

复方冰甲乳膏皮肤刺激性研究[△]

邱洪^{1*}, 唐旭东¹, 王慧¹, 刘忠义²(1.解放军第44医院药剂科, 贵阳 550009; 2.解放军第44医院中医皮肤科, 贵阳 550009)

中图分类号 R285.6; R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)23-2119-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.23.03

摘要 目的:研究复方冰甲乳膏的刺激性。方法:采用家兔皮肤刺激性实验,分完整皮肤组和破损皮肤组,同一兔的左右背两侧分别涂抹复方冰甲乳膏和赋形剂,每次1 g,单次和连续7 d给药后,对家兔皮肤刺激性、刺激强度评分并观察恢复情况。结果:完整皮肤组家兔背两侧皮肤无红斑、水肿等现象,破损皮肤组家兔皮肤涂复方冰甲乳膏侧有轻度刺激性。结论:复方冰甲乳膏对家兔完整皮肤无刺激性,对家兔破损皮肤有轻度刺激性。

关键词 复方冰甲乳膏; 皮肤刺激性实验; 破损皮肤

Skin Irritation Experiment of Compound Bingjia Cream

QIU Hong¹, TANG Xu-dong¹, WANG Hui¹, LIU Zhong-yi²(1.Dept. of Pharmacy, No.44 Hospital of PLA, Guiyang 550009, China; 2.Dept. of Dermatology, No. 44 Hospital of PLA, Guiyang 550009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the irritation of Compound bingjia cream to the skin of rabbits. METHODS: The rabbit skin irritation test was conducted, and they were divided into complete skin group and damaged skin group. Compound bingjia cream and excipient were spread on the left and right side of one rabbit, respectively. The condition of rabbits were observed after single dosing and continuous 7-day dosing. RESULTS: In complete skin group, no erythema and edema was found in the back of rabbits; in damaged skin group, Compound bingjia cream had mild irritation to rabbit skin. CONCLUSIONS: Compound bingjia cream has no irritation to the skin of rabbit with complete skin but mild irritation to the skin of rabbit with damaged skin.

KEYWORDS Compound bingjia cream; Skin irritation test; Damaged skin

复方冰甲乳膏主要由冰片、硫磺、甲硝唑等组成,源于解放军第44医院皮肤科临床经验方,疗程短,疗效确切。体外抑菌实验表明其可明显抑制真菌,对足癣有很好的疗效;过敏性实验表明本品对豚鼠完整皮肤无致敏作用。为科学评价其安全性,依据外用药品实验的要求,笔者进行了皮肤刺激实验,以为临床用药提供理论依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

复方冰甲乳膏(批号:2013001,每1 kg乳膏相当于180 g生药)、空白乳膏(批号:2013001)均由解放军第44医院药剂科提供;Na₂S由四川新星化工有限公司提供,临用时制备成质量分数为8%的溶液。

1.2 动物

普通级家兔16只,♀♂兼半,体质量2.0~2.5 kg,由第三军医大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(渝)2012-0002]。

2 方法^[1]

2.1 分组与给药

将16只家兔随机均分为两组,即完整皮肤组和破损皮肤

组。给药前将家兔脊椎两侧对称部位剪毛后,以脱毛剂(8% Na₂S溶液)单次或多次在其背部脊柱两侧脱毛[分为对照区(复方冰甲乳膏)与受试区(赋形剂)],脱毛面积为体表面积的10%左右(每侧各约50 cm²)。设单次、多次给药,每次1.0 g,每天1次,连续7 d。

2.2 皮肤刺激实验

家兔皮肤脱毛24 h后检查脱毛皮肤是否受伤,受伤的皮肤不能作完好皮肤的刺激性实验。破损皮肤用消毒手术刀或消毒针头作“#”字形划破表皮,破损区面积以皮肤出现轻微渗血为度,两侧皮肤的破损程度应基本一致。涂药后用两层纱布(2.5 cm×2.5 cm)和一层玻璃纸或类似物覆盖,用无刺激性胶布和绷带加以固定。

