

利多卡因凝胶对豚鼠的长期毒性试验研究

吴 飞, 高晓欣, 胡宇驰*, 曹春然, 高 阳, 吕 晶

北京市药品检验所药物安全评价中心, 北京 100035

摘 要: **目的** 研究 30 d 重复皮肤涂抹利多卡因凝胶对豚鼠产生的毒性反应。**方法** 利多卡因凝胶高、中、低剂量(40、20、10 g/kg)连续皮肤涂抹给药 30 d, 整个试验期间观察动物的临床症状, 测定体质量和摄食量, 分别于给药 30 d 及停药后 14 d 取部分豚鼠进行血液学、血清生化学、脏器系数和病理组织学检查。**结果** 豚鼠未出现因给药而引起的异常症状, 各给药组豚鼠体质量增长和摄食正常; 利多卡因凝胶在 10、20 g/kg 剂量下, 豚鼠血液学、血清生化学、脏器系数和病理组织学等均未见毒理学意义的异常改变; 40 g/kg 利多卡因凝胶导致豚鼠血清 K^+ 水平, 肾上腺质量及系数明显增高 ($P < 0.05$), 但脏器未出现毒性病理改变; 停药 14 d 后, 上述异常指标恢复正常, 也未见其他延迟毒性。**结论** 在本试验条件下, 皮肤涂抹利多卡因凝胶对豚鼠无明显毒性, 无毒反应剂量为 20 g/kg。

关键词: 利多卡因凝胶; 长期毒性; 皮肤给药; 豚鼠; 血清生化; 脏器系数; 病理组织学

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)05-0783-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.015

Experimental study on long-term toxicity of lidocaine gel in guinea pig

WU Xiao-fei, GAO Xiao-xin, HU Yu-chi, CAO Chun-ran, GAO Yang, LV Jing

Drug Safety Evaluation Center, Beijing Institute for Drug Control, Beijing 100035, China

Abstract: **Objective** To observe the toxic reaction of lidocaine gel on guinea pig by long-term drug toxicity. **Methods** Daily dermal administration of lidocaine gel at 40, 20, and 10 g/kg for 30 d was used for high, medium, and low dose groups, respectively. Clinical observation, examination of body weight, and feed consumption were performed during whole experimental stage, and then, the hematology, blood-biochemics, organ coefficient, and pathohistology were examined in the end administration period and recovery period, respectively. **Results** No abnormality was found in all guinea pigs in terms of appearance, behavior, body weight and food consumption. Lidocaine gel has no toxicological abnormal changes of hematology, blood-biochemics, and pathohistology during end administration and convalescent periods at dose of 20 and 10 g/kg. Lidocaine gel of 40 g/kg significantly enhanced the levels of K^+ , and adrenal gland weight and coefficient in end administration period ($P < 0.05$), but toxicological abnormal change of pathohistology was not found, then above changed index regained normal and no other flaccid toxicity also was found in recovery period. **Conclusion** In the situation of this experiment, repeated dermal administration of lidocaine gel dose not lead to significant toxicity, and 20 g/kg of lidocaine gel is the non-toxic reaction dosage.

Key words: lidocaine gel; long-term toxicity; dermal administration; guinea pig; blood-biochemics; organ coefficient; pathohistology

利多卡因凝胶是苏州纳通生物纳米技术有限公司生产的一种新剂型的局部麻醉药, 功能主治为局部麻醉, 暂时缓解疼痛。以往关于经皮给药制剂的临床前安全性评价, 往往只考虑对用药局部产生的毒性(如刺激性和过敏性)进行评价, 而未考虑到经皮给药制剂对整个机体的毒性反应^[1-2]。本研

究为了进一步了解其临床长期用药的安全性, 参照《化学药物长期毒性研究技术指导原则》的相关规定, 严格按照 GLP 的要求, 研究 30 d 重复皮肤涂抹给予利多卡因凝胶对豚鼠产生的不良反应, 明确其毒性反应的症状和严重程度, 确定其毒性靶器官, 为拟订临床安全剂量、确定临床用药提供实验依据。

