个案与短篇 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.11.037

甲硝唑氯己定洗剂多次给药阴道刺激性试验研究

余成浩[1],孙 涛[1],冯业琼[2],廖 建[2],李 敏[1],陈西平[1],曾代文[3]

(1. 成都中医药大学基础医学院实验方剂学教研室,成都 610075;2. 四川省食品药品安全监测及评审认证中心,成都 610017;3. 四川省人民医院,成都 610072)

【中国图书分类法分类号】R965.3 【文献标志码】B 【收稿日期】2010-08-28

甲硝唑氯己定洗剂具有抗菌消炎的临床作用，用于细菌、淋菌、霉菌或滴虫等病原体引起的各种阴道炎，国内未见甲硝唑氯己定洗剂安全性试验研究的相关文献报道，本试验的目的是按 SFDA《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》的要求，观察局部接触甲硝唑氯己定洗剂后所产生的刺激反应，观察给药部位可能出现的炎症反应、组织的变性和坏死等不良反应，评价甲硝唑氯己定洗剂的刺激性，为临床安全应用提供依据，具有一定的科学意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物 甲硝唑氯己定洗剂：受试药物，微黄色液体，规格：50 ml/瓶，试验批号：051103，由恒拓集团广西圣康制药有限公司提供。遮光，密封保存。实验时直接采用原液（每毫升含主要成份葡萄糖酸氯己定 1.2 mg、甲硝唑 0.2 mg）。聚山梨酯 80：赋形剂，规格：500 ml/瓶，批号：20050101，天津大茂化学试剂厂生产。乙醇：规格：500 ml/瓶，批号：20050112，广东光华化学试剂有限公司生产。实验时取 1 g 聚山梨酯 80，加入 10 ml 乙醇，加纯水适量溶解，最后定容至 1 000 ml，作为赋形剂药液用。甲硝唑氯己定洗剂：已上市制剂对照药，微黄色液体，规格：200 ml/瓶，批号：20060302，杭州易舒特药业有限公司生产。临床用法：阴道冲洗，冲洗时患者取仰卧位，抬高臀部，将导管轻轻插入阴道，然后慢慢将药液挤入阴道内，每次 50 ml，保留 3~5 min 后倾出即可。1 d 2 次，7~10 d 为 1 疗程。遮光，密封保存。实验时直接采用原液。

1.1.2 动物 日本大耳白兔，体重 1.8~2.5 kg，雌性。实验动物生产许可证号：SCXK(川)2004-14，购自四川省实验动物专委会养殖场。实验动物使用许可证号：SCXK(川)2004-049。试验前应检查动物阴道口有无分泌物、充血、水肿和其它损伤情况，如有炎症或(和)损伤，应弃用。检疫后备用。

作者介绍：余成浩(1976-)，男，副教授，博士，研究方向：实验方剂学、药理毒理等新药开发。

通信作者：曾代文，男，副主任医师，Email: zdwzdw11@vip.sina.com。

1.2 方法

取健康雌性日本大耳白兔 24 只，随机分为 4 组，每组 6 只，分别为空白对照组、赋形剂对照组、甲硝唑氯己定洗剂组、已上市制剂对照组。各组家兔给药前后禁食禁水 4 h，各组家兔仰卧固定于手术台上，暴露出会阴和阴道口，用鼻镜扩开阴道。将导管湿润后轻柔地插入阴道 4~5 cm，各组用注射器缓慢注入相应受试液 2 ml，抽出导管，阴道内置入适当大小浸以相应药物的灭菌棉条，与阴道黏膜接触 5 h，赋形剂对照组给予 2 ml/次，甲硝唑氯己定洗剂组给予 2 ml/次，已上市制剂对照组给予甲硝唑氯己定洗剂 2 ml/次，空白对照组给予等容积蒸馏水，每日 1 次，连续给药 14 d。由于动物阴道容积的个体差异，有时受试液注入后可能有溢出，可用消毒棉或软纸拭去。第 2~14 天给予受试液前观察各组家兔全身情况的变化，阴道部位、临床表现（如疼痛症状）和阴道分泌物（如血、黏液）等，给药后动物死亡情况。最后 1 次给药后 24 h，观察家兔全身情况的变化，阴道部位、临床表现（如疼痛症状）和阴道分泌物（如血、粘液）等，给药后动物死亡情况；然后用气栓法处死家兔，观察尸检情况，取出阴道、子宫、卵巢组织，温水洗净赋形剂和药物，剪开平铺，观察有无充血、水肿等现象，并行病理组织学检查。

2 结 果

2.1 一般状态观察

用药期间，各组家兔体重、摄食正常，未见死亡，全身状况均无异常，阴道口未见红肿、损伤及异常分泌物；各组家兔内脏形态、色泽、大小、质地未见异常，肉眼观察取出的阴道组织无充血、水肿等现象。各给药组对阴道黏膜、子宫及卵巢无明显的刺激性。结果见表 1。

