

# 乳癖消巴布膏的刺激性、过敏性及经皮毒性研究

王秋菊<sup>1</sup>, 吕娟<sup>2</sup>, 张予阳<sup>1</sup>, 刘晓秋<sup>1</sup> (1 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016 2 沈阳药大药业有限公司, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要** 目的: 考察乳癖消巴布膏皮肤用药的安全性。方法: 用健康家兔分别进行完整与破损皮肤的皮肤刺激性试验; 用健康豚鼠进行皮肤过敏试验; 用健康大鼠进行慢性经皮毒性试验。结果与结论: 乳癖消巴布膏对家兔无皮肤刺激性, 对豚鼠无致敏性, 对大鼠无经皮毒性。

**关键词** 乳癖消巴布膏; 刺激性; 致敏性; 经皮毒性

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)01-0031-04

## Study on the irritation, hypersensitiveness and percutaneous toxicity of Rupixiao patch

WANG Qiu-ju<sup>1</sup>, LV Juan<sup>2</sup>, ZHANG Yu-yang<sup>1</sup>, LIU Xiao-qiu<sup>1</sup> (1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China 2. Shenyang Yaoda Pharmaceutical Co., LTD., Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT Objective** To study the safety of Rupixiao patch. **Methods** Skin irritation tests were carried on the integral and damaged skin of health rabbits. The skin hypersensitive test and chronic percutaneous toxicity test were carried on guinea pigs and healthy rats. **Results and Conclusion** Irritation, hypersensitiveness and toxicity didn't happened on the rabbits, guinea pigs and rats, respectively.

**KEY WORDS** Rupixiao patch, skin irritation, skin hypersensitiveness, percutaneous toxicity

乳癖消是一种纯中药制剂。由三七、鹿角、海藻、蒲公英等 15 味中药组成, 该制剂组方严谨合理、疗效确切, 方中各药组合后具有软坚散结、活血消痛、清热解毒之功效, 是多家医院用于治疗乳癖结块、乳痛初起、乳腺囊性增生疾病及乳腺炎前期的有效方剂<sup>[1]</sup>。乳癖消巴布膏是该药物的一种新制剂, 为了保证临床用药的安全性, 全面了解该新制剂的毒性反应, 使其得到更合理、更广泛的应用, 我们通过家兔完整和破损皮肤的刺激性试验和豚鼠皮肤致敏试验, 以及大鼠的经皮毒性试验对该制剂皮肤贴用的安全性进行了研究。

### 1 实验材料

**1.1 药物** 乳癖消巴布膏, 由沈阳中药制药有限公司提供, 批号 050301, 规格 10 cm × 14 cm; 空白巴布膏, 由沈阳中药制药有限公司提供, 批号 050309, 规格同前。

**1.2 试剂** 2,4-二硝基氯苯, 购自军事医学科药材供应站, 批号 20041223; 丙酮, 购自天津市北方化玻

购销中心, 批号 20040313; 蓖麻油, 购自上海生工生物工程公司, 批号 20041207。

**1.3 动物** 大耳白家兔, 2.5 ~ 3.0 kg, 雌雄兼用; 白色豚鼠, 210 ~ 230 g, 雌雄各半; Wistar 大鼠, 体重 200 ~ 380 g, 雌雄兼用, 由沈阳药科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(辽)2003-008。

### 2 实验方法

**2.1 皮肤刺激性试验**<sup>[2,3]</sup> 取大耳白家兔 8 只, 按体重随机分两组, 完整皮肤组和破损皮肤组, 每组 4 只, 于给药前以背部脊椎为中心在两侧脱毛, 脱毛范围分别为 3 cm × 3 cm, 破损组于脱毛后用剃须刀用力将皮肤刮破, 以轻至中度渗血为度。24 h 后左侧贴空白巴布膏, 右侧贴乳癖消巴布膏, 贴附 6 h 后, 去除药物并用温开水清洗, 于去除药物后 1、24、48、72 h 观察并记录家兔皮肤的变化情况, 结果按表 1 进行刺激反应评分, 计算平均分, 按表 2 进行刺激强度评价。评分结束后, 取皮肤进行肉眼观察, 然后将取下的局部皮肤, 用 10% 甲醛固定, 石蜡包埋、切片、HE 染色、显微镜下观察进行组织病理学检查。

