

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.005

复方冰甲乳膏急性毒性试验研究*

邱洪,王慧[△],张天鉴

(中国人民解放军第44医院,贵州 贵阳 550009)

摘要:目的 观察复方冰甲乳膏对家兔的急性毒性。方法 选用健康合格的家兔,雌雄各半,随机分为空白对照组和试验组,各组10只。试验组家兔皮肤涂抹给予2 g/kg(按每1 kg体质量含药量1.030 2 g/kg计),空白对照组给予同等剂量的赋形剂。连续观察14 d,观察外观、行为、呼吸状态、体位及姿势、对刺激的反应、中毒反应及死亡情况等;期间测定体质量。14 d后,动物颈总动脉放血处死后进行大体剖检,观察心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、胃、肠、气管、子宫、卵巢、睾丸等主要脏器是否有异常;如有毒性反应和大体剖检异常,则进行详细的病理切片观察。同时,心脏取血,比较两组家兔血常规、血生化指标。结果 空白对照组家兔外观、行为、呼吸状态、体位及姿势、对刺激的反应与体质量增长等均正常。14 d后,试验组动物均存活,家兔外观、行为、呼吸状态、体位及姿势、对刺激的反应、大体剖检均未见明显异常;药前、药后7 d和14 d试验组家兔体质量与空白对照组家兔无显著差异($P > 0.05$);血常规和血生化指标,无显著差异($P > 0.05$)。结论 复方冰甲乳膏家兔皮肤给药急性毒性试验中,家兔每日内给予最大给药量为2 g/kg,相当于临床拟订成人日用量的120倍,未见明显毒性反应,临床应用较安全。

关键词:复方冰甲乳膏;急性毒性试验;健康家兔

中图分类号:R285.5;R275.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0015-03

Study on Acute Toxicity Test of Compound Bingjia Cream

Qiu Hong, Wang Hui, Zhang Tianjian

(The 44th Hospital of PLA, Guiyang, Guizhou, China 550009)

Abstract: Objective To observe the acute toxicity test of Compound Bingjia Cream. **Methods** The healthy and qualified rabbits were selected, male and female in half, they were randomly divided into the blank control group and the test group, 10 cases in each group. The test group was given 2 g/kg(the amount of drug content calculated by 1.030 2 g/kg) for the skin of rabbits. The blank control group was given the same dose of excipients. The appearance, behavior, respiration, position and posture, reaction to stimulation, poisoning reaction and death were observed for 14 d. The body weight was measured during the observation period. After 14 d of observation, the rabbits were carried on gross anatomy after arteria carotis communis bleeding to death, in order to observe the heart, liver, spleen, lung, kidney, adrenal gland, brain, stomach, intestines, trachea, uterus, ovaries, testes and other main viscera whether there were abnormal. If there were toxic reactions and gross anatomy abnormalities, the detailed pathological sections would be observed. At the same time, blood samples were taken from the heart to compare the routine blood tests and blood biochemical indexes between the two groups. **Results** The rabbits' appearance, behavior, respiration, position and posture, reaction to stimulation and weight gain were normal in the blank control group. After 14 d of continuous administration of the drug, all the animals survived in the test group, and the appearance, behavior, respiration, position and posture of the rabbits, reaction to stimulation and the gross anatomy had no obvious abnormality. Before administration of the drug and 7, 14 d after administration of the drug, there was no significant difference between the test group and the blank control group($P > 0.05$), there was no significant difference in routine blood test and blood biochemical indexes($P > 0.05$). **Conclusion** In the acute toxicity test of Compound Bingjia Cream in the skin of rabbit, the maximum dosage of 2 g/kg body weight was given to a rabbit once a day, which was 120 times as much as the daily dosage of a adult in clinical. No obvious toxic reaction was found, and the clinical application was safe.

Key words: Compound Bingjia Cream; acute toxicity test; healthy rabbits

复方冰甲乳膏来源于临床经验方,该方通过验方配比及工艺筛选出,由冰片、硫磺、硼砂、甲硝唑、制霉菌素等按最佳比例组成^[1-2],疗效明显,具有清热燥湿、收敛生肌之功效,主要用于真菌感染引起的手足癣等。为了保证临床用药的安全性,以及为进一步的作用机制研究提供客观依据,本研究中对此方进行了急性毒性试验研

究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

ALC-210.3型电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);Olympus BH-2型显微镜(日本);SC-970型全自动血细胞分析仪(瑞士贝肯公司);日立7170A型全

*基金项目:中国人民解放军成都军区医学科学技术研究“十二五”重点项目[B14001]。

第一作者:邱洪,女,硕士研究生,副主任中药师,研究方向为医院药学,(电话)0851-3830009(电子信箱)Benbento@sina.com。

[△]通信作者:王慧,女,土家族,硕士研究生,副主任中药师,研究方向为中药化学成分及新药开发,(电话)0851-85723193(电子信箱)zhongyaowanghui@163.com。

自动生化分析仪(美国柯达公司);HPIAS-1000型高清晰度彩色图文病理分析系统、光镜。复方冰甲乳膏(贵阳医学院中药制剂研究中心,批号为20150126);血细胞分析试剂(迈瑞南京生物技术有限公司);生化实验试剂盒(北京利德曼生化股份有限公司)。

1.2 动物

取健康的10~16周龄日本大耳白色家兔,清洁级,体质量(2.5 ± 0.5)kg,20只,雌雄各半,健康合格,由贵阳医学院实验动物中心提供,合格证号为SCXK(黔)2012-001。所有动物均在恒温、恒湿的动物室饲养,且按性别分笼饲养,自由饮水、进食1周后,选择状态良好、行为活动无异常的动物进行实验。

