

# 红藤瘀痛洗药的皮肤毒性和安全性研究

王明建<sup>1,2,3</sup>, 巨少华<sup>1,2,3</sup>, 谭友莉<sup>1,2,3</sup>

(1. 成都体育学院附属体育医院, 四川 成都, 610041;

2. 郑怀贤骨伤研究所, 四川 成都, 610041;

3. 成都体育学院, 四川 成都, 610041)

**[摘要]** 目的:研究红藤瘀痛洗药经皮肤给药的毒性和安全性。方法:选用家兔进行皮肤急性毒性实验及皮肤刺激性实验,选用豚鼠进行皮肤过敏性实验,观察红藤瘀痛洗药的皮肤用药的急性毒性反应及皮肤刺激性、过敏性。结果:红藤瘀痛洗药高剂量、正常剂量对完整及破损家兔皮肤均未见急性毒性反应;红藤瘀痛洗药高剂量、正常剂量对家兔皮肤均未见刺激反应;红藤瘀痛洗药对豚鼠皮肤未见过敏反应。结论:红藤瘀痛洗药经皮肤给药无明显的毒性反应,安全性良好。

**[关键词]** 红藤瘀痛洗药;急性毒性反应;刺激性反应;过敏性反应

**[中图分类号]** R285.6 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.09.073

## Dermal toxicity and safety of Hongteng Yutong lotion

WANG Ming-jian<sup>1,2,3</sup>, JU Shao-hua<sup>1,2,3</sup>, TAN You-li<sup>1,2,3</sup>

(1. Sports Hospital Affiliated to Chengdu Sport Institute, Chengdu 610041, Sichuan, China;

2. Zheng Huaixian Orthopaedics Institute, Chengdu 610041, Sichuan, China;

3. Chengdu Sport Institute, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**Abstract:** Objective: To investigate the toxicity and safety of transdermal administration of Hongteng Yutong lotion. Methods: Rabbits were used to conduct dermal acute toxicity test and skin irritation test and guinea pigs were used to conduct skin allergy test, in order to observe the acute toxicity, skin irritation, and skin allergy of transdermal administration of Hongteng Yutong lotion. Results: Hongteng Yutong lotion at a high or normal dose did not have

**Key words:** Hongteng Yutong lotion; acute toxicity; irritation; allergic reaction acute toxicity on intact and damaged rabbit skin or irritation on rabbit skin, and Hongteng Yutong lotion did not cause allergy on guinea pig skin. Conclusion: Transdermal administration of Hongteng Yutong lotion does not have marked toxicity and has good safety.

红藤瘀痛洗药为“武医宗师”郑怀贤教授的经验方,由红花、赤芍、大血藤、三七、松节等12味中药组成,具有活血化瘀、解痉止痛的功效,用于治疗陈旧性损伤局部冷痛、酸

痛、肌肉萎缩、骨折或脱位后关节功能受限等。由于红藤瘀痛洗药中含有川乌、草乌及天南星等毒性药材,故笔者依据国家食品药品监督管理局《中药、天然药物研究技术

[4] Guarini S, Cainazzo MM, Giuliani D, et al. Adrenocorticotropin reverses hemorrhagic shock in anesthetized rats through the rapid activation of a vagal anti-inflammatory pathway[J]. Cardiovascular Research, 2004, 63(2): 357-365.

[5] 王纯, 刘胜, 屠洪, 等. 重症心脑血管病治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 374, 377-380.

[6] 吕瑞全. 心肌酶谱检测作为急诊检验项目必要性的探讨[J]. 中国健康月刊, 2001, 30(2): 368.

[7] 王喜栋, 张琳, 李伟, 等. 脑出血患者心肌酶谱与纤维蛋白原联合检测的临床价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(1): 37-39.

[8] O'Brien T, Smith DE, Knechtel TJ, et al. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals [J]. Laboratory Animals, 2006, 40(2): 153-171.

[9] Walker DB. Serum chemical biomarkers of cardiac injury for nonlini-

cal safety testing[J]. Toxicologic Pathology, 2006, 34(1): 94-104.

[10] 徐立然, 田元生, 魏俊英. 参附注射液在休克治疗中对循环系统的影响[J]. 中国中医急症, 2000, 9(3): 108-109.

[11] 李媛, 郭艳萍. 999参附注射液配硝酸甘油静滴治急性心梗48例[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(3): 120.

[12] 吴红金, 余少平, 谢芳. 参附注射液的临床应用与机制研究[J]. 中国自然医学杂志, 2004, 6(2): 120-123.

[13] 田俊. 参附注射液对充血性心力衰竭病人血液流变学的影响及疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(6): 324-326.

