

室温放置 4 h、-70 ℃ 反复冻融 3 次及 -70 ℃ 保存至 17 d 条件下的稳定性,结果头孢卡品血浆样品稳定性良好;处理后的待测样品于自动进样器 8 ℃ 放置 26 h 仍稳定;储备液于 -40 ℃ 冰冻 21 d 后仍稳定。

2.10 样品的测定 1 例男性受试者参加盐酸头孢卡品酯片单次给药人体药动学预试验。试验通过本院伦理委员会审查批准,受试者签署知情同意书。空腹口服盐酸头孢卡品酯片 100 mg [SFDA 临床试验批件号:2010L02445,规格:每片 100 mg,石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司生产],温开水 250 mL 送服,于给药前和给药后 20 min,40 min,1 h,1.5 h,2 h,2.5 h,3 h,4 h,5 h,6 h,8 h,10 h 和 12 h 由前臂静脉采血 3 mL。采集的所有血样置肝素化离心试管,立即离心(4 ℃,4 000 r·min⁻¹,5 min),分离血浆,按“2.3”项血浆样品处理操作并测定。受试者血浆浓度-时间曲线见图 1。

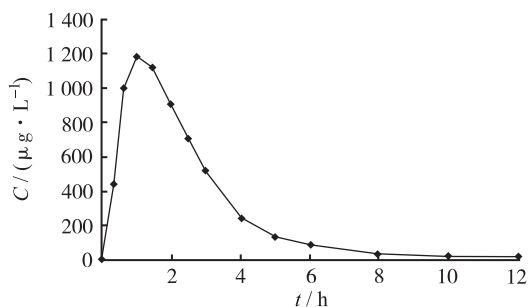


图 1 头孢卡品血浆浓度-时间曲线图

Fig. 1 Plasma concentration-time profiles of cefcapene

3 讨论

本试验的主要目的是为探索盐酸头孢卡品酯人体

药动学研究提供血药浓度检测方法。在方法摸索前期,笔者建立了血药浓度检测方法,同时检测血浆头孢卡品酯和头孢卡品的浓度。考虑到制药原形为盐酸头孢卡品酯,在血样前处理中,笔者将胆碱酯酶抑制剂新斯的明加入血浆基质中,防止盐酸头孢卡品酯转化为头孢卡品。在盐酸头孢卡品酯的人体药动学预试验中,同时检测血浆中头孢卡品酯和头孢卡品的浓度,发现受试者服药后盐酸头孢卡品酯迅速并完全转化为头孢卡品。因此,在血样测定过程中可以忽略盐酸头孢卡品酯的转换作用。

笔者在本试验建立的 LC-MS/MS 法测定人血浆中头孢卡品浓度,与微生物法^[2]、生物测定法^[3]相比,甲醇直接沉淀蛋白法简便、快速、低耗。LC-MS/MS 法较 HPLC 法^[1]具有更高的灵敏度、选择性和分析效率。可应用于盐酸头孢卡品酯片的人体药动学研究。

参考文献

- [1] NAKASHIMA M, UEMATSU T, OGUMA T, et al. Phase I clinical studies of S-1108: safety and pharmacokinetics in a multiple-administration study with special emphasis on the influence on carnitine body stores [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(4):762-768.
- [2] KYOICHI T, KIHACHIRO S, MASAHARU K, et al. Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and metabolic profiles of its metabolites in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(4):757-761.
- [3] MIKIO F. Pharmacokinetics of cefcapene pivoxil and AS-924 in gastrectomized patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, (18):489-494.

DOI 10.3870/yydb.2012.11.009

小儿咳喘贴黑膏药皮肤安全性评价

刘大鹏,范彦博,周才新,刘超

(武汉市中医医院药学基地,430014)

摘要 目的 考察小儿咳喘贴黑膏药对动物皮肤的刺激性与变态反应。方法 将日本大耳白兔分为空白对照组与供试品组,连续多次皮肤给药,进行皮肤刺激性试验;取国际无品系豚鼠,分空白对照组、阳性对照组和供试品组,进行皮肤过敏性试验。结果 小儿咳喘贴黑膏药供试品对家兔皮肤具轻度刺激性,未引起豚鼠皮肤变态反应及全身变态反应,无致敏性。结论 小儿咳喘贴黑膏药动物皮肤安全性试验合格,可安全用于临床。

关键词 黑膏药;皮肤刺激性;变态反应

中图分类号 R286;R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)11-1425-02

冬病夏治是中医重要特色治疗方法,是经典中医理论“不治已病治未病”的具体运用。“冬病夏治”在

治疗呼吸系统疾病、耳鼻喉科疾病与风湿类疾病上有较好疗效。穴位敷贴黑膏药因具有疗效确切、使用简

单、价廉等特点,已成为最常用的“冬病夏治”治疗方法。但传统方法炼制的黑膏药对皮肤有一定不良反应,常见红斑、水肿、水泡等,给患者尤其是儿童患者带来诸多不利影响。笔者选取我院用量较大的小儿咳喘贴黑膏药进行动物皮肤刺激性及过敏性试验,观察其临床外用安全性,以期为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 试药 小儿咳喘贴黑膏药(由武汉市中医医院药学基地制剂中心提供,批号:20110615)、空白敷贴(来源同上),2,4-二硝基氯苯(DNCB,北京化工厂,批号:20050929),无水乙醇(天津市恒兴化学试剂制造有限公司,分析纯,批号:20090210)。

