

替硝唑螺内酯乳膏的皮肤过敏性和刺激性实验*

龙凤¹, 彭贤东¹, 唐志立¹, 谭正怀², 熊静悦²

(1. 四川省南充市中心医院药学部, 川北医学院第二临床医学院, 637000; 2. 四川省中医药科学院, 成都 610041)

摘要 目的 对替硝唑螺内酯乳膏进行动物皮肤过敏性和刺激性实验, 为其提供临床前安全性评价。方法 反复外用替硝唑螺内酯乳膏或赋形剂、2,4-二硝基氯苯(DNCB)对豚鼠多次致敏, 并于第28天激发后观察豚鼠的反应; 用替硝唑螺内酯乳膏、赋形剂局部涂抹家兔破损皮肤及完整皮肤, 并逐日观察症状表现。结果 赋形剂、替硝唑螺内酯乳膏、阳性致敏药物(DNCB)的变态反应发生率分别为0.0%, 20.0%, 100.0%; 替硝唑螺内酯乳膏和赋形剂的刺激评分均为0分。结论 替硝唑螺内酯乳膏对豚鼠皮肤仅轻度致敏性, 对家兔皮肤无刺激性, 属于安全制剂。

关键词 替硝唑螺内酯乳膏; 过敏性; 刺激性

中图分类号 R986 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2012)10-1262-03

Skin Allergy and Irritation Tests of Tinidazole and Spironolactone Cream

LONG Feng¹, PENG Xian-dong¹, TANG Zhi-li¹, TAN Zheng-huai², XIONG Jing-yue² (1. Department of Pharmacy, Sichuan Nanchong Municipal Central Hospital, Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT Objective To evaluate the allergy and irritation of tinidazole and spironolactone cream on animals' skin, and to provide safety evaluation of pre-clinical application. **Methods** Tinidazole and spironolactone cream, excipient, or 2, 4-dinitrochlorobenzene was repeatedly used to sensitize guinea pigs' skin. The guinea pigs' reaction was observed on the 28th day. The rabbits' damaged skin and healthy skin were locally treated with tinidazole and spironolactone cream, excipient, or 2, 4-dinitrochlorobenzene, and their symptoms were observed day by day. **Results** The incidence rates of allergic reaction of excipient, tinidazole and spironolactone cream, and 2, 4-dinitrochlorobenzene were 0, 20.0%, and 100.0%, respectively. The stimulation scores of tinidazole and spironolactone cream and excipient were 0. **Conclusion** Tinidazole and spironolactone cream has only mild sensitization on guinea pigs' skin and no irritation on rabbits' skin, and it is a safe preparation.

KEY WORDS Tinidazole and spironolactone cream; Allergy; Irritation

替硝唑螺内酯乳膏是用于治疗寻常痤疮的复方外用制剂, 主要成分为具杀灭痤疮丙酸杆菌作用的替硝唑和选择抑制皮脂腺分泌作用的螺内酯, 两者联用具协同作用^[1]。替硝唑螺内酯乳膏的急性毒性研究已有报道^[2], 为进一步确定其安全性, 笔者研究该制剂对皮肤的过敏性和刺激性, 旨在为临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验药物 替硝唑螺内酯乳膏(临床浓度: 每10 g含替硝唑200 mg与螺内酯30 mg, 批号100628), 替硝唑螺内酯乳膏赋形剂(不含药物的空白乳膏, 批

号:100628), 以上实验样品均由四川省南充市中心医院提供。2, 4-二硝基氯苯(dinitrochlorobenzene, DNCB): 中国上海试剂一厂生产, 批号:94-10-01, 化学纯, 使用时用70%乙醇配制成1%致敏浓度, 0.1%激发浓度。

1.2 实验动物 豚鼠: 英国种, 壹级, 合格证号: SCXK(川)2008-14号, 由四川省实验动物专委会养殖场提供。家兔: 8只, 普通级, 体质量1.8~2.2 kg, 雌雄各半, 合格证号: SCXK(川)2004-14号, 由四川省实验动物专委会养殖场提供。SPF动物实验环境, 四川省中医药科学院药理毒理研究所屏障系统, 合格证号SYXK(川)2008-100。

