川芎破壁饮片对SD大鼠急性毒性和长期毒性试验研究

吴少华[1]，柳璐[1]，邓雯[2]，雷夏凌[1]，陈炜旋[2]，张前亮[2]，郭健敏[1]，杨威[1*]（1.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，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990；2.中山市中智药业集团有限公司，国家企业技术中心中药破壁饮片国家地方联合工程研究中心，广东 中山 528437）

摘要：目的 探究川芎破壁饮片（CXBDP）对SD大鼠急性和长期毒性的影响，并与传统川芎饮片（CXDP）比较，为临床用药提供更多数据支持。**方法** 急毒：单次口服给予SD大鼠CXBDP 10.08 g·kg^{-1}和CXDP 10.08 g·kg^{-1}后观察2周；长毒：口服给予SD大鼠CXBDP 0.54、1.35、3.78 g·kg^{-1}，CXDP 0.54、3.78 g·kg^{-1} 4周，停药恢复4周，考察CXBDP和CXDP对大鼠临床观察、体质量、摄食量、血液学、血液生化学、脏器重量和脏器系数以及组织病理学等指标的影响。**结果** 急毒：单次口服给予大鼠CXBDP 10.08 g·kg^{-1}（最大给药量）和CXDP 10.08 g·kg^{-1}后，未见明显毒性反应；长毒：连续口服给予CXBDP 0.54、1.35、3.78 g·kg^{-1}，CXDP 0.54、3.78 g·kg^{-1} 4周后，均未见明显毒性反应。**结论** CXBDP与传统CXDP对SD大鼠的安全性差异无统计学意义。

关键词：川芎破壁饮片；川芎饮片；SD大鼠；急性毒性；长期毒性

中图分类号：R965.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）06-0416-05

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.06.003

Study on Acute and Long-term Toxicity of *Chuanxiong* Broken-wall Decoction Pieces to SD Rats

WU Shaohua[1], LIU Lu[1], DENG Wen[2], LEI Xialing[1], CHEN Weixuan[2], ZHANG Qianliang[2], GUO Jianmin[1], YANG Wei[1*]（1. *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 Branch of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Guangzhou, Guangdong* 510990, *China*; 2. *Zhongshan Zhongzhi Pharmaceutical Group Co., Ltd., National Enterprise Technology Center Chinese Medicine Broken-walled Pieces Joint Engineering Research Center, Zhongshan, Guangdong* 528437, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of *Chuanxiong* broken-wall decoction pieces (CXBDP) on acute and long-term toxicity in SD rats, and compare them with traditional *Chuanxiong* decoction pieces (CXDP), so as to provide more data support for clinical medication. **METHODS** Acute toxicity: SD rats were given a single oral dose of CXBDP 10.08 g·kg^{-1} and CXDP 10.08 g·kg^{-1}, and then observed for 2 weeks. Long-term toxicity: SD rats were orally given CXBDP 0.54, 1.35, 3.78 g·kg^{-1}, CXDP 0.54, 3.78 g·kg^{-1} for 4 weeks, and then allowed to recover for 4 weeks after drug withdrawal. The effects of CXBDP and CXDP on rats' clinical observation, body weight, food intake, hematology, blood biochemistry, organ weight, organ coefficient and histopathological indicators were investigated. **RESULTS** Acute toxicity: no obvious toxic reactions was observed after single oral administration of CXBDP 10.08 g·kg^{-1} (maximum dose) and CXDP 10.08 g·kg^{-1}. Long-term toxicity: no obvious toxic reactions was observed in SD rats after continuous oral administration of CXBDP (0.54, 1.35, and 3.78 g·kg^{-1}) and CXDP (0.54 and 3.78 g·kg^{-1}) for 4 weeks, as well as during the 4-week recovery period after drug withdrawal. **CONCLUSION** There were no statistically significant difference in safety between CXBDP and traditional CXDP in SD rats.

