低于对照组,但差异不显著 ($P>0.05$)。

2.3 反复给药参金口服液对大鼠血液常规指标的影响
给药结束,各组血液学指标均无显著差异 ($P>0.05$),见表 2。

表 1 参金口服液对大鼠体重的影响(g)

Tab 1 Effects of the Shenjin liquid on body weights of rats (g)					
时间 Time	性别 Gender	高剂量 High dose	中剂量 Medium dose	低剂量 Low dose	空白对照 Control
给药前 0 d	雄 M	100.2±3.7	100.6±3.2	101.6±2.6	101.2±3.5
	雌 F	91.0±2.5	90.5±2.2	90.6±1.3	91.5±2.7
给药 7 d Treatment 7 d	雄 M	132.5±8.1	133.7±8.2	131.8±7.6	134.2±9.6
	雌 F	108.5±6.3	107.7±5.4	106.6±5.9	110.4±4.7
给药 14 d Treatment 14 d	雄 M	167.3±10.4	170.1±16.5	168.4±15.3	171.6±14.2
	雌 F	127.3±9.3	128.5±8.6	135.3±8.8	138.6±7.6
给药 21 d Treatment 21 d	雄 M	202.1±14.3	208.5±17.5	211.3±15.4	213.8±16.3
	雌 F	149.5±12.5	150.5±11.2	153.4±11.6	164.3±10.6
给药 28 d Treatment 28 d	雄 M	234.8±17.6	245.1±17.7	242.8±16.8	252.7±15.4
	雌 F	188.2±13.3	196.2±12.4	202.6±14.8	205.7±12.2
停药第 14 d Recovery 14 d	雄 M	346.6±18.5	354.8±18.9	351.7±17.4	362.8±17.3
	雌 F	248.1±15.1	242.8±14.5	249.7±15.8	241.4±14.2

表 2 参金口服液对大鼠血常规的影响

Tab 2 Effects of the Shenjin liquid on the haematological of rats					
指标(单位) Indexes	时间 Time	高剂量 High dose	中剂量 Medium dose	低剂量 Low dose	空白对照 Control
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	12.05±0.63	10.83±1.41	11.87±1.67	10.57±2.17
	停药 14 d Recovery 14 d	12.11±0.54	11.31±0.72	13.19±0.74	12.46±1.38
RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	7.32±0.43	7.01±0.38	7.39±0.47	7.63±0.41
	停药 14 d Recovery 14 d	6.83±0.23	7.56±0.62	7.07±0.69	7.12±0.59
HGB/($g \cdot L^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	135.86±4.84	132.31±2.96	138.78±5.60	133.89±8.67
	停药 14 d Recovery 14 d	139.51±5.16	141.34±7.62	149.78±6.43	148.03±5.31
HCT/%	给药 28 d Treatment 28 d	45.14±6.28	48.84±8.30	48.78±7.42	45.98±5.12
	停药 14 d Recovery 14 d	47.94±5.02	47.56±6.35	46.41±4.68	48.02±5.43
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	824.33±129.06	929.87±87.57	716.76±78.05	625.21±138.64
	停药 14 d Recovery 14 d	712.6±121.36	641.62±77.68	571.61±103.34	781.07±129.87
PT/min	给药 28 d Treatment 28 d	3.92±2.51	3.76±2.15	3.89±3.13	4.02±3.35
	停药 14 d Recovery 14 d	4.06±2.99	3.92±2.65	4.16±3.32	4.92±3.14

2.4 反复给药参金口服液对大鼠血液生化指标的影响(表 3) 给药期间,与空白对照组相比,高剂量组丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著升高($P<0.05$),高、中、低剂量组血糖(Glu)有减少的趋势,但差异不显著($P>0.05$)。停药观察 2 周,各组各项指标均无显著差异($P>0.05$)。

表 3 参金口服液对大鼠血液生化指标影响
Tab 3 Effects of Shenjin liquid on blood biochemical index of rats

