

温神经递质,当VSA中AVP的含量下降,表明AVP的释放增多,刺激AVP的内源性释放可抑制发热^[17]。本次实验中,模型组PGE₂、cAMP与AVP含量均明显升高,清火胶囊各剂量组PGE₂与cAMP含量显著低于模型对照组。表明清火胶囊的解热作用可能与抑制下丘脑发热介质PGE₂与cAMP有关,且呈现一定的剂量依赖性。

综上所述,清火胶囊能够降低发热大鼠体温,抗炎效果明显,解热作用机制可能与降低炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,抑制下丘脑PGE₂、cAMP含量有关。

参 考 文 献

- 1 申伟培,曾铮.HPLC同时测定清火胶囊中芦荟大黄素、大黄素和大黄酚含量的方法[J].广西医科大学学报,2016,33(5):899-902
- 2 伍国怡.HPLC同时测定清火胶囊中5种成分的含量[J].中国民族民间医药,2016,25(11):19-21
- 3 万嘉洋,田彦芳,万海同,等.麻黄汤有效组分配伍在发热大鼠体内的药动学研究[J].中国中药杂志,2019,44(10):2149-2155
- 4 韩玲,赵一粒.热必清颗粒对发热模型大鼠体温及血清IL-1 β 影响的实验研究[J].湖南中医杂志,2016,32(10):174-175,189
- 5 郭菁菁,赵英杰,李伟,等.三叶青地上、地下不同提取部位解热、抗肿瘤药效的比较研究[J].中国药师,2018,21(11):1950-1954
- 6 辛晓芳,林爱华,梅全喜.银蒿解热合剂抗炎镇痛解热及岗梅解热作用研究[J].中国药师,2018,21(6):960-964
- 7 曾俊芬,宋金春,鲁建武.柴葛清热颗粒抗炎镇痛解热作用研究[J].中国药师,2015,18(8):1407-1409
- 8 平键,成扬,麦静榕,等.外感清热解毒方对发热大鼠血清炎症因子与下丘脑环氧化酶1和2蛋白表达的影响[J].中国中医急症,2016,25(8):1496-1499
- 9 Blatteis CM.The onset of fever: new insights into its mechanism[J].Prog Brain Res,2007,162: 3-14
- 10 刘晋华,李玉萍,尤光甫.清肺消咳颗粒的解热作用实验[J].中国药师,2010,13(2):205-207
- 11 唐晓峰,薛漫清,王晖.大鼠发热模型及发热机制的研究进展[J].广东药学院学报,2009,25(3):327-331
- 12 左泽平,王志斌,郭玉东,等.常用大鼠发热模型研究[J].中国比较医学杂志,2012,22(2):52-57
- 13 周祖英,晏婷,郑林,等.金铁锁的药学研究进展[J].中国药师,2021,24(12):2231-2237
- 14 李碧晟,陶倩.梔子抗炎活性成分的初步考察[J].中国药师,2021,24(7):387-392
- 15 陈强威,唐春萍,王秋新,等.蟾酥注射液对脂多糖发热模型大鼠解热及体外抑菌作用的研究[J].中药药理与临床,2018,34(2):58-62
- 16 左泽平,王志斌,高阳,等.柴胡注射液对LPS发热大鼠解热机制的研究[J].中药药理与临床,2012,28(4):57-60
- 17 李娜.柴黄退热擦剂对酵母菌致热大鼠体温与下丘脑腹中隔区AVP含量的影响[D].长春:长春中医药大学,2015

(2022-01-12 收稿 2022-01-29 修回)

强骨生血口服液对SD大鼠围产期毒性试验

许志¹ 许必祥¹ 贺静¹ 刘雪辉¹ 黄昆¹ 李欣¹ 卞宇¹ 姜德建² (1.湖南天劲制药有限责任公司 长沙410205; 2.湖南省药物安全评价研究中心)

