

· 毒理 ·

雄黄肝脏毒性的病理形态学特征

高双荣¹, 梁爱华^{1*}, 戴宝强¹, 王丽芳¹, 李桂琴¹, 刘婷¹, 李春英¹, 曹春雨¹,
王海林¹, 易艳¹, 郝然¹, 赵雍¹, 回连强¹, 夏晶², 曹帅², 李丽敏², 季申²

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 上海市食品药品检验所, 上海 201203)

[摘要] **目的:** 研究反复灌胃给予雄黄后, 大鼠肝脏毒性的病理形态学特征, 为安全、有效地使用雄黄提供科学依据。**方法:** 随机将大鼠分为对照组和雄黄 0.01, 0.04, 0.17 g·kg⁻¹ 剂量组。各剂量组均每日灌胃给药 1 次, 对照组给予高纯水, 连续 3 个月。于给药后 1, 2, 3 个月和停药 1, 2 个月后, 测定血清生化指标, 并在光镜下观察肝组织病理形态学变化。**结果:** 连续灌服雄黄 ≥ 0.04 g·kg⁻¹ 3 个月后, ≥ 40% 的肝细胞轻度浊肿、变性, 炎细胞浸润, 10% ~ 20% 动物出现片状肝细胞浊肿、嗜酸性变及灶状坏死等病变。停药 1 个月后, 0.17 g·kg⁻¹ 剂量组有 50% 的肝细胞可见轻度浊肿, 间质少量炎症细胞浸润, 其余各组与对照组比较均无统计学差异。给药 2, 3 个月后, 试验各组的活化部分凝血酶时间 (APTT) 较对照组明显缩短。连续给药 3 个月及停药 1 个月后, 凝血酶原时间 (PT) 也明显缩短。各组动物的其余生化指标与对照组比较未见明显差异。**结论:** 大鼠连续灌服雄黄 ≥ 0.04 g·kg⁻¹ 3 个月后, 肝脏出现轻度的早期毒性病变; 停药后, 病变逐渐恢复至正常。

[关键词] 雄黄; 肝脏; 毒性; 病理

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0295-05

[doi] 10.11653/syfy2013170295

The Morphological Characteristics of Liver Toxicity by Realgar

GAO Shuang-rong¹, LIANG Ai-hua^{1*}, DAI Bao-qiang¹, WANG Li-fang¹, LI Gui-qin¹,
LIU Ting¹, LI Chun-ying¹, CAO Chun-yu¹, WANG Hai-lin¹, YI Yan¹, HAO Ran¹,
ZHAO Yong¹, HUI Lian-qiang¹, XIA Jing², CAO Shuai², LI Li-min², JI Shen²

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To study the morphological characteristics of liver toxicity induced by repeated intra-gastric administration of Realgar in rats to provide a scientific evidence for safe and effective application of Realgar. **Method:** The rats were randomly divided into four groups: control group and Realgar 0.01, 0.04, 0.17 g·kg⁻¹ groups. The rats were intra-gastrically treated with Realgar once a day for successively 90 days, while the control group was given ultra-filtrated water. Serum biochemistry indexes were measured, and pathological change of liver under microscope was observed at day 30, 60 and 90. **Result:** In more than 40% of the liver cells in rats mild cloudy swelling, degeneration and inflammatory cell infiltration could be observed. 10% to 20% of the animals appeared patchy hepatocyte swelling, eosinophilic degeneration, focal necrosis, etc. After repeated intra-gastric administration of Realgar, more than 0.04 g·kg⁻¹ successively 90 days. 50% of liver cells in 0.17 g·kg⁻¹ group showed mild cloudy swelling and mild inflammatory cell infiltration in interstitial at day 30

[收稿日期] 20130325(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81001692); 国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI55B02-03); 国家科技重大专项(2009ZX09301005); 中国中医科学院自主选题项目(ZZ03046)

[第一作者] 高双荣, 硕士, 助理研究员, 从事病理学工作, Tel: 010-84252805-2231, E-mail: rdou8@sohu.com

[通讯作者] * 梁爱华, 博士, 研究员, 从事药理学工作, Tel: 010-64288601, E-mail: liangaihua@sina.com

after drug withdrawal. The other groups had no statistical difference compared with the control group. 2 and 3 months after intra-gastric administration of Realgar, the APTT in the experimental groups was significantly shorter than the control group. Administration for 3 months and 1 month after withdrawal, the PT also significantly shorten. The biochemical indexes in each group had no significant difference compared with the control group. **Conclusion:** After repeated intra-gastric administration of Realgar more than $0.04 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ successively 90 days, the early and mild liver toxicity was observed, which can gradually returned to normal after Realgar withdrawal.

