

“伤药1号”的药理、毒理学与制剂研究

中国中医研究院骨伤科研究所

吉林市昌邑区骨科医院

根据吉林市昌邑区骨科医院石正声老医师的多年临床经验,确认“伤药1号”对骨折及软组织损伤所致的肿痛、瘀血有明显疗效。为此,我们对该药进行了药理、毒理学与制剂研究,现分别报告如下:

(一)

“伤药1号”对琼脂致炎小鼠足跖肿张的影响

杨梅香 瞿长安 臧笑松 郭天勇 陈燕平

材 料

动物:昆明种杂系小白鼠,体重18~26克雌雄兼有。(小鼠购于天坛药物所)

药物:1.1%琼脂(日本)

2.“伤药1号”:100克药粉加200ml茶叶水,调成糊状。(由本所药剂室提供)

3.正骨水(广西玉林制药厂生产)。

方 法

1.将小鼠随机分成四组:(一)对照组;(二)正骨水组;(三)“伤药1号”全程给药组;(四)“伤药1号”给药半小时组。

2.测定致炎前各鼠足厚度及足心皮温。用日本制造的孔雀牌厚度测量仪,测小鼠左后足厚度,用上海精艺仪表厂制造的95型半导体点温计,测小鼠左足心皮温。

3.致炎。将1%琼脂沸水溶化后,按每鼠0.04ml的量左足跖下皮下注射。

4.测定致炎并外敷药物后半小时,1小时、2小时、4小时、6小时五个时项小鼠左足跖厚度及足心皮温。第一组不敷药;第二组

于致炎后,立即外布敷滴有1ml正骨水的纱布半小时,以后各时项外滴正骨水0.1ml。第三组于致炎后,立即外敷“伤药1号”0.5克,每个时项均敷药,并加茶叶水少许防止药膏干燥。第四组于致炎后,立即外敷“伤药1号”0.5克仅半小时,其余时项均不敷药。测左足跖厚度及足皮温时,均将敷料取下,测完后又将药物包上。

5.实验结果处理。①计算肿胀度:致炎后足跖厚度一致炎前足跖厚度(mm)。②计算肿胀率:致炎后平均肿胀度÷致炎前平均厚度×100%。绘出各组肿胀率曲线图。③计算肿胀抑制率:对照组平均肿胀率-给药组平均肿胀率÷对照组平均肿胀率×100%。④各时项组间平均肿胀度t测验。⑤计算皮温差率:致炎后平均皮温差值÷致炎前平均皮温值×100%。绘出各组皮温差率曲线图。⑥各时项组间平均皮温差值t测验。

结 果

上述实验均重复二批,实验结果表明:1%琼脂0.04ml给小鼠足跖皮下注射后,局部红肿明显。“伤药1号”0.5克全过程外敷,有明显的消肿作用;正骨水及“伤科肿痛消”0.5克外敷半小时,也有不同程度的消肿作用。“伤药1号”全过程敷药较其外敷半小时消肿作用强;较正骨水的消肿作用亦强,经统计学处理,均有显著性差异。

“伤药1号”全过程给药较其给药半小时及正骨水的肿胀抑制率高。(见表1、表2及图1)。

实验结果还表明:1%琼脂0.04ml小鼠足跖皮下注射后,局部皮温明显升高。“伤

药1号”0.5克全过程外敷，对局部皮温有明显的降低作用；正骨水及“伤药1号”0.5克外敷半小时对局部皮温也有不同程度的降低作用。“伤药1号”全过程敷药较其外敷半

小时降温作用强，较正骨水的降温作用亦强，经统计学处理，均有显著性差异。（见表3、表4及图2）。

表1 “伤药1号”对琼脂致炎小鼠足跖肿胀率及肿胀抑制率的影响

批 数	项 目	组 别		对 照 组		正 骨 水 组		“伤” 全 程 给 药 组		“伤” 给 药 半 小 时 组	
		小鼠数 (只)	肿胀率 (%)	肿胀率 (%)	肿胀抑制率 (%)	肿胀率 (%)	肿胀抑制率 (%)	肿胀率 (%)	肿胀抑制率 (%)	肿胀率 (%)	肿胀抑制率 (%)
1	致 炎 后	小鼠数 (只)	9	10	10	10	10	10	10	10	10
		0.5h	47.41	43.68	7.87	48.48	0	55.98	0		
		1h	59.51	55.77	6.28	56.51	5.04	66.85	0		
		2h	76.52	60.99	20.30	57.89	24.35	71.74	6.25		
		4h	83.32	65.66	21.20	57.06	31.52	69.02	17.16		
		6h	77.75	64.56	16.96	46.81	39.79	60.33	22.41		
2	致 炎 后	小鼠数 (只)	10	10	10	10	10	10	10	10	
		0.5h	40.48	41.88	0	35.82	11.51	41.87	0		
		1h	45.58	46.62	0	36.34	20.27	46.40	0		
		2h	60.86	61.66	0	46.39	23.78	62.13	0		
		4h	74.80	68.25	8.76	54.28	27.43	72.27	3.38		
		6h	74.53	66.93	10.19	58.25	21.84	68.80	7.69		