1.3 皮肤过敏性实验 参照文献[3-4]方法。取健康白豚鼠30只, 雌雄各半, 按性别、体质量随机分为3组(空白对照组、DNCB组、实验药物组), 每组10只。实验前24 h将豚鼠背部脊柱两侧毛剪去, 随后用8%硫化钡脱毛, 每侧脱毛面积约3 cm×3 cm。实验当天, 空白对照组、实验药物组, DNCB组分别在左侧脱毛区均

收稿日期 2012-03-07 修回日期 2012-04-12

基金项目 *四川省南充市科技局应用技术与开发资金项目(N2008-SF015)

作者简介 龙凤(1982-), 女, 四川南充人, 主管药师, 学士, 从事医院药学工作。电话: 0817-2243048, E-mail: lf220@sohu.com。

通讯作者 唐志立(1962-), 男, 四川营山人, 主任药师, 从事医院药学工作。电话: 0817-2243048, E-mail: 1003955916@qq.com。

匀涂布赋形剂、替硝唑螺内酯乳膏或 DNCB, 每只 0.2 g 或 0.2 mL, 纱布和保鲜薄膜包敷, 胶布固定, 持续 6 h 后去除药物。第 7 天和第 14 天各组分别用同法重复给药致敏 1 次。并在末次致敏后 14 d, 分别在各组动物的右侧脱毛区均匀涂布赋形剂、替硝唑螺内酯乳膏或 DNCB, 每只 0.2 g 或 0.2 mL 激发。6 h 后用温水洗去药物, 即刻观察, 并于激发后 24, 48, 72 h 再次观察皮肤局部变态反应情况, 同时观察动物有无哮喘、站立不稳等全身性变态反应。按皮肤变态反应评分标准^[3]进行评分并计算变态反应发生率, 根据其变态反应发生率按皮肤变态反应评价标准^[3]判定其变态反应强度及等级。

1.4 刺激性实验 参照文献[3-4]方法。取体质量为 1.8~2.2 kg 的健康家兔 8 只, 雌雄各半, 按性别、体质量随机均分为两组。给药前 24 h 将家兔背部脊柱两侧毛剪去, 随后用 8% 硫化钡脱毛, 每侧脱毛范围约 3 cm×3 cm。实验时将一组动物脱毛区皮肤以消毒针头划成小“#”形, 至渗血为度, 作为破损皮肤组, 另一组为完整皮肤组。在动物的右侧脱毛区涂替硝唑螺内酯乳膏, 每只 1 mL, 左侧涂赋形剂, 每只约 1 mL 作为对照。给药后局部覆盖纱布和保鲜薄膜, 并以胶布固定, 保持药物与皮肤接触 6 h 后去除纱布和保鲜薄膜, 然后以温水洗去残留药物。完整皮肤组以同样方法给药。在去除药物后 30~60 min, 24, 48 和 72 h 肉眼观察并记录涂敷部位有无红斑和水肿等情况, 并按皮肤刺激反应评分标准^[3]对其刺激性进行评分, 按以下公式计算其皮肤刺激实验反应平均值: 皮肤刺激实验反应平均值=(红斑形成总分+水肿形成总分)/总动物数。然后根据反应分值按皮肤刺激强度评价标准^[3]对其刺激反应强度进行评价。如有明显病变则在末次给药后 72 h 取受试皮肤标本做病理检查。

2 结果

2.1 皮肤变态反应实验 在第 28 天激发后 6~72 h 期间观察发现: 赋形剂对豚鼠皮肤无致敏作用; 替硝唑螺内酯乳膏部分豚鼠皮肤出现红斑、水肿等局部反应, 其变态反应发生率为 20.0%; DNCB 组动物皮肤在激发后 24~72 h 内有不同程度的红斑、水肿等局部反应, 反应均值为 1.6, 其变态反应发生率为 100.0%, 但无哮喘、站立不稳等全身性变态反应。结果见表 1。