涂药后1、24、48、72 h肉眼观察并记录涂药部位有无红斑和水肿等。如存在持久性损伤时,延长观察期限以评价上述变化的恢复情况和时间,但延期不能超过14 d。平均积分=Σ(红斑积分+水肿积分)/动物数。参照文献^[2]方法进行皮肤刺激反应评分。红斑评分:0分,无红斑;1分,轻度红斑(勉强可见);2分,中度红斑(明显可见);3分,重度红斑;4分,紫红色红斑到轻度焦痂。水肿评分:0分,无水肿;1分,轻度水肿(勉强可见);2分,中度水肿(明显隆起);3分,重度水肿(皮肤隆起1 mm,轮廓清楚);4分,严重水肿(皮肤隆起1 mm以上并有扩大)。皮肤刺激强度评分:0~0.4分,无刺激性;0.5~1.9分,轻度刺激性;2.0~5.9分,中度刺激性;6.0~8.0分,重度刺激性。

[△]基金项目:成都军区医学科学技术研究“十二五”计划项目(No. C12004)。

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0851-3830009。E-mail: Benbento@sina.com

3 结果

3.1 复方冰甲乳膏对家兔单次皮肤刺激性实验结果

皮肤完整组家兔单次皮肤刺激反应平均分值均为0;皮肤刺激反应强度均为无刺激性。皮肤破损组家兔单次给药皮肤刺激性反应平均分值最高为0.5,有一定皮肤刺激强度,其皮肤刺激性恢复情况较好。单次皮肤刺激性评分、强度、恢复情况见表1~表3。

表1 单次皮肤刺激性评分

Tab 1 Score of single skin irritation response

组别	区域	涂药后的平均分			
		1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	受试区	0	0	0	0
	对照区	0	0	0	0
破损皮肤组	受试区	0.50	0.25	0	0
	对照区	0.25	0	0	0

表2 单次皮肤刺激性强度

Tab 2 Score of single skin irritation intensity

组别	区域	涂药后的平均分			
		1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	受试区	无	无	无	无
	对照区	无	无	无	无
破损皮肤组	受试区	无	无	无	无
	对照区	无	无	无	无

表3 单次皮肤刺激性恢复情况

Tab 3 Recovery of single skin irritation

组别	区域	涂药后刺激性反应			
		1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	受试区	-	-	-	-
	对照区	-	-	-	-
破损皮肤组	受试区	-	-	-	-
	对照区	-	-	-	-

注:“-”为阴性反应

note:“-”means negative

3.2 复方冰甲乳膏对家兔多次皮肤刺激性实验结果

皮肤完整组家兔多次皮肤刺激反应平均分值均为0;皮肤刺激反应强度均为无刺激性。皮肤破损组家兔多次给药皮肤刺激性反应平均分值最高为0.5,有一定皮肤刺激强度,其皮肤刺激性恢复情况较好,未发现受试皮肤出现色素沉着、出血、粗糙或非薄等情况。多次皮肤刺激性评分、强度、恢复情况见表4~表6。

表4 多次皮肤刺激性评分

Tab 4 Score of multiple skin irritation intensity

组别	区域	涂药后的平均分						末次			
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	受试区	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照区	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
破损皮肤组	受试区	0.50	0.50	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0	0	0
	对照区	0.50	0.25	0.25	0.25	0	0	0	0	0	0

4 讨论

复方冰甲乳膏临床使用表明,其不含激素,有微微的清凉感,舒适性佳,刺激性很小。同时,本研究结果表明,足癣中西药乳膏剂对家兔完整皮肤无刺激性,对破损皮肤有轻度刺激性(无明显的局部刺激性),是值得进一步研究开发的外用复方乳膏。

表5 多次皮肤刺激性强度

Tab 5 Score of multiple skin irritation recovery

组别	区域	涂药后的平均分						末次			
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	受试区	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
	对照区	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无
破损皮肤组	受试区	轻	轻	轻	轻	轻	轻	轻	无	无	无
	对照区	轻	轻	轻	轻	无	无	无	无	无	无

