

脉炎消注射液的安全性实验研究^{*}

初洁秋 韩 莉 孙 平 (哈尔滨医科大学第二临床医院 150086)

曲福君 徐凯健 李士勋 (哈尔滨医科大学临床药学部)

王 玲 (哈尔滨医科大学药理教研室)

摘 要 脉炎消注射液对急慢性毒性试验,过敏试验,血管刺激试验的结果表明:脉炎消注射液是一种安全的复方中药静脉注射剂。

关键词 脉炎消 安全性实验

Research on the Safety Test of Injection Maiyanxiao

Chu Jieqiu, Han Li, Sun Ping, Qu Fujun, Xu Kaijian, Li Shixun, Wang Lin

(Dept. of TCM, the Second Hospital, Harbin Medical University, Harbin, 150086)

Abstract: In the study, the acute and chronic toxicity, allergic reaction and stimulation on blood vessel of Maiyanxiao are reported. The results show that the injection Maiyanxiao is a safety preparation of traditional chinese medicine.

Key words: Maiyanxiao, safety test

脉炎消注射液是我们研制的一种纯中药复方制剂,由白花蛇舌草、丹参、黄芩、金银花等6味中药组成,具有清热解毒,活血化瘀功

效,主治多发性大动脉炎及免疫性血管炎,临床静脉点滴给药有效率约94%^[1~3],药效学研究结果表明具有抗炎、抑菌、抑制自身免疫

^{*} 黑龙江省八五攻关课题一部分

反应、抗凝、抑制血小板聚集等作用^[4,5]。本研究通过对脉炎消注射液急、慢性毒性试验、过敏性试验、血管刺激试验证明,本药安全、可靠。

1 脉炎消注射液急、慢性毒理学实验

1.1 药品 脉炎消注射液由哈尔滨医大二院制剂科提供,剂量 20g 生药/20ml。急毒试验批号 920415。慢毒试验将脉炎消原液浓缩至 10g 生药/ml。

1.2 动物 哈尔滨医科大学肿瘤研究所动物室提供。昆明种小白鼠,体重 18~22g;wistar 大白鼠 6~8 周龄,体重 120±20g。♀♂各半。

1.3 方法

1.3.1 急性毒性试验 取健康昆明小白鼠 70 只,♀♂各半,分为 2 组:给药组,从 70 只小白鼠中随机取出 50 只,按 0.8ml/20g(最大给药体积)尾静脉注射脉炎消注射液;对照组 20 只,按 0.8ml/20g 尾静脉注射生理盐水。注射速度 0.8ml/s。

1.3.2 慢性毒性试验 取健康 wistar 大白鼠 60 只,置实验室饲养 1 周,确保健康后,随机分成 3 组,每组 20 只,每日分别尾静脉或腹腔注射生理盐水 1.0ml/只、浓缩脉炎消注射液(10、3.3g 生药/ml)0.3ml/100g(30、10g 生药/kg),连续 35d,停药 1d,剪断颈总动脉取血,以单盲法进行血常规,血液生化指标检验,同时按慢毒要求做脏器病理组织学检查。

1.4 实验结果

1.4.1 急性毒性实验 给药组小白鼠尾静脉注射脉炎消后,活动量明显减少,呆滞,对刺激反应迟缓,行动姿势改变,呼吸速度加快,0.5h 时活动量增加,以上症状有所改善,无死亡。结果表明脉炎消注射液毒性较低,无法求出 LD₅₀。

1.4.2 慢性毒性实验 ①一般症状:脉炎消原液浓缩 10 倍后给大鼠尾静脉注射时,脉管有刺激,甚至坏死;腹腔注射有扭体反应,注射组的鼠食量较对照组有所减少,这可能与刺激有关。大、小剂量组体重增长率较对照组为小,但统计学不显著。原因可能是脉炎消浓缩液刺激强之故。②脉炎消注射液对大鼠重要器官系数的影响:见表 1,均无显著差异。③脉炎消注射液对大鼠血液细胞的影响:见表 2、3。脉炎消注射液对大鼠血细胞及白细胞分类无显著影响,且数值均在正常范围内。④脉炎消注射液对大鼠血液生化指标的影响:见表 4。血液生化指标测定方法:谷丙转氨酶,谷草转氨酶为动力学分析改良卡门氏法;总蛋白为双缩脲比色法;白蛋白为溴甲酚绿比色法;总胆固醇为三酸比色法;尿素氮为二乙酰一肟法;血糖为氧化酶法。脉炎消对大鼠血液生化指标无显著的影响,且数值均在正常范围内。⑤组织学检查:送往病理室进行病理组织学检查的器官,病理组织报告如下:对照组各例心、肝、肾、肺、脾、脑,肾上腺、淋巴结、血管、胃、胰腺等皆未见任何病变;大剂量组各例的器官组织亦未见任何病变,皆属

表 1 脉炎消注射液对大鼠重要器官系数的影响

组别	剂量 g/kg	体重 (g)	心脏	肝脏	肾脏	脾脏	肺脏	脑	胸腺
			系数(%)	系数(%)	系数(%)	系数(%)	系数(%)	系数(%)	系数(%)
对照组		225.67±48.75	0.42±0.07	4.69±1.56	0.95±0.17	0.31±0.10	0.66±0.09	0.77±0.07	0.21±0.03
脉炎消 30		190.00±37.28	0.47±0.06	4.97±1.00	1.01±0.17	0.33±0.12	0.68±0.07	0.80±0.26	0.25±0.10
脉炎消 10		195.83±44.93	0.44±0.07	4.81±0.88	0.97±0.07	0.31±0.10	0.70±0.22	0.81±0.09	0.23±0.06