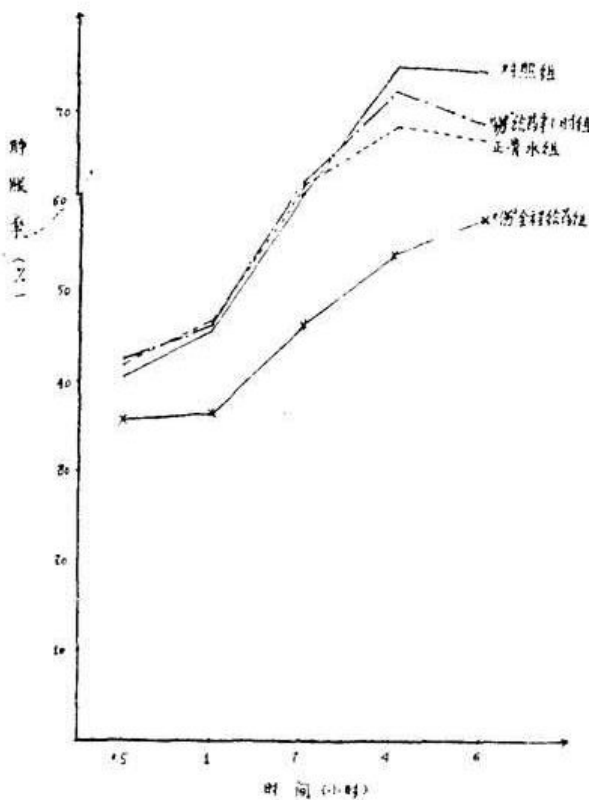


图1: “伤药1号”对琼脂致炎小鼠足跖肿胀率的影响

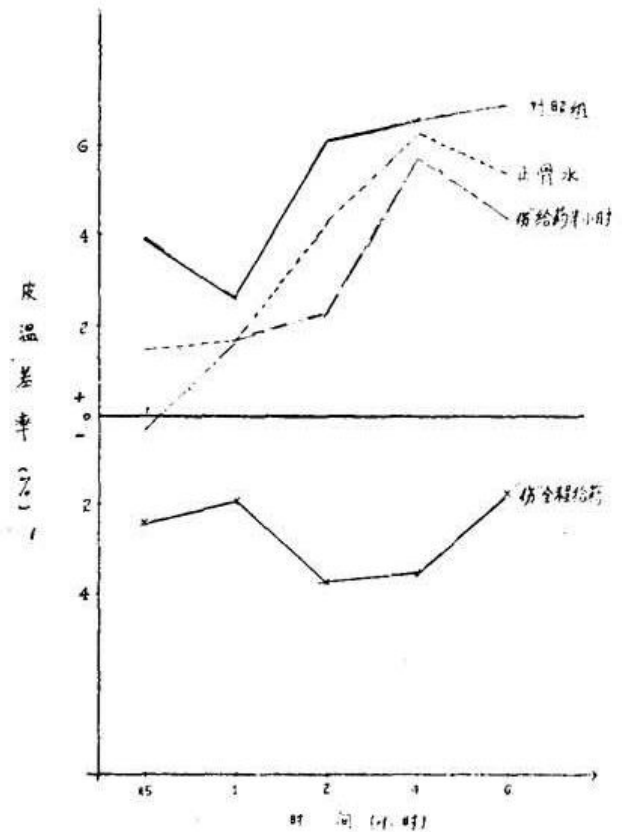


图2: “伤药1号”对琼脂致炎小鼠足心皮温差率的影响

表2 “伤药1号”对琼脂致炎小鼠足跖肿胀度的影响 ($\bar{X} \pm sD$) mm

组别		对照组	正骨水组	“伤”全程给药组	“伤”给药半小时组		
1	小鼠数(只)	9	10	10	10		
	致炎前足厚度	1.793 ± 0.071	1.820 ± 0.092	1.805 ± 0.128	1.840 ± 0.124		
	致炎后足肿胀度	0.5h	0.850 ± 0.192	0.795 ± 0.217 **	0.875 ± 0.256 $\begin{matrix} \bullet \circ \\ \triangle \circ \end{matrix}$	1.030 ± 0.184 **	
		1h	1.067 ± 0.190	1.015 ± 0.220 **	1.020 ± 0.255 $\begin{matrix} \bullet \circ \\ \circ \circ \\ \triangle \circ \end{matrix}$	1.230 ± 0.206 **	
		2h	1.372 ± 0.218	1.110 ± 0.226 **	1.045 ± 0.240 $\begin{matrix} \bullet \bullet \bullet \\ \circ \circ \\ \triangle \triangle \end{matrix}$	1.320 ± 0.169 **	
		4h	1.494 ± 0.271	1.195 ± 0.235 **	1.030 ± 0.273 $\begin{matrix} \bullet \bullet \bullet \\ \circ \circ \circ \\ \triangle \end{matrix}$	1.270 ± 0.149 *	
		6h	1.394 ± 0.270	1.175 ± 0.210 **	0.845 ± 0.328 $\begin{matrix} \bullet \bullet \bullet \\ \circ \circ \\ \triangle \end{matrix}$	1.110 ± 0.168 **	
	2	小鼠数(只)	10	10	10	10	
		致炎前足厚度	1.865 ± 0.094	1.896 ± 0.099	1.940 ± 0.158	1.875 ± 0.104	
		致炎后足肿胀度	0.5h	0.755 ± 0.205	0.794 ± 0.239 **	0.695 ± 0.1010 $\begin{matrix} \bullet \bullet \\ \triangle \circ \end{matrix}$	0.785 ± 0.252 **
