

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.09.05

# 鱼腥草芩蓝口服液的毒理学研究

喻 琴<sup>1</sup>, 陈 玲<sup>2</sup>, 尹伶灵<sup>2</sup>, 张世栋<sup>1</sup>, 董书伟<sup>1</sup>, 刘 升<sup>3</sup>,  
吕凤霞<sup>3</sup>, 那立冬<sup>1</sup>, 闫宝琪<sup>1</sup>, 杨洪早<sup>1</sup>, 王东升<sup>1\*</sup>, 严作廷<sup>1\*</sup>

(1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 农业部兽用药物创制重点实验室, 甘肃省中兽药工程技术研究中心, 兰州 730050;

2. 山东省兽药质量检验所, 济南 250022; 3. 河南牧翔动物药业有限公司, 郑州 451162)

[收稿日期] 2018-02-01 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 09-0027-08 [中图分类号] S859.79

**[摘要]** 为了评价鱼腥草芩蓝口服液的毒性, 为临床安全用药提供依据。以昆明小鼠和 SD 大鼠为研究对象进行鱼腥草芩蓝口服液急性和长期毒性试验。急性毒性试验中, 采用最大给药量试验, 以健康小鼠 20 只, 24 h 内按 68 g/kg 体重灌胃给药 3 次, 给药后连续观察 10 d, 测定其最大给药量。长期毒性试验中, 将 80 只健康大鼠随机分为对照组和高、中、低剂量组, 每组雌雄各 10 只。对照组按 20 mL/kg 灌服生理盐水, 给药组分别按 34、17 和 8.5 g/kg 灌服鱼腥草芩蓝口服液, 每天一次, 连续给药 35 d。结果显示, 小鼠灌服鱼腥草芩蓝口服液的最大给药量为 204 g/kg。鱼腥草芩蓝口服液对试验大鼠的精神状态、脏器指数、生理生化指标均没有影响, 且对主要脏器也没有明显的病理组织学损伤。结果表明鱼腥草芩蓝口服液在临床应用是安全的。

**[关键词]** 鱼腥草芩蓝口服液; 急性毒性试验; 长期毒性试验

## Toxicity of Yuxingcao Qinlan Oral Liquid

YU Qin<sup>1</sup>, CHEN Ling<sup>2</sup>, YIN Ling-ling<sup>2</sup>, ZHANG Shi-dong<sup>1</sup>, DONG Shu-wei<sup>1</sup>, LIU Sheng<sup>3</sup>,  
LV Feng-xia<sup>3</sup>, NA Li-dong<sup>1</sup>, YAN Bao-qi<sup>1</sup>, YANG Hong-zao<sup>1</sup>, WANG Dong-sheng<sup>1\*</sup>, YAN Zuo-ting<sup>1\*</sup>

(1. Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences of CAAS, Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutical Development of Ministry of Agriculture, Engineering & Technology Research Center of Traditional Chinese Veterinary Medicine of Gansu Province,

Lanzhou 730050, China; 2. Shandong veterinary drug quality inspection institute, jinan 250022, China;

3. Henan Muxiang Veterinary Pharmaceutical Co., Ltd, Xinzheng 451100, China)

Corresponding author: YAN Zuo-ting, E-mail: yanzuoting@caas.cn; WANG Dong-sheng, E-mail: 360281141@qq.com

**Abstract:** To evaluate the toxicity of Yuxingcao Qinlan oral liquid and provide basis for clinical apply safety, the acute toxicity and long-term toxicity trial of Yuxingcao Qinlan oral liquid were carried out. In the acute toxicity trial, 20 healthy mice were selected which were administered intragastrically with Yuxingcao Qinlan oral of

**基金项目:** “十三五”国家重点研发计划项目(2017YFD0502201); 中国农业科学院农业科技创新工程(CAAS-ASTIP-2014-LIHPS-03)

**作者简介:** 喻 琴, 兽医硕士, 从事中兽药研发方面研究。

**通讯作者:** 严作廷, Email: yanzuoting@caas.cn; 王东升, E-mail: 360281141@qq.com

68 g/kg.bw 3 times in 24 h and continuously observed for 10 days. In the long-term toxicity test, 80 healthy rats were randomly divided into 4 groups that control group and high, middle and low group, 10 males and 10 females in each group in the trial. The Rat in the control groups were intragastric administrated with normal saline (20 mL/kg). The rat in YuxingcaoQinlan oral liquid-treated groups were treated with 34, 17 and 8.5 g/kg.bw per day for 35 consecutive day, respectively. The results showed that the maximum daily dose of intragastric administration of Yuxingcao Qinlan oral liquid in mice was 204 g/kg.bw. There were not affect activity, organ index and hematology and blood biochemical indicators and no histopathological changes in the tissues and organs of rats after administering Yuxingcao Qinlan oral liquid. Our results indicated that administration of Yuxingcao Qinlan oral liquid was safe in SD rats, suggesting potential safe use in clinic.

