

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research候选新药 HYH2002 注射液大鼠重复给药的
毒理学研究Toxicological study of repeated – dose administration of the investigational drug
HYH2002 injection in rats

程雪清, 肖文喜, 刘军华,
王 彬, 谢丽芳

(天地恒一制药股份有限公司, 湖南 长沙
410331)

CHENG Xue – qing, XIAO Wen – xi,
LIU Jun – hua, WANG Bin,
XIE Li – fang

(Hinye Pharmaceutical Co. , Ltd. ,
Changsha 410331, Hunan Province,
China)

作者简介:程雪清(1985 –),男,高级工程师,
主要从事药物研发及药品注册相关
工作

通信作者:肖文喜,工程师
MP:19898883215
E – mail:x12ww@sina. cn

摘要:目的 探究候选新药 HYH2002 注射液对 SD 大鼠重复给药毒性的影响,为临床试验用药提供依据。**方法** 将 120 只 SD 大鼠(60 只/性别),随机分为对照组(给予 HYH2002 注射液空白溶液作为溶媒)、低剂量实验组($0.60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ HYH2002)、中剂量实验组($3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ HYH2002)、高剂量实验组($9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ HYH2002)。动物尾静脉输注给药,每天给药 1 次,连续给药 2 周,恢复期 2 周。试验期间,定期对动物的临床观察、体重、食量、体温、眼科检查、血细胞计数、凝血功能、血液生化、尿液分析等指标进行检查,同时给药末期及恢复期末进行解剖、大体观察和病理学检查。**结果** $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组动物可见体重和食量降低,血细胞计数可见红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)和淋巴细胞计数(Lymph)降低,中性粒细胞计数(Neut)、平均红细胞体积(MCV)和网织红细胞计数(Retic)升高,血液生化可见 Alb 降低,上述改变停药恢复 2 周后均可见恢复。 0.60 和 $3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组动物未见与 HYH2002 相关的毒性反应。因此,在本试验条件下,未观察到临床不良反应的剂量水平(NOEL)为 $3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于大鼠胃溃疡模型起效剂量($0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的 50 倍。**结论** HYH2002 注射液治疗剂量范围内用药安全性高,临床试验安全性风险较低。

关键词: HYH2002 注射液;大鼠;重复给药;毒性试验

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.007

中图分类号: R992 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)06-0791-08

Abstract: Objective To evaluate the effects of repeated – dose toxicity of the candidate drug HYH2002 injection in Sprague – Dawley (SD) rats, thereby providing a basis for its use in clinical trials. **Methods** A total of 120 SD rats (half male, half female) were randomly divided into four groups. Group 1 (vehicle control) received the blank formulation solution. Groups 2, 3, and 4 were administered HYH2002 injection at doses of 0.60 , 3.00 , and $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively. The test article was administered once daily via tail vein infusion for 2 weeks, followed by a 2 – week recovery period. Parameters including clinical observations, body weight, food consumption, body temperature, ophthalmological examinations, hematology, coagulation parameters, clinical biochemistry, and urinalysis were assessed at scheduled intervals. Necropsy, gross observations, and histopathological examinations were conducted at the end of the dosing period and the recovery period. **Results** Animals in the $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ group exhibited decreases in body weight and food consumption.

Hematological changes included decreases in red blood cell (RBC) count, hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), and lymphocyte count (Lymph), alongside increases in neutrophil count (Neut), mean corpuscular volume (MCV), and reticulocyte count (Retic). Clinical biochemistry showed a decrease in albumin (Alb). These changes were reversible after the 2-week recovery period. No test article-related adverse effects were observed in the 0.60 and 3.00 mg · kg⁻¹ groups. Under the conditions of this study, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was determined to be 3.00 mg · kg⁻¹, which is 50 times the effective dose (0.06 mg · kg⁻¹) in a rat model of gastric ulcer. **Conclusion** HYH2002 injection demonstrates a favorable safety profile within the anticipated therapeutic dose range, suggesting a low risk for clinical trials.

Key words: HYH2002 injection; rats; repeated dose toxicity; toxicological study

HYH2002注射液是天地恒一制药股份有限公司研发的候选新药,并拟以适应症为胃食管反流病、消化性胃溃疡、上消化道出血,拟解决胃溃疡、十二指肠溃疡和胃食管反流症等酸相关疾病的治疗中患者口服不适用时的问题,HYH2002属于可逆钾离子竞争性H⁺-K⁺-ATP酶抑制剂,在前期研究中开展了大鼠幽门结扎型溃疡药效模型实验,对消化道损伤保护及胃酸分泌的抑制作用进行了药效评估,发现HYH2002注射液的开始起效剂量为0.06 mg · kg⁻¹,有效剂量为0.2 mg · kg⁻¹。

为了初步探讨HYH2002注射液的毒理作用,本研究开展了HYH2002注射液重复静脉输注给予SD大鼠2周和恢复期2周的毒性试验,探究重复给药后的临床状态、体质量及摄食量、血液和血生化指标、凝血指标、脏器系数及组织病理学的改变,判断药物的毒性反应、剂量毒性效应关系、毒性靶器官及可逆性,推测重复用药的安全剂量范围,提示临床试验中需重点监测的指标,为临床试验开展提供依据。

材料与方法

1 材料

动物 SPF级Sprague-Dawley大鼠(SD大鼠)120只,鼠龄6~8周,体重150~260 g,购自浙江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(浙)2019-0001,动物使用许可证号:SYXK(苏)2019-0013。实验动物质量合格证编号:雄性大鼠20220620Aazz0619000201、雌性大鼠20220620Aazz0619000131。本实验获得昭衍(苏州)新药研究中心动物伦理委员会的批准(伦理批号:S-ACU22-0848)。

药品与试剂 HYH2002注射液,批号:220502,规格:10 mL:20 mg, HYH2002注射液空白溶液,批号:220504,规格:10 mL/支,均为天地恒一制药股份有限

