魏媛媛, 张艳楠, 樊艺萌, 等. 中兽药创新研发与实验动物模型应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 97-103.
Wei YY, Zhang YN, Fan YM, et al. Innovative research and development of Chinese veterinary drugs and application of experimental animal models [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 97-103.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 01. 013

中兽药创新研发与实验动物模型应用

魏媛媛[1],张艳楠[1],樊艺萌[1],尕 玉[1],王惠茹[1],韩俊成[2],郝智慧[1*]

(1.中国农业大学 动物医学院 中兽药创新中心,北京 100081;2.新疆农业大学 动物医学院, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 动物与人类健康息息相关,中兽药在健康养殖、动物性食品安全中扮演重要的角色,我国应用中兽药防病治病、提高机体免疫力有数千年的历史,近年来随着标准化、规模化健康养殖发展和动物性食品安全的需要,需要在传统应用经验的基础上结合现代养殖需要研发创新中兽药,更好的服务动物健康、保障人类健康。在现代中兽药的研究过程中,实验动物模型在开发新型中兽药和有效性、安全性以及作用机理等方面有着巨大的贡献,现已被广泛的应用于研究中兽药的相关研究中,基于这样的一个背景下,本文围绕中兽药创新研发的实验动物应用研究进展展开综述。

【关键词】 动物模型;中兽药;创新研发;实验动物
【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856 (2022) 01-0097-07

Innovative research and development of Chinese veterinary drugs and application of experimental animal models

WEI Yuanyuan[1], ZHANG Yannan[1], FAN Yimeng[1], GA Yu[1], WANG Huiru[1], HAN Juncheng[2], HAO Zhihui[1*]
(1. China Agricultural University, School of Animal Medicine, Chinese Veterinary Medicine Innovation Center, Beijing 100081, China. 2. Xinjiang Agricultural University, College of Animal Medicine, Wulumuqi 830000)

【Abstract】 Animals are closely related to human health. Chinese veterinary eicine plays an important role in healthy breeding and animal food safety. Veterinary medicine has been used in China for thousands of years to prevent and treat diseases and improve immunity. With the recent development of standardized, large-scale healthy breeding and the needs of animal food safety, combined with the needs of modern breeding, we need to develop innovative Chinese veterinary medicine to better serve animal health and protect human health on the basis of traditional application experience. In the research process of modern Chinese veterinary medicine, experimental animal models have made great contributions to the development of new Chinese veterinary drugs and their effectiveness, safety and action mechanism. They have been widely used in the research of Chinese veterinary medicine. So, we summarized and discussed the development of experimental animals for innovative research and development of Chinese veterinary medicine.

【Keywords】 animal model; Chinese veterinary medicine; innovation; experimental animal

中兽药在动物保健、食品安全、公共卫生安全等方面起着重要作用。应用中兽药防治动物疾病保障动物健康已有两千年的历史,随着当前规模化、标准化健康养殖的快速发展和人们生活水平的提高,与人类健康密切相关的兽医公共卫生安全问题的凸显,其所关注的减少动物源细菌耐药、保障动物源性食品安全、防控动物疫病都需要更好的发挥中兽药的作用。如今,国内外越来越多的人开始认识、研究和应用中兽药[1]。而实验动物在中兽药的创新研究尤其是现代中兽药的研究中扮演着重

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(32172897);中央本级重大增减支项目(名贵中药资源可持续利用能力建设项目(2060302))。
[作者简介]魏媛媛(1994—),女,博士研究生,研究方向:中兽药药理相关研究。E-mail: vyyhebeia@ 163.com
[通信作者]郝智慧(1980—),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:中兽药创新及机理研究。E-mail: haozhihui@ cau.edu.cn

要的作用。实验动物应用于中药研究已有两千多年的历史,早在公元前《国语》中就有用狗来验乌头毒性的记载[2-3]。纵观中医药实验动物认知和使用的发展历程,先后经历了古代时期的学科萌芽阶段、随着现代科学实验方法体系的建立与发展的方法探索阶段、随着现代科学实验方法的融入、中医药特色实验动物方法建立的理论总结阶段以及中医药实验动物模型建立为标志的广泛应用阶段这 4 个阶段[4]。综上,建立中兽药相关的动物模型对中兽药作用机制等相关问题的系统研究至关重要。下面本文将就中兽药创新研发中相关动物模型的发展与用途做一综述。

