

## 对羟基苯甲酸钠的安全药理学研究

王慧登<sup>1</sup>, 徐笑天<sup>1</sup>, 卢曦<sup>1</sup>, 樊妙珍<sup>1</sup>, 刘梦<sup>1,2</sup>, 王宇晖<sup>1\*</sup>, 段小群<sup>1,2\*</sup> (1.桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199; 2.澳门科技大学药学院, 中国 澳门 999078)

**摘要:** 目的 观察对羟基苯甲酸钠对实验动物中枢神经系统和心血管系统的影响。方法 昆明小鼠单次灌胃给予 20, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup> 对羟基苯甲酸钠溶液, 通过小鼠甩尾试验、自主活动试验、爬杆试验、协调睡眠试验和 Morris 水迷宫试验, 考察对羟基苯甲酸钠对中枢神经系统的影响。SD 大鼠单次灌胃给予 14, 35, 70 mg·kg<sup>-1</sup> 对羟基苯甲酸钠溶液, Beagle 犬单次灌胃给予 4.2, 10.5, 21 mg·kg<sup>-1</sup> 对羟基苯甲酸钠溶液, 通过检测 Beagle 犬血压和体温以及 SD 大鼠的心电, 考察对羟基苯甲酸钠对心血管系统和体温的影响。结果 对羟基苯甲酸钠对小鼠感觉-运动反射、自主活动行为、协调功能、戊巴比妥钠阈下睡眠剂量小鼠入睡率和学习记忆能力无明显影响; 对 Beagle 犬血压、体温以及 SD 大鼠心电均无明显影响。结论 本实验条件下, 单次灌胃给予对羟基苯甲酸钠溶液对实验动物中枢神经系统和心血管系统无明显影响。

**关键词:** 对羟基苯甲酸钠; 安全药理学; 中枢神经系统; 心血管系统

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)16-2185-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222821

引用本文: 王慧登, 徐笑天, 卢曦, 等. 对羟基苯甲酸钠的安全药理学研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(16): 2185-2191.

### Safety Pharmacology Study of Sodium *p*-Hydroxybenzoate

WANG Huideng<sup>1</sup>, XU Xiaotian<sup>1</sup>, LU Xi<sup>1</sup>, FAN Miaozen<sup>1</sup>, LIU Meng<sup>1,2</sup>, WANG Yuhui<sup>1\*</sup>, DUAN Xiaoqun<sup>1,2\*</sup> (1.School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2.School of Pharmacy, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To observe the effects of sodium *p*-hydroxybenzoate on the central nervous system and cardiovascular system of experimental animals. **METHODS** Kunming mice were given a single dose of sodium *p*-hydroxybenzoate of 20, 50 and 100 mg·kg<sup>-1</sup> by oral gavage, the effects of sodium *p*-hydroxybenzoate on the central nervous system were observed by mice tail-flick experiment, mice autonomic activity experiment, pole-climbing experiment, coordinating hypnosis test and Morris water maze experiment. SD rats were given a single dose of sodium *p*-hydroxybenzoate of 14, 35 and 70 mg·kg<sup>-1</sup> and Beagle dogs were given a single dose of sodium *p*-hydroxybenzoate of 4.2, 10.5 and 21 mg·kg<sup>-1</sup> by oral gavage, the effects of sodium *p*-hydroxybenzoate on cardiovascular system and body temperature were observed by measuring blood pressure and body temperature in Beagle dogs, and measuring electrocardiogram in SD rats. **RESULTS** There was no significant influence of sodium *p*-hydroxybenzoate on sensory-motor reflex, autonomic activity, coordinated movements, sleep rate of mice with the sub-threshold sleep dose of pentobarbital sodium and learning-memory ability. Similarly, there were no significant effects on electrocardiogram of SD rats and there were no significant effects on blood pressure and body temperature of Beagle dogs. **CONCLUSION** Single oral gavage of sodium *p*-hydroxybenzoate has no significant effects on the cardiovascular system and the central nervous system of experimental animal under the condition.

**KEYWORDS:** sodium *p*-hydroxybenzoate; safety pharmacology; central nervous system; cardiovascular system

对羟基苯甲酸是一种酚酸的单羟基酚衍生物, 含有 C6-C1 碳骨架, 广泛存在于植物中<sup>[1]</sup>。多项研究证实, 对羟基苯甲酸具有抗菌<sup>[2-3]</sup>、抗肿瘤<sup>[4]</sup>、抗氧化<sup>[5]</sup>和抗炎活性<sup>[6-7]</sup>。此前笔者所在团队研究发现, 对羟基苯甲酸在 C57BL/6 小鼠中可以有效地

治疗葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的溃疡性结肠炎<sup>[8]</sup>。然而, 对羟基苯甲酸的安全性限制了其新药开发的进程, 对羟基苯甲酸大鼠口服给药的半数致死剂量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>)约为 2 000 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[9]</sup>。在保持药效的同时提

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160615)

作者简介: 王慧登, 男, 硕士生 E-mail: 1053055109@qq.com \*通信作者: 王宇晖, 男, 博士, 副教授 E-mail: wangyuhuitg2017@163.com 段小群, 男, 博士, 教授 E-mail: robertduan@163.com

高对羟基苯甲酸的安全性,将有利于其临床药物的开发。

先前的研究表明<sup>[10-12]</sup>,将酸转化为其钠盐是一种提高化合物(例如双氯芬酸)的安全性和稳定性的好方法。如双氯芬酸是苯乙酸类的非甾体抗炎药,有严重的胃肠道和肾脏不良反应<sup>[10-11]</sup>,诺华制药公司开发了双氯芬酸钠缓释制剂<sup>[12]</sup>,有效提高了双氯芬酸的安全性。因此,笔者推测如果将对羟基苯甲酸转化为对羟基苯甲酸钠,其安全性会得到改善,药效也会得到维持。

