

田义超,周莉,庞聪,等. 复方一枝蒿颗粒离乳前SD大鼠非临床安全性评价研究[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 15-20.  
Tian YC, Zhou L, Pang C, et al. Study on non-clinical safety evaluation of compound Yizhihao particles in pre-weaning Sprague Dawley rats [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(2): 15-20.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.02.003

# 复方一枝蒿颗粒离乳前SD大鼠非临床安全性 评价研究

田义超<sup>1#</sup>, 周莉<sup>2#</sup>, 庞聪<sup>1</sup>, 毛闪闪<sup>1</sup>, 崇立明<sup>2</sup>, 李俊<sup>3</sup>, 李艳<sup>3</sup>, 冷英莉<sup>3</sup>,  
孙祖越<sup>2\*</sup>

(1.湖北天勤生物科技有限公司武汉分公司,武汉 430075; 2.上海市计划生育科学研究所药理毒理学研究室,中国生育调节药物毒理检测中心,上海 200032; 3.新疆银朵兰维药股份有限公司,乌鲁木齐 830013)

**【摘要】** 目的 考察单次和重复灌胃给予复方一枝蒿颗粒对离乳前SD大鼠(PND<sub>15</sub>, 出生第15天)的影响,为其临床合理用药提供参考。方法 选择5窝符合交叉抚育要求的母鼠及其幼鼠,进行交叉抚育分组,其中3窝按照母鼠的随机号分为溶媒对照组、复方一枝蒿颗粒70.4、88.0 g/kg组,单次给药后观察动物体征至14 d,剖检肉眼大体观察各脏器形态。选择20窝符合交叉抚育要求的母鼠及其幼鼠,各窝按照母鼠编号随机分为溶媒对照组、复方一枝蒿颗粒17.6、44.0和70.4 g/kg组,幼鼠PND<sub>15</sub>开始给药,连续28 d,检测指标包括一般观察、生长发育、眼科、行为学等指标,并进行组织病理学检查。结果 单次给药毒性试验:给药第2天88.0 g/kg组3只动物死亡,70.4、88.0 g/kg组体重出现明显下降。重复给药毒性试验:70.4 g/kg组雌雄大鼠体重在给药第3天均低于溶媒对照组;给药期结束,雄鼠70.4 g/kg组顶臀长和胫骨长均低于溶媒对照组,雌雄大鼠44.0、70.4 g/kg组尿液BIL阳性率高于溶媒对照组,各剂量组雌雄鼠肝脏体比和脏脑比均高于溶媒对照组。结论 复方一枝蒿颗粒离乳前SD大鼠单次给药最大耐受量(MTD)为70.4 g/kg,重复给药28 d最大无毒反应剂量(NOAE)为44.0 g/kg。

**【关键词】** 复方一枝蒿颗粒;离乳前;SD大鼠;安全性评价

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)02-0015-06

## Study on non-clinical safety evaluation of compound Yizhihao particles in pre-weaning Sprague Dawley rats

TIAN Yichao<sup>1#</sup>, ZHOU Li<sup>2#</sup>, PANG Cong<sup>1</sup>, MAO Shanshan<sup>1</sup>, CHONG Liming<sup>2</sup>, LI Jun<sup>3</sup>, LI Yan<sup>3</sup>,  
LENG Yingli<sup>3</sup>, SUN Zuyue<sup>2\*</sup>

(1. Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, Wuhan 430075, China. 2. Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, National Evaluation Centre for Toxicology of Fertility Regulating Drugs, Shanghai 200032.  
3. Xinjiang Yinduolan Uighur Medicine Co., Ltd., Urumqi 830013)

**【Abstract】 Objective** To investigate single dose and repetitive dose toxicity of compound Yizhihao particles on

**【基金项目】** 国家科技重大专项(2018ZX09201017-002);上海市科委研发平台专项(17DZ2293600);新疆维吾尔自治区科技厅十三五重大专项课题(2016A03005-4)。

**【作者简介】** 田义超(1987—),男,助理研究员,研究方向:新药临床前安全性评价。E-mail: tianyichao@topgenebio.com

周莉(1968—),女,研究员,研究方向:药物生殖药理毒理学研究、新药非临床安全性评价。E-mail: zhouljss@163.com

<sup>#</sup>共同第一作者

**【通信作者】** 孙祖越(1964—),男,研究员,研究方向:药物生殖药理毒理学研究、新药非临床安全性评价。E-mail: sunzy64@163.com

pre-weaning Sprague Dawley (SD) rats (postnatal day 15; PND<sub>15</sub>) and provide a reference for human clinical use.

