

脑络欣通胶囊的安全药理学研究

张星星^{1,2}, 宣自华^{1,2}, 许凤清^{1,2}, 汪宁^{1,2,3} (1. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 新安医学教育部重点实验室, 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 3. 安徽省中医药科学院中药药效与安全性评价研究所, 安徽 合肥 230012)

摘要: **目的** 观察脑络欣通胶囊对小鼠中枢神经系统及犬呼吸系统和心血管系统的影响, 了解其潜在的对生理功能的不良影响, 为临床试验提供依据及参考。 **方法** 脑络欣通胶囊灌胃小鼠, 观察其对小鼠的一般行为、自主活动、运动协调能力的影响及其对戊巴比妥钠阈剂量和阈下剂量协同睡眠/催眠的影响; 脑络欣通胶囊灌胃犬, 观察其对麻醉犬呼吸频率、潮气量、血压、心率、心电图的影响。 **结果** 脑络欣通胶囊(40、20、10 g·kg⁻¹)对小鼠的一般行为、自主活动、运动协调能力均无明显影响($P>0.05$), 与戊巴比妥钠睡眠/催眠无协同作用($P>0.05$)。脑络欣通胶囊(9、4.5、2.25 g·kg⁻¹)对犬呼吸频率、潮气量、血压均无明显影响($P>0.05$); 脑络欣通胶囊(9 g·kg⁻¹)给药后 15 min 时犬的心率及心电图 P 波幅度均明显降低($P<0.05$), 脑络欣通胶囊(4.5 g·kg⁻¹)给药后 30、60、120、180 min 时犬心电图 T 波幅度均明显抬高($P<0.05$), 脑络欣通胶囊(2.25 g·kg⁻¹)对犬的心率及心电图均无明显影响($P>0.05$)。 **结论** 脑络欣通胶囊对实验动物的中枢神经系统, 心血管系统及呼吸系统均无明显影响。

关键词: 脑络欣通胶囊; 安全药理学; 中枢神经系统; 心血管系统; 呼吸系统; 小鼠; 犬

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)03-0346-06

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783.2021.03.007

Study on Safety Pharmacology of Naoluo Xintong Capsules

ZHANG Xingxing^{1,2}, XUAN Zihua^{1,2}, XU Fengqing^{1,2}, WANG Ning^{1,2,3} (1. Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula of Anhui Province, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012 Anhui, China; 2. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012 Anhui, China; 3. Institute for Pharmacodynamics and Safety Evaluation of Chinese Medicine, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012 Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects on the central nervous system of mice and the respiratory and cardiovascular system of dogs, and the potential adverse effects on physiological function of *Naoluo Xintong* capsules, which is intended to provide basis and reference for clinical trials. **Methods** The general behavior, autonomous activity and motor coordination ability of mice were observed after intragastric administration of *Naoluo Xintong* capsules. The synergistic effects of *Naoluo Xintong* capsules on sleep / hypnosis induced by the threshold dose and subthreshold dose of pentobarbital sodium were also observed. *Naoluo Xintong* capsules were given to dogs by gavage, and then the effects of *Naoluo Xintong* capsules on respiratory rate, tidal volume, blood pressure, heart rate and ECG in anesthetized dogs were investigated. **Results** *Naoluo Xintong* capsules(40, 20, 10 g·kg⁻¹) had no significant effects on the general behavior, autonomous activity, motor coordination ability of mice($P>0.05$), and had no synergistic effects on sleep / hypnosis with pentobarbital sodium($P>0.05$); *Naoluo Xintong* capsules (9, 4.5, 2.25 g·kg⁻¹) had no significant effects on respiratory rate, tidal volume, blood pressure in dogs($P>0.05$). Heart rate and P wave of ECG in dogs obviously decreased at 15 min after administration of *Naoluo Xintong* capsules

收稿日期: 2020-09-02

作者简介: 张星星, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学研究。Email: 2755890310@qq.com。通信作者: 汪宁, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药药效与毒理学研究。Email: wnhefei@163.com。

