230100340497

报告编号：202508-HZ-0001-2

检验报告

TEST REPORT

样品编号	202508-HZ-0001
样品名称	（动物）脐带提取物
委托单位	艾可泰科生物科技（浙江）有限公司

2025 年 11 月 20 日

中关村国际医药检验认证科技有限公司

Zhongguancun International medical Inspection and Certification Co.,Ltd.

地址：北京市海淀区永澄北路（永丰屯）538 号海星医药健康创新园 C 区 3 号楼

电话：010-62450038 、18515436903 、13381217015

网址：https://zic-china.cn

声　明

一、本检验报告仅对接收样品有效。

二、本检验报告涂改增删无效，未加盖检验检测专用章无效，复印件无效。

三、本检验报告及检验检测机构名称不得用于商业广告、评优及宣传等。

四、本检验报告一式三份，二份交送检单位，一份由检验检测机构存档。

联系地址：北京市海淀区永丰屯 538 号 1 号楼 301 号

检验地址：北京市昌平区生命科学园生命园路 27 号院 1 号楼 B1 层 1001-1022 室、3001-3019 室

邮政编码：100094

联系电话：010-62450038

中关村国际医药检验认证科技有限公司

检验报告

样品编号	202508-HZ-0001	样品数量及规格	1瓶，150mL/瓶
样品名称	（动物）脐带提取物	生产日期/批号	sus-E-2025071701
颜色和物态	无色透明至淡黄色液体	保质期/限期使用日期	三年
贮存条件	0~4℃低温、冷藏	样品受理日期	2025 年 08 月 05 日
检验类别	委托检验	检验完成日期	2025 年 11 月 18 日
检验项目	28 天重复剂量经口毒性试验		
检验依据	《化妆品安全技术规范》（2015 年版）、国家药品监督管理局 2024 年第 12 号通告		
判定依据	/		
委托单位	艾可泰科生物科技（浙江）有限公司		
地址	浙江省金华市婺城区临江东路 1000 号创新大厦 1215 室（自主申报）		
生产单位	艾可泰科生物科技（浙江）有限公司		
地址	浙江省金华市婺城区临江东路 1000 号创新大厦 1215 室（自主申报）		

结果汇总：

根据《化妆品安全技术规范》（2015 年版）和国家药品监督管理局 2024 年第 12 号通告对送检样品进行检验，结果如下：

毒理学试验：

28 天重复剂量经口毒性试验（0.6%浓度）：（动物）脐带提取物对雌性、雄性 SD 大鼠 28 天重复剂量经口毒性试验未观察到有害作用剂量（NOAEL）均为 600 mg/kg·BW/d。

注：所检样品为化妆品原料，以上样品信息均由委托单位提供。

（本页以下空白）

授权签字人 [illegible] 2025 年 11 月 20 日

检验检测专用章

中关村国际医药检验认证科技有限公司 检验检测专用章 1101081008899

中关村国际医药检验认证科技有限公司

检验报告

样品名称	（动物）脐带提取物	检验开始日期	2025年09月16日
检验项目	28天重复剂量经口毒性试验	检验完成日期	2025年11月18日

一、材料和方法

1. 受试物：（动物）脐带提取物，无色透明至淡黄色液体，生产日期/批号：sus-E-2025071701，使用纯水稀释。

2. 实验动物和饲养环境

2.1 实验动物：SD大鼠60只，雌雄各半，6~8周，体重180g~220g，每种性别动物体重分别不超过平均体重的20%，由斯贝福（北京）生物技术有限公司提供，SPF级动物，动物生产许可证号SCXK（京）2024-0001，质量合格证号110324251105773685。

2.2 饲养环境：动物房温度控制在20℃~26℃，相对湿度30%~70%，12h照明，12h黑暗。按性别分笼饲养，每笼5只，自由摄食，自由饮水。实验动物使用许可证号SYXK(京)2024-0066。

2.3 饲料：由江苏省协同医药生物工程有限责任公司提供，生产许可证号苏饲证（2024）01008，质量合格证号20-SM250530159。

3. 仪器及主要试剂：电子天平（型号：ME4002E/02，编号：DL030），电子天平（型号：ME403E/02，编号：DL013），普通生物显微镜（型号：CX41，编号：DL001），检眼镜（型号：KJ8B，编号：DL019），全自动六分类血液分析仪（型号：PH50RVET，编号：DL080），全自动生化分析仪（型号：BK-200VET，编号：DL071），动物专用半自动血凝分析仪（型号：HV-COA7000，编号：DL083），高级智能脱水机（型号：Leica ASP200S，编号：DL002），石蜡包埋机（型号：Leica HistoCore Arcadia，编号：DL003），轮转式切片机（型号：Leica RM2235，编号：DL007），烤片机（型号：HI1220，编号：DL006）。血液分析仪所用试剂由深圳市普乐瑞生物科技有限公司提供，生化分析仪所用试剂主要由山东博科生物产业有限公司提供，血凝分析仪所用试剂由海卫特（广州）医疗科技有限公司提供。

4.试验方法

4.1 动物染毒前准备：染毒前实验动物观察5d，使其适应实验室饲养环境。

4.2 剂量分组：本试验设对照组，低、中、高（150 mg/kg·BW/d、300 mg/kg·BW/d、600 mg/kg·BW/d）三个剂量组，对照组和高剂量组增设卫星组，每组各10只SD大鼠，雌雄各半。高剂量卫星组染毒剂量为600 mg/kg·BW/d。

4.3 染毒：三个剂量组和高剂量卫星组动物每日经口给予受试物，对照组和对照卫星组动物每日经口给予纯水，连续染毒28d，染毒体积为10 mL/kg，每天两次。除不接触受试物外，对照组和对照卫星组的其他条件均与三个剂量组相同。

染毒期间每日观察动物的毒性反应，对染毒期间死亡的动物进行尸检。28d 染毒结束后三个剂量组和对照组所有存活的动物均实行安乐死，进行尸检及病理组织学检查；28d 后对照卫星组和高剂量卫星组停止染毒，均不作任何处理，继续观察 14d。

4.4 临床观察：三个剂量组和对照组观察期为 28d，两个卫星组继续观察 14d（观察期共计 42d）。每天观察一次动物，观察期间对动物的任何毒性表现均应记录，记录内容包括具体临床症状及其程度、发生时间和持续时间。计算每周饲料消耗量、动物体重变化。

4.5 眼科检查：在动物染毒前、染毒结束和追踪观察结束时，对各组动物进行眼科检查。

4.6 血液学检查：在 28d 染毒结束及 14d 卫星组观察结束时，分别对相应组别动物采血并抗凝处理后，测定红细胞数（RBC）、白细胞总数（WBC）、血红蛋白（HGB）、血小板（PLT）、中性粒细胞（NEUT）、淋巴细胞（LYMPH）、单核细胞（MONO）、嗜酸性粒细胞（EO）、嗜碱性粒细胞（BASO）、红细胞压积（HCT）、网织红细胞计数（RET）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）指标。

4.7 血清生化检查：在 28d 染毒结束及 14d 卫星组观察结束时，分别对相应组别动物采血后取血清测定钙（Ca）、磷（P）、氯（Cl）、钠（Na）、钾（K）、尿素氮（UREA）、血糖（Glu）、碱性磷酸酶（ALP）、血清谷丙转氨酶（ALT）、血清谷草转氨酶（AST）、总血清蛋白（TP）、白蛋白（ALB）、血液肌酐（CREA）、总胆红素（TBIL）、总胆固醇（CHO）指标。

4.8 大体解剖：在 28d 染毒结束及 14d 卫星组观察结束后，对相应组别动物进行全面的大体尸检，包括动物的体表、颅、胸、腹腔及其脏器。需剖检的脏器有：心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、睾丸、附睾、子宫（含子宫颈）、卵巢、前列腺+精囊（含凝固腺）、胸腺、眼、脑（包括大脑、小脑、延髓/脑桥）、甲状腺/甲状旁腺、气管、胃、小肠和大肠（十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠）及肠系膜淋巴结、膀胱、阴道、胸骨（包括骨髓）、骨骼肌、坐骨神经、脊髓（包括颈、胸、腰段）和病变组织。将上述组织和器官保存在固定液中，以备组织病理学检查。其中心、肝、脾、肾、肾上腺、睾丸、附睾、子宫、卵巢、前列腺+精囊（含凝固腺）、胸腺、脑、甲状腺在分离后立即称重，并计算脏器系数。