[**Key words**] Realgar; liver; toxicity; pathology

雄黄具有燥湿、祛风、杀虫、解毒等功效,是一味常用的矿物类中药^[1-3],其应用极其广泛,《中国药典》2010 年版(一部)收录的含雄黄的中成药有 31 种,约占药典成方总数的 3.15%^[4]。雄黄具有独特的疗效,由于雄黄属于含砷矿物药,使其具有一定的毒性^[5-6],近年来,对于雄黄的毒性研究,取得了一些进展,初步证明了长期应用雄黄,可引起机体多脏器的毒性^[7],如肝脏、肾脏、神经系统、皮肤、胎儿发育等损害,但研究雄黄肝脏蓄积性毒性的研究报道不多,对其毒性的病理形态学特征尚不甚了解。因此,本文通过对大鼠连续灌胃给予不同剂量雄黄 3 个月和停药 2 个月后,探讨长期服用雄黄后大鼠肝脏毒性的病理形态学特征,为临床安全、有效地使用雄黄提供科学依据。

1 材料

1.1 药材 雄黄产地是湖南石门雄黄矿业,购自上海华宇药业有限公司,批号 H2008081202。由上海封浜中药饮片厂炮制,以二硫化二砷计,为 93.2%;以砷计,为 65.3%,可溶性砷为 5.05%,含三价砷 2.26%、五价砷 0.06%。

1.2 动物 Wistar 大鼠,SPF 级,雌(♀)、雄(♂)各半,体重 150~170 g,由北京维通利华实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2006-2009。以标准颗粒饲料饲养,由北京市科奥协力饲料有限公司提供。

动物到达后,适应性饲养 3 d 后,给予受试物。动物饲养于不锈钢饲养笼,每笼 5 只大鼠。每天更换排泄物托盘一次,每周更换清洁和消毒的鼠笼一次。在试验期间,动物饲养于 SPF 动物房内,为全新风,温度 20~23 ℃,相对湿度 40%~60%,人工光照,12 h 明暗周期。

1.3 试剂 全自动生化分析仪试剂:质控血清 RANDOX(批号 552UN);总蛋白(TP,双缩脲法,批号 2009010589);白蛋白(ALB,BCG 法,批号 2010010458);天冬氨酸转氨酶(AST,IFCC 法,批号 2010010528);丙氨酸转氨酶(ALT,IFCC 法,批号 2010010871);碱性磷酸酶(ALP,速率法,批号

2010010346);r-氨基转移酶(r-GT,IFCC 法,批号 2010010322);总胆红素(TBIL,钒酸盐氧化法,批号 2010010183);肌酸磷酸激酶(CK,IFCC 法,批号 2010010135),以上试剂均由北京万泰德瑞诊断技术有限公司提供。凝血酶原时间(PT)测定试剂盒(中国上海太阳生物技术有限公司,批号 105137);活化部分凝血活酶时间(APTT)测定试剂盒(白陶土,凝固法,上海太阳生物技术有限公司,批号 111029)。

1.4 仪器 全自动组织脱水机(Shandon Excelsior ES,英国),石蜡包埋机(Shandon Histocentre 3,英国),轮转式切片机(Shandon Finesse 325,英国),全自动染色机(Shandon Varistain Gemini,英国),光学显微镜(Olympus BX51,日本),全自动生化分析仪(Sapphire 600,爱尔兰)。

2 方法

2.1 分组与给药 将大鼠随机分为 4 组,分别为对照组、雄黄低、中、高剂量组($0.01, 0.04, 0.17 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),其中雄黄的 3 个剂量分别相当于药典剂量高限($0.1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)的 1,4,17 倍(按照人与大鼠体表面积折算后相当于临床剂量的倍数)。每组雌、雄各 21 只。ig 给药,1 次/d,给药体积为 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续给药 3 个月,对照组灌胃给予同体积高纯水。

