



喜炎平注射液对比格犬心电图的影响

齐卫红¹, 王 超¹, 李 欣¹, 张 琳¹, 刘运强², 李 伟¹

(1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341000)

【摘要】 目的 研究喜炎平注射液对比格犬心电图的影响。**方法** 将 24 只比格犬随机分为阴性对照组(0 mg/kg)、低剂量组(15 mg/kg)、中剂量组(75 mg/kg)、高剂量组(250 mg/kg), 每组 6 只, 雌雄各半。每天一次, 连续 28 d 静脉点滴喜炎平注射液, 给药体积是 20 mL/kg, 并设置恢复期 14 d。测定不同时期 II 导联心电图。计算心率、P-R 间期、Q-T 间期、P 波振幅、Q 波振幅、R 波振幅、S 波振幅、ST 振幅、T 波振幅等指标, 并同期取血测定血清生化指标, 观察对主要脏器的影响。**结果** 检疫期, 24 犬心电图各项指标均在正常值范围之内。高剂量组 P-R 间期时间延长。给药中期, 给药结束后及恢复期各项指标未见异常。**结论** 喜炎平注射液对比格犬心电图无明显影响。

【关键词】 喜炎平注射液; 比格犬; 心电图

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 09-0014-04

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2014. 009. 004

Effects of Xi Yanping injection on electrocardiogram of Beagle dogs

QI Wei-hong¹, WANG Chao¹, LI Xin¹, ZHANG Lin¹, LIU Yun-qiang², LI Wei¹

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2. Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Limited Company, Jiangxi Ganzhou 341000, China)

【Abstract】 Objective To study the effect of Xi Yanping injection on electrocardiogram in Beagle dogs. **Methods** 24 Beagle dogs were divided into negative control group (0 mg/kg), low-dose group (15 mg/kg), middle-dose group (75 mg/kg), high-dose group (250 mg/kg). Each group consist of 3 animals/sex/group, all animals were administrated by intravenous drip at 20 mL/kg once a day. Administration period was 28-days with 14-days recovery phase. Animals Lead II electrocardiogram (ECG) was measured during quarantine, administration and recovery phase. The following parameters included heart rate, P -R interval, Q - T interval, P, Q, R S wave amplitude and ST and T wave amplitude were determined, serum biochemical parameters were measured to evaluate the effect on main organs. **Results** All parameters of quarantine period were fell in the normal limit. After the first administration, heart rate decrease was found in low dose group and P-R interval prolongation was found in high dose group. No abnormal was found in dose metaphase, end of dose stage and recovery stage. **Conclusion** Xi Yanping injection had no obvious influence on ECG of Beagle dog.

【Key words】 Xi Yanping injection; Beagle dogs; Electrocardiogram (ECG)

喜炎平注射液是一种临床广泛应用的中药注射剂, 其成分为穿心莲内酯磺化物。具有祛热解

毒, 消炎止痛之功效, 对细菌性与病毒性上呼吸道感染及痢疾有特殊疗效^[1], 被誉为天然抗生素药

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大项目(2012ZX09302001)。

[作者简介] 齐卫红(1968-), 男, 主管技师。E-mail: qwhp7689@163.com。

[通讯作者] 李伟, E-mail: liwei@nifdc.org.cn。

物。临床主要用于治疗支气管炎、扁桃体炎和细菌性痢疾、儿童手足口病等疾病。随着近年来该药的广泛应用,所引发的不良反应多表现为皮疹、荨麻疹、过敏性休克、心悸等^[2-7]受到国家食品药品监督管理局的高度重视,第 48 期《药品不良反应信息通报》对该药的不良反应进行了分析和总结。本文通过给比格犬连续静脉点滴喜炎平注射液 28 d,定期监测比格犬心电图,观察喜炎平对循环系统的影响,设置 14 d 恢复期,观察恢复情况。研究受试物为临床人体过量用药时可能出现的毒性反应并结合组织生化学、病理学结果,对喜炎平注射液进行上市后的安全性再评价。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 供试品

喜炎平注射液浓度:规格:5 mL:125 mg。批号 20110105,江西青峰药业有限公司提供。

1.1.2 实验动物

比格犬,普通级,24 只,雌雄各半,7~8 月龄,体重范围:雌:约 6~8 kg;雄:约 7~9 kg。购于北京玛斯生物技术有限公司【SCXK(京)2011-0003】;实验在国家药物安全评价监测中心实验动物技术室进行【SYXK(京)2011-0037】。

