

表 3 各组二甲苯所致耳廓肿胀的影响

 $\bar{x} \pm s, n = 10$ 

组别	剂量/(g · kg <sup>-1</sup> )	右耳重/mg	左耳重/mg	耳廓肿胀度/mg	肿胀抑制率/%
低剂量实验组	4.42	18.86 ± 2.49	8.71 ± 0.89	10.15 ± 2.67 <sup>*1*2</sup>	35.0
中剂量实验组	8.84	17.67 ± 2.13	8.69 ± 0.59	9.00 ± 1.88 <sup>*1*2</sup>	42.4
高剂量实验组	17.68	16.87 ± 2.79	9.24 ± 1.17	7.63 ± 2.16 <sup>*3*4</sup>	51.2
骨刺宁组	0.96	19.58 ± 1.92	9.34 ± 2.27	10.24 ± 3.17 <sup>*1</sup>	34.4
空白对照组	-	24.13 ± 3.12	8.51 ± 1.05	15.62 ± 2.50	-

与空白对照组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.05, <sup>\*3</sup>P < 0.01; 与骨刺宁组比较, <sup>\*2</sup>P > 0.05, <sup>\*4</sup>P < 0.05

表 4 各组角叉菜胶致炎大鼠足跖肿胀度与肿胀抑制率的结果

 $\bar{x} \pm s, n = 10$ 

组别	致炎前厚度/ mm	1 h		2 h		4 h		6 h	
		肿胀度/ mm	抑制 率/%	肿胀度/ mm	抑制 率/%	肿胀度/ mm	抑制 率/%	肿胀度/ mm	抑制 率/%
低剂量实验组	4.74 ± 0.49	1.12 ± 0.55	21.68	1.63 ± 0.70 <sup>*1*2</sup>	30.34	1.87 ± 0.48 <sup>*2*3</sup>	34.84	1.28 ± 0.49 <sup>*2</sup>	20.99
中剂量实验组	4.71 ± 0.41	1.12 ± 0.38	21.68	1.65 ± 0.34 <sup>*2*3</sup>	29.49	1.90 ± 0.37 <sup>*2*3</sup>	33.80	1.30 ± 0.51 <sup>*2</sup>	19.75
高剂量实验组	4.90 ± 0.28	1.02 ± 0.47	51.11	1.63 ± 0.34 <sup>*2*3</sup>	30.34	1.74 ± 0.31 <sup>*2*3</sup>	39.37	1.02 ± 0.33 <sup>*2*3</sup>	37.04
骨刺宁组	4.97 ± 0.60	1.15 ± 0.51	19.58	1.66 ± 0.68 <sup>*1</sup>	29.06	1.77 ± 0.84 <sup>*3</sup>	38.33	1.18 ± 0.58	27.16
空白对照组	4.85 ± 0.28	1.43 ± 0.27	-	2.34 ± 0.44	-	2.87 ± 0.59	-	1.62 ± 0.34	-

与空白对照组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.05, <sup>\*3</sup>P < 0.01; 与骨刺宁组比较, <sup>\*2</sup>P > 0.05

叉菜胶所致大鼠足跖肿胀有显著的抑制作用, 作用持续数小时之久, 其中以其在致炎 4 h 时作用最为明显。阳性对照药骨刺宁胶囊也有较好的抗炎作用。

#### 4 讨论

本研究分别采用两种镇痛实验模型和实验性炎症模型, 进行药效学实验。镇痛实验结果表明, 筋骨片药液能提高小鼠热刺激体表的痛阈, 抑制醋酸刺激腹腔黏膜引起的疼痛反应, 延长扭体潜伏期, 减少各鼠扭体反应次数, 说明筋骨片具有良好的镇痛作用。根据热板法测定结果, 给予筋骨片 4.42 g · kg<sup>-1</sup> 药后 1 h 才有明显的镇痛作用, 起效较慢, 但作用持续时间长。抗炎

实验结果表明, 低、中和高剂量筋骨片药液对二甲苯和角叉菜胶引起的局部炎症均有较好的抑制作用, 且呈剂量相关性。本实验研究筋骨片镇痛抗炎的药理作用, 为临床应用于治疗骨性关节炎和关节疼痛肿胀提供依据。

#### [参考文献]

- [1] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海科学技术出版社, 1991. 350-351.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 378.
- [3] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 911-913.