KEYWORDS: *Chuanxiong* broken-wall decoction pieces; *Chuanxiong* decoction pieces; SD rats; acute toxicity; long-term toxicity

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2023B1212070029）；广东省重大人才工程项目（2021TY060021）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

作者简介：吴少华，研究方向：药物毒理研究　　*通信作者：杨威，教授级高级工程师，博士生导师，研究方向：药物药理毒理研究，E-mail：yangwei0719@163.com

川芎为伞形科藁本属植物，药用成分来自其根茎，具有镇静止痛、疏通气血之功效。现代研究表明，川芎根茎中主要含生物碱、苯酞和酚酸类成分，临床被开发用于解热、镇静、镇痛以及改善心脑血管病症等[1-4]。从药用植物到中药饮片，一般需经历药材产地加工和饮片炮制2个环节，有学者针对川芎的药材加工和饮片炮制进行了一体化工艺研究，结果表明一体化工艺生产的川芎饮片（*Chuanxiong* decoction pieces，CXDP）稳定性较好，可确保质量和临床安全性，但有效性并没有得到较好的提升[5]。从根本上中药材的有效成分多被细胞壁包裹，打破细胞壁后，其有效成分才得以释放，破壁技术的应用使破壁饮片有效成分吸收利用率提高至传统饮片的3倍以上，大大节省了原药材，同时对保护濒危药材资源意义重大[6-8]。但研究提示，运用破壁技术是一把双刃剑，打破细胞壁后使药材内多种成分暴露水平增加，饮用后存在已知毒性效应增大且出现未知毒性的风险[9]。本研究通过对川芎破壁饮片（*Chuanxiong* broken-wall decoction pieces，CXBDP）进行急性毒性和长期毒性试验研究评价其非临床安全性，并与CXDP对比差异，为临床应用提供更多数据支持。

1 材料

1.1 药物与试剂

CXBDP（中山市中智药业集团有限公司提供，批号：2105010A）；CXDP（中山市中智药业集团有限公司提供，批号：20210501）；羧甲基纤维素钠（Sodium Carboxymethyl Cellulose，CMC-Na，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号：D2122122、G2115150）。

1.2 药物制备

药物的配制均在配制室内操作。（1）CXBDP混悬液：称取CXBDP，加入0.3%CMC-Na溶液搅拌均匀后转移至量筒中，加入溶媒0.3%CMC-Na溶液至一定体积，倒入破壁草本料理机搅拌至少1 min，配成所需浓度的混悬药液。（2）CXDP：称取CXDP至全自动煎药壶，加入纯水浸泡30 min，第1次武火煮沸，文火再煎煮30 min，过滤出第1次煎煮液；第2次在滤渣中加纯水，武火煮沸，文火再煎煮20 min，合并，配成所需浓度的CXDP药液。

1.3 药物分析情况

以阿魏酸为检测成分，0.02~0.252 g·mL^{-1}浓度范围内的CXBDP混悬液和0.036~0.504 g·mL^{-1}浓度范围内的CXDP溶液，室温条件下各时间点浓度测定值的*RSD*值均小于5%，保存8 h基本稳定。CXBDP混悬液和CXDP溶液配制系统合格。

1.4 实验动物

急性毒性试验选用SD大鼠，雌雄各半，5~6周龄，体质量180~220 g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（湘）2019-0004，质量合格证明号：NO.430727210102516477。

长期毒性试验选用SD大鼠，雌雄各半，5~6周龄，体质量180~220 g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（湘）2019-0004，质量合格证明号：NO.430727220100184868。

动物饲养于广东莱恩医药研究院SPF级动物房，动物自由摄食、饮水，动物房环境温度、日温差、湿度等均符合要求。本实验实施经广东莱恩医药研究院动物福利与伦理委员会（institutional animal care and use committee，IACUC）审核并批准。