1.1.3 测定仪器

FX-7102 心电图机,北京福田电子医疗仪器有限公司生产,配鱼嘴夹式电极。

7060 型全自动生化分析仪,日立公司(HITACHI)生产

1.1.4 统计方法

用比格犬肢体 II 导联心电图数据及同期血清生化指标作统计分析,将数据输入 spss17. 统计软件对各项指标进行 t 检验分析。

1.2 方法

根据体重,使用 TOXSTA 2006 软件将 24 只比格犬随机分为阴性对照组(0 mg/kg)、低剂量组(15 mg/kg)、中剂量组(75 mg/kg)、高剂量组(250 mg/kg)。动物静脉点滴给药,阴性对照组给予生理盐水,高、中、低剂量组分别给予浓度为 12.5 mg/mL、3.75 mg/mL、0.75 mg/mL 的喜炎平注射液,给药体积是 20 mL/kg,给药速度为 180 mL/h。每日给药 1 次,每周根据体重调整一次给药量。在实验期间分别于检疫期间、首次给药结束后、给药中期以及末次给药结束后测定一次,恢复期结束测定 1 次动物心电图并取血测定动物血清生化学指标。

(1)检疫期动物驯化:动物购进后每周三次模拟心电图步骤抓取、固定动物,使动物对检测不紧张,检测结果中降低伪迹现象发生。

(2)心电图测量方法:将比格犬站立姿势固定于犬架上,剃除四肢内侧近心端被毛,涂抹生理盐水,将心电图仪的肢体导联电极夹在处理好的皮肤处。待动物安静后,开启仪器校准电压后记录 5~10 个心电图波形。测定项目:描记 II 导心电图,待心电图基线稳定后,记录大约 5~10 个心电图波形,计算以下指标:心率、P-R 间期、Q-T 间期、P 波振幅、Q 波振幅、R 波振幅、S 波振幅、ST 振幅、T 波振幅。

(3)血清生化学测定方法:动物前肢头静脉采集约 3 mL 血到未加抗凝剂的管中,血样凝固后离心得到血清,将血清吸取到一管中,用日立 7060 型全自动生化分析仪进行指标检测。

2 结果

2.1 心电图检测结果

2.1.1 检疫期间动物心电图检测结果见表 1

检疫期对全体动物进行心电图检测,结果显示动物各项指标都在正常值范围内^[8]。

表 1 检疫期比格犬心电图检测结果
Tab. 1 Electrocardiogram results during quarantine period

组别 (Group)	n	心率(bpm) (Heart rate)	P-R (ms)	Q-T (ms)	P (mV)	Q (mV)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	T (mV)
阴性对照 (Control)	6	100 ± 27	83 ± 8	180 ± 18	0.22 ± 0.05	0.22 ± 0.11	1.37 ± 0.48	0.02 ± 0.04	0.01 ± 0.02	-0.08 ± 0.16
低剂量组 (Low)	6	118 ± 29	88 ± 13	187 ± 30	0.24 ± 0.06	0.23 ± 0.20	2.06 ± 0.39	0.00 ± 0.00	-0.01 ± 0.02	0.18 ± 0.13
中剂量组 (Middle)	6	100 ± 31	85 ± 8	195 ± 18	0.25 ± 0.05	0.08 ± 0.03	1.34 ± 0.30	0.02 ± 0.04	-0.01 ± 0.02	0.31 ± 0.12
高剂量组 (High)	6	114 ± 31	88 ± 10	182 ± 16	0.27 ± 0.05	0.13 ± 0.09	1.55 ± 0.54	0.43 ± 1.02	0.07 ± 0.16	0.31 ± 0.32

表 2 首次给药结束后各剂量组动物心电图检测结果

Tab.2 Electrocardiogram results after first administration

组别 (Group)	n	心率 (bpm) (Heart rate)	P-R (ms)	Q-T (ms)	P (mV)	Q (mV)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	T (mV)
阴性对照 (Control)	6	129 ± 27	83 ± 5	183 ± 10	0.25 ± 0.06	0.13 ± 0.08	1.33 ± 0.15	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.02 ± 0.22
低剂量组 (Low)	6	96 ± 17 *	90 ± 17	173 ± 10	0.25 ± 0.05	0.13 ± 0.12	1.28 ± 0.38	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02	0.08 ± 0.18
中剂量组 (Middle)	6	124 ± 23	80 ± 0	183 ± 15	0.23 ± 0.05	0.13 ± 0.10	1.18 ± 0.32	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.05	0.13 ± 0.23
高剂量组 (High)	6	118 ± 19	98 ± 12 **	187 ± 16	0.30 ± 0.10	0.13 ± 0.17	1.37 ± 0.34	0.36 ± 0.88	0.06 ± 0.12	0.03 ± 0.29

注: * 与阴性对照组比较 $P < 0.05$; # 与同组检疫期比较 $P < 0.05$ 。

Note: * compare with control group $P < 0.05$; # compare with quarantine period of this group $P < 0.05$.