1.2 动物 日本大耳白兔,普通级,雄性,体质量2.0 kg;豚鼠,国际无品系,普通级,雄性,体质量250~350 g。均由武汉万千佳禾实验动物养殖有限公司提供,动物合格证号为SCXK(鄂)2007-0006。所用动物均置恒温26℃、相对湿度60%环境单独饲养。

1.3 实验器材 剃刀1把,无刺激性胶带。

2 方法

2.1 刺激性实验

2.1.1 给药方法 取健康无伤的日本大耳白兔5只,于给药前24 h将白兔背部脊柱两侧去毛。去毛面积约为体表面积的10%(8 cm×10 cm),24 h后检查去毛区皮肤是否有损伤。将各只白兔分为空白对照区和供试品给药区。

供试品给药区敷贴小儿咳喘贴黑膏药,空白对照区敷贴空白贴,用无刺激性胶带固定,保持6 h,用温水清洗干净残留膏药,观察局部有无红斑和水肿,连续给药7 d。

2.1.2 观察指标 白兔于末次敷贴给药后,在去除供试品敷贴1,24,48和72 h时,观察并记录敷贴部位皮肤有无红斑和水肿等。皮肤刺激反应级数评分标准参考文献[1]。

2.1.3 评价标准 计算观察时间点各组积分值,计算观察期内每只动物的积分均值,并按皮肤刺激性实验评价表进行刺激性强度评价。皮肤刺激实验评价表参考文献[1]。

2.2 过敏性实验

2.2.1 给药方法 分组:取健康无伤的豚鼠,于给药前24 h将其背部脊柱两侧去毛,去毛面积每侧约

3 cm×3 cm。将豚鼠随机均分为3组,分别为空白对照组、阳性对照组和供试品组,各6只。

致敏接触:先以温水擦净各组豚鼠左侧去毛区,空白对照组豚鼠敷贴空白贴,阳性对照组涂抹致敏物0.1% DNCB 0.2 mL,供试品组敷贴小儿咳喘贴黑膏药。以无菌纱布覆盖,无刺激胶布固定。持续6 h后用温水清洗干净残留膏药,隔日致敏1次,共3次。

激发接触:末次致敏接触后14 d,空白对照组豚鼠右侧去毛区敷贴空白贴;阳性对照组豚鼠右侧去毛区涂抹0.1% DNCB 0.2 mL;供试品组豚鼠右侧去毛区敷贴小儿咳喘贴黑膏药。保持6 h,以温水洗净敷贴部位皮肤。

2.2.2 观察指标 各组豚鼠进行激发接触后,于0,24,48,72 h时观察有无皮肤变态反应。皮肤变态反应级数参考文献[1]。

2.2.3 评价标准 对空白对照组、阳性对照组及供试品组豚鼠皮肤红斑、水肿情况进行评分,并计算各组反应平均值。按皮肤致敏性评价标准对皮肤致敏性进行评价^[1],并计算致敏反应发生率,判断其致敏性程度。

除皮肤局部变态反应外,还应观察豚鼠是否出现哮喘、站立不稳或休克等严重全身性变态反应。

3 结果

3.1 刺激性实验 观察发现,1 h时,5只白兔所有敷贴部位(空白组与供试品组)均无红斑;24 h时,有3只白兔敷贴供试品部位勉强可见轻微红斑,其余白兔敷贴部位均无红斑;48,72 h时情况与24 h时一致,无明显变化。根据皮肤变态反应级数划分,反应级数为0.6,由皮肤刺激实验评价表可知,属于轻度刺激性。

3.2 过敏性实验 观察发现,空白对照组与供试品组豚鼠均未出现红斑和水肿。阳性对照组在0 h观察时,1只豚鼠出现重度红斑,3只豚鼠出现中度红斑,2只豚鼠出现轻度红斑;24 h时观察,红斑逐渐消退,3只豚鼠中度红斑,3只豚鼠轻度红斑;48,72 h时所有豚鼠红斑均勉强可见,为轻度红斑。3组均未见豚鼠哮喘、站立不稳或休克等严重全身性变态反应。

从3组数据可知,阳性致敏药致敏率为100%,小儿咳喘贴黑膏药对豚鼠皮肤无致敏性。

4 讨论

冬病夏治理论最早见于《黄帝内经》,乃选盛夏伏天之时,取春夏养阳之意,主要通过内服温补药物与穴位贴敷、穴位注射等内病外治法,刺激穴位及药物的渗透吸收,起到疏通经络、健脾益肺、温阳补肾的作用,增强患者的免疫功能,提高人体抵抗力,扶正固本,从而减少和减轻一些冬天发病或加重,夏天缓解的慢性疾

