

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.01.05

桉油溶液剂的急性毒性和安全药理学研究

阳刚¹, 殷中琼^{2*}, 魏琴^{3*}, 周黎军¹, 杨仕群¹

(1. 宜宾职业技术学院生物与化工工程系, 四川宜宾 644003; 2. 四川农业大学动物医学院天然药物研究中心, 成都 611130;

3. 宜宾学院生命科学与食品工程学院, 四川宜宾 644000)

[收稿日期] 2017-07-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 01-0027-08 [中图分类号] S859.82

[摘要] 灌胃给药(ig)研究桉油溶液剂对大鼠的急性毒性。安全药理学试验以高剂量(30%)、中剂量(18%)、低剂量(6%)分别给予大鼠 0.3 mL/只涂抹桉油溶液剂, 观察其对大鼠神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。桉油溶液剂对大鼠的经口半数致死量(LD₅₀)为 3811.5 mg/kg。桉油溶液剂对大鼠的中枢神经系统、呼吸系统和心率等均无明显影响。桉油溶液剂是一种较安全的局部外用药, 适合在临床上推广应用。桉油溶液剂经生产实践和兽医临床试验证明具有良好的治疗动物疥螨病效果。

[关键词] 桉油溶液剂; 急性毒性; 安全药理学

Pharmacology Studies on Acute Toxicity and Safety of Eucalyptus Oil Solution

YANG Gang¹, YIN Zhong-qiong^{2*}, WEI Qin^{3*}, ZHOU Li-jun¹, YANG Shi-qun¹

(1. Department of Biological and Chemical Engineering, Yibin Vocational & Technical College, Sichuan, Yibin 644003, China;

2. Natural Medicine Research Center, College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China;

3. College of Life Science and Food Engineering, Yibin University, Sichuan, Yibin 644000, China)

Corresponding author: YIN Zhong-qiong, E-mail: yinzhongq@163.com; WEI Qin, E-mail: weiqin2001-67@163.com

Abstract: In order to study the clinical effect and the acute toxicity of eucalyptus oil solution, the acute toxicity and the safety pharmacology was tested. We observed the acute toxicity of imperatorin by perfusing intragastric administration(ig) to rats. In safety pharmacology experiments, high dose group (30%), middle dose group (18%) and low dose group (6%) of eucalyptus oil solution were respectively applied on the skin of rats 0.3 mL/each and then we observed the influences on the nervous system, cardiovascular and respiratory systems of targeted rats. The LD₅₀ of eucalyptus oil solution to rats is 3811.5 mg/kg by ig. There is no significant effect on the nervous system, cardiovascular and respiratory systems of targeted rats according to the experiment. Eucalyptus oil solution is a comparatively safe foreign agents and suitable for further clinical promotion. It has been proved that eucalyptus oil solution produced in our laboratory presenting good results in treating sarcoptidosis.

基金项目: 香料植物资源开发与利用四川省高校重点实验室开放基金资助项目(2016XLZ004); 四川高校科研创新团队建设项目(14TD0031)

作者简介: 阳刚, 讲师, 硕士, 从事兽医研究。

通讯作者: 殷中琼, E-mail: yinzhongq@163.com; 魏琴, E-mail: weiqin2001-67@163.com

Key words: eucalyptus oil solution; acute toxicity; safety pharmacology

桉油是从桃金娘科植物蓝桉、樟科植物樟或上述两种同属其他植物经水蒸气蒸馏的方法萃取得到的一种挥发油^[1]。研究表明,桉油具有抗菌、镇痛抗炎以及良好的透皮渗透作用^[2-3]。除此以外,桉油对蠕形螨、蛛形螨、滴虫和竹斑蛾幼虫有较强的杀灭和防治作用^[4-5],常作为皮肤渗透增强剂、鼻血管收缩剂、镇咳剂、空气消毒剂、杀菌除臭剂、驱蚊蝇剂等。随着人们对药物残留、食品安全性、环境污染等问题的日益重视,研制高效、低毒、安全的天然抗菌、抗寄生虫药物用来替代化学类药物具有十分重要的意义。前人研究发现桉油的主要成分 1,8-桉油素具有改善豚鼠哮喘,增强补骨脂素体外抗肿瘤活性的作用^[6-7],但目前尚未见桉油溶液剂的急性毒性和安全药理学研究报道。本研究通过桉油溶液剂对大鼠的急性毒性、神经系统、血管系统及呼吸系统的影响来初步评价该药的安全性和毒性,以期为进一步进行临床试验和临床应用提供药理毒理依据。

