

戴锦龙,郭健敏,陈志森,等.胆木浸膏糖浆对4日龄SD大鼠发育毒性的研究[J].中国比较医学杂志,2025,35(5):24-36.
Dai JL, Guo JM, Chen ZS, et al. A study on the developmental toxicity of Dangmu extract syrup in 4-day-old SD rats [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(5): 24-36.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.05.003

胆木浸膏糖浆对4日龄SD大鼠发育毒性的研究

戴锦龙,郭健敏,陈志森,杨威*

(广州湾区生物医药研究院,广东莱恩医药研究院有限公司,广东省药物非临床评价与研究重点实验室,
国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心,从化区动物病理与医学检验检测工程技术研究
中心,广州 510990)

【摘要】 目的 系统考察胆木浸膏糖浆对4日龄SD大鼠生长发育的影响及其毒性反应。**方法** 根据整窝设计法将出生后第二天(postnatal day 2, PND₂) 128例幼鼠随机分为阴性对照组和低、中、高剂量组,从PND₄开始,各组对应经口给予纯水、31 g/kg、93 g/kg和280 g/kg(以生药量计)胆木浸膏糖浆,每天1次,重复给药18 d,停药后恢复观察15 d。随后,对各组动物一般状态、生长发育、神经反射功能、自发行为活动、血液学、凝血、血生化、免疫功能、生长激素及组织病理等指标进行检测。**结果** 连续给药18 d后,与阴性对照组比较,中、高剂量组(雌、雄鼠)GLU升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);中、高剂量组(雌、雄鼠)LDH、(雄鼠)AST,高剂量组(雌鼠)ALT、AST均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);低、高剂量组(雌、雄鼠)RET、RET(%),中剂量组(雄鼠)RET均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);低、高剂量组(雌、雄鼠)、中剂量组(雌鼠)脾质量以及脏体系数均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);低、中、高剂量组(雌、雄鼠)脾小结结构形成,体积大、数量多,且其变化程度呈剂量关系。停药恢复观察15 d后,与阴性对照组比较,低剂量组(雌鼠)GLU显著升高($P<0.05$);中、高剂量组(雌鼠)ALT、AST、ALP、TG,中剂量组(雄鼠)GGT、TG、TCHO和高剂量组(雄鼠)AST、ALP、TG、LDH均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);高剂量组(雌鼠)RET和(雄鼠)RET(%)均升高($P<0.05$);与连续给药18 d后同组比较,各组动物脾结构发育更完整,脾小结结构明显,但各组间比较未见明显差异。其余各项检测结果未见明显药物相关变化。**结论** 胆木浸膏糖浆可使4日龄SD大鼠脾结构提前发育完善,伴随其造血功能增强,同时引起动物血糖升高,糖代谢功能加强导致相关酶消耗增多,导致部分肝功能指标降低,呈剂量相关性,无性别差异,停药后可逆,变化机制需进一步探索证实。临床研究时需注意控制胆木浸膏糖浆的用药剂量,定期进行脾及相关血液、血生化指标监测。

【关键词】 胆木浸膏糖浆;生长发育;毒性研究;幼龄SD大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 05-0024-13

A study on the developmental toxicity of Dangmu extract syrup in 4-day-old SD rats

DAI Jinlong, GUO Jianmin, CHEN Zhisen, YANG Wei*

(Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd.,
Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research, TCM Non-clinic Evaluation

【基金项目】 广东省药物非临床评价研究企业重点实验室(2023B1212070029);广东省重大人才工程项目(2021TY060021)。

【作者简介】 戴锦龙(1989—),男,硕士,兽医师,中国兽医病理师(CVCP),研究方向:毒性病理学。

E-mail: daijinlong@lewin.com.cn

【通信作者】 杨威(1978—),男,博士,高级工程师,博士后导师,研究方向:药物毒理。E-mail: yangwei0719@163.com

Branch of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Conghua District Engineering Technology Research Center for Animal Pathology and Medical Laboratory Testing, Guangzhou 510990, China)

【Abstract】 Objective To systematically investigate the effects of Dangmu extract syrup on the growth and development of 4-day-old (postnatal day 4, PND₄) Sprague-Dawley (SD) rats and its toxic reactions. **Methods** According to the whole litter design method, 128 young mice (PND₂) were randomly divided into negative control group and low, medium and high dose groups. From PND₄, the animals were orally given pure water, 31 g/kg, 93 g/kg and 280 g/kg (calculated as raw herb material) of Dangmu extract syrup, respectively, once daily for 18 consecutive days, with a 15 d of recovery phase. During the study period, the general state, growth and development, nerve reflex function, spontaneous behavior, hematology, coagulation, blood biochemistry, immune function, growth hormone and histopathology of the animals in each group were observed or examined. **Results** After 18 d of continuous administration, compared with the negative control group, GLU (male and female) in the medium and high dose groups increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), LDH (male and female) and AST (male) in the medium and high dose groups, ALT, AST (female) in the high dose group decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), RET and percentage of RET (male and female) in the low and high dose groups, RET (male) in the medium dose group increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), spleen mass and the organ-to-body mass ratio (male and female) in the low and high dose groups and female in the medium dose group increased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Splenic nodule structures were formed in all dose groups with large size and number, and there was a dose relationship in the degree of changes. After 15 d recovery period, compared with the negative control group, GLU (female) in the low dose group increased ($P<0.05$), ALT, AST, ALP, TG (female) in the medium and high dose groups, GGT, TG, TCHO (male) in the medium dose groups, AST, ALP, TG, LDH (male) in the high dose group decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), RET (female) and percentage of RET (male) in the high dose group increased ($P<0.05$). compared with the 18 d of continuous administration, the spleen structures of the animals in each group were more completely developed and the splenic nodule structures were obvious, but no significant difference was noted in the comparison between groups. No significant drug-related changes were observed in other test result. **Conclusions** Dangmu extract syrup advanced the development of complete spleen structure in 4-day-old SD rats, accompanied by the enhancement of its hematopoietic function, and at the same time, it caused the animals, blood glucose to rise, the enhancement of glucose metabolism function led to the increase of related enzyme consumption, and led to the decrease of some liver function parameters, and showed a dose correlation. There was no gender difference in the changes, which were reversible after stop administration, and the mechanism of the changes needs to be further explored and confirmed. In the clinical trials, attention should be paid to the control of the dose of the test article, and regular monitoring of the spleen and related blood and clinical chemistry parameters.

