

anthracene in rats and angiogenesis in the rabbit cornea comparison with medroxyprogesterone acetate (MPA) [J]. *Cancer-lett*, 2000, 154(1):63-69.

[4] Gimbrone M A, Cotran R S, Leapman S B, *et al.* Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea [J]. *Natl Cancer Inst Monger*, 1974, 52(2):413-427.

[5] Langer R, Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules [J]. *Nature*, 1975, 263(28):797-800.

[6] Ishiwata I, Ishiwata C, Soma M, *et al.* Tumor angiogenic activity of gynecologic tumor cell lines on the chorioallantoic membrane [J]. *Gynecol Oncol*, 1988, 29(1):87-93.

[7] Aoki I, Fujimoto J, Tamaya I. Effects of various steroids on platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) and its mRNA expression in uterine endometrial cancer cells [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 84(2):217-222.

[8] 胡琢瑛, 邓晓谷. 孕激素对人卵巢癌细胞株 H08910 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(7):423-426.

[9] 谢守珍, 王晶, 曹亚莉, 等. 晚期卵巢恶性肿瘤术后辅助化学治疗及甲羟孕酮的临床观察 [J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(7):625-626.

[10] 顾美皎. 卵巢疾病 [M]. 北京: 科学出版社, 2001. 275-278.

## 复方骨质增生贴剂的毒理学与药效学研究

许英爱<sup>1</sup>, 吴晓东<sup>1</sup>, 李凤龙<sup>2</sup>

(1. 第四军医大学吉林军医学院, 吉林 132013; 2. 延边大学医学院, 吉林延吉 133000)

**[摘要]** **目的** 考察复方骨质增生贴剂对动物皮肤的急性毒性、刺激性及其药效学。**方法** ①取大鼠 60 只进行皮肤急性毒性实验, 随机分为 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 和对照组 1、对照组 2, 每组 10 只。均对称脱去脊柱两侧共 40 cm<sup>2</sup> 毛, A<sub>2</sub>、B<sub>2</sub> 和对照组 2 制作破损皮肤模型。A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 组脱毛区给予复方骨质增生贴剂, B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 组脱毛区给予复方骨质增生贴剂基质, 两对照组不给予任何药物。观察大鼠短期内接触受试物所产生的全身及局部毒性反应。②取家兔 6 只进行皮肤刺激性实验, 随机分成两组, 脱去家兔脊柱两侧毛各约 50 cm<sup>2</sup>, 脊柱右侧脱毛区涂复方骨质增生贴剂基质 1 g, 左侧脱毛区涂复方骨质增生贴剂融化物 1 g, 每天换药 1 次, 连续 7 d。观察用药局部有无红斑、水肿等异常情况, 进行刺激反应评分。③将痛阈约为 6 s 的小鼠 40 只随机平均分为 4 组, 实验组 I 和实验组 II 分别给予复方骨质增生贴剂 1.5 和 3.0 g, 实验组 III 给予骨质增生一贴灵 3.0 g, 空白组涂基质 3.0 g, 连续给药 3 d。于第 3 天给药后 30, 60, 90, 120 min 测定小鼠的痛阈。**结果** ① A<sub>2</sub> 组大鼠死亡 3 只, B<sub>2</sub> 组死亡 1 只, 对死亡大鼠进行尸检, 无肉眼可见病变。其他组大鼠无死亡, 未死亡大鼠均无异常表现。②复方骨质增生贴剂对正常皮肤和破损皮肤刺激反应平均值分别为 1.40, 2.00; 其基质对正常和破损皮肤的刺激反应平均值分别为 0.30, 0.30。经刺激强度评分, 表明该药对家兔正常皮肤有轻度刺激性, 对破损皮肤具有中度刺激性, 其基质对家兔正常皮肤和破损皮肤均无刺激性。③与空白组大鼠比较, 实验组 I、实验组 II、实验组 III 的痛阈均明显延长 (均 P < 0.01)。**结论** 该药及其基质对动物正常皮肤的毒性和刺激性较轻微, 对动物破损皮肤有微毒性和中度刺激性, 可明显延长动物痛阈。该药可能具有一定的临床应用价值和开发前景。

**[关键词]** 骨质增生贴剂; 皮肤急性毒性; 皮肤刺激性; 镇痛作用

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2005)05-0392-03

### Toxicology and Pharmacodynamics Study of Guzhizhengsheng Complex Plaster

XU Ying-ai<sup>1</sup>, WU Xiao-dong<sup>1</sup>, LI Feng-long<sup>2</sup> (1. Jilin Military Medical College, the Fourth Military Medical University, Jilin 132013, China; 2. Medical College, Yanbian University, Yanji 133000, China)

