

戴锦龙,雷夏凌,黄远铿,等. 高分子药用辅料对 SD 大鼠和 Beagle 犬毒理研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(6): 50-64.

Dai JL, Lei XL, Huang YK, et al. Toxicology of polymer pharmaceutical excipients in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(6): 50-64.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.06.006

高分子药用辅料对 SD 大鼠和 Beagle 犬毒理研究

戴锦龙,雷夏凌,黄远铿,郭健敏,陈志森,杨 威*

(广州湾区生物医药研究院,广东莱恩医药研究院有限公司,广东省药物非临床评价与研究重点实验室,
国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心,从化区动物病理
与医学检验检测工程技术研究中心,广州 510990)

【摘要】 目的 观察高分子药用辅料聚乙二醇-聚乳酸共聚物(mPEG-PLA)对 SD 大鼠和 Beagle 犬连续给药后的毒理学变化,为该高分子药用辅料临床安全性用药提供参考。**方法** SD 大鼠和 Beagle 犬(雌雄各半),随机分为对照组和 mPEG-PLA 低、中、高(70、210 和 700 mg/kg)剂量组,静脉注射给药,每天给药 1 次,连续给药 90 d,停药后恢复 28 d。观察动物一般状况、摄食量、体质量、血液学、血生化、免疫功能和病理学变化等。**结果** 与对照组比较,(1)连续给药 90 d 后,中、高剂量组 SD 大鼠和 Beagle 犬后产生了类似的变化,总体而言,包括摄食量减少($P<0.01$),体质量增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$);血液学 MONO/MONO%、RBC、MCH、MCHC、HCT、HGB、PLT,血生化 TP、ALB、GLB 和凝血功能 Fbg 等指标均不同程度降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),凝血时间相关指标 APTT 延长($P<0.05$ 或 $P<0.01$);肝、脾重量、脏器/脑系数升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),组织病理学可见肝窦内、脾红髓、淋巴结髓质大量泡沫状巨噬细胞。另外,高剂量组 SD 大鼠血生化 DBIL 和 TBIL 升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);中、高剂量组 Beagle 犬全身多处皮肤肿胀或结痂、腹部肿胀、呕吐、活动减少、高蛋白尿、腹水和肾小球内细胞呈空泡状等。(2)停药后恢复 28 d,中、高剂量组 SD 大鼠和 Beagle 犬组织病理学可见肝窦内、脾红髓、淋巴结髓质少量泡沫状吞噬细胞,其他变化包括 Beagle 犬饮食减少,高剂量组 MCHC、PLT、TP 降低($P<0.05$),SD 大鼠肝和脾重量或系数个别升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),中剂量组(雄)MONO%降低($P<0.05$)。**结论** 连续 90 d 给予 210、700 mg/kg 的 mPEG-PLA 均可引起 SD 大鼠和 Beagle 犬外周血单核细胞进入肝、脾和淋巴结等组织内聚集,导致动物组织结构继发性损伤,肝蛋白质和纤维蛋白原合成、胆红素代谢减少,导致凝血功能异常、血管内胶体渗透压降低,引起 Beagle 犬水肿、出血等。动物毒性靶器官为肝、脾、肾和淋巴结,呈剂量关系,可逆,可见动物种属差异,未见明显性别差异,临床需监测相关器官功能,避免继发性损伤。

【关键词】 高分子药用辅料;毒理研究;SD 大鼠;Beagle 犬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 06-0050-15

Toxicology of polymer pharmaceutical excipients in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs

【基金项目】 广东省药物非临床评价研究企业重点实验室(2023B1212070029);广东省重大人才工程项目(2021TY060021);国家科技创业领军人才(SQ2024RA3E000198)。

【作者简介】 戴锦龙(1989—),男,硕士,兽医师,研究方向:毒性病理学。E-mail:daijinlong@lewin.com.cn

【通信作者】 杨威(1978—),男,博士,教授,博士后导师,研究方向:药物毒理。E-mail:yangwei0719@163.com

DAI Jinlong, LEI Xialing, HUANG Yuankeng, GUO Jianmin, CHEN Zhisen, YANG Wei*

(Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research, TCM Non-clinic Evaluation Branch of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Conghua District Engineering Technology Research Center for Animal Pathology and Medical Laboratory Testing, Guangzhou 510990, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of the polymer pharmaceutical excipient methoxy poly-ethylene glycol poly-lactic acid (mPEG-PLA) in Sprague-Dawley (SD) rats and Beagle dogs and its toxicological reactions, to provide a reference for its safe clinical use. **Methods** SD rats and Beagle dogs (male:female ratios, 1 : 1) were divided randomly into control group and low, medium, and high dose mPEG-PLA groups (70, 210, 700 mg/kg). Animals received intravenous mPEG-PLA once a day for 90 days, followed by a 28-day recovery period. Indicators including clinical observations, food intake, body weight, hematology, blood biochemistry, immune function, and pathological examination were recorded. **Results** Compared with the control group, (1) food intake was decreased ($P < 0.01$) and body weight was increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) after 90 days of continuous administration, with similar changes in the medium and high dose groups in both rats and dogs. In addition, MONO/MONO%, RBC, MCH, MCHC, HCT, HGB, PLT, TP, ALB, GLB, and Fbg were all decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and coagulation indexes (e.g., APTT) were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Organ weights and the organ-to-body/brain weight ratios of the liver and spleen were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and histopathology indicated numerous foam-like macrophages in the hepatic sinuses, red spleen pulp, and lymph node medulla. DBIL and TBIL also increased in rats in the high dose group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the dogs experienced skin swelling or scabs, abdominal swelling, vomiting, decreased activity, high albuminuria, and ascites, and the renal glomerular cells showed vacuoles. (2) After 28 days of recovery, rats and dogs in the medium and high dose groups showed a few foam-like macrophages in the hepatic sinuses, red spleen pulp, and lymph node medulla, as well as decreased food intake in dogs. The MCHC, PLT, and TP decreased in dogs in the high dose group ($P < 0.05$), and the liver and spleen weights and organ coefficients in rats increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the MONO% decreased in male rats in the medium dose group ($P < 0.05$). **Conclusions** Administration of mPEG-PLA 210 and 700 mg/kg for 90 days caused blood mononuclear cells to enter and aggregate in the liver, spleen, lymph nodes, and other tissues in SD rats and Beagle dogs, leading to secondary tissue structural damage. Protein and fibrinogen synthesis and bilirubin metabolism in the liver decreased, leading to abnormal coagulation function, and decreased intravascular colloid osmotic pressure resulted in edema and bleeding. The result suggest that the liver, spleen, kidney, and lymph nodes are target organs for mPEG-PLA toxicity, with dose-dependent and reversible effects and species differences, but no significant sex differences. Clinical monitoring of related organ functions is needed to avoid secondary damage.

【Keywords】 polymer pharmaceutical excipient; toxicological research; SD rats; Beagle dogs

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

药用高分子辅料 (polymers pharmaceuticals excipients, PPE) 是一类生物相容性高、性能稳定、经过严格安全评价的高分子材料^[1], 目前已广泛应用于药物制剂、药剂包装、人工器官、医疗材料、医疗仪器等领域; 它们通常以功能高分子的形式出现, 对药物制剂领域的发展起到了显著的推动作用^[2-3]。这些高分子辅料不仅能够作为胶体溶液提高药物的溶解度, 还有助于增强药物稳定性、延缓药物释放、提高药物效应以及降低其毒性^[4-6]。尽管如此, 目前对药用高分子材料

的长期安全性研究较少, 多集中于单次或短期阶段。

已有研究表明, 聚乙二醇-聚乳酸共聚物 (methoxy poly-ethylene glycol poly-lactic acid, mPEG-PLA) 是一种创新的核-壳结构纳米级药物专用辅料, 其内核具有疏水性, 主要负责控制药物在体内的药动学行为, 而外壳则为亲水性, 决定了载药能力、稳定性和药物释放特性, 外壳和外壳共同构成了独特的药物载体^[7-8]。此外, 这种辅料的粒径控制在 10~100 nm 范围内, 可确保

药物的有效释放和生物利用度^[8-9]。基于此,本研究以 SD 大鼠和 Beagle 犬为研究对象,连续重复给予含 mPEG-PLA 高分子药用辅料的药物 3 个月,评价 mPEG-PLA 的毒性作用。以期为临床选用 mPEG-PLA 作为辅料的药物制剂提供基础数据,进一步为药物制剂的安全性和有效性提供更加坚实的科学依据,推动药用高分子辅料的发展与应用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2021-0002],5~6 周龄,150~200 g,120 只,雌雄各半。普通级 Beagle 犬购自福州振和实验动物技术开发有限公司[SCXK(闽)2023-0002],7~9 月龄,8.24~12.54 kg,40 只,雌雄各半,分别饲养于广东莱恩医药研究院有限公司 SPF 级和普通级动物房[SYXK(粤)2022-0146]。所有动物实验得到广东莱恩医药研究院有限公司动物福利与伦理委员会审批(IA-SE2016024-01、IA-SE2016024-02)。实验设计及实施过程严格遵循 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

受试物高分子药用辅料主要成分含聚乙二醇-聚乳酸共聚物 mPEG-PLA(批号:SW2016058,规格:每瓶 50 g),自制产品;血生化相关指标检测试剂盒(批号:160502/160602,浙江伊利康生物技术有限公司);血液学和凝血功能相关指标检测试剂(批号:546894/557193A/44853/A5116,德国 Siemens 公司和日本 Sysmex 公司);尿液指标检测试剂(批号:55160059/56150783,桂林优利特医疗电子有限公司);免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、生长激素(growth hormone, GH)、生长激素释放因子(growth hormone releasing factor, GHRP)ELISA 试剂盒(批号:E20170101A,美国 R&D Systems 公司)。

