

糖止丸的急性与亚急性毒性试验研究

李喜香¹, 豆金彦¹, 邱连利¹, 史晓伟¹, 韩胜男² (1.甘肃省中医院, 兰州 730050; 2.甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 目的 通过糖止丸的急性毒性、最大耐受量以及亚急性毒性试验, 为临床安全用药提供依据。方法 急性毒性试验中设定 3 个剂量组, 首次给药 1 次, 连续观察 7 d, 记录糖止丸对小鼠体质量及进食量的影响; 最大耐受量试验中将糖止丸按照最大溶解度配置成 225 mg·mL⁻¹ 溶液, 按小鼠最大给药体积 40 mL·kg⁻¹ 灌胃给药, 观察和记录中毒症状及死亡情况; 亚急性毒性试验中将糖止丸分别按 2.25, 1.50, 1.00 g·kg⁻¹ 配置成高、中、低 3 个剂量组溶液, 10 mL·kg⁻¹ 灌胃, 观察大鼠的亚急性毒性反应。结果 糖止丸急性毒性试验单次给药后观察 7 d 未见小鼠死亡, 无法测出其 LD₅₀。按照毒理学评价标准, LD₅₀>1 g·kg⁻¹ 属无毒性物质, 最大耐受量试验中给药剂量增加到 9 g·kg⁻¹ 仍未出现毒性, 表明糖止丸对小鼠安全无毒。亚急性毒性试验, 在高、中、低 3 个剂量连续用药 30 d 后, 大鼠体征和各生理指标与空白对照组比较差异无统计学意义。结论 糖止丸安全性良好, 可进一步用于治疗糖尿病的新药开发。

关键词: 糖止丸; 急性毒性; 亚急性毒性

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)13-1698-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.13.006

引用本文: 李喜香, 豆金彦, 邱连利, 等. 糖止丸的急性与亚急性毒性试验研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(13): 1698-1702.

Study on the Experiment of Acute and Subacute-toxicity of Tangzhi Pill

LI Xixiang¹, DOU Jinyan¹, QIU Lianli¹, SHI Xiaowei¹, HAN Shengnan² (1.Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China; 2.College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide evidence for the safety of clinical medication through the test on the acute toxicity, maximum tolerance and subacute toxicity of Tangzhi pill. **METHODS** In the acute toxicity experiment, three dose groups were set up, once for the first administration, the effects of Tangzhi pill on body weight and food intake of mice were observed continuously for 7 d. In the maximum tolerance test of mice, Tangzhi pill was prepared at a concentration of 225 mg·mL⁻¹ according to its maximum solubility. The drug was administered by gavage at 40 mL·kg⁻¹, toxic symptoms and deaths were observed and recorded after administration. In the subacute toxicity test, Tangzhi pill were prepared into high, medium and low dose group solutions at 2.25, 1.50 and 1.00 g·kg⁻¹, respectively, and 10 mL·kg⁻¹ were administered by gavage to observe the subacute toxicity reaction of rats. **RESULTS** No death of mice was observed in the acute toxicity test of Tangzhi pill for 7 d after administration for once, and LD₅₀ could not be measured. According to the toxicological evaluation standard, the substance with LD₅₀>1 g·kg⁻¹ had no toxicity. However, no toxicity was found when the dose was increased to 9 g·kg⁻¹ in maximum tolerance test, indicating that Tangzhi pill was safe and had no toxicity to mice. In the subacute toxicity experiment, there was no significant difference in signs and physiological indexes between the blank control group and the high, medium and low doses groups which were continuously administered for 30 d. **CONCLUSION** Tangzhi pill has good safety and can be further prepared into the preparation for the development of new drugs for the treatment of diabetes.