表6 多次皮肤刺激性恢复情况

Tab 6 Recovery of multiple skin irritation scoring

组别	区域	涂药后的恢复情况						末次给药后			
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	受试区	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	对照区	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
破损皮肤组	受试区	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	对照区	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注:“-”为阴性反应

note:“-”means negative

足癣是发生于趾间皮肤的浅部真菌感染,致病菌主要有红色毛癣菌、须癣毛癣菌和絮状表皮癣菌,中医称“脚湿气”。中医认为,正气不足、皮肤免疫功能低下是手足癣的内因,湿、热、虫三邪是发病的重要因素^[9]。其病程较长,易反复发作,难以根治,临床大多使用激素类化学药外用剂治疗,效果不太理想,且副作用较大。目前逐渐推广中西医结合治疗,疗效优于单纯外用化学药^[4-10]。本组方来源于解放军第44医院皮肤科刘忠义多年的临床经验方,其主要由价格较低、副作用较小的冰片、硫磺、甲硝唑等组成,疗效较好。为了临床用药安全,本课题组对该组方采用家兔皮肤刺激性实验,分完整皮肤组和破损皮肤组,进行单次和连续7 d给药,观察并记录家兔皮肤涂抹部位有无红斑和水肿等情况,根据皮肤刺激性评分标准以及刺激强度评价标准判断该组方的刺激性。结果,皮肤完整组中一次和多次给药后家兔皮肤刺激性反应总积分及平均分均 <0.50 ;皮肤破损组一次给药最高积分为0.50,多次给药皮肤刺激性评分为0.50,皮肤刺激反应强度在0.50~2.99之间。结果表明,复方乳膏剂对家兔完整皮肤无刺激性,对破损皮肤有轻度刺激性。

参考文献

- [1] 郝丽静,郭辉,赵清.东乐膏中冰片的体外透皮吸收[J].医学研究与教育,2012,29(1):84.
- [2] 王原,吴伟康,黄志宏,等.冰片在正常人皮肤增加曲安缩松的透皮生物利用度[J].中药药理与临床,1992,8(特辑):178.
- [3] 朱健平,王宗锐,吴宋夏.龙脑促进药物经皮渗透作用的研究[J].中国药理学杂志,1999,34(2):104.
- [4] 许碧莲,王晖,许卫铭.冰片对盐酸川芎嗪促透作用的研究[J].中成药,2001,23(12):864.
- [5] 吕圭源.中药新产品开发学[M].北京:人民卫生出版社,1998:374.
- [6] 中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则课题调研组.中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则[S].北京:国家食品药品监督管理局,2005:53.
- [7] 何耿之.中药内外合治手足癣61例临床观察[J].新中医,

舒肝顺气丸对胃溃疡、反流性食管炎模型鼠的保护作用

吕珊珊*,周年华#,杨惠,李根,陈晓雪,谯志文,杨超(重庆希尔安药业有限公司,重庆 401121)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)23-2121-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.23.04

摘要 目的:研究舒肝顺气丸对胃溃疡、反流性食管炎模型鼠的保护作用。方法:通过对利血平、无水乙醇、幽门结扎、水应激复制鼠胃溃疡模型;对贲门切开联合半结扎幽门复制大鼠反流性食管炎模型。5个实验均分为正常对照组、模型组、舒肝健胃丸组、化学药对照(西替替丁/西沙比利)组与舒肝顺气丸高、中、低剂量组。检查胃溃疡模型鼠胃溃疡病变程度,计算溃疡指数或溃疡发生率;测定反流性食管炎模型大鼠血管活性肠肽、血浆胃动素和血清胃泌素含量。结果:与胃溃疡模型组(利血平/无水乙醇导致/水应激)比较,舒肝顺气丸高、中剂量组鼠溃疡指数降低,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与胃溃疡模型组(幽门结扎)比较,舒肝顺气丸高、中剂量组大鼠溃疡发生率降低,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与反流性食管炎模型组比较,舒肝顺气丸高、中剂量组大鼠血管活性肠肽含量减少,血浆胃动素和血清胃泌素含量增加,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:舒肝顺气丸具有较强的改善功能性消化不良症状、治疗胃溃疡的作用。该研究为舒肝顺气丸的再评价及临床应用提供了药理学依据。

