

引用:江雷敏,青冰,魏江存,吴超权,舒莉莉,钟文.清金止咳饮的急性和亚急性毒性评价[J].中医导报,2026,32(3):61-69.

清金止咳饮的急性和亚急性毒性评价*

江雷敏^{1,2},青冰¹,魏江存^{1,2},吴超权³,舒莉莉¹,钟文¹

(1.广西中医药大学附属国际壮医医院,广西南宁 530201;

2.广西中医药大学,广西南宁 530200;

3.广西壮族自治区药品检验研究院,广西南宁 530021)

[摘要] 目的:研究清金止咳饮经口给药的急性和亚急性毒性。方法:取KM小鼠雌雄各半,共20只,以清金止咳饮最大剂量灌胃给药,2次/d(等同于原药材259.2 g/kg,临床每日剂量106倍),观察给药期间及给药后14 d小鼠的状态及死亡情况。在亚急性毒性试验中,取120只SD大白鼠,随机分为对照组、清金止咳饮高剂量组(54.4 g/kg)、清金止咳饮中剂量组(27.2 g/kg)和清金止咳饮低剂量组(13.6 g/kg),每组30只,连续给药30 d,于给药期间及停药后检测并记录大鼠体质量及摄食量变化、血液学及血液生化学指标、尿液、各脏器指数。结果:在急性毒性试验中,清金止咳饮对小鼠无明显毒性及致死。在亚急性毒性试验中,清金止咳饮高、中剂量组雌性大鼠体质量均高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),雄性大鼠体质量低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),于停药30 d后高剂量组雌性及雄性大鼠均与对照组存在差异;此外,清金止咳饮高、中剂量组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)值较对照组显著增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),肝脏及肾脏系数较对照组显著增大($P<0.01$),于停药30 d后均具有恢复趋势;对于上述情况在组织病理学检查中未见明显异常。结论:清金止咳饮经口毒性试验无可见有害作用水平 >259.2 g/kg,具有高安全性,但长期高剂量清金止咳饮对肝脏和肾脏可能有潜在影响。

[关键词] 清金止咳饮;急性毒性试验;亚急性毒性试验;小鼠

[中图分类号] R99-33 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)03-0061-09

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.011

Evaluation of Acute and Sub-Acute Toxicity Evaluation of QingjinZhike Decoction (清金止咳饮)

JIANG Leimin^{1,2}, QING Bing¹, WEI Jiangcun^{1,2}, WU Chaoquan³, SHU Lili¹, ZHONG Wen¹

(1. International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530201, China; 2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530201, China; 3. Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute for Drug Control, Nanning Guangxi 530021, China)

[Abstract] Objective: To study the acute and sub-acute toxicity of Qingjin Zhike Decoction administered orally. Methods: A total of 20 KM mice (half male and half female) were given the maximum dose of Qingjin Zhike Decoction by gavage, twice daily (equivalent to 259.2 g/kg of the crude drug, 106 times the clinical daily dose). The condition and mortality of the mice were observed during the administration period and for 14 days thereafter. In the sub-acute toxicity test, 120 SD rats were randomly divided into a control group, a high-dose Qingjin Zhike Decoction group (54.4 g/kg), a medium-dose Qingjin Zhike Decoction group (27.2 g/kg), and a low-dose Qingjin Zhike Decoction group (13.6 g/kg), with 30 rats in each group. Each group was administered

*基金项目:国家中医药管理局全国老药工传承工作室建设项目(国中医药人教函[2024]255号);广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSW2025445);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-少数民族药学(壮药学)(zyyzdxk-2023165);广西中医药多学科交叉创新团队项目(GZKJ2309);广西国际壮医医院“青苗工程”人才培养项目(2022001);广西国际壮医医院2023年高层次人才队伍建设三年行动计划项目(GZCX20231203);广西中医药大学第三批“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(202414)

通信作者:钟文,女,主任中药师,研究方向为中药民族药作用机制研究及新制剂的研究与开发

the respective treatment continuously for 30 days. Changes in body weight and food intake, hematological and blood biochemical indices, urine parameters, and organ coefficients were measured and recorded during the administration period and after drug withdrawal. Results: In the acute toxicity experiment, Qingjin Zhike Decoction showed no obvious toxicity or lethality in mice. In the sub-acute toxicity test, the high-dose Qingjin Zhike Decoction group and medium-dose Qingjin Zhike Decoction group showed higher body weight of female rats than control group ($P<0.05$ or $P<0.01$), while the body weight of male rats was lower than that of the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). After a 30-day washout period, differences in body weight between the high-dose Qingjin Zhike Decoction group and the control group persisted in both female and male rats. Furthermore, serum ALT and GGT levels in the high-dose Qingjin Zhike Decoction group and medium-dose Qingjin Zhike Decoction group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the liver and kidney coefficients were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). These parameters showed a trend of recovery after the 30-day washout period. Histopathological examination revealed no significant abnormalities corresponding to these changes. Conclusion: The oral toxicity test of Qingjin Zhike Decoction showed a no-observed-adverse-effect level greater than 259.2 g/kg, indicating a high safety profile. However, long-term administration of high-dose Qingjin Zhike Decoction may have potential effects on the liver and kidney.

[Keywords] Qingjin Zhike Decoction; acute toxicity test; sub-acute toxicity test; mice

清金止咳饮全方由桔梗、荆芥、百部和甘草等中药组成,临床上多用于咳嗽的治疗,尤善外感风寒、风热咳嗽。桔梗具有宣肺、利咽、排脓、祛痰等药效作用。多项研究表明桔梗中皂苷类成分如桔梗皂苷D,具有明显的镇咳祛痰作用^[1-3]。荆芥主要成分包括挥发油类、黄酮类、萜类等,其具有抗炎、抗菌、抗病毒、平喘等药理作用。据文献报道,荆芥的水相提取物能通过松弛气管平滑肌而发挥平喘作用^[4-6]。百部具有润肺下气止咳之效。生物碱类为止咳的主要活性成分,其能通过降低呼吸中枢兴奋性,抑制咳嗽反射,从而达到镇咳的效果^[7-10]。甘草中主要活性成分括甘草酸、甘草次酸等,其具有抗炎、抗感染、免疫调节、解痉等多种药理作用。实验研究表明,其可通过多途径减轻气道炎症损伤、氧化应激反应及气道高反应性以发挥平喘作用^[11-12]。临床数据显示,甘草对于哮喘及咳嗽具有显著疗效^[13-14]。本研究采用经口给药的方法对小鼠进行急性毒性试验、大鼠进行30 d亚急性毒性试验,以初步评价清金止咳饮的安全性,为临床应用及新药研发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 20只KM小鼠,SPF级,雌雄各半,5~6周龄,体重质量(18.7~21.6)g,购于广西壮族自治区药品检验研究院实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(桂)2022-0001;动物质量合格证号:430727241103249817。实验动物饲养于屏障环境EVC笼具中,饲养环境:温度20~23℃,相对湿度40%~66%,自由饮水与摄食,光照12 h/12 h昼夜交替,实验前适应性饲养7 d。实验动物使用许可证号:SYXK(桂)2023-0005。120只SD大白鼠,SPF级,雌雄各半,8~9周龄,雄性大鼠体重质量(206.5±9.6)g,雌性大鼠体重质量(235.1±8.4)g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(湘)2021-0002;动物质量合格证号:430727241103249817。实验动物饲养于屏障环境EVC笼具中,动物饲养环境温度20~23℃,相对湿度40%~66%,实验前适应性饲养5 d。本实验经广西壮

