CMA
241100144229

检 测 报 告

检测项目：28 天经口毒性试验

样品名称：CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)

委托单位：四川科瑞德制药股份有限公司

报告编号：REP15115E01

检测类别：委托检测

杭州环特优检生物科技有限公司

检测报告专用章

报 告 首 页

样品名称	CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)	样品编号	YP1511501/C YP1511502/C
理化性状	粉末	生产单位	四川科瑞德制药股份有限公司
样品规格	30g/瓶	样品数量	白片 30 瓶、晚片 30 瓶
生产日期	2026.06.11	批号	260601
接收日期	2026 年 07 月 03 日	委托日期	2026 年 06 月 25 日
委托单位	四川科瑞德制药股份有限公司	地址	成都市高新区科园南路 88 号天府生命科技园 B3 栋 701 室
联系人	樊玉青	联系电话	15680743489
检测项目	28 天经口毒性试验		
检测依据	GB 15193.22-2014 《食品安全国家标准 第 22 部分：28 天经口毒性试验》		
检测日期	2026 年 07 月 09 日~2026 年 09 月 22 日		
结果	详见第 4 页～第 17 页		
结论	按 GB 15193.22-2014 《食品安全国家标准 第 22 部分：28 天经口毒性试验》6.2 结果评价，在本试验条件下，CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)对 SD 大鼠的 28 天经口毒性未观察到有害作用剂量大于 2658 mg/kg 体重。 （检测报告专用章） 签发日期：2026 年 11 月 12 日		
批准人（授权签字人）： 审核人： 编制人：			

说明：1、本报告只对来样负责。

2、报告无“杭州环特优检生物科技有限公司检测报告专用章”盖章和相关负责人签字无效。

3、报告部分复制、涂改、缺页无效。

4、委托方若对本报告有异议，须在检测报告收到之日起 15 日内向本单位提出。

5、联系方式：杭州环特优检生物科技有限公司，地址：浙江省杭州市滨江区聚园路 9 号 B 幢 1 楼 108 室，电话：0571-83782191。

摘要：在本试验条件下，由四川科瑞德制药股份有限公司提供的 CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)28 天经口毒性未观察到有害作用剂量大于 2658 mg/kg 体重。

一、材料和方法

1.受试物信息

受试物：CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)，性状：粉末，批号：260601。该受试物每日人体推荐剂量为1595 mg/日（白片795 mg/日，晚片800 mg/日）。

2.主要仪器

大鼠体重秤（ACS-JS-3kg，五鑫衡器有限公司）；分析天平（JA2003B，上海越平科学仪器（苏州）制造有限公司）；全自动生化分析仪（URIT-8210Vet，桂林优利特医疗电子有限公司）；生物组织冷冻包埋机（YD-6L，金华市益迪医疗设备有限公司）；烘箱（DHG-9070A，上海精宏实验设备有限公司）；轮转式切片机（MT1，深圳市达科为医疗科技有限公司）；动物血液分析仪（URIT-8210Vet，桂林优利特医疗电子有限公司）；全自动凝血分析仪（XL3200c，北京众驰伟业科技发展有限公司）；动物尿液分析仪（URIT-500BVet，桂林优利特医疗电子有限公司）；自动电解质分析仪（AC9800，江苏奥迪康医疗科技股份有限公司）。

3.实验动物和饲养环境

3.1 品系：SD大鼠；级别：SPF级；数量：100只，雌雄各半。

3.2 体重范围：40 g- 60 g，3周龄。

3.3 动物来源：上海斯莱克实验动物有限责任公司，生产许可证号：SCXK（沪）2022-0004，到达日期：2026年07月09日，合格证编号：20220009056498。

3.4 饲养地点：大鼠饲养间；使用许可证号：SYXK（浙）2024-0003。

3.5 饲养条件：温度：20℃~26℃；湿度：30%~70%；人工光照，12 h/12 h明暗交替，单笼饲养，饲料由苏州摩登动物饲料有限公司提供，生产许可证：苏饲证（2024）05058。

4. 试验方法

4.1 剂量设计：根据委托方要求，按人体每日推荐量的25、50、100倍，雌雄大鼠均设665 mg/kg（低）、1329 mg/kg（中）、2658 mg/kg（高）3个剂量组。

4.2 动物分组：根据剂量设定将动物分组，阴性对照组、低、中、高剂量组各20只，雌雄各半；阴性对照卫星组和高剂量卫星组各10只，雌雄各半。动物以耳标标识，根据动物性别及体重按随机单位组设计分组。

4.3 样品制备及灌胃：受试物白片和晚片样品按白片：晚片=795:800比例称取，用纯化水配制，样品现配现用，低剂量组使用配制浓度为33.3 mg/mL的溶液，中剂量组使用配

制浓度为66.5 mg/mL的溶液，高剂量组使用配制浓度为133 mg/mL的溶液，每日早上9：00 - 12：00经口灌胃，按体重计算灌胃量，灌胃系数为20 mL/kg BW，每周称重两次，调整灌胃量，持续灌胃28天。

