

生半夏汤与干姜人参半夏汤对小鼠一般毒性和胚胎发育的影响

岳苹, 张衍, 单进军, 谢彤, 王明明*, 徐建亚*

(南京中医药大学, 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 南京 210023)

[摘要] **目的:**探讨生半夏汤及张仲景《金匮要略》名方干姜人参半夏汤的一般毒性及胚胎毒性,探讨其作用机制。**方法:**采用一般急性毒性实验及流式细胞术,比较生半夏汤和干姜人参半夏汤在张仲景用量的 4 倍剂量下对未孕小鼠体重、脏器及 T 淋巴细胞亚群的影响;采用致畸敏感期生殖毒性实验比较两者对孕鼠妊娠及胚胎发育的影响。**结果:**以生半夏汤剂量($2.275 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)及干姜人参半夏汤剂量($5.688 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)对未孕小鼠及致畸敏感期孕鼠给药,未孕小鼠给药 14 d 后,两者在体重及主要脏器病理方面与正常组比较无明显毒性;致畸敏感期孕鼠给药 10 d 后,两者对母鼠心、肝、肾以及胎仔的各项指标亦无显著影响。但未孕小鼠短期重复灌胃 14 d 后,干姜人参半夏汤组小鼠较正常组小鼠外周血及脾脏 CD4^+ T 细胞明显降低, CD8^+ T 细胞明显升高($P < 0.05$)。**结论:**生半夏汤与干姜人参半夏汤本实验剂量下没有胚胎毒性,但仍可能有一定的免疫抑制作用,其原因与作用机制值得进一步研究。

[关键词] 半夏;干姜人参半夏汤;胚胎毒性;免疫抑制;T 淋巴细胞亚群

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0105-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190105

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1112.060.html>

[网络出版时间] 2016-08-04 11:12

Effects of Shengbanxia Decoction and Ganjiang Renshen Banxia Tang on General Toxicity and Embryonic Development of Mice

YUE Ping, ZHANG Kan, SHAN Jin-jun, XIE Tong, WANG Ming-ming*, XU Jian-ya*

(*Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

[Abstract] **Objective:** To investigate the general toxicity and embryotoxicity of Shengbanxia decoction (BXD) as well as Ganjiang Renshen Banxia Tang (GJRSBXT), a famous prescription from *Synopsis of Golden Chamber*, and explore their action mechanism. **Method:** General acute toxicity testing and flow cytometry were applied to compare the effects of BXD and GJRSBXT in 4 times of ZHANG Zhong-jing's dosage on body weight, viscera pathology and T lymphocyte subsets of unpregnant mice. Reproductive toxicity test in sensitive period of teratogenesis was applied to compare BXD and GJRSBXT on gestation and embryonic development in mice. **Result:** As compared with the normal group, there was no obvious toxicity on body weight and pathology of main organs in unpregnant mice after treatment with BXD ($2.275 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) or GJRSBXT ($5.688 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) for 14 days, there was no distinct toxicity on heart, liver and kidney of maternal mice and fetal indicators after the pregnant mice in

[收稿日期] 20160302(003)

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81303299)

[第一作者] 岳苹,在读硕士,从事中医儿科学胚胎保健研究,Tel:025-85811330,E-mail:pinnayue@163.com

[通讯作者] *徐建亚,硕士,副研究员,从事中药药理学及毒理学机制研究,Tel:025-85811330,E-mail:jianyaxu@126.com;

*王明明,博士,副主任医师,从事中医儿科保健学研究,Tel:025-85811330,E-mail:mingmingwang330@126.com

sensitive period of teratogenesis were treated with BXd or GJRSBXT for 10 days. However, GJRSBXT induced obvious decrease of CD4⁺ T cell and significant raise of CD8⁺ T cell lymphocyte proportion of blood and spleen in unpregnant mice after short-term repeated administration for 14 days ($P < 0.05$). **Conclusion:** All the above results suggest that BXd and GJRSBXT do not have embryotoxicity in the dosage of this experiment, but may be still accompanied by immunosuppression effect. The causes and mechanisms need further research for clarification.

