

大黄甘草汤胶囊剂急性毒性及药效学实验研究

赵琳琳¹, 李 盖², 赵 媛¹, 李唐棣¹, 刘春艳^{1*}

1. 华北理工大学药学院, 河北 唐山 063000

2. 华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000

摘 要: **目的** 考察大黄甘草汤胶囊剂的药效及安全性, 为临床应用奠定基础。**方法** 最大给药量法考察大黄甘草汤胶囊剂的急性毒性, 昆明小鼠 1 d 内分别 ig 给予 1、2、3 次最大剂量 (0.2 g/mL, 25 mL/kg) 的大黄甘草汤胶囊剂, 即低、中、高剂量组 ($n=10$)。7 d 后, 通过测定血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平, 计算肝脏、肾脏指数, 进行肝组织 HE 染色观察, 评价其急性毒性。炭末推进实验法评价大黄甘草汤促进胃肠道蠕动效应。**结果** 与对照组比较, 大黄甘草汤胶囊剂低、中、高剂量组的肝脏指数和肾脏指数均没有明显差异 ($P>0.05$); 小鼠血清中 ALT、AST 没有明显变化 ($P>0.05$); 肝组织病理切片未见异常现象。炭末推进实验, 给药中剂量组小鼠小肠的推进率为 $(77.54 \pm 4.29)\%$, 显著高于对照组 $[(64.74 \pm 5.17)\%, P<0.01]$ 。**结论** 制备的大黄甘草汤胶囊剂, 短期内服用肝脏无损伤, 具有较高的安全性; 且该制剂有明显的泻下作用, 能够有效地促进小鼠胃肠道的蠕动。

关键词: 大黄甘草汤; 急性毒性; 肝毒性; 胃肠道蠕动; 炭末推进实验

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)04-0866-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.018

Study on efficacy and acute toxicology of Dahuang Gancao Decoction Capsule

ZHAO Lin-lin¹, LI Gai², ZHAO Yuan¹, LI Tang-di¹, LIU Chun-yan¹

1. School of Pharmacy North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

2. North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: **Objective** To ensure the efficacy and safety of Dahuang Gancao Decoction Capsule (DGDC) through experimentation on animals. **Methods** Using matched control of maximum dosage to identify acute toxicity of the capsule. The maximum dosage of Kunming mouse gavage was used once a day for low-dose group, twice a day for mid-dose group, and three times a day for high-dose group ($n=10$). After 7 d, diagnose toxicity of DGDC was measured serumliver enzyme, calculated liver index and kidney index, and observing liver HE staining. It was diagnosed incharcoal driving groups that how much the DGDC promotes gastrointestinal peristalsis. **Results** Liver index and kidney index in low-, mid-, and high- dose groups was calculated the same compared with no-dosage group, which means no statistical significance ($P>0.05$). Meantime, ALT and AST in the mice's serumdose not change obviously, which means no statistical significance ($P>0.05$). Abnormities were not found in pathological section of hepatic tissue. small intestine propelling rates incharcoal driving groups were $(77.54 \pm 4.29)\%$, which was much higher than theno-driving groups $[(64.74 \pm 5.17)\%, P<0.01]$. **Conclusion** The capsule has no harm to liver in a certain time of oral use. It is effective in causing diarrhea, and can promote gastrointestinal peristalsis in the mouse.

Key words: Dahuang Gancao Decoction; acute toxicity; hepatotoxicity; gastrointestinal peristalsis; carbon medicinalis drive experiment

大黄甘草汤为经典传统处方, 出自《金匱要略》: “食已即吐者, 大黄甘草汤主之”, 方中以大黄和甘草 2 味中药配伍治疗胃肠实热所引起的呕吐^[1-2]。传统汤剂服用、携带不便, 运用现代制剂技术将中药

复方制备成中药制剂^[3-4], 能够较好地满足临床需要。本课题组将大黄甘草汤制备成大黄甘草汤胶囊剂, 并根据《中国药典》2015 年版胶囊剂的规定进行了质量检查。

收稿日期: 2017-09-18

基金项目: 河北省中医药管理局项目 (2016194)

作者简介: 赵琳琳 (1981—), 硕士, 从事药物制剂及代谢研究。Tel: 13633156672 E-mail: tsyxzll@163.com

*通信作者 刘春艳 (1974—), 博士, 教授, 从事中药药理学活性研究。Tel: (0315)8805803 E-mail: chunyanliu@ncst.edu.cn