**Methods** Five litters of female rats and their offspring were selected that met the requirements of the fostering design. Three litters were randomly divided into solvent control, compound Yizhihao particles dosage groups (70.4, 88.0 g/kg), according to the serial numbers of the female rats. A detailed observation of the rat, including examination of viscera morphology by naked eye, was conducted until day 14 post-drug administration. Simultaneously, 20 female rats and their offspring were selected that met the requirements of the fostering design. Each litter was randomly divided into solvent control, compound Yizhihao particles dosage groups (17.6, 44.0, 70.4 g/kg) according to the serial numbers of the female rats. At PND<sub>15</sub>, compound Yizhihao particles was orally administered daily to the juvenile rats for 28 days, with recovery for 28 days after cessation. Parameters were examined including general condition, development index, ophthalmic examination, behavioral test, and histopathological examination. **Results** In the single dose toxicity study, three animals died in the 88.0 g/kg dose group at day 2 while the weights of both the 70.4, 88.0 g/kg dose groups decreased significantly. In the repetitive dose toxicity study, compared with the solvent control group, the weights of both male and female rats in the 70.4 g/kg dose group were significantly decreased at day 3. After 28 days of treatment, a decrease in mean crown-rump length and tibia length were noted in the males of the 70.4 g/kg dose group. Urine bilirubin showed increases in the 44.0, 70.4 g/kg dose groups. The ratio of liver and kidney weight to body weight and to brain weight in the 17.6, 44.0, 70.4 g/kg dose groups for both male and female rats were higher than those in the solvent control group. **Conclusions** The maximum tolerated dose of compound Yizhihao particles in juvenile rats was 70.4 g/kg in a single dose toxicity study. The no observed adverse effect level was 44.0 g/kg in a 28 day repetitive dose toxicity study.

**【Keywords】** compound Yizhihao particles; pre-weaning; SD rat; safety evaluation

儿童处于生长发育的特殊时期,器官的生理功能尚未发育成熟,对药物的毒性敏感性与成年人具有较大差异<sup>[1-2]</sup>。近年来,儿科用药的安全性评价越来越受到重视,2017 年国家食品药品监督管理局药品审评中心颁布了《儿科用药非临床安全性研究技术指导原则(征求意见稿)》<sup>[3]</sup>,对儿科用药非临床安全性评价方案的设计提供了参考依据。复方一枝蒿颗粒为抗感冒的纯中药制剂,主要组成为新疆一枝蒿、板蓝根和大青叶等,具有解表祛风、凉血解毒的作用,多年临床应用表明其对感冒的治疗具有显著疗效,在新疆具备良好的民众基础和认知度<sup>[4-5]</sup>。目前,已有文献报道复方一枝蒿颗粒对刚离乳大鼠非临床安全性评价的研究,可支持 3 岁以上儿童用药的临床申报<sup>[6]</sup>,为了扩大用药人群至 1 岁以上儿童,充分评价复方一枝蒿颗粒的安全性,本研究选取离乳前 SD 大鼠为研究对象,并遵照药物非临床研究质量管理规范(GLP)进行试验,为儿童用药提供参考依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 孕鼠(GD<sub>15</sub>,妊娠第 15 天)43 只,体重 360~440 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2016-002],幼鼠 160 只,于 PND<sub>15</sub>开始给药,体重 35~50 g。饲养于湖北天勤生物科

技有限公司武汉分公司屏障系统[SYXK(鄂)2016-0090],环境温度 20℃~26℃,日温差≤4℃,湿度 40%~70%,换气次数每小时≥15 次,光照每 12 小时明暗交替。实验动物的使用遵循 3R 原则,动物使用前向本机构的动物福利伦理委员会提出申请,批准编号:IACUC(准)-2018-044。

