

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.002

全蝎最细粉长期毒性实验研究*

梁刚^{1,2}, 吴春红³, 张红², 张丹², 刘明华^{2△}

(1. 西南医科大学附属中医院, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000;
3. 成都大学, 四川 成都 610106)

摘要:目的 探讨全蝎最细粉对大鼠的长期毒性,明确剂量-毒性反应关系及毒性靶器官。方法 将88只SD大鼠随机分为4组,分别用全蝎最细粉高、中、低3个剂量[0.8, 0.4, 0.2 g/(kg·d)]和等体积0.9%氯化钠溶液灌胃给药10周。停药4周后,对大鼠的一般行为、生理指标,血液学、血液生化学指标、大脑湿质量和肾系数等进行观察和检测,并对各脏器进行组织病理学检查。结果 灌胃给药10周后,低剂量组的淋巴细胞百分比(LYMPH%)低于阴性对照组($P < 0.05$)。灌胃给药第4周,与阴性对照组比较,高剂量组的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)较高($P < 0.05$);灌胃给药第10周,高剂量组的AST和低剂量组的尿素氮(BUN)显著高于阴性对照组($P < 0.05$);停药恢复期,高剂量组的AST和丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著高于阴性对照组($P < 0.05$)。血钠(Na)、三酰甘油(TG)、总蛋白(TP)、肌酸激酶(CK)、血糖(Glu)虽有统计学差异,但并未反映出脏器毒性。停药恢复期,中、低剂量组大鼠大脑湿质量显著高于阴性对照组,低剂量组肾系数显著低于阴性对照组($P < 0.05$)。给药第4周,各组未发现明显组织学变化;给药第10周,各给药组大鼠肺、肝、肾、睾丸均发生病变;停药恢复期,各给药组大鼠肺、肾均发生病变。结论 全蝎最细粉长期毒性主要的毒性靶器官可能为肝、肺和肾。

关键词:全蝎最细粉;长期毒性;靶器官;大鼠

中图分类号:R932;R285.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0005-04

Long-Term Toxicity of the *Buthus Martensii* Karsch Superfine Powder

LIANG Gang^{1,2}, WU Chunhong³, ZHANG Hong², ZHANG Dan², LIU Minghua²

(1. Hospital <TCM> Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000; 3. Chengdu University, Chengdu, Sichuan, China 610106)

Abstract: Objective To investigate the long-term toxicity of the *Buthus martensii* Karsch superfine powder to animals, and to clarify the dose-toxicity relationship and toxic target organs. **Methods** Totally 88 SD rats were randomly divided into four groups. The rats in the four groups were given intragastric administration of high, medium and low dosage of *Buthus martensii* Karsch superfine powder [0.8, 0.4, 0.2 g/(kg·d)] and the same amount of 0.9% sodium chloride solution for 10 weeks, respectively. Four weeks after withdrawal, the general behavior and physiological indexes, hematology, blood biochemical indexes, wet weight of brain and kidney coefficient of rats were observed and detected, and the histopathological examination was performed on all organs. **Results** After 10 weeks of intragastric administration, the percentage of lymphocyte (LYMPH%) in the low dosage group was lower than that in the negative control group ($P < 0.05$). Compared with that in the negative control group, the level of aspartate aminotransferase (AST) in the high dosage group was higher in the 4th week of intragastric administration ($P < 0.05$). The level of blood urea nitrogen (BUN) in the high dosage group and the low dosage group was significantly higher than that in the negative control group in the 10th week of intragastric administration ($P < 0.05$). During the recovery period after withdrawal, the levels of AST and alanine aminotransferase (ALT) in the high dosage group were significantly higher than those in the negative control group ($P < 0.05$). The serum sodium (Na), triglyceride (TG), total protein (TP), creatine kinase (CK) and glucose (Glu) in the four groups had statistical differences, but they did not reflect the toxicity of organs. During the recovery period after withdrawal, the wet weight of rats' brain in the medium and low dosage groups was significantly higher than that in the negative control group, and the kidney coefficient of rats in the low dosage group was significantly lower than that in the negative control group ($P < 0.05$). No obvious histological changes were found in each group in the 4th week of administration, the pathological changes of lung, liver, kidney and testis were found in all groups in the 10th week of administration, and the pathological changes of lung and kidney were found in all groups during the recovery period after withdrawal. **Conclusion** Liver, lung and kidney may be the main target organs of long-term toxicity of *Buthus martensii* Karsch superfine powder.