4.4 临床观察：每天至少观察一次，观察动物的临床表现，并记录动物出现的中毒症状、程度和持续时间及死亡情况。观察至少包括皮肤、被毛、眼、黏膜、呼吸系统、循环系统、神经系统、肢体与行为活动等症状的变化。卫星组在灌胃结束后继续14天恢复期观察。

4.5 体重和摄食量的测定：每周记录体重、摄食量，计算食物利用率。食物利用率 = 实验期间每只动物周增重值（g）/实验期间每只动物周摄食量（g）× 100%。

4.6 尿液检查：试验结束时和恢复期结束时（卫星组）进行尿常规检测。

4.7 眼部检查：试验前和试验结束时，对阴性对照组、高剂量组实验动物进行眼部（角膜、球结膜、虹膜）检查。

4.8 血液学及血生化检查：试验结束时和恢复期结束时（卫星组），存活动物麻醉后，采腹主动脉血进行血液学（血常规及血凝学）及血生化检查，采血前动物隔夜禁食。

4.9 病理检查

所有大鼠采血后，剪断腹主动脉放血处死，进行全面大体解剖，检查内容包括动物体表、颅腔、胸腔、腹腔及脏器。剖取观察脏器包括脑、甲状腺、胸腺、心脏、肝、脾、肾、肾上腺、胃、十二指肠、结肠、胰、肠系膜淋巴结、卵巢、睾丸、膀胱、脊椎骨（颈、胸、腰）、垂体、食道、空肠、回肠、直肠、气管、肺、动脉、子宫、乳腺、附睾、前列腺、坐骨神经和肌肉等组织器官。称取脑、心脏、胸腺、肾上腺、肝、肾、肺、脾、睾丸、卵巢、附睾、子宫的重量，计算脏器系数（K=脏器重量/体重×100%）。对阴性对照组、阴性对照卫星组、高剂量组、高剂量卫星组检查脑、心脏、肝脏、脾脏、肾上腺、肾脏、胃、十二指肠、膀胱、肠系膜淋巴结、胰、结肠、甲状腺、胸腺、睾丸/卵巢进行组织病理学检查，以及对低、中剂量组的肝脏及肾脏进行组织病理学检查，出具组织病理学检查报告，病变组织给出病理组织学照片。

二、试验结果

1. 临床症状

在本试验条件下，阴性对照组、阴性对照卫星组、低、中、高剂量组、高剂量卫星组动物在染毒期间及染毒后均未出现明显中毒症状及死亡。详见表 1-1。

表 1-1. 大鼠临床症状及死亡情况汇总

动物性别	时间	组别	动物数量（只）	出现毒性反应动物数量（只）	毒性反应	动物死亡率（%）
雌	试验结束（观察周期为 28 天）	阴性对照组	10	0	无	0
		低剂量组	10	0	无	0
		中剂量组	10	0	无	0
		高剂量组	10	0	无	0
	恢复期结束（观察周期为 42 天）	阴性对照卫星组	5	0	无	0
		高剂量卫星组	5	0	无	0
雄	试验结束（观察周期为 28 天）	阴性对照组	10	0	无	0
		低剂量组	10	0	无	0
		中剂量组	10	0	无	0
		高剂量组	10	0	无	0
	恢复期结束（观察周期为 42 天）	阴性对照卫星组	5	0	无	0
		高剂量卫星组	5	0	无	0

2. 动物体重

在本试验条件下，阴性对照组、阴性对照卫星组、低、中、高剂量组和高剂量卫星组动物在试验期间动物体重呈上升趋势。连续 28 天灌胃 CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)对雌雄大鼠体重增长无显著影响。详见表 1-2、表 1-3。

表 1-2. 雌性大鼠体重（g，mean ± SD）

	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
观察时间	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
第 0 周	77.5 ± 8.36	78.6 ± 8.40	73.1 ± 5.97	78.8 ± 7.81	76.6 ± 6.99	84.2 ± 1.48
第 1 周	136 ± 10.5	135 ± 12.2	124 ± 11.6	130 ± 10.3	133 ± 12.0	133 ± 5.68
第 2 周	184 ± 10.0	180 ± 14.9	167 ± 15.0	178 ± 12.7	175 ± 18.2	179 ± 8.04
第 3 周	210 ± 11.0	206 ± 15.2	198 ± 19.6	206 ± 14.9	205 ± 25.9	211 ± 5.97
第 4 周	237 ± 12.9	233 ± 16.1	222 ± 21.1	232 ± 16.4	230 ± 26.4	235 ± 7.78
第 5 周	/	/	/	/	250 ± 30.4	255 ± 12.6
第 6 周	/	/	/	/	263 ± 28.1	269 ± 11.7
体重增长(至第 28 天)	160 ± 11.8	154 ± 10.2	149 ± 19.7	153 ± 12.9	153 ± 20.3	151 ± 6.69