**Key words:** Yuxingcao Qinlan oral liquid; acute toxicity trial; long-term toxicity trial

外感风热是鸡的临床常见病症之一,主要是动物感受风热邪气而发病,多见于风热感冒或温热病的初期,主要临床表现为发热、体温升高、咳嗽、流涕<sup>[1-3]</sup>。临床研究表明,鱼腥草芩蓝口服液对人患外感风热有显著疗效<sup>[4]</sup>,鱼腥草芩蓝口服液用于治疗鸡外感发热,主要由鱼腥草、黄芩、板蓝根、连翘和金银花等组成,具有清热解毒作用。为了考察鱼腥草芩蓝口服液的毒性,进行毒理学研究,以期为临床应用提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 受试药物 鱼腥草芩蓝口服液,河南牧翔动物药业有限公司的中试产品,批号:20140905,规格:每 100 ml 相当于原生药量为 170 g。

1.2 试验动物 昆明系小鼠 50 只,清洁级,体重 18~22 g,雌雄各半。SD 大鼠 80 只,普通级,体重 90~110 g,雌雄各半。均购自兰州大学医学院试验动物中心,合格证号:SCXK(甘)2009-0004。动物饲养在 20~22℃,相对湿度为 45~55%的实验室,雌雄分开饲养,每次试验前先适应性饲养 5 d。

1.3 主要仪器与试剂 CP223C 电子天平(奥豪斯仪器上海有限公司)、JM5102 电子天平(余姚纪铭称重校验设备有限公司)、poch-100i Veterinary 血细胞分析仪(日本 Sysmex 希森美康公司)、BS-420 全自动生化分析仪(深圳迈瑞)、KD-H 生物组织切片烘片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司)、KD-P 生物组织切片摊片机(浙江省金华市科迪仪

器设备有限公司)、RM2235 石蜡切片机(徠卡仪器有限公司)、DHG-9240B 恒温鼓风干燥箱(上海实验设备有限公司)。

## 1.4 试验方法

### 1.4.1 急性毒性试验

1.4.1.1 半数致死量试验 测定半数致死量(LD<sub>50</sub>)<sup>[5-7]</sup>。选用健康昆明小鼠 30 只,体重 18~22 g,随机分为 3 组,每组 10 只,雌雄各半。即第 1 组(17 g/kg)、第 2 组(34 g/kg)、第 3 组(51 g/kg),初次给药前禁食不禁水 12 h,24 h 内灌胃给药 3 次,给药后连续观察 7 d,观察小鼠的精神状态,饮食,被毛,二便等有无异常。试验结束后,将所有存活的小鼠颈椎脱臼处死、剖检,观察小鼠的主要脏器(心、肝、肾、脾、肺及胃肠)等脏器有无异常。若无异常,进行急性毒性最大耐受量试验。

1.4.1.2 最大给药量试验 参照文献方法<sup>[8-10]</sup>,选用健康小鼠 20 只,体重 18~22 g,雌雄各半。初次给药前禁食不禁水 12 h,24 h 内按 68 g/kg 灌胃给药 3 次,给药后连续观察 10 d,主要观察指标同 1.4.1.1。

1.4.2 长期毒性试验 参照文献<sup>[11-13]</sup>,选取健康 SD 大鼠 80 只,雌雄各半,随机分为对照组和高、中、低剂量组,每组 20 只,每笼 5 只。对照组按 20 ml/kg 灌服生理盐水,高、中、低剂量组分别按 34、17、8.5 g/kg 灌服鱼腥草芩蓝口服液,每天一次,连续给药 35 d。试验期间,观察大鼠的精神状态、外观体征、粪便等情况等,记录动物的异常表现及