【Keywords】 Dangmu extract syrup; growth and development; toxicity study; juvenile SD rats

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胆木是我国重点保护野生植物之一,性寒味苦,归胆、肺、大肠及膀胱经,常用于治疗感冒发热、胆囊炎、肺炎、肠炎及泌尿系统感染等病症^[1]。近年来,胆木提取物制剂在华南地区应用广泛,已有研究表明,胆木浸膏糖浆在改善免疫功能、抗病毒、解热镇痛、抗炎抑菌中具有良好的疗效作用,在临床上主要用于治疗儿童普通感冒、呼吸道感染、扁桃体炎、支气管炎等疾病^[2-5],其在治疗小儿病毒性感冒中效果尤为显著,但同

时也使部分患儿产生不良反应^[6],其毒性作用仍待进一步探讨。

目前,多数研究者主要在药理作用、临床疗效等方面对胆木浸膏糖浆开展研究,仅有少量体外毒性基础数据支撑,仍缺乏较为全面的体内毒理学探究^[7-8],此外,关于胆木浸膏糖浆在发育毒理学方面的研究尚罕见报道,其药物安全性需作进一步评价。基于胆木浸膏糖浆具有良好的临床治疗作用,本研究旨在考察胆木浸膏糖浆对幼

龄大鼠的毒性反应,并进一步探索其无毒反应剂量,以期为其它安全性评价试验和儿童临床安全用药提供理论支撑和科学依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

100 只 8~15 周龄 SPF 级雌性怀孕 SD 大鼠,体质量 344~476 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2021-0002]。饲养于广东莱恩医药研究院有限公司 SPF 级动物房[SYXK(粤)2022-0146]。所有动物实验得到广东莱恩医药研究院有限公司动物福利与伦理委员会审批(IA-SE2017025-01)。实验设计及实施过程严格遵循 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

胆木浸膏浓缩液(批准文号:国药准字 Z20060432,批号:Y20170601,生药含量:28 g/mL),购自海南森祺制药有限公司;生化相关指标检测试剂盒(批号:170703、170803、170804 和 17903),购自浙江伊利康生物技术有限公司;血液学和凝血功能相关指标检测试剂(批号:G7212、R7012、A7018、A7006、RZA7012、73020811 和 5480398),购自日本 Sysmex 公司;免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) A、IgE、IgG、IgM、生长激素(Growth hormone, GH)和生长激素释放因子(Growth hormone releasing factor, GHRP)的 ELISA 试剂盒(批号:E20180301A),购自美国 R&D Systems 公司;异氟烷(批号:217170702),购自深圳市瑞沃德生命科技有限公司。XN-1000[B3]型全自动血液体液分析仪,购自日本 Sysmex 公司;7180 型全自动生化分析仪,购自日本日立公司;BSA2201 型电子天平,购自赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;ELx808 型酶标仪,购自美国 BioTek 公司;生物组织脱水机、石蜡包埋机、石蜡切片机、染色机和 DM3000 型光学显微镜,均购自德国 LEICA 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物分组

幼龄 SD 大鼠出生后 2 日龄时(postnatal day, PND₂)选用合格的幼龄 SD 大鼠 128 只(体质量 6~10 g,雌雄各半)采用整窝设计法^[9-10]进行分组,按体质量由大到小将所有幼仔组窝抚养,不

同窝幼仔组成的新窝为 1 组,共分成 4 组,即阴性对照组、低、中、高剂量组。每组 4 窝,每窝 8 只,雌雄各半。

1.3.2 药物配置与给药方法

参照药物人用剂量与动物年龄差异^[11],根据药物剂量与体表面积换算^[12-13]方法,本研究设置给予胆木浸膏浓缩液的低、中、高剂量组分别为 31 g/kg、93 g/kg 和 280 g/kg,分别约相当于 1 岁龄儿童临床用量的 1.4、4.3 和 13.0 倍。

量取适量胆木浸膏浓缩液,加入纯水稀释,分别配制成生药量浓度为 3.1 g/mL、9.3 g/mL、28.0 g/mL 的药液。各组动物均采取经口给药,5.0 mL/kg,每天 1 次,连续 18 d(出生后第 4~21 天, PND₄~PND₂₁),恢复期观察 15 d(出生后第 22~37 天, PND₂₂~PND₃₇)其中阴性对照组给予等量纯水。

1.3.3 一般状态观察

试验期间每天对幼龄 SD 大鼠进行观察,记录其体质量、摄食量、体格(顶臀长、尾长、四肢长及胸围)、骨骼(骨比重、骨密度)、生理发育指标(耳郭分离、牙齿萌出、睁眼、腹毛生长、睾丸下降、阴道张开)、神经反射功能(翻正、视觉定位、听觉惊愕、嗅觉触须定位、断崖回避及瞳孔反射)、自发行为活动(转身、步态、爬行、行走、修饰、恋巢)等指标变化。

1.3.4 血液学、凝血功能指标检测

连续给药 18 d 后和停药恢复 15 d 后,各组动物经腹主动脉采血,血样制备成 EDTA-K2 抗凝全血、枸橼酸钠抗凝血浆测定白细胞数(white blood cells, WBC)、红细胞数(red blood cells, RBC)、血红蛋白量(hemoglobin, HGB)、红细胞平均体积(mean erythrocyte volume, MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、血小板数(platelet, PLT)、网织红细胞数(reticulocytes, RET)及网织红细胞比率(reticulocytes ratio, RET%)等血液学指标,检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和纤维蛋白原量(fibrinogen, Fbg)等凝血功能指标。

1.3.5 血生化指标检测

连续给药 18 d 后和停药恢复 15 d 后,各组动

物经腹主动脉采血,血样制备成枸橼酸钠抗凝血清,测定天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、血糖(glucose, GLU)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、尿素氮(blood urea nitrogen, UREA)、肌酐(creatinine, CREA)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、肌酸磷酸激酶(creatine kinase, CK)、无机磷(IP)、钙离子(Ca^{2+})、钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)、氯离子(Cl^-)。

1.3.6 免疫学指标及相关激素检测

PND₂₂ 和 PND₃₇ 收集各组动物血样,利用 ELISA 法分别检测血清中的 IgA、IgE、IgG 和 IgM 等免疫指标及 GHRP 含量。

1.3.7 组织病理学检查

连续给药 18 d 后和停药恢复 15 d 后,分别将各组一半动物异氟烷麻醉安乐死,并观察各脏器的病变情况,记录主要脏器质量同时按照公式计算脏器系数,脏器系数/%= 脏器质量/g/个体质量/g $\times$ 1000。脏器包括肾上腺、主动脉、股骨、骨髓(胸骨)、脑、盲肠、结肠、子宫和子宫颈、十二指肠、附睾、食管、眼(哈氏腺)、心脏、回肠、空肠、肾、肝、肺(附主支气管)、肠系膜淋巴结、腹股沟淋巴结、乳腺、卵巢和输卵管、胰腺、垂体、前列腺(精囊)、直肠、唾液腺、坐骨神经、骨骼肌、皮肤、脊髓(3 个部位:颈椎、中段胸椎、腰椎)、脾、胃、睾丸、胸腺(或胸腺区域)、甲状腺(含甲状旁腺)、气管、膀胱、阴道及所有大体观察到异常的组织、组织肿块。各脏器使用 10% 福尔马林固定后,进行梯度酒精脱水、石蜡包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色,并于光学显微镜下观察其病理变化。脏器质量及脏器系数:脑、心脏、肝、肾、肾上腺、胸腺、脾、睾丸、附睾、卵巢、子宫。

1.4 统计学方法

检测结果用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,GraphPad Prism

8.0 作图。组间比较使用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 一般观察结果

与阴性对照组比较,给药期,高剂量组雌雄所有动物在给药 1 周内陆续出现棕黄色稀便,给药第 9 天完全恢复。

2.2 体质量与摄食量

雌鼠:与阴性对照组比较,给药期,中剂量组动物 PND₄ 和高剂量组动物 PND₇、PND₁₀ 时体质量显著降低($P<0.05$);恢复期,中剂量组动物 PND₃₀、PND₃₃ 和高剂量组动物 PND₃₆ 时体质量显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组动物的摄食情况未见统计学意义,结果详见图 1。