1 中兽药发展历史

中兽药起源,应追溯到一万年以前的原始社会,人们把野生动物驯化成家畜后,便逐渐将“神农”尝百草治疗人病的经验,引用于家畜。唐代《司牧安骥集》卷二记载:“昔神农皇帝,创制药草八百余种,留传人间,救疗马病”,这是兽医古籍中有关兽医中药起源的最早记载。兽医中药方剂的发展,是随着人医中药方剂不断积累而发展,在先秦时期很多古籍如《周礼》、《诗经》、《山海经》均有人畜通用药物记载,如《山海经》就记载了 120 多种,如“流赭(代赭石)以涂牛马无病”等。《神农本草经》初步奠定了人医中药和兽医中药(学)的理论基础,有“牛扁,杀牛虱小虫,又疗牛病”、“柳叶,主马疥痂疮”、“桐花,主付猪疮”等兽医用药的明确记载[4];《流沙坠简》和《居延汉简》有十几篇记载着治马牛病的医方,并已有了汤剂、膏剂和丸剂应用。随着中国兽药典的颁布,中兽药材与人用药真是分离开来,并对其靶动物及使用剂量有了明确规定。

2 中兽药产品研发现状

基于中兽药在动物疾病防治方面的有效性、应用前景与需求,新中兽药研发也在加快推进中。近十年来获批的中兽药用于防病治病已有百余种。基于中兽药在动物促生长、保健方面的可行性和有效性,可在饲料中长期添加使用的中兽药近年来也有获批,有单方类和复方类,如博落回提取物、山花黄芩提取物散、女贞子提取物散、裸花紫珠末等。

通过对 2011 年到 2020 年这 10 年间中国农业农村部获批的中兽药产品分析可以发现,中兽药产品的研发获批数量从 2011 年到 2016 年呈上升趋势,其中 2016 年获批产品数最多,有 15 项,从 2016 年到 2018 年获批中兽药产品数量略有下降,而在 2019 年到 2020 年期间,中兽药产品数量有上升趋势。在这 10 年间,获批的中兽药产品数量是曲折而上升的趋势(图 1)。

2011 年到 2020 年间获批的中兽药产品用于提高动物免疫力的产品最多,有 28 种,占总产品数 25.93%,其次是治疗鸡大肠杆菌病,有 12 种,占比 11.11%;仔猪白痢病 8 种,占比 7.41%(图 2)。对这期间获批的 108 种中兽药产品的中药组成进行分析,发现黄芪使用最为频繁,出现频次 27 次,占比 25%,其次分别是黄芩(20, 18.52%)、板蓝根(15, 13.89%)、黄连(14, 12.96%)、甘草(13, 12.04%),均高于平均频次(12.8)水平(图 3)。可见,目前中兽药研发中,补气类和清热类中药较常作为研发对象。

3 中兽药创新研发中常用实验动物

实验动物主要用于急性毒性实验和长期毒性实验,也有极少部分的新药开发过程中将实验动物用于药效学实验和药理学实验[5]。为了解近年来中兽药创新研究中实验动物模型的应用情况,笔者分别以近 20 年农业农村部获批中兽药名称为关键词在中国知网(CNKI)进行检索,共检索到 358 篇文献,排除靶动物及药学相关研究,从中得到与实验动物相关的 47 篇有效文献。从检索结果来看,新中兽药新药研发过程中最常用的试验动物为小鼠和大鼠,此外,比格犬、家兔、SPF 鸡和猫也有少数的使用。

3.1 小鼠

啮齿类动物是新兽药研发过程中毒性实验的首选实验动物,这其中小鼠因其性状稳定,且价格便宜,被广泛应用[6]。几乎所有中兽药新药研发的急性毒性实验均是使用小鼠完成[7-16],部分中兽药新药也用其进行长期慢性毒性实验,但由于其寿命较短的原因,在慢性毒性实验中的应用不如大鼠广泛。此外,小鼠还被应用于胃肠蠕动实验、腹泻实验、抗炎实验和镇痛实验等多种药效学和药理学的实验中[11,14,17-25]。具有代表性的应用见表 1。