收稿日期 2012-03-27 修回日期 2012-05-24

作者简介 刘大鹏(1981-),男,湖北武汉人,中药师,学士,主要研究方向:中药学。电话:027-83087097, E-mail: 51700669@qq.com。

病的防治方法。故每逢三伏之时,便有大量“冬病”患者前往各地中医院进行“夏治”。

在“冬病夏治”治疗方法中,尤以穴位敷贴黑膏药最为常用。然而,传统黑膏药多为含铅或铅化物制剂^[2],其在炼制过程中会产生醇、醛、酸等小分子物质^[3],以及过量的铅丹,对患者皮肤易造成刺激性与过敏性等毒副作用,临床主要表现为皮肤红斑、水肿、水泡并伴有刺痛瘙痒感。特别是儿童,由于皮肤娇嫩,可能无法耐受药物的刺激,并且不懂得如何表述自己的不适,这些都势必会影响到“冬病夏治”贴敷治疗的应用与推广。

本实验结果表明,经过工艺改进的小儿咳喘贴黑

膏药对家兔的皮肤具轻微刺激性;对豚鼠的皮肤无变态反应,提示该黑膏药制剂较安全可靠,可为临床推广应用提供一定的实验依据。

参考文献

- [1] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:165.
- [2] 张友政,张学毅. 黑膏药的临床疗效与铅中毒的控制[J]. 实用中医药杂志,2008,24(7):463.
- [3] 何海珍,唐建飞,刘秋敏,等. 黑膏药过敏性试验及去火毒工艺研究[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(1):124-125.

DOI 10.3870/yydb.2012.11.010

不同粉碎度板蓝根抗细菌内毒素作用*

秦传勇¹,刘云海²

(1. 湖北省随州市曾都医院药学部,413000;2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部,武汉 430030)

摘要 目的 比较不同粉碎度板蓝根对细菌内毒素致小鼠死亡的影响,探讨板蓝根超微粉的抗内毒素作用。**方法** 小鼠尾静脉注射卡介苗增敏,分别以不同 100% 板蓝根样品液 0.4 mL 灌胃 2 次,第 2 次后 1.5 h 尾静脉注射细菌内毒素,同时设细菌内毒素对照组和空白对照组,72 h 内间隔一定时间观察小鼠死亡情况。**结果** 除空白对照组外,其他各组均发生死亡,48 h 后未再发生死亡,故按 48 h 计。各组小鼠死亡率分别为板蓝根饮片 60%,粗粉 45%,中粉 35%,细粉 45%,超微粉 15%,细菌内毒素对照组 90%。**结论** 不同粉碎度板蓝根样品液抗细菌内毒素作用程度不同,板蓝根超微粉碎可增强抗细菌内毒素活性。

关键词 板蓝根;超微粉;细菌内毒素;卡介苗;死亡率

中图分类号 R286;R965 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)11-1427-03

板蓝根是中医常用清热解毒药,用于治疗多种中医“实热证”,先前研究证明板蓝根具有很好的抗内毒素作用^[1-3],且价廉无毒。为了解不同粉碎工艺对板蓝根抗内毒素作用影响,笔者将板蓝根饮片和板蓝根粗粉、中粉按《中华人民共和国药典》2010 年版方法提取,制成 100% 板蓝根样品液,板蓝根细粉和超微粉制成 100% 板蓝根混悬液,比较不用粒径板蓝根样品液抗细菌内毒素作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 试药 板蓝根饮片购于湖北省随州市中药饮片

收稿日期 2012-05-09 修回日期 2012-07-14

基金项目 * 卫生部科学研究基金课题项目资助(98-2-110)

作者简介 秦传勇(1971-),男,湖北随州人,主管药师,学士,主要从事医院药学工作。电话:0722-3314666, E-mail: qinchuanrong2009@163.com。

通讯作者 刘云海(1941-),男,主要从事医院药学工作。电话:027-83663560, E-mail: lyh4134@163.com。

加工厂,经鉴定为十字花科植物菘蓝(*Isatis Indigotica Fort.*)的干燥根加工品;卡介苗(BCG,上海生物制品研究所,每支 50 mg,批号:110901);大肠埃希菌 O₁₁₁B₄ 细菌内毒素粉针(上海生物制品研究所,每支 1 mg,批号:101025);0.9% 氯化钠注射液(连云港制药厂,批号:120229);水为纯化水。

1.2 动物 昆明种小白鼠,体质量 16~18 g,雌雄各半,由华中科技大学同济医学院医学实验动物中心提供(湖北省医学实验动物管理委员会医学实验动物证书:医动字第 19-052 号)。

1.3 设备 SCY 型-锤式粉碎机(郑州晨阳建筑机械有限公司,粉碎细度:20~120 目);WF-中草药粉碎机(南京飞龙制药机械设备有限公司,型号:11-300,粉碎细度:60~320 目,进料粒度≤12 mm,生产能力 10~300 kg·h⁻¹);中药提取及动物实验相关设备等。

1.4 板蓝根样品溶液的制备 取板蓝根饮片(样品 A)适量,烘干,锤式粉碎机粉碎,分别过筛,得粗粉[样