

醒脑静注射液对 Beagle 犬心血管和呼吸系统功能的影响

李莎莎¹, 王虎斌², 丁亚军², 刘 晶², 樊昌艳^{2*}

1. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

2. 江苏省药物研究所有限公司, 江苏 南京 210009

摘要: 目的 研究醒脑静注射液对 Beagle 犬心血管和呼吸系统的影响。方法 已成功埋入植入子的 Beagle 犬 6 只, 拉丁方设计给药, 设溶媒对照组, 辅料对照组, 醒脑静注射液 1 (XNJI1, 含人工麝香) 高、中、低剂量 (1.41、0.71、0.35 mg/kg) 组和醒脑静注射液 2 (XNJI2, 含天然麝香) 高、中、低剂量 (1.46、0.73、0.36 mg/kg) 组, XNJI1 高、中、低剂量均为人临床等效剂量的 5.2、2.6、1.3 倍; XNJI2 高、中、低剂量均为人临床等效剂量的 5.1、2.6、1.3 倍。辅料对照组给予等体积的 0.5% 聚山梨酯 80 溶液; 溶媒对照组给予等体积氯化钠注射液。前肢 iv 给药, 每 2 个给药组设 1 d 洗脱期。利用 DSI 遥测系统连续测量给药前 1 h 至给药后 4 h 的心电、血压、呼吸等指标。**结果** 各给药组及辅料对照组部分 Beagle 犬出现明显过敏症状, 在给药后均出现持续 10~45 min 的口鼻部发红肿胀、瘙痒, 部分表现烦躁不安, 辅料对照组最为明显。与溶媒对照组比较, XNJI1 高剂量组及辅料对照组心率显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 分别于给药后 30 min、1 h 恢复至给药前水平; 辅料对照组给药后 5、10、30 min QTc 间期显著延长 ($P < 0.01$); XNJI1 高剂量组给药后 10 min、0.5 h 呼吸频率 (BPM) 显著升高, XNJI2 高剂量组给药后 5 min BPM 显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 辅料对照组给药后 BPM 明显升高但无显著差异。XNJI1 比 XNJI2 在心率、QTc 间期、BPM 等方面波动较大, 但二者无显著差异。**结论** 给予大剂量醒脑静注射液, Beagle 犬出现不同程度类过敏反应症状及心电呼吸影响可能与辅料聚山梨酯 80 有关, 临床使用应密切监测相关指标以确保用药安全。

关键词: 醒脑静注射液; Beagle 犬; 安全药理学; 人工麝香; 天然麝香; 聚山梨酯 80

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 12-2422-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.012

Effects of Xingnaojing Injection on cardiovascular and respiratory functions in Beagle dogs

LI Shasha¹, WANG Hubin², DING Yajun², LIU Jing², FAN Changyan²

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Jiangsu Pharmaceutical Research Institute Co. Ltd, Nanjing 210009, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Xingnaojing Injection (XNJI) on cardiovascular and respiratory function in Beagle dogs. **Methods** Six Beagles implanted with implants were setted as vehicle group (normal saline), excipient group (0.5% polysorbate 80) and low (0.35, 0.36 mg/kg), middle (0.71, 0.73 mg/kg), high (1.41, 1.46 mg/kg) dose test groups of sample 1, 2 by Latin square. the dogs were administered intravenously with one day washout period for each two groups. The DSI physiological signal telemetry System was used to continuously measure the ECG, blood pressure, and respiration from 1 h before administration to 4 h after administration. **Results** Some Beagle dogs in each administration group and excipient control group had obvious allergic symptoms, and the mouth and nose redness, swelling and pruritus lasted for 10 - 45 minutes after administration, and some of them showed irritability and restlessness, especially in the adjuvant control group. Compared with the vehicle control group, the heart rate of XNJI1 high-dose group and excipient control group was significantly increased ($P < 0.05$, 0.01), and returned to the level before administration at 30 min and 1 h after administration; QTc interval at 5, 10 and 30 min in excipient control group was significantly prolonged ($P < 0.01$); respiratory rate (BPM) at 10 min and 0.5 h after administration in XNJI1 high-dose group was significantly increased, and 5 min after administration in XNJI2 high-dose group BPM increased significantly ($P < 0.05$, 0.01). The BPM in the