**2.2 过敏试验**<sup>[2,4]</sup> 取白色豚鼠 40 只, 按体重随机分 3 组, 于给药前 24 h 左侧背部脱毛, 脱毛范围 3 cm × 3 cm, 第 1 组 10 只, 为空白对照组, 贴敷空白

作者简介: 王秋菊 (1982-), 女, 硕士

通讯作者: 张予阳, Tel (024) 23986303, E-mail yuyangzhang2003@yahoo.com.cn

巴布膏;第2组10只,为阳性对照组,涂抹阳性致敏物2,4-二硝基氯苯,诱导浓度为1%,激发浓度为0.1%;第3组20只,为受试药组,贴敷乳癖消巴布膏。诱导接触:第0天将空白巴布膏、1%的2,4-二硝基氯苯及乳癖消巴布膏,分别施于左侧脱毛区,接触时间6h之后去除各受试物,温开水洗净,第7天和第14天分别以同样的方法重复处理,共计3次诱导。激发接触:第28天将空白巴布膏、0.1%的2,4-

二硝基氯苯及乳癖消巴布膏用于右侧脱毛区,接触6h后去除各受试物,温开水洗净,立即观察,并于24、48h再次观察记录皮肤过敏反应情况。试验结果按皮肤过敏反应评分标准评分,根据试验组与对照组豚鼠皮肤表现的差别,按表3判断受试物对皮肤过敏反应的程度,按表4判断其致敏率,并对其皮肤致敏性做出评价。

表1 皮肤刺激反应评分标准

红斑情况	分值	水肿程度	分值
无红斑	0	无水肿	0
勉强可见	1	勉强可见	1
明显可见	2	轻度可见(边缘高出周围皮肤)	2
中度到严重红斑	3	皮肤隆起约1mm轮廓清楚	3
紫红色红斑并有焦痂形成	4	水肿隆起1mm以上并范围扩大	4

表2 皮肤刺激强度评价标准

强度	分值
无刺激性	0~0.49
轻度刺激性	0.5~2.99
中度刺激性	3.0~5.99
强刺激性	6.0~8.0

表3 皮肤过敏反应评分标准

红斑情况	分值	水肿程度	分值
无红斑	0	无水肿	0
轻度红斑	1	轻度水肿	1
中度红斑	2	中度水肿	2
重度红斑	3	重度水肿	3
水肿性红斑	4	严重水肿	4

表4 药物的皮肤致敏性评价标准

致敏率(%)	皮肤致敏性评价
0~10	无致敏性
11~30	轻度致敏性
31~60	中度致敏性
61~80	高度致敏性
81~100	极度致敏性

注:致敏率=出现红斑或水肿的动物数/受试动物总数×100%

**2.3 皮肤毒性试验<sup>[2]</sup>** 取Wistar大鼠25只,随机分3组,每组7~9只,于给药前24h腰腹部单侧脱毛,脱毛范围3cm×3cm。空白对照组,贴敷空白巴布膏,1次/d每次贴敷6h;受试药小剂量组,贴敷乳癖消巴布膏,1次/d每次贴敷6h;受试药大剂量组,贴敷乳癖消巴布膏,2次/d每次贴敷6h。每日早晨8:00称重,观察大鼠的活动情况及一般状态

并记录,贴敷各受试物结束后,去除受试物并用温开水洗净,每隔3d追加脱毛一次。每日观察大鼠的一般活动状态,包括行为、进食情况、大小便情况、皮肤毛发、眼睛等情况并及时记录。连续用药28d并于给药前及末次给药后对各组大鼠的一般状况进行数码相机拍照。以各组大鼠给药前体重均值为100%,计算每天各组大鼠的体重变化情况,绘制大鼠体重变化百分率曲线。