1.5 仪器

XN-1000型全自动血液体液分析仪（希森美康医用电子有限公司）；7180型全自动生化分析仪（日本日立公司）；CS-1300全自动凝血分析仪［希森美康医用电子（上海）有限公司］；ASP300S全自动组织脱水机（德国LEICA公司）；HistoCore Arcadia H石蜡包埋机［徕卡显微系统（上海）有限公司］；HI1210摊片机（上海徕卡仪器有限公司）；HI1220烘片机（上海徕卡仪器有限公司）；ST5020多功能染色机（德国LEICA公司）；DM3000生物显微镜（德国LEICA公司）；DM3000（ebp100-04-L荧光）型生物显微镜（德国LEICA公司）。

1.6 统计学处理方法

采用GraphPadPrism 8.0软件对数据进行分析，实验数据均采用One-way Anova来评价整体性差异，方差齐性时，采用Least Significant Difference检验组间的差异，方差不齐时，采用Dunnett′s T3检验进行组间比较；$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 方法

2.1 单次给药实验

实验选取适应性观察合格的SD大鼠60只，按体质量和性别随机均衡分为阴性对照组、CXBDP组，CXDP组，20只/组，雌雄各半。试验采用最大给药量法，CXBDP组给药浓度为0.252 g·mL^{-1}（生粉药计），CXDP组的给药浓度为0.504 g·mL^{-1}；各组均以

20 mL·kg^{-1}灌胃给药；阴性对照组、CXBDP组为1 d给药2次，给药间隔时间≥5 h，CXDP组1 d内单次灌胃给药；CXBDP组和CXDP组的给药剂量均为10.08 g·kg^{-1}，按千克体质量折算相分别当于CXBDP临床用量（4 g·d^{-1}）的176.8倍以及CXDP临床用量（10 g·d^{-1}）的70.5倍。各组给药后连续观察4~6 h，以后每天观察1次，持续观察14 d，同时进行体质量、摄食量检查；第15天解剖动物，进行大体病理学检查。

2.2 重复给药实验

实验选取适应性观察合格的SD大鼠120只，按体质量和性别随机均衡分成6组，分别为阴性对照组、CXBDP 0.54、1.35、3.78 g·kg^{-1}（按千克体质量折算分别相当于CXBDP临床用量的9.5、23.7、66.3倍）及CXDP 0.54、3.78 g·kg^{-1}（按千克体质量折算分别相当于CXBDP临床用量的3.8、26.4倍）剂量组，30只/组，雌雄各半。各组均每天给药1次，连续给药28 d。试验期间，每天观察动物的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、粪便性状、死亡情况等，每周测定动物的体质量和摄食量。在给药结束和恢复期分别剖检20只、10只动物进行血液学、血液生化学、凝血指标、组织病理学等检查。

3 结果

3.1 急性毒性实验

（1）临床观察：阴性对照组、CXBDP组、CXDP组动物在观察期间均未见明显异常反应。（2）体质量、摄食量：与阴性对照组比较，CXBDP组、CXDP组动物体质量和摄食量未见明显差异。（3）病理学检查：试验期结束，大体解剖观察各组全部动物组织、器官均未发现异常或病变。

3.2 长期毒性实验

3.2.1 临床观察　各剂量组及阴性对照组的外观体征、行为活动、分泌物、对刺激的反应、呼吸、排泄物、中毒反应和死亡情况等均未见异常的改变。

3.2.2 体质量和摄食量　整个实验期内，各给药组与阴性对照组体质量增长与摄食量变化正常，未发现与药物相关异常变化。

3.2.3 血液学　CXDP低剂量组雌性动物NEUT值明显高于阴性对照组（$P<0.05$），该变化为个别动物的异常反应，与药物无明显相关性。其余各剂量组动物血液学指标均未发现与药物相关的明显异常变化。结果见表1。

3.2.4 血液生化学　与CXDP高剂量组比，CXBDP高剂量组雄性动物AST、ALT和ALP值均显著偏高（$P<0.05$），BUN和CREA值均显著偏低（$P<0.05$），但相应值的波动均在正常范围内。其余各剂量组动物血液生化学指标均未发现与药物相关的显著异常变化。结果见表2。

