

的药动学、生物利用度研究。

[参考文献]

[1] LUCA G , CHRISTINE M , ANTONIO D , *et al.* Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetics/pharmacodynamic relationship in human [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (1) :180.

[2] 叶敏,朱珠,傅强,等. HPLC 测定人血浆中紫杉醇浓度[J]. *中国药理学杂志*, 1999 , 34(1) :41.

[3] 董慧,赵春景,马文秀,等. 高效液相色谱法测定人血浆中紫杉醇浓度[J]. *第三军医大学学报*, 1999, 21(5) :379.

[4] MICHAEL S, ALEXANDER MELISSA M, *et al.* Measurement of paclitaxel in biological matrices: highthroughput liquid chromatographic-tandem mass spectrometric quantification of paclitaxel and metabolites in human and dog plasma [J]. *J Chromat B*, 2003, 785 (1) :253 - 261.

[5] BASILEO G, BREDA M, FONTE G, *et al.* Quantitative determination of paclitaxel in human plasma using semi-automated liquid liquid extraction in conjunction with liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2003, 32(4-5) :591 - 600.

# 克痔栓的药效学和毒性实验研究

杨远荣,祝红达,高逢喜

(华中科技大学同济医学院附属荆州医院药剂科,434020)

**[摘要]** 目的 观察克痔栓的镇痛、抗炎、止血作用及其安全性。方法 通过热板法和化学刺激法观察克痔栓的镇痛作用;采用二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀观察克痔栓的抗炎作用;通过断尾法观察该药止血效果;观察克痔栓的急性毒性反应和皮肤刺激反应。结果 克痔栓对热传导及化学刺激引起的疼痛反应有明显的拮抗作用;对小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用;能明显缩短小鼠出血时间;小鼠对克痔栓未出现任何急性毒性反应;该药对家兔完整及破损皮肤无刺激性反应。结论 克痔栓具有良好的抗炎、镇痛、止血作用,是一种安全的中药制剂。

**[关键词]** 克痔栓;抗炎;镇痛;止血;毒性实验

**[中图分类号]** R286;R965 **[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2007)07-0736-02

痔是肛肠科常见疾病之一,有疼痛、坠胀、出血等症状,严重影响患者的生活。随着对痔疮病因、病理及机制研究的进展,人们已逐步认识到非手术治疗应该是治疗该病的首选。为此,笔者研制了由血竭、白及、黄柏、冰片等克痔栓。本研究对克痔栓进行了部分主要药效学实验和毒性实验,对其有效性和安全性作出客观评价,现将实验结果报道如下。

## 1 实验材料

**1.1 动物** 昆明种小鼠,体重 18 ~ 22 g,雌雄兼用;日本大耳兔,2.0 ~ 2.5 kg,雌雄兼用,以上动物由湖北中医药高等专科学校实验动物中心提供(鄂医动字第 19-065 号,19-066 号)。

**1.2 药品** 克痔栓(本院制剂室提供,规格:每粒 2.45 g,每粒含生药 0.72 g),用新鲜配制的 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液将克痔栓处方生药制成 0.10,0.05 g · mL<sup>-1</sup> 的混悬液;肛泰栓(烟台荣昌制药有限公司生产,批号:031002,规格:每粒 0.1 g,同法制成 0.12 g · mL<sup>-1</sup> 的混悬液);2,4-二硝基氯苯(北京兴津化工厂,批号:20020402)。

**1.3 统计学方法** 计量资料用组间 *t* 检验,数据用均数 ± 标准差表示。

## 2 方法与结果

### 2.1 镇痛实验

**2.1.1 对热板致痛的影响(热板法)**<sup>[1]</sup> 调节恒温器水温至(55.0 ± 0.2) °C,将 500 mL 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。记录自放入烧杯至出现舔后足所需时间,作为该鼠的痛阈值。凡 30 s 内不出现舔后足者,弃之不用。依次测量各小鼠的痛阈值,取预选合格的小鼠 40 只,重新测痛阈 1 次,将两次痛阈的平均值作为该鼠给药前的痛阈。将所选小鼠随机分为 4 组,即空白对照组,阳性对照组和高、低剂量实验组,每组 10 只,各组均灌胃给药。空白对照组给予等体积 0.5% CMC-Na 溶液,高、低剂量实验组分别给 0.10,0.05 g · mL<sup>-1</sup> 克痔栓混悬液 0.6 mL · (20 g)<sup>-1</sup>,阳性对照组给予肛泰栓混悬液 0.6 mL · (20 g)<sup>-1</sup>,bid,连续 3 d,于最后一次给药后将小鼠放入热板测痛仪进行实验,热板温度(55.0 ± 0.2) °C,以小鼠舔后足或跳跃疼痛为反应指标,测定各小鼠痛阈值。若 60 s 仍无反应,立即取出,其痛阈按 60 s 计算。给药后的 15,30,60 min 时分别测定各小鼠痛阈值。结果见表 1。结果表明:与同组给药前比较,给药后 15,30 和 60 min 痛阈值都较给药前明显延长,高、低剂实验量组与阳性对照组均有显著的镇痛作用(*P* < 0.01),高剂量实验组在 30 和 60 min 对疼