3.2 大鼠

大鼠作为啮齿科类的实验动物,因为其体型合适,给药容易,采样方便,广泛用于中兽药的新药开发过程中的安全性评价研究,以及药效和药理学研究[29]。而与小鼠不同的是大鼠价格较贵,但是寿命

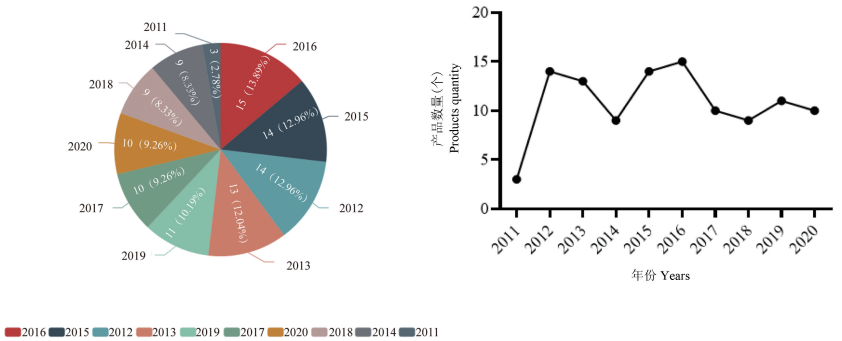

图 1　2011～2020 年中国农业农村部获批中兽药品种的时间分布统计结果

Figure 1　Statistical results of time distribution of veterinary drug varieties approved by the ministry of agriculture and rural areas of China from 2011 to 2020

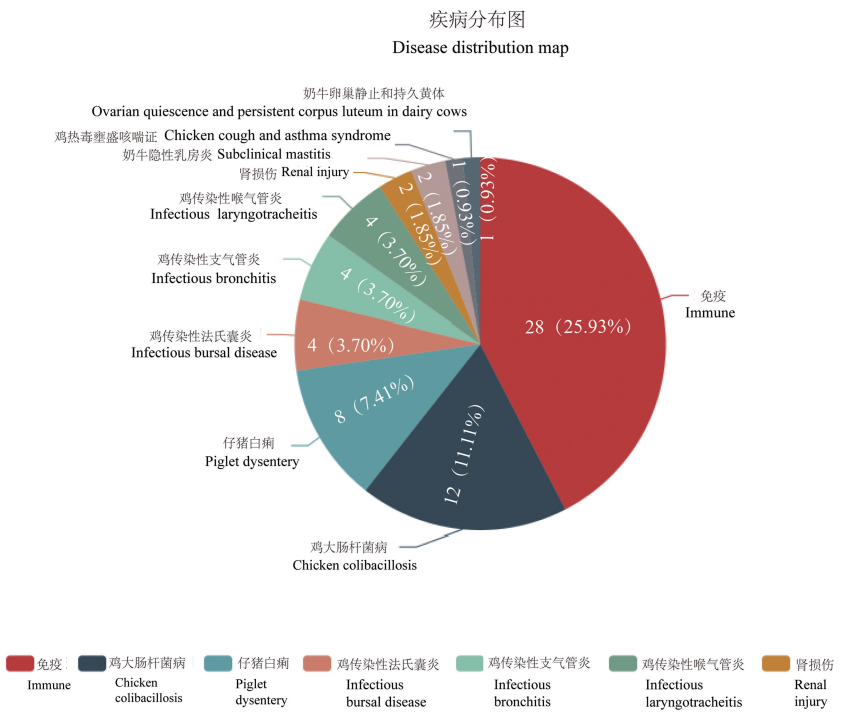

图 2　2011～2020 年中国农业农村部获批新兽药品种用途分布前 10 名统计结果

Figure 2　Top 10 statistical results of application distribution of new veterinary drug varieties approved by the Ministry of agriculture and rural areas of China from 2011 to 2020