XN-1000[B3]型全自动血液体液分析仪购自日本 Sysmex 公司;7180 型全自动生化分析仪购自日本日立公司;ELx808 型酶标仪购自美国 BioTek 公司;BSA2201 型电子天平购自赛多利斯

科学仪器(北京)有限公司;ASP300S 型全自动组织脱水机、HistoCore Arcadia H 型石蜡包埋机、RM2245 型半自动石蜡切片机、ST5020 型全自动染色机和 DM3000 型光学显微镜均购自德国 LEICA 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 药物配制与给药方法

参照药物人用剂量与动物年龄差异,根据药物剂量与体表面积换算方法,本研究 120 例 SD 大鼠(给药期 80 例,恢复期 40 例)和 40 例 Beagle 犬(给药期 24 例,恢复期 16 例)均按体质量和性别随机均衡分为 4 组:对照组、mPEG-PLA 低、中、高剂量组(70 mg/kg、210 mg/kg、700 mg/kg)。动物均采用静脉(SD 大鼠尾静脉,Beagle 犬足部皮下静脉)注射的方法给予 10 mL/kg 的药液。

称取适量的 mPEG-PLA,加入适量 0.9%氯化钠注射液搅拌溶解后,分别配制成浓度为 7 mg/mL(低剂量组)、21 mg/mL(高剂量组)、70 mg/mL(中剂量组)的药液,过 0.22 μ m 孔径滤膜,现配现用,其中对照组给予等量 0.9%氯化钠注射液。

1.3.2 一般状态观察

试验期间每天对动物进行外观观察体表特征、呼吸、行为、分泌物和排泄物、中毒以及死亡等情况,记录其体质量、摄食量等指标变化。

1.3.3 血液学指标检测

于给药结束和恢复期观察结束经腹主动脉采血,制备成 EDTA-K2 抗凝全血,检测白细胞数、红细胞数(red blood cells, RBC)、血红蛋白量(hemoglobin, HGB)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、血小板数(platelets, PLT)、红细胞分布宽度、红细胞分布宽度、血小板分布宽度、平均血小板体积、大型血小板比率、血小板压积、中性粒细胞数和比率、淋巴细胞数和比例、单核细胞数(monocytes, MONO)和比例(MONO%)、嗜酸性粒细胞数和比例、嗜碱性粒细胞数和比例、网织红细胞数、网织红细胞比率(RET%)。

1.3.4 凝血功能指标检测

于给药结束和恢复期观察结束经腹主动脉

采血,制备成枸橼酸钠抗凝血浆,检测凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原量 (fibrinogen, Fbg)。

1.3.5 血生化指标检测

于给药结束和恢复期观察结束经腹主动脉采血,制备成枸橼酸钠抗凝血清。检测天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、尿素氮、肌酐、总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin, ALB)、球蛋白 (globulin, GLB)、A/G、血糖、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、总胆固醇、肌酸磷酸激酶、甘油三酯、 γ -谷氨酰转移酶、无机磷、钙离子、钠离子、钾离子、氯离子。

1.3.6 尿液指标检测

于给药结束和恢复期观察结束采集动物尿液,检测尿液中葡萄糖、胆红素、酮体、尿比重、隐血、pH、蛋白质、尿胆原、亚硝酸盐、白细胞。

1.3.7 免疫学指标及相关激素检测

于给药末期和恢复期结束,利用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法分别检测血清中的 IgA、IgE、IgG、IgM 等免疫指标及 GH、GHRP 含量。

1.3.8 组织病理学检查

给药结束和恢复期观察结束时,分别将各组部分动物安乐死并观察各脏器的病变情况,记录主要脏器重量 (带 * 号) 同时按照公式计算脏器系数。脏器系数/ $\%$ = 脏器质量/g $\div$ 个体质量/g $\times$ 1000。脏器包括肾上腺 (*)、主动脉、股骨、骨髓 (胸骨)、脑 (*)、盲肠、结肠、子宫 (*) 和子宫颈、十二指肠、附睾 (*)、食管、眼 (哈氏腺)、心脏 (*)、回肠、空肠、肾 (*)、肝 (*)、肺 (附主支气管)、肠系膜淋巴结、腹股沟淋巴结、乳腺、卵巢 (*) 和输卵管、胰腺、垂体、前列腺 (精囊)、直肠、唾液腺、坐骨神经、骨骼肌、皮肤、脊髓 (3 个部位: 颈椎、中段胸椎、腰椎)、脾 (*)、胃、睾丸 (*)、胸腺 (*)、甲状腺 (含甲状旁腺)、气管、膀胱、阴道、注射部位 (尾静脉) 及所有大体观察到异常的组织、组织肿块。各脏器使用 10 % 福尔马林固定后,进行梯度酒精脱水、石蜡包埋、切片、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色,并于光学显微镜下观察其病理变化。

1.4 统计学方法

所有试验数据以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,GraphPad Prism 8.0 作图。组间比较使用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 一般观察

与对照组比较,各剂量组 SD 大鼠在给药期间均有部分动物部分时间点出现短暂性软便现象;中剂量组 3 例 Beagle 犬 (3/10)、高剂量组 6 例 Beagle 犬 (6/10) 首次给药时,在给药过程中出现短暂性上下眼睑肿胀、耳肿胀、耳发红、躁动、流涎等现象;高剂量组 4 例 Beagle 犬 (4/10) 在第 70~95 天 (d70~d95) 出现呕吐现象共 9 次;10 例 Beagle 犬 (10/10) 在 d68~d105 先后出现腹部肿胀、皮肤浮肿、蹲坐、活动减少、消瘦、后肢无力、后肢长有米粒志蚕豆大水泡或结痂等现象。

2.2 摄食量与体质量

2.2.1 摄食量

与对照组比较,各剂量组大鼠 (雌) 在给药大部分时间点摄食量增加 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);各剂量组大鼠 (雄) 在给药前期 (d2~d14) 和给药后期 (d56~d90) 大部分时间点摄食量减少 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),给药中期 (d21~d42) 大部分时间点增加 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);停药恢复期观察期间,低、高剂量组大鼠 (雌) 部分时间点摄食量增加 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),各剂量大鼠 (雄) 部分时间点摄食量减少 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),结果详见表 1。

与对照组比较,在给药后期 (12~13 周),中剂量组 5 例 (5/5) Beagle 犬 (雌) 出现 12 次剩粮,2 例 (2/2) Beagle 犬 (雄) 出现 7 次剩粮,高剂量组 4 例 (4/5) Beagle 犬 (雌) 出现 24 次剩粮,4 例 (4/5) Beagle 犬 (雄) 出现 54 次剩粮;停药恢复期观察期间,中剂量组 1 例 (1/2) Beagle 犬 (雌) 出现 8 次剩粮,2 例 (2/5) Beagle 犬 (雄) 出现 7 次剩粮,高剂量组 2 例 (2/2) Beagle 犬 (雌) 出现 14 次剩粮,1 例 (1/2) Beagle 犬 (雄) 出现 25 次剩粮,结果详见表 2。

2.2.2 体质量

与对照组比较,中、高剂量组大鼠 (雌) 在给

药期 (d5 ~ d90) 体质量升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);高剂量组 Beagle 犬(雄)在给药期(d49 ~ d77)体质量升高($P<0.05$),见表 3 和表 4。

2.3 血液学指标

连续给药 90 d 后,与对照组比较,中、高剂量组大鼠(雌)外周血单核细胞(MONO)百分比降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);中、高剂量组 Beagle 犬单核细胞(MONO)及其百分比、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)和平均红细胞血红蛋白浓度

(MCHC)以及高剂量组 Beagle 犬红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞比容(HCT)和血小板(PLT)均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),呈剂量关系。停药恢复观察 28 d 后,与对照组比较,中剂量组大鼠(雄)单核细胞百分比降低($P<0.05$);各剂量组 Beagle 犬平均红细胞血红蛋白含量以及高剂量组 Beagle 犬平均红细胞血红蛋白浓度和血小板均降低($P<0.05$)。其余血液学指标未见明显异常变化。结果详见表 5 和表 6。

表 1 SD 大鼠摄食量变化($\bar{x}\pm s, g$)
Table 1 Changes of food intake in SD rats($\bar{x}\pm s, g$)

