

中图分类号: R965.3; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0077-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.017



蒙药额尔敦-乌日勒对大鼠的急性毒性初探*

王青亮^{1,2}, 高娃^{1,2}, 宋福顺³, 包锡林其其格¹, 包斯琴³, 都格尔², 乌汉其木格^{2,3,Δ}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010010; 2. 内蒙古自治区中蒙医药研究院, 内蒙古 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古自治区国际蒙医医院, 内蒙古 呼和浩特 010065)

摘要:目的 为蒙药额尔敦-乌日勒的毒性及安全性研究提供参考。方法 采用固定剂量法, 将32只SD大鼠随机分为对照组(等体积纯净水)及额尔敦-乌日勒低、中、高剂量组(0.54, 2.16, 5.40 g/kg, 简称低、中、高剂量组), 各8只, 分别灌胃相应药物或纯净水后观察14 d。给药前禁食12 h, 不禁饮。观察大鼠一般情况与行为、饮食饮水、体质量及主要器官(心、肝、脾、肺、肾)情况(外观、脏器相对质量、组织形态学变化等), 检测血常规及血生化指标。结果 各组大鼠用药后均未见中毒症状或死亡。各组大鼠体质量和主要器官相对质量均整体保持自然增长, 且组间无明显差异($P > 0.05$), 但各组雌雄大鼠间存在不同程度差异。体质量变化率, 用药第7, 14天, 低剂量组雄性大鼠明显低于对照组($P < 0.05$), 中剂量组雌性大鼠明显高于对照组($P < 0.01$)。各组大鼠各主要器官颜色、形态无明显差异; 中、高剂量组雄性大鼠肾脏相对质量及高剂量组雌性大鼠脾脏相对质量均明显低于对照组($P < 0.05$)。各组大鼠主要器官病理形态学无明显异常。中、高剂量组雄性大鼠血常规及血及生化指标仅粒细胞计数及白蛋白含量与对照组有明显差异($P < 0.05$), 但均无生物学意义。结论 经初步研究, 大鼠对额尔敦-乌日勒单次给药的最高耐受量可达5.40 g/kg。

关键词: 额尔敦-乌日勒; 急性毒性实验; 固定剂量法; 大鼠; 用药安全

*基金项目: 国家自然科学基金[82204377]; 内蒙古自治区自然科学基金[2019MS08102]; 内蒙古自治区中医药(蒙医药)中青年领军人才培养项目[内卫中(蒙)传承字[2022]88号]; 内蒙古自治区科技计划项目[2021GG0126]; 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目[202202134]。

第一作者: 王青亮, 女, 蒙古族, 硕士, 研究方向为蒙药现代化, (电子信箱)852376503@qq.com。

Δ通信作者: 乌汉其木格, 女, 蒙古族, 博士, 主任蒙药师, 研究方向为蒙药现代化, (电子信箱)939839367@qq.com。

Pharm Bull, 2021, 44(3): 350-356.

[7] HU Y, LIU M, QIN H, et al. Artemether, Artesunate, Arteannuin B, Echinatin, Licochalcone B and Andrographolide Effectively Inhibit SARS-CoV-2 and Related Viruses In Vitro[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 680127.

[8] PAN KM, LU JJ, SONG Y. Artesunate ameliorates cigarette smoke-induced airway remodelling via PPAR- γ /TGF- β 1/Smad2/3 signalling pathway[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 91.

[9] MA H, YAO Q, ZHANG AM, et al. The effects of artesunate on the expression of EGFR and ABCG2 in A549 human lung cancer cells and a xenograft model[J]. Molecules, 2011, 16(12): 10556-10569.

[10] HEIJINK IH, BRANDENBURG SM, POSTMA DS, et al. Cigarette smoke impairs airway epithelial barrier function and cell-cell contact recovery [J]. Eur Respir J, 2012, 39(2): 419-428.

[11] SONG Y, FU WH, ZHANG YZ, et al. Azithromycin ameliorated cigarette smoke-induced airway epithelial barrier dysfunction by activating Nrf2/GCL/GSH signaling pathway [J]. Respir Res, 2023, 24(1): 69.