Key words: *Buthus martensii* Karsch superfine powder; long-term toxicity; target organ; rats

中药全蝎味辛,性平,有息风止痉、通络止痛、攻毒散结等功效^[1]。现代药理研究表明,全蝎不仅能抗炎、镇痛^[2],还能抗癫痫^[3]、抗凝、抗血栓^[4]和抗肿瘤^[5]等。全蝎应用于临床始见于《开宝本草》,距今已有千年历史,用途十分广泛,近年对其主要化学成分、药理机制、配方组成等研究较多,但全蝎有一定毒性,而对全蝎最细粉的长期毒性研究极少。本研究中参照《中药、天然药物长期

毒性研究技术指导原则》(2005版)设计大鼠实验,观察全蝎最细粉的长期毒性、剂量与毒性反应的关系及靶器官是否受影响等,为临床安全使用全蝎最细粉提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

动物:SPF级SD大鼠88只,雌雄各半,体质量

*基金项目:四川省科技厅-泸州市科技局-泸州医学院联合科研项目[14ZC0064]。

第一作者:梁刚,男,硕士研究生,研究方向为药理毒理学,(电子信箱)lyygang@126.com。

△通信作者:刘明华,男,硕士研究生,教授,硕士研究生导师,研究方向为药理毒理学,(电话)0830-3193872。

120 ~ 140 g, 由西南医科大学实验动物中心提供, 实验动物生产许可证号 XSCK(川)2013-17。实验前 1 周, SPF 级实验动物房内适应性饲养大鼠, 在此期间记录大鼠体质量, 观察外观体征和行为活动变化。实验环境设施合格证号 SCXK(川)2013-065, 实验环境为 SPF 级。温度为空调恒温 20 ~ 26 °C, 相对湿度为 40% ~ 70%。

药材: 全蝎最细粉(泸州百草堂中药饮片有限公司, 批号为 140119, 原产地河南), 凉暗处干燥保存。

试药: 白蛋白(ALB)试剂盒(批号为 150915)、总蛋白(TP)试剂盒(批号为 150916)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(批号为 D1509023)、总胆红素(TBil)试剂盒(批号为 D1507013)、肌酸激酶(CK)试剂盒(批号为 D1501103)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(批号为 D1507073)、三酰甘油(TG)试剂盒(批号为 150609)、碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(批号为 151008)、总胆固醇(TC)试剂盒(批号为 150416)、肌酐(CR)试剂盒(批号为 D1510033)、血糖(Glu)试剂盒(批号为 D1511053), 均购自上海复星长征医学科学有限公司; M-68FO 染液(批号为 2015032102)、M-68FIV 染液(批号为 2015020201)、M-68FR 染液(批号为 2015060401)、稀释液(批号为 2015080404)、M-68LB 溶血剂(批号为 2015091306)、M-68LD 溶血剂(批号为 2015091406)、M-68 稀释液(批号为 2015052004)、M-68LN(批号为 2014102801)、M-68LH 溶血剂(批号为 2015040104), 均购自迈瑞(南京)生物技术有限公司。

1.2 方法

将 88 只 SD 大鼠随机分为阴性对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 各 22 只, 雌雄各半。灌胃给药, 剂量分别为 0(予 0.9% 氯化钠溶液), 0.2, 0.4, 0.8 g/(kg · d), 相当于临床剂量 0 倍、10 倍、20 倍和 40 倍。给药容积均为每 100 g 体质量 1 mL。每周给药 5 d, 每天 1 次, 连续 10 周。每周称体质量 1 次, 以此调整给药剂量。大鼠在给药期间自由饮食饮水, 恢复期停止给药, 自由饮食、饮水, 处死前 12 h 禁食不禁饮。经股动脉取血后处死大鼠, 称定相关组织器官质量并进行病理检验。