周期 Phase	时间 /周 Time/week	雌性 Female				雄性 Male			
		对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group	对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group
给药期 (10 雌 10 雄) Dosing phase (10 females and 10 males)	1	19.8±1.1	18.5±1.6**	18.0±1.9**	18.3±2.1**	26.1±0.8	24.7±0.6**	24.2±0.9**	24.0±0.6**
	2	18.5±1.5	18.5±0.9	19.4±1.7	18.4±0.7	26.9±0.8	26.3±1.4	26.0±1.0**	25.6±1.2**
	3	18.4±1.5	18.9±1.3	18.1±1.1	19.4±1.9*	26.2±2.3	25.2±1.1	27.6±1.7*	27.9±1.9**
	4	20.7±1.6	22.1±1.9**	21.2±1.5	20.7±1.4	28.9±2.2	30.0±1.5	29.2±0.7	30.5±2.9*
	5	19.8±2.0	19.8±2.4	20.0±1.8	20.5±2.4	27.8±0.9	31.4±2.9**	30.2±2.7**	30.6±4.2**
	6	19.0±2.1	19.9±2.0	21.2±2.5**	21.2±2.0**	26.0±1.2	27.8±2.2**	33.5±6.3**	28.6±2.4**
	7	16.3±1.6	18.7±0.2**	17.9±1.7*	17.0±2.2	22.2±1.2	20.7±0.8**	20.8±1.5**	23.7±0.2**
	8	15.4±1.8	17.3±1.8**	18.7±0.5**	16.1±2.0	25.3±2.8	23.1±1.1**	23.5±1.4*	21.3±1.5**
	9	15.7±0.6	16.2±1.3	17.1±1.3**	16.6±2.0	22.7±2.2	23.5±1.0	21.7±1.0	22.1±1.1
	10	16.3±1.6	17.5±1.1*	18.5±0.5**	17.1±1.4	22.7±1.3	22.8±0.2	23.6±1.3	23.9±1.7*
	11	17.4±0.6	18.1±0.6**	18.2±0.4**	16.1±2.2*	25.3±1.2	24.5±1.1	23.7±1.0**	24.6±0.9
	12	16.1±1.0	16.5±1.0	19.3±1.4**	16.0±1.3	24.1±0.9	24.5±0.4	22.9±0.9**	23.6±0.9
恢复期 (5 雌 5 雄) Recovery phase (5 females and 5 males)	13	18.7±3.5	22.3±2.4**	20.1±0.4	19.1±1.2	31.3±1.2	32.1±0.8	26.3±1.8**	25.3±0.3**
	14	19.2±0.2	23.0±0.0**	19.6±0.8	22.6±0.5**	32.0±0.0	27.0±0.9**	30.4±1.9	29.2±1.1**
	15	22.2±1.1	24.6±3.3	16.0±1.8**	22.2±0.2	32.2±3.0	31.2±0.7	28.8±0.2	27.2±2.9*
	16	21.0±0.5	23.6±0.5**	24.2±3.4	24.8±0.2**	37.4±0.1	39.8±7.9	35.6±4.0	30.4±3.1**
	17	23.0±5.9	20.8±2.0	17.6±1.3	17.8±1.2	33.6±3.6	33.8±1.1	29.0±0.5*	30.4±1.7

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 2 Beagle 犬摄食量(剩粮次数)变化
Table 2 Changes of food intake (times of remaining food) in Beagle dogs

周期 Phase	时间 /周 Time/week	雌性 Female				雄性 Male			
		对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group	对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group
给药期 (5 雌 5 雄) Dosing phase (5 females and 5 males)	12	0	0	2	6	0	0	2	22
	13	0	0	10	18	0	0	5	32
恢复期 (2 雌 2 雄) Recovery phase (2 females and 2 males)	14	0	0	3	8	0	0	5	12
	15	0	0	1	3	0	0	2	13
	16	0	0	3	3	0	0	0	0
	17	0	0	1	0	0	0	0	0

表 3 SD 大鼠体质量变化($\bar{x}\pm s, g$)
Table 3 Changes of body mas in SD rats($\bar{x}\pm s, g$)

周期 Phase	时间 /周 Time/week	雌性 Female				雄性 Male			
		对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group	对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group
给药期 (10 雌 10 雄) Dosing phase (10 females and 10 males)	1	192±12	199±14	200±11 *	200±11 *	240±13	241±14	242±13	239±11
	2	216±17	222±15	220±14	229±22 *	296±17	292±18	295±17	292±18
	3	228±18	235±17	238±14 *	242±13 **	338±18	335±23	340±19	335±26
	4	240±16	244±21	253±16 **	258±13 **	372±23	370±28	373±26	363±35
	5	253±21	256±22	260±17	267±15 **	400±27	392±28	396±28	393±38
	6	259±22	264±22	268±19	275±17 **	429±29	419±34	418±33	419±41
	7	261±22	263±19	272±17	279±18 *	435±26	434±44	428±30	434±49
	8	272±21	268±21	286±18	279±19	453±27	445±46	444±31	443±49
	9	269±22	272±20	289±17 **	280±16	460±30	455±48	455±33	448±52
	10	273±22	273±21	289±17 *	280±17	472±32	467±53	467±34	460±53
	11	274±21	273±22	291±17 *	281±17	481±36	479±55	470±36	468±55
	12	278±23	277±21	293±17 *	283±18	495±38	494±56	484±40	481±59
	13	284±26	286±26	302±19 *	291±17	512±38	509±57	495±39	495±60
恢复期 (5 雌 5 雄) Recovery phase (5 females and 5 males)	14	293±29	301±17	299±21	299±14	544±48	533±65	504±42	575±77
	15	305±35	300±17	308±24	304±17	561±53	542±69	521±46	572±95
	16	311±38	307±15	315±25	318±25	590±54	566±76	542±51	597±99
	17	306±32	309±18	310±24	318±23	606±60	584±78	556±54	612±108

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 4 Beagle 犬体质量变化响($\bar{x}\pm s, kg$)
Table 4 Changes of body mass in Beagle dogs($\bar{x}\pm s, kg$)

周期 Phase	时间 /周 Time/ week	雌性 Female				雄性 Male			
		对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group	对照组 Control group	低剂量组 Low dose group	中剂量组 Medium dose group	高剂量组 High dose group
给药前 Pre-dose 给药期 (5 雌 5 雄) Dosing phase (5 females and 5 males) 恢复期 (2 雌 2 雄) Recovery phase (2 females and 2 males)	给药前 Pre-dose	10.74±1.89	10.62±1.18	10.83±0.98	10.85±1.05	10.53±1.15	10.72±0.37	10.97±1.00	10.73±0.47
	1	10.58±1.88	10.42±1.11	10.72±0.85	10.83±0.89	10.32±1.13	10.58±0.39	10.80±0.77	10.60±0.58
	2	10.61±1.79	10.57±0.83	10.68±0.84	10.95±0.82	10.27±1.13	10.50±0.46	10.69±0.61	10.92±0.60
	3	10.67±1.52	10.62±0.83	10.78±0.89	11.02±0.84	10.16±1.11	10.43±0.58	10.70±0.58	10.97±0.61
	4	10.80±1.38	10.74±0.81	11.08±0.89	11.22±0.76	10.28±1.12	10.69±0.60	10.74±0.56	11.19±0.65
	5	10.86±1.35	10.79±0.80	10.97±0.81	11.32±0.76	10.27±1.19	10.81±0.67	10.80±0.55	11.29±0.69
	6	10.89±1.33	10.58±0.92	11.03±0.82	11.49±0.79	10.24±1.17	10.39±1.04	10.74±0.52	11.51±0.82
	7	11.06±1.03	10.94±1.12	11.51±0.79	12.28±1.14	10.66±1.12	10.82±1.18	11.00±0.58	12.47±1.19 *
	8	11.19±1.08	11.01±1.21	11.54±0.92	12.24±1.20	10.66±1.22	10.77±1.23	11.12±0.60	12.60±1.34 *
	9	11.16±1.03	11.16±1.01	11.70±0.98	12.39±1.31	10.69±1.24	10.89±1.07	11.23±0.60	12.77±1.34 *
	10	11.38±0.91	11.23±1.22	11.88±1.11	12.67±1.81	10.90±1.29	10.96±1.31	11.51±0.75	13.17±1.35 *
	11	11.78±0.86	11.55±1.25	12.13±1.10	12.87±1.39	11.18±1.24	11.39±1.54	11.79±0.91	13.12±1.28 *
	12	12.15±1.02	11.79±1.52	12.27±1.01	13.02±1.59	11.48±1.22	11.59±1.52	11.74±1.01	12.63±0.62
	13	12.15±0.95	11.87±1.44	12.28±0.95	13.02±2.17	11.48±1.28	11.49±1.40	11.68±0.79	11.87±0.87
	14	12.74±0.79	12.47±0.55	12.34±1.16	12.41±1.03	11.50±1.41	10.11±0.18	10.55±0.33	10.41±0.13
	15	13.39±1.26	12.81±0.61	12.65±1.09	12.53±1.15	11.81±1.23	10.61±0.18	10.85±0.41	10.83±0.66
	16	13.49±1.03	13.17±0.64	12.42±1.61	12.42±1.05	12.29±1.71	10.64±0.23	10.93±0.13	11.29±1.48
	17	13.39±0.92	13.30±0.68	12.49±1.34	12.17±0.95	12.30±1.67	10.69±0.30	11.69±0.83	11.47±1.77

注:与对照组相比, * $P<0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.4 凝血功能指标

连续给药 90 d 后,与对照组比较,高剂量组大鼠的纤维蛋白原(Fbg)降低($P<0.01$),各剂量组大鼠(雌)、中高剂量组大鼠(雄)活化部分的凝血活酶时间(APTT)和中剂量组大鼠的凝血酶时间(TT)延长($P<0.05$ 或 $P<0.01$);高剂量组

Beagle 犬的纤维蛋白原(Fbg)降低($P<0.01$),高剂量组 Beagle 犬活化部分的凝血活酶时间(APTT)延长($P<0.01$),各剂量组 Beagle 犬的凝血酶时间(TT)减少($P<0.01$),呈剂量关系。其余凝血功能指标未见明显异常变化。结果详见表 7 和表 8。