3.2.5 脏器质量和脏器系数　与阴性对照组比，CXBDP低、中、高剂量组雌性动物肝脏脏器质量和脏脑系数均显著增加（$P<0.05$），CXBDP中、高剂量组雌性动物肝脏脏体系数显著增加（$P<0.05$），CXBDP高剂量组雄性动物肝脏和肾脏的脏器质量、脏体系数和脏脑系数均显著增加（$P<0.05$）。与CXDP高剂量组比，CXBDP高剂量组雌性动物肝脏的脏器质量、脏体系数和脏脑系数均显著增加（$P<0.05$），雄性动物肝脏和肾脏的脏器质量、脏体系数

表1 CXBDP对SD大鼠血血液学的影响（$\bar{x}\pm s$）

性别	组别	n	RBC/×10^{12}·L^{-1}	HGB/g·L^{-1}	HCT/%	WBC/×10^{9}·L^{-1}	NEUT/×10^{9}·L^{-1}	LYMPH/×10^{9}·L^{-1}
雌性	阴性对照组	10	7.5±0.3	143.0±5.0	39.8±1.0	5.6±1.3	0.7±0.4	4.4±0.9
	CXDP低剂量组	10	7.5±0.5	142.0±8.0	39.4±2.0	5.3±2.2	1.5±1.3*	3.3±1.5
	CXDP高剂量组	10	7.5±0.4	144.0±3.0	39.9±0.9	4.8±2.1	0.7±0.3	3.7±1.9
	CXBDP低剂量组	10	7.4±0.3	142.0±5.0	39.6±1.2	5.8±1.8	0.8±0.3	4.5±1.5
	CXBDP中剂量组	10	7.5±0.3	144.0±8.0	40.0±1.8	5.1±1.2	0.7±0.3	3.9±0.9
	CXBDP高剂量组	10	7.6±0.4	145.0±6.0	40.7±1.7	4.4±0.9	0.7±0.3	3.1±0.8
雄性	阴性对照组	10	7.8±0.4	148.0±5.0	41.4±1.4	5.9±1.3	1.0±0.3	4.3±1.0
	CXDP低剂量组	10	7.7±0.3	147.0±5.0	41.2±1.6	5.5±1.0	0.7±0.2	4.1±0.8
	CXDP高剂量组	10	7.7±0.3	145.0±4.0	40.5±0.9	5.6±1.2	1.0±0.2	4.0±0.9
	CXBDP低剂量组	10	7.8±0.2	148.0±3.0	41.4±0.9	5.7±2.0	0.7±0.2	4.4±1.7
	CXBDP中剂量组	10	7.9±0.4	144.0±4.0	40.7±1.0	6.3±1.6	1.0±0.2	4.6±1.3
	CXBDP高剂量组	10	7.6±0.5	143.0±8.0	40.2±1.9	6.1±1.8	1.2±0.7	4.2±1.4