4.9 组织病理学检查：对高剂量组和对照组动物剖检固定后的组织器官进行组织病理学检查。若高剂量组某组织器官出现病理学变化，则病理学检查扩展至其他剂量组的相应组织器官；对各剂量组大体解剖肉眼观察有异常的组织器官需进行病理学检查；在受试物剂量组出现毒性作用的组织器官，高剂量卫星组应对其进行病理学检查。

（本页以下空白）

4.10 数据分析：用 SPSS 软件（ver.22）对计量数据进行正态性和方差齐性检验分析后，对总体均数进行方差分析。若方差齐，采用 *Dunnett-t* 检验进行三个剂量组与对照组之间的均数比较；若方差不齐则进行适当的变量转换，仍不齐则采用不要求方差齐性的 Dunnett T3 检验进行两两比较。同时，结合数据的生理意义、毒理意义、剂量-效应关系进行分析与总结，得出样品在 SD 大鼠的未观察到明显有害作用水平（NOAEL)。

二、试验结果

1. 一般临床观察

在整个给药期间，三个剂量组、对照组和两个卫星组动物的活动、进食、饮水基本正常，均未观察到明显异常的临床表现，未出现动物死亡。

2. 受试物对大鼠体重及体重增重的影响

由表 1 可见，在体重方面，给予受试物期间，与对照组相比，雌性动物低剂量组第 1 周体重显著性降低（$p<0.05$），雄性动物低剂量组第 4 周体重显著性增加（$p<0.05$），其他剂量组雌性、雄性动物体重均无显著性变化（$p>0.05$）。

由表 2 可见，与对照卫星组相比，高剂量卫星组雌性、雄性动物各个周次体重均未见著性变化（$p>0.05$）。

由表 3 可见，与对照组相比，雌性动物低剂量组第 1 周的体重增重显著性降低（$p<0.05$），高剂量组雌性、雄性动物第 3 周的体重增重均显著性增加（$p<0.05$）。

由表 4 可见，与对照卫星组相比，高剂量卫星组雌性、雄性动物体重增重均未见显著变化（$p>0.05$）。

整个染毒结束及卫星组观察后，各个组动物的总增重均无显著性变化。

上述显著变化无论是体重还是体重增重，均无剂量-效应关系，表明与受试物无关，属于生长过程的正常波动。

在染毒期间和卫星观察期间，各个剂量组的摄食量正常，未见显著性变化。

（本页以下空白）

表 1　剂量组动物体重和摄食量情况（均值±标准差）

周次	性别	组别	动物数（只）	平均体重（g/只）	摄食量（g/只/周）
0	雌性	对照组	5	205.4±3.1	/
		低剂量组	5	205.8±3.2	/
		中剂量组	5	205.5±3.0	/
		高剂量组	5	205.5±2.9	/
	雄性	对照组	5	212.2±3.3	/
		低剂量组	5	213.3±4.9	/
		中剂量组	5	212.7±4.1	/
		高剂量组	5	212.1±2.9	/
1	雌性	对照组	5	230.5±2.9	120.12
		低剂量组	5	**225.2±3.6***	123.22
		中剂量组	5	228.7±6.5	119.44
		高剂量组	5	229.4±1.4	115.34
	雄性	对照组	5	266.8±3.0	161.8
		低剂量组	5	270.0±5.0	157.28
		中剂量组	5	266.3±7.1	174.44
		高剂量组	5	266.6±4.4	171.62
2	雌性	对照组	5	250.4±3.4	134.94
		低剂量组	5	247.7±3.4	135.16
		中剂量组	5	246.8±8.5	138.72
		高剂量组	5	247.9±4.2	122.04
	雄性	对照组	5	315.0±2.8	167.98
		低剂量组	5	317.7±4.0	188.36
		中剂量组	5	313.5±8.0	168.66
		高剂量组	5	316.5±4.5	179.36
3	雌性	对照组	5	265.4±3.5	126.48
		低剂量组	5	263.4±1.9	137.04
		中剂量组	5	264.1±6.6	127.80
		高剂量组	5	266.3±3.8	131.28
	雄性	对照组	5	357.5±6.3	184.54
		低剂量组	5	363.2±3.7	191.96
		中剂量组	5	358.3±5.6	186.30
		高剂量组	5	363.8±4.4	190.92
4	雌性	对照组	5	278.5±3.7	135.96
		低剂量组	5	278.1±4.1	125.60
		中剂量组	5	276.7±6.6	134.02
		高剂量组	5	278.5±5.2	128.96
	雄性	对照组	5	397.2±5.9	191.10
		低剂量组	5	**403.0±2.9***	181.44
		中剂量组	5	398.2±4.3	190.44
		高剂量组	5	403.0±5.8	203.08

注：与对照组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。

（本页以下空白）

表 2　卫星组动物体重和摄食量情况（均值±标准差）

周次	性别	组别	动物（只）	平均体重（g/只）	摄食量（g/只/周）
0	雌性	对照卫星组	5	205.6±2.8	/
		高剂量卫星组	5	205.6±2.7	/
	雄性	对照卫星组	5	212.3±2.8	/
		高剂量卫星组	5	213.2±3.2	/
1	雌性	对照卫星组	5	229.3±4.9	118.70
		高剂量卫星组	5	228.7±3.7	127.80
	雄性	对照卫星组	5	265.0±4.6	161.38
		高剂量卫星组	5	269.2±6.0	164.84
2	雌性	对照卫星组	5	248.7±5.2	147.90
		高剂量卫星组	5	248.5±4.6	127.18
	雄性	对照卫星组	5	312.0±4.7	164.78
		高剂量卫星组	5	319.3±7.7	171.60
3	雌性	对照卫星组	5	267.2±5.9	127.74
		高剂量卫星组	5	265.4±4.2	131.42
	雄性	对照卫星组	5	356.4±5.8	183.34
		高剂量卫星组	5	366.9±8.6	186.02
4	雌性	对照卫星组	5	280.3±7.0	133.54
		高剂量卫星组	5	277.8±4.9	130.40
	雄性	对照卫星组	5	395.9±5.8	178.08
		高剂量卫星组	5	405.2±7.8	186.34
5	雌性	对照卫星组	5	289.1±6.8	129.96
		高剂量卫星组	5	285.1±4.6	122.94
	雄性	对照卫星组	5	438.0±7.1	174.46
		高剂量卫星组	5	436.5±8.3	182.32
6	雌性	对照卫星组	5	298.4±7.2	116.56
		高剂量卫星组	5	294.0±3.3	123.58
	雄性	对照卫星组	5	453.7±7.9	163.40
		高剂量卫星组	5	461.3±10.8	190.26

注：与对照卫星组比较，$*p<0.05$，$**p<0.01$。

（本页以下空白）

表 3　剂量组动物体重增重情况（均值±标准差，g）

性别	组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	总增重
雌性	对照组	25.1±2.7	20.0±2.6	15.0±1.3	13.1±0.8	73.1±4.9
	低剂量组	**19.4±2.8***	22.4±1.8	15.7±2.3	14.7±2.8	72.3±2.3
	中剂量组	23.2±3.8	18.1±3.3	17.3±3.8	12.6±2.7	71.2±5.0
	高剂量组	23.9±2.0	18.5±3.3	**18.4±2.7***	12.2±2.2	73.0±3.0
雄性	对照组	54.6±3.7	48.2±2.4	42.5±3.9	39.7±2.8	185.0±3.6
	低剂量组	56.7±1.6	47.7±2.2	45.5±3.1	39.8±2.4	189.7±3.0
	中剂量组	53.7±3.1	47.1±2.0	44.9±2.9	39.9±3.4	185.5±3.6
	高剂量组	54.4±1.8	49.9±4.2	**47.3±2.5***	39.2±1.9	190.9±4.1