基金项目: 安徽省高校学科(专业)拔尖人才学术资助项目(jxbjZD15)。

($9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) ($P<0.05$). However, T wave of ECG in dogs increased significantly at 30, 60, 120, 180 min after administration of *Naoluo Xintong* capsules ($4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) ($P<0.05$). *Naoluo Xintong* capsules ($2.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) had no significant effects on heart rate and ECG in dogs ($P>0.05$). **Conclusion** *Naoluo Xintong* capsules had no obvious effects on the central nervous system, cardiovascular system and respiratory system of experimental animals.

Keywords: *Naoluo Xintong* capsules; safety pharmacology; central nervous system; cardiovascular system; respiratory system; mice; dogs

安全药理学研究是药物非临床安全性评价的重要组成部分^[1-2], 其目的和意义在于发现可能与临床安全性有关的不期望出现的药理作用, 评价在毒理实验或临床研究中观察到的毒性作用或不良反应, 探讨发生不良反应的作用机制, 从而最大限度地保障新药进入临床研究之前或上市之后, 发现可能出现的治疗作用之外的不良反应^[3-4]。心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统是维持生命的重要系统, 因此重要系统的安全药理学必须在临床研究前完成, 以给临床研究提供参考。

益气活血通络的经方脑络欣通(*Naoluo Xintong*, NLXT)是新安王氏内科第五代传承人王乐甸先生的临床验方, 由黄芪、三七、川芎、红花、天麻、蜈蚣和当归 7 味中药组成, 该方具有益气、活血、通络的功效, 对脑梗死急性期及中风后恢复期症状的改善有较好的临床疗效^[5-6]。本课题组的前期研究^[7-8]显示, 脑络欣通胶囊可通过增加局部脑组织供血、改善血液循环、抗神经元凋亡等途径发挥减轻大脑缺血性损伤和促进大脑功能恢复的作用。但目前还缺乏对其安全药理学进行研究的相关报道, 故本研究通过对小鼠及犬灌胃给予脑络欣通胶囊, 观察其对小鼠神经系统及对犬心血管系统和呼吸系统的影响, 为临床试验提供依据及参考。

1 材料与方法

1.1 动物 KM 种小鼠, SPF 级, 雌雄各半, 200 只, 18~22 g, 6~8 周龄, 雌性无孕; 杂种犬, 普通级, 16 只, 7~10 kg, 雌雄各半, 6~12 岁龄, 安徽医科大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(皖)2017-001。饲养环境温度 20~26 °C, 日温差 ≤ 4 °C, 湿度 40%~70%, 12 h 昼夜明暗交替, 每小时换气次数 ≥ 15 次, 动物自由饮食进水。

1.2 药物及试剂 脑络欣通胶囊, 由黄芪、三七、川芎、红花、天麻、蜈蚣和当归煎煮浓缩后制备而成, 由安徽中医药大学第一附属医院药剂科提供,

批号: 111021, 使用前用蒸馏水稀释成每 1 mL 含生药量 2.5 g。戊巴比妥钠, 中国医药集团上海化学试剂公司, 批号: F20130816; 羧甲基纤维素钠(CMC), 上海昌为医药辅料技术有限公司, 批号: 120527; 实验室用水均为蒸馏水。

1.3 仪器 ZZ-6 小鼠自主活动测定仪, 成都泰盟软件有限公司; MP6001 电子天平, 上海恒平科学仪器有限公司; BL-420E 生物机能实验系统, 成都泰盟科技有限公司。

1.4 分组及给药 小鼠 40 只, 适应性饲养 1 周后, 随机分为正常对照组和脑络欣通胶囊 40、20、10 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组(相当于临床剂量的 18 倍、9 倍、4.5 倍), 共 4 组, 每组 10 只, 雌雄各半。各给药组分别进行灌胃给药, 给药容积为 20 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 正常对照组给予等体积的蒸馏水, 连续给药 7 d。观察末次给药后 240 min 时小鼠的一般行为变化, 称量并记录小鼠体质量及进食量; 末次灌胃给药后 60、120、180 min 时小鼠的自主活动及协调运动能力的变化; 末次灌胃给药后 60 min 时对戊巴比妥钠阈剂量和阈下剂量睡眠/催眠的影响。

