苦苣菜药材细粉混悬液安全药理学研究

李君[a,b]，常福厚[a,b,c*]，白图雅[a,b,c*]，胡玉霞[a,b]，王敏杰[a,b,d]，张梦迪[a,b,e](内蒙古医科大学，a.新药安全评价研究中心，b.新药筛选工程研究中心，c.药学院药理教研室，d.基础医学院药理教研室，e.药学实验教学中心，呼和浩特 010110)

摘要：目的 观察苦苣菜细粉混悬液对实验动物中枢神经系统和心血管系统的影响，为进一步临床研究和安全用药提供依据。**方法** ICR 小鼠单次灌胃给予 0.13，0.39，1.17 g·kg^{-1} 苦苣菜细粉混悬液，SD 大鼠单次灌胃给予 0.09，0.27，0.81 g·kg^{-1} 苦苣菜细粉混悬液，通过小鼠自主活动试验、协调催眠试验和大鼠转棒试验，考察苦苣菜细粉混悬液对中枢神经系统的影响。Beagle 犬单次灌胃给予 0.03，0.09，0.27 g·kg^{-1} 苦苣菜细粉混悬液，通过检测清醒 Beagle 犬心电、血压和体温，考察苦苣菜细粉混悬液对心血管系统和体温的影响。**结果** 苦苣菜细粉混悬液对实验动物自主活动行为、协调功能和戊巴比妥钠阈下睡眠剂量小鼠入睡率无明显影响；对 Beagle 比格犬的心电、血压、体温均无明显影响。**结论** 本实验条件下，单次灌胃给予苦苣菜细粉混悬液对 Beagle 犬心血管系统和 ICR 小鼠、SD 大鼠中枢神经系统无明显影响。

关键词：苦苣菜；安全药理学；遥测；心血管系统；中枢神经系统

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2021)15-1813-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.15.004

引用本文：李君，常福厚，白图雅，等. 苦苣菜药材细粉混悬液安全药理学研究[J]. 中国现代应用药学，2021，38(15): 1813-1819.

Safety Pharmacology Study of *Sonchus Oleraceus* Powder Suspension

LI Jun[a,b], CHANG Fuhou[a,b,c*], BAI Tuya[a,b,c*], HU Yuxia[a,b] WANG Minjie[a,b,d], ZHANG Mengdi[a,b,e](*Inner Mongolia Medical University, a.The Center for New Drug Safety Evaluation and Research, b.Research Center for Drug Screening, c.Department of Pharmacology, College of Pharmacy, d.Department of Pharmacology, Basic Medical College, e.Pharmacy Experimental Teaching Center, College of Pharmacy, Hohhot 010110, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of *Sonchus oleraceus* powder suspension on the central nervous system and cardiovascular system of experimental animals so as to provide evidence for further clinical study and safty medication. **METHODS** ICR mice were given a single dose of *Sonchus oleraceus* powder suspension of 0.13, 0.39 and 1.17 g·kg^{-1} and SD rats were given a single dose of *Sonchus oleraceus* powder suspension of 0.09, 0.27 and 0.81 g·kg^{-1} by oral administration, the effects of *Sonchus oleraceus* powder suspension on the central nervous system were observed by mice autonomic activity experiment, coordinating hypnosis test and rat rotating rod experiment. Beagle dogs were given a single dose of *Sonchus oleraceus* powder suspension of 0.03, 0.09 and 0.27 g·kg^{-1} by oral administration, the effects of *Sonchus oleraceus* powder suspension on cardiovascular system and body temperature were observed by measuring electrocardiogram, blood pressure and body temperature in sober Beagle dogs. **RESULTS** There were no significant in fluence of *Sonchus oleraceus* powder suspension on autonomic activity, coordinated movements and sleep rate of mice with the sub-threshold sleep dose of pentobarbital sodium. Similarly, there were no significant effects on electrocardiogram, blood pressure and body temperature of Beagle dogs. **CONCLUSION** Single intragastric administration of *Sonchus oleraceus* powder suspension has no significant effects on the cardiovascular system of Beagle dogs and the central nervous system of ICR mice and SD rats under the condition.

KEYWORDS: *Sonchus oleraceus*; safety pharmacology; telemetry; cardiovascular system; central nervous system

苦苣菜又名苦菜，属菊科，苦苣菜属，是一种传统的药用植物，在中国民间应用十分广泛[1]，常用于胃痛、糖尿病、感染、肝炎、头痛等疾病的治疗[2]。苦苣菜中的化学成分丰富多样，主要包括绿原酸、黄酮醇、总酚、异鼠李素、皂苷、木犀草素、芹菜素等成分[3-5]。现代药理学研究表明，苦苣菜具有抗菌[6]、抗肿瘤、降血糖[7]、抗炎[8]、抗氧化[9]、抗衰老[10]、抗焦虑[2]、抗溃疡[3]等作用。由于其在食用、药用、营养保健等方面的广泛作用，近年来对其研究也日益增多，但主要针对其化学成分、药理作用等方面，在其安全性研究方面还未见报道。

基金项目：国家自然科学基金项目(81760676)；内蒙古自治区自然科学基金项目(2019LH08017)；内蒙古医科大学青年创新基金项目(YKD2018QNCX023)

