

民间验方“肿痒一抹灵”的药效学研究

任渝江 黄晓欣 王冠清 张爱华* 朱廷韦* 魏新月* 刘慰荣*

(解放军第44医院 贵阳 550009)

肿痒一抹灵来源于民间古方,原名太白仙水、神风油。由天花粉、一枝蒿、白芷、白藜皮、祖师麻、冰片、樟脑等九味中药组成,经醇提取而成的外用酊剂。气清香,兼有清热解毒、活血化瘀、消肿止痛、除湿止痒之功效。用于防治蚊虫叮咬,也用于伤筋(急性软组织损伤)等症。为证实其功效,我们进行了药效学试验。

一、急性毒理学试验

(一)实验材料

1、药物 肿痒一抹灵为纯中药制剂,原药浓度为62g生药/100ml。

2、试剂 谷丙转氨酶测定试剂盒(上海生物制品研究所930614);尿素氮测定试剂盒(北京化工厂924016)。

3、动物 健康昆明种小鼠 $20g \pm 2g$, Wistar大鼠 $180g \pm 10g$,雌雄各半。贵医动物房提供。

(二)实验方法与结果

1、小鼠经口急性毒性试验 LD_{50} 为 $8795mg/kg$ (95%可信限 $6520 \sim 11862mg/kg$)属低毒物质。

2、大鼠完整皮肤刺激性及经皮毒性试验 涂药局部未见红肿;肝、肾功能和血象检查

正常;病理切片,对照组与用药组相似未见异常。

二、药效学试验

(一)实验材料

1、药物 肿痒一抹灵同上;正骨水(广西玉林制药厂911205)。

2、试剂 二甲苯(上海试剂一厂760912);2,4二硝基氯代苯(上海试剂一厂750426);甲醛(成都化学试剂厂870614)。

3、动物 小鼠大鼠同上,豚鼠 $320g \pm 10g$,均雌雄各半,由贵阳医学院动物房提供。

(二)实验方法与结果

1、对小白鼠镇痛试验 取健康,痛阈在30S以内,体重在 $20g \pm 2g$ 的小鼠(雌性)随机分成三组。NS组:肿痒一抹灵组(双足浸药,每小时一次,共四次);正骨水组:同肿痒一抹灵。于给药后15,30,60min分别测定各鼠痛阈。取均值作为该组的痛阈,计算公式略。

实验方法,将恒温水浴调在 $55^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$,将500ml烧杯放入其中,使烧杯底部接触水面,每次取雌性小鼠1只放入烧杯内,记录小鼠至放入烧杯时到出现舔后足所需时间(S),作为该鼠的痛阈。实验结果见表1。

表1 大白鼠给药前后痛阈(S)

组别	n	浸药(次/h)	给药前	给药后	提高%
NS组	25	1	20.53 ± 8.45	19.31 ± 10.65	-59
一抹灵组	25	1	21.32 ± 10.56	$43.23 \pm 12.05^{**}$	102.77
正骨水组	25	1	14.34 ± 2.16	$41.32 \pm 6.13^{**}$	113.65

** $P < 0.01$

* 贵阳医学院

2. 抗炎消肿试验

(1) 大白鼠足趾肿胀法 取健康大白鼠 30 只, 体重 $180\text{g} \pm 10\text{g}$, 雌雄各半, 随机分成三组, 先测各鼠左右足容积两次, 取平均值。

实验方法均为用一抹灵浸浴双足 5 分钟

/次; 对照组一样。连续给药 3 天, 第四天实验前每组分别给药一次。然后用 1% 甲醛 0.1ml/只注入每只鼠左右足正中皮下; 分别在注射后 1, 3, 5, 7 小时测定每只鼠左右足容积。实验结果见表 2。

表 2 抗炎对比试验

组别	n	浸药 (次/日)	致炎前 ($\bar{X} \pm \text{SD}$)ml	致炎后($\bar{X} \pm \text{SD}$)ml			
				1h	3h	5h	7h
NS 组	10	2	0.66 ± 0.05	0.72 ± 0.2	0.95 ± 0.1	0.91 ± 0.1	0.83 ± 0.1
一抹灵组	10	2	0.72 ± 0.5	0.71 ± 0.5	$0.83 \pm 0.5^{**}$	$0.80 \pm 0.3^{**}$	$0.76 \pm 0.6^{**}$
正骨水组	10	2	0.70 ± 0.1	0.72 ± 0.3	$0.90 \pm 0.2^{**}$	$0.89 \pm 0.2^*$	$0.76 \pm 0.2^{**}$

与 NS 组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

(2) 小鼠耳廓肿胀法 取健康小鼠 60 只, 称重标记后随机分成三组, 同上。涂擦小鼠左耳廓内外两侧受试药物, 每日 2 次, 连续三天。第四天涂药后 1 小时, 立即涂二甲苯两滴于小鼠左耳, 30min 后各组再给药一次, 1 小时后处死小鼠, 剪下各鼠双侧耳廓, 用打孔器(直径 7mm)打成耳片, 在扭力天平上称重, 算出净肿胀数。试验结果见表 3。

表 3 小鼠耳肿测定结果

组别	n	涂药(次/日)	鼠耳肿胀净重值(mg)
NS 组	20	2	4.98 ± 0.52
一抹灵组	20	2	$2.68 \pm 0.36^*$
正骨水组	20	2	3.26 ± 0.38