注：与对照组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。

表 4　卫星组动物体重增重情况（均值±标准差，g）

性别	组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周	第 6 周	总增重
雌性	对照卫星组	23.6±2.9	19.4±2.7	18.6±1.2	13.1±2.2	8.8±1.2	9.3±3.1	92.8±5.0
	高剂量卫星组	23.0±4.6	19.8±2.1	17.0±3.0	12.3±1.8	7.3±1.6	8.9±1.8	88.3±1.8
雄性	对照卫星组	52.7±6.1	46.9±4.0	44.4±2.0	39.5±1.6	30.0±2.8	27.7±2.6	241.3±10.2
	高剂量卫星组	55.9±3.9	50.1±3.3	47.6±3.3	38.3±2.4	31.3±2.5	24.8±3.3	248.0±9.3

注：与对照卫星组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。

（本页以下空白）

3. 眼科检查结果

由表 5 和表 6 可知，染毒前和染毒结束时，对对照组、三个剂量组和两个卫星组大鼠眼部进行检查，所有剂量组、对照组和两个卫星组大鼠的角膜透明且无缺损溃疡、结膜无充血水肿、虹膜颜色正常脉络清晰、眼底无充血或出血，均未见异常。

由表 7 可知，卫星组观察结束后，两个卫星组大鼠的角膜均透明且无缺损溃疡、结膜均无充血水肿、虹膜颜色均正常脉络清晰、眼底均无充血或出血，未见异常。

表 5 染毒前试验动物眼部检查结果

动物性别	组别	检查部位及损伤评分																			
		角膜损害					虹膜损害			结膜出血				结膜水肿					眼底观察		
		0	1	2	3	4	0	1	2	0	1	2	3	0	1	2	3	4	0	1	2
雌性	对照组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	低剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	中剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	对照卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
雄性	对照组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	低剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	中剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	对照卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5

注：每组动物数为 5 只。角膜损害：0=正常，1=散在或弥漫性混浊，2=虹膜迷糊不清，3=出现灰白半透明、虹膜细节不清，4=角膜不透明、混浊；虹膜损害：0=正常，1=皱褶明显加深、充血、瞳孔对光仍有反应，2=出血、肉眼可见破坏；结膜出血：0=血管正常，1=血管充血呈鲜红色，2=血管充血呈深红色，3=弥漫性充血呈紫色；结膜水肿：0=正常，1=轻微水肿，2=明显水肿，3=水肿至眼睑近半闭合，4=水肿至眼睑大半闭合，眼底观察：0=正常，1=轻微损伤，2=明显损伤。评分栏中应填写当损伤积分为 0、1、2、3、4 时对应动物数占该组动物数的比例。

（本页以下空白）

表 6　染毒后试验动物眼部检查结果

动物性别	组别	检查部位及损伤评分																			
		角膜损害					虹膜损害			结膜出血				结膜水肿					眼底观察		
		0	1	2	3	4	0	1	2	0	1	2	3	0	1	2	3	4	0	1	2
雌性	对照组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	低剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	中剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	对照卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
雄性	对照组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	低剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	中剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	对照卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5

注：每组动物数为 5 只。角膜损害：0=正常，1=散在或弥漫性混浊，2=虹膜迷糊不清，3=出现灰白半透明、虹膜细节不清，4=角膜不透明、混浊；虹膜损害：0=正常，1=皱褶明显加深、充血、瞳孔对光仍有反应，2=出血、肉眼可见破坏；结膜出血：0=血管正常，1=血管充血呈鲜红色，2=血管充血呈深红色，3=弥漫性充血呈紫色；结膜水肿：0=正常，1=轻微水肿，2=明显水肿，3=水肿至眼睑近半闭合，4=水肿至眼睑大半闭合，眼底观察：0=正常，1=轻微损伤，2=明显损伤。评分栏中应填写当损伤积分为 0、1、2、3、4 时对应动物数占该组动物数的比例。

（本页以下空白）

表 7　卫星观察结束后试验动物眼部检查结果

动物性别	组别	检查部位及损伤评分																			
		角膜损害					虹膜损害			结膜出血				结膜水肿					眼底观察		
		0	1	2	3	4	0	1	2	0	1	2	3	0	1	2	3	4	0	1	2
雌性	对照卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
雄性	对照卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5
	高剂量卫星组	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5

注：每组动物数为 5 只。角膜损害：0=正常，1=散在或弥漫性混浊，2=虹膜迷糊不清，3=出现灰白半透明、虹膜细节不清，4=角膜不透明、混浊；虹膜损害：0=正常，1=皱褶明显加深、充血、瞳孔对光仍有反应，2=出血、肉眼可见破坏；结膜出血：0=血管正常，1=血管充血呈鲜红色，2=血管充血呈深红色，3=弥漫性充血呈紫色；结膜水肿：0=正常，1=轻微水肿，2=明显水肿，3=水肿至眼睑近半闭合，4=水肿至眼睑大半闭合，眼底观察：0=正常，1=轻微损伤，2=明显损伤。评分栏中应填写当损伤积分为 0、1、2、3、4 时对应动物数占该组动物数的比例。

（本页以下空白）

4. 血液学指标检查结果

由表 8 可见，染毒结束后，与对照组比，雌性动物低剂量组中性粒细胞（NEUT）百分比显著性降低（$p<0.05$），雄性动物低剂量组血小板（PLT）计数显著性降低（$p<0.05$）、中剂量组凝血酶原时间（PT）显著性降低（$p<0.05$），其他参数均未见异常。上述变化均无剂量-效应关系，且波动在正常生理值范围内，与受试物无关。

表 8　染毒结束后血液学指标检测结果（均值±标准差）

性别	检测项目	组别			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
雌性	WBC（$\times10^9$/L）	5.9±0.3	6.1±0.2	6.0±0.4	6.1±0.1
	RBC（$\times10^{12}$/L）	6.96±0.12	6.96±0.25	7.00±0.22	7.02±0.12
	HCT（%）	42.0±4.4	42.3±0.9	45.0±4.3	43.2±2.1
	HGB（g/L）	148.5±10.9	151.6±9.1	153.7±5.9	150.4±11.2
	PLT（$\times10^9$/L）	1036±123	1020±76	1089±98	1175±127
	RET（$\times10^9$/L）	2.48±0.43	2.18±0.36	2.41±0.32	2.41±0.39
	NEUT（%）	16.92±3.29	**13.17±1.47***	15.76±1.82	16.15±1.80
	LYMPH（%）	77.76±3.40	81.38±1.64	79.30±1.84	78.54±2.08
	MONO（%）	2.38±0.34	2.70±0.46	2.59±0.62	2.90±0.49
	EO（%）	1.30±0.26	1.33±0.33	1.14±0.14	1.04±0.15
	BASO（%）	0.18±0.04	0.20±0.02	0.17±0.07	0.19±0.06
	PT（sec）	18.25±2.25	17.40±1.86	19.50±1.46	17.03±1.78
	TT（sec）	19.85±1.57	20.84±1.47	19.43±2.11	19.82±2.24
雄性	WBC（$\times10^9$/L）	7.1±0.3	7.0±0.2	7.2±0.3	6.9±0.4
	RBC（$\times10^{12}$/L）	7.24±0.20	7.41±0.07	7.25±0.43	7.22±0.33
	HCT（%）	40.9±7.5	40.7±4.9	42.7±6.5	42.5±5.8
	HGB（g/L）	157.5±8.4	159.2±9.8	158.9±8.0	153.0±7.6
	PLT（$\times10^9$/L）	1235±90	**1126±44***	1187±75	1167±58
	RET（$\times10^9$/L）	2.22±0.43	2.14±0.24	2.06±0.76	2.42±0.47
	NEUT（%）	14.26±3.84	13.44±3.58	15.25±4.55	13.87±3.84
	LYMPH（%）	80.38±4.04	80.91±3.21	79.85±4.33	80.97±4.85
	MONO（%）	3.01±0.61	3.01±0.46	2.45±0.43	2.69±0.56
	EO（%）	1.23±0.29	1.08±0.24	1.16±0.38	1.07±0.33
	BASO（%）	0.20±0.05	0.16±0.04	0.17±0.04	0.21±0.06
	PT（sec）	18.56±0.83	18.73±3.18	**17.14±0.71***	18.57±1.89
	TT（sec）	19.82±3.24	20.10±2.71	19.23±1.13	20.62±2.25