收稿日期: 2020-04-30

基金项目: 江苏省政策引导类计划项目[产学研合作——前瞻性联合研究项目(BY2016017-01)]

第一作者: 李莎莎(1995—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: lishasha817@163.com

*通信作者: 樊昌艳, 女, 研究实习员, 研究方向为临床前药物安全性评价。E-mail: 86132575@qq.com

adjuvant control group increased significantly after administration, but there was no significant difference. Compared with XNJI2, XNJI1 fluctuated more in heart rate, QTc interval and BPM, but there was no significant difference between them. **Conclusion** The anaphyl-actoid symptoms and ECG respiratory effect of XNJI on Beagle dogs were related to polysorbate 80, and the relevant indexes should be monitored closely to ensure the safety of clinical medication.

Key words: Xingnaojing Injection; Beagle dog; safety pharmacology; artificial musk; natural musk; polysorbate 80

醒脑静注射液(Xingnaojing Injection, XNJI)由麝香、郁金、冰片、栀子4种中药提取物及辅料聚山梨酯80、注射用氯化钠制得,有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑之效。临床主要用于脑栓塞、脑出血急性期、颅脑损伤等疾病^[1-5],常见药物不良反应包括皮疹、胸闷、呼吸困难、过敏性休克等^[6]。此制剂主要组分之一麝香有天然麝香、人工麝香之分,本实验通过iv给药两类XNJI来观察其对清醒Beagle犬心血管和呼吸系统的影响,并与辅料对照组比较,研究其是否存在潜在的不期望的不良影响,为临床研究和用药安全提供参考。

1 材料

1.1 动物

普通级Beagle犬6只,雌雄各半,体质量8.6~9.8 kg(给予首次剂量时),北京玛斯生物技术有限公司提供,实验动物许可证号SCXK(京)2016-0001。

1.2 药品与主要试剂

XNJI1(含人工麝香,规格:10 mL,每1毫升含冰片0.94 mg,批号180205)、XNJI2(含天然麝香,规格:10 mL,每1毫升含冰片0.97 mg,批号180304),二者均为市售,由江苏省药物研究所保存;聚山梨酯80,批号20180403,购自南京威尔药业股份有限公司;氯化钠注射液,批号18020782,购自自信合援生制药股份有限公司。

1.3 主要仪器

JET清醒动物生理信号遥测系统(美国DSI公司);XS105DU电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);SW-CJ-2D双人单面超净台(苏州净化设备有限公司);AWH-150TC电子台秤(上海英展机电企业有限公司)。

2 方法

2.1 剂量设计依据

XNJI临床最大剂量为0.29 mL/(kg·d)(按成人体质量70 kg计),前期试验结果表明,单次给药5.0~8.0 mL/kg,Beagle犬在给药过程中即出现严重组胺过敏症状,表现为口鼻耳眼结膜部充血,烦躁不安等,在2.0~3.0 mL/kg剂量给药30 min后出现

耳口鼻部皮肤充血变红的组胺过敏症状。依据安全药理学相关指导原则^[7-8],XNJI1高、中、低剂量分别设为1.41、0.71、0.35 mg/kg,约为人临床等效剂量的5.2、2.6、1.3倍;XNJI2高、中、低剂量分别设为1.46、0.73、0.36 mg/kg,约为人临床等效剂量的5.1、2.6、1.3倍。辅料对照组给予等体积的0.5%聚山梨酯80溶液;溶媒对照组给予等体积氯化钠注射液。

2.2 动物分组与给药

Beagle犬6只,雌雄各半,采用拉丁方设计,不进行随机分组。单次前肢iv给药,给药体积3 mL/kg,每2个给药组设1 d的洗脱期。

2.3 指标检测

Beagle犬试验前已完成植入子(PA-C10-TOX-LA)植入手术,术后恢复健康无异常。每周称体质量,计算给药量,观察Beagle犬给药前后症状并记录。

以心电导联记录Beagle犬标准II导联心电图,观察心率、心电图(QRS、P-R、Q-T、QTc)变化情况,QTc采用Bazett^[9]公式计算。以血压传感器记录收缩压(SYS)、舒张压(DIA)及平均动脉压(MAP)的变化。以呼吸传感器、呼吸流量测定模块对犬呼吸定标,犬胸腹部绑带的伸缩记录潮气量(TV)、呼吸频率(BPM)变化。

