



盐酸苯海拉明/咖啡因复方的安全药理学研究

任丽君, 顾静, 侍雯婧, 王瑞娜, 张晓芳, 陈基快

Safety pharmacological study of the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine

REN Lijun, GU Jing, SHI Wenjing, WANG Ruina, ZHANG Xiaofang, CHEN Jikuai

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202105115>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

盐酸苯海拉明咖啡因复方在大鼠体内的药动学研究

The pharmacokinetic study on compound diphenhydramine hydrochloride and caffeine in rats

药学实践杂志. 2021, 39(5): 415-421 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202106091

HPLC法同时测定多效防护霜中盐酸苯海拉明、甲氧基肉桂酸辛酯和水杨酸辛酯的含量

Simultaneous determination of diphenhydramine hydrochloride, octyl methoxycinnamate and octyl salicylate in multi-effect protective cream by HPLC

药学实践杂志. 2019, 37(6): 508-511 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.007

薄荷脑鼻腔原位凝胶剂的制备及安全性研究

An *in situ* gel system for nasal delivery of menthol: preparation and safety evaluation

药学实践杂志. 2017, 35(4): 321-324,366 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.008

网络药理学在中药作用机制中的研究进展

Advances in the mechanism of Traditional Chinese Medicine by network pharmacology method

药学实践杂志. 2018, 36(2): 97-102 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.001

多奈哌齐联合美金刚治疗阿尔茨海默病的有效性及其安全性系统评价

The efficacy and safety evaluation of donepezil combined with memantine for the treatment of Alzheimer's disease

药学实践杂志. 2018, 36(3): 260-264,281 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.015

SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂的心血管安全性研究进展

Advances in cardiovascular safety of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists

药学实践杂志. 2020, 38(6): 496-500, 567 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006061



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

盐酸苯海拉明/咖啡因复方的安全药理学研究

任丽君^a, 顾静^a, 侍雯婧^a, 王瑞娜^b, 张晓芳^a, 陈基快^a (海军军医大学: a. 海军医学系卫生毒理学教研室, b. 药理学系军特药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 目的 观察盐酸苯海拉明/咖啡因复方对小鼠神经系统及 Beagle 犬心血管系统、呼吸系统的影响, 为临床安全用药提供参考。方法 观察盐酸苯海拉明/咖啡因复方单次灌胃给药对小鼠爬杆能力的影响, 以及对 Beagle 犬血压、心电图、呼吸频率和幅度的影响。结果 盐酸苯海拉明/咖啡因复方(盐酸苯海拉明与咖啡因之比为 1:2.4)给药剂量在 51、102、204mg/kg 时, 对小鼠的爬杆能力无明显影响。给药剂量雄性在 14.2、28.3、56.6 mg/kg、雌性在 5.66、14.2、28.3 mg/kg 时, 对 Beagle 犬收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、ECG(P 波电压、R 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期)、呼吸频率和幅度无明显影响。结论 本实验条件下, 单次灌胃给予盐酸苯海拉明/咖啡因复方对实验动物神经系统、心血管系统、呼吸系统无明显影响, 提示盐酸苯海拉明/咖啡因复方具有较高的安全性。

[关键词] 盐酸苯海拉明/咖啡因复方; 安全药理学; 神经系统; 心血管系统; 呼吸系统

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)03-0238-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202105115

Safety pharmacological study of the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine

REN Lijun^a, GU Jing^a, SHI Wenjing^a, WANG Ruina^b, ZHANG Xiaofang^a, CHEN Jikuai^a (a. Department of Hygiene and Toxicology, School of Naval Medicine, b. Center for Drug Discovery and Development, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To provide the reference resource for the safe clinical use of the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine by observing its effects on the nervous system, cardiovascular system and respiratory system in experimental animals. **Methods** Single dose of the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine was given to animals orally. The effects on climbing ability of mice and blood pressure, electrocardiogram, respiration rate and amplitude in beagle dogs were observed and recorded. **Results** With the dosage of the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine (diphenhydramine hydrochloride / caffeine ratio is 1/2.4) at 51, 102, 204 mg/kg, there was no significant effect on the climbing ability in mice. With the dosages of 14.2, 28.3, 56.6 mg/kg for male Beagle dogs and 5.66, 14.2, 28.3 mg/kg for female Beagle dogs, no significant effects were observed in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, ECG(P wave, R wave, T wave, QRS time, PR interval, QT interval), respiratory rate and amplitude. **Conclusion** Under the experimental conditions, single oral dose of the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine has no significant effect on the nervous system, cardiovascular system and respiratory system in experimental animals. Those results suggest that the compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine is a safe agent for clinical use.