注：与阴性对照组比，*$P<0.05$。

表2　CXBDP对SD大鼠血液生化学的影响（$\bar{x}\pm s$）

性别	组别	n	AST/U·L^{-1}	ALT/U·L^{-1}	ALP/U·L^{-1}	BUN/mmol·L^{-1}	CREA/μmol·L^{-1}	TBIL/μmol·L^{-1}
雌性	阴性对照组	10	85.0±11.0	34.0±7.0	106.0±19.0	5.0±1.0	28.0±2.4	1.9±0.6
	CXDP低剂量组	10	94.0±13.0	35.0±8.0	98.0±21.0	5.4±1.9	31.5±6.5	1.8±0.7
	CXDP高剂量组	10	89.0±16.0	33.0±9.0	90.0±21.0	4.9±0.9	27.7±3.1	1.7±0.6
	CXBDP低剂量组	10	103.0±21.0	36.0±9.0	93.0±8.0	5.2±1.4	28.0±2.9	1.5±0.4
	CXBDP中剂量组	10	83.0±15.0	37.0±7.0	105.0±33.0	5.3±1.0	26.2±3.7	1.6±0.4
	CXBDP高剂量组	10	95.0±36.0	35.0±9.0	82.0±19.0	4.7±0.6	25.4±2.1	1.8±0.2
雄性	阴性对照组	10	90.0±14.0	37.0±7.0	177.0±24.0	4.7±0.6	23.0±1.5	1.8±0.5
	CXDP低剂量组	10	88.0±13.0	34.0±4.0	176.0±26.0	4.7±0.8	23.5±2.2	1.6±0.4
	CXDP高剂量组	10	86.0±12.0	33.0±3.0	179.0±28.0	4.9±0.6	24.1±1.6	1.7±0.4
	CXBDP低剂量组	10	118.0±48.0	37.0±12.0	153.0±22.0	4.8±0.4	22.0±1.6	1.5±0.3
	CXBDP中剂量组	10	114.0±32.0	38.0±8.0	159.0±43.0	4.6±0.8	23.0±1.9	1.7±0.8
	CXBDP高剂量组	10	121.0±40.0$^{\&}$	40.0±9.0$^{\&}$	145.0±31.0$^{\&}$	4.1±0.7$^{\&}$	21.4±2.6$^{\&}$	1.8±0.5

注：与CXDP高剂量组比，$^{\&}P<0.05$。

和脏脑系数均显著增加（$P<0.05$）。上述肝脏的变化均存在一定的剂量依赖性，不能排除药物的相关性，肾脏的变化在正常范围内，无明显的剂量依赖性，且肾功能指标未见异常，该变化无生物学意义。结果见表3。

3.2.6　组织病理学检查　给药末期，CXBDP高剂量组个别动物（3/20）肝脏轻微至轻度肝细胞肥大，停药4周后上述反应可恢复。阴性对照组、CXDP高剂量组、CXBDP高剂量组部分动物组织（心脏、肝脏、肾脏）病理切片见图1。

4　讨论

CXBDP为已上市的中药破壁饮片，临床多用于胸痹心痛，胸胁刺痛，跌扑肿痛，月经不调，经闭痛经，头痛，风湿痹痛等疾病，需长期用药。目前关于川芎的研究多集中在化学成分和药理作用两个方面，对川芎的毒性研究较少。有研究表明，一定剂量下的川芎具有生殖毒性的风险，主要表现在母体死亡率增加，胎鼠发育迟缓等[10,11]。为保证CXBDP用药安全，本研究依据《药物单次给药毒性研究技术指导原则》和《药物重复给药毒性研究技术指导原则》对CXBDP的急性毒性和长期毒性进行了评价[12,13]，阐明药物是否具有潜在的毒性作用以及了解其毒性特征，为CXBDP临床应用提供更多的安全性数据支持。