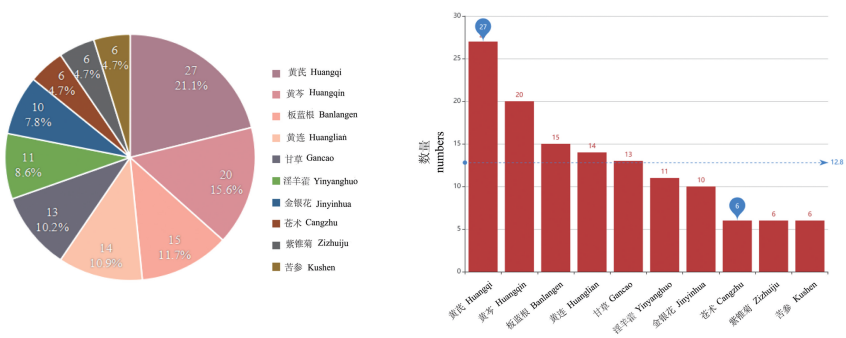

图 3　2011～2020 年中国农业农村部获批新兽药品种中药分布前 10 名统计结果

Figure 3　Top 10 statistical results of traditional Chinese medicine distribution of new veterinary drugs approved by the Ministry of agriculture and rural areas of China from 2011 to 2020

比小鼠长的多,因此,更多的适合用于长期的慢性毒性实验研究。同样,大鼠也被用于抗炎抗菌药理实验和解热镇痛等相关药效学实验。具有代表性的应用见表 2。

表 1 实验动物小鼠在新兽药研发中的应用情况

Table 1 Application of experimental animals and mice in the research and development of new veterinary drugs

新兽药 New veterinary medicine	实验动物用途 Purpose of laboratory animals	参考文献 References
苦参苍术口服液 Kushen cangzhu oral liquid	急性毒性实验 Acute toxicity test	[7]
苦参苍术口服液 Kushen Cangzhu oral liquid	长期毒性实验 Long term toxicity test	[8]
紫锥菊 Zizhuiju (*Echinacea*)	急性毒性实验 Acute toxicity test	[9]
益蒲灌注液 Yipu perfusion fluid	急性毒性实验 Acute toxicity test	[10]
白头翁颗粒 Baitouweng granules	急性毒性实验,抗炎和抗腹泻药理实验 Acute toxicity test, anti inflammatory and anti diarrhea pharmacological test	[11]
桉薄溶液 Anbo solution	急性毒性实验 Acute toxicity test	[12]
射干地龙颗粒 Shegan Dilong granules	急性毒性实验 Acute toxicity test	[13]
苦参止痢颗粒 Kushenzhixie granules	胃肠蠕动实验、腹泻实验、抗炎实验和镇痛实验 Gastrointestinal peristalsis test, diarrhea test, anti inflammatory test and analgesic test	[14]
苍朴口服液 Cangpu oral liquid	腹泻实验,急性毒性实验 Diarrhea test, acute toxicity test	[15]
蒲地蓝消炎颗粒 Pudilanxiaoyan granules	急性毒性实验 Acute toxicity test	[16]
藿芪灌注液 Huoqi perfusion liquid	生殖机能药效学实验 Reproductive function pharmacodynamics test	[17]
鱼腥草芩蓝口服液 Yuxingcaoqinlan oral liquid	急性毒性实验 Acute toxicity test	[18]
博落回 Boluohui (*Macleaya cordata*)	肠道菌群和血液指标的影响,腹泻模型代谢物 Effects of intestinal flora and blood indicators, diarrhea model metabolites	[19-20]
裸花紫珠 Luohuazizhu	耳肿胀度实验抗炎作用 Anti inflammatory effect of ear swelling test	[21]
黄芩注射液 Huangqin injection	对小鼠腹腔注射毒素 SLT-IIe 建立水肿病模型的治疗作用 Therapeutic effect of intraperitoneal injection of toxin SLT-IIe on edema disease model in mice	[22]
双葛止泻口服液 Shuanggezhixie oral liquid	抗炎止泻药效学研究 Study on pharmacodynamics of anti inflammation and antidiarrheal	[23]
乌锦颗粒剂 Wujin granules	急性毒性实验 Acute toxicity test	[24]
肿节风三清颗粒 Zhongjiefengsanqing granules	急性毒性, 抗炎和抗哮喘实验 Acute toxicity test	[25-26]
金香颗粒 Jinxiang granules	小鼠大肠杆菌性腹泻 *Escherichia coli* diarrhea in mice	[27]
银黄二陈合剂 Yinhuangerchen oral liquid	解热止咳祛痰作用 Antipyretic cough expectorant effect	[28]