作者简介：李君，男，硕士，助理研究员　Tel: 15547126231　E-mail: nmg15547126231@sina.com　*通信作者：常福厚，男，教授，博士　Tel: 13904717048　E-mail: changfh@163.com　白图雅，女，硕士，讲师　Tel: 13474814593　E-mail: baituya12345@163.com

本研究通过小鼠自主活动、小鼠戊巴比妥钠阈下催眠试验和大鼠转棒试验研究苦苣菜对中枢神经系统的影响；采用植入式生理信号遥测系统考察清醒 Beagle 犬灌胃给予苦苣菜细粉混悬液后对心血管系统的影响，通过评价苦苣菜药材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依据。

1 材料

1.1 药物与试剂

苦苣菜药材(东营百佳益中药饮片有限公司，批号：20180301)；布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司，批号：20161208；规格：每粒 0.4 g)；碘伏(文水大有实业有限公司，批号：20170315)；羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium，CMC-Na)(天津市光复精细化工研究所，批号：20160810)；生理盐水(山东华鲁制药有限公司，批号：D16070503)。

1.2 仪器

DSI 植入式生理信号遥测系统(美国 Data Sciences International 公司)，含 D70-PCTR 植入子、接收器、数据交换单元、数据采集单元和数据分析软件等；VME2 动物麻醉机(美国 Matrx 公司)；DS-Y350 型粉碎机(上海市顶帅工贸有限公司)；CIC1P1-150FE-L 电子秤、BSA4202S 分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司)；YLS-31A 大小鼠转帮测试、YLS-1C 小动物活动记录仪(济南益延科技发展有限公司)。

灌注器(苏州伟康医疗器械有限公司，批号：170305)；胃管(太平洋医材股份有限公司，批号：15025519)。

1.3 动物及饲养管理

SPF 级 ICR 小鼠(体质量：18~22 g；80 只)和 SPF 级 SD 大鼠(体质量 180~220 g；40 只)，♀♂各半，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK(京)2012—0001。

普通级 Beagle 犬(体质量：11.25~14.15 kg；6 只)，购自北京玛斯生物技术有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK(京)2016—0001。

购得大、小鼠饲养于内蒙古医科大学 GLP 中心屏障设施，饲养室温度控制为(23±3)℃；湿度控制为(55±15)%，小鼠适应性饲养 1 周，结束后根据小鼠体质量及状态，选取体质量相近、活动状态良好的小鼠作为合格小鼠。Beagle 犬饲养于内蒙古医科大学 GLP 中心普通设施，饲养室温度控制为(22±4)℃；湿度控制为(55±15)%；照明控制为 12 h/12 h 明暗交替，实验动物使用许可证号：SYXK(蒙)2014—0003。

2 方法

2.1 药液制备

给药前使用粉碎机将药材粉碎，过 100 目筛，所得药物细粉缓慢加入 0.5% CMC-Na 中悬浮配制，加入过程使用玻璃棒不断搅拌防止结块，按需配制成相应浓度的苦苣菜细粉混悬液。

2.2 手术及护理

植入手术前使用呼吸麻醉机，以异氟烷为麻醉剂对 Beagle 犬进行麻醉，麻醉后对实验动物进行充分备皮，备皮后采用 75%酒精和碘伏交叉擦拭备皮区域，重复 3 次；手术主要包括植入子主体、压力导管、心电电极及呼吸电极的植入。植入子主体于腹部切口放于 Beagle 犬腹部左侧；心电电极采用模拟标准II导联放置，心电电极负极植入于 Beagle 犬锁骨中线与胸右侧 2~3 肋间隙交叉处，心电电极正极植入于腋中线与胸左侧 12~13 肋骨体交叉处；呼吸电极植入结束后应对基线阻抗进行确认，确保呼吸波幅在(60±10)ohms范围内；压力导管植入于 Beagle 犬左后肢腹股沟腹动脉内，深度约为 10~15 cm，为防止因犬剧烈活动拉扯压力导管而滑出，压力导管植入腹动脉后，预留 O 型回路，用不可吸收线固定[11]。植入子主体、压力导管、心电电极及呼吸电极植入及伤口缝合结束后用碘伏擦拭消毒，同时进入护理期，术后连续 3 d 经口给予布洛芬缓释胶囊，每日 1 次，每次 1 粒，每天使用碘伏对伤口消毒 1 次，连续 7 d，伤口恢复期约为 3~4 周，待全部动物伤口恢复后进行实验。

2.3 中枢神经系统试验[12-13]

2.3.1 小鼠自主活动试验　选合格小鼠 40 只，设苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组(0.13，0.39，1.17 $g\cdot kg^{-1}$，约为 70 kg 成人临床剂量的 9，28，84 倍)及溶媒对照组(0.5%CMC-Na)，每组 10 只，♀♂各半，各组以 10 $mL\cdot kg^{-1}$ 单次灌胃给药，将各组 ICR 小鼠放入记录仪的活动箱中，记录给药前 30 min、给药后 1，2，3，4，6 h 时间点 10 min 内活动情况。

2.3.2 小鼠戊巴比妥钠阈下协同催眠试验　选合格小鼠 40 只，设苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组(0.13，0.39，1.17 $g\cdot kg^{-1}$)组及溶媒对照(0.5% CMC-Na)，每组 10 只，♀♂各半，各组以 10 $mL\cdot kg^{-1}$

