

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)19-0039-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.19.010



1,2-丙二醇的急性毒性、短期毒性和溶血试验

刘书显, 陈彤, 阮健, 丁波[△]

(山东省烟台市食品药品检验检测中心, 山东 烟台 264670)

摘要:目的 为1,2-丙二醇(PG)的临床应用提供毒理学依据。方法 将60只ICR小鼠随机分为对照组(等量氯化钠注射液)和8 750, 9 475, 10 250, 11 100, 12 000 mg/kg PG剂量组, 均单次尾静脉注射相应药物, 观察中毒反应和死亡情况, 计算半数致死量(LD_{50})。将80只Wistar大鼠分为对照组(等量氯化钠注射液)、高、中、低剂量组(6 666, 3 333, 1 666 mg/kg PG), 均连续腹腔注射相应药物16 d, 观察大鼠的一般状态 and 测定其体质量, 结束后检测血常规、血生化指标, 计算脏器系数, 并进行组织病理学检查。采用肉眼观察法和分光光度计法考察PG的体外溶血性, 并计算溶血率。结果 给药后, 小鼠毒性反应主要表现为抽搐、四肢强直、呼吸困难、小便失禁, 剂量越大反应越明显。PG对小鼠的 LD_{50} 为10 483 mg/kg。与对照组比较, 高剂量组雄性大鼠的血清丙氨酸氨基转移酶、肌酐和雌性大鼠的血清尿酸均显著升高($P < 0.05$), 雌性大鼠的肝脏、肺脏系数均显著升高($P < 0.05$), 雌性大鼠胃系数显著降低($P < 0.05$)。组织病理学检查结果显示, 高剂量组大鼠肝脏、肾脏未见明显的组织学改变。25% PG溶液管未见溶血现象发生; 50%, 75%, 100% PG溶液管均观察到上层偏红色, 温育时间越长, 浓度越高, 颜色越深, 溶血率均高于5%。结论 PG对小鼠的 LD_{50} 值较高, 且未对大鼠产生明显毒性作用, PG安全剂量高。但PG存在一定溶血风险, 需控制临床用药速度和时间, 以保证用药安全。

关键词: 1,2-丙二醇; 急性毒性试验; 短期毒性试验; 溶血试验

Acute Toxicity, Short-Term Toxicity and Hemolysis Test of 1,2-Propanediol

LIU Shuxian, CHEN Tong, RUAN Jian, DING Bo

(Yantai Center for Food and Drug Control and Test, Yantai, Shandong, China 264670)

Abstract: Objective To provide toxicological evidence for the clinical application of 1,2-propanediol (PG). **Methods** A total of 60 ICR mice were randomly divided into the control group (equal volume of Sodium Chloride Injection) and PG dose groups (8 750, 9 475, 10 250, 11 100, and 12 000 mg/kg), the corresponding drugs were injected into the tail vein once, and toxic reactions and mortality were observed. The LD_{50} was calculated. Eighty Wistar rats were divided into the control group (equal

第一作者: 刘书显, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为药检药理学, (电子信箱)liushuxian-2008@163.com。

[△]通信作者: 丁波, 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为药品检验及毒理学, (电子信箱)1415495671@qq.com。

- 析及质量风险管理的效果观察[J]. 中国处方药, 2022, 20(3): 67-69.
- [2] 陈泳伍, 沈爱宗. QC活动在缩短自动摆药机拆零药品周转期中的效果[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(10): 1203-1206.
- [3] 周良, 陈蓉. 智能化门诊药房药品有效期闭环管理的探索与实践[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2796-2800.
- [4] 刘健, 王清, 刘敏楨, 等. 医院药品效期管理制度与体系建设探讨[J]. 医院管理论坛, 2020, 37(2): 38-40.
- [5] 张娜娜, 朱建丽. 国内拆零药品研究可视化分析[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(1): 58-61.
- [6] U. S. Food & Drug Administration. Expiration dating of unitdose repackaged drugs: compliance policy guide (draft guidance) [EB/OL]. (2005-05-27) [2023-11-30]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceinformation/guidances/ucm070278.pdf>.
- [7] 曹凯, 钱佩佩, 胡俊涛, 等. 美国重新包装药品有效期执法政策及对我国的启示[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 8-11.
- [8] 杨春松, 许智娟, 杨亚亚, 等. 我国药物分级管理现状的循证评价[J]. 海峡药学, 2022, 34(1): 218-222.
- [9] 李云娣, 邱婷婷, 孔宪伟, 等. 医疗失效模式与效应分析在口服拆零药品中的应用[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(5): 96-101.
- [10] 陈继满, 叶岩荣, 严大鹏. 我院住院药房全自动分包机拆零药品安全管理[J]. 中国医药科学, 2021, 11(24): 18-21.
- [11] LAW M, BADER L, UZMAN N, et al. The FIP Nanjing Statements: Shaping global pharmacy and pharmaceutical sciences education[J]. Res Social Adm Pharm, 2019, 15(12): 1472-1475.
- [12] 方海燕, 陈立新. 自动摆药模式下拆零药品的有效期管理实践[J]. 中国医药科学, 2022, 12(4): 133-137.
- [13] 潘江峰. 合理完善拆零药品有效期管理的探讨[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(6): 37-38.
- [14] 贾凤姣, 于泽芳, 安静, 等. 自动摆药机手工添加药品的质量管理与优化[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 749-752.
- [15] 光琴, 张蕾, 卢今, 等. 药房拆零药品精细化管理模式探索[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 25-29.
- [16] 张彦昭, 史占权, 刘传绪, 等. 医疗机构拆零药品质量管理的问题和建议[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(11): 1237-1241.
- [17] 胡登利, 张莹, 赵振宇, 等. 大数据时代医院管理体系的反馈机制应用和启示[J]. 中国医院, 2015, 19(8): 58-59.

