

蔡子慧, 潘雯, 朱聪, 等. 阿扑吗啡非静脉给药诱导犬呕吐药效对比及溶液稳定性分析[J]. 山西农业科学, 2025, 53(6): 143-151.

CAI Z H, PAN W, ZHU C, et al. Pharmacodynamic comparison and solution stability analysis of apomorphine non-intravenous administration in inducing vomiting in dogs[J]. Journal of Shanxi Agricultural Sciences, 2025, 53(6): 143-151.

doi:10.26942/j.cnki.issn.1002-2481.2025.06.17

阿扑吗啡非静脉给药诱导犬呕吐 药效对比及溶液稳定性分析

蔡子慧, 潘雯, 朱聪, 丁一

(华中农业大学 动物科学技术学院/动物医学院, 湖北 武汉 430070)

摘要:犬中毒病例高发,及时诱吐是清除消化道毒物、阻止机体继续吸收的首选急救措施。目前,常用的催吐剂(如3%过氧化氢溶液)存在疗效不稳定、损伤消化道等问题,而疗效稳定的催吐剂盐酸阿扑吗啡(APO)需要静脉注射给药,难以满足畜主独立给药需求。为了探究APO是否可以从结膜囊、鼻黏膜、直肠给药并起到催吐的效果,以8只比格犬为对象,比较分析了APO静脉注射、皮下注射、结膜囊、鼻黏膜、直肠给药的催吐疗效与副作用,并采用改良高效液相色谱(HPLC)技术对可以提高APO稳定性的抗氧化剂进行了筛选。结果显示,APO结膜囊、鼻黏膜给药催吐成功率均可达100%,而不同浓度的APO直肠给药均无催吐效果。其中,鼻黏膜给药的最佳剂量为0.08 mg/kg,起效时间(3~4 min)与结膜囊给药相近,但短于皮下注射(7~8 min)和长于静脉注射(1~2 min),呕吐持续时间为1~2 min,副作用仅为出现轻度镇静,显著轻于静脉注射(心动过速)、结膜囊给药(结膜潮红)及皮下注射(注射疼痛)。在HPLC流动相为75% 1 mmol/L的EDTA-2Na+0.1%三乙胺溶液和25%乙腈的条件下可以实现APO的良好分离;稳定性分析结果表明,0.2%焦亚硫酸钠能有效维持APO稳定性,且在4℃避光下存放30 d后药物也无明显降解,而0.2% L-抗坏血酸不能阻止APO的降解。综上,含0.2%焦亚硫酸钠的APO滴鼻剂具备给药便捷、催吐高效且安全性高等优势,可用于犬中毒及消化道异物急救。

关键词:犬;催吐;盐酸阿扑吗啡;结膜囊;鼻黏膜;稳定性分析

中图分类号:S858.292

文献标识码:A

文章编号:1002-2481(2025)06-0143-09

Pharmacodynamic Comparison and Solution Stability Analysis of Apomorphine Non-Intravenous Administration in Inducing Vomiting in Dogs

CAI Zihui, PAN Wen, ZHU Cong, DING Yi

(College of Animal Science and Technology/College of Veterinary Medicine, Huazhong
Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: A high incidence of poisoning cases in dogs makes timely vomiting induction the preferred first-aid measure to remove toxins from the digestive tract and prevent further absorption by the body. Currently, commonly used emetics (such as 3% of hydrogen peroxide solution) have problems such as unstable efficacy and damage to the digestive tract. The stable emetic apomorphine hydrochloride (APO) requires intravenous injection, which is difficult to meet the independent administration needs of pet owners. To explore whether APO can be administered through the conjunctival sac, nasal mucosa, and rectum and achieve the effect of inducing vomiting, in this study, eight beagle dogs were used as subjects to compare and analyze the emetic efficacy and side effects of intravenous injection, subcutaneous injection, conjunctival sac, nasal mucosa, and rectal administration of APO. The modified high-performance liquid chromatography (HPLC) technique was used to screen for antioxidants that could improve the stability of APO. The results showed that the success rate of emesis induced by conjunctival

收稿日期:2025-07-24

基金项目:国家重点研发计划(2023YFD18001104)

作者简介:蔡子慧,在读硕士,研究方向:动物脂肪肝相关领域,E-mail:caizihui@webmail.hzau.edu.cn

通信作者:丁一,教授,博士生导师,主要从事神经领域疼痛和动物诊断方向研究,E-mail:dinyi@mail.hzau.edu.cn

sac and nasal mucosa administration of APO was 100%, while different concentrations of APO rectal administration had no emetic effect. The optimal dose of nasal administration was 0.08 mg/kg, with an onset time(3-4 min) similar to that of conjunctival sac administration but shorter than that of subcutaneous injection(7-8 min) and longer than that of intravenous injection(1-2 min). The duration of vomiting was 1-2 min, and the side effect was only mild sedation, which was significantly milder than that of intravenous(tachycardia), conjunctival sac(conjunctival hyperemia), and subcutaneous injection(injection pain). Under the HPLC mobile phase of 75% 1 mmol/L of EDTA-2Na + 0.1% of triethylamine solution and 25% of acetonitrile, good separation of APO could be achieved. Stability analysis showed that 0.2% of sodium metabisulfite could effectively maintain the stability of APO, and there was no significant degradation of the drug after 30 days of storage at 4 °C in the dark, while 0.2% of L-ascorbic acid could not prevent the degradation of APO. In conclusion, the APO nasal drops containing 0.2% of sodium metabisulfite had the advantages of convenient administration, high emetic efficiency, and high safety, and could be used for emergency treatment of canine poisoning and digestive tract foreign bodies.