族自治区药品检验研究院实验动物伦理委员会批准,伦理审查编号:LLSC20241010-1。

1.2 药物与试剂 清金止咳饮(批号:20241013),由广西国际壮医医院提供。临床口服用量2袋/d,100 mL/袋,1袋相当于原药材73.5 g;天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)测定试剂盒(批号:24080705)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)测定试剂盒(批号:24070312)、肌酸磷酸激酶(creatinekinase, CK)测定试剂盒(批号:24100901)、尿素(Urea)测定试剂盒(批号:23102707)、肌酐(creatinine, Cr)测定试剂盒(批号:23092508)、总蛋白(total protein, TP)测定试剂盒(批号:24010904)、白蛋白(albumin, ALB)测定试剂盒(批号:24061204)、血糖(blood glucose, GLU)测定试剂盒(批号:23112203)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)测定试剂盒(批号:23122803)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)测定试剂盒(批号:24031415)、甘油三酯(triglycerides, TG)测定试剂盒(批号:24060703)和γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)测定试剂盒(批号:24013008)均购于北京利德曼生化股份有限公司;凝血酶原时间测定试剂盒(prothrombin, PT)[西门子医学诊断产品(上海)有限公司,批号:572107];尿液分析试纸条(桂林优利特医疗电子有限公司,批号:24091846M1);苏木精染色液(批号:C240505)和伊红染色液(批号:C240701)均购于珠海贝索生物技术有限公司。

1.3 主要仪器 电子天平(常熟市双杰测试仪器厂,型号:JJ2000A);电子天平(艾德姆衡器有限公司,型号:PGC753e);电子天平(型号:ME204)和精密天平(型号:XSR204)均购于梅特勒-托利多集团;手持裂隙灯[德国海涅(Heine)公司,型号:HSL150];代谢笼(苏州冯氏实验动物设备有限公司,型号:DXL-XS);全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号:AU480);全自动五分类血球计数仪(型号:XT-2000IV)和全

自动血凝分析仪(型号:CS-I300)均购于日本希森美康株式会社公司;尿液分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,型号:URIT-500B);全自动封闭式脱水机(型号:HistoCore Pearl)、组织包埋机(型号:Arcadia)、全自动染色封片一体机(型号:ST5010&CV5030)、病理切片机(型号:RM2265)、摊片机(型号:HI1210)和烘片机(型号:HI1220)均购于德国Leica莱卡公司;智能显微镜(德国蔡司公司,型号:Axioscope5)。

1.4 实验给药、分组与造模

1.4.1 急性毒性试验 取20只KM小鼠,雌雄各半,于实验开始24h内灌胃给药2次,给药体积均为40 mL/kg(原药材3.24 g/mL),观察给药期间和给药后14 d小鼠的全身反应及死亡情况。

1.4.2 亚急性毒性试验 试验前将大鼠适应性饲养5 d,确认动物健康无病。将120只SD大鼠按体质量随机分成对照组、清金止咳饮高剂量组(54.4 g/kg,成人临床每日剂量的60倍)、清金止咳饮中剂量组(27.2 g/kg,成人临床每日剂量的30倍)和清金止咳饮低剂量组(13.6 g/kg,成人临床每日剂量的15倍),每组30只(雌雄各半,给药期间20只,恢复观察期10只)。灌胃给药3次/d,给药体积均为20 mL/kg/次,对照组予以同等体积纯化水,连续30 d。给药期间每日对大鼠进行临床观察;每7 d称量体质量1次,并根据体质量调整给药量;每7 d测定各笼大鼠食量1次。分别于末次给药后3 h、停药第30天下午,各组分别取20只、10只大鼠置代谢笼收集尿液进行检测,并对清金止咳饮高剂量组及对照组大鼠进行眼科检查。于末次给药次日、停药后第31天各组分别取20只、10只大鼠(给药期,恢复期)禁饲15~16 h,经腹主动脉采血作血液学、血液生化学检查;剖取部分脏器称重,按每100 g体质量所含脏器重量换算成脏器系数;剖取主要脏器作肉眼及组织病理学检查。

1.5 观察指标

1.5.1 临床表现 每日观察并记录大鼠外观体征、行为活动、呼吸、饮水量和排便等,每周称量大鼠体质量1次、测定大鼠摄食量1次。

1.5.2 血液学指标检测 在末次给药次日及停药后第31天,各组分别取20只、10只大鼠(给药期,恢复期),禁饲15~16 h,经腹主动脉采血检测血红蛋白含量(hemoglobin, HGB)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、网织红细胞计数(reticulocyte count, RET)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比值(neutrophil percentage, NEUT)、淋巴细胞比值(lymphocyte percentage, LYMPH)、单核细胞比值(monocyte percentage, MONO)、嗜酸性粒细胞比值(eosinophil percentage, EO)、嗜碱性粒细胞比值(basophil percentage, BASO)、血小板计数(platelet count, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin Time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。

1.5.3 血液生化学指标检测 在末次给药次日及停药后第31天各组分别取20只、10只大鼠(给药期,恢复期)禁饲15~16 h,经腹主动脉采血检测血清中ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline

phosphatase, ALP)、GGT、CK的活性以及TBIL、Cr、UREA、葡萄糖(glucose, GLU)、总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、TG、TP、ALB、钾离子(potassium, K⁺)、钠离子(sodium, Na⁺)、氯离子(chloride, Cl⁻)的含量。

1.5.4 尿液检查 于末次给药后3 h、停药第30 d,各组分别取20只、10只大鼠(给药期,恢复期),置代谢笼收集尿液进行检测,检查尿液外观、比重、pH值、潜血、白细胞数以及尿糖、尿蛋白、尿胆红素、尿胆原、酮体的含量。

1.5.5 剖检及组织病理学检查 在末次给药次日、停药后第31天,各组分别取20只、10只大鼠(给药期,恢复期),各组大鼠称重、腹主动脉采血后处死大鼠,剖取各组大鼠的脑、心、肝、肾、肾上腺、胸腺、脾、睾丸、附睾、卵巢、子宫等脏器作肉眼观察,称重并测定脏器系数。称量结束后用福尔马林将各脏器固定进行组织病理学检查。

1.6 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件处理记录的数据,计量资料符合正态分布以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示;计量资料符合正态分布及方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐用LSD-*t*检验,方差不齐用Tamhne's *T2*;若计量资料不符合正态分布,以中位数和四分位数表示;若非正态或方差不齐,采用Kruskal-Wallis *H*检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性毒性试验结果 给药后至14 d内小鼠的外观、活动、行为、进食、排泄等均未见明显异常,无死亡现象,小鼠体质量增长情况正常。(见表1)

