

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.04

# 兽用中药的风险评估研究

顾进华,张秀英,龚旭昊,王学伟,刘自扬

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2022-04-07 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0018-07 [中图分类号] S851.66

**[摘要]** 从中药的毒性与药性入手,分析兽医常用中药的毒性与耐药性风险,阐释药食同源品种的安全性;分析中药提取物及其制剂的毒性,以及单体提取物(化合物)的耐药性风险隐患,提出避免中药提取物安全风险的基本思路:适度提取、合理配伍。

**[关键词]** 兽用中药;毒性;耐药性;风险评估

## Study on Risk Assessment of Chinese Veterinary Medicine

GU Jin-hua, ZHANG Xiu-ying, GONG Xu-hao, WANG Xue-wei, LIU Zi-yang

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

**Abstract:** Starting from the toxicity and drug properties of Chinese medicine, this paper analyzes the toxicity and drug resistance risk of Chinese veterinary medicine, and explains the safety of homologous varieties of medicine and food. Analyze the toxicity of Chinese medicine extracts and preparations, as well as the potential risk of drug resistance of monomer extracts (compounds), put forward the basic idea to avoid the safety risk of traditional Chinese medicine extract: appropriate extraction and reasonable compatibility.

**Key words:** Chinese veterinary medicine; toxicity; drug resistance; risk assessment

兽药是防控动物疫病的重要农业投入品,事关养殖安全和人民群众舌尖上的安全。促生长类药物饲料添加剂,除中药类以外,在我国已停止生产和应用。为了避免片面宣传药物的“绿色”、“无残留”,有效发挥中药在绿色养殖中的积极作用,深入研究、客观评价兽用中药的毒性和耐药性安全风险显得尤其重要。

### 1 中药的毒性与药性

中药的毒性含义较广,既包括药物的偏性,又

包括毒副作用。“是药三分毒”,中药毒性的本意是指药物的偏性,利用药物的偏性纠正和影响动物机体的阴阳平衡,其本质是药性。西汉以前是以“毒药”作为一切药物的总称。故《周礼·天官冢宰》有“医师掌医之政令,聚毒药以供医事”的说法;明代张景岳《类经》云:“药以治病,因毒为能,所谓毒者,因气味之偏也。……大凡可辟邪安正者,均可称为毒药,故曰毒药攻邪也。”这里所指的毒药,即是泛指一切药物,毒性就是药性。

**基金项目:** 中国兽医药品监察所“兽药行业公益性项目(GY202107)”兽药质量控制及风险评价技术研究与应用

**作者简介:** 顾进华,研究员,从事兽药质量管理与研究。E-mail: gujinhua@sohu.com

东汉时代,《神农本草经》、《黄帝内经》已把毒性看作是药物毒副作用大小的标志。《神农本草经》谓“药有酸咸甘苦辛五味,又有寒热温凉四气及有毒无毒”<sup>[1]</sup>。《神农本草经》把可以攻病愈疾的药物称为有毒,可以久服补虚的药物称为无毒,以药物毒性的大小、有毒无毒将药物分为上、中、下三品,并提出了使用毒药治病的方法:“若有毒药以疗病,先起如黍粟,病去即止……”。在《黄帝内经》的七编大论中,亦有大毒、常毒、小毒等论述。如“五常政大论”云:“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八,无毒治病,十去其九”。后世本草书籍在其药物性味下标明“有毒”、“大毒”、“小毒”等记载,有的是指其毒副作用的大小。现行版《中国兽药典》在凡例中明确指出,所收载药材“性味归经”项下的“有毒”、“大毒”、“小毒”的表述,系沿用了历代本草的记载,作为临床用药的警示性参考。