体重增长（至第 42 天）	/	/	/	/	186 ± 21.8	185 ± 12.2

注："/"表示未进行该项操作。

表 1-3. 雄性大鼠体重（g，mean ± SD）

观察时间	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
第 0 周	82.9 ± 8.50	83.9 ± 4.95	78.7 ± 5.68	76.1 ± 5.86	71.6 ± 5.41	74.6 ± 7.13
第 1 周	141 ± 10.1	145 ± 8.72	140 ± 7.18	140 ± 10.6	131 ± 8.79	138 ± 10.4
第 2 周	209 ± 13.9	215 ± 8.47	207 ± 11.4	207 ± 13.7	197 ± 13.1	204 ± 12.4
第 3 周	268 ± 15.9	274 ± 11.3	264 ± 13.6	265 ± 15.9	253 ± 15.6	261 ± 15.8
第 4 周	317 ± 21.5	324 ± 10.8	315 ± 20.5	316 ± 18.8	298 ± 13.2	311 ± 17.6
第 5 周	/	/	/	/	344 ± 13.3	356 ± 16.9
第 6 周	/	/	/	/	366 ± 14.2	383 ± 19.8
体重增长（至第 28 天）	234 ± 17.9	240 ± 11.9	236 ± 18.1	240 ± 15.2	226 ± 8.20	237 ± 16.3
体重增长（至第 42 天）	/	/	/	/	295 ± 10.4	309 ± 19.5

注："/"表示未进行该项操作。

3. 大鼠摄食量结果

在本试验条件下，CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)对雌雄大鼠摄食量无显著性影响。详见表 1-4、表 1-5。

表 1-4. 雌性大鼠平均摄食量（g/只/周）

观察时间	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
第 1 周	99	98.7	89.8	92.6	90.6	91.6
第 2 周	122	126	111	122	132	144
第 3 周	121	122	125	123	144	142
第 4 周	109	116	118	126	110	128
第 5 周	/	/	/	/	150	153
第 6 周	/	/	/	/	160	152

注："/"表示未进行该项操作。

表 1-5. 雄性大鼠平均摄食量（g/只/周）

观察时间	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
第 1 周	106	102	97.3	100	93.4	97.8
第 2 周	144	142	137	136	149	134
第 3 周	172	160	156	155	179	155
第 4 周	158	145	147	151	164	151

第 5 周	/	/	/	/	139	141
第 6 周	/	/	/	/	153	157

注："/"表示未进行该项操作。

4. 大鼠食物利用率

在本试验条件下，CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)对雌雄大鼠食物利用率无显著性影响。详见表 1-6、表 1-7。

表 1-6. 雌性大鼠食物利用率（%）

观察时间	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
第 1 周	58.7	57.5	56.5	55.0	62.5	53.7
第 2 周	39.4	35.4	38.5	39.5	31.6	31.5
第 3 周	21.5	21.0	24.9	22.8	21.2	22.6
第 4 周	25.4	23.6	20.5	21.0	22.0	18.9
第 5 周	/	/	/	/	13.5	13.3
第 6 周	/	/	/	/	8.27	8.82

注："/"表示未进行该项操作。

表 1-7. 雄性大鼠食物利用率（%）

观察时间	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
第 1 周	54.5	59.8	62.7	63.5	63.2	64.4
第 2 周	47.3	49.3	49.1	49.4	44.6	49.7
第 3 周	34.3	37.1	36.5	37.4	31.2	36.7
第 4 周	30.8	34.2	34.3	33.8	27.5	33.1
第 5 周	/	/	/	/	32.9	31.6
第 6 周	/	/	/	/	14.9	17.4

注："/"表示未进行该项操作。

5. 脏器系数结果

在本试验条件下，CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)可见高剂量雌性大鼠肝系数显著增加，但生化相关指标 TG 及 CHOL 无显著性变化，高剂量组除轻度脂肪肝外无其他病理性改变，轻度脂肪肝在雌性阴性对照组及中剂量组、雄性阴性对照组及低剂量组均有出现，不考虑为受试物引起。可见雄性低剂量组大鼠肾系数显著降低，但中、高剂量则无显著性变化，不考虑为受试物引起。雄性大鼠所有脏器系数（除肾系数）、高剂量雌性大鼠其余脏器系数和其余雌性大鼠所有脏器系数均未见显著改变，详见表 1-8，表 1-9。