使用Ponemah Physiology Platform软件采集给药前1 h至给药后4 h的数据。并标记以下时间点:给药前、给药后(按给药结束时间点计)5、10、15、30 min及1、2、4 h。

2.4 统计学处理

采用SPSS 22.0进行统计学分析,检验方法:以球形检验(Mauchly's test of sphericity)分析相关性。若 $P>0.05$,进行单变量方差分析;若 $P\leq 0.05$,进行多变量方差分析或自由度校正,分析分组因素和时间因素有无效应^[10]。根据需要进行选择LSD法或Dunnett参数检验法进行同时不同组、同组不同时间比较。数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

3 结果

3.1 一般症状观察结果

各给药组及辅料对照组部分Beagle犬出现明显过敏症状。其中XNJI1低、中、高剂量组分别有

2、2、3只;XNJI2低、中、高剂量组分别有1、2、2只;辅料对照组有5只,在给药后均出现持续10~45 min的口鼻部发红肿胀、瘙痒,部分表现烦躁不安。过敏动物数及持续时间与聚山梨酯80浓度呈现一定相关性,辅料对照组表现最明显。

3.2 对心血管系统功能的影响

3.2.1 对心率的影响 各给药组及辅料对照组给药后心率出现不同程度加快,存在分组因素和时间因素交互作用($P<0.05$)。与溶媒对照组比较,XNJI1高剂量组及辅料对照组心率显著升高,有显著差异($P<0.05, 0.01$),并分别于给药后30 min、1 h恢复至给药前水平,见表1。

3.2.2 对P-R间期、QRS间期、Q-T间期、QTc间期的影响 经分析,P-R间期、QRS间期、Q-T间期无明显分组因素和时间因素交互作用,无统计学意义。QTc间期分组因素和时间因素具有交互作

用($P<0.05$),经分析,辅料对照组给药后5、10、30 min对QTc间期具有显著延长作用($P<0.01$)。XNJI1组比XNJI2组QTc间期波动大。见表2~5。

3.2.3 对血压的影响 经分析,各组Beagle犬各时间点的SYS、DIA、MAP等指标与溶媒对照组比较无分组因素和时间因素交互作用,均无统计学意义。部分动物血压下降,给药后10 min~2 h逐渐恢复正常。见表6~8。

3.3 对呼吸系统功能的影响

3.3.1 对TV的影响 与各组给药前及溶媒对照组同时间点相比,给药后TV无分组因素和时间因素交互作用,均无统计学意义。见表9。

3.3.2 对BPM的影响 经分析,给药后各组BPM出现不同程度升高,并逐渐恢复正常,个别组存在分组因素和时间因素交互作用($P<0.05$)。与溶媒对照组比较,XNJI1高剂量组给药后10、30 min

表1 XNJI对Beagle犬心率的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 1 Effect of XNJI on heart rate of Beagle dog($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	心率/(次·min ⁻¹)							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	97.1±17.8	126.0±46.7	112.0±29.4	111.8±32.9	94.3±30.5	91.4±24.2	105.6±23.5	97.4±15.0
XNJI1	0.35	113.5±35.8	140.2±36.0	126.5±28.6	131.6±16.7	97.4±13.3	89.0±18.4	103.6±30.8	87.8±17.7
	0.71	114.5±31.7	151.0±40.0	151.2±58.7	151.7±42.8	117.4±33.8	89.0±16.3	86.8±19.0	87.7±13.7
	1.41	125.9±36.8	201.4±64.5**	192.8±70.0**	177.2±66.8**	142.0±28.0**	120.5±17.6*	98.7±27.8	90.6±11.7
XNJI2	0.36	99.5±26.2	125.7±24.6	107.0±26.6	99.3±18.4	107.7±15.5	101.0±22.6	91.7±19.9	95.7±21.8
	0.73	89.8±28.9	138.6±31.8*	129.4±29.5	120.2±26.8	103.3±35.0	108.3±35.2	107.1±28.6	82.0±15.6
	1.46	98.9±20.1	140.1±22.5	116.4±49.2	119.5±34.8	101.7±27.5	93.1±25.2	102.4±41.2	91.5±16.0
辅料对照	—	114.7±31.3	193.7±51.9**	201.3±67.0***	201.8±57.3***	182.0±36.3***	149.6±22.0**	115.8±19.6	93.6±12.7