摘要 目的:观察强骨生血口服液对孕期、哺乳期的SD大鼠及子代生长发育和生殖功能的影响。**方法:**试验分为强骨生血口服液24.0,12.0,6.0 g生药/kg 3个给药剂量组和空白对照组,各组雌鼠从妊娠D₁₅至子代大鼠断乳(出生后D₂₁)灌胃给药,1次/d;对亲代的一般状况、生殖能力和子代的生长发育、生殖功能进行观察。**结果:**给药后亲代雌鼠和子代大鼠一般状况良好,体质量无异常变化;亲代雌鼠的生殖功能、胚胎发育,子代大鼠生理发育、反射发育及行为功能、生殖功能等指标均未见明显异常。**结论:**强骨生血口服液6.0~24.0 g生药/kg对亲代大鼠的妊娠、哺乳及胚胎发育和子代大鼠生长发育、生殖能力未见明显毒性。

关键词 强骨生血口服液;SD大鼠;围产期毒性

中图分类号:R965.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2022)05-0819-06

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.012

Perinatal Toxicity Study of Qianggu Shengxue Oral Liquid in SD Rats

Xu Zhi¹, Xu Bixiang¹, He Jing¹, Liu Xuehui¹, Huang Kun¹, Li Xin¹, Bian Yu¹, Jiang Dejian² (1.Hunan Tianjin Pharmaceutical Co. Ltd., Changsha 410205, China; 2.Hunan Research Center for Safety Evaluation of Drugs)

ABSTRACT Objective: To observe the toxic effects of Qianggu Shengxue oral liquid in SD rats during pregnancy and lactation, as well as the growth development and reproductive function of their offspring. **Methods:** In the study, the rats were divided into 4 groups: Qianggu Shengxue oral liquid 24.0, 12.0 and 6.0 g (crude drug)/kg drug groups and blank control group. The female rats were orally administered once daily from the 15th day of pregnancy to the 21st day after parturition. The reproductive capacity and gen-

通信作者:许志 Tel:15274915796 E-mail:490669373@qq.com

eral condition in the maternal rats, as well as the growth development and the reproduction of the offspring rats were observed. **Results:** The results showed that no obvious abnormality was found in general condition, body weight in maternal rats and their offspring rats. There were no differences in reproductive performance and fetal development in the maternal rats, and no obvious abnormality was found in physiological development, nerve reflection development, behavioral learning abilities and reproductive function in the offspring rats. **Conclusion:** Qianggu Shengxue oral liquid at the dose of 6.0~24.0 g (crude drug)/kg has no obvious toxic effects on pregnancy and fetal development in maternal rats, or the growth development and reproductive performance of offspring rats.

KEY WORDS Qianggu Shengxue oral liquid; SD rats; Perinatal toxicity

强骨生血口服液主要由骨液、党参、黄芪、灵芝、大枣、黑木耳组成,临幊上常用于气血不足、肝肾亏虚、面色萎黄、筋骨萎软等症的治疗及缺铁性贫血、小儿佝偻病、妇女妊娠缺钙的治疗^[1~4]。由于历史原因,相当数量与生育、哺乳等密切相关的已上市中药制剂在上市前可能未经过严格的生殖毒性研究,也未在上市后进行过规范的生殖毒性考察和追踪^[5]。近年来,受国家政策影响,该品种的主要使用人群由儿童、中老年人逐渐向孕妇、中老年人过渡。该产品为独家品种,功能主治中涉及妊娠期妇女敏感人群的用药,本实验对强骨生血口服液SD大鼠围产期毒性进行系统研究,为临幊中孕妇用药的安全性提供一定的试验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试药

ME2002E/02型电子天平(梅特勒托利多仪器上海有限公司);BigBehv型动物自发行为分析系统(上海吉量软件科技有限公司)。

强骨生血口服液浓缩液由湖南天劲制药有限责任公司生产,批号:202001003,浓度:1.6 g·ml⁻¹,再用纯化水稀释为0.8和0.4 g生药/ml备用;异氟烷[瑞普(天津)生物药业有限公司,批号:20200308]。

1.2 动物

SPF级SD大鼠,雌性110只,8~9周,体质量220.9~260.7 g;雄性55只,8~9周,体质量265.2~323.0 g。由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004,实验动物质量合格证号:1107272011003439(雄性)、1107272011006677(雌性)。动物接收后在湖南省药物安全评价中心SPF级动物房内进行6 d的检疫及适应性饲养,自由饮水、饮食。