犬 16 只, 适应性饲养 1 周后, 随机分成正常对照组和脑络欣通胶囊 9、4.5、2.25 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组(相当于临床剂量的 4 倍、2 倍、1 倍), 共 4 组, 每组 4 只, 雌雄各半。各给药组分别进行灌胃给药, 给药容积为 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 正常对照组给予等体积的 0.5% CMC, 共给药 1 次。观察给药前与给药后 15、30、60、120、180、240 min 时犬的呼吸频率、潮气量、血压、心率、心电图变化。

1.5 脑络欣通胶囊对小鼠神经系统的影响^[9-10]

1.5.1 脑络欣通胶囊对小鼠一般行为学的影响 观察末次灌胃给药后 240 min 时小鼠毛发、姿势、步态及活动等一般行为学情况有无改变, 并观察动物有无流涎、肌颤及瞳孔大小的变化, 称量记录小鼠体质量及进食量。

1.5.2 脑络欣通胶囊对小鼠自主活动的影响 末次灌

胃给药后 60、120、180 min 时,将小鼠置于自主活动测定仪内先适应 5 min,观察并记录小鼠在 10 min 内的活动和站立次数,统计各组小鼠的自主活动和站立次数。

1.5.3 脑络欣通胶囊对小鼠协调运动能力的影响 末次灌胃给药后 60、120、180 min 时,测定小鼠爬杆平均级数。取直径 1.27 cm,长 76.2 cm 光滑金属棒一根,垂直竖立固定,将小鼠置金属棒顶端,头向下使其自然爬行,观察小鼠协调运动能力,并记录级分值。评分标准:0 级为一步一步向下爬;1 级为向下滑行;2 级为不能爬住棒;3 级为落下翻正反射消失。

1.5.4 脑络欣通胶囊对戊巴比妥钠阈剂量协同小鼠睡眠的影响 末次灌胃给药后 60 min,小鼠腹腔注射戊巴比妥钠水溶液(50 mg·kg⁻¹),以翻正反射消失为睡眠潜伏期,以翻正反射消失至翻正反射恢复时间为睡眠时间,观察并记录其数值。判断其对戊巴比妥钠阈剂量致小鼠的睡眠时间有无协同作用。

1.5.5 脑络欣通胶囊对戊巴比妥钠阈下剂量协同小鼠催眠的影响 末次灌胃给药后 60 min,小鼠腹腔注射戊巴比妥钠水溶液(25 mg·kg⁻¹),以注射后 15 min 内,小鼠翻正反射消失达 1 min 以上的小鼠作为入睡只数的指标。记录各组小鼠的入睡只数,计算睡眠率,判断对戊巴比妥钠阈下剂量致小鼠催眠有无协同作用。

1.6 脑络欣通胶囊对犬呼吸系统及心血管系统的影响^[11]

1.6.1 呼吸系统观察 犬麻醉后,仰卧位固定,切开气管,插入气管插管,并连至盛水的呼吸容量管(Dresser 氏管),用排水法测量给药前与给药后 15、30、60、120、180、240 min 呼吸潮气量,并以瓶中上升的气泡数来测定呼吸频率。

1.6.2 心血管系统观察 犬麻醉后,连接心电图机,记录 II 导联上心电图;并用 BL-420E 生物机能实验系统测定给药前与给药后 15、30、60、120、180、240 min 时犬右后肢血压,测定前用水银检压计定标并校正。

1.7 统计学处理方法 采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析。等级资料采用秩和检验,计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑络欣通胶囊对小鼠神经系统的影响