[Key words] compound of diphenhydramine hydrochloride and caffeine; safety pharmacology; nervous system; cardiovascular system; respiratory system

晕动症是由于机体受到各种运动刺激(如乘车、乘船、乘坐飞行器等)所引发的一系列综合征,

主要表现为头晕、面色苍白、恶心、呕吐、出冷汗等前庭和自主神经反应为主的症状^[1]。目前临床上抗组胺药物广泛用于晕动症的治疗,可以缓解晕动症状,但不良反应较大^[2]。随着人们生活质量的提高和工作的需要,发现疗效好、不良反应少的抗晕动症药物就显得尤为重要。盐酸苯海拉明/咖啡因复方是由盐酸苯海拉明和咖啡因进行有效质量配比组成的复合物,可以减轻盐酸苯海拉明在治疗晕

[基金项目] 国家重点研发计划(2019YFC0312604);“海狼”军事医学青年人才培育课题(HL20JD2511)

[作者简介] 任丽君, 硕士, 助教, 研究方向: 药物毒理学, Email: lijunren@smmu.edu.com

[通信作者] 陈基快, 博士, 讲师, 研究方向: 药物毒理学, Email: cjk.smmu@hotmail.com

动症时引起的不良反应和不适感。

为了明确盐酸苯海拉明/咖啡因复方在治疗剂量或治疗剂量以上的暴露水平时,潜在不期望出现的对生理功能的不良反应^[3]。本实验对该复方进行了安全药理学研究,主要观察该复方对小鼠神经系统及 Beagle 犬心血管系统、呼吸系统的影响,为后续进一步的临床试验和临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 ICR 小鼠,共 60 只,雌雄各半,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,实验动物生产许可证号: SCXK(沪) 2018-0006; 普通级 Beagle 犬 36 条,雌雄各半,购自上海甲干生物科技有限公司,实验动物生产许可证号: SCXK(沪) 2015-0005; 小鼠饲养于 SPF 级动物房, Beagle 犬饲养于普通级动物房,实验动物使用许可证号: SYXK(沪) 2017-0004。

1.1.2 药物与试剂

盐酸苯海拉明/咖啡因复方(盐酸苯海拉明: 启东东岳药业有限公司,含量: 100.1%,批号: DH-201812104; 咖啡因: 山东新华制药股份有限公司,含量: 99.8%,批号: 16112122), 配制受试物时盐酸苯海拉明、咖啡因按 1: 2.4 的比例混匀; 戊巴比妥钠(MERCK 公司,批号: 1063180500)。

1.1.3 主要仪器

ZH-ZPT 小动物自发活动检测仪(淮北正华生物仪器设备有限公司); BL-420E 生物机能实验系统、BL-420S 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠爬杆试验

ICR 小鼠 60 只,雌雄各半。取基部固定,高为 76.2 cm,直径为 1.27 cm 的光滑金属杆,将小鼠放于杆顶,让其自行爬下,预选能自行爬下的动物进行试验。雌雄分别按体重随机分为 6 个组,分别为溶媒对照组(超纯水)、复方低剂量组(51 mg/kg)、复方中剂量组(102 mg/kg)、复方高剂量组(204 mg/kg)、盐酸苯海拉明组(60 mg/kg) 和咖啡因组(144 mg/kg)。灌胃给予受试物,给药体积均为 15 ml/kg。分别于给药前及给药后 0.5、1、2、3、4 h 对小鼠的爬杆能力进行评级。分级标准: 0 级: 一步一步向下爬; 1 级: 向下滑行; 2 级: 不能抓住棒; 3 级: 翻正反射消失。在 0~3 级间又设 0.5 级、1.5 级和 2.5 级。