死亡情况。给药期间每周测定体重一次,其中给药期在给药前称重,解剖动物剖检前先测定体重。末次给药 24 h 后,用 1% 戊巴比妥麻醉大鼠,用 EDTA-Na 抗凝和普通真空管采集血液,分别用于检测血液学和血液生化指标。采血后颈椎脱臼处死,对主要脏器(心、肝、脾、肺、肾)进行称重,并计算其脏器指数,用光学显微镜观察脏器的组织病理学变化。

$$\text{脏器指数} = \text{脏器湿重} / \text{动物体重} * 100\%$$

1.4.2.1 血常规和血生化指标 用血细胞分析仪检测血常规指标,检测指标有:白细胞数目(WBC)、红细胞数目(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板数目(PLT)。用血生化分析仪检测血生化指标,检测指标有:天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酸激酶(CK)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐(CR)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、葡萄糖(GLU)、总胆红素(T-Bil)、直接胆红素(D-Bil)、总胆固醇(TCH)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)。

1.5 统计学处理 用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,试验结果均以  $\bar{X}$  表示,各组间用单因素方差分析其显著性,以  $P < 0.05$  为差异显著,  $P < 0.01$  为差异极显著。

## 2 结果与分析

### 2.1 急性毒性试验

2.1.1 半数致死量试验 试验期间,小鼠精神状态良好,饮食、被毛、二便等正常。小鼠解剖检查后,脏器无肉眼可见病理变化。小鼠高剂量灌胃给药 3 次后,没有出现死亡和毒性反应。毒理学评价标准,当  $LD_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$  为实际无毒,鱼腥草苜蓿蓝口服液  $LD_{50}$  大于  $204 \text{ g/kg}$ ,无法测出该药的  $LD_{50}$ ,所以进行最大给药量试验。

2.1.2 最大给药量试验 除在每次给药后 1 h 内,小鼠表现稍有不妥,活动减少,其他时间小鼠精神状况良好,没有出现死亡和毒性反应。处死小鼠后,主要脏器无眼观可见病理变化。小鼠的最大耐受量大于  $204 \text{ g/kg}$ 。观察的 10 d 时间内,无中毒症状出现,所有小鼠食欲、精神状态均正常,采食、饮水、排便等活动正常,无小鼠死亡。

### 2.3 长期毒性试验

2.3.1 一般状况观察 试验期间,大鼠精神状态良好,皮肤和被毛整洁,采食、运动、二便正常,没有出现毒性反应和死亡情况。

2.3.2 生长状况观察 试验期间,动物未出现食欲废绝,大鼠体重见表 1,可以看出动物体重随周龄增长而增长,鱼腥草苜蓿蓝口服液对其体重没有显著性差异 ( $P > 0.05$ )。结果表明,鱼腥草苜蓿蓝口服液对大鼠生长无明显影响。

表 1 对大鼠体重的影响( $\bar{X} \pm s$ ),单位:g

Tab 1 Effects on body weight of rats ( $\bar{X} \pm s$ ), unit:g

| 组别   | 性别 | 给药前      | 7 d       | 14 d      | 21 d      | 28 d      | 35 d      |
|------|----|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组  | ♂  | 99.5±4.7 | 121.6±6.7 | 142.0±6.4 | 169.4±4.5 | 191.4±5.3 | 211.2±6.6 |
|      | ♀  | 97.4±5.2 | 118.3±5.6 | 135.5±7.3 | 166.3±3.9 | 185.3±4.2 | 202.0±5.2 |
| 低剂量组 | ♂  | 98.6±5.3 | 119.1±7.8 | 143.2±9.5 | 177.3±5.2 | 198.1±4.7 | 218.7±7.2 |
|      | ♀  | 99.8±6.1 | 122.3±6.8 | 138.1±7.1 | 176.1±6.3 | 182.5±5.3 | 201.4±5.3 |
| 中剂量组 | ♂  | 96.7±5.8 | 123.0±8.9 | 140.3±8.5 | 175.6±8.0 | 192.4±6.1 | 217.3±6.5 |
|      | ♀  | 96.5±7.1 | 120.2±7.1 | 134.2±9.3 | 164.7±6.7 | 184.3±7.4 | 201.2±5.2 |
| 高剂量组 | ♂  | 99.8±6.6 | 119.0±8.5 | 141.3±6.6 | 173.3±5.5 | 200.7±8.5 | 217.5±6.6 |
|      | ♀  | 95.8±4.8 | 116.5±5.4 | 137.1±5.2 | 169.5±4.2 | 197.6±8.8 | 220.3±3.9 |

与对照组相比, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。下同  
Compared to control group, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ . The same below.