## 马应龙麝香痔疮栓的临床前安全性评价

何映, 李继洪, 潘经媛, 孙慧琼

(湖北省医药工业研究院药物安全性评价中心, 武汉 430061)

**[摘要]** 目的 评价马应龙麝香痔疮栓安全性。方法 根据《中药新药研究指南》进行家兔急性毒性实验、家兔直肠刺激性实验、家兔皮肤刺激性实验和豚鼠皮肤过敏实验。结果 未见急性毒性反应, 直肠给药未观察到明显刺激作用, 皮肤给药未观察到明显刺激作用, 豚鼠皮肤未见明显致敏反应。结论 马应龙麝香痔疮栓是一种较安全的药物。

**[关键词]** 马应龙麝香痔疮栓; 毒性实验, 急性; 直肠刺激; 皮肤刺激

**[中图分类号]** R286; R965.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2006)04-0285-02

马应龙麝香痔疮栓具有清热解毒、消肿镇痛、止血生肌等功效<sup>[1]</sup>, 属国家中药保护品种, 临床用于治疗痔疮肿痛出血, 更

适于以出血为主要症状的痔类肛肠疾患, 对肛肠术后伤口的抗感染和生肌愈合也有良好疗效。为研究该栓剂的局部毒性反

应,对其进行了相关安全性评价。

### 1 试药与动物

**1.1 试药** 原粉(含麝香、牛黄、冰片等,批号:010609);栓剂基质:批号 010813,由武汉马应龙药业股份有限公司提供,临用时加热溶解混匀制成含原粉 20 % 和 40 % 的栓剂。2,4-二硝基氯苯(批号:99-09-01,上海试剂一厂生产),用时配制成 1 % 的致敏浓度和 0.1 % 的激发浓度。

**1.2 动物** 健康成年白色家兔,雌雄各半,体重 2.1 ~ 2.5 kg。健康成年白色豚鼠,雌雄各半,体重 250 ~ 300 g。均由湖北省实验动物中心提供。

### 2 方法与结果

**2.1 急性毒性实验** 参照文献[2]方法。家兔 12 只,雌雄各半,按性别和体重随机分为对照组和实验组,每组 6 只。家兔禁食 16 h 后,根据预试结果(全部家兔给药 2.0 g · kg<sup>-1</sup> 后无死亡),实验组经直肠给予马应龙麝香痔疮栓 2.5 g · kg<sup>-1</sup> (相当于临床用量的 250 倍),对照组经直肠给予空白基质(不含主药成分) 2.5 g · kg<sup>-1</sup>。用 4 号手术线结扎肛门防止药物外流,并将家兔于兔盒中固定 5 h。拆除结扎线,将其放回笼中单独饲养 7 d,观察家兔体重变化和全身状况。7 d 内若有动物死亡,即做尸检和病理组织学检查。结果家兔直肠给予马应龙麝香痔疮栓当天及 7 d 内,动物摄食量和一般活动未见异常,毛发、呼吸正常,口、眼、鼻无分泌物,体重增加。实验组与对照组比较差异无显著性,两组亦无动物死亡。

**2.2 直肠刺激性实验** 参照文献[2]方法。家兔 32 只,雌雄各半,按体重和性别随机分为 8 组,每组 4 只。单次给药分为空白对照组、空白基质组、20 % 痔疮栓组、40 % 痔疮栓组,多次给药分组同上。将受试物 2 g 置入家兔直肠,用手术线结扎肛门防止受试物外流并确保受试物与直肠黏膜接触 4 h。单次给药组给药 1 次,24 h 后处死家兔,处死前检视各组家兔,切断颈部血管放血致死,分离直肠纵向剖开观察黏膜变化,距肛门 4 cm 处取直肠 2 cm,用 10 % 甲醛固定做病理组织学检查。多次给药组每天给药 1 次,连续 7 d,其余操作与单次给药实验相同。结果处死家兔后,剖检家兔直肠,肉眼观各组未见明显异常。光镜下各组直肠结构清晰,染色均匀,黏膜、肌层和外膜均未见异常。

**2.3 皮肤刺激性实验** 参照文献[2]方法。家兔 12 只,雌雄各半,按体重和性别随机分为 4 组,每组 3 只,分别作为单次给药完整皮肤组、破损皮肤组和多次给药完整皮肤组、破损皮肤组。实验前 24 h 将家兔脊柱两侧被毛各脱掉 50 cm<sup>2</sup>,用 7 号针头将破损皮肤组的家兔皮肤划破成“#”状(以皮肤渗血为度)。实验采用同体自身对照,左侧平分为空白对照区和 20 % 受试物区,右侧平分为基质区和 40 % 受试物区。单次给药组一次性涂擦受试物 1 mL(相当于 1 g)于相应区域,均匀涂满,用适当方法固定。给药后 6 h 用温水洗去残留的受试物,于 24,48,