1.2.2 Beagle 犬心血管系统和呼吸系统实验

选取健康的 Beagle 犬 36 条,雌雄各半,分别按体重随机分 6 个组,分别为溶媒对照组(超纯水)、复方低剂量组(雄 14.2 mg/kg,雌 5.66 mg/kg)、复方中剂量组(雄 28.3 mg/kg,雌 14.2 mg/kg)、复方高剂量组(雄 56.6 mg/kg,雌 28.3 mg/kg)、苯海拉明组(雄 16.6 mg/kg,雌 8.3 mg/kg) 和咖啡因组(雄 40.0 mg/kg,雌 20.0 mg/kg)。灌胃给予受试物,给药体积均为 5 ml/kg。给药前,将 Beagle 犬以 3% 戊巴比妥钠溶液静脉注射麻醉,仰卧位固定四肢和头部,股动脉插管,通过 BL-420E/BL-420S 生物机能实验系统采集信息。观察给药前、给药后即刻,以及 0.25、0.5、1、2、3 h 受试物对犬收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、ECG(P 波电压、R 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期)、呼吸频率和幅度的影响。

1.2.3 统计学处理

实验数据均采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Graph Pad 5.0 进行数据统计分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对小鼠爬杆能力的影响

各剂量组小鼠给药后一般状态未见明显异常,未出现小鼠死亡。与溶媒对照组相比,以及与同组给药前相比,给药后各剂量组各时间点小鼠爬杆能力均未见明显差异($P > 0.05$)。初步表明盐酸苯海拉明/咖啡因复方对小鼠爬杆能力无明显影响,结果见表 1。

2.2 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬心电图指标的影响

给药后,各剂量组在各时间点与溶媒对照组相比,以及与同组给药前相比,Beagle 犬心率、P 波电压、R 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期无统计学差异($P > 0.05$)。初步表明盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬心电图指标无明显影响,心电图检测结果见表 2。

2.3 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬血压的影响

给药后,各剂量组在各时间点与溶媒对照组相比,以及与自身给药前相比,Beagle 犬收缩压、舒张压、平均动脉压无统计学差异($P > 0.05$)。初步表明盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬血压无明显影响,血压检测结果见表 3。

2.4 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬呼吸的影响

与溶媒对照组相比,以及与自身给药前相比,

表1 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对小鼠爬杆能力的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	给药前	给药后(t/h)				
		0.5	1	2	3	4
复方低剂量组	0.30±0.26	0.35±0.24	0.30±0.26	0.35±0.24	0.30±0.26	0.35±0.24
复方中剂量组	0.25±0.26	0.25±0.26	0.30±0.26	0.30±0.26	0.25±0.26	0.15±0.24
复方高剂量组	0.30±0.26	0.45±0.44	0.40±0.32	0.40±0.32	0.35±0.34	0.25±0.26
苯海拉明组	0.30±0.26	0.25±0.26	0.30±0.26	0.30±0.26	0.30±0.26	0.20±0.26
咖啡因组	0.35±0.24	0.30±0.26	0.30±0.26	0.40±0.32	0.25±0.26	0.30±0.26