1.3 方法

1.3.1 动物分组及处理 于交配开始日以1:1的比例将雌、雄大鼠放入交配笼内同笼交配,采用文献^[6]的方法观察雌鼠受孕情况,如果发现阴栓说明已交配受精,则计为妊娠第0天(GD₀),依此类推。采用动物体质量Z字法分组,将受孕雌鼠分为4组:空白对照组($n=20$)、强骨生血口服液(QGSX)低

(6.0 g·kg⁻¹, $n=21$)、中(12.0 g·kg⁻¹, $n=20$)、高(24.0 g·kg⁻¹, $n=21$)剂量组。雌鼠从GD₁₅至仔鼠离乳(PND₂₁),灌胃给予相应剂量的强骨生血口服液浓缩液,1次/d,给药体积为15 ml·kg⁻¹,空白对照组给与等体积纯化水。强骨生血口服液剂量设计根据临床拟用剂量及前期试验结果^[7]确定。仔鼠在出生后,哺乳期、断乳后间隔时间进行体质量测定,出生后不同的时间点对仔鼠进行生长发育指标及反射发育指标检测、自发活动测试、转棒运动测试、学习检测(穿梭箱)。于仔鼠90日龄左右时每窝取1只仔鼠分别与空白对照组1:1同笼交配2周。2周后解剖检查母鼠是否怀孕,检测仔鼠的生殖功能,计算其交配率和受孕率。

1.3.2 亲代(F₀)雌鼠观察指标 观察强骨生血口服液对F₀代雌鼠的一般情况、妊娠期及哺乳期的体质量、F₀代雌鼠生殖能力的影响,记录受孕率、平均孕程、出生存活率、哺乳存活率、窝平均数、性别比(雄/雌)等数据,如发现死亡动物,及时尸检。

1.3.3 子代(F₁)仔鼠观察指标 测定强骨生血口服液对F₁代仔鼠不同时间段的体质量、身体发育、生殖器官发育及生殖功能、生理发育及反射发育指标等。

1.4 统计方法

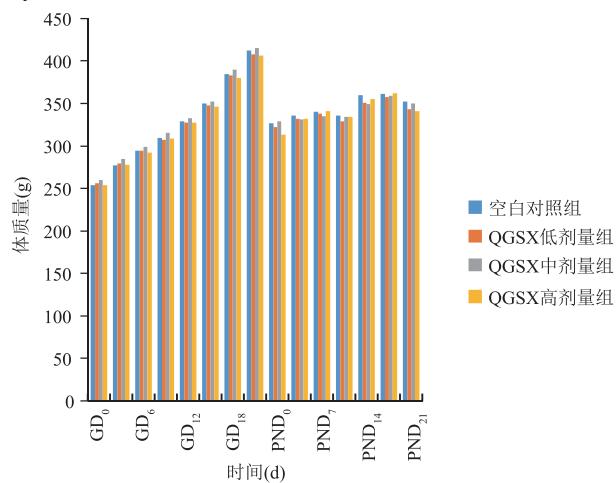
采用SPSS 16.0软件进行统计分析,计量资料按照以下方法统计:①多组间比较方差齐时采用单因素方差分析进行数据统计,两两比较采用LSD或Dunnett检验;②方差不齐时采用Kruskal-Willis非参数检验确定各组间有无显著性差异;若各组间经非参数检验发现有显著性差异,采用Wilcoxon秩和检验比较对照组与处理组间有无显著差异;母鼠、仔鼠交配率,受孕率和死亡率等频数资料采用单侧Fisher精确检验。

2 结果

2.1 强骨生血口服液对F₀及F₁代大鼠的一般情况的影响

各组F₀代雌鼠动物活动正常,被毛浓密有光泽,眼睛鲜红而有精神,呼吸正常,鼻部无血性分泌物,未见与药物处理有关的异常体征,无动物死亡,

未见流产孕鼠。F₀代各组雌鼠孕期及哺乳期的体质量及体质量增长未见明显异常,见图1。各组F₁代大鼠生长发育正常,行为活动及精神状态良好,各组F₁代大鼠体质量未见明显异常,见图2和图3。



注:GD代表妊娠期,PND代表哺乳期

图1 强骨生血口服液对F0代雌鼠妊娠期及哺乳期体质量的影响(空白对照组和QGSX中剂量组n=20,QGSX低、高剂量组n=21)

