

四磨汤口服液对SD大鼠致癌试验研究

刘正清¹, 杨 华^{1*}, 马金玲², 王西凤¹, 杜 牧², 谭泽云¹, 何亚男², 张素才², 李晶丽²

1. 湖南汉森制药股份有限公司, 湖南 益阳 413000

2. 北京昭衍新药研究中心股份有限公司, 北京 100176

摘要: 目的 研究四磨汤口服液对SD大鼠的致癌性。方法 选用SD大鼠600只, 雌雄各半, 随机分为5个组, 分别为阴性对照组、辅料对照组和四磨汤口服液低、中、高剂量(1、5、25 g/kg)组, 每天ig给药1次, 共给药104周。试验期间对动物的一般状态观察、体质量、食量、大体解剖及组织病理学等项目进行检查, 计算大鼠死亡率和肿瘤发生率。结果 阴性对照组、辅料对照组和四磨汤口服液各剂量组的生存率未见明显差异; 肿瘤分析统计结果显示, 阴性对照组、辅料对照组以及四磨汤口服液各剂量组动物发生的肿瘤均未见有毒理学意义的规律性改变; 组织病理学检查结果显示, 各剂量组的肿瘤发生未见明显的剂量相关关系, 出现的肿瘤也是SD大鼠2年致癌试验中常见的可预期的或偶发的肿瘤, 因此认为这些肿瘤的发生与所给供试品不相关; 所有给药组未见与供试品相关的非肿瘤病变发生率升高。结论 未见四磨汤口服液对SD大鼠具有致癌性。

关键词: 四磨汤口服液; SD大鼠; 致癌性; 肿瘤

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)05-0853-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.010

Carcinogenesis of Simotang Oral Liquid in SD rats

LIU Zhengqing¹, YANG Hua¹, MA Jinling², WANG Xifeng¹, DU Mu², TAN Zeyun¹, HE Yanan², ZHANG Sucai², LI Jingli²

1. Hunan Hansen Pharmaceutical Co., Ltd, Yiyang 413000, China

2. Beijing Zhaoyan New Drug Research Center Co., Ltd, Beijing 100176, China

Abstract: Objective To study the carcinogenesis of Simotang Oral Liquid in SD rats. **Methods** Totally 600 SD rats were randomly divided into five groups, half male and half female in each group. They were negative control group, adjuvant control group, low, middle and high dose group, Sterilized water for injection, adjuvant solution, 1, 5, 25 g/kg Simotang oral liquid were ig given respectively, Once a day for 104 weeks. The clinical observation, body weight, food intake, gross anatomy and histopathology of animals were examined during the experiment. Calculation of mortality and tumor incidence in rats. **Results** There was no significant difference in survival rate among the experimental groups. No regular change of toxicological significance was found in the tumors of each experimental group. Histopathological examination showed that there was no significant dose-dependent relationship between tumor occurrence in each dose group, the occurrence of tumor is also a common predictable or sporadic tumor in the 2-year carcinogenesis test of SD rats, the occurrence of these tumors is not related to the given test article. There was no increase in the incidence of test article related non-tumor lesions in all drug groups. **Conclusion** Simotang oral liquid was not found carcinogenicity in SD rats.

Key words: Simotang Oral Liquid; SD rats; carcinogenicity; tumour

四磨汤口服液成方收录于明代《痘疹金镜录》, 由木香、枳壳、乌药、槟榔组成, 具有顺气降逆、消积止痛之功效, 用于婴幼儿乳食内滞证, 症见腹胀、腹

痛、啼哭不安、厌食纳差、腹泻或便秘; 中老年气滞、食积症, 症见脘腹胀满、腹痛、便秘; 以及腹部手术后促进肠胃功能的恢复^[1-4]。四磨汤口服液在临床

收稿日期: 2020-04-13

基金项目: 湖南省科技重大专项(2015SK1001)

第一作者: 刘正清, 男, 高级工程师, 研究方向为药品研发工作和企业管理。Tel: (0737)6351079 E-mail: 16945548@qq.com

*通信作者: 杨 华, 男, 高级工程师, 研究方向为药品研发。Tel: (0731)85821305 E-mail: yanghua1694@126.com

应用非常广泛,使用人群包括婴幼儿、儿童、成人、老年人、术后患者等各类人群^[5-12],而对于四磨汤口服液的致癌性研究尚缺乏相关数据,本试验按照相关技术指导原则进行四磨汤口服液的2年SD大鼠喂养试验,研究四磨汤口服液的致癌性,为四磨汤口服液的安全使用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物