表1 清金止咳饮小鼠单次给药毒性(急性毒性)试验体质量增长情况

组别	<i>n</i>	药前体质量($\bar{x} \pm s$, g)	给药后第7天		给药后第14天	
			体质量($\bar{x} \pm s$, g)	增重率/%	体质量($\bar{x} \pm s$, g)	增重率/%
雌鼠组	10	19.80 ± 0.74	25.60 ± 2.28	29.20 ± 0.18	30.10 ± 3.22	52.23 ± 1.45
雄鼠组	10	21.00 ± 0.60	25.55 ± 1.58	21.34 ± 2.02	32.60 ± 2.43	54.82 ± 1.63
雌雄组	20	20.40 ± 0.92	25.50 ± 1.91	25.12 ± 1.94	31.30 ± 3.04	53.61 ± 1.08
<i>F</i>		8.642	0.018	1.742	1.678	0.080
<i>P</i>		0.001	0.982	0.189	0.201	0.923

2.2 亚急性毒性试验结果

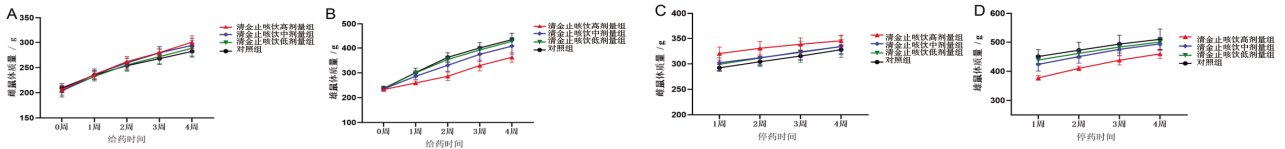
2.2.1 各组大鼠临床表现 给药期间及停药期间,除高剂量组的部分雄性大鼠出现排便次数增加及稀便现象外,其余各给药组大鼠的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、排便等均未见明显异常;试验期间无大鼠死亡现象。表明清金止咳饮对大鼠无明显不良影响。

2.2.2 各组大鼠体质量变化 与对照组比较,给药期间,清金止咳饮高剂量组雌性大鼠第2周的体质量值均高于对照组(*P*<0.05或*P*<0.01),清金止咳饮中剂量组雌性大鼠第3周的体质量值同样高于对照组(*P*<0.05或*P*<0.01);而清金止咳饮高剂量组和清金止咳饮中剂量组雄性大鼠第1周的体质量值均低于对照组(*P*<0.05或*P*<0.01);清金止咳饮低剂量组雌性、雄性大鼠各周的体质量值与对照组相近(*P*>0.05)。停药观察期间,清金止咳饮高剂量组雌性大鼠的体质量值仍大于对照组(*P*<0.05或*P*<0.01),而清金止咳饮高剂量组雄性大鼠停药期间的体质量值仍低于对照组(*P*<0.05或*P*<0.01);其余时间各给药

组的大鼠体质量值均与对照组相近($P>0.05$)。(见表2~3、图1)
 2.2.3 各组大鼠摄食量变化 给药期间,清金止咳饮低、中、高剂量组雌性和雄性大鼠的摄食量均低于对照组($P<0.01$)。

停药后,清金止咳饮低、中、高剂量组大鼠的摄食量均与对照组趋于相近($P>0.05$)。(见表4~5、图2)

2.2.4 各组大鼠血液学指标检测 给药30 d后,与对照组比较,



注:A.给药期(雌鼠);B.停药期(雌鼠);C.给药期(雄鼠);D.停药期(雄鼠)。

图1 大鼠体质量测定结果

表2 清金止咳饮对雌性大鼠体质量的影响 ($\bar{x}\pm s, g$)

组别	给药前体质量	给药期间体质量				停药期间体质量			
		第1周	第2周	第3周	第4周	第1周	第2周	第3周	第4周
清金止咳饮高剂量	206.63 ± 6.54	236.08 ± 8.28	261.78 ± 9.61 ^a	279.65 ± 8.79 ^b	300.50 ± 12.54 ^b	320.28 ± 12.86 ^b	330.78 ± 13.05 ^b	338.50 ± 12.50 ^b	345.34 ± 11.48 ^a
清金止咳饮中剂量	203.21 ± 11.69	236.57 ± 10.77	259.37 ± 12.22	279.23 ± 12.54 ^a	294.01 ± 14.25 ^a	302.23 ± 15.27	312.02 ± 15.49	322.70 ± 14.69	334.18 ± 13.41
清金止咳饮低剂量	204.20 ± 8.80	232.48 ± 9.00	255.31 ± 12.89	271.81 ± 14.29	288.47 ± 15.53	299.22 ± 12.50	311.52 ± 16.72	323.76 ± 20.60	333.94 ± 21.27
对照组	209.50 ± 8.55	235.31 ± 7.85	253.73 ± 8.94	267.81 ± 11.37	282.04 ± 11.10	292.24 ± 6.66	304.26 ± 5.84	315.44 ± 8.12	327.88 ± 9.87
F	0.892	0.623	1.834	3.245	4.873	5.892	6.324	5.127	3.456
P	0.453	0.604	0.158	0.032	0.006	0.002	0.001	0.004	0.002

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

表3 清金止咳饮对雄性大鼠体质量的影响 ($\bar{x}\pm s, g$)

组别	给药前体质量	给药期间体质量				停药期间体质量			
		第1周	第2周	第3周	第4周	第1周	第2周	第3周	第4周
清金止咳饮高剂量	232.91 ± 7.03	259.21 ± 8.17 ^b	286.18 ± 16.59 ^b	329.58 ± 21.76 ^b	362.45 ± 19.25 ^b	377.27 ± 8.12 ^b	410.02 ± 7.54 ^b	438.06 ± 16.20 ^b	459.90 ± 15.62 ^a
清金止咳饮中剂量	235.03 ± 6.89	286.04 ± 12.24 ^b	330.29 ± 24.22 ^b	374.40 ± 27.69 ^b	407.70 ± 32.06 ^a	423.68 ± 23.01	450.60 ± 22.63	475.30 ± 21.81	494.27 ± 21.92
清金止咳饮低剂量	236.01 ± 7.06	299.69 ± 8.87	353.66 ± 13.36	392.05 ± 13.71	426.76 ± 15.22	438.39 ± 17.29	461.79 ± 14.04	483.08 ± 12.87	500.46 ± 12.67
对照组	237.33 ± 9.15	301.07 ± 17.21	362.45 ± 18.19	400.07 ± 21.00	433.48 ± 25.64	450.77 ± 23.51	472.35 ± 27.02	493.47 ± 30.70	509.59 ± 35.74
F	0.089	45.327	78.154	62.876	48.642	35.289	28.456	22.173	15.874
P	0.453	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

表4 清金止咳饮对雌性大鼠摄食量的影响 ($\bar{x}\pm s, g/d$)