1.3 观测指标

一般观测: 给药后每周称定大鼠体质量, 每天观察其饮食饮水、行为活动、体表黏膜和皮毛、大小便情况和精神状态等行为活动和生理指标。

血液学指标和血生化指标: 分别在给药 4 周、10 周及停药 4 周后检测。血液学指标: 白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、淋巴细胞绝对值(LYMPH)、单核细胞百分比(MONO%)、淋巴细胞百分比(LYMPH%)、红细胞数(RBC)、血红蛋白量(HGB)、红细胞比容(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、平均红细胞血红蛋白量(MCH)、红细胞分布宽度(SD)、血小板计数(PLT)、血小

板平均体积(MPV)、血小板压积(PCT)、血小板分布宽度(PDW)。血生化指标: TP, ALB, ALT, AST, TBil, TG, TC, CK, CR, 尿素氮(BUN)、Glu、钠(Na)、钾(K)、氯(Cl)。

系统尸体解剖和组织病理学检查: 停药 4 周后将大鼠麻醉, 称质量, 解剖, 经股动脉取血, 对大脑、甲状腺、心脏、肺脏、胸腺、肝脏、脾脏、肾脏、肾上腺、卵巢、子宫、睾丸、附睾等脏器进行称质量, 并计算脏器系数(脏器系数 = 脏器质量/体质量 × 100%), 最后进行组织病理学检查, 观察脏器病理变化。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物死亡情况

给药后第 25, 51 日, 高剂量组大鼠死亡 2 只; 给药后第 43, 59 日, 中剂量组大鼠死亡 2 只; 给药后第 58 日, 低剂量组大鼠死亡 1 只。经尸检, 大鼠的大脑、心、肺、肝、脾、肾等脏器均未见明显异常。

2.2 一般生理指标比较

与阴性对照组比较, 各给药组雄鼠体质量增长缓慢, 雌鼠增长相对更明显, 详见图 1。

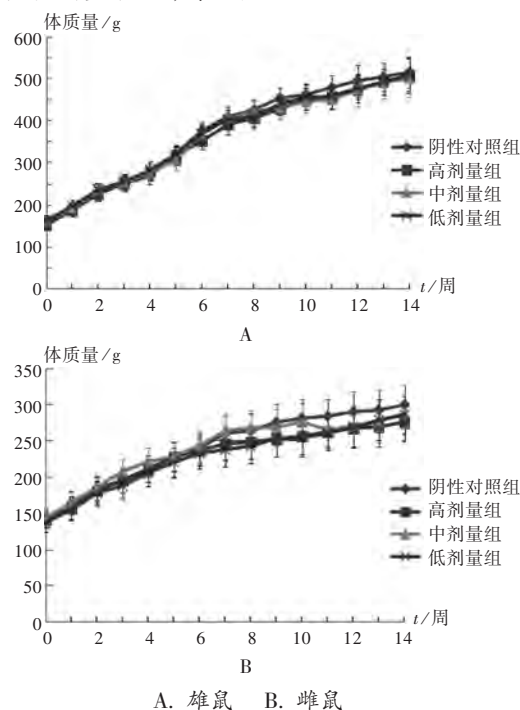


图 1 给药 10 周及停药恢复 4 周大鼠体质量变化曲线图

2.3 血液学和血生化指标检查

血液学指标: 灌胃给药 10 周后, 阴性对照组与低剂量组的 WBC, NEUT%, MONO%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, SD, PLT, PCT, MPV, PDW 等血液学指标无显著差异 (*P* > 0.05)。但高剂量组的 LYMPH% 显著低于阴性对照组 (*P* < 0.05)。详见表 1。