**ABSTRACT Objective** To study the acute skin toxicity, the skin irritation and analgesic effect of guzhizhengsheng complex plaster. **Methods** ① Sixty rats were randomized into six groups evenly: A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, control one and control two (n = 10), each one with 40 cm<sup>2</sup> molted on both sides of backbone to take the acute skin toxicity test. A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> and control two were used as the skin-impaired models. A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> were given guzhizhengsheng complex plaster, B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> were given the plaster basis. The systematic toxicity and topical toxicity were observed. ② Six rabbits were randomized into two groups, each one with 50 cm<sup>2</sup> molted on both sides of backbone to take the acute skin irritation test. The left areas were given 1 g guzhizhengsheng complex plaster daily, sequentially for 7 d, and the right areas given the plaster basis in the same way. And the irritation was observed and graded. ③ Forty mice with a pain threshold of 6 s were randomized into four groups: I, II, III and IV. Group I and group II were separately given 1.5 g and 3.0 g guzhizhengsheng complex plaster daily, for 3 d. Group III were given 3.0 g guzhizhengshengyitieling, and group IV given 3.0 g plaster basis. On the forth day, their pain thresholds were tested at 30, 60,

90, 120 min. **Results** ① There were three rats died in A<sub>2</sub> group, and one in B<sub>2</sub> group. And there were no abnormality found in the live rats. ② The scores on normal skin and on impaired skin were 1.40, and 2.00 by *guzhizhengsheng* complex plaster; and 0.30 and 0.30 by the plaster basis. The irritation is slight to normal skin and moderate to impaired skin by degree analysis, and the plaster basis had no irritation to normal skin and impaired skin. ③ By comparison to group IV, the pain thresholds in group I, II, and III were significantly increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The *guzhizhengsheng* complex plaster and the plaster basis have slight toxicity and irritation on the normal skin, and light toxicity and moderate irritation on impaired skin. *Guzhizhengsheng* complex plaster can increase the pain threshold and has the value to develop.

**KEY WORDS** *Guzhizhengsheng* complex plaster; Acute skin toxicity; Skin irritation; Analgesic effect

复方骨质增生贴剂含川芎、当归、红花、细辛、马钱子等药,具有活血化淤、祛风止痛的功效,是以聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇为骨架材料制成的骨架控释型透皮给药系统<sup>[1]</sup>。为探讨复方骨质增生贴剂的药理作用,保证用药安全,笔者对该制剂进行了皮肤急性毒性试验、皮肤刺激性试验和药效学研究。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验材料** 复方骨质增生贴剂及其基质(吉林军医学院自制);骨质增生一贴灵(河南羚锐制药厂);TF 光热测痛仪(中国医学科学院药物研究所);昆明种小鼠、Wistar 大鼠及家兔(均由延边大学医学院动物科提供)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 动物预处理** 在正式实验前,取 Wistar 大鼠 9 只,体重(200 ± 20)g,将大鼠随机分成 3 组,分别给予复方骨质增生贴剂融化物 4,2,1 g,结果大鼠未出现异常反应或死亡,故以下实验只设一个高剂量组。

**1.2.2 皮肤急性毒性实验** 取 Wistar 大鼠 60 只,体重均约为(200 ± 20)g,雌雄各半,试验前 1 d 对称脱去脊柱两侧毛发,面积共约 40 cm<sup>2</sup>,将大鼠随机分为 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>和对照组 1、对照组 2,每组 10 只。给药前将 A<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>和对照组 2 大鼠制作破损皮肤模型。A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>组脱毛区给予复方骨质增生贴剂, B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>组脱毛区给予复方骨质增生贴剂的基质,两对照组不给予任何药物。将受试物 4 g(相当于拟临床用量的 55 倍),分别与大鼠正常皮肤和破损皮肤接触 24 h,连续观察 7 d,分别观察动物正常皮肤和破损皮肤短期内接触受试物所产生的全身及局部毒性反应。破损皮肤模型的制作:在给受试物前用无菌针头在脱毛区划出“#”形擦伤,以划伤表皮而不伤真皮、有轻度渗血为度<sup>[2,3]</sup>。