注：与对照组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

（本页以下空白）

由表 9 可见，卫星组观察期结束后，与对照卫星组比，高剂量卫星组雌性、雄性动物的血液学指标均未见显著性变化。

表 9 卫星组血液学指标检测结果（均值±标准差）

性别	检测项目	组别	
		对照卫星组	高剂量卫星组
雌性	WBC（$\times10^9$/L）	6.0±0.2	5.9±0.4
	RBC（$\times10^{12}$/L）	7.07±0.36	7.09±0.31
	HCT（%）	44.32±4.43	43.1±5.8
	HGB（g/L）	151.2±9.1	150.7±9.3
	PLT（$\times10^9$/L）	1121±68	1065±66
	RET（$\times10^9$/L）	2.28±0.39	2.35±0.52
	NEUT（%）	15.08±3.46	13.91±2.14
	LYMPH（%）	79.58±3.87	81.08±2.34
	MONO（%）	2.68±0.33	2.51±0.47
	EO（%）	1.27±0.23	1.11±0.21
	BASO（%）	0.16±0.05	0.20±0.05
	PT（sec）	17.27±1.66	17.83±2.15
	TT（sec）	19.34±3.29	18.38±1.17
雄性	WBC（$\times10^9$/L）	7.3±0.2	7.1±0.1
	RBC（$\times10^{12}$/L）	7.45±0.29	7.41±0.29
	HCT（%）	42.2±6.2	42.0±7.3
	HGB（g/L）	159.3±10.9	159.8±9.6
	PLT（$\times10^9$/L）	1143±54	1161±154
	RET（$\times10^9$/L）	2.04±0.36	2.56±0.74
	NEUT（%）	15.60±2.53	16.49±2.77
	LYMPH（%）	78.92±2.19	78.54±2.76
	MONO（%）	2.95±0.59	2.59±0.52
	EO（%）	0.99±0.15	1.13±0.35
	BASO（%）	0.21±0.03	0.20±0.08
	PT（sec）	19.25±1.83	18.13±2.06
	TT（sec）	19.16±1.77	20.09±2.28

注：与对照卫星组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

（本页以下空白）

5. 血清生化检查结果

由表 10 可见，染毒结束后各剂量组的血清生化检查结果，与对照组比，雌性动物中剂量组血氯（Cl）显著性降低（$p<0.05$），雄性动物的中剂量组碱性磷酸酶（ALP）显著性升高（$p<0.05$），上述变化均无剂量-效应关系，且在正常生理值范围内，认为与受试物无关。其他参数未见显著变化。

表 10　染毒结束后血生化指标检测结果（均值±标准差）

性别	检测项目	组别			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
雌性	ALB（g/L）	32.9±3.6	34.4±0.8	32.8±2.1	33.3±2.1
	ALP（g/L）	208±32	180±23	183±25	201±31
	ALT（U/L）	42.5±6.9	47.0±5.3	46.0±11.1	48.9±10.8
	AST（U/L）	143.4±27.6	132.9±16.3	128.6±13.4	132.5±19.2
	TBIL（μmol/L）	2.50±0.32	2.64±0.27	2.42±0.27	2.54±0.40
	TP（g/L）	56.7±4.5	55.1±6.2	55.4±8.6	54.9±9.6
	CHO（mmol/L）	1.92±0.18	1.92±0.11	1.90±0.13	1.89±0.18
	GLU（mmol/L）	7.18±0.22	7.04±0.14	6.95±0.26	7.17±0.10
	UREA（mmol/L）	5.57±0.21	5.75±0.42	5.10±0.71	5.54±0.39
	CREA（μmol/L）	35.5±5.8	35.1±6.8	36.9±2.2	33.2±5.6
	Ca（mmol/L）	2.33±0.45	2.49±0.29	2.60±0.28	2.53±0.14
	Cl（mmol/L）	106.4±2.9	103.4±7.0	**102.0±3.1***	104.4±4.0
	P（mmol/L）	2.12±0.26	2.26±0.33	2.15±0.48	2.21±0.25
	K（mmol/L）	8.00±0.52	8.30±0.16	7.72±0.38	8.28±0.37
	Na（mmol/L）	151.2±9.7	150.8±7.3	157.4±8.2	150.2±8.0
雄性	ALB（g/L）	35.3±2.4	35.7±2.8	36.8±3.2	35.9±2.4
	ALP（g/L）	352±24	326±15	**379±10***	354±42
	ALT（U/L）	45.4±7.4	44.3±7.9	50.4±9.5	44.8±12.0
	AST（U/L）	134.8±13.4	136.3±32.9	129.9±15.0	143.9±36.1
	TBIL（μmol/L）	2.58±0.51	2.12±0.58	3.00±0.37	2.54±0.38
	TP（g/L）	59.0±3.6	59.7±5.8	57.3±6.5	56.9±7.7
	CHO（mmol/L）	1.68±0.24	1.82±0.14	1.85±0.19	1.58±0.23
	GLU（mmol/L）	7.31±0.26	7.33±0.21	7.42±0.23	7.49±0.17
	UREA（mmol/L）	5.98±0.21	5.92±0.37	5.43±0.62	5.89±0.53
	CREA（μmol/L）	32.2±6.7	35.6±7.3	32.5±5.1	33.0±3.5
	Ca（mmol/L）	2.54±0.37	2.48±0.27	2.84±0.39	2.75±0.28
	Cl（mmol/L）	101.1±7.6	105.5±2.9	106.2±6.5	106.9±11.1
	P（mmol/L）	2.32±0.54	2.63±0.38	2.42±0.56	2.31±0.25
	K（mmol/L）	8.34±0.50	8.55±0.36	8.56±0.39	8.43±0.33
	Na（mmol/L）	144.3±5.8	147.0±8.3	146.7±8.3	148.4±6.9

注：与对照组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

由表 11 可见，卫星组观察期结束后血生化指标结果，与对照卫星组比，高剂量卫星组雄性动物血钙（Ca）显著性升高（$p<0.05$），其他各项血生化指标结果均无显著性差异（$p>0.05$）。上述变化在正常生理值范围内，认为与受试物无关。

表 11　卫星组血生化指标检测结果（均值±标准差）

性别	检测项目	组别	
		对照卫星组	高剂量卫星组
雌性	ALB（g/L）	32.9±0.8	33.2±1.5
	ALP（g/L）	194±19	206±36
	ALT（U/L）	45.3±7.5	45.9±8.1
	AST（U/L）	146.1±30.2	140.7±22.6
	TBIL（μmol/L）	2.44±0.48	2.40±0.34
	TP（g/L）	55.5±8.4	52.1±12.4
	CHO（mmol/L）	1.96±0.29	1.84±0.09
	GLU（mmol/L）	7.00±0.11	7.08±0.21
	UREA（mmol/L）	5.47±0.43	5.69±0.27
	CREA（μmol/L）	33.8±5.8	34.2±5.0
	Ca（mmol/L）	2.45±0.45	2.43±0.32
	Cl（mmol/L）	103.1±6.5	104.7±6.0
	P（mmol/L）	2.19±0.31	2.24±0.51
	K（mmol/L）	8.29±0.27	8.25±0.54
	Na（mmol/L）	150.6±7.4	148.3±4.3
雄性	ALB（g/L）	33.6±3.3	35.3±2.6
	ALP（g/L）	357±24	372±59
	ALT（U/L）	46.7±10.4	48.9±13.2
	AST（U/L）	134.2±22.6	140.1±11.1
	TBIL（μmol/L）	2.36±0.28	2.54±0.49
	TP（g/L）	61.9±9.9	57.1±6.7
	CHO（mmol/L）	1.73±0.15	1.58±0.21
	GLU（mmol/L）	7.56±0.14	7.40±0.23
	UREA（mmol/L）	5.41±0.43	5.64±0.45
	CREA（μmol/L）	35.8±4.8	39.5±5.1
	Ca（mmol/L）	2.54±0.18	**2.81±0.15***
	Cl（mmol/L）	105.6±5.7	104.5±14.5
	P（mmol/L）	2.29±0.62	2.42±0.50
	K（mmol/L）	8.36±0.58	8.71±0.32
	Na（mmol/L）	147.6±2.9	148.7±6.5