### 1.2 主要试剂与仪器

复方一枝蒿颗粒干膏粉(新疆银朵兰维药股份有限公司,批号:T180422);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,湖州展望药业有限公司,批号:20170701);戊巴比妥钠(德国默克公司,批号:CK1604BM);血清生化与血液学检测试剂(希森美康生物科技有限公司);凝血检测试剂(美国 Instrumentation Laboratory 公司);电解质检测试剂(梅州康利高科技有限公司);尿液检测试剂(长春迪瑞医疗科技股份有限公司);激素检测试剂(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。

BX-3010 全自动生化分析仪、XN-1000IV 全自动模块式血液体液分析仪(日本 SYSMEX 公司);Klite8G 多参数电解质分析仪(梅州康利高科技有限公司);ACL TOP300 CTS 全自动凝血分析仪(西班牙沃芬公司);H800 干化学尿液分析仪(长春迪瑞医疗科技股份有限公司);ASP300S 全自动脱水仪、RM2235 轮转切片机(德国 Leica 公司);Mb-II 全自动包埋仪(武汉赛尔思科技有限公司);BX53 生物

显微镜(日本 Olympus 公司);iMark 酶标仪(美国 Bio-RAD 公司);UltraFocus 小动物骨密度仪(美国 Faxitron 公司);JLBehv-LAG-4 自发活动分析系统(上海吉量软件科技有限公司);ZH-300B 大鼠转棒式疲劳仪(安徽正华生物仪器设备有限公司);1056004 大鼠避暗实验视频分析系统(北京众实迪创科技发展有限公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 离乳前大鼠单次给药毒性实验

购入的 7 只孕鼠分娩后,其中 5 窝满足交叉抚育要求(每窝出生的幼鼠数至少 5 ♀ 5 ♂),选择其中 3 窝(每窝幼鼠体重平均值接近,且体重无统计学差异,剩余 2 窝淘汰),见图 1,按照母鼠的随机号分为复方一枝蒿颗粒低、高剂量组(70.4、88.0 g/kg)和溶媒对照组(0.5% CMC-Na),每窝含幼鼠 5 ♀ 5 ♂,见图 1。幼鼠 PND<sub>15</sub>开始给药,24 h 内单次给药,给药体积为 20 mL/kg。观察第 1、2、3、5、7、10 和 14 天动物的体重、死亡情况及毒性反应。实验过程中出现死亡的动物及时进行大体解剖,其他动物在观察期结束后进行大体解剖,当肉眼观察组织器官出现体积、颜色、质地等改变时,进行组织病理学检查。

#### 1.3.2 离乳前大鼠重复给药毒性实验

购入的 36 只孕鼠分娩后,其中 20 窝符合交叉抚育要求(每窝出生的幼鼠数至少 4 ♀ 4 ♂),将母鼠及其幼鼠进行交叉抚育分组,PND<sub>1-2</sub>仔鼠和母鼠按交叉抚育表分入各窝,各窝按照母鼠编号随机分为复方一枝蒿颗粒低、中和高剂量组(17.6、44.0 和 70.4 g/kg),为药效学起效剂量的 88、220、352 倍)和溶媒对照组(0.5% CMC-Na),每窝含幼鼠 4 ♀ 4 ♂,每组幼鼠 20 ♀ 20 ♂。幼鼠 PND<sub>15</sub>开始给药,每天灌胃 1 次,连续 28 d,给药体积 20 mL/kg。每天观

察动物一般症状;给药第 1 周隔天测 1 次体重,之后每周测 2 次;离乳后每周测 2 次摄食量;指定时间点进行行为学、阴道张开、动情周期、睾丸下降和龟头包皮腺裂开检测;解剖前进行眼科和尿液检查;给药结束及恢复期结束,分别剖杀 2/3 和 1/3 动物,进行血液学、凝血、血液生化、电解质、睾丸精子头计数、性激素、生长激素、骨骼系统、免疫指标、脏器重量和脏器系数等指标的检测,并剖检进行组织病理学检查。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析,计量资料以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行单因素方差分析,然后根据方差分析结果,进行 Dunnett-*t* 检验,比较各给药组与对照组数据的差异显著性;等级资料采用非参数检验(Kruskal-Wallis *H* 检验),总体差异有统计学显著意义时用 Mann-Whitney *U* 检验进行组间差异的比较;*P*<0.05 表示差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 离乳前大鼠单次给药毒性实验