[12] JUNGnickel C, Wonnemberg B, Karabiber O, et al. Cigarette smoke-induced disruption of pulmonary barrier and bacterial translocation drive tumor-associated inflammation and growth [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(6): L605-L613.

[13] SINGH S, VERMA SK, KUMAR S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers [J]. Immunol Lett, 2018, 196: 1-10.

[14] ZHANG J, LI Y, WAN J, et al. Artesunate: A review of its therapeutic insights in respiratory diseases [J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154259.

[15] NG DS, LIAO W, TAN WS, et al. Anti-malarial drug artesunate protects against cigarette smoke-induced lung injury in mice [J]. Phytomedicine, 2014, 21(12): 1638-1644.

[16] PETECCHIA L, SABATINI F, VARESI L, et al. Bronchial airway epithelial cell damage following exposure to cigarette smoke includes disassembly of tight junction components mediated by the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway [J]. Chest, 2009, 135(6): 1502-1512.

[17] GANESAN S, UNGER BL, COMSTOCK AT, et al. Aberrantly activated EGFR contributes to enhanced IL-8 expression in COPD airways epithelial cells via regulation of nuclear FoxO3A [J]. Thorax, 2013, 68(2): 131-141.

[18] STOLARCZYK M, SCHOLTE BJ. The EGFR-ADAM17 Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cystic Fibrosis Lung Pathology [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 1067134.

(收稿日期: 2022-07-20; 修回日期: 2023-03-07)

Preliminary Study on the Acute Toxicity of Mongolian Medicine Eerdun - Wurile in Rats

WANG Qingliang^{1,2}, Gaowa^{1,2}, SONG Fushun³, BAO Xilingqige¹, BAO Siqin³, Dugeer², Wuhanqimuge^{2,3}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China 010010; 2. Inner Mongolia Traditional Chinese & Mongolian Medical Research Institute, Hohhot, Inner Mongolia, China 010017; 3. Inner Mongolia International Mongolian Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China 010065)

Abstract : Objective To provide a reference for the toxicity and safety study of Mongolian medicine Eerdun - Wurile. **Methods** Thirty - two SD rats were randomly divided into the control group (equal volume of purified water) and the Eerdun - Wurile low - , medium - and high - dose groups (0.54, 2.16, 5.40 g / kg, hereinafter referred to as the low - , medium - and high - dose groups) by the fixed dose procedure, with eight rats in each group. They were given corresponding drugs or purified water by gavage and observed for 14 d. All rats were fasted for 12 h before the administration, but were not prohibited from drinking. The general condition, behavior, diet, drinking, body mass, and major organs (heart, liver, spleen, lung, kidney) condition (such as appearance, relative mass of organs, histomorphological changes) of rats were observed. The blood routine indicators and biochemical indicators in rats were detected. **Results** After medication, no toxic symptom or death was observed in rats. The body mass and relative mass of major organs in each group maintained a natural increase overall, with no significant difference between groups ($P > 0.05$), while there were differences between female and male rats in each group. The body mass change rate of male rats in the low - dose group was significantly lower than that of male rats in the control group on the 7th and 14th days after medication ($P < 0.05$), while the above indicator of female rats in the medium - dose group was significantly higher than that of female rats in the control group on the 7th and 14th days after medication ($P < 0.01$). There was no significant difference in the color and morphology of the major organs in each group. The kidney relative mass of male rats in the medium - and high - dose groups and the spleen relative mass of female rats in the high - dose group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no significant abnormality in the pathological morphology of the major organs in each group. In blood routine indicators and biochemical indicators, only granulocyte count and albumin content of male rats in the medium - and high - dose groups were significantly different from those of male rats in the control group ($P < 0.05$), but with no biological significance. **Conclusion** After preliminary study, the maximum tolerance of rats to single dose of Eerdun - Wurile can reach 5.40 g/kg.