收稿日期: 2016-03-15

作者简介: 吴飞, 男, 博士, 主管药师, 研究方向为药物安全评价。E-mail: wuxiaofei@bidc.org.cn

*通信作者 胡宇驰, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药物安全评价。E-mail: yuchihu@263.net

1 材料

1.1 药品与试剂

利多卡因凝胶(批号 20101027, 含 5%利多卡因)、赋形剂对照(批号 20111124, 成分为不含利多卡因的空白基质), 苏州纳通生物纳米技术有限公司; 血清生化相关试剂, 中生北控生物科技股份有限公司; 血液分析相关试剂, 日本光电工业株式会社授权上海东湖仪器试剂科技有限责任公司; 凝血因子分析相关试剂, 美国 Instrumentation Laboratory 公司; 电解质分析相关试剂, 英国朗道公司; 水合氯醛, 国药集团化学试剂有限公司; 0.9%氯化钠注射液, 天津药业焦作有限公司。

1.2 动物

SPF 级 Hartley 豚鼠, 160 只, 雌雄各半, 体质量 310~350 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK(京) 2012-0003。饲养环境为屏障级, 温度 22~24 °C, 相对湿度 53%~64%, 照明时间为 10 h(明)/14 h(暗), 饮用水为高压灭菌的生活饮用水。饲料由北京科澳协力饲料有限公司提供, 批号 12085113。

1.3 主要仪器

OLYMPUS AU400 全自动生化仪(日本奥林巴斯公司); Celltae MEK-6318K 血细胞分析仪(日本光电工业株式会社); EasyLYte PLUS Na/K/Cl ANALYZER 电解质分析仪(美国 MEDICA Corporation 公司); ACL ELITE PRO 全自动血凝分析仪(美国 Instrumentation Laboratory Corporation 公司); Nikon 显微镜(日本尼康公司); Leica ASP-200 组织脱水机、Leica EG 1150H 组织包埋机、Leica RM 2245 半自动切片机、Leica H I 1210 摊片机、Leica H I 1220 烤片机、Leica Auto Stainer XL 染色机、Leica DM 3000 光学显微镜, 均购自德国莱卡公司。

2 方法

2.1 剂量设置

利多卡因凝胶使用说明规定, 400 mg 凝胶涂抹于 4 cm² 的皮肤表面(0.1 g/cm²), 成人使用面积不得超过 100 cm², 儿童(体质量<20 kg)使用面积不得超过 40 cm², 使用时间不超过 2 h, 每天最多涂抹于患处 6 次。因此, 成人临床最大给药剂量为 0.1 g/cm² × 100 cm² × 6 次/60 kg = 1.0 g/kg, 儿童临床最大给药剂量为 0.1 g/cm² × 40 cm² × 6 次/20 kg = 1.2 g/kg。

2.2 分组、给药及指标观察^[3-4]

豚鼠检疫 1 周后, 按体质量随机分为利多卡因凝

胶高、中、低剂量(40、20、10 g/kg)组, 赋形剂组 and 对照组, 各组按 0.1 g/cm² 涂抹相应受试物, 涂抹面积为动物体质量的 10% (如体质量为 400 g, 涂抹面积为 40 cm²), 则每次涂抹剂量为: 0.1 g/cm² × 10% 动物体质量/(动物体质量 × 0.001 kg) = 10 g/kg (大于人临床最大给药剂量的等效剂量)。利多卡因凝胶高、中、低剂量组, 赋形剂组和对照组每天分别涂抹 4、2、1、1、1 次, 对照组涂抹等量的氯化钠注射液, 每 0.1 g 折算成 11 mL。

每组 32 只豚鼠, 雌性各半, 给药前 24 h 用电推剪在豚鼠背部脊柱两侧对称剃毛, 脱毛后 24 h 检查脱毛区域的皮肤, 选择皮肤无破损的豚鼠进行试验, 每天每次涂抹后用两层纱布和无刺激性胶布固定, 多次给药的, 给药间隔 2 h 以上, 用温水清洗掉药物后再次给药, 连续涂抹 30 d, 停药 14 d。