对羟基苯甲酸钠通常用作食品和制药行业的抗菌添加剂<sup>[13]</sup>,在其安全性研究方面还未见报道。本研究通过小鼠自主活动、小鼠甩尾、小鼠爬杆、阈下催眠试验和 Morris 水迷宫试验研究对羟基苯甲酸钠对中枢神经系统的影响;采用 BL-420N 生物信息采集分析系统考察麻醉 Beagle 和 SD 大鼠在给予对羟基苯甲酸钠后对心血管系统的影响。通过评价对羟基苯甲酸钠在中枢神经系统和心血管系统方面的安全性,为其开发及临床合理用药提供参考。

## 1 材料

### 1.1 药物与试剂

对羟基苯甲酸钠(上海源叶生物科技有限公司,批号:Y10S6K3245);生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号:L122022202);戊巴比妥钠(生兴生物技术有限公司,批号:3G223G27)。

### 1.2 仪器

BL-420N 生物信息采集分析系统(成都泰盟软件有限公司);Morris 水迷宫(深圳市瑞沃德生命科技有限公司)由平台、不锈钢圆形水槽、不锈钢支架、摄像机支架、摄像机及广角镜头、图像采集卡和 Smart 3.0 软件等部分组成;TB214 电子天平(北京塞多利斯科学仪器有限公司);YLS-1C 小动物活动记录仪(山东益延科技有限公司)。

### 1.3 动物及饲养管理

SPF 级昆明小鼠(6~8 周;体质量 18~22 g;100 只)和 SPF 级 SD 大鼠(6~8 周;体质量 180~220 g;40 只),雌雄各半,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(湘)2016-0002。所有鼠饲养在 SPF 级环境中,温度控制在 20~26℃;湿度控制在 40%~60%,适应性喂养 1 周,实验动物可以自由采食和饮水。

普通级 Beagle 犬(8~9 月;体质量:9~10 kg;24 只)购自西安迪乐普生物医学有限公司,实验动

物生产许可证号:SYXK(陕)2019-002;实验动物使用许可证号:SYXK(桂)2020-0005;伦理审批编号:GLMC201904008。

## 2 方法

### 2.1 中枢神经系统试验<sup>[14-16]</sup>

**2.1.1 小鼠甩尾试验** 选合格小鼠 40 只,设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(20, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>),每组 10 只,雌雄各半,各组以 10 mL·kg<sup>-1</sup> 单次灌胃给药,记录给药前的痛阈值,然后除正常组外分别给予相应的药物,给药后 15, 30, 45, 60, 120 min 测定各小鼠的甩尾潜伏期。为防止烫伤,浸入时间以 15 s 为限,超过时间仍不用尾者,即拿出,其甩尾潜伏期记为 15 s。试验时温度控制在 20~24℃。将小鼠下部垂直浸入(50±1)℃的恒温水浴锅中,鼠尾浸入长度为(3.5±0.5)cm,以鼠尾缩回水面的潜伏期为痛阈指标。

**2.1.2 自主活动试验** 选合格小鼠 40 只,设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(20, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>),每组 10 只,雌雄各半,各组以 10 mL·kg<sup>-1</sup> 单次灌胃给药,将各组小鼠放入活动记录仪的活动箱中,记录给药前以及给药后 15, 30, 45, 60, 120 min 时间点 5 min 内活动情况。

**2.1.3 爬杆试验** 选合格小鼠 40 只,设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(20, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>),每组 10 只,雌雄各半,各组以 10 mL·kg<sup>-1</sup> 单次灌胃给药,试验时取直径和长度固定的光滑玻璃棒 1 根,与地面成 90°垂直放置,并固定底部,保持直立。观察小鼠在给药后 30, 60, 120 min 沿玻璃棒顶端爬到底部时的协调运动能力并进行评分。评分标准:0 分,一步一步向下爬;1 分,向下滑行;2 分,不能爬住玻璃棒;3 分,翻正反射消失。

**2.1.4 Morris 水迷宫试验** 选合格小鼠 40 只,设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(20, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>),每组 10 只,雌雄各半,各组以 10 mL·kg<sup>-1</sup> 单次灌胃给药。给药 1 h 后在 Morris 水迷宫仪器内指定的入水点将小鼠面向桶壁放入水中,观察并记录小鼠寻找并爬上平台所需时间。

**2.1.5 小鼠戊巴比妥钠阈下协同催眠试验** 选合格小鼠 40 只,设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(20, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>),每组 10 只,雌雄各半,各组以 10 mL·kg<sup>-1</sup> 单次灌胃给

药, 给药后即刻开始观察记录各剂量组小鼠的入睡潜伏期及睡眠时间(翻正反射消失>1 min 表明发生睡眠)。

## 2.2 心血管系统试验<sup>[14,17-18]</sup>。

Beagle 犬适应性饲养 7 d 后设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(4.2, 10.5, 21 mg·kg<sup>-1</sup>), 每组 6 只, 雌雄各半, 给药前动物禁食不禁水过夜, 设 4 个给药周期, 每个给药周期间隔 1 周, 记录给药前及给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30 min 时间点的舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MBP)以及体温。筛选合格 SD 大鼠 40 只, 设超纯水对照组以及对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组(14, 35, 70 mg·kg<sup>-1</sup>), 每组 10 只, 雌雄各半, 各组以 10 mL·kg<sup>-1</sup> 单次灌胃给药, 记录给药前及给药后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30 min 的 T 波振幅、T 波时间、P 波振幅、P 波时间、PR 间期、QRS 间期以及 QT 间期。

## 2.3 数据处理与分析

实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行组间 *t* 检验处理分析, 以 *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 对羟基苯甲酸钠对中枢神经系统的影响

**3.1.1 对羟基苯甲酸钠对小鼠感觉运动反射的影响** 小鼠感觉运动反射研究结果表明, 与超纯水对照组同一采集时间点的数值相比, 灌胃给予低、中、高剂量对羟基苯甲酸钠溶液的小鼠甩尾潜伏期差异均未产生统计学意义, 说明对羟基苯甲酸钠对小鼠感觉运动-反射几乎没有影响。结果见表 1。