血生化指标: 灌胃给药第 4 周, 与阴性对照组比较,

表1 4组大鼠血液学LYMPH%检查结果比较($\bar{X} \pm s, \%$)

给药时间	阴性对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
4周	82.48 ± 3.46	86.38 ± 5.03	86.75 ± 3.47	82.50 ± 1.37
10周	83.69 ± 4.14	74.48 ± 8.21*	77.97 ± 5.52	78.30 ± 1.60
停药恢复	65.62 ± 26.62	74.96 ± 5.79	64.70 ± 27.94	63.18 ± 25.44

注:与阴性对照组比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

高剂量组的AST较高($P < 0.05$),各组其他指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);灌胃给药第10周,高剂量组的AST和低剂量组的BUN均显著高于阴性对照组($P < 0.05$);停药恢复期,高剂量组AST和ALT均显著高于阴性对照组($P < 0.05$);Na,TG,TP,CK,Glu虽有显著差异,但并未反映脏器毒性,其他指标如ALB,TBil,TC,CR,K,Cl与对照组比较无显著差异($P > 0.05$)。详见表2。

表2 4组大鼠血液生化学指标比较($\bar{X} \pm s$)

指标	给药时间	阴性对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
AST (U/L)	4周	124.67 ± 12.42	158.00 ± 26.04 ^Δ	138.40 ± 22.06	135.83 ± 14.62
	10周	107.33 ± 24.01	160.50 ± 33.85 ^Δ	120.17 ± 15.17	124.80 ± 27.29
	停药恢复	136.00 ± 30.16	167.00 ± 31.44 ^Δ	125.75 ± 32.02	115.40 ± 21.82
ALT (U/L)	4周	42.50 ± 8.19	38.33 ± 4.93	39.60 ± 6.50	46.33 ± 12.96
	10周	47.13 ± 4.64	41.67 ± 5.13	45.83 ± 7.78	40.60 ± 6.88
	停药恢复	49.14 ± 8.67	59.80 ± 3.90 ^Δ	46.75 ± 10.37	45.20 ± 5.45
BUN (mmol/L)	4周	7.50 ± 1.72	5.48 ± 0.76	5.56 ± 0.76	6.48 ± 0.65
	10周	5.96 ± 0.98	7.29 ± 2.55 ^Δ	6.50 ± 0.61	6.39 ± 1.21
	停药恢复	6.98 ± 0.90	7.67 ± 1.49	6.88 ± 0.94	6.48 ± 0.74
Na (mmol/L)	4周	140.25 ± 0.96	139.17 ± 1.17	137.80 ± 1.64 ^Δ	138.83 ± 1.72
	10周	138.88 ± 1.13	141.20 ± 1.92 ^Δ	140.33 ± 1.51	140.00 ± 0.89
	停药恢复	141.86 ± 0.90	141.20 ± 0.84	141.75 ± 0.96	141.40 ± 0.89
TG (mmol/L)	4周	0.91 ± 0.26	0.61 ± 0.34	0.51 ± 0.19	0.63 ± 0.28
	10周	0.76 ± 0.47	0.60 ± 0.30	0.77 ± 0.21	0.76 ± 0.24
	停药恢复	0.66 ± 0.23	1.13 ± 0.18 ^Δ	0.83 ± 0.29	0.75 ± 0.60
TP (g/L)	4周	52.25 ± 3.86	51.17 ± 3.16	53.00 ± 3.08	53.67 ± 3.61
	10周	56.25 ± 2.82	61.60 ± 5.64 ^Δ	60.67 ± 3.20 ^Δ	58.33 ± 3.44
	停药恢复	58.71 ± 3.15	62.20 ± 8.64	61.75 ± 3.77	57.6 ± 3.78
CK (U/L)	4周	991.25 ± 307.22	825.50 ± 117.89	901.80 ± 176.56	952.00 ± 265.15
	10周	1008.75 ± 231.54	563.33 ± 278.64 ^Δ	639.50 ± 159.80 ^Δ	624.4 ± 152.07 ^Δ
	停药恢复	958.71 ± 248.04	493.80 ± 140.63 ^Δ	782.00 ± 234.34	754.40 ± 259.39
Glu (mmol/L)	4周	7.73 ± 1.39	11.08 ± 10.75	9.43 ± 1.09	8.34 ± 1.12
	10周	8.86 ± 1.20	7.20 ± 1.20 ^Δ	8.13 ± 1.11	8.26 ± 0.59
	停药恢复	8.17 ± 1.31	8.38 ± 0.97	7.10 ± 1.38	7.51 ± 0.54