有关中药应用于动物的毒性作用,神农本草经曾有狼毒可以杀飞鸟走兽的记载;魏晋名医别录谓钩吻可以杀鸟兽,特生誉石及誉石两种矿物对家畜有毒;梁陶宏景说羊吃羊踯躅的叶便踯躅而死,鸡吃马陆便醉闷至死。李时珍认为蓖麻子、番木鳖、薄荷等对家畜有毒;蓖麻“或言捣膏以筋点于鹅马六畜舌根下,即不能食,或点肛内,即下血死,其毒可知矣”;“犬食番木鳖则死”;“世传薄荷醉猫”。李时珍还说马陆能毒鸡犬,说砒石能杀人及禽兽<sup>[2]</sup>。

一般来说,现代药物毒性的含义也有两方面,一是指中毒剂量与治疗剂量比较接近,或某些治疗量已达到中毒剂量的范围,因此治疗用药时安全系数小;一是指毒性对机体组织器官损害剧烈,可产生严重或不可逆的后果。认识药物的毒性可了解药物作用的峻缓,可有效地防止药物中毒,并按照中医学理论,通过炮制、制剂等手段,严格控制配伍、疗程,最大限度避免毒副作用和不良反应。

## 2 兽医常用中药的毒性研究

中药毒性是中药药性理论的核心之一,掌握药物毒性强弱对于确保临床安全用药具有重要意义。

在应用时要恰当选择药物并确定剂量,防止过量和蓄积中毒;严格毒药的炮制工艺,以降低毒性,并注意配伍禁忌。

### 2.1 毒性药材

2.1.1 兽医常用的毒性药材 兽医常用的“有大毒”的药材有:川乌、马钱子、天仙子、巴豆、巴豆霜、红粉、草乌、钩吻、斑蝥等;另有“有毒”药材 30 余种,如山豆根、甘遂、仙茅、白附子、洋金花、狼毒、商陆、蟾酥等;有“小毒”药材 20 余种,如川楝子、凤仙透骨草、水蛭、红大戟、苦杏仁、草乌叶、绵马贯众、榜嘎、辣蓼等。见表 1。

表 1 兽医常用药材毒性记载<sup>[3]</sup>

Tab 1 Toxicity records of materials of Chinese veterinary medicine<sup>[3]</sup>

兽用药材	毒性记载
川乌、马钱子、天仙子、巴豆、巴豆霜、红粉、草乌、钩吻、斑蝥	有大毒
了哥王、土荆皮、大风子、山豆根、千金子、制川乌、天南星、木鳖子、甘遂、仙茅、白附子、白果、白矾砂、半夏、朱砂、全蝎、芫花、苍耳子、附子、苦楝皮、金钱白花蛇、京大戟、制草乌、牵牛子、轻粉、香加皮、胆矾、洋金花、狼毒、常山、商陆、硫磺、雄黄、蜈蚣、罂粟壳、藜芦、蟾酥	有毒
土鳖虫、川楝子、小叶莲、凤仙透骨草、水蛭、艾叶、北豆根、红大戟、两面针、吴茱萸、苦木、苦杏仁、草乌叶、南鹤虱、鸦胆子、重楼、急性子、蛇床子、猪牙皂、绵马贯众、蒺藜、榜嘎、辣蓼、鹤虱	有小毒

2.1.2 不同动物的中药毒性有差异 中药的品种、质量,以及中药的炮制、配伍、药证对应、剂量、疗程等因素是中药毒性产生的外因,动物机体的体质因素是中药毒性产生的内因,外因通过内因发挥作用<sup>[4]</sup>。中药除对动物和人的毒性存在一定差异外,对不同种属动物来说毒性也是不同的,如巴豆又称“肥鼠子”;钩吻对牛、羊、猪毒性较小,但对马、禽类有大毒;酞剂、含乙醇的流浸膏剂适用于畜禽动物,但用于犬、猫极易出现呕吐等中毒反应。