在整个试验期间, 每隔 1 周重复脱毛及称体质量 1 次, 观察豚鼠摄食、体质量增长、行为活动等一般症状及中枢神经系统方面的症状, 同时观察给药部位皮肤是否出现刺激性反应。分别在给药 30 d 和停药 14 d 取 100 和 60 只豚鼠(雌性各半), 检测豚鼠血液学、血清生化学和电解质指标, 脏器质量及系数指标, 并进行脏器病理组织学检查。

2.3 检测指标

取血于血细胞分析仪上测定血液学指标(血细胞分析和网织红细胞计数); 于血凝分析仪上测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

取血分离血清(在 2~8 °C 冰箱内放置 1~2 h, 2 2 500 r/min 离心 15 min 分离血清), 全自动生化分析仪上测定血清生化学指标: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、尿素(Urea)、肌酐(Cre)、血糖(GLU)、肌酸激酶(CK)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)。

豚鼠 ip 4%水合氯醛(10 mL/kg)麻醉, 放血处死后, 主要脏器进行全面尸检, 肉眼观察各脏器有无病变异常情况(肉眼观察脏器大小、形态、色泽、质感的变化, 并注意有无器官充血, 水肿黏连和包块); 取脑、心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脊髓(颈、胸、腰段)、垂体、食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、睾丸、附睾、前列腺、精囊、子宫、卵巢、膀胱、胸腺、甲状腺、甲状旁腺、唾液腺(颌下腺)、胰腺、气管、主动脉、

淋巴结、坐骨神经、肌肉、胸骨、乳腺及背部给药部位皮肤进行病理组织学检查,并称主要脏器的质量,计算脏器系数。

2.4 统计学分析

使用 SPSS 11.5 软件对数据进行统计分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行单因素方差分析,然后根据方差分析结果进行 Dunnett-t 检验,比较各给药组与对照组数据均数的差异显著性。

3 结果

3.1 对动物临床症状的影响

给药期间,各组豚鼠未出现因给予利多卡因凝胶引起的毒性反应,外观体征、行为活动、呼吸、排泄等一般症状未见明显异常,也未见嗜睡、不安、步态不稳、抽搐、肌颤、惊厥等中枢神经系统的异常反应,涂药部位皮肤未出现刺激性反应。恢复期也未见延迟性毒性反应。

3.2 对体质量和摄食量的影响

给药期间和恢复期,利多卡因凝胶各剂量组及赋形剂组豚鼠体质量和摄食量与同期对照组比较,差异不显著。

3.3 对血液学指标的影响

给药 30 d 和停药 14 d,利多卡因凝胶各剂量组及赋形剂组豚鼠血液学各项指标,与对照组比较,

差异不显著。

3.4 对血清生化指标的影响

表 1、2 结果表明,给药 30 d,利多卡因凝胶高剂量组血清 K^+ 水平较对照组明显增高 ($P < 0.05$),而其它各项血清生化指标未见异常。停药 14 d,利多卡因凝胶高剂量组豚鼠血清 Urea 较对照组明显增高 ($P < 0.05$),而其他各项血清生化指标未见异常。给药 30 d 和停药 14 d,利多卡因凝胶中、低剂量组和赋形剂组血清生化指标,与对照组比较,差异不显著。

3.5 对脏器质量及系数的影响

给药 30 d 和停药 14 d,尸检肉眼观察各给药组豚鼠脏器均未见病变异常。表 3、4 结果表明,给药 30 d,与对照组比较,利多卡因凝胶高剂量组精囊腺质量明显降低 ($P < 0.05$),肾上腺质量及系数明显增高 ($P < 0.05$),其余脏器质量及系数与对照组比较,差异不显著。利多卡因凝胶中、低剂量组豚鼠脏器质量及系数与对照组比较,差异不显著。

表 5、6 结果表明,停药 14 d,利多卡因凝胶中剂量组精囊腺质量及系数较对照组明显增高 ($P < 0.05$),其余脏器质量及系数与对照组比较,差异不显著;高、低剂量组豚鼠脏器质量及系数与对照组比较,差异不显著。