注:与阴性对照组比较,^Δ $P < 0.05$,^Δ $P < 0.01$ 。

2.4 脏器湿质量及脏器系数

全蝎最细粉中、低剂量组恢复期大脑湿质量明显大于阴性对照组($P < 0.05$),其余各给药组各期脏器如心、肺、肝、胸腺、脾、肾、肾上腺、卵巢、子宫、睾丸、附睾等的湿质量与阴性对照组相当($P > 0.05$)。低剂量组恢复期肾脏脏器系数明显低于阴性对照组($P < 0.05$),其余各给药组各期脏器如大脑、心、肺、胸腺、肝、脾、肾上腺、卵巢、子宫、睾丸、附睾等脏器系数指标与阴性对照

组相当($P > 0.05$)。详见表3。

表3 给药10周及恢复4周大鼠大脑湿质量及肾系数比较($\bar{X} \pm s$)

指标	时间	阴性对照组	高剂量组	中剂量组	低剂量组
肾系数	4周	0.60 ± 0.078	0.51 ± 0.250	0.35 ± 0.032	0.35 ± 0.032
	10周	0.66 ± 0.068	0.70 ± 0.070	0.71 ± 0.059	0.73 ± 0.087
	停药恢复	0.67 ± 0.062	0.77 ± 0.051*	0.72 ± 0.430	0.72 ± 0.050
大脑湿质量	4周	0.71 ± 0.190	1.07 ± 0.270	0.76 ± 0.110	0.95 ± 0.240
	10周	1.42 ± 0.092	1.44 ± 0.089	1.34 ± 0.200	1.39 ± 0.200
	停药恢复	1.07 ± 0.400	1.39 ± 0.087*	1.42 ± 0.046*	1.36 ± 0.160

2.5 病理组织学检查结果

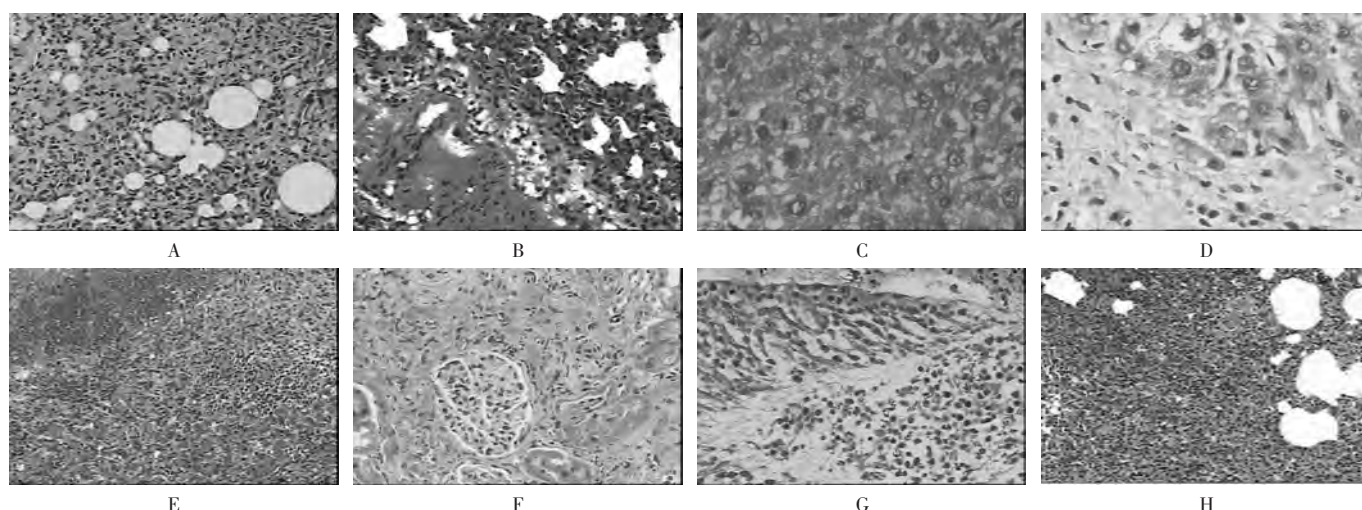
给药第4周,各剂量组未发现明显组织学病变变化。给药第10周:1)各给药组均发生了肺病变,高剂量组轻度炎症2例,中剂量组轻度炎症1例,轻度纤维化1例;低剂量组轻度炎症1例;2)肝脏病变,高、中、低剂量组轻度水肿各2例,高、中剂量组肝中度纤维化各1例,高剂量组肝细胞坏死1例;3)肾病变,高剂量组轻度纤维化1例;4)睾丸病变,高剂量组睾丸凝固性坏死1例。恢复期:1)肺部病变,高剂量组轻度炎症1例,重度纤维化1例,中剂量组轻度炎症1例,轻度纤维化1例;2)肾病变,轻度纤维化1例。详见图2。