与溶媒对照组比较:* $P<0.05$ ** $P<0.01$;与同组给药前比较:* $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs solvent control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs same group before administration

表2 XNJI对Beagle犬P-R间期的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of XNJI on P-R interval of Beagle dog($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	P-R间期/ms							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	91.0±9.4	84.9±6.8	86.1±6.5	89.2±5.8	92.1±10.4	91.9±9.5	89.3±7.6	89.8±6.7
XNJI1	0.35	88.5±8.7	86.7±9.5	86.5±9.6	85.6±6.4	90.9±10.6	92.2±7.8	86.8±9.9	92.1±8.4
	0.71	87.8±10.5	87.0±14.0	83.4±14.6	82.2±8.8	86.9±9.4	90.6±10.3	90.2±10.3	91.8±6.6
	1.41	87.5±13.8	79.4±13.9	78.2±14.6	78.5±10.6	84.1±9.7	89.0±7.0	87.7±6.1	92.1±6.0
XNJI2	0.36	91.0±9.5	86.2±8.6	89.4±10.7	91.3±10.0	87.4±8.2	90.6±12.3	92.6±10.4	89.2±10.2
	0.73	94.7±6.8	82.9±5.4	85.9±8.4	90.0±12.1	92.0±11.1	90.8±11.5	92.7±9.6	93.7±3.7
	1.46	90.8±12.5	85.5±4.6	88.5±5.1	90.7±5.6	91.9±7.2	90.9±3.7	86.9±6.7	90.4±10.6
辅料对照	—	88.0±6.4	74.2±12.7	77.3±16.7	78.4±14.0	78.7±10.5*	85.7±12.6	84.9±5.9	91.4±8.7

与溶媒对照组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs solvent control group

表3 XNJI对Beagle犬QRS间期的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Effect of XNJI on QRS complex of Beagle dog($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	QRS间期/ms							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	43.4±3.3	41.6±3.6	43.9±5.0	42.7±3.9	44.2±6.3	42.7±2.6	43.4±3.8	42.1±4.6
XNJI1	0.35	40.6±6.2	38.8±3.5	41.1±4.5	40.4±5.4	44.8±3.4	44.4±5.0	42.7±3.1	44.2±3.3
	0.71	40.9±2.7	40.5±3.2	39.7±2.6*	39.6±2.4	41.3±3.7	43.1±3.1	43.7±2.1	43.1±2.3
	1.41	41.1±3.4	36.0±2.8**	37.3±3.8**	38.5±3.9	41.6±2.4	40.1±3.4	44.7±9.0	43.1±3.7
XNJI2	0.36	41.5±4.3	42.5±2.1	42.1±2.4	41.6±3.7	41.4±5.3	41.7±3.5	42.1±4.7	42.5±3.7
	0.73	42.3±2.7	40.9±1.5	40.6±0.3	41.0±4.6	41.1±4.5	42.0±4.3	41.0±2.6	43.8±2.4
	1.46	42.3±2.5	38.9±4.5	39.7±4.1*	38.2±3.3	39.7±3.2	41.5±2.3	38.6±8.4	41.3±2.4
辅料对照	—	42.1±4.3	38.2±2.5	36.7±3.2**	37.5±4.8*	41.4±8.3	43.8±6.7	40.5±2.9	41.4±2.7