公司提供。凝血功能试剂:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)测定试剂盒,均购自Siemens。血液生化试剂:谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、尿素(urea, UREA)、肌酐(creatinine, CREA)、总胆固醇(total cholesterol, TCH)、甘油三酯(triglycerides, TG)、葡萄糖(glucose, GLU)、磷(phosphorus, P)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、总蛋白(total protein, TP)、钙(calcium, Ca)、白蛋白(albumin, ALB)测定试剂盒,均购自美康生物科技股份有限公司。

仪器 SZ-Sysmex CS2000i自动血液凝血分析仪, Sysmex XN2000全自动模块式血液体液分析仪,均为Sysmex产品; Toshiba TBA120FR全自动生化分析仪,日本东芝医疗系统株式会社产品; Cobas 6500全自动尿液分析流水线,罗氏诊断产品(苏州)有限公司产品。

2 实验方法

2.1 溶液配制

当天给药前,于无菌超净工作台、室温条件下进行配制,取适量HYH2002注射液,加入适量氯化钠注射液,配制成浓度为0.06、0.30和0.90 mg · mL⁻¹的供试品溶液,用于低、中、高剂量组的给药。配制后的供试品于2~8℃保存。溶媒对照品直接使用HYH2002注射液空白溶液,无需配制。

2.2 动物分组与给药方法

SD大鼠按性别体质量随机分为溶媒对照组和低(0.6 mg · kg⁻¹)、中(3 mg · kg⁻¹)、高剂量(9 mg · kg⁻¹)组,每组30只,雌雄各半。溶媒对照组按10 mL · kg⁻¹的给药体积静脉输注给予HYH2002注射液空白溶液;低(0.6 mg · kg⁻¹)、中

($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、高剂量($9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的给药体积分别静脉输注给予 0.06 、 0.30 和 $0.90 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 HYH2002 注射液,药物各剂量组相当于 HYH2002 注射液的开始起效剂量($0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的 10 、 50 、 150 倍,有效剂量($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的 3 、 15 、 45 倍。每日给药 1 次,连续给药 2 周,并设置 2 周的恢复期。于给药期结束(第 15 天, D15)及恢复期结束(第 30 天, D30)按计划分别解剖 80 只、 40 只 SD 大鼠。

2.3 一般临床观察

所有动物试验期间每天观察 2 次(上午和下午各观察 1 次)。观察内容包括但不限于体表及可视黏膜改变、精神状态及行为活动、呼吸系统、消化道、泌尿及生殖孔道的异常、动物死亡等。

2.4 体质量及摄食量

所有动物接收时和分组当天各称重 1 次;各组动物首次给药前(给药前 1 d , D-1)称重 1 次,试验期间各组动物每周称重 1 次。除了需要禁食的天数外,首次给药开始后对每组所有动物每周进行 1 次摄食量测定,以“g/只/天”形式表示。

2.5 血液学、血生化、凝血、尿液等指标测定

各组动物 D15 和 D30 安乐死前腹主动脉收集血样用于血细胞计数、凝血功能、血液生化的检测。动物禁食过夜,分别收集约 1 、 2 和 2 mL 血样,分别装在含有 EDTA-K2 抗凝剂(血细胞计数)、枸橼酸钠(凝血功能)和分离胶+促凝剂(血液生化)的采样管中。血液分析仪、全自动血液凝血分析仪全自动生化分析仪分别用于血细胞计数、凝血功能指标和血液生化指标的检测。

各组每组每性别后 5 只存活动物于给药期结束安乐死前和恢复期结束安乐死前采用代谢笼法收集约 3 mL 的新鲜尿液。采用尿检分析仪进行尿液指标的检测。

2.6 大体和组织病理学检查

对安乐死动物均进行系统解剖及大体观察,解剖并留取组织。解剖过程中,观察动物的体表和体表孔窍、头颅、胸部、腹部、骨盆等处以及其内容物是否有异常。对各组的动物的体重、脏器重量进行称量,成对器官一起称量记录。计算脏器重量/体重比值。

剖检后大鼠脏器肉眼观察,然后放入 10% 中性福尔马林溶液中固定,石蜡包埋、切片、捞片,并用苏木素-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色,光学显微镜下观察各脏器的组织病理改变。

3 统计学处理

所有统计分析采用双尾分析,显著性水平设在 0.05 或 $P \leq 0.05$ 。体重、食量、血细胞计数、凝血功能

指标、血液生化指标、脏器重量及系数等数据在 Provantis 系统(SAS 9.4 统计软件)中统计平均数和标准差(Mean $\pm$ SD)。首先进行 Levene's Test 进行方差齐性检验,如果方差齐性($P > 0.05$),则进行单因素方差分析检验;如果方差分析差异显著($P \leq 0.05$),则进行 Dunnett's 多重比较(参数法)。如果方差不齐($P \leq 0.05$),则对数据进行 Log 转换(Ln 转换),再进行 Levene's Test。如果 Log 转换后数据方差齐性($P > 0.05$),则进行单因素方差分析检验;如果方差分析差异显著($P \leq 0.05$),则进行 Dunnett's 多重比较(参数法)。

结 果

1 一般临床状态

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较,动物的外观体征、行为活动及动物的一般状况等未出现与药物毒性相关的异常,动物的临床观察未见与供试品相关的异常改变。

2 体质量及摄食量

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较, 0.60 、 $3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 9.00 剂量组大鼠的体质量、每周平均摄食量均无显著性差异。大鼠体重变化情况见表 1。

3 体温

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较,动物的体温未见相关的异常改变。

4 血细胞计数

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较, 0.60 和 $3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组动物的血细胞计数未见与供试品相关的异常改变。与同期同性别溶媒对照组相比, $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组雌雄动物在 D15 可见红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白浓度(hemoglobin concentration, HGB)、血细胞比容(hematocrit, HCT)降低和平均红细胞体积(mean corpuscular hemoglobin, MCV)、网织红细胞(reticulocyte, Retic)升高($P \leq 0.05$),供试品 $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组雌雄动物在 D15 还可见淋巴细胞(lymphocyte, Lymph)降低和中性粒细胞(neutrophil, Neut)升高($P \leq 0.05$), Neut 升高可能是动物免疫抑制后出现炎症反应所致。上述改变在停药恢复 2 周后均可见恢复。大鼠血细胞计数变化情况见表 2。