3 讨论

我国全蝎入药历史悠久,由于临床用途较多,研究也较深入,包含了全蝎来源与鉴别、组方配伍^[6]、炮制与加工方法^[7]、指纹图谱与质量控制^[8]、成分及其含量^[9]、结构、作用及机制^[10]、提取工艺及提取物^[11]、现代药理^[12]和毒理^[13]等诸多领域。目前,临床服用全蝎引发中毒的事件时有发生,大量服用可能引发呼吸困难、发绀、昏迷等症状,患者可死于呼吸麻痹^[14]。且同一种药物的不同剂型对人体产生的疗效和毒副作用不尽相同。

最细粉是指能100%通过6号筛,且95%以上能通过7号筛的粉末^[15]。中药最细粉与传统饮片相比具有以下优点:减少用药剂量,节约药材;避免有效成分损失和浪费;能增加有效成分的生物活性,提高治疗效果^[16];便于储存、携带和服用;能有效避免湿度、温度等外界环境对药效的影响,保证质量^[17]。但也有其弊端:有一些中药不宜制成最细粉;最细粉的微小颗粒会黏附胃肠黏膜,可能影响胃肠功能;中药细胞壁被破坏,细胞内活性成分的结构和性质可能会发生改变,可能导致一系列毒副作用。因此,对中药微粉化后进行安全性评价研究很有必要,如长期毒性试验、急性毒性试验、人群毒副作用流行病学研究等^[18]。

长期毒性试验的作用主要体现以下几个方面^[19]:发现药物在急性毒性试验中未发现的毒性作用,为重新评估药物毒副作用提供依据;明确中毒反应的性质和程度;明确受到慢性和亚慢性毒影响的靶器官、毒性剂量-反应(效应)关系及毒性损害的可逆性;探讨可能的毒副作用机制;明确不同动物种类对药物长期毒效应的差



A. 肺轻度纤维化 B. 肺轻度炎症 C. 肝细胞轻度水肿 D. 肝中度纤维化
E. 肝细胞坏死 F. 肾轻度纤维化 G. 睾丸凝固型坏死 H. 肺重度纤维化

注:A~G为给药10周,H为停药恢复4周。

图2 给药10周及停药恢复4周病理组织学检查结果(HE, ×200)

异。本研究中所采用的长期毒性试验结果显示,全蝎最细粉对SD大鼠质量变化影响不大,而有个别剂量组AST,ALT,BUN高于阴性对照组,同时病检发现肺轻度炎性、肺纤维化病变、肝细胞轻度水肿、肾轻度纤维化,据此可初步得出结论,全蝎最细粉主要毒性靶器官为肺、肝和肾,对大脑和睾丸的毒性需进一步的实验验证,对其他靶器官几乎无毒性作用;给药周期越长,剂量越大,越容易引起毒性反应。

