



遥测方法对比传统安全药理学方法的优势及应用

孙晶晶, 周 泉, 齐珍珍, 郭秋平

(广州医药研究总院有限公司药物非临床评价研究中心, 广州 510240)

【摘要】 **目的** 对比传统安全药理研究方法, 论证遥测方法的优势。**方法** 分别使用传统安全药理方法和遥测技术对 Beagle 犬进行连续的心率、呼吸频率、血压和心电等生理指征监测, 分析对比麻醉状态、清醒状态和采食前后 Beagle 犬的生理指标的变化。**结果** 维持麻醉会造成动物的心率、呼吸频率、血压和心电 QT 间期等出现显著变化; 清醒动物 24 h 的生理指标变化不明显, 并呈现出一定的生物节律; 相对清醒动物, 麻醉动物的心率显著升高、血压显著升高、心电 QRS (QRS 段) 和 QTcf (QTcf 间期) 显著延长、呼吸频率降低; 采食后动物心率显著升高, QTcf 极显著延长。**结论** 传统安全药理研究方法会影响动物心率、血压、呼吸频率和 QT 间期等生理指标, 影响药物评价的客观性, 通过遥测技术使用清醒动物进行安全药理研究能够减少误差, 但在具体应用时需尽量排除外界干扰。

【关键词】 Beagle 犬; 遥测; 安全药理

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 08-0047-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.08.007

Advantages and application of telemetry compared with the traditional methods in safety pharmacology

SUN Jing-jing, ZHOU Quan, QI Zhen-zhen, GUO Qiu-ping

(Center for Drug Non-Clinical Evaluation and Research, Guangzhou Pharmaceutical Research Institute Co. Ltd, Guangzhou 510240, China)

【Abstract】 **Objective** To prove the advantages of telemetry by comparing with the traditional methods in safety pharmacology. **Methods** To monitor continuously the heart rate, respiratory rate, blood pressure and ECG of Beagle dogs by traditional and telemetry methods respectively, analyze and compare the changes between anesthetized and conscious dogs before and after feeding. **Results** Maintenance of anesthesia changed significantly the heart rate, respiratory rate, blood pressure and QT interval in the ECG of animals. The changes of physiological indicators in 24 h is not obvious in conscious animals, and showed a certain biorhythm. Compared with the conscious animals, the anesthetized dogs' heart rate was significantly higher, blood pressure increased significantly, QRS and QTcf interval prolonged significantly, respiratory frequency decreased, heart rate increased significantly after feeding, and QTcf interval extended very significantly. **Conclusions** Traditional methods in safety pharmacology affect animal physiological indicators such as heart rate, blood pressure, respiratory rate and QT interval, which affect the objectivity of drug evaluation. Using conscious animals by telemetry can reduce these errors, however, the interference from outside should be eliminated.

【Key words】 Beagle dog; Telemetry; Safety pharmacology

【基金项目】 广州市科信局市科研条件建设 (编号: 穗科条[2009]5-11, 穗科条[2013]277-1); 广州市科信局生物产业重大专项 (编号: 201300000053)。

【作者简介】 孙晶晶 (1978-), 女, 研究方向: 新药研发。E-mail: sjingjing3@sina.com。

【通讯作者】 郭秋平 (1978-), 女, 研究方向: 新药研发。E-mail: 13427595023@163.com。

安全药理学 (safety pharmacology) 主要是研究药物在治疗范围内或以上的剂量时,潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响,即观察药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响^[1]。其中心血管系统实验主要在犬或猴等大动物上进行,建议采用清醒动物。相对传统的使用麻醉动物进行的安全药理学实验方法,借助遥测技术使用清醒动物可排除麻醉、创伤应激及动物活动受限等因素的干扰,同时增加受试物对动物 QT 间期、血压、呼吸、心率等安全药理学研究参数影响的检测灵敏度^[2,3],因而实验结果更客观、准确,更为接近临床。测得的生理信号更能反映动物在正常且自然的状态下的生理状况。