2.1.1 脑络欣通胶囊对小鼠一般行为学的影响

与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(40、20、10 g·kg⁻¹)组末次给药后 240 min 时,小鼠的毛发、姿态、步态、活动、瞳孔均正常,未出现流涎、肌颤等现象;小鼠的体质量和进食量的差异也无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 脑络欣通胶囊对小鼠体质量及进食量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Table 1 Effects of Naoluo Xintong capsules on body weight and food intake of mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	体质量/g		进食量/g	
		雄	雌	雄	雌
正常对照组	-	39.2±1.95	30.0±2.83	41.5±2.07	41.9±3.95
脑络欣通胶囊组	40	39.5±2.65	31.8±1.46	44.7±3.00	37.1±1.70
	20	39.4±1.51	30.8±1.15	43.4±1.66	39.2±1.46
	10	37.4±1.80	33.8±2.17	44.2±2.13	42.5±2.73

2.1.2 脑络欣通胶囊对小鼠自主活动的影响 见表 2。脑络欣通胶囊(40、20、10 g·kg⁻¹)组末次给药后 60、120、180 min 时,与正常对照组比,在 10 min 内小鼠的活动次数与站立次数的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 脑络欣通胶囊对小鼠自主活动的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effects of Naoluo Xintong capsules on autonomous activity of mice($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	指标	给药后自主活动次数/次		
			60 min	120 min	180 min
正常对照组	-	活动	189.6±43.4	187.0±50.9	186.3±42.8
		站立	77.7±29.4	59.8±26.9	62.5±37.8
脑络欣通胶囊组	40	活动	201.4±44.6	199.8±75.8	205.2±59.5
		站立	70.4±24.1	61.0±32.1	57.8±29.4
	20	活动	178.9±48.7	211.9±56.7	211.4±66.6
		站立	74.9±36.9	55.2±23.2	52.6±27.3
	10	活动	185.7±54.0	192.6±59.5	197.0±65.7
		站立	68.4±21.8	55.0±19.4	53.7±24.1

2.1.3 脑络欣通胶囊对小鼠协调运动能力的影响 见表 3。与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(40、20、10 g·kg⁻¹)组末次给药后 60、120、180 min 时,小鼠协调运动能力的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.4 脑络欣通胶囊对戊巴比妥钠阈剂量协同小鼠睡眠的影响 见表 4。与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(40、20、10 g·kg⁻¹)组末次给药后 60 min 注射阈剂量戊巴比妥钠,小鼠睡眠潜伏期和睡眠时间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.5 脑络欣通胶囊对戊巴比妥钠阈下剂量协同小鼠催眠的影响 见表 5。与正常对照组比较,脑络欣通

表 3 脑络欣通胶囊对小鼠协调运动能力的影响($n=10$)

Table 3 Effects of *Naoluo Xintong* capsules on motor coordination ability of mice($n=10$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	给药后 60 min 时/只				给药后 120 min 时/只				给药后 180 min 时/只			
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
正常对照组	—	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
脑络欣通胶囊组	40	8	2	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
	20	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
	10	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

表 4 脑络欣通胶囊对戊巴比妥钠阈剂量协同小鼠睡眠的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 4 Synergistic effects of *Naoluo Xintong* Capsules on the bthreshold dose of pentobarbital sodium on sleep of mice ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	睡眠潜伏期/min	睡眠时间/min
正常对照组	—	5.82 ± 0.86	33.58 ± 10.59
脑络欣通胶囊组	40	5.23 ± 0.94	32.59 ± 19.13
	20	5.71 ± 0.72	35.85 ± 19.46
	10	5.45 ± 0.87	34.56 ± 14.57

胶囊(40 、 20 、 $10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组末次给药后 60 min 注射阈下剂量戊巴比妥钠,小鼠入睡只数和睡眠率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 脑络欣通胶囊对犬呼吸系统及心血管系统的影响