1 材料与方法

1.1 药物试剂及仪器 桉油(江西福达香料化工有限公司),溶剂(药典级,CAS号:9005-65-6)。桉油溶液剂,由桉油加溶剂制备而成。电子天平(宁波群安仪器有限公司)、多道生理信号采集处理系统(成都仪器厂)、多功能大鼠自主活动记录仪(安徽正华生物仪器设备有限公司)、BL-420F生物机能实验系统(成都泰盟软件有限公司)。

1.2 动物 健康大鼠(生产许可证号:SCXK(川)2008-24),体重(200±20)g,雌雄各半,由四川农业大学实验动物中心提供。

1.3 桉油溶液剂急性毒性实验 将健康大鼠随机分为 3 组,每组 4 只,雌雄各半。以 5742 mg/kg 为最高剂量组,再以 3 倍递减设置若干组,依次进行试验,找出 4/4 致死量和 0/4 致死量,以确定 LD_n(最低致死剂量)和 LD_m(最高致死剂量)。

参考兽药研究技术指导原则汇编和急性毒性试验^[8-10],将大鼠随机分成 5 组,每组 10 只,雌雄

各半,设 5 个剂量组:2772、3267、3960、4752、5742 mg/kg。对各剂量组进行一次经口灌胃给药,给药后观察并记录大鼠的摄食、饮水、呼吸、活动和死亡情况,连续观察 7 d,若 4 d 后仍有动物死亡,则观察 14 d。用改良寇氏法计算桉油溶液剂的 LD₅₀和 95%可信区间。对试验期间死亡的和观察期满处死的大鼠进行剖检,若发现异常组织或脏器,作病理组织学镜检。

1.4 桉油溶液剂安全性药理实验

1.4.1 动物分组及给药方法 大鼠按体重随机分成 5 组,包括低剂量组、中剂量组、高剂量组、赋形剂组和空白对照组,每组 10 只,雌雄各半。高剂量(30%)、中剂量(18%)、低剂量(6%)组和赋形剂组分别按 0.3 mL/只涂抹桉油溶液剂和赋形剂,对照组涂抹等剂量生理盐水^[4]。连续给药 5 d,其中低剂量为治疗剂量。

1.4.2 桉油溶液剂对大鼠中枢神经系统的影响

最后一天给药后 4 h 内,分别密切观察记录各组大鼠的一般行为表现、姿势、瞳孔变化及步态等,记录是否有流涎、肌颤等情况^[8-9]。给药后 7 d 内每日观察大鼠情况。如出现明显的中枢兴奋、抑制或其他中枢系统反应时,进行相应的体内或体外试验的进一步研究。

通过以下实验评价药物对中枢神经系统的影响。自主活动:最后一次给药 0.5 h 后,采用多功能大鼠自主活动记录仪,观察和记录大鼠的自主活动情况。爬杆试验:最后一次给药后 0.5 h 后,进行大鼠的爬杆试验,将光滑金属棒垂直竖立,基部固定,将大鼠置于金属棒顶端,头朝下让其自然向下爬行,每只大鼠按以下标准进行评级。0 级:一步一步向下爬;1 级:向下滑行;2 级:不能抓住棒;3 级:翻正反射消失。

1.4.3 桉油溶液剂对大鼠心血管系统的影响 分别于给药前、给药结束次日和给药结束一周末,测定并记录各组大鼠的心率情况^[8-9]。治疗剂量出现明显的心率、节律异常时,应进行相应的体内或体

外试验的进一步研究。心率的测定方法:大鼠用戊巴比妥钠按 50 mg/kg 的剂量腹腔注射麻醉,待其麻醉后,使用 BL-420F 记录心电图,心率。

1.4.4 桉油溶液剂对大鼠呼吸系统的影响 分别于给药前、给药结束次日和给药结束一周末,测定并记录各组大鼠呼吸频率,并观察比较其呼吸节律和呼吸深度等^[8-9]。治疗剂量出现明显的呼吸兴奋或抑制时,应进行相应的体内或体外试验的进一步研究。呼吸频率的测定方法是,大鼠用戊巴比妥钠按 50 mg/kg 的剂量腹腔注射麻醉,待其麻醉后,使用 BL-420F 记录大鼠呼吸频率。