目前,通常采用小肠碳末推进率来评价具有泻下作用的中药及其制剂的药理作用^[5-6],通过急性毒性实验以及毒性靶器官的毒性分析来评价其毒性作用^[7-9]。中药制剂的药理及毒理学研究对其安全性及有效性的评价具有重要意义。本研究进行了大黄甘草汤胶囊剂的急性毒性实验以及碳末推进实验,评价其急性毒性,验证其有效性,为大黄甘草汤新药开发奠定理论基础。

1 材料

1.1 实验仪器

AE-240 电子天平 (Mettler 公司); PTHW 型电热套 (巩义市英峪予华仪器厂); KDC-1042 低速离心机 (科大创新股份有限公司中佳分公司); 电热恒温水浴锅 (上海器械五厂); LHG 型立式电热恒温干燥箱 (天津市金北真空仪器厂); YZ-550 型高纯水蒸馏器 (江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司); 1200 型高效液相色谱仪 (Agilent 公司); SD-Basic 喷雾干燥机 (Lab plant 公司); RC-8 溶出度测试仪 (天津市新天光技术开发有限公司)。

1.2 试剂与药品

多聚甲醛 (天津北方天医化学试剂厂); 氢氧化钠 (天津市北方天医化学试剂厂); 二甲苯 (天津北方天医化学试剂厂); 石蜡 (天津市医药公司); 苏木素液、伊红 (华北理工大学药学院形态实验室); 中性树胶 (中国医药公司上海化学试剂厂); 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 测定试剂盒 (南京建成试剂有限公司); 纯净水 (娃哈哈集团); 无水乙醇、冰醋酸 (天津市天力化学试剂有限公司)。

1.3 实验动物

SPF 级昆明种小鼠, 体质量 18~22 g, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号 SYXK (冀) 2005-0038, SPF 级环境中饲养, 温度 20~25 °C, 湿度 45%~70%, 自然光照。

2 方法

2.1 急性毒性实验

2.1.1 大黄甘草汤胶囊剂的制备及质量检查 按照 4:1 的比例称取大黄和甘草, 加入 8 倍量 60% 乙醇, 大黄后下 15 min, 提取 1 h, 平行提取 3 次, 合并提取液, 滤过, 3 500 r/min 离心 5 min, 取上清液喷雾干燥, 进/出风温度为 120 °C/65 °C, 干燥粉末装入 4 号胶囊, 即得。

(1) 胶囊装量差异检查: 取上述胶囊 10 粒, 每

粒分别精密称质量, 将胶囊内容物倾出 (不得损失胶囊壳), 并将胶囊壳用小刷拭净, 精密称定每粒胶囊壳的质量, 计算每粒胶囊中内容物的装量, 胶囊平均装量为 126.5 mg, 每粒胶囊的装量差异限度均在平均装药量的 ±10% 以内, 符合药典要求。

(2) 胶囊溶出度测定: 取上述所灌制的胶囊 5 粒, 采用转篮法测定, 溶出介质为人工胃液 500 mL, 温度为 (37.0±0.5) °C, 转速为 100 r/min, 45 min 时, 精密量取 5 mL 溶出液, 滤过, HPLC 法测定大黄酸、大黄素和甘草酸质量分数, 溶出率分别为 96.11%、95.39%、98.75%, 符合药典要求。

(3) 烘干法测定水分: 取胶囊数粒, 倾出内容物, 精密称取 2 g 内容物, 平铺于干燥至恒定质量的扁形称量瓶中, 精密称定, 打开称量瓶瓶盖在恒温干燥箱中 100~105 °C 干燥 5 h, 取出, 将瓶盖盖好, 放置于干燥器中, 冷却 30 min, 精密称定, 再放置于上述温度干燥箱中干燥 1 h, 取出。冷却, 称质量, 直至 2 次称量的差异不超过 5 mg, 根据减少的质量, 计算其含水量。测得胶囊内容物的含水量为 3.39%, 小于 9.0%, 符合药典规定。

2.1.2 药液的配制 取制备的胶囊数粒, 将内容物倾出, 准确称取 5 g 内容物于 50 mL 烧杯中, 加入 25 mL 去离子水, 用玻璃棒搅拌均匀, 得到 0.2 g/mL (含总蒽醌 1.45 mg/mL、甘草酸 5.33 mg/mL) 药物溶液, 室温保存。

