

2.1 实验材料 ①动物:同前,昆明小鼠 50 只。②药

表 1 各组药物对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的抑制作用

组别	动物数 只	药物剂量 mg · (20 g) ⁻¹	$\bar{x} \pm s$	
			肿胀度 mg	肿胀抑制率 %
小儿退热贴大剂量组	10	30.000	6.44 ± 0.95 ^{*1}	35.08
小儿退热贴中剂量组	10	15.000	6.46 ± 2.35 ^{*1}	34.83
醋酸泼尼松组	10	0.078	5.95 ± 1.05 ^{*1}	40.02
0.9% 氯化钠溶液组	10	2.340	9.92 ± 1.40	-

注:与 0.9% 氯化钠溶液组比较, ^{*1}P < 0.01

品:小儿退热贴同前;复方阿司匹林,由武汉诺佳制药有限公司生产,批号 970404。③仪器 721 分光光度计。

2.2 实验方法 取体重 18 ~ 23 g 健康小鼠 50 只,按体重随机分为 5 组,每组 10 只,分别为小儿退热贴大、中、小三剂量组,复方阿司匹林组及 0.9% 氯化钠溶液组。小儿退热贴三组动物腹部相应部位脱毛,面积为 1.5 cm × 1.5 cm 大小,用 0.9% 氯化钠溶液清洗脱毛部位后分别按 30.00, 15.00, 7.50 mg · (20 g)⁻¹ 腹部敷贴治疗, qd, 连用 7 d。复方阿司匹林组用 0.92 mg · (20 g)⁻¹, 0.9% 氯化钠溶液组用 4.50 mg · (20 g)⁻¹ 行一次性灌胃。于末次给药后 60 min, 小鼠尾静脉注射 1% 偶氮蓝 5 mg · kg⁻¹, 立即腹腔注射 0.6% 醋酸 10 mL · kg⁻¹, 30 min 后处死小鼠, 立即剪开腹腔, 用 5 mL 0.9% 氯化钠溶液反复冲洗, 并收集冲洗液, 离心后取上清液, 用 721 分光光度计在波长 590 nm 下测定各组吸光度。

2.3 实验结果 与 0.9% 氯化钠溶液组相比, 小儿退热贴大、中剂量组对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透

性增高有明显抑制作用。详见表 2。

表 2 醋酸对各组小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 $\bar{x} \pm s$

组别	动物数 只	剂量 mg · (20 g) ⁻¹	吸光度
小儿退热贴中剂量组	10	15.00	0.213 ± 0.047 ^{*1}
小儿退热贴小剂量组	10	7.50	0.284 ± 0.036 ^{*2}
复方阿司匹林组	10	0.92	0.192 ± 0.046 ^{*1}
0.9% 氯化钠溶液组	10	4.50	0.304 ± 0.066

注:与 0.9% 氯化钠溶液组比较, ^{*1}P < 0.01, ^{*2}P > 0.05

3 讨论

小儿退热贴是由柴胡、山栀、细辛、金银花等组成的敷脐软膏,用于治疗小儿上呼吸道感染引起的发热具有良好的临床疗效^[3]。在本实验中,使用中等剂量 [15.00 mg · (20 g)⁻¹] 和大剂量 [30.00 mg · (20 g)⁻¹] 的小儿退热贴均能抑制二甲苯所致的小鼠耳廓炎性肿胀;同等剂量的小儿退热贴还能抑制醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性增加,说明小儿退热贴有明显的抗炎作用。因此该药在临床应用上能改善上呼吸道感染患儿的鼻塞、流涕、打喷嚏等症状^[3]。本实验证明,小儿退热贴适用于小儿上呼吸道所致发热的外治治疗。

[参考文献]

- [1] 陈奇,主编. 中药药理实验方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1994. 70.
- [2] 杨耀芳. 牛黄解毒颗粒剂的解热、镇痛和抗炎作用的研究[J]. 安徽医科大学学报,1996,31(2):87-89.
- [3] 夏新红. 小儿退热贴治疗外感发热的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2001,2(2):99-101.

阿奇霉素粉针剂对家兔的局部刺激性试验

陆志城¹, 冯伟成², 叶丽明²

(1. 广州医学院第二附属医院药剂科, 510260; 2. 广州市医药工业研究所, 510240)

[摘要] 目的:了解阿奇霉素粉针剂注射后家兔血管及肌肉是否产生局部刺激性反应。方法:经家兔耳缘静脉及股四头肌注射阿奇霉素后,分别观察局部是否产生刺激性反应,并进行评级判断。结果:阿奇霉素粉针剂血管及肌肉刺激性反应均符合试验要求。结论:静脉给予阿奇霉素粉针剂具有较好的安全性。

[关键词] 阿奇霉素;刺激性试验

[中图分类号] R978.15

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2002)10-0622-02

A Local Irritation Test for Azitromycin Injection in the Rabbit

LU Zhi-cheng¹, FENG Wei-cheng², YIE Li-ming² (1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China; 2. Guangzhou Institute of Pharmaceutical Industry, Guangzhou 510240, China)

ABSTRACT Objective: To study the local irritative response of azitromycin injection in the rabbit. Method: After injection of azitromycin into the marginal vein of the ear and quadriceps femoris of the rabbit, the injection sites were kept under careful observation for the appearance of local irritative response. Results: The local responses accorded with the requirements

of the test. **Conclusion:** It is more safe to administer azithromycin injection intravenously.