组别	给药前摄食量	给药期间摄食量				停药期间摄食量			
		第1周	第2周	第3周	第4周	第1周	第2周	第3周	第4周
清金止咳饮高剂量	20.09 ± 0.37	14.54 ± 0.60 ^b	20.48 ± 0.58 ^b	20.90 ± 0.61 ^b	21.52 ± 0.54 ^b	21.32 ± 0.96	20.08 ± 0.38	19.54 ± 0.45	19.72 ± 0.75
清金止咳饮中剂量	20.15 ± 0.40	18.91 ± 0.77 ^b	20.19 ± 0.59 ^b	21.97 ± 0.59 ^b	23.95 ± 0.53 ^b	20.58 ± 1.04	19.72 ± 0.57	19.96 ± 0.79	20.28 ± 0.75
清金止咳饮低剂量	20.41 ± 0.41	19.16 ± 0.65 ^b	20.44 ± 0.55 ^b	22.05 ± 0.56 ^b	24.05 ± 0.56 ^b	20.66 ± 0.59	19.84 ± 0.47	19.94 ± 0.55	20.30 ± 0.50
对照组	20.19 ± 0.50	20.13 ± 0.68	21.34 ± 0.63	23.00 ± 0.68	25.10 ± 0.68	20.56 ± 0.29	20.18 ± 0.45	19.76 ± 0.29	20.20 ± 0.19
F	1.234	285.642	12.876	25.154	78.329	1.892	2.145	0.987	1.234
P	0.312	0.000	0.000	0.000	0.000	0.157	0.118	0.412	0.315

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

表5 清金止咳饮对雄性大鼠摄食量的影响 ($\bar{x}\pm s, g/d$)

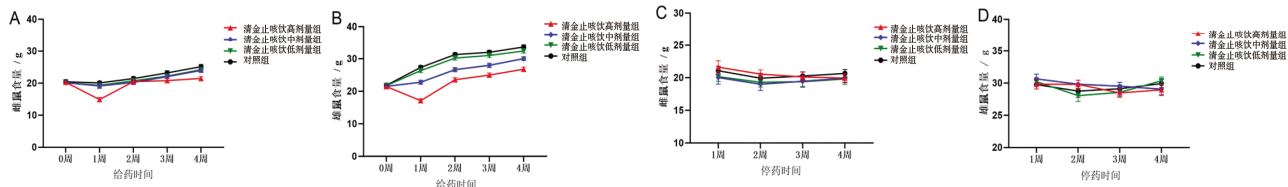
组别	给药前摄食量	给药期间摄食量				停药期间摄食量			
		第1周	第2周	第3周	第4周	第1周	第2周	第3周	第4周
清金止咳饮高剂量	21.25 ± 0.52	16.88 ± 0.52 ^b	23.49 ± 0.49 ^b	24.95 ± 0.53 ^b	26.73 ± 0.60 ^b	29.24 ± 0.25	29.54 ± 0.45	28.36 ± 0.61	29.18 ± 1.15
清金止咳饮中剂量	21.41 ± 0.52	22.76 ± 0.52 ^b	26.63 ± 0.54 ^b	27.89 ± 0.59 ^b	29.96 ± 0.53 ^b	30.16 ± 0.59	29.38 ± 0.45	29.06 ± 0.29	29.20 ± 1.20
清金止咳饮低剂量	21.71 ± 0.53	26.32 ± 0.56 ^b	30.21 ± 0.60 ^b	30.94 ± 0.64 ^b	32.33 ± 0.65 ^b	29.76 ± 0.29	28.76 ± 0.61	29.06 ± 0.37	29.69 ± 0.29
对照组	21.54 ± 0.67	27.28 ± 0.56	31.25 ± 0.60	31.98 ± 0.65	33.57 ± 0.63	29.46 ± 0.71	28.64 ± 1.09	28.80 ± 0.58	29.64 ± 0.67
F	1.892	1258.642	456.327	289.154	342.876	2.145	1.873	1.256	0.892
P	0.148	0.000	0.000	0.000	0.000	0.124	0.163	0.312	0.458

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

清金止咳饮高、中剂量组的HGB、RBC值降低($P<0.01$);清金止咳饮高剂量组的HCT、EO、PLT值降低($P<0.05$);清金止咳饮高、中、低剂量组的MCHC值降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$);清金止咳饮高、中剂量组的MCV、WBC值增高($P<0.01$);清金止咳饮高剂量组的RET值增高($P<0.05$);各给药组的其余指标均与对照组相近($P>0.05$)。停药30 d后,清金止咳饮低剂量组的MCHC值增高($P<0.01$),清金止咳饮中剂量组的NEUT值降

低($P<0.05$),清金止咳饮高剂量组的LYMPH值增高($P<0.05$);各给药组的其余指标均与对照组相近($P>0.05$)。(见表6)

2.2.5 各组大鼠血液生化学指标检测 与对照组比较,给药期间清金止咳饮高、中剂量组的ALT、GGT值增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),清金止咳饮高剂量组的TBIL、K值增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),清金止咳饮高剂量组的CREA、GLU、TP、NA值降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),清金止咳饮低剂量组的TBIL值降低($P<0.01$),