表 1 利多卡因凝胶给药 30 d 对豚鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 1 Effect of lidocaine gel on blood-biochemics of guinea pigs after 30 d administration ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	Urea/ (mmol·L ⁻¹)	Cre/ (μmol·L ⁻¹)	GLU/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	59±24	76±35	44.9±2.4	30.6±1.7	-0.2±0.3	8.37±0.99	54.8±6.5	7.06±0.88
赋形剂对照	10	57±21	75±21	43.8±5.1	30.0±2.6	-0.1±0.1	8.18±1.08	53.5±3.0	6.98±2.44
利多卡因凝胶	10	63±13	67±31	44.9±4.0	30.7±2.1	-0.1±0.2	8.66±0.77	56.2±5.2	6.71±1.39
	20	69±13	75±27	44.7±2.1	30.7±1.2	-0.1±0.1	8.44±1.41	55.2±2.3	6.76±2.15
	40	68±23	81±30	43.9±1.5	30.0±0.7	-0.2±0.2	8.96±0.94	53.8±4.3	6.84±1.28
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	CK/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	CHO/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	Na ⁺ / (mmol·L ⁻¹)	K ⁺ / (mmol·L ⁻¹)	Cl ⁻ / (mmol·L ⁻¹)	
对照	—	594±192	173.3±27.6	1.24±0.31	0.58±0.20	132.5±2.0	4.28±2.21	100.0±1.4	
赋形剂对照	10	439±214	175.4±30.9	1.25±0.23	0.61±0.35	132.7±1.4	4.46±1.18	99.7±1.1	
利多卡因凝胶	10	520±105	166.9±13.7	1.24±0.30	0.67±0.41	133.1±3.2	4.39±2.73	100.6±1.3	
	20	472±128	161.8±21.1	1.20±0.15	0.51±0.12	133.2±1.3	4.87±0.56	100.7±1.1	
	40	637±202	172.2±23.0	1.27±0.12	0.51±0.13	132.7±0.8	5.12±0.69*	100.1±1.1	

与对照组比较: * $P < 0.05$, 下同

* $P < 0.05$ vs control group, same as below

表2 恢复期利多卡因凝胶对豚鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 2 Effect of lidocaine gel on blood-biochemics of guinea pigs in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	TP/ (g·L ⁻¹)	ALB/ (g·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	Urea/ (mmol·L ⁻¹)	Cre/ (μmol·L ⁻¹)	GLU/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	50±6	50±11	44.8±1.8	31.3±1.6	1.5±0.3	7.69±0.46	58.4±5.0	9.13±1.18
赋形剂对照	10	48±9	63±10	45.7±4.2	32.2±2.8	1.5±0.2	7.63±1.45	58.8±5.2	8.77±3.09
利多卡因凝胶	10	47±11	78±20*	44.2±2.0	30.6±0.7	1.5±0.4	8.41±0.74	59.4±2.9	9.75±3.03
	20	42±6	55±8	45.5±2.3	31.6±1.4	1.5±0.2	7.99±0.36	61.0±3.1	10.51±2.45
	40	49±4	58±5	44.6±3.1	30.5±1.2	1.4±0.3	9.57±1.35*	59.9±2.5	10.32±2.54
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	CK/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	CHO/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	Na ⁺ / (mmol·L ⁻¹)	K ⁺ / (mmol·L ⁻¹)	Cl ⁻ / (mmol·L ⁻¹)	
对照	—	904±61	140.4±16.2	1.23±0.45	0.43±0.11	132.9±1.1	4.71±0.26	100.2±1.2	
赋形剂对照	10	1038±121	144.1±27.1	1.28±0.64	0.50±0.27	132.1±3.1	5.67±4.57	99.7±2.0	
利多卡因凝胶	10	965±212	129.7±12.7	1.30±0.22	0.55±0.12	132.1±1.7	4.89±0.37	99.2±2.0	
	20	991±89	129.7±8.8	1.27±0.42	0.44±0.11	132.7±1.6	4.37±0.40	99.7±2.4	
	40	1009±156	138.3±12.5	1.39±0.40	0.48±0.15	132.8±1.5	4.79±0.33	100.0±2.1	