表 1 各组小鼠痛阈测定值

s,  $\bar{x} \pm s$

组别	小鼠/只	剂量/(g · kg <sup>-1</sup> )	给药前	15 min		30 min		60 min	
				阈值	抑制率/%	阈值	抑制率/%	阈值	抑制率/%
高剂量实验组	10	3.0	8.80 ± 2.73	16.20 ± 3.03* <sup>1</sup>	61.36	28.40 ± 18.12* <sup>1</sup>	222.72	25.20 ± 19.49* <sup>1</sup>	189.77
低剂量实验组	10	1.5	9.70 ± 2.93	14.60 ± 1.95* <sup>1</sup>	50.52	19.80 ± 3.70* <sup>1</sup>	104.10	24.80 ± 3.11* <sup>1</sup>	135.05
阳性对照组	10	3.6	8.80 ± 3.09	17.60 ± 6.58* <sup>1</sup>	100.00	17.60 ± 7.54* <sup>1</sup>	100.00	18.40 ± 5.41* <sup>1</sup>	109.09
空白对照组	10	-	10.10 ± 2.90	8.20 ± 2.49	-	9.00 ± 2.74	-	11.60 ± 2.51	-

抑制率(%) = (给药后阈值 - 给药前阈值) / 给药前阈值 × 100%; 与同组给药前比较, \* $P < 0.01$

痛的抑制率明显高于低剂量实验组和阳性对照组。

**2.1.2 对醋酸扭体反应的影响<sup>[1]</sup>** 小鼠 40 只, 雌雄各半, 随机分为 4 组, 组别、给药方法及剂量同“2.1.1”项, 连续用药 3 d, 于最后一次给药 30 min 后, 每只小鼠腹腔均注射 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL, 观察 10 min 内各组小鼠出现扭体反应的次数, 计算各组镇痛百分率, 结果见表 2。结果表明: 与空白对照组比较高、低剂量实验组均有显著的镇痛作用( $P < 0.01$ ), 说明克痔栓对化学刺激引起的小鼠疼痛有一定的抑制作用。

表 2 各组小鼠对醋酸产生扭体次数  $\bar{x} \pm s$

组别	小鼠/只	剂量/(g · kg <sup>-1</sup> )	扭体次数	抑制率/%
高剂量实验组	10	3.0	9.14 ± 3.45 * <sup>1</sup>	47.17
低剂量实验组	10	1.5	12.35 ± 6.27 * <sup>1</sup>	28.61
阳性对照组	10	3.6	10.32 ± 5.41 * <sup>1</sup>	40.35
空白对照组	10	-	17.30 ± 4.53	-

与空白对照组比较, \* $P < 0.01$

**2.2 抗炎实验** 取小白鼠 40 只, 雌雄各半, 随机分为 4 组, 分组同上。取二甲苯 0.05 mL 均匀涂于小鼠左耳前后两面致炎, 0.5 h 后, 各实验组小鼠致炎耳廓上分别均匀性的将各组药物混悬液 0.2 mL 涂于小鼠左耳, 4 h 后小鼠颈椎脱臼致死, 用直径 6 mm 打孔器分别在双侧耳同一部位打下圆耳片, 在分析天平上称重, 以左耳重减右耳重即为肿胀度。高、低剂量实验组和空白对照组肿胀程度的比较见表 3。结果表明: 与空白组比较各给药组均有显著的抗炎作用( $P < 0.01$ ), 高剂量实验组的抗炎抑制作用优于阳性对照组( $P < 0.01$ ), 低剂量实验组与阳性对照组作用差异无显著性<sup>[2]</sup>。

表 3 各组小鼠对二甲苯引起耳壳肿胀检测  $\bar{x} \pm s$

组别	小鼠/只	剂量/(g · kg <sup>-1</sup> )	两耳重量差/mg
高剂量实验组	10	3.0	1.54 ± 0.18 * <sup>1,2</sup>
低剂量实验组	10	1.5	2.52 ± 0.30 * <sup>1</sup>
阳性对照组	10	3.6	2.64 ± 0.21 * <sup>1</sup>
空白对照组	10	-	4.42 ± 0.26