表 6 脑络欣通胶囊对犬呼吸频率和潮气量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

Table 6 Effects of *Naoluo Xintong* capsules on respiratory rate and tidal volume in dogs($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	指标	给药前	给药后					
				15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
正常对照组	—	呼吸频率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	14.50 ± 1.29	13.50 ± 1.73	14.00 ± 1.16	14.75 ± 1.89	16.75 ± 2.63	16.50 ± 1.73	15.25 ± 0.50
		潮气量/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	$1\ 197.00\pm 294.18$	$1\ 110.75\pm 193.64$	$1\ 112.75\pm 248.75$	$1\ 238.50\pm 227.21$	$1\ 229.75\pm 292.34$	$1\ 466.25\pm 334.41$	$1\ 475.50\pm 407.69$
脑络欣通胶囊组	9	呼吸频率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	14.75 ± 0.96	15.50 ± 2.52	16.75 ± 2.75	19.50 ± 4.65	16.50 ± 2.38	15.50 ± 3.32	14.25 ± 0.96
		潮气量/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	$1\ 081.00\pm 237.93$	918.25 ± 216.00	$1\ 178.50\pm 215.21$	$1\ 026.25\pm 304.70$	$1\ 263.75\pm 594.03$	$1\ 215.00\pm 649.35$	$1\ 271.25\pm 354.06$
	4.5	呼吸频率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	15.00 ± 2.16	15.25 ± 1.89	18.25 ± 2.50	17.00 ± 2.94	15.00 ± 1.41	14.50 ± 0.58	12.50 ± 2.38
		潮气量/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	976.75 ± 241.99	$1\ 042.00\pm 137.63$	$1\ 371.50\pm 140.57$	$1\ 375.00\pm 84.16$	$1\ 351.25\pm 241.74$	$1\ 367.50\pm 165.25$	$1\ 493.75\pm 332.15$
	2.25	呼吸频率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	13.50 ± 1.91	14.25 ± 4.27	15.50 ± 5.80	16.75 ± 3.30	15.25 ± 1.71	14.50 ± 0.58	15.50 ± 3.70
		潮气量/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	$1\ 107.00\pm 386.01$	$1\ 117.00\pm 285.80$	$1\ 141.75\pm 396.14$	$1\ 225.00\pm 270.15$	$1\ 163.75\pm 123.38$	$1\ 506.25\pm 456.75$	$1\ 493.75\pm 316.90$

2.2.2 脑络欣通胶囊对犬血压的影响 见表 7。与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(9 、 4.5 、 $2.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组给药前及给药后 4 h 内,犬的动脉收缩压、舒张压及平均动脉压的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.3 脑络欣通胶囊对犬心率和心电图的影响 见表 8。与正常对照组比较,脑络欣通胶囊($9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组给药后 15 min 时犬的心率及心电图 P 波幅度明显降低($P<0.05$),脑络欣通胶囊($4.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组给药后 30 、 60 、 120 、 180 min 犬 T 波幅度明显抬高($P<0.05$)。

表 5 脑络欣通胶囊对戊巴比妥钠阈下剂量协同小鼠催眠的影响($n=10$)

Table 5 Synergistic effects of *Naoluo Xintong* Capsules on the subthreshold dose of pentobarbital sodium on hypnosis of mice ($n=10$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	入睡小鼠数量/只	睡眠率/%
正常对照组	—	0	0
脑络欣通胶囊组	40	1	10
	20	0	0
	10	0	0

2.2.1 脑络欣通胶囊对犬呼吸频率和潮气量的影响 见表 6。与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(9 、 4.5 、 $2.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组给药前及给药后 4 h 内,犬的呼吸频率、潮气量的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

脑络欣通胶囊由黄芪、三七、川芎、红花、天麻、蜈蚣和当归 7 味中药组成,具有益气、活血、通络的功效。本课题组前期已完成动物药效学研究^[7-8],结果表明脑络欣通胶囊对减轻大脑缺血性损伤和促进大脑功能恢复具有较好的作用。在本研究中,通过对 KM 小鼠和犬灌胃给药进行安全药理学研究,观察脑络欣通胶囊对小鼠中枢神经系统及犬呼吸系统和心血管系统的影响,探讨脑络欣通胶囊有