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group表4 XNJI对Beagle犬Q-T间期的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 4 Effect of XNJI on QT interval of Beagle dog($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	Q-T间期/ms							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	218.9±15.2	200.0±26.1	202.9±22.7	207.2±18.8	222.9±27.0	224.4±17.4	216.4±21.8	215.5±15.4
XNJI1	0.35	208.7±21.4	188.8±15.6	202.2±19.4	192.5±12.7	214.5±17.5	219.2±21.5	217.9±18.9	213.5±9.1
	0.71	206.4±16.9	186.2±24.4	190.7±32.1	191.9±27.0	209.3±24.5	227.7±15.3	228.2±19.8	221.2±12.4
	1.41	202.9±28.7	166.4±29.8**	170.4±33.7*	178.2±34.3	194.4±16.1*	207.3±13.9	215.2±22.4	227.4±11.7
XNJI2	0.36	218.6±26.0	207.4±16.0	212.0±18.3	216.8±17.0	208.6±15.3	221.1±16.2	229.7±11.7	218.6±22.2
	0.73	224.2±19.5	192.2±16.1#	199.6±11.2	189.8±30.5#	216.1±21.6	219.6±21.6	217.8±20.0	221.7±13.9
	1.46	225.1±19.7	188.8±9.6#	197.8±21.3	201.4±17.2	209.4±16.8	219.9±20.0	221.0±31.8	223.2±21.0
辅料对照	—	205.4±15.8	175.1±25.2	168.0±30.6*	168.8±32.7*	179.9±23.0**	183.5±24.2**	201.9±18.8	214.4±14.7

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与同组给药前比较: # $P < 0.05$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group; # $P < 0.05$ vs same group before administration表5 XNJI对Beagle犬QTc间期的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 5 Effect of XNJI on QTc interval of Beagle dog($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	QTc间期/s							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	276.6±18.7	280.9±20.3	272.1±12.0	277.8±22.4	272.8±18.5	272.8±16.4	283.3±16.0	273.7±25.4
XNJI1	0.35	280.7±20.5	284.2±17.7	290.2±24.2	284.1±18.8	271.5±7.4	264.1±15.8	280.8±22.6	257.0±26.9
	0.71	280.6±19.8	289.3±14.3	289.9±18.0	298.1±21.4	286.9±24.1	275.1±13.8	271.3±5.6	266.3±21.5
	1.41	286.2±8.7	293.6±12.1	290.9±11.7	292.5±9.1	295.8±8.8*	292.3±13.6	271.5±17.6	278.4±13.9
XNJI2	0.36	275.7±8.0	297.2±11.4	279.0±24.7	276.6±14.2	277.9±10.3	284.1±23.1	281.6±21.7	272.6±20.2
	0.73	268.9±23.8	288.6±15.2	289.8±22.0	265.0±35.4	277.0±22.7	288.5±20.9	285.7±20.3	257.5±21.6
	1.46	286.2±23.0	287.1±16.9	266.8±20.5	279.2±22.5	268.4±21.1	270.0±25.4	277.5±21.4	272.9±12.3
辅料对照	—	279.9±23.3	307.0±12.3**	295.7±15.1*	299.5±19.6	309.0±20.8**	287.1±24.8	278.1±16.0	266.4±13.4

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group

BPM显著升高, XNJI2高剂量组给药后5 min BPM显著升高($P < 0.05, 0.01$), 辅料对照组给药后BPM明显升高但无显著差异。XNJI1组比XNJI2组BPM

波动大。见表10。

4 讨论

传统安全药理学方法中动物生理指征会因麻

表6 XNJI对Beagle犬SYS的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 6 Effect of XNJI on SYS of Beagle dog ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	SYS/mmHg							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	132.0±17.4	152.9±16.1	154.3±23.2	159.0±28.3	137.0±10.8	136.0±10.1	148.8±11.9	154.7±34.3
XNJI1	0.35	146.4±22.2	171.7±24.3	154.4±23.8	168.5±21.5	137.3±9.7	143.5±14.8	156.0±12.4	151.9±26.1
	0.71	152.7±25.1	158.3±22.3	179.7±28.7	167.1±16.9	149.0±19.2	146.6±13.0	152.3±14.4	148.1±10.4
	1.41	167.7±23.4**	165.4±66.2	164.5±63.8	162.9±49.1	131.6±12.5	136.0±14.2	150.0±17.2	143.6±22.7
XNJI2	0.36	147.8±12.5	149.4±41.4	148.6±25.7	144.1±17.3	140.7±23.8	133.9±9.6	141.8±28.4	154.6±27.7
	0.73	140.7±15.2	161.2±36.0	166.0±16.9	161.4±26.7	135.8±17.6	144.4±20.7	150.5±30.3	153.8±19.8
	1.46	148.5±27.4	179.2±33.2	173.8±29.2	166.1±20.1	147.6±12.1	143.7±21.3	155.0±33.2	161.7±27.3
辅料对照	—	140.9±26.6	153.3±49.9	153.5±42.3	148.7±40.4	127.4±31.9	115.3±12.9*	142.1±18.7	147.8±27.9