			1h	0.850 ± 0.243	0.884 ± 0.210 **	0.705 ± 0.159 $\begin{matrix} \bullet \circ \\ \circ \circ \\ \circ \circ \end{matrix}$	0.870 ± 0.240 **
			2h	1.135 ± 0.352	1.169 ± 0.232 **	0.900 ± 0.183 $\begin{matrix} \bullet \circ \\ \circ \circ \circ \\ \triangle \triangle \triangle \end{matrix}$	1.165 ± 0.211 **
4h			1.395 ± 0.339	1.294 ± 0.206 **	1.053 ± 0.197 $\begin{matrix} \bullet \bullet \\ \circ \circ \\ \triangle \triangle \triangle \end{matrix}$	1.355 ± 0.222 **	
6h			1.390 ± 0.320	1.269 ± 0.281 **	1.130 ± 2.10 $\begin{matrix} \bullet \\ \circ \circ \\ \triangle \circ \end{matrix}$	1.290 ± 0.164 **	
注: P值 >0.05 <0.05 <0.02 <0.01							
与对照组比 $\bullet \bullet$ \bullet $\bullet \bullet$ $\bullet \bullet \bullet$							
与正骨水组比 $\circ \bullet$ \circ $\circ \circ$ $\circ \circ \circ$							
与“伤”给药半小时组比 $\triangle \bullet$ \triangle $\triangle \triangle$ $\triangle \triangle \triangle$							

表3 “伤药1号”对琼脂致炎小鼠足心皮温差率的影响 (%)

组别		对照组	正骨水组	“伤”全程给药组	“伤”给药半小时组	
1	小鼠数(只)	9	10	10	10	
	皮致温炎差后率	0.5h	3.08	2.27	-2.09	-0.97
		1h	6.70	-0.50	-4.82	0.32
		2h	6.70	0.81	-3.38	3.08
		4h	6.88	3.56	-3.38	4.19
		6h	5.97	4.85	1.45	2.25
	2	小鼠数(只)	10	10	10	10
		0.5h	3.94	1.47	-2.44	-0.32
		1h	2.63	1.64	-1.95	1.62
		2h	6.08	4.26	-3.75	2.27
4h		6.57	6.22	-3.58	5.88	
6h	6.90	5.40	-1.79	4.38		