在安全药理实验中,使用遥测技术的优势显而易见:实验设计更为科学;可长时间连续监测;所得数据更接近真实值;符合“3R”国际原则等^[4]。目前国内已有遥测技术应用在 Beagle 犬、食蟹猴、巴马小型猪等动物的成功案例^[5-7],也据此进行过安全药理研究^[8]。刘雁^[9]在同时使用麻醉动物和清醒动物进行化合物 A 的安全药理评价时发现,因麻醉剂对动物反射功能的抑制,可导致清醒动物的心率降低的化合物 A 会同时降低麻醉动物的心率和血压,证明使用麻醉动物会影响某些药物的评价效果,但遥测技术相对于传统安全药理研究方法的优点并未得到全面的论证,本实验以 Beagle 犬为例,探讨遥测方法相对于传统安全药理学实验方法的优点以及实际应用中需要注意的问题。

1 材料和方法

1.1 实验动物及实验环境

普通级 Beagle 犬,8~12 月龄,8~12 kg,购自广州医药研究总院有限公司实验动物研究开发中心(SCXK(粤)2013-0007)。动物单笼饲养于普通级动物房(SYXK(粤)2013-0003),动物房环境符合国标要求。

1.2 药品、试剂和溶剂

50200 麻醉机(Stoelting 公司),用于动物维持麻醉;遥测生理信号采集系统(Data Sciences International 公司),用于麻醉动物生理信号采集;MP150 十六道生理记录仪(美国 Biopac),用于清醒动物生理信号采集。

注射用青霉素钠(华北制药股份有限公司,批号:F3112130),布洛芬缓释片(惠州大亚制药股份

有限公司,批号:140405),丙泊酚注射液(西安力邦制药有限公司,批号:1410231),异氟烷(宝龄富锦生物股份有限公司,批号:4900-1201),肝素钠注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司,批号:1401106),0.9%氯化钠注射液(广东科伦药业有限公司,批号:D13110806-2)。

1.3 动物实验

1.3.1 麻醉动物的生理数据采集:动物采用静脉注射丙泊酚注射液诱导麻醉后行气管插管,使用 0.5%~1%异氟烷进行维持麻醉。将动物仰卧保定于恒温手术台上,对其颈部进行除毛和常规消毒,在无菌条件下切开颈部皮肤进行单侧颈总动脉插管(动脉插管内充满 125 U/mL 肝素钠溶液)。使用十六道生理记录仪记录动物的呼吸、血压和心电。

1.3.2 清醒动物的生理数据采集:动物使用丙泊酚注射液诱导麻醉后使用 1.5%~3%异氟烷进行维持麻醉,在无菌条件下行 D70-PCTR 植入子植入手术。术前和术后 3 d,每天经口饲喂布洛芬缓释片镇痛,术后 5 d,每天肌内注射青霉素钠消炎,并据恢复状况进行创口常规消毒,待动物痊愈后使用 DSI 遥测系统进行生理数据采集。

1.4 数据获取及分析

选取 6 只 Beagle 犬,在麻醉稳定状态下使用 MP150 十六道生理记录仪采集连续 6 h 的呼吸、血压和心电,另取 3 只雄性 Beagle 犬采用 DSI Dataquest A. R. T 软件连续获取 24 h 的呼吸、血压和心电,并用 Acqknowledge 3.8.1 软件进行数据处理。所有数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理,差异显著性采用配对 *t* 检验和单因子方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 麻醉动物

以麻醉稳定时为 0 min,分别取 0、5、15、30、60、120、180、240、300、360 min 的数据(取相应时间点附近稳定的 60 s 数据的均值)进行分析统计,统计结果见表 1、表 2,其中 QTcf 间期为 QT 间期的校正值, $QTcf = QT / (RR^{1/3})$ 。