[Key words] Pinelliae Rhizoma; Ganjiang Renshen Banxia Tang; embryotoxicity; immunosuppression; T lymphocyte subsets

半夏及其炮制品为治疗妊娠恶阻、降逆止呕的重要药物^[1-2]。医学界普遍认为半夏生用具有辛辣、麻舌等强烈刺激性而具有毒性^[3-4]；其姜、矾制品虽然毒性降低^[5-6]，但药效亦可能受到影响^[7]。汉代张仲景推崇半夏(生)降逆止呕的功效，在《伤寒论》、《金匱要略》中用半夏(生)的方剂有 43 方，并提出了治疗妊娠呕吐的经典名方干姜人参半夏丸，“干姜、人参各一两，半夏二两，上三味，末之，以生姜汁糊为丸，如梧桐子大，饮服十丸，日三服。”但鉴于半夏(生)的毒性，该方的应用受到限制，甚至忽视了中医药方剂配伍减毒理论。半夏毒性的研究很多^[8-9]，但涉及干姜人参半夏丸(汤)的毒性研究甚少^[9]。陈晨等^[10]研究干姜人参半夏汤对妊娠小鼠生殖毒性的影响，发现 7.3 g·kg⁻¹半夏对妊娠小鼠生殖功能及胎鼠生长发育无明显影响，21.8, 43.7 g·kg⁻¹半夏对胚胎发育有一定的致畸性。但笔者认为后两者剂量过高，给药后可能因影响小鼠进食而产生负面作用，且如此高剂量临床应用可能性较小。本研究基于张仲景原方剂量^[9,11]，设置生半夏汤剂量稍高于 2015 年版《中国药典》用量，为生药 2.275 g·kg⁻¹ (相当于临床每人每日用量为 15 g，即张仲景剂量的 4 倍)，对应的干姜人参半夏汤生药剂量为 5.688 g·kg⁻¹。在此基础上检测生半夏汤、干姜人参半夏汤对未孕小鼠的一般急性毒性作用和对孕鼠妊娠及胚胎发育的影响，为半夏生用的安全性提供依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 8~10 周龄 ICR 小鼠，雌性 30~35 g，雄性 35~45 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，合格证号 SCXK(京)2012-0001。

1.2 药物 半夏、干姜、人参购自安徽丰原铜陵中药饮片有限公司，批号分别为 140210, 140201, 140304，均由南京中医药大学药学院刘圣金副教授鉴定为半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* 的干燥块茎，干姜为姜科植物姜 *Zingiber officinale* 的干燥根茎，人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* 的

干燥根和根茎。新鲜生姜直接从市场购买。生半夏汤 [BXd, 半夏(生) 100 g] 及干姜人参半夏汤 [GJRSBXd, 干姜 50 g, 人参 50 g, 半夏(生) 100 g, 生姜 50 g] 制备: 取药材加 10 倍量水浸泡 30 min，于烧瓶中煎煮 30 min (沸腾时间)，纱布过滤后取滤液；第 1 次煎煮后的药渣加 8 倍量水煎煮 30 min 后过滤；合并 2 次滤液，静置冷却后抽滤，用旋转蒸发器浓缩成浸膏，含生药 1 g·mL⁻¹，冷藏备用。

1.3 试剂 红细胞裂解液(杭州联科生物技术有限公司，批号 4104733)；抗小鼠流式抗体 CD3-APC, CD4-FITC, CD8a-PE(美国 Miltenyi Biotec, 批号分别为 5140429354, 5140513499, 5140414376)。

1.4 仪器 DX45 型光学显微镜(日本 Olympus 公司)，Medimachine 型单细胞制备仪(美国 BD 公司)，FC500 型流式细胞仪(美国 Beckman 公司)。

2 方法

2.1 药物剂量选择依据 根据课题组前期实验，张仲景原方中生半夏用量为 3.75 g/日^[9]。结合临床应用规律，中药使用遵照经典方剂酌情加减，临床应用通常不超过安全剂量，本实验设置生半夏汤剂量稍高于 2015 年版《中国药典》用量，为生药 2.275 g·kg⁻¹ (相当于临床每人每日用量为 15 g，即仲景原方剂量的 4 倍)，对应的干姜人参半夏汤剂量为生药 5.688 g·kg⁻¹。该剂量接近并稍高于临床安全用药剂量，更具有参考价值。