表 1 对羟基苯甲酸钠对小鼠感觉运动反射的影响( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

Tab. 1 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on sensory-motor reflex of mice( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

| 采集时间点       | 超纯水对照组    | 低剂量组      | 中剂量组      | 高剂量组      |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 给药前 20 min  | 8.11±1.39 | 7.87±0.91 | 7.68±0.47 | 7.30±1.23 |
| 给药后 15 min  | 8.43±2.02 | 6.20±0.74 | 7.92±0.84 | 7.19±2.60 |
| 给药后 30 min  | 8.48±2.31 | 7.53±1.54 | 7.72±0.88 | 6.89±1.93 |
| 给药后 45 min  | 7.99±2.21 | 7.83±1.43 | 7.86±0.89 | 7.12±1.47 |
| 给药后 60 min  | 8.64±1.93 | 7.64±1.12 | 7.76±0.89 | 7.48±1.06 |
| 给药后 120 min | 7.58±2.09 | 6.82±1.32 | 7.53±1.09 | 7.56±1.12 |

**3.1.2 对羟基苯甲酸钠对小鼠自主活动能力的影响** 小鼠自主活动试验结果表明, 与超纯水对照

组同一采集时间点的数值相比, 灌胃给予低、中、高剂量对羟基苯甲酸钠溶液对小鼠自主活动能力均未产生明显影响。结果见表 2。

表 2 对羟基苯甲酸钠对小鼠自主活动能力的影响( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

Tab. 2 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on spontaneous activities of mice( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

| 采集时间点       | 超纯水对照组       | 低剂量组         | 中剂量组         | 高剂量组         |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 给药前 20 min  | 145.08±36.22 | 146.92±43.59 | 158.90±50.84 | 137.39±39.09 |
| 给药后 15 min  | 153.16±30.12 | 163.21±52.39 | 157.32±43.98 | 141.70±43.08 |
| 给药后 30 min  | 138.94±29.38 | 155.26±37.69 | 155.32±35.31 | 137.15±50.90 |
| 给药后 45 min  | 148.00±42.27 | 146.95±37.92 | 145.04±39.59 | 151.87±41.88 |
| 给药后 60 min  | 140.25±41.11 | 148.31±43.59 | 146.08±69.21 | 144.68±39.15 |
| 给药后 120 min | 139.45±35.61 | 157.68±28.52 | 152.96±32.77 | 151.85±44.90 |

**3.1.3 对羟基苯甲酸钠对小鼠运动协调能力的影响** 小鼠爬杆试验结果表明, 与超纯水对照组同一采集时间点的数值相比, 灌胃给予低、中、高剂量对羟基苯甲酸钠溶液对小鼠运动协调能力均未产生明显影响。结果见表 3。

表 3 对羟基苯甲酸钠对小鼠运动协调能力的影响( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

Tab. 3 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on exercise abilities activities of mice( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

| 组别     | 0 分 | 1 分 | 2 分 | 3 分 |
|--------|-----|-----|-----|-----|
| 超纯水对照组 | 10  | 0   | 0   | 0   |
| 低剂量组   | 10  | 0   | 0   | 0   |
| 中剂量组   | 10  | 0   | 0   | 0   |
| 高剂量组   | 10  | 0   | 0   | 0   |

**3.1.4 对羟基苯甲酸钠对小鼠学习记忆能力的影响** 小鼠 Morris 水迷宫试验结果表明, 与超纯水对照组同一采集时间点的数值相比, 灌胃给予低、中、高剂量对羟基苯甲酸钠溶液后小鼠逃避潜伏期均未产生明显统计学差异, 表明对羟基苯甲酸钠对小鼠的学习记忆能力几乎没有影响。结果见表 4。

表 4 对羟基苯甲酸钠对小鼠学习记忆能力的影响( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

Tab. 4 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on spontaneous activities of mice( $\bar{x} \pm s$ , *n*=10)

| 组别     | 逃避潜伏期/s     |
|--------|-------------|
| 超纯水对照组 | 18.54±16.76 |
| 低剂量组   | 18.14±9.30  |
| 中剂量组   | 19.10±9.04  |
| 高剂量组   | 18.61±20.32 |

**3.1.5 对羟基苯甲酸钠对小鼠戊巴比妥钠阈下催眠影响** 小鼠戊巴比妥钠阈下协同催眠试验结果表明,与超纯水对照组的数值相比,灌胃给予低、中、高剂量对羟基苯甲酸钠溶液对小鼠入睡潜伏期、睡眠时间均未产生明显影响。结果见表 5。

表 5 对羟基苯甲酸钠对小鼠睡眠潜伏期的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 5 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on sleep latency and sleep time of mice( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ ) min

| 组别     | 入睡潜伏期     | 睡眠时间       |
|--------|-----------|------------|
| 超纯水对照组 | 8.64±1.16 | 32.64±7.16 |
| 低剂量组   | 7.98±2.03 | 35.43±8.25 |
| 中剂量组   | 9.08±2.14 | 33.14±6.38 |
| 高剂量组   | 8.76±1.32 | 38.52±7.46 |

### 3.2 对心血管系统的影响

**3.2.1 灌胃给予对羟基苯甲酸钠对麻醉 Beagle 犬血压的影响** 结果表明,与自身给药前的数值相比,对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量对麻醉 Beagle 犬的收缩压、舒张压及平均压均未产生明显影响。结果见表 6~8。