表1 重复毒性试验中大鼠体重变化情况(g, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Body weight changes in rats during the repeated - dose toxicity study (g, $\bar{x} \pm s$)

Group	Sex	Time Point				
		Before Dosing (n = 15)	Day 7 of Dosing (n = 15)	Day 14 of Dosing (n = 15)	Day 7 of Recovery (n = 5)	Day 14 of Recovery (n = 5)
Vehicle Control Group	Female	203.2 ± 8.5	221.0 ± 11.0	233.7 ± 14.6	254.8 ± 18.1	273.6 ± 20.7
	Male	232.9 ± 11.3	270.3 ± 13.3	300.6 ± 17.6	339.4 ± 25.0	372.0 ± 30.1
Low Dose Group (0.60 mg · kg ⁻¹)	Female	199.5 ± 12.4	220.5 ± 13.7	232.5 ± 15.5	246.0 ± 17.2	253.8 ± 21.1
	Male	235.1 ± 10.7	276.1 ± 16.8	307.9 ± 23.2	338.2 ± 14.6	370.2 ± 15.2
Mid Dose Group (3.00 mg · kg ⁻¹)	Female	199.0 ± 12.7	215.9 ± 12.4	230.8 ± 16.4	264.0 ± 16.8	278.2 ± 13.6
	Male	234.6 ± 9.3	274.7 ± 12.1	306.9 ± 17.9	360.8 ± 21.0	402.6 ± 31.9
High Dose Group (9.00 mg · kg ⁻¹)	Female	199.4 ± 13.3	218.6 ± 14.8	239.9 ± 16.5	270.8 ± 21.0	286.4 ± 26.3
	Male	235.7 ± 13.2	265.3 ± 31.6	293.4 ± 24.6	321.0 ± 24.7	358.6 ± 26.9

Compared with the vehicle control group at the same time point, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表2 重复毒性试验中对大鼠血细胞计数的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect on rat blood cell counts in the repeated toxicity test($\bar{x} \pm s$)

Group	Vehicle Control Group				Low Dose Group (0.60 mg · kg ⁻¹)			
	Female		Male		Female		Male	
Time Point	D15	D30	D15	D30	D15	D30	D15	D30
n	10	5	10	5	10	5	10	5
WBC (10 ⁹ /L)	8.76 ± 2.79	2.65 ± 0.65	8.95 ± 3.35	5.07 ± 1.64	7.06 ± 4.24	2.38 ± 0.72	6.92 ± 3.34	3.80 ± 1.37
Neut (10 ⁹ /L)	0.91 ± 0.67	0.40 ± 0.20	0.92 ± 0.36	0.66 ± 0.25	0.91 ± 0.93	0.33 ± 0.14	0.94 ± 0.45	0.66 ± 0.15
Neut (%)	10.31 ± 5.07	14.60 ± 3.59	10.52 ± 2.06	13.06 ± 2.98	12.13 ± 6.14	15.36 ± 8.49	14.30 ± 3.99 *	18.84 ± 6.15
Lymph (10 ⁹ /L)	7.25 ± 2.28	2.07 ± 0.43	7.44 ± 2.80	4.06 ± 1.33	5.68 ± 3.37	1.89 ± 0.75	5.49 ± 2.72	2.88 ± 1.17
Lymph (%)	83.02 ± 6.19	78.54 ± 4.32	83.12 ± 2.32	80.30 ± 3.18	81.27 ± 5.97	78.18 ± 9.12	78.81 ± 3.91 *	74.32 ± 6.62
Mono (%)	5.73 ± 1.41	5.36 ± 0.84	5.43 ± 1.47	5.36 ± 1.19	5.45 ± 1.00	5.00 ± 0.81	5.98 ± 1.31	5.20 ± 0.88
Eos (%)	0.65 ± 0.34	1.26 ± 0.49	0.63 ± 0.17	0.96 ± 0.21	0.82 ± 0.31	1.12 ± 0.15	0.57 ± 0.25	1.30 ± 0.42
Baso (%)	0.29 ± 0.06	0.24 ± 0.23	0.30 ± 0.07	0.32 ± 0.11	0.33 ± 0.15	0.34 ± 0.22	0.34 ± 0.15	0.34 ± 0.11
RBC (10 ¹² /L)	6.94 ± 0.42	7.35 ± 0.19	7.41 ± 0.33	7.89 ± 0.14	7.22 ± 0.34	7.16 ± 0.22	7.16 ± 0.66	7.72 ± 0.29
HGB (g/L)	141.6 ± 7.5	142.6 ± 4.2	150.6 ± 3.9	148.0 ± 5.1	146.1 ± 8.6	138.6 ± 5.0	145.5 ± 11.2	147.2 ± 4.9
HCT (%)	41.23 ± 1.98	42.44 ± 1.08	44.46 ± 1.03	43.86 ± 1.76	42.51 ± 1.98	41.20 ± 1.38	42.89 ± 3.10	43.48 ± 1.12
Retic (%)	4.02 ± 0.41	3.30 ± 0.37	4.15 ± 0.57	3.10 ± 0.18	4.40 ± 0.87	3.12 ± 0.49	4.85 ± 1.09	3.24 ± 0.58
MCV (fL)	59.44 ± 1.73	57.76 ± 0.94	60.03 ± 1.97	55.60 ± 1.75	58.93 ± 1.66	57.52 ± 1.30	60.02 ± 2.49	56.36 ± 1.15
MCHC (g/L)	343.4 ± 6.6	335.8 ± 3.4	338.8 ± 7.0	337.4 ± 6.4	343.4 ± 8.0	336.4 ± 3.0	339.3 ± 5.5	338.8 ± 5.6
MCH (pg)	20.41 ± 0.36	19.42 ± 0.45	20.33 ± 0.47	18.76 ± 0.43	20.25 ± 0.75	19.36 ± 0.39	20.36 ± 0.86	19.08 ± 0.58