KEYWORDS: Tangzhi pill; acute toxicity; subacute toxicity

糖尿病是一种由胰岛素分泌不足或功能缺陷所引发的糖、脂肪、蛋白质、水和电解质等的代谢紊乱, 是以高血糖为特征的内分泌代谢性疾病。糖尿病是当前威胁全球人类健康最主要的慢性非传染性疾病之一, 目前中国糖尿病总体防控效能较差, 糖尿病知晓率、治疗率和血糖控制率仍不理想。糖尿病属于中医“消渴病”的范畴, 中医药在治疗消渴病方面有着独特的优势和疗效^[1]。中医药多靶点、多环节、多方式的治疗特点在防治

糖尿病方面显示出了较好的效果^[2]。

糖止方(组方为茵陈、大黄、黄连、陈皮、茯苓、桑叶、知母等)为甘肃省中医院内分泌科治疗糖尿病的经验方, 组方精良, 疗效卓著, 临床应用数年。目前, 糖止方以汤剂应用于临床, 由于汤剂不宜储存、服用剂量大、口味不佳等缺点, 将其剂型改进制备成新制剂糖止丸。为了更好地指导临床安全用药, 本研究进行了糖止丸的急性毒性、最大耐受量及亚急性毒性试验。

基金项目: 甘肃省中医药管理局 2018 年中医药防治重大疾病科研课题(GZKZD-2018-01)

作者简介: 李喜香, 女, 硕士生, 主任中药师, 硕士 E-mail: 1491134511@qq.com

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

糖止丸(由甘肃省中医院白银制剂中心提供,批号:190101)。前期已采用薄层色谱法对糖止丸中的大黄、黄连、茯苓、赤芍等进行了定性鉴别,用HPLC测定了糖止丸中绿原酸、芍药苷、盐酸黄连碱、盐酸小檗碱、巴马汀、橙皮苷的含量,建立了糖止丸的质量标准;甲醛溶液(天津市百世化工有限公司,批号:GB/T685-2013);苦味酸(广东台山粤桥化工厂,批号:20020501);乙醚(白银良支化学试剂有限公司,批号:20171012);灭菌注射用水(批号:M19032108)、氯化钠注射液(批号:H51021158)均购自四川科伦药业股份有限公司;丙氨酸氨基转移酶检测试剂盒(批号:200707202)、天门冬氨酸氨基转移酶检测试剂盒(批号:200605202)、碱性磷酸酶检测试剂盒(批号:200717101)、总蛋白检测试剂盒(批号:200616202)、白蛋白检测试剂盒(批号:200602101)、尿素检测试剂盒(批号:200914201)、肌酐检测试剂盒(批号:200922101)、总胆固醇检测试剂盒(批号:201027201)、总胆红素检测试剂盒(批号:200705202)均购自美康生物科技股份有限公司。

1.2 动物

昆明种小鼠80只,SPF级,雌雄各半,体重18~22 g;SD大鼠80只,SPF级,雌雄各半,体重180~220 g,均由兰州大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号为SCXK(甘)2018-0002。实验室条件18~22℃、相对湿度40%~60%,实验动物正常摄食饮水。

1.3 仪器

pocH-100iV 三分类血细胞分析仪(希森美康医用电子有限公司);BS-420 动物专用全自动血液分析仪(迈瑞医疗国际股份有限公司);L-500 台式高速离心机(湘仪仪器有限公司);FA1604S 型电子天平(上海天平仪器厂)。

2 方法

2.1 小鼠急性毒性试验^[3]

40只昆明种小鼠随机分为4组,每组10只,雌雄各半。糖止丸用灭菌注射用水配制成相应的溶液,最终给药浓度分别为6.6, 4.4, 3.0 g·kg⁻¹(为成人每日口服量的30.56, 20.37, 13.89倍)。给药前适应性喂养3 d后禁食不禁水12 h,按0.4 mL·(10 g)⁻¹灌胃1次,连续7 d观察并记录小鼠出现的毒性反应与死亡情况^[4],即小鼠的体重、

皮肤毛发、眼和黏膜、呼吸、四肢活动、尿液与粪便等变化及其中毒和死亡情况^[5],计算半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)及其95%可信限^[6]。第8天将小鼠用颈椎脱臼法处死,取出各组小鼠心、肝、脾、肺、肾,与空白对照组比较,肉眼观察有无变化。

2.2 小鼠最大耐受量试验

预试验未找到小鼠100%及0%死亡剂量,无法测出LD₅₀,故改测小鼠1 d最大给药量^[6]。取40只昆明种小鼠随机分为空白对照组和糖止丸组,每组20只,雌雄各半。随后将糖止丸按最大溶解度配置成溶液,最终给药浓度为10 g·kg⁻¹(为成人每日口服量的46.30倍)。给药前适应性喂养3 d后禁食不禁水12 h,按最大给药容积0.4 mL·(10 g)⁻¹灌胃给药1次,空白对照组小鼠按体质量计算灌胃一定量的蒸馏水。连续14 d观察并记录小鼠一般活动、饮食、饮水、体质量变化情况。