表 6 对羟基苯甲酸钠对麻醉 Beagle 犬收缩压的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Tab. 6 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on systolic pressure of anesthetized Beagle dogs( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ ) mmHg

| 采集时间点       | 超纯水对照组       | 低剂量组         | 中剂量组         | 高剂量组         |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 给药前 20 min  | 141.45±13.20 | 137.36±5.13  | 134.34±21.49 | 127.33±3.90  |
| 给药后 0.5 min | 143.50±11.93 | 135.67±4.86  | 138.36±22.90 | 130.77±2.45  |
| 给药后 1 min   | 144.11±14.20 | 136.84±4.12  | 139.04±21.94 | 133.49±6.12  |
| 给药后 2 min   | 141.68±13.92 | 136.89±2.95  | 138.28±22.41 | 126.70±6.71  |
| 给药后 4 min   | 145.24±14.57 | 136.16±3.26  | 139.39±20.76 | 127.89±2.09  |
| 给药后 6 min   | 147.40±12.23 | 139.55±3.09  | 142.10±23.16 | 127.55±6.49  |
| 给药后 8 min   | 141.04±16.03 | 138.04±2.95  | 141.98±24.69 | 127.30±6.43  |
| 给药后 10 min  | 142.03±16.11 | 140.44±4.17  | 141.49±22.76 | 127.95±5.91  |
| 给药后 15 min  | 143.00±17.16 | 136.57±9.90  | 144.59±22.95 | 127.97±5.03  |
| 给药后 20 min  | 145.82±20.48 | 136.95±9.30  | 138.59±23.77 | 128.37±6.12  |
| 给药后 25 min  | 147.17±19.06 | 138.38±11.48 | 140.48±23.25 | 134.10±8.97  |
| 给药后 30 min  | 147.86±20.27 | 139.21±13.16 | 141.86±22.52 | 131.79±12.26 |

**3.2.2 灌胃给予对羟基苯甲酸钠对麻醉 Beagle 犬体温的影响** 结果表明,与自身给药前的数值相比,对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量对麻醉 Beagle 犬的体温均未产生明显影响。结果见表 9。

**3.2.3 灌胃给予对羟基苯甲酸钠对麻醉 SD 大鼠心电的影响** 结果表明,与自身给药前的数值相比,对羟基苯甲酸钠低、中、高剂量组对麻醉 SD 大鼠的心率、PR 间期、QRS 间期、P 波幅度、P 波时间、T 波幅度、T 波时间、R 波幅度以及 QT 间期均未出现明显改变。结果见表 10~18。

表 7 对羟基苯甲酸钠对麻醉 Beagle 犬舒张压的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Tab. 7 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on diastolic pressure of anesthetized Beagle dogs( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ ) mmHg

| 采集时间点       | 超纯水对照组       | 低剂量组        | 中剂量组        | 高剂量组         |
|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| 给药前 20 min  | 103.39±8.07  | 91.94±5.02  | 93.19±7.66  | 103.14±3.45  |
| 给药后 0.5 min | 103.18±8.29  | 93.86±5.66  | 97.42±7.63  | 107.71±5.76  |
| 给药后 1 min   | 102.10±6.96  | 94.59±3.98  | 95.49±6.34  | 107.67±5.23  |
| 给药后 2 min   | 102.93±8.70  | 96.18±5.01  | 96.19±4.40  | 104.44±7.73  |
| 给药后 4 min   | 102.10±8.96  | 93.35±4.11  | 94.17±2.65  | 102.93±2.94  |
| 给药后 6 min   | 103.00±3.58  | 96.62±2.38  | 92.31±8.15  | 105.51±6.92  |
| 给药后 8 min   | 103.98±10.86 | 94.78±4.25  | 99.37±10.60 | 100.67±4.92  |
| 给药后 10 min  | 103.30±10.47 | 90.48±2.62  | 93.47±4.26  | 103.09±8.71  |
| 给药后 15 min  | 103.72±11.99 | 92.35±8.74  | 92.57±2.75  | 108.30±5.33  |
| 给药后 20 min  | 109.31±15.67 | 92.96±8.26  | 87.11±6.12  | 107.22±5.82  |
| 给药后 25 min  | 111.25±14.63 | 91.89±15.04 | 90.65±7.55  | 109.49±7.06  |
| 给药后 30 min  | 111.76±15.18 | 91.74±18.75 | 78.90±21.50 | 111.67±12.08 |

表 8 对羟基苯甲酸钠对麻醉 Beagle 犬平均血压的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Tab. 8 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on average pressure of anesthetized Beagle dogs( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ ) mmHg

| 采集时间点       | 组别          |             |              |              |
|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|             | 超纯水对照组      | 低剂量组        | 中剂量组         | 高剂量组         |
| 给药前 20 min  | 122.42±4.27 | 114.65±4.74 | 113.77±14.04 | 115.23±2.70  |
| 给药后 0.5 min | 123.34±2.50 | 114.76±5.20 | 117.89±15.23 | 119.24±4.06  |
| 给药后 1 min   | 123.10±3.63 | 115.72±3.35 | 117.27±13.83 | 120.58±4.88  |
| 给药后 2 min   | 122.31±2.67 | 116.53±2.57 | 117.24±12.67 | 115.57±6.74  |
| 给药后 4 min   | 123.67±6.81 | 114.76±2.51 | 116.78±10.25 | 115.41±1.19  |
| 给药后 6 min   | 125.20±4.85 | 118.09±1.60 | 117.21±13.88 | 116.53±5.57  |
| 给药后 8 min   | 122.51±4.08 | 116.41±3.59 | 120.68±17.10 | 113.98±5.36  |
| 给药后 10 min  | 122.67±5.96 | 115.46±3.20 | 117.48±12.53 | 115.52±7.31  |
| 给药后 15 min  | 123.36±7.34 | 114.46±2.88 | 118.58±10.43 | 118.14±5.11  |
| 给药后 20 min  | 127.56±9.21 | 114.95±2.03 | 112.85±8.92  | 117.80±5.97  |
| 给药后 25 min  | 129.21±8.63 | 115.14±4.67 | 115.56±15.39 | 121.79±8.01  |
| 给药后 30 min  | 129.81±9.70 | 115.47±6.41 | 110.38±21.86 | 121.73±12.12 |