2.1.3 动物分组及给药 SPF 级雌雄昆明小鼠 40 只, 适应性饲养 1 周, 随机平均分为 4 组: 对照组, 大黄甘草汤胶囊剂低、中、高剂量 (以胶囊内容物计, 剂量分别为 5、10、15 g/kg) 组, 每组 10 只, 雌雄各半。各组禁食 12 h, 对照组 ig 给予等体积生理盐水, 大黄甘草汤胶囊剂低剂量组 ig 给予药物溶液 25 mL/kg, 给药 1 次; 中剂量组 ig 给予药物溶液 25 mL/kg, 给药 2 次; 高剂量组 ig 给予药物溶液 25 mL/kg, 给药 3 次; 每次给药间隔 4 h, 各组均给药 1 d。

2.1.4 动物一般生长状况观察及生物样本采集 给药结束后, 连续观察 7 d, 小鼠给予充足的饮水和食物, 观察出现死亡情况, 并记录小鼠的体质量、饮食、大便、皮毛和精神状态的变化情况。第 7 天, 称量小鼠体质量, 无水乙醚麻醉, 摘取眼球取血 0.5 mL, 室温静置 1 h, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液即为血清。取血小鼠颈椎脱臼处死, 打开胸腔, 对各脏器进行肉眼观察, 摘取小鼠的肝脏和肾脏。

2.1.5 动物肝肾毒性检查 (1) 肝、肾指数测定:

剖取肝脏、肾脏，立即在生理盐水中漂洗，滤纸吸干，称质量，记算肝脏指数（肝脏质量/体质量）和肾脏指数 $[(\text{左肾质量} + \text{右肾质量}) / (2 \times \text{体质量})]$ ^[10]。（2）肝脏病理学检查：摘取肝大叶，10%甲醛溶液固定，常规病理切片，HE 染色，光镜下观察。（3）血清学检查：采集血清，严格按照试剂盒检测肝功能指标 ALT、AST 方法进行测定。

2.2 药效学研究

2.2.1 碳末溶液的配制 准确称取 100 g 阿拉伯树胶，加水 800 mL，煮沸至溶液透明，称取 50 g 活性炭粉末，加至上述溶液中煮沸 3 次，待溶液凉后加水定容至 1 000 mL，于冰箱冷藏室中保存，用前摇匀。

2.2.2 动物分组及给药 SPF 级雄性昆明种小鼠 50 只，SPF 级环境中适应性饲养 1 周，随机分为 5 组：对照组、阳性药对照组和大黄甘草汤胶囊剂高、中、低剂量（15、10、5 g/kg）组，每组 10 只，分笼饲养。各组小鼠禁食 12 h。对照组 ig 给予生理盐水 25 mL/kg，1 h 后 ig 给予碳末混合液（生理盐水-碳末混悬液 2 : 1）25 mL/kg；阳性药对照组 ig 给予 5% 硫酸镁溶液 25 mL/kg，1 h 后 ig 给予碳末混合溶液（5% 硫酸镁溶液-碳末混悬液 2 : 1）25 mL/kg；大黄甘草汤胶囊剂低剂量组 ig 给予碳末混合溶液（“2.1.2”项下药物溶液-碳末混悬液 2 : 1）25 mL/kg；中剂量组 ig 给予“2.1.2”项下药物溶液 25 mL/kg，1 h 后再次 ig 给予混合溶液（“2.1.2”项下药物溶液-碳末混悬液 2 : 1）25 mL/kg；高剂量组 ig 给予“2.1.2”项下药物溶液 25 mL/kg，1 h 后 ig 给予“2.1.2”项下药物溶液 25 mL/kg，2 h 后 ig 给予混合溶液（“2.1.2”项下药物溶液-碳末混悬液 2 : 1）25 mL/kg，各组均在给予碳末 20 min 后颈椎脱臼法处死小鼠。

2.2.3 标本采集及测定 各组小鼠处死后，打开小

鼠腹腔，分离肠系膜，取出小鼠小肠（上端自幽门，下端至回盲部），将其无牵引地平铺于白纸上，测量炭末前沿至幽门距离以及小肠的全长，按照公式：炭末推进率 = 炭末推进距离 / 小肠全长（幽门至回盲部）计算小鼠小肠的炭末推进率^[11]。

2.3 统计学分析

用 Excel 整理数据，数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，实验数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 急性毒性实验中动物一般生长状况观察