2.3.3 大鼠脏器指数变化 试验结束后,各组动物脏器:形态和位置正常,色泽良好,脏器表面和内膜正常。鱼腥草芩蓝口服液各试验组大鼠的肝、脾、

肾、心、肺的脏器指数与对照组相比,没有显著性差异( $P>0.05$ ),表明鱼腥草芩蓝口服液给药前后对动物的脏器指数没有明显影响,见表 2。

表 2 对大鼠脏器指数的影响( $\bar{X}\pm s$ ),单位:%

Tab 2 Effects of on organ index of rats( $\bar{X}\pm s$ ), unit: %

| 组别   | 性别 | 心脏        | 肝脏        | 脾脏        | 肺脏        | 肾脏        |
|------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组  | ♂  | 0.45±0.05 | 3.89±0.51 | 0.18±0.02 | 0.63±0.05 | 0.78±0.05 |
|      | ♀  | 0.43±0.04 | 3.96±0.24 | 0.21±0.03 | 0.62±0.07 | 0.69±0.04 |
| 低剂量组 | ♂  | 0.45±0.07 | 4.01±0.21 | 0.22±0.01 | 0.64±0.06 | 0.81±0.03 |
|      | ♀  | 0.43±0.06 | 3.99±0.30 | 0.23±0.01 | 0.65±0.09 | 0.73±0.06 |
| 中剂量组 | ♂  | 0.44±0.03 | 4.02±0.35 | 0.20±0.03 | 0.61±0.04 | 0.80±0.08 |
|      | ♀  | 0.41±0.05 | 3.78±0.29 | 0.21±0.05 | 0.67±0.07 | 0.84±0.06 |
| 高剂量组 | ♂  | 0.43±0.09 | 3.92±0.18 | 0.19±0.03 | 0.66±0.09 | 0.77±0.05 |
|      | ♀  | 0.46±0.07 | 3.86±0.29 | 0.17±0.04 | 0.67±0.08 | 0.79±0.04 |

2.3.4 鱼腥草芩蓝口服液对大鼠血常规指标的影响 由表 3 可知,与对照组相比,鱼腥草芩蓝口服液各试验组大鼠血常规无显著性差异( $P>0.05$ )。结果表明,鱼腥草芩蓝口服液对大鼠的血常规指标没有影响。

2.3.5 鱼腥草芩蓝口服液对大鼠血液生化指标的影响 由表 4 可知,与对照组相比,鱼腥草芩蓝口服液对大鼠的血生化无显著差异( $P>0.05$ ),结果表明,鱼腥草芩蓝口服液对大鼠的血液生化指标没有影响。

表 3 对大鼠血常规指标的影响( $\bar{X}\pm s$ )

Tab 3 Effects on hematology indexes of rats( $\bar{X}\pm s$ )

| 组别   | WBC<br>/( $10^9 \cdot L^{-1}$ ) | RBC<br>/( $10^{12} \cdot L^{-1}$ ) | HGB<br>/( $g \cdot L^{-1}$ ) | HCT       | MCV/fl     | MCH/pg     | MCHC<br>/( $g \cdot L^{-1}$ ) | PLT<br>/( $10^9 \cdot L^{-1}$ ) |
|------|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------|------------|------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 对照组  | 8.41±0.76                       | 7.61±0.92                          | 108.9±4.5                    | 0.41±0.11 | 55.27±0.87 | 19.25±1.07 | 358.56±4.34                   | 679.3±131.3                     |
| 低剂量组 | 8.52±0.85                       | 8.45±0.93                          | 117.6±3.8                    | 0.46±0.13 | 53.25±0.69 | 19.17±0.89 | 356.74±3.26                   | 680.1±126.1                     |
| 中剂量组 | 8.68±0.93                       | 8.61±0.91                          | 101.4±6.1                    | 0.47±0.09 | 54.31±0.95 | 19.45±0.99 | 358.53±5.46                   | 683.5±113.2                     |
| 高剂量组 | 8.21±0.95                       | 8.78±0.98                          | 112.7±5.6                    | 0.48±0.13 | 56.42±0.82 | 19.26±0.86 | 356.42±4.53                   | 689.4±109.5                     |

表 4 对大鼠血液生化指标的影响( $\bar{X}\pm s$ )

Tab 4 Effects on serum biochemical indexes of rats( $\bar{X}\pm s$ )