随麻醉维持时间的延长,动物的心率、呼吸频率、血压均有下降趋势,且相比 0 min,心率在 5、15、60 min 及之后有显著(或极显著)降低,呼吸频率在 180、240 min 有显著降低,QT 间期在 5、15、60 min 及之后有显著延长,QTcf 间期在 5、60 min 及之后有

显著延长。

2.2 清醒动物

清醒动物取指定段中间附近生理信号稳定的 60 s 的均值,且避开动物采食后 60 min(每天 8:00、16:00 饲喂),采集 3 只清醒动物全天的数据见表 3、

表 4。

全天动物心率、呼吸频率、血压和 QTcf 间期在 10:00 ~ 11:00 较高,且心率和 QTcf 间期比 5:00 ~ 6:00 显著升高,其它指标的变化均无统计学意义。

表 1 麻醉 Beagle 犬心率呼吸血压($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab.1 Heart rate, respiratory rate and mean blood pressure of the anesthetized Beagle dogs

时间点 (min) Time points (min)	心率 Heart rate (bpm)	呼吸频率 Respiratory rate (bpm)	平均压 Mean blood pressure (mmHg)
0	166.2 ± 18.0	10.9 ± 7.0	124.5 ± 6.3
5	158.0 ± 15.0*	11.0 ± 7.6	123.4 ± 5.8
15	157.7 ± 14.7*	10.3 ± 7.4	125.1 ± 4.4
30	160.5 ± 13.4	12.0 ± 10.3	125.4 ± 4.5
60	154.5 ± 19.3*	10.4 ± 9.5	124.8 ± 5.9
120	152.3 ± 20.1*	9.1 ± 7.2	123.4 ± 7.2
180	144.9 ± 13.0**	7.5 ± 6.0*	118.0 ± 6.3
240	141.0 ± 13.6**	6.6 ± 5.4*	116.5 ± 7.8
300	139.4 ± 10.0**	7.0 ± 4.4	113.8 ± 8.9
360	140.5 ± 10.5*	6.9 ± 3.6	110.2 ± 13.5

注: *表示与 0 min 比较, $P < 0.05$, **表示与 0 min 比较, $P < 0.01$ 。
Note. Compared with 0 min, * means $P < 0.05$ and ** means $P < 0.01$.

表 2 麻醉 Beagle 犬心电图指标($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab.2 Cardiographic parameters of the anesthetized Beagle dogs

时间点 (min) Time points (min)	PR 间期 PR (s)	QT 间期 QT (s)	QRS 段 QRS (s)	QTcf 间期 QTcf (s)
0	0.074 ± 0.011	0.219 ± 0.018	0.074 ± 0.008	0.305 ± 0.017
5	0.074 ± 0.011	0.231 ± 0.017**	0.075 ± 0.009	0.317 ± 0.016*
15	0.075 ± 0.011	0.229 ± 0.013*	0.074 ± 0.008	0.311 ± 0.014
30	0.073 ± 0.008	0.227 ± 0.011	0.073 ± 0.009	0.314 ± 0.014
60	0.074 ± 0.011	0.231 ± 0.016**	0.074 ± 0.007	0.316 ± 0.014*
120	0.075 ± 0.010	0.236 ± 0.016**	0.074 ± 0.009	0.322 ± 0.017*
180	0.075 ± 0.008	0.242 ± 0.014**	0.076 ± 0.008	0.328 ± 0.017*
240	0.075 ± 0.010	0.246 ± 0.016**	0.075 ± 0.009	0.333 ± 0.019*
300	0.076 ± 0.010	0.246 ± 0.014**	0.076 ± 0.010	0.331 ± 0.016*
360	0.077 ± 0.009	0.244 ± 0.015*	0.075 ± 0.009	0.332 ± 0.018*

注: *表示与 0 min 比较, $P < 0.05$, **表示与 0 min 比较, $P < 0.01$ 。
Note. Compared with 0 min, * means $P < 0.05$ and ** means $P < 0.01$.