### 3 实验结果

**3.1 刺激性试验** 家兔完整皮肤及破损皮肤在连续贴敷药物7d后无任何异常改变,与对照侧相比无明显差异。去除受试物后1、24、48、72h各时间点的刺激反应评分及刺激强度评价结果见表5。评分结束后,取皮肤进行肉眼观察及病理检查。结果,大体解剖肉眼观察皮肤未见明显异常。病理组织学检查结果表明,正常皮肤表层为复层扁平上皮,上皮下为结缔组织及血管等,结构完整正常(图1),破损皮肤复层扁平上皮细胞不见,表明行破损操作成功,达到了破损的目的,皮下可见红血球,其它未见异常(图2),正常皮肤贴敷乳癖消巴布膏后,复层扁平上皮及皮下未见增生、坏死及炎性细胞,情况与图1基本一致,表明完整皮肤未因贴敷乳癖消巴布膏而受到刺激(图3),破损皮肤贴敷乳癖消巴布膏后,亦未见增生、坏死、出血及炎性细胞浸润等刺激性表现,情况与图2基本一致,表明破损皮肤亦未因贴敷乳癖消巴布膏而受到刺激(图4)。实验结果表明,乳癖消巴布膏连续7d给家兔局部皮肤贴用无刺激性。

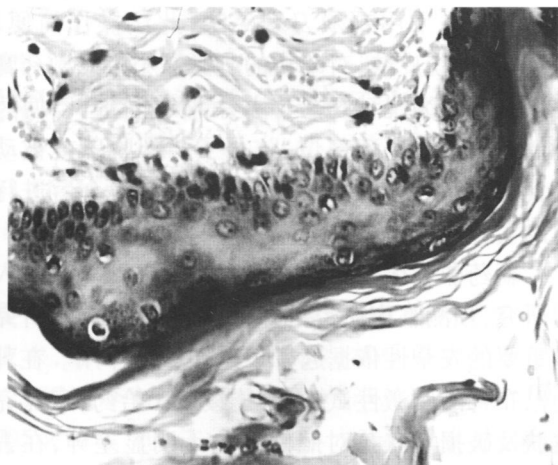


图 1 家兔背部完整皮肤病理组织学切片图

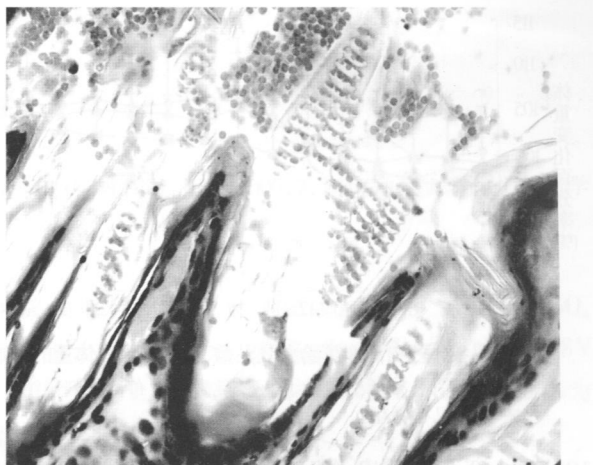


图 2 家兔背部破损皮肤病理组织学切片图

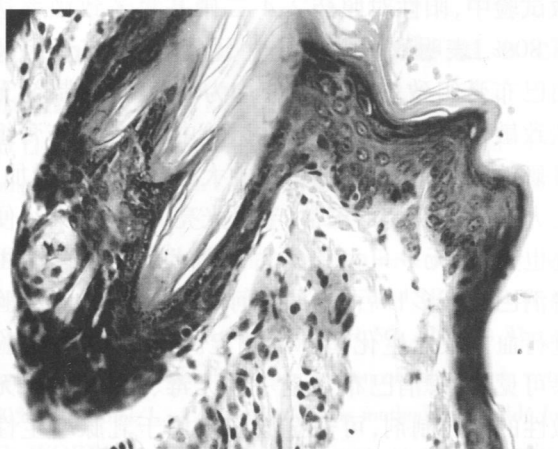


图 3 家兔背部完整皮肤贴敷乳癖消巴布膏后病理组织学切片图

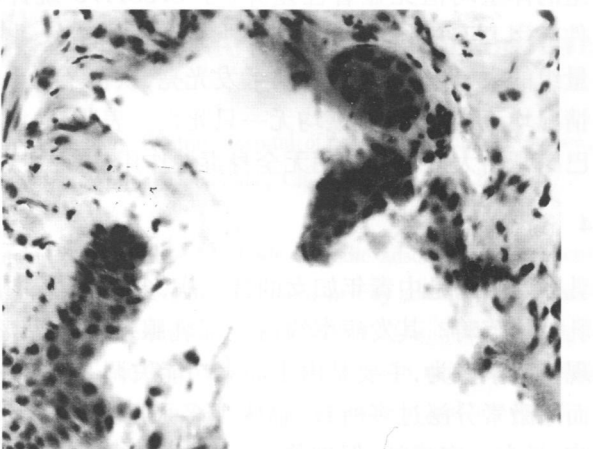


图 4 家兔背部破损皮肤贴敷乳癖消巴布膏后病理组织学切片图

表 5 乳癖消巴布膏对家兔完整及破损背部皮肤的刺激反应情况评分

组别	动物数 (只)	刺激反应评分				评价