表2 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬心电图指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	检测项目	给药前	给药后(t/min)					
			即刻	15	30	60	120	180
溶媒对照组	心率(次/min)	176.0±19.0	174.7±19.2	172.3±14.0	170.2±14.1	161.7±21.3	158.5±44.3	145.2±42.3
	P波(mV)	0.16±0.09	0.16±0.15	0.18±0.14	0.19±0.14	0.2±0.15	0.14±0.12	0.15±0.13
	R波(mV)	0.79±0.33	0.79±0.38	0.86±0.44	0.84±0.37	0.91±0.43	0.81±0.43	0.78±0.40
	T波(mV)	0.13±0.08	0.09±0.07	0.11±0.1	0.12±0.09	0.16±0.09	0.1±0.02	0.11±0.06
	QRS间期(ms)	98.2±9.6	92.0±27	92.7±20.8	99.2±24.1	99.3±19.2	95.3±13.3	98.0±19.9
	PR间期(ms)	58.7±15.7	56.3±12.0	57.2±11.2	57.3±8.5	56.7±8.5	54.0±12.9	62.5±12.2
	QT间期(ms)	209.3±27.7	212.5±21.4	223.2±12.4	227.3±8.0	212.2±18.0	210.5±9.4	229.2±16.1
复方低剂量组	心率(次/min)	155.5±35.4	152±34.3	149.8±43.2	157.2±43.4	156±43.1	164±16.3	157.2±16.2
	P波(mV)	0.19±0.11	0.19±0.09	0.17±0.10	0.17±0.09	0.16±0.07	0.19±0.14	0.21±0.11
	R波(mV)	0.97±0.55	0.98±0.55	1.02±0.6	0.99±0.59	0.96±0.59	1.06±0.81	1.07±0.69
	T波(mV)	0.16±0.09	0.17±0.08	0.16±0.07	0.15±0.09	0.17±0.1	0.15±0.07	0.19±0.11
	QRS间期(ms)	92.8±11.6	87.8±12.0	90.0±13.3	87.7±13.5	90.3±18.4	87.0±10.5	89.8±17.7
	PR间期(ms)	66.7±30.8	67.2±21.0	74.0±39.4	68.7±28.8	63.3±23.6	64.8±22.1	61.3±13.8
	QT间期(ms)	214.0±7.8	221.7±14.8	224.3±13.2	206.8±17.8	209.7±20.8	207.2±13.4	202.8±19.5
复方中剂量组	心率(次/min)	182.0±26.4	181.5±25.9	180.8±24.2	182.8±26.9	181.3±30.5	185.3±30.7	186.2±25.5
	P波(mV)	0.16±0.08	0.16±0.10	0.17±0.10	0.16±0.10	0.15±0.09	0.16±0.10	0.15±0.11
	R波(mV)	0.62±0.34	0.59±0.32	0.61±0.3	0.59±0.36	0.61±0.36	0.53±0.3	0.6±0.37
	T波(mV)	0.12±0.08	0.13±0.07	0.13±0.07	0.16±0.13	0.14±0.08	0.11±0.07	0.12±0.12
	QRS间期(ms)	78.7±15.1	76.8±18.4	80.2±13.4	81.7±12.4	77.0±10.3	78.3±11.9	81.5±8.0
	PR间期(ms)	51.8±15.1	53.7±10.3	53.8±12.2	53.3±26.1	54.3±20.3	45.8±16.2	48.0±17.0
	QT间期(ms)	201.3±21	199.8±19.6	203±17.1	197.7±30.7	187.7±26.7	197.2±12	201.8±30.2
复方高剂量组	心率(次/min)	177.2±36.9	174.2±33.8	170.2±29.7	170.3±30.5	173.7±31.4	171.5±27.7	178.3±28.6
	P波(mV)	0.29±0.14	0.28±0.17	0.27±0.18	0.27±0.14	0.31±0.21	0.33±0.22	0.34±0.25
	R波(mV)	0.99±0.69	0.96±0.63	0.9±0.62	1.01±0.67	0.99±0.69	1.04±0.74	1.06±0.77
	T波(mV)	0.15±0.08	0.16±0.09	0.17±0.09	0.17±0.12	0.15±0.09	0.17±0.08	0.16±0.11
	QRS间期(ms)	80.8±9.4	79.5±14.8	84.0±12.6	82.7±11.1	82.3±18.4	82.8±17.3	82.8±10.4
	PR间期(ms)	65±18.8	61.2±22.8	68.8±24.3	67.7±25.0	69.7±23.2	69.8±26.1	66.8±19.4
	QT间期(ms)	193.3±23.4	198.5±31.6	188.3±26.6	201.2±22.1	201.2±19.6	195.0±22.8	193.0±27.8
苯海拉明组	心率(次/min)	155.5±6.1	155.7±7.3	163.8±24.8	167.0±30.9	157.3±16.4	147.0±28.5	147.2±45.6
	P波(mV)	0.16±0.12	0.16±0.12	0.17±0.10	0.18±0.12	0.18±0.13	0.15±0.10	0.15±0.08
	R波(mV)	0.75±0.54	0.77±0.56	0.74±0.54	0.76±0.63	0.79±0.64	0.81±0.61	0.79±0.55
	T波(mV)	0.12±0.08	0.11±0.08	0.10±0.06	0.10±0.06	0.11±0.08	0.12±0.06	0.10±0.06