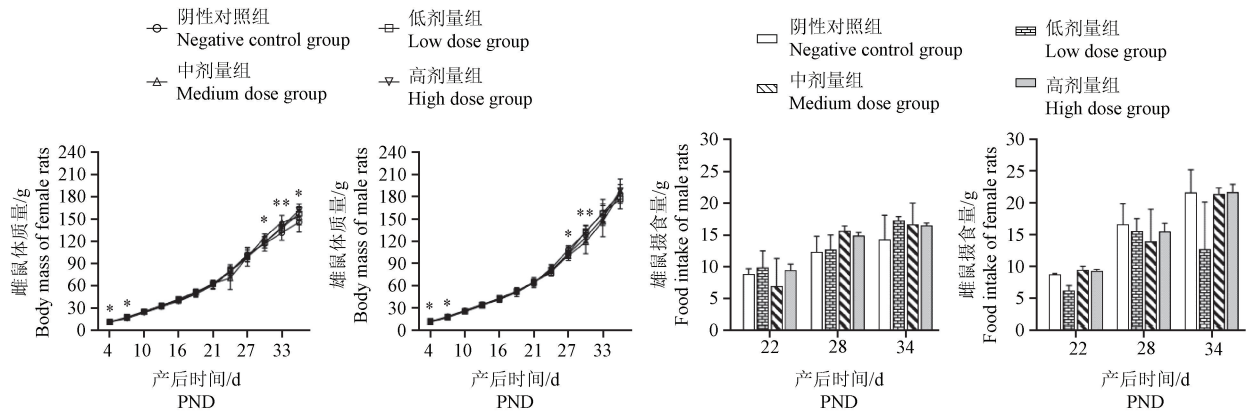
雄鼠:与阴性对照组比较,在给药期,中剂量组动物 PND₄、PND₇ 时体质量显著降低($P<0.05$);恢复期,中剂量组动物 PND₂₇ 时体质量极显著升高($P<0.01$)。各组动物的摄食情况未见统计学意义,结果详见图 1。

结果显示,幼龄 SD 大鼠体质量和摄食量等指标变化无整体连贯性及规律性,未见明显的时间-效应关系和剂量-效应关系。

2.3 体格与骨骼变化

雌鼠:与阴性对照组比较,给药期,PND₄ 时,高剂量组动物顶臂长、各剂量组动物四肢长和胸围均显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);PND₇ 时,高剂量组动物顶臂长、低中剂量组动物尾长和高剂量组动物四肢长均显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);PND₂₁ 时,中高剂量组动物尾长和高剂量组动物胸围均显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),低中剂量组动物四肢长显著性升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);恢复期,PND₂₈ 时,中剂量组动物四肢长显著性升高($P<0.01$),高剂量组动物胸围显著性降低($P<0.05$);PND₃₅ 时,各剂量组动物尾长和四肢长均极显著性升高($P<0.01$)。各动物骨比重和骨密度未见明显差异。结果详见图 2。

雄鼠:与阴性对照组比较,给药期,PND₄ 时,低剂量组动物顶臂长和各剂量组动物胸围均显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);PND₇ 时,低剂量组动物尾长和中剂量组动物四肢长均显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);PND₁₄ 时,高剂量组动物顶臂长显著性降低($P<0.05$);PND₂₁ 时,高剂量

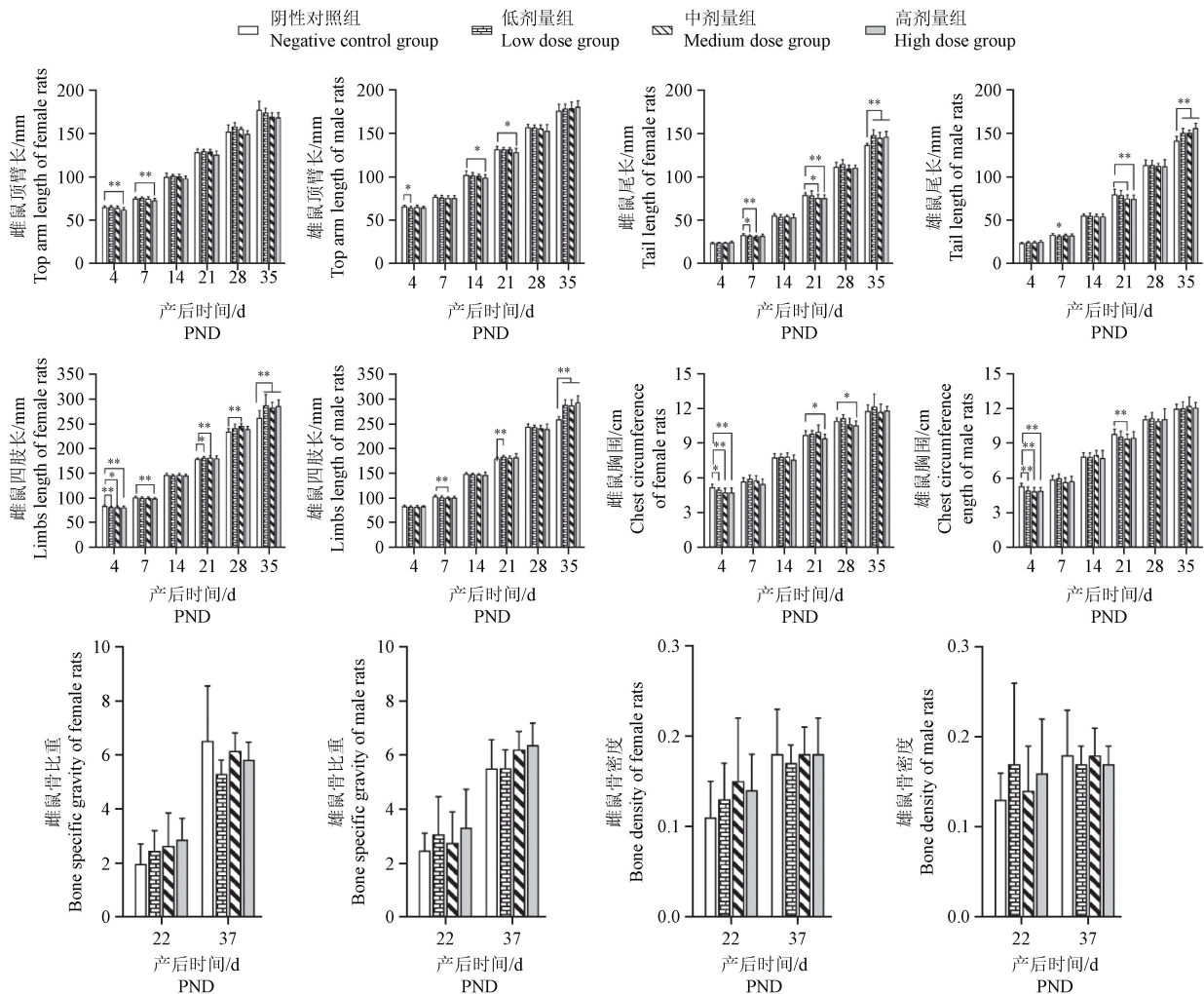


注:与阴性对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 1 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠体质量与摄食量的影响

Note. Compared with the negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 1 Effect of Dangmu extract syrup on body mass and food intake in juvenile SD rats



注:与阴性对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 2 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠体格与骨骼变化的影响

Note. Compared with the negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 2 Effect of Dangmu extract syrup on body and bone in juvenile SD rats

组动物顶臂长、中高剂量组动物尾长和中剂量组动物胸围均显著性降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),低中剂量组动物四肢长极显著性升高($P<0.01$);恢复期,PND₃₅ 时,各剂量组动物尾长和四肢长均极显著性升高($P<0.01$)。各动物骨比重和骨密度未见明显差异。结果详见图 2。