2.3 大鼠亚急性毒性试验

体质量180~220 g的SD大鼠80只,按随机数字表法分为4组,每组20只,雌雄各半,即糖止丸高剂量组(2.25 g·kg⁻¹)、中剂量组(1.50 g·kg⁻¹)、低剂量组(1.00 g·kg⁻¹)(分别相当于成人每日口服量的20.83, 13.88, 9.25倍)和空白对照组。每天灌胃给药1次,连续给药4周,给药体积为10 mL·kg⁻¹,空白对照组按体质量给予等体积的注射用水。第1次给药前及每周动物称重,根据每周体质量变化调整给药量。连续观察30 d,记录大鼠的一般状态。末次给药后禁食不禁水24 h,各组动物腹主动脉采血处死,进行血常规、血生化测定;解剖动物,对心、肝、脾、肺、肾等主要脏器进行称重,并计算脏器系数;脏器经4%甲醛溶液固定后,石蜡包埋,HE染色,进行病理组织学检查^[7]。

2.4 统计学方法

结果采用SPSS 19.0软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组样本之间的均数比较采用 t 检验,多组样本之间均数比较用单方差分析(LSD法),方差不齐时采用Tamhane's T2法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠经口急性毒性试验

给药后所有小鼠均未死亡,未能测出LD₅₀。给药后7 d内,糖止丸各剂量组及空白对照组小鼠一

般情况良好, 饮食、饮水量基本正常, 体质量正常增长, 毛色光滑。呼吸正常, 未见到异常的行为活动。实验观察期间, 糖止丸各剂量组与空白对照组小鼠体质量增长一致, 未见明显差异, 结果见表 1。解剖后观察各组小鼠心、肝、脾、肺、肾, 与空白对照组比较, 颜色、质地基本无差异。

表 1 急性毒性试验中小鼠体质量变化情况($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Tab. 1 Changes of mice's body weight in acute toxicity test($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	小鼠体质量/g	
		给药前	给药后 7 d
空白对照组	—	18.28 $\pm$ 0.70	19.62 $\pm$ 0.36
糖止丸高剂量组	6.6	18.01 $\pm$ 0.45	19.82 $\pm$ 0.68
糖止丸中剂量组	4.4	18.03 $\pm$ 0.35	19.65 $\pm$ 0.35
糖止丸低剂量组	3.0	17.85 $\pm$ 0.46	19.36 $\pm$ 0.38

3.2 小鼠最大耐受量试验

以受试药物最大的溶解浓度和小鼠可耐受的最大容积单次给药后持续观察 14 d, 小鼠无死亡, 其活动自如, 饮食、饮水正常, 体质量未减轻。解剖小鼠后观察其心、肝、脾、肺、肾, 与空白对照组比较, 未发现有明显病变和差异。表明小鼠对糖止丸的最大耐受剂量为 $9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

3.3 大鼠亚急性毒性试验

3.3.1 一般症状 在整个试验过程中, 连续灌胃给药 4 周, 大鼠的一般情况良好, 行为活动、饮

食、大小便、分泌物及排泄物均无异常。试验期内无动物死亡, 各给药组动物均未出现中毒症状。大鼠灌胃给药后, 每周称重 1 次, 糖止丸高、中、低剂量组与空白对照组相比较体质量增长差异无统计学意义, 结果见表 2。

3.3.2 脏器系数 给药 4 周后, 各组大鼠乙醚麻醉后腹主动脉取血, 解剖取出心、肝、脾、肺、肾, 肉眼观察, 各脏器外形、体积、色泽均正常。脏器系数是毒理实验中的常用指标, 可反映毒物对机体的损伤程度。本实验取主要脏器心、肝、脾、肺和肾进行称重, 计算其脏器系数=脏器质量(g)/体质量(g) $\times 100^{[8]}$ 。与空白对照组比较, 糖止丸高、中、低剂量组各脏器系数差异均无统计学意义, 结果见表 3。