SPF/VAF级SD大鼠600只,雌雄各半,4~5周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2012-0001。

1.2 试药

四磨汤口服液(湖南汉森制药股份有限公司,规格10 mL/支,批号1604303,国药准字Z20025044号,处方中含木香、枳壳、槟榔、乌药4味药材,本品含枳壳以柚皮苷计不得少于0.5 mg/mL,以新橙皮苷计不得少于0.25 mg/mL,以辛弗林计不得少于20 μg/mL;含乌药以甲异波尔定计不得少于25 μg/mL;含槟榔以槟榔碱计不得少于15 μg/mL);果葡糖浆(湖南汇升生物科技有限公司,批号1606516);山梨酸钾(湖南华日制药有限公司,批号20160101);灭菌注射用水(山东齐都药业有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药

SD大鼠600只,雌雄各半,随机分为5组:阴性对照组、辅料对照组、四磨汤口服液低、中、高剂量(1、5、25 g生药/kg)组,每组120只,雌雄各半。阴性对照组给予灭菌注射用水,辅料对照组给辅料溶液(按照处方比例配制的果葡糖浆和山梨酸钾水溶液),四磨汤口服液高、中、低剂量组给药浓度分别为3.75、0.75、0.15 g生药/mL。给药体积6.67 mL/kg,每天ig给药1次,给药104周,共给药728次。

四磨汤口服液剂量选择依据为长毒试验结果、供试品浓度和最大给药体积综合考虑,低、中、高剂量组分别为临床剂量的6.67、33.33、166.67倍。

2.2 一般状态观察

每天上、下午各观察1次,观察内容包括死亡、发病、受伤、呼吸、分泌物、粪便及饮食和饮水等情况。对于发现肿块的动物,肿块及其周围组织改变情况单独记录,流涎(口周潮湿)等药后自主反应在详细一般观察中记录。

2.3 体质量及摄食量

给药开始后,1~13周每周称量体质量和摄食量1次,14~26周每2周称量体质量和摄食量1次,

27~104周每4周称量体质量和摄食量1次,末次给药当天及计划安乐死前称质量,动物发现死亡或非计划安乐死时均进行称质量。

2.4 大体解剖和病理学检查

计划安乐死和非计划安乐死的大鼠均进行大体解剖,大鼠的食管、唾液腺(腮腺、颌下腺、舌下腺)、眶外泪腺、胃(腺胃和非腺胃)、十二指肠、空肠、回肠、结肠、盲肠、直肠、肝脏、肾脏、肾上腺、脾脏、胰腺、气管、喉、鼻腔、舌、肺脏(带主支气管)、主动脉、心脏、睾丸、附睾、前列腺、精囊腺、子宫(带宫颈)、卵巢(带输卵管)、阴道、乳腺及皮肤、坐骨神经、骨髓(胸骨)、膀胱、输尿管等组织进行常规组织学处理和病理学检查。

2.5 统计学分析

采用SAS 9.4统计学软件进行动物的生存分析和肿瘤数据分析。

3 结果

3.1 一般状态观察

阴性对照组、辅料对照组以及四磨汤口服液各剂量组的一般症状观察未见剂量相关性。个别动物出现角膜异常、鼻分泌物、自发活动、弓背等现象,属偶发症状。各组死亡动物数也未见剂量和性别相关性。

3.2 体质量、摄食量

与同期同性别阴性对照组比较,试验期间的动物体质量未见统计学意义的变化。

试验期间,与同期同性别阴性对照组比较,辅料对照组和四磨汤口服液低、中剂量组动物摄食量偶见波动,但变化幅度比较小,个别时间点变化幅度略大,但未见时间相关性变化;高剂量组雄性大鼠从给药20周开始、雌性动物从给药26周开始,多数时间点的食量降低幅度均超过10%,持续至试验结束,但食量的减少对体质量的变化无显著影响。

