

莫西沙星、特非那定和卡托普利对犬生物遥测技术的评价研究

齐珍珍, 周 泉, 卢宇华, 冯诗韵, 陈健钊, 孙晶晶^{1*}

广州医药研究总院有限公司, 广东 广州 510240

摘要: **目的** 用莫西沙星、特非那定和卡托普利对犬植入式生物遥测技术进行性能评价研究。**方法** 4只埋植有遥测植入子的清醒 Beagle 犬, 通过拉丁方设计, 在4个不同的给药日分别 ig 给予空白胶囊、莫西沙星、特非那定和卡托普利 30 mg/kg, 用 DSI 遥测系统连续采集给药前 2 h 至给药后 24 h 的生理信号, 对心电、血压、体温等数据进行分析, 比较给药前与给药后各时间点各指标的差异。**结果** 空白胶囊对犬的各项生理指标无明显影响; 给予莫西沙星和特非那定后, 犬 QT 间期及校正的 QT 间期 (QTc) 与给药前比较, 出现不同程度的延长; 给予卡托普利对犬的心电参数无影响但显著降低血压。**结论** 植入式生物遥测技术可灵敏的检测到药物对清醒犬心血管系统的影响, 可用于安全药理研究和清醒犬心血管模型研究。

关键词: 莫西沙星; 特非那定; 卡托普利; 遥测系统; Beagle 犬

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)04-0559-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.009

Evaluation of canine telemetry assay using moxifloxacin, terfenadine, and captopril

QI Zhen-zhen, ZHOU Quan, LU Yu-hua, FENG Shi-yun, CHEN Jian-zhao, SUN Jing-jing¹

Guangzhou General Pharmaceutical Research Institute, Guangzhou 510240, China

Abstract: Objective To evaluate the canine telemetry assay using moxifloxacin, terfenadine, and captopril. **Methods** Four conscious Beagle's dogs were instrumented with implantable telemetry devices for the measurement of blood pressure, ECG, and body temperature. Dogs were administered with blank capsules, moxifloxacin, terfenadine, and captopril in four different days using a 4×4 Latin's square design. The cardiovascular parameters were collected from 2 h before dosing to 24 h post-dosing. **Results** Blank capsules showed no significant effect on cardiovascular parameters. Moxifloxacin and terfenadine induced different prolongation on QT interval and corrected QT interval (QTc). Captopril had no effect on the ECG but reduced blood pressure significantly. **Conclusion** Telemetry assay is recommended as a sensitive test system for safety pharmacology evaluation and canine cardiovascular model which can detect the impact of drugs on the cardiovascular system.

Key words: moxifloxacin; terfenadine; captopril; telemetry system; Beagle's dog

药物引起 QT 间期延长将显著增加致命性心律失常 (TdP) 发生的风险, 因而心电图 (ECG) 的 QT 间期被视为预测新化合物引起 TdP 的重要风险因素^[1]。在非临床研究工作中, 存在多种体外试验以及通过麻醉或束缚动物的方法获得心血管数据, 用于评价药物是否延长 QT 间期。而生物遥测技术的出现, 使得连续、长期监测清醒无束缚动物的心血管等各项生理指标成为了可能, 因而它成为人用药物注册技术要求国际协调会议 (ICH) 和我国《安全药理学研究

技术指导原则》均推荐的用于新药心血管安全性评价的重要方法。本实验通过选取空白胶囊和对心血管系统有不同作用的药物莫西沙星、特非那定、卡托普利以验证清醒犬生物遥测技术是否能够灵敏、特异的检测出化合物对心血管系统的影响。

1 材料方法

1.1 实验动物

普通级雄性 Beagle 犬 4 只, 12~15 月龄, 10~12 kg, 购自广州医药研究总院有限公司实验动物研

收稿日期: 2016-03-01

基金项目: 建立符合国际标准的临床前药理毒理 CRO 外包服务平台 (201300000053); 生理信号遥测系统在药物非临床评价中的应用研究 (穗科条【2009】5-11)

