

荷苓止痒搽剂对家兔主要脏器的毒性实验研究

赵景云¹⁾, 王振宇²⁾, 宋京风²⁾, 李 钦¹⁾, 马克坚¹⁾

(1) 云南省中医中药研究院, 云南 昆明 650223; 2) 昆明医科大学, 云南 昆明 650500)

[摘要] **目的** 对荷苓止痒搽剂(原生药 1.5 g/mL、3.0 g/mL、6.0 g/mL)进行家兔皮肤给药 4 周停药恢复 2 周, 观察其对家兔主要脏器的毒性影响, 为临床用药的安全剂量范围及监测指标提供参考。**方法** 最大给药量对家兔进行经皮长期毒性实验, 按 2 mL/kg 每天等容量皮肤给药一次, 连续给药 4 周, 停药恢复观察 2 周。分别于给药末期和恢复期处死动物, 称量主要脏器重量、计算脏器系数并进行病理组织学检查。**结果** 动物解剖和病理组织学检查, 各给药组与对照组主要脏器的病变发生率与病变程度基本相当, 认为与给药无关。**结论** 家兔皮肤给予荷苓止痒搽剂 1.5 g/mL·kg, 折合原药材 3.0 g/kg, 相当于成人临床拟用最大药量 20 倍以下对家兔主要脏器无毒性影响, 可视为安全剂量参考范围。

[关键词] 荷苓止痒搽剂; 家兔; 主要脏器; 毒性

[中图分类号] R961.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2015) 11 - 0025 - 06

The Experiment Study on Rabbit Pathological Histology Long-term Toxicity of Heqinzhongyang Liniment

ZHAO Jing-yun¹⁾, WANG Zhen-yu²⁾, SONG Jing-feng²⁾, LI Qin¹⁾, MA Ke-jian¹⁾

(1) *Yunnan Academy of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650223*; 2) *Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China*)

[Abstracts] Objective Heqinzhongyang liniment (the original crude drugs 1.5 g/mL、3.0 g/mL、6.0 g/mL) were administered rabbit skin 4 weeks and recovered 2 weeks, observed in rabbits toxic effects of major organs, provide a reference for safe dosage range and monitoring indicator of clinical medicine. **Methods** The maximum dose of rabbit percutaneous long-term toxicity tests, according to 2 mL/kg administered once daily and for 4 weeks, stopping recovery was observed 2 weeks. at the end of the administration and recovery the animals were sacrificed, weighed major organ, calculated organ coefficient and been histopathological examination. **Results** After animal anatomy and pathological histology, the incidence and severity of each treatment group and the control group were roughly equal, we thought it was unrelated to administration. **Conclusion** Heqinzhongyang liniment given on rabbit skin 1.5 g/mL·kg, which were equivalent to the original medicinal materials 3.0 g/kg and 20 times less the adult clinical intends to use the maximum dosage, had no observed toxic effect on major organs can be regarded as the safe dose of the reference range.

[Key words] Heqinzhongyang liniment; Rabbit; Main organs; Toxicity

在艾滋病感染者及患者 (HIV/AIDS) 中皮肤瘙痒症是常见的临床症状。国内报道, 皮肤瘙痒发生率最高为 71.43%^[1], 居首位, 且易反复发作。其病

因及发病机制仍不明确, 临床诊疗的循证证据不足, 但与 AIDS 的发病及进展关系密切^[2], 成为临床上一个不容忽视的重要问题, 直接影响到患者治疗

[基金项目] 云南省科技厅社会发展科技计划基金资助项目 (2009CA022)