注：与对照卫星组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

（本页以下空白）

6. 脏器重量及脏器系数

在28d染毒结束后，对三个剂量组和对照组动物施行安乐死，并进行大体解剖，由表12和表13可见，与对照组相比，雌性动物中剂量组肺、胸腺绝对重量和脏器系数均显著性减少（$p<0.05$），雄性动物低剂量组睾丸绝对重量和脏器系数均显著性减少（$p<0.05$），上述变化无剂量-效应关系，认为与受试物无关，可能为个体差异引起的波动，其他脏器未见显著性变化。

表12 染毒结束后动物脏器绝对重量（均值±标准差）

性别	脏器	组别			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
雌性	禁食后体重（g）	260.0±3.5	260.7±4.2	259.4±5.5	261.6±5.8
	心脏（g）	0.928±0.050	0.941±0.121	0.968±0.179	0.892±0.113
	肝（g）	9.730±1.393	9.893±0.762	10.520±0.304	9.743±0.991
	脾（g）	0.586±0.032	0.577±0.051	0.554±0.044	0.584±0.094
	肺（g）	1.271±0.150	1.279±0.186	**1.086±0.090***	1.257±0.122
	肾（g）	1.842±0.158	1.849±0.121	1.748±0.018	1.741±0.122
	肾上腺（g）	0.067±0.031	0.084±0.014	0.075±0.011	0.064±0.023
	胸腺（g）	0.432±0.034	0.452±0.057	**0.394±0.016***	0.430±0.033
	脑（g）	1.760±0.082	1.722±0.063	1.790±0.103	1.787±0.103
	子宫（g）	0.907±0.196	0.906±0.251	0.779±0.202	0.977±0.096
	卵巢（g）	0.194±0.026	0.215±0.022	0.179±0.020	0.222±0.029
	甲状腺（g）	0.025±0.002	0.027±0.005	0.023±0.003	0.026±0.002
雄性	禁食后体重（g）	372.5±6.9	378.3±4.6	370.8±4.6	377.4±4.4
	心脏（g）	1.338±0.365	1.337±0.078	1.333±0.260	1.290±0.189
	肝（g）	13.183±1.925	12.609±0.769	13.018±1.229	12.358±1.184
	脾（g）	0.661±0.064	0.706±0.155	0.666±0.104	0.666±0.121
	肺（g）	1.324±0.177	1.235±0.172	1.449±0.189	1.445±0.226
	肾（g）	2.673±0.172	2.600±0.207	2.766±0.157	2.714±0.124
	肾上腺（g）	0.081±0.018	0.080±0.016	0.081±0.023	0.066±0.011
	胸腺（g）	0.572±0.018	0.573±0.015	0.588±0.015	0.587±0.016
	脑（g）	1.964±0.079	1.896±0.091	2.036±0.135	1.894±0.072
	睾丸（g）	3.287±0.167	**3.064±0.098***	3.222±0.221	3.175±0.197
	附睾（g）	1.429±0.112	1.562±0.190	1.405±0.367	1.425±0.184
	甲状腺（g）	0.018±0.005	0.018±0.001	0.019±0.002	0.019±0.003
	副性腺（g）	2.598±0.622	2.395±0.323	2.587±0.470	2.509±0.352

注：与对照组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为5只。

（本页以下空白）

表 13 染毒结束后动物脏器系数（均值±标准差）

性别	脏器	组别			
		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
雌性	心脏（%）	0.357±0.018	0.361±0.048	0.373±0.068	0.341±0.039
	肝（%）	3.745±0.552	3.797±0.313	4.056±0.084	3.724±0.357
	脾（%）	0.225±0.012	0.222±0.021	0.214±0.017	0.224±0.040
	肺（%）	0.488±0.054	0.491±0.074	**0.419±0.029***	0.481±0.052
	肾（%）	0.709±0.063	0.709±0.044	0.674±0.016	0.666±0.057
	肾上腺（%）	0.026±0.012	0.032±0.006	0.029±0.005	0.025±0.009
	胸腺（%）	0.166±0.013	0.174±0.025	**0.152±0.005***	0.165±0.016
	脑（%）	0.677±0.032	0.660±0.018	0.690±0.036	0.684±0.043
	子宫（%）	0.349±0.076	0.347±0.095	0.300±0.076	0.373±0.037
	卵巢（%）	0.075±0.009	0.082±0.008	0.069±0.007	0.085±0.010
	甲状腺（%）	0.009±0.001	0.010±0.002	0.009±0.001	0.010±0.001
雄性	心脏（%）	0.359±0.094	0.354±0.022	0.359±0.066	0.342±0.052
	肝（%）	3.536±0.491	3.335±0.232	3.510±0.309	3.275±0.329
	脾（%）	0.178±0.017	0.186±0.040	0.180±0.030	0.176±0.033
	肺（%）	0.356±0.051	0.327±0.047	0.390±0.046	0.383±0.060
	肾（%）	0.718±0.052	0.688±0.057	0.746±0.037	0.719±0.026
	肾上腺（%）	0.022±0.005	0.021±0.005	0.022±0.006	0.017±0.003
	胸腺（%）	0.154±0.007	0.151±0.004	0.159±0.002	0.155±0.004
	脑（%）	0.528±0.029	0.501±0.028	0.549±0.037	0.502±0.020
	睾丸（%）	0.883±0.044	**0.810±0.026***	0.869±0.060	0.841±0.050
	附睾（%）	0.384±0.035	0.413±0.048	0.379±0.098	0.378±0.051
	甲状腺（%）	0.005±0.001	0.005±0.000	0.005±0.001	0.005±0.001
	副性腺（%）	0.699±0.177	0.634±0.088	0.697±0.122	0.664±0.089

注：与对照组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

（本页以下空白）

卫星组观察期结束后，对两个卫星组动物施行安乐死，并进行大体解剖，由表 14 和表 15 可见，与对照卫星组相比，高剂量卫星组雌性、雄性动物各脏器绝对重量及脏器系数均无显著性差异（$p>0.05$）。

表 14　卫星组动物脏器绝对重量（均值±标准差）

性别	脏器	组别	
		对照卫星组	高剂量卫星组
雌性	禁食后体重（g）	280.0±8.3	275.8±3.1
	心脏（g）	0.975±0.084	0.986±0.072
	肝（g）	10.567±0.552	10.820±2.391
	脾（g）	0.558±0.025	0.535±0.048
	肺（g）	1.262±0.082	1.392±0.168
	肾（g）	1.846±0.120	1.823±0.123
	肾上腺（g）	0.076±0.011	0.080±0.011
	胸腺（g）	0.422±0.058	0.408±0.032
	脑（g）	1.797±0.078	1.762±0.090
	子宫（g）	0.970±0.212	0.909±0.128
	卵巢（g）	0.194±0.027	0.204±0.045
	甲状腺（g）	0.027±0.004	0.025±0.003
雄性	禁食后体重（g）	429.6±7.6	437.4±10.5
	心脏（g）	1.390±0.128	1.359±0.227
	肝（g）	13.296±1.229	12.482±1.171
	脾（g）	0.625±0.133	0.689±0.123
	肺（g）	1.512±0.108	1.538±0.164
	肾（g）	2.728±0.321	2.702±0.189
	肾上腺（g）	0.084±0.019	0.081±0.028
	胸腺（g）	0.597±0.017	0.598±0.008
	脑（g）	2.086±0.090	2.020±0.048
	睾丸（g）	3.261±0.229	3.008±0.298
	附睾（g）	1.619±0.169	1.576±0.265
	甲状腺（g）	0.020±0.003	0.018±0.002
	副性腺（g）	2.453±0.407	2.594±0.279