注:A.给药期(雌鼠);B.停药期(雌鼠);C.给药期(雄鼠);D.停药期(雄鼠)。

图2 大鼠食量测定结果

表6 清金止咳饮对大鼠血液学参数的影响 ($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	清金止咳饮高剂量组	清金止咳饮中剂量组	清金止咳饮低剂量组	对照组	F	P
HGB/(g/L)	A	131.65±6.99 ^b	136.80±3.76 ^b	142.25±5.73	143.05±7.58	15.327	0.000
	B	149.10±4.82	147.80±6.48	148.70±6.91	147.50±5.99	0.234	0.872
RBC/(10 ¹² /L)	A	7.00±0.54 ^b	7.35±0.26 ^b	7.67±0.39	7.77±0.45	8.642	0.000
	B	8.46±0.42	8.49±0.54	8.61±0.47	8.58±0.44	0.345	0.793
HCT/%	A	38.92±1.66 ^a	39.24±1.18	40.32±1.60	40.17±2.11	2.876	0.048
	B	42.34±1.74	42.23±1.63	41.87±1.94	42.15±1.81	0.189	0.904
MCV/fL	A	55.80±3.69 ^b	53.40±1.34 ^b	52.84±2.52	51.73±1.49	9.154	0.000
	B	50.09±2.42	49.81±1.88	48.70±1.38	49.19±1.68	1.876	0.149
MCH/Pg	A	18.84±0.84	18.62±0.44	18.63±0.71	18.43±0.47	1.234	0.312
	B	17.65±0.75	17.42±0.58	17.30±0.45	17.20±0.6	1.892	0.148
MCHC/(g/L)	A	338.30±11.42 ^b	348.65±3.33 ^b	352.80±5.56 ^a	356.30±4.47	18.642	0.000
	B	352.30±3.83	349.80±5.25	355.20±1.93 ^b	350.00±3.56	6.327	0.001
RET/(10 ⁹ /L)	A	0.39±0.19 ^a	0.30±0.05	0.31±0.04	0.30±0.05	2.154	0.108
	B	0.26±0.07	0.31±0.05	0.31±0.04	0.30±0.07	1.873	0.149
WBC/(10 ⁹ /L)	A	7.18±1.69 ^b	5.87±1.57 ^b	4.25±1.22	4.32±1.88	12.876	0.000
	B	4.98±1.76	5.21±1.39	3.50±1.28	4.33±1.89	2.145	0.108
NEUT/%	A	18.54±11.42	13.71±7.65	12.02±6.33	13.37±6.34	1.256	0.302
	B	10.27±3.65	9.30±2.67 ^a	13.06±6.07	12.25±3.03	2.876	0.048
LYMPH/%	A	66.60±16.06	72.66±11.43	76.11±10.54	71.08±11.42	1.492	0.231
	B	80.94±5.98 ^a	77.71±4.71	74.08±10.62	74.16±6.97	2.642	0.061
MONO/%	A	13.49±7.44	11.96±6.75	10.26±5.72	13.73±8.67	0.892	0.454
	B	6.85±5.24	10.94±3.97	11.06±6.83	11.48±5.71	1.234	0.312
EO/%	A	1.38±0.45 ^a	1.67±1.11	1.63±0.61	1.84±0.73	1.873	0.149
	B	1.94±0.51	2.05±0.41	1.80±0.74	2.11±0.44	0.987	0.409
BASO/%	A	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	-	-
	B	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	-	-
PLT/(10 ⁹ /L)	A	1 234.85±118.48 ^a	1 255.60±168.20	1 304.80±137.49	1 350.60±184.86	2.154	0.108
	B	1 320.20±122.26	1 332.30±206.23	1 339.10±114.84	1 312.10±128.48	0.189	0.904
PT/s	A	7.37±0.56	7.27±0.61	7.35±0.40	7.36±0.37	0.123	0.946
	B	7.49±0.48	7.70±0.44	7.61±0.54	7.56±0.50	0.456	0.714
APTT/s	A	10.02±2.78	10.28±2.43	10.20±2.39	10.35±2.17	0.034	0.992
	B	12.59±2.37	13.39±2.87	13.49±2.98	12.45±2.73	0.567	0.640

注:A.给药30 d后,n=20;B.停药30 d后,n=10。与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

清金止咳饮中、低剂量组的CL值增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$);各给药组的其余指标均与对照组相近($P>0.05$)。停药30 d后,清金止咳饮中剂量组的CREA值降低($P<0.05$),清金止咳饮高、中、低剂量组的CL值均增高($P<0.05$);各给药组的其余指标均与对照组相近($P>0.05$)。(见表7)

2.2.6 尿液检查 与对照组比较,给药30 d后和停药30 d后,各给药组大鼠的上述尿液指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表8)

2.2.7 各组大鼠脏器系数 给药30 d后,清金止咳饮高、中、低剂量组的肝脏系数、肾脏系数高于对照组($P<0.01$),清金止咳饮高剂量组的肾上腺系数、睾丸系数高于对照组($P<0.01$),各给药组的其余脏器系数均与对照组相近($P>0.05$)。停药30 d后,清金止咳饮高剂量组的肾脏系数大于对照组($P<0.05$),各给药组的其余脏器系数均与对照组相近($P>0.05$)。(见表9)

2.2.8 大鼠组织病理学检查 给药30 d后和停药30 d后,给药期及停药恢复期大鼠的肾、前列腺、肝、脑、唾液腺、淋巴

表7 清金止咳饮对大鼠血生化学参数的影响 ($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	清金止咳饮高剂量组	清金止咳饮中剂量组	清金止咳饮低剂量组	对照组	F	P
ALT/(U/L)	A	46.68±14.21 ^b	41.22±15.14 ^b	31.14±7.82	29.02±7.34	8.642	0.000
	B	27.87±3.94	28.88±3.13	29.22±8.47	28.54±5.76	0.189	0.904
AST/(U/L)	A	129.98±23.11	127.30±41.74	126.23±28.70	134.42±27.86	0.234	0.872
	B	121.86±20.77	108.39±24.13	97.75±17.39	112.83±22.78	2.876	0.048
ALP/(U/L)	A	159.96±63.62	140.70±41.8	148.74±9.25	128.50±46.0	1.492	0.231
	B	84.79±26.42	93.37±35.32	81.18±33.49	89.78±42.43	0.345	0.793
GGT/(U/L)	A	2.29±1.50 ^b	1.50±0.95 ^a	1.37±1.09	0.84±0.83	4.327	0.010
	B	1.46±1.01	1.51±1.14	0.71±1.04	1.09±1.05	1.234	0.312
CK/(U/L)	A	934.70±278.14	892.10±346.73	941.90±277.01	975.00±284.74	0.189	0.904
	B	954.60±235.72	778.80±275.64	658.10±185.05	828.20±272.26	3.154	0.035
TBIL/(μmol/L)	A	0.95±0.57 ^a	0.43±0.25	0.34±0.17 ^b	0.58±0.31	5.876	0.002
	B	0.67±0.28	0.80±0.30	0.69±0.20	0.80±0.47	0.567	0.640
CREA/(μmol/L)	A	21.13±2.16 ^a	21.88±1.84	21.86±1.88	22.81±1.97	2.154	0.108
	B	25.84±3.92	24.09±3.34 ^a	24.38±4.11	28.03±3.73	3.642	0.020
UREA/(mmol/L)	A	6.34±1.15	7.57±1.43	7.18±1.11	6.83±1.11	2.145	0.108
	B	6.33±1.23	6.48±0.7	7.12±1.56	6.90±1.11	1.256	0.302
GLU/(mmol/L)	A	5.83±1.01 ^b	6.50±1.12	7.13±0.99	6.93±1.01	4.876	0.006
	B	8.00±1.00	7.85±0.58	7.69±0.70	7.39±0.63	2.154	0.108
TCHO/(mmol/L)	A	1.59±0.27	1.49±0.38	1.62±0.33	1.52±0.30	0.567	0.640
	B	1.48±0.40	1.61±0.47	1.65±0.44	1.56±0.42	0.345	0.793
TG/(mmol/L)	A	0.48±0.18	0.40±0.08	0.49±0.16	0.50±0.21	1.234	0.312
	B	0.41±0.11	0.45±0.19	0.46±0.08	0.41±0.21	0.189	0.904
TP/(g/L)	A	48.86±2.08 ^a	49.51±3.47	49.99±2.17	50.74±2.58	1.892	0.148
	B	52.84±3.26	53.14±2.58	53.30±1.91	52.47±2.73	0.234	0.872
ALB(g/L)	A	30.14±1.37	30.49±2.08	30.64±1.38	30.69±1.82	0.345	0.793
	B	30.95±2.24	31.21±1.67	31.34±1.59	31.24±2.20	0.123	0.946
K ⁺ (mmol/L)	A	5.68±0.80 ^b	5.28±0.46	5.23±0.79	5.01±0.55	3.642	0.020
	B	5.02±0.41	4.81±0.51	4.62±0.37	4.79±0.62	1.492	0.231
Na ⁺ (mmol/L)	A	138.03±3.28 ^a	139.46±1.94	140.50±2.02	140.59±1.98	3.154	0.035
	B	148.73±1.29	149.21±1.25	149.02±1.46	148.30±1.43	1.234	0.312
Cl ⁻ (mmol/L)	A	104.96±2.18	106.97±1.72 ^b	105.34±1.61 ^a	103.94±2.33	6.327	0.001
	B	104.36±1.66 ^b	104.99±1.46 ^b	105.35±1.22 ^b	101.73±2.01	8.642	0.000