[作者简介] 赵景云 (1964~), 女, 云南昆明市人, 硕士, 副主任药师, 主要从事艾滋病中药制剂、药理、民族医药、中药资源研究工作。

[通讯作者] 马克坚. E-mail: kejianma@126.com

的依从性以及生活质量。

云南省中医中药研究院通过对 HIV/AIDS 患者皮肤瘙痒发病情况的广泛调研, 在观察病情发展过程的基础上, 遵循中医辨证施治原则, 结合各单味药的功效, 通过现代工艺研制了荷苓止痒搽剂, 具有解毒、消肿、除湿和止痒作用。为使其安全进入临床观察, 为临床使用提供可靠的科学依据, 对该搽剂进行了家兔皮肤给药的主要脏器病理组织学研究。

1 材料与方

1.1 药物和试剂

荷苓止痒搽剂 (原生药 1.5g/mL、3.0 g/mL、6.0 g/mL 3 个浓度)。批号; 120 701; 50% 药用乙醇, 批号; 120 731, 由云南省中医中药研究院制剂室提供; 氯化钠注射液; 250 mL; 2.25 g, 批号; 1 112 231, 昆明南疆制药有限公司。

1.2 仪器

美国产 ACCULAB ACC-210.3 型电子分析天平、日本产 OLYMPUS BH-2 显微镜、Leica DM6000B 显微图像采集系统。

1.3 动物

普通级家兔 60 只, 雌雄各半, 体重 2.0~2.5 kg。来源于昆明医科大学实验动物中心, 实验动物生产许可证号; SCXK (滇) 2005-0008, 实验动物使用许可证号; SYXK (滇) 2011-0004, 饲料生产许可证; SCXK (滇) 2011-0004, 由昆明医科大学实验动物学部提供。

1.4 方法

1.4.1 试验分组 60 只合格动物适应性饲养一周

后, 按性别分别称重, 按体重随机分为 10 组, 即完整皮肤 (阴性对照组、溶媒对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组) 和破损皮肤 (阴性对照组、溶媒对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组), 每组 6 只, 雌雄各 3 只, 单笼饲养。

1.4.2 剂量设计^① 荷苓止痒搽剂临床制剂拟为每 mL 相当于原生药 1.0 g, 皮肤外用, 涂于患处, 一日 3 次, 每次 1~3 mL 每天 3~9 mL, 5 d 为一疗程。按成人 60 kg·bw, 每天使用 9 mL 计算; 用量为 0.15 mL·kg⁻¹·d⁻¹, 相当于原生药 0.15 g·kg⁻¹·d⁻¹, 采用体重与体表面积换算的通用公式 “1 gS = 0.8762 + 0.698 lgW” 换算为体表面积每 m² 给药量为; 6.87 mL·m⁻²·d⁻¹, 相当于原生药 6.87 g/m²·d⁻¹。各试验组剂量与临床拟用剂量倍数参比见表 1。

1.4.3 给药方法及观察时间 与临床给药途径一致, 采用皮肤给药, 破损皮肤组动物每周人为破损一次皮肤。动物连续给药 4 周, 每周给药 7 d, 每天上午给药 1 次, 药物保留作用 6 h 后用温水清洗, 每次给药容量为 2 mL·kg⁻¹ 等容量皮肤给药。末次给药后 24 h, 每组随机抽取 4 只动物, 雌雄各 2 只进行给药末期检查; 每组剩余 2 只动物, 雌雄各 1 只, 停药恢复观察 2 周进行恢复期检查。

1.4.4 系统解剖及肉眼观察 试验结束时 3% 戊巴比妥钠对试验动物经耳缘静脉麻醉, 放血处死, 并进行系统解剖。肉眼观察动物外观、毛色、皮肤、外生殖器等有无异常, 检查各脏器、器官的形状大小、颜色、质地, 有无瘀血、出血、结节、溃疡、化脓、水肿、粘连及肿块等异常情况, 详细记录观察结果。

1.4.5 脏器重量与系数 用电子分析天平分别称取; 脑、心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、肾上

表 1 各试验组剂量与临床拟用剂量倍数参比表

Tab. 1 The dose of the experimental group and the clinical proposed dose of the multiple reference table