灌胃给药，灌胃后 6 h 根据体质量(35 mg·kg^{-1})腹腔注射戊巴比妥钠，注射体积均为 10 mL·kg^{-1}，注射后即刻开始观察记录 30 min 内各剂量水平发生睡眠的小鼠数(翻正反射消失>1 min 表明发生睡眠)、入睡潜伏期及睡眠时间。

2.3.3 大鼠协调运动试验(转棒法) 取 SD 大鼠置于大小鼠转棒仪滚筒上训练，转速为 10 r·min^{-1}，每天 1 次，连续 3 d。3 d 训练结束后，选 40 只能在 10 r·min^{-1} 转棒仪滚筒上维持>3 min 大鼠，设苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组(0.09，0.27，0.81 g·kg^{-1}，约为 70 kg 成人临床剂量的 6，19，58 倍)及溶媒对照组(0.5%CMC-Na)，每组 10 只，♀♂各半，各组以 10 mL·kg^{-1} 灌胃给药，各分别于给药前及给药后 1，2，3，4，6 h 时间点置于转棒仪滚筒上，记录每只大鼠从转棒仪滚筒上掉落所用时间，若>10 min 不掉落则以 10 min 计。

2.4 心血管系统试验[11,14]

选已建立生理信号遥测模型 Beagle 犬 6 只，♀♂各半，设溶媒对照组及苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组(0.03，0.09，0.27 g·kg^{-1}，约为 70 kg 成人临床剂量的 2，6，19 倍)，设 4 个给药周期，每个给药周期间隔 1 周，各组以 10 mL·kg^{-1} 单次灌胃给药，相邻组别给药时间固定上午 9:00–11:00，采集指标包括动物心电(包括心率、PR 间期、QRS 间期、QT 间期、P 波、R 波、S~T 段、T 波)、血压(包括收缩压、舒张压、平均压)、体温数据，采集时间范围为给药前 2 h 及给药后 24 h 数据。将系统设置为每 10 s 自动采集 1 次数据。统计时选取给药前 30 min 的时间点为给药前基础数据，在给药后 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，14，18，24 h 取每个时间点后 5 min 数据的平均值作为该时间点数据，进行数据统计时剔除因动物剧烈运动等因素引起的大幅度漂移数据。

2.5 数据处理与分析

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 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。

3 结果

3.1 中枢神经系统的影响

3.1.1 苦苣菜细粉混悬液对小鼠自主活动的影响 苦苣菜细粉混悬液对小鼠自主活动的影响见表 1。研究表明与溶媒对照组同一采集时间点的数值相比，灌胃给予低、中、高剂量苦苣菜细粉混悬液后对小鼠自主活动能力均未产生明显影响，随着测试时间的延长，各组小鼠活动次数有降低趋势。

3.1.2 苦苣菜细粉混悬液对小鼠戊巴比妥钠阈下催眠影响 苦苣菜细粉混悬液对小鼠戊巴比妥钠阈下催眠的影响见表 2。结果表明与溶媒对照组的数值相比，苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组对小鼠入睡潜伏期、睡眠时间均未产生明显影响。

3.1.3 苦苣菜细粉混悬液对大鼠平衡协调运动能力的影响 苦苣菜细粉混悬液对大鼠平衡协调运动能力的影响见表 3。结果表明与溶媒对照组同一采集时间点的数值相比，灌胃给予低、中、高剂量苦苣菜细粉混悬液后对大鼠平衡协调运动能力均未产生明显影响。

3.2 心血管系统的影响

3.2.1 灌胃给予苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬心电的影响 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬心电的影响见表 4~11。结果表明与溶媒对照组同一采集时间点的数值相比，苦苣菜细粉混悬液高、中、低剂量组清醒 Beagle 犬的心率、PR、QRS、P 波、T 波、R 波、QT 间期及 S~T 段均未出现明显改变。

3.2.2 灌胃给予苦苣菜混悬液对清醒 Beagle 犬血压的影响 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬血压的影响见表 12~14。结果表明，与溶媒对照组同一采集时间点的数值相比，苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组对清醒 Beagle 犬的收缩压、舒张压及平均压均未产生明显影响。

3.2.3 灌胃给予苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬体温的影响 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle

表 1 苦苣菜细粉混悬液对小鼠自主活动能力的影响($\bar{x} \pm s$，n=10)

Tab. 1 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on spontaneous activities of mice($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	活动次数/次					
	给药前 30 min	给药后 1 h	给药后 2 h	给药后 3 h	给药后 4 h	给药后 6 h
溶媒对照组	92.60±23.96	97.20±18.38	81.90±29.18	81.30±15.02	79.80±11.27	65.40±19.72
低剂量组	87.80±32.71	86.80±16.36	77.40±28.78	73.90±21.72	68.40±15.74	64.40±19.27
中剂量组	95.00±17.15	86.40±12.96	65.30±27.00	68.10±11.05	66.40±20.91	62.90±24.57
高剂量组	84.40±29.02	85.90±11.31	63.10±26.30	67.30±12.88	65.60±20.28	56.20±12.79

Beagle 犬体温的影响见表 15，结果表明，与溶媒对照组同一采集时间点的数值相比，苦苣菜细粉混悬液低、中、高剂量组对清醒 Beagle 犬的体温均未产生明显影响。

表 2 苦苣菜细粉混悬液对小鼠睡眠潜伏期及睡眠时间的影响($\bar{x}\pm s$，n=10)