2.2 强骨生血口服液对F₀代雌鼠生殖、胚胎发育及胎仔的影响

与空白对照组比较,各组F₀代孕鼠数、受孕率、出生总数、平均孕程、出生存活率、哺乳存活率、窝平均数、F1代胎仔畸形数、F1代仔鼠窝平均体质量、F1代仔鼠性别比(雄/雌)等指标均未见明显异常。见表1。

表1 强骨生血口服液对F₀代母鼠生殖能力的影响(n,%, $\bar{x}\pm s$)

检查项目	空白对照组	强骨生血口服液		
		低剂量组	中剂量组	高剂量组
孕鼠数(只)	21	21	20	21
受孕率(%)	84.0(21/25)	84.0(21/25)	80.0(20/25)	84.0(21/25)
出生总数(只)	233	226	233	264
平均孕程(d)	22.2±0.7	22.2±0.9	22.6±0.9	22.1±1.0
死胎数(只)	4	3	1	4
PND ₀ 存活仔鼠数(只)	229	223	232	260
PND ₀ 雄性活仔鼠数(只)	103	110	118	114
PND ₀ 雌性活仔鼠数(只)	126	113	114	146
出生存活率(%)	98.3(229/233)	98.7(223/226)	99.6(232/233)	98.5(260/264)
出生死亡率(%)	1.7(4/233)	1.3(3/226)	0.4(1/233)	1.5(4/264)
PND ₄ 存活仔鼠数(只)	229	218	229	260
PND ₄ 保留仔鼠数(只)	160	168	160	168
PND ₂₁ 存活仔鼠数(只)	160	168	160	168
哺乳死亡数(只)	0	5	3	0
哺乳存活率(%)	100.0(229/229)	97.8(218/223)	98.7(229/232)	100.0(260/260)
窝平均数(只)	12±5	11±4	12±5	13±4
窝平均体质量(g)	7.1±0.6	7.0±0.8	7.0±0.9	6.9±0.7
胎仔畸形数(只)	0	0	0	0
性别比(雄/雌)	0.82	0.97	1.04	0.78

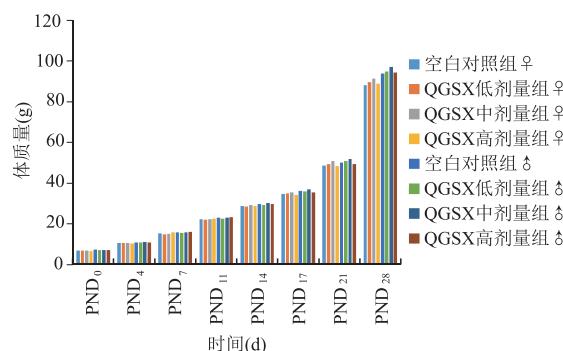


图2 强骨生血口服液对F1代仔鼠哺乳期体质量的影响(n=80)

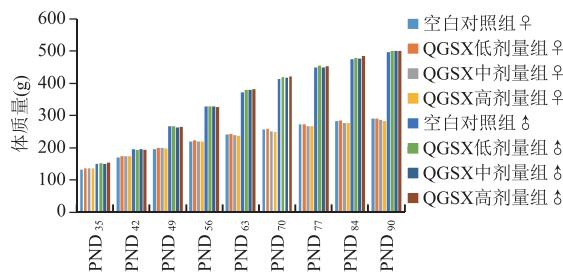


图3 强骨生血口服液对F1代仔鼠断乳后体质量的影响(n=40)

2.3 强骨生血口服液对F₁代仔鼠生理发育、反射发育及行为功能、生殖功能的影响

2.3.1 强骨生血口服液对F₁代仔鼠生理发育的影响 与空白对照组比较,各组仔鼠耳廓分离、下门齿萌出、睁眼、张耳、出毛等生长发育指标时间点未见明显异常;睾丸下降、包皮分开、阴道张开等性成熟

发育时间点均未见明显异常;雌性生殖器官卵巢及子宫质量、雄性生殖器官睾丸(L)、睾丸(R)、附睾(L)、附睾(R)、前列腺、精囊质量等指标均未见明显异常。见表2和表3。