表 9 对羟基苯甲酸钠对麻醉 Beagle 犬体温的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Tab. 9 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on temperature of anesthetized Beagle dogs( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ ) °C

| 采集时间点       | 超纯水对照组     | 低剂量组       | 中剂量组       | 高剂量组       |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 给药前 20 min  | 37.46±0.19 | 37.42±0.20 | 37.51±0.36 | 37.47±0.23 |
| 给药后 0.5 min | 37.25±0.21 | 37.55±0.10 | 37.54±0.44 | 37.36±0.32 |
| 给药后 1 min   | 37.28±0.23 | 37.36±0.46 | 37.38±0.24 | 37.56±0.32 |
| 给药后 2 min   | 37.31±0.88 | 37.61±0.18 | 37.61±0.20 | 37.41±0.25 |
| 给药后 4 min   | 37.43±0.22 | 37.47±0.28 | 37.65±0.16 | 37.30±0.26 |
| 给药后 6 min   | 37.18±0.29 | 37.38±0.32 | 37.68±0.20 | 37.29±0.26 |
| 给药后 8 min   | 37.43±0.32 | 37.28±0.14 | 37.27±0.24 | 37.24±0.20 |
| 给药后 10 min  | 37.29±0.19 | 37.47±0.25 | 37.30±0.22 | 37.31±0.30 |
| 给药后 15 min  | 37.38±0.19 | 37.33±0.21 | 37.47±0.20 | 37.44±0.26 |
| 给药后 20 min  | 37.65±0.16 | 37.55±0.31 | 37.27±0.36 | 37.49±0.22 |
| 给药后 25 min  | 37.42±0.26 | 37.40±0.21 | 37.32±0.23 | 37.36±0.31 |
| 给药后 30 min  | 37.33±0.41 | 37.38±0.32 | 37.34±0.22 | 37.41±0.24 |

表 10 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠心率的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Tab. 10 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on heart rate of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) 次·min<sup>-1</sup>

| 采集时间点       | 超纯水对照组       | 低剂量组         | 中剂量组         | 高剂量组         |
|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 给药前 20 min  | 411.00±27.79 | 374.67±28.75 | 386.00±32.91 | 385.33±48.01 |
| 给药后 0.5 min | 406.40±27.32 | 374.23±29.39 | 385.25±34.32 | 375.63±32.01 |
| 给药后 1 min   | 397.40±31.10 | 397.00±24.14 | 386.74±31.01 | 366.17±31.13 |
| 给药后 2 min   | 388.11±25.22 | 387.01±25.69 | 388.40±33.29 | 379.20±32.64 |
| 给药后 4 min   | 400.31±21.24 | 377.01±24.32 | 387.16±29.25 | 360.24±31.13 |
| 给药后 6 min   | 402.40±32.81 | 376.33±25.00 | 395.67±30.17 | 377.67±37.68 |
| 给药后 8 min   | 379.20±28.54 | 370.55±24.12 | 386.44±33.21 | 361.65±34.23 |
| 给药后 10 min  | 395.40±35.30 | 380.00±25.94 | 387.00±35.93 | 379.00±39.74 |
| 给药后 15 min  | 386.40±34.53 | 378.00±27.84 | 385.33±36.01 | 375.33±41.04 |
| 给药后 20 min  | 380.20±33.25 | 376.67±33.65 | 387.00±35.59 | 368.67±41.13 |
| 给药后 25 min  | 384.00±26.01 | 375.33±32.93 | 384.00±36.37 | 363.33±40.41 |
| 给药后 30 min  | 375.00±38.45 | 372.67±25.42 | 386.33±29.78 | 358.00±33.65 |

表 11 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 PR 间期的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Tab. 11 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on PR interval of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) ms

| 采集时间点       | 超纯水对照组     | 低剂量组       | 中剂量组       | 高剂量组       |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 给药前 20 min  | 35.42±6.58 | 41.23±6.32 | 43.32±2.33 | 38.59±2.65 |
| 给药后 0.5 min | 36.57±7.39 | 41.65±6.79 | 44.33±1.36 | 38.73±2.70 |
| 给药后 1 min   | 35.70±7.28 | 41.67±7.68 | 42.52±2.14 | 38.86±1.83 |
| 给药后 2 min   | 35.26±5.36 | 41.33±6.25 | 42.56±2.65 | 39.47±2.57 |
| 给药后 4 min   | 36.34±6.58 | 40.87±6.24 | 43.26±1.05 | 39.54±2.54 |
| 给药后 6 min   | 35.59±6.98 | 41.24±7.56 | 43.92±1.21 | 38.78±3.05 |
| 给药后 8 min   | 36.02±7.23 | 41.25±7.65 | 43.05±2.03 | 39.77±2.98 |
| 给药后 10 min  | 36.71±7.58 | 41.21±6.60 | 43.92±2.00 | 39.61±3.81 |
| 给药后 15 min  | 36.29±6.99 | 41.05±7.28 | 43.82±1.55 | 39.18±2.25 |
| 给药后 20 min  | 36.65±7.23 | 41.74±6.80 | 43.30±0.99 | 38.96±2.79 |
| 给药后 25 min  | 36.24±7.74 | 41.76±7.11 | 44.41±1.52 | 38.84±3.87 |
| 给药后 30 min  | 36.32±6.99 | 40.69±7.01 | 44.00±0.70 | 38.55±2.93 |

表 12 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 QRS 间期的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Tab. 12 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on QRS interval of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) ms

| 采集时间点       | 超纯水对照组     | 低剂量组       | 中剂量组       | 高剂量组       |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 给药前 20 min  | 26.84±2.12 | 27.76±2.01 | 28.92±2.49 | 29.97±2.59 |
| 给药后 0.5 min | 27.26±2.41 | 26.50±1.90 | 28.38±2.40 | 30.12±2.23 |
| 给药后 1 min   | 27.46±3.11 | 26.03±2.05 | 28.43±2.06 | 29.14±1.55 |
| 给药后 2 min   | 26.24±3.51 | 27.09±1.57 | 30.09±1.28 | 30.11±2.13 |
| 给药后 4 min   | 27.42±2.15 | 26.05±1.45 | 30.14±3.27 | 29.14±1.25 |
| 给药后 6 min   | 26.99±3.80 | 27.12±2.57 | 29.58±3.06 | 30.02±3.43 |
| 给药后 8 min   | 27.02±3.24 | 27.26±1.05 | 30.47±2.17 | 29.34±2.54 |
| 给药后 10 min  | 27.67±3.49 | 27.04±1.68 | 29.99±2.42 | 30.09±1.77 |
| 给药后 15 min  | 26.71±2.63 | 27.15±1.67 | 28.70±1.19 | 29.83±2.65 |
| 给药后 20 min  | 26.82±2.70 | 27.33±3.49 | 29.19±3.16 | 30.30±2.35 |
| 给药后 25 min  | 26.54±2.79 | 27.45±2.47 | 30.22±2.51 | 29.96±2.59 |
| 给药后 30 min  | 27.28±3.01 | 27.09±1.75 | 28.98±3.23 | 29.68±2.83 |