作者简介: 齐珍珍, 女, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: qizhen2012@163.com

*通信作者 孙晶晶 E-mail: sjjingjing3@sina.com

究开发中心, 许可证号 SCXK (粤) 2013-0007。在实验开始前 1 个月进行遥测手术, 本实验进行时动物已完全康复。

犬饲养于广州医药研究总院有限公司普通级动物房犬观察室, 单笼饲养, 定量喂食, 自由饮水。动物房环境温度 16~26 °C, 日温差不超过 4 °C, 相对湿度 40%~70%, 最小换气次数 ≥ 8 次/h, 12 h 照明/12 h 黑暗, 明暗交替。

1.2 供试品

莫西沙星片 (拜耳医药保健有限公司, 规格 0.4 g/片, 批号 BJ24221); 特非那定片 (江苏联环药业股份有限公司, 规格 60 mg/片, 批号 20150607); 卡托普利片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 规格

12.5 mg/片, 批号 AAA6059); 空白胶囊购自苏州胶囊有限公司。

1.3 给药与剂量设置

给药前称量犬的体质量, 莫西沙星、特非那定与卡托普利的给药剂量均为 30 mg/kg, 将片剂置于空白胶囊中 ig 给药, 空白胶囊给药为每次给药一颗。给药采用拉丁方设计 (实验设计见表 1, 每次给药间隔大于 1 周), 在每个独立的给药日, 4 只动物分别给予特非那定、莫西沙星、卡托普利与空白胶囊。

1.4 采集与分析设备

遥测设备均购自 DSI 公司, 植入子型号为 TL11M2-D70-PCTR, 接收器型号为 RMC-1, 采用

表 1 实验设计

Table 1 Experimental design

给药次数	犬 1	犬 2	犬 3	犬 4
第 1 次给药	空白胶囊	莫西沙星	特非那定	卡托普利
第 2 次给药	莫西沙星	特非那定	卡托普利	空白胶囊
第 3 次给药	特非那定	卡托普利	空白胶囊	莫西沙星
第 4 次给药	卡托普利	空白胶囊	莫西沙星	特非那定

Dataquest ART 系统连续获取给药前后数据, 使用 Dataquest ART 的 analysis 分析软件和 Biopac 的 MP150 软件对数据进行分析。

1.5 数据采集与分析

连续采集给药前至少 2 h 至给药后至少 24 h 的生理信号。分析时间点为: 给药前 2 h 和给予药物后 1、2、3、6、12、18、24 h。每个时间点取 1 min 内各指标的平均值。分析指标包括: 血压 (收缩压、舒张压、平均血压 MBP)、心电 [RR 间期、QRS 间期、QT 间期和校正的 QT 间期 (QTc)、P 波振幅、R 波振幅、ST 段、心率 HR]、体温等。

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。将给药后各时间点分别与给药前进行前后比较的配对 *t* 检验, 分析给药后各个时间的变化。

2 结果

2.1 空白胶囊对动物的影响

遥测系统采集到清醒 Beagle 犬的心电血压信号如图 1-A、B。给予空白胶囊后, 犬的心电血压指标和给药前比较, 均无显著改变, 而体温在给药后 18 h 略有降低 ($\Delta t < 0.5$ °C, $P < 0.05$)。由于该时