2.2 动物处理时间和样本收集 给药期及停药观察期,每日观察动物的一般状况、毛色、活动、步态、神态、粪便、尿液等;每周称体重 1 次,随体重的变化调整给药量,并测量饲料消耗量。于给药 1,2,3 个月和停药 1,2 个月后,每组取雌雄各 5 只大鼠,置于代谢笼中,收集 0~12 h,12~24 h 尿液、粪便,并于末次给药后,禁食 17~21 h,将大鼠麻醉后腹主动脉取血,处死动物后进行解剖,肉眼观察主要脏器及组织有无异常病变,摘取肝、肾、脑等主要组织,称重后置于 4% 甲醛溶液中固定。

2.3 生化测定 取血,分离血清,测定血液生化指标,包括:ALT,AST,ALP,r-GT,TBIL,ALB,TP,CK 等。另取 2 mL 血,用 3.8% 枸橼酸钠抗凝,离心后分离血浆,测定 PT,APTT。

2.4 组织形态学观察 肝脏组织固定后,经常规脱水、透明、浸蜡包埋,4 μm 切片后进行 HE 染色,光学显微镜下观察其病理形态学变化。参照文献^[8]对肝组织进行病理分级、积分:“-”肝脏未见明显病变,组织结构正常,记为 0 分;“+”肝小叶结构尚正常,可见混浊肿胀、嗜酸性变性或脂肪变性,散在点状坏死,记为 1 分;“++”肝小叶结构不清,可见明显的灶状坏死,伴有炎症细胞浸润,记为 2 分。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析,大鼠体重、摄食量、血清生化学指标采用单因素方差分析进行统计,肝脏病理学分级采用非参数秩和检验进行统计,以 $P < 0.05$ 为差异显著性检验标准。

表 1 雄黄 ig 给予 90 d 对雌性大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

给药时间/d	体重/g			
	正常对照组	雄黄 0.01 g·kg ⁻¹ 组	雄黄 0.04 g·kg ⁻¹ 组	雄黄 0.17 g·kg ⁻¹ 组
64	292.06 ± 16.97	294.36 ± 29.64	280.40 ± 12.71 ¹⁾	284.64 ± 12.40
71	297.37 ± 16.49	297.57 ± 26.82	281.45 ± 14.44 ¹⁾	286.16 ± 12.64 ¹⁾
78	301.66 ± 16.97	304.69 ± 32.08	286.96 ± 11.99 ¹⁾	298.81 ± 12.45
85	307.63 ± 17.86	304.59 ± 25.13	290.55 ± 18.49 ¹⁾	302.63 ± 10.65

注:与同期正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$ 。

3.3 肝脏生化指标 给药 1 个月时,雄黄低剂量组(♂)、高剂量组(♀)的 APTT 较对照组分别缩短 8.3%,12.30%;给药 2 个月后,雄黄低、中、高剂量组(♂)的 APTT 分别缩短了 34.15%,23.64%,34.61%;低剂量组(♀)的 APTT 缩短 18.35%;给药 3 个月,雄黄低、中、高剂量组(♂)动物的 APTT 分别缩短 49.23%,40.06%,22.73%;低、中剂量组(♀)动物的 APTT 分别缩短 19.76%,20.95%;与对照组比较均有显著性差异。停药 1 个月后,各剂量组的 APTT 与对照组比较无明显差异;停药 2 个月后,雄黄低剂量组的 APTT 时间仍短于对照组。见表 2。

给药 3 个月后,雄黄低、中、高剂量组(♂)PT 较对照组分别缩短了 9.45%,23.06%,34.98%,中、高剂量组(♀)PT 分别缩短 10.89%,10.28%,停药后 1 个月,低、中、高剂量组(♂)PT 分别缩短了 31.30%,36.99%,37.47%,中、高剂量组(♀)PT 分别缩短 35.08%,30.67%。停药后 2 个月,低剂量组雄、雌性动物的 PT 时间较对照组分别缩短 28.02%,16.82%,中、高剂量组动物的 PT 时间与对照组比较无明显差异。见表 2。