Key words: Eerdun - Wurile; acute toxicity test; fixed dose procedure; rat; medication safety

蒙药额尔敦 - 乌日勒收载于《中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药分册》，又称珍宝丸或如意珍宝丸^[1]，有清热、安神、舒筋活络及除“协日乌素”（炎症）功效^[2]，可用于治疗血管系统疾病、神经系统疾病、高血压等^[3-5]。对缺血性脑卒中恢复期、脑梗死、脑出血疗效较好^[6-8]，能改善血液微循环及流变学指标，降低血液黏稠度，增加脑供血，解除血管痉挛，提高日常生活活动能力^[9-11]，并有抗氧化、调血脂、保护血管内皮细胞、促进血管扩张等作用，可预防血栓和动脉粥样硬化的形成。其结合蒙医拔罐放血疗法、针灸治疗法治疗慢性颈椎病、糖尿病末梢神经炎、糖尿病性周围神经病变、糖尿病性心脑血管病变等也有一定疗效^[10-15]，能较好改善帕金森病、甲状腺多发性结节瘤、银屑病、精神分裂症等的症状^[16-20]，对膝关节骨质增生^[21]、踝关节骨性关节炎疗效显著^[22]，还可减轻紫杉醇、长春新碱所致神经毒性^[23-24]。但尚缺乏该药毒性的实验研究，不仅影响其使用，其安全性判定也缺乏依据。鉴于此，本研究中采用固定剂量法进行了额尔敦 - 乌日勒对大鼠的急性毒性试验，为其毒性和安全性评价提供科学依据。现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 仪器、试药与动物

仪器：Y - TVSS型生物显微镜（日本Nikon公司）；BK - 200型生化分析仪（山东博科生物科技有限公

司）；SC - 3614型低速离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）；TP1020型脱水仪、EG1150H + C型石蜡组织包埋机、RM2245型切片机（德国Leica公司）；ECLIPSE Ci型正置显微镜（日本Nikon公司）；902GP - ULTS型 - 80℃冰箱（美国Thermo Fisher Scientific公司）。

试药：额尔敦 - 乌日勒药材（内蒙古国际蒙医医院，批号为20190828），苏木素 - 伊红（HE）染料、4%多聚甲醛、中性树脂（批号分别为G1121, P1110, G8590）；水为超纯水。尿素（UREA，批号为10819024H），肌酐（CREA，批号为10728027W），白蛋白（Alb，批号为10729013H），葡萄糖（Glu，批号为10723029H），总胆红素（Tbil，批号为10708014H），碱性磷酸酶（ALP，批号为10629008H），天门冬氨酸氨基转移酶（AST，批号为10809010H），丙氨酸氨基转移酶（ALT，批号为10719011H），均购自山东博科生物科技有限公司。

动物：SPF级SD大鼠32只（雌雄各半，7~8周龄，体质量180~220g），均由斯贝福（北京）生物技术有限公司提供，实验动物生产许可证号SCXK <京> 2019 - 0010。实验方案经内蒙古国际蒙医医院机构动物护理与使用委员会（IACUC）批准（批件号：伦理第2021 - 10号）。适应性饲养（温度25℃，相对湿度60%，光/暗循环12h）7d。

1.2 分组及给药

将32只大鼠随机分为对照组(等体积纯净水)及额尔敦-乌日勒低、中、高剂量组(0.54, 2.16, 5.40 g/kg, 简称低、中、高剂量组),各8只,首次给药前禁食12 h,不禁饮,按每100 g体质量给药1 mL,分别灌胃相应药物[取药材适量,研磨成超细粉,用水配成质量浓度为0.54 g/mL的药液(现配现用)]或水。

1.3 观察指标

一般情况、行为与体质量:观察大鼠皮肤、皮毛、眼睛、黏膜和行为方式的变化。并于给药前及给药第0, 1, 4, 7, 11, 14天测定并记录大鼠体质量,计算给药第7, 14天与给药前的体质量变化率;监测并记录大鼠每天的食物和水摄入量。

血液学及生化指标:末次给药后,采集各组雄性大鼠腹主动脉血(5 mL),置采血管中,室温放置60 min,4℃下3 500 r/min离心30 min,分离,得血清。检测白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MON)、粒细胞计数(GRA)、血红蛋白(Hb)、UREA、CREA、Alb、TBiL、ALP、ALT、AST水平。