急性毒性试验结果显示，大鼠以最大给药量10.08 g·kg^{-1}经口服给予CXBDP和CXDP后，累积观察14 d，动物均未见相关毒性反应。长期给药毒性

表3　CXBDP对SD大鼠脏器质量、脏体系数和脏脑系数的影响（$\bar{x}\pm s$）

性别	组别	n	脏器质量/g		脏体系数/%		脏脑系数/%	
			肝脏	肾脏	肝脏	肾脏	肝脏	肾脏
雌性	阴性对照组	10	6.854±0.605	1.744±0.043	2.597±0.187	0.662±0.021	3.685±0.369	0.937±0.023
	CXDP低剂量组	10	7.097±0.675	1.692±0.057	2.648±0.202	0.632±0.023	3.799±0.380	0.906±0.035
	CXDP高剂量组	10	6.750±0.678	1.749±0.066	2.539±0.222	0.658±0.019	3.672±0.427	0.950±0.041
	CXBDP低剂量组	10	7.636±0.738*	1.769±0.069	2.805±0.234	0.650±0.025	4.211± 0.359$^{*\#}$	0.935±0.033
	CXBDP中剂量组	10	8.212± 0.778**	1.890±0.083	2.960±0.262**	0.681±0.024	4.388±0.415**	0.980±0.047
	CXBDP高剂量组	10	8.331 ±0.519$^{**\&\&}$	1.843±0.064	3.086±0.188$^{**\&\&}$	0.683±0.022	4.386±0.308$^{**\&\&}$	0.970±0.030
雄性	阴性对照组	10	10.215±0.787	2.686±0.120	2.626±0.161	0.691±0.025	5.075±0.0361	1.336±0.070
	CXDP低剂量组	10	10.443±0.669	2.752±0.157	2.600±0.086	0.685±0.030	5.225±0.321	1.378±0.086
	CXDP高剂量组	10	11.287±1.341	2.779±0.126	2.751±0.156	0.681±0.027	5.614±0.658	1.380±0.048
	CXBDP低剂量组	10	10.559±0.961	2.687±0.088	2.718±0.133	0.693±0.022	5.351±0.466	1.362±0.049
	CXBDP中剂量组	10	10.958±1.761	2.794±0.120	2.835±0.368	0.724±0.021	5.602±0.886	1.427±0.058
	CXBDP高剂量组	10	13.205 ±1.403$^{*\&}$	2.956±0.172$^{*\&}$	3.271±0.171$^{*\&}$	0.734±0.027$^{*\&}$	6.731±0.791$^{*\&}$	1.509±0.099$^{*\&}$

注：与阴性对照组比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与CXDP低剂量组比，$^{\#}P<0.05$；与CXDP高剂量组比，$^{\&}P<0.05$，$^{\&\&}P<0.01$。