[14] 周静, 杨卫平, 李应龙, 等. 干姜水煎液对急性心肌缺血大鼠血浆血管紧张素II、血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、丙二醛、一氧化氮的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 288-290.

(收稿日期: 2018-02-02)

指导原则》的相关规定,对红藤瘀痛洗药进行皮肤急性毒性、过敏性和刺激性实验研究,为临床应用红藤瘀痛洗药提供一定的理论支持,保证该药外用的安全性。

1 实验材料

1.1 动物 健康新西兰兔 36 只,雌雄各半,体质量(2 ± 0.5)kg;豚鼠 20 只,SPF 级,雌雄各半,体质量(350 ± 50)g,以上动物均由西南医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物 红藤瘀痛洗药,由成都体育学院附属体育医院标准化制剂室提供,分别为红藤瘀痛洗药正常剂量:60g 原药材/2000mL 水;红藤瘀痛洗药高剂量:60g 原药材/222mL 水。

1.3 试剂 2,4-二硝基氯代苯(DNCB)、丙酮、硫化钠,由成都市科伦化工试剂厂提供。

1.4 统计学方法 所有数据均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,方差分析采用 Anova 法,组间比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 实验方法与结果

2.1 皮肤急性毒性实验

2.1.1 实验方法 取家兔 24 只,雌雄各半,随机分为 6 组,每组 4 只。即:红藤瘀痛洗药完整皮肤组模型动物,分为正常剂量组、高剂量组及空白对照组;破损皮肤模型动物,分为正常剂量组、高剂量组及空白对照组。受药物浓度的限制,正常剂量组设为 60g 原药材/2000mL 水均匀涂抹,高剂量组设为 60g 原药材/222mL 水均匀涂抹,2 次/d。于实验前 24h 用硫化钠水溶液将所有动物背部脊柱两侧去毛,去毛面积约为 50cm<sup>2</sup>(约占体表面积的 10%)。破损皮肤模型动物去毛部位消毒后采用刀片将皮肤划破,以渗血为度。实验时将不同浓度红藤瘀痛洗药药液均匀涂于脱毛区(空白对照组涂抹 0.9% 氯化钠注射液),表面覆盖无刺激性纱布,用胶布固定,间隔 6h 再给药 1 次,共 2 次,连续给药 7d。每天观察动物的全身中毒表现和死亡情况,记录给药前后体质量变化。实验期间若有动物死亡,及时进行尸检,肉眼观察主要脏器有无异常变化,当有肉眼可见病变时,进行病理组织学检查。

2.1.2 实验结果 完整皮肤组和破损皮肤组模型动物给予红藤瘀痛洗药后无中毒反应出现,动物无死亡,各组动物均未出现异常变化,动物一般活动正常,行为活泼,毛发光亮,饮食、排便无异常,口、眼、鼻无异常分泌物,黏膜无充血,与空白对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);给药前后各组家兔体质量增长无明显变化。(见表 1)

2.2 皮肤刺激性实验

2.2.1 实验方法 取家兔 12 只,雌雄各半,随机分为 3 组,每组 4 只,即:空白对照组、高剂量组(60g 原药材/222mL 水)和正常剂量组(60g 原药材/2000mL 水)。于实验前 24h 用硫化钠水溶液将所有动物背部脊柱两侧去毛,去毛面积约

表 1 急性毒性实验家兔体质量变化( $\bar{x} \pm s$ , kg)

| 组别    |       | <i>n</i> | 剂量               | 用药前         | 用药后                      |
|-------|-------|----------|------------------|-------------|--------------------------|
| 完整皮肤组 | 空白对照组 | 6        | -                | 2.07 ± 0.10 | 2.23 ± 0.11              |
|       | 正常剂量组 | 6        | 60g 原药材/2000mL 水 | 2.05 ± 0.13 | 2.25 ± 0.09 <sup>a</sup> |
|       | 高剂量组  | 6        | 60g 原药材/222mL 水  | 2.03 ± 0.08 | 2.20 ± 0.14 <sup>a</sup> |
| 破损皮肤组 | 空白对照组 | 6        | -                | 2.01 ± 0.11 | 2.24 ± 0.11              |
|       | 正常剂量组 | 6        | 60g 原药材/2000mL 水 | 2.07 ± 0.07 | 2.27 ± 0.08 <sup>a</sup> |
|       | 高剂量组  | 6        | 60g 原药材/222mL 水  | 2.04 ± 0.12 | 2.26 ± 0.14 <sup>a</sup> |