此外,雄黄给药期和停药期间,各剂量组的

3 结果

3.1 动物的一般状况 雄黄按照 0.17,0.04,0.01 g·kg⁻¹的剂量给大鼠灌胃期和停药期间,未见动物死亡,除给药 3 个月后,0.17 g·kg⁻¹组大鼠毛发略稀疏,无光泽外,其余动物的一般状况良好,皮毛光泽,一般活动和行为以及粪便、小便均未见异常,口、鼻、眼无异常分泌物,未见呼吸困难等异常改变,未见动物有恶心、呕吐等反应。

3.2 体重和进食量 雄黄给药 3 个月后,0.04 g·kg⁻¹组雌性大鼠和 0.17 g·kg⁻¹组雌性大鼠体重较对照组下降了 4.94%~5.51%,差异有统计学意义,其余动物在给药和停药期间,平均体重和饲料消耗量均与正常对照组无显著差异。见表 1。

ALT,AST,ALP,r-GT,TBIL,ALB,TP,G,A/G 值均分布在正常范围内,与对照组相比无明显差异。

3.4 病理形态学改变

3.4.1 肝脏损伤的主要病理表现 连续给药 3 个月后,雄黄对 Wistar 大鼠肝脏的毒性损伤,在病理形态学上主要表现为中央静脉周围的肝细胞浊肿、脂肪变性或嗜酸性变性,可见点状或灶状坏死,肝脏间质有少量炎症细胞浸润。

3.4.2 肝脏病理变化的剂量和时间关系 给大鼠每日灌服雄黄 0.01,0.04,0.17 g·kg⁻¹,连续 3 个月,低、中、高剂量组的雄黄累计摄入量分别为:900,3 600,15 300 mg·kg⁻¹。见表 3。

雄黄连续给药后,各组大鼠肝脏组织形态学变化:光镜下,正常组的肝小叶结构清晰完好(图 1),肝细胞未见明显变性、坏死,肝窦未见明显瘀血扩张。给药 1 个月,各剂量组的肝脏组织结构正常。给药 2 个月,0.04,0.17 g·kg⁻¹剂量组(累计雄黄摄入量分别为 2 400,10 200 mg·kg⁻¹)各有 10%,20%的肝细胞轻度浊肿、变性,散在点状坏死,伴间质小灶状炎症细胞浸润,与对照组比较无明显差异。给药 3 个月后,0.01,0.04,0.17 g·kg⁻¹剂量组(即累计雄黄摄入量分别是 900,3 600,15 300 mg·kg⁻¹)

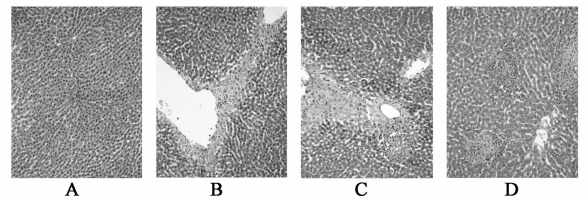
表 2 雄黄 ig 给药不同时间对大鼠 PT, APTT 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