Group	Mid Dose Group (3.00 mg · kg ⁻¹)				High Dose Group (9.00 mg · kg ⁻¹)			
	Female		Male		Female		Male	
Time Point	D15	D30	D15	D30	D15	D30	D15	D30
n	10	5	10	5	7	5	7	5
WBC (10 ⁹ /L)	6.68 ± 2.24	2.84 ± 1.26	10.37 ± 2.03	4.41 ± 2.20	7.13 ± 4.38	3.24 ± 1.42	7.23 ± 2.96	4.37 ± 1.68
Neut (10 ⁹ /L)	0.67 ± 0.26	0.28 ± 0.13	1.41 ± 0.60	1.22 ± 1.32	1.71 ± 1.20	0.44 ± 0.19	1.71 ± 0.81 *	0.66 ± 0.25
Neut (%)	10.09 ± 2.07	10.07 ± 3.95	14.12 ± 6.73	24.08 ± 12.59	25.11 ± 7.99 *	16.24 ± 8.33	23.69 ± 6.32 *	16.96 ± 9.18
Lymph (10 ⁹ /L)	5.53 ± 1.81	2.36 ± 1.12	8.20 ± 1.99	2.88 ± 1.00	4.74 ± 2.77	2.50 ± 1.31	5.00 ± 2.19	3.42 ± 1.47
Lymph (%)	83.25 ± 3.19	82.14 ± 5.62	78.39 ± 7.16	68.62 ± 13.25	66.30 ± 8.49 *	75.28 ± 8.45	69.03 ± 7.32 *	76.56 ± 9.44
Mono (%)	5.56 ± 1.45	5.64 ± 1.76	6.54 ± 1.29	5.90 ± 0.86	7.23 ± 1.67	5.96 ± 1.69	6.27 ± 1.07	5.06 ± 1.09
Eos (%)	0.78 ± 0.26	1.24 ± 0.27	0.66 ± 0.31	1.10 ± 1.14	1.11 ± 0.55	2.26 ± 2.59	0.67 ± 0.39	1.04 ± 0.27
Baso (%)	0.32 ± 0.15	0.28 ± 0.22	0.29 ± 0.07	0.30 ± 0.30	0.24 ± 0.15	0.26 ± 0.17	0.34 ± 0.13	0.38 ± 0.25
RBC (10 ¹² /L)	6.89 ± 0.57	7.28 ± 0.32	7.33 ± 0.40	7.70 ± 0.25	6.23 ± 0.86	6.88 ± 0.74	6.44 ± 0.74 *	7.68 ± 0.39
HGB (g/L)	137.7 ± 7.6	143.0 ± 2.9	148.9 ± 8.6	147.4 ± 4.2	130.1 ± 14.1 *	140.6 ± 8.7	135.4 ± 15.0 *	146.8 ± 3.2
HCT (%)	39.92 ± 1.78	41.98 ± 0.95	43.84 ± 2.09	43.96 ± 1.29	39.03 ± 3.80	41.80 ± 2.53	40.50 ± 4.01 *	43.82 ± 1.13
Retic (%)	4.06 ± 1.03	2.60 ± 0.22	4.48 ± 0.58	3.45 ± 0.45	8.09 ± 2.99 *	3.55 ± 1.96	8.25 ± 2.92 *	3.50 ± 0.69
MCV (fL)	58.09 ± 2.65	57.72 ± 1.55	59.86 ± 1.39	57.14 ± 1.61	62.96 ± 3.06 *	61.04 ± 3.77	63.03 ± 2.45 *	57.12 ± 2.14
MCHC (g/L)	345.0 ± 5.6	340.4 ± 1.1	339.4 ± 5.6	335.4 ± 2.4	333.1 ± 5.5 *	336.4 ± 3.6	334.0 ± 8.3	335.2 ± 2.6
MCH (pg)	20.01 ± 0.76	19.64 ± 0.56	20.31 ± 0.40	19.16 ± 0.53	20.97 ± 0.89	20.54 ± 1.12	21.04 ± 0.52	19.14 ± 0.84

WBC: White blood cell count; Neut: Neutrophil count; Neut (%): Neutrophil percentage; Lymph: Lymphocyte count; Lymph (%): Lymphocyte percentage; Mono (%): Monocyte percentage; Eos (%): Eosinophil percentage; Baso (%): Basophil percentage; RBC: Red blood cell count; HGB: Hemoglobin concentration; HCT: Hematocrit; Retic (%): Reticulocyte percentage; MCV: Mean corpuscular volume; MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH: Mean corpuscular hemoglobin. Compared with the vehicle control group at the same time point, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

5 凝血功能

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较, 各剂量组动物的凝血功能未见相关的异常改变。大鼠凝血功能变化情况见表 3。

6 血液生化

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较, 0.60 和 3.00 mg · kg⁻¹ 剂量组动物的血液生化未见相关的异常改变。与同期同性别溶媒对照组相比, 9.00 mg · kg⁻¹ 剂量组雄

性和雌性动物 D15 可见总胆红素 (total bilirubin, TBil) 降低 ($P \leq 0.05$), 停药恢复 2 周后可见完全恢复。9.00 mg · kg⁻¹ 剂量组雌性动物 D15 可见白蛋白 (albumin, Alb) 降低, 总蛋白 (total protein, TP) 和白蛋白/球蛋白比值 (albumin/globulin, A/G) 在 D15 也可见降低 ($P \leq 0.05$)。Alb 的改变由于仅在高剂量组可见, 但变化幅度不大, 可能是食量降低的继发性改变, 停药恢复 2 周后可见完全恢复。大鼠血液生化变化情况见表 4。

表 3 重复毒性试验中对大鼠凝血功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect on rat coagulation function in the repeated toxicity test ($\bar{x} \pm s$)