表 3 清醒 Beagle 犬心率呼吸血压($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab.3 Heart rate, respiratory rate and mean blood pressure of 3 conscious Beagle dogs

时间点 Time points	心率 Heart rate (bpm)	呼吸频率 Respiratory rate (bpm)	平均压 Mean blood pressure (mmHg)
9:00 ~ 10:00	87.3 ± 6.0 ^{ab}	24.0 ± 2.9	109.9 ± 11.9
10:00 ~ 11:00	90.2 ± 7.7 ^a	23.5 ± 2.1	115.6 ± 12.6
11:00 ~ 12:00	87.6 ± 9.6 ^{ab}	23.5 ± 3.3	112.6 ± 16.0
13:00 ~ 14:00	73.7 ± 8.8 ^{ab}	23.4 ± 4.0	109.5 ± 10.2
14:00 ~ 15:00	72.8 ± 17.7 ^{ab}	19.8 ± 2.9	114.6 ± 6.7
17:00 ~ 18:00	71.5 ± 5.6 ^{ab}	19.0 ± 3.1	112.8 ± 6.3
22:00 ~ 23:00	78.3 ± 8.3 ^{ab}	17.8 ± 4.9	96.9 ± 4.8
1:00 ~ 2:00	78.8 ± 17.5 ^{ab}	19.4 ± 4.2	102.2 ± 4.1
5:00 ~ 6:00	68.6 ± 3.7 ^b	18.2 ± 4.1	111.6 ± 12.1

注: 具有同样字母角标表示差异无显著性($P \geq 0.05$),不同角标表示差异有显著性($P < 0.05$)。
Note. The same letter superscripts mean no significant difference ($P \geq 0.05$), different letter superscripts mean significant difference ($P < 0.05$).

表 4 清醒 Beagle 犬心电图指标 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 4 Cardiographic parameters of 3 conscious Beagle dogs

时间点 Time points	QRS 段 QRS (s)	QT 间期 QT (s)	QTcf 间期 QTcf 间期 (s)	ST 段 ST (s)
9:00 ~ 10:00	0.057 ± 0.014	0.230 ± 0.018	0.261 ± 0.026 ^{ab}	0.191 ± 0.011
10:00 ~ 11:00	0.057 ± 0.005	0.233 ± 0.006	0.266 ± 0.009 ^a	0.192 ± 0.007
11:00 ~ 12:00	0.055 ± 0.002	0.231 ± 0.010	0.262 ± 0.006 ^{ab}	0.193 ± 0.019
13:00 ~ 14:00	0.055 ± 0.001	0.239 ± 0.006	0.255 ± 0.017 ^{ab}	0.199 ± 0.009
14:00 ~ 15:00	0.057 ± 0.006	0.232 ± 0.010	0.246 ± 0.009 ^{ab}	0.190 ± 0.011
17:00 ~ 18:00	0.049 ± 0.003	0.243 ± 0.014	0.257 ± 0.008 ^{ab}	0.200 ± 0.011
22:00 ~ 23:00	0.054 ± 0.010	0.239 ± 0.002	0.261 ± 0.007 ^{ab}	0.196 ± 0.005
1:00 ~ 2:00	0.055 ± 0.004	0.241 ± 0.009	0.263 ± 0.012 ^{ab}	0.198 ± 0.008
5:00 ~ 6:00	0.051 ± 0.004	0.227 ± 0.018	0.237 ± 0.020 ^b	0.191 ± 0.017

注: 具有同样字母角标表示差异无显著性 ($P \geq 0.05$), 不同角标表示差异有显著性 ($P < 0.05$)。

Note. The same letter superscript means no significant difference ($P \geq 0.05$), different letter superscript means significant difference ($P < 0.05$).