表7 脑络欣通胶囊对犬血压的影响($\bar{x} \pm s$, $n=4$)Table 7 Effects of *Naoluo Xintong* capsules on blood pressure in dogs($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

组别	剂量 $/(g \cdot kg^{-1})$	指标	给药前/mmHg	给药后/mmHg					
				15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
正常对照组	—	收缩压	146.74 ± 29.17	150.10 ± 17.15	153.60 ± 21.01	156.70 ± 25.43	151.35 ± 28.08	142.87 ± 33.47	145.76 ± 31.70
		舒张压	109.93 ± 32.43	112.54 ± 28.78	109.70 ± 25.91	111.73 ± 25.47	107.66 ± 28.14	104.84 ± 35.46	109.72 ± 33.66
		平均动脉压	122.17 ± 31.36	125.58 ± 23.90	124.39 ± 23.97	126.77 ± 25.15	121.80 ± 28.50	117.18 ± 34.85	121.32 ± 32.71
脑络欣通胶囊组	9	收缩压	152.79 ± 17.93	153.17 ± 18.32	150.93 ± 16.79	147.86 ± 24.97	152.56 ± 17.10	152.72 ± 22.88	146.19 ± 20.91
		舒张压	113.44 ± 19.12	114.64 ± 19.73	113.17 ± 16.99	109.22 ± 17.88	113.38 ± 13.98	118.23 ± 25.34	119.81 ± 31.07
		平均动脉压	126.52 ± 18.47	127.44 ± 19.09	125.74 ± 16.75	122.09 ± 20.12	126.40 ± 14.93	131.18 ± 24.97	128.58 ± 27.39
	4.5	收缩压	146.77 ± 9.84	150.32 ± 15.55	143.61 ± 17.40	146.23 ± 10.11	132.39 ± 7.23	144.09 ± 9.56	135.38 ± 8.36
		舒张压	111.30 ± 4.81	113.95 ± 5.17	108.56 ± 8.13	111.36 ± 3.72	105.10 ± 9.60	115.35 ± 4.61	108.47 ± 3.41
		平均动脉压	123.10 ± 4.39	126.02 ± 7.91	120.25 ± 11.02	122.96 ± 5.78	114.18 ± 8.47	124.89 ± 5.73	117.40 ± 4.71
	2.25	收缩压	164.43 ± 31.49	168.97 ± 32.81	174.89 ± 36.74	170.47 ± 32.33	146.31 ± 47.31	155.91 ± 55.05	151.04 ± 29.86
		舒张压	115.70 ± 24.37	120.34 ± 23.74	122.54 ± 36.44	118.54 ± 28.08	106.39 ± 41.37	117.93 ± 41.50	121.63 ± 24.91
		平均动脉压	131.93 ± 26.69	136.53 ± 26.59	142.48 ± 40.31	135.83 ± 28.92	119.67 ± 43.12	130.52 ± 45.97	131.41 ± 26.50

表8 脑络欣通胶囊对犬心率和心电图的影响($\bar{x} \pm s$, $n=4$)Table 8 Effects of *Naoluo Xintong* capsules on heart rate and electrocardiogram in dogs($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