3.3 其他

除了啮齿类实验动物在中兽药新药研发中广泛应用,其他实验动物也可用于兽药研发过程中,但因为其价格比较昂贵,且遗传稳定比较差而受到限制。不过也有少数中兽药研发过程中用到了其他实验动物,例如,比格犬,猫等就被用于呼吸系统和心血管系统毒性实验,以及部分药代动力学实验[45-47];而家兔也可用于药代动力学的研究[48]。此外,SPF 鸡和 SPF 猪可作为实验动物用于各种禽病和猪病的造模实验中[49-53],其具体情况见表 3。

表 2 实验动物大鼠在新兽药研发中的应用情况

Table 2 Application of experimental animals and rats in the research and development of new veterinary drugs

新兽药 New veterinary medicine	实验动物用途 Purpose of laboratory animals	参考文献 References
紫锥菊 Zizhuiju (*Echinacea*)	长期毒性实验,胚胎毒性 Long term toxicity test, embryotoxicity	[30]
人参叶口服液 Renshenye oral liquid	亚慢性毒性实验 Subchronic toxicity test	[31]
益蒲灌注液 Yipu perfusion fluid	长期毒性实验 Long term toxicity test	[10]
党参多糖口服液 Codonopsis pilosula polysaccharide oral liquid	长期毒性实验 Long term toxicity test	[32]
地锦草颗粒 Dijincao granules	亚急性毒性实验 Subacute toxicity test	[33]
夏枯草注射液 Xikucao injection	长期毒性实验,抗炎抗菌药理实验 Long term toxicity test, anti inflammatory antibacterial pharmacological test	[34-35]
芪草乳康颗粒 Qicao rukang granules	抗炎药效学实验 Anti inflammatory pharmacodynamics test	[36]
桉薄溶液 Anbo solution	长期毒性实验 Long term toxicity test	[12]
五加芪粉 Wujiaqi powder	长期毒性实验 Long term toxicity test	[37]
苍朴口服液 Cangpu oral liquid	长期毒性实验 Long term toxicity test	[15]
蒲地蓝消炎颗粒 Pudilanxiaoyan granules	长期毒性实验 Long term toxicity test	[16]
鱼腥草芩蓝口服液 Yuxingcaoqinlan oral liquid	长期毒性实验,解热药效学实验 Long term toxicity test, antipyretic pharmacodynamic test	[38]
茯苓多糖散 Fuling polysaccharide powder	长期毒性实验 Long term toxicity test	[39]
博落回 Boluohui (*Macleaya cordata*)	药物代谢动力学实验, 胎鼠的毒性实验 Pharmacokinetics test, toxicity test of fetal rats	[40-41]
裸花紫珠 Luohuazizhu	长期毒性实验 Long term toxicity test	[21]
乌锦颗粒剂 Wujin granules	亚慢性毒性 Subchronic toxicity test	[42]
肿节风三清颗粒 Zhongjiefengsanqing granules	亚慢性毒性实验 抗炎和平喘作用 Subchronic toxicity test, anti inflammatory and anti asthmatic effects	[43]
柴黄口服液 Chaihuang oral liquid	长期毒性实验 Long term toxicity test	[44]
银黄二陈合剂 Yinhuangerchen oral liquid	二甲苯建立炎症模型抗炎作用 Establishment of inflammatory model and anti inflammatory effect of xylene	[28]

表 3 其他实验动物在新兽药研发中的应用情况

Table 3 Application of other experimental animals in the research and development of new veterinary drugs