表 1-8. 雌性大鼠脏器系数（%，mean ± SD）

脏器系数（%）	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
肝	3.04 ± 0.233	3.18 ± 0.179	3.34 ± 0.593	3.41 ± 0.154**	2.95 ± 0.160	2.94 ± 0.102
脾	0.215 ± 0.018	0.229 ± 0.025	0.218 ± 0.037	0.226 ± 0.024	0.221 ± 0.027	0.192 ± 0.026
脑	0.884 ± 0.037	0.943 ± 0.098	0.931 ± 0.085	0.925 ± 0.070	0.790 ± 0.065	0.802 ± 0.056
心	0.434 ± 0.033	0.424 ± 0.052	0.457 ± 0.057	0.480 ± 0.109	0.393 ± 0.034	0.390 ± 0.029
肺	0.590 ± 0.064	0.638 ± 0.172	0.648 ± 0.155	0.588 ± 0.065	0.552 ± 0.055	0.594 ± 0.034
胸腺	0.334 ± 0.151	0.254 ± 0.049	0.256 ± 0.044	0.293 ± 0.042	0.219 ± 0.024	0.219 ± 0.043
肾	0.792 ± 0.140	0.849 ± 0.084	0.921 ± 0.191	0.881 ± 0.074	0.813 ± 0.042	0.782 ± 0.164
肾上腺	0.027 ± 0.008	0.028 ± 0.007	0.029 ± 0.005	0.029 ± 0.005	0.032 ± 0.004	0.027 ± 0.005
卵巢	0.066 ± 0.010	0.073 ± 0.014	0.078 ± 0.010	0.067 ± 0.019	0.068 ± 0.011	0.059 ± 0.010
子宫	0.354 ± 0.070	0.433 ± 0.123	0.435 ± 0.164	0.394 ± 0.050	0.364 ± 0.080	0.312 ± 0.090

注：与阴性对照组比较，**p < 0.01。

表 1-9. 雄性大鼠脏器系数（%，mean ± SD）

脏器系数（%）	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
肝	3.34 ± 0.570	3.02 ± 0.420	3.19 ± 0.775	3.24 ± 0.168	3.11 ± 0.525	2.96 ± 0.221
脾	0.200 ± 0.029	0.224 ± 0.039	0.236 ± 0.040	0.219 ± 0.023	0.194 ± 0.059	0.174 ± 0.022
脑	0.706 ± 0.049	0.714 ± 0.057	0.733 ± 0.052	0.721 ± 0.039	0.557 ± 0.050	0.609 ± 0.112
心	0.453 ± 0.064	0.446 ± 0.035	0.463 ± 0.037	0.442 ± 0.030	0.419 ± 0.089	0.535 ± 0.253
肺	0.520 ± 0.072	0.530 ± 0.062	0.518 ± 0.040	0.526 ± 0.063	0.519 ± 0.096	0.451 ± 0.040
胸腺	0.222 ± 0.024	0.200 ± 0.041	0.236 ± 0.039	0.195 ± 0.058	0.153 ± 0.019	0.171 ± 0.034
肾	0.904 ± 0.075	0.822 ± 0.079*	0.848 ± 0.088	0.863 ± 0.046	0.804 ± 0.208	0.775 ± 0.076
肾上腺	0.020 ± 0.004	0.018 ± 0.003	0.022 ± 0.006	0.024 ± 0.004	0.016 ± 0.001	0.018 ± 0.004
睾丸	0.908 ±	0.896 ±	0.948 ±	0.947 ±	0.960 ±	0.883 ±

	0.063	0.046	0.078	0.056	0.221	0.120
附睾	0.224 ± 0.020	0.223 ± 0.028	0.206 ± 0.036	0.253 ± 0.044	0.300 ± 0.102	0.271 ± 0.024

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05。

6. K、Na、Cl 测试结果

在本试验条件下，与阴性对照组相比：对于雌性大鼠，试验结束时，低剂量组 K、Cl 含量显著增加，中剂量组 K 含量显著增加；恢复期结束时，高剂量卫星组 Cl 含量显著降低。对于雄性大鼠，试验结束时，低、高剂量组 K、Na、Cl 含量均显著降低；中剂量组的 K、Na 含量显著降低；恢复期结束时，高剂量卫星组的 K 含量显著增加。剩余指标未见显著改变。在恢复期雄性高剂量卫星组 Na、Cl 含量有所恢复。

雄性大鼠多个组别电解质出现统计学显著下降，但该效应未见明显剂量-反应关系，且雌性大鼠无类似变化趋势，缺乏性别一致性，且其改变幅度小，均在本实验室的历史范围内；UREA、尿常规及肾脏病理检查均未发现肾脏器质性损伤。因此，上述电解质的统计学差异，缺乏靶器官损伤证据支持，判定为生理性波动，不视为受试物相关的有害毒性改变。详见表 1-10。

表 1-10. 电解质 K、Na、Cl 测试结果

性别	时间	组别	钾 K	钠 Na	氯 Cl
			（mmol/L，mean ± SD）		
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	3.47 ± 0.398	136 ± 1.25	102 ± 0.843
		低剂量组	4.60 ± 0.308**	137 ± 0.915	104 ± 0.765***
		中剂量组	4.51 ± 0.451**	137 ± 1.26	102 ± 1.34
		高剂量组	3.81 ± 1.16	137 ± 2.00	102 ± 1.20
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	3.95 ± 0.352	136 ± 1.10	102 ± 1.03
		高剂量卫星组	4.23 ± 0.504	135 ± 0.829	98.9 ± 0.953###
雄	试验结束（n = 10）	阴性对照组	4.93 ± 0.430	138 ± 1.08	103 ± 1.16
		低剂量组	4.33 ± 0.243**	137 ± 0.745*	102 ± 0.997**
		中剂量组	4.31 ± 0.296**	137 ± 0.775*	102 ± 0.877
		高剂量组	4.50 ± 0.461*	136 ± 0.481***	100 ± 0.641***
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	3.97 ± 0.166	139 ± 0.568	102 ± 0.958
		高剂量卫星组	4.44 ± 0.605#	138 ± 0.402	103 ± 1.59

