

肠炎宁颗粒对幼龄小鼠的抗炎止泻作用及体外抗菌作用研究

王海荣^{1,2}, 朱振娜^{1,2}, 付合明^{1,2}, 霍璇^{1,2}, 刘全国³, 申秀萍^{1,2*}, 胡金芳^{1,2*}

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

2. 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300301

3. 海南葫芦娃药业集团股份有限公司, 海南 海口 460105

摘要:目的 研究肠炎宁颗粒作用于ICR幼龄小鼠的止泻抗炎药效及体外抑菌作用,为其临床儿童用药提供参考。方法 以ICR幼龄小鼠为考察对象,ig给予高、中、低剂量(2.500、1.250和0.625 g/kg)肠炎宁颗粒及蒙脱石散(阳性药,4.2 g/kg),连续给药3 d后,采用番泻叶浸出物和蓖麻油致泻模型、肠推进实验、冰醋酸致腹腔毛细血管通透性增加模型考察肠炎宁颗粒的止泻、抗炎作用;体外培养表皮葡萄球菌和大肠埃希菌,加入571.00、285.50、142.75、71.38、35.69、17.84、8.92、4.46、2.23和1.12 mg/mL的肠炎宁颗粒,观察其抑菌作用。结果 与模型组比较,0.625、1.250和2.500 g/kg的肠炎宁颗粒可以显著减少番泻叶浸出物、蓖麻油作用0~5 h内的腹泻样便数($P < 0.05$ 、0.001);与对照组比较,2.5 g/kg的肠炎宁颗粒可以显著降低肠推进系数($P < 0.05$);0.625、1.250和2.500 g/kg的肠炎宁颗粒可以显著减少冰醋酸所致的幼鼠腹腔毛细血管通透性增加($P < 0.05$ 、0.01)。8.92 mg/mL的肠炎宁颗粒即可在体外抑制表皮葡萄球菌和大肠埃希菌的生长,为最低抑菌浓度。

结论 肠炎宁颗粒具有止泻、抑制肠胃推进及对急性渗出性炎症的作用;体外可以抑制表皮葡萄球菌和大肠埃希菌的生长。

关键词: 肠炎宁颗粒; 止泻; 抗炎; 肠胃推进; 体外抑菌; 幼龄小鼠

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)12-1701-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.005

Anti-diarrheal and anti-inflammatory effect and mechanism of Changyanning Granule in weaning mice

WANG Hai-rong^{1,2}, ZHU Zhen-na^{1,2}, FU He-ming^{1,2}, HUO Xuan^{1,2}, LIU Quan-guo³, SHEN Xiu-ping^{1,2}, HU Jin-fang^{1,2}

1. TIPR Drug Assessment Co. Ltd, Tianjin 300301, China

2. Tianjin Engineering Research Center of Drug Preclinical Assessment Technology, Tianjin 300301, China

3. Hainan Huluwa Pharmaceutical Group Co. Ltd., Haikou 570100, China

Abstract: Objective The purpose of this article is to investigate the anti-diarrheal, anti-inflammatory and bacteriostatic effects of Changyanning granule in weaning mice, and provide reference for its pediatric use. **Methods** The ICR model of weaning mice was established and administrated with low, middle and high dose (0.625, 1.25, 2.50 g/kg) of Changyanning granule and smecta (positive control, 4.20 g/kg). After continuous administration for three days, diarrhea models caused by castor oil and Senna Leaf extract, intestinal propulsion test and abdominal capillary permeability increase model caused by glacial acetic acid were used to test the antidiarrheal and anti-inflammatory effects of Changyanning granule. *In vitro* experiment was also performed to test the bacteriostatic effect of Changyanning granule. Staphylococcus epidermidis and Escherichia coli were cultured and treated with different concentrations of Changyanning granule (571.00, 285.50, 142.75, 71.38, 35.69, 17.84, 8.92, 4.46, 2.23, and 1.12 mg/mL). **Results** Compared with model group, diarrhea stool numbers were significantly reduced ($P < 0.05$, 0.001) after the dosing of Senna Leaf extract and castor oil within 5 h in 0.625, 1.25 and 2.50 g/kg Changyanning granule groups. Intestinal propulsion coefficient was reduced significantly ($P < 0.05$) in 2.50 g/kg Changyanning granule group in comparison with control group; the inhibitory

