

注射用牡荆素 Beagle 犬长期毒性试验研究*

牛海军, 李晓亮, 李光辉

(安徽省合肥七星医药科技有限公司, 安徽 合肥 230088)

摘要:目的 探讨注射用牡荆素的无毒反应剂量。方法 选取健康 Beagle 犬 24 只, 随机分为牡荆素高剂量组[A₁组, 50 mg/(kg·d)]、中剂量组[A₂组, 20 mg/(kg·d)]、低剂量组[A₃组, 8 mg/(kg·d)](均静脉滴注给药)和对照组(B组, 静脉滴注等体积 0.9% 氯化钠注射液), 各 6 只, 用药 3 个月, 给药 1.5 个月、3 个月(停药次日)和恢复期结束(停药 1 个月)时检查(及剖检), 观察各组犬血液学、血液生化学、尿常规、眼科和心电图各项检测指标的变化, 脏器质量及系数、大体观察和组织病理学改变, 以及摄食、体质量和体温的改变。结果 不同剂量注射用牡荆素对上述指标总体无明显影响, 且在犬体内均呈线性方式代谢, 暴露量随给药时间延长而有所减小, 未见明显毒副反应及中毒靶器官。结论 Beagle 犬连续 3 个月静脉滴注注射用牡荆素较安全, 未发现明显毒副反应, 安全无毒剂量大于 50 mg/(kg·d)。

关键词:注射用牡荆素; Beagle 犬; 长期毒性试验; 用药安全

中图分类号: R932; R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)12-0004-07

Long-term Toxicity of Vitexin for Injection in Beagle Dogs

NIU Haijun, LI Xiaoliang, LI Guanghui

(Hefei Qixing Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Hefei, Anhui, China 230088)

Abstract: Objective To investigate the non-toxic response dose of Vitexin for Injection. **Methods** Totally 24 healthy Beagle dogs were selected and randomly divided into 3 groups: vitexin high dosage group[group A₁, 50 mg/(kg·d)], vitexin medium dosage group [group A₂, 20 mg/(kg·d)], vitexin low dosage group[group A₃, 8 mg/(kg·d)](the Beagle dogs in the 3 groups were administered intravenously) and the control group(group B, equal volume of 0.9% Sodium Chloride Injection), 6 Beagle dogs in each group, all dogs were given medication for 3 months. The dogs were examined(and dissected) after 1.5 and 3 months of administration(on the day after discontinuation) and at the end of recovery period(1 month after drug withdrawal), the changes of hematology, blood biochemistry, urine routine, ophthalmology and electrocardiogram, the organ quality and coefficient, gross observation results and pathological changes of tissues, as well as changes of food intake, body weight and body temperature were observed. **Results** There was no significant effect of different dosages of Vitexin for Injection on the above indexes, and the drug was metabolized in a linear manner in the dogs. The amount of exposure decreased with the prolongation of administration time, and no obvious toxic side effects or toxic target organs were observed. **Conclusion** Intravenous drip of Vitexin for Injection in Beagle dogs for 3 consecutive months is safe, and no obvious toxic or side effects are found. The safe and non-toxic dosage is more than 50 mg/(kg·d).

Key words: Vitexin for Injection; Beagle dogs; long-term toxicity; medication safety

牡荆素(vitexin)是从蔷薇科植物山楂叶中提取经纯化而得的单一高纯度(>99%)化合物, 加入适宜的辅料可制成冻干产品注射用牡荆素^[1]。前期研究发现, 牡荆素对缺氧复氧心肌细胞有明显保护作用^[2-8], 并可改善模型动物心脏血流动力学, 降低心肌耗氧量, 并增加心肌供血供氧^[9-11]。本品常规以山楂叶制剂口服给药, 改为静脉给药中药注射剂不仅保留了药效, 而且起效更快, 在急危重症的治疗方面发挥着重要作用。由于近年来中药注射剂不良事件时有发生, 应更重视中药注射剂的安全性。本研究中对注射用牡荆素进行了长期毒性试验^[12-15], 依据新药审批长期毒性试验要求, 进一步研究牡荆素的用药安全性。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试药

动物: Beagle 犬 24 只, 普通级, 4~6 月龄, 体质量

5.0~8.0 kg, 雌雄各半, 由嘉兴市嘉安实验动物养殖有限公司供应, 实验动物使用许可证号为 SYXK(浙)2010-0043, 动物合格证号为 0002293。按《犬的饲养 SOP 操作规程》进行饲养管理, 饲养于不锈钢犬笼内, 每笼 1 只, 温度 16~26℃, 相对湿度 40%~70%, 中央空调集中通风(每 1 h 通风 8~10 次), 光照 12 h, 明暗交替。

仪器: ADVIA2120 型自动血细胞分析仪(德国 Bayer 公司); 7020 型全自动生化分析仪(日本日立公司); CA-560 型全自动血凝分析仪(日本 Sysmex 株式会社); IMS-972 型电解质分析仪(深圳希莱恒公司); SP2006 型心电图解析系统(日本 Softron 公司); H-800 型尿液分析仪(长春迪瑞公司); YZ6EI 型检眼镜(苏州医疗器械厂); TCS-150 型电子台秤(梅特勒-托利多<常州>有限公司); PL4001-L 型电子分析天平(梅特

*基金项目: 国家科技重大专项课题[2017ZX09301025]。

第一作者: 牛海军, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为中药新药创制, (电话)0551-65399988(电子邮箱)31970169@qq.com。

勒-托利多<上海>有限公司);ER-120A型电子分析天平(日本A/D公司);RM2235型病理组织切片机、EG1160型病理组织包埋机、TP1050型病理组织脱水机、HI1210型病理组织摊片机、St5010型病理组织自动染色机(德国Leica公司);E600型落射荧光生物显微镜(日本尼康公司);CH-3型高级研究显微镜(日本Olympus公司)。

试药:注射用牡荆素(合肥七星医药科技有限公司,批号为20101012,规格为每瓶30 mg,含量97.1%),临用前用0.9%氯化钠注射液配制成不同质量浓度、同等容量的溶液,供静脉滴注用。