注:A.给药30 d后,n=20;B.停药30 d后,n=10。与对照组比较:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

表8 清金止咳饮对大鼠尿液的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	尿外观		尿胆原		尿胆红素(μmol/L)		酮体(mmol/L)		尿蛋白(g/L)		葡萄糖(mmol/L)		比重		潜血(CELL/μL)		pH值		白细胞(CELL/μL)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
清金止咳饮高剂量	淡黄色、澄清	淡黄色、澄清	Normal	Normal	0.00±0.00	0.00±0.00	0.05±0.15	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	1.02±0.00	1.02±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	6.63±0.58	7.05±0.28	0.00±0.00	0.00±0.00
清金止咳饮中剂量	淡黄色、澄清	淡黄色、澄清	Normal	Normal	0.00±0.00	0.00±0.00	0.05±0.15	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	1.02±0.01	1.02±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	6.80±0.34	7.05±0.16	0.00±0.00	0.00±0.00
清金止咳饮低剂量	淡黄色、澄清	淡黄色、澄清	Normal	Normal	0.00±0.00	0.00±0.00	0.08±0.18	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	1.02±0.01	1.02±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	6.88±0.43	7.15±0.24	0.00±0.00	0.00±0.00
对照组	淡黄色、澄清	淡黄色、澄清	Normal	Normal	0.00±0.00	0.00±0.00	0.13±0.22	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	1.05±0.07	1.02±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	6.78±0.30	7.25±0.35	0.00±0.00	0.00±0.00

注:A.给药30 d后,n=20;B.停药30 d后,n=10。

表9 清金止咳饮对大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x}\pm s, g/100 g$)

项目	时间	n	清金止咳饮高剂量组	清金止咳饮中剂量组	清金止咳饮低剂量组	对照组	F	P
脑	A	20	0.62±0.07	0.60±0.10	0.60±0.12	0.60±0.13	0.234	0.872
	B	10	0.53±0.08	0.53±0.10	0.54±0.11	0.54±0.13	0.012	0.998
心	A	20	0.32±0.04	0.31±0.05	0.32±0.04	0.31±0.04	0.345	0.793
	B	10	0.32±0.04	0.29±0.02 ^a	0.29±0.02 ^a	0.30±0.01	4.327	0.010
肝	A	20	4.24±0.47 ^b	3.69±0.64 ^b	3.33±0.26 ^b	2.91±0.32	28.642	0.000
	B	10	2.85±0.11	2.75±0.34	2.56±0.21	2.71±0.31	1.892	0.148
肾	A	20	0.91±0.09 ^b	0.83±0.10 ^b	0.81±0.07 ^b	0.72±0.07	15.876	0.000
	B	10	0.74±0.08	0.66±0.04 ^a	0.65±0.06 ^a	0.68±0.07	3.154	0.035
肾上腺	A	20	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01	1.234	0.312
	B	10	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.189	0.904
胸腺	A	20	0.13±0.03	0.15±0.05	0.16±0.05	0.15±0.04	1.492	0.231
	B	10	0.12±0.03	0.12±0.06	0.10±0.02	0.11±0.03	0.567	0.640
脾	A	20	0.22±0.05 ^a	0.22±0.05	0.21±0.03	0.22±0.04	2.876	0.048
	B	10	0.22±0.04	0.19±0.02	0.18±0.02	0.20±0.05	1.256	0.302
子宫	A	10	0.21±0.05	0.30±0.08	0.31±0.11	0.24±0.06	2.145	0.124
	B	5	0.25±0.03	0.23±0.07	0.34±0.08	0.28±0.08	2.154	0.122
卵巢	A	10	0.06±0.01	0.06±0.01	0.07±0.01	0.06±0.01	1.873	0.163
	B	5	0.06±0.01	0.05±0.00	0.05±0.00	0.06±0.00	2.876	0.058
睾丸	A	10	1.04±0.10 ^b	0.91±0.10	0.88±0.09	0.88±0.088	5.876	0.004
	B	5	0.80±0.05	0.77±0.05	0.76±0.09	0.76±0.06	0.345	0.793
附睾	A	10	0.29±0.03	0.30±0.07	0.28±0.06	0.29±0.03	0.189	0.904
	B	5	0.31±0.05	0.30±0.05	0.31±0.09	0.30±0.06	0.034	0.992

注:A.给药30 d后, n=20; B.停药30 d后, n=10。与对照组比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01。

结、胸腺、结肠、直肠等脏器出现了不同程度的组织病理学改变,且给药期及停药恢复期大鼠甲状腺均出现腮后体囊肿,清金止咳饮高剂量组的发生率大于对照组($P<0.01$)。(见表10、图3~5)

表10 大鼠组织病理学检出的病变

采样时间	脏器	病变情况	病变动物数量		P
			对照组	清金止咳饮高剂量组	
给药30日后(n=20)	甲状腺	腮后体囊肿	4	8	0.301
	肾	极轻度肾小管嗜碱性变	3	3	1.000
	前列腺	炎症	5	7	0.722
		增生	2	1	1.000
		轻度萎缩	1	2	1.000
	肝	炎细胞浸润	0	4	0.106
	脑	出血	0	1	1.000
	唾液腺	坏死	0	1	1.000
	淋巴结	窦内红细胞	0	1	1.000
	直肠	淋巴管内大量淋巴细胞	0	3	0.231
停药30日后(n=10)	甲状腺	腮后体囊肿	1	8	0.005
	肾	极轻度肾小管嗜碱性变	0	2	0.474
	前列腺	炎症	3	1	0.592
		轻度萎缩	1	1	1.000
	胸腺	出血	0	1	1.000
	肝	炎细胞浸润	3	3	1.000
	脑	出血	0	1	1.000
	淋巴结	窦内红细胞	4	3	1.000

3 讨 论

清金止咳饮为广西国际壮医医院肺病科舒莉莉主任医师的临床经验方,全方由桔梗、荆芥、百部、白前、甘草、陈皮

等12味药材组成,常用于治疗外感风寒、风热咳嗽。课题组前期已完成对清金止咳饮的提取工艺、质量标准的研究以及药效作用的考察,然安全性研究涉及不多,故本研究经口给药于动物分别进行急性毒性试验和亚急性毒性试验,从而对清金止咳饮的安全性进行评价。结果表明,清金止咳饮经口毒性试验无可见有害作用水平值>259.2 g/kg,具有高安全性。