		1h	24h	48h	72h	
完整皮肤	4					
对照侧		0	0	0	0	
给药侧		0	0	0	0	
破损皮肤	4					无刺激性
对照侧		0	0	0	0	
给药侧		0	0	0	0	

表 6 乳癖消巴布膏与对照组皮肤过敏性试验结果

组别	动物数 (只)	过敏反应评分		致敏率 (%)
		24h	48h	
空白巴布膏	10	0	0	0
2,4-二硝基氯苯	10	1.8 ± 1.5	1.7 ± 0.49	80
乳癖消巴布膏	20	0	0	0

3.2 过敏试验 如表 6所示,阳性组豚鼠的皮肤给药区自激发给药后,有明显的轻度至重度红斑出现,

无水肿,致敏率 80%。空白巴布膏及乳癖消巴布膏组豚鼠的皮肤无任何异常现象出现。表明,乳癖消巴布膏给豚鼠局部贴用无致敏作用。

3.3 毒性试验 如图 5所示,乳癖消巴布膏大、小剂量组以及阴性对照组的大鼠体重在连续给药的 28 d均有所增加。每组都以给药前体重的均值为 100%,计算每天各组大鼠的体重变化情况,结果:末次给药后,阴性对照组体重百分率的均值为

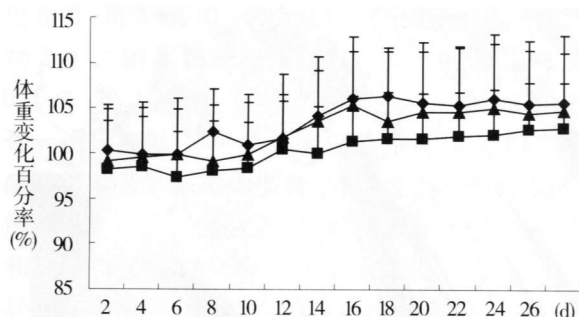


图5 乳癖消巴布膏连续给大鼠贴敷 28 d 对大鼠体重的影响

◆ 乳癖消巴布膏小剂量组；■ 乳癖消巴布膏大剂量组；▲ 空白巴布膏组

102.37 ± 0.46 乳癖消巴布膏大剂量组为 101.24 ± 0.35 乳癖消巴布膏小剂量组为 102.69 ± 0.45 各组的体重均值无显著性差异 (于 SPSS11.5 统计软件上用 LSD 法统计)。并且,乳癖消巴布膏大、小剂量组的大鼠未见异常反应,毛发光亮,饮食及大小便情况均正常,各组大鼠均无一只死亡。表明,乳癖消巴布膏给大鼠局部贴用无全身毒性作用。