结果显示,幼龄 SD 大鼠体格及骨骼等指标变化无整体连贯性及规律性,未见明显的时间-效应关系和剂量-效应关系。

2.4 生理发育、神经反射及自发行为活动实验结果

与阴性对照组比较,连续给药 18 d 和停药恢复 15 d 后,各剂量组动物生理发育、神经反射及自发行为活动达标数量均无统计学意义,结果详见表 1。

与阴性对照组相比,各剂量组动物平面翻正反射达标天数极显著降低($P<0.01$),呈剂量相关性,无性别差异性;各剂量组动物空中翻正达标天数显著升高($P<0.05$),无剂量相关性和性别差

异性,其余各指标未见明显差异,结果详见表 2。

与阴性对照组相比,各剂量组动物爬行达标日和中高剂量组动物行走达标日显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)呈剂量相关性,无性别差异性,其余各指标未见明显差异,结果详见表 3。

2.5 血液学和凝血功能检测结果

雌鼠:与阴性对照组比较,连续给药 18 d 后,低、高剂量组动物 RET 和各剂量组动物 RET(%)均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);停药恢复 15 d 后,中剂量组动物 RBC 和高剂量组动物 RET 均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),中剂量组动物 WBC、MCH 和中高剂量组动物 PT 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。其余各指标未见明显差异。

雄鼠:与阴性对照组比较,连续给药 18 d 后,各剂量组动物 RET 和 RET(%)、高剂量组动物 MCV 和低高剂量组动物 APTT 均极显著升高($P<0.01$),低剂量组动物 PT 显著升高($P<0.05$);停药恢复 15 d 后,高剂量组动物 RET(%)和低剂量组动物 PT 均显著升高($P<0.05$),低剂量组动物

表 1 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠生理发育的影响(达标个数)

Table 1 Effect of Dangmu extract syrup on physical growth in juvenile SD rats (target number)

组别 Groups	PND ₄	PND ₁₃	PND ₁₄	PND ₁₅	PND ₂₁	PND ₃₅
	耳郭分离	门齿萌出	腹毛生长	开眼	睾丸下降	阴道张开
	Diastasis auris	Incisors erupt	Ventral hair growth	Eyes open	Descension of testis	Vagina open
阴性对照组 Negative control group	32	31	32	32	16	8
低剂量组 Low dose group	32	31	32	32	16	7
中剂量组 Medium dose group	32	29	32	32	16	8
高剂量组 High dose group	32	30	32	32	16	8

表 2 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠神经反射功能的影响(达标天数, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of Dangmu extract syrup on nerve reflex function in juvenile SD rats (target day, $\bar{x}\pm s$)

组别 Groups	平面翻正反射 Plane righting reflex	断崖回避反射 Cliff avoidance reflex	触须定位反射 Tentacular positioning reflex	听觉惊愕反射 Auditory shock reflex	嗅觉反射 Olfactory reflex	空中翻正反射 Aerial righting reflex	视觉定位反射 Visual localization reflex	瞳孔反射 Pupillary reflex
阴性对照组 Negative control group	4.8±0.6	6.1±0.3	8.0±0.0	13.0±0.0	13.0±0.0	13.0±0.0	16.0±0.2	21.0±0.0
低剂量组 Low dose group	4.3±0.5**	6.2±0.4	8.0±0.0	13.0±0.0	13.0±0.0	13.1±0.3*	16.0±0.0	21.0±0.0
中剂量组 Medium dose group	4.0±0.2**	6.0±0.2	8.0±0.0	13.0±0.0	13.0±0.0	13.2±0.4*	16.0±0.0	21.0±0.0
高剂量组 High dose group	4.0±0.0**	6.0±0.2	8.0±0.0	13.0±0.0	13.0±0.0	13.1±0.3*	16.0±0.0	21.0±0.0

注:达标天数为出生后天数。与阴性对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

Note. Standard days are the PND. Compared with the negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

MCH 和中高剂量组动物 ATPT 均极显著降低($P<0.01$)。其余各指标未见明显差异。未见性别差异,与给药相关,其余变化未见剂量关系,与 RET 变化相关,停药恢复后可逆,结果详见表 4。

表 3 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠自发行为活动的影响(达标天数, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of Dangmu extract syrup on spontaneous activity in juvenile SD rats (target day, $\bar{x}\pm s$)

组别 Groups	修饰 Embellish	转身 Turn around	爬行 Crawl	行走 Walk	恋巢 Love nest	步态 Gait
阴性对照组 Negative control group	10.4±0.8	11.0±0.0	9.7±0.7	10.2±0.4	15.0±0.0	14.0±0.0
低剂量组 Low dose group	10.7±0.6	11.0±0.0	10.4±0.7**	10.3±0.5	15.0±0.0	14.0±0.0
中剂量组 Medium dose group	10.8±0.7	11.0±0.0	10.5±0.7**	10.4±0.6*	15.0±0.0	14.0±0.0
高剂量组 High dose group	10.7±0.7	11.0±0.0	10.3±0.7**	10.5±0.5**	15.0±0.0	14.0±0.0

注:达标天数为出生后天数。与阴性对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Standard days are the PND. Compared with the negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 4 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠血液学及凝血功能的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effect of Dangmu extract syrup on hematology and coagulation function in juvenile SD rats ($\bar{x}\pm s$)

时间 PND	组别 Groups	WBC/ 10 ⁹ /L	RBC/ 10 ¹² /L	HGB/ (g/L)	MCV/fL	MCH/ 10 ⁹ /L	RET/ 10 ¹² /L	RET/%	PT/s	APTT/s
PND ₂₂ 雌性 female	阴性对照组 Negative control group	4.09±1.92	4.30±0.24	91.00±7.00	69.70±2.30	21.20±0.80	0.97±0.18	22.48±3.60	8.70±0.30	12.20±1.80
	低剂量组 Low dose group	3.61±0.90	4.33±0.24	92.00±5.00	70.40±2.30	21.20±0.60	1.23±0.16**	28.34±2.94**	10.20±4.20	13.00±2.70
	中剂量组 Medium dose group	3.92±0.75	4.20±0.38	89.00±7.00	72.30±3.80	21.30±1.20	1.21±0.29	28.44±4.45*	8.80±0.20	14.00±4.50
	高剂量组 High dose group	4.91±1.18	4.14±0.31	85.00±2.00	70.90±4.50	20.70±1.30	1.21±0.14*	29.36±3.37**	8.70±0.10	12.70±0.70
	阴性对照组 Negative control group	3.75±0.82	4.08±0.17	86.00±2.00	70.60±2.40	21.10±0.80	0.93±0.14	22.79±2.65	8.60±0.20	11.00±0.70
	低剂量组 Low dose group	3.37±0.89	4.08±0.20	84.00±5.00	70.90±2.80	20.60±0.80	1.14±0.13**	27.79±1.89**	9.10±0.60*	13.50±1.90**
PND ₂₂ 雄性 male	中剂量组 Medium dose group	3.73±1.07	4.26±0.19	88.00±3.00	70.90±3.10	20.70±0.90	1.18±0.15**	27.55±2.79**	9.10±1.10	12.00±1.60
	高剂量组 High dose group	4.32±1.11	3.95±0.21	86.00±5.00	74.10±2.30**	21.70±0.80	1.30±0.19**	32.73±3.83**	8.80±0.30	14.10±2.20**
PND ₃₇ 雌性 female	阴性对照组 Negative control group	6.37±1.06	5.52±0.27	119.00±7.00	65.40±1.80	21.50±0.40	0.55±0.09	9.91±1.82	9.60±0.60	17.70±0.80
	低剂量组 Low dose group	5.97±0.96	5.55±0.33	119.00±4.00	65.30±1.30	21.20±0.60	0.60±0.09	10.69±1.62	9.00±0.50	19.30±4.90
	中剂量组 Medium dose group	5.12±0.90*	5.88±0.15**	123.00±4.00	63.80±2.20	20.90±0.60*	0.58±0.08	9.89±1.43	8.60±0.50**	19.10±8.40
	高剂量组 High dose group	6.54±0.81	5.65±0.22	119.00±5.00	65.40±1.30	21.10±0.40	0.64±0.05*	11.40±0.91	8.40±0.40**	21.50±15.70
	阴性对照组 Negative control group	6.52±1.21	5.48±0.26	121.00±4.00	68.20±2.60	22.10±0.70	0.65±0.08	11.95±1.64	9.50±0.50	17.70±0.40
	低剂量组 Low dose group	5.67±0.80	5.55±0.14	117.00±4.00	66.00±2.20	21.20±0.50**	0.55±0.19	9.91±3.42	10.00±0.30*	18.10±0.80
PND ₂₂ 雄性 male	中剂量组 Medium dose group	6.06±0.54	5.50±0.15	119.00±4.00	67.00±2.30	21.60±0.70	0.68±0.06	12.47±1.28	9.00±0.50	16.30±1.10**
	高剂量组 High dose group	5.87±0.92	5.25±0.44	117.00±6.00	69.20±1.30	22.30±1.40	0.72±0.03	13.81±1.11*	9.30±0.40	15.60±0.70**