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group表7 XNJI对Beagle犬DIA的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 7 Effect of XNJI on DIA of Beagle dog ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg· kg ⁻¹)	DIA/mmHg							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	76.5±13.8	98.4±17.9	98.1±21.0	99.8±20.2	83.2±9.0	82.9±2.7	92.2±12.7	94.5±26.3
XNJI1	0.35	92.4±12.3	110.1±15.6	96.9±13.9	106.4±14.8	88.0±4.7	85.6±8.9	93.7±8.5	92.2±18.5
	0.71	94.2±13.6	103.8±11.3	107.6±11.7	101.0±10.0	94.2±15.2	87.3±6.1	90.5±11.2	88.5±12.1
	1.41	102.2±10.4**	102.7±39.3	101.0±35.5	99.9±28.4	83.8±7.3	84.6±13.2	88.0±17.3	87.3±17.4
XNJI2	0.36	91.8±6.5	99.2±27.6	102.1±19.3	92.0±12.5	88.1±18.2	83.2±10.5	85.4±13.3	95.1±19.5
	0.73	88.8±13.2	107.6±23.2	107.2±9.4	100.8±16.6	85.6±8.6	88.2±11.0	91.8±19.8	92.5±17.7
	1.46	93.0±14.2	118.9±13.9 [#]	112.2±15.6	107.7±10.1	98.7±6.6*	89.1±15.9	95.8±20.5	97.2±17.0
辅料对照	—	88.0±23.6	93.9±27.2	88.7±28.9	89.0±28.9	79.8±18.5	73.8±7.4	83.5±13.9	86.0±16.4

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与同组给药前比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group; [#] $P < 0.05$ vs same group before administration表8 XNJI对Beagle犬MAP的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 8 Effect of XNJI on MAP of Beagle dog ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	MAP/mmHg							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后15 min	给药后30 min	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	97.7±14.2	120.8±16.7	120.7±21.8	123.4±22.1	104.1±9.3	103.2±5.2	114.1±12.3	118.5±30.0
XNJI1	0.35	113.6±17.7	135.3±18.8	120.2±17.7	131.2±17.7	107.3±5.0	107.1±11.2	116.8±9.2	115.1±20.8
	0.71	116.6±17.9	126.2±15.9	136.4±17.1	128.0±12.9	117.1±17.5	109.5±7.4	114.5±12.4	111.2±12.0
	1.41	127.9±13.6**	127.7±49.3	126.6±46.3	124.6±35.5	102.3±10.4	104.8±13.9	111.9±17.7	109.2±19.5
XNJI2	0.36	114.0±7.6	119.4±33.0	120.9±23.0	112.7±14.4	109.1±20.0	103.0±10.4	107.2±18.4	118.5±22.6
	0.73	108.6±13.5	129.2±28.2	130.6±12.1	125.8±20.0	105.3±12.6	110.3±15.7	115.1±24.5	115.8±18.3
	1.46	114.2±19.7	143.2±20.8	136.5±22.4	130.7±13.2	118.9±7.9	109.6±17.0	118.6±25.2	121.3±19.8
辅料对照	—	109.1±24.9	116.4±35.7	112.8±34.7	110.6±34.8	98.7±24.1	90.8±9.2	105.1±15.7	109.7±19.8

