

网络出版时间:2014-01-02 15:56

DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.02.037

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.02.037.html>

1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠 血液生化指标的影响

杜永华¹, 王川², 周黎军¹, 张萍¹, 魏琴¹, 殷中琼², 蒋勤久³, 蒋吉洪³

(1 宜宾学院 西南特色经济植物保护与利用重点实验室, 四川 宜宾 644000; 2 四川农业大学 动物医学院, 四川 雅安 625014;
3 宜宾县生产力促进中心, 四川 宜宾 644000)

[摘要] **【目的】**研究1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠体质量、血常规及血液生化指标的影响。**【方法】**将160只体质量15~17 g的小鼠随机分为4组,每组40只,分别灌胃剂量为192.45、64.15、21.38 mg/kg的1,8-桉叶油素和体积分数0.5%吐温-80水溶液(对照组),每组按10 g体质量0.2 mL给药,1次/d,连续灌胃染毒90 d,分别于给药第30、60、90天和停药后30 d测定小鼠体质量、血常规和血液生化指标。**【结果】**与对照组相比,64.15和21.38 mg/kg 1,8-桉叶油素在试验期间对小鼠的体质量、血常规及血液生化指标的影响均无统计学差异($P>0.05$);192.45 mg/kg 1,8-桉叶油素在灌胃60和90 d时,对小鼠的血常规和血液生化指标有不同程度的影响,多数指标与对照组差异显著($P<0.05$);停药后30 d,1,8-桉叶油素各剂量组的血常规和血液生化指标与对照组差异不显著($P>0.05$)。**【结论】**1,8-桉叶油素对小鼠有亚慢性毒性作用,其有害作用剂量(NOAE)为64.15 mg/kg,损害作用最低剂量(LOAE)为192.45 mg/kg;1,8-桉叶油素对小鼠血液生化指标的影响在短期内是可逆的。

[关键词] 1,8-桉叶油素;亚慢性毒性;损害作用剂量;有害作用剂量

[中图分类号] S859.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2014)02-0029-06

Effects of sub-chronic intoxication of 1,8-cineole on blood biochemical indexes of mice

DU Yong-hua¹, WANG Chuan², ZHOU Li-jun¹, ZHANG Ping¹, WEI Qin¹,
YIN Zhong-qiong², JIANG Qin-jiu³, JIANG Ji-hong³

(1 Key Lab of Southwest Special Economic Plant Protection & Utilization, Yibin College, Yibin, Sichuan 644000, China;

2 College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Ya'an, Sichuan 625014, China;

3 Productivity Promote Center in Yibin County, Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract: **【Objective】** Effects of sub-chronic intoxication of 1,8-cineole on body weights, routine blood indexes and biochemical indexes of mice were investigated. **【Method】** 160 mice with body weights of 15–17 g were randomly divided into 4 groups (40 mice/group). Mice were subjected to 1,8-cineole with doses of 192.45, 64.15 and 21.38 mg/kg body weight (test groups) and the water solution of tween-80 with a volume fraction of 0.5% (control group), respectively. Each mouse was administered orally at the dose of 0.2 mL per 10 g body weight once a day consecutively for 90 d. The body weight, routine blood indexes and serum biochemical indexes of mice were determined at the end of the 30th d, 60th d, 90th d and the 30th d after stopping the administration of 1,8-cineole. **【Result】** The effects of 1,8-cineole on the body

[收稿日期] 2013-03-11

[基金项目] 四川省青年科技创新研究团队培育计划项目(2011JTD0035);四川省教育厅成果转化培育项目(11ZZ022)