表4 “伤药1号”对琼脂致炎皮温差值的影响 ($\bar{X} \pm sD$) °C

批数	组别 项目	对照组	正骨水组	“伤”全程给药组	“伤”给药半小时组	
1	小鼠数(只)	9	10	10	10	
	致炎前足皮温	30.7 ± 0.422	30.9 ± 0.316	31.1 ± 0.211	31.05 ± 0.158	
	足皮温差后值	0.5h	0.944 ± 0.167	0.700 ± 0.633 * *	-0.650 ± 0.412 ○○○○ △○	-0.300 ± 0.587 * * * *
		1h	2.056 ± 0.727	-0.150 ± 0.852 * * * *	-1.500 ± 0.408 ○○○○ △△△△	0.100 ± 0.394 * * * *
		2h	2.056 ± 0.682	0.250 ± 0.950 * * * *	-1.050 ± 0.685 ○○○○ △△△△	0.950 ± 0.864 * * * *
		4h	2.111 ± 0.858	1.100 ± 0.615 * * * *	-1.050 ± 0.438 ○○○○ △△△△	1.300 ± 0.483 * *
		6h	1.833 ± 0.433	1.500 ± 0.577 * *	0.450 ± 0.369 ○○○○ △○	0.700 ± 0.978 * * * *
2	小鼠数(只)	10	10	10	10	
	致炎前足皮温	30.45 ± 0.284	30.55 ± 0.158	30.7 ± 0.422 ○○○○ △	30.8 ± 0.258	
	足皮温差后值	0.5h	1.200 ± 0.422	0.450 ± 0.550 * * * *	-0.750 ± 0.677 ○○○○ △△△△	-0.100 ± 0.658 * * * *
		1h	0.800 ± 0.586	0.500 ± 0.624 * *	-0.800 ± 0.699 ○○○○ △△△△	-0.500 ± 0.667 * *
		2h	1.850 ± 0.944	1.300 ± 0.753 * *	-1.150 ± 0.626 ○○○○ △△△△	0.700 ± 0.675 * * * *
		4h	2.000 ± 0.707	1.900 ± 1.150 * *	-1.100 ± 0.460 ○○○○ △△△△	1.750 ± 1.034 * *
		6h	2.100 ± 0.615	1.650 ± 0.709 * *	-0.550 ± 0.497 ○○○○ △△△△	1.350 ± 0.709 * *
注:	P值	>0.05	<0.05	<0.02	<0.01	<0.001
	与对照组比	* *	.	**	***	****
	与正骨水组比	○*	○	○○	○○○	○○○○
	与“伤”给药半小时比	△*	△	△△	△△△	△△△△

小 结

“伤药1号”外敷对琼脂致炎小鼠足跖的红、肿、热有明显的消肿、退热作用。其消肿、退热作用与药物外敷时间的长短有密切关系，“伤药1号”全过程敷药较敷药半小时的消肿、退热作用明显增强。消肿作用2小时发挥作用，4小时达高峰；退热作用只要敷上药物便产生作用。

(二)

“伤药1号”的镇痛作用

——小鼠尾根部加压法

陈训华 周重光 陈燕平

为验证“伤药1号”的临床止痛功效，我们采用小鼠尾根部加压法观察了该药对机械性刺激所致疼痛的影响。

实验材料:

药物: 伤药1号, 本所制剂室提供。

动物: 昆明种小白鼠, 体重18—23克, 雌雄兼用, 购于中研院动物室。

仪器: Ugo Basile压力刺激测定装置, (日本东海医科株式会社制造)。

实验方法及结果:

应用上述装置, 距小白鼠尾根节1厘米处为测痛点, 以小鼠甩尾挣扎为指标, 测定小鼠痛阈, 选择痛阈在60—110克小鼠供实验用。选出的小鼠按体重区随机分为给药组和对照组, 给药组称取“伤药1号”0.25克敷于尾根部0.5—1.5厘米处, 用胶布固定。给药组24小时换药一次, 其间茶水间歇滴注湿敷料以防药糊干燥, 共敷药48小时, 每次实验均在取掉敷料后30分钟测定痛阈; 为观察不同敷药时间对疼痛的影响, 并进行一次敷药1小时的实验。结果见下表:

表1 “伤药1号”的镇痛作用(I)

组别	动物数	各组平均痛阈 (克) ($\bar{X} \pm SD$)	t值	P值
给药组	21	157.62 ± 66.25	3.0	<0.01
对照组	21	102.86 ± 51.28		

表2 “伤药1号”的镇痛作用(II)

组别	动物数	各组平均痛阈 (克) ($\bar{X} \pm SD$)	t值	P值
给药组	23	170.43 ± 65.31	2.59	<0.05
对照组	23	125.20 ± 52.41		

表1、2为48小时敷药, 两次实验结果均显示了给药组与对照组痛阈值具有显著的差异。

表3 “伤药1号”的镇痛作用(III)

组别	动物数	各组平均痛阈 (克) ($\bar{X} \pm SD$)	t值	P值
给药组	20	102.50 ± 52.90	0.24	>0.5
对照组	20	98.75 ± 46.85		

表3为敷药1小时后测定痛阈, 给药组与对照组无差异。

本实验提示: “伤药1号”连续用药48小时对机械刺激所致的小白鼠疼痛具有一定的抑制作用。而短时间用药则未显示出抑制作用。

(三)**“伤药1号”对瘀血大鼠血液流变学的影响**

杨梅香 瞿长安 臧笑松
陈燕平 郭天勇

“伤药1号”对瘀血大鼠血液流变学的影响

“伤药1号”具有显著的消肿、止痛效应, 为探讨其作用机理, 我们从血液流变学的角度进行了研究。现报告如下:

材 料

动物: Wistar大白鼠, 体重180~220克左右, 雌雄兼有。(由中国中医研究院动物室提供)。

药物及试剂:

1. “伤药1号”100克药粉加200ml茶叶水, 调成糊状。(由本所药剂室提供)。

2. 3%戊巴比妥钠;

3. 3.8%枸橼酸钠;

4. 1.25%氯化钙溶液;

仪器:

1. 砸伤架: 一个质量为1.03公斤的铁锤固定于砸伤架上, 铁锤的高度可自行调节, 砸伤的力量以势能计算(势能=质量×高度)。(仪器由中药所第三药理室自制)。

2. WTP-A型血栓形成血小板粘附两用仪(江苏无锡石塘湾医疗电子仪器厂制造)

3. WTP-BI型可调恒压毛细管粘度计。(江苏无锡石塘湾医疗电子仪器厂制造)。

方 法

1. 动物分组: 取20只大鼠随机分成两组, (一)瘀血组; (二)瘀血+外敷“伤

药1号”组。

2.瘀血模型制作：将大鼠右侧大腿的毛剃光，并将大鼠右侧大腿固定于“砸伤架”的下方，把该“砸伤架”上的铁锤放置20cm高处，放下铁锤，将大鼠右腿砸伤，造成外伤瘀血模型。

3.给药：第一组大鼠砸伤后不敷药；第二组砸伤后外敷5克“伤药1号”，上午一次，下午一次，并过夜，共敷药24小时，敷药面积为部分右臂及整个右腿。

4.取血：敷药24小时后，每鼠用3%戊巴比妥钠，按0.1ml/100g体重，腹腔注射，将大鼠麻醉固定于手术台上，开腹，从腹主动脉取血。血液用3.8%枸橼酸钠抗凝，取6ml血，加枸橼酸钠0.6ml。

5.血液流变学指标测定

①体外血栓形成。取抗凝血1ml加于硅化塑料环内+再加1.25%氯化钙溶液0.2ml，立即将塑料环装到血栓仪的有机玻璃圆盘上，开动转动开关，使圆环轻转10分钟，停止转动后，迅速将塑料圆环取下，把管内的血液及形成的血栓一起倒在滤纸上。用镊子轻轻夹住血栓的一端提起，使其自然下垂，然后放到干燥纸上，用分规测量血栓长度并记录。再将吸干血的血栓放于预先称好的90mg的小滤纸片上，置天平上称重，结果减去纸重，即为血栓湿重。最后将湿血栓连用纸片一起置玻璃平皿内，置64℃恒温烤箱内2小时烤干，取出后称重，减去纸重，即为血栓干重。

②血沉。将抗凝血置入血球压积管至刻度10mm处，垂直放于试管架内，1小时后记录血浆高度，单位为mm/小时。

③血球压积。将上面读好血沉的血球压积管放入离心机内，以3,000转/分，离心半小时，读出血球压积的百分数。

④血浆粘度。将WTP—BI型可调恒压毛细管粘度计接通电源，水浴调至37℃，毛细管管径为0.5mm，驱动压力为26mm汞

柱。取抗凝血2.5ml，置离心机内，以3,000转/分，旋转8分钟。吸上层血浆于小试管内；置粘度计的水浴中待测。先测定1ml蒸馏水通过毛细管的时间，再测定1ml37℃预热血浆通过毛细管的时间，均以第三次测值计算。按公式计算各鼠血浆粘度(mpa·s)

$$\eta_{\text{样品}} = \frac{t_{\text{样品}}}{t_{\text{蒸馏水}}} \times 0.6915。$$

⑤全血粘度。按血浆粘度测定方法测定1ml抗凝全血通过毛细管的时间，并按上公式计算全血粘度。

⑥纤维蛋白元含量。取血浆置入血球压积管至刻度10mm处，置56℃恒温水浴中加温10分钟，取出置离心机内以3,000转/分，离心10分钟，观察白色纤维蛋白原在血球压积管内的刻度，查表换算成纤维蛋白原含量(毫克%)。

结 果

上述各项指标均重复做两次，实验结果组间进行t值检验。

实验结果表明：“伤药1号”有明显的活血祛瘀效应。从外观上看，外伤造成瘀血的大鼠，受伤部位明显瘀血，皮下成片发黑，肿胀明显；经外敷“伤药1号”24小时后，受伤部位瘀血明显改善，皮下仅呈散在的瘀斑，肿胀明显消退。所测血液流变学指标，除体外血栓长度无显著改变外，其它均有不同程度的改变。外敷“伤药1号”一天后，体外血栓形成的干、湿重明显减轻；血沉明显加快；血球压积明显减小；血浆及全血粘度均明显降低；纤维蛋白元含量也明显减少；与瘀血组间统计学处理均有显著性差异。(见表及照片)。