表 5 SD 大鼠血液学变化($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Changes of hematology in SD rats($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	组别 Groups	雌性 Female		雄性 Male	
		MONO ($10^9/L$)	MONO%	MONO ($10^9/L$)	MONO%
给药结束 (10 雌 10 雄) Dosing phase (10 females and 10 males)	对照组 Control group	0.19±0.07	6.10±1.60	0.33±0.11	6.30±0.70
	低剂量组 Low dose group	0.16±0.06	5.30±2.10	0.31±0.15	5.30±1.40
	中剂量组 Medium dose group	0.15±0.06	4.60±1.30*	0.26±0.09	5.50±1.60
	高剂量组 High dose group	0.13±0.05	4.10±1.30**	0.29±0.06	5.90±1.40
恢复期结束 (5 雌 5 雄) Recovery phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	0.17±0.03	6.10±1.50	0.61±0.17	8.40±1.60
	低剂量组 Low dose group	0.22±0.10	5.30±1.30	0.49±0.18	7.10±2.60
	中剂量组 Medium dose group	0.22±0.10	6.20±2.20	0.46±0.12	5.60±1.50*
	高剂量组 High dose group	0.19±0.07	5.50±0.70	0.63±0.27	9.10±2.70

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 6 Beagle 犬血液学变化($\bar{x}\pm s$)
Table 6 Changes of hematology in Beagle dogs($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	组别 Groups	MONO / $(10^9/L)$	MONO%	RBC / $(10^{12}/L)$	HGB / (g/L)	HCT/%	MCH/Pg	MCHC/ (g/L)	PLT/ $(10^9/L)$
给药结束 (5 雌 5 雄) End of dosing phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	0.87±0.21	7.30±2.20	6.27±0.68	148.00±17.00	41.90±4.10	23.50±0.60	352.00±8.00	332.00±107.00
	低剂量组 Low dose group	0.78±0.28	6.40±1.40	6.17±0.53	144.00±14.00	41.40±3.20	23.30±0.80	347.00±7.00	336.00±79.00
	中剂量组 Medium dose group	0.60±0.16**	5.90±1.30	6.15±0.70	141.00±16.00	41.60±3.80	23.00±0.40*	339.00±11.00**	272.00±75.00
	高剂量组 High dose group	0.49±0.39*	4.60±2.30*	5.26±0.34**	116.00±6.00**	35.10±1.80**	22.10±0.50**	332.00±10.00**	203.00±113.00*
恢复期结束 (2 雌 2 雄) End of recovery phase (2 females and 2 males)	对照组 Control group	0.69±0.16	5.40±0.70	7.10±0.55	167.00±12.00	47.80±3.20	23.50±0.40	349.00±40.00	294.00±48.00
	低剂量组 Low dose group	0.64±0.09	5.10±0.70	6.60±0.33	150.00±7.00	43.80±2.60	22.70±0.30*	342.00±70.00	365.00±82.00
	中剂量组 Medium dose group	0.63±0.29	5.40±0.90	6.74±0.64	151.00±18.00	44.80±4.00	22.40±0.70*	337.00±15.00	364.00±65.00
	高剂量组 High dose group	0.65±0.23	5.50±1.80	6.16±1.14	133.00±29.00	39.80±8.20	21.60±1.40*	334.00±90.00*	382.00±38.00*

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 7 SD 大鼠凝血功能指标变化($\bar{x}\pm s$)
Table 7 Changes of coagulation function in SD rats after($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	组别 Groups	雌性 Female				雄性 Male			
		PT/s	APTT/s	Fbg/(g/L)	TT/s	PT/s	APTT/s	Fbg/(g/L)	TT/s
给药结束 (10 雌 10 雄) End of dosing phase (10 females and 10 males)	对照组 Control group	8.00±0.20	11.80±1.20	1.66±0.24	40.00±3.90	8.90±0.30	13.70±1.00	2.22±0.13	45.00±3.00
	低剂量组 Low dose group	8.10±0.20	12.70±0.80*	1.65±0.11	42.40±1.70	8.60±0.30*	14.40±2.90	2.22±0.22	43.60±9.90
	中剂量组 Medium dose group	8.10±0.20	13.90±1.60**	1.53±0.14	44.70±1.10**	9.40±1.00	16.20±2.90*	2.25±0.56	47.80±2.40*
	高剂量组 High dose group	8.10±0.20	15.30±1.20**	1.30±0.18**	39.30±3.10	9.40±0.90	18.20±2.20**	1.80±0.21**	44.30±2.20
恢复期结束 (5 雌 5 雄) End of recovery phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	8.10±0.10	13.20±0.60	1.77±0.11	42.40±2.50	10.10±0.80	16.70±0.90	2.23±0.27	48.20±3.80
	低剂量组 Low dose group	8.10±0.30	13.10±0.80	1.73±0.18	43.60±2.00	9.50±1.00	16.70±1.20	2.18±0.16	46.50±2.70
	中剂量组 Medium dose group	7.90±0.10*	13.40±1.70	1.74±0.20	40.60±6.10	10.10±1.40	17.60±2.40	2.27±0.20	47.60±1.60
	高剂量组 High dose group	8.10±0.10	13.70±1.60	1.70±0.20	42.80±2.00	10.20±1.70	16.30±2.80	1.99±0.12	45.70±1.40

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 8 Beagle 犬凝血功能指标变化($\bar{x}\pm s$)
Table 8 Changes of coagulation function in Beagle dogs($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	组别 Groups	PT/s	APTT/s	Fbg/(g/L)	TT/s
给药结束 (5 雌 5 雄) End of dosing phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	6.90±2.40	6.70±0.70	2.02±0.51	17.00±0.70
	低剂量组 Low dose group	6.70±2.10	6.30±0.60	1.96±0.64	15.60±0.70**
	中剂量组 Medium dose group	6.20±0.40	7.10±0.70	1.81±0.46	14.80±0.60**
	高剂量组 High dose group	6.60±0.70	9.60±1.70**	1.20±0.38**	14.10±0.70**
恢复期结束 (2 雌 2 雄) End of recovery phase (2 females and 2 males)	对照组 Control group	9.10±5.20	7.00±0.90	1.64±0.28	16.70±1.70
	低剂量组 Low dose group	6.20±0.30	6.40±0.40	1.99±0.28	16.20±0.20
	中剂量组 Medium dose group	7.00±0.90	7.20±0.80	1.88±0.27	16.50±0.30
	高剂量组 High dose group	6.30±0.30	7.40±1.30	1.80±0.47	16.00±0.60

注:与对照组相比, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, ** $P<0.01$.

2.5 血生化指标

连续给药 90 d 后,与对照组比较,高剂量组大鼠外周血总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)和球蛋白(GLB)均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),高剂量组大鼠(雌)总胆红素(TBIL)和高剂量组大鼠直接胆红素(DBIL)均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);中、高

剂量组 Beagle 犬外周血总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)和球蛋白(GLB)均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),呈剂量关系。停药观察 28 d 后,与对照组比较,高剂量组 Beagle 犬外周血总蛋白(TP)降低($P<0.05$)。其余血生化指标未见明显异常变化。结果详见表 9 和表 10。