1.5 数据处理 采用 SPSS 17.0 统计软件处理分析数据,试验数据记录以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著, $P > 0.05$ 为差异不显著。

2 结果与分析

2.1 桉油溶液剂急性毒性实验 各剂量给药组大白鼠的临床表现、大体剖检结果及心、肝、肺、肾、胃和肠的器官组织观察结果表明:低剂量组无明显变化,高剂量时造成胃鼓气或者胃内容物不消化,有桉油水乳剂残留现象,其他脏器无肉眼可见病变。死亡情况见表 1。

表 1 桉油溶液剂对大鼠经口急性毒性试验结果

Tab 1 Effects of eucalyptus oil solution in acute oral toxicity test in rats

Group	Dose(mg/kg/d)	Logarithmic dose/x	Dead animals/r	Mortality rate/p	Survival rate/q	pq
1	2772	3.4428	1	10%	90%	0.09
2	3267	3.5141	3	30%	80%	0.24
3	3960	3.5977	6	60%	60%	0.36
4	4752	3.6769	8	80%	30%	0.24
5	5742	3.7591	9	90%	10%	0.09

大鼠(每组 10 只)灌胃 2772、3267、3960、4752、5742 mg/kg 的桉油溶液剂后观察 7 d

Rats were given 2772 mg/kg, 3267 mg/kg, 3960 mg/kg, 4752 mg/kg, 5742 mg/kg doses of eucalyptus oil solution by intragastric administration with a 7-day medical observation. $n = 10$

由表 1 可知 $i = \lg d_n - \lg d_{n-1} = \lg d_5 - \lg d_4 = 3.7591 - 3.6769 = 0.0822$,将表中数据代入改良寇氏法公式进行计算, $LD_{50} = \lg^{-1} [X_m - i (\sum p - 0.5)] = \lg^{-1} [3.7591 - 0.0822 (2.7 - 0.5)] = \lg^{-1} (3.57826) = 3811.5 \text{ mg/kg}$,标准误差 $S_{x50} = i \times [(\sum p - \sum P_2) / n - 1]^{1/2} = 0.0822 \times [(2.7 - 1.91) / 9]^{1/2} = 0.024$, LD_{50} 的 95% 可信限 $= \lg^{-1} (X_{50} \pm 1.96 S_{x50}) = \lg^{-1} (\lg 3811.5 \pm 1.96 \times 0.024)$, $X_{50} = \lg LD_{50}$, $\lg^{-1} (2.548) = 3326.4 \text{ mg/kg}$, $\lg^{-1} (4.259) = 4306.5 \text{ mg/kg}$,可以得出 LD_{50} 为 $3811.5 \text{ mg/kg} \pm 0.047 \text{ mg/kg}$,95% 置信区间 $3326.4 \sim 4306.5 \text{ mg/kg}$ 。

2.2 桉油溶液剂安全性药理实验

2.2.1 桉油溶液剂大鼠中枢神经系统的影响 在为期 2 周的试验过程中,3 个受试药物组和赋形剂组大鼠的行为表现、姿势、步态以及瞳孔变化在整

个试验过程中均未见异常,也未见流涎、肌颤等异常。用药组和爬杆实验中均一步一步向下爬,评价为 0 级。赋形剂组大鼠的活动灵活自如,与对照组无明显差异,被毛的光亮度肉眼观察与对照组也无差异。表明桉油溶液剂对大鼠的中枢系统无明显不良影响。

2.2.2 桉油溶液剂大鼠心率的影响 通过测定给药前后各组大鼠的心率发现,高、中、低、赋形剂和空白对照 5 个组在给药前、给药结束次日以及给药后 1 周末大鼠的心率与同期对照组间均无明显差异($P > 0.05$),且同组内不同时间点之间也无显著差异($P > 0.05$)。初步表明桉油溶液剂对大鼠的心血管系统无明显不良影响,结果见表 2。给药前后各剂量组大鼠的心电图见图 1~图 10,由图可知,桉油溶液剂各剂量对大鼠的心率无影响。