小 结

从血液流变学的角度观察到“伤药1号”外敷，对瘀血大鼠体外血栓形成重量减轻；血沉加快；血球压积减轻，血浆及全血粘度明显降低；纤维蛋白原含量减少，以致肉眼观察到用药局部瘀血现象明显减轻。这些均

说明“伤药1号”的消肿止痛机制与活血祛瘀作用是有关的。

“伤药1号”对瘀血大鼠血液流变学的影响 ($\bar{X} \pm SD$)

批号	组别		瘀血组	瘀血+外敷“伤药1号”组
	项目	动物数(只)		
1	动物数(只)		9	10
	体外血栓	长度(cm)	7.7778 ± 0.7661	7.8200 ± 0.8189△
		湿重(g)	6.3771 ± 1.1519	5.9855 ± 0.6768△
		干重(g)	3.5089 ± 0.7754	4.1691 ± 0.6979△
	血沉(mm/小时)		14.4444 ± 11.5229	19.3000 ± 6.0928△
	血球压积(%)		32.2222 ± 3.8333	33.0000 ± 4.1366△
	血浆粘度(mPa·s)		0.6993 ± 0.0025	0.6929 ± 0.0009···
	全血粘度(mPa·s)		0.7235 ± 0.0122	0.7113 ± 0.0015···
	纤维蛋白原含量(mg%)		420 ± 164.1646	350 ± 136.5447△
	2	动物数(只)		10
体外血栓		长度(cm)	6.8700 ± 0.9821	6.5889 ± 1.9003△
		湿重(g)	5.5925 ± 1.3274	3.5276 ± 1.4506···
		干重(g)	1.7407 ± 0.2870	1.3396 ± 0.2540···
血沉(mm/小时)		3.7000 ± 2.7909	11.8889 ± 6.1531···	
血球压积(%)		36.2000 ± 5.1812	25.1111 ± 7.6394···	
血浆粘度(mPa·s)		0.6997 ± 0.0030	0.6929 ± 0.0008···	
全血粘度(mPa·s)		0.7296 ± 0.0035	0.7084 ± 0.0049···	
纤维蛋白原含量(mg%)		451 ± 33.8132	325.5556 ± 88.7568···	
注: △P<0.05		·P<0.05 ··P<0.01	···P<0.001	

给药对照



(四)

“伤药1号”对小鼠
毛细血管通透性的影响

陈燕平 王 珏

以小鼠静脉注射伊文思兰并用二甲苯扩张鼠耳局部毛细血管的方法,观察染料——血浆蛋白渗出量及程度,发现“伤药1号”对小鼠毛细血管通透性有显著的抑制作用。

材料和方法

- 1、小鼠：昆明种杂系小白鼠， 雌性， 体重23—25克；
- 2、0.5%伊文思兰生理盐水溶液；
- 3、二甲苯；
- 4、药物：“伤药1号”由本所药剂室提供，将100克散剂加茶叶水200ml调成糊状。
- 5、实验步骤：

实验组两耳涂药半小时或5小时后，立即于尾静脉注射0.5%伊文思兰0.05ml，同时于两耳各滴一滴二甲苯，20分钟后拖颈椎处死小鼠，根据耳朵兰染程度将其划为±、+、++、+++、++++五级，并做秩和检验；再将两耳剪下，用Du—8B分光光度计(630nm波长)进行光密度测定。以两耳平均OD值在标准曲线上求出相当于每毫升所含的微克数并行t值检验。对照组除两耳涂蒸馏水外，均与实验组相同。

实验结果

给药5小时，明显抑制小鼠毛细血管通透性(表1、2)。重复实验结果一致(表3、4)。如果仅给药半小时，则不显示抑制作用(表5、6)。

表1 “伤药1号”对小鼠毛细血管通透性的影响一〔秩和检验〕

分 级	给 药 (5小时)	对 照	统 一 等 级		对 照 组 等 级
			范 围	平 均	
±	6	0	1—6	3.5	0
+	1	0	7	7	0
++	2	0	8—9	8.5	0
+++	1	4	10—14	12	48
++++		6	20	20	120

$N_1 = 10 \quad N_2 = 10 \quad H = 168 \quad H' = 42 \quad P < 0.01$

表2 “伤药1号对小鼠毛细血管通透性的影响一

组 别	结 果 ($\bar{X} \pm SD$)		P
	OD 值	$\mu\text{g/ml}$	
给 药10	2.0658 ± 0.0287	12.25 ± 0.2365	< 0.05
对 照10	2.1132 ± 0.0120	13.03 ± 0.2294	—