主要器官:大鼠采血后,处死,分离主要器官心、肝、脾、肺、肾,观察颜色、形态,然后清除脂肪,纸巾擦拭后称定质量,计算各器官的相对质量(相对于体质量)。将各器官组织用4%多聚甲醛溶液固定,常规梯度脱水,56℃下石蜡包埋,切片(5 μm)。用中性胶封闭切片行HE染色,显微镜下观察组织形态变化情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0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 一般情况与行为

给药后,部分大鼠有行动迟缓、毛发竖立等表现,但可自行恢复,且此后均未见不良反应;皮肤、皮毛、眼、鼻及行为方式无异常;未见颤抖、流涎、腹泻和昏迷。

给药第7天,与对照组比较,低、中剂量组大鼠饮水量明显增加($P < 0.05$)。给药第14天,低、中、高剂量组大鼠的饮水量分别为(72.20 ± 9.90)g、(79.40 ± 8.60)g、(62.30 ± 4.50)g,均明显高于对照组的(56.30 ± 2.50)g ($P < 0.05$);且中剂量组大鼠第2周进食量为(32.80 ± 1.80)g,明显高于对照组的(30.90 ± 0.80)g ($P < 0.05$)。

2.2 体质量

给药前后,不同剂量组雄性与雌性大鼠体质量均保持自然增长,与对照组大鼠无显著差异($P > 0.05$)。详见图1。用药第7, 14天,低剂量组雄性大鼠体质量变化率明显低于对照组雄性大鼠($P < 0.05$),中剂量组雌性大鼠体质量变化率明显高于对照组雌性大鼠($P < 0.01$),详见表1。

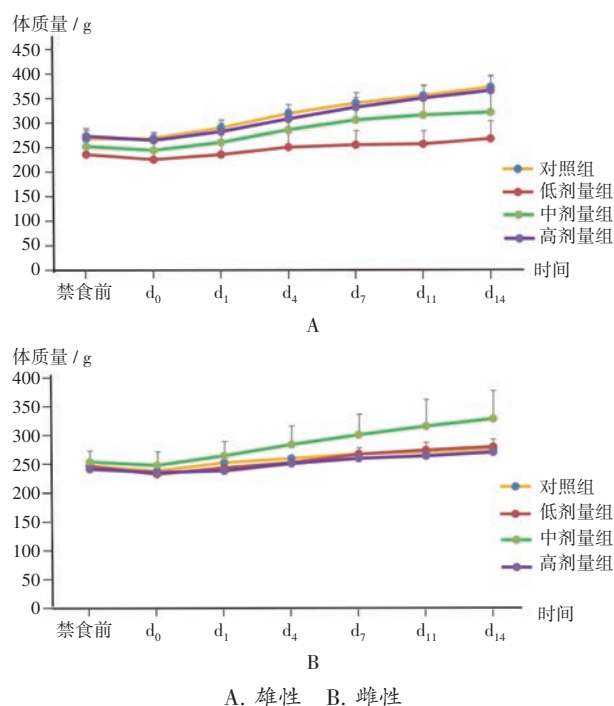


图1 各组大鼠体质量变化
A. Male rats B. Female rats

Fig. 1 Changes of body mass in each group

表1 各组大鼠给药第7, 14天体质量变化率比较($\bar{X} \pm s, n = 4$)
Tab. 1 Comparison of body mass change rate on the 7th and 14th days after administration in each group ($\bar{X} \pm s, n = 4$)

组别	性别	禁食前体质量(g)	体质量变化率(%)	
			用药第7天	用药第14天
对照组	雄性	272.50 ± 22.10	26.60 ± 3.90	38.60 ± 4.60
	雌性	240.30 ± 2.10	9.40 ± 0.30	13.10 ± 1.30
低剂量组	雄性	240.90 ± 17.10	8.10 ± 4.40*	13.20 ± 6.50*
	雌性	240.10 ± 7.00	9.20 ± 1.90	15.00 ± 3.60
中剂量组	雄性	257.00 ± 15.70	20.80 ± 3.50	26.70 ± 8.60
	雌性	247.70 ± 20.50	19.80 ± 6.30**	31.60 ± 12.60**
高剂量组	雄性	277.50 ± 12.50	21.00 ± 4.20	33.30 ± 9.80
	雌性	234.70 ± 7.60	8.50 ± 2.50	13.50 ± 2.60

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。表2至表4同。

Note: Compared with those in the control group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ (for Tab. 1 - 4).