Group	Sex	Time Point	n	PT(Seconds)	APTT(Seconds)	FIB(g/L)
Vehicle Control Group	Female	D15	10	7.58 ± 0.24	12.91 ± 2.08	1.96 ± 0.25
		D30	5	7.60 ± 0.25	14.76 ± 0.68	1.77 ± 0.18
	Male	D15	10	8.36 ± 0.16	11.39 ± 2.65	2.55 ± 0.22
		D30	5	8.00 ± 0.19	14.56 ± 2.18	2.29 ± 0.14
Low Dose Group (0.60 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	10	7.53 ± 0.19	12.19 ± 2.54	1.99 ± 0.26
		D30	5	7.72 ± 0.18	13.18 ± 1.18	1.74 ± 0.13
	Male	D15	10	8.32 ± 0.27	12.55 ± 1.45	2.23 ± 0.13 *
		D30	5	8.38 ± 0.28	14.64 ± 0.51	2.32 ± 0.19
Mid Dose Group (3.00 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	10	7.58 ± 0.35	13.03 ± 1.79	1.85 ± 0.12
		D30	5	7.56 ± 0.27	13.52 ± 1.10	1.85 ± 0.15
	Male	D15	8	8.36 ± 0.38	12.08 ± 2.40	2.34 ± 0.16
		D30	5	8.42 ± 0.29 *	15.10 ± 1.69	2.56 ± 0.70
High Dose Group (9.00 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	7	7.61 ± 0.26	11.49 ± 1.65	2.34 ± 0.17
		D30	5	7.56 ± 0.18	13.34 ± 0.66	1.81 ± 0.07
	Male	D15	7	8.06 ± 0.53	11.13 ± 2.22	2.50 ± 0.28
		D30	5	8.18 ± 0.16	14.92 ± 1.22	2.13 ± 0.18

PT; Prothrombin time; APTT; Activated partial thromboplastin time; FIB; Fibrinogen. Compared with the vehicle control group at the same time point,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 重复毒性试验中对大鼠血液生化的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect on rat blood biochemistry in the repeated toxicity test ($\bar{x} \pm s$)

Group	Vehicle Control Group				Low Dose Group (0.60 mg · kg ⁻¹)			
	Female		Male		Female		Male	
	D15	D30	D15	D30	D15	D30	D15	D30
Time Point	D15	D30	D15	D30	D15	D30	D15	D30
n	10	5	10	5	10	5	10	5
ALT (U · L ⁻¹)	41.2 ± 14.6	33.6 ± 4.2	47.9 ± 7.2	43.8 ± 9.1	44.4 ± 11.4	32.8 ± 7.9	55.4 ± 13.1	47.4 ± 4.3
AST (U · L ⁻¹)	105.7 ± 19.1	116.8 ± 16.1	109.8 ± 13.7	127.4 ± 33.2	113.9 ± 19.8	89.4 ± 12.4	119.5 ± 19.0	124.2 ± 37.9
ALP (U · L ⁻¹)	97.3 ± 25.5	82.2 ± 11.2	213.0 ± 29.3	180.8 ± 44.9	99.8 ± 36.8	99.8 ± 20.2	235.0 ± 61.8	174.4 ± 46.8
TBil (μmol · L ⁻¹)	1.16 ± 0.22	1.25 ± 0.29	0.95 ± 0.36	1.06 ± 0.16	1.15 ± 0.33	1.40 ± 0.17	0.84 ± 0.18	1.09 ± 0.09
TP (g · L ⁻¹)	66.50 ± 3.80	68.70 ± 2.75	60.08 ± 2.81	63.92 ± 2.73	66.62 ± 4.31	68.92 ± 5.44	59.90 ± 2.83	62.06 ± 1.88
Alb (g · L ⁻¹)	32.51 ± 1.65	33.10 ± 2.00	27.58 ± 1.77	28.42 ± 0.90	31.61 ± 2.38	33.60 ± 3.14	27.55 ± 1.25	27.74 ± 1.36
A/G	0.95 ± 0.05	0.94 ± 0.09	0.85 ± 0.05	0.80 ± 0.00	0.91 ± 0.06	0.96 ± 0.05	0.86 ± 0.05	0.82 ± 0.04
Glu (mmol · L ⁻¹)	7.13 ± 0.88	6.55 ± 0.52	7.09 ± 1.01	7.85 ± 1.92	7.21 ± 1.03	6.35 ± 0.19	7.81 ± 0.90	6.04 ± 0.40
UREA (mmol · L ⁻¹)	5.00 ± 0.59	6.48 ± 0.73	5.10 ± 0.55	5.36 ± 1.04	5.89 ± 1.00 *	6.46 ± 0.96	5.39 ± 0.89	5.48 ± 0.75
Cre (μmol · L ⁻¹)	26.4 ± 2.8	30.2 ± 4.5	23.9 ± 3.7	27.4 ± 2.7	29.4 ± 3.1	27.8 ± 1.5	23.8 ± 3.6	22.4 ± 2.7 *
CK (U · L ⁻¹)	448.9 ± 185.8	490.0 ± 123.9	478.6 ± 151.7	531.0 ± 243.5	470.7 ± 352.0	259.8 ± 143.5	532.6 ± 220.8	562.8 ± 311.2
LDH (U · L ⁻¹)	914.0 ± 460.9	1034.2 ± 344.6	834.5 ± 368.7	1262.8 ± 694.1	638.2 ± 348.4	575.6 ± 371.2	894.5 ± 484.7	160.2 ± 803.9
CHO (mmol · L ⁻¹)	2.15 ± 0.47	2.40 ± 0.25	1.72 ± 0.30	2.00 ± 0.44	2.13 ± 0.52	2.31 ± 0.47	1.75 ± 0.20	2.01 ± 0.12
TG (mmol · L ⁻¹)	0.73 ± 0.28	0.54 ± 0.17	0.69 ± 0.19	0.93 ± 0.20	0.63 ± 0.21	0.81 ± 0.66	0.84 ± 0.17	1.25 ± 0.24