表 2 大鼠不同时间的心率

Tab 2 The heart rates in rats in different time

Group	Low dose group (0.3 mL/rat)	Middle dose group (0.3 mL/rat)	High dose group (0.3 mL/rat)	Vehicle group (0.3 mL/rat)	Normal control group (0.3 mL/rat)
Before treatment	433.00±9.47	435.33±5.99	434.00±7.95	433.83±8.13	433.50±8.17
1 day after treatment	450.17±13.93	446.83±18.00	443.00±23.97	443.00±1.55	443.17±30.10
1 week after treatment	448.17±40.39	448.17±30.10	437.00±25.98	451.83±12.14	425.50±38.91

与空白对照组相比, * $P < 0.05$ 差异显著, ** $P < 0.01$ 差异极显著, $n = 10$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with normal control group

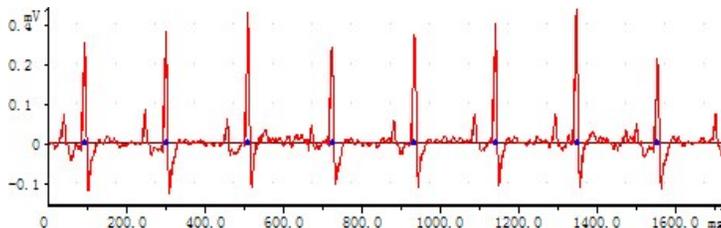


图 1 给药前空白组大鼠心电图

Fig 1 Electrocardiograms in normal control group before treatment

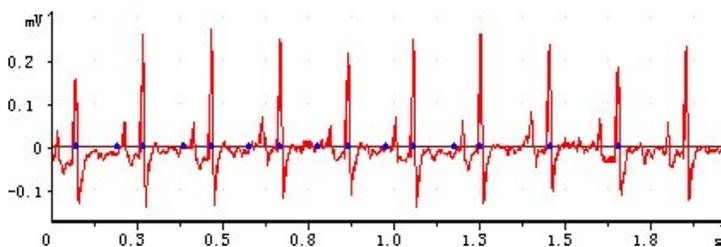


图 2 给药后空白组大鼠心电图

Fig 2 Electrocardiograms in normal control group at the day after treatment

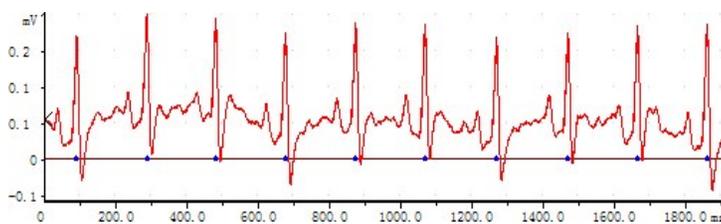


图 3 给药前赋形剂组大鼠心电图

Fig 3 Electrocardiograms in vehicle control group before treatment

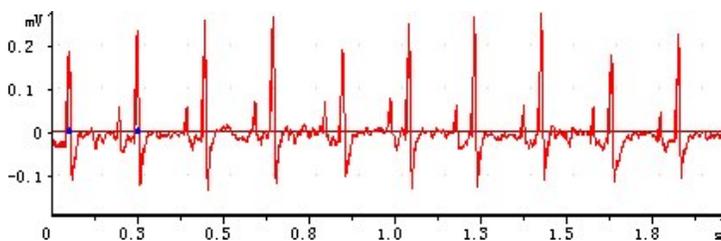


图 4 给药后赋形剂组大鼠心电图

Fig 4 Electrocardiograms in vehicle control group at the day after treatment

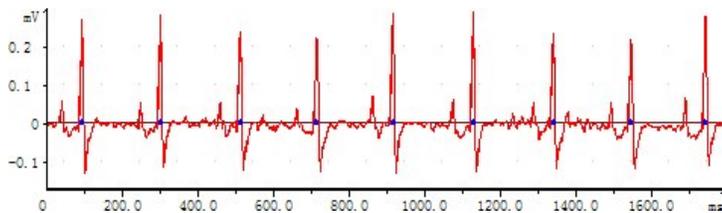


图 5 给药前低剂量桉油溶液剂组 (6%) 大鼠心电图

Fig 5 Electrocardiograms with low dose group of eucalyptus oil solution (6%) before treatment