可见,额尔敦-乌日勒可减缓雄性大鼠及加快雌性大鼠体质量增加速度。各组雌雄大鼠体质量增长速度有一定差异,考虑与大鼠数量较少及其个体之间的自然差异有关。但整体趋势为各组大鼠体质量均保持自然增长,且雌雄大鼠体质量合并分析时无明显差异。

2.3 主要器官

各组大鼠心、肺、肝、脾、肾等主要脏器的颜色和形态均无明显差异。与对照组比较,中、高剂量组雄性大鼠肾脏相对质量及高剂量组雌性大鼠脾脏相对质量明显降低($P < 0.05$),详见表2。中、高剂量组大鼠脾脏、肾脏相对质量降低,可能与体质量增长差异有关,具体原因有

表2 各组大鼠器官相对质量比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of relative mass of organs in each group ($\bar{X} \pm s$)

组别	性别	第14天体质量(g)	脏器相对质量				
			心脏	肝脏	脾脏	肺脏	肾脏
对照组	雄性	377.10 ± 23.80	0.39 ± 0.05	3.00 ± 0.40	0.26 ± 0.04	0.53 ± 0.05	0.89 ± 0.08
	雌性	271.90 ± 5.50	0.40 ± 0.07	3.30 ± 0.20	0.30 ± 0.04	0.57 ± 0.06	0.76 ± 0.05
低剂量组	雄性	273.60 ± 36.0	0.43 ± 0.07	3.50 ± 0.30	0.30 ± 0.02	0.60 ± 0.07	0.76 ± 0.10
	雌性	276.40 ± 14.50	0.40 ± 0.08	3.40 ± 0.30	0.25 ± 0.01	0.60 ± 0.01	0.70 ± 0.07
中剂量组	雄性	326.50 ± 43.00	0.40 ± 0.07	2.90 ± 0.30	0.30 ± 0.01	0.60 ± 0.06	0.70 ± 0.10
	雌性	327.20 ± 52.00	0.40 ± 0.07	3.30 ± 0.30	0.30 ± 0.06	0.50 ± 0.07	0.70 ± 0.10
高剂量组	雄性	369.90 ± 29.90	0.40 ± 0.07	3.00 ± 0.09	0.30 ± 0.04	0.50 ± 0.04	0.70 ± 0.01
	雌性	266.40 ± 14.10	0.50 ± 0.07	3.10 ± 0.20	0.20 ± 0.01	0.60 ± 0.06	0.70 ± 0.07