动物死亡情况:给药第 2 天(24 h)高剂量组 3 只动物(1 ♂ 2 ♀)死亡。雄鼠体重:给药第 2 天至第 14 天低、高剂量组体重出现明显下降,与溶媒对照组比较具有统计学差异(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。雌鼠体重:给药第 2 天低、高剂量组体重出现明显下降,与溶媒对照组比较具有统计学差异(*P*<0.05),其他时间点未见统计学差异。大体解剖:对给药第 2 天死亡的动物进行大体解剖,均可见胃内充满棕褐色疑似药物的液体,气管、食管和肺未见异常;对观察期结束的动物进行大体解剖,各组织脏器均未

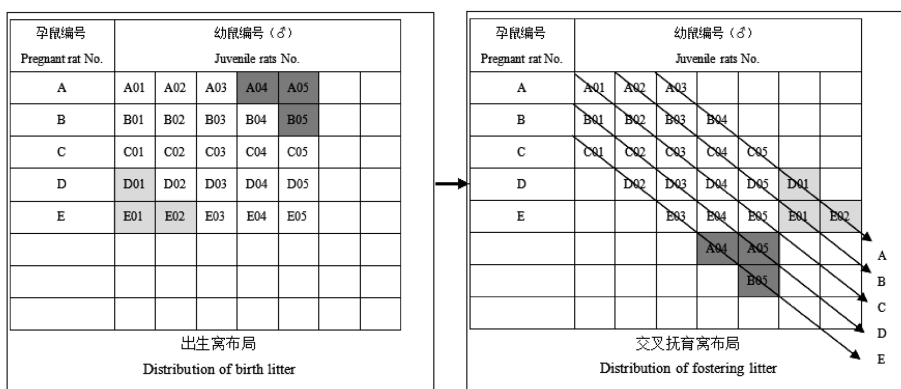


图 1 以 5 只雄性胎仔为例交叉抚育设计举例

Figure 1 Examples of fostering design for 5 male juvenile rats

发现肉眼可见异常。在本实验条件下,SD 大鼠(PND<sub>15</sub>)单次灌胃给予复方一枝蒿颗粒干膏粉的最大耐受量(MTD)为 70.4 g/kg。

## 2.2 离乳前大鼠重复给药毒性实验

### 2.2.1 一般症状观察

给药期及恢复期所有大鼠外观体征、行为活动、姿势、饮水和被毛,对外界刺激反应、腺体分泌物和呼吸状态等均正常。

### 2.2.2 体重

高剂量组雄鼠体重第 3 天至第 27 天均低于溶媒对照组,高剂量组雌鼠体重第 3 天至第 20 天均低于溶媒对照组,与溶媒对照组比较具有统计学差异( $P < 0.01$ ),其他时间点与溶媒对照组比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),见图 2。

### 2.2.3 摄食量

雌雄鼠各剂量组摄食量与对照组比较均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2.4 生长激素

雌雄鼠各剂量组生长激素与对照组比较均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2.5 眼科检查

给药期结束及恢复期结束,对各组动物眼睛进行检查,未发现眼睑、结膜、角膜、瞳孔和虹膜等组织异常变化。

### 2.2.6 行为学测试

给药中期、给药期结束和恢复期结束前,分别进行平衡协调能力、自发活动和学习记忆能力测试,各剂量组行为学指标与溶媒对照组比较均未见毒理学意义上的差异。

### 2.2.7 生殖功能

给药期结束及恢复期结束,分别进行性激素水

平(雌二醇、睾酮)检测和雄鼠睾丸精子头计数,各剂量组生殖功能指标与溶媒对照组比较均未见毒理学意义上的差异。

### 2.2.8 性发育标志

各剂量组雌鼠阴道张开时间、动情周期数和雄鼠睾丸下降时间、龟头包皮腺裂开时间与溶媒对照组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2.9 骨骼系统