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001，与阴性对照卫星组比较，#p < 0.05，###p < 0.001。

7. 凝血测试结果

在本试验条件下，与阴性对照组相比：对于雌性大鼠，试验结束时及恢复期结束时凝血指标均未见显著改变。对于雄性大鼠，试验结束时，低、高剂量组 APTT 显著降低，中剂量组 PT-S 显著降低；恢复期结束时，高剂量卫星组 APTT 显著增加。其余凝血指标未见显著改变。上述变化无性别一致性、无剂量反应关系，且均在本实验室历史范围内，未引发凝血功能紊乱相关的系统性指标异常，判定为非有害的生理性波动。详见表 1-11。

表 1-11. 凝血测试结果

性别	时间	组别	活化部分凝血时间 APTT	凝血酶原时间 PT-S
			（s，mean ± SD）	
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	15.7 ± 1.14	10.6 ± 0.443
		低剂量组	15.6 ± 1.90	10.5 ± 0.605
		中剂量组	16.4 ± 0.714	10.9 ± 0.629
		高剂量组	15.6 ± 2.14	10.2 ± 0.684
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	14.5 ± 1.55	10.0 ± 0.561
		高剂量卫星组	15.9 ± 1.72	10.7 ± 0.604
雄	试验结束（n = 10）	阴性对照组	16.4 ± 0.696	12.3 ± 0.531
		低剂量组	15.5 ± 0.722**	11.7 ± 0.658
		中剂量组	16.2 ± 0.531	11.4 ± 0.589**
		高剂量组	15.4 ± 0.564**	11.8 ± 0.577
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	15.7 ± 0.300	11.6 ± 0.464
		高剂量卫星组	18.1 ± 0.785###	12.0 ± 0.288

注：与阴性对照组比较，**p < 0.01，与阴性对照卫星组比较，###p < 0.001。

8. 血常规

在本试验条件下，与阴性对照组相比：对于雌性大鼠，试验结束时，低、中剂量组 PLT 显著增加；恢复期结束时，高剂量卫星组 WBC、NEUT#、LYMPH#、MONO#显著增加；其余指标未见显著改变。对于雄性大鼠，试验结束时，高剂量组 WBC、HGB、HCT、LYMPH#、MONO#显著增加，中剂量组 EO#显著降低；恢复期结束时，高剂量卫星组 WBC、

LYMPH#显著增加；其余指标未见显著改变。雄性 WBC、LYMPH#虽有剂量效应，但该效应仅见于雄性，雌性大鼠未观察到一致的剂量依赖性升高，缺乏性别一致性，且均在本实验室历史范围内；试验期间所有动物临床观察未见红肿、感染等全身性炎症相关临床表现，组织病理学结果也未见炎症表现。详见表 1-12。

表 1-12. 血常规（mean ± SD）

性别	时间	组别	白细胞计数 WBC（*10^9/L）	红细胞计数 RBC（*10^12/L）	血红蛋白 HGB（g/L）	红细胞压积 HCT（%）	血小板计数 PLT（*10^9/L）
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	4.18 ± 0.979	6.43 ± 0.402	144 ± 6.51	39.1 ± 2.15	1595 ± 146
		低剂量组	5.32 ± 1.63	6.46 ± 0.352	146 ± 3.55	39.3 ± 2.19	1801 ± 117*
		中剂量组	5.13 ± 1.46	6.48 ± 0.473	148 ± 8.68	39.6 ± 2.50	1789 ± 145*
		高剂量组	5.50 ± 1.71	6.45 ± 0.446	149 ± 10.8	40.2 ± 3.11	1599 ± 501
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	3.92 ± 1.69	7.03 ± 0.518	149 ± 2.07	42.1 ± 1.66	700 ± 102
		高剂量卫星组	7.89 ± 1.02##	7.04 ± 0.237	155 ± 5.45	42.8 ± 1.94	698 ± 89.6
雄	试验结束（n = 10）	阴性对照组	5.74 ± 2.39	6.57 ± 0.379	150 ± 7.75	41.5 ± 2.19	1656 ± 515
		低剂量组	6.48 ± 1.93	6.91 ± 0.399	152 ± 4.81	42.6 ± 1.14	1561 ± 176
		中剂量组	6.63 ± 0.915	6.55 ± 0.290	152 ± 5.38	42.2 ± 1.33	1701 ± 123
		高剂量组	8.75 ± 1.64**	6.99 ± 0.302	158 ± 4.53**	44.2 ± 2.18**	1685 ± 175
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	7.75 ± 1.72	7.33 ± 0.204	159 ± 4.22	44.2 ± 1.51	744 ± 66.4
		高剂量卫星组	11.1 ± 1.36##	7.23 ± 0.492	158 ± 4.04	44.9 ± 1.44	705 ± 43.5

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05，**p < 0.01，与阴性对照卫星组比较，##p < 0.01。