Keywords: dog; emesis; apomorphine hydrochloride; conjunctival sac; nasal mucosa; stability analysis

据 APCC(Animal Poison Control Center)2016—2019 年调查结果显示,犬中毒的病例逐年增加,其中,人用处方药、非处方药以及食物导致的动物中毒病例一直高居前 3 位。人用处方药以治疗心脏病、抗抑郁药为主,非处方药有布洛芬和对乙酰氨基酚,食物则多种多样,如木糖醇、葡萄、葡萄干、洋葱、大蒜以及巧克力等^[1-2]。虽然犬中毒所呈现出的症状会依据摄入毒物而不同,但常见的症状有呕吐、腹泻、昏睡、流口水、抽搐、震颤和癫痫等,若不及时采取有效措施救治则会有生命危险^[3-4]。目前,临床上常用的犬中毒急救措施包括催吐、洗胃、灌肠、利尿、放血以及应用解毒剂等,通过维持体液平衡达到对症治疗的效果^[5]。在大多数情况下,诱导呕吐则是促进毒物排出并减少其进一步吸收的最快、最有效方法^[6-7]。

临床上通常使用口服 3% 的过氧化氢溶液或静脉注射盐酸阿扑吗啡(Apomorphine hydrochloride, APO)诱导犬呕吐。但是,3% 的过氧化氢溶液会刺激胃肠道的神经末梢,不仅对胃肠道刺激较大,还可能在给药过程中引发吸入性肺炎^[8]。APO 是一种可以特异性刺激催吐化学感受器(Chemoreceptor trigger zone, CTZ)中多巴胺受体的激动剂,凭借其催吐起效快、副作用相对温和的优势,已成为犬中毒后临床首选催吐剂。然而,临床上使用的 APO 多为注射剂型,犬主在家中无法独立使用,犬主需花费大量时间前往医院等待救助,从而延误宝贵的救助时机,导致病情加重甚至无法救治从而使其应用受到了极大的限制^[9-10]。此外, APO 分子含酚羟基结构,溶液易被氧化降解,其非静脉制剂的抗氧化配方也缺乏系统研究^[11],导致犬发生急性中毒时,犬主需花费大量时间前往医院等待救助,进而延误宝贵的救助时机,导致病

情加重甚至无法救治。因此,研制出一种可供犬主独立、便捷使用,同时又安全、有效的催吐剂来作为家中宠物常备的急救药尤为重要。

本研究旨在提供一种安全、易长期存放、有效且方便犬主在犬摄入潜在有毒物质或异物后第一时间能够独立给药的 APO 催吐新剂型,从而使犬能避免采用腹腔镜、外科手术等方式将潜在有毒物质或异物排出,进而提高中毒犬的生存率。

1 材料和方法

1.1 试验材料

样本量参照文献[12]进行设定,试验所用动物为 8 只比格犬,平均体质量为(14.0±0.8)kg,年龄 8~10 个月,购自湖北逸挚诚生物科技有限公司。主要药品如下:盐酸阿扑吗啡(A4393-250 MG, Sigma)、乙二胺四乙酸二钠(0009717, 上海国药)、磷酸(P816337-500 mL, Macklin)、乙腈(HPLC 级, A800362-4 L, Macklin)、L-抗坏血酸(A800295-500 g, Macklin)、磷酸二氢钠(13472-35-0, 上海国药)、三乙胺(T99171-100 mL, AcmeC)、甲醇(40064226XK-500 mL, 上海星可)、焦亚硫酸钠(S112439-100 g, Aladdin)、脂肪酸甘油酯(AF8490-1 kg, AcmeC)

1.2 试验方法

1.2.1 试验前期准备 称取 APO 药品 1 g,定容至 100 mL,后续试验按照目标浓度进行稀释,全程避光操作,现配现用。

健康比格犬 8 只,在同一条件下饲喂 14 d,临床检查健康后开始进行试验。每次试验前将犬置于一间封闭安静的房间 30~60 min,待其安静后记录试验犬在安静状态下的生理指标:心率(Heart rate, HR)、呼吸(Respiration rate, RR)、血压(Blood pres-

sure, BP)。每只比格犬2次试验间隔时间为7 d。

1.2.2 生理指标的监测 心率监测方法为让犬站立,将其左前肢向前拉伸半步以充分暴露心区,将听诊器置于左侧第5肋间和胸廓下1/3的中央水平线(最强听取点)处,记录15 s心跳次数,重复3次;呼吸监测为观察犬胸腹部的变化,胸腹壁的一起一伏为1次呼吸,记录15 s的呼吸次数,重复

3次。血压监测为选择与犬前臂相匹配的袖套尺寸,长度必须大于犬前臂周长的60%,宽度为犬前臂周长的40%~50%,将血压袖带环绕犬的前臂,对臂动脉血压进行测量,记录动脉收缩压、舒张期动脉压、平均动脉压。

1.2.3 镇静效果评分 根据镇静效果评分对APO不同途径给药后的镇静效果进行评分(表1)。

表1 镇静效果评分^[13]

Tab.1 Numerical scoring system for sedation assessment

评分项目 Scoring items	分数 Score	描述 Description	评分项目 Scoring items	分数 Score	描述 Description
自然姿势 Natural style	0	站立	基本状态 Basic status	2	宁静
	1	疲惫并站立		3	昏迷
	2	躺下但可站立	外观 Appearance	0	正常
	3	躺下起立困难		1	瞬膜突出视觉反应正常
对噪音的反应 Response to noise	4	无法起立	2	眼神呆滞但能正常活动	
	0	跳动	3	眼球下陷,眼神呆滞,无法聚焦,腹内侧旋转	
	1	听见并移动	互动行为 Interaction	0	听到声音或被抚摸后走开,表现出焦虑
	2	听见噪音后耳朵抽动		1	坐着或站立,对声音和触摸反应正常
基本状态 Basic status	3	几乎不能察觉	2	卧下休息,听到声音或被触摸站立	
	4	没有反应	3	卧下休息,听到声音或被触摸后轻轻抬头	
	0	兴奋	4	卧下休息,对声音和触摸没反应	
	1	清醒且正常			

1.2.4 最佳给药剂量筛选 在进行给药前,先记录好试验犬在安静状态下的生理指标,饲喂50 g犬粮,等待犬吃完且恢复安静状态后进行分组给药,并分别记录8只犬的呕吐时间及呕吐次数。APO溶液结膜囊给药时,按0.03、0.06、0.10、0.20 mg/kg分组给药,单眼单次给药约80 μ L,防止药物流出,若给药量不足,1 min后再补充给药;APO凝胶剂型结膜囊给药时,按照表2配方配制的0.05、