组别	受试物	受试物浓度 (%)	原生药含量 (g/kg)	临床拟用剂量倍数	
阴性对照组	0.9%NaCl (%)	0.9	-	-	
溶媒对照组	50%乙醇溶液 (%)	50	-	-	
完整皮肤	受试物低剂量组	荷苓止痒搽剂 (g·mL ⁻¹)	1.5	3.0	20
	受试物中剂量组	荷苓止痒搽剂 (g·mL ⁻¹)	3.0	6.0	40
	受试物高剂量组	荷苓止痒搽剂 (g·mL ⁻¹)	6.0	12.0	80
阴性对照组	0.9%NaCl (%)	0.9	-	-	
溶媒对照组	50%乙醇溶液 (%)	50	-	-	
破损皮肤	受试物低剂量组	荷苓止痒搽剂 (g·mL ⁻¹)	1.5	3.0	20
	受试物中剂量组	荷苓止痒搽剂 (g·mL ⁻¹)	3.0	6.0	40
	受试物高剂量组	荷苓止痒搽剂 (g·mL ⁻¹)	6.0	12.0	80

腺、胸腺、睾丸及附睾、子宫及卵巢的重量, 根据动物体重计算出脏器系数。计算公式: 脏器系数(%) = 脏器湿重量 (g) / 体重 (g) × 100。

1.4.6 组织病理学检查 取脑 (大脑、小脑、脑干); 甲状腺、甲状旁腺、气管、食管; 心、主动脉、肺、胸腺、胸骨骨髓; 肝、肾、脾、胰腺、肾上腺、胃、十二指肠、小肠、大肠、睾丸、附睾、子宫、卵巢、膀胱、前列腺、肠系膜淋巴结、给药局部皮肤及周围组织, 将各脏器、器官置于 10% 甲醛溶液中固定, 切片、HE 染色, 显微镜观察^[4]。

1.5 统计学方法

计量资料采用 SPSS 软件进行方差分析, 方差不齐用秩和检验; 病理检查计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料用秩和检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 解剖肉眼观察结果

给药末期及恢复期, 阴性对照、溶媒对照、低、中、高剂量组动物主要脏器、器官质地、色泽正常, 光滑、未见充血、粘连等异常改变。

2.2 脏器重量及脏器系数

家兔皮肤给药 4 周停药恢复 2 周, 其主要脏器重量及脏器系数结果显示, 给药末期完整皮肤中剂量组胸腺系数略高, 与阴性对照和高剂量组比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 破损皮肤中剂量组心脏重量略高, 与阴性对照组比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 破损皮肤高剂量组肝脏重量略增加, 与阴性对照组比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余各组动物脏器重量及脏器系数均未见明显异常, 组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。恢复期各组未见明显异常, 因动物数 < 3 , 未进行组间比较 (数据略)。以上存在统计学差异的各脏器所测数值在文献参考值和背景资料范围, 且无明显剂量-反应关系, 认为无明显的生理学和毒理学意义。见表 2 和 3。

2.3 病理组织学检查结果

表 2 荷苓止痒搽剂完整皮肤给药末期脏器重量 (g) 及其系数 (%) 测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The measurement results of Heqinzhongyang Liniment in the end of the intact skin treatment of organ weight (g) and coefficient (%) ($\bar{x} \pm s$)