2.2 一般毒性实验 8~10 周龄 ICR 小鼠随机分为正常组、生半夏汤(2.275 g·kg⁻¹)组、干姜人参半夏汤(5.688 g·kg⁻¹)组，每组 10 只。按照 0.2 mL 药液/10 g 体重，各组分别 ig 相应剂量的药物，正常组 ig 等体积去离子水。每日给药 1 次，连续给药 14 d，给药期间每隔 3 d 称 1 次体重。第 15 天处死小鼠，处死前 12 h 禁食不禁水。处死前先行眼眶静脉丛取血；解剖取脾脏，制成单细胞悬液；血浆和脾脏均用于流式检测 T 淋巴细胞亚群；取心脏、肝脏、肾脏、卵巢，以 4% 甲醛溶液固定，经脱水、透明、石蜡包埋、切片后用于组织病理检测。

2.3 致畸敏感期毒性实验 按照前期实验方法^[6]进行动物交配,确认交配的雌性 ICR 小鼠随机分成正常组,环磷酰胺组($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),生半夏汤组,干姜人参半夏汤组。除环磷酰胺组于妊娠第 10 天直接腹腔注射 1 次外,其余各组于妊娠 6~15 d 按 2.2 项 ig 相应药物。妊娠 18 d 处死母鼠,进行母体体重,孕期母体增重,子宫连胎仔重,着床数,活胎数,吸收胎数/率,晚死胎数/率,性别比,胎仔体重、身长及尾长,先天畸形率的检测^[6]。同时采集母鼠的心脏、肝脏、肾脏进行病理检测。

2.4 组织病理学检测 组织切片经苏木素伊红(HE)染色,由病理专业人员检查心脏、肝脏、肾脏实质细胞有无变性、坏死,间质有无充血、水肿、炎细胞浸润等炎症反应,有无纤维组织增生等。具体分值及评价方法根据各脏器病变由轻到重的程度,依次定量为轻微或极少量“0.5 分”,轻度或少量“1 分”,中度或较多“2 分”,重度或多量“3 分”,极重度或大量“4 分”,正常“0 分”,累加所有分数,并对其进行统计计算。

2.5 血浆处理及检测 按照红细胞裂解液说明书操作,取抗凝血浆 100 μL ,加入相应 CD3-APC, CD4-FITC, CD8a-PE 抗体($3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),避光孵育 30 min 后加红细胞裂解液 500 μL ,混匀后孵育 10 min;加磷酸盐缓冲液(PBS)500 μL 后孵育 10 min;离心去上清;加入 PBS 2 mL 漂洗后加 PBS 900 μL 重悬细胞,上流式细胞仪检测。

2.6 脾脏单细胞悬液的制备及检测 取 1/4 脾脏, PBS 漂洗,剪碎,加 PBS(含 0.5% BSA)1 mL,在单细胞制备仪中研磨 30 s,加 PBS 1 mL,研磨 30 s 后合并 2 次细胞悬液,400 目尼龙网过滤;取细胞悬液 100 μL 加入相应抗体,同 2.5 项,避光孵育 30 min;加 PBS 900 μL 混匀,上流式细胞仪检测。

2.7 T 淋巴细胞亚群检测 按照抗体说明书操作,血浆 100 μL 或细胞悬液(细胞密度 10^6 个/ μL)同时加入 3 种抗小鼠抗体, CD3-APC 1 μL , CD4-FITC 0.5 μL , CD8a-PE 1 μL ,设置空白组及单标记组;室温下避光孵育 30 min 后,加入 PBS 900 μL 混匀,采用流式细胞仪检测 CD4^+ , CD8^+ T 细胞亚群的变化,计算 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 。检测结果采用 CXP 软件进行分析。

2.8 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 统计软件。连续性计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐时采用 LSD 检验,方差不齐时采用 Kruskal-Willis 检验。胎仔吸收胎率、

晚死胎率、性别比及先天畸形率均采用 Kruskal-Willis H(K)秩和检验。其中胎仔体重、身长及尾长的统计检验采用嵌套设计方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