续表4

Group	Vehicle Control Group				Low Dose Group(0.60 mg·kg ⁻¹)			
Sex	Female		Male		Female		Male	
Time Point	D15	D30	D15	D30	D15	D30	D15	D30
n	10	5	10	5	10	5	10	5
Ca(mmol·L ⁻¹)	3.06±0.26	2.98±0.05	2.91±0.09	2.92±0.11	3.02±0.15	2.99±0.10	2.97±0.10	2.92±0.10
P(mmol·L ⁻¹)	2.61±0.45	2.21±0.25	2.88±0.14	2.59±0.23	2.65±0.30	2.14±0.19	3.06±0.25	2.53±0.01
Na ⁺ (mmol·L ⁻¹)	143.31±1.88	143.24±0.34	144.35±1.37	144.54±1.50	144.93±1.66	143.80±1.15	144.80±1.41	144.86±0.71
K ⁺ (mmol·L ⁻¹)	4.64±0.51	4.18±0.33	4.74±0.27	4.78±0.37	4.41±0.24	4.15±0.14	4.78±0.31	4.70±0.08
Cl ⁻ (mmol·L ⁻¹)	99.43±1.43	100.00±0.34	99.49±1.10	100.80±1.20	99.10±0.95	101.26±0.35	98.73±0.88	100.52±0.46

Group	Mid Dose Group (3.00 mg·kg ⁻¹)				High Dose Group (9.00 mg·kg ⁻¹)			
Sex	Female		Male		Female		Male	
Time Point	D15	D30	D15	D30	D15	D30	D15	D30
n	10	5	10	5	7	5	7	5
ALT(U·L ⁻¹)	40.9±9.6	36.4±5.2	50.4±13.6	49.2±8.2	41.4±7.9	32.8±8.3	64.1±20.5	47.4±5.9
AST(U·L ⁻¹)	110.5±12.9	107.2±29.6	116.4±20.0	137.0±35.3	114.7±19.6	94.2±18.5	122.6±25.0	120.2±18.9
ALP(U·L ⁻¹)	113.3±28.4	92.0±36.1	236.7±46.5	192.4±33.7	112.7±26.1	93.0±32.3	235.7±78.1	171.2±43.2
TBil(μmol·L ⁻¹)	1.21±0.54	1.25±0.32	0.88±0.18	1.30±0.21	0.80±0.20	1.01±0.31	0.68±0.15	1.05±0.16
TP(g·L ⁻¹)	65.47±2.63	67.10±3.32	59.18±2.76	62.82±2.21	57.51±5.90*	69.42±3.50	58.14±2.19	63.86±3.15
Alb(g·L ⁻¹)	31.74±1.54	32.92±1.80	26.90±1.40	27.86±1.78	26.84±3.23*	34.34±1.74	27.37±1.06	29.24±0.30
A/G	0.94±0.05	0.96±0.05	0.82±0.04	0.84±0.09	0.86±0.08*	0.98±0.04	0.90±0.06	0.84±0.05
Glu(mmol·L ⁻¹)	6.57±0.91	6.01±0.69	7.84±1.03	6.00±1.31	6.56±0.80	6.82±0.39	7.57±1.26	6.43±0.58
UREA(mmol·L ⁻¹)	5.13±0.58	5.80±1.02	5.09±0.85	5.48±0.74	6.04±0.99*	6.46±1.47	5.44±0.58	5.04±0.43
Cre(μmol·L ⁻¹)	26.3±2.9	28.4±3.0	23.1±4.4	25.4±1.5	29.3±5.1	30.4±6.9	23.6±4.1	23.8±2.0
CK(U/L)	435.0±183.1	370.6±225.6	457.8±148.7	643.2±340.2	415.1±271.9	319.2±169.2	549.3±210.5	388.4±60.2
LDH(U/L)	797.4±393.2	888.6±649.7	781.6±439.8	1305.6±767.0	794.0±580.1	633.8±296.2	929.6±427.2	801.6±333.8
CHO(mmol·L ⁻¹)	1.82±0.33	2.29±0.26	1.72±0.15	2.02±0.27	1.98±0.42	2.59±0.29	1.83±0.25	2.25±0.31
TG(mmol·L ⁻¹)	0.59±0.19	0.59±0.31	0.70±0.11	1.36±0.43	0.86±0.26	0.86±0.50	0.96±0.39	1.02±0.53
Ca(mmol·L ⁻¹)	3.00±0.14	2.94±0.08	2.94±0.13	2.92±0.10	3.06±0.23	3.01±0.10	2.93±0.13	2.90±0.11
P(mmol·L ⁻¹)	2.70±0.35	2.23±0.18	3.02±0.26	2.44±0.11	2.84±0.30	2.29±0.34	3.03±0.38	2.55±0.22
Na ⁺ (mmol·L ⁻¹)	143.99±2.20	144.34±0.71	144.94±1.48	144.50±1.13	144.69±1.20	143.88±1.33	145.61±2.51	145.10±1.10
K ⁺ (mmol·L ⁻¹)	4.63±0.57	4.36±0.12	4.73±0.36	4.67±0.29	4.79±0.25	4.36±0.29	4.82±0.38	4.53±0.16
Cl ⁻ (mmol·L ⁻¹)	99.58±1.03	100.64±0.79	99.16±1.44	99.90±0.57	98.41±1.04	100.12±1.10	98.70±0.44	100.34±0.90

Note: ALT; Alanine aminotransferase; AST; Aspartate aminotransferase; ALP; Alkaline phosphatase; TBil; Total bilirubin; TP; Total protein; Alb; Albumin; A/G; Albumin/globulin ratio; Glu; Glucose; UREA; Urea; Cre; Creatinine; CK; Creatine kinase; LDH; Lactate dehydrogenase; CHO; Cholesterol; TG; Triglycerides; Ca; Calcium; P; Phosphorus; Na⁺; Sodium; K⁺; Potassium; Cl⁻; Chloride. Compared with the vehicle control group at the same time point, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

7 尿液分析

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较, 各剂量组动物的尿液分析未见相关的异常改变。

8 脏器重量

给药期和恢复期观察期间, HYH2002 注射液各剂量组与同期溶媒对照组比较, 0.60 和 3.00 mg·kg⁻¹ 剂量组动物的脏器重量、脏体比未见相关的异常改变。与同期同性别溶媒对照组相比, 供试品 9.00 mg·kg⁻¹ 剂量组雄性动物在 D15 可见肝脏的脏体比升高