3.3.3 血常规检测 给药 4 周后, 各组大鼠称体质量, 乙醚麻醉后腹主动脉取血, 测定血常规各指标。糖止丸高、中、低剂量组大鼠的白细胞、红细胞、血小板计数, 血红蛋白含量与空白对照组比较, 差异无统计学意义; 各给药组之间各项指标差异无统计学意义, 结果见表 4。

3.3.4 血液生化指标检测 试验结束后, 测定血生化指标。各给药组的肝功能、肾功能、胆固醇指标与空白对照组比较, 差异均无统计学意义, 见表 5。

表 2 亚急性毒性试验中大鼠体质量变化情况($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab. 2 Changes of rats' body weight in subacute toxicity test($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	小鼠体质量/g				
		1 d	7 d	14 d	21 d	28 d
空白对照组	—	202.27 $\pm$ 13.09	218.88 $\pm$ 10.78	239.53 $\pm$ 8.92	262.71 $\pm$ 9.18	283.94 $\pm$ 9.20
糖止丸高剂量组	2.25	207.12 $\pm$ 12.13	225.15 $\pm$ 12.72	244.11 $\pm$ 13.36	261.78 $\pm$ 13.61	282.72 $\pm$ 12.96
糖止丸中剂量组	1.50	208.10 $\pm$ 8.63	223.96 $\pm$ 9.81	240.55 $\pm$ 9.88	259.91 $\pm$ 10.06	279.27 $\pm$ 11.93
糖止丸低剂量组	1.00	207.01 $\pm$ 9.79	224.56 $\pm$ 11.6	243.22 $\pm$ 11.94	263.81 $\pm$ 12.16	283.95 $\pm$ 11.70

表 3 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠脏器系数的影响($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab. 3 Effects of Tangzhi pill on rats' organ coefficient in subacute toxicity test($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	心脏指数/%	肝脏指数/%	脾脏指数/%	肺脏指数/%	肾脏指数/%
空白对照组	—	0.30 $\pm$ 0.01	2.33 $\pm$ 0.11	0.17 $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ 0.03	0.52 $\pm$ 0.03
糖止丸高剂量组	2.25	0.30 $\pm$ 0.01	2.27 $\pm$ 0.11	0.17 $\pm$ 0.01	0.51 $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ 0.02
糖止丸中剂量组	1.50	0.30 $\pm$ 0.02	2.29 $\pm$ 0.11	0.17 $\pm$ 0.01	0.52 $\pm$ 0.02	0.53 $\pm$ 0.03
糖止丸低剂量组	1.00	0.31 $\pm$ 0.02	2.27 $\pm$ 0.09	0.16 $\pm$ 0.01	0.50 $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ 0.02

表 4 亚急性毒性试验糖止丸对大鼠血常规的影响($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab. 4 Effects of Tangzhi pill on rats' blood routine in subacute toxicity test($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	白细胞/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	红细胞/ $\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$	血红蛋白/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	血小板/ $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$
空白对照组	—	9.97 $\pm$ 0.73	9.25 $\pm$ 0.69	156.30 $\pm$ 8.03	1 508.00 $\pm$ 83.28
糖止丸高剂量组	2.25	9.87 $\pm$ 0.84	9.64 $\pm$ 0.68	159.29 $\pm$ 5.00	1 529.82 $\pm$ 57.00
糖止丸中剂量组	1.50	9.74 $\pm$ 0.92	9.62 $\pm$ 0.69	160.55 $\pm$ 5.75	1 531.25 $\pm$ 79.08
糖止丸低剂量组	1.00	9.89 $\pm$ 0.73	9.67 $\pm$ 0.68	159.40 $\pm$ 6.59	1 551.80 $\pm$ 77.32

表 5 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab. 5 Effects of Tangzhi pill on rats' blood biochemical indexes in subacute toxicity test($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	ALP/U·L ⁻¹	TP/g·L ⁻¹	ALB/g·L ⁻¹
空白对照组	—	29.67±0.85	43.48±1.74	94.61±1.72	46.71±0.83	24.42±1.52
糖止丸高剂量组	2.25	30.20±0.70	44.40±1.66	93.46±1.38	47.32±0.78	23.97±0.75
糖止丸中剂量组	1.50	29.30±0.90	43.81±1.53	94.70±1.83	45.08±0.86	23.50±0.92
糖止丸低剂量组	1.00	30.01±1.10	43.60±1.73	95.45±1.35	45.81±0.79	24.29±1.04