各组均未出现小鼠的死亡情况。对照组小鼠的饮水量、摄食量、尿量及粪便等均正常，皮毛颜色正常、有光泽，四肢活动灵活。大黄甘草汤胶囊剂低剂量组给药后 4 h 内出现粪便稀软、尿液呈深黄褐色、活动减少等现象，12 h 后状况好转，逐渐恢复正常；中剂量组给药后出现粪便溏稀、尿液呈深黄褐色、活动减少等现象，个别小鼠被毛沾染污物，12 h 后状况有所好转，逐渐恢复正常；高剂量组给药后出现粪便溏稀、尿液呈深黄褐色、活动减少等现象，多数小鼠被毛沾染污物，12 h 后小鼠的饮水、摄食、活动状况有好转，尿液颜色正常，粪便仍然溏稀，48 h 后饮食、摄食、活动和粪便恢复正常。

大黄甘草汤胶囊剂低、中、高剂量这 3 组比较，给药后各组小鼠均出现不同程度的腹泻，但随着给药剂量的增加，腹泻现象持续时间也延长。

3.2 毒性实验各组小鼠体质量变化

大黄甘草汤胶囊剂中、高剂量组的雌雄小鼠在给药后第 1 天，体质量出现了下降。给药后 3 d，体质量持续增长，第 7 天，体质量增长各组间差异不显著（ $P > 0.05$ ），结果见表 1。

表 1 急性毒性实验各组小鼠体质量变化（ $\bar{x} \pm s, n = 5$ ）

Table 1 Changes of body weight of mice in acute toxicity test ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	性别	体质量/g			
			实验前	1 d	3 d	7 d
对照	—	雄性	21.73 ± 2.67	22.70 ± 2.55	24.20 ± 2.58	25.37 ± 2.33
	—	雌性	20.10 ± 2.94	21.37 ± 3.07	21.72 ± 3.06	23.20 ± 3.11
大黄甘草汤胶囊剂	5	雄性	20.26 ± 3.27	21.36 ± 3.41	22.16 ± 3.33	24.20 ± 3.78
	5	雌性	21.40 ± 2.49	22.38 ± 2.05	23.32 ± 2.36	24.50 ± 2.79
	10	雄性	22.16 ± 3.09	21.42 ± 2.21	23.24 ± 2.76	23.64 ± 2.04
	10	雌性	21.18 ± 3.20	20.26 ± 3.60	21.16 ± 4.10	21.62 ± 4.03
	15	雄性	22.24 ± 2.07	20.90 ± 2.19	23.80 ± 2.57	24.22 ± 2.61
	15	雌性	20.80 ± 2.60	20.30 ± 3.09	22.40 ± 3.48	22.46 ± 4.16

3.3 急性毒性实验小鼠肝、肾指数

大黄甘草汤胶囊剂低、中、高剂量 3 组的肝脏指数和肾脏指数与对照组比较, 差异不显著 ($P>0.05$), 结果见表 2。

3.4 急性毒性实验小鼠血清 ALT、AST 水平

大黄甘草汤胶囊剂低、中、高剂量 3 组小鼠血清中 ALT、AST 水平与对照组比较, 差异不显著 ($P>0.05$), 结果见表 2。

3.5 急性毒性实验各脏器解剖观察及肝组织病理学观察

小鼠处死后, 开腹腔, 肉眼观察心、肝、脾、肺、肾等, 各器官均无异常。对照组小鼠的肝组织切片肝小叶结构完整、清晰可见, 肝细胞索以中央静脉为中心向四周呈放射状排列且吻合成网, 大黄甘草汤胶囊剂低、中、高剂量 3 组的病理切片与对照组吻合, 见图 1。

表 2 毒性实验各组小鼠肝脏、肾脏指数和血清 ALT、AST 水平 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 2 Liver and kidney indexes of mice and ALT, AST levels in serum of mice in acute toxicity test ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	性别	肝脏指数/($\times 10^3$)	肾脏指数/($\times 10^3$)	ALT/(U·mg ⁻¹)	AST/(U·mg ⁻¹)
对照	—	雄性	44.45 $\pm$ 1.37	6.53 $\pm$ 0.37	10.53 $\pm$ 2.13	8.81 $\pm$ 2.45
		雌性	45.34 $\pm$ 3.46	6.58 $\pm$ 0.43	10.45 $\pm$ 2.21	8.91 $\pm$ 2.36
大黄甘草汤胶囊剂	5	雄性	45.58 $\pm$ 2.07	6.87 $\pm$ 0.47	10.62 $\pm$ 2.09	8.76 $\pm$ 2.31
		雌性	46.58 $\pm$ 2.43	6.39 $\pm$ 0.58	10.56 $\pm$ 2.33	8.69 $\pm$ 2.47
	10	雄性	46.05 $\pm$ 2.31	6.82 $\pm$ 0.64	10.69 $\pm$ 2.17	8.87 $\pm$ 2.55
		雌性	44.79 $\pm$ 3.73	6.29 $\pm$ 0.47	10.57 $\pm$ 2.39	8.95 $\pm$ 2.60
	15	雄性	45.26 $\pm$ 4.58	7.44 $\pm$ 1.11	10.74 $\pm$ 2.21	8.83 $\pm$ 2.61
		雌性	45.55 $\pm$ 3.48	6.55 $\pm$ 1.14	10.71 $\pm$ 2.19	8.90 $\pm$ 2.13