[作者简介] 杜永华(1978—),男,四川遂宁人,讲师,主要从事天然产物及其生物活性研究。E-mail: yonghuad@163.com

[通信作者] 魏琴(1967—),女,四川屏山人,教授,博士,主要从事植物资源研究。E-mail: weiqin2001-67@163.com

殷中琼(1968—),女,重庆荣昌人,教授,博士,主要从事天然产物研究。E-mail: yinzhongq@163.com

weight, routine blood indexes and serum biochemical indexes of mice with the doses of 64.15 and 21.38 mg/kg body weight had no statistically significant difference compared with the control group ($P>0.05$). 1,8-cineole with the dose of 192.45 mg/kg body weight exhibited different influences on routine blood indexes and serum biochemical indexes of mice after the oral administration of 1,8-cineole for 60 d and 90 d, and statistically significant differences in many blood biochemical indexes were observed ($P<0.05$). However, the differences in routine blood indexes and serum biochemical indexes were not statistically significant between the test groups and the control group at the 30th d after stopping the administration of 1,8-cineole ($P>0.05$). 【Conclusion】 1,8-cineole had sub-chronic oral toxicity to mice. The no observed adverse effect level (NOAEL) of 1,8-cineole was 64.15 mg/kg body weight and the lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 1,8-cineole was 192.45 mg/kg body weight. Effects of 1,8-cineole on blood biochemical indexes of mice in short term were reversible.

Key words: 1,8-cineole; sub-chronic toxicity; lowest observed adverse effect level; no observable adverse effect level

1,8-桉叶油素(1,8-cineole, $C_{10}H_{18}O$)为无色透明具挥发性的油状液体,主要存在于桉树和油樟等芳香植物的挥发油中,已成为香料、食品、医药、化工和国防产品的重要原料来源^[1-3]。研究表明,1,8-桉叶油素具有抗菌^[4]、杀虫^[5]、镇痛抗炎^[6-7]、促进透皮吸收等^[8]药理作用。油樟挥发油中的1,8-桉叶油素含量达 585.5 g/kg,比从桉树枝叶中提取的桉叶油素香气更纯郁,被称为“中国桉叶油”,已畅销日本、德国、法国、美国等 50 多个国家和地区^[9]。然而,关于 1,8-桉叶油素的安全性评价资料较少,主要为桉树叶挥发油的急性毒性和遗传毒性研究^[10-11],而对油樟挥发油中的 1,8-桉叶油素的毒性未见报道。

为此,本试验在急性毒性基础上,研究了油樟挥发油中 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠体质量、血常规和血液生化指标的影响,旨在为 1,8-桉叶油素的毒理学评价以及合理应用提供试验依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物

健康昆明种小鼠 160 只,体质量 15~17 g/只,雌雄各半,购于成都达硕实验动物研究所,合格证号:SCXK(川)2008-24。饲养条件:12 h 光照/12 h 黑暗,温度(25±3)℃,湿度 35%~60%,通风,自由摄食、饮水。

1.2 药品与试剂

1,8-桉叶油素(纯度 99.5%)购自四川宜宾市江南香料厂,批号 20101205;吐温-80,成都市科龙化工试剂厂;各种生化试剂由北京中生试剂公司提供。

1.3 试验设计

将 160 只昆明小鼠随机分为 4 组,每组 40 只,

雌雄各半。按照 GB 15193—2003《食品安全性毒理学评价程序和方法》中亚慢性毒性试验方法喂养 90 d,采用固定剂量染毒法诱导小鼠亚慢性中毒。由宜宾学院西南特色经济植物保护与利用重点实验室研究人员前期研究结果得知,小鼠的 1,8-桉叶油素经口半数致死量(LD_{50})为 3 849 mg/kg,参考张笑乐等^[12]的方法,按 $V(1,8\text{-桉叶油素}):V(\text{蒸馏水}):V(\text{吐温-80})=2:2:1$ 的比例制备初乳,用蒸馏水稀释成一定含量的溶液,染毒组分别按高(192.45 mg/kg)、中(64.15 mg/kg)、低(21.38 mg/kg)剂量灌胃小鼠,对照组(CK)给予等体积体积分数 0.5%的吐温-80 水溶液。药液按每 10 g 体质量 0.2 mL 给予,1 次/d,连续灌胃 90 d。每周称体质量 1 次,根据体质量变化调整给药量。于给药第 30、60 和 90 天,每组剖杀 10 只(雌雄各半)取血,停药后 30 d,将剩余小鼠处死取血,测定各项指标。