组别	剂量/g·kg ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	CR/mol·L ⁻¹	T-CH/mg·dL ⁻¹	T-Bil/mol·L ⁻¹
空白对照组	—	5.12±0.21	38.71±1.00	19.19±0.84	0.66±0.06
糖止丸高剂量组	2.25	5.12±0.13	36.40±1.16	18.72±0.58	0.61±0.07
糖止丸中剂量组	1.50	5.22±0.25	35.14±1.52	18.61±0.94	0.67±0.08
糖止丸低剂量组	1.00	5.14±0.20	35.94±1.01	18.87±0.80	0.64±0.05

注: ALT-丙氨酸转氨酶; AST-天冬氨酸转氨酶; ALP-碱性磷酸酶; TP-总蛋白; ALB-白蛋白; BUN-尿素氮; CR-肌酐; T-CH-胆固醇; T-Bil-甘油三酯。

Note: ALT-alanine aminotransferase; AST-aspartate aminotransferase; ALP-alkaline phosphatase; TP-the total protein; ALB-albumin; BUN-urea nitrogen; CR-creatinine; T-CH-cholesterol; T-Bil-triglycerides.

3.3.5 病理学检查 试验结束后,解剖大鼠取出心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏,各脏器称重后用10%中性甲醛溶液固定、制片、HE染色后做病理学切片检查^[9]。各个脏器病理切片的观察是毒理实验中常用反映毒性的重要指标,可反映毒物对机

体的损伤程度^[10]。结果显示,与空白对照组比较,各给药组大鼠心、肝、脾、肺、肾脏组织结构与细胞形态均无明显异常,肝细胞未见明确变性、坏死改变,也未见炎性细胞浸润;肾小球、肾小管均未见明确形态、结构的改变。结果见图1~5。

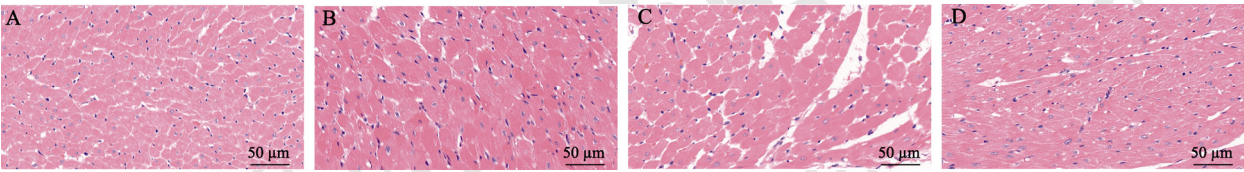


图1 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠心脏组织病理学的影响(HE染色, 40×)

A-空白对照组; B-糖止丸高剂量组; C-糖止丸中剂量组; D-糖止丸低剂量组。

Fig. 1 Effects of Tangzhi pill on rats' cardiac histopathology in subacute toxicity test(HE dyeing, 40×)

A-blank control group; B-high dose group of Tangzhi pill; C-middle dose group of Tangzhi pill; D-low dose group of Tangzhi pill.

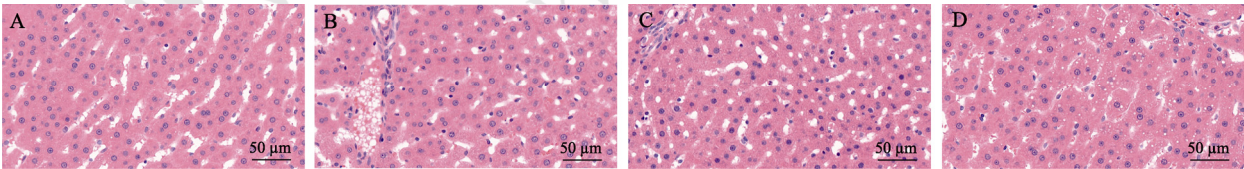


图2 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠肝脏组织病理学的影响(HE染色, 40×)

A-空白对照组; B-糖止丸高剂量组; C-糖止丸中剂量组; D-糖止丸低剂量组。

Fig. 2 Effects of Tangzhi pill on rats' liver histopathology in subacute toxicity test(HE dyeing, 40×)

A-blank control group; B-high dose group of Tangzhi pill; C-middle dose group of Tangzhi pill; D-low dose group of Tangzhi pill.