(收稿日期: 2023-12-11; 修回日期: 2024-05-21)

volume of Sodium Chloride Injection), high -, medium -, and low - dose groups (6 666, 3 333, 1 666 mg / kg of PG), and they were continuously injected with the corresponding drugs intraperitoneally for 16 d. The general condition of the rats was observed and their body mass was measured. After the end of the experiment, the blood routine and biochemical indicators were detected, organ coefficients were calculated, and histopathological examination was performed. The *in vitro* hemolysis of PG was investigated by visual observation and spectrophotometry, and the hemolysis rate was calculated. **Results** After the administration, the toxic reactions in mice mainly manifested as convulsions, limb rigidity, difficulty breathing, and urinary incontinence, with more pronounced reactions at higher doses. The LD_{50} of PG for mice was 10 483 mg / kg. Compared with those in the control group, the serum alanine aminotransferase and creatinine of female rats, and serum uric acid of male rats in the high - dose group increased significantly ($P < 0.05$), the liver and lung coefficients of female rats in the high - dose group increased significantly ($P < 0.05$), while the stomach coefficient of female rats in the high - dose group decreased significantly ($P < 0.05$). The histopathological examination results showed no significant histological changes in the liver and kidneys of rats in the high - dose group. No hemolysis was observed in the 25% PG solution tube, while the upper layer of the 50%, 75%, and 100% PG solution tubes was slightly red. The longer the incubation time, the higher the concentration, and the darker the color. The hemolysis rate was all higher than 5%. **Conclusion** PG has a high LD_{50} value in mice and does not have a significant toxic effect on rats, indicating a high safe dose of PG. However, there is a certain risk of hemolysis in PG, and it is necessary to control the clinical medication speed and time to ensure the safety of medication.

Key words: 1,2 - propanediol; acute toxicity test; short - term toxicity test; hemolysis test

1,2 - 丙二醇(PG)是一种小分子化合物,具有润湿、保湿、渗透、助溶等特性,在医药、食品和化妆品工业中被用作润滑剂、吸湿剂、溶剂等^[1-2];也是一种赋形剂,可改善药物的溶解性能,在局部、口服或静脉注射的医药产品中应用广泛。PG因其良好的特性在注射剂药品处方中占比较高,甚至作为唯一的辅料用于注射剂产品的生产。2007年,美国食品和药物管理局(FDA)将PG的使用认定为安全的,但最近国外对PG的毒理学报道逐渐增多^[3-5]。因此,本研究中考察了PG对动物的毒性反应,明确其毒性反应的症状和程度,为PG的临床安全使用和不良反应监测提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药、试剂盒与动物

仪器:JY10002型电子天平(精度为0.01 g),Secura224 - 1cn型电子天平(精度为0.1 mg),均购自上海舜宇恒平科学仪器有限公司;ADVIA 2120i型血细胞分析仪(德国Siemens公司);7180型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司);Wtherm - 19A型水浴锅(德国Wigens公司);Olympus光学显微镜(山东易创电子有限公司),配有MiE图像分析系统;HistoCore Pearl型全封闭组织脱水机,THistoCore Arcadia型全自动组织包埋机,HistoCore Multicut型石蜡切片机,ST5010全自动染色机,均购自德国Leica公司。

试药:PG(陶氏化学<中国>有限公司,批号为C815LA2R41,规格为每桶1 kg);利福平注射液[沈阳双鼎制药有限公司,国药准字H20050725,规格为每支5 mL:0.3 g(以利福平计)];氯化钠注射液(华仁药业股份有限公司,批号为Q2205065,规格为每瓶250 mL:2.25 g),试验中不同质量浓度PG溶液均用氯化钠注射液配制。

