

珍珠口泰药膜抑菌、抗口腔溃疡作用及毒理学研究^{*}

冯国清 付润芳 吴红霞 (河南医科大学药理学教研室 郑州 450052)

孙江燕 (河南开封市卫校病理教研室 开封 475001)

摘 要 珍珠口泰药膜能明显缩短电灼烧豚鼠口腔粘膜溃疡愈合时间,改善溃疡症状;轻度抑制甲型溶血性链球菌。毒理学实验显示,该药对口腔粘膜及皮肤给药均无毒、无刺激、无过敏反应,小鼠最大耐受量为 $4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,是人临床用量的 7272.73 倍,未见毒性反应。

关键词 珍珠口泰药膜 抗溃疡 抑菌 毒理学

Studies on Antibacterial and Antistomatocace Effects and Toxicology of Zhenzhu Koutaiyaomo

Feng Guoqing, Fu Runfang, Wu Hongxia

(Department of Pharmacology, Henan Medical University, Zhengzhou, 450052)

Sun Jiangyan (Department of Pathology, Kaifeng Hygiene School, Kaifeng, 475001)

Abstract: Zhenzhu Koutaiyaomo can markedly shorten the healing time of oral mucosa ulcer induced by electric burn in guinea pig and relieve its symptoms. It could slightly inhibit the α -hemolytic streptococcus. The toxicology study showed that Zhenzhu Koutaiyaomo had no distinct toxicity, stimulation and allergy with smearing on the oral membrane and skin of guinea pig. The maximal tolerance dose of mice is $4\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (ig) which is 7272.73 times as much as it is in the clinical dosage. It demonstrated that Zhenzhu Koutaiyaomo had no toxicity and was used safely in clinic.

Key words: Zhenzhu Koutaiyaomo, antiulcer, antibacteria, toxicology

珍珠口泰药膜的基础方由青黛、黄连、枯矾、儿茶、珍珠粉、冰片组成。具有清热解毒、凉血消肿、化瘀止痛、生肌敛疮之功效,临床治疗复发性口疮总有效率为 92%。本文对其功能主治有关的主要药效学及毒理学进行了研究,观察了其抑菌、抗口腔溃疡作用及毒性

反应。

1 实验材料

1.1 药物 珍珠口泰药膜原料药由河南中医学院一附院中药制剂研究所提供。谷固醇药膜由河南省沈丘药膜厂提供,批号:950920。羧甲基纤维素钠,上海化学试剂采购

^{*} 河南省科委攻关计划项目

供应站分装,批号:910125。2、4-二硝基氯代苯,北京化工厂生产,批号:791031。

1.2 动物 秘鲁种豚鼠、昆明种小鼠均由河南医科大学实验动物中心提供。

1.3 试剂与器材 营养琼脂;营养肉汤;沙氏培养剂;血平皿;高压消毒器;显微镜等。

1.4 菌种 由中国细菌保藏中心提供。金黄色葡萄球菌,菌号:26001。大肠杆菌,菌号:25922。甲型溶血性链球菌,菌号:32209。白色念珠菌,菌号:10231。

2 方法与结果

2.1 抑菌实验

2.1.1 方法 无菌接种环取经孵育 8~12h 的新鲜菌液接种于琼脂平皿或血琼脂平皿上,将含有不同浓度珍珠口泰药膜药物的滤纸片,均匀地贴在培养皿表面,每片间隔约 3cm 左右;每皿内均包括谷固醇药膜阳性对照和蒸馏水阴性对照。按不同菌种要求置孵育箱培养后观察及测量各药抑菌圈,并根据下列标准评价其抑菌效果:抑菌圈直径:<10mm—抗药;10mm—轻度敏感;11~15mm—中度敏感;16~20mm—高度敏感。

2.1.2 结果 结果表明珍珠口泰药膜对甲型溶血性链球菌的抑菌圈为 10mm,而对其他几种实验菌株的抑菌圈均小于 10mm。故可认为此药膜对甲型溶血性链球菌有轻度抑制作用。