指标(单位) Indexes	时间 Time	高剂量 High dose	中剂量 Medium dose	低剂量 Low dose	空白对照 Control
Glu/($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	2.63±0.76	2.89±0.18	2.71±0.29	3.35±0.28
	停药 14 d Recovery 14 d	5.03±0.88	5.84±0.23	6.31±0.40	6.08±0.34
ALP/($\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	203.87±56.58	206.59±91.81	208.98±129.95	190.82±87.21
	停药 14 d Recovery 14 d	105.24±17.79	112.32±14.41	108.31±10.98	115.21±13.54
T-Bil/($\mu \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	2.54±0.78	1.98±0.74	1.87±0.65	2.88±0.43
	停药 14 d Recovery 14 d	2.78±0.53	2.41±0.81	2.53±0.51	2.63±0.62
TP/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	38.74±5.81	37.89±3.01	40.72±2.98	39.67±8.41
	停药 14 d Recovery 14 d	43.55±9.26	42.98±8.55	48.51±6.23	45.87±8.21
AST/($\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	211.42±24.08	227.21±19.87	193.98±23.61	207.35±18.73
	停药 14 d Recovery 14 d	206.53±32.85	196.67±27.76	202.12±22.14	198.76±27.32
ALT/($\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	61.57±4.23 *	50.25±2.56	51.24±6.04	47.32±5.21
	停药 14 d Recovery 14 d	36.52±6.37	35.19±4.71	37.55±7.26	34.95±7.33
Crea/($\mu \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	28.91±2.08	27.64±1.91	29.89±1.94	28.65±5.65
	停药 14 d Recovery 14 d	28.07±2.42	28.85±3.12	28.67±3.23	27.98±6.31
TG/($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	1.32±0.78	1.49±0.86	1.31±0.64	1.51±0.08
	停药 14 d Recovery 14 d	1.66±0.57	1.52±0.59	1.64±0.65	1.43±0.42
BUN/($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	5.89±0.41	6.87±0.61	6.82±0.48	6.98±0.74
	停药 14 d Recovery 14 d	7.67±0.45	7.23±0.43	7.76±0.41	7.78±0.89
TC/($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	1.67±0.32	1.72±0.16	1.83±0.21	1.38±0.28
	停药 14 d Recovery 14 d	1.43±0.42	1.76±0.13	1.65±0.28	1.45±0.36
CK/($\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	2927.6±598.3	2909.6±379.3	2591.0±618.8	3129.6±691.3
	停药 14 d Recovery 14 d	2728.4±539.5	2067.6±556.3	2543.5±665.2	2654.5±457.4
K^{+} /($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	6.49±0.31	6.01±0.27	6.01±0.34	6.07±0.53
	停药 14 d Recovery 14 d	6.34±0.26	6.34±0.26	6.21±0.38	6.32±0.38
Na^{+} /($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	138.86±2.08	141.31±1.09	139.54±1.21	136.87±5.24
	停药 14 d Recovery 14 d	138.50±3.24	139.14±1.68	139.04±1.54	138.64±3.56
Cl^{-} /($\text{m} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	给药 28 d Treatment 28 d	100.87±1.67	101.68±3.07	103.49±2.02	100.68±3.84
	停药 14 d Recovery 14 d	102.33±1.59	103.38±1.76	102.94±1.56	102.35±2.23

与对照组比较; * $P<0.05$

2.5 反复给药参金口服液对大鼠各脏器指数的影响及组织学检查结果 试验期间各组大鼠的脏器指数差异不显著($P>0.05$),结果见表 4。给药结束,中、低剂量组和对照组各主要器官外形、色泽均正常,胸腔、腹腔、心包及脏器之间无积液或黏连,无充血、出血、肿胀和坏死等肉眼可见病变。停药后各组主要脏器切片观察无明显变化。