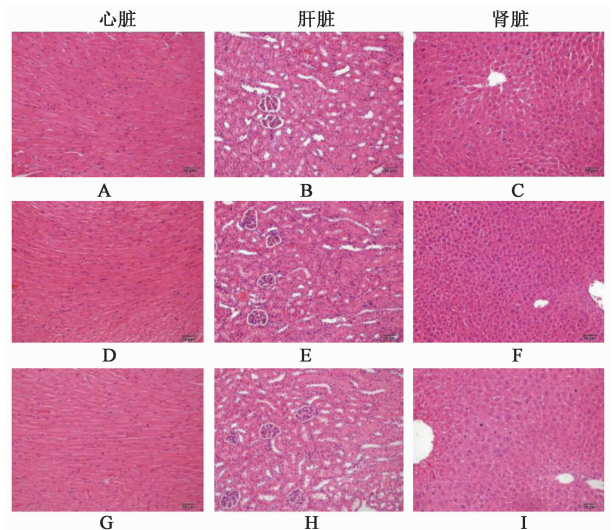
3.1 一般毒性实验

3.1.1 对小鼠体重的影响 生半夏汤($2.275 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)及干姜人参半夏汤($5.688 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)给药 7, 14 d 后,与正常组比较,生半夏汤组体重稍低,无统计学差异。见表 1。

表 1 生半夏汤及干姜人参半夏汤对小鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effects of BXd and GJRSBXT on body weight of mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	7 d	14 d
正常	-	27.8 ± 2.5	29.7 ± 2.7
生半夏汤	2.275	26.8 ± 1.8	28.5 ± 2.1
干姜人参半夏汤	5.688	27.3 ± 2.4	29.1 ± 2.5

3.1.2 对小鼠主要脏器组织形态学的影响 与正常组比较,生半夏汤或干姜人参半夏汤给药 14 d 对卵巢无明显影响;部分小鼠心肌细胞轻度或轻微空泡变性,少数心脏缘间质内可见轻度脂肪细胞浸润;少数肝细胞有轻微变性或极少量炎性细胞浸润;多数小鼠肾小管上皮细胞有不同程度的变性,病理评分无统计学差异。见图 1, 2。



A~C. 正常组;D~F. 生半夏汤组;G~I. 干姜人参半夏汤组
图 1 生半夏汤及干姜人参半夏汤给药 14 d 对小鼠心、肝、肾组织病理的影响(HE, $\times 200$)

Fig.1 Effects of BXd and GJRSBXT on heart, liver and renal pathology of mice after administration for 14 days(HE, $\times 200$)

3.1.3 对小鼠外周血及脾脏 T 淋巴细胞亚群的影

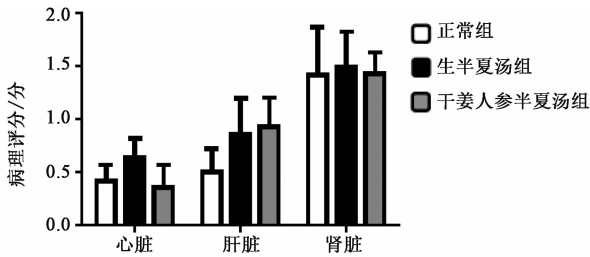
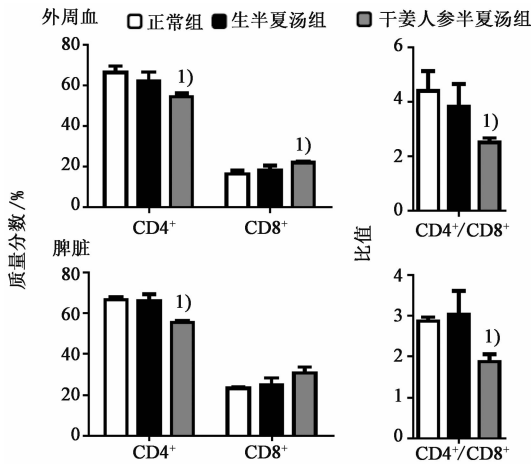


图 2 生半夏汤及干姜人参半夏汤给药 14 d 对小鼠心、肝、肾病理评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effects of BXd and GJRSBXT on heart, liver and renal pathologic grading of mice after administration for 14 days ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

响 干姜人参半夏汤给药 14 d 后,与正常组比较,小鼠外周血和脾脏中 $CD4^+$ T 淋巴细胞降低, $CD8^+$ T 淋巴细胞升高, $CD4^+/CD8^+$ 明显下降 ($P < 0.05$)。见图 3。