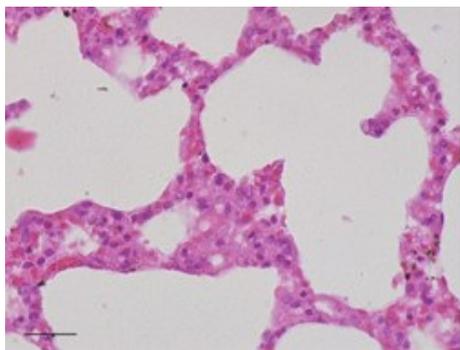
| 组别                      | 对照组          | 低剂量组         | 中剂量组         | 高剂量组         |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| CR( $\mu\text{mol/L}$ ) | 83.26±7.62   | 84.35±8.38   | 82.40±9.19   | 84.29±8.68   |
| BUN( $\text{mmol/L}$ )  | 8.68±1.86    | 9.52±1.45    | 7.53±1.80    | 6.46±1.73    |
| AST(U/L)                | 129.15±28.31 | 132.26±29.27 | 128.29±31.25 | 131.53±24.48 |
| ALT(U/L)                | 58.24±10.67  | 53.27±11.34  | 56.42±12.03  | 54.55±9.97   |
| ALP(U/L)                | 208.67±51.36 | 202.65±49.29 | 217.72±48.43 | 213.85±51.24 |

续表

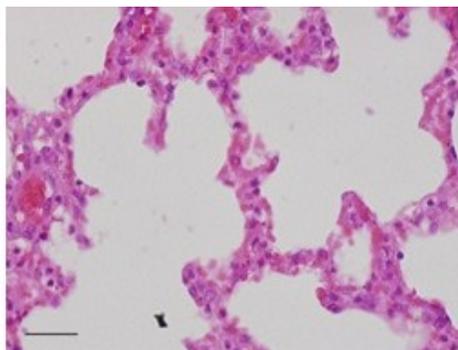
| 组别            | 对照组            | 低剂量组           | 中剂量组           | 高剂量组           |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| ALB(g/L)      | 31.06±4.61     | 30.23±3.34     | 29.57±5.41     | 29.76±4.29     |
| LDH(U/L)      | 963.26±251.24  | 958.37±264.36  | 983.29±285.23  | 979.48±301.28  |
| TCH(mmol/L)   | 1.52±0.31      | 1.48±0.28      | 1.47±0.21      | 1.49±0.32      |
| TP(g/L)       | 47.32±3.48     | 46.57±4.37     | 48.37±5.24     | 50.21±3.21     |
| TG(mmol/L)    | 1.62±0.35      | 1.51±0.37      | 1.39±0.41      | 1.45±0.27      |
| CK(U/L)       | 2467.38±405.64 | 2456.34±316.77 | 2501.27±326.62 | 2512.24±373.53 |
| UA(μmol/L)    | 78.24±13.05    | 74.21±10.44    | 75.30±11.38    | 79.22±12.16    |
| GGT(U/L)      | 1.99±0.83      | 2.06±1.09      | 1.82±0.99      | 2.42±1.35      |
| T-BiL(μmol/L) | 1.93±0.31      | 1.49±0.23      | 2.36±0.52      | 2.41±0.35      |
| D-BiL(μmol/L) | 1.42±0.64      | 1.07±0.35      | 1.35±0.67      | 1.72±0.81      |
| GLU(mmol/L)   | 6.01±0.85      | 5.98±0.71      | 5.72±0.68      | 6.02±0.34      |

2.3.6 病理组织学检查 试验结束后,取大鼠的肺、心、肝、脾、肾组织,于 10% 中性福尔马林溶液中固定,石蜡包埋、切片,HE 染色后于普通显微镜下

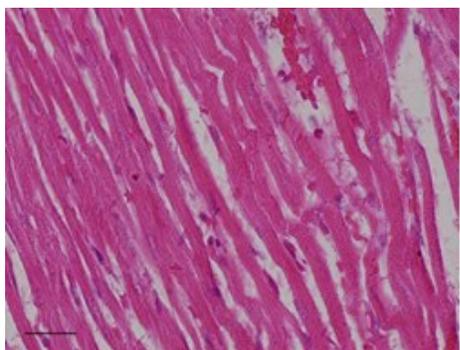
观察,病理图片如下,可以看出各给药组与对照组相比均未见任何病理变化。



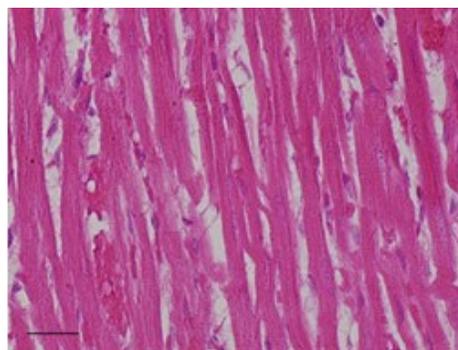
对照组肺脏(10×40)