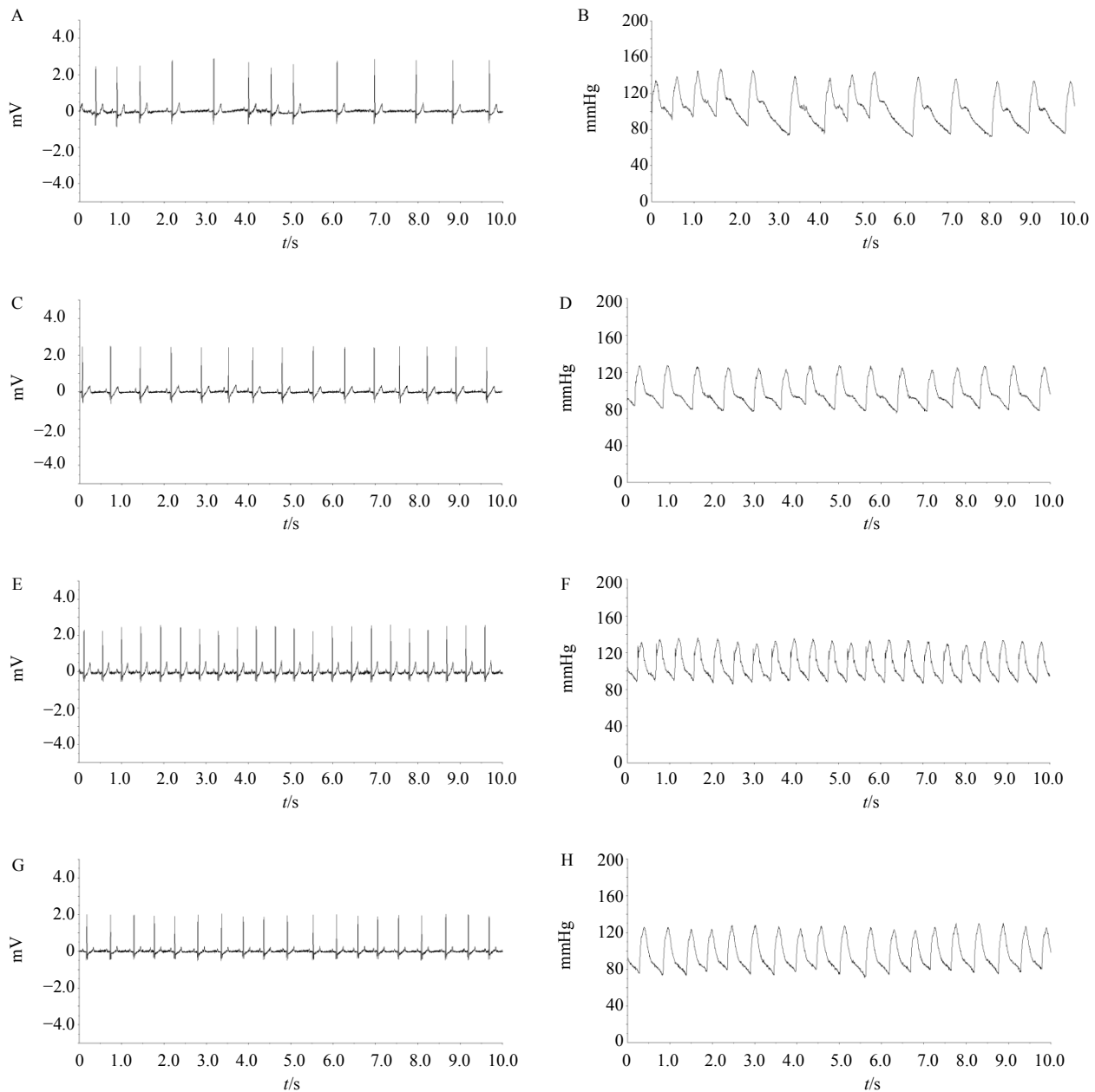
间点为 5:00~6:00, 犬处于熟睡状态, 应为正常的生理波动与给药无关。

2.2 莫西沙星对动物的影响

给药前后各个时间点主要指标 (HR、QTc、MBP) 的变化见图 2。莫西沙星使犬 QT 和 QTc 均延长, 其中 QTc 在给药后 1、6 h 延长显著 (变化率约 10.7%, $P < 0.05$, 6 h 心电采集信号见图 1-C)。此外, 药物对其他心电指标、血压 (图 1-D) 和体温未产生显著影响。