与溶媒对照组比较: ** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group

醉变化较大, 试验结果不能完全反映所评价药物的情况。本试验采用遥测技术对清醒 Beagle 犬测

定^[11], 减少了因试验条件产生的系统误差, 使药物评价更客观真实^[12]。

表9 XNJI对Beagle犬TV的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 9 Effect of XNJI on TV of Beagle dog ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	TV/mL							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后0.25 h	给药后0.5 h	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	118.6±48.0	267.0±149.7	171.4±110.8	325.3±254.8	151.4±71.6	162.1±58.8	231.3±171.2	176.7±119.4
XNJI1	0.35	231.6±206.8	307.7±217.6	305.8±228.9	208.0±190.3	210.2±168.6	145.2±205.7	430.0±403.4	296.6±437.4
	0.71	280.9±218.7	323.5±159.8	354.0±352.6	327.2±190.6	139.5±150.9	220.8±231.4	236.7±164.9	128.7±118.3
	1.41	215.6±223.4	299.6±197.9	493.1±462.6	316.1±285.4	98.5±83.5	177.9±96.2	216.4±222.8	152.3±102.5
XNJI2	0.36	185.6±44.5	181.2±86.8	162.4±109.0	179.8±105.4	170.6±147.1	176.3±136.7	122.3±70.9	133.9±80.3
	0.73	234.3±209.1	408.9±282.9	389.3±213.4	280.5±109.5	126.7±58.8	136.7±70.6	283.7±397.6	159.5±120.9
	1.46	303.9±300.6	341.7±278.9	293.5±434.7	519.2±739.4	277.7±349.9	131.7±107.4	333.1±526.2	407.7±654.3
辅料对照	—	242.4±325.0	300.2±274.2	357.8±232.8	295.1±232.8	220.6±243.9	85.3±79.9	111.4±65.8	163.3±165.8

表10 XNJI对Beagle犬BPM的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 10 Effect of XNJI on respiratory rate of Beagle dog ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	BPM/(次·min ⁻¹)							
		给药前	给药后5 min	给药后10 min	给药后0.25 h	给药后0.5 h	给药后1 h	给药后2 h	给药后4 h
溶媒对照	—	33.9±23.0	40.9±15.6	34.7±11.2	40.8±10.4	27.5±9.3	28.9±13.3	39.3±11.9	35.2±9.1
XNJI1	0.35	38.7±13.8	51.7±13.0	38.9±8.2	34.8±11.4	44.1±17.6 [*]	42.5±10.8	50.6±24.1	32.7±11.9
	0.71	37.4±13.0	45.4±20.7	41.1±17.2	37.2±22.4	33.9±10.3	36.2±9.9	29.5±9.8	36.2±7.9
	1.41	30.3±10.2	62.2±22.5 [#]	67.4±16.4 ^{***}	46.8±12.8	43.3±15.4 [*]	40.4±18.9	35.1±22.6	24.1±5.8
XNJI2	0.36	27.8±10.8	55.3±16.9 [#]	40.5±21.8	47.2±19.6	32.5±9.6	34.2±16.1	29.4±9.5	26.1±11.5
	0.73	33.9±19.3	45.8±24.0	35.9±14.6	38.4±14.2	26.8±11.1	32.2±26.0	36.2±13.7	30.7±11.6
	1.46	31.0±9.5	65.9±17.6 ^{***}	54.2±26.6 [#]	50.5±17.3	25.5±3.6	27.0±7.6	28.5±11.7	31.4±8.7
辅料对照	—	27.3±6.0	48.5±26.9	40.9±17.8	44.5±16.4	36.1±12.7	38.3±7.8	25.0±8.3	36.7±9.4

与溶媒对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与同组给药前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs solvent control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before administration

XNJI主要成分之一麝香有人工麝香、天然麝香之分,本试验通过给药XNJI1、XNJI2发现Beagle犬均有类过敏反应症状出现,且对比发现静脉给予Beagle犬含人工麝香的XNJI1比含有天然麝香的XNJI2在心率、QTc间期、BPM等方面波动较大,由于制剂治疗急重病症的特殊性,应深入研究此制剂不同麝香的药效差异,人工麝香研制工艺尚有进一步优化提高的空间。人工麝香所含麝香酮含量虽低于天然麝香,但此制剂安全药理学研究无显著差异,有较大利用价值。