表 9 SD 大鼠血清蛋白质和胆红素变化($\bar{x}\pm s$)
Table 9 Changes of serum protein and bilirubin in SD rats($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	性别 Gender	组别 Groups	TP/(g/L)	ALB/(g/L)	GLB/(g/L)	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	DBIL/($\mu\text{mol/L}$)
给药结束 (10 雌 10 雄) End of dosing phase (10 females and 10 males)	雌性 Female (n = 10)	对照组 Control group	63.30 $\pm$ 2.50	33.60 $\pm$ 1.40	29.70 $\pm$ 1.70	2.24 $\pm$ 0.25	0.09 $\pm$ 0.07
		低剂量组 Low dose group	62.30 $\pm$ 2.80	32.20 $\pm$ 2.00	30.10 $\pm$ 1.20	2.37 $\pm$ 0.55	0.12 $\pm$ 0.24
		中剂量组 Medium dose group	64.50 $\pm$ 3.40	33.90 $\pm$ 2.60	30.60 $\pm$ 1.50	2.38 $\pm$ 0.39	0.14 $\pm$ 0.12
		高剂量组 High dose group	58.70 $\pm$ 2.10**	31.00 $\pm$ 0.80**	27.70 $\pm$ 2.00*	2.78 $\pm$ 0.38**	0.25 $\pm$ 0.11**
		对照组 Control group	57.60 $\pm$ 1.50	28.40 $\pm$ 0.50	29.30 $\pm$ 1.30	2.24 $\pm$ 0.39	0.13 $\pm$ 0.08
	雄性 Male (n = 10)	低剂量组 Low dose group	58.30 $\pm$ 3.00	27.90 $\pm$ 0.80	30.30 $\pm$ 2.50	2.25 $\pm$ 0.18	0.06 $\pm$ 0.05*
		中剂量组 Medium dose group	57.50 $\pm$ 2.40	28.30 $\pm$ 1.40	29.20 $\pm$ 2.20	2.28 $\pm$ 0.44	0.13 $\pm$ 0.09
		高剂量组 High dose group	53.80 $\pm$ 1.70**	27.10 $\pm$ 0.90**	26.70 $\pm$ 1.30**	2.50 $\pm$ 0.39	0.25 $\pm$ 0.10*
		对照组 Control group	65.50 $\pm$ 3.80	34.30 $\pm$ 2.60	31.20 $\pm$ 1.40	2.72 $\pm$ 0.73	0.11 $\pm$ 0.12
		低剂量组 Low dose group	61.90 $\pm$ 2.80	31.00 $\pm$ 3.10	30.90 $\pm$ 1.80	2.99 $\pm$ 1.12	0.56 $\pm$ 0.93
恢复期结束 (5 雌 5 雄) End of recovery phase (5 females and 5 males)	雌性 Female (n = 5)	中剂量组 Medium dose group	63.80 $\pm$ 3.20	32.30 $\pm$ 1.70	31.40 $\pm$ 2.10	2.22 $\pm$ 0.62	0.10 $\pm$ 0.14
		高剂量组 High dose group	64.00 $\pm$ 3.90	32.50 $\pm$ 2.90	31.60 $\pm$ 1.10	2.23 $\pm$ 0.26	0.03 $\pm$ 0.06
		对照组 Control group	56.40 $\pm$ 1.10	27.40 $\pm$ 1.10	29.00 $\pm$ 0.70	2.37 $\pm$ 0.30	0.11 $\pm$ 0.11
		低剂量组 Low dose group	56.80 $\pm$ 1.90	28.20 $\pm$ 1.30	28.60 $\pm$ 0.90	2.29 $\pm$ 0.27	0.05 $\pm$ 0.08
		中剂量组 Medium dose group	57.70 $\pm$ 1.80	28.20 $\pm$ 0.70	29.60 $\pm$ 1.40	2.26 $\pm$ 0.72	0.14 $\pm$ 0.11
	雄性 Male (n = 5)	高剂量组 High dose group	57.30 $\pm$ 1.80	28.90 $\pm$ 0.90	28.40 $\pm$ 1.00	2.36 $\pm$ 0.21	0.14 $\pm$ 0.09
		对照组 Control group	59.70 $\pm$ 6.10	26.90 $\pm$ 2.50	32.90 $\pm$ 7.70	1.36 $\pm$ 0.60	0.00 $\pm$ 0.00
		低剂量组 Low dose group	55.80 $\pm$ 2.40	26.20 $\pm$ 1.40	29.40 $\pm$ 2.70	1.79 $\pm$ 0.35	0.00 $\pm$ 0.01
		中剂量组 Medium dose group	49.40 $\pm$ 2.50**	23.60 $\pm$ 1.90**	25.80 $\pm$ 2.10*	1.74 $\pm$ 0.74	0.02 $\pm$ 0.06
		高剂量组 High dose group	34.20 $\pm$ 4.40**	14.80 $\pm$ 2.20**	19.40 $\pm$ 2.90**	3.91 $\pm$ 3.92	2.15 $\pm$ 3.97
恢复期结束 (2 雌 2 雄) End of recovery phase (2 females and 2 males)	雌性 Female (n = 2)	对照组 Control group	60.20 $\pm$ 2.80	27.30 $\pm$ 1.80	32.90 $\pm$ 4.30	1.12 $\pm$ 0.43	0.00 $\pm$ 0.00
		低剂量组 Low dose group	60.40 $\pm$ 2.00	27.10 $\pm$ 1.90	33.30 $\pm$ 2.80	0.84 $\pm$ 0.35	0.00 $\pm$ 0.00
		中剂量组 Medium dose group	58.50 $\pm$ 4.60	24.90 $\pm$ 2.70	33.60 $\pm$ 3.70	0.53 $\pm$ 0.47	0.00 $\pm$ 0.00
		高剂量组 High dose group	51.30 $\pm$ 6.00*	23.80 $\pm$ 4.00	27.50 $\pm$ 2.00	0.53 $\pm$ 0.48	0.00 $\pm$ 0.00
		对照组 Control group	59.70 $\pm$ 6.10	26.90 $\pm$ 2.50	32.90 $\pm$ 7.70	1.36 $\pm$ 0.60	0.00 $\pm$ 0.00

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 10 Beagle 犬血清蛋白质和胆红素变化($\bar{x}\pm s$)
Table 10 Changes of serum protein and bilirubin in Beagle dogs($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	组别 Groups	TP/(g/L)	ALB/(g/L)	GLB/(g/L)	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	DBIL/($\mu\text{mol/L}$)
给药结束 (5 雌 5 雄) End of dosing phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	59.70 $\pm$ 6.10	26.90 $\pm$ 2.50	32.90 $\pm$ 7.70	1.36 $\pm$ 0.60	0.00 $\pm$ 0.00
	低剂量组 Low dose group	55.80 $\pm$ 2.40	26.20 $\pm$ 1.40	29.40 $\pm$ 2.70	1.79 $\pm$ 0.35	0.00 $\pm$ 0.01
	中剂量组 Medium dose group	49.40 $\pm$ 2.50**	23.60 $\pm$ 1.90**	25.80 $\pm$ 2.10*	1.74 $\pm$ 0.74	0.02 $\pm$ 0.06
	高剂量组 High dose group	34.20 $\pm$ 4.40**	14.80 $\pm$ 2.20**	19.40 $\pm$ 2.90**	3.91 $\pm$ 3.92	2.15 $\pm$ 3.97
	对照组 Control group	60.20 $\pm$ 2.80	27.30 $\pm$ 1.80	32.90 $\pm$ 4.30	1.12 $\pm$ 0.43	0.00 $\pm$ 0.00
恢复期结束 (2 雌 2 雄) End of recovery phase (2 females and 2 males)	低剂量组 Low dose group	60.40 $\pm$ 2.00	27.10 $\pm$ 1.90	33.30 $\pm$ 2.80	0.84 $\pm$ 0.35	0.00 $\pm$ 0.00
	中剂量组 Medium dose group	58.50 $\pm$ 4.60	24.90 $\pm$ 2.70	33.60 $\pm$ 3.70	0.53 $\pm$ 0.47	0.00 $\pm$ 0.00
	高剂量组 High dose group	51.30 $\pm$ 6.00*	23.80 $\pm$ 4.00	27.50 $\pm$ 2.00	0.53 $\pm$ 0.48	0.00 $\pm$ 0.00
	对照组 Control group	59.70 $\pm$ 6.10	26.90 $\pm$ 2.50	32.90 $\pm$ 7.70	1.36 $\pm$ 0.60	0.00 $\pm$ 0.00
	低剂量组 Low dose group	55.80 $\pm$ 2.40	26.20 $\pm$ 1.40	29.40 $\pm$ 2.70	1.79 $\pm$ 0.35	0.00 $\pm$ 0.01

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.6 尿液指标

与对照组比较,连续给药 90 d 后,中、高剂量组 Beagle 犬出现蛋白尿且含量高(+2~+3)动物数增多,停药恢复观察 28 d 后,未见明显差异。其余尿液指标未见明显异常变化,结果详见表 11 和表 12。

2.7 过敏反应指标

与对照组比,各剂量组雌雄 SD 大鼠和 Beagle 犬过敏反应指标 IgA、IgE、IgG、IgM、GH 和 GHRP 各时间点均未见显著性差异,结果详见表 13 和表 14。

2.8 组织病理学结果

连续给药 90 d 后,与对照组比较,低剂量组大鼠肝的脏体系数,中、高剂量组大鼠脾重量、肝和脾的脏体系数,中、高剂量组大鼠(雌)和高剂量组大鼠(雄)肝重量、肝和脾的脏脑系数均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);中、高剂量组 Beagle 犬脾重量及其脏体和脏脑系数,中剂量组 Beagle 犬肝

重量及其脏体和脏脑系数均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),呈剂量关系;高剂量组 Beagle 犬剖检可见 4 例动物(4/6)腹腔内少量或大量清亮液体。停药恢复 28 天后,与对照组相比,中、高剂量组大鼠(雌)肝的脏体系数和大鼠(雄)脾的脏体系数,高剂量组大鼠(雌)脾重量及其脏体系数以及大鼠(雄)脾的脏脑系数均升高($P<0.05$);低剂量组 Beagle 犬肝的脏脑系数升高($P<0.05$)。结果详见表 15 和表 16。

连续给药 90 d 后,与对照组比较,各剂量组大鼠和 Beagle 犬均出现肝窦、脾红髓区、肠系膜和腹股沟淋巴结髓质区不同程度巨噬细胞增多,呈泡沫状,变化程度呈明显剂量关系,另外,各剂量组 Beagle 犬另可见肾小球内细胞呈空泡状。停药恢复 28 d 后,与对照组比较,中、高剂量组大鼠和 Beagle 犬均可见肝窦、脾红髓区、肠系膜和腹股沟淋巴结髓质区少量巨噬细胞增多,呈泡沫状,变化程度较给药结束减轻。见图 1 和图 2。

表 11 SD 大鼠尿液蛋白质变化
Table 11 Changes of urinary protein in SD rats

周期 Phase	组别 Groups	雌性 Female					雄性 Male				
		-	±	+1	+2	+3	-	±	+1	+2	+3
给药结束(10 雌 10 雄) End of dosing phase (10 females and 10 males)	对照组 Control group	9	1	0	0	1	7	3	0	0	0
	低剂量组 Low dose group	10	0	0	0	0	5	2	2	0	1
	中剂量组 Medium dose group	7	0	2	1	0	4	4	2	0	0
	高剂量组 High dose group	7	3	0	0	0	4	2	2	1	1
恢复期结束(5 雌 5 雄) End of recovery phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0
	低剂量组 Low dose group	5	0	0	0	0	3	0	2	0	0
	中剂量组 Medium dose group	3	2	0	0	0	3	1	0	1	0
	高剂量组 High dose group	5	0	0	0	0	1	1	2	1	0