1.2 方法

将24只Beagle犬随机分为牡荆素高剂量组(A₁组,50 mg/kg)、中剂量组(A₂组,20 mg/kg)、低剂量组(A₃组,8 mg/kg)(均静脉滴注给药)和对照组(B组,静脉滴注等体积0.9%氯化钠注射液),各6只,雌雄各半,用药3个月,每天观察并记录犬的外观、行为活动、步态、精神、食欲、尿、大便、呼吸、瞳孔、皮毛,有无流涎、恶心、呕吐,以及注射部位有无出血、水肿、感染等。记录每天的摄食量,每周称体质量、测体温各1次。进行血液学、血液生化学检查,心电图、眼科检查,尿液分析,并于给药1.5个月(t₃)、3个月(停药次日,t₄)和恢复期结束(停药1个月,t₅)分别剖检1/3犬(每剂量组2只,雌雄各半)。对给药期间死亡犬及时进行系统尸体解剖及病理组织学检查。

1.3 统计学处理

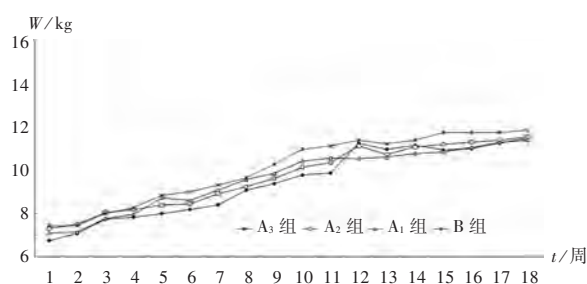
采用SPSS 11.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,采用随机区组设计的单因素方差分析,组间多重比较采用最小显著差法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

一般反应:研究期间未见明显毒副反应,也未引起动物死亡。

体质量:各犬体质量均随研究时间的延长而增长,但除高剂量组在给药3周和5周的平均体质量轻于相应时间的对照组外($P < 0.05$),其他周各用药组的平均体质量与相应时间的对照组相似($P > 0.05$)。详见图1。

体温:除给药4周高剂量组犬的平均体温低于相



注:从给药前2周开始计时,给药12周(总第14周)后停药。

图2同。

图1 静脉滴注注射用牡荆素对Beagle犬体质量的影响

应时间点的对照组($P < 0.05$)外,其他周各给药组犬平均体温均与相应时间点的对照组相似($P > 0.05$),且各犬的体温均在正常体温范围(37.5~39.7℃)内。详见图2。

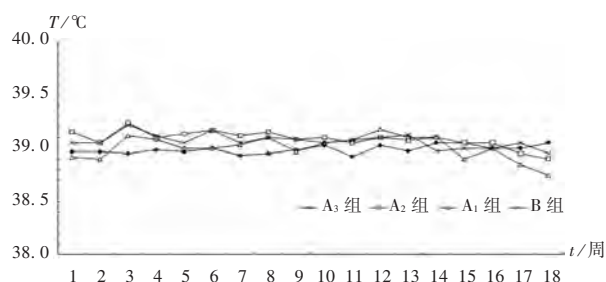


图2 静脉滴注注射用牡荆素对Beagle犬体温的影响

摄食:研究期间各给药组犬每周平均摄食量均与对照组相似($P > 0.05$)。详见表1。

血液学指标:给药对犬的血液学指标无明显影响,且既无剂量反应关系,差异也无规律性,同时每只犬的测定值均在正常值范围内。详见表2。

血清生化学指标:给药对犬的血清生化学指标无明显影响,且既无剂量反应关系,差异也无规律性,同时各犬的测定值均在正常值范围内。结果见表3。

心电图:给药前(t₀),t₃,t₄,t₅时检查,均未发现异常心电图。详见表4。

尿:t₀,t₃,t₄,t₅时检查,各给药组犬尿的颜色、透明度、比重、pH、亚硝酸盐、葡萄糖、维生素C、白细胞、隐血、胆红素、尿胆原、酮体、微白蛋白均未见明显异常,与对照组比较无明显差异($P > 0.05$)。

眼科:t₀,t₃,t₄和t₅时检查,给药组犬眼结膜、角膜、瞳孔、晶状体、玻璃体、视乳头、视网膜(反射、血管、斑

表1 注射用牡荆素对Beagle犬摄食量的影响($\bar{X} \pm s, g$)

组别	给药前		给药期												停药后			
	2周	1周	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周	8周	9周	10周	11周	12周	1周	2周	3周	4周
A ₁ 组	400±0	400±0	395±5	397±4	396±4	395±5	392±5	391±5	394±6	395±5	394±7	396±5	396±5	395±6	396±1	397±0	400±0	400±0
A ₂ 组	400±0	400±0	397±4	397±5	397±5	398±4	399±3	399±3	399±3	399±1	398±4	398±5	398±5	397±6	398±3	399±2	400±0	400±0
A ₃ 组	400±0	400±0	397±2	397±2	396±3	395±4	394±5	393±6	396±5	395±4	396±5	396±5	395±6	394±7	397±4	398±3	400±0	400±0
B组	400±0	400±0	397±2	397±3	397±3	396±4	397±4	396±4	397±5	397±4	396±5	395±5	394±8	395±6	398±3	399±2	400±0	400±0

点)结构均正常,与对照组比较无明显差异($P > 0.05$)。

脏器系数: t_3, t_4, t_5 时剖检,给药对犬脏器的质量及系数无明显影响($P > 0.05$)。详见表5。

大体观察和病理组织学: t_3, t_4, t_5 时分别对犬进行常规大体观察和病理组织学检查。3期检查仅个别犬出

现与剂量无关的膀胱炎、肾髓质炎性细胞浸润;同时,注射局部出现可逆并呈现一定剂量相关性的血管及其周围组织病变,以程度不同的注射局部血管壁肉芽组织增生、炎性细胞浸润、血管外结缔组织轻度水肿为主,未见明显血管坏死等严重刺激性病变,考虑为与受试物剂量

表2 注射用壮荆素对 Beagle 犬血液学指标的影响($\bar{X} \pm s, n=6$)