($P\leq0.05$), 雌性动物在 D15 可见脾脏、肾脏的脏体比升高($P\leq0.05$), 上述改变在停药恢复 2 周后可见完全恢复。大鼠脏体比变化情况结果见表 5。

9 大体观察和病理学检查

给药期结束安乐死(D15)和恢复期结束安乐死(D30), 各剂量组动物的大体观察未见相关的异常病理改变。

HE 染色结果显示, 高剂量组的肝、肾、肺、心脏、脑等切片组织与溶媒对照组相比, 病变数量、病变程度、病灶大小方面均无明显差异。

表 5 重复毒性试验中对大鼠脏器比的影响($\bar{x} \pm s$)Table 5 Effect on rat organ - to - body weight ratios in the repeated toxicity test($\bar{x} \pm s$)

Group	Sex	Time Point	n	Brain (%)	Thymus (%)	Heart (%)	Lung with Main Bronchi (%)	Liver (%)	Spleen (%)	Kidney (%)
Vehicle Control (0.60 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	10	0.81 ± 0.04	0.21 ± 0.03	0.44 ± 0.04	0.50 ± 0.03	3.22 ± 0.35	0.24 ± 0.03	0.77 ± 0.03
		D30	5	0.70 ± 0.04	0.15 ± 0.04	0.36 ± 0.03	0.46 ± 0.04	2.89 ± 0.10	0.21 ± 0.01	0.68 ± 0.05
	Male	D15	10	0.63 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.38 ± 0.07	0.42 ± 0.03	2.90 ± 0.27	0.21 ± 0.02	0.71 ± 0.06
		D30	5	0.53 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.37 ± 0.04	0.39 ± 0.04	2.88 ± 0.25	0.16 ± 0.01	0.68 ± 0.08
Low Dose Group (0.60 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	10	0.79 ± 0.05	0.21 ± 0.05	0.43 ± 0.06	0.49 ± 0.03	3.17 ± 0.29	0.25 ± 0.03	0.75 ± 0.05
		D30	5	0.73 ± 0.06	0.15 ± 0.01	0.37 ± 0.02	0.48 ± 0.03	2.83 ± 0.48	0.21 ± 0.02	0.67 ± 0.04
	Male	D15	10	0.61 ± 0.05	0.19 ± 0.04	0.40 ± 0.02	0.43 ± 0.03	3.23 ± 0.30 *	0.20 ± 0.02	0.76 ± 0.06
		D30	5	0.54 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.03	0.36 ± 0.01	2.75 ± 0.15	0.17 ± 0.02	0.71 ± 0.02
Mid Dose Group (3.00 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	10	0.83 ± 0.05	0.22 ± 0.04	0.44 ± 0.06	0.51 ± 0.03	3.07 ± 0.19	0.23 ± 0.02	0.77 ± 0.06
		D30	5	0.70 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.48 ± 0.02	2.76 ± 0.16	0.21 ± 0.03	0.67 ± 0.03
	Male	D15	10	0.64 ± 0.02	0.18 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.41 ± 0.02	3.17 ± 0.27	0.20 ± 0.03	0.77 ± 0.05
		D30	5	0.53 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.35 ± 0.04	0.36 ± 0.02	2.81 ± 0.35	0.20 ± 0.03	0.71 ± 0.03
High Dose Group (9.00 mg · kg ⁻¹)	Female	D15	7	0.82 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.39 ± 0.02	0.52 ± 0.03	3.28 ± 0.29	0.32 ± 0.11 *	0.83 ± 0.06 *
		D30	5	0.67 ± 0.07	0.17 ± 0.04	0.39 ± 0.02	0.46 ± 0.04	3.05 ± 0.30	0.23 ± 0.09	0.72 ± 0.07
	Male	D15	7	0.63 ± 0.05	0.17 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.43 ± 0.03	3.31 ± 0.20 *	0.23 ± 0.04	0.77 ± 0.03
		D30	5	0.56 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.38 ± 0.07	0.38 ± 0.03	2.92 ± 0.45	0.19 ± 0.03	0.72 ± 0.04

Note: Compared with the vehicle control group at the same time point, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

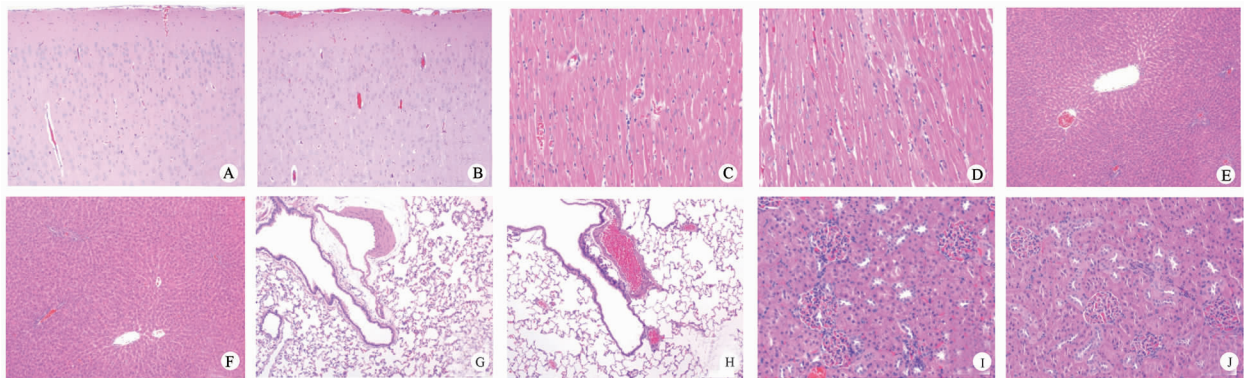


图 1 HYH2002 注射液对 SD 大鼠组织病理学图像示例(HE 染色)

Figure 1 Representative histopathological images (H&E staining) of tissues from SD rats treated with HYH2002 injection