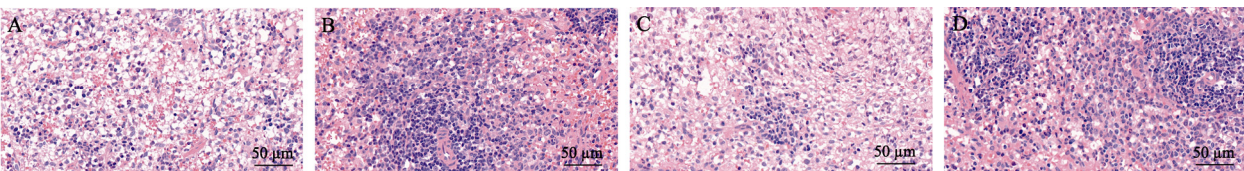


图3 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠脾脏组织病理学的影响(HE染色, 40×)

A-空白对照组; B-糖止丸高剂量组; C-糖止丸中剂量组; D-糖止丸低剂量组。

Fig. 3 Effects of Tangzhi pill on rats' splenic histopathology in subacute toxicity test(HE dyeing, 40×)

A-blank control group; B-high dose group of Tangzhi pill; C-middle dose group of Tangzhi pill; D-low dose group of Tangzhi pill.

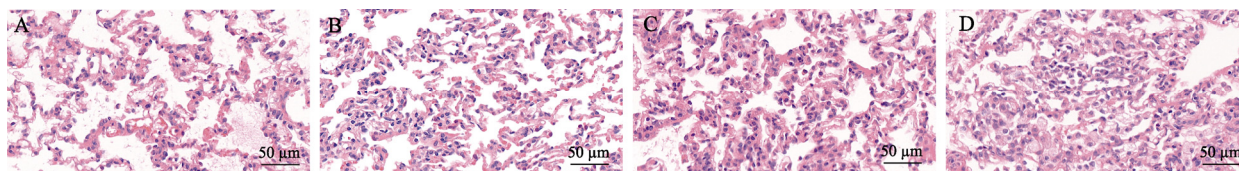


图4 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠肺组织病理学的影响(HE染色, 40×)

A-空白对照组; B-糖止丸高剂量组; C-糖止丸中剂量组; D-糖止丸低剂量组。

Fig. 4 Effects of Tangzhi pill on rats' pulmonary histopathology in subacute toxicity test(HE dyeing, 40×)

A-blank control group; B-high dose group of Tangzhi pill; C-middle dose group of Tangzhi pill; D-low dose group of Tangzhi pill.

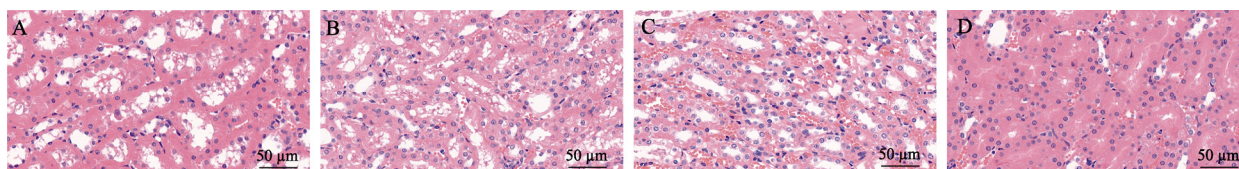


图5 亚急性毒性试验中糖止丸对大鼠肾脏组织病理学的影响(HE染色, 40×)

A-空白对照组; B-糖止丸高剂量组; C-糖止丸中剂量组; D-糖止丸低剂量组

Fig. 5 Effects of Tangzhi pill on rats' renal histopathology in subacute toxicity test(HE dyeing, 40×)

A-blank control group; B-high dose group of Tangzhi pill; C-middle dose group of Tangzhi pill; D-low dose group of Tangzhi pill.