2.2 组织病理学观察

空白对照组阴道黏膜：阴道黏膜完整，表面光洁，有皱襞，呈淡红色，无充血、红肿、溃疡和糜烂等现象，黏膜复层扁平上皮细胞形态正常，无增生，固有膜未见充血及炎细胞浸润等。空白对照组子宫：子宫内膜完整，未见增生、萎缩、充血水肿及变性坏死，肌层内见少量炎细胞浸润，浆膜层未见异

个案与短篇 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.11.038

双侧喉气囊肿 1 例

王晓侠[1]，姚小宝[2]，张少强[2]，嵇宪生[1]

（1. 解放军 451 医院耳鼻喉科，西安 710054；2. 西安交通大学医学院附属第一医院耳鼻喉科，西安 710061）

【中国图书分类法分类号】R767.1 【文献标志码】B 【收稿日期】2011-01-24

喉气囊肿（Laryngocele）又名喉膨出、喉憩室、猿猴气囊或喉气性病。喉气囊肿按发生的部位分为喉内型、喉外型与混合型，喉外型与混合型喉气囊肿的临床体征主要表现为颈侧部可压缩性的软组织包块，因而此类患者偶可就诊于头颈外科。喉气囊肿为罕见病，双侧更为罕见，目前仅国外报道 1 例双侧喉气囊肿。我院近期诊治 1 例双侧喉气囊肿，现结合文献报告如下。

作者介绍：王晓侠（1975-），女，主治医师，博士，研究方向：头颈部肿瘤基因治疗。

1 病例资料

患者男性，61 岁，因发现颈部肿胀 6 年多于 2010 年 5 月 31 日入院：平时无特殊不适，无明显的炎症，病人无明显的头痛和吞咽困难。用手挤压包块可缩小，曾于感冒后明显肿大，有轻微压迫咽喉感。检查：颈部肿胀明显（图 1），双侧颌下可触及质软包块，有捻发音，压痛不明显，缓慢挤压可逐渐变小至消失，随讲话及呼吸再次出现，做鼓气动作时包块增大。CT 提示（图 2）：CT 显示双侧颌下可见低密度卵圆形气体影，从甲状软骨的外侧通过甲状舌骨膜向上延伸到舌骨的后方进入到声门上区，病变内部充满气性密度，CT 值约 30 hu。无附

表 1 家兔多次给药阴道刺激性试验

组别	动物（只）	剂量（ml/次）	给药次数（n）	全身变化	阴道变化	子宫变化	卵巢变化
空白对照组	6	2.0	14	0	0	0	0
赋形剂对照组	6	2.0	14	0	0	0	0
甲硝唑氯己定	6	2.0	14	0	0	0	0
已上市制剂组	6	2.0	14	0	0	0	0

注：0 表示无刺激，1 表示轻度刺激，2 表示中度刺激，3 表示重度刺激

常。空白对照组卵巢：卵巢原始卵泡、生长卵泡及成熟卵泡形态及数量正常，无萎缩、变性及坏死，亦无炎细胞浸润。赋形剂对照组阴道、子宫及卵巢组织未见形态、结构异常，与空白对照组比较，差异无统计学意义。甲硝唑氯己定洗剂组阴道、子宫及卵巢组织未见形态、结构异常，与空白对照组比较，差异无统计学意义。

3 结 论

甲硝唑氯己定洗剂对家兔全身变化无明显影响，阴道口未见红肿、损伤，未见疼痛等临床表现，阴道未见分泌物，动物未见死亡。尸解各内脏形态、大小、色泽、质地未见异常，肉眼观察阴道组织未见明显充血、水肿等现象。对家兔阴道、子宫、卵巢病理组织学检查未见充血、水肿、变性和坏死等不良反应，未见炎细胞浸润。提示甲硝唑氯己定洗剂对家兔阴道粘膜无刺激性，说明用于治疗细菌、淋菌、霉菌或滴虫等病原体引起的各种阴道炎是较安全的。

参 考 文 献

[1] 国家食品药品监督管理局.化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[S].2005.

[2] 徐玉红，王蔓琳，李 东，等.甲硝唑阴道用原位凝胶的急性毒性及阴道刺激性研究[J].中国药业，2009，18(13)：6-7.

[3] 王凌菲，胡家庆，李 康，等.海奥免冲洗洗浴液对家兔皮肤、眼刺激性试验研究[J].海军医学杂志，2010，(1)：4-6.

[4] 李剑琦，杨 慧，俞 红，等.消糜泡腾片主动皮肤过敏性及阴道刺激性试验[J].江西医学院学报，2006，46(6)：86.

[5] 徐叔云，卞如濂，陈 修.药理实验方法学[M].北京：人民卫生出版社，2006.

[6] 王伟明，许庆瑞，张树明，等.解脲栓直肠用药刺激性实验研究[J].中国民族民间医药杂志，2011，20(1)：60.

（责任编辑：张学颖）