与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$

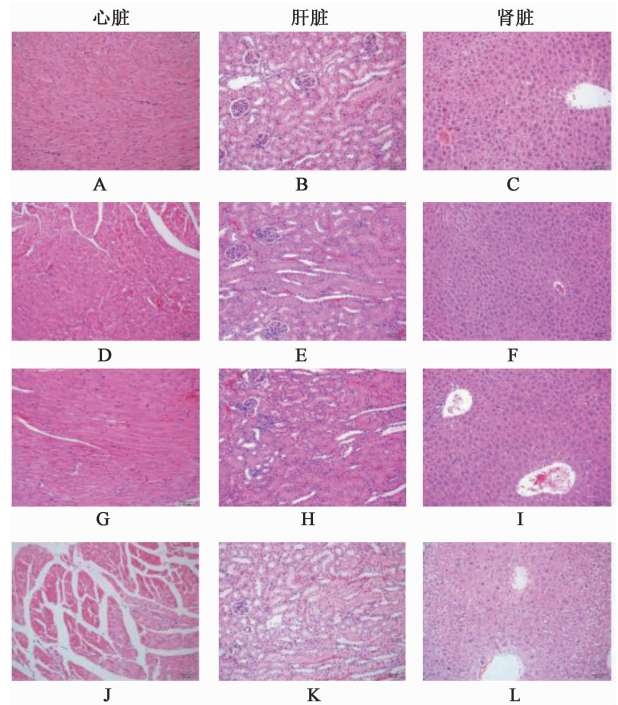
图 3 生半夏汤及干姜人参半夏汤给药 14 d 小鼠外周血及脾脏 T 淋巴细胞亚群的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Effects of BXd and GJRSBXT on T lymphocyte subsets in peripheral blood and spleen of mice after administration for 14 days ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.2 致畸敏感期毒性

3.2.1 对孕鼠主要脏器组织形态学的影响 与正常组比较,注射环磷酰胺后,母鼠心脏、肝脏、肾脏都产生显著的病理变化:心肌细胞产生空泡变性、脂肪细胞浸润;肝细胞内有脂滴空泡伴细胞水肿;肾小管上皮细胞水肿变性等;病理评分有显著统计学差异 ($P < 0.01$);生半夏汤及干姜人参半夏汤于妊娠给药后,母鼠心、肝、肾脏理评分与正常组无显著差异。见图 4,5。

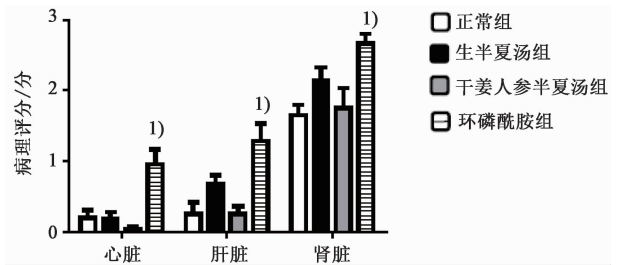
3.2.2 对孕鼠妊娠及胚胎发育的影响 与正常组比较,环磷酰胺腹腔给药后,在妊娠 18 d 母鼠体重、子宫连胎仔重,窝胎仔体重、身长、尾长方面明显降



A ~ C. 正常组; D ~ F. 生半夏汤组; G ~ I. 干姜人参半夏汤组; J ~ L. 环磷酰胺组

图 4 生半夏汤及干姜人参半夏汤给药 10 d 对母鼠心、肝、肾组织病理的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 4 Effects of BXd and GJRSBXT on heart, liver and renal pathology of pregnant mice after administration for 10 days (HE, $\times 200$)



与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$

图 5 生半夏汤及干姜人参半夏汤给药 10 d 对母鼠心、肝、肾病理评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 5 Effects of BXd and GJRSBXT on heart, liver and renal pathologic grading of pregnant mice after administration for 10 days ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

低;晚死胎率及先天畸形率升高 ($P < 0.05$)。与正常组比较,生半夏汤组妊娠 18 d 母鼠体重明显降低 ($P < 0.05$);孕期母鼠宫外增重、子宫连胎仔重及胎仔指标有降低趋势,但无统计学差异。干姜人参半夏汤组在各项指标上均与正常组无显著差异。见表 2。