表 12 Beagle 犬尿液蛋白质变化
Table 12 Changes of urinary protein in Beagle dogs

周期 Phase	组别 Groups	-	±	+1	+2	+3
给药结束(5 雌 5 雄) Dosing phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	9	0	0	0	1
	低剂量组 Low dose group	7	1	1	1	0
	中剂量组 Medium dose group	5	1	2	2	0
	高剂量组 High dose group	5	1	2	1	1
恢复期结束(2 雌 2 雄) Recovery phase (2 females and 2 males)	对照组 Control group	1	0	2	1	0
	低剂量组 Low dose group	1	1	2	0	0
	中剂量组 Medium dose group	3	1	0	0	0
	高剂量组 High dose group	1	1	0	1	1

表 13 SD 大鼠过敏反应指标变化($\bar{x}\pm s$)
Table 13 Changes of immune function in SD rats($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	性别 Gender	组别 Groups	IgA/ ($\mu\text{g/mL}$)	IgM/ ($\mu\text{g/mL}$)	IgE/ ($\mu\text{g/mL}$)	IgG/ (mg/mL)	CRP/ (ng/mL)	HIS/ (ng/mL)
给药结束 End of dosing phase	雌性 Female ($n=10$)	对照组 Control group	177.21 $\pm$ 23.02	797.92 $\pm$ 70.50	15.94 $\pm$ 3.12	7.01 $\pm$ 0.70	700.00 $\pm$ 171.88	8.13 $\pm$ 0.56
		低剂量组 Low dose group	172.69 $\pm$ 18.68	785.83 $\pm$ 83.17	15.93 $\pm$ 2.72	7.76 $\pm$ 1.55	800.00 $\pm$ 242.55	8.62 $\pm$ 0.67
		中剂量组 Medium dose group	189.71 $\pm$ 56.51	891.25 $\pm$ 259.71	17.00 $\pm$ 3.50	8.41 $\pm$ 3.28	907.00 $\pm$ 436.14	9.10 $\pm$ 2.08
		高剂量组 High dose group	186.83 $\pm$ 35.63	818.75 $\pm$ 132.87	16.28 $\pm$ 2.38	8.13 $\pm$ 2.12	678.00 $\pm$ 244.29	8.65 $\pm$ 0.83
		对照组 Control group	166.63 $\pm$ 22.02	843.75 $\pm$ 166.15	15.88 $\pm$ 3.28	8.60 $\pm$ 1.49	884.00 $\pm$ 263.66	8.22 $\pm$ 0.60
	雄性 Male ($n=10$)	低剂量组 Low dose group	181.54 $\pm$ 43.14	843.33 $\pm$ 183.92	16.49 $\pm$ 3.30	8.52 $\pm$ 1.98	925.00 $\pm$ 331.37	8.81 $\pm$ 1.11
		中剂量组 Medium dose group	174.52 $\pm$ 26.60	757.50 $\pm$ 204.96	14.39 $\pm$ 2.40	7.43 $\pm$ 1.60	758.00 $\pm$ 233.16	7.75 $\pm$ 0.94
		高剂量组 High dose group	160.19 $\pm$ 31.66	805.83 $\pm$ 159.01	15.72 $\pm$ 3.26	8.33 $\pm$ 1.80	737.00 $\pm$ 235.41	8.35 $\pm$ 1.22
		对照组 Control group	149.46 $\pm$ 16.18	757.50 $\pm$ 70.45	9.62 $\pm$ 1.34	7.50 $\pm$ 1.51	1394.29 $\pm$ 40.60	9.52 $\pm$ 0.82
		低剂量组 Low dose group	150.00 $\pm$ 10.25	748.50 $\pm$ 72.75	8.84 $\pm$ 2.56	7.54 $\pm$ 1.41	1428.57 $\pm$ 214.56	9.19 $\pm$ 1.10
恢复期结束 End of recovery phase	雌性 Female ($n=5$)	中剂量组 Medium dose group	161.79 $\pm$ 67.50	892.50 $\pm$ 496.14	11.05 $\pm$ 3.55	8.46 $\pm$ 4.33	1572.86 $\pm$ 346.95	10.00 $\pm$ 2.44
		高剂量组 High dose group	149.29 $\pm$ 28.66	855.50 $\pm$ 147.42	8.77 $\pm$ 1.74	7.42 $\pm$ 1.80	1428.57 $\pm$ 202.70	9.16 $\pm$ 1.50
		对照组 Control group	137.86 $\pm$ 34.86	712.50 $\pm$ 169.45	8.86 $\pm$ 1.62	5.83 $\pm$ 1.47	1280.00 $\pm$ 175.52	8.46 $\pm$ 2.17
	雄性 Male ($n=5$)	低剂量组 Low dose group	140.89 $\pm$ 19.49	698.50 $\pm$ 156.62	10.40 $\pm$ 2.66	6.21 $\pm$ 1.52	1318.57 $\pm$ 263.75	10.54 $\pm$ 2.49
		中剂量组 Medium dose group	131.96 $\pm$ 17.65	722.50 $\pm$ 83.96	8.24 $\pm$ 0.92	5.89 $\pm$ 0.86	1371.43 $\pm$ 389.91	8.97 $\pm$ 1.12
		高剂量组 High dose group	131.43 $\pm$ 10.67	695.50 $\pm$ 141.67	10.10 $\pm$ 1.83	5.73 $\pm$ 0.59	1175.71 $\pm$ 161.62	9.55 $\pm$ 1.70

表 14 Beagle 犬过敏反应指标变化($\bar{x}\pm s$)
Table 14 Changes of immune function in Beagle dogs($\bar{x}\pm s$)

周期 Phase	组别 Groups	IgA/($\mu\text{g/mL}$)	IgM/($\mu\text{g/mL}$)	IgE/($\mu\text{g/mL}$)	IgG/(g/L)	CRP/(mg/L)	HIS/(ng/mL)
给药结束 (5 雌 5 雄) End of dosing phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	2098.13 $\pm$ 1372.91	1953.89 $\pm$ 1141.13	35.07 $\pm$ 25.02	18.12 $\pm$ 10.83	31.93 $\pm$ 21.57	15.72 $\pm$ 11.48
	低剂量组 Low dose group	3108.75 $\pm$ 3396.67	2875.00 $\pm$ 2695.12	48.83 $\pm$ 54.32	30.91 $\pm$ 35.72	44.70 $\pm$ 45.96	21.47 $\pm$ 21.11
	中剂量组 Medium dose group	1766.88 $\pm$ 619.99	1697.78 $\pm$ 571.84	31.43 $\pm$ 13.46	16.98 $\pm$ 7.28	27.23 $\pm$ 11.17	13.33 $\pm$ 5.64
	高剂量组 High dose group	2933.96 $\pm$ 3009.88	2903.58 $\pm$ 3095.87	54.63 $\pm$ 68.01	30.31 $\pm$ 34.55	49.33 $\pm$ 57.30	23.01 $\pm$ 27.01
	对照组 Control group	1611.56 $\pm$ 690.76	1434.44 $\pm$ 706.07	26.37 $\pm$ 16.62	14.36 $\pm$ 6.68	21.68 $\pm$ 11.23	10.84 $\pm$ 5.84
恢复期结束 (2 雌 2 雄) End of recovery phase (2 females and 2 males)	低剂量组 Low dose group	1260.00 $\pm$ 197.68	1224.72 $\pm$ 76.09	19.08 $\pm$ 1.62	11.47 $\pm$ 0.98	17.89 $\pm$ 2.91	8.80 $\pm$ 1.16
	中剂量组 Medium dose group	1961.56 $\pm$ 1169.52	1824.72 $\pm$ 878.85	31.37 $\pm$ 19.91	17.70 $\pm$ 11.18	27.44 $\pm$ 16.44	14.84 $\pm$ 8.73
	高剂量组 High dose group	2133.44 $\pm$ 1185.01	1928.89 $\pm$ 1056.85	35.59 $\pm$ 22.98	19.89 $\pm$ 12.16	31.38 $\pm$ 20.59	15.38 $\pm$ 10.62

表 15 SD 大鼠脏器重量变化($\bar{x}\pm s, g$)
Table 15 Changes of organ weight and organ coefficient in SD rats($\bar{x}\pm s, g$)