3.3 动物生存率

试验期间,由于辅料对照组雌性动物、四磨汤口服液高剂量组雌性和雄性动物分别在102、104、104周存活率为25%,因此分别于给药708、725、728 d提前安乐死。给药期结束,各组动物的生存率和中位生存时间见表1,与阴性对照组比较,辅料对照组和四磨汤口服液各剂量组雄性和雌性动物的生存率未见统计学差异。

动物死亡的发生主要与动物正常寿命相关,也有少部分意外死亡。各组的雄性动物死亡原因主要以肿瘤和慢性进行性肾病为主,各组的雌性动物

表1 四磨汤口服液致癌试验各组动物生存率

Table 1 Survival rate of each group in carcinogenic test of Simotang oral liquid

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	雄性		雌性	
		生存 率/%	中位生 存时间/d	生存 率/%	中位生 存时间/d
阴性对照	0	42	691.5	28	630.5
辅料对照	0	30	658.0	25	621.5
四磨汤口 服液	1	33	638.5	28	667.5
	5	27	656.0	33	657.5
	25	25	618.5	25	616.5

死亡原因主要以肿瘤致死为主,而雌性动物的肿瘤主要以乳腺的纤维腺瘤为主。SD大鼠在生长过程中有自发性肿瘤的发生,本研究数据与参考文献一致^[13]。各组动物的死亡情况未见明显剂量关系,考虑是SD大鼠2年致癌试验中常见的、可预期的死亡,而与所给供试品不相关。

3.4 肿瘤统计结果

雄性动物:与同期同性别阴性对照组比较,垂

体肿瘤和垂体远端腺瘤的Peto趋势分析可见统计学意义差异($P < 0.05$),阴性对照组、辅料对照组、四磨汤口服液1、5、25 g/kg的垂体远端腺瘤的发生率分别为22/60、11/60、18/60、22/60和26/60,垂体肿瘤的发生率分别为22/60、13/59、21/60、23/60、26/60,各组之间的肿瘤Fisher检验分析结果未见统计学差异。阴性对照组的肾上腺恶性嗜铬细胞瘤发生率为7/60,辅料对照组和四磨汤口服液25 g/kg剂量组未见,因此Fisher检验可见统计学差异,没有毒理学意义。精囊肿瘤的CA趋势检验可见统计学差异,阴性对照组、辅料对照组、四磨汤口服液1、5和25 g/kg的精囊肿瘤的发生率分别为0/60、0/60、0/60、0/60、2/60,各组间的Fisher检验未见统计学差异。

雌性动物:与同期同性别阴性对照组比较,四磨汤口服液5 g/kg的皮肤纤维瘤发生率可见统计学差异($P < 0.05$),发生率为6/60,阴性对照组未见该肿瘤。由于雌性动物的皮肤肿瘤Fisher检验未见统计学差异,且趋势检验中未见统计学差异,因此认为皮肤纤维瘤无毒理学意义。结果见表2、3。

表2 四磨汤口服液致癌试验雄性动物肿瘤汇总表

Table 2 Summary of cancer in male animals in carcinogenic test of Simotang oral liquid

系统	肿瘤	阴性对照	辅料对照	四磨汤口服液/(g·kg ⁻¹)			
				1	5	25	
消化系统	腺胃:脂肪瘤,良性	0	1	0	0	0	
	回肠:粘液样腺瘤,恶性	0	1	0	0	0	
	肝脏:腺瘤,良性	1	0	2	1	0	
	组织细胞肉瘤,恶性伴转移	0	1	0	2	0	
	胰腺:腺泡细胞瘤,良性	1	1	0	2	3	
	导管黏液样癌,恶性伴转移	0	1	0	0	0	
心血管系统	心脏:横纹肌肉瘤,恶性	0	0	0	0	1	
	施旺细胞瘤,良性	1	0	0	0	0	
呼吸系统	鼻腔:成釉细胞纤维牙瘤,良性	1	0	0	0	0	
	肺脏:鳞状细胞癌,恶性	1	0	0	0	0	
泌尿系统	肾脏:肾细胞腺瘤,良性	1	1	0	0	0	
	肾母细胞瘤,恶性	0	1	0	0	0	
	透明细胞癌,恶性	0	1	0	0	0	
	肾细胞癌,恶性	0	0	0	1	0	
神经系统	脑(大脑):星形细胞瘤,良性	0	0	0	0	1	
	神经胶质瘤,良性	0	1	0	1	0	
	颗粒细胞瘤,良性	0	0	1	0	0	
	颗粒细胞瘤,脑膜的,良性	0	0	1	0	0	
	脑膜瘤,脑膜的,良性	0	0	1	0	0	
	脑膜瘤,脑膜的,恶性	0	1	0	0	0	
	脑干:颗粒细胞瘤,良性	1	0	0	0	0	
	嗅球:颗粒细胞瘤,恶性	0	1	0	0	0	
	脊髓(颈部):神经胶质瘤,良性	1	0	0	0	0	
	造	造血系统	胸骨:白血病,恶性伴转移	1	0	0	0
脾脏:恶性淋巴瘤,恶性伴转移	0	0	0	1	0		
胸腺:恶性胸腺瘤,恶性伴转移	1	0	0	0	0		