72 h 观察涂擦部位有无红斑和水肿等情况以及变化的恢复情况和时间。多次给药组连续给药 7 d,其余操作同上。实验结果按皮肤刺激性反应评分标准评分。结果单次给药完整皮肤组、破损皮肤组各时间无一只家兔出现红斑或水肿现象。多次给药完整皮肤 20 % 痔疮栓组 24,48 h 出现不同程度红斑,刺激平均分值为 0.66 和 0.33;40 % 痔疮栓组结果同上。多次给药破损皮肤 20 % 痔疮栓组 24,48,72 h 出现不同程度红斑,刺激平均分值为 0.66,0.33 和 0.33;40 % 痔疮栓组 24,48 h 出现不同程度红斑,刺激平均分值为 0.66,0.33。其他各组各时间无一只家兔出现红斑或水肿现象。

**2.4 皮肤变态反应实验** 参照文献[2]方法。豚鼠 30 只,雌雄各半,于实验前 24 h 将豚鼠脊柱两侧用脱毛剂<sup>[3]</sup>脱毛各 3 cm × 3 cm,按性别和体重随机分为 20 % 马应龙麝香痔疮栓组、1 % 2,4-二硝基氯苯阳性对照组和空白基质对照组,每组 10 只。取上述受试物各 0.2 mL 涂布于豚鼠左侧脱毛区致敏接触,6 h 后洗去受试物,于第 7,14 天同法各重复 1 次。末次致敏接触后 14 d,将 20 % 马应龙麝香痔疮栓、0.1 % 2,4-二硝基氯苯和空白基质分别涂布于豚鼠右侧脱毛区,6 h 后洗去受试物,即刻观察。分别于 24,48,72 h 再次观察皮肤变态反应情况,并按皮肤致敏性评价标准及皮肤变态反应程度的评分标准评定药物的致敏性和变态反应。结果 2,4-二硝基氯苯阳性对照组在致敏后 6 h 致敏率达 100.0 % ,全部豚鼠都出现红斑,但未见水肿,刺激平均分值为 1.2,72 h 内逐渐减轻,24,48,72 h 刺激平均分值为 0.9,0.4,0。20 % 马应龙麝香痔疮栓组和基质组激发接触后当天及 72 h 内,涂药处皮肤未见红斑或水肿发生,亦未见动物有哮喘、站立不稳或休克等反应。

### 3 讨论

马应龙麝香痔疮栓由麝香、牛黄、琥珀、冰片、珍珠、硼砂等组成,未见有不良反应的报道。经直肠一次给予 250 倍临床用量马应龙麝香痔疮栓,未观察到家兔毒性反应或死亡。单次、多次经家兔直肠给予 20 %、40 % 马应龙麝香痔疮栓,未观察到药物对直肠有明显刺激作用。单次给予 20 %、40 % 马应龙麝香痔疮栓对家兔完整、破损皮肤均无刺激性。多次给药时,给药组由于药物浓度较高,调成糊状给药后在皮肤上易凝成固态,需用温水反复清洗才能去除药物以致不影响下次给药的正常吸收;而空白基质组相当于 0 % 的给药组,给药后由于家兔体温影响不会在皮肤上凝固,仅用干纱布擦拭即可去除基质,对下次给药吸收不受影响。故认为多次给药时刺激并非药物自身引起,而是由于反复清洗所致。20 % 马应龙麝香痔疮栓对豚鼠皮肤无明显的致敏反应。综上所述,马应龙麝香痔疮栓未见明显局部毒性作用,病变局部用药安全。

#### [参考文献]

[1] 王红英,石明健,刘惟尧,等.马应龙麝香痔疮栓抗炎镇痛作用的实验研究[J].湖北医科大学学报,1998,19(1):31-33.

[2] 中华人民共和国卫生部药政管理局.中药新药研究指南[M].1994.203-204,210-212,215.

[3] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2002.1172.

[收稿日期] 2005-11-16

[作者简介] 何映(1978-),女,湖北武汉人,研究实习员,在读硕士,从事药理毒理研究。电话:027-88849935,E-mail:heyinyenya2000@yahoo.com.cn。