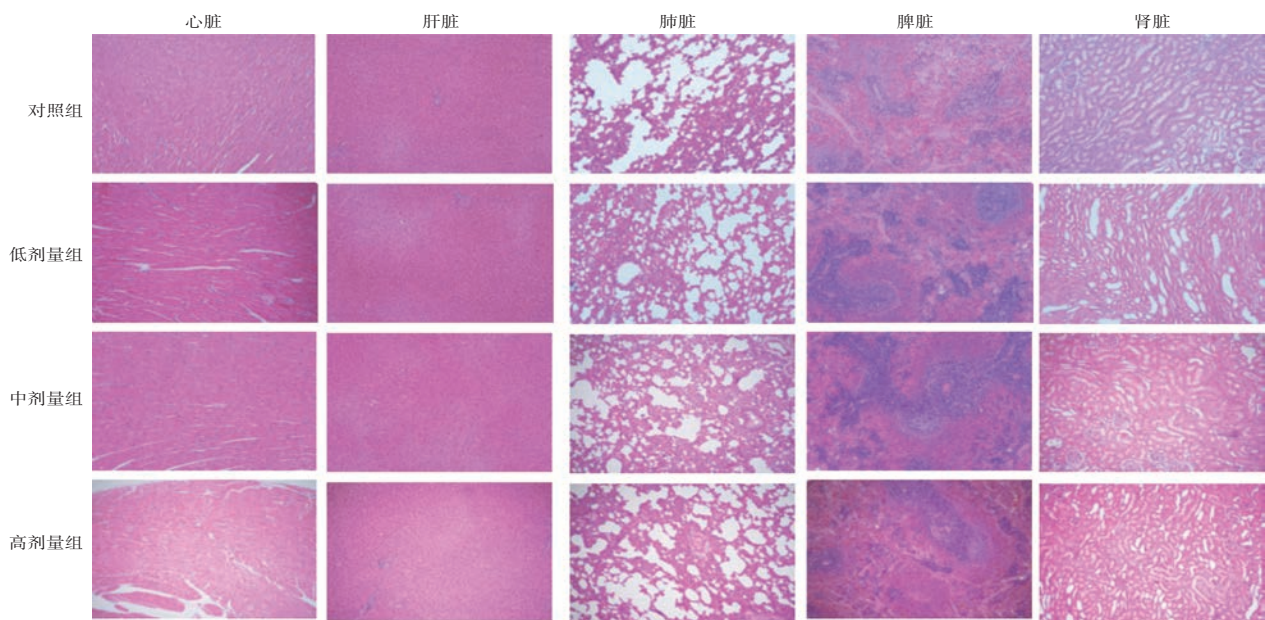


图2 大鼠主要器官组织病理形态(HE, × 100)

Fig. 2 Histopathological morphology of major organs in rats (HE, × 100)

2.4 血常规指标

结果见表3。与对照组雄性大鼠比较,中、高剂量组雄性大鼠的GRA明显增多($P < 0.05$)。但参考文献报道的正常范围^[24],本实验中大鼠WBC, MON, GRA均偏低。因此, GRA水平组间差异无生物学意义。

2.5 血生化指标

与对照组雄性大鼠比较,中、高剂量组雄性大鼠Alb水平明显降低($P < 0.05$),详见表4。但仍在正常范

表3 各组雄性大鼠血常规指标比较($\bar{X} \pm s, n = 4$)

Tab. 3 Comparison of blood routine indicators of male rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 4$)

血常规指标	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
WBC ($\times 10^9/L$)	0.86 ± 0.20	1.26 ± 0.68	5.70 ± 6.80	0.83 ± 0.12
MON ($\times 10^9/L$)	0.07 ± 0.03	0.10 ± 0.08	0.58 ± 0.75	0.06 ± 0.015
GRA ($\times 10^9/L$)	0.20 ± 0.06	0.34 ± 0.15	0.82 ± 0.59*	0.32 ± 0.03*
Hb(g/L)	152.10 ± 1.19	149.40 ± 16.60	159.10 ± 8.90	155.50 ± 3.40
LYM(%)	67.20 ± 2.15	62.27 ± 5.05	70.07 ± 8.91	52.83 ± 3.140

围^[25],故该差异无生物学意义。

待进一步研究,且额尔敦-乌日勒用量 ≥ 2.16 g/kg时对脾脏、肾脏等器官的副作用也不能排除。

各组大鼠心脏心肌纤维正常;肝脏细胞结构和双核正常,肝小叶结构完整,肝带结构清晰,细胞排列紧密,边界清晰,胞浆丰富,无明显损伤、充血、脂肪酸积累和炎性反应;肺支气管上皮细胞正常,脾脏结构正常;肾组织均未见形态学改变,组间肾小球外观相似,肾小球及远端、近端肾小管正常,无间质充血、肾小管萎缩,核仁清晰可见,无变性、出血、坏死。可见,额尔敦-乌日勒对各主要器官组织形态学无明显影响。病理学显微图见图2。

围^[25],故该差异无生物学意义。

3 讨论

额尔敦-乌日勒是治疗神经系统疾病的理想药物,是蒙医治疗黑脉病(相当于西医的心脑血管系统疾病)和白脉病(相当于西医的神经系统疾病)的主要药物。近年来的研究再次证明额尔敦-乌日勒对脑梗死的疗效^[26-27]。该药

表4 各组雄性大鼠血生化指标比较($\bar{X} \pm s, n = 4$)