器官		阴性对照组	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
肾上腺	g	0.233 ± 0.061	0.244 ± 0.052	0.210 ± 0.058	0.214 ± 0.045	0.272 ± 0.063
	(10 ⁻²)%	0.753 ± 0.132	0.796 ± 0.159	0.706 ± 0.145	0.733 ± 0.153	0.896 ± 0.115
胸腺	g	3.905 ± 0.858	4.474 ± 1.143	3.905 ± 0.657	4.823 ± 0.809	3.768 ± 0.755
	%	0.127 ± 0.019	0.145 ± 0.033	0.132 ± 0.015	0.166 ± 0.029 [◆]	0.126 ± 0.022
脑	g	8.588 ± 1.090	9.359 ± 0.258	8.911 ± 0.425	8.800 ± 0.373	8.453 ± 0.625
	%	0.282 ± 0.038	0.306 ± 0.032	0.304 ± 0.028	0.303 ± 0.021	0.284 ± 0.027
心	g	7.104 ± 1.455	7.585 ± 1.711	6.921 ± 0.414	6.663 ± 1.016	6.821 ± 0.223
	%	0.231 ± 0.034	0.244 ± 0.036	0.236 ± 0.029	0.229 ± 0.035	0.229 ± 0.021
肺	g	10.066 ± 0.585	10.737 ± 0.939	10.302 ± 2.080	10.065 ± 0.514	11.419 ± 0.757
	%	0.332 ± 0.048	0.350 ± 0.025	0.350 ± 0.070	0.346 ± 0.022	0.382 ± 0.018
肝	g	70.460 ± 5.236	72.864 ± 4.039	75.623 ± 7.918	75.590 ± 9.378	75.906 ± 8.755
	%	2.318 ± 0.245	2.380 ± 0.189	2.580 ± 0.368	2.597 ± 0.326	2.533 ± 0.153
脾	g	1.354 ± 0.090	1.504 ± 0.126	1.193 ± 0.363	2.454 ± 1.710	2.013 ± 0.770
	%	0.045 ± 0.008	0.049 ± 0.007	0.041 ± 0.016	0.083 ± 0.055	0.069 ± 0.031
肾	g	14.711 ± 2.100	13.729 ± 2.616	13.854 ± 2.160	14.890 ± 2.051	15.029 ± 1.207
	%	0.480 ± 0.040	0.446 ± 0.070	0.473 ± 0.088	0.511 ± 0.062	0.504 ± 0.049
睾丸	g	3.995 ± 0.538	4.961 ± 1.294	4.285 ± 0.554	3.772 ± 1.451	3.602 ± 1.633
	%	0.125 ± 0.014	0.154 ± 0.030	0.154 ± 0.006	0.130 ± 0.050	0.115 ± 0.041
附睾	g	1.487 ± 0.673	1.867 ± 0.562	1.534 ± 0.147	1.695 ± 0.021	1.484 ± 0.329
	%	0.046 ± 0.020	0.058 ± 0.014	0.056 ± 0.010	0.058 ± 0.001	0.048 ± 0.006
子宫	g	3.021 ± 2.624	5.614 ± 0.482	3.518 ± 2.440	1.409 ± 0.015	3.292 ± 1.310
	%	0.097 ± 0.072	0.191 ± 0.007	0.115 ± 0.085	0.048 ± 0.002	0.117 ± 0.063
卵巢	g	0.301 ± 0.212	0.193 ± 0.064	0.182 ± 0.005	0.157 ± 0.043	0.159 ± 0.034
	(10 ⁻²)%	0.978 ± 0.549	0.673 ± 0.298	0.582 ± 0.017	0.535 ± 0.113	0.541 ± 0.032

表 3 荷苓止痒搽剂破损皮肤给药末期脏器重量 (g) 及其系数 (%) 测定结果 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 The measurement results of Heqinzhongyang Liniment in the end of the damaged skin administration of organ weight (g) and coefficient (%) ($\bar{x} \pm s$)