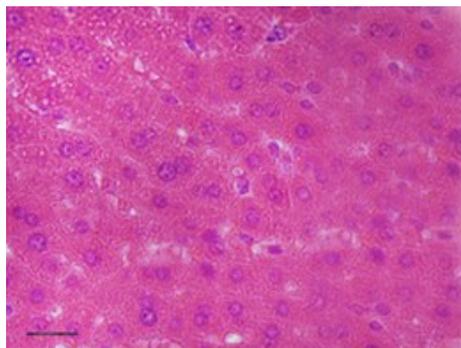
试验组肺脏(10×40)



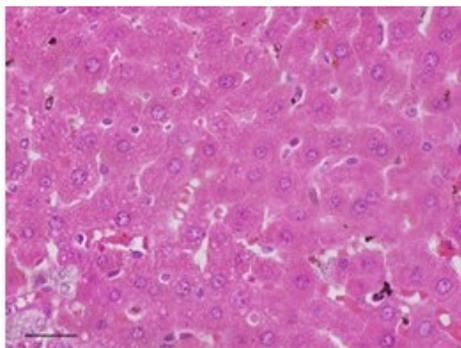
对照组心脏(10×40)



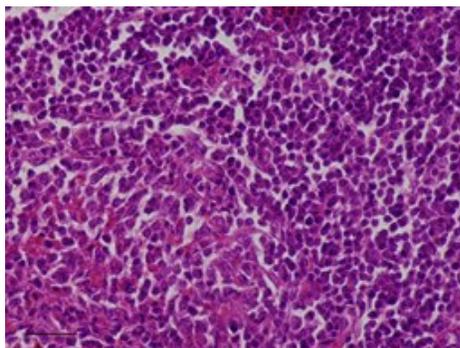
试验组心脏(10×40)



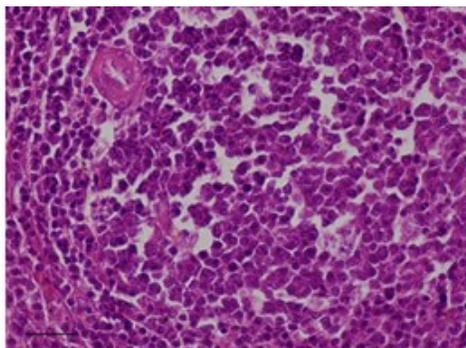
对照组肝脏(10×40)



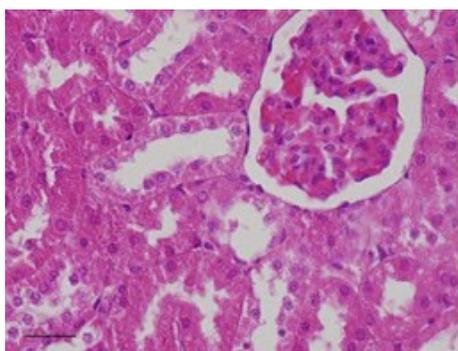
试验组肝脏(10×40)



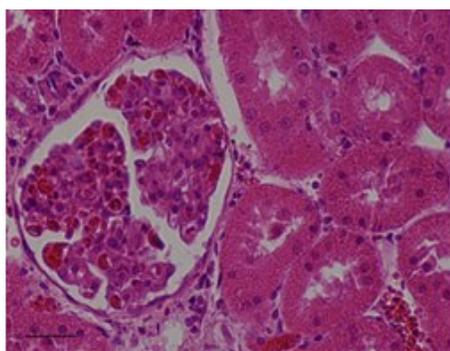
对照组脾脏(10×40)



试验组脾脏(10×40)



对照组肾脏(10×40)



试验组肾脏(10×40)

图 1 小鼠主要脏器组织病理图片

Fig 1 Pathological picture of major organs in mice

### 3 讨论与结论

急性毒性试验是通过 1 次大剂量给药或 24 h 内多次给药后,在一定时间内观察动物所产生的毒性反应和死亡过程,进而测定引起动物急性中毒的剂量,揭示动物在中毒过程中出现的毒性反应和靶器官。药物的毒性剂量常采用测定动物的半数致死量 (LD<sub>50</sub>)、最小致死量 (LD<sub>5</sub>) 和最大给药量 (MTD) 等方法。许多中药的毒副作用很小,常常无法测出 LD<sub>50</sub>。因此中药尤其是中药复方制剂的急