Tab. 4 Comparison of blood biochemical indicators of male rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 4$)

血生化指标	对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
Alb(g/L)	39.20 ± 2.70	36.80 ± 4.10	32.20 ± 2.70*	32.90 ± 0.90*
ALP(U/L)	281.60 ± 67.20	238.60 ± 79.30	233.70 ± 20.20	234.30 ± 28.50
ALT(U/L)	52.70 ± 24.90	57.30 ± 8.40	29.60 ± 3.80	40.60 ± 15.70
AST(U/L)	303.60 ± 225.00	499.80 ± 121.70	159.90 ± 27.20	320.90 ± 252.20
TBiL(μ mol/L)	3.60 ± 0.74	4.20 ± 0.96	3.10 ± 1.30	3.50 ± 2.70
UREA(mmol/L)	10.30 ± 2.80	11.79 ± 1.40	10.20 ± 0.47	10.10 ± 0.84
CREA(μ mol/L)	30.50 ± 10.30	25.00 ± 3.03	25.70 ± 7.10	26.40 ± 1.78

作用机制之一是可通过介导小胶质细胞的基因表达,抑制大脑的炎症,从而改善脑卒中的恢复质量^[28-30]。但由于其所含多种的活性化合物可能同时作用于更多靶点,实际作用机制可能更复杂。由于各研究中额尔敦-乌日勒用药剂量各不相同,为进一步分析其作用机制,首先需确定其安全剂量,故有必要研究该药的毒性。

本研究中分3种剂量单次给药,观察对大鼠的急性毒性。发现大鼠对额尔敦-乌日勒一次性耐受量为5.40 g/kg。至于对更高剂量能否耐受,有待下一步研究。部分大鼠给药后出现行动迟缓、毛发竖立等表现,但未死亡。组间部分大鼠进食量、饮水量、体质量增幅、GRA、WBC、脾肾相对质量有明显差异(但相关数值仍在正常范围内),可能存在一定的副作用。组织病理学分析显示,额尔敦-乌日勒剂量 ≤ 5.40 g/kg时对主要器官无明显毒性,也不会导致死亡,但其安全性和毒性有待进一步研究。

某种药物用量达临床常规用量100倍时如大鼠仍未死亡则视为该药对人安全。本研究中,遵循《化学药物急性毒性试验技术指导原则》(给药剂量可根据实际情况和文献来定),并结合文献^[31-32],采取了成人临床常规剂量的1,4,10倍分别作为低、中、高剂量,结果3组大鼠均未死亡。尝试更高剂量54 g/kg(即临床用量的100倍)时,由于是单药材粉碎混合制成的药物,配药时无法全部溶解,未进行后续操作。但本研究的数据仍可为进一步研究该药的临床用药安全性提供参考。此外,为明确该药的安全剂量,还需进一步进行亚急性毒性试验。

参考文献

[1] ZZ-8358,中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)[S].
[2] 额尔敦达来. 额尔敦-乌日勒对大鼠缺血—再灌注所致氧化损伤及炎症反应的影响[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2019.
[3] 蒙医学编辑委员会. 中国医学百科全书·蒙医学(蒙文版)[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社,1987:862.
[4] 宝莉莉,宋福顺,都格尔,等. 蒙药额尔敦-乌日勒的研究进展[J]. 中国民族民间医药,2019,28(3):53-56.
[5] QIBURI Q, GANBOLD T, BAO Q, et al. Bioactive components of ethnomedicine Eerdun Wurile regulate the transcription of pro-inflammatory cytokines in microglia[J]. J Ethnopharmacol, 2020,246:112241.
[6] 胡玉荣,斯钦其木格. 蒙药额尔敦乌日勒联合西药治疗缺血性脑卒中恢复期临床观察[J]. 中国民族民间医药,2017,26(23):116-119.
[7] 那日苏,温都苏毕力格. 额尔敦-乌日勒治疗脑梗死132例临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志,2018,24(9):17-18.
[8] 时冲,孙有树,冯胜利,等. 蒙药珍宝九治疗脑出血的临床疗效[J]. 中国民族医药杂志,2021,27(2):16-17.
[9] 苏宁巴雅尔. 蒙药新额尔敦-乌日勒防治心脑血管疾病疗效观察[J]. 北方药学,2013,10(3):13-14.
[10] 色音巴乙拉. 蒙药额尔敦乌日乐结合拔罐放血疗法治疗颈椎病体会[J]. 中国民族民间医药,2013,22(14):15.
[11] 乌日罕,阿茹娜. 蒙药配合针灸治疗慢性颈椎病临床效果