给药时间 /月	组别	剂量 /g·kg ⁻¹	雄性大鼠		雌性大鼠	
			PT	APTT	PT	APTT
1	对照	-	12.20 ± 0.58	19.20 ± 1.31	13.16 ± 0.51	21.62 ± 2.04
	雄黄	0.01	12.58 ± 0.42	17.60 ± 1.36 ¹⁾	13.62 ± 0.30	21.64 ± 3.76
		0.04	12.68 ± 0.40	20.32 ± 1.58	13.48 ± 0.41	19.62 ± 2.29
		0.17	10.98 ± 4.15	18.26 ± 3.15	11.43 ± 4.75	18.96 ± 2.25 ¹⁾
2	对照	-	12.36 ± 0.38	26.06 ± 1.54	12.60 ± 0.60	19.18 ± 0.41
	雄黄	0.01	13.34 ± 0.39 ²⁾	17.16 ± 1.46 ³⁾	14.12 ± 0.37 ³⁾	15.66 ± 0.86 ³⁾
		0.04	13.14 ± 0.57 ¹⁾	19.90 ± 3.58 ²⁾	13.34 ± 0.18 ¹⁾	17.74 ± 1.71
		0.17	12.38 ± 0.50	17.04 ± 0.81 ³⁾	13.74 ± 0.38 ²⁾	18.14 ± 1.20
3	对照	-	17.78 ± 0.22	25.96 ± 3.04	13.04 ± 0.43	16.80 ± 0.74
	雄黄	0.01	16.10 ± 0.51 ³⁾	13.18 ± 2.23 ³⁾	12.66 ± 1.88	13.48 ± 2.22 ²⁾
		0.04	13.68 ± 2.23 ²⁾	15.56 ± 2.51 ³⁾	11.62 ± 0.59 ²⁾	13.28 ± 0.83 ³⁾
		0.17	11.56 ± 0.65 ³⁾	20.06 ± 1.73 ²⁾	11.70 ± 0.61 ²⁾	15.92 ± 3.32
停药 1	对照	-	14.57 ± 0.21	11.77 ± 0.70	12.03 ± 0.29	12.67 ± 1.64
	雄黄	0.01	10.01 ± 2.33 ¹⁾	12.87 ± 1.17	12.83 ± 0.23 ²⁾	11.97 ± 1.53
		0.04	9.18 ± 1.27 ³⁾	11.47 ± 1.19	7.81 ± 0.27 ³⁾	13.97 ± 1.31
		0.17	9.11 ± 0.55 ³⁾	13.27 ± 2.11	8.34 ± 1.87 ¹⁾	10.90 ± 0.78
停药 2	对照	-	13.17 ± 0.57	23.47 ± 0.58	14.03 ± 0.40	19.10 ± 0.66
	雄黄	0.01	10.01 ± 2.33 ¹⁾	12.87 ± 1.17 ³⁾	11.67 ± 0.35 ³⁾	17.07 ± 0.40 ²⁾
		0.04	11.75 ± 4.76	22.23 ± 1.74	13.37 ± 1.85	13.86 ± 9.17
		0.17	14.73 ± 1.04 ¹⁾	21.43 ± 1.52 ¹⁾	16.20 ± 0.17 ³⁾	20.43 ± 1.19

注:与同期对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ 。

表 3 雄黄 ig 大鼠剂量组给药不同时间后雄黄摄入总量

给药时间 /月	雄黄日摄入量 /mg·kg ⁻¹	雄黄累积摄入量 /mg·kg ⁻¹
1	10	300
	40	1 200
	170	5 100
2	10	600
	40	2 400
	170	10 200
3	10	900
	40	3 600
	170	15 300



A. 对照组; B. 雄黄 0.04 g·kg⁻¹ 组;
C, D. 雄黄 0.17 g·kg⁻¹ 组

图 1 雄黄 ig 给药 3 个月肝脏病理变化 (HE, ×200)

胞浸润,与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。停药 2 个月,高剂量组有 20% 的肝细胞轻度肿胀,间质有小灶状炎症细胞浸润,中、低剂量组未见明显病变。见图 1,表 4。

4 讨论

雄黄为含砷矿物药,其毒性大小主要取决于可溶性砷的含量^[9]。研究表明,长期服用雄黄可引起肝、肾、皮肤等器官系统的毒性^[10-11]。由于肝脏处于肠道与机体其他部位之间的战略重地,接受来肠道的血流,易“首过性”受到摄入物质的毒性损伤,对毒物损伤具有易感性。本研究通过给大鼠连续灌

各有 20%, 40%, 60% 的肝细胞轻度浊肿、变性炎症细胞浸润,其中 0.04, 0.17 g·kg⁻¹ 少数动物分别有 10% 和 20% 的肝脏出现片状肝细胞变性、嗜酸性变、脂肪变性、灶状坏死甚至桥接坏死等,较对照组有显著性差异 ($P < 0.05$)。停药 1 个月时,高剂量组可见 50% 的肝细胞轻度浊肿,间质有少量炎症细

表4 雄黄不同给药时间对大鼠肝脏毒性的影响

给药时间	n/只	0.01 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹				0.04 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹				0.17 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹			
		-	+	++	P	-	+	++	P	-	+	++	P
对照	10	10	0	0	-	10	0	0	-	10	0	0	-
1个月	10	10	0	0	>0.05	10	0	0	>0.05	10	0	0	>0.05
2个月	10	10	0	0	>0.05	9	1	0	>0.05	8	2	0	>0.05
3个月	10	8	2	0	>0.05	5	4	1	<0.05	2	6	2	<0.01
停药1个月	6	6	0	0	>0.05	5	1	0	>0.05	3	3	0	<0.05
停药2个月	6	6	0	0	>0.05	6	0	0	>0.05	5	1	0	>0.05