KEY WORDS Azithromycin; Response irritative

阿奇霉素 (azithromycin, Azi) 粉针剂的开发成功, 为临床给药开辟了新的途径。由于目前国内对西药针剂的刺激性试验尚未有十分详细的规定, 所以笔者参照中药注射剂刺激性试验的要求^[1,2], 设计了阿奇霉素粉针剂的血管及肌肉刺激性试验, 以初步了解其经家兔耳缘静脉及股四头肌注射后是否会引起充血、组织变性、坏死等刺激反应, 为临床用药提供参考。

1 实验材料

1.1 药品与实验动物 门冬氨酸阿奇霉素粉针剂 (海南斯达制药有限公司生产, 每瓶 250 mg, 批号: 000303); 新西兰白兔 (广东省医学实验动物中心提供, 实验动物合格证号为 99A031); 0.9% 氯化钠溶液 (本院生产, 批号: 000925)。

1.2 实验条件 动物房通风光照良好, 温度为 22 ~ 28℃, 湿度为 50% ~ 70%。动物实验设施合格证为 00C006。

2 方法与结果

2.1 血管刺激性试验 将临床用量 (500 mg · d⁻¹) 按体表面积进行换算后得实验兔用剂量为 23.3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。由于兔血容量的限制, 所以在试验前按 2 mL · kg⁻¹ 用 0.9% 氯化钠溶液新鲜配制阿奇霉素溶液 (最终浓度为 11.7 mg · mL⁻¹)。选用体重 2.5 ~ 3.0 kg 的健康新西兰白兔 2 只, 雌雄各半。注射部位用碘酊和乙醇消毒后, 于兔右耳缘静脉注射上述阿奇霉素溶液 (注射速度为 2.8 mL · min⁻¹, 相当于人临床注射速度), 兔左耳缘静脉同速注射等量灭菌 0.9% 氯化钠溶液作对照。每日 1 次, 连续 3 d。末次注射后 5 h, 由耳缘静脉注入空气处死, 肉眼观察注射部位的反应情况, 并解剖兔耳血管作病理切片。

病理检查: 以注射针眼为界, 向心端切两段 (B、C), 远心端切一段 (A), 其中 B 段是针眼所在部位, 各段长度均为 1 cm, 经 10% 中性甲醛液固定, 常规石蜡制片, 每段切片 3 张, 切片时血管横切, 厚度约 5 μm, 苏木精-伊红染色, 光学显微镜下进行观察。病理结果见表 1。

试验中给药和对照兔耳注射部位 A、C 段以及 2 号兔注射部位 B 段肉眼观察均未见红肿、充血等刺激性反应。病理学检查, 给药和对照兔耳注射部位 A、C 段以及 2 号兔注射部位 B 段均未见异常, 但 1 号兔左耳 B 段有血栓形成, 右耳 B 段静脉壁出现纤维素样坏

[作者简介] 陆志城 (1968 -), 男, 广东广州人, 主管药师, 学士, 从事临床药学研究。

表 1 阿奇霉素血管刺激性反应病理检查结果

兔编号	左耳 (空白对照)			右耳 (给药)		
	A	B	C	A	B	C
1	-	+	-	-	+	-
2	-	-	-	-	-	-

注: 表中“-”表示未发现血管刺激性反应; “+”表示有血管刺激性反应。

死, 重度炎性浸润。

2.2 肌肉刺激性试验 取体重 2.5 ~ 3.0 kg 的健康新西兰白兔 2 只, 雌雄各半, 剪去两侧股四头肌部位的兔毛, 用碘酊和乙醇消毒后, 分别在右侧股四头肌注入阿奇霉素 1 mL (250 mg · mL⁻¹), 左侧股四头肌注入等量灭菌 0.9% 氯化钠溶液作对照。48 h 后, 由耳静脉注入空气处死, 解剖取出股四头肌, 纵向切开, 观察注射部位肌肉组织的反应情况, 确定反应级数 (0 级: 无变化; 1 级: 轻度充血, 其范围在 0.5 cm × 1.0 cm 以下; 2 级: 中度充血, 其范围在 0.5 cm × 1.0 cm 以上)。结果左右两侧股四头肌肌肉组织均无变化。

3 讨论

阿奇霉素粉针剂临床常用剂量为 500 mg · d⁻¹, 通常是溶解于 250 mL 或 500 mL 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖注射液中 (药物浓度为 1.0 ~ 2.0 mg · mL⁻¹) 静脉滴注 1 ~ 3 h。如果在血管刺激性试验中完全按此方案给药是不现实的, 因此对于动物给药剂量的设定, 有人是直接按临床给药浓度进行给药, 也有人是将临床给药量换算为动物给药量后, 再配成相应浓度的溶液给药。因为家兔血容量的限制, 所以每次给药体积不能太大, 因此在给药体积相同的条件下, 后一种给药方案中的给药量更大, 相对而言更易发现药物引起的血管刺激性反应。本试验中采取了后一种给药方案, 且给药速度也相当于临床给药速度。在试验中由于给药时间长, 给药体积大, 因而易出现家兔挣扎的现象, 结果可能会造成针头机械刺激血管, 引起刺激性反应, 干扰试验结果。在本次血管刺激性试验中, 1 号兔左、右耳注射部位 B 段均出现的血管刺激性反应可能与针头引起的机械性刺激有关, 而非药物本身刺激所引起。对试验结果更具影响力的是注射部位 A 段和 C 段, 而 1, 2 号兔注射部位 A、C 段均未发现刺激性反应。说明了本药静脉注射的安全性, 而肌肉刺激性试验的结果则从另一个角度进一步证明了这一结论。