4 讨论

中药的毒性是其使用条件下所含多种成分综合作用的结果,根据中医长期运用中药复方治病的实

表 2 生半夏配伍前后对小鼠妊娠及胚胎发育的影响

Table 2 Effects of raw pinellia on gestation and embryonic development

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	GD18 母体体重 ($\bar{x} \pm s$)/g	孕期母体增重 ($\bar{x} \pm s$)/g	子宫连胎仔重 ($\bar{x} \pm s$)/g	着床数 /个	活胎数 /个
正常	-	10	57.8 ± 2.3	6.3 ± 1.6	22.0 ± 2.3	135	135
环磷酰胺	0.01	12	53.8 ± 5.9 ²⁾	6.0 ± 2.2	17.5 ± 6.2 ²⁾	159	148
生半夏汤	2.275	13	53.9 ± 5.6 ²⁾	4.9 ± 2.8	19.9 ± 3.5	160	159
干姜人参半夏汤	5.688	12	58.9 ± 4.5	5.4 ± 1.7	22.6 ± 3.9	167	167

组别	吸收胎数 /n(%)	晚死胎数 /n(%)	性别比 (雌:雄)	胎仔体重 ($\bar{x} \pm s$)/g	胎仔身长 ($\bar{x} \pm s$)/mm	胎仔尾长 ($\bar{x} \pm s$)/mm	先天畸形率 ¹⁾ /%
正常	0(0)	0(0)	0.96:1	1.39 ± 0.06	24.07 ± 0.48	12.03 ± 0.40	0
环磷酰胺	2(1.3)	9(5.7) ²⁾	0.83:1	1.12 ± 0.21 ²⁾	21.69 ± 1.03 ²⁾	10.73 ± 1.33 ²⁾	16.7 ¹⁾
生半夏汤	0(0)	1(0.6)	1.01:1	1.32 ± 0.22	23.36 ± 1.62	11.55 ± 1.37	0
干姜人参半夏汤	0(0)	0(0)	1.03:1	1.34 ± 0.12	23.26 ± 1.13	11.86 ± 0.34	0

注: ¹⁾ 先天畸形率包括外观畸形、骨骼畸形、内脏畸形;与正常组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

际情况,在中药安全性评价方面,配伍后的中药复方毒性研究结果更具有临床参考价值^[12-13]。在传统的药物毒性研究中,动物实验模型常常以生存率、死亡率、病理组织结果等作为研究的检测重点。心脏推动血液流动,供应氧和各种营养物质,使细胞维持正常的代谢和功能;肝脏和肾脏是药物代谢和排泄的重要器官。将心脏、肝脏、肾脏作为靶器官进行毒性作用的观察是中药安全性评价过程中常用的研究手段。半夏作为治疗妊娠恶阻的常用配方药物,因其是否具有胚胎毒性目前尚无定论,故关于半夏的生殖及发育安全性评价具有更为重要的临床研究价值。

本研究结果发现小鼠(未孕)口服高剂量生半夏汤及干姜人参半夏汤 14 d 后,在体重及主要脏器病理方面与正常组比较无明显毒性。致畸敏感期给药 10 d 后,两者对母鼠心、肝、肾以及胎仔的各项指标亦无显著影响,虽然生半夏汤组母鼠妊娠 18 d 体重明显低于正常组,但孕期母体宫外增重及子宫连胎仔重仍在正常范围内。Zhang 等^[14]给 SD 大鼠口服生半夏粉混悬液(6 g·kg⁻¹·d⁻¹)14 d 后,表现出明显的心脏毒性,与本文结果不完全一致,原因之一,生半夏粉的毒性大,经煎煮后毒性大大降低;之二,大鼠给药量的临床等效剂量远大于本实验中小鼠的临床等效剂量。本研究发现干姜人参半夏汤(5.688 g·kg⁻¹)对孕鼠及胎仔均无明显的毒性,与陈晨等^[10]研究中干姜人参半夏汤(7.3 g·kg⁻¹)结果一致,提示半夏与干姜、人参配伍后,毒性明显降低。虽然其发现干姜人参半夏汤(21.8, 43.7 g·kg⁻¹)对胚胎发育有一定影响,但此剂量远高于临床等效剂量。