2.2 刺激性实验 给完整皮肤和破损家兔涂抹替硝唑螺内酯乳膏或赋形剂, 对家兔完整皮肤破损皮肤和刺激反应评分均为 0 分。结果见表 2。

3 讨论

从表 1 可知, 替硝唑螺内酯乳膏对豚鼠皮肤的变

态反应发生率为 20.0%, 说明皮肤过敏性评价分级为 II 级, 有轻度致敏性。从表 2 可知, 替硝唑螺内酯乳膏外用对家兔完整皮肤和破损皮肤均无明显刺激性。

表 1 替硝唑螺内酯乳膏对激发后不同时间点豚鼠皮肤变态反应评分的影响

Tab. 1 Effect of tinidazole and spironolactone cream on the scores of skin allergy in guinea pigs on the different time points after sensitization

组别	豚鼠/只	总积分平均值/分				变态反应动物数/只	变态反应发生率/%
		6 h	24 h	48 h	72 h		
空白对照组	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0.0
实验药物组	10	0.2	0.1	0.1	0.0	2	20.0
DNCB 组	10	1.6	1.2	0.7	0	10	100.0

表 2 多次给予替硝唑螺内酯乳膏对家兔皮肤刺激反应评分的影响

Tab. 2 Effect of multiple dose of tinidazole and spironolactone cream on the scores of skin irritation in rabbits

组别与受试物	皮肤刺激反应评分/分			
	0 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤				
赋形剂	0	0	0	0
替硝唑螺内酯乳膏	0	0	0	0
破损皮肤				
赋形剂	0	0	0	0
替硝唑螺内酯乳膏	0	0	0	0

替硝唑的变态反应^[5]有过敏性休克、过敏性哮喘、喉头水肿^[6]、锥体束综合征^[7]、急性肺水肿、药疹, 外用均无刺激性^[8-10], 与本文研究结果基本一致; 螺内酯现无有关过敏性和刺激性报道。

替硝唑的其他制剂的不良反应报道较多^[11], 将替硝唑、螺内酯制成乳膏剂, 通过研究其急性毒性、过敏及刺激性, 说明毒副作用减少, 其使用方便, 避免口服给药产生的全身性作用, 发挥局部用药对局部疾病的治疗作用。

综上所述, 替硝唑螺内酯乳膏对豚鼠皮肤仅轻度致敏性, 对家兔皮肤无刺激性, 属于安全制剂。

参考文献

- [1] 彭贤东, 唐志立, 龙凤, 等. 替硝唑螺内酯乳膏的制备及质量控制[J]. 中国药业, 2010, 19(5): 34-36.
- [2] 唐志立, 彭贤东, 谭正怀, 等. 替硝唑螺内酯乳膏的急性毒性实验研究[J]. 中国药业, 2011, 20(21): 11-12.
- [3] 国家食品药品监督管理局《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》课题研究组. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[S]. 2005-03.

[4] 四川省食品药品监督管理局,四川省医疗机构中药制剂临床前药效学与安全性研究技术要求(川食药监注(2009)1号4)[S].2009.

[5] 马芷薇.警惕替硝唑罕见的严重不良反应[J].安徽医药,2005,9(1):158-159.

[6] 王凤英,刘呈华,丁长玲,等.替硝唑致严重变态反应1例[J].医药导报,2006,25(11):1170.

[7] 李文友,宋丽芳,邵景华,等.替硝唑致锥体束综合征1例[J].医药导报,2005,24(9):852.

[8] 王琳辉,季晖,任萍,等.替硝唑口腔贴膜对实验性大鼠牙周炎的治疗作用及其对口腔粘膜刺激性研究[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(1):39-43.

[9] 王雪晴,王震,朱兴年,等.复方替硝唑栓剂的毒理学研究[J].中国药业,2006,15(18):18.

[10] 张晓双,王文会.替硝唑阴道泡腾片急性毒性、黏膜刺激与过敏性实验研究[J].西部药学杂志,2010,4(25):117-118.

[11] 倪鸿昌,卢庆.63例替硝唑致不良反应文献分析[J].中国药房,2007,18(17):1347-1348.