服不同剂量的雄黄(0.01,0.04,0.17 g·kg⁻¹·d⁻¹)3个月,以研究雄黄在肝组织中的蓄积性毒性及其病理形态学特征。

大鼠一般观察及体重测量结果显示,连续灌服雄黄3个月后,中、高剂量组雌性大鼠的体重下降,高剂量组大鼠毛发略稀疏,无光泽。PT,APTT检测结果显示,雄黄给药2,3个月,3个剂量组的APTT时间较对照组均明显缩短,给药3个月及停药1个月后,实验各组的PT均明显缩短,且缩短的百分率随着时间的延长和剂量的增加而逐渐增大,具有一定的量效关系。停药后,PT恢复较缓慢。

肝脏组织形态学检测结果显示,雄黄对Wistar大鼠肝脏造成的毒性损伤主要表现为中央静脉周围的肝细胞浊肿、脂肪变性或嗜酸性变性,可见点状或灶状坏死,间质有少量炎性细胞浸润。其造成大鼠肝脏毒性存在一定的剂量和时间关系,在大鼠连续灌服雄黄≤0.17 g·kg⁻¹1个月,肝脏未见明显毒性;连续给药2个月时,在≤0.04 g·kg⁻¹情况下,肝脏未造成明显的毒性损伤;在加大剂量为0.17 g·kg⁻¹情况下,可加重肝脏负荷,造成轻度肝损伤;连续给药3个月后,在≥0.04 g·kg⁻¹时,部分动物的肝细胞可见轻度浊肿、变性和炎症细胞浸润等病变,较对照组有显著性差异。停药1个月后,除高剂量组的部分肝细胞可见轻度浊肿,间质有少量炎症细胞浸润外,其余各组与对照组比较均无统计学差异。大鼠肝脏毒性随给药剂量的加大和给药时间的延长而逐渐增大,具有明显的量-时-效关系。此外,雄黄给药期和停药期间,各剂量组的ALT,AST,ALP等血清生化指标未见明显变化,说明雄黄的肝脏毒性较轻,处于生化等指标改变前的早期阶段。

以上研究表明,雄黄0.01,0.04,0.17 g·kg⁻¹·d⁻¹给大鼠连续服用1个月是相对安全的。低剂量服用超过2个月后,就可能对大鼠的凝血系统造成影响,使血液处于高凝状态,肝脏组织学无明显改变。中剂量服用2个月,可使APTT缩短;服用3个月后,PT时间也缩短,并引起肝组织形态学改变,雌

性大鼠还可引起体重减轻。高剂量服用2个月后,除可能影响大鼠的凝血功能外,还可引起肝脏的形态学改变;服用3个月后,不但会使大鼠的PT和APTT时间缩短、毛发稀疏、无光泽、体重下降,而且还造成肝脏病理形态学的改变。

[参考文献]

- [1] 董菊,吴娟,王明艳,等. 雄黄及其复方的毒理学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2011,25(6):601.
- [2] 顾晶晶,黄珍祯,谷颖敏,等. 雄黄可溶性砷和价态砷与小鼠急性毒性关系的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):230.
- [3] 黄义娜,王盛民,詹源文,等. 雄黄超高压射流粉表征及抑菌效果[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(20):21.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:401.
- [5] 高双荣,梁爱华,易艳,等. 雄黄中砷的不同形态及其毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):243.
- [6] 梁爱华,李春英,王金华,等. 雄黄的毒性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(14):1889.
- [7] 李春英,梁爱华,王金华,等. 雄黄砷的蓄积性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(14):1895.
- [8] 何桂霞,李玲,肖锦仁,等. 藤茶总黄酮对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 湖南中医学院学报,2004,24(4):7.
- [9] Zhang Q L, Wu Q, Xie Y Y, et al. Tissue distribution of arsenic of liushen pills and realgar[J]. Yao Xue Xue Bao,2011,46(6):701.
- [10] Hernández A, Sampayo-Reyes A, Marcos R. Identification of differentially expressed genes in the livers of chronically i-As-treated hamsters[J]. Mutat Res, 2011,713(1/2):48.
- [11] Li G, Lee L S, Li M, et al. Molecular changes during arsenic-induced cell transformation[J]. J Cell Physiol, 2011,226(12):3225.

[责任编辑 聂淑琴]