器官		阴性对照组	溶媒对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
肾上腺	g	0.226 ± 0.042	0.257 ± 0.048	0.237 ± 0.013	0.241 ± 0.092	0.256 ± 0.059
	(10 ⁻²)%	0.745 ± 0.128	0.831 ± 0.139	0.794 ± 0.042	0.803 ± 0.274	0.802 ± 0.164
胸腺	g	4.193 ± 0.862	4.673 ± 1.115	4.012 ± 1.110	4.490 ± 0.414	3.708 ± 1.293
	%	0.139 ± 0.032	0.151 ± 0.031	0.133 ± 0.032	0.152 ± 0.009	0.116 ± 0.037
脑	g	8.710 ± 0.450	9.259 ± 0.963	8.688 ± 0.888	8.772 ± 0.771	9.311 ± 0.969
	%	0.289 ± 0.030	0.302 ± 0.050	0.292 ± 0.040	0.299 ± 0.049	0.296 ± 0.053
心	g	6.434 ± 0.629	7.242 ± 0.712	6.823 ± 0.840	7.656 ± 1.149*	7.337 ± 1.156
	%	0.212 ± 0.021	0.236 ± 0.033	0.228 ± 0.018	0.260 ± 0.043	0.231 ± 0.032
肺	g	10.729 ± 2.435	10.644 ± 1.359	10.258 ± 1.262	10.626 ± 1.558	10.160 ± 0.662
	%	0.357 ± 0.099	0.345 ± 0.039	0.344 ± 0.047	0.360 ± 0.044	0.321 ± 0.023
肝	g	66.384 ± 4.521	74.034 ± 5.233	70.895 ± 11.845	73.361 ± 10.604	80.135 ± 4.208*
	%	2.190 ± 0.106	2.410 ± 0.295	2.374 ± 0.388	2.478 ± 0.274	2.531 ± 0.142
脾	g	1.734 ± 0.960	1.524 ± 0.820	1.355 ± 0.299	1.739 ± 0.204	2.050 ± 0.884
	%	0.058 ± 0.036	0.049 ± 0.025	0.045 ± 0.008	0.059 ± 0.005	0.064 ± 0.027
肾	g	13.574 ± 1.831	14.491 ± 1.623	12.584 ± 1.300	14.720 ± 3.544	14.674 ± 1.820
	%	0.450 ± 0.077	0.473 ± 0.084	0.421 ± 0.040	0.493 ± 0.074	0.463 ± 0.050
睾丸	g	5.815 ± 0.030	4.907 ± 2.030	3.717 ± 0.374	4.843 ± 0.219	5.144 ± 0.579
	%	0.191 ± 0.025	0.152 ± 0.061	0.122 ± 0.022	0.158 ± 0.018	0.164 ± 0.017
附睾	g	1.748 ± 0.642	1.813 ± 0.172	1.802 ± 0.382	2.003 ± 0.666	1.925 ± 0.813
	%	0.059 ± 0.028	0.056 ± 0.006	0.058 ± 0.008	0.065 ± 0.013	0.061 ± 0.025
子宫	g	4.828 ± 1.627	3.500 ± 2.288	2.347 ± 1.121	3.979 ± 0.683	5.556 ± 0.304
	%	0.159 ± 0.039	0.116 ± 0.069	0.080 ± 0.037	0.138 ± 0.008	0.173 ± 0.015
卵巢	g	0.198 ± 0.038	0.175 ± 0.053	0.196 ± 0.026	0.202 ± 0.084	0.208 ± 0.112
	(10 ⁻²)%	0.656 ± 0.063	0.587 ± 0.138	0.677 ± 0.107	0.691 ± 0.217	0.626 ± 0.257

与阴性对照组比较, * $P < 0.05$. 动物数 = 4; 睾丸 / 附睾、子宫 / 卵巢动物数 = 2, 未进行组间比较.

给药末期和恢复期完整皮肤与破损皮肤阴性对照、溶媒对照和低、中、高剂量组均有部分动物出现肝细胞点状坏死或水变性, 其中破损皮肤中剂量组给药末期肝脏轻微组织病理学改变发生率略高于完整皮肤组, 但病变程度相当, 其余各组与对照组比较并无明显差异, 其是否与给药相关需进一步研究; 给药末期完整皮肤和破损皮肤低、中、高剂量组均有少量动物给药部位皮肤可见真皮浅层局灶性炎细胞浸润. 同时各组均有部分动物可见轻重不一的间质性肺炎, 发生率及病变程度基本相当; 个别动物见甲状腺囊肿, 十二指肠固有膜局灶性炎细胞浸润, 肾脏间质局灶性炎细胞浸润和肾小管上皮细胞局灶性变性, 这些病变为动物常见的自发性病变, 且各给药组与对照组的病变发生率与病变程度基本相当, 无明显的量 - 毒关系, 认为与本试验给药无明显相关

性. 见图 1 和 2.