注:与阴性对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.6 血生化检测结果

雌鼠:与阴性对照组比较,连续给药 18 d 后,中高剂量组动物 GLU 显著升高($P<0.05$),高剂量组动物 ALT、AST 和中高剂量组动物 LDH 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);停药恢复 15 d 后,低剂量组动物 GLU 显著升高($P<0.05$),中高剂量组动物 ALT、AST、ALP、TG 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。其余各指标未见明显差异。

雄鼠:与阴性对照组比较,连续给药 18 d 后,

中高剂量组动物 GLU 和低剂量组 ALT、TG 均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),中高剂量组动物 AST、LDH 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);停药恢复 15 d 后,中剂量组动物 GGT、TG、TCHO 和高剂量组动物 AST、ALP、TG、LDH 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。其余各指标未见明显差异。

动物以上 GLU 升高变化和 AST、ALP、LDH 等降低变化呈剂量关系,未见性别差异,与给药相关,停药恢复后可逆,结果详见表 5。

表 5 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠血生化指标的影响($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Effect of Dangmu extract syrup on blood biochemistry in juvenile SD rats ($\bar{x}\pm s$)

时间 PND	组别 Groups	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	ALP/ (U/L)	GGT/ (U/L)	GLU/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	TCHO/ (mmol/L)	LDH/ (U/L)
PND ₂₂ 雌性 PND ₂₂ female	阴性对照组 Negative control group	34.00± 7.00	130.00± 21.00	368.00± 90.00	1.00± 0.00	7.01± 0.90	1.14± 0.45	2.69± 0.32	1237.00± 453.00
	低剂量组 Low dose group	29.00± 5.00	144.00± 30.00	312.00± 28.00	1.00± 0.00	7.06± 1.17	1.12± 0.34	2.61± 0.25	1566.00± 563.00
	中剂量组 Medium dose group	30.00± 10.00	109.00± 38.00	343.00± 60.00	1.00± 0.00	9.43± 2.54*	1.14± 0.57	2.45± 0.30	646.00± 134.00**
	高剂量组 High dose group	26.00± 5.00*	90.00± 11.00**	307.00± 37.00	1.00± 0.00	9.19± 2.10*	0.93± 0.28	2.55± 0.31	415.00± 209.00**
	阴性对照组 Negative control group	32.00± 3.00	125.00± 17.00	353.00± 63.00	1.00± 0.00	7.70± 0.98	0.97± 0.14	2.52± 0.19	1177.00± 451.00
	低剂量组 Low dose group	38.00± 6.00*	126.00± 23.00	361.00± 72.00	1.00± 0.00	7.78± 1.26	1.25± 0.25*	2.55± 0.29	1249.00± 442.00
	中剂量组 Medium dose group	29.00± 7.00	104.00± 15.00*	366.00± 89.00	1.00± 0.00	9.18± 1.17*	0.95± 0.24	2.27± 0.39	571.00± 211.00**
	高剂量组 High dose group	29.00± 8.00	87.00± 4.00**	329.00± 103.00	1.00± 0.00	9.78± 1.06**	1.01± 0.42	2.51± 0.32	384.00± 167.00**
	阴性对照组 Negative control group	39.00± 5.00	119.00± 17.00	309.00± 54.00	1.00± 1.00	7.54± 1.48	1.24± 0.42	2.55± 0.48	1330.00± 497.00
	低剂量组 Low dose group	38.00± 3.00	132.00± 35.00	308.00± 19.00	1.00± 0.00	9.44± 1.79*	1.23± 0.25	2.57± 0.25	1663.00± 818.00
	中剂量组 Medium dose group	28.00± 3.00**	100.00± 12.00*	227.00± 26.00**	0.00± 1.00	8.58± 1.32	0.71± 0.27**	2.41± 0.34	1092.00± 395.00
	高剂量组 High dose group	26.00± 5.00**	93.00± 23.00*	241.00± 40.00*	1.00± 1.00	8.62± 1.46	0.71± 0.14**	2.51± 0.41	913.00± 531.00
PND ₃₇ 雌性 PND ₃₇ female	阴性对照组 Negative control group	39.00± 6.00	118.00± 22.00	366.00± 41.00	1.00± 0.00	8.14± 1.79	1.65± 0.75	2.46± 0.20	1338.00± 571.00
	低剂量组 Low dose group	40.00± 9.00	126.00± 11.00	339.00± 51.00	1.00± 1.00	7.51± 1.60	1.34± 0.27	2.34± 0.31	1472.00± 358.00
	中剂量组 Medium dose group	36.00± 6.00	112.00± 27.00	331.00± 42.00	0.00± 0.00**	7.98± 1.86	0.99± 0.34*	2.24± 0.11*	953.00± 524.00
	高剂量组 High dose group	33.00± 6.00	94.00± 14.00*	322.00± 41.00*	1.00± 0.00	9.68± 2.78	0.84± 0.45*	2.46± 0.24	518.00± 264.00**
	阴性对照组 Negative control group	39.00± 6.00	118.00± 22.00	366.00± 41.00	1.00± 0.00	8.14± 1.79	1.65± 0.75	2.46± 0.20	1338.00± 571.00
	低剂量组 Low dose group	40.00± 9.00	126.00± 11.00	339.00± 51.00	1.00± 1.00	7.51± 1.60	1.34± 0.27	2.34± 0.31	1472.00± 358.00

注:与阴性对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the negative control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$.