表3 利多卡因凝胶给药30 d对豚鼠脏器质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)Table 3 Effect of lidocaine gel on organ weight of guinea pigs after 30 d administration ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	心/g	肝/g	脾/g	肺/g	脑/g	胸腺/g	精囊腺/g
对照	—	1.85±0.24	18.07±2.14	0.57±0.09	2.88±0.36	4.01±0.13	0.87±0.15	2.52±0.74
赋形剂对照	10	1.86±0.22	18.38±2.84	0.59±0.13	2.81±0.37	4.00±0.19	0.83±0.13	2.30±0.56
利多卡因凝胶	10	1.82±0.26	17.52±3.06	0.54±0.07	2.86±0.26	3.97±0.14	0.74±0.18	2.24±0.64
	20	1.94±0.13	19.22±3.21	0.56±0.13	2.80±0.15	3.91±0.31	0.76±0.09	2.11±0.59
	40	1.93±0.19	18.10±2.90	0.54±0.15	2.76±0.27	3.93±0.20	0.80±0.13	1.82±0.63*
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	前列腺/g	肾脏/g	肾上腺/mg	睾丸/g	附睾/g	卵巢/mg	子宫/g
对照	—	0.85±0.28	2.28±0.25	119.5±13.8	1.27±0.20	0.14±0.03	35.8±9.2	0.86±0.24
赋形剂对照	10	1.04±0.34	2.30±0.49	122.6±19.3	1.17±0.25	0.14±0.02	37.9±6.3	0.91±0.28
利多卡因凝胶	10	0.79±0.18	2.29±0.15	119.7±22.0	1.11±0.15	0.14±0.02	35.9±7.1	0.77±0.28
	20	0.75±0.16	2.36±0.21	125.8±16.6	1.21±0.09	0.14±0.02	29.4±8.5	0.95±0.24
	40	0.62±0.22	2.37±0.13	139.0±21.2*	1.10±0.13	0.13±0.03	35.0±10.0	0.93±0.13

表4 利多卡因凝胶给药30 d对豚鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)Table 4 Effect of lidocaine gel on organ index of guinea pigs after 30 d administration ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	心/(g·kg ⁻¹)	肝/(g·kg ⁻¹)	脾/(g·kg ⁻¹)	肺/(g·kg ⁻¹)	脑/(g·kg ⁻¹)	胸腺/(g·kg ⁻¹)	精囊腺/(g·kg ⁻¹)
对照	—	3.5±0.3	33.7±2.8	1.1±0.2	5.4±0.4	7.6±0.5	1.7±0.2	4.4±1.3
赋形剂对照	10	3.6±0.2	34.6±3.3	1.1±0.1	5.4±0.6	7.6±0.5	1.6±0.2	4.1±1.0
利多卡因凝胶	10	3.6±0.4	34.1±4.0	1.1±0.1	5.6±0.5	7.8±0.7	1.5±0.3	4.2±1.1
	20	3.8±0.5	36.9±3.5	1.1±0.2	5.5±0.5	7.6±0.6	1.5±0.2	3.8±1.0
	40	3.8±0.2	35.6±2.9	1.1±0.2	5.5±0.4	7.8±0.7	1.6±0.2	3.4±1.1
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	前列腺/ (g·kg ⁻¹)	肾脏/ (g·kg ⁻¹)	肾上腺/ (mg·kg ⁻¹)	睾丸/ (g·kg ⁻¹)	附睾/ (g·kg ⁻¹)	卵巢/ (mg·kg ⁻¹)	子宫/ (g·kg ⁻¹)
对照	—	1.4±0.5	4.3±0.3	218.1±32.7	2.2±0.3	0.2±0.1	74.2±19.7	1.8±0.5
赋形剂对照	10	1.8±0.5	4.4±0.2	233.3±28.1	2.1±0.4	0.2±0.1	77.5±13.5	1.9±0.6
利多卡因凝胶	10	1.5±0.3	4.5±0.5	236.4±40.2	2.1±0.3	0.3±0.1	74.9±14.3	1.6±0.6
	20	1.4±0.3	4.5±0.3	254.7±39.8	2.2±0.2	0.3±0.1	61.0±18.2	2.0±0.6
	40	1.2±0.4	4.7±0.2	306.5±33.2*	2.1±0.3	0.2±0.1	73.1±22.0	1.9±0.3