(续表 2)

组别	检测项目	给药前	给药后(t/min)					
			即刻	15	30	60	120	180
咖啡因组	QRS间期(ms)	85.7±20.0	84.0±14.8	86.2±20.0	85.2±14.6	90.0±15.5	91.8±14.6	90.3±10.6
	PR间期(ms)	55.7±36.9	66.5±50.2	49.8±22.5	53.0±21.3	55.8±35.5	58.2±30.9	63.8±28.6
	QT间期(ms)	222.2±7.2	211.7±10.8	215.7±17.7	216.3±15	218.8±19.6	223.8±17.8	217.3±12.8
	心率(次/min)	159.0±31.4	153.8±29.8	160.8±27.8	164.7±34.5	168.5±36	163.2±40.8	164.0±48.9
	P波(mV)	0.23±0.09	0.16±0.09	0.20±0.08	0.17±0.07	0.18±0.07	0.19±0.08	0.17±0.05
	R波(mV)	0.78±0.4	0.74±0.41	0.72±0.35	0.79±0.46	0.80±0.47	0.83±0.54	0.84±0.43
	T波(mV)	0.14±0.14	0.12±0.11	0.10±0.08	0.07±0.07	0.13±0.13	0.12±0.08	0.15±0.15
	QRS间期(ms)	88.5±13.4	92.8±12.6	93.0±18.5	86.0±10.5	85.5±6.0	95.3±13.7	90.5±13.8
	PR间期(ms)	45.3±13.3	44.8±10.6	47.8±12.3	49.5±14.8	59.2±23.4	58.0±16.5	54.5±13.2
	QT间期(ms)	205.0±27.6	223.7±22.4	221.0±18.4	209.3±23.9	211.8±23.3	212.5±17.2	198.5±20.3

表 3 盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬血压的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	检测项目	给药前	给药后(t/min)					
			即刻	15	30	60	120	180
溶媒对照组	收缩压(mmHg)	172.0±27.5	171.0±27.8	176.4±22.4	180.2±21.8	176.4±21.7	176.0±25.3	180.6±21.6
	舒张压(mmHg)	115.2±23.1	114.6±23.8	116.6±20.3	119.3±19.0	124.6±21.3	113.5±20.9	116.5±18.7
	平均压(mmHg)	134.1±23.8	133.4±24.5	136.5±20.5	139.6±19.0	141.9±18.5	134.3±21.4	137.8±19.0
复方低剂量组	收缩压(mmHg)	162.4±22.3	159.7±22.2	168.7±31.7	172.0±24.3	177.4±24.7	182.2±15.7	181.3±16.6
	舒张压(mmHg)	110.9±9.9	108.5±11.3	112.1±13.9	117.1±11.3	120.4±12.0	126.8±11.7	127.6±12.7
	平均压(mmHg)	128.1±13.8	125.5±14.7	131.0±19.3	135.4±15.4	139.4±15.9	145.3±12.4	145.5±13.1
复方中剂量组	收缩压(mmHg)	198.5±28.7	198.9±25.0	205.0±28.3	202.9±30.0	199.9±31.4	201.9±35.4	209.6±25.5
	舒张压(mmHg)	123.8±16.7	125.4±16.8	125.3±16.1	126.6±19.6	123.8±20.7	131.2±18.2	132.7±10.9
	平均压(mmHg)	148.7±19.5	149.9±18.0	151.9±18.9	152.1±21.9	149.2±22.5	154.8±22.8	158.3±14.6
复方高剂量组	收缩压(mmHg)	180.5±15.4	179.8±16.0	179.7±16.5	181.9±18.4	185.0±19.4	178.2±16.1	184.1±20.2
	舒张压(mmHg)	123.1±15.5	124.1±17.3	127.8±20.3	128.5±20.2	129.7±21.6	126.4±22.6	135.4±20.9
	平均压(mmHg)	142.2±13.6	142.7±15.3	145.1±18.0	146.3±18.0	148.1±18.6	143.6±18.5	151.6±18.4
苯海拉明组	收缩压(mmHg)	161.5±47.6	163.7±47.8	170.5±42.9	183.9±47.1	193.0±39.2	187.1±33.7	182.5±41.2
	舒张压(mmHg)	107.4±29.4	107.2±25.6	113.3±28.5	118.6±28.7	120.4±24.1	125.7±30.1	112.4±26.6
	平均压(mmHg)	125.4±35.3	126.0±32.9	132.4±33.0	140.4±34.8	144.6±28.4	146.2±30.7	135.8±31.3
咖啡因组	收缩压(mmHg)	189.0±36.7	187.7±34.8	193.9±34.4	201.8±34.6	208.5±40.2	204.6±42.3	204.7±44.5
	舒张压(mmHg)	124.5±18.2	123.3±17.6	130.6±14.7	132.3±17.7	139.4±24.2	136.1±21.4	133.0±24.3
	平均压(mmHg)	146.0±24.7	144.8±23.0	151.7±20.5	20.73±2.99	155.5±22.4	162.4±28.7	156.9±30.3