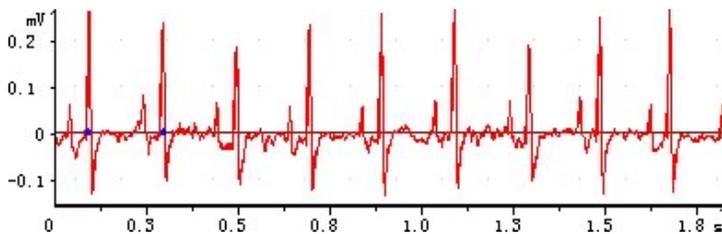


图 6 给药后低剂量桉油溶液剂组 (6%) 大鼠心电图

Fig 6 Electrocardiograms with low dose group of eucalyptus oil solution (6%) at the day after treatment

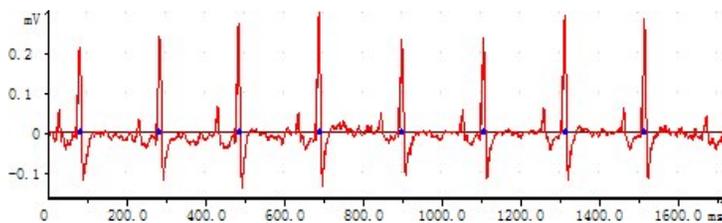


图 7 给药前中剂量桉油溶液剂组 (18%) 大鼠心电图

Fig 7 Electrocardiograms with middle dose group of eucalyptus oil solution (18%) before treatment

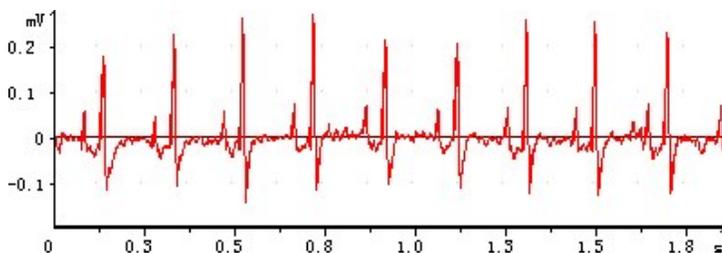


图 8 给药后中剂量桉油溶液剂组 (18%) 大鼠心电图

Fig 8 Electrocardiograms with middle dose group of eucalyptus oil solution (18%) at the day after treatment

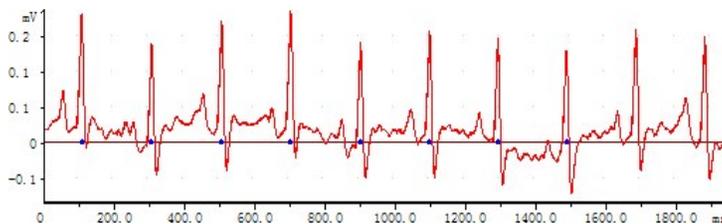


图 9 给药前高剂量桉油溶液剂组 (30%) 大鼠心电图

Fig 9 Electrocardiograms with high dose group of eucalyptus oil solution (30%) before treatment

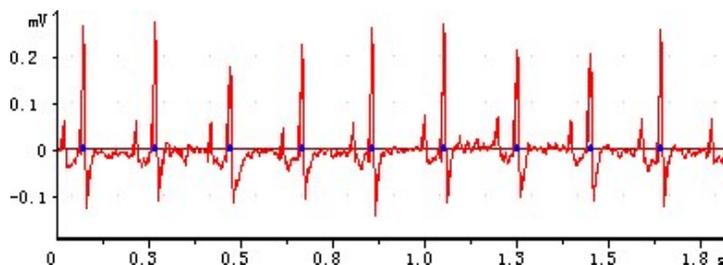


图 10 给药后高剂量桉油溶液剂组(30%)大鼠心电图

Fig 10 Electrocardiograms with high dose group of eucalyptus oil solution (30%) at the day after treatment

2.2.3 桉油溶液剂大鼠呼吸系统的影响 通过测定给药前后各组大鼠的呼吸频率发现,高、中、低、赋形剂和空白对照 5 个给组在给药前、给药结束次日以及给药后 1 周末,大鼠的呼吸频率与同期对照

