

## 湿疹膏的毒性试验和主要药效学试验

於泽溥 杨秀英 赵子仙 李继锦\*

(云南中医学院中药系 昆明 650011)

**内容提要** 按三类新药的要求,对湿疹膏进行了急性毒性试验、皮肤刺激试验、皮肤过敏反应、抗炎试验和止痒试验。结果表明:该药对小鼠无明显毒性;对大鼠正常皮肤和破损皮肤无明显刺激性,亦无皮肤过敏性;对组胺引起的皮肤搔痒有止痒作用;高浓度时对二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用。

**关键词** 湿疹膏 药效 止痒 抗炎

湿疹是常见的由多种原因引起的一种迟发性变态反应性皮肤病,祖国医学认为禀性不耐、风热内蕴、外感风邪、风湿热邪相搏、浸淫肌肤是该病的病因。湿疹的西医治疗常使用肤轻松等皮质激素类药物。虽然这类药物的消炎、止痒及减轻渗出等作用较快,但停药后易“反跳”复发。长期使用轻者引起皮肤萎缩、毛细血管扩张,重者引起全身副作用,老年湿疹患者滥用皮质激素后易成继发性红皮病<sup>(1,2)</sup>。中医治疗湿疹虽有许多验方,但目前尚无专治该病的外用成药。我院王登科、汪沼懿两位副教授根据中医理论及多年治疗湿疹的经验,用苍术、蛇床子、苦参等药物经合理组方制成了湿疹膏。经昆明医学院第一附属医院、第二附属医院及昆明市中医院皮肤科的临床验证,认为西药对湿疹的疗效优于肤轻松。最近该药已通过省级新药审评,即将投产面市。现将其毒性试验及主要药效学试验报告于下:

### 1 实验材料

**1.1 动物** (1) 白色及白花色豚鼠,体重200~300g,雌雄兼用,由昆明市中心血站动物室供给;(2) Wistar 大鼠,体重210~250g,雌雄兼用,由昆明医学院实验中心细

胞毒理室动物房供给;(3) 昆明种小白鼠,体重18~22g,雌雄各半,由云南省药检所动物室提供。

**1.2 药物** (1) 湿疹膏,制成15%、30%、50%三个浓度。(2) 不含基质的湿疹膏药物浸提液,浓度分别为50%和100%;以上药物均由云南中医学院王登科副教授提供。(3) 磷酸组织胺,中国科学院上海生物化学研究所进口分装,批号:8605149。(4) 风油精:广东汕头市医药制品厂生产,批号:930214。(5) 二甲苯:成都化学试剂厂生产,批号:8904175;(6) 巴豆油:本院分析化学教研室提取,配成2%浓度使用。

### 2 方法和结果

**2.1 急性毒性试验** 经预试,给小鼠一次灌胃100%湿疹膏浸提液0.3ml/10g未引起动物死亡,限于药物的浓度与给药体积不能再增大,不能测出其半数致死量(LD<sub>50</sub>),故进行最大耐受量测定试验,取健康小鼠20只,雌雄各半,于24小时内分3次灌胃给予100%湿疹膏浸提液,每次0.3ml/10g,一日内给药量达90g/kg。观察给药后7天内小鼠的一般行为活动及有无

\* 德宏州药检所

中毒死亡情况。结果, 给药后一周内, 全部小鼠生长良好, 体重增加, 活动、进食、排便情况正常, 未见明显毒性反应。第8天处死小鼠, 大体解剖动物主要脏器未见明显异常改变。结果表明, 湿疹膏基本无毒, 即使通过皮肤吸收进入人体也是安全的, 可以提供临床外用。

## 2.2 局部刺激试验

### 2.2.1 对大鼠完整皮肤的局部刺激试验

取大鼠6只, 在背部脊柱两侧用弯剪剪出 $2.5\text{cm} \times 2.5\text{cm}$ 的去毛区4块, 注意勿损伤皮肤。试验时每块去毛区分别涂以15%、30%和50%的湿疹膏和基质(凡士林)0.5g, 用一层油纸及双层纱布覆盖后胶布固定。24小时后用水擦洗, 除去残余药膏及凡士林, 观察除去残留药物后1小时、24小时、48小时和72小时的皮肤刺激反应(涂药部位有无红斑、水肿), 进行积分评价<sup>(3)</sup>。结果, 各去毛区皮肤未见红斑、水肿等刺激反应, 积分值为0。表明湿疹膏对大鼠完整皮肤无刺激性。

### 2.2.2 对大鼠破损皮肤的局部刺激试验

参照文献<sup>(4)</sup>方法, 取大鼠6只, 在背部脊柱两侧用弯剪剪出 $2.5\text{cm} \times 2.5\text{cm}$ 的去毛区4块, 去毛区消毒后用大头针将皮肤划成井字形擦伤口, 涂药方法、剂量及结果判定标准同完整皮肤刺激试验。结果, 各只大鼠划痕区皮肤仅见划痕轻度发红, 划痕周围皮肤无红肿。而且用药区皮肤和涂凡士林的对照区皮肤反应无明显差异, 各区刺激反应积分值均小于0.5, 表明三个浓度的湿疹膏对大鼠破损皮肤无明显刺激作用。

## 2.3 皮肤过敏试验

参照文献<sup>(5)</sup>方法, 取豚鼠8只, 在背部用弯剪剪出 $3 \times 3\text{cm}$ 的去毛区一块, 避免损伤皮肤。将30%湿疹膏0.5g涂于去毛区皮肤, 每日致敏一次, 连续3天。于给药后的14天和21天再分别以30%湿疹膏涂擦去毛区, 激发接触。结果, 激发接触部位皮