组别	剂量 $/(g \cdot kg^{-1})$	指标	给药前	给药后					
				15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
正常对照组	—	HR/bpm	191.87 ± 19.67	203.44 ± 13.91	201.01 ± 27.79	199.05 ± 27.91	201.36 ± 35.83	213.03 ± 44.31	199.71 ± 43.45
		P/mV	0.300 ± 0.070 7	0.400 ± 0.070 7	0.363 ± 0.061 3	0.368 ± 0.053 2	0.385 ± 0.058 0	0.400 ± 0.139 3	0.380 ± 0.092 7
		P-R/s	0.089 ± 0.008 2	0.090 ± 0.007 7	0.088 ± 0.003 3	0.097 ± 0.008 9	0.092 ± 0.011 3	0.084 ± 0.005 7	0.092 ± 0.008 6
		Q-T/s	0.186 ± 0.009 5	0.185 ± 0.016 5	0.186 ± 0.014 8	0.191 ± 0.015 4	0.186 ± 0.012 4	0.190 ± 0.016 2	0.184 ± 0.025 5
		T/mV	0.145 ± 0.055 1	0.165 ± 0.037 0	0.160 ± 0.049 0	0.153 ± 0.040 3	0.183 ± 0.053 8	0.203 ± 0.090 3	0.133 ± 0.046 5
脑络欣通胶囊组	9	HR/bpm	162.40 ± 23.04	166.08 ± 30.16 [*]	170.99 ± 11.00	173.21 ± 30.51	175.47 ± 16.38	175.03 ± 11.99	179.69 ± 23.47
		P/mV	0.290 ± 0.100 3	0.253 ± 0.113 0 [*]	0.330 ± 0.081 2	0.308 ± 0.078 0	0.308 ± 0.092 2	0.305 ± 0.115 6	0.288 ± 0.140 3
		P-R/s	0.088 ± 0.005 7	0.090 ± 0.004 0	0.089 ± 0.006 8	0.087 ± 0.008 9	0.090 ± 0.006 9	0.091 ± 0.006 8	0.087 ± 0.005 0
		Q-T/s	0.199 ± 0.016 1	0.205 ± 0.011 9	0.198 ± 0.002 3	0.200 ± 0.000 0	0.203 ± 0.006 0	0.211 ± 0.006 8	0.211 ± 0.008 2
		T/mV	0.190 ± 0.088 3	0.198 ± 0.080 6	0.193 ± 0.053 2	0.175 ± 0.061 4	0.218 ± 0.096 0	0.220 ± 0.063 2	0.223 ± 0.061 3
	4.5	HR/bpm	198.32 ± 21.63	193.69 ± 27.93	194.17 ± 25.26	195.07 ± 32.43	197.80 ± 27.69	183.21 ± 35.08	179.07 ± 51.35
		P/mV	0.348 ± 0.110 9	0.385 ± 0.034 2	0.333 ± 0.103 7	0.375 ± 0.126 9	0.363 ± 0.136 7	0.370 ± 0.133 9	0.348 ± 0.136 0
		P-R/s	0.089 ± 0.015 8	0.090 ± 0.015 1	0.088 ± 0.008 6	0.093 ± 0.011 9	0.094 ± 0.007 7	0.089 ± 0.006 0	0.091 ± 0.014 4
		Q-T/s	0.196 ± 0.032 8	0.196 ± 0.031 0	0.187 ± 0.020 0	0.190 ± 0.022 3	0.189 ± 0.029 5	0.202 ± 0.032 1	0.223 ± 0.045 8
		T/mV	0.488 ± 0.434 9	0.515 ± 0.419 7	0.393 ± 0.157 8 [*]	0.420 ± 0.142 4 [*]	0.470 ± 0.194 1 [*]	0.440 ± 0.203 5 [*]	0.418 ± 0.172 7
	2.25	HR/bpm	184.94 ± 35.16	210.51 ± 14.51	212.82 ± 3.90	184.69 ± 23.86	192.72 ± 46.50	208.69 ± 33.04	151.19 ± 43.86
		P/mV	0.270 ± 0.047 6	0.328 ± 0.035 9	0.340 ± 0.031 6	0.353 ± 0.017 1	0.315 ± 0.113 9	0.338 ± 0.043 5	0.305 ± 0.092 9
		P-R/s	0.094 ± 0.009 5	0.092 ± 0.006 5	0.093 ± 0.005 0	0.092 ± 0.008 0	0.094 ± 0.012 4	0.092 ± 0.010 8	0.099 ± 0.012 4
		Q-T/s	0.197 ± 0.018 6	0.195 ± 0.012 8	0.194 ± 0.009 5	0.202 ± 0.004 0	0.201 ± 0.023 6	0.196 ± 0.019 9	0.237 ± 0.052 0
		T/mV	0.195 ± 0.138 2	0.198 ± 0.077 6	0.188 ± 0.085 4	0.180 ± 0.098 0	0.215 ± 0.107 5	0.250 ± 0.108 0	0.235 ± 0.092 9