1.3 方法^[3-12]

动物分组:取健康合格家兔,用硫化钡脱毛剂给家兔两侧背部脱毛,每侧脱毛区域大小为8 cm×8 cm。脱毛后第2天,选取脱毛未损伤皮肤的家兔随机分为试验组和空白对照组,每组10只家兔,雌雄各半。

给药方法:本试验拟订临床成人日用复方冰甲乳膏剂量为3 g,成人平均体质量按60 kg计,则临床拟订成人日用量为0.05 g/kg。复方冰甲乳膏含药量为51.51%(含45.00%中药和6.51%西药)。试验组家兔皮肤涂抹给予复方冰甲乳膏2 g/kg(按每1 kg体质量含药量为1.030 2 g/kg计)。给药方法为用棉签均匀涂抹家兔两侧背部脱毛区域。空白对照组同法皮肤涂抹给予家兔等剂量的赋形剂。给药1次,连续观察14 d。

观察指标:记录动物有无毒性反应及实验前后体质量变化等。第15天将所有家兔心脏取血(取血前12 h禁食),先用10%水合氯醛以800 mg/kg腹腔注射麻醉家兔,然后快速打开胸腔暴露心脏,持10 mL注射器经左心室插入抽取5~8 mL血液标本,测定并分析血常规、血生化指标,包括红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、单核细胞百分比(M)、淋巴细胞百分比(L)、中性粒细胞百分比(N);天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、总胆红素(TBIL)、空腹血糖(FBG)、血清肌酸激酶(CK)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、碱性磷酸酶(AKP)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

皮肤涂抹给药后,动物发育健康,肌肉丰满,被毛浓密而有光泽、无脱毛,眼睛明亮而灵活,口鼻、肛门无异常分泌物,肛周洁净,摄食正常,四肢健壮,自发活动正常,体质量逐渐增加。期间未见动物死亡及毒副反应。

14 d后处死全部存活家兔,经解剖和尸检未发现内脏器官异常。两组动物体质量增加无明显差异($P > 0.05$),详见表1。心脏取血,比较两组家兔血常规、血生化指标,无显著性差异($P > 0.05$),详见表2和表3。

表1 两组家兔体质量比较($\bar{X} \pm s$, kg, $n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	性别	给药前	给药后7 d	给药后14 d
空白对照组	2	雌	2.38 ± 0.19	2.41 ± 0.21	2.51 ± 0.14
	2	雄	2.49 ± 0.16	2.57 ± 0.08	2.64 ± 0.07
试验组	2	雌	2.46 ± 0.25	2.50 ± 0.24	2.61 ± 0.23
	2	雄	2.47 ± 0.19	2.58 ± 0.12	2.64 ± 0.13

表2 两组家兔血常规指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 10$)

项目	空白对照组	试验组
WBC($10^9/L$)	2.85 ± 0.50	2.10 ± 0.60
RBC($10^{12}/L$)	5.83 ± 0.41	6.16 ± 0.43
Hb(g/L)	143.1 ± 7.30	153.2 ± 10.9
PLT($10^9/L$)	466.7 ± 80.1	456.0 ± 74.72
N(%)	35.6 ± 7.00	37.8 ± 9.03
L(%)	51.89 ± 9.82	58.50 ± 5.82
M(%)	13.99 ± 5.72	9.23 ± 7.52

表3 两组家兔血生化指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 10$)

项目	空白对照组	试验组
ALT(IU/L)	87.30 ± 58.13	85.52 ± 15.32
TP(g/L)	45.89 ± 3.18	47.90 ± 1.75
AST(IU/L)	349.52 ± 89.59	160.25 ± 61.35
ALB(g/L)	27.18 ± 3.21	28.1 ± 2.82
GLO(g/L)	21.10 ± 2.45	22.52 ± 2.46
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	0.45 ± 0.25	0.81 ± 0.33
BUN(mmol/L)	7.89 ± 0.74	7.71 ± 0.47
Cr($\mu\text{mol/L}$)	19.98 ± 2.17	20.13 ± 1.50
AKP(U/L)	340.5 ± 76.24	274.48 ± 79.11
K^+ (mmol/L)	7.22 ± 0.38	6.65 ± 0.83
Na^+ (mmol/L)	137.23 ± 2.98	136.15 ± 1.56
Cl^- (mmol/L)	98.68 ± 1.66	96.40 ± 1.59
TC(mmol/L)	0.82 ± 0.18	0.91 ± 0.15
TG(mmol/L)	0.66 ± 4.68	0.45 ± 8.27
FBG(mmol/L)	12.88 ± 1.80	13.96 ± 1.52
CK(U/L)	$3\,429.3 \pm 1\,956.3$	$1\,190.72 \pm 462.4$

3 讨论

足癣是常见的传染性皮肤病,容易复发。国内足癣复发率为50%~80%^[13],尤其部队官兵多为集体生活,加上长期在野外训练,更易引发真菌感染,造成手足癣的相互传染。

复方冰甲乳膏为中西药结合的复方制剂,主要用于真菌感染引起的手足癣等,前期临床试验已表明其临床疗效与益康倍松乳膏相当^[14]。前期皮肤刺激性试验^[15]及其急性毒性试验研究均显示,复方冰甲乳膏具有良好的安全性。本试验结果表明,复方冰甲乳膏对家兔一般