续表2

系统	肿瘤	阴性对照	辅料对照	四磨汤口服液/(g·kg ⁻¹)			
				1	5	25	
内分泌系统	肠系膜淋巴结:血管瘤,良性	0	1	0	0	0	
	颌下淋巴结:恶性淋巴瘤,恶性伴转移	0	1	0	0	0	
	肾上腺:嗜铬细胞瘤,良性	7	4	7	3	5	
	恶性嗜铬细胞瘤,恶性	7	0	1	1	0	
	脂肪瘤,良性	0	1	0	0	0	
	皮质腺瘤,良性	0	0	1	2	0	
	皮质腺癌,恶性	0	0	1	0	0	
	胰岛:胰岛细胞腺瘤,良性	1	4	4	2	0	
	胰岛细胞癌,恶性	1	0	0	0	0	
	胰岛细胞癌,恶性伴转移	1	0	0	0	0	
	甲状腺:滤泡细胞腺瘤,良性	1	0	1	2	2	
	滤泡细胞腺癌,恶性	2	0	0	0	0	
	C-cell腺瘤,良性	0	2	1	0	2	
	甲状旁腺:腺瘤,良性	0	3	1	3	0	
雄性生殖系统	垂体:远侧部腺瘤,良性	22	11	18	22	26	
	远侧部腺癌,恶性	0	0	1	0	0	
	远侧部腺癌,恶性伴转移	0	0	1	0	0	
	中间部腺瘤,良性	0	2	1	1	0	
	睾丸:Leydig细胞腺瘤,良性	2	1	0	1	1	
	胚细胞肿瘤,良性	1	0	0	0	0	
	精囊腺:腺瘤,良性	0	0	0	0	1	
	纤维腺瘤,良性	0	0	0	0	1	
	皮肤及乳腺	包皮腺:脂肪细胞癌,恶性	0	1	0	0	0
		皮肤:腺瘤,鳞状上皮,良性	0	0	1	0	0
		纤维瘤,良性	7	4	5	7	5
		纤维肉瘤,恶性	1	0	1	0	0
		纤维肉瘤,恶性伴转移	0	0	2	0	0
		角化棘皮瘤,良性	1	0	0	0	0
非典型纤维肉瘤,良性		0	1	0	0	0	
平滑肌肉瘤,恶性伴转移		1	0	0	0	0	
组织细胞肉瘤,恶性伴转移		0	1	0	0	0	
软骨肉瘤,恶性		0	1	0	0	0	
恶性纤维组织细胞瘤,恶性伴转移		1	0	1	0	0	
恶性淋巴瘤,恶性		1	0	0	0	0	
脂肪瘤,良性		1	3	3	0	1	
鳞状上皮乳头瘤,良性		0	0	1	0	0	
脂肪细胞腺瘤,良性	1	0	1	0	0		
眼及其附属器 骨骼肌肉系统 其它	软骨瘤,良性	1	0	0	0	0	
	乳腺:腺瘤,良性	1	0	1	0	0	
	纤维腺瘤,良性	3	1	2	3	2	
	纤维瘤,良性	0	1	1	1	0	
	眼:施旺细胞瘤,恶性	0	0	1	0	0	
	骨:骨瘤:骨瘤,良性	0	0	0	1	0	
	胸腔:间皮瘤,恶性伴转移	0	0	0	1	0	
	腹腔:癌肉瘤,恶性伴转移	0	0	1	0	0	
	间皮瘤,恶性伴转移	0	0	1	0	0	
	多脏器:恶性淋巴瘤,恶性伴转移	1	0	0	0	0	
	其它组织:脂肪瘤,良性	0	1	0	0	0	