A: Vehicle control group, euthanized at the end of the dosing period, brain tissue showing no significant abnormalities, 100 ×; B: High - dose group, euthanized at the end of the dosing period, brain tissue showing no significant abnormalities, 100 ×; C: Vehicle control group, euthanized at the end of the dosing period, heart tissue showing no significant abnormalities, 200 ×; D: High - dose group, euthanized at the end of the dosing period, heart tissue showing no significant abnormalities, 200 ×; E: Vehicle control group, euthanized at the end of the dosing period, liver tissue showing no significant abnormalities, 100 ×; F: High - dose group, euthanized at the end of the dosing period, liver tissue showing no significant abnormalities, 100 ×; G: Vehicle control group, euthanized at the end of the dosing period, lung tissue showing no significant abnormalities, 100 ×; H: High - dose group, euthanized at the end of the dosing period, lung tissue showing no significant abnormalities, 100 ×; I: Vehicle control group, euthanized at the end of the dosing period, kidney tissue showing no significant abnormalities, 200 ×; J: High - dose group, euthanized at the end of the dosing period, kidney tissue showing no significant abnormalities, 200 ×.

讨 论

胃溃疡、十二指肠溃疡和胃食管反流症等酸相关疾病的治疗中,质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)

作为首选药被广泛使用^[1-3],但现有 PPI 也有几个缺点,例如,现有 PPI 的需要改善的地方有以下几点:①、现有 PPI 对酸稳定性弱而制成肠溶性制剂,口服到发挥药效时间间隔长;②、药效持续作用时间短,通常需要连续给药 5 d 达到最佳药效;③、对于白天的酸

分泌抑制,得到了大致满意的效果,但存在现有的PPI不能充分抑制夜间发生的胃向食道内的酸逆流的病例;④、由具有遗传多态性的细胞色素P450酶(Cytochrome P450)CYP2C19代谢,Xtensive vetaoor Metabolizer(广泛型代谢者)之间的血药浓度及酸分泌抑制效果存在差异^[4-7]。HYH2002是一种新型的钾离子(K^+)竞争性酸阻滞剂(potassium ion competitive acid blocker, P-CAB),能够通过胃壁细胞分泌胃酸的最终步骤时,竞争性地抑制 K^+ 与 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶(质子泵)的结合作用,而产生强劲、持久的抑制胃酸分泌作用,能够克服这些现有PPI缺点的胃酸分泌抑制药物。该药适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、糜烂性食管炎、胃食管反流疾病、螺杆菌感染和消化性溃疡^[8-12]。注射剂型可用于口服疗法不适用的情况下的短期使用。在前期研究中开展了大鼠幽门结扎型溃疡药效模型实验,对消化道损伤改善及胃酸分泌的抑制作用进行了药效评估发现HYH2002注射液的开始起效剂量为 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,有效剂量为 $0.20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。为保证用药安全,本研究对HYH2002注射液的大鼠重复给药毒性进行评价,阐明药物的毒性作用、了解其毒性靶器官及毒性特征,为临床试验提供安全性评价依据。

本试验选用SD大鼠,该种系是目前公认的可以作为已用于或拟用于人类的药物进行毒理学研究试验的啮齿类动物^[13],具备大量的背景数据,在研究相同或类似供试品时发现是合适的动物模型。

HYH2002注射液以 0.60 、 3.00 和 $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量重复静脉输注给予SD大鼠,每天给药1次,连续给药14天, 0.60 和 $3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组动物未见与HYH2002相关的毒性反应。 $9.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组动物可见体重和食量降低,血细胞计数可见RBC、HGB、HCT和Lymph降低,Neut、MCV和Retic升高,血液生化可见Alb降低,脾脏可见脏体比升高,上述改变停药恢复2周后均可见恢复。

综上所述,在本试验条件下,未观察到临床不良反应的剂量水平(no observed adverse effect level, NOAEL)为 $3.00 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于HYH2002注射液的开始起效剂量($0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的50倍,有效剂量($0.20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的15倍,在治疗剂量范围内用药安

全性高,临床试验安全性风险较低。

参考文献:

- [1] SCARPIGNATO C, GATTA L, ZULLO A, *et al.* Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression [J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 179.
- [2] ARONSON J K. Inhibiting the proton pump: Mechanisms, benefits, harms, and questions [J]. *BMC Med*, 2016, 4(1): 172.
- [3] ROBINSON M. Proton pump inhibitors: Update on their role in acid-related gastrointestinal diseases [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(6): 709-715.
- [4] DOMINGUES G, CHINZON D, MORAES - FILHO J P P, *et al.* Potassium-competitive acid blockers, a new therapeutic class, and their role in acid-related diseases: A narrative review [J]. *Prz Gastroenterol*, 2023, 18(1): 47-55.
- [5] MARTINUCCI I, BLANDIZZI C, BODINI G, *et al.* Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(11): 1145-1152.
- [6] 吕秋菊, 蒲强红. CYP2C19基因多态性对质子泵抑制剂治疗胃食管反流病疗效影响的Meta分析[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(28): 3918-3920.
- [7] UNO T, NIHOKA T, HAYAKARI M, *et al.* Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(2): 143-149.
- [8] 万顺, 刘军华, 余黄合, 等. 可逆钾竞争性酸阻滞剂的设计、合成及抗胃溃疡活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2025, 35(03): 180-195.
- [9] KINOSHITA Y, ISHIMURA N, ISHIHARA S. Management of GERD: Are Potassium-Competitive Acid Blockers Superior to Proton Pump Inhibitors? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(10): 1417-1419.
- [10] GRAHAM D, DORE M. Update on the Use of Vonoprazan: A Competitive Acid Blocker [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 462-466.
- [11] LI W, YANG Y, TIAN Y, *et al.* Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of revaprazan hydrochloride nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2011, 408(1-2): 157-162.
- [12] MIYAZAKI H, IGARASHI A, TAKEUCHI T, *et al.* Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: A systematic review [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(8): 1316-1328.
- [13] ZHANG L, GU L, QIAO H. 26-Week Repeated-Dose Toxicity Study of a Novel Antiarrhythmic Drug Sulcardine Sulfate in Sprague-Dawley Rats [J]. *J Appl Toxicol*, 2025, 45(5): 866-883.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-02-11)