2.1.3 现代临床研究的启示 现代临床上,出现了大量中药中毒报告,仅单味药引起中毒就达上百种之多,其中植物药九十多种,动物药及矿物药各

十多种。中药产生毒性的主要原因是用量过大或时间过长,文献记载为小毒、微毒,甚至无毒的中药,使用不当同样也会产生中毒。以马兜铃酸引发的肾毒性为例,马兜铃酸天然存在于马兜铃、关木通等马兜铃科植物中,相关中药主要用于治疗风湿、痛风等多种病症,并广泛地应用在减肥和减轻经期症状上。长期服用含有马兜铃酸的中药或中成药,即使停药,在数年后仍可导致慢性肾功能不全甚至肾衰竭,肾盂、输尿管、膀胱移行细胞癌的发生率明显增加。2003年,WHO国际癌症研究中心将马兜铃酸列为“一类致癌物”。我国医药领域已禁用含马兜铃酸较高的关木通、广防己、青木香等药材。兽医临床虽未禁用相关药材,但也要严格掌握用药的适应症及剂量与疗程,慎用含马兜铃酸的药材。

## 2.2 避免毒性风险的措施

### 2.2.1 炮制去毒

在长期实践基础上,中药形成了系统的炮制规范。通过水制、火制、水火共制或加辅料炮制,能够有效减轻或消除药物毒性作用。乌头含有剧毒的乌头碱,遇水或加热容易水解成毒性较小的乌头原碱,而疗效与乌头碱相似;斑蝥所含斑蝥素高温时易升华,采用炒制法可减轻对皮肤粘膜的刺激作用;马钱子所含土的宁通过炒制受热分解,含量下降,从而降低毒性;巴豆去油制霜,可降低毒性,缓和泻下作用。炮制对于保证中药质量和安全、提高疗效,具有不可忽视的重要作用。

### 2.2.2 避免配伍禁忌

“相须、相使、相畏、相恶、相杀、相反”是中医临床总结的中药配伍经验,其中的“相反”是需要避免的易产生或增强毒性或副作用的配伍禁忌,主要体现在“十八反”:甘草反甘遂、京大戟、海藻、芫花;乌头反贝母、瓜蒌、半夏、白蔹、白芨;藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、苦参、细辛、芍药。此外还有影响药性的“十九畏”配伍禁忌:硫黄畏朴硝,水银畏砒霜,狼毒畏密陀僧,巴豆畏牵牛,丁香畏郁金,川乌、草乌畏犀角,牙硝畏三棱,官桂畏石脂,人参畏五灵脂。虽然历代本草医籍中记载的十八反中药数量有所不同,也有医案或研究证实了个别反药/畏药配伍的合理性,但十八反十九畏

仍然是中药配伍避免相畏相杀的基本遵循,可以有效地避免中药配伍的毒性风险。

### 2.2.3 辨证论治,掌握剂量

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,也是防止临床中药毒副反应的重要措施,有些药物虽有大毒,但辨证准确,亦可发挥其疗效。如马钱子治疗风湿痹症,土鳖虫破血逐瘀等均是如此。若随意滥用药物,也会对动物造成意想不到的伤害。西方有句古老的格言“only the dose makes a poison(只有剂量才会产生毒药)”,如果剂量太大,大多数有效药物都是有毒的。为确保安全,要科学掌握用药剂量,有毒中药一般应从小剂量开始,逐渐增加至较大剂量;如果要长时间使用某一药物,必须持续密切关注,以防蓄积中毒。

## 3 药食同源品种的安全性

药食同源物质或品种在我国发展历史悠久,据考证,其理论最早出现于《黄帝内经》,后世本草又对其进行不同程度的完善,至唐代出现我国现存最早的食疗专著——《食疗本草》。从古至今,药食同源品种不仅应用于人类疾病治疗与保健,在动物疾病及养殖方面亦有广泛应用。

据《周礼·天官》记载,医分疾(普通病)医、疡(外科)医、食医(食疗)和兽医。治兽疡,则采用“灌而副之,以发其恶,然后药之,养之,食之”。能“据病之所宜,以五谷养之”,即能依病之所需,配合食疗法<sup>[5]</sup>。