表3 “伤药1号”对小鼠毛细血管通透性影响之二〔秩和检验〕

分 级	给 药 5小时	对 照	统 一 等 级		对 照 组 等 级
			范 围	平 均	
±	1	0	1	1	0
+	1	1	2—3	2.5	2.5
++	5	1	4—9	6.5	6.5
+++	0	2	10—11	10.5	21
++++	2	5	12—18	15	75

$n_1 = 9 \quad n_2 = 9 \quad H = 105 \quad H' = 66 \quad P < 0.05$

表4 “伤药1号”对小鼠毛细血管通透性影响之二

组 别	结 果 ($\bar{X} \pm SD$)		P
	OD 值	$\mu\text{g/ml}$	
给 药9	2.0778 ± 0.0220	12.34 ± 0.0767	< 0.001
对 照9	2.2251 ± 0.0260	13.48 ± 0.21	—

表5 “伤药1号”对小鼠毛细血管通透性的影响三〔秩和检验〕

分 级	给 药 (0.5小时)	对 照	统 一 等 级		对 照 组 等 级
			范 围	平 均	
±	0	0	—	—	—
+	2	3	1—5	3	9
++	1	2	6—8	7	14
+++	2	3	9—13	11	33
++++	5	2	14—20	17	34

$n_1 = 10 \quad n_2 = 10 \quad H = 90 \quad H' = 120 \quad P > 0.05$

表6 “伤药1号”对小鼠毛细血管通透性的影响三

组 别	结 果 ($\bar{X} \pm SD$)		P
	OD 值	$\mu\text{g/ml}$	
给 药10	2.0819 ± 0.0555	12.52 ± 0.4019	$P > 0.5$
对 照10	2.0864 ± 0.0381	12.38 ± 0.2943	—

小结

“伤药1号”对小鼠毛细血管通透性有显著抑制作用，并且与作用时间有关系，如果把作用时间减少到0.5小时，则不显示任何作用。本结果与抗炎效果测定相一致(另文)，说明该药的消肿抗炎作用至少与降低局部毛细血管通透性有关。

(五)

“伤药1号”的急性皮肤毒性
实验及皮肤过敏实验

陈训华 周重光 苗燕玲
刘 恩 陈燕平

“伤药1号”在临床及实验研究中均显现出疗效，为获得该药经皮肤途径对健康有否危害，以及能否引起过敏反应的实验资料，我们按照：OECD*化学物质试验制定的“准则”中提供的方法进行了急性及皮肤毒性及迟发性过敏反应实验，现将实验报告如下：

一、急性皮肤毒性：

实验材料：①药物：“伤科肿痛消”由本所制剂室提供。

②动物：雄性豚鼠，体重180—230克，20只，购于动物中心。

实验方法：

“OECD*准则”中规定：“若以至少2000mg/kg体重的剂量进行实验时，没有产生与化合物有关的死亡，整个实验就可不需要用三个剂量进行。”我们的毒性实验仅用了一个剂量进行了毒性观察。

将20只豚鼠按体重区随机分四组，分为3天、7天、14天三个给药组和一个对照组。

将豚鼠右肋腹部 $\frac{1}{10}$ 体表面积剃毛，给药组称取药糊五克，用茶叶水调匀后敷于剃毛处加盖敷料，以胶布固定，隔日换药一次，每日下午用茶叶水滴注湿润敷料以防药物变干。第一次给药后一日内进行多次笼旁观察，以后每日观察一次并记录。三个给药组分别于给药后3日、7日、14日结束实验，称重并切取皮肤标本做病理切片，对照组亦于第14天结束实验。

实验结果：各给药组实验过程中均无震颤、流涎、嗜睡、腹泻、惊厥、昏迷等消

化、呼吸、循环以及中枢神经系统症状出现；眼、毛发、四肢活动均未发现任何异常。大部分动物敷药局部未出现任何刺激反应，仅2只动物局部出现红疹，停药后2日即可恢复正常。14天给药动物在切取皮肤标本时两只触摸皮肤可感到皮肤弹性似有降低，停药3天后可改善，7天后可完全恢复。用药14天豚鼠与对照组豚鼠平均体重分别为275.5克和289.3克，对照组体重略高，但无统计学意义。病理结果表明：用药三天豚鼠皮肤的表皮、真皮及皮肤附属器未见病变；用药7天除一只豚鼠真皮浅层轻度充血外，其他未见病变；用药14天有两只豚鼠表皮角化亢进，角化不全，棘细胞轻度增厚，真皮浅层轻度充血，少量淋巴细胞浸润，其他豚鼠皮肤未见病理改变。

二、皮肤过敏实验

“OECD”准则中指出：对一种物质毒性进行估计和评价中测定其诱发皮肤敏感反应的可能性是重要的。我们选择了“准则”中皮肤过敏实验方法中的豚鼠最大化实验（Guinea pig Maximisation Test）进行。