收稿日期: 2017-08-24

基金项目: 国家科技重大新药创制项目(2015ZX09501004), 天津市科技计划项目(16PTGCCX00090)。

作者简介: 王海荣(1980—), 女, 硕士, 研究方向为药理毒理, Tel: (022)84845264 E-mail: wanghr@tjpr.com

*通信作者 胡金芳, 女, 副研究员, 研究方向为药理毒理, Tel: (022)84845248 E-mail: hujf@tjpr.com

申秀萍, 女, 研究员, 研究方向为药理毒理, Tel: (022)84845266 E-mail: shenxp@tjpr.com

actions of Changyanning (0.625, 1.25, 2.50 g/kg) on the increase of glacial acetic acid-induced abdominal capillary permeability were obviously ($P < 0.05, 0.01$); The growth of *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli* were inhibited with the initial concentration of 8.92 mg/mL *in vitro*. **Conclusion** Changyanning granule showed anti-diarrheal and acute exudative inflammation inhibition effects in weaning mice, and it could also inhibit the growth of *Staphylococcus epidermidis* and *Escherichia coli* *in vitro*.

Key words: Changyanning granule; anti-Diarrheal; inflammatory inhibition; gastrointestinal propulsion; weaning mice

肠炎宁是来源于民间验方的纯中药制剂, 中药组成为地锦草、黄毛耳草、樟树根、香薷、枫树叶, 临床上单独应用或联合其他药物用于治疗急慢性胃肠炎、结肠炎、腹泻、细菌性痢疾^[1-5], 也有研究用于小儿消化不良^[6-8]。常见的临床前研究主要采用成年动物^[9-12], 为了保证其在儿科临床中的有效应用, 本研究首次选用断乳 3 d 内的小鼠为研究对象, 通过蓖麻油及番泻叶浸出液致腹泻模型、胃肠推进模型及冰醋酸所致腹腔毛细血管渗透性增加模型, 考察肠炎宁颗粒的止泻、抗炎、抑制胃肠推进作用, 同时体外考察了其对胃肠常见菌种——表皮葡萄球菌和大肠埃希菌的生长抑制作用。

1 材料

1.1 药物、主要试剂及菌株

肠炎宁颗粒, 棕黄色颗粒, 批号 151103, 由海南葫芦娃制药有限公司提供; 蒙脱石散(阳性药), 商品名为思密达, 每袋 3 g, 批号 L1149, 密封干燥储存, 博福-益普生(天津)制药有限公司产品。

蓖麻油、印度墨汁、营养肉汤(批号分别为 20161021、10261021、20140320, 索来宝公司); 番泻叶(批号 140723, 济南人和中药饮片); 阿拉伯胶(批号 20130507, 天津市化学试剂批发公司); 伊文思蓝(批号 821102, 上海化学试剂采购供应站); 血琼脂平板培养基(批号 160509, 江门市凯林贸易); 琼脂粉(批号 150506, 北京三药科技开发公司); 麦氏比浊管(批号 20161121, 天津市金章科)。

表皮葡萄球菌(菌号 CMCC 26069)和大肠埃希菌(菌号 CMCC 44102), 均为南京便诊生物科技有限公司产品。

1.2 实验动物及饲养

健康 ICR 小鼠, SPF 级, 3~4 周龄(断乳后 3 d 内), 12~16 g, 雌雄各半, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号为 SCXK(京)2012-0001, 试验前小鼠适应 3 d。