* $P < 0.05$

结果表明, 肿痒一抹灵组对鼠耳二甲苯致炎有显著的抑制作用。

3. 皮肤过敏试验

取健康成年豚鼠 30 只, 雌雄各半, 按体重性别随机分成三组, 每组 10 只。第一组为一抹灵给药组(原液); 第二组空白对照组(给 NS); 第三组为阳性对照组[2, 4-二硝基氯代苯: (1) 1% 的致敏浓度, (2) 0.1% 的激发浓度]。在实验前 24 小时将豚鼠背部两侧毛脱掉, 去毛区范围每侧约 $3 \times 3\text{cm}^2$ 。试验时, 取一抹灵 0.2ml 涂在动物左侧脱毛区, 持续 6 小时。第 7 天和第 14 天, 以同样方法重复一次, 使其受试物以皮肤充分接触致敏, 空白对

照组与阳性对照组方法同上。

激发接触时于末次给受试药物致敏后 14 天, 将一抹灵 0.2ml 涂抹于豚鼠背部右侧脱毛区, 6 小时后去掉受药试物, 即刻观察; 然后于 24, 48, 72 小时再次观察皮肤过敏反应情况。其余两组方法均同给药组。

试验结果: 根据皮肤过敏反应评分标准, 一抹灵对豚鼠皮肤过敏试验无红斑(分值为 0), 无水肿(分值为 0); 再根据致敏率分类, 一抹灵致敏率为 0。所以该药对豚鼠皮肤过敏试验为无致敏性。

4. 驱避蚊虫试验

(1) 试验昆虫 白纹伊蚊, 淡色库蚊, 8 日龄, 未吸血, 200 只/笼, 雌雄各半, 由军事医学科学院微生物流行病学研究所提供。

(2) 试验条件 室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 相对湿度 60~70%。

(3) 试验方法 人手背叮咬法 试验者 15 人, 手背划定 $5\text{cm} \times 6\text{cm}$ 面积, 涂一抹灵 1ml, 涂药后 2 小时, 每人将手伸入蚊笼中 3 分钟, 观察有无蚊虫叮咬, 并记录。以后每小时进行一次, 直至有 3 只以上蚊虫叮咬判为失效。计算平均有效时间。

4. 试验结果 有效驱避时间: 对白纹伊蚊, 平均 4.5 小时; 对淡色库蚊, 平均 5.5 小时。有效保护率 80.6~92.5%。

三、小结

(一) 肿痒一抹灵经毒性试验证实属低毒物质(LD₅₀ 为 8795mg/kg), 治疗量不影响肝、肾功能和血象。

(二) 药效学试验显示:(1)能明显延长热板法小鼠舔后足时间, 具有镇痛作用。(2)能减轻大白鼠足趾对 1% 甲醛和小鼠耳廓对二

甲苯所致的炎症肿胀, 证实有抗炎消肿作用。(3)皮肤过敏试验结果表明肿痒一抹灵为无致敏性。(4)有效避蚊时间 4.5~5.5 小时。

致谢 本文中驱避蚊虫试验由军科院董桂荣教授代作。

奥美拉唑的不良反应

刘丽萍

(解放军第 302 医院药剂科 北京 100039)

奥美拉唑是新一代酸分泌抑制剂, 可通过选择性、非竞争性抑制壁细胞膜中的质子泵—H⁺、K⁺-ATP 酶而产生强的抑制胃酸分泌作用。随着临床应用的日益广泛, 有关其不良反应的报道也日渐增多, 本文综述如下。

一、对消化系统的影响

(一) 胃肠道反应^{[1], [2]}

5% 左右的患者服用奥美拉唑后可出现恶心、呕吐、胀气、腹泻、胃痉挛、上腹疼痛和消化不良。一般较轻短暂, 多数可耐受。也有个别患者因呕吐和消化不良而停药。

(二) 对胃分泌功能的影响

据 Festen 报道^[3], 服用奥美拉唑可引起胃液分泌减少, 但不如胃酸分泌减少明显。8 例健康志愿者服用 30mg/d, 63% 的患者空腹血清胃泌素浓度升高, 进餐后可升高达 138%。但也有报道服用本品后血胃泌素浓度升高并不明显。

二、中枢神经系统反应

患者服药后可引起焦虑、抑郁、头痛、眩晕、困倦、耳鸣等症状, 发生率约为 5%^[4]。偶有报道可致失眠、口干、发热、乏力^[5]等症状。

三、对肝脏功能的影响

本品可引起肝酶(ALT, AST)一过性轻度升高, 一般可自行恢复正常^[6], 也有个别患

者因 ALT 较高而停药。

本品有抑制肝脏微粒体 P₄₅₀ 单氧化酶系统的药物代谢作用^[1], 因而不宜与香豆素类抗凝药、安定、苯妥因伍用, 它可延长这些药物的半衰期。肝脏受损患者用药剂量应限制在 20mg/d 以下。

另有报道^[7], 本品可使患者 P₄₅₀IA₂ 免疫活性蛋白升高 2~8 倍及 P₄₅₀IA₁ 和 P₄₅₀IA₂ 酶活性升高, 这类物质可增加致癌因子的生物活性和某些药物(如扑热息痛)对肝脏的毒性作用。

四、对肾脏功能的影响

有报道服用奥美拉唑后出现典型的急性间质性肾炎表现, 以及高热、皮疹、嗜酸细胞增多三联征^[8]。2 例患者均为高龄妇女, 间质性肾炎均经肾活检证实。1 例停药后肾衰继续发展为无尿症, 经 1 周血透析治疗, 3 个月后肾功损害仍很严重。另 1 例血清肌酐及血嗜酸细胞与尿嗜酸细胞比值升高 2 倍并持续数周。

五、对血液系统影响

动物实验表明, 本品可致鼠红细胞和血红蛋白下降。临床应用中有个别病例可见白细胞计数下降(3.5×10⁹~3.8×10⁹/L)^[6]。

六、皮肤病变