唐代《食疗本草》对“多汁饲料”育肥优越性已有充分认识,如冬瓜,“取瓜一颗,和桐叶与猪食之,一冬天不要与诸食物,自然不饥,长三、四倍也”。

明朝李时珍《本草纲目》不但收录大量的兽医用药,还对家畜家禽的生态和生理,以及繁殖都有系统的描述,对羊麻、芫蔚、谷精草、钩吻、牛蒡藤、苜蓿、苋、橡实、木天蓼、原蚕沙、蜉蝣、马陆、仙茅等家畜家禽饲料也有明确的记载。

我国农业农村部目前规定了117种天然植物可以直接作为饲料原料使用,且包括经过水提或醇提的粗提物<sup>[6-8]</sup>,大部分为药食同源(或称药饲同源)品种,安全性风险低,替抗前景广阔<sup>[9]</sup>,可以大

力推广应用。

此类品种需要注意防范外源性污染物的风险,或称有害残留物,即农药残留、重金属及有害元素、生物毒素等<sup>[10]</sup>。世界卫生组织(WHO)及多个国家相关组织已明确规定此类污染物的最大残留限量标准(MRLs)<sup>[11]</sup>。《中国兽药典》(2020年版,二部)也明确了中药中典型外源性有害污染物的检测方法,最大残留限量值以及初步风险评估方法等。

#### 4 兽用中药提取物应用风险评估

随着中药产业化发展,中药提取物的应用越来越普遍。通过水煎法、水醇法、醇水法或其他提取分离纯化方法得到的各类中药提取物,体现出不同的药性和毒性。

与剂量大容易产生毒性类似,植物提取的活性成分纯度与毒性存在一定的相关性。如金鸡纳树皮临床安全性较好,金鸡纳树皮制得的金鸡纳霜活性成分含量提高,在部分对奎宁敏感的患者身上会出现轻度副反应,提取为单体奎宁时,如过量使用则会产生剧毒<sup>[12]</sup>。

4.1 毒性风险分析 近年来,兽用中药提取物的研究得到快速发展,农业农村部批准的中药提取物及其制剂,表现出良好的临床安全性。有关品种见表2。

表2 2011-2021年新批准兽用中药提取物及其制剂

Tab 2 Extracts and preparations of Chinese veterinary medicine(2011 to 2021)

品种名称	类别	批准时间
博落回提取物	二类	2011年6月
博落回散	二类	2011年6月
人参茎叶总皂苷颗粒	三类	2017年5月
香菇多糖	二类	2017年8月
香菇多糖粉	二类	2017年8月
茯苓多糖散	三类	2018年12月
女贞子提取物散	三类	2019年6月
博普总碱	二类	2019年9月
博普总碱散	二类	2019年9月
益母草提取物散	三类	2021年4月
白头翁皂苷提取物	二类	2021年11月
白头翁皂苷提取物注射液	二类	2021年11月

以下例举博落回提取物、香菇多糖、博普总碱、白头翁皂苷提取物等及其制剂。

4.1.1 博落回提取物及制剂 博落回提取物来源于罂粟科植物博落回 *Macleaya cordata* (Willd) R. Br.。含血根碱( $C_{20}H_{14}NO_4$ )和白屈菜红碱( $C_{21}H_{18}NO_4$ )总量不少于60.0%,其中血根碱不少于40.0%。

博落回散由博落回提取物加工制成的散剂,含血根碱和白屈菜红碱总量不少于2.25%,其中血根碱不少于1.5%。博落回散具有抗菌消炎,开胃,促生长功能;用于促进猪鸡生长。博落回散允许长期添加使用,采用混饲给药,每1kg饲料中,猪用20~50mg,仔鸡用30~50mg,成年鸡用20~30mg,安全性良好。

4.1.2 博普总碱及制剂 博普总碱(*Macleaya Cordata Total Protopine Alkaloids*)来源于罂粟科植物博落回 *Macleaya cordata* (Willd) R. Br.的果实。博普总碱含原阿片碱和别隐品碱的总量不少于50.0%,其中原阿片碱不少于35.0%。