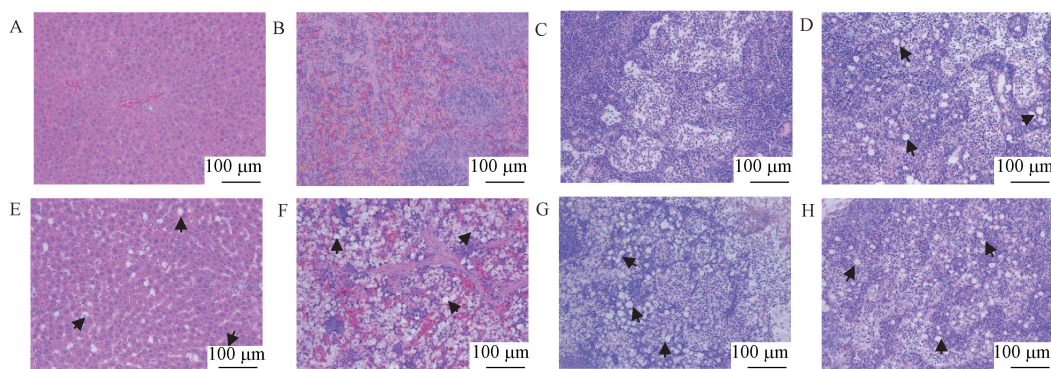
周期 Phase	性别 Gender	组别 Groups	脏器重量 Organ weight		脏体系数 Organ to body weight ratio		脏脑系数 Organ to brain weight ratio	
			肝 Liver	脾 Spleen	肝 Liver	脾 Spleen	肝 Liver	脾 Spleen
给药结束 End of dosing phase	雌性 Female (n=10)	对照组 Control group	7.257±0.747	0.524±0.096	2.519±0.080	0.181±0.025	3.588±0.349	0.259±0.047
		低剂量组 Low dose group	7.483±0.656	0.565±0.058	2.643±0.159 *	0.200±0.014	3.648±0.284	0.276±0.029
		中剂量组 Medium dose group	8.604±0.734 **	0.642±0.072 **	2.815±0.273 **	0.210±0.021 *	4.232±0.385 **	0.316±0.033 **
		高剂量组 High dose group	8.621±0.916 **	0.833±0.087 **	2.978±0.191 **	0.288±0.020 **	4.358±0.438 **	0.421±0.040 **
		对照组 Control group	11.815±1.492	0.827±0.101	2.316±0.168	0.163±0.017	5.556±0.684	0.389±0.043
	雄性 Male (n=10)	低剂量组 Low dose group	12.969±1.793	0.862±0.135	2.551±0.160 **	0.170±0.018	6.001±0.749	0.398±0.047
		中剂量组 Medium dose group	12.913±1.655	0.964±0.159 *	2.569±0.190 **	0.192±0.026 **	5.889±0.824	0.439±0.073
		高剂量组 High dose group	13.502±1.345 *	1.173±0.184 **	2.823±0.143 **	0.245±0.031 **	6.536±0.530 **	0.567±0.076 **
		对照组 Control group	7.505±0.962	0.546±0.090	2.452±0.122	0.178±0.018	3.787±0.501	0.276±0.051
		低剂量组 Low dose group	7.797±0.833	0.589±0.077	2.532±0.304	0.191±0.024	3.822±0.360	0.288±0.030
恢复期结束 End of recovery phase	雌性 Female (n=5)	中剂量组 Medium dose group	8.534±0.687	0.599±0.077	2.756±0.129 **	0.193±0.023	4.247±0.422	0.298±0.045
		高剂量组 High dose group	8.728±0.746	0.670±0.078 *	2.746±0.105 **	0.211±0.020 *	4.217±0.430	0.323±0.036
		对照组 Control group	14.521±1.996	0.882±0.089	2.390±0.112	0.146±0.012	6.293±0.827	0.382±0.032
		低剂量组 Low dose group	14.115±1.790	1.005±0.115	2.418±0.035	0.176±0.043	6.272±0.445	0.450±0.072
		中剂量组 Medium dose group	13.438±1.325	0.947±0.126	2.416±0.069	0.170±0.018 *	5.968±0.597	0.420±0.057
	雄性 Male (n=5)	高剂量组 High dose group	15.977±3.537	1.046±0.194	2.595±0.180	0.171±0.013 *	7.094±1.393	0.464±0.068 *

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 16 Beagle 犬脏器重量变化($\bar{x}\pm s, g$)
Table 16 Changes of organ weight and organ coefficient in Beagle dogs($\bar{x}\pm s, g$)

周期 Phase	组别 Groups	脏器重量 Organ weight		脏体系数 Organ to body weight ratio		脏脑系数 Organ to brain weight ratio	
		肝 Liver	脾 Spleen	肝 Liver	脾 Spleen	肝 Liver	脾 Spleen
给药结束 (5 雌 5 雄) End of dosing phase (5 females and 5 males)	对照组 Control group	384.330±46.150	28.350±6.730	3.302±0.294	0.244±0.059	504.166±53.023	37.097±8.202
	低剂量组 Low dose group	389.050±33.140	33.500±6.240	3.284±0.341	0.284±0.063	494.186±26.485	42.713±8.280
	中剂量组 Medium dose group	448.390±21.580 *	61.100±11.240 **	3.774±0.183 **	0.513±0.088 **	569.274±30.762 *	77.590±14.202 **
	高剂量组 High dose group	471.950±139.890	56.530±14.250 **	3.869±1.326	0.466±0.145 **	601.119±212.378	72.210±24.826 *
	对照组 Control group	337.990±30.770	39.380±6.210	2.663±0.472	0.311±0.071	410.913±24.540	48.528±10.794
恢复期结束 (2 雌 2 雄) End of recovery phase (2 females and 2 males)	低剂量组 Low dose group	363.680±30.880	35.680±14.520	3.051±0.262	0.292±0.095	482.579±47.481 *	48.065±21.849
	中剂量组 Medium dose group	355.120±16.460	50.050±20.020	2.948±0.210	0.408±0.129	459.187±36.068	64.686±26.395
	高剂量组 High dose group	377.210±49.790	47.860±7.970	3.191±0.237	0.404±0.044	449.963±44.967	57.354±10.290

注:与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

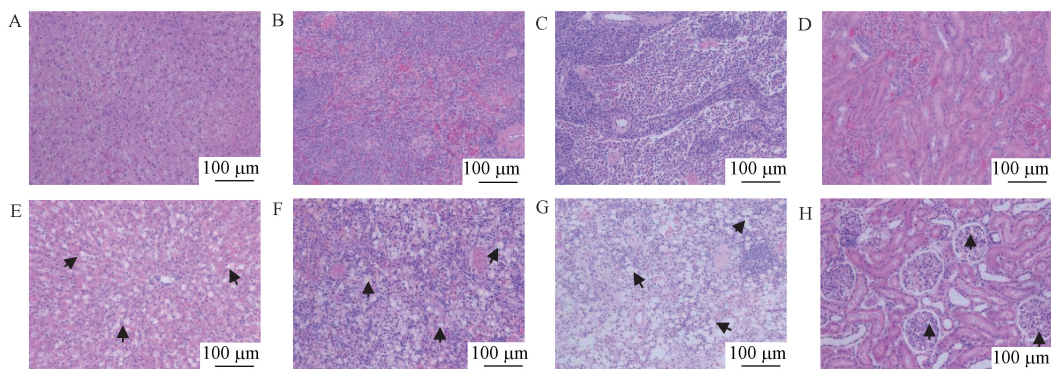


注:A~C:对照组肝、脾、淋巴结结构正常;D~H:高剂量组肠系膜淋巴结巨噬细胞、肝 kupffer 细胞、脾巨噬细胞、腹股沟和颌下淋巴结巨噬细胞增多,呈泡沫状(箭头)。

图 1 SD 大鼠组织病理学变化(HE)

Note. A~C, Structure of liver, spleen and lymph nodes in control group were normal. D~H, In the high-dose group, macrophages in mesenteric lymph node, kupffer cells in liver, macrophages in spleen, macrophages in inguinal lymph nodes and submandibular lymph nodes increased in a foamlike manner (arrow).

Figure 1 Histopathologic changes in SD rats (HE)



注:A~D:对照组肝、脾、淋巴结、肾结构正常;E~H:高剂量组肝 kupffer 细胞、脾巨噬细胞、腹股沟淋巴结巨噬细胞增多,呈泡沫状,肾脏肾小球细胞呈空泡状(箭头)。

图 2 Beagle 犬组织病理学变化(HE)

Note. A~D, Structure of liver, spleen, lymph nodes and kidney in control group were normal. E~H, In the high-dose group, kupffer cells in liver, macrophages in spleen, macrophages in inguinal lymph nodes increased in a foamlike manner, the glomerular cells in the kidney were vacuolar (arrow).

Figure 2 Histopathologic changes in Beagle dogs (HE)

3 讨论

《新药用辅料非临床安全性评价指导原则》于 2012 年发布,为新型辅料的安全性评估提供了规范性指导方针。本研究所使用的 mPEG-PLA 高分子药用辅料凭借其独特的物理特性,展现出了提高难溶性药物溶解性和生物利用度、延长药物体内滞留时间实现缓释,以及通过滞留效应(EPR)实现肿瘤靶向给药的优势^[8-11]。然而, mPEG-PLA 属于纳米材料,有研究报道纳米材料易于到达肺泡末端和透过血脑屏障,可能诱发氧

化应激、炎症、肺纤维化等肺部组织结构和功能的改变;此外还可能影响中枢神经系统功能,引起 DNA 损伤、基因表达异常、细胞凋亡等毒性改变^[3,12-14]。因此,考虑到 mPEG-PLA 的优良特性及其可能存在的安全性问题,本研究遵循美国 FDA 和国家药审中心发布的关于药用辅料非临床安全性评价指导原则要求,啮齿类以 SD 大鼠和非啮齿类以 Beagle 犬不同性别的两种动物种为研究对象,对高分子药用辅料 mPEG-PLA 进行了全面的非临床安全性评估。