2.3 特非那定对动物的影响

犬给予特非那定后 1~24 h, 犬心电图中心电 QT 和 QTc 均高于给药前, QTc 在给药后 1 (图 1-E 显示心电采集信号)、2、3、18、24 h 的升高差异显著 ($P < 0.05$, 图 3-A), 6、12 h 时与给药前相比亦有升高 (均值差约 30 ms), 但由于动物数量较少, 升高未表现出统计学差异。此外, 心率 HR 和 RR-I 间期在给药后 1 h 出现了明显的变化 (图 1-E、3-C), 表现为心率加快和 RR-I 间期缩短, 与给药前比较, 差异显著 ($P < 0.05$)。随着时间的延长恢复, 2 h 后已无显著差异。药物对其他心电指标、血压 (图 1-F、3-B) 和体温均未产生明显的影响。



A、B 采集于给予空白胶囊后 1 h；C、D 采集于给予莫西沙星后 6 h；E、F 采集于给予特非那定后 1 h；G、H 采集于给予卡托普利后 1 h，均为同一只犬的生理信号图

A and B collected 1 h after giving empty capsule; C and D collected 6 h after giving moxifloxacin; E and F collected 1 h after giving terfenadine; G and H collected 1 h after giving captopril, physiological signal figure are the same dog

图 1 遥测系统采集到的 ECG (A、C、E、G) 和血压图 (B、D、F、H)

Fig. 1 Examples of ECG (A, C, E, and G) and blood pressure (B, D, F, H) recorded by telemetry system

2.4 卡托普利对动物的影响

犬 ig 卡托普利后，犬的心电指标没有明显变化，QTc 在给药后的各个时间点与给药前比较均没有出现统计学差异（图 1-G、4-A）。但犬的收缩压、舒张压和平均压（图 4-B）在给药 1 h 后出现显著下降，采集信号图见图 1-H。给药后 1、2、6、12 h

时，收缩压、舒张压和平均压的下降与给药前比较差异显著。至给药后 18 h，血压恢复正常。

3 讨论

在对药物的心血管毒性评价中，药物引发致死性 TdP 风险是新药开发者最为关心的问题，也是遥测实验的重点。本实验选取了对 QT 间期有影响的

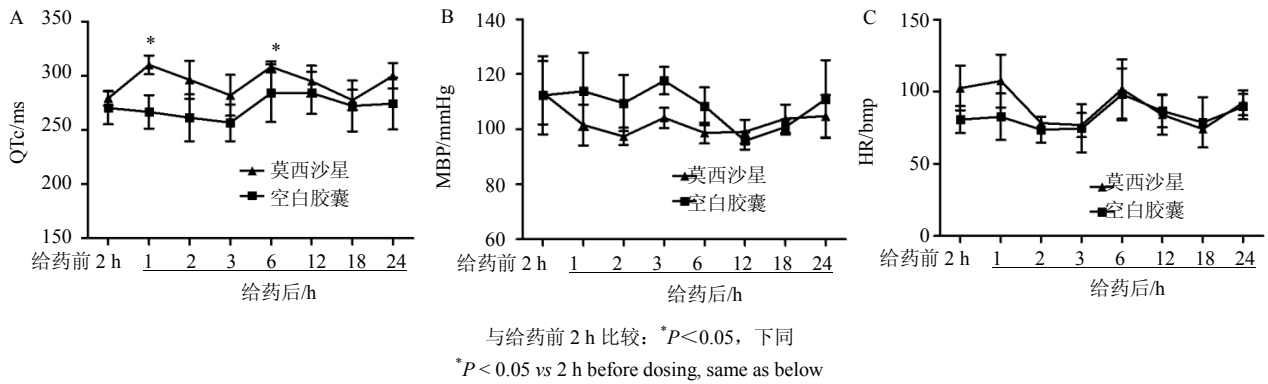


图 2 莫西沙星对犬 QTc (A)、MBP (B) 和 HR (C) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 2 Effects of moxifloxacin on QTc (A), MBP (B), and HR (C) in dogs ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