给药后各剂量组各时间点 Beagle 犬的呼吸频率和呼吸幅度均无明显差异。初步表明盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬呼吸系统无明显影响。呼吸检测指标结果见表 4。

3 讨论

盐酸苯海拉明属抗组胺药物,有抑制中枢神经系统的作用,通过抑制前庭反应的敏感性,发挥抗

晕动症的效果,有效降低患者的焦虑感、烦躁感,起到镇静的作用,同时也有抗胆碱能作用,缓解脑血管痉挛,改善脑血管循环,达到止吐的效果^[4-7],但会引起嗜睡、疲乏、注意力涣散、记忆力下降等不良反应^[8]。咖啡因属甲基黄嘌呤类药物,具有拮抗腺苷受体的作用,可有效的刺激中枢神经系统,提高机体对二氧化碳的敏感性,兴奋呼吸中枢^[9-10]。盐酸苯海拉明/咖啡因复方是一种由盐酸苯海拉明和

表4 盐酸苯海拉明咖啡因复方对 Beagle 犬呼吸的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	检测项目	给药前	给药后(t/min)					
			即刻	15	30	60	120	180
溶媒对照组	呼吸频率(次/min)	18.7±2.9	18.4±3.4	15.6±4.8	16.0±5.5	17.4±4.3	14.8±4.1	14.4±6.7
	呼吸幅度(g)	9.77±1.62	9.77±2.51	10.67±2.05	11.02±2.48	8.77±1.67	9.79±2.03	9.23±3.03
复方低剂量组	呼吸频率(次/min)	14.7±4.2	14.6±3.5	17.9±9.6	16.7±9.5	15.2±3.6	14.7±2.3	14.3±3.1
	呼吸幅度(g)	10.63±1.86	10.38±1.44	10.37±3.13	10.97±1.45	11.21±1.83	10.57±2.45	10.71±2.03
复方中剂量组	呼吸频率(次/min)	20.9±6.0	21±5.6	19.7±6.0	19.5±4.1	18.8±3.9	20.3±5.9	20.3±6.2
	呼吸幅度(g)	9.16±2.67	8.55±2.28	8.41±1.90	9.16±2.62	7.51±1.81	8.56±1.50	8.99±1.65
复方高剂量组	呼吸频率(次/min)	22.2±7.6	20.6±5.7	22.7±5.4	20.1±2.5	22.2±6.6	22±5.9	20.3±5.3
	呼吸幅度(g)	10.6±2.07	10.67±1.11	10.59±1.27	10.29±2.67	10.82±1.69	8.95±2.04	10.52±1.47
苯海拉明组	呼吸频率(次/min)	11.4±4.0	13.0±4.3	11.2±2.8	13.0±4.6	13.9±5.9	15.5±6.0	15.3±6.2
	呼吸幅度(g)	10.75±1.96	10.41±1.55	9.95±1.47	10.35±1.54	11.54±2.26	9.62±1.70	9.54±2.39
咖啡因组	呼吸频率(次/min)	14.6±3.0	14.2±2.9	12.9±2.1	14.7±4.4	16.9±4.2	16.1±5.4	15.2±5.0
	呼吸幅度(g)	9.52±2.55	10.25±1.57	10.69±0.98	10.12±1.4	10.97±2.08	9.46±1.30	9.24±1.35