实验动物 Laboratory animal	中兽药 New veterinary medicine	实验动物用途 Laboratory animal use	参考文献 Reference
比格犬 Beagle dogs	紫锥菊 Zizhuiju (*Echinacea*)	呼吸系统和心血管系统毒性实验 Respiratory and cardiovascular toxicity test	[45]
猫 Cat	紫锥菊 Zizhuiju (*Echinacea*)	呼吸系统和心血管系统毒性实验 Respiratory and cardiovascular toxicity test	[46]
家兔 Rabbit	黄连解毒粉 Huanglianjiedu powder	药代动力学实验 Pharmacokinetic test	[47]
	板蓝根颗粒 Banlangen granules	防治法氏囊药效学实验 Pharmacodynamic test of prevention and treatment of bursa fabricius	[48]
	博落回 Boluohui (*Macleaya cordata*)	鸡大肠杆菌病的疗效研究 Study on curative effect of chicken colibacillosis	[49]
SPF 鸡 SPF chicken	女贞子 Nvzhenzi (*Ligustrum lucidum*)	保肝作用,促进免疫,抗氧化 Protect liver, promote immunity and antioxidation	[50-51]
	金芩蓝口服液 Jinqinlan oral liquid	探究对 H9N2 AIV 与脂多糖(LPS)为诱导因素人工建立鸡风热犯肺证的治疗作用 To explore the treatment of chicken wind heat invading the lung syndrome artificially established with H9N2 AIV and LPS as inducing factors	[52]
猪 Pig	黄芩注射液 Huangqin injection	探究人工感染猪水肿病的治疗作用 To explore the therapeutic effect of artificial infection on porcine edema disease	[53]

4 讨论和小结

中兽药研究的进展依赖于使用实验动物模型作为临床假说的实验基础。因为各种动物疾病的发生发展是非常复杂的,而直接使用靶动物探讨其发病机理及兽药疗效机理常会受到操作方面或者经济方面等的限制。可以通过对实验动物的研究,进而推用到相应靶动物,以控制动物疾病发生及进展过程,降低畜牧业损失。

实验动物在中兽药研发中的应用可见于主要药效学研究,安全药理学研究以及毒性研究,其中毒性研究包括一般毒性实验(急性毒性实验、长期毒性实验)和特殊毒性实验(致突变实验、生殖毒性实验、致癌实验,特殊安全性等),目前中兽药研究中,多应用大小鼠模型进行药物毒性实验,药效学实验和药理学实验,其药理机制研究也多围绕于抗炎,抗氧化应激及凋亡相关方面[6],近些年研究者对各类细胞死亡方式,比如自噬、炎性坏死、焦亡等也有一定关注。因为研发成本的问题,其他大型的实验动物很难应用到新型中兽药的开发中去。而随着中兽药的深入研究,其他实验动物的应用也更加完善。此外,兽药开发应用的实验动物多用于实验,而药理实验中实验动物模型的选择和评价仍存在以下问题:缺乏各种造模因素之间的对比研究,难以明确造模因素的选择。研究者根据各自的理解,基于同一理论选择的中兽药、途径和强度差异较大,造模方法尚不成熟,存在“一因多证”。模型评价主观性强,多数模型评价简单以动物表现出来的症状为依据,导致建立的模型认可度不高,各个实验间缺乏可比性。实验动物模型与临床疾病变化表现并不完全相同,造模后多种表现交叠出现而难以明确区分,增加了模型评价的难度。实验动物模型种类不足,相对于临床复杂多样的证候而言,现阶段能复制的实验动物模型,不能满足中兽药研究的需要。

目前中兽药的研发需要进一步深入研究动物模型评价方法,为病证结合动物模型提供一些客观化标准,突破目前的瓶颈,造模评定标准体系规范化,真正做到指标量化、客观化、宏微观相结合,不断发展。构建出更加贴近临床实际符合统一规范的国际公认的实验动物模型。

参考文献:

[1] 朱绯. 中国近代兽医发展研究(1904-1949) [D]. 南京: 南京农业大学, 2017.