XNJI所含4味中药均无类似引起Beagle犬类过敏反应的研究。有研究表明Beagle犬对聚山梨酯80表现最为敏感^[13],且注射剂中含量越高,诱导体内产生类过敏反应标志物组胺越多,类过敏反应越严重,故推测Beagle犬口鼻部发红肿胀、瘙痒与辅料聚山梨酯80有关,辅料给药后30 min对QTc间期具有一定的延长作用,反映心电图异常,推测可能

与辅料引发类过敏反应,心律暂时失常敏感性增高密切相关^[14-17]。麝香开窍醒神、活血通经,一定量麝香能兴奋中枢,迅速透过血脑屏障发挥作用,推测本试验除溶媒对照组外,各组心率、BPM不同程度加快可能与聚山梨酯80引发类过敏反应有关,过敏使动物感觉不适,行为反应强烈,从而使心率、BPM在一段时间内升高,暂时掩盖了聚山梨酯80减慢心率的副反应,且麝香、麝香酮均能兴奋动物呼吸,使动物BPM和深度增加^[18],当治疗剂量出现明显的呼吸兴奋时,应进一步开展体内或体外试验。XNJI可改善循环,活血化瘀,在一定程度上可能会引起血压的降低,且聚山梨酯80具有降压副作用^[14]。

推测研究中Beagle犬出现不同程度类过敏反应症状及心电呼吸影响可能与辅料聚山梨酯80有关,临床使用该制剂时,应密切监测心率、血压、BPM等指标及类过敏反应症状,防止出现严重的类过敏反应,以达到临床用药安全。此外,在含聚山

梨酯80的注射剂药物安全评价中,应区分聚山梨酯过敏反应与药物引发的过敏反应以保证药物安全性评价的客观性。

参考文献

- [1] 易 艳,李春英,赵 雍,等.醒脑静注射液不良反应临床前相关研究[J].中国中药杂志,2018,43(13): 2789-2795.
- [2] 陈晓旭,童改英.醒脑静注射液上市后安全性再评价研究[J].天津中医药,2015,32(5): 312-313.
- [3] 康路景.醒脑静注射液疗效综述[J].中国民族医药杂志,2009,15(12): 62.
- [4] 华承磊,叶建新.醒脑静注射液的临床治疗现状[J].中国中医急症,2011,20(4): 626-627.
- [5] 李俊芳.醒脑静注射液的药理分析研究[J].中国药物经济学,2014,9(1): 48-49.
- [6] 刘宏明,许莉莉,崔 冉,等.66例醒脑静注射液不良反应的文献分析[J].中国药物警戒,2016,13(2): 107-110.
- [7] 国家食品药品监督管理总局.药物安全药理学研究技术指导原则[S].2014.
- [8] 魏 伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].第四版.北京:人民卫生出版社,2010: 512-517.
- [9] Bazett H C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms [J]. Ann Noninv Electrocard, 1997, 2(2): 177-194.
- [10] 李 新,董 丹.医学研究中重复测量数据的处理及SPSS实现[J].数理医药学杂志,2011,24(6): 635-639.
- [11] 王庆利.新药非临床研究评价中应关注的问题[J].中国新药杂志,2012,21(6): 592-595.
- [12] 孙晶晶,周 泉,齐珍珍,等.遥测方法对比传统安全药理学方法的优势及应用[J].中国比较医学杂志,2016,26(8): 47-52.
- [13] 孙 立,刘晓萌,王 欣,等.吐温-80引起动物类过敏反应的原因初步探索[J].毒理学杂志,2007,21(4): 322.
- [14] 梁爱华.用清醒Beagle犬进行中药注射液的类过敏试验方法研究[J].中国中药杂志,2010,35(17): 2328-2333.
- [15] 冯文字,肖顺汉,刘明华,等.含吐温80中药注射剂对不同动物的过敏反应[J].泸州医学院学报,2007,30(2): 92-94.
- [16] 张 伟,殷 华,李 月,等.中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯80的安全性问题分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(20): 160-165.
- [17] 罗 霞,王 青,周 联,等.中药注射剂所含吐温-80与过敏反应关系的研究[J].药物不良反应杂志,2010,12(3): 160-165.
- [18] 孙 蓉,杨 倩,尹建伟,等.麝香及替代品药理作用和含量测定方法研究进展[J].时珍国医国药,2011,22(3): 709-710.