表5 恢复期利多卡因凝胶对豚鼠脏器质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 5 Effect of lidocaine gel on organ weight of guinea pigs in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	心/g	肝/g	脾/g	肺/g	脑/g	胸腺/g	精囊腺/g
对照	—	2.06±0.21	19.22±2.23	0.59±0.05	2.95±0.30	3.98±0.20	0.88±0.16	2.45±0.37
赋形剂对照	10	1.87±0.10	17.41±2.75	0.53±0.10	2.81±0.24	4.04±0.22	0.79±0.13	2.59±0.53
利多卡因凝胶	10	2.10±0.28	21.41±3.65	0.58±0.06	2.96±0.25	4.00±0.24	0.79±0.12	2.19±0.55
	20	2.04±0.14	21.05±2.10	0.60±0.07	2.98±0.22	4.03±0.21	0.91±0.17	3.14±0.47*
	40	2.01±0.32	20.87±3.08	0.57±0.07	3.10±0.40	4.07±0.18	0.80±0.16	2.53±0.18
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	前列腺/g	肾脏/g	肾上腺/mg	睾丸/g	附睾/g	卵巢/mg	子宫/g
对照	—	0.87±0.13	2.60±0.25	132.2±25.1	1.62±0.23	0.22±0.05	37.15±11.5	1.02±0.20
赋形剂对照	10	0.90±0.16	2.34±0.33	127.0±17.2	1.50±0.16	0.20±0.02	32.3±10.9	1.02±0.27
利多卡因凝胶	10	0.86±0.19	2.54±0.17	129.0±13.5	1.52±0.17	0.20±0.03	41.1±4.4	0.89±0.34
	20	0.96±0.20	2.59±0.24	140.2±18.4	1.41±0.08	0.21±0.03	50.4±16.8	0.89±0.11
	40	0.96±0.15	2.60±0.29	135.4±20.9	1.45±0.25	0.19±0.02	40.5±10.1	0.92±0.17

表6 恢复期利多卡因凝胶对豚鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 6 Effect of lidocaine gel on organ index of guinea pigs in convalescent period ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	心/(g·kg ⁻¹)	肝/(g·kg ⁻¹)	脾/ (g·kg ⁻¹)	肺/ (g·kg ⁻¹)	脑/ (g·kg ⁻¹)	胸腺/(g·kg ⁻¹)	精囊腺/ (g·kg ⁻¹)
对照	—	3.6±0.3	32.7±1.5	1.1±0.1	5.1±0.2	6.9±0.6	1.6±0.2	3.8±0.6
赋形剂对照	10	3.5±0.3	31.7±2.5	1.0±0.1	5.2±0.3	7.6±1.0	1.5±0.2	4.3±0.8
利多卡因凝胶	10	3.6±0.3	36.6±5.0	1.0±0.1	5.2±0.4	6.9±0.6	1.4±0.1	3.6±0.9
	20	3.5±0.4	35.4±3.2	1.1±0.1	5.1±0.4	6.9±0.8	1.6±0.2	4.9±0.6*
	40	3.5±0.4	35.5±4.5	1.0±0.1	5.4±0.7	7.0±0.5	1.4±0.1	4.0±0.3
组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	前列腺/ (g·kg ⁻¹)	肾脏/(g·kg ⁻¹)	肾上腺/ (mg·kg ⁻¹)	睾丸/(g·kg ⁻¹)	附睾/ (g·kg ⁻¹)	卵巢/ (mg·kg ⁻¹)	子宫/ (g·kg ⁻¹)
对照	—	1.4±0.2	4.5±0.3	232.3±38.9	2.5±0.4	0.3±0.1	71.4±18.4	2.0±0.6
赋形剂对照	10	1.5±0.3	4.3±0.2	234.2±33.6	2.5±0.3	0.4±0.1	66.6±16.7	2.1±0.7
利多卡因凝胶	10	1.4±0.3	4.4±0.4	223.8±20.5	2.5±0.2	0.4±0.1	74.0±9.3	1.6±0.6
	20	1.5±0.3	4.4±0.2	252.0±18.4	2.2±0.2	0.3±0.1	92.6±29.0	1.6±0.3
	40	1.5±0.3	4.4±0.4	243.1±35.7	2.4±0.4	0.3±0.1	75.7±16.2	1.7±0.3