[2] 李小茜, 何建成. 充血性心力衰竭中医证候动物模型研究思考 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 831-836.

[3] 王郭琦, 吴曙光, 陈明飞, 等. 贵州小型猪肾阳虚动物模型的建立 [J]. 贵州科学, 2019, 37(5): 48-51.

[4] 牛家藩. 试论清代兽医本草学的发展特色 [J]. 中国农史, 1989, 4: 82-84.

[5] 黄勇其. 药理学与中药药理学实验教程 [M]. 北京: 中国中

医药出版社, 2014.
[6] 吴剑平, 杨斐, 胡樱. 啮齿类实验动物在比较医学研究中的应用 [A]. 华东地区实验动物科学学术交流会暨实验动物规范化, 标准化研讨会论文汇编[C]; 2010.
[7] 范强, 刘自扬, 万仁玲, 等. 气相色谱法测定苦参苍术口服液中三氯甲烷残留量 [J]. 中国兽药杂志, 2014, 48(2): 31-33.
[8] 高艳艳, 王祝义, 王芳, 等. 苦参苍术口服液长期毒性试验 [J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(1): 17-19.
[9] 张 伟, 石达友, 吕伟杰, 等. 紫锥菊根末的安全药理学研究 [J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(9): 34-36.
[10] 苗小楼, 李芸, 潘虎, 等. 益蒲灌注液毒性实验研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2010, 29(6): 47-49.
[11] 张颖. 白头翁颗粒的制备及其药效学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
[12] 吕淑荣, 李晶, 李渤南, 等. 桉薄溶液急性毒性与亚慢性毒性的试验研究 [J]. 中国兽医杂志, 2014, 50(5): 85-87.
[13] 王贵波, 罗永江, 罗超应, 等. 射干地龙颗粒的安全药理学分析 [J]. 畜牧兽医学报, 2012, 43(12): 1969-1977.
[14] 邢玉娟, 高亚军, 秦俊杰. 苦参止痢颗粒的药效作用研究 [J]. 动物医学进展, 2017, 38(12): 91-94.
[15] 王海军. 苍朴口服液的制备和药理毒理学研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
[16] 侯丽丽, 陈文云, 栗荣霞, 等. 蒲地蓝消炎颗粒的毒性研究 [J]. 中兽医学杂志, 2018, 202(3): 10-13.
[17] 喻琴. 藿芪灌注液对雌鼠生殖机能的影响及其作用机理 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2018.
[18] 喻琴, 陈玲, 尹伶灵, 等. 鱼腥草芩蓝口服液的毒理学研究 [J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(9): 27-34.
[19] 徐海燕, 汪孟娟, 王京京, 等. 博落回对小鼠肠道菌群及血液生化指标的影响 [J]. 饲料博览, 2014, 1: 41-44.
[20] 黄嘉璐. 博落回提取物干预腹泻模型小鼠的作用机制研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2018.
[21] 庄汝柏. 裸花紫珠末部分药效学、毒理学及临床效果观察 [D]. 广州: 华南农业大学, 2018.
[22] 胡汐柔. 黄芩注射液对猪水肿病的治疗作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
[23] 桑卡娜, 李召斌, 晏磊, 等. 双葛止泻口服液对小鼠的抗炎止泻药效学研究 [J]. 中国动物保健, 2020, 22(11): 57-59.
[24] 李胜坤, 王胜义, 崔东安, 等. 乌锦颗粒剂的急性毒性与亚慢性毒性试验研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2015, 42(5): 1203-1210.
[25] 文雪梅, 赖胜基, 胡庭俊, 等. 肿节风三清颗粒安全性试验研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(9): 2600-2609.
[26] 梁正敏, 李锦辉, 崔玉梅, 等. 肿节风三清颗粒抗炎和抗哮喘作用 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(7): 2008-2014.
[27] 赵宝凯, 耿健, 钟灵, 等. 金香颗粒预防小鼠大肠杆菌性腹泻的效果观察 [J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(12): 108-112, 134.
[28] 郭阳. 银黄二陈合剂药理与毒性研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2018.