与空白对照组比较, \* $P < 0.01$ ; 与阳性对照组比较, \* $P < 0.01$

**2.3 对小鼠断尾出血时间的影响** 取小鼠 40 只雌雄各半, 分组同上。高、低剂量实验组分别给 0.10, 0.05 g · mL<sup>-1</sup> 克痔栓混悬液 0.6 mL · (20 g)<sup>-1</sup>, 阳性对照组给予肛泰栓混悬液 0.6 mL · (20 g)<sup>-1</sup>, 空白对照组给等体积 0.5% CMC-Na 溶液, 均为直肠给药, 用药后用特殊夹子夹住小鼠肛门以防药液外溢, 30 min 后将小鼠置特制的固定器中剪尾 0.5 cm 立即计时, 每隔 30 s 用滤纸吸去血滴至出血停止, 记录出血时间。结果见表 4。结果表明: 与空白对照组比较高、低剂量实验组小鼠的出血时间均显著缩短( $P < 0.01$ ), 说明该药止血效果明显<sup>[2]</sup>。

[收稿日期] 2006-08-21

[作者简介] 杨远荣 (1970 -), 男, 湖北荆州人, 副主任药师, 硕士, 从事医院药学工作。电话: 0716 - 8499992, E-mail: yangyr1970@sina.com。

## 2.4 毒性实验

**2.4.1 急性毒性实验** 经预试 LD<sub>50</sub> 无法求出, 故测最大耐受量。将 4 味主药按处方比例用新鲜配制的 0.5% CMC-Na 制成 0.1 g · mL<sup>-1</sup> 的生药混悬液, 取昆明种小鼠 40 只, 雌雄各半, 按每只 0.8 mL · (20 g)<sup>-1</sup> 灌胃给药, bid, 小鼠的最大耐受量 8.0 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 相当于临床成人日用量(0.026 g · kg<sup>-1</sup>) 的 307 倍。连续用药 7 d 观察小鼠的毒性反应, 1 周内小鼠生长良好, 外观、行为、饮食、活动、毛色及大小便未见异常。1 周后处死动物并解剖, 经肉眼观察, 心、肝、肾等主要脏器外观未见明显异常改变, 各脏器组织作病理学检查, 亦未见异常改变。本实验结果可为临床安全用药提供参考<sup>[2]</sup>。

表 4 各组小鼠出血时间的测定值

组别	小鼠/只	剂量/(g · kg <sup>-1</sup> )	出血时间/s
高剂量实验组	10	3.0	115.5 ± 14.73 * <sup>1</sup>
低剂量实验组	10	1.5	115.3 ± 37.07 * <sup>1</sup>
阳性对照组	10	3.6	142.8 ± 44.95 * <sup>1</sup>
空白对照组	10	-	293.3 ± 33.32

与空白对照组比较, \* $P < 0.01$

**2.4.2 皮肤刺激实验** 6 只家兔分两组, 给药前 1 d 背部对称脱毛 2 块, 每块 70 cm<sup>2</sup>, 左侧为破损皮肤, 右侧为完整皮肤。一组两侧涂克痔栓混悬液 1.5 g, 另一组两侧涂剂空白赋形剂, bid, 连续 7 d。用药期间及停药后连续观察 3 d, 结果完整皮肤未发现皮肤出现红斑、水肿等刺激反应, 皮肤刺激反应评分标准分值为零, 说明该药对完整皮肤无任何刺激作用。破损皮肤刺激性实验结果表明, 全部家兔生长良好, 呼吸、食量、大小便、活动均正常, 伤口周围均未出现红肿, 皮肤刺激反应评分标准分值 < 0.5, 说明克痔栓对破损皮肤无刺激作用<sup>[3]</sup>。

## 3 讨论

对克痔栓进行较系统的药效学动物实验结果表明: 克痔栓对由于物理刺激-热板法和化学刺激-醋酸扭体法所致的疼痛反应有较好的抑制作用, 表明该药具有较好的镇痛效果; 对小鼠由二甲苯所致的耳壳肿胀也有明显的抑制作用, 具有一定抗炎作用; 与对照组比较克痔栓组小鼠的出血时间均显著缩短, 说明克痔栓具有止血的功效。毒性实验结果表明: 以临床用量的 307 倍剂量灌胃给药, 小鼠未出现任何明显毒性反应; 对家兔完整及破损皮肤无刺激性, 且能促进破损伤口的愈合; 表明克痔栓是一种疗效肯定、无毒性的药物。本研究结果为该药在临床上治疗痔疮提供了依据。

### [参考文献]

- [1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 695, 700.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 118, 164, 356, 1083.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南[S]. 1994: 108, 210.