0.10、0.15、0.20、0.30、0.35、0.50 mg/kg的眼用凝胶进行分组给药,分别记录7只犬的呕吐时间及呕吐次数;APO栓剂直肠给药时,以脂肪酸甘油酯为基质制作而成的0.03、0.06、0.10、0.20、0.30、0.50 mg/kg的APO栓剂分组直肠给药;APO溶液鼻黏膜给药时,按0.04、0.06、0.08、0.10 mg/kg分组给药,一侧鼻孔单次给药约80 μ L,并防止药物流出,若给药量不足,1 min后再补充给药。

表2 眼用凝胶配方

Tab.2 The formulation of eye gel

成分 Component	含量/(g/L) Content	成分 Component	含量/(g/L) Content
卡波姆940 Carbomer 940	10	尼泊金乙酯 Ethylparaben	1
聚山梨酯-80 Polysorbate -80	2	乙醇 Ethylalcohol	50
氢氧化钠 Sodium hydroxide	4		

1.2.5 不同途径下APO最佳给药剂量下的药效测定 待记录好试验犬在安静状态下生理指标后,饲喂50 g犬粮,等待犬吃完且恢复安静状态后,以0.03 mg/kg的给药剂量静脉注射、0.06 mg/kg的给药剂量皮下注射,分别以最佳给药剂量向结膜囊和鼻黏膜滴入APO溶液,分别记录6只犬的呕吐

时间,以及在给药后5、10、15、20 min的HR、RR、BP及副作用,并进行镇静评分。

1.2.6 APO的分离鉴定 称取APO药品50 mg,用甲醇溶解至1 mg/mL,再进一步利用甲醇稀释至10 μ g/mL。将上述溶液用甲醇分别稀释成1 μ g/mL、500 ng/mL、100 ng/mL的APO对照溶液。并用以

下 3 种色谱条件分别进行后续试验。紫外 HPLC 色谱条件为色谱柱: Dikma Diamonsil C18(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为 80% A 液(5 mmol/L 磷酸, 用 5 mol/L NaOH 调至 pH 值为 3.5)和 20% B 液(乙腈), 波长为 280 nm, 流速为 1 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样量为 20 μL。优化色谱条件后色谱柱: Dikma Diamonsil C18(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈: 水: 磷酸的比例 16: 84: 0.4, 波长为 273 nm, 柱温为 30 °C, 流速为 1 mL/min, 进样量为 10 μL。荧光 HPLC 色谱条件为色谱柱: Dikma Diamonsil C18(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为 75% A 液(1 mmol/L EDTA-2Na+0.1% 三乙胺, 用磷酸调 pH 值为 3.2)和 25% B 液(乙腈), 激发波长为 270 nm, 发射波长为 450 nm, 流速为 1.2 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样量为 50 μL。

1.2.7 抗氧化剂筛选 分别往现配的 APO 溶液中加入相同比例的 L-抗坏血酸或焦亚硫酸钠(0.2%), 置于 4 °C 条件下避光保存 30 d, 利用 HPLC 测定主药 APO 的峰面积, 并与初始现配的主药 APO 峰面积进行比较, 选择稳定效果最佳的抗氧化剂。

1.3 数据处理

运用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行统计分

析, 使用平均值±标准差表示; 用 ANOVA 检验进行差异显著性分析; 采用 Excel 2019 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行制表和制图。

2 结果与分析

2.1 4 种给药途径下催吐成功率及最佳剂量筛选

从表 3 可以看出, 不同给药途径下的最佳剂量筛选结果存在差异。结膜囊给药时, 0.03、0.15 mg/kg 的 APO 溶液催吐成功率均为 0, 而 0.06、0.10 mg/kg 的 APO 溶液诱导呕吐的成功率均为 100%, 其中, 0.06 mg/kg 的 APO 溶液给药的首次呕吐时间最短, 约为 4 min, 呕吐次数为 2 次。此外, 以不同的 APO 凝胶结膜囊给药只有 0.20、0.35、0.50 mg/kg 的 APO 凝胶才能诱导犬呕吐, 平均呕吐时间为 3~4 min, 呕吐成功率较低, 约 30%。直肠给药时, 6 个浓度梯度的 APO 栓剂直肠给药均未见犬呕吐。鼻黏膜给药时, 以 0.04 mg/kg 的 APO 溶液鼻黏膜给药的催吐成功率为 0, 而以 0.06、0.08、0.10 mg/kg 鼻黏膜给药诱导呕吐的成功率为 100%, 其中, 0.08 mg/kg APO 溶液给药的首次呕吐时间最短, 约为 3 min, 呕吐次数为 4~5 次。

表 3 盐酸阿扑吗啡不同给药途径的最佳剂量筛选

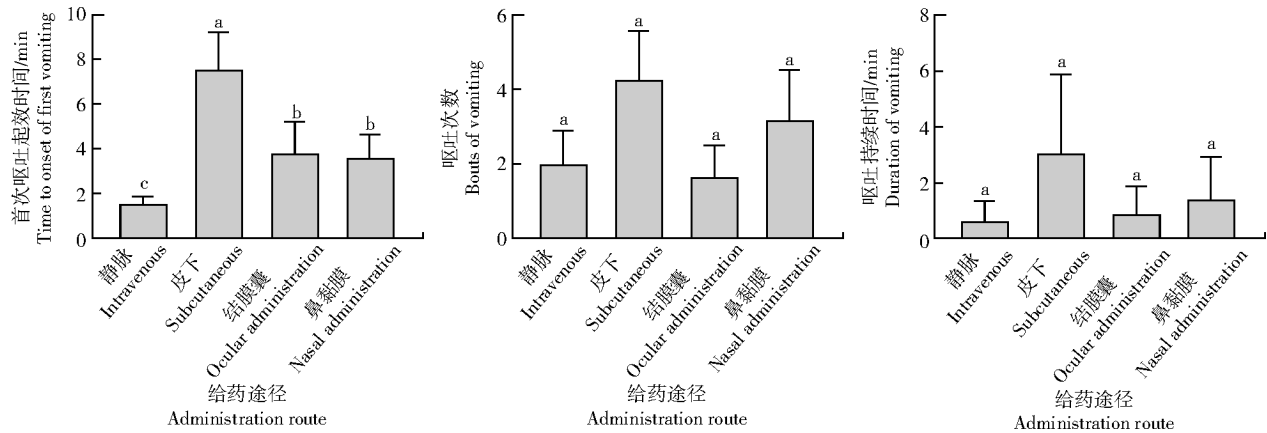
Tab.3 Optimization of apomorphine hydrochloride dosing for different routes of administration