表3 四磨汤口服液致癌试验雌性动物肿瘤汇总表

Table 3 summary of cancer in female animals in carcinogenic test of Simotang oral liquid

系统	肿瘤	阴性对照	辅料对照	四磨汤口服液/(g·kg ⁻¹)		
				1	5	25
消化系统	非腺胃:鳞状上皮乳头瘤,良性	0	0	1	0	0
	肝脏:腺瘤,良性	0	1	0	0	0
	血管肉瘤,恶性	1	0	0	0	0
	胰腺:腺泡细胞瘤,良性	1	0	0	0	0
呼吸系统	鼻腔:鳞状细胞癌,恶性	0	0	1	0	0
	肺脏:细支气管肺泡腺瘤,良性	0	0	0	1	0
泌尿系统	肾脏:肾母细胞瘤,良性	0	0	0	1	0
神经系统	脑(大脑):星形细胞瘤,恶性	1	0	1	0	0
造血系统	胸骨:白血病,恶性伴转移	1	0	1	1	0
	胸腺:胸腺瘤,良性	1	1	0	1	0
	恶性淋巴瘤,恶性伴转移	0	0	0	0	1
	白血病,恶性伴转移	0	0	0	0	1
	恶性胸腺瘤,恶性	0	1	0	0	0
内分泌系统	纤维瘤,良性	0	0	0	1	0
	肾上腺:嗜铬细胞瘤,良性	3	0	4	1	4
	恶性嗜铬细胞瘤,恶性	1	1	0	1	0
	皮质腺瘤,良性	0	0	0	1	0
	胰岛:胰岛细胞腺瘤,良性	2	0	2	0	1
	甲状腺:滤泡细胞腺瘤,良性	1	0	0	1	1
	C-Cell腺瘤,良性	1	1	2	0	0
	C-Cell腺瘤,恶性	0	0	1	0	0
	甲状旁腺:腺瘤,良性	0	0	0	2	0
	垂体:远侧部腺瘤,良性	40	38	43	42	40
	远侧部腺瘤,恶性伴转移	3	7	1	2	1
	远侧部腺瘤,恶性	2	0	0	0	0
	中间部腺瘤,良性	1	0	0	2	0
	雌性生殖系统	卵巢:黄体瘤,良性	0	0	0	1
Sertoli Cell肿瘤,恶性		0	0	0	1	0
子宫:子宫内膜间质息肉,良性		3	0	4	2	1
子宫内膜腺瘤,恶性		0	1	0	0	0
子宫颈:子宫内膜间质肉瘤,恶性伴转移		0	1	0	0	0
皮肤及乳腺	皮肤:鳞状细胞癌,恶性	0	0	1	0	0
	纤维瘤,良性	0	3	3	6	0
	纤维肉瘤,恶性	1	0	0	1	1
	施旺细胞瘤,恶性	0	0	0	0	1
	脂肪肉瘤,恶性	0	0	1	0	1
	软骨黏液样纤维瘤,良性	0	0	1	0	0
	肉瘤:NOS,恶性	0	0	0	0	1
	恶性纤维组织细胞瘤,恶性	0	0	1	0	0
	恶性纤维组织细胞瘤,恶性伴转移	0	0	0	0	1
	脂肪细胞腺瘤,良性	0	0	1	0	0
	基底细胞乳头瘤,良性	1	0	0	0	0
	乳腺:腺瘤,良性	12	4	10	8	11