1.4 测定指标与方法

在给药期和停药期,观测各组小鼠精神、活动、食欲和体质量等的变化。采用全自动血细胞分析仪(Abacus junior)测定血红蛋白(HGB)质量浓度、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)以及中性粒细胞百分比(GRA)、淋巴细胞百分比(LYM)、单核细胞百分比(MID)等血常规指标;采用全自动生化分析仪(AUTOLAB)测定白蛋白(ALB)质量浓度和碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性以及尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)浓度等血液生化指标。

1.5 数据处理与分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行 ANOVA 方差分析,试验组与对照组间的方差分析采用 LSD

法,试验组间采用 Duncan's 法。

2 结果与分析

2.1 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠体质量的影响

试验过程中,各组小鼠未见明显的异常反应,饮水、采食基本正常,被毛、粪便及活动情况均未见异常。由图 1 可知,从染毒第 6 周开始,各试验组小鼠

体质量增长变慢,1,8-桉叶油素高剂量组小鼠体质量低于对照组,中、低剂量组小鼠体质量高于对照组,但无统计学差异($P>0.05$);染毒 10 周后,1,8-桉叶油素高剂量组雄性和雌雄小鼠体质量均低于对照组,中、低剂量组雄性和雌性小鼠体质量与对照组相当或高于对照组,但均无统计学差异($P>0.05$)。14 至 16 周为停药观察期,1,8-桉叶油素各剂量组小鼠体质量与对照组差异不显著($P>0.05$)。

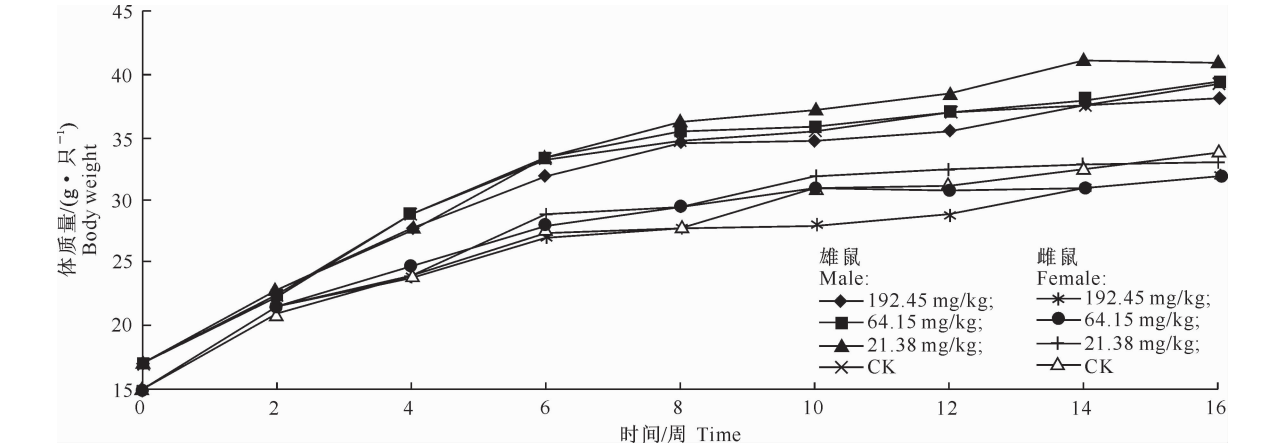


图 1 1,8-桉叶油素对小鼠体质量的影响
Fig. 1 Effects of 1,8-cineole on body weights of mice

2.2 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠血常规指标的影响

由表 1 可知,给药期间,1,8-桉叶油素各剂量组小鼠的 HGB、RBC、PLT 与对照组相比有不同程度的变化,但其差异均无统计学意义($P>0.05$)。在

给药期和停药后 30 d,1,8-桉叶油素各剂量组小鼠 WBC、GRA、MID 均总体高于对照组,而 LYM 总体低于对照组,其中给药 90 d 时,GRA 和 LYM 在 1,8-桉叶油素高剂量组(192.45 mg/kg)与对照组间存在统计学差异($P<0.05$)。

表 1 1,8-桉叶油素对小鼠血常规指标的影响($n=10$)