3 讨论

HIV/AIDS 本身因感染 HIV 或接受 HAART 疗法, 皮肤常发生剧烈瘙痒、泛发皮疹^[6], 并因过度搔抓可出现表皮剥脱性丘疹、炎症性色素沉着和瘢痕性结节, 给患者造成极大的痛苦. 可能的发生原因还有皮肤感染、丘疹鳞屑改变、光线性皮炎、皮肤干燥和药物反应等, 也可能是非特异性淋巴细胞增生或特发性皮肤瘙痒症^[6]. 皮肤瘙痒可使患者生活质量明显下降, 长期服药依从性难以保证, 可能使 HIV 对药物产生耐药而导致治疗失败^[7-9]. 因此, HIV/AIDS 皮肤瘙痒症已成为临床上一个不容忽视的重要问题. 荷苓止痒搽剂的研制, 可在一定程度上解决 HIV/AIDS 患者皮肤瘙痒的问题.

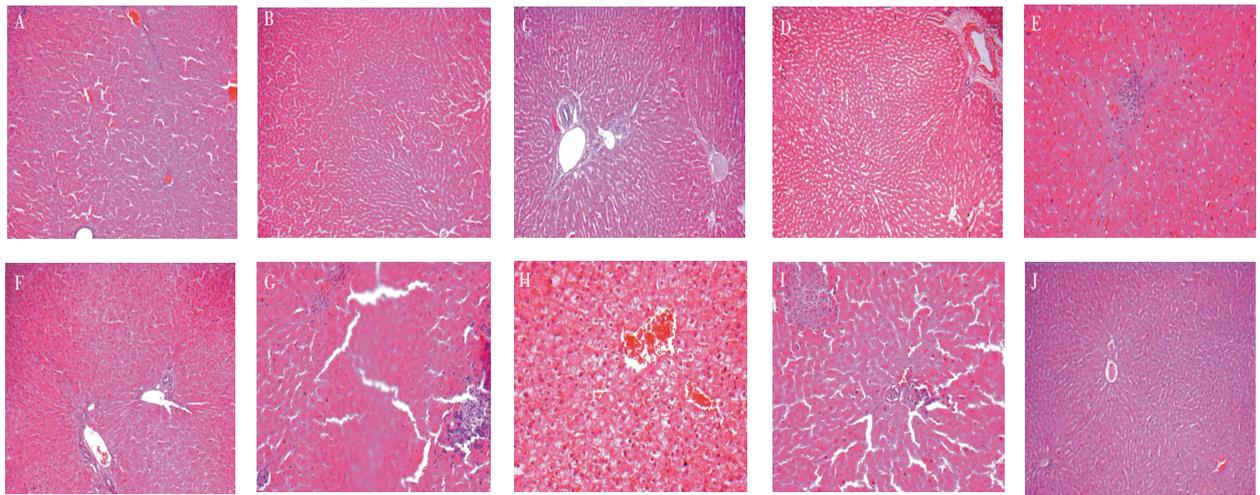


图 1 给药末期完整皮肤和破损皮肤各组动物肝脏组织病理学改变 (HE × 200)

Fig. 1 The pathological changes of liver tissue in the intact and damaged skin in the end of the administration (HE × 200)