2.2 抗口腔溃疡实验

2.2.1 方法 取健康豚鼠 40 只,♀♂各半,随机分为 5 组,每组 8 只。用电灼烧制造口腔溃疡模型,面积为 4×4mm²,深度约为上皮层。固定一人操作定时烧灼 3s,以保证面积、深度的一致。24h 后观察:以电灼烧部位有溃烂,炎性渗出,周围红肿,病理切片验证口腔粘膜溃疡形成(与临床复发性口疮之病理变化基本相同)为模型成功标准。然后按表 1 分组给药:珍珠口泰药膜组:每天局部给药糊 1 次(用手固定豚鼠口腔,以确保药糊与粘膜局部接触 15min);阳性对照组:局部贴敷谷固

醇药膜 1 次;空白对照组:局部蒸馏水冲洗 1 次,连续 8d。各组在造模型 d1 及给药后 d1、d3、d5、d8 各取 1 只,观察口腔溃疡粘膜组织的病理改变,并注意肉眼观察各组溃疡的修复情况。

2.2.2 结果 珍珠口泰药膜高、中、低剂量局部给药,均可明显改善口腔溃疡的红肿及渗出症状,其中以低剂量组疗效最为显著(可能与高剂量组浓度过高有关)。每天观察时与阳性对照组及空白对照组相比:可见症状改善明显,溃疡修复时间提前,完全愈合时间提前 3d 左右。结果见表 1、2。

表 1 珍珠口泰药膜对豚鼠口腔溃疡的作用

组别	剂量 (mg/只)	n	溃疡面积($\bar{x}\pm s, \text{mm}^2$)			
			1d	3d	5d	8d
模型组		8	25.0±3.1	25.0±3.1	9.0±1.1	9.0±1.1
谷固醇	0.01	8	12.0±1.5**	6.0±0.7**	4.0±0.5**	0**
珍珠口泰	165	8	13.0±1.6*	7.0±0.9*	5.0±0.6*	0**
	114	8	11.0±1.4**	5.0±0.6**	3.0±0.4**	0**
	33	8	8.0±1.0**	4.0±0.5**	2.0±0.3**	0**

与模型组比较 *P<0.05, **P<0.01(下同)

表 2 珍珠口泰药膜对豚鼠口腔溃疡的作用

组别	剂量 (mg/只)	n	溃疡周围受累面积($\bar{x}\pm s, \text{mm}^2$)			
			1d	3d	5d	8d
模型组		8	49.0±6.2	36.0±4.5	36.0±4.5	25.0±3.1
谷固醇	0.01	8	30.0±3.7**	25.0±3.1**	6.0±0.7**	0**
珍珠口泰	165	8	37.0±4.6**	31.0±3.9**	8.0±0.1*	0**
	114	8	31.0±3.9**	26.0±3.3**	6.0±0.7**	0**
	33	8	28.0±3.5**	23.0±2.8**	5.6±0.7**	0**

2.3 毒理学实验

2.3.1 小白鼠灌胃给药的最大耐受量实验

取健康小白鼠 40 只,体重 18~22g,随机分为 2 组,♀♂各半。给药组以 10%的珍珠口泰药膜原料药悬液 0.4ml·10g⁻¹ 次灌胃,对照组给予等容积 1%羧甲基纤维素钠水溶液,连续观察 7d。给药后 2 组动物的进食、饮水、大小便及活动均正常,无死亡发生。结果提示:小白鼠灌胃量 4g·kg⁻¹·d⁻¹,为人临床用量(33mg·60kg⁻¹=0.55mg·kg⁻¹)的 7272.73 倍(相当于人临床用量的 808.08 倍),未发现毒性反应,可认为该药临床使用安全无毒。