咖啡因进行有效质量配比组成的复合物,该配比是根据前期大小鼠药理学及药效学多次试验结果,确定了该复方的配比为盐酸苯海拉明与咖啡因之比为1:2.4,在盐酸苯海拉明发挥抗晕动症效果的同时利用咖啡因兴奋中枢神经系统的作用,改善盐酸苯海拉明在对抗晕动症时所引起的不良反应,为临床上晕动症的防治提供一个新的治疗方法和思路,具有很好的使用价值和应用前景。

本实验对盐酸苯海拉明/咖啡因复方进行安全药理学研究,观察了该复方对小鼠神经系统及 Beagle 犬心血管系统、呼吸系统的影响。结果表明小鼠单次灌胃给予盐酸苯海拉明/咖啡因复方(盐酸苯海拉明与咖啡因之比为1:2.4)给药剂量在51、102、204 mg/kg时,对小鼠的爬杆能力无明显影响,提示该复方对小鼠神经系统无明显作用。

前期试验结果显示,雌性和雄性 Beagle 犬对受试物敏感性不一致(预实验:雄性,盐酸苯海拉明/咖啡因 16.6 和 40 mg/kg;雌性,盐酸苯海拉明/咖啡因 8.3 和 20 mg/kg),重复灌胃给予受试物 4 周后均出现毒性反应。因此,实验剂量设计时,雌雄动物给予不同剂量。Beagle 犬单次灌胃给予同上比例复方,给药剂量雄性为 14.2、28.3、56.6 mg/kg、雌性为 5.66、14.2、28.3 mg/kg 时,对 Beagle 犬收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、P 波电压、R 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期、呼吸频率和幅度无明显影响,提示盐酸苯海拉明/咖啡因复方对 Beagle 犬的心血管系统、呼吸系统无明显作用。

在本实验条件下,单次灌胃给予盐酸苯海拉明/咖啡因复方对实验动物神经系统、心血管系统、呼吸系统无明显影响,提示盐酸苯海拉明/咖啡因复方具有较高的安全性。

【参考文献】

- [1] KOCH A, CASCORBI I, WESTHOFEN M, et al. The neurophysiology and treatment of motion sickness[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115(41): 687-696.
- [2] 曾媛, 张芸, 吴芬, 等. 抗晕动病缓控释药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2020, 31(24): 3060-3066.
- [3] 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.
- [4] HOFMEISTER E H, EGGER C M. Evaluation of diphenhydramine as a sedative for dogs[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2005, 226(7): 1092-1094.
- [5] LIN T F, YEH Y C, YEN Y H, et al. Antiemetic and analgesic-sparing effects of diphenhydramine added to morphine intravenous patient-controlled analgesia[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94(6): 835-839.
- [6] 潘永耀. 天麻素注射液联合盐酸苯海拉明注射液在急性眩晕症患者中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(10): 74-76.
- [7] 牛海雁. 苯海拉明联合长春西汀治疗眩晕症的临床疗效探究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(96): 202.
- [8] PAULE M G, CHELONIS J J, BLAKE D J, et al. Effects of drug countermeasures for space motion sickness on working memory in humans[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2004, 26(6): 825-837.
- [9] ADZIKAH S, MALETZKI J, RÜEGGER C, et al. Association of early versus late caffeine administration on neonatal outcomes in very preterm neonates[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(3): 518.