表 5 麻醉动物和清醒动物的生理指标对比 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Tab. 5 Comparison of physiological parameters in anesthetized and conscious Beagle dogs

时间点 Time points	心率 Heart rate (bpm)	呼吸频率 Respiratory rate (bpm)	平均压 Mean blood pressure (mmHg)	QRS 段 QRS (s)	QT 间期 QT (s)	QTcf 间期 QTcf (s)
麻醉 Anesthetized	159.5 ± 17.2 ^a	14.9 ± 9.8 ^b	122.3 ± 4.5 ^a	0.073 ± 0.004 ^a	0.226 ± 0.009 ^b	0.310 ± 0.009 ^a
上午 Morning	88.4 ± 0.9 ^b	23.7 ± 3.3 ^a	112.7 ± 11.9 ^b	0.056 ± 0.043 ^b	0.231 ± 0.003 ^{ab}	0.263 ± 0.014 ^b
下午 Afternoon	72.7 ± 10.3 ^c	20.7 ± 3.5 ^{ab}	112.3 ± 7.2 ^b	0.054 ± 0.005 ^b	0.238 ± 0.010 ^a	0.253 ± 0.012 ^b
夜间 Night	75.2 ± 11.0 ^c	18.5 ± 3.9 ^{ab}	103.6 ± 9.4 ^c	0.054 ± 0.006 ^b	0.236 ± 0.012 ^{ab}	0.254 ± 0.017 ^b

注: 具有同样字母角标表示差异无显著性 ($P \geq 0.05$), 不同角标表示差异有显著性 ($P < 0.05$)。

Note. The same letter superscript means no significant difference ($P \geq 0.05$), different letter superscripts means significant difference ($P < 0.05$).

表 6 采食前后动物的生理指标对比 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 6 Comparison of physiological parameters in the dogs before and after feeding

时间点 Time points	心率 Heart rate (bpm)	呼吸频率 Respiratory rate (bpm)	平均压 Mean blood pressure (mmHg)	QRS 段 QRS (s)	QT 间期 QT (s)	QTcf 间期 QTcf (s)
采食前 Before	70.7 ± 11.7	19.0 ± 3.3	113.1 ± 8.9	0.054 ± 0.006	0.229 ± 0.013	0.248 ± 0.019
采食后 After	108.9 ± 18.6 [*]	20.7 ± 2.9	109.8 ± 5.6	0.055 ± 0.007	0.219 ± 0.017	0.294 ± 0.022 ^{**}

注: * 表示与采食前比较, $P < 0.05$, ** 表示与采食前比较, $P < 0.01$ 。

Note. Compared with that before feeding, * means $P < 0.05$ and ** means $P < 0.01$.

2.3 麻醉动物和不同时间段的清醒动物对比

考虑到随麻醉维持时间延长动物的生理指标会出现的变化, 取 3 只雄性麻醉动物 0、5、15 min 的数据作为麻醉动物数据。

因正常动物全天的生理指标存在生物节律, 故将清醒动物数据按照上午 (7:00 ~ 12:00)、下午 (13:00 ~ 18:00)、夜间 (22:00 ~ 6:00) 统计, 与麻醉动物比较, 结果见表 5。

对比清醒状态, 麻醉状态的动物心率显著升高, 血压显著升高, QRS 段和 QTcf 间期显著延长, 呼吸频率有所降低。

对于清醒动物, 上午的心率、呼吸频率和血压最高, 心率较下午、夜间显著升高, 夜间的血压显著低于白天。

2.4 动物采食前后比较

采用清醒动物进行安全药理实验时, 可避免绝大多数人为干扰, 但动物仍需定时饲喂, 本实验考察了动物在采食前后的生理指征变化。

动物分别在 8:00 和 16:00 进行喂食, 将其 8:30 ~ 9:00 以及 16:30 ~ 17:00 的生理数据视为采食后, 5:00 ~ 6:00 以及 14:00 ~ 15:00 视为采食, 结果见表 6。