3.6 病理组织学检查

病理组织学检查未见受检脏器出现与利多卡因凝胶和赋形剂有关的毒性病理变化,停药14 d,各受检脏器也未见延迟性毒性反应。

4 讨论

本研究通过豚鼠皮肤涂抹利多卡因凝胶30 d长期毒性试验研究,对这种新剂型的局部麻醉药进行整体安全性评价,为临床试验剂量及观察指标提供参考。本品成人和儿童临床最大涂抹剂量分别为1.0和1.2 g/kg。为充分暴露本品毒性,按最大给药面积(按动物体质量的10%计算)来设置豚鼠的给药

剂量,高、中、低剂量分别给药4、2、1次,则豚鼠给药的高、中、低剂量分别为40、20、10 g/kg,此剂量相当于成人剂量的40、20、10倍,儿童剂量的33、17、8倍。

症状观察未见因给予利多卡因凝胶而引起的局部皮肤异常反应和全身毒性反应,各组豚鼠体质量增长和摄食量正常,未出现与给药剂量相对应的差异变化趋势,停药后,各组豚鼠体质量和摄食量未见延迟性变化。

各项指标检测结果显示,血液学未出现与利多卡因凝胶有关的异常改变。但40 g/kg利多卡因凝

胶可以升高血清中 K^+ 水平, 停药 14 d, K^+ 水平恢复正常。利多卡因为 IB 类抗心律失常药物, 可降低浦肯野纤维自律性, 促进心肌细胞 K^+ 外流而发挥抗心律失常作用^[5-6], 心肌细胞 K^+ 外流有可能导致血清中 K^+ 水平增高。本试验结果证实, 利多卡因凝胶 20、40 g/kg 均可增加血清中 K^+ 水平, 且具有剂量依赖关系。停药 14 d, 利多卡因凝胶高剂量组血清 Urea 水平显著增高, Urea 数值虽有统计学意义, 但无剂量依赖关系, 且异常数值在正常参考值范围内, 所以可能并非药物毒性引起的改变。

利多卡因凝胶 40 g/kg 导致肾上腺质量及系数显著增高, 且具有剂量依赖关系, 停药 14 d, 肾上腺质量及系数恢复; 利多卡因凝胶中、高剂量精囊腺部分数值虽有统计学意义, 但无剂量依赖关系, 且异常数值在正常参考值范围内, 所以可能并非药物毒性引起的改变。病理组织学检查未见受检脏器出现与利多卡因凝胶有关的毒性病理变化, 也未见恢复期各受检脏器出现延迟性毒性反应。

由此可见, 利多卡因凝胶作用的靶器官可能是心脏, 导致心肌细胞 K^+ 外流后, 血清中 K^+ 水平增高, 但并未引起心脏出现病理改变。另外, 利多卡因凝胶 40 g/kg 可能会影响到豚鼠肾上腺功能, 导

致肾上腺质量及系数增高, 但也未引起肾上腺出现病理改变。

长期毒性研究是新药临床前安评的重要内容之一, 大剂量长时间重复给药, 预测药物可能对人体产生的不良反应, 判断药物毒性靶器官, 推测长期用药的安全范围, 对临床用药具有重要指导意义。在本试验条件下, 连续皮肤涂抹利多卡因凝胶 30 d, 对豚鼠无毒最高剂量为 20 g/kg。

参考文献

- [1] 石德顺, 李富利, 吴东泽, 等. 利多卡因醇质体的理化性质及其皮肤刺激性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(9): 1654-1658.
- [2] 盛国荣, 于葆华. 复方利多卡因乳膏对豚鼠皮肤刺激性实验观察 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(5): 48-49.
- [3] 夏 畅, 郭玉岩, 吕邵娃, 等. 青藤祛湿外敷散对豚鼠的长期毒性研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2013, 29(3): 275-291.
- [4] 夏 敏, 陈忠良, 廖小丹, 等. 雄褐烫伤膏皮肤给药安全性研究 [J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(6): 102-105.
- [5] 于 红. 利多卡因在内科疾病中的应用 [J]. 临床荟萃, 2004, 19(10): 595-596.
- [6] 安 敏, 邱 颀. 利多卡因非麻醉作用研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(9): 928-930.