DOI 10.3870/yydb.2012.10.004

五指毛桃水提液对脾虚模型大鼠胃肠功能的影响

杨敏¹,夏荃²

(1.湖北省中医院康复科,武汉 430073;2.广州中医药大学中药学院,510006)

摘要 目的 探讨五指毛桃水提液对脾虚模型大鼠胃肠功能的影响。方法 将60只大鼠随机分为6组:正常对照组,脾虚模型组,黄芪水提液对照组,五指毛桃水提液高、中、低剂量组,每组10只。除正常对照组外,其余各组大鼠均每天皮下注射利血平 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 复制脾虚模型,脾虚模型组给予纯化水灌胃 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,黄芪水提液组及五指毛桃水提液高、中、低剂量组同时按上述剂量灌胃给予相应药物。治疗结束后,观察各组大鼠体质量及饮水量变化,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血浆中 β -内啡肽(β -EP)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)浓度。结果 与脾虚模型对照组比较,不同剂量五指毛桃水提液均能明显增加脾虚模型大鼠体质量及饮水量;与正常对照组比较,脾虚模型组大鼠血浆 β -EP、MTL、GAS浓度均明显降低($P<0.01$);与脾虚模型对照组比较,五指毛桃水提液高、中剂量组大鼠血浆 β -EP浓度水平明显上升($P<0.01$ 或 $P<0.05$),五指毛桃水提液高剂量组大鼠血浆MTL浓度水平明显上升($P<0.05$),五指毛桃水提液高、低剂量组大鼠血浆GAS浓度水平均明显上升($P<0.05$)。结论 五指毛桃水提液可能通过调节血浆中 β -EP、MTL、GAS浓度水平,有效改善大鼠脾虚证候,这可能是其益气健脾和胃功效治疗脾虚证候的作用机制之一。

关键词 五指毛桃;脾虚模型; β -内啡肽;胃动素;胃泌素

中图分类号 R285.5 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2012)10-1264-04

Effect of Radix Fici Hirtae on Gastrointestinal Function of Spleen Rat Model

YANG Min¹, XIA Quan²(1. The Hospital of Traditional Chinese Medicine of Hubei Province, Wuhan 430073, China; 2. College of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT Objective To investigate the pharmacologic effect of *Radix Fici Hirtae* on gastrointestinal function of spleen deficiency syndrome rat model. **Methods** The rats were randomly divided into blank control group, model control group, Astragalus positive control group, high-does *Radix Fici Hirtae* aqueous extract, medium-does *Radix Fici Hirtae* aqueous extract, low-does *Radix Fici Hirtae* aqueous extract. Excluding the blank control group, the other groups were induced by reserpine to copy of spleen deficiency syndrome models. After the drug treatment, the rats body quality and quantity diet changes were observed in the day of 0 and 14, and Elisa was used to detect the expression of β -EP, MTL, GAS In the plasma. **Results** Compared with model group, *Radix Fici Hirtae* aqueous extract could significantly improve the body quality and quantity diet; Compared with blank control group, the levels of β -EP, MTL, GAS were significantly lower in the group of spleen deficiency syndrome model ($P<0.01$); Compared with model control group, the levels of β -EP was significantly higher in high-does and medium-does groups ($P<0.01$ or $P<0.05$), the levels of MTL was significantly higher in high-does groups ($P<0.05$), the levels of GAS was significantly higher in high-does and low-does groups ($P<0.05$). **Conclusion** *Radix Fici Hirtae* aqueous extract may effectively improve the spleen deficiency of rats by adjusting the levels of β -EP, MTL and GAS, this mayplay a role on treatment spleen deficiency symptoms by the efficacy of spleen-nourishing.

KEY WORDS *Radix Fici Hirtae*; Spleen deficiency syndrome model; Betaendorphin; Motilin; Gastrin

中医认为,脾气虚证属于由于脾气不足、运化失职所表现的虚弱证候,见于肢体倦怠,神疲乏力,形体消

瘦,大便溏薄,以脾虚失运,胃肠道机能减弱及气虚证为证候要点^[1]。五指毛桃味辛、甘,性平,具有益气、