续表3

系统	肿瘤	阴性对照	辅料对照	四磨汤口服液/(g·kg ⁻¹)		
				1	5	25
	腺癌, 恶性	7	7	5	7	10
	腺癌, 恶性伴转移	0	1	1	2	1
	纤维腺瘤, 良性	35	25	32	30	26
	纤维腺瘤, 囊肿型, 良性	1	0	0	0	0
	纤维腺瘤, 恶性	0	0	1	0	0
	纤维腺瘤, 恶性伴转移	1	0	0	0	0
	纤维瘤, 良性	1	4	0	0	1
	纤维肉瘤, 恶性	0	1	0	0	0
	纤维性癌肉瘤, 恶性	1	0	0	0	0
	癌肉瘤, 恶性伴转移	0	1	0	0	0
	鳞状细胞癌, 恶性	0	0	0	0	1
	侵入性导管癌, 恶性	0	0	1	0	0
骨骼肌肉系统	胸骨: 组织细胞肉瘤, 恶性伴转移	0	0	1	0	0
其他	腹腔: 脂肪瘤, 良性	1	0	0	0	0
	纤维瘤, 良性	0	1	0	0	0
	多脏器: 恶性淋巴瘤, 恶性伴转移	0	0	0	0	1
	肉瘤: NOS, 恶性伴转移	0	0	0	1	0

3.5 大体解剖观察

本试验中, 所有雄性动物的大体病理改变在各组中的发生数量未见明显差异, 其中如大体所见的回肠肿块与显微镜下恶性黏液样腺瘤相关联、肝脏结节可与显微镜下的肝脏肝细胞腺瘤相关联、心脏结节与显微镜下的心脏恶性间皮瘤相关联、肺脏结节可与显微镜下的鳞状细胞癌或支气管肺炎或支气管肺泡腺瘤相关联、脑嗅球肿大与显微镜下的脑性颗粒细胞瘤相关联、垂体肿大可与显微镜下的垂体远侧部腺瘤相关联、皮肤各处的肿块可与显微镜下的乳腺纤维腺瘤相关联等。这些病理改变, 由于发生率低、或偶发于某一只动物、或仅在阴性对照组中可见, 或在各组中未见剂量相关关系, 是SD大鼠2年致癌试验中常见的可预期的病理改变, 因此与所给供试品不相关。

本试验中, 所有雌性动物的大体病理改变在各组中的发生数量未见明显差异, 其中如大体所见的肾脏肿大可与显微镜下的肾脏慢性进行性肾病相关联、胸腺结节可与显微镜下的恶性淋巴瘤相关联、垂体肿大可与显微镜下的垂体远侧部腺瘤相关联、皮肤各处的肿块可与显微镜下的乳腺纤维腺瘤相关联等。这些病理改变, 由于发生率低、或偶发于某一只动物、或仅在阴性对照组中可见, 或在各组中未见剂量相关关系, 是SD大鼠2年致癌试验中常见的可预期的病理改变, 因此与所给供试品不

相关。

3.6 显微镜观察

3.6.1 肿瘤性病变 本试验过程中, 所有给药剂量组雄、雌性动物显微镜下未见与供试品相关的显著的肿瘤发生率升高。

试验中显微镜下所见的雄、雌性动物肿瘤呈散在发生, 各剂量组未见显著性剂量相关关系, 是SD大鼠2年致癌试验中常见的可预期的或偶发的肿瘤, 因此认为这些肿瘤的发生与所给供试品不相关。

3.6.2 非肿瘤性病变 本试验过程中, 所有给药剂量组雄、雌性动物显微镜下未见与供试品相关的显著的非肿瘤病变发生率升高。

试验中显微镜下所见的雄性动物非肿瘤病变呈散在发生, 各剂量组未见显著性剂量相关关系, 是SD大鼠2年致癌试验中常见的可预期的或偶发的病变, 因此认为这些肿瘤的发生与所给供试品不相关。

4 讨论

本试验过程中, 各组发现死亡动物的数量分别为阴性对照组 72 只(♂33, ♀39), 辅料对照组 77 只(♂38, ♀39), 四磨汤口服液低剂量组 72 只(♂37, ♀35)、中剂量组 78 只(♂44, ♀34)、高剂量组 86 只(♂44, ♀42)。各组濒死安乐死动物的数量分别为阴性对照组 7 只(♂3, ♀4), 辅料对照组 11 只(♂5, ♀6), 四磨汤口