注：与正常对照组对应指标比较，^{*} $P < 0.05$

无可能出现非期望药理作用。实验结果表明脑络欣通胶囊(40、20、10 $g \cdot kg^{-1}$)组对小鼠的一般行为、自主活动、协调运动能力均无明显影响($P > 0.05$)，对戊巴比妥钠睡眠/催眠无协同作用($P > 0.05$)，提示脑

络欣通胶囊对小鼠神经系统无明显影响；犬单次灌胃脑络欣通胶囊(9、4.5、2.25 $g \cdot kg^{-1}$)组4 h内未观察到犬呼吸频率及潮气量发生明显变化($P > 0.05$)，提示脑络欣通胶囊对犬呼吸系统无明显影响；犬单

次灌胃脑络欣通胶囊(9、4.5、2.25 g·kg⁻¹)组 4 h 内未观察到血压发生明显变化($P>0.05$);与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(9 g·kg⁻¹)组给药后 15 min 犬的心率和 P 波幅度均明显降低($P<0.05$),但其他时间段犬心率和 P 波幅度均无明显变化($P>0.05$),提示脑络欣通胶囊(9 g·kg⁻¹)组给药后 15 min 时犬的心率和 P 波幅度变化与药物无关,可能与动物麻醉后机体的生理性反射有关;与正常对照组比较,脑络欣通胶囊(4.5 g·kg⁻¹)组在给药后 30、60、120、180 min 犬的 T 波幅度均明显抬高($P<0.05$),但同时段脑络欣通胶囊(9、2.25 g·kg⁻¹)组 T 波幅度均无明显变化($P>0.05$),提示犬的 T 波幅度的改变与给药无关,可能与麻醉后机体生理性反射有关;脑络欣通胶囊(2.25 g·kg⁻¹)组犬的心率及心电图均无明显变化($P>0.05$)。

综上,脑络欣通胶囊对神经系统、心血管系统、呼吸系统均无明显影响,本研究进一步补充和完善了脑络欣通胶囊安全性实验数据,为其在临床上的应用提供了理论依据。

参考文献:

- [1] 黄芳华. 中药新药一般药理学研究技术要求和常见问题分析[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 82-84.
- [2] 郭健敏, 许彦芳, 马玉奎, 等. 新药非临床安全药理学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(12): 1013-1025.
- [3] ICH. ICH M3(R2): guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals[EB/OL].(2009-06-11)[2020-06-01]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.
- [4] ICH. ICH S6(R1): preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals[EB/OL].(2011-06-12)[2020-06-01]. https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.
- [5] 李旦, 梁赞, 章颖. 脑络欣通对脑梗死急性期气虚血瘀证患者神经功能、血液流变学及氧化应激的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3395-3397.
- [6] 杨文明, 李祥, 王键, 等. 脑络欣通治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 12(12): 1424-1426.
- [7] 赵丽, 汪宁, 朴新新, 等. 脑络欣通胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠血小板膜蛋白的影响[J]. 中南药学, 2018, 16(1): 40-44.
- [8] 朴新新, 汪宁, 汪光云, 等. 脑络欣通胶囊对脑缺血再灌注模型大鼠血小板聚集及血栓形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 26-30.
- [9] 邹绍宇, 宋德鑫, 冯彩霞, 等. 蛭蟾多糖的一般药理学及亚急性毒性研究[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(12): 23-30.
- [10] 童东, 魏志成, 左芳, 等. 沙棘提取物一般药理学实验研究[J]. 中药与临床, 2017, 8(2): 53-56.
- [11] 姜辉, 刘健, 孟楣, 等. 新风胶囊对犬呼吸系统和心血管系统的影响[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(1): 91-94.

(编辑: 修春)