检测 时间	WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)				RBC($\times 10^6/\mu\text{L}$)				HGB(g/dL)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t_1	11.46 $\pm$ 1.14	12.04 $\pm$ 1.66	12.53 $\pm$ 3.86	11.29 $\pm$ 0.88	6.05 $\pm$ 0.27	6.36 $\pm$ 0.48	5.90 $\pm$ 0.36	5.99 $\pm$ 0.52	122 $\pm$ 6	127 $\pm$ 10	116 $\pm$ 4	123 $\pm$ 10
t_2	10.39 $\pm$ 0.34	10.28 $\pm$ 1.32	11.86 $\pm$ 1.84	10.47 $\pm$ 1.14	6.50 $\pm$ 0.41	6.71 $\pm$ 0.24**	6.29 $\pm$ 0.48	6.09 $\pm$ 0.39	129 $\pm$ 7	135 $\pm$ 7*	125 $\pm$ 8	126 $\pm$ 7
t_3	11.47 $\pm$ 1.47	12.44 $\pm$ 1.92	11.14 $\pm$ 1.87	12.36 $\pm$ 1.67	6.10 $\pm$ 0.66	6.63 $\pm$ 0.48	6.00 $\pm$ 0.51	6.28 $\pm$ 0.75	126 $\pm$ 13	135 $\pm$ 8	124 $\pm$ 13	134 $\pm$ 14
t_4	10.81 $\pm$ 5.25	10.08 $\pm$ 0.73	10.39 $\pm$ 1.08	11.96 $\pm$ 1.87	6.52 $\pm$ 0.20	6.66 $\pm$ 0.45	6.50 $\pm$ 0.50	6.86 $\pm$ 0.68	136 $\pm$ 11	138 $\pm$ 13	133 $\pm$ 13	146 $\pm$ 10
t_5	18.41 $\pm$ 1.42	15.53 $\pm$ 3.08	18.06 $\pm$ 0.60	20.02 $\pm$ 1.42	7.35 $\pm$ 0.07*	6.74 $\pm$ 0.01	6.72 $\pm$ 0.28	6.76 $\pm$ 0.15	155 $\pm$ 1*	143 $\pm$ 4	144 $\pm$ 2	141 $\pm$ 4
检测 时间	HCT(%)				MCV(fL)				MCH(pg)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t_1	37.4 $\pm$ 1.6	39.2 $\pm$ 3.1	35.8 $\pm$ 1.5	38.3 $\pm$ 2.9	61.9 $\pm$ 1.3*	61.6 $\pm$ 1.5*	60.8 $\pm$ 2.9*	64.0 $\pm$ 1.5	20.1 $\pm$ 0.4	20.0 $\pm$ 0.6	19.6 $\pm$ 0.8*	20.5 $\pm$ 0.4
t_2	40.3 $\pm$ 2.2	41.7 $\pm$ 2.0	38.7 $\pm$ 2.8	39.1 $\pm$ 2.2	62.0 $\pm$ 1.2*	62.1 $\pm$ 1.6*	61.5 $\pm$ 1.1**	64.3 $\pm$ 1.7	19.8 $\pm$ 0.3**	20.1 $\pm$ 0.7	19.8 $\pm$ 0.4**	20.6 $\pm$ 0.4
t_3	37.4 $\pm$ 4.1	40.4 $\pm$ 2.2	37.1 $\pm$ 3.9	40.0 $\pm$ 4.2	61.3 $\pm$ 1.4*	61.1 $\pm$ 2.2*	61.8 $\pm$ 2.5	63.8 $\pm$ 1.4	20.7 $\pm$ 0.5	20.4 $\pm$ 0.9	20.6 $\pm$ 1.0	21.3 $\pm$ 0.6
t_4	41.1 $\pm$ 2.7	42.0 $\pm$ 3.7	40.4 $\pm$ 3.9	43.8 $\pm$ 3.0	63.0 $\pm$ 2.7	62.9 $\pm$ 2.1	62.1 $\pm$ 1.7	64.0 $\pm$ 2.2	20.9 $\pm$ 1.1	20.7 $\pm$ 0.9	20.4 $\pm$ 0.5	21.3 $\pm$ 0.7
t_5	56.8 $\pm$ 0.4**	52.9 $\pm$ 2.0	52.7 $\pm$ 0.4	53.1 $\pm$ 0.1	77.3 $\pm$ 0.1	78.6 $\pm$ 2.8	78.4 $\pm$ 2.7	78.6 $\pm$ 2.0	21.1 $\pm$ 0.0	21.2 $\pm$ 0.4	21.4 $\pm$ 0.6	20.9 $\pm$ 0.1
检测 时间	MCHC(g/dL)				CHCM(g/dL)				CH(pg)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t_1	326 $\pm$ 7	324 $\pm$ 2	323 $\pm$ 5	321 $\pm$ 4	326 $\pm$ 7	327 $\pm$ 4	332 $\pm$ 4	327 $\pm$ 4	20.1 $\pm$ 0.4	20.1 $\pm$ 0.7	20.1 $\pm$ 0.9	20.8 $\pm$ 0.4
t_2	320 $\pm$ 5	324 $\pm$ 4	323 $\pm$ 4	321 $\pm$ 4	326 $\pm$ 3	327 $\pm$ 5	328 $\pm$ 3	327 $\pm$ 4	20.1 $\pm$ 0.3**	20.2 $\pm$ 0.7	20.0 $\pm$ 0.5**	20.9 $\pm$ 0.4
t_3	338 $\pm$ 4	334 $\pm$ 4	334 $\pm$ 7	334 $\pm$ 3	327 $\pm$ 2	327 $\pm$ 3	327 $\pm$ 6	327 $\pm$ 4	20.0 $\pm$ 0.5*	19.9 $\pm$ 0.8	20.1 $\pm$ 1.0	20.8 $\pm$ 0.5
t_4	332 $\pm$ 4	329 $\pm$ 4	328 $\pm$ 2*	333 $\pm$ 3	328 $\pm$ 4	328 $\pm$ 3	326 $\pm$ 3	329 $\pm$ 3	20.6 $\pm$ 1.1	20.5 $\pm$ 0.8	20.2 $\pm$ 0.4	20.9 $\pm$ 0.7
t_5	273 $\pm$ 0	270 $\pm$ 4	273 $\pm$ 2	266 $\pm$ 8	267 $\pm$ 1	264 $\pm$ 1	265 $\pm$ 4	262 $\pm$ 6	20.5 $\pm$ 0.1	20.6 $\pm$ 0.7	20.7 $\pm$ 0.4	20.5 $\pm$ 0.0
检测 时间	RDW(%)				HDW(g/dL)				PLT($\times 10^3/\mu\text{L}$)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t_1	14.4 $\pm$ 0.4*	14.3 $\pm$ 0.6	14.3 $\pm$ 0.9	13.6 $\pm$ 0.6	19.6 $\pm$ 1.0	20.3 $\pm$ 0.9	20.4 $\pm$ 1.1	19.5 $\pm$ 0.6	88 $\pm$ 32	95 $\pm$ 26	107 $\pm$ 49	74 $\pm$ 34