试剂盒:丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(批号为220722101)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(批号为220714101)、碱性磷酸酶(ALP)试剂盒(批号为220715202)、直接胆红素(DBiL)试剂盒(批号为220707301)、总蛋白(TP)试剂盒(批号为220803201)、白蛋白(ALB)试剂盒(批号为220707101)、尿素氮(BUN)试剂盒(批号为220720101)、肌酐(Cre)试剂盒(批号为220621201)、尿酸(UA)试剂盒(批号为220719101)、甘油三酯(TG)试剂盒(批号为220623101)、总胆固醇(TCH)试剂盒(批号为220709201)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)试剂盒(批号为220609301)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)试剂盒(批号为220615101),均购自美康生物科技股份有限公司。

动物:体质量为 (20 ± 2) g的SPF级ICR小鼠60只,体质量为 (70 ± 10) g的SPF级Wistar大鼠80只,雌雄各半,济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,实验动物生产许可证号为SCXK(鲁)20220006,实验动物质量合格证号分别为370726231100180183,370726221101127212,370726221101127212;体质量为2.9 kg普通级新西兰兔1只,雄性,潍坊圣诺实验动物养殖有限公司提供,实验动物生产许可证号为SCXK(鲁)20180002,实验动物质量合格证号为370837221100002127,实验动物使用许可证号为SYXK(鲁)20200021。所有动物均饲养于温度为20~25℃、相对湿度为40%~70%的环境,自由摄食和饮水,明暗周期12 h / 12 h。

1.2 方法

PG静脉给药急性毒性试验:取ICR小鼠60只,随机分为对照组和5个剂量组,各10只,雌雄各半。一次

性尾静脉注射最大给药量(0.5 mL / 20 g),对照组予等量氯化钠注射液。给药前小鼠不禁食,给药后连续观察 14 d。根据前期预实验小鼠毒性反应情况,初步确定 8 750 mg / kg 为 PG 静脉给药最大耐受量(LD_0),12 000 mg / kg 为 PG 静脉给药绝对致死量(LD_{100}),计算组间距(i)^[6-8], $i = (\lg LD_{100} - \lg LD_0) / (n - 1)$ (式中, $n = 5$),结果得 $i = 0.034\ 293\ 3$ 。 i 值加上 LD_0 对应剂量的对数值即得次低剂量组剂量的对数值,依次类推至最高剂量组,则 5 个剂量组给药剂量分别为 8 750, 9 475, 10 250, 11 100, 12 000 mg / kg。每日观察动物的毒性反应情况^[9-10],包括外观体征、行为活动、精神状态、食欲、大小便及颜色、皮毛、肤色、呼吸及鼻、眼、口腔、生殖器等有无异常分泌物,并于给药后第 1, 3, 7, 14 天测量存活小鼠的体质量。记录每组的死亡数量,对死亡小鼠和 14 d 后存活小鼠进行解剖,观察小鼠的肝、心、脾、肺、肾等脏器可能出现的大小、形状、色泽、质地变化。

PG 大鼠短期毒性试验:取 Wistar 大鼠 80 只,随机分为对照组和高、中、低剂量组(6 666, 3 333, 1 666 mg / kg),各 20 只,雌雄各半。按利福平注射液临床用量及其 PG 含量计算,3 个剂量分别相当于人体用量的 20 倍、10 倍、5 倍。按体质量 1.0 mL / 100 g 腹腔注射给药,每天 2 次,连续 16 d,对照组大鼠予等量氯化钠注射液。试验期间大鼠自由摄食饮水,每日观察其活动和生长情况,并于给药后第 1, 4, 8, 12, 16 天测量大鼠体质量。试验结束大鼠禁食 16 h,不禁饮。称量空腹体质量并取血,1 份血抗凝进行血常规指标(血红蛋白、红细胞比容、红细胞、白细胞、血小板)检测;另 1 份血不抗凝,分离血清,进行血生化指标(ALT, AST, ALP, DBiL, TP, ALB, BUN, Cre, UA, TG, TCH, HDL - C, LDL - C)检测。采血后,解剖大鼠,留取脏器,称定质量,计算脏器系数;取肝、肾进行病理组织学检查,先检查高剂量组和对照组大鼠的脏器组织,如发现病变,则对中、低剂量组大鼠的脏器组织进行检查。对大鼠肝脏组织进行病理学评分,分别计 0 分、1 分、2 分、3 分,表示炎性细胞无、轻度、中度、重度浸润。

PG 体外溶血试验:取健康家兔,心脏取血 10 mL,制备 2% 兔红细胞混悬液。取洁净试管 16 支,分别为 25%, 50%, 75%, 100% PG 溶液管、阴性对照管、阳性对照管,溶液管平行 3 管,对照管平行 2 管。按表 1 加入对应液体,振摇使内容物混匀,最后加入 2% 红细胞混悬液,并轻轻振摇,立即置 37 °C 水浴中温育,开始计时,在温育后 0, 15, 30, 45 min 及 1, 2, 3 h 时记录各组试管中的溶血情况,判断 PG 的溶血性^[11]。观察结束后,离心(温度为 4 °C,转速为 1 200 r / min)5 min,取上清液,545 nm 波长处测定各管吸光度(A)值,计算溶血率。溶