组间均无明显差异($P>0.05$),且同组内不同时间点间也无显著差异($P>0.05$)。表明桉油溶液剂对大鼠的呼吸系统无明显不良影响,结果见表 3。

表 3 大鼠不同时间的呼吸频率

Tab 3 The breathing rates in rats in different time

Group	Low dose group (0.3 mL/rat)	Middle dose group (0.3 mL/rat)	High dose group (0.3 mL/rat)	Vehicle group (0.3 mL/rat)	Normal control group (0.3 mL/rat)
Before treatment	85.83±4.45	91.00±10.20	91.17±12.27	93.00±3.58	91.50±5.89
1 day after treatment	86.67±5.57	88.17±7.91	91.67±4.13	93.50±3.39	92.83±7.17
1 week after treatment	86.33±6.59	83.67±1.97	84.17±3.66	89.33±4.93	86.67±5.24

与空白对照组相比, * $P<0.05$ 差异显著, * * $P<0.01$ 差异极显著, $n=10$

* $P<0.05$, * * $P<0.01$, compared with normal control group.

3 讨论与小结

桉油的有效成分主要以 1,8-桉油素为主,用于治疗感冒、细菌性痢疾、肠炎及寄生虫病,但目前,桉油在用于动物疾病的防治方面的研究较少^[11]。为了制备稳定、低毒、方便的桉油制剂,筛选适宜溶剂,成功制备桉油溶液剂,对桉油溶液剂的急性毒性和安全药理学进行了试验。急性毒性试验是药物毒理学安全性评价的第一步,具有了解受试物急性毒性强弱的作用^[12]。 LD_{50} 是检测物质急性毒性的经典指标,稳定性好,敏感度高^[13]。在大鼠口服急性毒性试验中,按照改良寇氏法计算出 LD_{50} 为 3811.5 mg/kg;余永莉等^[14] 研究表明,桉叶油小鼠口服给药 LD_{50} 为 1824.01 mg/kg,对比二者 LD_{50} ,可发现桉油溶液剂的半数致死量约为桉叶油的两倍,考虑桉油溶液剂和桉叶油有效药物浓度不同,说明桉油溶液剂与桉叶油比较毒性未明显

增强。根据急性毒性分级标准判断^[15],桉油溶液剂口服给药属低毒性药物。

安全性药理学评价是指主要药效作用以外广泛药理作用研究,尤其是观察药物对呼吸和神经系统的影响,补充毒性试验观察的不足,为全面了解药物的毒性提供基础,为临床提供更多的信息^[16]。因此,安全性药理学评价有助于发现药物不良反应,也有助于发现药物的新用途和作用机制^[17]。本试验按照兽用中药、天然药物安全药理学研究技术指导原则,首次通过无创的方式测定了桉油溶液剂对有维持生命作用的三大重要系统的影响。

观察桉油溶液剂对中枢神经系统的影响,可有多种检测项目,如动物的自主活动、爬杆试验等^[18]。朱海等^[19]在研究欧前胡素时,检测了小鼠的自发活动、爬杆能力,并进行了小鼠阈下剂量戊巴比妥钠催眠协同实验,发现此药单次 ig 对小鼠神

经系统无明显影响。车爱萍等^[20]研究表明,HR0905 药物可使小鼠爬杆能力显著下降,自发活动有下降趋势,结果显示该药物存在中枢抑制性作用,这也说明对动物进行自主活动观察及爬杆试验检测,即可反映出药物对动物中枢神经系统的影响。本试验也采取了这两种检测方法,实验结果显示大鼠给药后活动自如,爬杆试验中也表现为一步一步向下爬,说明桉油溶液剂对大鼠的中枢神经系统无影响。

对于心血管系统的检测,心电图和心率等均是可靠而有价值的观察指标,心电图异常可反映心血管系统发生不良反应,具有重要的临床指导意义^[18]。朱梅等^[21]在研究中药藤蕨降压片一般药理学作用时,试验结果表明其对麻醉大鼠心率、Q-T 间期、P-R 间期和 QRS 波群时间等均无明显影响。由于麻醉程度、保定体位及测量时间不同等,均可引起心电图的变化^[18],所以本试验在尽量减少外界条件对结果造成影响的情况下,测量出给药组和对照组各阶段的心电图虽有微小的差异,但均为正常大鼠心电图。且各给药组大鼠的心率变化与对照组亦无明显差异,说明桉油溶液剂对大鼠心血管系统无影响。