表 1-12. 血常规（续）（mean ± SD）

性别	时间	组别	中性粒细胞 NEUT#（*10^9/L）	淋巴细胞 LYMPH#（*10^9/L）	单核细胞 MONO#（*10^9/L）	嗜酸性粒细胞 EO#（*10^9/L）	嗜碱性粒细胞 BASO#（*10^9/L）
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	0.504 ± 0.219	3.22 ± 0.855	0.359 ± 0.059	0.080 ± 0.030	0.014 ± 0.010

		低剂量组	0.739 ± 0.187	4.04 ± 1.33	0.450 ± 0.172	0.080 ± 0.043	0.013 ± 0.008
		中剂量组	0.613 ± 0.213	4.00 ± 1.16	0.445 ± 0.192	0.071 ± 0.029	0.009 ± 0.010
		高剂量组	0.785 ± 0.416	4.23 ± 1.37	0.388 ± 0.136	0.086 ± 0.070	0.007 ± 0.007
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	0.770 ± 0.187	2.75 ± 1.36	0.298 ± 0.214	0.101 ± 0.027	0.005 ± 0.006
		高剂量卫星组	1.30 ± 0.231##	5.63 ± 0.871##	0.820 ± 0.213##	0.125 ± 0.032	0.016 ± 0.011
雄		阴性对照组	0.965 ± 0.475	4.18 ± 1.70	0.505 ± 0.259	0.080 ± 0.029	0.014 ± 0.021
	试验结束（n = 10）	低剂量组	0.691 ± 0.218	5.05 ± 1.73	0.674 ± 0.233	0.054 ± 0.023	0.005 ± 0.003
		中剂量组	0.735 ± 0.282	5.26 ± 0.646	0.584 ± 0.170	0.041 ± 0.013**	0.010 ± 0.006
		高剂量组	0.899 ± 0.345	6.96 ± 1.31***	0.795 ± 0.271*	0.078 ± 0.035	0.010 ± 0.007
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	1.61 ± 0.397	5.12 ± 1.45	0.852 ± 0.449	0.161 ± 0.065	0.008 ± 0.005
		高剂量卫星组	1.74 ± 0.625	8.12 ± 1.72#	1.10 ± 0.362	0.143 ± 0.042	0.006 ± 0.005

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05，p < 0.01，***p < 0.001，与阴性对照卫星组比较，#p < 0.05，##p < 0.01。**

9. 血生化

在本试验条件下，与阴性对照组相比：对于雌性大鼠，试验结束时，高剂量组 ALB 显著降低，其余剂量组及指标未见显著改变。对于雄性大鼠，试验结束时，低、中、高剂量组 CHOL、CRE 显著降低；恢复期结束时，高剂量卫星组 AST、GLU 显著升高；高剂量卫星组 CRE 显著降低。各剂量组雄性大鼠 CHOL、CRE 显著降低但均在本实验室历史范围内；其余指标未见显著改变。其余血生化指标未见显著改变。以上血生化指标变化，无剂量反应关系和性别一致性，且未引起靶器官病理改变，考虑为生理性波动，判定为非有害效应，详见表 1-13。

表 1-13. 血生化结果

性别	时间	组别	丙氨酸氨基转移酶 ALT	天冬氨酸氨基转移酶 AST	碱性磷酸酶 ALP	γ-谷氨酰转移酶 GGT	总蛋白 TP	白蛋白 ALB
			（U/L，mean ± SD）				（g/L，mean ± SD）	
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	27.4 ± 2.84	164 ± 27.7	125 ± 30.3	0.000 ± 0.000	48.8 ± 2.47	28.7 ± 1.21

	恢复期结束（n = 5）	低剂量组	25.2 ± 2.25	139 ± 18.7	103 ± 22.7	0.000 ± 0.000	48.4 ± 2.13	28.1 ± 1.36
		中剂量组	27.6 ± 3.63	160 ± 28.6	110 ± 27.8	0.000 ± 0.000	49.3 ± 2.54	28.8 ± 1.16
		高剂量组	37.3 ± 21.7	184 ± 87.9	121 ± 50.9	0.000 ± 0.000	47.5 ± 1.45	27.4 ± 0.995*
		阴性对照卫星组	35.2 ± 6.22	98.0 ± 10.1	86.6 ± 16.7	0.000 ± 0.000	50.5 ± 1.09	28.3 ± 1.09
		高剂量卫星组	32.6 ± 3.13	104 ± 13.0	74.6 ± 26.3	0.000 ± 0.000	50.1 ± 1.97	28.4 ± 1.14
雄	试验结束（n = 10）	阴性对照组	35.9 ± 6.95	204 ± 35.5	218 ± 49.0	0.000 ± 0.000	46.8 ± 1.47	27.0 ± 0.478
		低剂量组	33.2 ± 7.08	170 ± 23.4	202 ± 59.1	0.000 ± 0.000	47.0 ± 1.21	27.5 ± 0.408
		中剂量组	37.8 ± 3.33	190 ± 31.4	213 ± 50.1	0.000 ± 0.000	47.8 ± 1.45	27.8 ± 0.866
		高剂量组	36.5 ± 6.13	205 ± 33.4	243 ± 44.9	0.000 ± 0.000	46.8 ± 1.66	27.4 ± 0.629
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	36.6 ± 4.51	101 ± 12.2	154 ± 42.4	0.000 ± 0.000	49.1 ± 3.36	29.9 ± 4.26
		高剂量卫星组	39.6 ± 6.95	118 ± 14.6#	180 ± 17.3	0.000 ± 0.000	50.0 ± 3.68	28.1 ± 1.12