t_2	14.8 $\pm$ 0.6	14.6 $\pm$ 0.7	14.7 $\pm$ 0.9	14.0 $\pm$ 0.6	20.2 $\pm$ 0.7	21.2 $\pm$ 1.1	21.5 $\pm$ 1.0	20.8 $\pm$ 1.8	114 $\pm$ 33	80 $\pm$ 29	102 $\pm$ 41	85 $\pm$ 31
t_3	13.4 $\pm$ 0.4	13.9 $\pm$ 0.4	13.5 $\pm$ 0.7	13.7 $\pm$ 0.7	19.9 $\pm$ 0.9	20.8 $\pm$ 0.7	20.0 $\pm$ 0.9	20.5 $\pm$ 1.1	116 $\pm$ 19	128 $\pm$ 34	115 $\pm$ 20	112 $\pm$ 53
t_4	13.6 $\pm$ 0.7	14.3 $\pm$ 0.6	13.7 $\pm$ 0.2	13.5 $\pm$ 0.7	20.1 $\pm$ 0.9	20.3 $\pm$ 0.3	20.1 $\pm$ 0.3	20.2 $\pm$ 0.6	117 $\pm$ 34	133 $\pm$ 28	80 $\pm$ 40	94 $\pm$ 23
t_5	14.8 $\pm$ 0.2	13.9 $\pm$ 0.6	14.6 $\pm$ 0.1	14.4 $\pm$ 0.1	16.3 $\pm$ 0.4	13.8 $\pm$ 0.1*	14.8 $\pm$ 0.6	15.2 $\pm$ 0.4	221 $\pm$ 22	253 $\pm$ 54	266 $\pm$ 67	241 $\pm$ 6
检测 时间	MPV(fL)				NEUT($\times 10^3/\mu\text{L}$)				LYMPH($\times 10^3/\mu\text{L}$)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t_1	12.3 $\pm$ 2.2	11.0 $\pm$ 0.9	11.3 $\pm$ 0.8	11.7 $\pm$ 1.6	4.9 $\pm$ 1.4	6.0 $\pm$ 1.4*	5.0 $\pm$ 1.9	4.5 $\pm$ 0.8	4.9 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.6	5.7 $\pm$ 1.7	5.1 $\pm$ 1.2
t_2	10.6 $\pm$ 1.1*	10.7 $\pm$ 1.0*	11.8 $\pm$ 1.4	12.1 $\pm$ 0.8	4.1 $\pm$ 0.7	5.0 $\pm$ 1.3	5.0 $\pm$ 1.9	4.6 $\pm$ 0.9	5.1 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 1.0
t_3	16.5 $\pm$ 3.0	15.5 $\pm$ 1.5	14.2 $\pm$ 0.9	15.4 $\pm$ 2.5	5.0 $\pm$ 1.3	6.1 $\pm$ 1.7	5.3 $\pm$ 1.2	5.6 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 0.5	5.3 $\pm$ 1.0	4.7 $\pm$ 0.7	5.4 $\pm$ 1.1
t_4	12.2 $\pm$ 1.6	10.2 $\pm$ 2.3	14.7 $\pm$ 5.7	13.3 $\pm$ 1.6	6.4 $\pm$ 4.5	5.5 $\pm$ 0.6	5.5 $\pm$ 0.9	6.0 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.7	3.8 $\pm$ 0.6	3.9 $\pm$ 0.5	4.7 $\pm$ 1.3
t_5	10.4 $\pm$ 0.1	10.4 $\pm$ 0.2	10.2 $\pm$ 0.1	10.0 $\pm$ 0.1	7.2 $\pm$ 0.6	6.4 $\pm$ 1.3	8.9 $\pm$ 2.4	7.3 $\pm$ 0.0	9.1 $\pm$ 0.6	7.1 $\pm$ 1.1	7.1 $\pm$ 1.5	10.3 $\pm$ 1.4
检测 时间	MONO($\times 10^3/\mu\text{L}$)				EOS($\times 10^3/\mu\text{L}$)				BASO($\times 10^3/\mu\text{L}$)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t_1	0.74 $\pm$ 0.09	0.61 $\pm$ 0.10	0.73 $\pm$ 0.17	0.71 $\pm$ 0.12	0.71 $\pm$ 0.37	0.48 $\pm$ 0.17	0.92 $\pm$ 0.68	0.82 $\pm$ 0.52	0.07 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.03
t_2	0.54 $\pm$ 0.04	0.58 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.12	0.60 $\pm$ 0.08	0.44 $\pm$ 0.25	0.34 $\pm$ 0.14	0.54 $\pm$ 0.42	0.62 $\pm$ 0.48	0.09 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02
t_3	0.63 $\pm$ 0.13	0.55 $\pm$ 0.10	0.57 $\pm$ 0.10	0.61 $\pm$ 0.09	0.60 $\pm$ 0.56	0.33 $\pm$ 0.14	0.40 $\pm$ 0.16	0.59 $\pm$ 0.33	0.05 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01
t_4	0.64 $\pm$ 0.28	0.43 $\pm$ 0.08	0.54 $\pm$ 0.10	0.58 $\pm$ 0.15	0.26 $\pm$ 0.04	0.25 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.15	0.47 $\pm$ 0.21	0.05 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.05
t_5	0.69 $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.29	0.95 $\pm$ 0.01	1.48 $\pm$ 0.35	1.16 $\pm$ 0.17	0.90 $\pm$ 0.28	0.81 $\pm$ 0.34	0.49 $\pm$ 0.37	0.11 $\pm$ 0.00	0.08 $\pm$ 0.01*	0.08 $\pm$ 0.00*	0.14 $\pm$ 0.01