实验动物均饲养于本公司全封闭饲养观察室, 实验动物使用许可证号 SYXK(津)2016-0009, 饲

养室温度 20~26 °C, 湿度 40%~70%, 不少于 15 次全新风/h, 12 h/12 h 明暗交替。⁶⁰Co 辐照刨花垫料购自北京科澳协力饲料有限公司。⁶⁰Co 辐照 SPF 大小鼠维持饲料够自天津市华荣实验动物科技有限公司, 生产许可证号为 SCXK(津)2012-0001, 自由饮用无菌水。动物使用方案经天津药物研究院新药评价有限公司实验动物管理和使用委员会(IACUC)审查并批准。

1.3 主要仪器

BT224S 及 ML203/02 型电子天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; E1200-1 型电子天平, 常熟市双杰测试仪器厂; Varioskan Flash 酶标仪, 美国 Thermo 公司; ST-17R 型离心机, 美国 Thermo Scientific 公司; MLS-3750 高压锅、MIR-553 恒温培养箱, 日本三洋电子有限公司。

2 方法

止泻作用实验选用 ICR 幼龄小鼠, 依体质量随机分为对照组、模型组、蒙脱石散(4.2 g/kg)组及肠炎宁颗粒高、中、低剂量(2.500、1.250 和 0.625 g/kg)组, 每组 10 只, 雌雄各半。ig 给药, 每天 1 次, 连续 3 d, 对照组和模型组 ig 给予同体积的去离子水。胃肠推动实验和腹腔毛细血管通透性增加抑制实验不设模型组, 实验动物、给药剂量及给药方式与止泻作用实验相同。

2.1 番泻叶致小鼠腹泻模型

于末次给药后 30 min, 模型组及各给药组每只动物 ig 1.0 mL 番泻叶浸出液。造模后小鼠单笼饲养, 笼底放置白纸供收集粪便和计数使用, 从 2 h 开始每小时更换白纸一次, 计数小鼠腹泻便数, 小鼠大便可分为 5 种: 正常便、外形正常但含水分多的粪便、外形不正常的软便、水样便和黏液便, 后 3 种视为腹泻便。

2.2 蓖麻油致小鼠腹泻模型

于末次给药后 30 min, 模型组及各给药组动物 ig 给予蓖麻油原液 0.15 mL/只。造模后小鼠单笼饲养, 笼底放置白纸供收集粪便和计数使用, 每小时更换白纸一次, 计数小鼠腹泻便数(判断标准见 2.1 项)。

2.3 胃肠推动试验

于末次给药(药前动物禁食约4.5 h)后40 min, 各组动物ig给予浓度为2%的印度墨汁(用5%阿拉伯胶溶液配制), 20 min后脱颈处死小鼠, 剖开腹部, 轻轻取出并分离整个胃至肛门的肠段, 平铺于蜡板上, 测量幽门到回盲部的长度, 作为小肠全长, 再测量幽门到墨汁推进前沿的长度为小肠推进长度。以小肠推进长度除以小肠全长计算肠推进系数。

2.4 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

于末次给药后40 min尾iv伊文思兰溶液(1%) 0.1 mL/只, 同时ip冰醋酸溶液(0.7%) 0.2 mL/只。20 min后脱颈处死动物, 用5 mL生理盐水冲洗腹腔, 收集洗脱液, 2 500 r/min离心5 min, 上清液用酶标仪测定波长580 nm的吸光度(A)值。

2.5 体外抑菌试验

将冻存的表皮葡萄球菌和大肠埃希菌分别接种于血琼脂平板培养基中, 37 °C孵育箱培养约20 h, 再将此细菌接种于血琼脂平板培养基中, 37 °C孵育箱培养20 h后备用。将肠炎宁颗粒配制成浓度为571 mg/mL的药液, 紫外灭菌消毒30 min, 在无氧条件下倍比稀释成系列质量浓度, 分别为571.00、285.50、142.75、71.38、35.69、17.84、8.92、4.46、2.23和1.12 mg/mL, 每个浓度的供试品加入等体积的0.6%琼脂液(含1.8%营养肉汤)中混匀, 在24孔板中每孔加100 μL菌液和1 mL供试品(含0.3%