表 13 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 P 波幅度的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Tab. 13 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on P-wave amplitude of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) mV

| 采集时间点       | 超纯水对照组    | 低剂量组      | 中剂量组      | 高剂量组      |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 给药前 20 min  | 0.03±0.01 | 0.06±0.02 | 0.04±0.02 | 0.04±0.02 |
| 给药后 0.5 min | 0.03±0.01 | 0.07±0.02 | 0.05±0.02 | 0.04±0.01 |
| 给药后 1 min   | 0.04±0.02 | 0.05±0.01 | 0.05±0.01 | 0.05±0.02 |
| 给药后 2 min   | 0.05±0.02 | 0.07±0.02 | 0.06±0.02 | 0.04±0.01 |
| 给药后 4 min   | 0.03±0.02 | 0.07±0.01 | 0.05±0.01 | 0.05±0.02 |
| 给药后 6 min   | 0.05±0.02 | 0.06±0.01 | 0.04±0.01 | 0.05±0.02 |
| 给药后 8 min   | 0.05±0.01 | 0.06±0.01 | 0.04±0.02 | 0.05±0.02 |
| 给药后 10 min  | 0.05±0.02 | 0.05±0.01 | 0.05±0.01 | 0.05±0.02 |
| 给药后 15 min  | 0.04±0.02 | 0.05±0.01 | 0.06±0.06 | 0.04±0.02 |
| 给药后 20 min  | 0.04±0.01 | 0.05±0.01 | 0.06±0.01 | 0.04±0.01 |
| 给药后 25 min  | 0.05±0.01 | 0.06±0.02 | 0.06±0.02 | 0.04±0.01 |
| 给药后 30 min  | 0.05±0.01 | 0.06±0.01 | 0.05±0.01 | 0.04±0.01 |

表 14 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 P 波时间的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Tab. 14 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on P-wave time of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) ms

| 采集时间点       | 超纯水对照组     | 低剂量组       | 中剂量组       | 高剂量组       |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 给药前 20 min  | 23.10±1.39 | 19.92±1.60 | 22.14±1.68 | 19.20±1.03 |
| 给药后 0.5 min | 22.34±1.49 | 19.65±1.55 | 22.39±1.05 | 20.12±1.07 |
| 给药后 1 min   | 22.16±1.03 | 20.30±1.54 | 21.26±1.54 | 19.12±1.56 |
| 给药后 2 min   | 21.35±0.98 | 20.78±1.34 | 22.15±1.85 | 20.98±1.42 |
| 给药后 4 min   | 22.45±1.25 | 19.45±1.87 | 21.79±1.28 | 19.87±1.37 |
| 给药后 6 min   | 22.09±0.99 | 20.31±1.52 | 21.69±1.97 | 19.85±0.61 |
| 给药后 8 min   | 21.52±1.54 | 20.45±0.98 | 22.37±1.19 | 19.28±1.37 |
| 给药后 10 min  | 21.76±0.91 | 19.56±1.64 | 22.48±1.11 | 18.79±1.57 |
| 给药后 15 min  | 21.10±1.44 | 20.53±0.90 | 21.98±1.66 | 20.19±1.58 |
| 给药后 20 min  | 22.34±0.91 | 20.00±1.39 | 21.64±0.62 | 19.85±1.32 |
| 给药后 25 min  | 22.26±1.12 | 19.93±0.55 | 22.38±1.67 | 19.85±0.43 |
| 给药后 30 min  | 22.36±1.58 | 20.04±1.38 | 21.46±2.13 | 19.30±0.88 |

表 15 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 T 波幅度的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Tab. 15 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on T-wave amplitude of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ ) mV

| 采集时间点       | 超纯水对照组    | 低剂量组      | 中剂量组      | 高剂量组      |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 给药前 20 min  | 0.19±0.03 | 0.20±0.02 | 0.15±0.02 | 0.14±0.02 |
| 给药后 0.5 min | 0.20±0.05 | 0.21±0.02 | 0.14±0.02 | 0.12±0.03 |
| 给药后 1 min   | 0.18±0.03 | 0.19±0.03 | 0.14±0.02 | 0.13±0.02 |
| 给药后 2 min   | 0.17±0.02 | 0.18±0.02 | 0.16±0.01 | 0.14±0.02 |
| 给药后 4 min   | 0.18±0.03 | 0.18±0.02 | 0.16±0.01 | 0.14±0.02 |
| 给药后 6 min   | 0.19±0.04 | 0.16±0.01 | 0.14±0.01 | 0.13±0.02 |
| 给药后 8 min   | 0.18±0.03 | 0.19±0.03 | 0.15±0.02 | 0.13±0.02 |
| 给药后 10 min  | 0.18±0.03 | 0.17±0.01 | 0.15±0.02 | 0.12±0.02 |
| 给药后 15 min  | 0.18±0.03 | 0.18±0.02 | 0.15±0.01 | 0.13±0.02 |
| 给药后 20 min  | 0.17±0.05 | 0.19±0.03 | 0.16±0.01 | 0.13±0.02 |
| 给药后 25 min  | 0.18±0.03 | 0.18±0.01 | 0.15±0.01 | 0.13±0.01 |
| 给药后 30 min  | 0.17±0.02 | 0.18±0.02 | 0.15±0.01 | 0.14±0.02 |