续表2 注射用牡荆素对 Beagle 犬血液学的影响($\bar{X} \pm s, n=6$)

检测 时间	LUC($\times 10^3/\mu\text{L}$)				RETIC($\times 10^9/\text{L}$)				MCVr(fL)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	0.09±0.03	0.07±0.01*	0.09±0.02	0.10±0.03	108.9±31.8	129.2±42.5	96.2±17.5	116.4±23.1	84.6±1.4	84.7±2.6	83.0±2.1	84.9±0.8
t ₂	0.09±0.02	0.07±0.02	0.08±0.01	0.10±0.03	133.7±17.8	140.7±45.9	158.8±62.5	140.0±39.9	84.0±2.4	84.1±1.8	84.2±1.6	85.3±1.9
t ₃	0.07±0.02	0.07±0.01	0.08±0.02	0.09±0.02	108.8±60.1	103.4±64.8	136.9±105.0	87.3±37.3	84.0±2.6**	84.9±4.4*	83.4±2.9**	89.6±1.1
t ₄	0.12±0.03	0.07±0.02	0.09±0.03	0.13±0.07	82.7±30.7	63.2±14.0	87.6±33.8	77.9±21.2	84.0±2.2	86.5±2.4	83.1±0.4*	85.7±1.7
t ₅	0.19±0.01*	0.21±0.08	0.20±0.01*	0.33±0.04	43.6±1.8	36.0±21.3	49.2±26.6	35.1±6.9	98.8±1.6	100.0±0.6	99.3±1.4	99.3±1.0

检测 时间	CHCMr(g/dL)				CHr(pg)				PT(s)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	292.0±3.0	291.0±4.0	295.0±4.0	293.0±3.0	24.6±0.5	24.5±0.7	24.3±0.6	24.8±0.3	6.9±0.3	7.0±0.3	7.3±0.4	6.9±0.6
t ₂	293.0±4.0	292.0±5.0	291.0±8.0	293.0±4.0	24.5±0.6	24.4±0.8	24.3±0.3	24.8±0.6	7.3±0.5*	7.3±0.7	6.9±0.4	6.8±0.2
t ₃	298.0±10*	287.0±12.0	298.0±22.0	284.0±6.0	24.9±0.5	24.2±1.8	24.7±1.5	25.4±0.8	6.5±0.3	6.5±0.4	6.8±0.4	6.5±0.3
t ₄	298.0±4.0	295.0±3.0	300.0±2.0	294.0±5.0	24.9±0.7	25.4±0.8	24.9±0.1	25.1±0.7	6.0±0.3	5.7±0.1	5.9±0.2	5.8±0.2
t ₅	257.0±3.0	259.0±2.0	260.0±1.0	253.0±6.0	25.3±0.1	25.7±0.0	25.7±0.1	25.1±0.4	6.2±0.1	6.0±0.1	6.1±0.1	6.0±0.1

注:与B组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;t₁为给药前2周,t₂为给药前1周,t₃为给药1.5个月,t₄为停药次日,t₅为恢复期结束;下表同。各检测指标依次为白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白浓度、红细胞比容、红细胞平均体积、红细胞平均血红蛋白含量、红细胞平均血红蛋白浓度、平均红细胞血红蛋白浓度、血红蛋白量、红细胞体积分布宽度、红细胞血红蛋白分布宽度、血小板浓度、平均血小板体积、中性粒细胞浓度、淋巴细胞浓度、单核细胞浓度、嗜酸性粒细胞浓度、嗜碱性粒细胞浓度、大的不染色细胞浓度、网织红细胞浓度、平均网织红细胞体积、网织红细胞内血红蛋白浓度、网织红细胞血红蛋白量、凝血酶原时间。

表3 注射用牡荆素对 Beagle 犬血清生化学指标的影响($\bar{X} \pm s, n=6$)

检测 时间	ALT[nmol/(s·L)]				AST[nmol/(s·L)]				ALP[nmol/(s·L)]			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	401±35	387±86	373±41	374±61	482±35	503±67	519±71	507±56	2 998±281	3 344±520	3 137±996	3 007±615
t ₂	429±69	405±81	403±49	387±60	453±71	412±67	479±57	432±48	2 936±269	3 106±340	3 060±796	2 879±475
t ₃	1 936±1 494*	602±117	527±100	490±109	609±70*	542±77	555±96	527±45	5 128±2 634	2 765±526	2 682±649	2 765±699
t ₄	855±567	710±202	751±246	557±164	497±99	555±70	583±85	566±72	2 212±170	1 941±194	2 917±762	2 706±1 313
t ₅	489±103	445±86	534±62	579±213	427±16	653±47	501±40	481±60	1 782±445	2 083±10	2 414±387	1 957±229

检测 时间	Glu(mmol/L)				TBil(μmol/L)				TC(mmol/L)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	5.779±0.407	5.570±0.150	5.752±0.544	5.746±0.269	0.734±0.114	0.709±0.106	0.815±0.055	0.885±0.271	5.395±0.479	5.990±0.552	5.282±0.801	5.834±0.651
t ₂	5.365±0.559	5.000±0.360	5.276±0.485	5.204±0.173	0.705±0.140**	1.000±0.188	0.854±0.127	0.937±0.091	5.720±0.620	6.000±0.432	5.266±0.687	6.382±0.709
t ₃	5.468±0.097	5.561±0.356	5.877±0.113	5.637±0.352	0.343±0.276	0.264±0.083	0.306±0.142	0.334±0.159	5.210±1.043	5.605±0.859	4.869±0.795	5.727±0.785
t ₄	4.810±0.465	4.742±0.490	5.076±0.201	4.577±0.435	0.470±0.265	0.636±0.388*	0.536±0.186*	0.092±0.185	6.049±0.939	6.142±0.713	5.832±0.455	5.978±0.910
t ₅	5.169±0.168	4.976±0.218	4.962±0.274	4.993±0.500	0.277±0.139	0.298±0.197	0.493±0.353	0.292±0.407	6.207±1.912	6.540±0.549	6.069±0.130*	7.568±0.400