表2 强骨生血口服液对F₁代仔鼠发育指标的影响($\bar{x}\pm s$)

检查项目	强骨生血口服液		
	空白对照组	低剂量组	中剂量组
窝数	20	21	20
耳廓分离(d)	3±0	3±0	3±0
下门齿萌出(d)	12±1	11±1	11±1
睁眼(d)	14±1	14±1	14±1
张耳(d)	18±0	18±0	18±0
出毛(d)	12±0	12±1	12±0
睾丸下降(d)	26±2	26±2	25±3
包皮分开(d)	42±1	42±1	42±1
阴道张开(d)	36±2	36±3	35±2

2.3.2 强骨生血口服液对F₁代仔鼠反射发育及行为功能的影响 与空白对照组比较,各组仔鼠反射

发育、平衡协调、自发活动、穿梭反射等生理指标未见明显异常。见表4和表5。

2.3.3 强骨生血口服液对F₁代仔鼠妊娠期体质量的影响 与空白对照组比较,各组仔鼠妊娠期体质量及体质量增长未见明显异常。见图4。

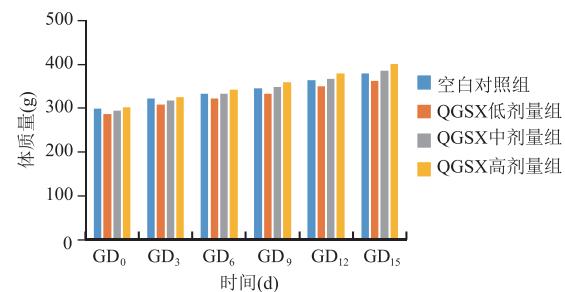


图4 强骨生血口服液对F₁代仔鼠妊娠期体质量的影响
(n=30)

2.3.4 强骨生血口服液对F₁代仔鼠生殖功能的影响 与空白对照组比较,F₁代雌性仔鼠与空白组雄性仔鼠交配率、受孕率,F₁代雄性仔鼠与空白组雌性仔鼠交配率、受孕率等指标未见明显异常。见表6。

表3 强骨生血口服液对仔鼠生殖器官质量的影响($\bar{x}\pm s$)

检查项目	空白对照组	强骨生血口服液		
		低剂量组	中剂量组	高剂量组
雌性动物数	8	7	8	8
子宫(g)	3.916±0.625	3.148±1.288	3.743±0.381	4.118±0.918
卵巢(g)	0.214±0.020	0.179±0.031	0.197±0.016	0.200±0.033
雄性动物数	10	10	9	8
睾丸(L,g)	1.844±0.158	1.822±0.182	1.880±0.133	1.805±0.150
睾丸(R,g)	1.826±0.160	1.833±0.172	1.876±0.129	1.799±0.143
附睾(L,g)	0.595±0.088	0.584±0.062	0.627±0.026	0.591±0.041
附睾(R,g)	0.587±0.086	0.605±0.058	0.637±0.031	0.594±0.036
前列腺(g)	1.510±0.278	1.450±0.201	1.413±0.093	1.439±0.252
精囊(g)	1.873±0.315	1.814±0.309	1.687±0.278	1.577±0.186

表4 强骨生血口服液对F₁代仔鼠生理指标的影响($\bar{x}\pm s$)

检查项目	空白对照组	强骨生血口服液		
		低剂量组	中剂量组	高剂量组
窝数	20	21	20	21
反射发育	平面翻正反射	5±1	5±1	5±1
	游泳能力	10±1	10±0	10±0
	空中翻正反射	16±0	16±0	16±0
	听觉惊愕反射	16±1	16±0	16±0
	负趋地性	10±0	10±0	10±0
平衡协调	转棒行为(♀)	0±0	0±0	0±0
	转棒行为(♂)	1±3	2±4	0±1
自发活动	活动时间(s)	478.99±35.70	456.16±53.81	483.45±21.23
	活动次数(n)	112±16	112±9	112±18
	运动距离(cm)	22720.28±4252.28	21641.16±4663.43	22296.29±3730.30
	活动时间(s)	436.23±34.15	446.74±45.21	447.60±38.49
	活动次数(n)	124±12	127±19	123±21
	运动距离(cm)	16475.14±3512.68	18228.66±4758.51	17302.03±3341.27
				18935.41±5684.35