Table 1 Effects of 1,8-cineole on routine blood indexes of mice ($n=10$)

剂量/(mg · kg ⁻¹) Dose	血红蛋白/(g · L ⁻¹) HGB			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	187±10.97	191±24.58	156±22.11	150±11.93
64.15	183±17.00	187±15.30	162±16.56	141±20.08
21.38	167±25.11	178±5.68	152±17.44	149±9.45
CK	171±34.24	183±18.56	150±7.37	154±2.08

剂量/(mg · kg ⁻¹) Dose	红细胞计数/(×10 ¹² · L ⁻¹) RBC			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	10.47±0.42	8.09±0.98	9.16±0.92	8.76±0.66
64.15	9.67±0.40	8.07±0.17	8.95±0.54	8.69±1.02
21.38	8.87±0.91	8.47±0.79	8.58±0.41	9.14±0.76
CK	9.50±0.52	8.86±0.20	8.54±0.79	9.17±0.42

剂量/(mg · kg ⁻¹) Dose	血小板/(×10 ⁹ · L ⁻¹) PLT			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	483±93.18	550±88.29	403±34.54	433±45.87
64.15	491±60.05	438±25.73	536±97.53	345±21.08
21.38	492±88.39	493±90.27	569±142.87	363±36.53
CK	405±40.72	489±78.24	476±32.47	412±41.58

续表 1 Continued table 1

剂量/(mg·kg ⁻¹) Dose	白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹) WBC			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	6.65±1.02	6.06±1.36	8.23±5.88	9.87±5.10
64.15	7.05±0.68	7.39±1.50	9.79±2.24	7.69±1.48
21.38	7.01±0.68	8.08±0.58	9.64±2.11	8.83±2.64
CK	6.86±0.30	7.78±1.30	7.87±4.55	7.55±4.98
剂量/(mg·kg ⁻¹) Dose	中性粒细胞百分比/% GRA			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	22.73±9.64	48.03±4.11	55.03±25.27 *	37.20±5.00
64.15	24.36±3.35	38.70±9.47	38.77±11.78	30.63±4.82
21.38	23.63±4.54	25.30±8.60	25.50±10.17	25.35±14.76
CK	22.65±3.27	26.23±10.76	25.00±9.15	26.67±11.73
剂量/(mg·kg ⁻¹) Dose	淋巴细胞百分比/% LYM			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	64.63±19.44	45.27±8.80	39.27±26.17 *	57.70±5.32
64.15	71.20±1.42	56.57±10.14	55.73±13.39	63.17±6.16
21.38	67.50±9.18	71.00±6.32	70.30±11.96	67.15±12.84
CK	75.07±7.88	60.37±9.25	70.10±10.40	67.63±15.20
剂量/(mg·kg ⁻¹) Dose	单核细胞百分比/% MID			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	2.27±0.66	6.70±5.21	5.70±2.17	5.10±4.33
64.15	2.17±0.55	4.73±2.47	5.50±3.29	6.20±2.86
21.38	2.10±0.80	3.73±2.43	4.20±1.32	7.50±2.49
CK	1.93±0.68	3.40±2.96	4.90±2.14	5.70±3.54

注：标“*”者表示与对照组差异显著($P<0.05$)。下表同。
Note:“*” means significantly different from the control group ($P<0.05$). The same below.

2.3 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠血液生化指标的影响

由表 2 可知,给药期间,1,8-桉叶油素各剂量组小鼠血液生化指标与对照组相比有不同程度的变化。其中,在给药 60 和 90 d 时,1,8-桉叶油素高剂量组的 ALB 质量浓度显著降低,ALP、ALT、AST 活性以及 BUN、CRE 浓度显著升高($P<0.05$)。停药后 30 d,各剂量组的 ALB 质量浓度和 ALP、ALT、AST 活性以及 BUN、CRE 浓度与对照组差异不显著($P>0.05$)。

表 2 1,8-桉叶油素对小鼠血液生化指标的影响($n=10$)
Table 2 Effects of 1,8-cineole on serum biochemical indexes of mice ($n=10$)