检测 时间	ALB(g/L)				TP(g/L)				BUN(mmol/L)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	23.86±0.94	24.33±0.82	23.51±2.08	24.09±1.45	49.59±1.44	53.88±1.27	53.81±3.78	53.02±4.69	2.399±0.525	2.741±0.313	2.455±0.254	2.926±0.645
t ₂	24.96±1.05	25.00±0.96	24.92±1.34	25.05±1.35	51.54±2.06	56.00±1.78	56.10±3.77	54.81±4.72	2.968±0.588	3.000±0.449	3.658±0.461	3.577±0.719
t ₃	27.87±1.74	29.13±1.91	28.98±2.09	29.74±1.19	54.49±2.94	56.58±1.70	59.79±3.48	58.73±4.15	1.933±0.339**	2.444±0.422*	2.133±0.444**	3.387±0.816
t ₄	31.46±2.67	30.30±5.01	31.11±2.39	29.95±1.14	60.41±2.40	60.75±2.69	61.12±3.57	61.37±6.11	2.322±0.156**	3.030±0.611	2.812±0.355*	3.911±0.589
t ₅	32.61±3.13	31.55±0.70	30.66±2.08	34.65±4.89	67.91±0.32**	66.98±0.62**	65.91±4.36	77.58±1.21	3.175±1.265	2.546±0.066	3.419±0.728	2.853±1.265

检测 时间	Crea(μmol/L)				γ-GT[nmol/(s·L)]				CK[nmol/(s·L)]			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	43.58±2.29	49.24±3.54	45.50±4.36	46.46±5.52	54±22	56±21	60±7	70±23	5 042±637	5 684±2 269	5 120±897	5 595±1 363
t ₂	59.61±2.98	66.00±2.46	64.22±5.26	66.24±7.07	51±23	60±13	59±15	51±14	4 359±1 819	4 077±2 260	4 737±801	4 267±1 251
t ₃	74.87±3.03**	80.25±4.12	74.58±11.36	84.76±4.16	126±96	62±13	65±5	60±4	4 593±1 550	4 961±1 686	4 233±742	4 763±986
t ₄	82.65±4.52	86.25±2.99	85.24±3.64	86.25±5.22	43±30	25±18	29±43	27±21	2 954±626*	3 887±531	3 697±340	4 431±958
t ₅	98.02±4.31	108.08±0.43	104.73±6.03	107.16±3.45	53±55	41±58	39±55	74±11	2 720±687	4 130±1 305	3 787±640	2 725±332

续表3 注射用牡荆素对 Beagle 犬血清生化指标的影响 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

检测时间	TG (mmol/L)				Na ⁺ (mmol/L)				K ⁺ (mmol/L)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	0.545±0.043	0.586±0.086	0.550±0.089	0.536±0.079	143.5±0.6	144.5±0.9*	143.5±1.0	143.4±0.4	4.74±0.10*	4.59±0.23	4.58±0.14	4.59±0.09
t ₂	0.582±0.046	0.571±0.086	0.566±0.078	0.551±0.094	143.9±0.5	144.7±0.8*	143.3±0.3	143.7±0.4	4.89±0.19	4.96±0.18	5.16±0.21	5.02±0.19
t ₃	0.502±0.121	0.650±0.221	0.489±0.102	0.451±0.047	145.9±0.6	145.7±0.7	145.5±0.9	144.7±2.8	4.57±0.18	4.63±0.10	4.64±0.15	4.71±0.19
t ₄	0.483±0.143	0.494±0.050	0.512±0.057	0.531±0.113	145.8±0.1	146.4±0.8	145.3±0.5	145.1±0.9	4.74±0.03	4.29±0.06	4.26±0.18	4.65±0.50
t ₅	0.518±0.134	0.469±0.001*	0.531±0.009	0.598±0.040	145.0±0.0	145.3±0.6	144.6±0.6	145.5±0.3	4.26±0.05	4.18±0.21	4.40±0.19	4.41±0.19

检测时间	Cl ⁻ (mmol/L)				TCa (mmol/L)			
	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B组
t ₁	107.9±0.6	108.2±0.6	107.5±1.0	107.6±0.5	2.54±0.02	2.57±0.03	2.57±0.01	2.55±0.03
t ₂	108.2±1.2	108.4±1.0	108.1±0.8	107.7±0.4	2.49±0.05	2.51±0.04	2.49±0.04	2.51±0.04
t ₃	110.6±0.5	111.8±1.4	111.6±1.2	110.6±3.2	2.78±0.18	2.65±0.19	2.63±0.08	2.58±0.14
t ₄	111.1±0.4**	111.2±0.9**	110.5±0.7*	109.2±0.2	2.43±0.07	2.40±0.01	2.35±0.19	2.41±0.03
t ₅	109.3±0.4	109.8±1.2	109.2±0.3	109.1±0.8	3.12±0.06	3.15±0.03	3.13±0.03	3.07±0.08

注:各检测指标依次为丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、血糖、总胆红素、总胆固醇、白蛋白、总蛋白、尿素氮、肌酐、 γ -谷氨酰转肽酶、肌酸激酶、三酰甘油、钠离子浓度、钾离子浓度、氯离子浓度、总钙浓度。