给药途径 Administration routes	AP0 剂量/ (mg/kg) The dose of APO	首次呕吐 时间/min The time of the first vomiting	呕吐次数 The number of times of vomiting	催吐成 功率/% Success rate of vomiting induction	给药途径 Administration routes	AP0 剂量/ (mg/kg) The dose of APO	首次呕吐 时间/min The time of the first vomiting	呕吐次数 The number of times of vomiting	催吐成 功率/% Success rate of vomiting induction
溶液结膜囊给药 Conjunctival sac administration of solution	0.03	未呕吐	0	0	栓剂直肠给药 Rectal administration of suppositories	0.03	未呕吐	0	0
	0.06	4.34	2	100		0.06	未呕吐	0	0
	0.10	5.17	1	100		0.10	未呕吐	0	0
凝胶结膜囊给药 Conjunctival sac administration of gel	0.15	未呕吐	0	0		0.20	未呕吐	0	0
	0.05	未呕吐	0	0		0.30	未呕吐	0	0
	0.10	未呕吐	0	0		0.50	未呕吐	0	0
	0.15	未呕吐	0	0	溶液鼻黏膜给药 Nasal mucosa administration of solution	0.04	未呕吐	0	0
	0.20	4	2	33.33		0.06	4.20	1	100
0.30	未呕吐	0	0	0.08		2.90	4.5	100	
0.35	4	1	33.33	0.1	3.83	6	100		
0.50	3	1	33.33						

2.2 4 种给药途径的药效对比结果

从图 1 可以看出, APO 结膜囊、鼻黏膜、皮下给药诱导犬呕吐的起效时间均显著长于静脉注射 ($P < 0.05$); 结膜囊、鼻黏膜给药诱导呕吐的起效时间无显著差异。静脉注射、皮下注射、结膜囊、鼻黏膜给药诱导犬呕吐的次数均为 2~4 次。APO

结膜囊、鼻黏膜给药诱导犬呕吐的呕吐持续时间与静脉注射均约为 2 min, 而皮下注射诱导犬呕吐持续时间约为 4 min。综上, 鼻黏膜给药在首次呕吐时间、呕吐次数、呕吐持续时间等指标上与静脉注射表现相似, 因此, 其可作为诱导犬呕吐的有效途径。



不同小写字母表示不同处理间在0.05水平上差异显著

Different lowercase letters indicated that the differences among different treatments were significant at the 0.05 level

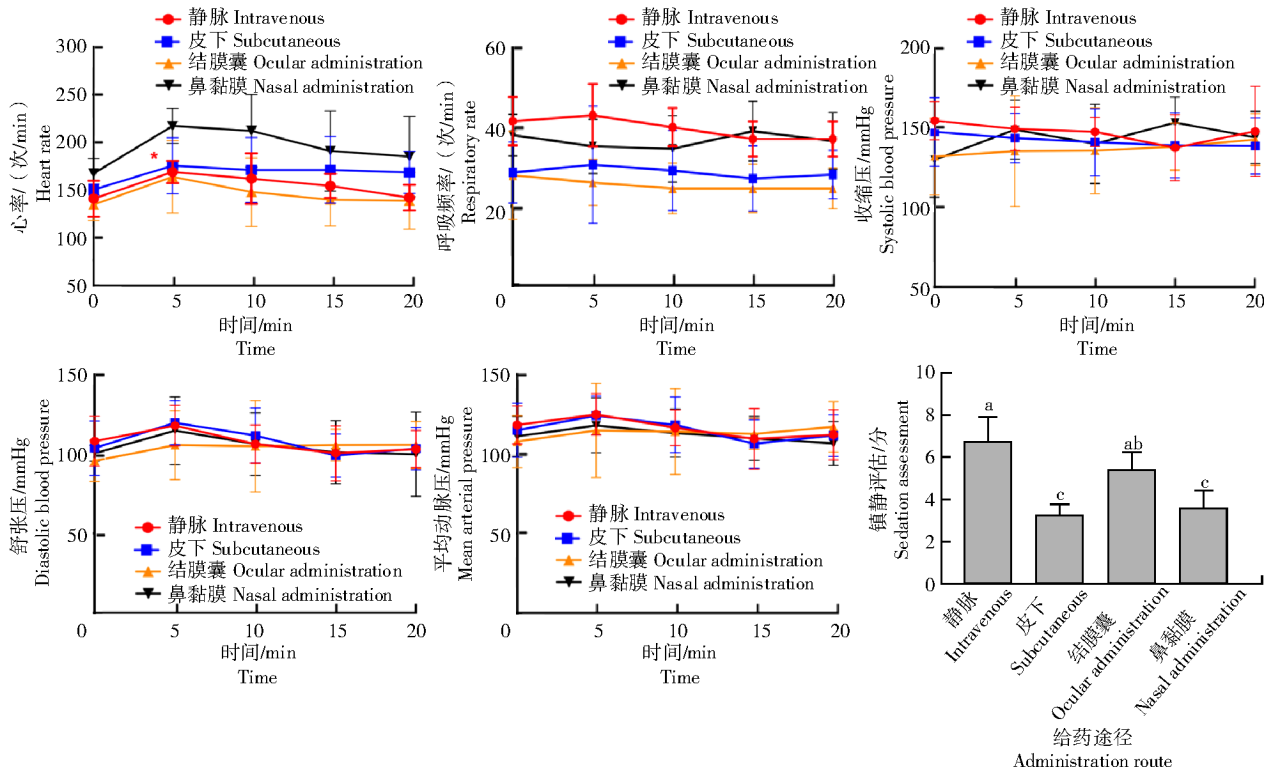
图1 4种给药途径的药效对比结果

Fig.1 Comparison results of the efficacy of the four administration routes

2.3 4种给药途径的不同副反应对比结果

从图2可以看出,静脉注射APO后5 min内,心率总体呈上升趋势,心率达到最高值且与给药前心率值间差异显著($P < 0.05$),之后呈下降趋势;

皮下注射、结膜囊、鼻黏膜给药5 min内,心率均总体呈上升趋势并达到最高值,之后趋于平稳,分别维持在170、140、190次/min,与基础值相比差异不显著。



不同小写字母表示镇静评分在0.05水平上差异显著

Different lowercase letters indicated significant differences in sedation scores at the 0.05 level