Tab. 2 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on sleep latency and sleep time of mice($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	入睡潜伏期/min	睡眠时间/min	入睡数/只	睡眠率/%
溶媒对照组	6.87±1.53	8.97±1.13	3	30
低剂量组	6.18±1.34	10.40±0.96	4	40
中剂量组	6.29±1.07	9.33±1.51	3	30
高剂量组	6.37±0.86	9.80±1.66	4	40

表 3 苦苣菜细粉混悬液对大鼠平衡协调运动影响($\bar{x}\pm s$，n=10)

Tab. 3 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on balance and exercise abilities activities of rats($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	潜伏期/s		
	给药前	给药后 1 h	给药后 2 h
溶媒对照组	533.70±114.46	600.00±0.00	564.00±12.87
低剂量组	527.70±105.04	600.00±0.00	561.10±91.39
中剂量组	531.20±101.88	573.60±122.15	567.10±72.42
高剂量组	535.90±100.05	560.60±114.59	566.30±106.57

组别	潜伏期/s		
	给药后 3 h	给药后 4 h	给药后 6 h
溶媒对照组	557.30±101.71	564.00±97.39	573.80±51.23
低剂量组	576.50±92.13	600.00±0.00	567.60±70.84
中剂量组	566.30±74.95	545.90±119.81	575.30±32.32
高剂量组	600.00±0.00	554.00±106.62	578.10±60.67

表 4 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬心率的影响($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab. 4 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on heart rate of conscious Beagle dogs($\bar{x}\pm s$, n=6) 次/分钟

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	110.18±13.63	102.99±19.41	117.17±33.21	98.45±24.95
给药后 30 min	93.63±22.82	92.57±13.79	92.72±12.86	96.14±9.02
给药后 1 h	84.25±10.21	88.55±11.95	92.71±21.51	84.29±12.17
给药后 2 h	92.38±10.82	74.77±13.25	79.33±12.53	87.10±17.16
给药后 3 h	79.95±7.94	71.04±11.31	85.02±13.09	99.44±26.59
给药后 4 h	88.25±26.72	95.72±26.86	71.33±9.07	86.64±31.59
给药后 6 h	94.79±7.93	85.72±11.42	88.06±10.83	87.35±11.82
给药后 8 h	92.66±21.90	88.78±15.29	79.28±2.37	102.20±20.63
给药后 10 h	93.48±12.61	80.75±17.70	81.05±13.90	89.35±14.45
给药后 12 h	82.94±14.02	78.23±11.80	81.24±7.61	80.70±9.67
给药后 14 h	74.38±7.57	77.14±14.40	89.93±25.40	81.18±9.41
给药后 18 h	81.07±13.19	94.59±27.31	79.20±12.45	80.85±12.59
给药后 24 h	96.26±27.26	95.35±11.35	81.55±4.57	81.75±18.17

表 5 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 PR 间期的影响($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab. 5 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on PR interval of conscious Beagle dogs($\bar{x}\pm s$, n=6) ms

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	95.57±6.71	98.15±6.58	94.58±5.76	100.64±3.66
给药后 30 min	101.56±7.89	103.44±8.79	102.11±6.70	104.46±6.58
给药后 1 h	105.28±9.05	103.24±5.97	100.90±5.33	104.99±8.59
给药后 2 h	99.11±9.21	107.89±10.23	100.25±5.81	102.01±9.05
给药后 3 h	106.93±11.01	107.94±8.01	100.15±14.94	100.41±10.21
给药后 4 h	102.93±10.35	100.81±9.49	107.32±11.19	102.27±8.66
给药后 6 h	97.77±4.39	100.12±5.87	101.77±8.99	106.90±8.03
给药后 8 h	101.90±5.57	103.97±12.04	104.80±8.98	101.75±10.60
给药后 10 h	100.97±10.72	101.42±10.57	101.18±12.13	98.12±7.39
给药后 12 h	98.34±6.99	98.31±9.61	100.05±10.60	104.26±8.32
给药后 14 h	100.65±9.81	99.31±9.80	101.38±11.16	102.84±7.76
给药后 18 h	99.62±9.98	97.15±11.15	102.92±10.57	102.33±12.27
给药后 24 h	100.17±8.06	101.33±6.57	101.37±9.54	104.32±10.21

表 6 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 QRS 间期的影响($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab. 6 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on QRS interval of conscious Beagle dogs($\bar{x}\pm s$, n=6) ms

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药后 30 min	38.66±3.03	36.34±2.22	36.08±2.24	38.74±1.66
给药后 1 h	35.47±5.15	38.22±2.83	38.36±3.25	39.64±1.79
给药后 2 h	37.21±3.75	38.70±1.81	38.40±2.31	38.72±3.34
给药后 3 h	36.93±2.35	39.49±1.19	36.18±5.06	36.11±4.17
给药后 4 h	36.85±2.11	37.32±4.46	38.75±2.43	36.96±2.34
给药后 6 h	35.75±1.61	37.65±2.62	38.65±2.47	37.77±3.02
给药后 8 h	35.35±2.23	38.58±2.44	38.16±2.64	36.10±2.73
给药后 10 h	36.06±4.84	38.17±3.50	39.30±2.43	34.79±2.90
给药后 12 h	38.27±2.01	36.12±3.24	38.02±3.34	39.22±2.67
给药后 14 h	39.27±1.50	35.81±5.27	34.30±9.42	38.70±2.92
给药后 18 h	37.04±4.02	37.19±2.85	39.33±2.42	36.84±2.74
给药后 24 h	36.68±2.91	37.87±3.33	36.99±3.34	32.88±7.14