2.7 免疫及生长激素检测结果

与阴性对照组相比较,连续给药 18 d 和停药恢复 15 d 后,各剂量组免疫(IgA、IgE、IgG 及 IgM)和生长激素(GH 及 GHRP)指标均无统计学差异,结果详见图 3。

2.8 组织病理学

雌鼠:结果见图 4,连续给药 18 d 后,与阴性

对照组比较,各剂量组动物组织器官大体观察均无明显病理变化;各剂量组动物脾质量和系数均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HE 染色结果显示,各剂量组动物脾小结结构形成,体积大、数量多。停药恢复 15 d 后,与阴性对照组比较,各剂量组动物脾质量和系数、脾小结结构未见明显差异;与给药结束同组比较,各组动物脾结构发育

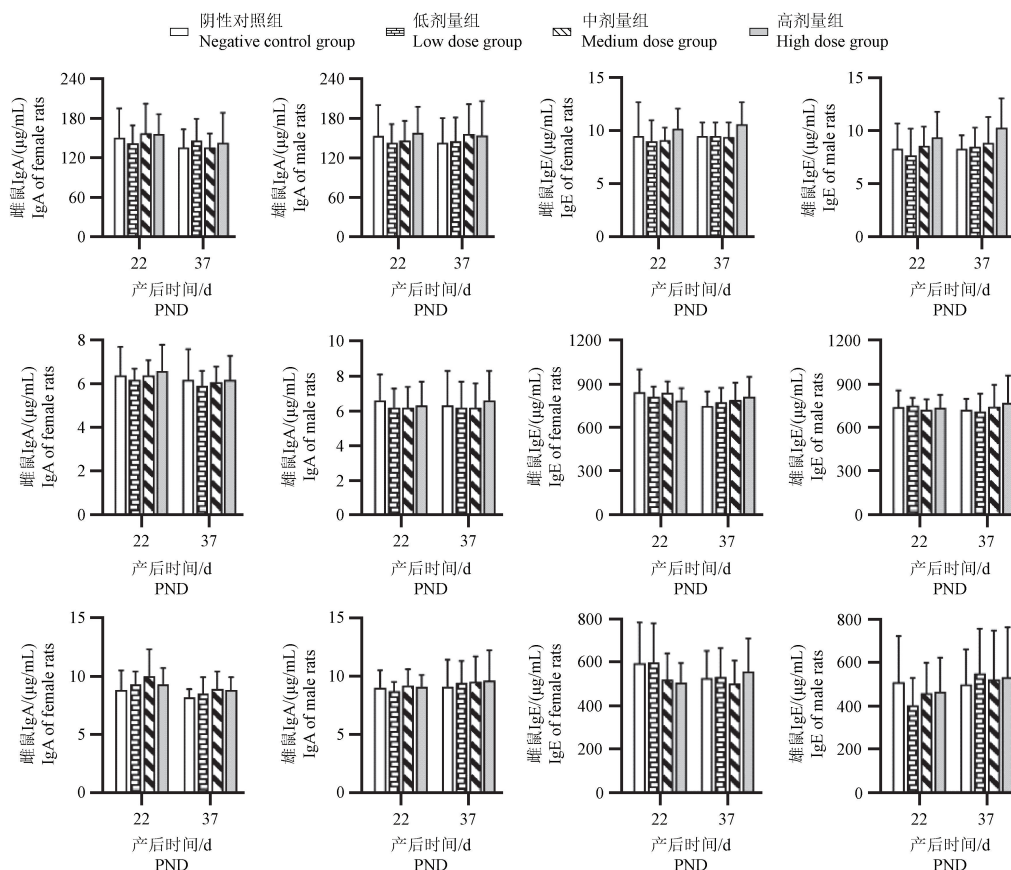


图 3 胆木浸膏糖浆对幼龄 SD 大鼠免疫功能和生长激素的影响

Figure 3 Effect of Dangmu extract syrup on immune function and growth hormone in juvenile SD rats

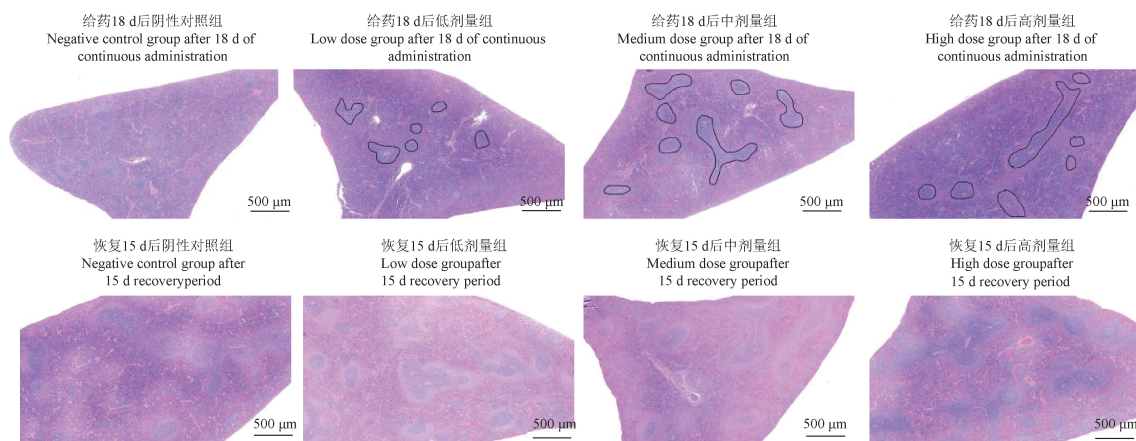


图 4 胆木浸膏糖浆经口给药后幼龄 SD 大鼠的脾病理学变化(HE)

Figure 4 Effect of Dangmu extract syrup on structure of spleen in juvenile SD rats(HE)

更完整,脾小结结构明显。

雄鼠:连续给药 18 d 后,与阴性对照组比较,各剂量组动物组织器官大体观察均无明显病理变化;低高剂量组动物脾质量和系数均显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。停药恢复 15 d 后,与阴性对照组比较,低中剂量组动物脾质量和系数均显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),脾小结结构未见明显差异;与给药结束同组比较,各组动物脾结构发育更完整,脾小结结构明显。

动物以上脾质量和结构变化,变化程度存在剂量关系,未见性别差异,与给药相关,停药恢复后可逆,结果详见图 4 和表 6。

表 6 胆木浸膏糖浆经口给药后幼龄 SD 大鼠脾质量及脏器系数变化 ($\bar{x}\pm s$)
Table 6 Effect of Dangmu extract syrup on organ mass and organ coefficient in juvenile SD rats ($\bar{x}\pm s$)

时间 PND	组别 Group	体质量/g Body mass	脏器质量/g Organ mass	脏器系数 Organ-to-body mass ratio
PND ₂₂ 雌性 PND ₂₂ female	阴性对照组 Negative control group	62.1±3.8	0.277±0.048	0.446±0.067
	低剂量组 Low dose group	62.4±2.1	0.330±0.041*	0.529±0.055*
	中剂量组 Medium dose group	63.5±4.1	0.355±0.075*	0.555±0.093*
	高剂量组 High dose group	59.3±6.1	0.366±0.045**	0.617±0.037**
PND ₂₂ 雄性 PND ₂₂ male	阴性对照组 Negative control group	63.8±5.1	0.291±0.056	0.454±0.056
	低剂量组 Low dose group	65.7±2.2	0.357±0.023*	0.543±0.034**
	中剂量组 Medium dose group	63.8±5.1	0.306±0.048	0.477±0.051
	高剂量组 High dose group	65.0±6.1	0.417±0.072**	0.643±0.105**
PND ₃₇ 雌性 PND ₂₂ female	阴性对照组 Negative control group	145.6±13.3	0.447±0.065	0.307±0.037
	低剂量组 Low dose group	157.0±9.6	0.436±0.045	0.277±0.019
	中剂量组 Medium dose group	152.4±10.6	0.469±0.061	0.307±0.029
	高剂量组 High dose group	161.6±8.3*	0.577±0.235	0.358±0.149
PND ₃₇ 雄性 PND ₂₂ male	阴性对照组 Negative control group	183.6±12.9	0.732±0.128	0.397±0.050
	低剂量组 Low dose group	176.7±13.1	0.562±0.116*	0.316±0.044**
	中剂量组 Medium dose group	184.2±7.4	0.614±0.047*	0.333±0.026**
	高剂量组 High dose group	188.2±15.3	0.684±0.066	0.365±0.041