琼脂液), 供试品的终质量浓度分别为285.5、142.75、71.38、35.69、17.84、8.92、4.46、2.23、1.12和0.56 mg/mL, 同时设空白对照和菌落对照孔。然后将供试品作用的表皮葡萄球菌和大肠埃希菌置于37 °C温箱中培养24 h, 观察结果, 无细菌生长孔的最小药物浓度为肠炎宁颗粒对该菌的最低抑菌浓度。实验时各药物浓度设复孔。

2.6 数据处理

应用SPSS 20.0统计软件进行数据处理和分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 胃肠推进及A值比较采用单因素方差分析, 组间两两比较, 若方差齐性, 采用LSD检验; 若方差不齐, 采用Dunnett检验。

3 结果

3.1 对番泻叶所致小鼠腹泻模型的止泻作用

如表1所示, 与对照组比较, 模型组小鼠在番泻叶浸出物的作用下, 腹泻样便数显著增加($P < 0.001$)。给予不同剂量的肠炎宁颗粒或蒙脱石散后, 小鼠腹泻样便数不同程度减少, 与模型组比较, 肠炎宁颗粒0.625 g/kg剂量组在番泻叶浸出物作用2 h即显示显著的腹泻抑制作用($P < 0.05$); 高、中、低剂量的肠炎宁颗粒及蒙脱石散对番泻叶浸出物作用3 h的止泻作用最强($P < 0.001$); 肠炎宁颗粒可以显著减少番泻叶浸出物作用5 h内的腹泻样便数($P < 0.001$), 与蒙脱石散作用相当。结果表明, 肠炎宁颗粒对番泻叶浸出物所致腹泻模型有明显的抑制作用。

表1 肠炎宁颗粒对番泻叶浸出物所致腹泻模型的止泻作用($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Anti-diarrheal effect of Changyanning granule on diarrhea model of Senna Leaf extract ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	番泻叶浸出液作用不同时间腹泻样便数				
		0~2 h	2~3 h	3~4 h	4~5 h	0~5 h
对照	—	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
模型	—	4.1±2.8 ^{###}	7.1±1.3 ^{###}	3.7±0.9 ^{###}	2.0±1.4 ^{###}	16.9±2.6 ^{###}
蒙脱石散	4.200	2.5±1.9	3.4±0.8 ^{***}	2.9±1.2	1.9±1.3	10.7±3.3 ^{***}
肠炎宁	2.500	2.4±1.6	3.5±0.5 ^{***}	2.1±1.0 ^{**}	1.4±1.1	9.4±1.7 ^{***}
颗粒	1.250	2.3±1.9	4.3±1.3 ^{***}	2.4±1.1 [*]	2.2±1.2	11.2±2.6 ^{***}
	0.625	1.3±1.7 [*]	3.5±2.3 ^{***}	2.4±1.3 [*]	2.7±0.8	9.9±3.1 ^{***}

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

3.2 对蓖麻油所致小鼠腹泻模型的止泻作用

如表2所示, 与对照组比较, 模型组小鼠在蓖麻油的作用下, 小鼠腹泻样便数显著增加($P < 0.001$)。给予不同剂量的肠炎宁颗粒或蒙脱石散后, 小鼠腹泻样便数不同程度减少, 与模型组比较, 肠炎宁颗粒2.50、1.25 g/kg剂量组在蓖麻油作用2 h即

显示显著的腹泻抑制作用($P < 0.001$); 对蓖麻油作用3 h的止泻作用最强, 高、中、低剂量组均差异显著($P < 0.01$ 、0.001); 肠炎宁颗粒可以显著减少蓖麻油作用5 h内的腹泻样便数($P < 0.05$ 、0.001), 中、高剂量的止泻作用与蒙脱石散相当。结果表明, 肠炎宁颗粒对蓖麻油所致腹泻模型有明显的止泻作用。