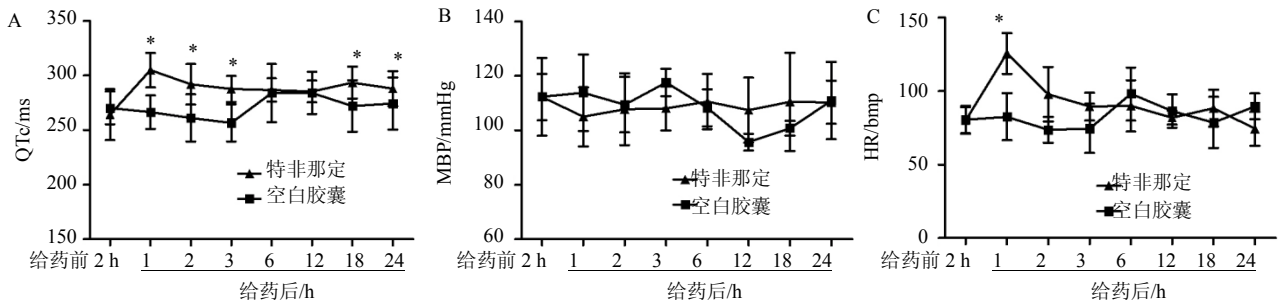


图 3 特非那定对犬 QTc (A)、MBP (B) 和 HR (C) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 3 Effects of terfenadine on QTc (A), MBP (B), and HR (C) in dogs ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

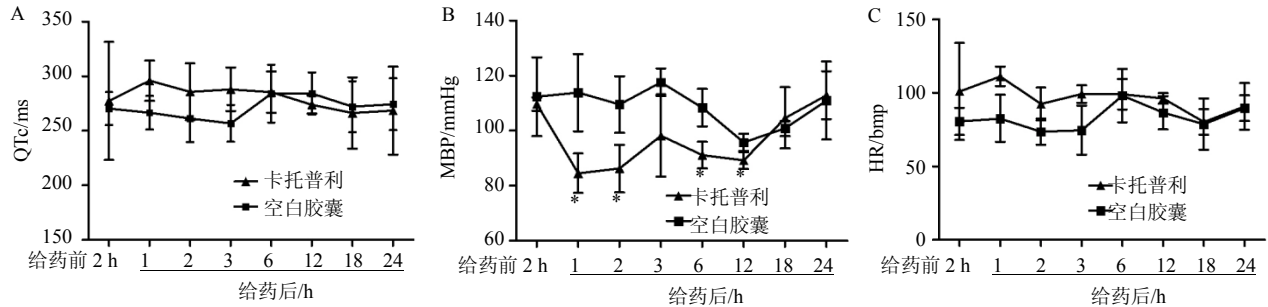


图 4 卡托普利对犬 QTc (A)、MBP (B) 和 HR (C) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 4 Effects of captopril on QTc (A), MBP (B), and HR (C) in dogs ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

两种阳性药物莫西沙星和特非那定, 阴性药物卡托普利和空白胶囊来验证遥测技术的灵敏度和敏感性。由于 QT 间期受心率的影响较大, 一般以校正的 QT 间期为标准, 故选用常用的 Bazett 公式校正 QT 间期。

莫西沙星为喹诺酮类抗菌药物, 可阻断 herg 通道, 影响心室肌细胞膜上快速激活的 Ikr, 使心肌复极时间延长, 临床上不乏其导致用药者 QTc 间期延长的病例^[2], 但临床前相应的验证研究资料比较缺