注:与阴性对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the negative control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

3 讨论

胆木浸膏糖浆于 2006 年上市,是胆木的一种新型制剂,其主要功效为清热解毒、消肿止痛,适用于小儿急性扁桃体炎、急性咽炎、急性结膜炎及上呼吸道感染,且其在小儿上呼吸道感染的疗

效非劣于小儿豉翘清热颗粒^[14]。然而,基于目前胆木浸膏糖浆的不良反应尚未明确,本试验对 PND₄ 幼龄 SD 大鼠连续 18 d 经口给予 3.1 g/mL、9.3 g/mL、28.0 g/mL 的胆木浸膏糖浆,系统探索其毒性反应。

体质量、体格与骨骼发育是生长发育过程中

考察的重要指标^[15],以及通过平面、空中翻正反射可对幼龄大鼠中脑的反射中枢及整个翻正反射弧的发育情况^[16-17]进行考察,本研究发现连续给药 18 d 后,与阴性对照组比较,4 日龄大鼠体质量和摄食量和生长发育部分指标,如顶臂长、尾长以及自发行为如行走等变化有散在的差异性,但其变化无整体连贯性、规律性,未见明显的时间-效应关系和剂量-效应关系,因此考虑该变化是幼龄动物正常范围内的波动,无毒理学意义。与现有关于胆木成人安全性评价结果一致^[18]。

血液学和血生化指标是反应动物健康的重要和敏感指标,是毒性研究中重要的考察指标^[19-20],本试验研究发现,与对照组比较,中高剂量组动物血清中 GLU 不同程度升高,血糖升高常由糖尿病、寒冷或摄食引起,组织病理学检查胰腺等相关脏器未见相关性的异常变化,与胆木浸膏糖浆含糖成分及动物的营养状态、代谢及排泄变化有关^[21]。另外,中、高剂量组动物血清中 AST、ALP 和 LDH 等均不同呈剂量关系显著或极显著性降低,停药 15 d 后部分指标不同程度恢复但未完全恢复至正常水平。AST、ALP 和 LDH 是机体内重要酶,是反应细胞活性和功能的重要指标,其结果升高往往提示机体内重要组织器官如心脏、肝、肾等实质细胞损伤,结果降低一般无临床意义,但大面积肝脏纤维化时 ALT、AST 可能减少^[22],或重度慢性肾炎、甲状腺功能不全等 ALP 降低^[23]。结合组织病理学检查结果,动物心脏、肝、肾等组织结构未见明显异常变化,提示以上变化无毒理学意义。乳酸脱氢酶是糖无氧酵解及糖异生的重要酶系之一,可催化丙酮酸与 L-乳酸之间的还原与氧化反应,也可催化相关的 α -酮酸^[24]。判断动物连续摄入糖浆后,血糖升高,同时大量糖代谢过程消耗 LDH,导致其降低。另外,在糖代谢中,血糖的重要去路之一是在肝、肌肉等组织中进行糖原合成^[24],判断在大量糖原合成后,导致肝和肌肉中相关的功能指标被动性降低,其具体变化机制需进一步探索研究。组织形态学观察发现,连续给药 18 d 后,各剂量组动物脾均出现不同程度的质量增加,脏器系数增大;镜下可见脾小结面积增大、数量多,提示胆木浸膏糖浆与脾变化具有一定的剂量-时间-反应关系;停药恢复 15 d 后,各组动物脾结构变化基本

恢复,其质量随生长发育而增加并达到同时期水平,且组织病理学观察可见脾小结结构完整,脾快速发育,因此认为该变化无毒理学意义。李阳友等^[25]研究结果显示,大鼠脾在 PND₁ 形成动脉周围淋巴鞘,1 月龄形成边缘区,3 月龄前发育成熟,随后继续生长,但无明显变化,与本研究中幼龄 SD 大鼠脾形态学改变特点基本一致。脾在动物胚胎发育过程中是重要的造血器官,动物出生后仍保持造血功能^[26-27],本研究中,给与胆木浸膏糖浆后,动物脾快速发育,伴随其造血功能增强,因此可见血液学中各剂量组动物 RET 和 RET% 显著性升高。与本研究机构中药方剂 LW2184 连续给与 SD 大鼠后 RET 和 RET% 升高具有相似之处^[28]。以上变化提示,胆木浸膏糖浆可能促进 4 日龄 SD 大鼠脾发育,功能加强,该变化与其营养成分有关,无毒理学意义。

综上所述,本研究发现,4 日龄 SD 大鼠连续 18 d 经口给予 31 g/kg、93 g/kg、280 g/kg 的胆木浸膏糖浆,可促进幼龄 SD 大鼠脾结构提前发育,伴随其造血功能增强,同时引起动物血糖升高,糖代谢功能加强导致相关酶消耗增多,导致部分肝功能指标被动性降低呈剂量相关性,无性别差异,停药后可逆,变化机制需进一步探索证实,建议临床研究时注意控制胆木浸膏糖浆的用药剂量,定期对脾及相关血液、血生化指标进行监测。

参考文献:

- [1] 裴晓婷,彭雷,曾纪错,等.胆木化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中国中药杂志,2024,49(8):2047-2063.
PEI X T, PENG L, ZENG J K, et al. Chemical constituents and pharmacological effects of *Nauclea officinalis* and predictive analysis of its quality markers [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(8): 2047-2063.
- [2] 王爽.儿童流感中医证候学特征及胆木浸膏糖浆治疗流感样病例的疗效分析[D].沈阳:辽宁中医药大学,2023.
WANG S. Characteristics of TCM syndromes of influenza in children and analysis of curative effect of Danmu extract syrup on influenza-like cases [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [3] 梁万顺,任红波,王园园,等.胆木浸膏糖浆联合氧氟沙星滴耳液治疗儿童急性中耳炎的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(2):342-345.