注:与本组给药前比较,<sup>a</sup>*P* > 0.05。

为 50cm<sup>2</sup>,实验时将不同浓度红藤瘀痛洗药药液均匀涂于脱毛区(空白组涂抹 0.9% 氯化钠注射液),表面覆盖无刺激性纱布,用胶布固定,间隔 6h 再给药 1 次,共 2 次,连续给药 7d。观察及记录红斑及水肿、涂敷部位是否有色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄情况及其发生时间及消退时间,并对红斑及水肿进行评分。末次贴敷后,在去除药物后 24、48、72h 肉眼观察并记录涂敷部位有无红斑和水肿等情况。评分标准见表 2、3。

表 2 皮肤刺激强度评分标准

| 分值(分)      | 评价    |
|------------|-------|
| 0 ~ 0.49   | 无刺激性  |
| 0.5 ~ 2.99 | 轻度刺激性 |
| 3.0 ~ 5.99 | 中度刺激性 |
| 6.0 ~ 8.0  | 强刺激性  |

表 3 皮肤刺激反应评分标准

| 红斑           | 水肿                    | 分值(分) |
|--------------|-----------------------|-------|
| 无红斑          | 无水肿                   | 0     |
| 轻度红斑(勉强可见)   | 轻度水肿(勉强可见)            | 1     |
| 中度红斑(明显可见)   | 中度水肿(明显隆起)            | 2     |
| 重度红斑         | 重度水肿(皮肤隆起 1mm,轮廓清楚)   | 3     |
| 紫红色红斑到轻度焦痂形成 | 严重水肿(皮肤隆起 1mm 以上并有扩大) | 4     |

2.2.2 实验结果 给药后,各组家兔皮肤均无红斑及水肿、涂敷部位无色素沉着和出血点以及无皮肤粗糙或皮肤菲薄等情况。(见表 4)

表 4 皮肤刺激性实验结果

| 组别    | <i>n</i> | 剂量               | 时间  | 皮肤刺激强度评分(分) |          |          |         |
|-------|----------|------------------|-----|-------------|----------|----------|---------|
|       |          |                  |     | 0~0.49      | 0.5~2.99 | 3.0~5.99 | 6.0~8.0 |
| 空白对照组 | 4        | -                | 24h | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 正常剂量组 | 4        | 60g 原药材/2000mL 水 |     | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 高剂量组  | 4        | 60g 原药材/222mL 水  |     | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 空白对照组 | 4        | -                | 48h | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 正常剂量组 | 4        | 60g 原药材/2000mL 水 |     | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 高剂量组  | 4        | 60g 原药材/222mL 水  |     | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 空白对照组 | 4        | -                | 72h | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 正常剂量组 | 4        | 60g 原药材/2000mL 水 |     | 4           | 0        | 0        | 0       |
| 高剂量组  | 4        | 60g 原药材/222mL 水  |     | 4           | 0        | 0        | 0       |

2.3 皮肤过敏性实验

2.3.1 实验方法 取健康豚鼠 20 只,雌雄各半,随机分为 2 组各 10 只,即阳性对照组、红藤瘀痛洗药组。对实验动物的两侧皮肤进行脱毛,面积 5cm×2cm,不干预保持 24h,然后先于豚鼠左侧涂红藤瘀痛洗药液 0.2mL、阳性对照组涂 1% DNCB 0.2mL,接触 6h 后洗除受试物,初次致敏试验后第 7 天再分别用同法对实验动物脱毛区涂抹药物,洗除方法同对照组,第 14 天同第 7 天。3 次致敏试验后,间隔 14d,实验动物右侧测试区涂红藤瘀痛洗药液 0.2mL,阳性对照组涂 0.1% DNCB 0.2mL,于接触 6h 后用温水洗除受试物,开始激发解除实验。分别于 0、24、48、72h 对皮肤稳定、颜色、性质及有无皮损情况进行观察,记录过敏反应等。统计 2 组实验动物过敏例数,按“过敏率(%)=[过敏反应例数/样本数]×100%”的公式计算各组过敏率,评估过敏反应情况。按文献<sup>[1-2]</sup>判断过敏反应发生程度,计算过敏反应发生率。根据过敏反应发生率和发生程度进行综合判断。

2.3.2 实验结果 激发后 72h 内,红藤瘀痛洗药组未见任何皮肤异常、生理活动异常、行为异常动物,无致敏动物,致敏率为 0%。阳性对照组激发后,2 只实验动物 15min 内出现皮肤水肿、皮疹等皮损表现;同时在给药后 2~6h,阳性对照组动物有 6 只出现了较为严重过敏反应,阳性对照组实验动物过敏反应在 24h 后显著好转,48h 基本消退,评分显著下降,72h 后总评分为 9 分。(见表 5)