在亚急性毒性试验中,连续给药30 d后,清金止咳饮高、中剂量组对大鼠体质量的影响存在性别差异,表现为雌性大鼠体质量增速加快,雄性大鼠体质量增速减慢的现象,但此现象在清金止咳饮低剂量组大鼠中表现不明显,考虑其原因可能与激素调控、代谢酶差异有关,具体情况有待进一步研究。给药期间各给药组大鼠的摄食量均存在一定程度上减少,停药后即恢复,认为系较大体积灌服受试药物所致,不具毒理学意义。此外,试验期间给药组及恢复组大鼠的肾、前列腺、肝、脑、唾液腺、淋巴结、胸腺、结肠、直肠等脏器出现不同程度的组织病理学改变,或为大鼠的常见自发性病变,或病变发生率极低,或病变在两组大鼠中均发生且程度和数量相近,两组大鼠的这些脏器病变的组间差异均无统计学意义($P>0.05$),认为这些病变与受试药物无明显的相关性。两组大鼠的甲状腺均出现腮后体囊肿,清金止咳饮高剂量组的发生率大于对照组($P<0.01$),此病变的发生可能与受试药物有关,研究^[15-16]表明该类囊肿属于良性病变,对机体健康无明显影响,故不具毒理学意义。

药物的代谢是药物在体内经酶催化发生结构改变的过程,主要在肝脏、肾脏两大核心器官进行,故肝、肾功能是评估药物毒性的重要指标^[17-18]。本研究结果显示,清金止咳饮

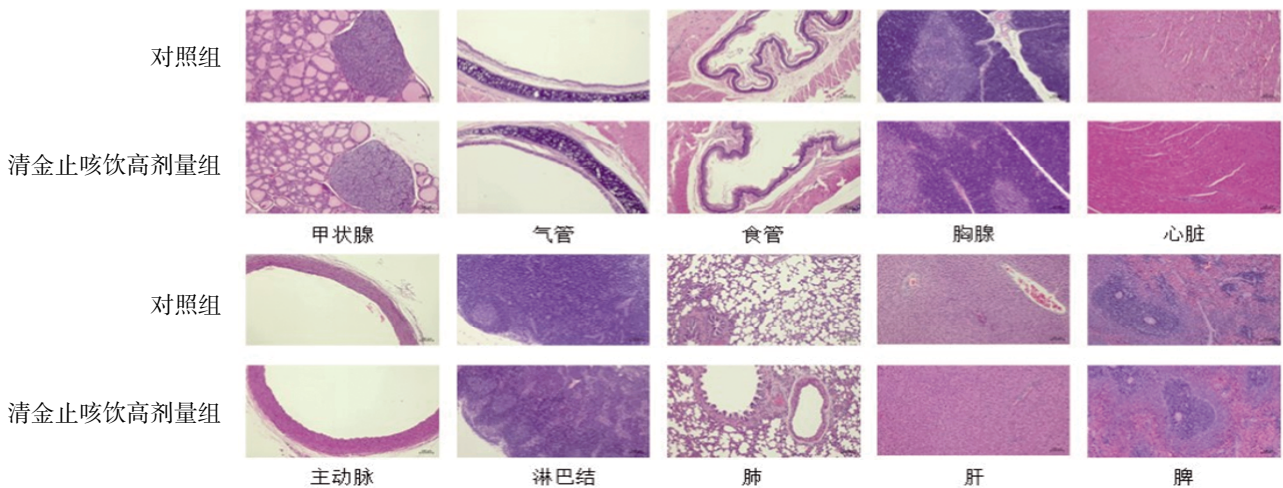


图3 各组织病理学检查(1) (×100)

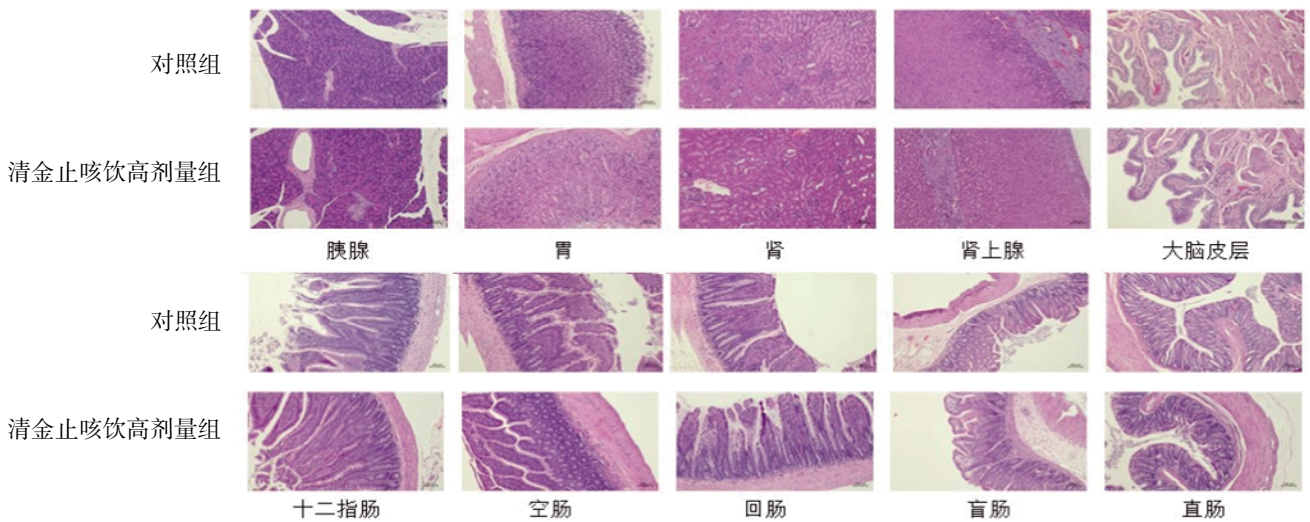


图4 各组织病理学检查(2) (×100)

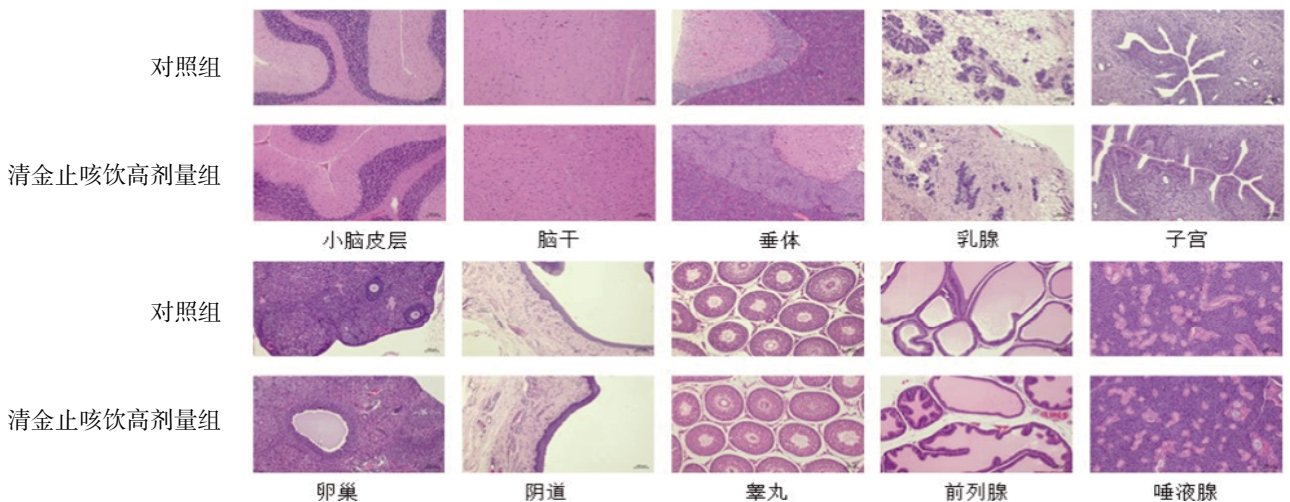


图5 各组织病理学检查(3) (×100)