表2 肠炎宁颗粒对蓖麻油所致腹泻模型的止泻作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Anti-diarrheal effect of Changyanning granule on diarrhea model of castor oil ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	蓖麻油作用不同时间腹泻样便数					
		0~1 h	1~2 h	2~3 h	3~4 h	4~5 h	0~5 h
对照	—	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
模型	—	1.3±1.9 ^{###}	5.3±1.3 ^{###}	4.1±1.0 ^{###}	1.8±1.5 ^{###}	0.8±1.0 ^{###}	13.3±2.1 ^{###}
蒙脱石散	—	0.1±0.3	3.3±1.8 [*]	1.7±1.2 ^{***}	1.1±0.9	0.7±1.1	6.9±2.7 ^{***}
肠炎宁	2.500	1.0±1.7	1.4±1.1 ^{***}	1.8±1.0 ^{***}	0.9±1.4	0.5±0.7	5.6±3.1 ^{***}
颗粒	1.250	0.0±0.0	2.1±1.7 ^{***}	1.5±1.1 ^{***}	0.8±0.9	1.2±1.2	5.6±3.3 ^{***}
	0.625	1.3±1.9	3.7±2.2	2.4±1.4 ^{**}	1.2±1.1	1.1±1.3	9.7±3.5 [*]

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

3.3 对胃肠推动的影响

如表3所示,与对照组比较,高剂量的肠炎宁颗粒可以显著降低肠推进系数($P < 0.05$)。

表3 肠炎宁颗粒对小鼠肠推进系数的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of Changyanning Granule in intestinal propulsion test ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肠推进系数/%
对照	—	65.9±10.5
蒙脱石散	—	61.0±12.2
肠炎宁颗粒	2.500	56.9±8.1 [*]
	1.250	56.7±11.7
	0.625	63.7±15.4

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs control group

3.4 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

如表4所示,与对照组比较,高、中、低剂量的肠炎宁颗粒可以显著降低腹腔洗脱液的A值($P < 0.05$ 、 0.01),与蒙脱石散的作用相当。结果表明,肠炎宁颗粒可以显著减少冰醋酸溶液所引起的幼鼠

表4 肠炎宁颗粒对幼鼠腹腔毛细血管通透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Enteric inflammatory factors release inhibition of Changyanning Granule ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	A _{580nm}
对照	—	0.236±0.082
蒙脱石散	—	0.121±0.025 ^{***}
肠炎宁颗粒	2.500	0.145±0.031 ^{**}
	1.250	0.164±0.061 [*]
	0.625	0.129±0.027 ^{**}

与对照组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs control group

毛细血管通透性增加,对急性渗出性炎症有显著的抗炎作用。

3.5 体外抑菌试验

如表5所示,菌落对照中表皮葡萄球菌和大肠埃希菌生长旺盛,空白对照中未见细菌生长,肠炎宁颗粒对表皮葡萄球菌和大肠埃希菌的最低抑菌浓度均为8.92 mg/mL。

表5 肠炎宁颗粒对表皮葡萄球菌和大肠埃希菌的抑制作用

Table 5 Effect of Changyanning Granule in intestinal propulsion test

组别	浓度/ (mg·mL ⁻¹)	表皮葡萄球菌	大肠埃希菌
空白对照	—	—	—
菌落对照	—	+	+
肠炎宁颗粒	285.5	—	—
	142.75	—	—
	71.38	—	—
	35.69	—	—
	17.84	—	—
	8.92	—	—
	4.46	+	+
	2.23	+	+
	1.12	+	+
	0.56	+	+

“+”-有菌落生长; “-”-无菌落生长

“+”-Colonies appear; “-”-No colonies appeared

4 讨论

幼儿的神经、生殖、免疫、肺脏和肾脏等系统/脏器都处于发育阶段,与成人存在不同程度的差异,简单的剂量换算不足以确定药物的效应、作用机制及安全性^[13-14],需要采用幼龄动物进行研究。肠炎、腹泻等是幼儿常见病^[2],如不能得到及时有效的治

疗,极有可能出现痉挛、脱水以及高热和休克,情况严重时威胁患儿的生命^[3]。为了考察肠炎宁颗粒对幼儿的抗炎止泻作用,本研究首次选用幼龄动物对肠炎宁的药效学作用进行研究。