#### 4 讨论

乳腺增生病是中青年妇女的常见病,多发病,属中医乳癖的范畴。其发病率约占全部乳腺疾病的 75%。现代医学认为,主要是由于卵巢功能失调,黄体减少而雌激素分泌过多所致,临床上多采用抗雌激素治疗,虽有一定疗效,但副作用大,易复发<sup>[5]</sup>。中医认为是由于肝气郁结,气滞血瘀,充任不调所致,临床上采用舒肝和胃、消痛散结、清热解毒等中医理论,收到了较好的治疗效果。

目前市售的乳癖消有片剂、胶囊剂、颗粒剂、橡胶膏剂 4 种剂型。片剂、胶囊剂、颗粒剂生物利用度低,橡胶膏贴剂易产生刺激性、致敏性且不易清洗,巴布膏剂是一种以水溶性高分子材料为基质制成的透皮吸收新剂型<sup>[6]</sup>,它不仅生物利用度高,易于清洗,而且自然、透气、舒适,可反复揭贴,无刺激性、过敏性,对皮肤过敏者尤为适宜,也适于运动员、体育爱好者在扭伤后坚持运动的时候贴用,从而成为乳腺增生疾病患者的理想制剂。

实验中因动物生性好动,尤其是大鼠,脱毛及贴敷药膏时较难操作,为了保证有效地施用被试物,我

们在脱毛时采用剃须刀剔毛法,此法操作简便、迅速,不易损伤皮肤,对动物的刺激性小。贴敷药膏时采用宽布条缠绕动物身体并用细绳固定,以使药膏有效地固定在用药部位,防止了药膏脱落或被动物吞食,收到了良好的效果。此方法可为今后进行类似的实验研究提供参考。

新药非临床安全性评价对判断新药能否进入临床研究,预测临床研究的风险程度和为临床研究提供重要的安全性依据起着举足轻重的作用。在乳癖消巴布膏的刺激性试验中,连续 7 d 给药,家兔完整皮肤及破损皮肤与对照侧相比无明显差异,在去除药膏后的各时间点皮肤刺激反应评分均为 0 且病理组织学检查也未见异常,表明本制剂无刺激性;过敏试验中,阳性对照药 2,4-二硝基氯苯致敏率达到了 80%,表明致敏方法成立,乳癖消巴布膏组及空白巴布膏组致敏反应评分均为 0 表明本制剂无皮肤致敏作用;大鼠经皮毒性试验中,空白巴布膏组及乳癖消巴布膏大、小剂量组的大鼠体重均有增加,各组大鼠行为活动均正常,毛发光亮,饮食及大小便情况也正常,无一只大鼠死亡。因大鼠在连续贴用乳癖消巴布膏多日后,未见任何异常现象,故本实验未进行血象及血生化指标的测定。总之,由本实验结果可见,乳癖消巴布膏是一种无毒、无刺激性、无致敏性的中药制剂,可安全放心地用于乳腺增生性疾病的临床治疗。

#### 参考文献:

- [1] 蔡永江,张秀婷,秦海玉. 乳癖消丸的制备和疗效观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 62
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 235
- [3] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物局部刺激性和溶血性研究技术指导原则 (第二稿) [S]. 编号 [Z] GPT4-1, 2004
- [4] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药、天然药物免疫毒性 (过敏性、光变态反应) 研究的技术指导原则 (第二稿) [S]. 编号 [Z] GPT5-1, 2004
- [5] 徐英纳,易维真,张福忠,等. 消核冲剂对乳腺增生病大鼠治疗作用的观察 [J]. 中医药临床杂志, 2006, 18(1): 37.
- [6] 雷璐平. 透皮吸收新剂型水杨酸乙酯巴布剂 [J]. 中国处方药, 2004, 3(24): 72

收稿日期: 2007-01-15

欢迎投稿

欢迎订阅

欢迎刊登广告