乏。本研究中莫西沙星的剂量略高于临床单次用药的剂量, 可见给药后 1~24 h 内犬的 QTc 均有不同程度的延长。特非那定为拮抗 H1 受体的抗过敏药物, 同样具有阻滞 Ikr 通道的作用。其临床不良反应主要是引起 QT 间期延长、室性心动过速、低血压等。遥测犬给予特非那定, 1h 后心率加快 (同时 RR-I 间期缩短), 收缩压、舒张压和平均压等均略有降低但无统计学差异, 且 QTc 在给药后各个时间点均有延长, 尤其在给药后 1h 的变化值最大, 这些

结果与文献报道一致^[3-4]。卡托普利主要用于降压, 作为对 QT 间期无影响的阴性药物, 给药后检测到犬收缩压、舒张压和平均动脉压明显下降, 而 ECG 相关参数 (包括 QTc) 没有明显改变, 与文献报道结果一致, 从数据上看也具有较好的一致性^[5]。

本实验选用 4 只犬进行研究, 每次给药后, 经过充分的药物洗脱期后进行下一次给药, 在不影响实验结果的前提下, 拉丁方设计充分的利用了动物资源, 符合“3R”原则, 并完成了对犬遥测技术的评价。研究中构建的遥测系统灵敏的监测到阳性药物对 QT 间期的延长作用以及药物对心血管的药理作用, 空白胶囊组排除了给药操作等其他非实验因素对结果的干扰。

目前遥测技术在国内得以推广, 许多实验室都建立了遥测系统。在获得大批量心血管数据时, 仍有许多问题值得考虑: 一、遥测系统仍待完善: 在数据采集过程中, 动物活动和肌电对信号的干扰影响数据质量, 且心血管疾病模型的遥测数据资料极度缺乏, 各项指标的改变与疾病缺乏清晰的对应关系; 二、体表心电图 QT 间期受自主神经的调节, 也受到呼吸节律和心率的影响, 而心率会受到情绪、犬身体状况、性别、年龄、昼夜节律和体内钾水平等的影响^[6]。因此试验犬的选择、手术的质量、数据的采集过程中, 要注意减少非实验因素的影响; 三、QT 间期和心率是相反的、非线性的关系, 且二者之间的关系在不同的种属和动物甚至同一种属之间都不相同。因此心率改变会影响 QT 间期, 这会干扰对受试物影响心室复极化和 QT 间期的评价^[7]。目前的 QT 矫正公式各有利弊, 而对于遥测 Beagle 犬, 合适的 QT 校正方法仍尚无定论。本实验室正在进行下一步研究, 拟为解决上述遥测相关问题, 为遥

测技术更好的为非临床评价服务, 提供更加丰富的研究资料。

综上所述, 本中心构建的遥测系统能够灵敏地检测到清醒 Beagle 犬心血管功能的相关变化。在符合 ICH 和国内安全药理研究指南的条件下, 本研究验证的遥测系统对于检测人用药物所致的 QT 间期延长是一个比较有用的模型。

参考文献

- [1] 药物 QT 间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则 [EB/OL]. [2014-05]. www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/101021.html
- [2] Chen Q, Liu Y M, Liu Y, *et al.* Orally administered moxifloxacin prolongs QTc in healthy Chinese volunteers: a randomized, single-blind, crossover study [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(4): 448-453.
- [3] Ollerstam A, Persson A H, Visser S, *et al.* A novel approach to data processing of the QT interval response in the conscious telemetered beagle dog [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2007, 55(1): 35-48.
- [4] 刘雁. FOB 和植入式遥测系统的建立和应用 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.
- [5] 王三龙, 张颖丽, 齐卫红, 等. 清醒 Beagle 犬安全药理心血管遥测系统验证研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(11): 828-831.
- [6] Champeroux P, Ouillé A, Martel E, *et al.* Interferences of the autonomic nervous system with drug induced QT prolongation: A point to consider in non-clinical safety studies [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2010, 61(3): 251-263.
- [7] Morissette P, Regan H K, Fitzgerald K, *et al.* QT interval correction assessment in the anesthetized guinea pig [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2015, 75: 52-61.