- LIANG W S, REN H B, WANG Y Y, et al. Clinical study of Danmujin Cream Syrup combined with Ofloxacin Ear Drops in treatment of acute otitis media in children [J]. *Drugs Clin*, 2022, 37(2): 342-345.
- [4] 刘腾, 常艳璐, 王斌. 胆木浸膏糖浆的药理作用与临床应用研究进展 [J]. *药品评价*, 2020, 17(16): 14-17.
- LIU T, CHANG Y L, WANG B. Pharmacological effect and clinical value of Danmu extract syrup [J]. *Drug Eval*, 2020, 17(16): 14-17.
- [5] 徐晓梅, 杨志, 陈必全. 用胆木浸膏糖浆对普通型手足口病患儿进行治疗的效果探讨 [J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(1): 54-56.
- XU X M, YANG Z, CHEN B Q. Discussion on the effect of treating children with common hand-foot-mouth disease with bile extract syrup [J]. *Contemp Med Symp*, 2020, 18(1): 54-56.
- [6] 廖凯. 胆木浸膏糖浆治疗小儿病毒性感冒临床效果及安全性分析 [J]. *中外医学研究*, 2017, 15(1): 18-19.
- LIAO K. Clinical efficacy and safety analysis of bile extract syrup in treatment of children with viral influenza [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2017, 15(1): 18-19.
- [7] EZEKWESEILI C N, EZEIGWE O C, ASOMUGHA R N, et al. Chronic toxicological assessment of aqueous extract of a combination of *Nauclea latifolia* root and *Acalypha torta* leaf on the liver, kidney and heart of wistar rat [J]. *Asian J Biochem Genet Mol Biol*, 2023, 14(1): 1-13.
- [8] WANG Y, LIU H, HOU L, et al. Two new indole alkaloids from *Nauclea officinalis* and their evaluation for cytotoxic activities [J]. *Nat Prod Res*, 2024, 38(4): 607-613.
- [9] 周莉, 孙祖越. 非临床安全性评价中离乳前给药的幼龄动物分组设计 [J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(21): 2483-2488.
- ZHOU L, SUN Z Y. Design on grouping of juvenile animal dosed prior to weaning during non-clinical safety evaluation [J]. *Chin J New Drugs*, 2016, 25(21): 2483-2488.
- [10] 黄芳华, 王庆利, JIM Ridings, 等. 幼龄动物毒理学研究: 试验设计、实施和结果分析 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(2): 151-161.
- HUANG F H, WANG Q L, RIDINGS J, et al. Juvenile animal toxicity study: design, conduct, and report [J]. *Chin J New Drugs*, 2017, 26(2): 151-161.
- [11] 张文鹏, 张志伟, 庄笑梅. 基于 FDA“动物法则”外推超常规抗毒药物人用剂量的方法解读和思考 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(10): 1346-1352.
- ZHANG W P, ZHANG Z W, ZHUANG X M. Analysis on extrapolation of “humanized dose” toward extraordinary use new drugs under Animal Rule of FDA [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(10): 1346-1352.
- [12] NAIR A, MORSY M A, JACOB S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development [J]. *Drug Dev Res*, 2018, 79(8): 373-382.
- [13] NAIR A B, JACOB S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human [J]. *J Basic Clin Pharm*, 2016, 7(2): 27-31.
- [14] ZENG L, LI H, ZHANG C, et al. Effectiveness and safety of Danmu extract syrup for acute upper respiratory tract infection in children: a real-world, prospective cohort study [J]. *J Evid Based Med*, 2022, 15(1): 19-29.
- [15] 吴薇, 罗小平. 科学评估儿童和青少年体格生长发育 [J]. *中华医学信息导报*, 2022, 37(10): 14.
- WU W, LUO X P. Scientifically assess the physical growth and development of children and adolescents [J]. *Chin Med News*, 2022, 37(10): 14.
- [16] 张玉媛, 王春华, 王允, 等. 出生后早期镉暴露诱导小鼠生理及神经行为发育改变 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(16): 1826-1830.
- ZHANG Y Y, WANG C H, WANG Y, et al. Physiological and neurobehavioral changes in newborn mice exposed to cadmium at early life [J]. *J Third Mil Med Univ*, 2016, 38(16): 1826-1830.
- [17] 郭健敏, 张文强, 邓应华, 等. 芩香清解口服液对 4 日龄大鼠的发育毒性 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(12): 904-913.
- GUO J M, ZHANG W Q, DENG Y H, et al. Developmental toxicity of Qinxiang Qingjie oral solution for 4-day-old young rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2023, 37(12): 904-913.
- [18] 马雅鑫, 胡镜清. 胆木的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3079-3082.
- MA Y L, HU J Q. Review of *Nauclea officinalis* Pierre. ex petard [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(7): 3079-3082.
- [19] TOMLINSON L, BOONE L I, RAMAIAH L, et al. Best practices for veterinary toxicologic clinical pathology, with emphasis on the pharmaceutical and biotechnology industries [J]. *Vet Clin Pathol*, 2013, 42(3): 252-269.
- [20] JARDINE L, WEBB S, GOH I, et al. Blood and immune development in human fetal bone marrow and Down syndrome [J]. *Nature*, 2021, 598(7880): 327-331.
- [21] 孔庆喜, 罗曼, 赵煜, 等. 临床生化指标在新药临床前研究中的毒理学意义 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(5): 472-475.
- KONG Q X, LUO M, ZHAO Y, et al. Toxicological significance of clinical biochemical indicators in preclinical studies for new drugs [J]. *Drug Eval Res*, 2014, 37(5): 472-475.
- [22] ROCKEY D C, MONTGOMERY BISSELL D. Noninvasive

- measures of liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2006, 43 (2 Suppl 1): S113-S120.
- [23] 赵春生, 裴春红. 成年男性血清碱性磷酸酶活力降低的主要临床意义 [J]. *中国医学创新*, 2011, 8(12): 104-105.
- ZHAO C S, PEI C H. The main clinical significance of the decrease of serum alkaline phosphatase activity in adult men [J]. *Med Innov China*, 2011, 8(12): 104-105.
- [24] 邹思湘. 动物生物化学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2013.
- ZHOU S X. *Animal biochemistry* [M]. Beijing: China Agriculture Press Co., Ltd, 2013.
- [25] 李阳友, 黄静, 郭洋, 等. 大鼠脾脏主要结构的发育: 2 月、2 年和 3 年龄的形态定量研究 [J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(1): 63-65.
- LI Y Y, HUANG J, GUO Y, et al. Development of key structures in the rat spleen: a morphometric study at 2 months and 2 to 3 years of age [J]. *J N Sichuan Med Coll*, 2018, 33(1): 63-65.
- [26] ZHANG Y, XIE X, HUANG Y, et al. Temporal molecular program of human hematopoietic stem and progenitor cells after birth [J]. *Dev Cell*, 2022, 57(24): 2745-2760.
- [27] 孙凤宇, 许强华. 血液发生相关 microRNAs 研究进展 [J]. *遗传*, 2022, 44(9): 756-771.
- SUN F Y, XU Q H. Research progress of microRNAs involved in hematopoiesis [J]. *Hereditas (Beijing)*, 2022, 44(9): 756-771.
- [28] 黄羽静, 柳璐, 雷夏凌, 等. LW2184 对 SD 大鼠 28 天重复给药毒性实验研究 [A]. 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集 [C]. 珠海: 广东莱恩医药研究院有限公司广东省药物非临床评价研究企业重点实验室国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心; 广州华博生物制药研究所; 2023.
- HUANG Y J, LIU L, LEI X L, et al. Experimental study on the toxicity of LW2184 after 28 d repeated administration in SD rats [A]. *Proceedings of the 10th National Toxicology Conference of the Chinese Society of Toxicology* [C]. Zhuhai: Guangdong Lian Pharmaceutical Research Institute Co., LTD., Guangdong Provincial Key Laboratory of Non-clinical Evaluation of Drugs, National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Sub-Center for Non-Clinical Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Provincial Engineering Research Center for Evaluation and Research of Innovative Drugs; Guangzhou Huabo Biological Pharmaceutical Research Institute; 2023.

[收稿日期]2024-07-26