表 4 参金口服液对大鼠主要脏器指数的影响

Tab 4 Effects of Shenjin liquid on the main organ indexes of rats

指标(单位) Indexes	时间 Time	高剂量 High dose	中剂量 Medium dose	低剂量 Low dose	空白对照 Control
心 Heart	给药 28 d Treatment 28 d	0.358±0.056	0.369±0.049	0.392±0.041	0.402±0.043
	停药 14 d Recovery 14 d	0.378±0.061	0.465±0.072	0.399±0.054	0.427±0.063
肝 Liver	给药 28 d Treatment 28 d	3.921±0.101	3.789±0.197	3.762±0.147	3.945±0.207
	停药 14 d Recovery 14 d	3.527±0.182	3.878±0.243	3.689±0.174	3.475±0.203
脾 Spleen	给药 28 d Treatment 28 d	0.202±0.089	0.202±0.075	0.185±0.021	0.198±0.039
	停药 14 d Recovery 14 d	0.190±0.101	0.200±0.093	0.216±0.032	0.241±0.078
肺 Lung	给药 28 d Treatment 28 d	0.678±0.051	0.601±0.084	0.574±0.062	0.602±0.102
	停药 14 d Recovery 14 d	0.778±0.041	0.753±0.035	0.688±0.052	0.693±0.084
肾 Kidney	给药 28 d Treatment 28 d	0.740±0.024	0.642±0.058	0.669±0.074	0.663±0.087
	停药 14 d Recovery 14 d	0.694±0.082	0.675±0.066	0.740±0.072	0.708±0.086
脑 Brain	给药 28 d Treatment 28 d	0.693±0.058	0.674±0.057	0.716±0.092	0.654±0.048
	停药 14 d Recovery 14 d	0.713±0.088	0.723±0.103	0.708±0.114	0.711±0.087

3 讨 论

参金口服液组方源自“半夏藿香汤”,“半夏藿香汤”收载于明末著名温病学家吴又可编撰的《瘟疫论》中,具有芳香化湿、和胃止呕之功效,主治疗邪留于胸膈,胃气虚寒,温疫下后,脉静身凉,不渴不燥,用于脾胃不和与霍乱吐泻之证。新生仔猪腹泻病因复杂,病毒性腹泻和大肠杆菌腹泻是主要致病因素,低温和管理不善加重腹泻的发生,临床治法常采用清热解毒、化湿止痢、涩肠止泻等,代表性组方有止痢散、乌梅散等。新生仔猪机体各功能不成熟,尚需外界干燥保温才能存活,若过度采取清热解毒的治法易耗伤正气,尤其是损伤脾胃阳气,劫夺津液,容易导致阴伤。因此在组方思路选择具有芳香化湿、和胃止呕之功效“半夏藿香汤”为基础方,调减金银花用量并增加党参补中益气、和胃生津,调补因泄泻所致的正气亏虚。临床实践证明,该方对新生仔猪腹泻防治效果较好,为进一步明确其临床用药安全性,开展了大鼠亚慢性毒性试验研究。

急性毒性试验结果显示参金口服液对小鼠口服最大耐受剂量为单次给药剂量为 64 g/kg 体重,24 h 内累计给药(3 次)剂量为 192 g/kg 体重,显示

本品实际无毒^[5-6]。因未能测出 LD₅₀,故大鼠亚慢性毒性试验高剂量设置仍选择最大给药剂量,即大鼠按 64 g/kg 体重单次灌服,相当于临床拟用剂量(猪 1.6 g/kg 体重)的 40 倍。

给药期间,高、中剂量组偶有个别大鼠出现稀粪,被毛脏乱和灌胃后蜷缩现象。高、中剂量组大鼠的体重增长减缓,饲料消耗量呈不同程度的减少,以高剂量最为明显,表明长期灌服高浓度参金口服液会影响大鼠采食,进而减缓体重增长。这种影响应与受试药物浓度和给药体积相关(药液浓稠、给药体积大,胃肠排空时间长,影响胃肠正常消化和进食。而相当于临床拟用剂量 10 倍的低剂量组体重增长正常,说明参金口服液在临床剂量条件下使用不会对采食和生长产生负面影响。

谷丙转氨酶(ALT)是一种催化氨基转移反应的细胞内功能酶,主要分布在肝脏,是衡量肝功能、反映肝脏受损最为重要、敏感的指标之一^[7]。给药期间,高剂量组 ALT 升高,表明长期灌服高剂量参金口服液对肝脏功能有一定损害。参金口服液由党参、金银花、半夏、干姜等多种中药组成,其中半夏为天南星科植物半夏的干燥根茎,为中医临床上常用的中药之一,具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散