4 讨论

急性毒性试验中糖止丸各剂量组小鼠生命体征及行为活动基本正常, 无动物死亡, 未测出LD₅₀; 最大耐受量试验中, 给药剂量增加到9 g·kg⁻¹, 此剂量相当于成人每日口服量的41.67倍(成人体质量按60 kg计), 糖止丸各剂量组小鼠无死亡, 仍未出现毒性反应。按照毒理学评价标准, LD₅₀>1 g·kg⁻¹, 属无毒物质。急性毒性试验表明糖止丸对小鼠机体无损害, 这为临床安全用药提供了较可靠的依据, 值得进一步观察使用。

在急性毒性试验的基础上, 进行亚急性毒性试验, 因其反映药物在机体内的蓄积性, 可以更充分地了解受试药物的长期毒性^[11]。同时, 糖尿病患者需长期服药, 急性毒性试验只是作为临床用药的初步评价, 亚急性毒性试验更能切实反映药物对机体的损伤。亚急性毒性试验中, 大鼠给药4周, 给药过程中及给药后大鼠一般情况良好, 行为活动无异常, 体质量正常增长, 糖止丸给药组血常规及生化结果无异常。内脏是生物体发挥生理功能的主要场所, 其结构和形态改变可直观反映机体的健康情况, 而脏器系数是毒理实验中的常用指标, 可反映毒物对机体的损伤程度。亚急性毒性试验中, 与空白对照组比较, 糖止丸高、中、低剂量组各脏器系数均无明显差异, 组织病理学结果也显示糖止丸对大鼠主要脏器无损伤。

本研究通过小鼠急性毒性和大鼠亚急性毒性试验未发现糖止丸对其有不良反应, 本实验对糖止丸的动物安全性进行探索, 为临床安全用药提供了依据。但急毒及亚急毒试验只是临床安全用药的初步评价, 还需进行长期慢性毒性试验研究

以进一步评价糖止丸的临床安全性。

REFERENCES

- [1] TONG H, JIANG R R, ZHU H D, et al. Intellectual property analysis of Chinese medicine preparations for diabetes [J]. Pharm Today(今日药学), 2021, 31(2): 140-142.
- [2] WANG T Z, WANG S, MA P, et al. Study on anti-hyperglycemia effect of aqueous extract from *Gynostemma pentaphyllum* leaves on diabetes rats[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51(10): 2828-2834.
- [3] GAO X Q, LI C C, ZHOU X. Study on acute and subacute-toxicity of Lugui liquor[J]. J Med Pest Control(医学动物防制), 2017, 33(6): 653-655,710.
- [4] XU B L, ZHANG G J, WEN C X, et al. Experimental study on the acute toxicity and long-term toxicity of Geqinfen in rats[J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2011, 26(4): 352-353.
- [5] CHEN Q S, CAI S F, TAN Y F, et al. Acute toxicity of mangrove plant *Lumnitzera racemosa* extract on mice[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2020, 17(2): 72-74, 86.
- [6] 王志旺, 李芸, 潘政, 等. 硫磺炮制当归的急性与亚急性毒性研究[J]. 毒理学杂志, 2013, 27(6): 489-490.
- [7] 蔡佳伟, 张艳平, 刘抗伦, 等. 百两金皂苷 A 的急性与亚急性毒性实验[J]. 毒理学杂志, 2012, 26(1): 70-72.
- [8] CHEN Y H, GAI R H, WU H H. Toxicity of all-trans retinoic acid for four-week oral administration in SD rats[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2013, 27(2): 248-255.
- [9] LUO Y, FENG X D, LIU H Y, et al. Subacute toxic effects of total alkaloids extracted from *Herba Leonuri* on liver and kidney in mice[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2010, 30(1): 7-10.
- [10] CHEN J R, LIU X, LI D M, et al. Experimental study on acute toxicity of pinecone extracts from *Pinus yunnanensis* Fr[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2017, 28(8): 1837-1840.
- [11] HAN X, FEI H T, JIANG M M, et al. The effects of acute and subacute toxicity of the *Araneus ventricosus* on mice[J]. J Northeast Norm Univ: Nat Sci Ed(东北师大学报: 自然科学版), 2018, 50(2): 124-127.

收稿日期: 2021-08-31

(本文责编: 李艳芳)