表5 强骨生血口服液对F1代仔鼠生理指标(穿梭反射)的影响($\bar{x}\pm s$)

检查项目	空白对照组	强骨生血口服液		
		低剂量组	中剂量组	高剂量组
窝数	20	21	20	21
主动回避(声光刺激)次数	S1 7±12	7±11	7±13	4±4
	S2 2±3	4±5	4±5	2±3
	S3 5±6	3±4	3±4	3±4
	S4 2±3	2±2	2±3	2±2
	S5 3±6	3±3	2±3	2±3
被动回避(电刺激)次数	S1 15±23	18±31	18±30	6±3
	S2 8±8	9±9	9±9	7±9
	S3 13±20	7±8	6±4	7±6
	S4 6±8	5±5	8±6	7±6
	S5 7±8	7±10	5±4	5±7
无反应次数	S1 5±3	5±5	5±4	6±5
	S2 7±4	7±6	7±4	7±6
	S3 6±4	6±3	6±6	5±3
	S4 6±4	7±3	6±5	5±4
	S5 6±3	7±4	5±3	5±3
安全期穿越次数	S1 73±146	98±174	106±181	44±45
	S2 30±27	41±57	31±29	24±15
	S3 49±71	26±18	25±18	36±39
	S4 25±19	16±15	17±9	28±28
	S5 41±59	26±36	20±11	22±14
主动回避(声光刺激)时间(s)	S1 13.85±12.99	9.83±11.78	12.20±12.31	11.29±11.25
	S2 9.20±11.31	7.59±6.37	12.39±12.15	8.37±10.97
	S3 11.26±11.87	9.60±11.97	8.87±10.99	10.48±11.76
	S4 9.92±13.04	10.99±12.21	12.78±13.83	10.91±11.63
	S5 9.34±11.62	11.36±11.58	11.45±12.72	6.88±10.19
被动回避(电刺激)时间(s)	S1 8.44±10.10	10.66±11.75	7.51±8.24	10.29±9.76
	S2 9.65±10.38	8.56±12.44	8.06±7.27	8.37±10.23
	S3 8.76±10.91	11.24±10.13	8.30±8.76	10.80±9.35
	S4 11.94±12.09	7.88±8.64	8.05±9.92	10.21±10.04
	S5 13.17±11.91	10.57±9.71	12.35±10.24	19.02±15.43

表6 强骨生血口服液对仔鼠生殖功能的影响($\bar{x}\pm s$, %)

检查项目	空白对照组	强骨生血口服液		
		低剂量组	中剂量组	高剂量组
孕鼠数	8	7	8	8
雌	子宫连胎质量(g)	20.849±2.440	16.176±7.726	19.010±2.662
	平均黄体数	19±3	15±4	16±1
	平均着床数	14±5	13±5	15±2
	平均活胎数	14±4	12±6	14±2
	平均吸收胎数	1±1	1±1	1±1
	死胎数	0±0	0±0	1±1
雄	孕鼠数	10	10	9
	子宫连胎质量(g)	18.384±8.324	20.560±7.213	17.215±6.864
	平均黄体数	18±3	17±3	18±3
	平均着床数	14±5	15±2	14±6
	平均活胎数	13±5	13±4	14±6
	平均吸收胎数	1±1	1±1	1±1
F1代交配成功率(%)	死胎数	0±0	1±3	0±0
	100.0(22/22)	100.0(21/21)	100.0(20/20)	100.0(21/21)
	F1代受孕率(%)	81.8(18/22)	81.0(17/21)	85.0(17/20)
				76.2(16/21)

3 讨论

依据国家药品监督管理局2006年颁布的《药物生殖毒性研究技术指导原则》，围产期生殖毒性试验是为了检测妊娠期SD大鼠自硬腭闭合至子代大鼠断乳给药，观察药品对妊娠期、哺乳期雌鼠及胚胎和对子代的发育影响，评价其对妊娠期动物的毒性反应和出生前和出生后子代死亡情况、生长发育的改变以及子代的功能缺陷^[8~10]。目前，只对保胎、促孕和性功能障碍等特定人群的中药复方制剂要求进行部分生殖毒性研究^[11~13]，对适用于妊娠期妇女的中药复方制剂进行生殖毒性研究，对于妊娠与胚胎发育安全、子代健康有着重要意义。