注：与对照卫星组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

（本页以下空白）

表 15 卫星组动物脏器系数（均值±标准差）

性别	脏器	组别	
		对照卫星组	高剂量卫星组
雌性	心脏（%）	0.349±0.034	0.358±0.029
	肝（%）	3.781±0.286	3.929±0.895
	脾（%）	0.199±0.012	0.194±0.019
	肺（%）	0.451±0.031	0.505±0.062
	肾（%）	0.660±0.048	0.662±0.052
	肾上腺（%）	0.027±0.004	0.029±0.004
	胸腺（%）	0.151±0.021	0.148±0.010
	脑（%）	0.642±0.025	0.639±0.032
	子宫（%）	0.347±0.078	0.330±0.049
	卵巢（%）	0.069±0.009	0.074±0.016
	甲状腺（%）	0.010±0.001	0.009±0.001
雄性	心脏（%）	0.324±0.034	0.311±0.050
	肝（%）	3.098±0.320	2.854±0.263
	脾（%）	0.145±0.030	0.158±0.031
	肺（%）	0.352±0.029	0.351±0.035
	肾（%）	0.635±0.071	0.617±0.034
	肾上腺（%）	0.020±0.005	0.019±0.006
	胸腺（%）	0.139±0.003	0.137±0.005
	脑（%）	0.486±0.022	0.462±0.014
	睾丸（%）	0.759±0.058	0.688±0.069
	附睾（%）	0.377±0.041	0.360±0.061
	甲状腺（%）	0.005±0.001	0.004±0.000
	副性腺（%）	0.570±0.085	0.594±0.068

注：与对照卫星组比较，*$p<0.05$，**$p<0.01$。各组雌、雄性大鼠均为 5 只。

7. 组织病理结果

受试物连续经口染毒 28d 后，对三个剂量组和对照组动物施行安乐死，并进行大体解剖，三个剂量组的组织或脏器未见与受试物有关的毒性损伤。对高剂量组和对照组的脏器组织进行病理学分析，对照组、高剂量组个别动物的肺脏、肝脏均观察到散在的慢性炎症灶，高剂量组其他脏器未见与受试物相关的组织病理改变。将肝脏、肺脏组织病理学观察扩展至低、中剂量组，低、中剂量组个别动物肝脏、肺脏亦可见散在的慢性炎症灶。由上可知，在对照组和各个剂量组肝脏、肺脏均有出现散发的慢性炎症灶，认为是大鼠的自发病变，与受试物无关。主要脏器组织病理学结果详见如下：