给药期结束,雄鼠高剂量组顶臀长和胫骨长小于溶媒对照组,与溶媒对照组比较具有统计学差异( $P < 0.05$ ),见表 1。给药期结束和恢复期结束,各剂量组骨密度和骨矿含量与溶媒对照组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2.10 血液学和凝血

给药期结束及恢复期结束,各剂量组血液学和凝血指标与溶媒对照组比较均未见毒理学意义上的差异。

### 2.2.11 血液生化、电解质和免疫

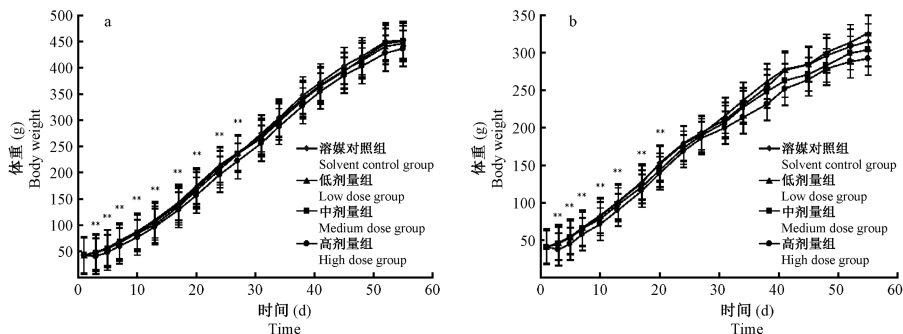
给药期结束及恢复期结束,各剂量组血液生化、电解质和免疫指标与溶媒对照组比较均未见毒理学意义上的差异。

### 2.2.12 尿液

给药期结束前进行尿液检测,中、高剂量组尿胆红素阳性比例高于溶媒对照组,与溶媒对照组比较具有统计学差异( $P < 0.01$ ),见表 2。恢复期结束,各剂量组各尿液指标与溶媒对照组比较均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2.13 脏器重量及系数

给药期结束,低、中和高剂量组肝脏体比及脏脑比均高于溶媒对照组,中、高剂量组脏脑比高于溶媒对照组,高剂量组脏脑比高于溶媒对照



注:a;雄鼠体重;b;雌鼠体重;与溶媒对照组比较,\*\* $P < 0.01$ 。

图 2 复方一枝蒿颗粒对大鼠体重的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Note. a, Weight of male rats. b, Weight of female rats. Compared with solvent control group, \*\* $P < 0.01$ .

Figure 2 Effect of compound Yizhihao particles on body weight of rats

组,与溶媒对照组比较具有统计学差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),见表 3。恢复期结束,各剂量组各脏器重量及脏器系数与溶媒对照组比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。

### 2.2.14 组织病理学检查

与溶媒对照组相比,高剂量组各脏器未见明显与受试物相关的病理改变,恢复 28 d 后,亦未见明显延迟性毒性病理改变。

## 3 讨论

常规的非临床毒理学研究通常采用啮齿类动物(大鼠)和非啮齿类动物(犬、小型猪等)。大鼠作

为实验模型具有充分的经验,拥有大量的背景数据,大鼠相应的发育阶段,可涵盖中枢神经系统、骨骼系统、生殖系统、心血管系统、肺脏系统、肾脏系统和免疫系统等靶器官的所有出生后发育阶段。同时,复方一枝蒿颗粒的药效学资料表明对模型大鼠有效<sup>[7]</sup>,根据原国家食品药品监督管理总局制定的《药物重复给药毒性试验技术指导原则》(2014 年)<sup>[8]</sup>和《儿科用药非临床安全性研究技术指导原则(征求意见稿)》(2017 年)<sup>[3]</sup>对动物选择的建议,本研究采用大鼠作为实验动物。

幼龄动物非临床安全性研究受多种因素的影响,最典型的是年龄,初始给药时动物的发育年龄

表 1 复方一枝蒿颗粒对雄鼠骨骼系统的影响( $\bar{x} \pm s, n = 14$ )