表 2 脉炎消注射液对大鼠血细胞的影响

组别	剂量 (g/kg)	血红蛋白 (g/L)	红细胞 (10 ¹² /L)	网织红细胞 (%)	白细胞 (10 ⁹ /L)	血小板 (10 ⁹ /L)
对照组		131.67±12.52	4.27±0.44	1.32±0.96	6.75±0.99	165.83±52.17
脉炎消 30		125.00±4.47	4.05±0.13	0.96±0.78	8.42±3.92	123.00±23.99
脉炎消 10		125.83±8.61	4.08±0.29	1.58±1.12	6.03±1.86	144.67±33.55

表 3 脉炎消注射液对大鼠白细胞分类的比较

组别	白细胞				
	嗜中性 (%)	淋巴 (%)	嗜酸性 (%)	嗜碱性 (%)	单核 (%)
对照组	21.5±4.4	71.3±4.9	1.2±1.1	0	1.0±0.9
脉炎消	22.2±4.2	75.7±3.7	1.2±1.2	0	1.3±1.1
脉炎消	22.0±4.9	75.5±6.4	1.3±0.8	0	1.2±1.5

表 4 脉炎消注射液对大鼠血液生化指标的影响

组别	剂量 g/kg	谷丙转氨酶 (U)	谷草转氨酶 (U)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	血糖 mmol/L	胆固醇 mmol/L	尿素氮 mmol/L
对照组		23.5±11.2	73.2±31.3	70.7±6.0	39.3±7.2	4.2±1.1	1.9±0.7	5.7±1.3
脉炎消	30	22.5±11.3	62.9±30.4	68.0±1.7	35.2±7.4	5.5±0.8	1.7±0.4	5.9±0.9
脉炎消	10	23.4±13.5	78.5±11.6	72.4±3.5	38.7±1.9	5.7±0.6	1.4±0.3	5.3±1.3

2.3 实验方法与结果 选取健康、体重 300~350g 豚鼠 6 只,♀♂ 兼用。连续 3 次,间日腹腔注射脉炎消注射液(20g 生药/20ml) 0.5ml,然后分成 2 组,每组 3 只。第 1 组 3 只豚鼠于第 1 次注射后 14d,静脉注射上述同一脉炎消 1.0ml,注射后 15~30min 内无竖毛、呼吸困难、喷嚏、干呕或咳嗽,亦无啰音,抽搐、虚脱或死亡。第 2 组 3 只豚鼠于第 1 次注射后 21d,静脉注射同一脉炎消注射液 1.0ml,注射后 15~30min 内亦无上述各种症状出现。结果表明无过敏反应。

3 脉炎消注射液血管刺激性实验

3.1 脉炎消注射液来源与剂量同前。

3.2 实验动物:大耳白兔、哈尔滨医科大学动物实验中心提供。体重 2~3kg,♀♂ 兼用。

3.3 实验方法与结果 选择健康无耳疾大耳白兔 6 只,3 只左耳缘静脉消毒后,2min 内缓慢注射脉炎消注射液 10ml,对侧以同样速度注射生理盐水 10ml,连续注射 3d。另 3 只左耳缘静脉消毒后,2min 内缓慢注射稀释 5 倍的脉炎消注射液(人体静点浓度),对侧注生理盐水,连续 3d。第 3d 注射完后 1h,杀死家兔,剪取双耳,甲醛固定、送往病理室进行病理组织学检查。结果:耳缘静脉注射脉炎消原液,兔表现有挣扎现象,耳缘静脉注射脉炎消 5 倍稀释液时,兔表现安静,无刺激现象。组织学报告为注射生理盐水组,原液稀释

正常组织学结构。结论脉炎消注射液对大鼠各脏器无任何损害作用。

2 脉炎消注射液过敏性实验

- 2.1 药物:**脉炎消注射液来源与剂量同前。
2.2 实验动物:豚鼠,哈尔滨医科大学动物实验学部提供。

5 倍组,耳切片未见任何病变;注射原液组耳切片组织中可见中性粒细胞及淋巴细胞浸润,浸润细胞呈中等量,比较局限,毛根皮脂腺及软骨均未见损伤细胞。

4 讨论

本研究通过对脉炎消注射液的急、慢性毒性实验及过敏、血管刺激性试验等项研究表明:脉炎消注射液无毒性,无过敏性,原液稀释 5 倍时对血管无刺激性。临床应用 6 年亦未出现异常反应。故认为该药是一种安全的复方中药注射液。

本文承蒙哈尔滨医科大学药理教研室李文汉,高云瑞两位教授指导,深表谢意。

参考文献

1. 初洁秋,徐凯健. 解毒活血法治疗多发性大动脉炎的临床研究. 中医药学报,1992,4:25
2. 初洁秋,韩莉. 以解毒活血法为主中西医结合治疗多发性大动脉炎的疗效观察. 中国中西医结合风湿病杂志,1993,2(4):217
3. 初洁秋,韩莉. 脉炎消注射液治疗周围血管病的临床疗效观察. 中国中西医结合外科杂志,1996,2(3):141
4. 初洁秋,曲福君. 脉炎消注射液对血小板聚集功能及凝血指标的影响. 哈尔滨医科大学学报,1994,3:192
5. 初洁秋,曲福君. 脉炎消注射液的抗炎抑菌作用研究. 哈尔滨医科大学学报,1994,3:4