表4 注射用牡荆素对 Beagle 犬心电图的影响 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

组别	检查时间	心率(次/分)	P-R 间期(s)	Q-T 间期(s)	Q-T 比值	S-T 段(mV)	时间(s)		电压(mV)		
							P波	QRS波	P波	R波	T波
A ₁ 组	t ₀	135±13	0.10±0.01	0.20±0.03	0.30±0.05	0.06±0.03	0.06±0.01	0.04±0.01	0.24±0.07	1.78±0.15	0.44±0.15
	t ₃	131±16	0.11±0.03	0.20±0.03	0.29±0.05	0.03±0.04	0.05±0.01	0.04±0.01	0.20±0.04	1.74±0.22	0.41±0.19
	t ₄	110±19	0.09±0.02	0.24±0.05	0.33±0.06	0.00±0.07	0.04±0.01	0.06±0.01	0.18±0.09	1.73±1.20	0.19±0.08
	t ₅	109±20	0.09±0.00	0.22±0.01	0.30±0.01	0.06±0.01	0.04±0.00	0.06±0.01	0.21±0.09	2.49±0.49	0.21±0.04
A ₂ 组	t ₀	131±5	0.10±0.02	0.18±0.00	0.27±0.01	0.04±0.02	0.06±0.02	0.05±0.01	0.22±0.08	1.82±0.38	0.45±0.07
	t ₃	130±5	0.10±0.01	0.19±0.01	0.27±0.01	0.07±0.03	0.07±0.01	0.05±0.00	0.21±0.06	1.85±0.37	0.47±0.12
	t ₄	112±15	0.10±0.01	0.22±0.03	0.30±0.04	-0.01±0.08	0.06±0.01	0.05±0.01	0.22±0.07	2.24±1.01	0.17±0.33
	t ₅	115±17	0.12±0.01	0.25±0.05	0.34±0.08	0.09±0.01	0.05±0.01	0.06±0.01	0.16±0.07	2.18±1.84	0.03±0.27
A ₃ 组	t ₀	142±14	0.11±0.01	0.19±0.01	0.29±0.02	0.06±0.03	0.05±0.01	0.05±0.01	0.20±0.04	1.95±0.33	0.33±0.06
	t ₃	144±13	0.11±0.01	0.19±0.02	0.29±0.03	0.06±0.03	0.06±0.02	0.05±0.01	0.22±0.03	2.00±0.36	0.40±0.07
	t ₄	112±19	0.10±0.03	0.20±0.02	0.28±0.02	0.05±0.02	0.06±0.02	0.05±0.01	0.26±0.06	1.33±0.82	0.20±0.08
	t ₅	110±28	0.09±0.00	0.21±0.04	0.28±0.01	0.05±0.04	0.04±0.01	0.06±0.01	0.25±0.01	1.81±0.91	0.06±0.34
B组	t ₀	152±34	0.09±0.02	0.19±0.02	0.29±0.02	0.03±0.05	0.05±0.01	0.05±0.00	0.26±0.04	2.00±0.35	0.36±0.26
	t ₃	158±36	0.10±0.02	0.18±0.02	0.29±0.03	0.04±0.06	0.06±0.01	0.04±0.01	0.26±0.05	1.99±0.38	0.35±0.24
	t ₄	121±24	0.11±0.02	0.22±0.05	0.32±0.05	0.03±0.07	0.07±0.01	0.05±0.00	0.28±0.06	2.55±0.30	0.33±0.15
	t ₅	117±18	0.11±0.01	0.21±0.00	0.29±0.03	0.05±0.07	0.06±0.01	0.05±0.01	0.28±0.02	2.69±0.47	0.30±0.02

相关的反复静脉滴注引起的物理性刺激,而非受试物的直接毒性损害作用。在本试验剂量下,静脉滴注注射用牡荆素3个月并停药1个月对 Beagle 犬各脏器组织无实质性损伤作用。相关病理图见图3。

3 讨论

近年,随着对中药注射剂研发力度的增加,其用药安全性也被广泛关注。已上市的中药注射剂出现不良反应的报道也逐年增多,为保证注射用牡荆素的临床用药安全,依据长期毒性实验要求,需进一步研究牡荆素的用药安全性,大剂量长时间重复给药,检测药物可能对人体产生不良反应,判断药物对靶器官的毒性损

伤,推测安全范围,对临床用药具有重要指导意义。故设计长期毒性试验周期,在注射用牡荆素 50,20,8 mg/kg 剂量下,连续给药3个月,对照组静脉滴注等体积 0.9% 氯化钠注射液,并对部分受试动物停药后连续观察4周,观察犬一般状况、血液生化指标、大体解剖及病理学特征。结果显示,不同剂量注射用牡荆素对各指标总体上无明显影响,且在 Beagle 犬体内均呈线性方式代谢,暴露量随给药时间延长而有所减小,未产生明显的毒副反应,中毒靶器官也未显示,故其安全无毒剂量大于 50 mg/(kg·d)。

综上所述,在本试验剂量条件下,Beagle 犬连续3个

表5 注射用牡荆素对 Beagle 犬脏器的影响 ($\bar{X} \pm s, n=6$)