剂量/ (mg·kg ⁻¹) Dose	白蛋白/(g·L ⁻¹) ALB				碱性磷酸酶/(U·L ⁻¹) ALP			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	42.20±2.88	35.53±2.59 *	33.60±2.75 *	40.80±5.89	156±38.07	191±53.45 *	198±32.02 *	136±57.24
64.15	45.13±2.90	39.40±0.87	38.60±1.21	36.90±0.95	127±69.92	144±44.19	151±12.50	126±8.08
21.38	44.00±1.83	39.77±1.78	40.20±1.97	36.63±3.25	134±57.86	138±42.44	121±22.59	124±64.38
CK	40.40±3.70	39.47±2.15	40.40±3.29	40.35±1.10	142±87.18	131±78.53	125±9.86	133±23.44
剂量/ (mg·kg ⁻¹) Dose	谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹) ALT				谷草转氨酶/(U·L ⁻¹) AST			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	53±8.45	79±10.44 *	74±9.43 *	49±7.57	131±26.56	168±12.00 *	164±15.37 *	131±25.01
64.15	55±9.45	57±9.29	63±9.86	39±9.01	133±75.16	137±5.51	135±5.03	129±23.69
21.38	52±7.37	56±9.69	57±8.54	48±7.46	125±15.39	138±2.28	136±17.75	120±5.29
CK	56±11.15	38±1.53	40±5.29	35±4.62	121±49.57	119±16.26	115±16.04	124±6.93

续表 2 Continued table 2

剂量/ (mg·kg ⁻¹) Dose	尿素氮/(mmol·L ⁻¹) BUN				肌酐/(μmol·L ⁻¹) CRE			
	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time	30 d	60 d	90 d	停药后 30 d 30 d of withdrawal time
192.45	8.01±1.65	8.97±0.71*	9.82±0.91*	8.31±0.14	25±6.11	39±4.16*	48±4.02*	31±5.14
64.15	8.04±0.66	8.32±0.88	8.03±0.84	7.65±0.39	26±6.93	30±7.77	37±5.57	35±5.03
21.38	7.46±1.34	7.30±0.82	7.49±0.45	7.48±0.55	24±5.68	33±4.04	38±5.78	26±9.69
CK	7.03±1.40	7.35±1.28	7.16±1.47	7.17±0.28	29±7.57	33±6.35	25±4.16	24±4.93

3 讨 论

3.1 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠体质量的影响

Dziba 等^[13]报道,对羔羊按 125 mg/kg 剂量灌胃给予 1,8-桉叶油素,2 周内羔羊的采食量和体质量与对照组相比有所下降。Allen 等^[14]研究发现,给小鸡饲喂含质量分数 0.011 9% 1,8-桉叶油素的饲料,2 周后该处理组小鸡体质量增加量比对照组高,但差异不显著($P>0.05$)。本试验结果表明,染毒 6 周后,高剂量(192.45 mg/kg)1,8-桉叶油素对小鼠的体质量增长有一定抑制作用,低剂量(21.38 mg/kg)1,8-桉叶油素有一定的促进作用,但与对照组间均无统计学差异($P>0.05$)。高剂量 1,8-桉叶油素对小鼠生长的抑制作用,可能是因为其损伤了小鼠的肝肾功能,从而影响营养物质的代谢和转化,导致小鼠的生长发育受阻;而低剂量 1,8-桉叶油素对小鼠生长的促进原因有待进一步研究。

3.2 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠血常规指标的影响

血常规检查可以判断外源化学物对机体的感染性损伤^[15]。Santos 等^[16-17]报道,1,8-桉叶油素能诱导大鼠足趾局部炎性肿胀,用其可构建抗炎动物模型。本试验染毒期间,1,8-桉叶油素各剂量组小鼠的 WBC、GRA、MID 总体高于对照组,LYM 总体低于对照组,且给药 90 d 时,1,8-桉叶油素高剂量组 GRA 和 LYM 与对照组差异显著($P<0.05$),表明 1,8-桉叶油素对小鼠存在感染性损伤作用。