表 7 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 P 波的影响($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab. 7 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on P wave of conscious Beagle dogs($\bar{x}\pm s$, n=6) mV

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	0.23±0.11	0.22±0.09	0.24±0.09	0.21±0.08
给药后 30 min	0.19±0.12	0.20±0.12	0.20±0.11	0.19±0.11
给药后 1 h	0.20±0.12	0.20±0.11	0.19±0.09	0.21±0.14
给药后 2 h	0.20±0.10	0.22±0.12	0.18±0.09	0.20±0.12
给药后 3 h	0.18±0.12	0.21±0.14	0.21±0.13	0.19±0.10
给药后 4 h	0.21±0.12	0.19±0.13	0.24±0.22	0.21±0.11
给药后 6 h	0.19±0.06	0.20±0.10	0.16±0.08	0.25±0.16
给药后 8 h	0.22±0.11	0.19±0.12	0.20±0.11	0.23±0.13
给药后 10 h	0.22±0.12	0.18±0.10	0.19±0.10	0.19±0.13
给药后 12 h	0.15±0.08	0.15±0.09	0.19±0.11	0.19±0.11
给药后 14 h	0.20±0.10	0.18±0.09	0.20±0.12	0.22±0.18
给药后 18 h	0.18±0.09	0.20±0.11	0.17±0.06	0.17±0.09
给药后 24 h	0.20±0.08	0.19±0.10	0.18±0.07	0.19±0.09

表 8 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 T 波的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab. 8 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on T wave of conscious Beagle dogs($\bar{x} \pm s$, n=6) mV

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	0.28±0.08	0.33±0.10	0.36±0.07	0.27±0.05
给药后 30 min	0.16±0.06	0.21±0.09	0.23±0.07	0.20±0.05
给药后 1 h	0.20±0.03	0.21±0.09	0.23±0.05	0.22±0.09
给药后 2 h	0.20±0.03	0.21±0.09	0.23±0.05	0.22±0.09
给药后 3 h	0.19±0.08	0.14±0.03	0.21±0.04	0.19±0.06
给药后 4 h	0.20±0.04	0.19±0.08	0.24±0.16	0.22±0.07
给药后 6 h	0.24±0.04	0.21±0.08	0.22±0.06	0.27±0.03
给药后 8 h	0.20±0.07	0.21±0.07	0.21±0.04	0.27±0.12
给药后 10 h	0.18±0.06	0.17±0.04	0.21±0.07	0.22±0.13
给药后 12 h	0.17±0.06	0.16±0.04	0.25±0.09	0.17±0.05
给药后 14 h	0.22±0.06	0.23±0.06	0.22±0.07	0.21±0.14
给药后 18 h	0.16±0.06	0.22±0.03	0.22±0.06	0.18±0.04
给药后 24 h	0.26±0.04	0.23±0.02	0.23±0.09	0.24±0.09

表 9 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 QT 间期的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab. 9 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on QT interval of conscious Beagle dogs($\bar{x} \pm s$, n=6) ms

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	208.55±8.17	217.81±11.31	204.65±27.20	226.02±21.37
给药后 30 min	224.61±19.34	217.97±8.39	221.76±10.99	232.75±14.49
给药后 1 h	236.36±17.71	234.35±9.98	226.49±13.12	236.48±8.70
给药后 2 h	225.19±19.88	240.55±8.32	233.50±15.48	235.75±19.75
给药后 3 h	239.32±10.99	250.44±12.13	222.12±24.99	229.58±24.92
给药后 4 h	226.84±19.27	229.39±25.12	248.22±15.68	238.74±22.78
给药后 6 h	215.38±13.02	231.70±12.88	231.00±13.65	233.69±15.41
给药后 8 h	222.22±20.72	232.15±16.72	237.86±13.16	212.90±13.29
给药后 10 h	222.80±28.28	237.36±23.49	235.57±12.97	224.75±13.65
给药后 12 h	237.84±16.51	237.82±19.17	236.01±9.35	240.64±7.82
给药后 14 h	237.92±12.39	230.17±21.03	241.23±16.29	241.55±6.77
给药后 18 h	233.30±11.71	231.53±19.41	234.91±13.86	232.37±13.72
给药后 24 h	225.23±20.18	231.72±7.28	232.23±19.64	233.03±19.85

表 10 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 S~T 段的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab. 10 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on S–T segment of conscious Beagle dogs($\bar{x} \pm s$, n=6) mV

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	180.74±8.23	190.14±11.07	177.66±27.43	197.83±21.66
给药后 30 min	196.00±9.07	189.26±9.07	194.44±11.40	204.45±13.85
给药后 1 h	213.55±17.81	205.79±9.02	198.45±12.77	207.78±7.25
给药后 2 h	197.21±18.36	218.95±13.45	205.03±14.04	206.60±20.85
给药后 3 h	211.74±11.78	221.56±10.88	194.29±26.66	201.13±25.18
给药后 4 h	199.02±19.61	200.92±22.96	220.03±14.04	210.50±22.93
给药后 6 h	200.40±12.36	203.34±11.93	203.60±14.02	213.56±11.47
给药后 8 h	194.41±19.64	203.90±15.03	212.28±11.71	184.88±11.62
给药后 10 h	198.44±26.07	209.00±23.08	206.34±15.03	196.85±12.25
给药后 12 h	209.80±15.38	210.49±19.16	208.09±8.70	212.35±5.22
给药后 14 h	209.81±14.03	202.05±20.07	213.96±15.51	213.60±6.10
给药后 18 h	205.45±10.90	205.08±17.48	206.13±14.14	204.79±15.11
给药后 24 h	197.27±20.40	203.63±7.28	201.81±17.29	205.64±19.42