项目	时间	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B 组	项目	时间	A ₁ 组	A ₂ 组	A ₃ 组	B 组		
心脏	质量(g)	t ₃	65.39±0.06	73.89±1.58	77.89±6.83	73.99±9.96	胸腺	质量(g)	t ₃	18.01±5.01	18.61±0.81	19.24±0.86	22.71±2.96
		t ₄	80.91±13.24	72.90±15.23	77.02±5.46	76.54±0.18			t ₄	16.17±2.35	15.52±1.91	18.11±8.94	25.86±4.03
		t ₅	85.98±19.24	80.18±9.77	84.06±12.40	85.26±12.66			t ₅	10.67±3.05	14.11±4.49	17.20±3.33	16.02±0.40
	系数	t ₃	6.96±0.31	7.86±0.07	8.08±0.18	7.54±0.80	系数	t ₃	1.93±0.62	1.98±0.15	2.01±0.31	2.31±0.24	
		t ₄	7.02±0.29	6.57±0.92	7.10±0.10	6.87±0.23			t ₄	1.40±0.03	1.41±0.27	1.64±0.69	2.33±0.44
		t ₅	7.43±0.94	6.93±0.72	7.39±0.20	7.22±0.27			t ₅	0.95±0.36	1.22±0.41	1.57±0.56	1.37±0.22
肝脏	质量(g)	t ₃	278.25±31.49	286.38±2.90	266.31±8.47	325.63±53.14	肾上腺	质量(g)	t ₃	0.76±0.04	1.20±0.07	1.18±0.25	0.78±0.11
		t ₄	286.19±20.85	320.65±53.20	296.26±3.67	311.14±22.73			t ₄	0.97±0.14	0.88±0.13	0.87±0.11	0.91±0.07
		t ₅	359.89±31.90	263.43±11.61	308.38±34.69	271.93±76.26			t ₅	1.08±0.02	1.21±0.09	0.94±0.03	1.09±0.23
	系数	t ₃	29.56±2.02	30.48±0.61	27.81±3.93	33.16±4.47	系数	t ₃	0.08±0.00	0.13±0.00	0.12±0.01	0.08±0.01	
		t ₄	24.96±1.26	28.92±2.78	27.39±1.98	27.95±2.93			t ₄	0.09±0.02	0.08±0.02	0.08±0.00	0.08±0.01
		t ₅	31.32±5.86	22.80±0.59	27.20±1.68	22.74±2.23			t ₅	0.09±0.01	0.10±0.01	0.08±0.01	0.09±0.00
脾脏	质量(g)	t ₃	49.23±10.25	49.90±7.70	51.23±1.56	59.97±5.18	睾丸	质量(g)	t ₃	5.930	2.680	10.720	8.650
		t ₄	56.27±20.00	42.14±1.07	43.76±10.20	59.23±2.49			t ₄	11.140	17.730	12.480	11.480
		t ₅	46.55±7.95	49.03±2.09	44.47±9.91	49.83±20.90			t ₅	19.070	14.750	18.930	22.830
	系数	t ₃	5.27±1.33	5.32±0.98	5.33±0.42	6.11±0.35	系数	t ₃	0.610	0.280	1.030	0.870	
		t ₄	4.82±1.15	3.83±0.37	4.01±0.60	5.31±0.05			t ₄	0.890	1.530	1.090	1.050
		t ₅	4.03±0.29	4.24±0.10	3.88±0.20	4.11±1.00			t ₅	1.550	1.290	1.480	1.700
肺脏	质量(g)	t ₃	82.19±12.86	88.05±2.28	101.16±8.56	86.71±8.04	附睾	质量(g)	t ₃	1.650	1.050	2.660	2.310
		t ₄	95.05±14.57	78.28±14.92	83.57±1.90	90.30±7.39			t ₄	2.160	2.610	2.220	2.240
		t ₅	80.40±4.84	85.60±0.98	82.15±12.25	90.69±19.64			t ₅	4.479	3.840	4.340	4.550
	系数	t ₃	8.72±0.97	9.37±0.04	10.50±0.27	8.84±0.57	系数	t ₃	0.240	0.130	0.330	0.290	
		t ₄	8.25±0.25	7.05±0.85	7.72±0.48	8.09±0.43			t ₄	0.300	0.360	0.310	0.320
		t ₅	7.00±0.27	7.41±0.05	7.22±0.18	7.63±0.25			t ₅	0.550	0.600	0.600	0.650
肾脏	质量(g)	t ₃	45.27±1.60	38.56±3.31	46.36±1.25	40.18±0.87	子宫	质量(g)	t ₃	1.55	2.24	1.55	1.77
		t ₄	47.89±3.67	42.80±1.11	44.63±5.75	42.35±7.26			t ₄	1.43	2.77	1.50	2.41
		t ₅	49.53±6.82	43.80±5.90	43.27±3.43	42.46±14.80			t ₅	16.87	17.85	3.47	2.87
	系数	t ₃	4.82±0.05	4.10±0.23	4.84±0.66	4.10±0.21	系数	t ₃	0.17	0.24	0.17	0.18	
		t ₄	4.18±0.19	3.88±0.17	4.11±0.18	3.81±0.77			t ₄	0.14	0.26	0.15	0.21
		t ₅	4.12±0.19	3.79±0.44	3.83±0.36	3.53±0.60			t ₅	1.58	1.53	0.35	0.28
脑	质量(g)	t ₃	77.54±2.00	81.02±3.37	73.45±4.53	80.95±7.72	卵巢	质量(g)	t ₃	0.64	0.85	0.52	0.80
		t ₄	75.13±2.56	76.66±12.63	77.31±4.69	80.92±0.72			t ₄	1.00	0.89	0.82	1.05
		t ₅	77.20±3.49	69.21±2.50	78.08±0.88	78.38±4.14			t ₅	2.61	2.09	0.82	0.77
	系数	t ₃	8.25±0.16	8.63±0.62	7.63±0.37	8.25±0.55	系数	t ₃	0.07	0.09	0.06	0.08	
		t ₄	6.57±0.59	6.91±0.66	7.13±0.17	7.26±0.17			t ₄	0.10	0.08	0.08	0.09
		t ₅	6.73±0.36	5.99±0.11	6.95±1.13	6.70±0.89			t ₅	0.24	0.18	0.08	0.07

月静脉滴注注射用牡荆素较安全,未发现明显的毒副反应,安全无毒剂量大于 50 mg/(kg·d)。

参考文献:

- [1] 牛海军,李晓亮,邵旭,等. 注射用牡荆素的冻干工艺参数优化[J]. 中国药业,2017,26(16):6-8.
- [2] DONG LY, CHEN ZW, GUO Y, et al. Mechanisms of vitexin preconditioning effects on cultured neonatal rat cardiomyocytes with anoxia and reoxygenation[J]. Am J Chin Med, 2008, 36(2): 385-397.
- [3] 董六一,范一菲,邵旭,等. 牡荆素对大鼠心肌缺血再灌注损伤

诱导细胞凋亡的影响[J]. 中成药,2011,33(6):1041-1044.

- [4] 王亚男,彭成凤,甄毅岚,等. 注射用牡荆素与葛根素注射液抗大鼠心肌缺血/再灌注损伤量效关系的研究[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(3):314-318.
- [5] 彭成凤. 牡荆素对大鼠心肌梗死后再灌注损伤的保护及其机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2015.
- [6] 毛丽娜,朱清,李俊旭. 牡荆素的神经保护作用及机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(10):1353-1356.
- [7] 李晟,江勤,郭岩,等. 牡荆素对实验性心肌缺血的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,2013,29(1):44-47.



图3 Beagle犬注射用牡荆素毒性试验病理切片图(HE, ×100)

- [8] 邵旭,董六一,李晓亮,等. 牡荆素对麻醉犬血流动力学及心肌耗氧量的影响[J]. 安徽医药, 2010, 14(9): 1001-1004.
- [9] DONG L, FAN Y, SHAO X, et al. Vitexin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in Langendorff-perfused rat hearts by attenuating inflammatory response and apoptosis[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3211-3216.
- [10] CHE X, WANG X, ZHANG J, et al. Vitexin exerts cardioprotective effect on chronic myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibiting myocardial apoptosis and lipid peroxidation[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(8): 3319-3328.
- [11] 李晓亮,邵旭,牛海军,等. Beagle犬牡荆素急性毒性实验研究[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(22): 56-57.
- [12] 刘宝峰,唐恒克,刘兆华,等. 注射用雷贝拉唑钠 Beagle犬的长期毒性[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 314-315.
- [13] 齐云,蔡润兰,刘彬,等. 新药长毒试验动物血液生化测定规范化研究系列之七——Beagle犬血液生化参考值的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(4): 201-203.
- [14] 杨莉,李涛,张弘. 血管平滑肌细胞毒物毒理及机制研究进展[J]. 中国药业, 2018, 27(3): 1-6.
- [15] 谭乐俊,王萌,朱彦. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.

(收稿日期:2019-04-10)