本研究中发现,肠炎宁颗粒在番泻叶所致腹泻模型的止泻作用中,低剂量预先表现出较良好的止泻作用,量效关系不明显。这可能与中药复方多元非线性的量效关系、较低的“剂量阈值”和较宽的“治疗窗”等因素相关,要清楚的确定一个中药复方的量效关系,需要进行拆方研究、血清药理学及血清药动学等相关研究,以解决其物质基础、作用机制和体内代谢过程问题^[15-16],这也是包括肠炎宁颗粒在内的中药复方深入研究的方向和重点。

本研究表明,0.625~2.500 g/kg的肠炎宁颗粒可以不同程度地抑制番泻叶浸出物及蓖麻油所致的腹泻作用,减少冰醋酸溶液所致的腹腔毛细血管通透性增加,2.5 g/kg的肠炎宁颗粒具有减缓肠道推进作用;8.92 mg/mL的肠炎宁颗粒可以在体外抑制表皮葡萄球菌和大肠埃希菌的生长。综上,肠炎宁颗粒具有止泻、抑制肠胃推进、对抗急性渗出性炎症及抑制细菌生长的作用。本试验结果与肠炎宁相关制品的研究结果吻合^[9],剂量相当^[10-12]。本研究为肠炎宁在临床儿科用于治疗急、慢性胃肠炎,腹泻、细菌性痢疾等提供了一定的实验支持。

参考文献

- [1] 黄诗勤,黄启宏.肠炎宁颗粒治疗急性胃肠炎疗效观察[J].广西中医药,2014,37(4):34-35.
- [2] 陈鉴,章文华.培菲康加肠炎宁糖浆治疗急性肠炎40例[J].现代中西医结合杂志,2015,14(24):3247-3248.
- [3] 谢录中.培菲康加肠炎宁糖浆治疗急性肠炎的疗效[J].大家健康(中旬版),2014,17(7):175.
- [4] 李晔,林海鹰,叶灵超.肠炎宁片联合消旋卡多曲颗粒治疗小儿病毒性肠炎[J].新中医,2017,49(2):101-103.
- [5] 徐银领.肠炎宁胶囊联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效[J].吉林医学,2015,36(14):3132.
- [6] 龙再成.肠炎宁外敷神阙穴辅助治疗小儿急性肠炎的效果分析[J].中西医结合与祖国医学,2016,20(8):1092-1093.
- [7] 陈静,汪荣泉,陈磊.肠炎宁外敷神阙穴辅助治疗小儿急性肠炎疗效观察[J].中外医学研究,2015,13(18):132-133.
- [8] 潘丽,申琳.肠炎宁颗粒治疗小儿消化不良的临床观察[J].中草药,2016,47(12):2147-2151.
- [9] 龚琴,陈兰英,罗颖颖,等.肠炎宁糖浆抗炎止泻作用的实验研究[J].江西中医药,2012,43(4):63-65.
- [10] 栗德林,王迎新,宋福印,等.肠炎宁胶囊对大鼠溃疡性结肠炎治疗作用的实验研究[J].中国中医药科技,1998,5(4):228-229.
- [11] 王迎新,宋福印,王荣辉,等.肠炎宁胶囊对溃疡性结肠炎大鼠脾淋巴细胞产生IL-2和腹腔巨噬细胞产生IL-1的影响[J].中国中医药科技,1998,5(4):230.
- [12] 马丽,张妙红,邓青,等.肠炎宁浸膏粉对溃疡性结肠炎模型试验研究[J].中南药学,2014,12(4):343-345.
- [13] 孙祖越,周莉,韩玲.儿科用药非临床安全性评价要则及中药评价的特殊性[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(1):13-20.
- [14] 光红梅,王海学,王庆利.EMA儿科患者用药非临床研究指导原则介绍[J].中国新药杂志,2013,22(24):2862-2864.
- [15] 徐国良,余日跃,李冰涛,等.中药复方量效关系剂量阈研究方法探讨[J].世界中医药,2014,9(1):11-13.
- [16] 张斐,杜武勋,朱明丹,等.中药复方量效关系研究现状[J].中医杂志,2013,54(1):74-77.