表 11 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬 R 波的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab. 11 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on R wave of conscious Beagle dogs($\bar{x} \pm s$, n=6) mV

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	2.41±1.24	2.37±1.19	2.23±1.26	2.50±1.35
给药后 30 min	2.48±1.19	2.32±0.89	2.26±0.88	2.78±1.00
给药后 1 h	2.17±0.64	2.25±1.01	2.09±1.26	2.59±1.08
给药后 2 h	2.10±0.94	2.76±0.76	2.28±0.96	2.12±0.54
给药后 3 h	1.86±1.12	2.26±1.15	2.02±1.00	2.28±0.92
给药后 4 h	2.40±1.19	2.39±1.41	2.50±0.92	2.43±1.17
给药后 6 h	2.12±0.95	2.53±1.17	1.74±0.73	2.51±1.18
给药后 8 h	2.32±1.26	2.38±1.12	2.44±0.83	2.23±0.91
给药后 10 h	1.91±0.97	2.47±1.01	2.17±1.06	2.10±1.02
给药后 12 h	2.30±1.24	2.55±1.11	2.72±1.10	2.43±1.28
给药后 14 h	2.18±0.82	1.84±0.65	2.41±0.80	2.37±1.45
给药后 18 h	2.34±0.91	2.46±1.03	2.64±0.94	2.53±1.02
给药后 24 h	2.09±1.18	2.29±1.14	2.29±0.99	2.27±0.78

表 12 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬收缩压的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab. 12 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on systolic pressure of conscious Beagle dogs($\bar{x} \pm s$, n=6) mmHg

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	122.72±11.50	122.24±11.74	132.37±12.30	117.77±3.91
给药后 30 min	107.74±8.74	112.87±8.64	112.28±11.61	110.57±9.20
给药后 1 h	112.53±10.99	110.20±7.04	113.45±12.28	113.77±8.16
给药后 2 h	124.50±13.17	114.86±12.04	118.17±12.69	117.04±15.41
给药后 3 h	121.07±11.61	112.79±13.44	125.92±14.11	120.31±15.88
给药后 4 h	121.15±11.19	123.01±9.97	110.48±12.54	113.96±8.34
给药后 6 h	125.63±12.33	119.15±8.60	115.16±16.07	117.84±11.72
给药后 8 h	120.20±16.03	124.37±11.22	119.35±10.44	123.94±14.77
给药后 10 h	124.09±19.58	118.77±12.29	124.56±11.04	117.68±13.89
给药后 12 h	117.10±10.06	117.49±13.06	126.43±19.11	117.23±9.25
给药后 14 h	117.95±15.48	123.10±15.42	120.79±15.20	115.05±8.20
给药后 18 h	123.95±11.61	123.14±10.46	123.10±10.11	116.71±7.89
给药后 24 h	122.39±14.42	129.91±17.64	129.13±13.55	123.55±9.83

表 13 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬舒张压的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

Tab. 13 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on diastolic pressure of conscious Beagle dogs($\bar{x} \pm s$, n=6) mmHg

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	85.38±8.98	85.27±6.83	91.67±6.40	82.30±3.82
给药后 30 min	77.45±7.78	78.77±8.60	80.17±9.12	78.51±5.08
给药后 1 h	78.56±11.25	77.22±4.24	77.71±7.13	80.85±9.96
给药后 2 h	87.30±10.86	84.31±9.52	84.09±7.66	79.20±15.66
给药后 3 h	84.19±8.35	81.09±9.49	89.59±10.82	84.05±13.22
给药后 4 h	88.08±7.70	88.82±5.22	82.79±8.28	80.28±4.88
给药后 6 h	89.11±8.18	84.50±10.72	81.22±7.00	83.97±10.05
给药后 8 h	85.87±11.42	88.87±11.71	87.04±6.68	87.93±9.97
给药后 10 h	87.90±13.84	82.97±12.32	85.75±10.08	82.77±14.13
给药后 12 h	81.77±10.22	81.21±9.10	90.18±9.70	83.04±6.97
给药后 14 h	83.41±12.18	86.34±11.35	85.51±10.20	84.60±7.02
给药后 18 h	87.98±6.01	86.30±5.83	87.52±6.77	83.49±8.42
给药后 24 h	85.73±7.89	87.19±8.22	88.80±7.55	89.74±8.15

表 14 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬平均压的影响($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab. 14 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on average pressure of conscious Beagle dogs($\bar{x}\pm s$，n=6) mmHg