A: 完整皮肤给药末期阴性对照组 肝脏未见明显异常; B: 完整皮肤给药末期溶媒对照组 肝脏未见明显异常; C: 完整皮肤给药末期低剂量组 肝脏未见明显异常; D: 完整皮肤给药末期中剂量组 肝脏未见明显异常; E: 完整皮肤给药末期高剂量组 可见少量肝细胞点灶状坏死; F: 破损皮肤给药末期阴性对照组 肝脏未见明显异常; G: 破损皮肤给药末期溶媒对照组 肝脏可见局灶性肉芽肿性变; H: 破损皮肤给药末期低剂量组 肝脏可见肝细胞局灶性水变性; I: 破损皮肤给药末期中剂量组 肝脏可见局灶性肉芽肿性变; J: 破损皮肤给药末期高剂量组 肝脏未见明显异常.

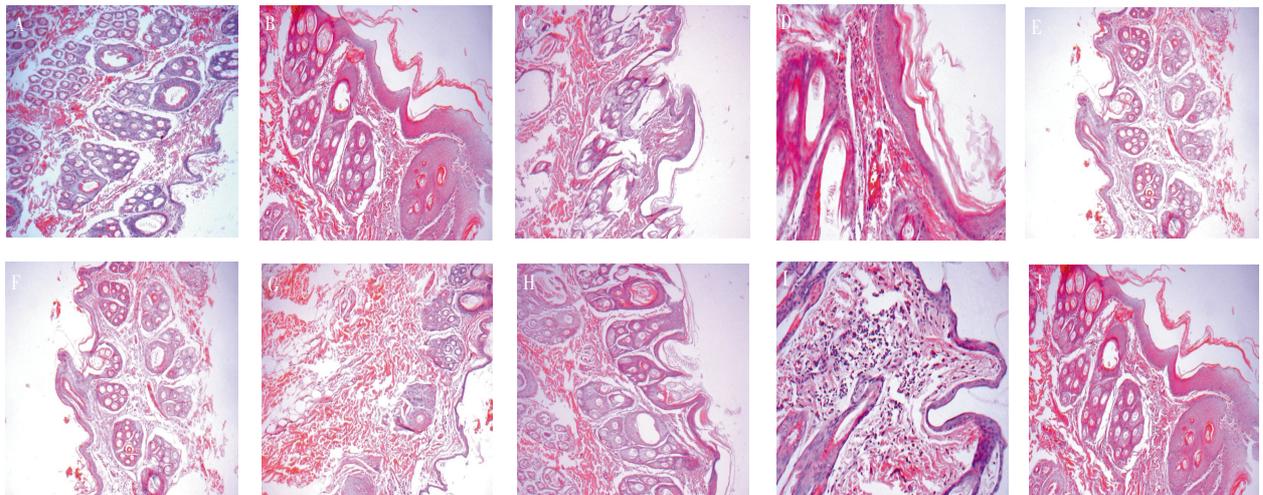


图 2 给药末期完整皮肤和破损皮肤各组动物给药局部组织病理学改变 (HE × 200)

Fig. 2 The pathological changes of local tissue in the intact and damaged skin in the end of the administration (HE × 200)

A: 完整皮肤给药末期阴性对照组 给药局部皮肤未见明显异常; B: 完整皮肤给药末期溶媒对照组 给药局部皮肤未见明显异常; C: 完整皮肤给药末期低剂量组 给药局部皮肤未见明显异常; D: 完整皮肤给药末期中剂量组 给药局部皮肤真皮浅层炎细胞浸润; E: 完整皮肤给药末期高剂量组 给药局部皮肤未见明显异常; F: 破损皮肤给药末期阴性对照组 给药局部皮肤未见明显异常; G: 破损皮肤给药末期溶媒对照组 给药局部皮肤未见明显异常; H: 破损皮肤给药末期低剂量组 给药局部皮肤未见明显异常; I: 破损皮肤给药末期中剂量组 给药局部皮肤真皮浅层炎细胞浸润; J: 破损皮肤给药末期高剂量组 给药局部皮肤未见明显异常.