采食后动物心率显著升高,QTcf 间期极显著延长。

3 讨论

3.1 传统的安全药理实验方法

传统安全药理研究方法中药物对 Beagle 犬的呼吸、心血管系统的影响常采用气体麻醉的动物进行,其呼吸、心血管系统的指标与麻醉密切相关,且动物保定、手术引起的创伤应激和其它实验条件也可致动物生理指征变化。本实验模拟麻醉动物的安全药理实验方法,记录分析麻醉稳定 6 h 的 Beagle 犬的生理信号。

与麻醉稳定 0 min 相比,随麻醉维持时间的延长,动物的呼吸、心率和血压有降低趋势,且在部分时间点有显著降低,与王青秀等^[10]的研究相符。随麻醉时间延长,QT 间期和 QTcf 间期有延长趋势,且在大多数时间点发生显著延长。异氟烷麻醉会造成动物不同程度的呼吸抑制,有减弱心脏收缩力的副作用,通过抑制心肌或(和)扩张血管,引起不同程度的动脉血压下降,并可通过直接作用于心肌细胞及通过神经体液因素间接影响心肌^[11]。另外,动物在麻醉维持过程中,因能量消耗未能及时补充也会导致机体变化。证明传统安全药理实验方法会对动物的呼吸、心血管系统指标等产生不同程度的影响,影响实验研究结果。

3.2 清醒动物

现行指导原则建议采用清醒动物进行安全药理实验,在本实验室条件下,通过外科手术,在 Beagle 犬体内埋植 D70-PCTR 遥测植入子,待动物恢复,以 DSI 遥测生理信号采集系统连续记录并分析 Beagle 犬 24 h 的生理信号。

动物房采用 12 h(7:00 ~ 19:00)的照明,清醒动物心率为 68.6 ~ 90.2 bpm,呼吸频率为 17.8 ~ 24.0 bpm,平均动脉压为 96.9 ~ 115.6 mmHg,其全天的心率、呼吸频率、血压存在一定波动,呈现出“白天高、夜间低”的趋势,但除心率、QTcf 间期在 10:00 ~ 11:00 较 5:00 ~ 6:00 有明显升高外,其它指标的变化均无统计学意义。上午的心率、呼吸频率和血压最高,心率较下午、夜间显著升高,白天的血压较夜间显著升高。全天的基础数据和呈现出的生物节律与李娜等^[12]的研究相符。

动物在笼中进行数据采集,数据采集期间禁止除饲养员外所有人员进出动物房,且采集点避开了

饲喂后 60 min 内的时间,消除了人为影响和动物采食的影响。证明全天的动物状况相对稳定,干扰因素较少且容易控制,同时也能体现出类似人体昼夜节律的生物节律^[13],证明所得数据的客观有效。通过遥测技术采用清醒动物进行安全药理实验可以排除干扰,减小误差,利于客观反映实验结果。

在使用遥测方法进行的安全药理研究中,可采用拉丁方设计方法,能减少使用动物数量,且试验精确性比传统的随机单位组高,试验结果分析简便^[14]。

3.3 麻醉动物和清醒动物对比

为规避麻醉时间延长对动物造成的影响,本实验取动物麻醉稳定 0 ~ 15 min 的生理指标与清醒动物上午、下午和夜间进行对比,可以看出对比清醒状态,麻醉状态的动物心率、血压显著升高,QRS 段、QTcf 间期明显延长,呼吸较上午时显著降低。

动物在丙泊酚诱导麻醉后采用异氟烷(0.5% ~ 1.5%)进行维持麻醉,麻醉水平处在浅麻醉和适度麻醉之间,符合呼吸 12 ~ 20 次,心率大于 90 次/min 的特征^[15],其呼吸频率低于清醒动物,血压和心率显著高于清醒动物,其血压升高、呼吸频率降低的结果与王青秀等^[10]的研究相符。QTcf 间期较清醒动物显著延长,证明对比清醒状态,麻醉动物的多项生理指征均出现不同程度的变化,在安全药理研究中,这些因麻醉引起的变化都可能掩盖所评价药物的效果或毒性。