2.3.2 豚鼠口腔粘膜刺激及急毒实验 取

健康豚鼠 10 只, ♀ ♂ 各半, 体重 250~300g, 随机分为正常粘膜组及电灼伤粘膜组, 每组 5 只。每天给药 2 次, 连续 7d, 每次给药均用手固定豚鼠口腔, 以保证药物与粘膜接触时间。于最后 1 次受试药物被豚鼠吞咽的第 1、24、48、72h 观察涂药部位粘膜, 未见红斑, 水肿, 渗出, 粘膜切片未见病理改变。另取豚鼠 10 只, 连续 7d 口腔粘膜给药, 每次用量 660mg (为人临床用量的 20 倍), 药膜与粘膜接触共 4h, 末次药后再连续观察 7d。动物一切正常, 无死亡。说明口腔粘膜给药无任何刺激性及毒性。

2.3.2 皮肤刺激、过敏及急毒实验 选纯白色豚鼠, ♀ ♂ 各半, 体重 250~300g。共 10 只, 随机分为完整皮肤和破损皮肤两组, 每组 5 只。常规脱毛, 每侧约 20cm², 破损皮肤组在脱毛区用 8# 消毒针头划伤皮肤。分别于左侧涂珍珠口泰药膜原料药糊 1.0g, 右侧涂蒸馏水为对照, 覆塑料膜胶布固定 24h, 去除药物后 1、24、48、72h 观察涂抹部位, 未见有红斑; 水肿, 渗出等现象。过敏实验取上鼠 30 只, 背部脱毛, 每侧约 9cm²。随机分为 3 组, 均以左侧涂药, 右侧为自身对照。1 组涂原料药糊 0.5g; 2 组涂 0.1ml 蒸馏水; 3 组涂 1% 2、4-二硝基氯代苯 0.1ml。涂药后覆塑料膜胶布固定 6h 后去除, 并于 7d 和 14d 以同样方法重复给药。于 14d 末次给药致敏后, 分别将上述药物再次涂敷相应豚鼠右侧脱毛区, 固定 6h 去除受试药物后立即、24、48、72h 分别观察皮肤过敏情况。结果显示: 第 1、2 组皮肤均

未见任何异常, 整体亦无异常反应, 致敏发生率为 0; 第 3 组用 0.1% 2、4-二硝基氯代苯 0.1ml 攻击后立即观察; 9 只出现红斑和中度水肿 (皮肤隆起轮廓清楚); 24h: 10 只均出现红丘疹和重度水肿 (水肿隆起 1mm); 48h: 丘疹消失, 仍有中度水肿; 72h: 水肿消失, 局部皮肤仍发红。皮肤急毒实验取上鼠 30 只, 随机分为 3 组。1 组完整皮肤组; 2 组针头划伤皮肤组; 3 组对照组。背部脱毛约 40cm², 第 1、2 组于脱毛区涂敷珍珠口泰药膜原料药糊 660mg; 3 组涂适量蒸馏水, 覆塑料胶布固定 24h 后去除, 连续观察 7d。3 组动物未见局部及全身有任何异常变化。上述结果说明珍珠口泰药膜对完整及破损皮肤均无刺激、无过敏、无毒性。

3 讨论

复发性口疮是口腔科临床的常见病、多发病, 复发率极高, 为此我们根据口疮病理特点, 结合中药的特性, 选用了上述组方, 运用现代科技制药技术研制了安全、高效, 不易被唾液稀释, 病人乐意接受的纯中药膜剂——珍珠口泰药膜。据上述药效及毒理学实验结果表明: 珍珠口泰药膜对甲型溶血性链球菌有轻度抑制作用, 由此可抑制局部免疫反应, 改善溃疡症状, 促进溃疡愈合。六项毒理学研究结果表明该药对口腔粘膜及皮肤给药均无毒、无刺激、无过敏反应, 小鼠最大耐受量 4g · kg⁻¹ · d⁻¹, 为人临床口腔粘膜给药量的 7272.73 倍, 未见毒性反应。因此珍珠口泰药膜的研制为临床治疗复发性口疮开辟了一个新的途径。

(收稿: 1997-01-22)