(下转第 285 页)

相似,与没药构成了常见的药对;血竭活血敛疮,止痛消肿。3种药物在功效上部分协同,部分互补,合用效果更好。⑤白芷可以抑制炎症,木鳖子可以杀菌,两者合用对于创面感染的预防与治疗效果较好。上述结果体现了促进创面修复的活血化瘀、解表透肌、清热解毒、托毒外出、缓和止痛、收敛疮口等治则治法。

综上所述,中医药促进创面修复的数据挖掘结果与创面的病因病机及治则治法基本相符。通过对75个中药方剂,二〇三味中药,其中药物频数、频率、药类、性味归经等数据的分析研究,得出中医药在创面修复初期或毒邪偏胜时多用清热、解毒、疏通、透毒之剂,到疮疡形成后期且机体衰弱情况下多用补气托里、调和营卫之法,以达到良好的治疗效果。活血化瘀药辛散走窜,既能活血又能行气、消瘀,又能去腐生肌。而补虚药味多甘,大多归脾、肺、肝、心经,可以在疮疡后期正气耗损,气血运行不畅之时起到补气补血的作用。以上体现出疮疡前、中、后期“消”“托”“补”的治疗总则。采用消解、托里、补益的用药原则补泄兼施,并运用内服合并外敷的综合用药方法提高疗效。有研究指出,基于从苏醒的动物体内微透析取样和LC-MS/MS定量的药动学和药效学研究有利于揭示中药药对的配伍机制,可以利用这种方法进行下一步中药配伍组方研究^[11]。目前临床上主要采用手术和西药等西医疗法治疗创面。本研究提出了中医药促进创面修复的创新推断。中医药外用促进创面修复在我国具有源远流长的历史和较好的治疗效果,探究如何准确运用中西医结合的方法治疗创面,很有研究意义。

(上接第242页)

[10] SHENK E E, BONDI D S, PELLERITE M M, et al. Evaluation of timing and dosing of caffeine citrate in preterm neonates for

【参考文献】

- [1] GURTNER G C, WERNER S, BARR and ON Y, et al. Wound repair and regeneration[J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 314-321.
 - [2] 王馨悦, 罗赛, 郝立君. 脂肪来源干细胞的细胞外囊泡在创面修复及脂肪移植术中应用的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(4): 252-253.
 - [3] 傅翔, 杨樟卫, 陈盛新, 等. 剖宫产手术预防性使用抗菌药的数据挖掘[J]. *药学实践杂志*, 2012, 30(2): 109-114.
 - [4] 赵新, 张林旭, 路雪婧. 基于数据挖掘预防新型冠状病毒肺炎中医方药初探[J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1147-1152.
 - [5] 武凤震, 赵文光. 基于数据挖掘的癫痫用药规律探索[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(8): 190-195.
 - [6] ZHOU R, ZHU Y, YANG W, et al. Discovery of herbal pairs containing *Gastrodia elata* based on data mining and the Delphi expert questionnaire and their potential effects on stroke through network pharmacology[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 4263591.
 - [7] 綦向军, 张洁, 彭悦, 等. 基于数据挖掘国医大师治疗胸痹心痛的用药规律分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(12): 1685-1688.
 - [8] 徐鹏, 张艺缤, 吕志国, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗重症肌无力用药规律分析[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(12): 1041-1046.
 - [9] 岑经途, 黎少玲, 闫亚杰, 等. 基于数据挖掘的喉痹内服方剂用药规律分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(2): 241-244.
 - [10] 赵翠云, 李杰, 吴童, 等. 基于数据挖掘探究中药古方治疗肺癌用药规律[J]. *天津中医药大学学报*, 2020, 39(5): 513-519.
 - [11] LE J, LIN Z, SONG L, et al. LC-MS/MS combined with *in vivo* microdialysis sampling from conscious rat striatum for simultaneous determination of active constituents of Yuanhu-Baizhi herb pair and endogenous neurotransmitters: Application to pharmacokinetic and pharmacodynamic study[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2019, 176: 112807.
- [收稿日期] 2021-04-21 [修回日期] 2021-06-08
[本文编辑] 李睿旻

the prevention of bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2018, 23(2): 139-145.

- [收稿日期] 2021-05-25 [修回日期] 2021-07-14
[本文编辑] 李春德