博普总碱散由博普总碱与淀粉配制而成,含原阿片碱( $C_{20}H_{19}NO_5$ )和别隐品碱( $C_{21}H_{23}NO_5$ )的总量不少于1.5%,其中原阿片碱不少于1.0%。具有抗炎功能,用于治疗鸡大肠杆菌病引起的腹泻。博普总碱散采用混饲给药,每1kg饲料,鸡0.4g,连用7d。

有研究表明,博落回总碱的 $LD_{50}$ 为1657mg/kg,其95%可信区间为1171.13~2344.99mg/kg。博落回总碱按毒性分级标准属于大毒性<sup>[13]</sup>。

中药资源与中兽药创新团队研究认为,博落回散和博普总碱散中4种主要生物碱及其2种主要代谢物(二氢血根碱、二氢白屈菜红碱)具有良好的生物学活性和低毒性,代谢速度快,残留量低且消除较快等特点。但以上生物碱在动物体内的吸收过程较复杂,组织分布和排泄情况有待更系统的研究<sup>[14]</sup>。

4.1.3 香菇多糖及制剂 香菇多糖(*Lentinan*)来源于侧耳科真菌香菇 *Lentinula edode* (s Berk.) pegler的干燥子实体,香菇多糖含量以无水葡萄糖计,不

少于 58%。

香菇多糖粉由香菇多糖与甘露醇制成,含 2.5% 香菇多糖。香菇多糖粉具有扶正补虚功能;用于提高鸡对新城疫疫苗的免疫应答。香菇多糖粉采用饮水给药,混饮,每 1L 水中,鸡用 0.5 g,连用 3 日,安全性有保障。

4.1.4 益母草提取物制剂 益母草提取物散由益母草提取制备而成,含盐酸水苏碱( $C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl$ )不少于 1.5%。具有活血化瘀功能;用于蛋鸡产蛋后期的产蛋率下降。益母草提取物散采用混饲给药,每 1 Kg 饲料,蛋鸡用 0.5 g,产蛋后期连续添加使用,安全性高。

4.1.5 白头翁皂苷提取物及制剂 白头翁皂苷提取物来源于毛茛科植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel 的干燥根。含白头翁皂苷  $B_4$  ( $C_{59}H_{96}O_{26}$ ) 60.0% ~ 70.0%。

白头翁皂苷注射液含白头翁皂苷  $B_4$  ( $C_{59}H_{96}O_{26}$ ) 3 ~ 3.5%。具有清热解毒,抗炎功能;用于治疗奶牛临床型乳房炎。白头翁皂苷提取物注射液采用肌肉注射,每 1 kg 体重,奶牛用 0.05 mL,每日一次,连用 5 ~ 7 d,有较高的安全性。

4.2 耐药性风险隐患 耐药性形成机制与药物成分单一及长期低剂量使用有直接关系。很多中药成分复杂,单味药也是多靶点药物,抗药性增长相对较慢。相对来讲,提取成分越单一,耐药性风险越高。

青蒿素是一种安全性良好的抗疟药物,然而,青蒿素在治疗疟疾的过程中已产生耐药性。后续开发的双氢青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯等青蒿素类药物虽具有速效、低毒等特点,但耐药性问题难以解决。青蒿琥酯在兽医领域用作抗原虫药,2020 年已发现针对青蒿琥酯的抗药性疟原虫<sup>[15]</sup>。

我国晋·葛洪《肘后备急方》记载常山抗疟。1967 年,美国人工合成氢溴酸常山酮(Halofuginone Hydrobromide)成功,由于氢溴酸常山酮具有广谱抗球虫的作用,毒副作用小,与其他抗球虫药无交叉耐药性,被广泛用来预防和治疗球虫病。20 世纪

80 年代,氢溴酸常山酮预混剂进入我国兽药市场,成为我国用量较大的抗球虫药物。2020 年,我国成功合成氢溴酸常山酮并完成二类新兽药注册。随着氢溴酸常山酮更加广泛的应用,其耐药性风险应得到进一步关注。