服液低剂量组 12 只(♂4,♀8)、中剂量组 6 只(♂1,♀5)、高剂量组 4 只(♂1,♀3)。以上各组每性别的发现死亡和濒死安乐死动物数量比较未见明显差异,各组的雄性动物死亡原因主要以肿瘤致死和慢性进行性肾病为主,各组的雌性动物死亡原因主要以肿瘤致死为主,而雌性动物的肿瘤主要以乳腺的纤维腺瘤为主。因此,各组动物的发现死亡或濒死安乐死未见明显剂量关系,考虑是SD大鼠2年致癌试验中常见的、可预期的死亡,而与所给供试品不相关。

阴性对照组、辅料对照组和四磨汤口服液各剂量组雄性动物的肿瘤主要出现在消化系统、内分泌系统、皮肤和乳腺;肿瘤类型主要包括胰腺腺泡细胞瘤、肾上腺嗜铬细胞瘤、胰岛细胞腺瘤、甲状旁腺瘤、垂体远侧部腺瘤、皮肤纤维瘤、皮肤脂肪瘤、乳腺纤维瘤,其他肿瘤均为散在偶发。雌性动物的肿瘤主要出现在内分泌系统、生殖系统、皮肤和乳腺;肿瘤类型主要包括肾上腺嗜铬细胞瘤、垂体远侧部腺瘤、垂体远侧部腺癌、子宫内膜间质息肉、皮肤纤维瘤、皮肤脂肪瘤、乳腺腺瘤、乳腺腺癌、纤维腺瘤、纤维瘤,其他肿瘤均为散在偶发。各组的肿瘤的病变发生率未见明显差异,各组之间的肿瘤统计分析也未见与给药相关的异常,因此认为上述肿瘤均为SD大鼠2年致癌试验中常见的、可预期的或偶发的肿瘤。

在本试验条件下,四磨汤口服液以1.5和25 g/kg重复ig给予SD大鼠,每天1次,连续104周,在25 g/kg剂量下动物可见食量减少,各给药组的动物生存率、肿瘤发生均未见明显差异。因此认为四磨汤口服液无致癌性。

参考文献

[1] 黄美艳,蔡秀江.四磨汤临床应用研究进展[J].实用中

医药杂志,2019,35(12):1552-1554.

- [2] 刘成全,邓青,谭志超,等.四磨汤口服液对幼年大鼠功能性消化不良腹泻的影响[J].中南药学,2017,15(1):8-12.
- [3] 吴余粮,林作俊.四磨汤口服液对肝脾不和型功能性消化不良的疗效及对胃肠激素的影响分析[J].内蒙古中医药,2016,35(14):44-45.
- [4] 陈其城,蒋志,曹立幸,等.四磨汤及其活性物质对胃肠动力作用研究进展[J].时珍国医国药,2014,25(1):177-179.
- [5] 李玉洁,刘柏炎,蔡光先,等.四磨汤治疗功能性消化不良的Meta分析[J].世界中西医结合杂志,2011,6(6):466-469.
- [6] 杨思慧,汪志伟,李新民.四磨汤治疗便秘临床疗效的Meta分析[J].现代中医药,2018,38(4):96-105.
- [7] 李玉洁,刘柏炎,易健,等.四磨汤治疗非胃肠术后胃肠功能障碍的Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(1):255-260.
- [8] 张大春,欧阳作理.四磨汤治疗小儿功能性消化不良的效果评价[J].内蒙古中医药,2017,36(14):28-29.
- [9] 吴汝德.四磨汤治婴幼儿消化功能障碍[J].上海中医药杂志,2000,34(3):26-27.
- [10] 张艳军.四磨汤治疗小儿消化不良的临床疗效观察[J].中医临床研究,2015,7(32):41-42.
- [11] 邹天柱.复方阿嗝米特联合四磨汤口服液治疗功能性消化不良的临床效果观察[J].广西医学,2016,38(11):1614-1615.
- [12] 孙彦鹏,史相钦,彭晓东,等.四磨汤联合新斯的明穴位注射治疗胸腰椎骨折术后腹胀的临床研究[J].中医临床研究,2017,9(19):128-129.
- [13] 尹纪业,王全军,瞿文生,等.SD大鼠2年致癌性试验毒性病理检查中历史对照数据的应用[A]//中国毒理学会.中药与天然药物毒理与安全性评价第四次(2019年)学术年会论文集[C].海口,2019.