3.3 1,8-桉叶油素亚慢性中毒对小鼠血液生化指标的影响

本试验中,在给药 60 和 90 d 时,高剂量的 1,8-桉叶油素能使小鼠血液中 ALB 质量浓度显著降低,这可能是由于小鼠摄入过量 1,8-桉叶油素后,肝脏功能受损,导致 ALB 合成障碍,使血清 ALB 质量浓度降低^[18];使 ALT、AST、ALP 活性显著升高,这可能是由于 ALT 和 AST 从受损的肝细胞中大量逸出,使其在血清中的活性升高,ALP 经淋巴道

和肝窦进入血液,同时由于肝内胆道胆汁排泄障碍,反流入血而引起血清 ALP 活性明显升高^[19]。

本试验中,给药 60 和 90 d 时,高剂量的 1,8-桉叶油素能使小鼠血液中 BUN 和 CRE 浓度升高,且与对照组存在统计学差异($P<0.05$)。这可能是由于小鼠体内蓄积的 1,8-桉叶油素使肾脏功能受到损伤,导致肾小球滤过功能下降,引起 BUN、CRE 浓度升高^[20]。Kristiansen 等^[21]报道,1,8-桉叶油素(剂量为 500 mg/kg)能诱发大鼠近端肾小球上皮细胞微球蛋白升高的肾病。

此外,本研究中,在停药期,小鼠的体质量、血常规和血液生化指标均与对照组无统计学差异($P>0.05$),表明 1,8-桉叶油素对小鼠的损伤是可逆的。

4 结 论

1,8-桉叶油素对小鼠有亚慢性毒性作用,其有害作用剂量(NOAEI)为 64.15 mg/kg,损害作用最低剂量(LOAEI)为 192.45 mg/kg;192.45 mg/kg 1,8-桉叶油素对大鼠体质量、血常规和血液生化指标均有不同程度的影响,能诱发小鼠感染性损伤和肝肾损伤,但这种损伤是可逆的。

[参考文献]

[1] 吴青业,王 岩,周莉玲. 不同来源桉油成分的 GC-MS 分析[J]. 中药材,2003,26(10):724-725.
Wu Q Y,Wang Y,Zhou L L. GC-MS analysis of chemical constituents of eucalyptus oil from difference source [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials,2003,26(10):724-725. (in Chinese)
[2] 李昌阳,陈万生. 挥发油成分的研究:Ⅳ. 油樟叶挥发油化学成分的研究 [J]. 药物分析杂志,1991,11(6):346-349.
Li C Y,Chen W S. Studies on essential oils:Ⅳ. The chemical constituents of the essential oil from the leaf of *Cinnamomum longepaniculatum* (Gambie) N. Chao [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis,1991,11(6):346-349. (in Chinese)
[3] 梅家齐,周欣欣. 芳香按摩疗法的应用原理 [J]. 香料香精化妆品,2010(1):59-63.
Mei J Q,Zhou X X. The application principles of aromatherapy massage [J]. Flavour Fragrance Cosmetics,2010(1):59-63. (in