4.3 风险防范措施 长期的实践证明,中药的配伍使用是不易产生耐药性的重要原因。研究表明,通过消除细菌的耐药质粒或降低细菌耐药质粒中耐药基因的表达,中药可以提高耐药细菌对抗生素的敏感性,达到降低或消除细菌的耐药性的目的。而中药复方对细菌耐药质粒的消除率高于单味中药,如黄连解毒汤对大肠杆菌耐药质粒的消除率显著高于黄连<sup>[16]</sup>。针对抗疟药耐药性,医药临床一般采用更换配伍药,或增加一种配伍药物,通过两种配伍药物提供相互保护,以防止耐药性的传播。如 WHO 建议青蒿素及其衍生物不作为单药用于疟疾的治疗,青蒿琥酯加四环素、多西环素或克林霉素治疗严重疟疾成为推荐方案<sup>[17]</sup>。

适度提取、合理使用,是保证药效、避免毒性和耐药性的有效手段。一些科学家把植物纯粹看作是化合物的来源,用来开发现代药物。但是,既然已经从这些植物中分离并开发出高效的化合物作为药物的同时,为什么金鸡纳霜和青蒿仍然被用作草药?研究表明,金鸡纳树皮粗提物,尽管成分不同,在治疗间日疟和恶性疟方面与奎宁一样有效,而且在恶性疟进化出对奎宁的耐药性的地区可能确实更有效。青蒿素 A 可以抗疟疾,但是药材青蒿/植物黄花蒿里的其他 20 种过氧基团,如青蒿素 B,能增强青蒿素 A 的抗疟效果。目前,国内外专家普遍认为,除了容易获得、耐受性更好、副作用更少以外,以上草药及其粗提物是天然的组合,含有多种活性成分,可以延缓耐药性的发展。

兽用中药,尤其是中药提取物的毒性残留与耐药性风险监控,是一项崭新的命题,也是中药现代化不可逾越的一道关口。我国开展上市药风险评估研究起步较晚,尤其是中药尚未建立完善的风险评估研究相关的技术规范<sup>[18]</sup>。如何在确保目标药性的前提下,最大限度地减少毒性;特别是促进动

物生长领域,要在“有效性”、“减少毒性”和“避免耐药性”三者之间找到最佳平衡点,需要通过长期的研究和实践经验总结。

## 5 结 语

在中药国际化的进程中,必须阐明中兽医理论基础上的兽用中药的毒性及残留和耐药性风险可控性,并从不同的角度去阐释兽用中药毒性残留与耐药性风险,讲好中药故事。

既要按照中兽医理论合理使用毒性药物,“以毒攻毒”,让毒性中药更好地为临床服务,又要密切关注中药提取物的发展,掌握好提取物尤其是单体提取物的有效性和毒性的界限,最大限度地保证用药安全。

## 参考文献:

[1] 顾观光(清)辑. 神农本草经[M]. 学苑出版社, 2002.  
Gu G G. (Qing Dynasty) gathering. Shennong's Classic of Materia Medica[M]. Xueyuan Press, 2002.

[2] 刘寿山. 李时珍本草纲目对於畜牧兽医的贡献[J]. 中国畜牧兽医杂志, 1956, (02): 63 - 66.  
Liu S S. Li Shizhen materia medica compendium of contributions to animal husbandry and veterinary medicine[J]. China Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 1956, (02): 63 - 66.

[3] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典(2020年版二部)[S]. 2020. 12.  
China Veterinary Pharmacopoeia Committee. People's Republic of China Veterinary Pharmacopoeia. 2020 version 2 [S]. 2020. 12.

[4] 李艳, 项丽玲, 郭晖, 等. 机体因素在中药毒性发生中的地位[J]. 中国实验方剂学杂志. 2019, 25(6): 189 - 195.  
Li Y, Xiang L L, Guo H. Status of organism factors in occurrence of toxicity of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2019, 25(6): 189 - 195.