血率(%) = (溶液管 A 值 - 阴性对照管 A 值) / (阳性对照管 A 值 - 阴性对照管 A 值) $\times 100\%$ ^[12],溶血率大于 5% 表明发生溶血。

表 1 溶血试验各管加样量(mL)

组别	2% 红细胞混悬液	0.9% 氯化钠注射液	纯化水	PG 溶液
25%PG 溶液管	2.5	2.2	0	0.3
50%PG 溶液管	2.5	2.2	0	0.3
75%PG 溶液管	2.5	2.2	0	0.3
100%PG 溶液管	2.5	2.2	0	0.3
阴性对照管	2.5	2.5	0	0
阳性对照管	2.5	0	2.5	0

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析,按 Probit 回归法计算 PG 静脉给药的 LD_{50} 和 95% 置信区间(95%CI)。计数资料以率(%)表示。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,若满足正态性和方差齐性,行 Dunnett 检验;反之,对数据进行变量转换,转换数据仍未达到要求,行 Mann - Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PG 静脉给药急性毒性试验

死亡情况:对照组小鼠未出现死亡;5 个剂量组小鼠均出现不同程度毒性反应,且随着剂量的增加,毒性反应逐渐增大,死亡率逐渐升高。详见表 2。中毒症状表现为立即抽搐、震颤,四肢强直,呼吸困难,小便失禁,约 10 min 后明显缓解;精神状态差,静卧不动,约 5 h 后恢复正常活跃状态。小鼠死亡均发生在 5 min 内,上述症状较重,且多伴有口、鼻分泌物增多、发红,血尿。

表 2 各组小鼠死亡情况[只(%), $n = 10$]

组别	雄性	雌性	合计
对照组	0(0)	0(0)	0(0)
8 750 mg / kg 组	0(0)	0(0)	0(0)
9 475 mg / kg 组	0(0)	1(10.00)	1(10.00)
10 250 mg / kg 组	2(20.00)	1(10.00)	3(30.00)
11 100 mg / kg 组	4(40.00)	4(40.00)	8(80.00)
12 000 mg / kg 组	5(50.00)	5(50.00)	10(100.00)

脏器情况:根据 PG 引起小鼠死亡数计算, LD_{50} 的 95%CI 为 [10 483(10 107, 10 893)]mg / kg。即刻解剖剂量组死亡小鼠发现,小鼠的脏器尤其是肝、心、脾、肺、肾均有不同程度的发红、肿大,颜色鲜红,质地松软。其余存活小鼠饲养 14 d 后处死,解剖,与对照组比较,各剂量组小鼠的脏器均未见明显病变,表明 PG 引起的脏器发红、肿大的症状已恢复正常。

体质量:记录存活小鼠给药后 1, 3, 7, 14 d 的体质量,与对照组比较,各剂量组小鼠给药后的体质量前期

增长缓慢,第 7 天时恢复正常,第 14 天时与对照组相当($P > 0.05$),表明 PG 单次静脉注射后对小鼠的生长无影响。详见表 3。

表 3 各组存活小鼠体质量变化比较($\bar{X} \pm s, g$)

Tab. 3 Comparison of changes in body mass of surviving mice in each group ($\bar{X} \pm s, g$)				
组别	给药前	给药后第 3 天	给药后第 7 天	给药后第 14 天
对照组	20.52 ± 0.79	23.68 ± 1.42	28.67 ± 2.52	34.57 ± 3.09
8 750 mg/kg 组	20.16 ± 1.06	22.76 ± 1.85	28.52 ± 2.21	34.85 ± 3.33
9 475 mg/kg 组	20.35 ± 1.14	22.84 ± 1.34	28.01 ± 1.82	33.33 ± 2.96
10 250 mg/kg 组	20.65 ± 1.02	22.54 ± 1.25	28.55 ± 1.65	33.51 ± 2.09
11 100 mg/kg 组	20.88 ± 0.96	22.25 ± 1.56	27.37 ± 1.97	34.76 ± 1.78
12 000 mg/kg 组	20.58 ± 0.92	-	-	-

注: - 表示给药后小鼠全部死亡。

Note: - indicates that all mice died after administration.