表 16 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 T 波时间的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 16 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on T-wave time of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ ) ms

| 采集时间点       | 超纯水对照组     | 低剂量组        | 中剂量组       | 高剂量组       |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|
| 给药前 20 min  | 25.48±5.13 | 26.45±1.36  | 24.68±1.45 | 23.12±3.29 |
| 给药后 0.5 min | 26.29±5.15 | 27.29±1.79  | 23.82±1.69 | 22.85±3.66 |
| 给药后 1 min   | 25.13±4.32 | 26.75±1.24  | 24.59±1.29 | 23.04±2.56 |
| 给药后 2 min   | 26.17±3.28 | 27.46±0.929 | 24.32±1.46 | 22.15±3.36 |
| 给药后 4 min   | 25.19±4.36 | 26.34±1.01  | 23.44±1.38 | 23.64±3.72 |
| 给药后 6 min   | 25.73±5.63 | 26.17±1.46  | 23.58±2.89 | 22.36±4.19 |
| 给药后 8 min   | 26.27±5.41 | 26.77±1.28  | 24.42±1.67 | 23.87±2.14 |
| 给药后 10 min  | 25.19±5.23 | 26.39±0.75  | 23.53±2.76 | 23.06±3.33 |
| 给药后 15 min  | 25.83±5.56 | 26.53±2.10  | 23.70±0.38 | 22.21±3.39 |
| 给药后 20 min  | 25.96±5.06 | 26.45±1.01  | 23.06±0.77 | 23.40±3.31 |
| 给药后 25 min  | 25.59±4.76 | 25.78±1.26  | 23.96±1.60 | 21.82±3.03 |
| 给药后 30 min  | 25.32±5.05 | 26.65±1.38  | 23.34±1.57 | 22.99±3.28 |

表 17 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 R 波幅度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 17 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on R wave amplitude of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ ) mV

| 采集时间点       | 超纯水对照组    | 低剂量组      | 中剂量组      | 高剂量组      |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 给药前 20 min  | 0.69±0.19 | 0.68±0.11 | 0.71±0.15 | 0.66±0.08 |
| 给药后 0.5 min | 0.70±0.16 | 0.70±0.13 | 0.73±0.16 | 0.65±0.07 |
| 给药后 1 min   | 0.71±0.18 | 0.72±0.14 | 0.74±0.15 | 0.64±0.05 |
| 给药后 2 min   | 0.69±0.16 | 0.71±0.15 | 0.73±0.18 | 0.67±0.04 |
| 给药后 4 min   | 0.72±0.15 | 0.69±0.14 | 0.73±0.12 | 0.65±0.03 |
| 给药后 6 min   | 0.71±0.18 | 0.70±0.15 | 0.74±0.15 | 0.63±0.07 |
| 给药后 8 min   | 0.72±0.16 | 0.72±0.16 | 0.75±0.13 | 0.66±0.04 |
| 给药后 10 min  | 0.72±0.15 | 0.72±0.12 | 0.76±0.11 | 0.64±0.06 |
| 给药后 15 min  | 0.71±0.17 | 0.70±0.10 | 0.74±0.14 | 0.65±0.05 |
| 给药后 20 min  | 0.72±0.16 | 0.71±0.14 | 0.74±0.14 | 0.67±0.02 |
| 给药后 25 min  | 0.74±0.17 | 0.73±0.17 | 0.77±0.11 | 0.69±0.01 |
| 给药后 30 min  | 0.74±0.18 | 0.74±0.14 | 0.71±0.12 | 0.68±0.03 |

表 18 对羟基苯甲酸钠对麻醉大鼠 QT 间期的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 18 Effect of sodium *p*-hydroxybenzoate on QT interval of anesthetized rats( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ ) ms

| 采集时间点       | 超纯水对照组     | 低剂量组       | 中剂量组       | 高剂量组       |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 给药前 20 min  | 60.34±4.67 | 55.03±2.08 | 58.04±7.34 | 65.74±4.54 |
| 给药后 0.5 min | 61.08±5.97 | 53.30±2.94 | 57.23±7.48 | 61.84±5.23 |
| 给药后 1 min   | 60.25±5.64 | 55.63±3.40 | 57.14±5.21 | 62.72±4.61 |
| 给药后 2 min   | 59.17±4.15 | 54.29±2.89 | 56.32±6.05 | 62.43±5.23 |
| 给药后 4 min   | 60.24±3.55 | 55.78±3.21 | 57.89±7.45 | 64.57±4.82 |
| 给药后 6 min   | 60.50±5.16 | 53.81±3.00 | 57.75±7.68 | 62.47±5.24 |
| 给药后 8 min   | 59.25±4.38 | 54.16±3.43 | 57.18±6.32 | 63.42±4.57 |
| 给药后 10 min  | 58.92±3.81 | 54.22±2.65 | 56.26±7.01 | 62.95±4.40 |
| 给药后 15 min  | 59.06±3.42 | 53.97±3.40 | 57.92±5.91 | 63.21±5.04 |
| 给药后 20 min  | 59.01±3.75 | 55.01±2.69 | 58.50±7.49 | 62.57±4.82 |
| 给药后 25 min  | 59.33±3.53 | 54.24±2.63 | 58.71±8.22 | 62.62±5.46 |
| 给药后 30 min  | 59.64±3.69 | 54.71±2.79 | 57.44±7.61 | 62.84±4.50 |

## 4 讨论

安全药理学研究是新药临床前研究的重要内容之一,既可以在临床前阶段发现该药物除主要药效作用之外的其他药理作用,也可以预测药物发生不良反应的范围和概率<sup>[9]</sup>,进行安全药理学研究主要目的是为了发现受试药物在治疗范围或治疗范围以上剂量出现的对生理功能的不良影响,包括对中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统等方面的影响,为新药用于临床提供安全性依据<sup>[20-22]</sup>。