表 3 给药中期各剂量组动物心电图检测结果

Tab.3 Electrocardiogram results of dose metaphase

组别 (Group)	n	心率 (bpm) (Heart rate)	P-R (ms)	Q-T (ms)	P (mV)	Q (mV)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	T (mV)
阴性对照 (Control)	6	129 ± 10	80 ± 13	17 ± 185	0.27 ± 0.10	0.16 ± 0.09	1.31 ± 0.47	0.00 ± 0.00	-0.01 ± 0.05	-0.08 ± 0.18
低剂量组 (Low)	6	109 ± 24	92 ± 13	180 ± 25	0.22 ± 0.07	0.24 ± 0.31	1.67 ± 0.22	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.04	0.02 ± 0.27
中剂量组 (Middle)	6	128 ± 29	82 ± 4	183 ± 20	0.22 ± 0.03	0.24 ± 0.19	1.20 ± 0.35	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.19
高剂量组 (High)	6	108 ± 24	93 ± 15	177 ± 15	0.24 ± 0.07	0.19 ± 0.17	1.53 ± 0.53	0.42 ± 1.02	0.08 ± 0.16	-0.06 ± 0.15

表 4 末次给药结束后各剂量组动物心电图检测结果

Tab.4 Electrocardiogram results of end-dose

组别 (Group)	n	心率 (bpm) (Heart rate)	P-R (ms)	Q-T (ms)	P (mV)	Q (mV)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	T (mV)
阴性对照 (Control)	6	133 ± 19	83 ± 8	187 ± 16	0.26 ± 0.12	0.15 ± 0.13	1.24 ± 0.34	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.06	-0.02 ± 0.22
低剂量组 (Low)	6	118 ± 25	87 ± 10	173 ± 16	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.29	1.78 ± 0.34	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	-0.09 ± 0.23
中剂量组 (Middle)	6	112 ± 16	83 ± 8	183 ± 20	0.25 ± 0.04	0.14 ± 0.05	1.23 ± 0.44	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.27
高剂量组 (High)	6	103 ± 23	95 ± 12	183 ± 20	0.23 ± 0.08	0.16 ± 0.22	1.78 ± 0.51	0.42 ± 1.02	0.08 ± 0.21	0.16 ± 0.38

表 5 恢复期结束各剂量组动物心电图检测结果

Tab.5 Electrocardiogram results during recovery stage

组别 (Group)	n	心率 (bpm) (Heart rate)	P-R (ms)	Q-T (ms)	P (mV)	Q (mV)	R (mV)	S (mV)	ST (mV)	T (mV)
阴性对照 (Control)	2	111 ± 20	80 ± 0	180 ± 0	0.28 ± 0.04	0.25 ± 0.21	1.30 ± 0.14	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.38 ± 0.25
低剂量组 (Low)	2	121 ± 13	95 ± 7	185 ± 7	0.25 ± 0.07	0.25 ± 0.35	2.08 ± 0.67	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.14	0.30 ± 0.21
中剂量组 (Middle)	2	128 ± 26	80 ± 0	185 ± 7	0.33 ± 0.11	0.08 ± 0.04	1.25 ± 0.07	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.14	0.33 ± 0.11
高剂量组 (High)	2	93 ± 14	80 ± 0	205 ± 21	0.30 ± 0.07	0.05 ± 0.07	1.55 ± 0.42	1.18 ± 1.66	0.15 ± 0.21	0.40 ± 0.42

2.1.2 首次给药结束后动物心电图检测结果见表 2

可见首次给药结束后,低剂量组动物心率减慢

与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.05$);高剂量组动物 P-R 间期延长与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),高剂量组动物 P-R 间期延长与