2.2 PG 大鼠短期毒性作用

一般情况:实验期间,各组大鼠饮食正常,生长发育良好,未见异常行为和中毒表现,均无死亡。

体质量:与对照组比较,高、中、低剂量组雌性、雄性大鼠的体质量增长趋势无显著差异($P > 0.05$),表明 PG 不影响大鼠的体质量。详见图 1。

血常规指标:与对照组比较,高、中、低剂量组雌性、雄性大鼠的血红蛋白、红细胞比容、红细胞、白细胞、血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞无显著差异($P > 0.05$),表明 PG 不影响大鼠的血常规指标。详见表 4。

生化指标:与对照组比较,高剂量组雄性大鼠的血清 ALT 和 Cre 及雌性大鼠的血清 UA 均显著更高($P < 0.01$),高、中、低剂量组大鼠其他血液生化指标无显著差异($P > 0.05$)。详见表 5。

脏体系数:与对照组比较,高剂量组雌性大鼠肝脏系数和肺脏系数均显著更高($P < 0.05$),胃系数显著更低($P < 0.05$)。详见表 6。

表 4 各组大鼠血常规指标比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Comparison of blood routine indicators of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)								
检测指标	高剂量组		中剂量组		低剂量组		对照组	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
血红蛋白(g/dL)	20.8 ± 1.4	20.8 ± 2.1	20.9 ± 1.5	21.8 ± 0.7	20.7 ± 1.0	21.8 ± 1.8	20.5 ± 2.1	22.2 ± 1.5
红细胞比容(%)	40.8 ± 3.1	41.8 ± 2.5	40.6 ± 2.6	42.3 ± 1.3	40.6 ± 1.8	42.5 ± 2.0	40.1 ± 3.8	42.7 ± 2.7
红细胞($\times 10^6 / \mu L$)	6.63 ± 0.41	6.86 ± 0.36	6.66 ± 0.52	6.97 ± 0.31	6.56 ± 0.45	7.03 ± 0.33	6.41 ± 0.58	7.09 ± 0.35
血小板($\times 10^3 / \mu L$)	1 365 ± 136	1 248 ± 238	1 315 ± 173	1 191 ± 181	1 353 ± 220	1 223 ± 283	1 245 ± 161	1 202 ± 247
白细胞($\times 10^3 g / \mu L$)	6.78 ± 3.08	4.36 ± 1.66	6.71 ± 1.37	5.10 ± 2.41	6.52 ± 2.08	4.15 ± 1.61	5.56 ± 1.87	4.39 ± 1.46
淋巴细胞(%)	80.3 ± 6.3	80.3 ± 1.7	79.6 ± 7.2	81.3 ± 6.5	83.3 ± 5.5	82.4 ± 2.4	82.7 ± 3.5	83.8 ± 2.1
中性粒细胞(%)	5.0 ± 1.7	5.8 ± 1.8	5.2 ± 2.4	6.4 ± 2.5	5.2 ± 2.1	5.4 ± 1.5	5.9 ± 2.4	5.1 ± 1.1
单核细胞(%)	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.6	0.9 ± 0.4
嗜酸性细胞(%)	12.7 ± 5.4	12.1 ± 2.6	13.2 ± 5.5	10.1 ± 4.2	9.7 ± 4.4	10.4 ± 1.8	9.8 ± 2.2	9.8 ± 2.6
嗜碱性细胞(%)	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2

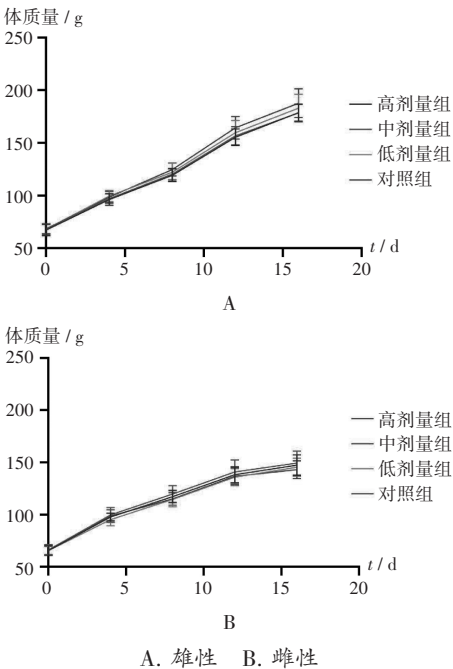


图 1 各组大鼠体质量变化($\bar{X} \pm s, n = 10$)

A. Male B. Female

Fig. 1 Changes in body mass of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

脏器组织病理学检查结果:高剂量组雄性大鼠 2 只、雌性大鼠 1 只,对照组雄鼠、雌鼠各 1 只的肝脏血管和胆管周围可见少量炎性细胞浸润,以单核细胞为主;各组大鼠肾脏均未见明显的组织学改变。详见图 2 和图 3。高剂量组与对照组大鼠的肝脏组织病理切片评分均为 1 分,无显著差异($P > 0.05$),故可排除由注射 PG 所致,表明 PG 不影响大鼠的肝脏组织病理学。