[5] 于船, 牛家藩. 中兽医学史简编[M]. 山西科学技术出版社, 1993.  
Yu C, Niu J P. A brief history of Chinese veterinary medicine [M]. Shanxi Science and Technology Press, 1993.

[6] 中华人民共和国农业部公告第 1773 号. 饲料原料目录[Z]. 2012. 6. 1.  
Notice of Ministry of Agriculture, P. R. China (No. 1773) [Z].

2012. 6. 1.

[7] 中华人民共和国农业部公告第 2038 号. 饲料原料目录修订列表[Z]. 2013. 12. 19.  
Notice of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, P. R. China. (No. 2038) [Z]. 2013. 12. 19.

[8] 中华人民共和国农业农村部 2020 年公告第 356 号. 对《饲料原料目录》和《饲料添加剂品种目录(2013)》进行增补[Z]. 2020. 11. 16.  
Notice of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, P. R. China. (No. 356) [Z]. 2020. 11. 16.

[9] 印遇龙, 杨哲. 天然植物替代饲用促生长抗生素的研究与展望[J]. 饲料工业. 2020. 41(24): 1 - 7.  
Yin Y L, Yang Z. Research and prospect of natural plant substitute for antibiotic growth promoters in feed[J]. Feed Industry. 2020. 41(24): 1 - 7.

[10] 左甜甜, 王莹, 张磊, 等. 中药中外源性有害残留物安全风险评估技术指导原则[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(10): 1902 - 1907.  
Zuo T T, Wang Y, Zhang L, et al. Guideline of risk assessment of exogenous harmful residues in traditional Chinese medicines[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2019, 39(10): 1902 - 1907.

[11] 隋鸣, 孔丹丹, 丁淑敏, 等. 中药中外源性污染物的健康风险评估研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5593 - 5599.  
Sui M, Kong D D, Ding S M, et al. Health risk assessment of exogenous harmful pollutants in Chinese medicine: a review[J]. China Journal of Chinese Materia Medica [J]. 2021, 46(21): 5593 - 5599.

[12] Willcox Merlin. Improved Traditional Phytomedicines in Current use for the Clinical Treatment of Malaria [R/OL]. Planta Medica 77:662 - 671. (2011 - 01 - 03). <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0030-1250548>

[13] 王超, 朱艳华, 阎雪莹, 等. 博落回总碱半数致死量测定[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(17): 14.  
Wang C, Zhu Y H, Yan X Y, et al. The half lethal dose of Macleaya cordata total alkaloids[J]. Chinese journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2010, 19(17): 14.

[14] 徐嘉欣, 刘梦婷, 张民达, 等. 博落回生物活性物质药理学研究进展[J]. 饲料工业, 2021, 42(14): 59 - 64.  
Xu J X, Liu M T, Zhang M D, et al. Research progress on pharmacological study of bioactive components in macleaya cordata [J]. Feed Industry, 2021, 42(14): 59 - 64.

[15] 环球科学. 非洲首次发现抗青蒿素疟疾突变 [R/OL]. (2020 - 09 - 02). Global Science. First artemisinin - resistant

malaria mutation found in Africa[R/OL]. (2020-09-02). [https://huanqiukexue.com/a/qiyan/shengwu\\_yixue/2020/0902/30351.html](https://huanqiukexue.com/a/qiyan/shengwu_yixue/2020/0902/30351.html)

- [16] 马 驰. 不同中药对 3 种细菌耐药质粒的消除作用研究[D]. 雅安:四川农业大学, 2011.  
Ma C. Study on R-plasmid curing effect of different traditional Chinese medicine to three kinds of bacteria[D]. Ya An: Sichuan Agriculture University, 2011.
- [17] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.

- [18] 余学庆, 谢雁鸣, 王永炎. 关于中药上市后的风险评估与风险管理的思考[J]. 2012, 37(2): 262-264.

Yu X Q, Xie Y M, Wang Y Y. Thinking on risk assessment and risk management of post-marketing Chinese medicine [J]. China Journal of Chinese Materia Medica [J]. 2012, 37(2): 262-264.

(编辑:陈希)