**1.2.3 皮肤刺激性实验** 取家兔 6 只,体重 2.0 ~ 2.5 kg,雌雄各半,随机分两组,试验前一天对称脱去脊柱两侧毛各约 50 cm<sup>2</sup>,脊柱右侧脱毛区涂复方骨

质增生贴剂基质 1 g 作对照,左侧脱毛区涂复方骨质增生贴剂融化物 1 g,用纱布及胶布固定,每天换药 1 次,连续 7 d,观察末次给药后 72 h 内用药局部有无红斑、水肿等异常情况。试验结果按表 1 进行刺激反应评分,计算平均评分值。刺激强度评价<sup>[2]</sup>:平均评分值 < 0.52,无刺激性;~2.09,有轻度刺激性;~6.00,有中度刺激性;>6.00,具有强刺激性。

表 1 皮肤刺激反应评分标准 分

刺激反应	分值	刺激反应	分值
红斑		水肿	
无红斑	0.00	无水肿	0.00
勉强可见	1.00	勉强可见	1.00
中等红斑	2.00	皮肤隆起轮廓清楚	2.00
严重红斑	3.00	水肿隆起约 1 mm	4.00
紫红色斑并且有焦痂形成	4.00	并且范围扩大	

**1.2.4 药效学实验** 采用辐射热刺激甩尾法<sup>[4]</sup>。将小鼠固定于鼠筒内,一束光经凸透镜聚焦后照射于鼠尾中、下 1/3 交界处,测定启动光源至鼠尾急速摆动的时间,即甩尾潜伏期,亦称痛阈。取体重为 18 ~ 22 g、痛阈约为 6 s(即除外痛阈 < 3 s 或 > 10 s 者)小鼠 40 只,雌雄各半,平均分为 4 组,实验组 I 和实验组 II 分别给予 1.5 和 3.0 g 的复方骨质增生贴剂,实验组 III 给予骨质增生一贴灵 3.0 g,空白组涂基质 3.0 g,连续给药 3 d,于第 3 天给药后 30,60,90,120 min 测定小鼠的痛阈。

## 2 结果

**2.1 皮肤急性毒性实验结果** A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>、对照组 1 三组正常皮肤的大鼠均无死亡,全身及用药局部未见明显毒性反应。A<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>、对照组 2 三组皮肤破损的大鼠中,A<sub>2</sub>组死亡 3 只,B<sub>2</sub>组死亡 1 只,对照组 2 无死亡。所有未死亡大鼠的体重、皮肤、四肢活动和进食、排泄等均正常,口、眼、鼻无异常分泌物;对死亡大鼠进行尸检,无肉眼可见病变。根据化学物质急性毒性分级标准<sup>[5]</sup>判定复方骨质增生贴剂及其基质对正常皮肤无毒,对破损皮肤具微毒性。

**2.2 皮肤刺激性实验结果** 末次给药后 72 h,复方骨质增生贴剂对正常皮肤和破损皮肤刺激反应评分平均

[收稿日期] 2004-05-28 [修回日期] 2004-07-08

[作者简介] 许英爱(1974 - ),女,朝鲜族,吉林敦化人,

讲师,硕士,主要从事药物新剂型的研究。电话:0432 - 69505969,E-mail:xuyingai1974@163.com。

值分别为 1.40, 2.00; 复方骨质增生贴剂基质对正常和破损皮肤的刺激反应评分平均值分别为 0.30, 0.30。通过刺激强度评价可知复方骨质增生贴剂对家兔正常皮肤有轻度刺激性, 对破损皮肤具有中度刺激性, 其基质对家兔正常皮肤和破损皮肤均无刺激性。

表 2 复方骨质增生贴剂的初步药效学实验结果

$\bar{x} \pm s$

组别	动物数/ 只	药物	剂量/ (g · kg <sup>-1</sup> )	给药前痛阈/ s	给药后痛阈/s			
					30 min	60 min	90 min	120 min
实验组 I	10	骨质增生贴剂	1.5	6.3 ± 1.2	9.0 ± 1.9 <sup>*1</sup>	10.6 ± 1.6 <sup>*1</sup>	10.3 ± 1.8 <sup>*1</sup>	9.4 ± 1.6 <sup>*1</sup>
实验组 II	10	骨质增生贴剂	3.0	6.2 ± 1.8	9.3 ± 2.7 <sup>*1</sup>	10.0 ± 1.9 <sup>*1</sup>	8.9 ± 1.6 <sup>*1</sup>	9.8 ± 1.2 <sup>*1</sup>
实验组 III	10	骨质增生一贴灵	3.0	6.3 ± 1.4	9.3 ± 1.9 <sup>*1</sup>	9.7 ± 1.6 <sup>*1</sup>	9.7 ± 2.1 <sup>*1</sup>	10.4 ± 0.7 <sup>*1</sup>
空白组	10	基质	3.0	6.1 ± 1.0	5.9 ± 1.2	6.1 ± 1.2	6.2 ± 1.1	6.1 ± 1.4