实验材料：

①“伤药1号”浸上清液，浓度100%由本所制剂室提供。

②实验动物：雄性豚鼠240—340克16只。

实验方法：

第一次诱发接触：将动物称重后于左肋腹部剃毛，100%上清液用茶叶水1:5稀释为20%液，每只0.1ml注入剃毛处皮内，形成小包，（应有轻度炎症反应发生）。

第二次诱发接触：皮内给药后第七天时，动物仍于左侧剃毛，用100%“伤药1号”水浸上清液1/ml涂敷于剃毛处，药物接触48小时并观察临床反应。

激发接触：第21日将动物右侧肋腹部剃

毛，（ $\frac{1}{10}$ 体表面积），以100%药液1.5ml

涂敷剃毛部位，并加盖敷料，观察48小时。

结果，第一次诱发接触后按实验要求全部动物均产生皮肤局部轻度炎症，无其他临床症状出现，第二次诱发接触和激发接触后动物均未出现任何症状和过敏反应。动物平均体重由实验前的297.3克增至378.6克。

小结：

急性皮肤毒性实验和皮肤过敏实验的结果证明“伤药1号”在实验过程中未出现全身毒性反应和过敏反应。皮肤毒性实验过程中有2只局部出现红疹，停药两天即可消失；连续14天给药亦有两只出现皮肤触摸感觉弹性似有减低，停药3天后即可改善，7天后可完全恢复。

本实验为“伤药1号”的临床应用提供了实验根据。

* OECD：经济合作和发展组织。

(六)

“伤药1号”初步稳定性试验

沈星 丁丽

本药为中药复方散剂，使用时用茶水调成糊状外敷。为给临床使用提供质量依据，我们进行了初步稳定性试验，报告如下：

1、主要成分的测定：

根据本方剂的药性作用，我们选择其主要成分：三七、黄柏为检测对象。

(1) 三七定性检测：

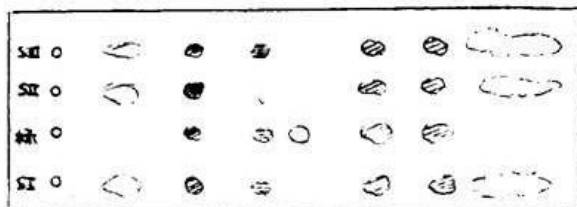
取三七粉0.5g，加水数滴浸湿，搅匀成糊状，加入水饱和正丁醇5ml，加塞塞紧，振摇10分钟，放置3小时，离心分层，取上层液加入3倍量的正丁醇饱和水，振摇，放入分液漏斗内分出上层液，水浴100℃挥去有机溶媒，残渣用少量甲醇溶解，做为三七标准液。

取“伤药1号”粉末2g，加水约2ml，搅匀成糊状，加入水饱和正丁醇20ml，以

下操作与上述制标准液方法相同，制成检品液。

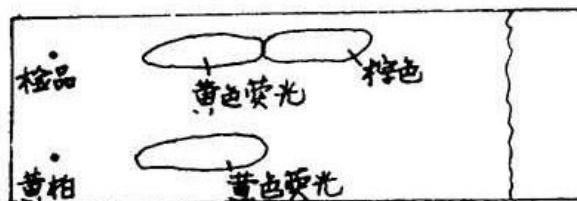
用上述两液在5×20cmLK—6D薄层板上点样。将正丁醇、乙酸乙酯、水按4：1：5的比例混合，振摇后取上层液做为展开剂，置于层离缸中展开，展距大于12cm时取出，放置片刻，喷50%的硫酸液，102—105℃烘烤10分钟。

在薄层板上，无论是标准品还是样品，均有紫色斑点显现，在标准液的3—5个紫色斑点的位置上，检品亦有相对应的紫色斑痕显现，说明被检品中含有主要成分三七，示图如下：



(2) 黄柏定性检测：

分别称取黄柏标准品粗粉约2g和“伤药1号”粉末12g，分置于两个圆底烧瓶中，分别加入80ml95%的乙醇，于水浴上回流加热半小时，放置后过滤，滤液蒸馏回收乙醇，残液全部挥干后将残渣加少量甲醇溶解，然后用两种甲醇液点于硅胶G薄层板上，用正丁醇：冰醋酸：水(7：2：1)为展开剂展开，展开后置254nm的紫外灯下观察，可观察到在相同的位置上黄柏乙醇提取液和检品乙醇提取液有相同的黄色荧光，证明被检品中含有黄柏。如图所示：



2、水分含量测定：

采用干燥失重法测水份含量（未加冰片）。