对羟基苯甲酸钠的一般药理学研究此前未见报道,本研究首次对对羟基苯甲酸钠进行一般药理学研究,通过对受试动物神经系统、心血管系统和呼吸系统的给药试验,判断对羟基苯甲酸钠的安全性。结果显示,给予对羟基苯甲酸钠后各剂量组 Beagle 犬的收缩压、舒张压、平均动脉压变化不明显,与自身给药前比均无显著性差异;心率与自身给药前比均无统计学差异;SD 大鼠各剂量组的 PR 间期、QRS 间期、P 波幅度、P 波时间、T 波幅度、T 波时间、R 波幅度以及 QT 间期均未出现明显改变,与自身给药前比均无统计学差异。表明对羟基苯甲酸钠对血管系统无明显不良影响。同时,通过观察对羟基苯甲酸钠对小鼠阈下戊巴比妥钠催眠作用、感觉运动-反射、协调运动、自发活动及学习能力的影响,考察对羟基苯甲酸钠对中枢神经系统的作用。结果显示对羟基苯甲酸钠各剂量组小鼠逃避潜伏期、协调运动障碍的评级、自发活动、睡眠潜伏期、睡眠时间以及学习记忆能力与对照组相比无显著性差异。

本研究表明对羟基苯甲酸钠对心血管系统和中枢神经系统均无明显影响,为对羟基苯甲酸钠在临床应用和新药开发方面提供了一定的动物实验依据。

## REFERENCES

- [1] KIM H, KIM S Y, SIM G Y, et al. Synthesis of 4-hydroxybenzoic acid derivatives in *Escherichia coli*[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(36): 9743-9749.
- [2] QIN H L, ZHANG Z W, RAVINDAR L, et al. Antibacterial activities with the structure-activity relationship of coumarin derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2020(207): 112832.
- [3] LIU J N, WANG T L, HUANG B Q, et al. Pectin modified with phenolic acids: Evaluation of their emulsification properties, antioxidation activities, and antibacterial activities[J]. Int J Biol Macromol, 2021(174): 485-493.
- [4] SPATAFORA C, TRINGALI C. Natural-derived polyphenols

- as potential anticancer agents[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2012, 12(8): 902-918.
- [5] WINTER A N, BRENNER M C, PUNESSEN N, et al. Comparison of the neuroprotective and anti-inflammatory effects of the anthocyanin metabolites, protocatechuic acid and 4-hydroxybenzoic acid[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017(2017): 6297080.
- [6] RAKESH K P, MARICHANNEGOWDA M H, SRIVASTAVA S, et al. Combating a master manipulator: *Staphylococcus aureus* immunomodulatory molecules as targets for combinatorial drug discovery[J]. *ACS Comb Sci*, 2018, 20(12): 681-693.
- [7] SABATER C, ALBERTO MOLINA-TIJERAS J, VEZZA T, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of artichoke pectin and modified pectin fractions in the dextran sulfate sodium model of mice colitis. Artificial neural network modelling of inflammatory markers[J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7793-7805.
- [8] XU X T, LUO A L, LU X, et al. p-Hydroxybenzoic acid alleviates inflammatory response and intestinal mucosal damage in DSS-induced colitis by activating ERB signalling[J]. *J Func Foods*, 2021(87). Doi.org/10.1016/j.jff.2021.104835.
- [9] ASIF A H, RAFIQUE N, HIRANI R A K, et al. Heterogeneous activation of peroxymonosulfate by Co-doped Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanospheres for degradation of p-hydroxybenzoic acid[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021(604): 390-401.
- [10] KUO H W, TSAI S S, TIAO M M, et al. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(7): 745-751.
- [11] COXIB AND TRADITIONAL NSAID TRIALISTS' (CNT) COLLABORATION, BHALA N, EMBERSON J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779.
- [12] ALTMAN R, BOSCH B, BRUNE K, et al. Advances in NSAID development: Evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology[J]. *Drugs*, 2015, 75(8): 859-877.
- [13] YADAV A, KUMAR A, DAS M, et al. Sodium benzoate, a food preservative, affects the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose[J]. *Food Chem Toxicol*, 2016(88): 40-47.
- [14] LI J, CHANG F H, BAI T Y, et al. Safety pharmacology study of *Sonchus oleraceus* powder suspension[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2021, 38(15): 1813-1819.
- [15] RAYEES S, SHARMA R, SINGH G, et al. Acute, sub-acute and general pharmacological evaluation of 5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-ethyl-2*E*,4*E*-pentadienoic acid piperidide (SK-20): A novel drug bioavailability enhancer[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 35(2): 347-359.
- [16] KHAN I A, SINGH A, MINDALA D P, et al. Preclinical development of gastro-protective botanical candidate from *Woodfordia fruticosa* (Linn.) Kurz: Chemical standardization, efficacy, pharmacokinetics and safety pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019(241): 112023.
- [17] YIMAM M, LEE Y C, JIA Q. Effect of a botanical composition, UP446, on respiratory, cardiovascular and central nervous systems in beagle dogs and rats[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016(77): 184-191.
- [18] PENG H, GUO J B, YUAN H T, et al. Effect of (*R*, *R*)-penchyclidine fumarate on cardiovascular function and body temperature in conscious Beagle dogs[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2016, 25(14): 1581-1586.
- [19] XU S Y. *Pharmacological Experimental Methodology*[M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.
- [20] VALENTIN J P, BASS A S, ATRAKCHI A, et al. Challenges and lessons learned since implementation of the safety pharmacology guidance ICH S7A[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2005, 52(1): 22-29.
- [21] ZHOU L, XUAN Z Y, CHONG L M, et al. Toxicity evaluation of repeated dose of Children Fengye Kechuanping Mixture in juvenile rats[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2021, 30(5): 434-440.
- [22] HUANG F H. Analysis of technical requirements and common problems in general pharmacology research of new Chinese medicine[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2007, 32(1): 82-84.

收稿日期: 2022-08-09  
(本文责编: 李艳芳)