以往中医对 HIV/AIDS 皮肤瘙痒症的研究和诊治少见报导, 多为对症应用汤药内服或外洗、外搽, 尚无较为理想的治疗药物, 如对瘙痒为主的

皮肤病变, 认为是热毒内蕴, 血热生风, 治疗主要以凉血解毒消风, 方选凉血消风散. 此外, 还可见用防风通圣丸、荆防败毒散加减、益艾康胶囊;

芦荟皮康液等进行治疗,但疗效一般。因此,充分发挥中医辨证论治特色优势,提高中医、中西医结合治疗艾滋病临床疗效,尽力为艾滋病病毒感染者和病人皮肤瘙痒症探索一种有效的临床治疗方法和手段,提高 HIV/AIDS 生活质量和治疗依从性,实属当务之急。

云南省中医中药研究院在充分汲取中医药治疗皮肤病经验的基础上,以“外治之法,内治之理”的中医药理论为指导,应用解毒、消肿、除湿止痒之理,研制了荷苓止痒搽剂。初步的临床研究表明,对已出现皮肤瘙痒的 HIV/AIDS 患者,在不增加病人内服药的前提下,外用荷苓止痒搽剂止痒快,对皮肤无损害,且经济、简便、快捷,患者乐于接受。

本次荷苓止痒搽剂家兔皮肤给药 4 周停药恢复 2 周实验研究中,其对家兔主要脏器的毒性影响实验结果提示,在本试验剂量范围对完整皮肤组实验动物未引起明显中毒反应,病理组织学检查未观察到试验动物脏器、器官与受试药物有关的组织学改变。家兔皮肤给予荷苓止痒搽剂 $1.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,折合原药材 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,相当于成人临床拟用最大药量 20 倍以下可为安全剂量参考范围。对破损皮肤组实验动物出现肝脏轻微病理改变发生率略增高现象,是否与给药相关,还需进一步研究。以上实验研究结果,为荷苓止痒搽剂临床安全合理推广使用提供了重要的实验依据和参考信息。

[参考文献]

- [1] 张毅,杜艾媛.239 例 HIV 感染者并发皮肤损害分析[J].实用皮肤病学杂志,2010,3(3):134-136.
- [2] 潘菊华,王阶,黄世敬.基于专家问卷的艾滋病皮肤瘙痒性病变中医诊疗规程研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(7):890-895.
- [3] 《中药、天然药物长期毒性试验技术指导原则》课题研究组.中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则.国家食品药品监督管理局,指导原则编号:[Z]GPT3-1.2004.3.18.
- [4] 袁伯俊,廖明阳,李波,等.药物毒理学实验方法与技术[M].北京:化学工业出版社,2007:114-122.
- [5] 赵景云,马克坚,方路,等. HIV/AIDS 皮肤瘙痒症相关问题简述[J].云南中医中药杂志,2009,30(12):83-84.
- [6] HOLMES R B, MARTINS C, HORN T. The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients [J]. J Cutan Pathol, 2002, 2(29):93-95.
- [7] 林光惠,陈小英.艾滋病患者抗病毒治疗不良反应的护理[J].护理学杂志,2008,23(11):30-32.
- [8] 屈文妍,李春梅,闫会文,等.艾滋病患者抗病毒治疗中药物不良反应的观察与护理 [J]. 中华护理杂志, 2007, 42(12):1 078-1 080.
- [9] ARMINIO MONFORTE A, LEPRI A C, REZZA G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients [J]. AIDS, 2000, 14 (5):499.

(2015-07-06 收稿)

声 明

近期有不法分子冒充《昆明医科大学学报》,发出论文稿件录用通知(电子版),收取发表论文所谓的“加急费”、版面费等。《昆明医科大学学报》从未发出过论文录用通知(电子版),更无发表论文“加急费”。

此事与《昆明医科大学学报》无关,请作者自行鉴别,特此声明。

《昆明医科大学学报》编辑部

2015年7月2日