该组检疫期比较有显著性差异($P < 0.05$)。其它各项指标未见异常($P > 0.05$)。

2.1.3 给药中期动物心电图检测结果见表 3

各组各指标与阴性对照组比较均未见显著性差异($P > 0.05$)。

2.1.4 末次给药结束后动物心电图检测结果见表 4

各组各指标与阴性对照组比较均未见显著性差异($P > 0.05$)。

2.1.5 恢复期动物心电图检测结果见表 5

恢复期结束,各剂量组动物心电图各指标与阴性对照组比较均未见显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 血清生化学指标检测结果均在正常范围内[8]

3 讨论

报道显示临床上喜炎平注射液出现皮疹、荨麻疹、过敏性休克、心悸、过敏性休克而引起循环系统衰竭等症状^[7],为此我们对该中药注射剂进行了安全性再评价,通过监测动物心电图及血清生化学以观察供试品对动物循环系统的影响。结果显示,实验选用的比格犬,在检疫期心电图及血清生化学各指标均在正常值范围之内^[9]。并且检疫期间多次对动物进行清醒状态下心电图检测训练,目的为减少干扰获取真实结果。

首次给药后喜炎平高剂量组(250 mg/kg)动物心电图 P-R 间期延长与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),该组动物 P-R 间期数据与自身检疫期比较同样存在显著性差异($P < 0.05$)。结合同期的血清生化学检测结果及实验结束后组织病理学检测结果未发现药物对心脏造成损伤,因此认为首次给药后高剂量组(250 mg/kg)动物心电图 P-R 间期延长为一过性改变,具体原因有待进一步研究确定如增加动物数量;运用安全药理遥测动物进行 24 h 心电图监测等。首次给药后低剂量组动物心率减慢与阴性对照组比较有显著性差异($P < 0.05$);可能与动物个体差异较大、数量少有关,心率减慢但仍在正常值范围。检疫期发现 5 只动物窦性心率不齐可能与动物年青,其心脏传导系统发育未成熟、生理功能不健全和植物神经不稳定有

关^[9-11],因为低、中、高三个剂量组均分有窦性心律失常。而且随着时间的发展,给药中期、给药结束、恢复期各组动物心电图检测结果显示窦性心律不齐的动物全部恢复。低剂量组及高剂量组与检疫期该组结果比较未见异常。因此认为以上异常与喜炎平药物无关,与动物个体差异有关。

实验给药中期、给药结束后及恢复期分别检测全体动物心电图,经统计处理均未见异常,因此认为喜炎平注射液对比格犬阴性对照组(0 mg/kg)、低剂量组(15 mg/kg)、中剂量组(75 mg/kg)、高剂量组(250 mg/kg)连续静脉滴注给药 28 d 及恢复 14 d,未见对心电图造成明显影响。本次试验对喜炎平进行了安全性再评价研究,如果有必要再进一步对循环系统开展研究可以采用遥测装置检测 24 h 心电图、血压、呼吸等指标,血清生化学指标也要增加针对循环系统的检测项目。

参考文献:

- [1] 刘海燕. 喜炎平注射液治疗小儿上呼吸道感染的临床效果评价[J]. 药学与临床, 2013, 7(4): 115-116.
- [2] 马冠群, 邝俊健. 109 例喜炎平注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(9): 558-560.
- [3] 徐益民. 喜炎平致过敏反应 6 例[J]. 现代预防医学, 2008, 35(6): 1196.
- [4] 王燕萍, 焦凯, 何忠芳. 喜炎平注射液不良反应文献的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 236-239.
- [5] 王志飞, 谢雁鸣. 喜炎平注射液文献不良事件个案报道[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2792-2795.
- [6] 杨亚南. 喜炎平注射液 78 例临床用药不良反应分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(18): 3608.
- [7] 林强, 张舒. 270 例喜炎平注射液不良反应/事件病理报告的分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(12): 751-754.
- [8] 李伟, 齐卫红. 喜炎平注射液在比格犬的急性毒性和长期毒性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(1): 51-53.
- [9] 刘启德, 许庆文, 杨守凯, 等. 200 只比格犬心电图分析[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2002, 16(3): 231-234.
- [10] 李常青, 黄玲, 张奉学, 等. 比格犬的心电图研究[J]. 中国实验动物学杂志, 1999, 9(4): 225-227.
- [11] 王萧, 陈苑, 谢玲玲, 等. 正常比格犬的生物学及心电图学特性[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(3): 136-138.

[修回日期] 2014-08-25