本实验对F₁代仔鼠身体发育、性成熟评估和神经行为测试等指标进行检测。耳廓分离、出毛、门齿萌出、张耳和睁眼是广为接受的身体发育指标^[14]，检测发现，仔鼠耳廓分离发生在3 d左右，出毛发生在12 d左右，门齿萌出发生在11 d左右，张耳发生在18 d左右，睁眼发生在14 d左右，强骨生血口服液低、中、高剂量均未引起其身体发育时间点的改变，故强骨生血口服液对胎仔身体发育无明显影响。性发育包括雄性睾丸下降、包皮分离和雌性阴道张开，检测发现雄性仔鼠睾丸下降发生在大鼠出生后26 d左右、包皮分离发生在42 d左右，雌性仔鼠阴道口张开发生在36 d左右，强骨生血口服液低、中、高剂量均未引起其性发育时间点的改变，故强骨生血口服液对胎仔性发育无明显影响。中枢神经系统的发育评估应包括个体发育反射、感觉运动功能、学习和记忆功能等^[15]，由结果分析，强骨生血口服液低、中、高剂量空中对翻正反射、听觉惊愕反射和负向趋地性反射等神经反射功能，协调性和自主活动等学习记忆能力没有明显的影响，则强骨生血口服液对幼龄大鼠神经系统发育无明显影响。

综上所述，强骨生血口服液对F₁代仔鼠身体发

育、性发育及神经系统发育均无明显影响。强骨生血口服液在大鼠围产期生殖毒性试验中NOAEL为24.0 g生药/kg，约相当于临床等效剂量17倍（按体表面积计算）。

参 考 文 献

- 严维娜,王竹林,曲红卫,等.强骨生血口服液联合利塞磷酸钠片治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床效果观察[J].中国计划生育杂志,2019,27(8):1031-1034
- 唐娅辉,刘学武,刘锐,等.强骨生血口服液对去卵巢致骨质疏松大鼠的治疗作用及其机制[J].中药,2017,48(23):4935-4940
- 张晓玲.铁剂和维生素C联合强骨生血口服液治疗婴幼儿贫血的疗效分析[J].中国实用医药,2012,7(31):150
- 郭永红,秦瑞连,胡列兴,等.强骨生血口服液合伤科接骨片治疗腰椎间盘突出症[J].中国保健营养,2012,22(12):2127-2128
- 裴小静.关于中药妇科用药品种生殖毒性、遗传毒性研究概况与讨论[J].中医药理与临床,2009,25(4):78-79
- 汤超,陈望姣.舒肝解郁胶囊对SD大鼠的生殖毒性考察[J].中国药师,2021,24(7):398-402
- 许志,许必祥,姜德建,等.强骨生血口服液对幼龄大鼠重复给药毒性试验研究[J].中南药学,2021,19(5):879-884
- 国家药品监督管理局.药物生殖毒性研究技术指导原则[S].2006
- 袁伯俊,廖明阳,李波.药物毒理学实验方法学与技术[M].北京:化学工业出版社,2007:321-343
- 孙祖越,周莉主编.药物生殖与发育毒理学[M].上海:上海科学技术出版社,2015:305-310
- 李东.宫炎平胶囊对大鼠的长期毒性试验[J].现代中药研究与实践,2010,24(6):41-44
- 岑小波,韩玲.中药新药非临床安全性研究和评价的思考[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(12):1343-1358
- 吴金洋,张树峰,孟欣,等.中药生殖毒性研究进展[J].河北北方学院学报(自然科学版),2015,31(6):113-116
- 周莉,孙祖越.儿科用药发育毒性研究指标设定及中药安全性评价的特别关注点[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(1):21-28
- 张城达,宋翼升,扈荣,等.复方蒲公英制剂幼龄大鼠重复给药毒性研究[J].中国比较医学杂志,2020,30(2):33-42

(2021-12-07 收稿 2022-02-08 修回)

欢迎订阅《药物流行病学杂志》