3.4 动物采食影响

对比采食前,动物采食后代谢增加,因此心率显著升高,QTcf 间期极显著延长。实际应用中,动物采食后一定时间段(本实验为 60 min)的数据需要摒弃,减少其对实验结果的干扰。有研究表明,定时饲喂的 Beagle 犬在饲喂前 5 min 心率以及血流动力学指标迅速上升^[16],且动物在饲喂过程中同样呈现较高的兴奋状态。结合本实验结果,在使用遥测方法进行安全药理实验时,数据采集应尽量避免饲喂前后的时间。

4 结论

传统安全药理实验方法中,动物生理指征会因麻醉出现较大变化,且随麻醉维持时间延长有一定波动,会产生系统误差,其实验结果不能完全反映所评价药物的情况。采用遥测技术开展安全药理实验,使用清醒动物,减少了因实验条件产生的系

统误差,并采用拉丁方设计实验方案,不同组别同时给药,降低了实验操作过程中的随机误差,可更客观真实的反映所评价药物的情况。

使用遥测方法进行安全药理研究时,除需消除人为干扰外,数据采集时还应避开饲喂前后的时间。进行数据分析时,还需考虑因生物节律导致的全天生理指标变化。

参考文献:

- [1] 《中药、天然药物和化学药物研究技术指导原则》课题调研组. 中药、天然药物和化学药物研究技术指导原则 [S]. 国家食品药品监督管理局, 2014:1.
- [2] ICH Guidance for Industry ICH S7A; Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals [S]:3. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf. 2000. 2015. 09. 01. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf
- [3] ICH. ICH Guidance for Industry ICH S7B; Safety Pharmacology Studies for Assessing the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals [S]:5. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf. 2005. 2015. 09. 01.
- [4] 阳海鹰, 王青秀, 刘雁, 等. 双压力导管植入体比格犬体内植入手术的实施及在安全药理学研究中的应用 [J]. 军事医学, 2011, 35(6): 465-468.
- [5] 李娜, 丁双双, 王文誉, 等. 比格犬生理遥测系统的建立 [J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2011, 29(1): 16-21.
- [6] 孙伟, 安田仁, 杨小平. 食蟹猴无线遥测系统的建立和技术要点 [A]. 首届中国药物毒理学会(2011 年)暨国际药物非临床安全性评价研究论坛论文集 [C]. 2011: 190-191.
- [7] 陈亮, 潘永明, 朱科燕, 等. 基于遥测技术对巴马小型猪部分生理指标的观测 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(7): 30-36.
- [8] 张颖丽, 孙立, 王三龙, 等. 清醒 Beagle 犬口服 BTA 心血管遥测安全药理研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 607.
- [9] 刘雁. FOB 和植入式遥测系统的建立与应用 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011: 110-114.
- [10] 王青秀, 刘雁, 王国强, 等. Beagle 犬在清醒遥测、麻醉和束缚状态下的生物学特性比较浅析 [A]. 中国毒理学会第三届中青年学者科技论坛暨 2011 年全国前列腺病理毒理学研讨会论文摘要 [C], 2011: 131.
- [11] 王洪斌. 现代兽医麻醉学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2010: 73-78.
- [12] 李娜, 王文誉, 奚剑飞. 生物遥测法检测清醒状态下 Beagle 犬的心电生理特性 [A]. 第九届中国实验动物科学年会论文集 [C]. 2010: 396-402.
- [13] 赵瑛. 人体昼夜节律和健康 [J]. 生物学通报, 1999, 34(8): 18-20.
- [14] 车爱萍. HR0905、普拉格雷与盐酸普拉格雷安全药理学研究及遥测系统验证 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011: 85.
- [15] 李林, 赵玉军(译). 小动物外科手术护理技术与概念 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2010: 106.
- [16] Nakgawa K, Miyagawa Y, Takemura N, et al. Effect of diet on the cardiovascular system in healthy beagle dogs [J]. J Vet Med Sci, 2010, 72(5): 615-619.

[修回日期]2016-03-30