对于呼吸系统的检测,一般检测大鼠的呼吸频率变化^[18]。本试验用 BL-420 多道生理信号采集系统,通过大鼠肌张力的强弱来测量大鼠的呼吸频率。实验结果表明桉油溶液剂对大鼠呼吸系统无明显影响。以上试验对桉油溶液剂急性毒性和安全药理学进行了综合评价,为进一步进行临床治疗试验提供了药理毒理学基本依据。

桉油系中国药典(2000 年版)法定药材^[22]。桉油在医学、兽医临床均具有应用基础。丁孝良等^[23]研究表明,桉油 β -环糊精包合物具有一定的抗炎镇痛作用,可促进软骨基质合成并抑制其分解,其作用机理可能与抑制 iNOS 的表达,降低 NO 含量有关。王文婷等^[24]研究表明,桉油可提高光动力疗法治疗尖锐湿疣的疗效,这是因为桉油具有促渗作用,可渗入药物透皮吸收的限速层-角质层,降低细胞间脂质排列的有序性,增加流动性,从而

促进药物透过皮肤。目前关于桉油药理毒理基础的系统性研究鲜有资料报道,因此,在开发桉油相关制剂的同时,应加强桉油药理毒理学基础研究,从而为临床应用提供更为全面的科学依据。

参考文献:

- [1] 胡志强. 1,8-桉油素体外杀螨活性及其作用机理的研究[D]. 雅安:四川农业大学,2016.
Hu Z Q. Acaricidal Activity and Mechanism of Action of 1,8-cineole Against *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* *in Vitro* [D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2016.
- [2] 张丽佳, 薛 银, 张岑容, 等. 桉油精的抗菌抗炎作用研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(3): 21-24.
Zhang L J, Xue Y, Zhang C R, et al. Antibacterial and Anti-inflammatory Effects of Eucalyptol [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2013, 47(3): 21-24.
- [3] 沈航孝, 徐惠南, 沈 腾, 等. 桉油对川芎嗪透过离体大鼠皮肤的促进作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(2): 112-114.
Shen H X, Xu H N, Shen T, et al. Enhancing Effect of Eucalyptus Oil on the Penetration of Tetramethylpyrazine Through Rat Skin [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy, 2006, 15(2): 112-114.
- [4] Kim H S, Jee C H. Repellent effect of Eucalyptus detergent against house dust mites (*Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus*) [J]. 2015, 38(2), 83-87.
- [5] 肖春辉. 5%桉油精对竹斑蛾幼虫的防效分析[J]. 世界竹藤通讯, 2015, (3): 25-28.
Xiao C H. Effect Analysis of 5% Eucalyptol on Larvae of *Artona funeralis* Butler [J]. World Bamboo and Rattan, 2015, (3): 25-28.
- [6] 徐巧萍, 王 砚, 唐法娣, 等. 1,8-桉油精对卵白蛋白致哮喘豚鼠的气道高反应性和炎症的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, (1): 35-43.
Xu Q P, Wang Y, Tang F D, et al. Inhibitory Effects of 1,8-cineol on Ovalbumin-induced Lung Inflammation and Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Guinea Pigs [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2010, (1): 35-43.
- [7] 马兴苗, 周 静, 范 玲, 等. 桉油精对补骨脂素体外抗肿瘤活性的增效作用研究[J]. 中成药, 2013, (5): 903-908.
Ma X M, Zhou J, Fan L, et al. Synergistic Effect of Eucalyptol and Psoralen on the Antitumor Activity *in Vitro* [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2013, (5): 903-908.