- Chinese)
- [4] Baudoux D, 李 宏. 精油的抗病毒和抗微生物作用 [J]. 香料香精化妆品, 2002(5): 40-45.
Baudoux D, Li H. Antivirus and antimicrobial activity of essential oil [J]. Flavour Fragrance Cosmetics, 2002(5): 40-45. (in Chinese)
- [5] Southwell I A, Russell M F, Maddox C A, et al. Differential metabolism of 1,8-cineole in insects [J]. J Chem Ecol, 2003, 29(1): 83-94.
- [6] Santos F A, Rao V S N. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils [J]. Phytotherapy Research, 2000, 14(4): 240-244.
- [7] Santos F A, Silva R M, Tome A R, et al. 1,8-cineole protects against liver failure in an *in vivo* murine model of endotoxemic shock [J]. J Pharm Pharmacol, 2001, 53(4): 505-511.
- [8] 王文远, 顾丽莉, 吴志民. 1,8-桉叶油素的研究进展 [J]. 食品与药品, 2007, 9(2): 56-59.
Wang W Y, Gu L L, Wu Z M. Research progress on 1,8-cineole [J]. Food and Drug, 2007, 9(2): 56-59. (in Chinese)
- [9] 张利蓉. 四川省宜宾市香料出口情况调研报告 [J]. 对外经贸统计, 2004(2): 27-30.
Zhang L R. Report on the export of perfume of Yibin in Sichuan Province [J]. Statistics for Foreign Economic Relations & Trade, 2004(2): 27-30. (in Chinese)
- [10] 余永莉, 王传铜, 冯国纹, 等. 桉叶油毒性及其对环磷酰胺致小鼠骨髓微核及精子畸形的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(6): 525-528.
Yu Y L, Wang C T, Feng G W, et al. Toxicity of eucalyptus and its protective effect on micronuclear and sperm malformation induced by cyclophosphamide [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2010, 24(6): 525-528. (in Chinese)
- [11] 余永莉, 王传铜, 冯国纹, 等. 桉叶油急性毒性与某些遗传毒性实验结果 [J]. 毒理学杂志, 2010, 24(6): 501-503.
Yu Y L, Wang C T, Feng G W, et al. Acute toxicity and inherent toxicity of eucalyptus [J]. Journal of Toxicology, 2010, 24(6): 501-503. (in Chinese)
- [12] 张笑乐, 向 楠, 殷中琼, 等. 油樟叶挥发油乳剂和酊剂的制备及其对空气的消毒效果研究 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(21): 12909-12911.
Zhang X L, Xiang N, Yin Z Q, et al. Study on the preparation of emulsion and spiritus of the volatile oil from the leaf of *Cinnamomum longepaniculatum* (Gamble) N. Chao and their sterilizing effect to air [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2011, 39(21): 12909-12911. (in Chinese)
- [13] Dziba L E, Hall J O, Provenza F D, et al. Feeding behavior of lambs in relation to kinetics of 1,8-cineole dosed intravenously or into the rumen [J]. Journal of Chemical Ecology, 2006, 32(2): 391-408.
- [14] Allen P C, Lydon J, Danforth H D. Effects of components of *Artemisia annua* on coccidia infections in chickens [J]. Poultry Sci, 1997, 76(8): 1156-1163.
- [15] 王冬平, 李 慕, 尚世臣, 等. 不同日龄 SPF 级 KM 小鼠血液生理生化正常指标的探讨 [J]. 实验动物科学, 2008, 25(4): 5-8.
Wang D P, Li M, Chang S C, et al. Establishment of normal range and values of blood physiological and biochemical data measurements in SPF KM mice [J]. Laboratory Animal Science, 2008, 25(4): 5-8. (in Chinese)
- [16] Santos F A, Rao V S N. Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1,8-cineole, the main constituent of eucalyptus and rosemary oils [J]. European Journal of Pharmacology, 1997, 331(2/3): 253-258.
- [17] Santos F A, Rao V S N. Inflammatory edema induced by 1,8-cineole in the hindpaw of rats: A model for screening antiallergic and anti-inflammatory compounds [J]. Phytomedicine, 1998, 5(2): 115-119.
- [18] 张秀明, 李健斋, 魏明竟, 等. 现代临床生化检验学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 1165-1171.
Zhang X M, Li J Z, Wei M J, et al. Modern clinical biochemistry esomatics [M]. Beijing: People's Surgeon Press, 2011: 1165-1171. (in Chinese)
- [19] 罗 蓉, 王 伟, 李卓成, 等. 12 项肝酶学指标在肝病诊断中的意义及临床价值评价的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(2): 90-95.
Luo R, Wang W, Li Z C, et al. Study on diagnostic value of determination of liver enzymology in liver disease [J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2009, 19(2): 90-95. (in Chinese)
- [20] 王心如. 毒理学基础 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 116-120.
Wang X R. Toxicology foundation [M]. 4th edition. Beijing: People's Health Press, 2007: 116-120. (in Chinese)
- [21] Kristiansen E, Madsen C. Induction of protein droplet ($\alpha_2\mu$ -globulin) nephropathy in male rats after short-term dosage with 1,8-cineole and l-limonene [J]. Toxicology Letters, 1995, 80(1/2/3): 147-152.