（本页以下空白）

7.1 心脏

镜下可见对照组和高剂量组，心肌排列整齐，结构清晰，高剂量组未见与受试物相关的病理改变，见图 1。

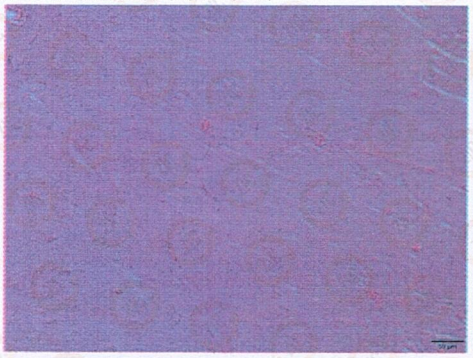


图 1-1 示对照组心肌组织结构正常。

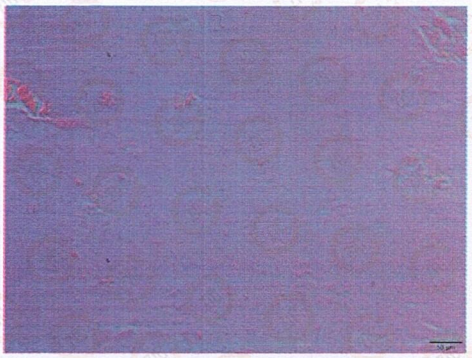


图 1-2 示高剂量组心肌组织结构正常。

图 1 示心肌组织结构 HE 100×

7.2 脾脏及胸腺

镜下可见对照组和高剂量组，脾脏和胸腺组织结构正常，高剂量组未见与受试物相关的病理改变，见图 2。

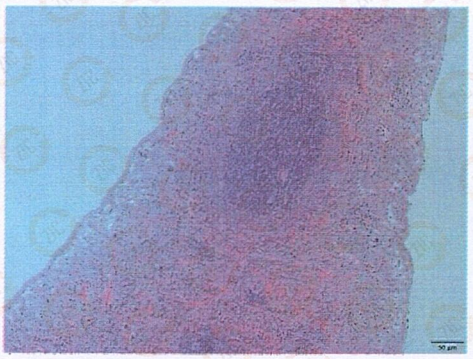


图 2-1 示对照组脾脏组织结构正常。

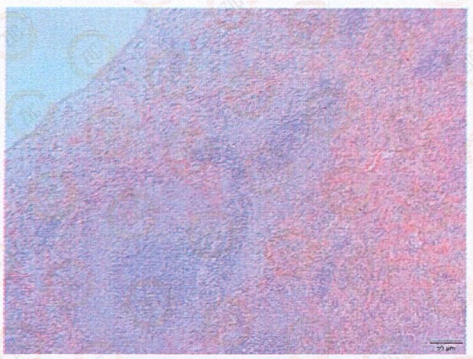


图 2-2 示高剂量组脾脏组织结构正常。

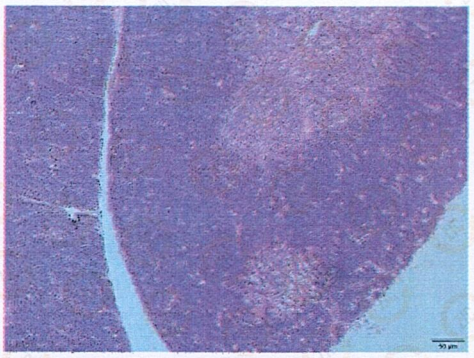


图 2-3 示对照组胸腺组织结构正常。

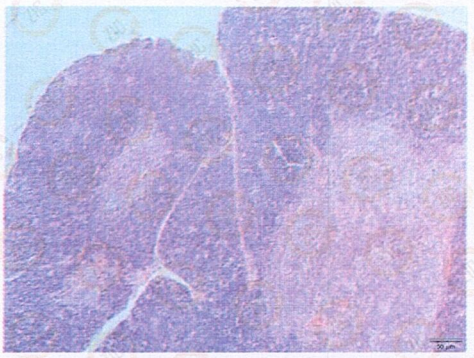


图 2-4 示高剂量组胸腺组织结构正常。

图 2 示脾脏和胸腺组织结构 HE 100×

（本页以下空白）

7.3 肺脏

镜下可见对照组和高剂量组，个别动物肺组织血管、支气管周围可见慢性炎性细胞浸润（病变程度及发生率见表 16），见图 3，高剂量组未见与受试物相关的病理变化。

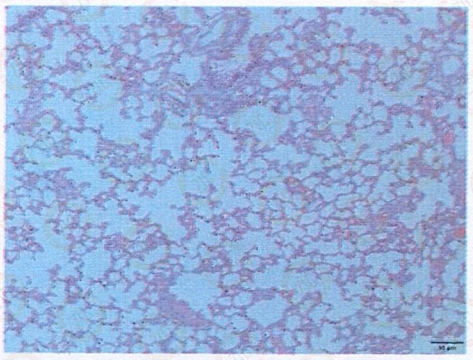


图 3-1 示对照组肺脏组织慢性炎症。

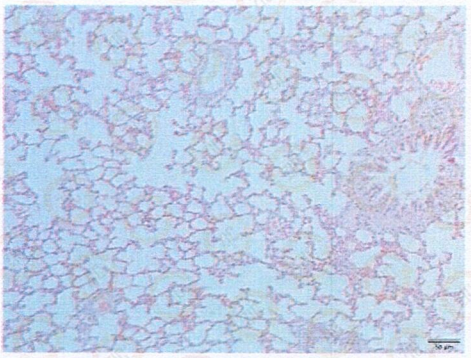


图 3-2 示高剂量组肺脏组织慢性炎症。

图 3 示肺脏组织结构 HE 100×

7.4 肝脏

镜下可见对照组和高剂量组个别动物均可见小灶性慢性炎细胞浸润（病变程度及发生率见表 16），见图 4，高剂量组未见与受试物相关的病理变化。

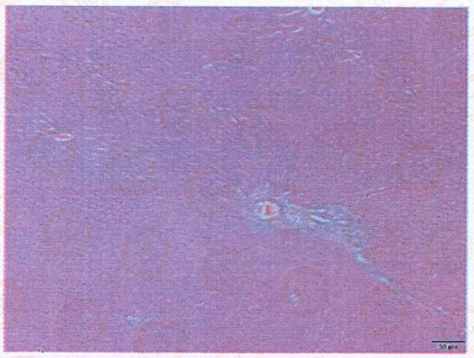


图 4-1 示对照组肝脏慢性炎症。



图 4-2 示高剂量组肝脏慢性炎症。

图 4 示肝脏组织结构 HE 100×

（本页以下空白）

7.5 肾脏和肾上腺

镜下可见对照组和高剂量组，肾脏中肾小球、肾小管、集合小管等结构清晰，肾上腺皮质和髓质中细胞形态正常，高剂量组未见与受试物相关的病理改变，见图 5。

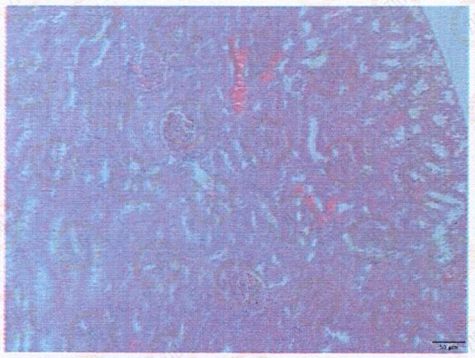


图 5-1 示对照组肾脏组织结构正常。

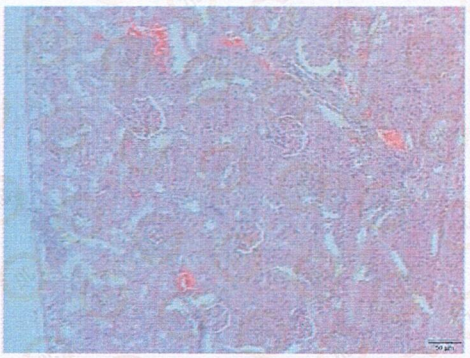


图 5-2 示高剂量组肾脏组织结构正常。

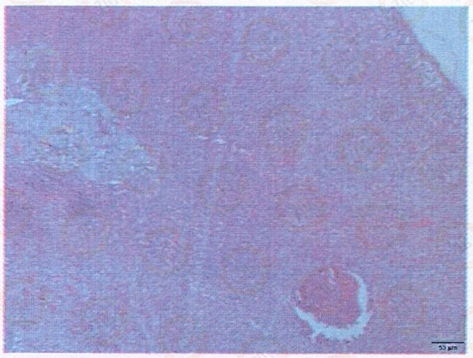


图 5-3 示对照组肾上腺组织结构正常。

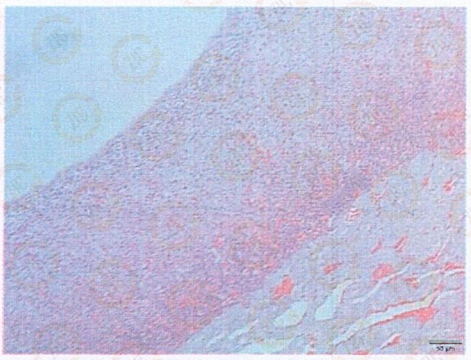


图 5-4 示高剂量组肾上腺组织结构正常。

图 5 示肾脏和肾上腺组织结构 HE 100×

7.6 消化管、胰腺及肠系膜淋巴结

镜下可见对照组、高剂量组十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠的各层结构及细胞正常，未见出血、坏死、炎细胞浸润；胰腺结构清晰，呈分裂状；肠系膜淋巴结被膜下淋巴窦、皮质、副皮质区、髓质结构清晰，皮质内可见多个淋巴小结，髓质的髓索和髓窦清晰可见。胃壁由黏膜、黏膜下层、肌层和浆膜层构成。胃组织结构清晰，未观察到坏死、水肿、炎症等症状，见图 6。上述组织均未见与受试物相关的病理改变。