免疫毒性的研究也是药物安全性评价的重要方

面。半夏毒性效应可能与免疫相关^[4]。CD4⁺T 细胞亚群是调节机体免疫功能最重要的枢纽细胞,可产生多种细胞因子,传递抗原信息,其值降低会引起机体免疫功能低下;CD8⁺T 细胞亚群有免疫抑制和细胞毒作用,其值增高可导致免疫缺陷;CD4⁺/CD8⁺是反映 T 淋巴细胞活性的重要指标,是判断机体免疫功能紊乱的临床诊断敏感指标,其值降低提示机体处于“免疫抑制”状态^[15]。本实验中,未孕小鼠急性 ig 14 d 后,与正常组比较,干姜人参半夏汤组小鼠外周血及脾脏 T 淋巴细胞比例有显著改变,提示干姜人参半夏汤对成年小鼠免疫功能可能有一定的抑制作用。

综上所述,在仲景用量 4 倍范围内,生半夏汤和干姜人参半夏汤对小鼠没有明显的母体及胚胎毒性,但在小鼠免疫功能方面可能存在一定的副作用,其形成原因与作用机制有待进一步研究。此外,本实验只是检测了未孕小鼠短期重复给药后的 T 淋巴细胞比例,而在孕鼠孕早期、晚期及幼鼠中的情况如何,停药后是否能自然恢复等问题,值得继续研究。

[参考文献]

- [1] 谢辉辉,徐建亚,汪受传,等. TTLE BU 半夏及其炮制品在妊娠恶阻方中的应用分析[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(3):350-352.
- [2] Wu J, Cheng Z, He S, et al. Pinelliae rhizome, a toxic chinese herb, can significantly inhibit CYP3A activity in rats[J]. Molecules, 2015, 20(1):792-806.
- [3] Ji X, Huang B K, Wang G W, et al. The ethnobotanical, phytochemical and pharmacological profile of the genus Pinellia[J]. Fitoterapia, 2014, 93(4):1-17.
- [4] 赵腾斐,张倩,张雯,等. 半夏毒针晶的致炎效应与巨噬细胞的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38

- (7):1041-1045.
- [5] Yu H, Pan Y, Wu H, et al. The alum-processing mechanism attenuating toxicity of *Araceae pinellia* ternata and *Pinellia pedatisecta* [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38 (10):1810-1821.
- [6] 徐建亚, 谢辉辉, 单进军, 等. 生半夏姜制或煎煮对小鼠妊娠及胚胎发育的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(3):255-258.
- [7] 楼锦英. 中药临床妙用锦囊[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:222-223.
- [8] 陶文婷, 郁红礼, 吴皓, 等. 半夏醇制减毒新方法研究(I)—新方法 & 新工艺研究探讨[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6):790-795.
- [9] 张衍, 单进军, 徐建亚, 等. 半夏妊娠毒性研究进展及新思路[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3):938-941.
- [10] 陈晨, 刘宁, 蔡红琳, 等. 干姜人参半夏汤对妊娠小鼠生殖毒性影响的实验研究[J]. 中医学报, 2014, 29 (3):396-398.
- [11] 瓮恒, 陈亦工. 仲景方用药剂量的古今折算与临床应用[J]. 南京中医药大学学报: 社会科学版, 2014, 15 (3):161-164.
- [12] 王付, 程秀娟, 张大伟, 等. 甘遂半夏汤对正常大鼠心肾功能及形态学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8):155-159.
- [13] 王付, 程秀娟, 王帮民. 甘遂半夏汤对大鼠肝功能及形态学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 (8):160-164.
- [14] Zhang Z H, Zhao Y Y, Cheng X L, et al. General toxicity of *Pinellia ternata*(Thunb.) Berit. in rat: a metabonomic method for profiling of serum metabolic changes [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(1):303-310.
- [15] Chen D, Wang Y, Wang H, et al. CD8⁺ T activation attenuates CD4⁺ T proliferation through dendritic cells modification [J]. Cell Immunol, 2015, 296 (2):138-148.

[责任编辑 张丰丰]

欢迎订阅《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管, 中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月, 主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊; 并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊, 16 开本, 234 页, 标准刊号 ISSN1005-9903; CN11-3495/R。每期定价 35 元, 全年 840 元。国内外公开发行, 国内由北京市报刊发行局办理总发行, 邮发代号 2-417; 国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行, 代号 SM4655, 欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购, 地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 收件人: 《中国实验方剂学杂志》编辑部, 邮编 100700, Tel: (010)84076882, E-mail: syfjx_2010@188.com, 网址: www.syfjxzz.com。