图2 4种给药途径的副反应对比结果

Fig.2 Comparison results of different side effects among four routes of administration

由图2还可知,静脉注射APO后5 min内,呼吸速率略有上升,之后逐渐下降恢复平稳,总体维

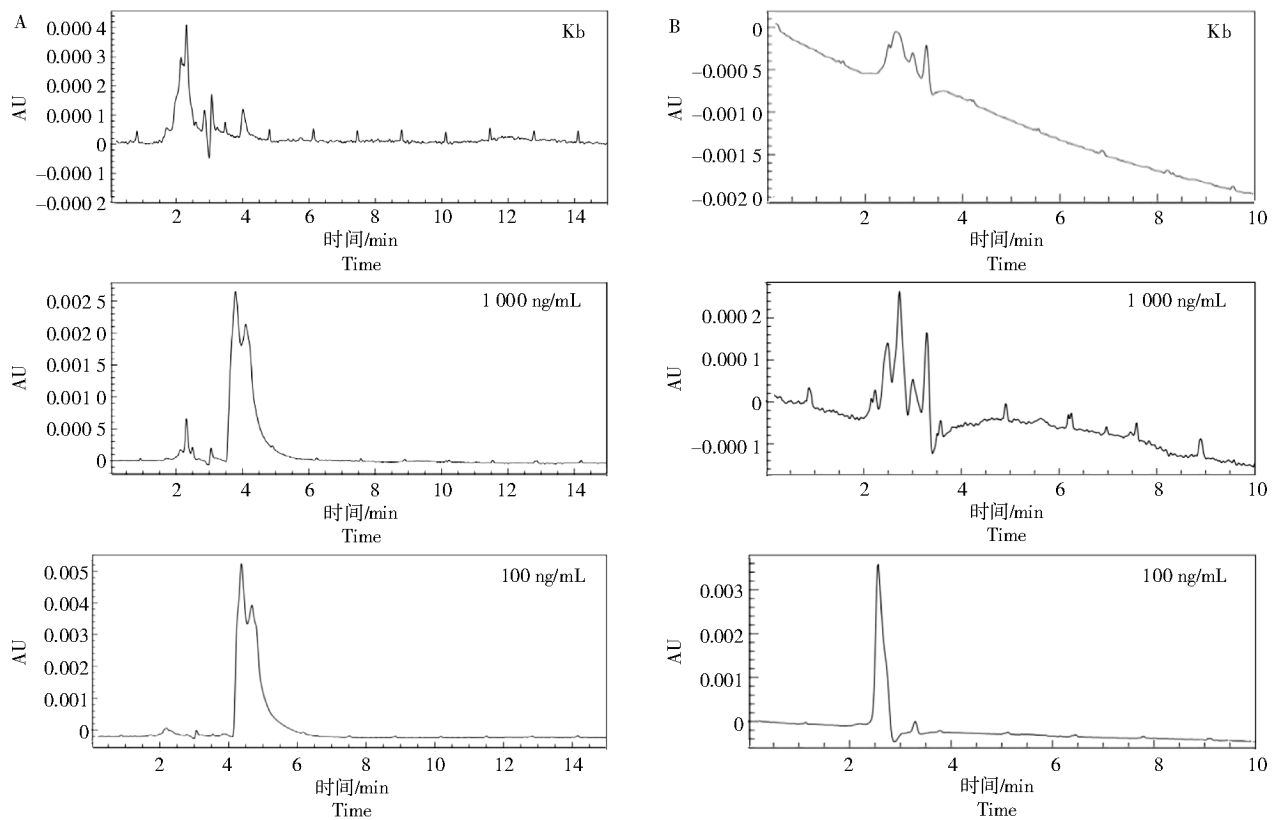
持在 40 次/min,与基础值相比差异不显著;皮下注射 APO 后呼吸较为平稳,总体维持在 30 次/min 左右,与基础值相比差异不显著;结膜囊滴加 APO 溶液后呼吸平稳,总体维持在 25 次/min 左右,与基础值相比差异不显著;鼻黏膜滴加 APO 溶液后 10 min 内呼吸速率先降低,之后上升到基础值水平,总体维持在 35 次/min 左右。

静脉注射 APO 后犬的收缩压呈先降低后升高的趋势,并在 15 min 时达到最低值,而舒张压和平均动脉压均呈现先升高后降低的趋势,并在 5 min 时达到最高值;皮下注射 APO 后犬的收缩压较为平稳,而舒张压和平均动脉压则均呈现先升高后降低的趋势,并在 5 min 时达到最高值。所有血压指标与基线值间差异均不显著。

4 种给药途径下 APO 诱导犬呕吐的镇静评分结果显示,APO 静脉给药的镇静评分最高,其次是结膜囊给药,且二者的镇静评分无显著差异;皮下给药与鼻黏膜给药途径的镇静评分较低,二者之间无显著差异,但与静脉给药的镇静评分间差异极显著($P < 0.01$)。

2.4 基于荧光 HPLC 的 APO 原药检测方法优化与应用分析

在紫外 HPLC 条件下,基线不稳,杂峰较多,未见典型 APO 峰型,药物分离不完全(图 3-A)。优化后的紫外 HPLC 条件下,空白组基线不稳,在 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 所出现的波峰并没有在 100 ng/mL 中出现,且 100 ng/mL 质量浓度下杂峰较多,未见典型 APO 峰型,药物分离不完全(图 3-B)。