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	99.87±9.35	99.45±8.27	107.47±9.17	95.85±2.97
给药后 30 min	88.47±6.96	90.97±8.75	91.88±10.34	90.13±5.87
给药后 1 h	90.89±10.19	88.89±4.56	90.57±9.06	92.42±9.21
给药后 2 h	100.67±11.69	95.47±9.47	96.26±8.68	92.26±15.61
给药后 3 h	97.29±8.97	92.34±9.94	102.93±11.87	97.06±14.65
给药后 4 h	100.11±8.43	101.35±6.26	93.87±7.61	92.33±5.23
给药后 6 h	103.21±9.08	97.01±9.76	91.90±11.06	96.44±10.35
给药后 8 h	98.62±13.33	101.64±11.58	98.65±7.31	101.49±12.28
给药后 10 h	101.34±15.55	95.34±12.00	99.50±10.40	95.06±14.10
给药后 12 h	94.41±9.57	93.88±9.87	103.26±12.70	95.16±6.89
给药后 14 h	100.05±3.88	99.40±11.83	98.0±11.72	95.37±7.30
给药后 18 h	100.57±7.31	99.38±7.42	100.21±7.07	95.26±7.98
给药后 24 h	99.36±10.02	101.56±9.29	104.14±9.77	101.98±8.40

表 15 苦苣菜细粉混悬液对清醒 Beagle 犬体温的影响($\bar{x}\pm s$，n=6)

Tab. 15 Effect of *Sonchus oleraceus* powder suspension on temperature of conscious Beagle dogs($\bar{x}\pm s$, n=6) ℃

采集时间点	组别			
	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前 30 min	37.87±0.52	37.85±0.40	38.10±0.40	37.81±0.44
给药后 30 min	38.04±0.34	38.18±0.17	38.08±0.16	38.02±0.29
给药后 1 h	37.73±0.35	37.70±0.15	37.57±0.22	37.55±0.26
给药后 2 h	37.43±0.29	37.18±0.31	37.28±0.26	37.42±0.12
给药后 3 h	37.59±0.28	37.26±0.45	37.45±0.21	37.21±0.31
给药后 4 h	37.54±0.31	37.50±0.23	37.21±0.43	37.45±0.37
给药后 6 h	37.42±0.26	37.57±0.24	37.37±0.14	37.33±0.30
给药后 8 h	37.80±0.27	37.68±0.26	37.56±0.36	37.60±0.42
给药后 10 h	37.62±0.15	37.59±0.33	37.72±0.17	37.67±0.22
给药后 12 h	37.64±0.21	37.45±0.13	37.54±0.15	37.39±0.34
给药后 14 h	37.74±0.01	37.70±0.15	37.77±0.16	37.61±0.25
给药后 18 h	37.60±0.25	37.51±0.10	37.56±0.17	37.52±0.17
给药后 24 h	37.54±0.16	37.45±0.31	37.36±0.27	37.50±0.30

4 讨论

通俗理解安全药理学，其主要目的是为了考察受试药物在临床治疗剂量范围内或者明显高于临床治疗剂量范围时，不希望发生隐性的对身体机能的不良反应，其主要考察药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响[15]。在植入式生理信号遥测系统未应用前，诸多关于心血管系统安全药理学的研究一般采用多通道生理记录仪进行心电、呼吸、血压及体温等数据的采集，然而，在麻醉或束缚状态下所采集的心电、血压及体温等参数可能会对实验产生较大的影响，尤其研究特殊药物时，可能还会与受试药物产生相互作用。ICH-S7A《人用药物安全药理学研究指导原则》建议采用 DSI 电生理遥测技术进行有关于心血管系统实验，从而最大限度降低因麻醉剂、人为操作、动物应激等因素对实验产生的干扰[16-17]。

传统药用植物合理使用的基本要素是安全、有效、经济及适当，而安全性是其应用最基本的前提[18]，传统医用药材在中国有着悠久的发展历史，并在不断的积累和实践中广泛应用于临床，而且在诸多疾病的预防和治疗中发挥着举足轻重的作用，但在安全性方面却缺少系统的研究，近年来马兜铃酸导致的肝肾毒性事件、鱼腥草注射液事件及刺五加注射液事件等，对传统中医药的应用和发展产生了巨大的冲击，也使得诸多学者意识到加强对药用植物的安全性研究具有重要意义[19]。

苦苣菜作为常用传统药用植物，广泛应用于临床，Torres-González 等[20]建立 Wistar 大鼠肾脏缺血再灌注(I/R)损伤模型，通过对血尿素氮、肌酐、丙二醛等指标的测定，与模型组比较发现，苦苣菜提取物对 Wistar 大鼠 I/R 损伤具有一定的肾脏保护作用；Hu 等[21]发现，苦苣菜水提物作用于 HepG-2 和 K562 肿瘤细胞表现出一定的抑制作用；Chen 等[22]研究发现苦苣菜粗体物及其酚酸类化合物可以提高 HepG-2 细胞胰岛素抵抗模型的敏感性。基于苦苣菜药材在动物和细胞水平的研究，及其表现出的诸多药理作用，对其进行短期和长期的安全性评价具有重要的意义。

实验研究发现，与溶媒对照组相比，单次灌胃给予苦苣菜细粉混悬液(0.13，0.39，1.17 g·kg^{-1})，各剂量水平小鼠自主活动未见明显变化、与戊巴比妥钠未产生协同睡眠作用、单次灌胃给予苦苣菜细粉混悬液(0.09，0.27，0.81 g·kg^{-1})，各剂量水平大鼠平衡运动能力未见明显变化；与溶媒对照组相比，经口单次灌胃给予清醒 Beagle 犬低、中、高剂量(0.03，0.09，0.27 g·kg^{-1})苦苣菜细粉混悬液 24 h 内，心电(心率、PR 间期、QRS 间期、QT 间期、P 波、R 波、S~T 段、T 波)、血压(收缩压、舒张压、平均压)、体温均未出现明显改变。结果表明，本实验条件下，单次灌胃给予苦苣菜细粉混悬液对实验动物心血管系统和中枢神经系统无明显影响。