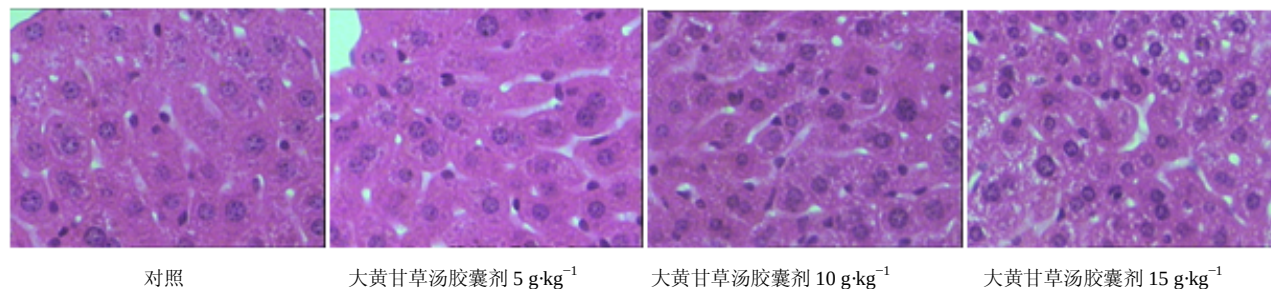


图 1 各组小鼠肝脏病理观察结果

Fig. 1 Pathological section of hepatic tissue of mice in each group

3.6 药效学实验中碳末推进率结果

结果表明, 对照组小鼠小肠碳末推进率为 (64.74 $\pm$ 5.17)%, 阳性药对照组小鼠小肠碳末推进率为 (86.64 $\pm$ 4.26)%, 大黄甘草汤胶囊剂低剂量组小鼠小肠碳末推进率为 (61.49 $\pm$ 2.36)%, 中剂量组小鼠小肠碳末推进率为 (77.54 $\pm$ 4.29)%, 高剂量组小鼠小肠碳末推进率为 (88.21 $\pm$ 3.98)%. 低剂量组与对照组比较小鼠小肠碳末推进率差异不显著 ($P>0.05$); 中、高剂量组与对照组比较, 小鼠小肠碳末推进率有了明显的提高 ($P<0.01$), 低、中剂量组与阳性药对照组比较, 小鼠小肠碳末推进率差异显著 ($P<0.01$), 高剂量组与阳性药对照组比较, 小鼠小肠碳末推进率差异不显著 ($P>0.05$).

4 讨论

大黄甘草汤胶囊剂的急性毒性实验, 未发现有死亡小鼠, 小鼠的生理状况良好, 肝脏指数、肾脏指数正常, 不同剂量组实验小鼠血清内 ALT、AST 指标未见异常, 肝脏的病理切片未见异常, 提示该制剂在短期给药条件下无明显毒性。实验中采用最大给药剂量法, 低剂量组剂量为每日 25 mL/kg (相当于生药材 15 g/kg), 是大黄甘草汤人常用剂量 0.5 g/(kg·d) 的 30 倍。在这样的剂量下仍未发现明显的急性毒性作用, 进一步说明了该制剂的安全性。但其安全性评价还是应该结合长期毒性实验进行进一步的验证, 以全面保证临床用药的安全性。

(下转第 873 页)

细胞的生长,抑制作用强度为全方组最强,其次为清热解毒类中药,其主要是通过下调 Survivin 的表达,促进肺癌 A549 细胞的凋亡^[7-9],发现消岩汤不仅能够抑制 A549 细胞的生长,同时对 SP 细胞的生长、侵袭也具有抑制作用,且药物质量浓度不同,抑制作用强度也有差异,当消岩汤质量浓度为 30 mg/mL 时抑制作用最强。本研究通过划痕及侵袭实验证实消岩汤可有效抑制肺癌 A549 细胞及肺癌干细胞 SP 的侵袭能力,进而影响非小细胞肺癌的转移能力,进一步解释了临床应用消岩汤治疗非小细胞肺癌病人的疗效,但其抑制侵袭及转移能力的机制尚不明确,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 贾英杰,李小江,杨佩颖,等.消岩汤对减轻气虚毒瘀型非小细胞肺癌化疗毒副反应时效关系的临床研究[J].天津中医药大学学报,2010,29(4):183-185.
- [2] 李小江,贾英杰,于建春,等.消岩汤剂拆方配伍对肺癌 A549 细胞 survivin 和 caspase-3 表达的影响[J].