Table 1 Effect of compound Yizhihao particles on skeleton system of male rats

指标 Indexes	溶媒对照组 Solvent control group	复方一枝蒿颗粒组 Compound Yizhihao particles group		
		17.6 g/kg	44.0 g/kg	70.4 g/kg
顶臀长(mm) Crown-rump length	181.55±5.40	182.77±4.44	181.79±2.16	176.61±6.06*
胫骨长(mm) Tibia length	29.03±0.78	29.29±1.12	28.87±0.73	28.02±0.77**
骨密度(mg/cm <sup>2</sup> ) Bone mineral density	0.15±0.01	0.15±0.02	0.15±0.01	0.14±0.01
骨矿含量(g) Bone mineral content	139.59±9.25	136.90±10.94	143.87±16.22	140.78±11.44

注:与溶媒对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.05$ 。

Note. Compared with the solvent control group,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.05$ .

表 2 复方一枝蒿颗粒对大鼠尿液指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 14$ )

Table 2 Effect of compound Yizhihao particles on urine of rats

指标 Indexes	分级 Classification	溶媒对照组 Solvent control group	复方一枝蒿颗粒组 Compound Yizhihao particles group		
			17.6 g/kg	44.0 g/kg	70.4 g/kg
雄鼠 Male rats					
BIL	-	14/14	11/14	3/14	2/14
	+	0/14	3/14	11/14**	11/14**
雌鼠 Female rats					
BIL	-	14/14	14/14	3/14	1/14
	+	0/14	0/14	11/14**	11/14**

注:与溶媒对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.05$ 。

Note. Compared with the solvent control group,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.05$ .

表 3 复方一枝蒿颗粒对大鼠脏器重量及系数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 14$ )

Table 3 Effect of compound Yizhihao particles on organ weight and organ index of rats

指标 Indexes	溶媒对照组 Solvent control group	复方一枝蒿颗粒组 Compound Yizhihao particles group		
		17.6 g/kg	44.0 g/kg	70.4 g/kg
雄鼠肝 Liver of male rats				
重量(g) Weight	7.866±1.177	8.654±0.913	8.613±0.643	8.420±0.837
脏体比 Organ/body weight ratio	3.391±0.348	3.702±0.175**	3.749±0.141**	3.953±0.202**
脏脑比 Organ/brain weight ratio	4.044±0.595	4.539±0.517*	4.586±0.375*	4.649±0.474**
雌鼠肝 Liver of female rats				
重量(g) Weight	6.946±0.905	7.197±0.771	7.454±0.866	7.883±0.943
脏体比 Organ/body weight ratio	3.746±0.253	3.901±0.245	4.121±0.195**	4.239±0.392**
脏脑比 Organ/brain weight ratio	3.770±0.477	3.959±0.418	4.174±0.519	4.532±0.507**

注:与溶媒对照组相比,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.05$ 。

Note. Compared with the solvent control group,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.05$ .

需与儿科用药目标人群的年龄相匹配<sup>[9-10]</sup>。复方一枝蒿颗粒临床拟用人群为 1 岁以上幼儿, 幼鼠 PND<sub>15</sub>(离乳前)首次给药, 此时动物年龄与临床拟用儿童年龄相当<sup>[11]</sup>。

离乳前大鼠非临床研究中窝的构成(窝内幼鼠的分配方法)有窝内设计(within litter design)、窝间设计(between litter design)、1 只幼仔/性别/窝(One pup per sex per litter design)和交叉抚育设计(fostering design)。其中,交叉抚育设计为幼仔出生后,立刻由新的母鼠抚养,每窝的构成都是由其他窝的幼仔组成;新的抚育窝内,无任何同性兄弟姐妹;所有幼仔接受同样的给药处理,该设计将窝效应和遗传倾向最小化<sup>[12]</sup>,故本研究采用交叉抚育设计方法。