高、中剂量组在血液生化中出现血清ALT和GGT值增高现象,脏器系数发现肝脏系数和肾脏系数增大现象。ALT主要由肝脏合成,是评估肝脏功能的重要指标,正常情况下通过胆汁排泄。当肝细胞受损后,ALP可能通过淋巴或肝脏反流至血液中,从而导致血清中ALT指标升高^[19-21]。GGT是胆管损伤的标志物,其主要来源于肝胆,分布于胆管上皮。当肝内合成受

阻或胆汁排出受限时,血清中GGT指标升高^[22-25]。由此表明清金止咳饮以大剂量灌服对大鼠有肝、肾损害的潜在可能,但在组织病理学检查肝脏、肾脏无明显病变,且清金止咳饮低剂量组大鼠未出现具有毒理学意义的指标改变,故认为清金止咳饮按拟定的剂量、途径、疗程在临床上应用可能是安全的。

综上所述,本研究利用急性毒性和亚急性毒性试验对清金止咳饮进行安全性评价,发现清金止咳饮经口给药的NOAEL值>259.2 g/kg,具有较高的口服安全性,并提示在长期或大剂量服用清金止咳饮可能会对大鼠的肝脏、肾脏存在一定影响,但有待深入进行试验进行验证。同时在临床应用上应密切观察患者的肝、肾等器官的功能状况,若出现明显异常时应立即停药,必要时采取相应的医学措施。

参考文献

- [1] 王冰,孙艳涛,康廷国.基于镇咳祛痰作用的“形”与药材品质关联的桔梗“辨状论质”研究[J].中医导报,2024,30(6):49-52.
- [2] 张欣雨,钟渊涵,冯艳,等.基于代谢组学的桔梗皂苷D镇咳祛痰活性及作用机制阐释研究[J].药学报,2024,59(3):724-734.
- [3] XU S S, WANG N, YAN D D, et al. Platycoside E alleviates allergic airway inflammation in obesity-related asthma mouse model[J]. Mol Immunol, 2023, 162: 74-83.
- [4] 杨东,雷根平,马宇.荆芥有效成分的药理作用研究进展[J].江苏中医药,2023,55(12):78-82.
- [5] 贾梦楠,李天娇,包永睿,等.基于多个特征成分“质-量”双标的荆芥穗质量分析方法研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(11):3506-3514.
- [6] ZHAO X Y, ZHOU M W. Review on chemical constituents of *Schizonepeta tenuifoliabrig.* and their pharmacological effects[J]. Molecules, 2022, 27(16): 5249.
- [7] LIN L G, YANG X Z, TANG C P, et al. Antibacterial stilbenoids from the roots of *Stemona tuberosa*[J]. Phytochemistry, 2008, 69(2): 457-463.
- [8] 刘畅,蒙艳丽,梁爽,等.百部对肺炎支原体感染小鼠咳嗽因子TRPA1表达的影响[J].中华中医药学刊,2022,40(6):107-110, I0037, I0038.
- [9] 许刚,安莉,王晓梅,等.经典名方中百部的本草考证[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(21):241-251.
- [10] LIU Y Q, SHEN Y, TENG L, et al. The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Stemona* species: A review[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113112.
- [11] 乔震,陈美华,钟亚婧,等.甘草活性成分防治哮喘药理作用的研究进展[J].环球中医药,2024,17(11):2375-2380.
- [12] 张明发,沈雅琴.甘草及甘草酸类成分抗病毒性肺炎的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2020,43(7):1452-1468.
- [13] 曾金生,包炜成,孙丽丽,等.基于数据挖掘探究中医药治疗过敏性鼻炎-哮喘综合征的用药规律[J].中医导报, 2022, 28(3): 110-114.
- [14] BARATI S, FEIZABADI F, KHALAJ H, et al. Evaluation of noscapine-licorice combination effects on cough relieving in COVID-19 outpatients: A randomized controlled trial[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1102940.
- [15] AL-THANI H, EL-MENYAR A, AL SULAITI M, et al. Presentation, management, and outcome of thyroglossal duct cysts in adult and pediatric populations: A 14-year single center experience[J]. Oman Med J, 2016, 31(4): 276-283.
- [16] ORTIZ W J, AHUMADA E C, PAZ-MORENO O L, et al. Posterior mediastinal mass: An uncommon presentation of a branchial cleft cyst[J]. Cureus, 2022, 14(10): e30924.
- [17] 李梦园,彭帅军,刘辉,等.芒柄花黄酮的急性和亚急性毒性评价[J].中华中医药杂志,2024,39(12):6441-6445.
- [18] DILZ J, AUGÉ I, GROENEVELD K, et al. A proof-of-concept assay for quantitative and optical assessment of drug-induced toxicity in renal organoids[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 6167.
- [19] 周慧.血清AST、ALT、ALP、 γ -GT联合检测对肝硬化患者肝功能受损程度的预测价值[J].中国卫生工程学, 2025, 24(2): 220-221, 224.
- [20] 刘丽,王言言,田玉峰,等.白蛋白与碱性磷酸酶比值对乙型肝炎肝硬化的预测价值[J].中国医药,2022,17(2):233-236.
- [21] VIMALRAJ S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization[J]. Gene, 2020, 754: 144855.
- [22] 谢建寰,李冬春,刘春风,等.健脾消脂方对非酒精性脂肪肝(脾虚湿盛型)患者TGF- β 1、SOD、GGT及血脂水平的影响[J].中国免疫学杂志,2022,38(22):2735-2739.
- [23] 纳钊,白强,陈莉,等.谷氨酰转氨酶 直接胆红素及天冬氨酸转氨酶诊断胆汁淤积性黄疸患儿胆道闭锁的临床意义[J].中国妇幼保健,2024,39(20):3975-3978.
- [24] DENEAU M, PERITO E, RICCIUTO A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric primary sclerosing cholangitis: Predictors of gamma glutamyltransferase normalization and favorable clinical course[J]. J Pediatr, 2019, 209: 92-96.e1.
- [25] ZHAO Z F, ZHU Y M, NI X C, et al. Serum GGT/ALT ratio predicts vascular invasion in HBV-related HCC[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 517.

(收稿日期:2025-06-05 编辑:时格格)