观察[J]. 中国民族医药杂志,2017,23(6):15-16.
[12] 斯日古楞,王月洪,吴荷花,等. 额尔敦乌日勒治疗糖尿病末梢神经炎概述[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2015,17(5):1047-1050.
[13] 赵萨日娜. 蒙医药治疗糖尿病周围神经病变临床研究进展[J]. 中国民族医药杂志,2019,25(4):48-49.
[14] 娜仁高娃. 蒙西结合治疗糖尿病的体会[J]. 中国民族医药杂志,2011,17(8):22.
[15] 海乌云塔娜. 2型糖尿病合并骨量减少危险因素分析及额尔敦乌日勒对其临床疗效的研究[D]. 通辽:内蒙古民族大学,2020.
[16] 马红蕾,白星宇,卜范艳. 蒙药额尔敦-乌日勒治疗帕金森病的疗效分析[J]. 中医临床研究,2017,9(29):68-69.
[17] 白桂珍,萨日娜. 额尔敦乌日勒治愈甲状腺多发结节瘤1例[J]. 中国民族医药杂志,2003,9(S1):35.
[18] 乌云,宝龙. 蒙药治疗80例寻常型银屑病临床观察[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2014,29(3):331-332.
[19] 王伟. 珍宝九治疗复视54例[J]. 中国中医药科技,2013,20(6):681.
[20] 孟根花,李浩军,包玉荣,等. 珍宝九对精神分裂症阴性症状的作用[J]. 中国医药导报,2012,9(26):110-111.
[21] 敖日格乐. 蒙医温针加额尔敦乌日乐治疗膝关节骨质增生的效果观察[J]. 中国民族医药杂志,2017,23(9):26-27.
[22] 胡中申,杨玉杰,布茂胜,等. 关节镜下射频消融刀及口服额尔敦-乌日勒治疗踝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2014,29(4):449-450.
[23] 龚翠琴,万全. 蒙药珍宝九降低紫杉醇所致周围神经毒性的临床观察[J]. 中国中医药科技,2014,21(4):461-462.
[24] 刘科亮,王林,王睿,等. SD大鼠血常规指标正常参考值范围探讨[J]. 预防医学情报杂志,2009,25(9):715-716.
[25] 哈申高娃. 珍宝九治疗长春新碱致神经毒性20例体会[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版),2011,26(2):213-214.
[26] 孙艳霞,顾浩. 蒙药额尔敦-乌日勒对于脑梗死的治疗效果及NIHSS评分观察[J]. 中国民族医药杂志,2019,25(10):13-14.
[27] 刘建,赵福全. 蒙药额尔敦-乌日勒治疗缺血性卒中(萨病)恢复期的临床疗效[J]. 中国民族医药杂志,2020,26(12):7-9.
[28] 林健,郑丽红,陈润,等. SD大鼠血液生化指标正常参考值范围的探讨[J]. 医学动物防制,2005,21(5):321-322.
[29] GAOWA S, BAO N, DA M, et al. Traditional Mongolian medicine Eerdun Wurile improves stroke recovery through regulation of gene expression in rat brain[J]. J Ethnopharmacol, 2018,222:249-260.
[30] 萨如拉. 蒙成药额尔敦乌日勒调控MCAO/R损伤模型大鼠小胶质细胞机制研究[D]. 通辽:内蒙古民族大学,2020.
[31] 刘玉明,刘慧民,沈先荣,等. 复方苦参酞剂急性毒性试验研究[J]. 中国药业,2015,24(19):5-6.
[32] 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,2015,24(8):62-63.

(收稿日期:2022-10-26;修回日期:2023-03-06)