结之功^[8]。汉代张仲景在《金匱玉函经》中已说明半夏“令水清滑尽,洗不熟有毒也”,历代医家均认同半夏有毒性^[9]。张丽美等^[10]对于生半夏肝毒性“时-毒”关系的研究显示,小鼠单次灌胃半夏水提物 62.5 g/kg 后,其血清 ALT、AST 值高峰出现在给药后 4 h,持续约 48 h,说明半夏的肝损害的程度与时间相关,肝组织切片形态学检查亦支持此结果,故可初步确定半夏有肝毒性。本试验所用参金口服液半夏含量远低于张丽美等^[10],且采用炮制后半夏,组方中加入干姜温胃止呕,同时以制半夏之悍^[12],故而整体毒性相对减弱,停药后各组肝脏指标均恢复正常,说明肝损伤过程可逆。

4 结 论

在本试验条件下,参金口服液以 64、32、16 g/kg 体重(相当于拟定临床日用剂量的 40、20、10 倍)对大鼠连续 28 d 灌胃给药,高剂量组动物出现谷丙转氨酶升高,停药后可恢复正常,其余相关检测指标均未见由药物作用引起的异常。结果显示参金口服液以临床剂量在临床应用安全性好。

参考文献:

[1] 黄美州,刘永明,王 慧,等.仔猪腹泻病原学研究进展[J].动物医学进展, 2015,(3):88-91.

Huang M Zh, Liu Y M, Wang H, *et al.* Progress on etiology of piglet diarrhea[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2015, (3): 88-91.

[2] 卞 愧,高艳艳,周德刚,等.五加芪粉长期毒性试验研究[J].中国兽药杂志, 2016,50(7):41-45.

Bian K, Gao Y Y, Zhou D G, *et al.* Experimental Study on Long-Term Toxicity of Wujiqi Powder[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, 50(7):41-45.

[3] 杨洪早,王东升,董书伟,等.仔猪腹泻的病因及中药防治研究进展[J]. 动物医学进展, 2016,37(10):89-93.

Yang H Z, Wang D Sh, Dong Sh W, *et al.* Progress on causes of diarrhea in piglets and the comprehensive prevention and treatment the use of TCM [J]. Progress in Veterinary Medicine,

2016, 37(10): 89-93.

[4] 段文龙,梁先明.兽药研究技术指导原则汇编[M].北京:化学工业出版社, 2012.

Duan W L, Liang X M. Compendium of technical guidelines for veterinary drug research[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2012.

[5] 陈 奇.中药药理学研究方法学[M].北京:人民卫生出版社, 1993.

CHEN Q. Pharmacology research methodology of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.

[6] 国家食品药品监督管理局药品审评中心.中药、天然药物长期毒性试验技术指导原则[M].2005.

Center for drug evaluation, CFDA. Technical guideline for long term toxicity test of traditional Chinese medicine and natural medicine[M]. 2005.

[7] 许敏锐,周义红,强德仁,等.血清谷丙转氨酶与代谢综合征相关性[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(5):600-603.

Xu M R, Zhou Y H, Qiang D R, *et al.* Correlation between serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome[J]. Chinese Journal of Public Health, 2014, 30(5): 600-603.

[8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].

Chinese Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S].

[9] 修彦凤,王智华,洪筱坤.半夏毒性的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(5):304-305.

Xiu Y F, Wang Zh H, Hong X K. Research progress on toxicity of Rhizoma Pinelliae[J]. LiShiZhen Medicine and Materia Medica Research, 2004, 15(5): 304-305.

[10] 张丽美,鲍志烨,黄幼异,等.半夏水提组分对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(1):11-15.

Zhang L M, Bao Zh Y, Huang Y Y, *et al.* Experimental study on the "Dosage-Time-Toxicity" relationship of acute hepatotoxicity induced by water extraction from Rhizoma Pinelliae in mice [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2011, 08(1): 11-15.

(编辑:陈 希)