A. APO 溶液在传统紫外 HPLC 条件下的色谱分析结果; B. APO 溶液在优化后紫外 HPLC 条件下的色谱分析结果

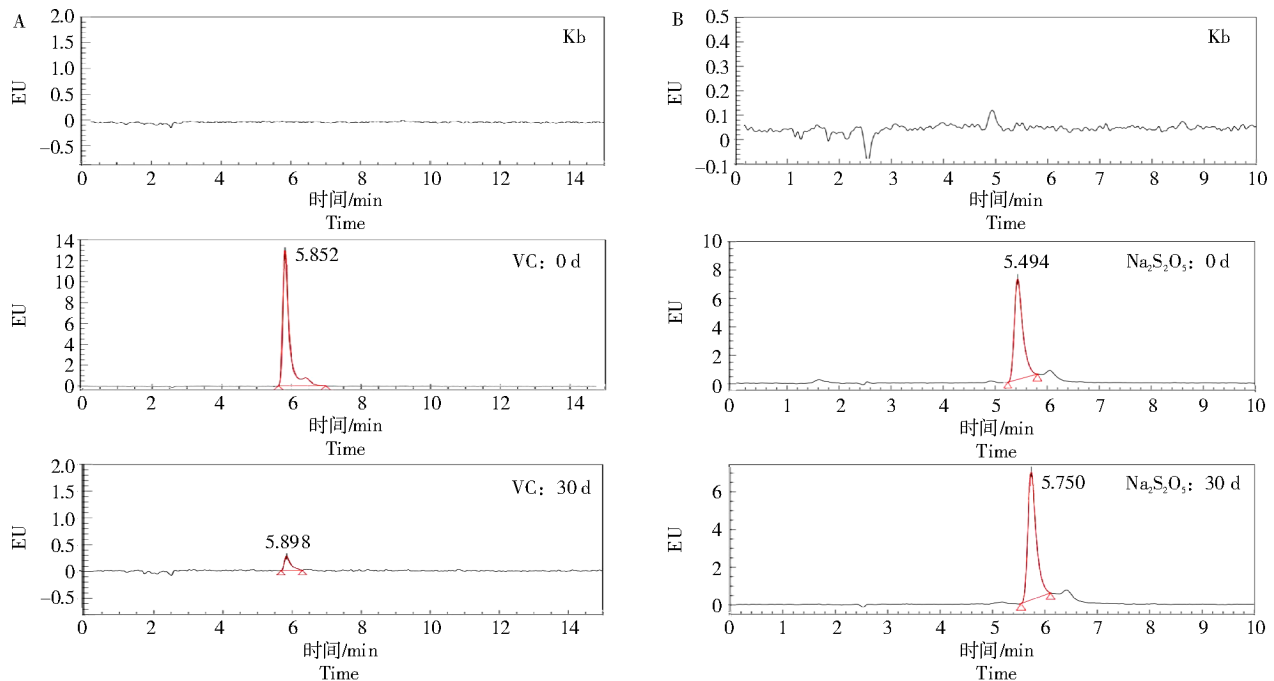
A. Chromatographic analysis results of APO solution under conventional UV-HPLC conditions; B. Chromatographic analysis results of APO solution under optimized UV-HPLC conditions

图 3 紫外 HPLC 条件优化对 APO 检测效果的影响

Fig.3 The effect of UV HPLC condition optimization on APO detection

荧光 HPLC 条件下,药物分离完全,峰形尖锐,内源性杂质未干扰 APO 的测定,APO 的保留时间为 6.2 min,其他波峰皆为代谢物或内源性杂质(图 4-A)。此外,添加了抗氧化剂 L-抗坏血酸

的 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ APO 溶液在避光 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存 30 d 后,峰面积明显变小,而添加了抗氧化剂焦亚硫酸钠的 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ APO 在避光 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存 30 d 后,峰面积基本没有变化(图 4-B、表 4)。



A.1 μg/mL APO 溶液中添加L-抗坏血酸(VC),在避光、4℃条件下保存后的色谱分析结果;B.1 μg/mL APO 溶液中添加焦亚硫酸钠,在避光、4℃条件下保存后的色谱分析结果。图中,0 d表示初始状态,30 d表示保存30天后的状态

A. Chromatographic analysis results of 1 μg/mL of APO solution with L-ascorbic acid(VC) after storage under light-protected conditions at 4℃; B. Chromatographic analysis results of 1 μg/mL of APO solution with sodium metabisulfite after storage under light-protected conditions at 4℃. In the figure, 0 d represented the initial state, and 30 d represented the state after 30 days of storage

图4 荧光 HPLC 在 APO 检测及稳定性评价中的应用分析

Fig.4 Application analysis of fluorescence HPLC in APO detection and stability evaluation

表4 APO添加抗氧化剂后的稳定性

Tab.4 The stability analysis of APO after adding antioxidants

AU·min

成分	Ingredient	第0天的峰面积	The peak area on day 0	第30天的峰面积	The peak area on day 30
L-抗坏血酸+APO	L-ascorbic acid+APO	1 678 546		32 442	
焦亚硫酸钠+APO	Sodium metabisulfite+APO	795 713		746 786	

3 结论与讨论

APO属于非选择性的多巴胺受体激动剂,对D1、D2受体均有高选择性^[14]。本研究中只有静脉注射APO溶液后心率明显上升,与基础值之间存在显著差异。这一结果证明,静脉注射吸收APO速度更快,血液中药含量更高。BREDBERG等^[15]和PAALZOW等^[16]研究发现,当APO血清浓度超过70 ng/mL时,大鼠出现了心跳过速的症状,因此,认为血清中高浓度的APO与心率上升有关。尽管皮下、结膜囊、鼻黏膜给药的心率在5 min内仍呈现上升趋势,但与基础值之间没有显著差异。PELLISSIER等^[17]研究表明,刺激D1受体是导致心跳过速的原因,但刺激外周D2受体则会导致心动过缓。因此,有2种作用相反的多巴胺受体调控着心率的变化,简单来说就是高浓度

的APO与心动过速有关,而低浓度的APO与心动过缓有关。由此看来,皮下、结膜囊、鼻黏膜给药能够使APO的血清浓度达到能刺激CTZ诱导呕吐的范围,但是又未达到导致心动过速的高浓度。

本研究中,观察到犬给药后呕吐时会出现心率上升、呼吸加快的现象,这一结果可通过生理机制得到解释:呕吐中枢位于延髓外网状结构背侧的外侧缘,而该区域同时也存在着许多植物性神经中枢,其交感神经中枢的兴奋会引起血浆儿茶酚胺浓度升高,从而导致心率加快及血压升高^[18]。因此,呕吐会使犬心率上升,呼吸加快,这与本研究结论相符合。此外,APO不仅是多巴胺受体激动剂,还是α-肾上腺素能受体激动剂。α1-肾上腺素能受体激动剂和主要分布于血管平滑肌的α1受体相结合,导致血管收缩,外周血管阻力增加,血压升高^[19]。而α2-肾上腺素能受体激动剂与主要