2.3 PG 体外溶血性试验结果

温度后 3 h 内,阴性对照管未见溶血与凝聚现象,阳性对照管呈溶血反应。25%PG 溶液管温育后 3 h 及 50%, 75%, 100% PG 溶液管温育后 0, 15, 30, 45 min 时

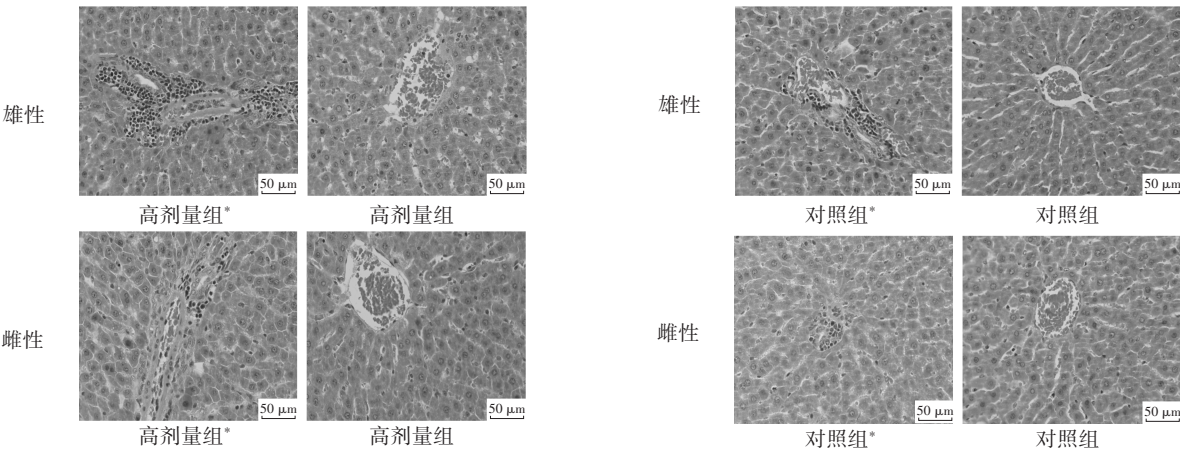
表 5 各组大鼠血液生化指标比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)
Tab. 5 Comparison of blood biochemical indicators of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

检测指标	高剂量组		中剂量组		低剂量组		对照组	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	59.58 ± 5.37**	39.50 ± 4.47	48.49 ± 10.35	37.77 ± 5.02	48.31 ± 4.79	37.62 ± 5.95	45.32 ± 9.31	39.32 ± 5.78
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	269.81 ± 47.74	248.83 ± 52.12	267.14 ± 91.72	222.23 ± 30.13	277.16 ± 57.80	234.39 ± 41.91	250.11 ± 62.41	239.23 ± 48.63
碱性磷酸酶(U/L)	183.11 ± 37.43	95.54 ± 9.64	202.56 ± 22.44	95.18 ± 10.40	191.79 ± 32.72	109.03 ± 12.97	181.57 ± 36.38	105.30 ± 11.43
直接胆红素(μmol/L)	1.93 ± 0.40	2.04 ± 0.45	1.88 ± 0.37	2.14 ± 0.35	2.16 ± 0.57	2.10 ± 0.31	1.93 ± 0.29	2.32 ± 0.56
总蛋白(g/L)	56.56 ± 1.80	53.28 ± 1.49	57.03 ± 2.45	55.30 ± 1.74	57.40 ± 2.60	54.92 ± 1.46	56.71 ± 2.67	54.79 ± 1.84
白蛋白(g/L)	25.70 ± 0.75	25.63 ± 1.26	25.31 ± 1.68	26.24 ± 0.90	25.80 ± 1.13	25.76 ± 0.78	25.20 ± 1.20	25.59 ± 1.27
尿素氮(mmol/L)	8.67 ± 2.07	8.78 ± 1.27	7.85 ± 0.80	8.53 ± 0.85	8.12 ± 1.24	8.70 ± 1.23	7.66 ± 0.39	8.12 ± 1.04
肌酐(μmol/L)	50.29 ± 3.90*	55.53 ± 8.24	47.55 ± 5.38	52.02 ± 5.12	47.89 ± 3.84	52.80 ± 6.11	44.94 ± 4.75	53.53 ± 5.93
尿酸(mmol/L)	295.40 ± 42.00	316.95 ± 40.53*	291.10 ± 40.45	268.94 ± 28.75	291.63 ± 25.74	271.84 ± 27.47	263.76 ± 30.91	265.48 ± 30.24
甘油三酯(mmol/L)	0.71 ± 0.17	0.59 ± 0.12	0.84 ± 0.13	0.55 ± 0.10	0.63 ± 0.14	0.54 ± 0.09	0.72 ± 0.17	0.56 ± 0.13
总胆固醇(mmol/L)	1.86 ± 0.30	1.66 ± 0.19	1.78 ± 0.22	1.84 ± 0.35	1.78 ± 0.16	1.89 ± 0.26	1.74 ± 0.21	1.68 ± 0.21
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.59 ± 0.06	0.49 ± 0.06	0.56 ± 0.07	0.55 ± 0.07	0.57 ± 0.05	0.55 ± 0.04	0.56 ± 0.05	0.49 ± 0.08
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.39 ± 0.11	0.30 ± 0.04	0.38 ± 0.07	0.28 ± 0.05	0.37 ± 0.05	0.29 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.28 ± 0.04

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。表 6 同。
Note:Compared with those in the control group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ (for Tab. 5 - 6).