注:与空白组比较, <sup>\*1</sup>P < 0.01

### 3 讨论

在皮肤急性毒性实验中, A<sub>2</sub>组大鼠死亡 3 只、B<sub>2</sub>组死亡 1 只, 提示复方骨质增生贴剂应避免用于破损皮肤。考虑大鼠死亡原因是复方骨质增生贴剂处方中的马钱子含有有毒成分士的宁, 并且该制剂所使用的基质聚丙烯酸树脂黏性很大, 需用乙酸乙酯降低黏性, 在制备过程中虽经挥干但贴剂中仍残留部分乙酸乙酯<sup>[1]</sup>。刺伤表皮破坏了皮肤的屏障作用, 使皮肤的渗透性增加, 士的宁、乙酸乙酯的透皮吸收量明显增加, 导致大鼠死亡。药效学实验采用辐射热刺激法, 所需仪器和装置简单, 操作方便, 反应灵敏, 能准确测定痛阈, 是研究镇痛作用的较佳方法。

复方骨质增生贴剂的皮肤急性毒性实验、皮肤刺

激性实验和初步药效学实验表明, 该药具有明显的镇痛作用, 可能对骨质增生引起的关节疼痛具有镇痛作用。该药具有临床应用价值和深入开发的可行性。

#### [参考文献]

[1] 许英爱, 戈延茹, 李凤龙. 复方骨质增生贴剂的工艺研究 [J]. 华西药学杂志, 2000, 15(2):99.  
 [2] 国家药政局. 中药新药研究指南(药学、药理学、毒理学) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 1994. 203.  
 [3] 郭立玮, 王天山, 殷飞, 等. 马钱子涂膜剂的研制 [J]. 南京中医药大学学报, 1997, 13(2):84.  
 [4] 陈奇. 中药药理实验方法学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1980. 513.  
 [5] 张维凡, 张海峰. 常用化学危险品安全手册 [K]. 北京:中国医药科技出版社, 1992. VIII.

## 林可霉素致变态反应 1 例

吴莉红

(武汉工业学院卫生科, 430023)

[关键词] 林可霉素; 变态反应

[中图分类号] R286; R593.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2005)05-0394-01

### 1 病例介绍

患者, 女, 30 岁, 因上呼吸道感染致咽部不适、咳嗽就诊。体检: 生命体征正常, 咽部充血, 双肺呼吸音增粗, 未闻及干、湿性音, 窦性心律。因诉有青霉素变态反应史, 给予盐酸林可霉素(江西制药厂生产, 批号: 000217) 肌内注射后, 患者出现头晕、视物模糊、面色苍白、出汗、胸闷、憋气, 呼气有林可霉素味。心率 70 次 · min<sup>-1</sup>, 律齐, 呼吸 15 次 · min<sup>-1</sup>, 血压 90/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 未见其他异常。诊断为林可霉素致变态反应, 立即停用林可霉素, 并吸氧, 给予地塞米松注射液 10

mg 快速静脉滴注等治疗, 约 15 min 后上述症状消失。

### 2 讨论

盐酸林可霉素是广谱抗生素, 主要用于耐青霉素和耐红霉素的革兰阳性球菌感染或对青霉素有变态反应史者, 很少出现较严重的变态反应。《中华人民共和国药典》标明该药不宜静脉滴注, 因快速静脉滴注可引起静脉炎、血压下降、急性心肺功能衰竭, 甚至可导致晕厥。本例患者出现变态反应, 可能与患者本身对药物敏感有关。故在应用林可霉素时应询问用药情况和变态反应史, 注意个别患者可能发生变态反应; 其次在用该药时应延长观察时间, 观察患者有无胸闷、气促、面色改变等过敏性休克的前期症状, 以便及时采取抢救措施, 防止过敏性休克发生。

[收稿日期] 2004-11-23

[修回日期] 2004-12-27

[作者简介] 吴莉红(1972-), 女, 江西大余人, 护师, 主要从事医院药学工作。电话: 027-62673879, E-mail: wulihong@whpu.edu.cn.