分布于去甲肾上腺素能神经突触前膜上的 α_2 受体相结合,起到抑制腺苷酸环化酶活性,降低进入神经元末梢钙离子浓度,并最终抑制去甲肾上腺素进一步释放^[20-21]。本研究发现,静脉注射、皮下注射、结膜囊、鼻黏膜给药的血压变化趋势都较为稳定,推测是呕吐所引起的植物性神经的兴奋与 α -肾上腺素能受体激动剂之间发生了拮抗抵消作用,从而使血压值在一个较为稳定的趋势范围内变化。本研究也观察到心血管和呼吸系统在给药5 min后均逐渐恢复稳态向基础值靠近,这是由于APO具有很高的清除代谢率。

APO的催吐效果呈现显著的时间依赖性与剂量敏感性,这是本研究在非静脉给药途径探索中的核心发现。本研究中观察到的犬呕吐行为均在给药后15 min内出现,这与KESNER等^[22]提出的APO是时间依赖性药物、15 min内便可释放进入全身血液循环的研究结论一致,进一步验证了APO在体内起效的时间特性。同时,本研究也发现,APO若想成功诱导呕吐的发生,对剂量要求非常严格,给药量过少或过多都无法成功诱导呕吐,这一结论与蓝高爽等^[23]报道的阿片类药物低浓度不诱导呕吐、高浓度抑制呕吐的结论相符。基于上述剂量敏感性特征,本研究在低浓度给药未成功诱导呕吐时,未尝试额外补充剂量。其核心原因在于,已有研究证实,此类不足以诱导呕吐的低浓度APO,仍可能透过血脑屏障进而增强对呕吐的抑制作用,补充剂量不仅无法提升催吐效果,还可能会加剧不良反应的风险^[23]。因此,本研究最终所筛选出的结膜囊给药剂量为0.06~0.10 mg/kg,而鼻黏膜给药剂量为0.06~0.08 mg/kg,2种途径的剂量窗存在细微差异,这一结果可能与APO作为多巴胺受体激动剂的“受体饱和效应”直接相关^[24],且该剂量窗综合考虑了比格犬个体敏感性差异,能让多数个体均能实现有效催吐并减少不良反应发生,后续可通过受体结合试验进一步探究APO与受体相互作用机制以验证受体饱和效应的作用。同时,2种给药途径的最佳剂量均比静脉给药剂量高,且与皮下注射给药相近,这一结论与静脉注射吸收速度最快相符合。

在给药途径筛选中,APO所制成的眼用凝胶和直肠栓剂成功率均很低,且眼用凝胶药效不稳定,故认为没有必要进行后续试验而排除。结膜囊、鼻黏膜给药诱导呕吐的成功率与静脉、皮下注射相同,均为100%。在给药后首次呕吐发生的时间上,结膜囊和鼻黏膜给药均为3 min,起效时间比皮下注射快,推测出现这种现象的原因是由于

结膜囊和鼻黏膜上丰富的血管和淋巴管使这2个部位的药物吸收速度较皮下注射快。虽然静脉注射诱导呕吐的起效时间仍是最快的,为2 min,但在实际临床运用中,1 min的差异是可以接受的。4种给药途径的呕吐次数与呕吐持续时间之间差异不显著,均未出现持续性呕吐的症状,因此,不需要额外添加多巴胺受体拮抗剂来终止呕吐。在安全性评估中,静脉注射评分最高且心率变化明显;其次是结膜囊给药,该途径不仅有镇静这一副作用,还对犬眼部有刺激性;鼻黏膜、皮下给药的镇静评分最低,其中,皮下注射给药还出现了注射部位疼痛的副作用。综上,鼻黏膜给药镇静评分低,心率变化不明显。因此,APO鼻黏膜给药途径最佳,这一发现与MANLEY^[25]等的研究结论相似。

本研究在APO检测与制剂稳定性方面的探索,为其非静脉制剂的开发提供了关键技术支撑。在APO检测方法的探索中,紫外HPLC因常规适用性被优先尝试,但杂峰干扰、基线不稳及低浓度检测灵敏度不足的问题,暴露了其对APO这类含特定结构药物分析的局限性。而基于APO苯环结构的荧光特性,本研究转向荧光HPLC法,并通过优化流动相配比(75%盐溶液:25%乙腈)成功实现APO的高效分离,不仅解决了紫外检测的技术瓶颈,更建立了可精准识别100 ng/mL低浓度APO的特异性方法。这一方法的建立,不仅为本次研究中APO稳定性分析提供了可靠的定量工具,更可为后续APO制剂质量控制、体内药代动力学研究等提供标准化检测思路,避免因检测方法局限导致的结果偏差。然而,APO酚羟基结构导致的溶液不稳定性,是其非静脉制剂开发的核心障碍^[26]。本研究通过对比2种抗氧化剂的稳定效果发现,0.2% L-抗坏血酸无法抑制APO降解,而0.2%焦亚硫酸钠能在4℃避光条件下可以维持APO 30 d基本稳定,这一结果不仅明确了APO溶液稳定化的关键配方,更从制剂开发角度突破了传统APO需“现配现用”的局限。结合鼻黏膜给药的便捷性优势,该稳定化方案为APO家用急救剂型的研发提供了关键技术支撑,确保制剂在储存期内药效稳定,同时也为同类易氧化药物的稳定性优化提供了理论依据。

综上所述,本研究通过对比皮下、结膜囊、鼻黏膜、直肠这4种非静脉途径给药的药效发现,4种APO给药途径的催吐成功率均为100%,其中,鼻黏膜给药(最佳剂量0.08 mg/kg)起效快(3~4 min)、呕吐持续时间短(1~2 min)且仅轻度镇

静,是最佳非静脉给药催吐途径;此外,改良 HPLC 可实现 APO 良好分离,0.2% 焦亚硫酸钠能使 APO 溶液 4 °C 避光存放 30 d 且无明显降解,为 APO 滴鼻剂研发及犬急性中毒急救提供了理论依据。

参考文献:

- [1] 黄柱全,吴敬银,李桂珍. 对乙酰氨基酚、布洛芬联合系统规范化在儿童发热治疗中的应用[J]. 中国卫生标准管理, 2025,16(5):23-26.
HUANG Z Q, WU J Y, LI G Z. Application of systematic standardized management of acetaminophen and ibuprofen in the treatment of fever in children[J]. China Health Standard Management, 2025, 16(5): 23-26.
- [2] 刘冉. 心血管内科住院患者合并焦虑抑郁相关因素分析[D]. 唐山:华北理工大学, 2021.
LIU R. Analysis of related factors for anxiety and depression in inpatients of cardiovascular medicine[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2021.
- [3] SCHMID R D, LOMBARDO D, HOVDA L R. Suspected intermediate syndrome in a dog after organophosphate poisoning [J]. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2023, 33(6):705-709.
- [4] 雷洁. 犬中毒的防治体会[J]. 北方牧业, 2025(3):39.
LEI J. Prevention and treatment of dog poisoning[J]. BeiFang MuYe, 2025(3):39.
- [5] 余春. 犬常见中毒的基本临床表现与急救措施[C]//中国畜牧兽医学会犬学分会,公安部南昌警犬基地. 第19次全国犬业科技学术研讨会论文集. 吉安:北京军犬繁育训练基地, 2019:377-381.
YU C. Basic clinical manifestations and first aid measures for common poisoning in dogs[C]//Canine Science Branch of Chinese Association of Animal Science and Veterinary Medicine, Nanchang Police Dog Base of Ministry of Public Security. Proceedings of the 19th National Conference on Canine Science and Technology. Ji'an: Beijing Military Dog Breeding and Training Base, 2019:377-381.
- [6] WARNECKE T, SCHÄFER K H, CLAUS I, et al. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. NPJ Parkinson's Disease, 2022, 8:31.
- [7] SUOKKO M, SALORANTA L, LAMMINEN T, et al. Ropinrole eye drops induce vomiting effectively in dogs: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study[J]. Veterinary Record, 2020, 186(9):283.
- [8] NIEDZWECKI A H, BOOK B P, LEWIS K M, et al. Effects of oral 3% hydrogen peroxide used as an emetic on the gastroduodenal mucosa of healthy dogs[J]. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2017, 27(2):178-184.
- [9] HARDING R K, HUGENHOLTZ H, KEANEY M, et al. Discrete lesions of the area postrema abolish radiation-induced *Emesis* in the dog[J]. Neuroscience Letters, 1985, 53(1):95-100.
- [10] COTE D D, COLLINS D M, BURCZYNSKI F J. Safety and efficacy of an ocular insert for apomorphine-induced *Emesis* in dogs[J]. American Journal of Veterinary Research, 2008, 69(10):1360-1365.
- [11] SUBRAMONY J A. Apomorphine in dopaminergic therapy [J]. Molecular Pharmaceutics, 2006, 3(4):380-385.
- [12] 周水莲,白雨曼,谢文婷,等. N-乙酰-L-半胱氨酸抗1型糖尿病模型比格犬晶状体上皮氧化损伤的作用[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(1):361-370.
ZHOU S L, BAI Y M, XIE W T, et al. Effect of N-acetyl-L-cysteine on oxidative damage of lens epithelium in beagle dogs with type 1 diabetes mellitus[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2023, 54(1):361-370.
- [13] TRIMBLE T, BHALLA R J, LEECE E A. Comparison of sedation in dogs: methadone or butorphanol in combination with dexmedetomidine intravenously[J]. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2018, 45(5):597-603.
- [14] HUANG F R, ZHANG L S, WANG Q S, et al. Dopamine D1 receptors contribute critically to the apomorphine-induced inhibition of form-deprivation myopia in mice[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2018, 59(6):2623-2634.
- [15] BREDBERG E, PAALZOW L K. Altered pharmacokinetics and dynamics of apomorphine in the malnourished rat: modeling of the composed relationship between concentration and heart-rate response[J]. Pharmaceutical Research, 1990, 7(4):318-324.
- [16] PAALZOW L K, PAALZOW G H M. Concentration-response relations for apomorphine effects on heart rate in conscious rats [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1986, 38(1):28-34.
- [17] PELLISSIER G, DEMENGE P. Hypotensive and bradycardic effects elicited by spinal dopamine receptor stimulation: effects of D1 and D2 receptor agonists and antagonists[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1991, 18(4):548-555.
- [18] BARNES J H. The physiology and pharmacology of *Emesis* [J]. Molecular Aspects of Medicine, 1984, 7(5):397-508.
- [19] 董婕,李崧,乐卫东. 多巴胺受体激动剂治疗神经-精神疾病的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(2):90-97.
DONG J, LI S, LE W D. Research progress of dopamine agonists in neurological and psychiatric disorders[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2016, 35(2):90-97.
- [20] YANG H Y, STEENHUIS P, GLUCKSMAN A M, et al. Alpha and beta adrenergic receptors modulate keratinocyte migration[J]. PLoS One, 2021, 16(7):e0253139.
- [21] PEREZ D M. α 1-adrenergic receptors: insights into potential therapeutic opportunities for COVID-19, heart failure, and Alzheimer's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(4):4188.
- [22] KESNER R P, PRIANO D J, GOLD T. Time-dependent disruptive effects of apomorphine and alpha-methyl-p-tyrosine on development of morphine tolerance[J]. Psychopharmacology, 1977, 55(2):177-181.
- [23] 蓝高爽,刘婷,李正翔,等. 阿片类药物致恶心呕吐相关文献分析及防治策略[J]. 天津药学, 2025, 37(8):988-994.
LAN G S, LIU T, LI Z X, et al. Analysis of literature on nausea and vomiting induced by opioids and prevention and treatment strategies[J]. Tianjin Pharmacy, 2025, 37(8):988-994.
- [24] DUVAL F. Systematic review of the apomorphine challenge test in the assessment of dopaminergic activity in schizophrenia [J]. Healthcare, 2023, 11(10):1487.
- [25] MANLEY S R, BERG A N, ROZANSKI E A, et al. Intranasal and intravenous apomorphine outperform ropinirole ocular drops for induction of *Emesis* in dogs within ten minutes: a randomized, controlled clinical trial[J]. Journal of the American Veterinary Medical Association, 2024, 262(5):635-639.
- [26] ANG Z Y, BODDY M, LIU Y D, et al. Stability of apomorphine in solutions containing selected antioxidant agents[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2016, 10:3253-3265.