关键词 舒肝顺气丸;胃溃疡;反流性食管炎

Protective Effects of Shugan Shunqi Pills on Gastric Ulcer and Reflux Esophagitis Model Rat

LYU Shan-shan, ZHOU Nian-hua, YANG Hui, LI Gen, CHEN Xiao-xue, QIAO Zhi-wen, YANG Chao (Chongqing Hilan Pharmaceutical Limited Company, Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the protective effect of Shugan shunqi pills on gastric ulcer and reflux esophagitis model rats. METHODS: The gastric ulcer model was induced by reserpine, absolute ethanol, pyloric ligation and water immersion stress method; the reflux esophagitis was induced by cardiotomy and half pyloric ligation. The experimental rats were divided into blank control group, model group, Shugan shunqi pill group, chemical drug (cimetidine / cisapride) group, Shugan shunqi pill high-dose, medium-dose and low-dose groups. The degree of greater curvature ulcer on gastric ulcer model mice/rats of was detected, and gastric ulcer index was calculated. rat plasmamotilin and serum gastrin content on reflux esophagitis model of vasoactive intestinal peptide was determined. RESULTS: Compared with gastric ulcer group (reserpine, absolute ethanol and water immersion stress method), gastric ulcer index was decreased in Shugan shunqi pill high-dose and medium-dose groups; there was statistical significance ($P<0.01$ or $P<0.05$). Compared with gastric ulcer group (pyloric ligation method). The incidence of ulcers was decreased in Shugan shunqi pill high-dose and medium-dose groups; there was statistical significance ($P<0.01$ or $P<0.05$). Compared with reflux esophagitis model group, the content of vasoactive intestinal peptide in rats was decreased in Shugan shunqi pill high-dose and medium-dose groups, while the contents of plasma motilin and serum gastrin were increased; there was statistical significance ($P<0.01$ or $P<0.05$). CONCLUSIONS: Shugan shunqi pills possess beneficial effect to improve functional dyspepsia symptoms and treat gastric ulcer, which provides pharmacological support for re-evaluation and clinical application of Shugan shunqi pills.

KEYWORDS Shugan shunqi pills; Gastric ulcer; Reflux esophagitis

胃溃疡是功能性消化不良与慢性浅表性胃炎的主要症状之一,研究表明胃炎与胃溃疡有着非常重要的联系。因此,笔者将具有缓解功能性消化不良与慢性浅表性胃炎的中成药用于治疗胃溃疡,以达到一药多用、联合抗病的效果。

舒肝顺气丸是国家批准上市多年的中成药,临床主要用

于浅表性胃炎、功能性消化不良、慢性胆囊炎等消化疾病的治疗。根据现代药理学研究,方中柴胡、郁金、枳实、厚朴、木香、川芎、甘草等均有抗胃溃疡作用^[1-7],因此可以推定本品具有潜在的抗胃溃疡功效,而本研究在此基础上对本品的抗胃溃疡作用得到了确证。

2001,33(4):48.
[8] 陈永忠,黄永革.中西医结合治疗手足癣及体股癣的临床

* 高级工程师。研究方向:新药研发。电话:023-67865136。
E-mail:33657849@qq.com

通信作者:高级工程师。研究方向:新药研发。电话:023-67893742。E-mail:244279691@qq.com

观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(3):284.
[9] 姜红伶.中西医结合治疗趾间糜烂型足癣临床研究[J].中

医学报,2012,27(171):1 041.
[10] 闫铁夫.中西医结合治疗角化型足癣40例临床观察[J].

新中医,2012,44(3):85.
(收稿日期:2014-02-19 修回日期:2014-03-19)