- [8] OECD. Guideline 425: Acute Oral Toxicity—Up and Down Procedure[S]. OECD Guidelines for testing of chemicals, 2001.
- [9] 农业部兽药评审中心. 兽药研究技术指导原则汇编[M]. 北京: 化学工业出版社, 2012; 52-88.
Veterinary Drug Assessment of Ministry of Agriculture. Veterinary Drug Test Regulation Assemble [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2012; 52-88.
- [10] 周德刚, 张晓会, 刘兴金, 等. 双黄连口服液的急性毒性试验研究[J]. 中国兽药杂志, 2011, 45(12): 29-30+52.
Zhou D G, Zhang X H, Liu X J, *et al.* Research of Acute Toxicity of Shuanghuanglian Oral Liquid[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2011, 45(12): 29-52.
- [11] 王川. 1,8-桉叶油素的安全性评价[D]. 雅安: 四川农业大学, 2013.
Wang C. Safety Evaluation of 1,8-Cineole[D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2013.
- [12] 李华, 聂芳红, 陈进军, 等. 千里光抗菌有效部位及其急性毒性研究[J]. 中兽医医药杂志, 2008, 26(1): 8-9.
Li H, Nie F H, Chen J J, *et al.* Analysis on the Chemical Compositions of Antibacterial Extract from Senecio Scandens Buch-Ham and Tests on Its acute Toxicity [J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2008, 26(1): 8-9.
- [13] Rossi Y E, Palacios S M. Insecticidal toxicity of Eucalyptus cinearea, essential oil and 1,8-cineole against *Musca domestica*, and possible uses according to the metabolic response of flies [J]. Industrial Crops & Products, 2015, 63: 133-137.
- [14] 余永莉, 王传铜, 冯国纹, 等. 桉叶油急性毒性与某些遗传毒性实验结果 [J]. 毒理学杂志, 2010, 24(6): 501-503.
Yu Y L, Wang C T, Feng G W, *et al.* Experimental Results of Acute Toxicity and Certain Genotoxicity of Eucalyptus Oil [J]. Journal of toxicology, 2010, 24(6): 501-503.
- [15] 赵武, 刘伟, 孟菲, 等. 烟酸黄藤素注射液安全性试验研究[J]. 中国兽药杂志, 2014, 48(4): 52-54.
Zhao W, Liu W, Meng F, *et al.* Safety Experiment of Nicotinic Acid Fibrauretinum Injection [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2014, 48(4): 52-54.
- [16] Lorberbaum T, Nasir M, Keiser M J, *et al.* Systems pharmacology augments drug safety surveillance [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015, 97(2): 151-158.
- [17] Amouzadeh H R, Engwall M J, Vargas H M. Safety Pharmacology Evaluation of Biopharmaceuticals. [J]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2015, 229: 385-404.
- [18] 向发. 五倍子溶液剂的安全性评价[D]. 雅安: 四川农业大学, 2015.
Xiang F. Safety Evaluation of Galla Chinensis Solution [D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2015.
- [19] 朱海, 孙旂, 夏振娜, 等. 欧前胡素急性毒性和安全药理学研究[J]. 药学实践杂志, 2013, (6): 428-475.
Zhu H, Sun Y, Xia Z N, *et al.* Pharmacology Studies on Acute Toxicity and Safety of Imperatorin [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2013, (6): 428-475.
- [20] 车爱萍, 姜华, 夏振娜, 等. HR0905 安全药理学研究[J]. 药学实践杂志, 2010, (6): 437-444.
Che A P, Jiang H, Xia Z N, *et al.* Study on Safety Pharmacology of HR0905 [J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2010, (6): 437-444.
- [21] 朱梅, 李运伦, 鞠建庆, 等. 中药藤蓼降压片一般药理学及急性毒性实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, (3): 36-38.
Zhu M, Li Y L, Ju J Q, *et al.* Experimental Research on General Pharmacology and Acute Toxicology of Tengfu Jiangya Pill [J]. Journal of Liaoning University of TCM, 2014, (3): 36-38.
- [22] 杨长江, 邵忙收, 李怀斌. 桉油 β -环糊精包合物的抗炎镇痛作用的研究[J]. 现代中医药, 2008, (1): 54-55.
Yang C J, Shao M S, Li H B, *et al.* Study on the Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Eucalyptus Oil β -cyclodextrin Inclusion Compound [J]. Modern Traditional Chinese Medicine, 2008, (1): 54-55.
- [23] 丁孝良, 王伟卓. 桉油 β -环糊精包合物对膝骨性关节炎 NO 及 iNOs 影响的实验研究[J]. 陕西中医, 2008, (10): 1422-1424.
Ding X L, Wang W Z. Experimental Study on the Effect of Eucalyptus Oil β -cyclodextrin Inclusion Compound on Osteoarthritis of the knee NO and iNOs [J]. Shan Xi Chinese Medicine, 2008, (10): 1422-1424.
- [24] 王文婷, 刘涛, 宋海峰, 等. 桉油促渗作用提高光动力疗法治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 西北国防医学杂志, 2016, (4): 228-232.
Wang W T, Liu T, Song H F, *et al.* Penetration enhancing effect of eucalyptus oil on 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of condyloma acuminatum [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China, 2016, (4): 228-232.

(编辑: 侯向辉)