[29] 李超, 赵化佳, 赵德明, 等. 2014 年北京地区啮齿类实验动物质量的病理学评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(5): 67-70.
[30] 赵丹, 汤仁想, 孙雨, 等. 紫锥菊粉对大鼠的致畸性作用试验 [J]. 中国兽医科学, 2010, 40(5): 523-527.
[31] 郭迎春, 邸静, 胡松华, 等. 人参叶口服液对大鼠的亚慢性毒性试验 [J]. 动物医学进展, 2011, 32(5): 59-63.
[32] 侯丽丽, 韩立, 巩忠福, 等. 党参多糖口服液对大鼠的长期毒性研究 [J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(12): 40-44.
[33] 张传津, 杨修镇, 高迎春. 地锦草颗粒的急性亚急性毒性试验 [J]. 山东农业科学, 2014, 46(6): 128-130.
[34] 侯丽丽, 程建国, 米彦飞, 等. 夏枯草注射液对大鼠的长期毒性研究 [J]. 中国兽药杂志, 2015, 49(4): 51-55.
[35] 侯丽丽, 卢香玲, 王成, 等. 夏枯草注射液抗炎和抗菌药理作用的研究 [J]. 中国兽药杂志, 2014, 48(10): 29-32.
[36] 钟英杰, 庞云露, 张会梅, 等. 芪草乳康颗粒的主要药效学试验 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, 15: 192-194.
[37] 卞愧, 高艳艳, 周德刚. 五加芪粉长期毒性试验研究 [J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(7): 41-45.
[38] 宋朋杰, 武小虎, 张世栋, 等. 鱼腥草芩蓝口服液的解热试验 [J]. 动物医学进展, 2019, 40(10): 133-136.
[39] 杨阳. 茯苓多糖散的临床前和临床研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2013.
[40] 黄亚军. 博落回中主要生物碱在大鼠和猪的代谢及组织残留研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2017.
[41] 赵征. 博落回总碱对胎鼠的生殖毒性及博普散对种蛋的毒性研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
[42] 李胜坤. 乌锦颗粒剂的制备与药效毒理学研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2015.
[43] 文雪梅, 赖胜基, 胡庭俊, 等. 肿节风三清颗粒安全性试验研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(9): 2600-2609.
[44] 刘静, 刘欣, 魏丽娟, 等. 柴黄口服液长期毒性试验研究 [J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(2): 36-42.
[45] 庞云露, 钟英杰, 付海宁, 等. 口服紫锥菊对清醒比格犬心率、心电、血压和呼吸的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(8): 165-169.
[46] 张英涛, 王弘, 刘文芝, 等. 松果菊属药用植物的应用基础研究 [J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36: 90-93.
[47] 马玉芳, 林雪玲, 俞道进, 等. 黄连解毒散超微粉有效成分小檗碱在家兔体内的药代动力学研究 [J]. 中国农业科学, 2008, 41(3): 875-879.
[48] 邢玉娟, 高亚军, 秦俊杰, 等. 苦参止痢颗粒的药效作用研究 [J]. 动物医学进展, 2017, 38(12): 91-94.
[49] 张玥, 王广泽, 陈燕乐, 等. 博落回生物碱对鸡大肠杆菌病的疗效观察 [J]. 中兽医医药杂志, 2021, 40(2): 71-75.
[50] 张云露, 张海涵, 谷雪玲, 等. 女贞子改善家禽肝脏损伤的作用机制 [J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(1): 6-10.
[51] 洪玲玲, 印遇龙, 肖定福. 女贞子的生物学功能及其在畜禽生产中的应用 [J]. 动物营养学报, 2020, 32(8): 3489-3495.
[52] 邓锐涵, 周紫冲, 杨艳艳, 等. 金芩蓝口服液对鸡风热犯肺证的疗效研究 [J]. 中国兽药杂志, 2021, 55(2): 46-52.
[53] 廖远军, 崔玉梅, 胡汐柔, 等. 黄芩注射液对人工感染猪水肿病的治疗 [J]. 中国兽医学报, 2016, 36(5): 823-826.

〔收稿日期〕2021-11-25