表 6 各组大鼠脏器系数比较($\bar{X} \pm s, \%, n = 10$)
Tab. 6 Comparison of organ coefficients of rats in each group ($\bar{X} \pm s, \%, n = 10$)

脏器	高剂量组		中剂量组		低剂量组		对照组	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
肝脏	3.717 ± 0.245	3.574 ± 0.273*	3.475 ± 0.199	3.268 ± 0.131	3.692 ± 0.236	3.303 ± 0.165	3.626 ± 0.493	3.207 ± 0.151
心脏	0.360 ± 0.038	0.353 ± 0.026	0.369 ± 0.035	0.363 ± 0.047	0.379 ± 0.041	0.370 ± 0.023	0.367 ± 0.038	0.363 ± 0.025
脾脏	0.308 ± 0.034	0.290 ± 0.040	0.313 ± 0.035	0.277 ± 0.039	0.319 ± 0.048	0.283 ± 0.038	0.295 ± 0.072	0.258 ± 0.027
肺脏	0.522 ± 0.044	0.766 ± 0.050**	0.502 ± 0.060	0.519 ± 0.058	0.528 ± 0.074	0.526 ± 0.047	0.494 ± 0.054	0.513 ± 0.033
肾脏	0.770 ± 0.061	0.780 ± 0.050	0.725 ± 0.043	0.766 ± 0.039	0.764 ± 0.044	0.772 ± 0.044	0.762 ± 0.068	0.778 ± 0.054
胃	0.703 ± 0.051	0.568 ± 0.065**	0.642 ± 0.080	0.710 ± 0.044	0.694 ± 0.062	0.757 ± 0.087	0.658 ± 0.045	0.706 ± 0.037
睾丸	1.160 ± 0.066	0.067 ± 0.009	1.171 ± 0.075	0.063 ± 0.007	1.172 ± 0.134	0.066 ± 0.009	1.092 ± 0.085	0.062 ± 0.009



注:*指血管和胆管周围单核细胞炎症性浸润。

图 2 各组大鼠肝脏组织病理形态学变化(HE 染色)

Note:* refers to inflammatory infiltration of monocytes around blood vessels and bile ducts.

Fig. 2 Pathomorphological changes of liver tissues of rats in each group (HE staining)

均未见溶血现象;50%PG 溶液管温育后 2,3 h 及 75%, 100%PG 溶液管温育后 1,2,3 h 时,上层溶液略偏红色,温育时间越长,体积分数越高,颜色略加深。PG 体外溶血性试验过程中未发生凝聚现象。25%PG 溶液溶血率低于 5%,50%,75%,100%PG 溶液溶血率均高于 5%,表明 PG 的溶血程度不高。详见表 7。

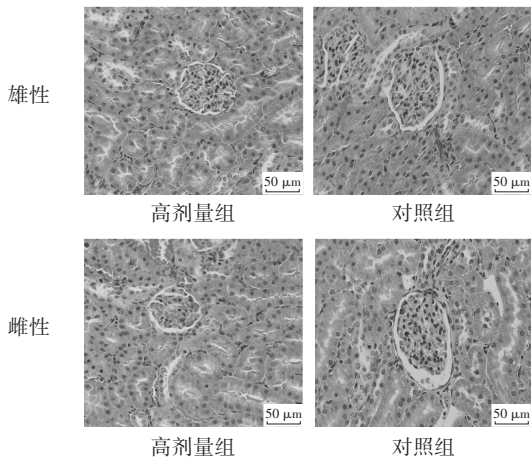


图3 各组大鼠肾脏组织病理形态学变化(HE染色)

Fig.3 Pathomorphological changes of kidney tissues of rats in each group (HE staining)

表7 25%,50%,75%,100% PG溶液管溶血率检测结果

Tab.7 Results of the hemolysis rate test of 25%,50%,75%,and 100% PG solution tubes

组别	溶血率(%)	结论	组别	溶血率(%)	结论
25%PG溶液管	2.5	无溶血	75%PG溶液管	8.8	溶血
50%PG溶液管	6.1	溶血	100%PG溶液管	9.6	溶血