性毒性试验常采用最大给药量试验<sup>[5,14-15]</sup>。结果显示,在用药期间各剂量组的昆明系小鼠均未出现因药物原因而死亡的情况,测得鱼腥草芩蓝口服液的最大耐受量为 204 g/kg,且对小鼠的内脏器官的形态及质地无明显的影响。

长期毒性试验也称反复给药的毒性试验,在实验过程中需要观察动物在反复给药过程中的毒性反应<sup>[16]</sup>,了解药物剂量与中毒程度的关系及毒性反应的靶器官,确定动物的最大耐受量和无毒性反

应的安全剂量。在药物安全评价中,由于药物作用的影响,常会引起动物一些器官质量的减低,根据脏器系数来检验动物的脏器是否受到药物的不良影响<sup>[17]</sup>。试验结果表明,鱼腥草芩蓝口服液以 34、17、8.5 g/kg 剂量,连续用药 35 d,在观察期内未见大鼠有不良反应,精神状态良好、饮食正常,鱼腥草芩蓝口服液各剂量组对主要脏器的脏器系数未见明显的影响,对试验大鼠心、肝、肺、脾、肾等主要脏器未见肉眼及组织学病理变化。

血液生理指标是判定药物毒性的重要指标,试验结果显示,红细胞数、白细胞数、血红蛋白的含量等血液常规指标与对照组比较差异均不显著,提示在试验剂量下,大鼠血细胞功能不会受到受试药物影响,均能正常发挥作用。血液生化指标是测定药物对主要脏器的毒性作用,在血液生化指标中 ALT、AST、ALB 等与肝功能有密切关系<sup>[18-19]</sup>,ALB、BUN 等则与肾功能有关<sup>[20]</sup>。血液生化指标显示,低、中、高剂量组与对照组比较,各试验组大鼠血液生化指标均在正常范围内变动,表明鱼腥草芩蓝口服液对小鼠生理生化功能没有影响。

鱼腥草芩蓝口服液在最大浓度且小鼠最大灌药量 204 g/kg 的情况下,没有找出鱼腥草芩蓝口服液引起小鼠死亡的剂量。鱼腥草芩蓝口服液以 34、17、8.5 g/kg 体重对大鼠连续 35 d 灌胃给药,在用药期间各剂量组的大鼠均未出现因药物原因而死亡的情况,对大鼠的体重、生长发育、血常规、血液生化学指标和脏器系数均未见影响,对主要脏器未见明显病理变化。根据新兽药一般毒性试验技术要求,短期给予药物毒性较低,属于实际无毒,在临床上应用是安全的。

## 参考文献:

- [1] 牛永新. 自拟柴葛解热汤治疗幼畜外感发热 120 例[J]. 中兽医学杂志. 2013(3): 30-31.  
Niu Y. Self-made Chaige Jiere Decoction in the treatment of 120 cases of exogenous fever in young animals[J]. Journal of Chinese Veterinary Medicine. 2013(3): 30-31.
- [2] 朱丹,吕文良. 外感发热的中医治疗[J]. 吉林中医药. 2012(1): 104-107.
- [3] 李泽军. 家畜外感发热的病型、诊断与中兽医疗法[J]. 养殖技术顾问. 2014(11): 199.  
Li Z J. Disease type, diagnosis and Chinese veterinary therapy for exogenous fever in livestock [J]. Culture Technology Consultant. 2014(11): 199.
- [4] 王傲雪. 探讨复方鱼腥草口服液联用利巴韦林对患儿手足口病改善情况的优势[J]. 中国现代药物应用. 2013(9): 112-113.  
Wang A X. Exploring the advantages of compound Yuxingcao oral liquid combined with ribavirin on the improvement of hand, foot and mouth disease in children[J]. China Modern Pharmaceutical Applications. 2013(9): 112-113.
- [5] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 第 2 版. 上海科学技术出版社, 2006.  
Li Y K. Experimental Methodology of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine [M]. 2nd ed. Shanghai Science and Technology Press, 2006.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 第 2 版. 2006.  
Chen Q. Methodology of Pharmacological Research of Traditional Chinese Medicine [M]. 2nd ed. 2006.
- [7] 陈慧,宁明刚,刘宇,等. 沙冬青种子总黄酮对小鼠急性毒性作用研究[J]. 甘肃农业大学学报. 2013(3): 14-18.  
Chen H, Ning M G, Liu Y, et al. Acute Toxicity of Total flavonoids from Seeds of Ammopi plantus mongolicus on mice [J]. Journal of Gansu Agricultural University. 2013(3): 14-18.
- [8] 王璐,王震,李铁军. 咽康口服液急性毒性和长期毒性试验研究[J]. 中国药业. 2015(8): 62-63.  
Wang L, Wang L, Li T J. Experimental Study on Acute Toxicity and Long-Term Toxicity of Yankang Oral Liquid [J]. China Pharmaceuticals. 2015(8): 62-63.
- [9] 王东升,张世栋,董书伟,等. 藜芪灌注液毒性研究[J]. 中国农学通报. 2015(20): 9-13.  
Wang D S, Zhang S D, Dong S W, et al. Toxicity of Huoqi Perfusate [J]. Chinese Agricultural Science Bulletin. 2015(20): 9-13.
- [10] 丁俊仁,李思聪,李旭廷,等. 参金口服液大鼠亚慢性毒性试验研究[J]. 中国兽药杂志. 2017(12): 24-29.  
Ding J R, Li S C, Li X T, et al. Subchronic Toxicity Test of Shenjin Oral Liquid Rats [J]. Chinese Journal of Veterinary Drugs. 2017(12): 24-29.
- [11] 权晓弟,郝宝成,薛慧文,等. 速康解毒口服液对小白鼠的急性毒性试验和亚慢性毒性试验[J]. 西北农业学报. 2014(8):