为充分评价苦苣菜药材的安全性，本课题组下一步将进行苦苣菜药材进行急性毒性和亚急毒性

评价工作，亚急毒将通过生化学、血液学、血液涂片、骨髓涂片及组织病理对其安全性进行评价，以期为苦苣菜临床安全用药提供一定的数据支持。

REFERENCES

[1] CHEN L, LIN X, XIAO J, et al. *Sonchus oleraceus* Linn protects against LPS-induced sepsis and inhibits inflammatory responses in $RAW_{264.7}$ cells[J]. J Ethnopharmacol, 2019(236): 63-69.

[2] VILELA F C, SONCINI R, GIUSTI-PAIVA A. Anxiolytic-like effect of *Sonchus oleraceus* L. in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(2): 325-327.

[3] ALOTHMAN E A, AWAAD A S, SAFHI A A, et al. Evaluation of anti-ulcer and ulcerative colitis of *Sonchus oleraceus* L. [J]. Saudi Pharm J, 2018, 26(7): 956-959.

[4] VILELA F C, DE MESQUITA PADILHA M, DOS SANTOS-E-SILVA L, et al. Evaluation of the antinociceptive activity of extracts of *Sonchus oleraceus* L. in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(2): 306-310.

[5] YIN J, KWON G J, WANG M H. The antioxidant and cytotoxic activities of *Sonchus oleraceus* L. extracts[J]. Nutr Res Pract, 2007, 1(3): 189-194.

[6] XIA D Z, YU X F, ZHU Z Y, et al. Antioxidant and antibacterial activity of six edible wild plants (*Sonchus* spp.) in China[J]. Nat Prod Res, 2011, 25(20): 1893-1901.

[7] TEUGWA C M, MEJIATO P C, ZOFOU D, et al. Antioxidant and antidiabetic profiles of two African medicinal plants: *Picralima nitida*(Apocynaceae) and *Sonchus oleraceus* (Asteraceae)[J]. BMC Complement Altern Med, 2013(13): 175. Doi: 10.1186/1472-6882-13-175.

[8] LI Q, DONG D D, HUANG Q P, et al. The anti-inflammatory effect of *Sonchus oleraceus* aqueous extract on lipopolysaccharide stimulated RAW 264. 7 cells and mice[J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 799-809.

[9] MAWALAGEDERA S M, OU Z Q, MCDOWELL A, et al. Effects of boiling and *in vitro* gastrointestinal digestion on the antioxidant activity of *Sonchus oleraceus* leaves[J]. Food Funct, 2016, 7(3): 1515-1522.

[10] OU Z Q, RADES T, MCDOWELL A. Anti-ageing effects of *Sonchus oleraceus* L. (pūhā) leaf extracts on H_2O_2-induced cell senescence[J]. Molecules, 2015, 20(3): 4548-4564.

[11] 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.

[12] RAYEES S, SHARMA R, SINGH G, et al. Acute, sub-acute and general pharmacological evaluation of 5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-ethyl-2E, 4E-pentadienoic acid piperidide (SK-20): A novel drug bioavailability enhancer [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2013, 35(2): 347-359.

[13] 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. Doi: 10.1016/j.jep.2019.112023.

[14] PENG H, GUO J B, YUAN H T, et al. Effect of (R, R)-penehyclidine 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.

[15] LI F J, WANG W, XIAO H. The evaluation of anti-breast cancer activity and safety pharmacology of the ethanol extract of *Aralia elata* Seem. leaves[J]. Drug Chem Toxicol, 2019: 44(4): 427-436.

[16] 原国家食品药品监督管理总局. 药物安全药理学研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-5-13)[2020-7-8]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20140513120001448.html.

[17] HHS F A D A. International Conference on Harmonisation; guidance on S7A safety pharmacology studies for human pharmaceuticals; availability. Notice[J]. Fed Regist, 2001, 66(135): 36791-36792.

[18] LIN Z J, WANG X, ZHANG B. Exploring on appropriate use of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(10): 1233-1238.

[19] DAI Y Y, MA M H, WANG X H, et al. . Advances of the nephrotoxic effects and quality control of aristolochic acid [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(10): 1304-1310.

[20] TORRES-GONZÁLEZ L, CIENFUEGOS-PECINA E, PERALES-QUINTANA M M, et al. Nephroprotective effect of *Sonchus oleraceus* extract against kidney injury induced by ischemia-reperfusion in wistar rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9572803. Doi: 10.1155/2018/9572803.

[21] HU Y T, LI Q, WANG Y L, et al. Anti-tumor effect of hot aqueous extracts from *Sonchus oleraceus* (L.) L. and *Juniperus sabina* L-two traditional medicinal plants in China[J]. J Ethnopharmacol, 2016(185): 289-299.

[22] CHEN L, TENG H, CAO H. Chlorogenic acid and caffeic acid from *Sonchus oleraceus* Linn synergistically attenuate insulin resistance and modulate glucose uptake in HepG2 cells[J]. Food Chem Toxicol, 2019(127): 182-187.

收稿日期：2020-07-08

(本文责编：陈怡心)