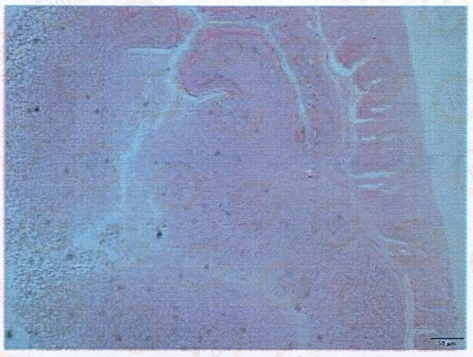


图 6-1 示对照组胃组织结构正常。

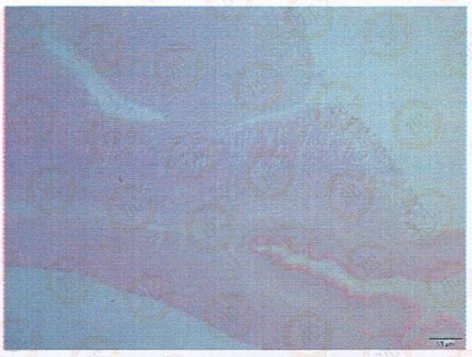


图 6-2 示高剂量组胃组织结构正常。

图 6 示胃组织结构 HE 100×

7.7 睾丸与附睾

镜下可见高剂量组和对照组睾丸生精细胞增殖旺盛，附睾各段输精管道上皮结构正常，管腔内富含成熟的精子，与对照组比较，高剂量组未见与受试物相关的病理变化，见图 7。

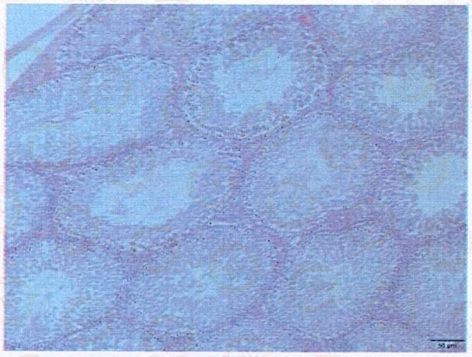


图 7-1 示对照组睾丸组织结构正常。

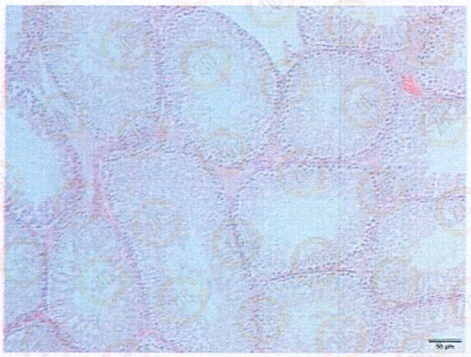


图 7-2 示高剂量组睾丸组织结构正常。

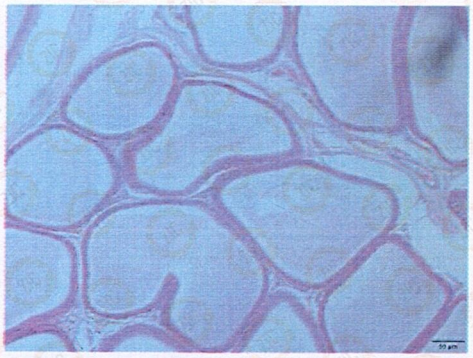


图 7-3 示对照组附睾组织结构正常。

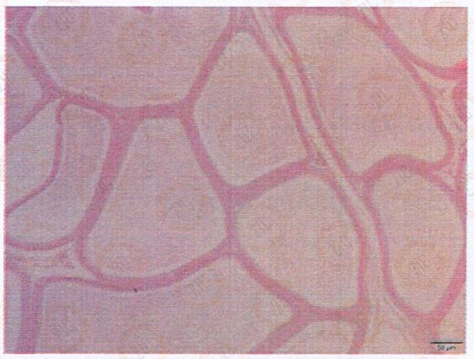


图 7-4 示高剂量组附睾组织结构正常。

图 7 示睾丸和附睾组织结构 HE 100×

7.8 卵巢与子宫

镜下可见高剂量组卵巢结构正常，可见不同发育阶段的卵泡结构与黄体，与对照组比较未见明显差别，见图 8；与对照组比较高剂量组子宫组织结构亦未见明显差别。

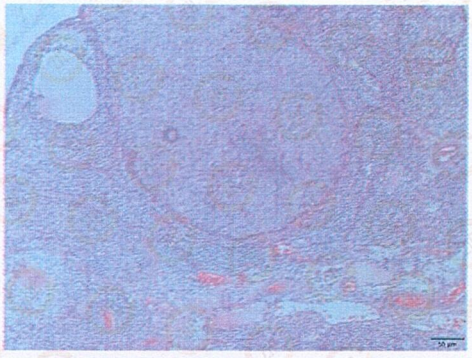


图 8-1 示对照组卵巢组织结构正常。

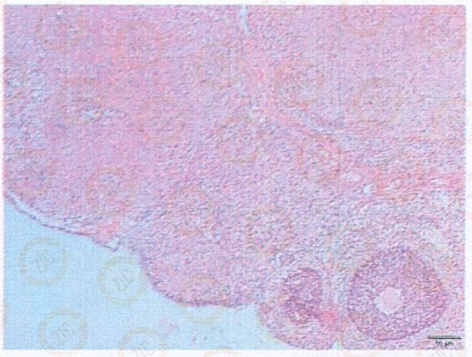


图 8-2 示高剂量组卵巢组织结构正常。

图 8 示卵巢组织结构 HE 100×

（本页以下空白）

7.9 脑与坐骨神经

脑分为大脑、小脑、间脑、中脑、脑桥及延髓 6 部分，其中间脑、中脑、脑桥和延髓称为脑干。镜下可见高剂量组和对照组，动物延髓、脑桥、小脑、大脑皮层、脑垂体、坐骨神经均未观察到增生、坏死、出血、炎症等组织学病理现象，未见与受试物有关的病变。

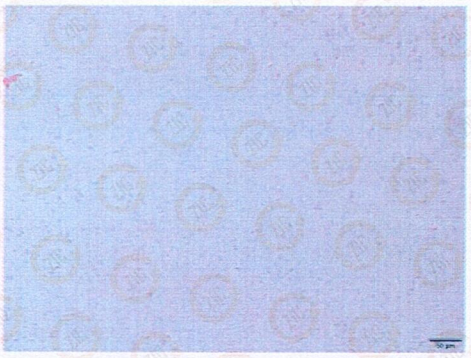


图 9-1 示对照组大脑组织结构正常。

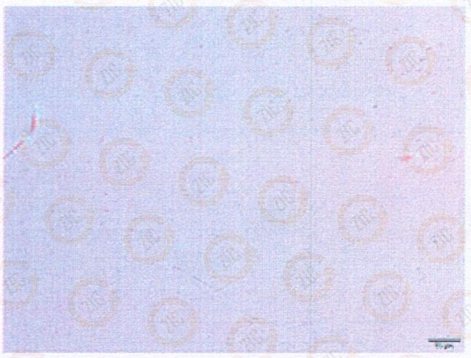


图 9-2 示高剂量组大脑组织结构正常。

图 9 示大脑组织结构 HE 100×

7.10 其他脏器

高剂量组及对照组动物甲状腺、甲状旁腺、气管、食管、胸主动脉、颌下腺、前列腺、胸骨和膀胱等组织均未发现异常组织学改变，与对照组动物比较未见明显差异，未见与受试物相关病理变化。

综上所述，经系统的组织病理学检查，发现高剂量组与对照组个别动物肝脏、肺脏存在轻微的慢性炎性细胞浸润灶，为大鼠常见自发病变，与受试物无关，可见的主要病变分级见表 16。高剂量组各脏器均未发现与受试物相关的病理学变化。

表 16 SD 大鼠主要病变分级与发生率

脏器部位及病变		对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
肺脏	血管周围慢性炎症灶	1（1/10）	1（1/10）	1（1/10）	1（2/10）
肺脏	支气管周围慢性炎症灶	1（2/10）	1（2/10）	1（1/10）	1（1/10）
肝脏	血管周围慢性炎症灶	1（1/10）	1（1/10）	1（2/10）	1（1/10）

注：①括号外数字表示病变分级：0—表示未见异常；1—轻微；2—轻度；3—中度；4—重度。

②括号内分数表示病变发生率。

③“/”表示未进行组织病理学观察。

（本页以下空白）

三、试验结论

在当前试验条件下，受试物（动物）脐带提取物以 150 mg/kg·BW/d、300 mg/kg·BW/d、600 mg/kg·BW/d 三个剂量对 SD 大鼠进行了 28 天重复剂量经口毒性试验，并设置了卫星组。试验期间，各剂量组动物摄食正常，生长正常，未见与受试物有关的异常临床表现，未出现动物死亡。

在染毒期间和卫星观察期间，各个剂量组的摄食量正常。在体重方面，与对照组相比，雌性动物低剂量组第 1 周显著性降低，雄性动物低剂量组第 4 周显著性增加。与对照卫星组相比，高剂量卫星组各个周次体重均未见著性变化。在体重增重方面，与对照组相比，雌性动物低剂量组第 1 周显著性降低，高剂量组雌性、雄性动物第 3 周均显著性增加。与对照卫星组相比，高剂量卫星组体重增重均未见显著变化。上述显著变化无论是体重还是体重增重，均无剂量-效应关系，表明与受试物无关，属于生长过程的正常波动。整个染毒结束及卫星组观察后，动物的总增重均无显著性变化。

染毒前、染毒结束及卫星组观察结束时，分别对相应组别大鼠眼部进行检查，角膜、结膜、虹膜、眼底均未见异常。

血液学结果显示，染毒结束后雌性动物低剂量组中性粒细胞（NEUT）百分比、雄性动物低剂量组血小板（PLT）计数和中剂量组凝血酶原时间（PT）均显著性降低，上述变化均无剂量-效应关系，且波动在正常生理值范围内，与受试物无关。与对照卫星组比，高剂量卫星组血液学未见显著性变化，提示无延迟毒性。

血清生化结果显示，染毒结束后雌性动物中剂量组血氯（Cl）显著性降低，雄性动物的中剂量组碱性磷酸酶（ALP）显著性升高，上述变化均无剂量-效应关系，且在正常生理值范围内，认为与受试物无关。卫星组观察期结束后，高剂量卫星组雄性动物血钙（Ca）显著性升高，波动在正常生理值范围内，与受试物无关，提示无延迟毒性。

大体解剖时，未见剂量组动物的组织或脏器出现与受试物有关的毒性损伤。雌性动物中剂量组肺和胸腺、雄性动物低剂量组睾丸的绝对重量和脏器系数均显著性减少，上述显著性变化无剂量-效应关系，与受试物无关。卫星组观察期结束后，高剂量卫星组各脏器绝对重量和脏器系数均未见显著性变化，提示无延迟毒性。

组织病理学结果显示，在高剂量组和对照组的肝脏、肺脏均观察到散在的慢性炎症灶，为大鼠常见自发病变，与受试物无关。高剂量组其他脏器及组织未见与受试物有关的病理学改变。

综上可知，整个试验期间剂量组各检测指标未出现毒理学意义的改变，卫星组未见与受试物相关的迟发性毒性作用，（动物）脐带提取物对雌性、雄性 SD 大鼠 28 天重复剂量经口毒性试验未观察到有害作用剂量（NOAEL）均为 600 mg/kg·BW/d。

（本页以下空白）

授 权 签 字 人 _____ 2025 年 11 月 20 日

中关村国际医药检验认证科技有限公司 检验检测专用章 1101081008899