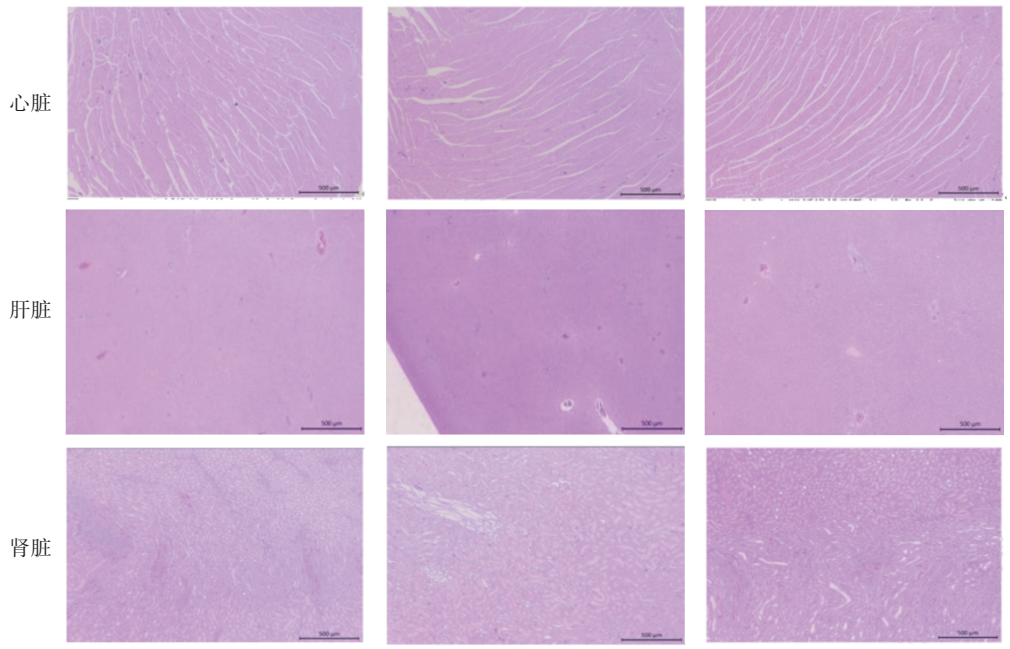


图1　阴性对照组、CXDP高剂量组和CXBDP高剂量组组织病理切片（HE straining，50×）

试验中，临床观察、体质量和摄食量结果均未发现有异常变化；血液学检测结果显示，CXDP低剂量组动物NEUT值明显高于阴性对照组，查看个体数据发现为个别动物的异常反应，与药物无明显相关性；血液生化检测结果显示，与CXDP高剂量组比，CXBDP高剂量组雄性动物AST、ALT和ALP值均显著升高，BUN和CREA值均显著偏低，但相应值的波动均在正常范围内。CXBDP低、中、高剂量组雌性动物肝脏脏器质量和脏脑系数均以及CXBDP中、高剂量组雌性动物肝脏脏体系数均显著高于阴性对照组，上述变化均存在一定的剂量依赖性；组织病理学检查结果表明，CXBDP高剂量组个别动物肝脏轻微至轻度肝细胞肥大，但同期血液生化相关指标未见异常变化，上述指标的变化在恢复期结束时消失，故推测肝脏的脏器质量、脏器系数和肝细胞肥大均为长期给予动物高黏稠药物导致机体产生的代偿性反应，无毒理学意义。非临床毒性试验证明了CXBDP的安全性，与中药川芎的临床安全用药分析结果基本一致[14]。

综上所述，CXBDP的最大耐受量（maximal tolerance dose，MTD）≥10.08 g·kg^{-1}（当于临床用量的176.8倍），未观察到临床不良反应的剂量水平（no observed adverse effect level，NOAEL）为3.78 g·kg^{-1}（当于临床用量的66.3倍）。与同等剂量的传统CXDP比，CXBDP对SD大鼠的安全性差异无统计学意义，为其临床上的应用提供参考依据。

参考文献

[1] 刘洁，冯梦晗，杨晓芹，等.川芎化学成分研究[J].中药材，2022，45(4)：848-852.
[2] 陆芸，肖朋，时小春.基于天然低共熔溶剂提取川芎有效成分和抗氧化活性的工艺优化研究[J].中国现代应用药学，2025，42(1)：62-71.
[3] 廉坤，叶嘉豪，李鑫，等.2010—2023年中药川芎的研究趋势与热点可视化分析[J].中国中药杂志，2023，48(17)：4789-4797.
[4] 刘现磊，李琨，孙文静，等.川芎化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J].中国新药杂志，2025，34(15)：1569-1576.
[5] 吴情梅，刘晓芬，连艳，等.川芎产地加工与饮片炮制一体化工艺研究[J].中草药，2019，50(16)：3808-3814.
[6] 李飞鹤，裴妙荣，苏静杰，等.中药破壁饮片与传统饮片对比研究[J].世界中医药，2021，16(8)：1210-1213.
[7] 周杰，杨忠奇，成金乐，等.中智中药破壁饮片约10000例安全性集中监测的临床研究[J].当代医学，2021，27(8)：28-31.
[8] 李蕊汐，王闯，刘燕，等.超微粉碎技术在中药制备领域的应用与研究进展[J].中国医药工业杂志，2024，55(2)：187-195+216.
[9] 雷夏凌，杨威，柳璐，等.中药破壁饮片非临床安全性评价的关注点[J].时珍国医国药，2020，31(11)：2724-2725.
[10] 苗晓玲，曹东，母昌敏，等.部分破血活血中药对妊娠早期小鼠流产及死胎的影响[J].云南中医中药杂志，2005，26(1)：31-32.
[11] Wang C C，Li L，Tang L Y，*et al*. Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice[J].Hum Reprod，2012，27(8)：2448-2456.
[12] 国家食品药品监督管理局.药物单次给药毒性研究技术指导原则[EB/OL].(2021-04-28).https://www.cde.org.cn/zdyz/index.
[13] 国家食品药品监督管理局.药物重复给药毒性研究技术指导原则[EB/OL].(2021-04-28).https://www.cde.org.cn/zdyz/index.
[14] 刘涛.中药川芎的鉴定及临床安全用药分析[J].中国医药指南，2020，18(27)：135-136.

（收稿日期：2025-09-30；在线出版日期：2026-03-18）