刘军等^[15]研究表明,结核分枝杆菌感染后,

巨噬细胞外源性脂质摄入过多,胞内脂质代谢异常和外排受阻,使得脂质在巨噬细胞内大量堆积,形成富含脂滴的泡沫巨噬细胞。本研究结果显示,两种品系动物的外周血 MONO 计数和百分比均显著降低,且肝、脾重量及相关系数均增加,组织病理学观察脏器泡沫状巨噬细胞聚集,表明 MONO 大量进入组织内而导致外周血中数量减少,进入组织内的 MONO 因吞噬脂质异物分子而形成泡沫巨噬细胞,并使脏器重量增加和结构发生继发性改变,与结核分支杆菌介导泡沫巨噬细胞形成机制研究具有相似之处^[15-16]。报道显示,含阳离子的两性药物可引起磷脂质沉积症,包括抗抑郁药、抗心绞痛药、抗疟药和降低胆固醇的药物,其组织病理学表现为机体许多细胞、组织和器官中脂质沉积,包括淋巴结、脾、肝、眼、肺、内分泌组织和神经系统等泡沫样巨噬细胞增生/蓄积^[17],本研究主要见免疫器官发生以上变化,与报道存在一定差异性,可能与药物结构不同有关。肝是大多数血浆蛋白和纤维蛋白原合成的场所,若肝细胞受损或功能障碍,可导致血浆蛋白合成减少,引起血浆胶体渗透压下降,组织液增多,从而引起水肿^[18-19],亦可导致小胆管结构、位置发生变化,从而使胆红素转换间接受到影响^[20]。本研究中,由于大量泡沫状巨噬细胞在肝内蓄积,导致两种品系动物肝组织结构继发性损伤,蛋白质和纤维蛋白原合成障碍,因此可见外周血清中相关指标降低,导致凝血功能异常、体质量增加,临床观察腹部肿胀,皮肤浮肿,剖检可见腹水、出血等现象,与临床研究具有相似之处^[21-22]。然而,动物免疫指标均未出现明显变化,结合组织病理学结果,动物免疫器官的改变非实质细胞和器官损伤性改变,表明动物未出现原发和继发性免疫功能异常。不同动物种属在生理和代谢方面存在差异,这些差异会影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程^[23],因此,使用多种动物可以更全面地评估药物的体内过程和潜在毒性。本研究中,只在 Beagle 犬组织病理学观察发现肾小球内细胞呈空泡状,并伴随个别动物高蛋白尿产生。该变化考虑为肾小球结构改变,从而导致肾小球滤过率增加,致使外周血蛋白在肾小球的滤过作用中丢失,导致蛋白尿的产生以及外周血总蛋白进一步降低^[24],空泡

状细胞是肾小球内皮细胞空泡化,或是吞噬脂质的巨噬细胞,需进一步研究。终上所述,70、210、700 mg/kg 高分子药用辅料 mPEG-PLA 对 SD 大鼠和 Beagle 犬连续 3 个月静脉注射给药后,均可引起吞噬细胞在体内肝、脾、淋巴结等器官内大量蓄积,动物靶器官为肝、脾、肾和淋巴结,210 mg/kg 和 700 mg/kg 剂量下可导致继发性损伤和功能障碍,毒性程度呈剂量关系,可逆,可见动物种属差异,未见明显性别差异。

基于高分子药用辅料的广泛应用,应慎重考虑其安全性。本研究发现 mPEG-PLA 虽未对机体有直接毒害作用,但由于其在体内复杂的代谢过程,可引起一系列继发性毒害作用,从而引起机体功能异常和紊乱,因此,不仅对高分子药用辅料进行全面的安全性研究,在临床更需监测重要器官功能,避免继发性损伤。

参考文献:

- [1] DJLHWANG D, RAMSEY J D, KABANOV A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 80-118.
- [2] 朱正利. 高分子材料在医用领域中的应用研究及展望 [J]. *上海轻工业*, 2023, 53(1): 135-137.
ZHU Z L. Application research and prospect of polymer materials in medical field [J]. *Shanghai Light Ind*, 2023, 53(1): 135-137.
- [3] 胡希侠, 管智慧, 吴昊. 高分子材料在现代医疗器械中的应用 [J]. *塑料助剂*, 2023, 27(1): 76-79.
HU X Q, GUAN Z H, WU H. Development status of polymer materials in modern medical devices [J]. *Plast Addit*, 2023, 27(1): 76-79.
- [4] 贺刘莹, 杨锐, 王晓锋, 等. 高端药物制剂用特殊功能辅料的研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2023, 58(3): 197-204.
HE L Y, YANG R, WANG X F, et al. Research progress of special functional excipients in high-end pharmaceuticals [J]. *Chin Pharm J*, 2023, 58(3): 197-204.
- [5] 程红, 鲜洁晨, 洪燕龙, 等. 蛋白类药用辅料的应用进展 [J]. *中国药学杂志*, 2023, 58(3): 205-212.
CHENG H, XIAN J C, HONG Y L, et al. Research progress of protein pharmaceutical excipients [J]. *Chin Pharm J*, 2023, 58(3): 205-212.
- [6] BAN Q, SUN W, KONG J, et al. Hyperbranched polymers with controllable topologies for drug delivery [J]. *Chem Asian J*, 2018, 13(22): 3341-3350.

- [7] 吴菁菁, 张文明, 周秦鹏, 等. mPEG-PLA 嵌段共聚物及其胶束的降解行为研究 [J]. 中国塑料, 2022, 36(11): 7-13.
WU J J, ZHANG W M, ZHOU Q P, et al. Degradation behavior of mPEG-PLA block copolymer and its micelles [J]. China Plast, 2022, 36(11): 7-13.
- [8] CHEN J, NING E, WANG Z, et al. Docetaxel loaded mPEG-PLA nanoparticles for sarcoma therapy: preparation, characterization, pharmacokinetics, and anti-tumor efficacy [J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 1389-1396.
- [9] HE Y, WU C, DUAN J, et al. Anti-glioma effect with targeting therapy using folate modified nano-micelles delivery curcumin [J]. J Biomed Nanotechnol, 2020, 16(1): 1-13.
- [10] QU H, WANG K, LIN Z, et al. Cellulose nanocrystal as an enhancing core for antitumor polymeric micelles to overcome biological barriers [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 238: 124337.
- [11] LIU F, MENG L, WANG H, et al. Research on preparation and antitumor activity of redox-responsive polymer micelles co-loaded with sorafenib and curcumin [J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2023, 34(16): 2179-2197.
- [12] 曹熙. 多西紫杉醇聚合物胶束的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(10): 1137-1143.
CAO X. Progress in the study of docetaxel-loaded polymeric micelles [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(10): 1137-1143.
- [13] 曾繁钊, 靳梦, 时瑞碟, 等. 纳米氧化铝暴露致斑马鱼神经发育毒性和帕金森样症状作用研究 [J]. 环境与职业医学, 2024, 41(7): 814-821.
ZENG F Z, JIN M, SHI R D, et al. Neurodevelopmental toxicity and Parkinsonism-like symptoms induced by nano-alumina exposure in zebrafish [J]. J Environ Occup Med, 2024, 41(7): 814-821.
- [14] 郑惠丹, 张月芬, 杨权, 等. 几种药用高分子辅料的体内外毒性比较 [J]. 海峡药学, 2016, 28(3): 18-21.
ZHENG H D, ZHANG Y F, YANG Q, et al. Compare toxicity of several pharmaceutical polymer materials *in vitro* and *vivo* [J]. Strait Pharm J, 2016, 28(3): 18-21.
- [15] 刘军, 李俊明. 结核病相关泡沫巨噬细胞产生机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(12): 1146-1150.
LIU J, LI J M. Mechanism of TB-associated foam macrophage production [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2018, 34(12): 1146-1150.
- [16] 王鹏, 尹斌, 苏映军, 等. 结核分枝杆菌介导泡沫细胞形成机制的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(2): 154-159.
WANG P, YIN B, SU Y J, et al. Research progress in the mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis*-mediated formation of foamy macrophages [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2020, 40(2): 154-159.
- [17] 杜艳春, 华晓萍, 邱爽, 等. 药物性磷脂沉积症的病理表现 [J]. 现代预防医学, 2009, 36(22): 4366-4369.
DU Y C, HUA X P, QIU S, et al. Histopathological characteristics of drug-induced phospholipidosis [J]. Mod Prev Med, 2009, 36(22): 4366-4369.
- [18] 唐文芝. 内环境渗透压的改变与组织水肿 [J]. 生物技术世界, 2015, 12(11): 216.
TANG W Z. Changes in internal environmental osmotic pressure and tissue edema [J]. Biotech World, 2015, 12(11): 216.
- [19] 杨轸, 熊晔, 黄建荣. 人血白蛋白在终末期肝病中的应用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 936-941.
YANG L, XIONG Y, HUANG J R. Application of human serum albumin in the management of end-stage liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(4): 936-941.
- [20] 李浩, 张硕, 王秋月, 等. 血清胆红素指标异常与药物性肝损主要临床特征的关系 [J]. 临床医学进展, 2021(1): 69-77.
LI H, ZHANG S, WANG Q Y, et al. The associations between abnormal serum bilirubin levels and clinical characteristics of drug-induced liver damage [J]. Adv Clin Med, 2021(1): 69-77.
- [21] 董菁, 段雅洁. 老年肝硬化患者血清胆碱酯酶血清白蛋白和凝血酶原时间变化及其与 Child-Pugh 分级的关系 [J]. 河北医学, 2021, 27(12): 1962-1965.
DONG J, DUAN Y J. Changes of serum cholinesterase serum albumin and prothrombin time in elderly patients with liver cirrhosis and their relationship with child-pugh classification [J]. Hebei Med, 2021, 27(12): 1962-1965.
- [22] 郑永见, 潘明新, 汪艳. 临床肝胆疾病相关的胆管反应及其意义 [J]. 中华肝病杂志, 2018, 26(8): 637-640.
ZHENG Y J, PAN M X, WANG Y. Clinical significance and correlation of ductular reaction in hepatobiliary diseases [J]. Chin J Hepatol, 2018, 26(8): 637-640.
- [23] NAMDARI R, JONES K, CHUANG S S, et al. Species selection for nonclinical safety assessment of drug candidates: Examples of current industry practice [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2021, 126: 105029.
- [24] 王贝贝, 吴文玉, 赵蕾, 等. 大鼠慢性进行性肾病的病理学特点 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 32-37.
WANG B B, WU W Y, ZHAO L, et al. Pathological characteristics of chronic progressive nephropathy in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 32-37.

[收稿日期]2024-08-14