肤在72小时内均未见异常反应, 表明湿疹膏无过敏性。

## 2.4 止痒试验

取豚鼠32只, 随机分成4组: 即NS对照组、风油精组、湿疹膏高浓度组(100%)和湿疹膏低浓度组(50%)。参照李连达等编著《中药新药药效学研究指南》一书(待出版)的方法, 实验前将各组豚鼠右后足背剃毛, 用细砂纸擦伤剃毛处, 以出现轻度渗血为度。擦伤面积约为 $1\text{cm}^2$ , 各组动物均在右后足背擦伤处涂以相应药物及NS $50\mu\text{l}$ , 10分钟后, 在创面处滴0.01%磷酸组胺 $25\mu\text{l}$ /只, 以后每隔3分钟依0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%…递增组胺浓度, 每次均为 $25\mu\text{l}$ /只, 直至出现豚鼠回头舔后足, 以最后出现豚鼠回头舔后足时所给予的磷酸组胺总量为致痒阈, 记录比较各组动物的致痒阈, 结果见表1。

表1 湿疹膏浸提液对磷酸组胺致痒反应的影响

| 组别         | 动物数 | 致痒阈<br>(组胺总量 $\mu\text{g}$ , $\bar{X} \pm \text{SD}$ ) |
|------------|-----|--|
| NS对照组      | 8   | $4.4 \pm 2.6$  |
| 风油精组       | 8   | $162.4 \pm 90.0^{**}$                                  |
| 100%湿疹膏浸提液 | 8   | $140.3 \pm 79.0^{**}$                                  |
| 50%湿疹膏浸提液  | 8   | $37.5 \pm 30.7^{**\Delta}$                             |

注: 因数据呈偏态分布, 且方差不齐, 采用秩和检验。和NS组比较,  $^{**}P < 0.01$ ; 和风油精组比较:  $^{\Delta}P > 0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P < 0.05$ 。

由表1可见, 高低浓度的湿疹膏浸提液能明显提高豚鼠的致痒阈, 与NS组比较, 差异有非常显著性意义, 而且高浓度组作用强于低浓度组, 接近阳性对照组。结果表明, 湿疹膏浸提液有显著的止痒作用。

## 2.5 抗炎试验

### 2.5.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响

参照文献<sup>[6]</sup>方法,取小鼠40只,随机分成4组:基质对照组、肤轻松组、高浓度湿疹膏组及低浓度湿疹膏组,各组均用二甲苯涂于小鼠左耳前后两面,每面0.03ml,30分钟后,用纱布擦干净小鼠左耳上所涂药物,脱颈处死小鼠,用直径7mm的打孔器在小鼠两耳的同一部位打下圆耳片,用扭力天平称重,以每鼠左右耳片的重量之差作为肿胀度,结果用t检验进行统计学处理,见表2。

表2 湿疹膏对二甲苯致小鼠耳廓肿胀度的影响

| 组别      | 动物数 | 肿胀度(mg, $\bar{X} \pm SD$ ) |
|---------|-----|----------------------------|
| 凡士林组    | 10  | 12.7 ± 1.7                 |
| 肤轻松组    | 10  | 8.9 ± 3.3**                |
| 30%湿疹膏组 | 10  | 9.5 ± 3.1**                |
| 15%湿疹膏组 | 10  | 10.3 ± 3.7                 |

注:和凡士林组比较: \*\*P < 0.01

由表2可见,高浓度湿疹膏和肤轻松对二甲苯致的小鼠耳廓肿胀有显著的抑制作用,低浓度组作用不明显。

### 2.5.2 对巴豆油致小鼠耳廓肿胀的影响

参照文献<sup>[6]</sup>方法,取小鼠40只,随机分成4组,分组同前一试验,各组均用2%巴豆油涂于小鼠左耳前后两面,每面0.03ml,1小时后在各组小鼠左耳涂以相应药物,每只约5mg,2小时后再涂药一次,4小时时处死动物。用纱布擦干净小鼠左耳所涂药物,同前法打下圆耳片,比较各组耳廓肿胀度,结果见表3。

表3 湿疹膏对巴豆油所致小鼠耳廓肿胀度的影响

| 组别      | 动物数 | 肿胀度(mg, $\bar{X} \pm SD$ ) |
|---------|-----|----------------------------|
| 凡士林组    | 10  | 12.3 ± 2.3                 |
| 肤轻松组    | 10  | 10.0 ± 1.6*                |
| 30%湿疹膏组 | 10  | 11.9 ± 1.6                 |
| 15%湿疹膏组 | 10  | 11.3 ± 2.6                 |

注:和凡士林组比较: \*P < 0.05

由表3可见,湿疹膏对巴豆油所致的小鼠耳廓肿胀抑制作用不明显。

## 3 讨论

湿疹膏经省级药品审评,认为组方合理,工艺可行。毒性试验又证明无毒、无皮肤过敏性,对动物正常皮肤和破损皮肤无明显刺激性,有较好的止痒、抗炎作用及抗金黄色葡萄球菌、抗变形杆菌(另文报道)的作用,临床试验疗效也优于肤轻松类激素药物,又无激素类药物的不良反应,是治疗湿疹的一个有前途的中药新药。本研究为该药进一步扩大临床应用提供了实验依据。

### 参考文献

- 1 杨国亮主编. 皮肤病学. 上海: 上海医科大学出版社, 1992. 361
- 2 临床皮肤病学编写组. 临床皮肤病学. 南京: 江苏科技出版社, 1981. 428
- 3 中药新药毒理学研究指南编写组. 中药新药毒理学研究指南(征求意见稿). 中药新药与临床药理, 1993, 4(4): 9
- 4 陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 164
- 5 马志义等. 儿康宝的药理作用研究. 西北药学杂志, 1993, 8(1): 27
- 6 徐叔云等主编. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1983. 532

(收稿日期: 1994-09-19)