但要注意,药物的“治”与“毒”是相对的,不可因噎废食。许多药物的毒性作用潜藏于治疗作用中,而毒副作用开启了治疗作用的大门。中药也是如此,毒性中药是中药的重要组成部分,我国现行药典共收载有毒中药83种,其中“大毒”10种,如斑蝥、川乌、马钱子等;“有毒”42种,如全蝎、蜈蚣、附子等;“小毒”31种,如土鳖虫、水蛭、九里香等^[20]。本研究的方法和数据可为其他有毒中药最细粉的毒性研究、安全性评价提供参考。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2015:143.
- [2] WANG Y, HAO Z, SHAO J, et al. The role of Ser54 in the antinociceptive activity of BMK9 a neurotoxin from the scorpion *Buthus martensii* Karsch[J]. Toxicon,2011,58(6-7):527-532.
- [3] WANG Z, WANG W, SHAO Z, et al. Eukaryotic expression and purification of anti-epilepsy peptide of *Buthus martensii* Karsch and its protein interactions[J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2009,330(1-2):97-104.
- [4] 周壮娜,谭茜,郑洁刚,等. 全蝎纯化液对凝血酶诱导血管内皮细胞LDH活性、ET-1表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):335-337.
- [5] MAMETAK AN. Targeted antitumor therapy with the scorpion venom chlorotoxin [J]. Drugs of the Future,2011,36(8):615-625.

- [6] 师文涛,刘霞,白占涛. 中药全蝎的组方配伍及应用[J]. 延安大学学报(自然科学版),2016,35(2):67-70.
- [7] 孙静,王集会. 全蝎三种产地加工方法的对比研究[J]. 中国现代中药,2016,18(7):903-906.
- [8] 史磊,李峰. 基于化学—生物指纹图谱技术的山东道地药材全蝎质量评价研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.
- [9] 程晓荟,吴瑶瑶,朱晓静,等. 雌雄全蝎中蛋白质及多糖含量的测定与比较[J]. 山东农业科学,2016,48(3):130-132.
- [10] 刘霞,袁琛皓,白占涛,等. 蝎毒素多肽致/抗痛的靶离子通道机制[J]. 生命科学,2016,28(1):64-67.
- [11] 张盼盼,焦方文,王集会,等. 发酵全蝎粉酶解前后水提液抗病毒活性比较[J]. 中南药学,2016,14(3):267-269.
- [12] ZHANG XG, WANG X, ZHOU TT, et al. Scorpion Venom Heat-Resistant Peptide Protects Transgenic *Caenorhabditis elegans* from β -Amyloid Toxicity[J]. Frontiers in Pharmacology, 2016, 7:227.
- [13] 林振吕,郑光威,张琳,等. 蝎毒多肽对胃癌SGC-7901细胞侵袭转移的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2016,7(21):1206-1209.
- [14] 代云. 免煎剂全蝎中毒1例救治分析[J]. 吉林医药学院学报, 2009,30(6):342.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2015:XIV.
- [16] 杨燕斌. 中药最细粉与传统中药饮片临床疗效对比[J]. 中国农村卫生,2015,6(12):44.
- [17] 赵明敬. 疏肝理气类中药配方颗粒与饮片临床疗效的对比研究[J]. 中国卫生产业,2014,30(25):178-179.
- [18] 吕明远. 近年来中药微粉化阿研究概况[J]. 天津药学, 2013,25(4):52-54.
- [19] 张晓冬,宗英,陆国才,等. 药物长期毒性试验血液和生化指标的统计处理[J]. 中国新药杂志,2010,19(4):270-272.
- [20] 黄金钰,戴忠,马双成. 白附子的研究进展[J]. 中草药, 2015,46(18):2816-2822.

(收稿日期:2019-01-29)