3 讨论

急性毒性试验结果显示,死亡小鼠的脏器肝、心、脾、肺、肾发红、肿大,颜色鲜红,质地松软,且死亡时间均发生在5 min内,其毒性可能与PG的溶血作用相关,猜测PG尾静脉注射后通过血液循环优先到达血量丰富的脏器发生溶血,从而引起小鼠器官衰竭而死亡.PG对ICR小鼠的 LD_{50} 为10 483 mg/kg,提示PG安全剂量较高,但临床应用时仍需避免短时间、大剂量使用,以防对人体造成过多伤害。

氨基转移酶是反映肝脏细胞损伤的主要指标,Cre含量与肾脏功能密切相关,肾脏受到损伤会导致肾小球滤过能力下降,使Cre含量升高^[13]。本研究结果显示,与对照组比较,高剂量组雄性大鼠的血清AST和Cre及雌性大鼠的血清UA均显著升高($P < 0.05$),雌性大鼠肝脏、肺脏系数均显著升高($P < 0.05$),胃系数显著降低($P < 0.05$),但无明显的剂量-反应关系,故认为该变化无毒理学意义,这与文献^[14-16]的结论一致。结合解剖时大体观察、肝肾病理学检查和其他血液生化检查结果分析发现,PG对Wistar大鼠无明显毒性作用,提示PG在临床规定剂量下使用的安全风险较低。

PG作为供试品直接进行溶血试验,可间接评价注射液的溶血作用。与阴性对照管相比,溶血试验中发生溶血的PG溶液管的上层颜色略偏红色,3 h温育结束后上层颜色略加深,阳性对照管溶血后颜色鲜红透明,两者差异较大,且100%PG溶液管的溶血率也

只有9.6%,表明PG虽能引起溶血现象的发生,但溶血作用偏小.PG作为注射液的辅料,临床使用时须用氯化钠注射液稀释后再进行静脉给药,需控制PG体积分数低于50%,以降低人体溶血反应的可能性,临床应用中需控制给药的速度和时间,保证用药的安全性。

参考文献

[1] 蒋 璞,闫福林,王 训,等. 1,2-丙二醇对放射性口腔黏膜炎的防护作用研究[J]. 军事医学,2023,47(9):657-667.

[2] 高峰涵,严大为,郑赛晶,等. 电子雾化剂丙二醇的大鼠90天吸入毒性研究[J]. 中国烟草学报,2019,25(5):117-130.

[3] MASSARSKY A, ABDEL A, GLAZER L, et al. Neurobehavioral effects of 1,2-propanediol in zebrafish(Danio rerio)[J]. Neuro Toxicology,2018,65:111-124.

[4] PILLAI U, HOTHIC JC, BHAT ZY. Severe propylene glycol toxicity secondary to use of anti-epileptics[J]. Am J Ther,2014,21(4):e106.

[5] ZHOU Y, ZHAO X, HU W, et al. Acute and subacute oral toxicity of propylene glycol enantiomers in mice and the underlying nephrotoxic mechanism[J]. Environ Pollut,2021,290(118050):1-8.

[6] 向 明,季 晖. 药物毒理学(第3版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:130-143.

[7] 陶荣品,姚文慧,丁选胜. 淫羊藿苷不同给药途径对小鼠的急性毒性试验研究[J]. 现代中药研究与实践,2022,36(1):22-26.

[8] 胡晓彤,宋海程,赵新宇,等. 吉林产新鲜紫苏叶中挥发油的提取及其急性毒性研究[J]. 沈阳药科大学学报,2020,37(9):833-840.

[9] 国家食品药品监督管理局. 药物研究技术指导原则(2005年)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006:209-216.

[10] 杜宏举,谭壮生,张 楠,等. 常用食品添加剂脱氢乙酸钠的急性毒性效应研究[J]. 毒理学杂志,2022,36(4):292-296.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:183.

[12] 代宝强,李思迪,盛益华,等. 金银花及山银花提取物体外溶血与凝集试验比较研究[J]. 中国现代中药,2016,18(11):1458-1462.

[13] 苏振亚,王昭华,刘激雨,等. 5-羟甲基糠醛对小鼠亚慢性毒性研究[J/OL]. 甘肃农业大学学报,2023;1-11[2024-01-09]. <https://link.cnki.net/urlid/62.1055.S.20231206.1043.025>.

[14] 尤力都孜·买买提,阿不都吉力力·阿布都艾尼,艾西木江·热甫卡提,等. 蒺藜生药粉长期毒性实验研究[J]. 中国药业,2023,32(24):55-60.

[15] 张海江,周利琴. 大鼠90天重复灌胃三乌胶丸毒性研究[J]. 中国现代医药杂志,2023,25(6):1-10.

[16] 肖震心,李洪梅. 灯银脑通胶囊在大鼠长期毒性试验中的安全性评价[J]. 中国实用医药,2023,18(14):166-171.

(收稿日期:2024-02-27;修回日期:2024-04-28)