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05，与阴性对照卫星组比较，#p < 0.05。

表 1-13. 血生化结果（续）

性别	时间	组别	尿素 UREA	葡萄糖 GLU	甘油三酯 TG	总胆固醇 CHOL	肌酐 CRE
			（mmol/L，mean ± SD）				（μmol/L，mean ± SD）
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	5.48 ± 0.582	6.56 ± 1.02	0.268 ± 0.035	0.782 ± 0.097	39.1 ± 5.38
		低剂量组	4.83 ± 0.521	7.39 ± 1.42	0.322 ± 0.047	0.761 ± 0.120	34.9 ± 3.21
		中剂量组	4.98 ± 0.627	6.24 ± 1.33	0.298 ± 0.065	0.730 ± 0.112	34.9 ± 5.28
		高剂量组	4.95 ± 0.916	7.28 ± 0.991	0.399 ± 0.228	0.758 ± 0.136	46.1 ± 17.4
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	6.12 ± 0.846	8.66 ± 0.658	0.316 ± 0.076	1.55 ± 0.099	57.6 ± 9.61
		高剂量卫星组	5.88 ± 0.623	7.99 ± 0.932	0.338 ± 0.064	1.60 ± 0.143	51.8 ± 4.76

雄	试验结束（n = 10）	阴性对照组	4.37 ± 0.685	6.39 ± 1.27	0.262 ± 0.058	0.904 ± 0.132	39.8 ± 5.90
		低剂量组	3.92 ± 0.440	7.09 ± 1.24	0.274 ± 0.039	0.640 ± 0.122***	30.3 ± 2.87*
		中剂量组	3.80 ± 0.683	7.36 ± 1.49	0.369 ± 0.146	0.675 ± 0.052**	30.3 ± 2.54*
		高剂量组	3.94 ± 0.509	5.94 ± 0.759	0.322 ± 0.086	0.720 ± 0.098*	27.2 ± 2.15***
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	4.18 ± 0.767	7.41 ± 1.29	0.490 ± 0.189	1.29 ± 0.202	47.8 ± 5.67
		高剂量卫星组	4.45 ± 0.700	9.58 ± 2.00#	0.330 ± 0.077	1.62 ± 0.333	40.8 ± 2.17#

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05，**p < 0.01，***p < 0.001，与阴性对照卫星组比较，#p < 0.05。

10. 尿常规结果

在本试验条件下，与阴性对照组相比：对于雌性大鼠，试验结束时及恢复期结束时尿常规指标均未见显著改变。对于雄性大鼠，试验结束时，高剂量组 PRO 显著升高；恢复期结束时，高剂量卫星组 SG 较阴性对照卫星组显著升高；其余尿常规指标未见显著改变。雄性阴性对照组及中剂量组亦可见一定水平 PRO，提示雄性 SD 大鼠本身存在尿蛋白本底。结合肾脏大体解剖及组织病理学检查未见受试物相关异常，且雄性 SD 大鼠尿蛋白天然偏高，考虑高剂量组 PRO 升高为生理性波动。雄性高剂量卫星组 SG 变化为孤立指标改变，无其他尿液指标或肾脏病理支持，不判定为受试物相关的有害毒性效应。详见表 1-14。

表 1-14. 尿常规（$M(P_{25}, P_{75})$）

性别	时间	组别	胆红素 BIL（μmol/L）	尿比重 SG	酸碱度 pH	尿蛋白 PRO（g/L）	尿糖 GLU（mmol/L）
雌	试验结束（n = 10）	阴性对照组	0（0，6.45）	1.01（1.01，1.01375）	7.25（7，7.5）	0（0，0）	0（0，0）
		低剂量组	0（0，0）	1.01（1.00625，1.01375）	7.5（7.5，7.5）	0（0，0）	0（0，0）
		中剂量组	0（0，0）	1.01（1.005，1.015）	7.5（7，7.875）	0（0，0）	0（0，0）
		高剂量组	0（0，0）	1.01（1.005，1.01）	7.5（7.5，7.5）	0（0，0）	0（0，0）
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	0（0，0）	1.01（1.005，1.015）	7.5（7.5，7.5）	0（0，0）	0（0，0）
		高剂量卫星组	0（0，0）	1.01（1.005，1.015）	7.5（7.5，8）	0（0，0）	0（0，0）