表 5 红藤瘀痛洗药豚鼠皮肤过敏性实验结果

| 组别      | n  | 时间  | 红斑评分(分) |   |   |   |   | 水肿评分(分) |   |   |   |   | 过敏率 (%) |
|---------|----|-----|---------|---|---|---|---|---------|---|---|---|---|---------|
|         |    |     | 0       | 1 | 2 | 3 | 4 | 0       | 1 | 2 | 3 | 4 |         |
| 红藤瘀痛洗药组 | 10 | 0h  | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0       |
|         |    | 24h | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0       |
|         |    | 48h | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0       |
| 阳性对照组   | 10 | 72h | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 10      | 0 | 0 | 0 | 0 | 0       |
|         |    | 0h  | 2       | 0 | 2 | 6 | 0 | 5       | 4 | 1 | 0 | 0 | 80.0    |
|         |    | 24h | 3       | 2 | 2 | 3 | 0 | 7       | 2 | 1 | 0 | 0 | 70.0    |
|         |    | 48h | 4       | 3 | 2 | 1 | 0 | 8       | 2 | 0 | 0 | 0 | 60.0    |
|         |    | 72h | 5       | 4 | 1 | 0 | 0 | 8       | 2 | 0 | 0 | 0 | 50.0    |

3 讨 论

红藤瘀痛洗药前身为成都体育学院郑氏熏洗一号药,在成都体育学院已有几十年的使用历史。其采用传统的外用熏洗方式,用于治疗陈旧性损伤,多年使用期间无任何严重的不良反应报道,且疗效确切,深受患者好评。我院在熏洗一号药的基础上,对其进行剂型改良,利用传统工艺进行开发,并对其用药安全性进行考量。红藤瘀痛洗药皮肤急性毒性实验、皮肤刺激性及过敏性实验结果显示,本洗药无明显的急性毒性反应,无皮肤刺激性、过敏性。

参考文献

[1] 刘玉明,刘慧民,沈先荣,等.复方苦参酊剂对豚鼠皮肤过敏性试验研究[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2015,14(2):72-74.

[2] 戴晓燕.马齿苋纳米乳喷雾的制备及其皮肤刺激性过敏性反应研究[J].中华中医药学刊,2016(1):181-185.

(收稿日期:2017-10-17)

中医教你轻松解“秋乏”

**每天多睡 1h** 夏季夜短昼长,很多人养成了晚睡早起的习惯,秋季来临,这种习惯就要注意调整了,晚上争取在 10:30 前睡觉,因为 11:00 就是“子时”,人体的各个器官功能同样需要休息。此外,午睡也必不可少,尤其是老年人最好养成午睡的习惯。当然,睡觉也不是越多越好,每天保证 7~8h 的睡眠时间即可。

**适当进行有氧运动** 适当进行有氧运动可以让大脑的氧气变得充足,缓解脑疲劳,比如太极拳、羽毛球、散步、慢跑、广场舞等,但运动量不宜过大,以防出汗过多,阳气耗损,加重身体的疲劳。经常待在室内的上班族可以经常伸伸懒腰,伸展腰部,能起到活动筋骨、放松脊柱的作用。肢体的活动也可以把更多的含氧血液供给大脑。

**养成良好饮食习惯** 坚持吃早餐,早餐吃得少,不能为脑细胞提供能源,令人精神不振,时间长了则出现倦怠无力,从而不能精力充沛的学习和工作。吃得过多大量血液流向消化道,脑供血会减少,大脑缺血缺氧,亦会引起秋乏症状。少吃腥膻油腻和辛辣食物,多食富含蛋白质和 B 族维生素的食物,如鸡蛋、瘦肉、鱼、乳制品、豆制品和红豆、绿豆、燕麦等。

**进行穴位按摩** 适当进行穴位按摩可以提神醒脑、升举阳气。太阳穴:位于眉梢与眼外角连线中点,向后约一横指的凹陷处,手指合拢,指尖轻轻按摩,局部微微感觉酸胀即可。百会穴:位于两耳连线与头顶正中线的交点,双手拇指或食指叠按于穴位,缓缓用力,有酸胀感为宜。风池穴:位于后头骨下,两条大筋外缘陷窝中,相当于耳垂齐平位置。头后仰,拇指环形转动按摩穴位 1min,可感到此处有明显的酸胀感,反复 5 次。

([http://www.cntcm.com.cn/yskp/2018-09/07/content\\_49665.htm](http://www.cntcm.com.cn/yskp/2018-09/07/content_49665.htm))