- 20-24.
- Quan X D, Hao B C, Xue H W, *et al.* Acute Toxicity and Sub Chronic Toxicity Test of Sukang Detoxification Oral Liquid in Mice[J]. Journal of Northwest Agricultural University. 2014(8): 20-24.
- [12] 黄娟萍,和芳,白音夫,等. 芬香清解口服液急性毒性和长期毒性研究[J]. 中国医院用药评价与分析. 2017(7): 934-937.
- Huang J P, He F, Bai Y F, *et al.* Study on Acute and Long-term Toxicity of Qinxiangqingjie Oral Solution[J]. Evaluation and analysis of Chinese hospital medication. 2017(7): 934-937.
- [13] He Y R, Song M Z, Wang W G, *et al.* Study on long-term toxicity of polygonum multiflorum in rats[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. 2016(1): 46-56.
- [14] 王庆利,彭健. 对化学药物急性毒性试验的思考[J]. 中国新药杂志. 2004(11): 961-964.
- Wang Q L, Peng J. Thinking on acute toxicity test of chemical drugs[J]. Chinese Journal of New Drugs. 2004(11): 961-964.
- [15] 袁媛,邱霞. 急性毒性试验研究进展[J]. 海军医学杂志. 2013, 34(5): 360, 封3.
- Yuan Y, Qiu X. Progress in acute toxicity test [J]. Journal of Naval Medicine. 2013, 34(5): 360, Feng 3.
- [16] 孟庆大. 药典方剂止痢散的药效与毒理学研究[D]. 吉林大学, 2010.
- Meng Q D. Study on pharmacodynamics and toxicology of Pharmacopoeia prescription for stopping phlegm [D]. Jilin University, 2010.
- [17] Guoshu L, Zhaorong Z, Juan L, *et al.* The Acute Toxicity and Subchronic Toxicity Test of Zhuqin Extract[J]. Medicinal Plant. 2015(Z2): 25-27.
- [18] 沈明华,莫重辉,赵宝玉. 甘肃棘豆对实验家兔血液学指标的影响[J]. 中国兽医学报. 2011(7): 1038-1041.
- Shen M H, Mo C H, Zhao B Y. Effects of Oxytropis sinensis on hematological parameters of experimental rabbits [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine. 2011(7): 1038-1041.
- [19] 兰新财,赵丽丽,叶志惠,等. 茵栀解毒颗粒保护肝损伤药理作用的研究[J]. 中国兽药杂志. 2017(6): 56-63.
- Lan X C, Zhao L L, Ye Z H, *et al.* The Pharmacological Action Study of Yinzhi Jiedu Granules to Protect Liver Injury [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug. 2017(6): 56-63.
- [20] 路浩,荣杰,赵宝玉,等. 苦马豆素对 SD 大鼠血液生化指标的影响[J]. 中国兽医学报. 2012(3): 451-456.
- Lu H, Rong J, Zhao B Y, *et al.* Effects of swainsonin on blood biochemical parameters in SD rats[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine. 2012(3): 451-456.

(编辑:陈希)