离乳前大鼠单次给药毒性实验:①给药第 2 天观察到复方一枝蒿颗粒高剂量组(88.0 g/kg)出现 3 只幼龄动物死亡,大体解剖胃内有药液,但肺、食管、气管未见异常,与灌胃操作失误无关,与供试品的毒性相关;低剂量组(70.4 g/kg)和溶媒对照组无动物死亡。②给药第 2 天低、高剂量组雌雄幼鼠体重出现明显下降,认为幼龄动物死亡和体重下降原因与大剂量给予受试物后的毒性相关。离乳前 SD 大鼠(PND<sub>15</sub>)单次灌胃给予复方一枝蒿颗粒的最大耐受量(MTD)为 70.4 g/kg。

离乳前大鼠重复给药毒性实验:①雄鼠高剂量组第 3 天至第 27 天体重及雌鼠高剂量组第 3 天至第 20 天体重均低于溶媒对照组( $P < 0.01$ ),认为大剂量灌胃给予复方一枝蒿颗粒 28 d,可减缓雌雄幼龄大鼠的体重增长。②给药期结束,雄鼠高剂量组顶臀长和胫骨长均小于溶媒对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),结合给药期雄鼠体重明显下降,认为灌胃给予复方一枝蒿颗粒 28 d,可导致雄鼠顶臀长和胫骨长降低。③给药期结束,雌雄幼龄大鼠中、高剂量组 BIL 阳性率高于溶媒对照组,结合参考文献<sup>[6]</sup>,同样发现中、高剂量组动物尿液 BIL 阳性率偏高,但均未检测到肝组织病理学以及相关血液学和血液生化指标的异常变化。尽管 BIL 的变化考虑与受试物无关,但建议临床大剂量长期给予受试物时注意监测这些指标的变化。④给药期结束,雄鼠低、中和高剂量组肝脏体比及脏脑比与雌鼠中、高剂量组肝脏体比及雌鼠高剂量组脏脑比高于溶媒对照组(波动范围 9.2%~20.2%),结合参考文献<sup>[6]</sup>,同样发现高剂量组动物肝脏体比及脏脑比偏高,本试

验血清 ALT、AST 等相关指标无异常,肝组织病理学亦未见明显异常,且恢复期结束肝重量和系数均可恢复,推测该变化为微粒体酶的诱导作用,即肝的适应性反应,而与受试物毒性无关。

综上所述,在本试验所设定的条件下,离乳前 SD 大鼠(PND<sub>15</sub>)单次灌胃给予复方一枝蒿颗粒的最大耐受量(MTD)为 70.4 g/kg,重复灌胃给予复方一枝蒿颗粒 28 d 毒性实验的最大无毒反应剂量(NOAE)为 44.0 g/kg。

#### 参考文献:

- [1] 周莉,孙祖越. 儿科用药发育毒性研究指标设定及中药安全性评价的特别关注点[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(1): 21-28.
- [2] 黄芳华,朱飞鹏,笪红远,等. 中药儿科用药非临床安全性评价的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(24): 2779-2781.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 儿科用药非临床安全性评价指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. [2017-03-03]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=255>.
- [4] 肖威,斯拉甫·艾白. 新疆一枝蒿研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2008, 7(36): 61-66.
- [5] 刘恩顺,张鹏宇,梁玮钰. 复方一枝蒿颗粒治疗感冒(上感)的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 11(33): 1558-1561.
- [6] 王永,王蓉,骆永伟,等. 复方一枝蒿颗粒对幼龄大鼠重复给药毒性研究及其评价方法探索[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(14): 1660-1666.
- [7] 陶海英,孙玉华,胡正梅,等. 复方一枝蒿颗粒的抗炎、抗菌作用和对免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 64-66.
- [8] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药物重复给药毒性试验技术指导原则[EB/OL]. [2014-05-13]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=192>.
- [9] 孙祖越,周莉,韩玲. 儿科用药非临床安全性评价要则及中药评价的特殊性[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(1): 13-20.
- [10] US FDA. Guidance for industry nonclinical safety evaluation of pediatric drug products [EB/OL]. [2014-12-11]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079247.pdf>.
- [11] Buelke-Sam, J. Comparative schedules of development in rats and humans: implications for developmental neurotoxicity testing [C]. Toxicological Sciences. England: Oxford University Press, 2003.
- [12] 周莉,孙祖越. 非临床安全性评价中离乳前给药的幼龄动物分组设计[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(21): 2483-2488.