中草药,2014,45(23):3436-3439.

- [3] 张欣,贾英杰,杨佩颖,等.消岩汤含药血清介导下 Survivin siRNA 对人肺腺癌 A549 细胞增殖及凋亡的影响[J].天津中医药,2017,34(2):113-116.
- [4] 张欣,贾英杰,杨佩颖.消岩汤对肺腺癌 A549 实体瘤小鼠肿瘤细胞凋亡干预机制的研究[J].中草药,2017,48(11):2261-2265.
- [5] 于晓宇,贾英杰.贾英杰教授巧用对药治疗肿瘤经验举隅[J].医疗装备,2016,29(3):107-108.
- [6] 陈海滔,徐超,姚庆华.姜黄素通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制结肠癌细胞上皮间质转化[J].肿瘤学杂志,2017,23(1):35-39.
- [7] 李小江,贾英杰,张文治,等.姜黄素对 A549 细胞亚群 SP 和 NON-SP 的 NF- κ B、VEGF 及 Notch 通路的影响[J].天津中医药,2016,33(3):164-168.
- [8] 张欣,张莹,杨佩颖,等.基于 RNA 干扰技术探讨消岩汤对肺腺癌 A549 细胞凋亡的影响[J].药物评价研究,2015,38(3):288-291.
- [9] 李小江,贾英杰,于建春,等.消岩汤剂拆方配伍对 A549 肺腺癌细胞体外生长抑制作用研究[J].天津中医药,2015,32(7):424-427.

(上接第 869 页)

不同给药次数和时间^[12]对小肠蠕动的促进作用效果也不同,本研究分别采用 1、2、3 次,每次间隔 1 h 来区分各剂量组的实验方案,结果表明大黄甘草汤胶囊剂有明显的泻下作用,与传统汤剂的临床效果相符,能够有效促进胃肠的蠕动。

参考文献

- [1] 王悦.大黄甘草汤联合针刺治疗糖尿病胃轻瘫临床研究[J].中医学报,2016,12(36):1893-1896.
- [2] Smolarz H D, Swatko-ossor M, Ginalska G, et al. Antimycobacterial effect of extract and its components from *Rheum rhaponticum* [J]. *J AOAC Int*, 2013, 6(1): 155-160.
- [3] 钱丽梅,朱潇,冉杨慧,等.中药复方三棱颗粒的研制及成型工艺优化[J].中国医院药学,2017,37(9):814-818.
- [4] 张铁军,朱月信,刘素香,等.疏风解毒胶囊的系统质量标准提升研究[J].中草药,2016,47(12):2027-2033.
- [5] 任虹,傅超美,任波,等.大黄煮散颗粒与传统饮片的药效学比较研究[J].中药药理与临床,2014,

30(3):114-115.

- [6] 张乐林,葛秀允,孙立立,等.醋制对京大戟毒性和药效的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(19):276-279.
- [7] 李品,王琦,彭莉,等.痔血胶囊水提物和醇提物对大鼠肝毒性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8):154-159.
- [8] 王宇光,马增春,梁乾德,等.中药毒性研究的思路与方法[J].中草药,2012,43(10):1875-1879.
- [9] 仲云熙,孙建国,王广基,等.桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展[J].中草药,2016,47(17):3115-3120.
- [10] 王伽伯,马永刚,张萍,等.炮制对大黄化学成分和肝肾毒性的影响及其典型相关分析[J].药学学报,2009,44(8):885-890.
- [11] 李爱萍,于洪波,戴林,等.芍药甘草汤对慢传输型便秘大鼠肠道运动及血浆胃肠激素的实验研究[J].临床军医杂志,2013,10(41):993-995.
- [12] 祝婷婷,刘晓,汪小莉,等.大黄不同方法炮制后药理作用及化学成分变化研究进展[J].中国新药杂志,2016,8(25):883-887.