雄	试验结束（n = 10）	阴性对照组	0（0，0）	1.01（1.00625，1.01）	7.5（7.5，7.5）	0.15（0，0.3）	0（0，0）
		低剂量组	0（0，0）	1.01（1.01，1.015）	7.75（7.5，8）	0（0，0）	0（0，0）
		中剂量组	0（0，0）	1.01（1.01，1.015）	7.75（7.5，8）	0.075（0，0.15）	0（0，0）
		高剂量组	0（0，0）	1.01（1.005，1.01）	8（7.5，8）	0.3（0.1875，0.3）*	0（0，0）
	恢复期结束（n = 5）	阴性对照卫星组	8.6（8.6，8.6）	1.01（1.005，1.01）	7.5（7.5，8）	0.3（0.3，1）	0（0，0）
		高剂量卫星组	8.6（0，8.6）	1.015（1.015，1.015）#	7.5（7.5，7.5）	0.3（0.15，0.3）	0（0，0）

注：与阴性对照组比较，*p < 0.05，与阴性对照卫星组比较，#p < 0.05。尿常规干化学半定量指标属于有序等级资料，仪器输出档位值，该档位值仅用于排序统计，不代表真实连续浓度；等级资料采用：中位数（下四分位数，上四分位数）描述；组间比较采用 Ridit 分析。

11. 眼部检查结果

在本实验条件下，试验前和试验结束时，对高剂量组和阴性对照组实验动物进行眼部（角膜、球结膜及虹膜）检查，未观察到异常改变。CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)对大鼠眼部无刺激性或损伤性毒性。详见表 1-15。

表 1-15. 眼科学检查

性别	时间	组别	角膜	球结膜	虹膜
雌	试验结束（n=10）	阴性对照组	无异常	无异常	无异常
		高剂量组	无异常	无异常	无异常
雄	试验结束（n=10）	阴性对照组	无异常	无异常	无异常
		高剂量组	无异常	无异常	无异常

12. 病理结果

在本试验条件下，试验结束对阴性对照组、高剂量组、阴性对照卫星组和高剂量卫星组的动物进行大体解剖观察且未见明显异常，并对标准器官列表中的组织进行了组织病理学检查。组织病理学检查结果显示：多组动物肝脏均出现肝细胞轻度小泡性脂肪变性，无显著炎症及坏死，其中阴性对照组雌性大鼠出现 1 例、阴性对照组雄性大鼠出现 1 例、低剂量组雄性大鼠出现 2 例、中剂量组雌性大鼠出现 2 例、高剂量雌性大鼠出现 2 例，高剂量雌性大鼠中有 1 例局部肝窦内可见红细胞残留。上述轻度小泡性脂肪变性在对照组亦可

见，且无明显剂量-反应关系，考虑为自发性改变，肝窦内可见红细胞残留，考虑为放血不完全引起，与受试物无关。

阴性对照组雌性大鼠、高剂量组雌性大鼠各有 1 例肾脏组织局部肾小管细胞空泡变性、间质局灶充血出血，无炎细胞浸润，无间质纤维化。该改变在阴性对照组亦可见，且无剂量-反应关系，考虑为自发性病变，间质局灶充血出血，考虑为放血不完全引起，与受试物无关。其余脏器组织学检查未见与受试物相关的异常改变。详见表 1-16 ~表 1-17。

表 1-16. 雄性大鼠病理学组织检查异常结果统计

异常情况（例）	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
脑	0	/	/	0	0	0
心脏	0	/	/	0	0	0
肝脏	1	2	0	0	0	0
脾脏	0	/	/	0	0	0
肾上腺	0	/	/	0	0	0
肾脏	0	/	/	0	0	0
胃	0	/	/	0	0	0
十二指肠	0	/	/	0	0	0
膀胱	0	/	/	0	0	0
肠系膜淋巴结	0	/	/	0	0	0
胰	0	/	/	0	0	0
结肠	0	/	/	0	0	0
甲状腺	0	/	/	0	0	0
胸腺	0	/	/	0	0	0
睾丸	0	/	/	0	0	0

表 1-17. 雌性大鼠病理学组织检查异常结果统计

异常情况（例）	试验结束（n = 10）				恢复期结束（n = 5）	
	阴性对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组	阴性对照卫星组	高剂量卫星组
脑	0	/	/	0	0	0
心脏	0	/	/	0	0	0
肝脏	1	0	2	2	0	0
脾脏	0	/	/	/	0	0
肾上腺	0	/	/	/	0	0
肾脏	1	0	0	1	0	0
胃	0	/	/	0	0	0
十二指肠	0	/	/	0	0	0
膀胱	0	/	/	0	0	0

肠系膜淋巴结	0	/	/	0	0	0
胰	0	/	/	0	0	0
结肠	0	/	/	0	0	0
甲状腺	0	/	/	0	0	0
胸腺	0	/	/	0	0	0
卵巢	0	/	/	0	0	0

三、试验结论

在本试验条件下，根据临床观察、生长发育情况、血液学检查、血生化检查、尿液检查、大体解剖、脏器重量和脏体比值、病理组织学检查等各项结果，结合统计结果进行综合分析，CreNeuroS CNS Multivitamin&minerals Extended-Release Tablet (for ages 18-50)对SD 雌雄大鼠未观察到有害作用剂量（NOAEL）大于 2658 mg/kg 体重。

本页以下空白