

本维莫德的单次给药和重复给药毒性研究

孙 丽¹, 李健雄², 刘全海³, 刘珉宇³

(1 南京医科大学附属妇产医院南京市妇幼保健院, 南京 210004; 2 天济药业(深圳)有限公司, 深圳 518052; 3 上海医药工业研究院药理室, 上海 200437)

[摘要] **目的:** 观察皮下注射给予本维莫德的单次给药和重复给药毒性反应, 为临床安全用药提供依据。**方法:** 单次给药毒性研究通过皮下注射方式一次性给予受试动物本维莫德 $2\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (小鼠) 或 $500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (家兔), 给药后连续观察 14~15 d, 记录受试动物毒性反应及死亡情况。重复给药毒性研究通过皮下注射方式给予本维莫德 $40, 100, 200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (大鼠) 或 $30, 60, 150\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (家兔), 连续注射 6 个月, 给药结束后观察 1 个月。每日观察实验动物一般情况, 每周测量实验动物体重及摄食量, 末次给药终止后 24 h, 每组取 50% 受试动物(雌雄各半)进行血液生化学及病理学检查。剩余受试动物停药 1 个月, 同前完成相应指标检查。**结果:** 小鼠单次给药的无可见有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL) 剂量为 $2\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 家兔单次给药的 NOAEL 剂量为 $500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。大鼠 6 个月重复给药的 NOAEL 剂量为 $200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 家兔 6 个月重复给药的 NOAEL 剂量为 $150\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。**结论:** 本维莫德安全性良好。

[关键词] 本维莫德; 单次给药毒性研究; 重复给药毒性研究; 临床前安全性评价**[中图分类号]** R992 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0481-11

Toxicity studies of benvitimod after single dose administration and repeated dose administration

SUN Li¹, Li Jian-xiong², LIU Quan-hai³, LIU Min-yu³

(1 Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004, China; 2 Tianji Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518052, China; 3 Pharmacology Department of Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the single dose toxicity and repeated dose toxicity of benvitimod, and to provide evidence for clinical administration and drug safety. **Methods:** Single dose toxicity: The animals were given benvitimod $2\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (mice) or $500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (rabbits) by subcutaneous injection. After administration, the animals were continuously observed for 14~15 days, and the toxic reaction and deaths were recorded. Repeated dose toxicity: benvitimod was administered subcutaneously to rats at doses of 40, 100, and $200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ and to rabbits at doses of 30, 60, $150\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 6 months and observed for 1 month after the end of administration. The general conditions of the experimental animals were observed daily, and the body weight and food intake of the experimental animals were measured weekly. Twenty-four hours after the last administration, 50% of the animals (male and female) in each group were taken for hematology, blood biochemistry and pathology examination. The remaining animals were discontinued for 1 month, and the corresponding indexes were checked as before. **Results:** In the study of single dose toxicity, the NOAEL dose of benvitimod was $2\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ on mice and $500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ on rabbit. In the study of repeated dose toxicity, after 6 months of subcutaneous injection, the NOAEL dose of benvitimod was $200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ on rats and $150\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ on rabbit. **Conclusion:** The results indicated that benvitimod

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2009ZX09102-061)**[作者简介]** 孙丽,女,硕士,主要从事药物评价及临床应用研究。E-mail:sunli19860616@163.com。

had good safety in the clinical dosage.

[Key words] benvitimod; single dose toxicity; repeated dose toxicity; preclinical safety evaluation

银屑病(俗称牛皮癣)是一种主要由 T 淋巴细胞异常活化引起的慢性、复发性、炎症性疾病,需要长期给药。目前,传统治疗轻、中度寻常性银屑病外用药物包括糖皮质激素、维生素 D₃ 衍生物、煤焦油,在治疗过程中易出现停药后复发、长期用药的安全性和耐药性等问题^[1]。芳香烃受体(AHR)调节剂本维莫德(benvitimod/tapinarof)是一种具有全新作用机制的小分子非激素类抗炎、免疫调节类药物^[2]。作为有治疗作用的 AHR 调节剂类药物,本维莫德乳膏(商品名:欣比克[®])分别于 2019 年 5 月和 2022 年 5 月在中国和美国获批上市,广泛用于银屑病的局部治疗。本维莫德是我国近 10 年批准上市的 3 款 first-in-class 药物(全球首创新药)之一,也是目前为止唯一由我国先批准上市后获美国 FDA 批准的小分子首创新药。本研究为更好地在动物实验中模拟银屑病患者皮肤破损情况下药物对机体的重复给药毒性,采用皮下注射给药方式以最大限度地模拟药物透皮暴露。通过皮下注射本维莫德,对小鼠和家兔的单次给药毒性以及大鼠和家兔的 6 个月重复给药毒性进行研究,从而评估其安全性,为其临床安全用药和新药研发提供参考依据。

材料与方 法

1 药品与试剂

本维莫德原料药[天济药业(深圳)有限公司,批号:060528/040516],给药前以实验用溶媒 1,2-丙二醇或 1,2-丙二醇和 DMF(7:3, v/v)配成所需浓度。

2 仪器

8118 型全自动血液分析仪(日本光电公司);7150 型全自动血液生化分析仪(日立公司);BX41 型光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司);ECG 5511 心电图机(日本光电公司)。

3 实验动物

昆明种小鼠,SPF 级,体重:18~21 g;Wistar 大鼠,SPF 级,体重:雄性(120±10)g、雌性(110±10)g;家兔,SPF 级,体重:2.0 kg 左右。

单次给药毒性研究:小鼠 20 只,雌雄各半[上海斯莱克实验动物责任有限公司,许可证号/合格证号:SCXK(沪)2003-0003];家兔 5 只,其中雌性 3 只、雄性 2 只[上海宝牧实验动物养殖场,许可证

号/合格证号:SCXK(沪)2004-0007]。

重复给药毒性研究:大鼠 100 只,雌雄各半[上海市松江区车墩实验动物良种场,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2003-0003];家兔 90 只,雌雄各半,随机分为 5 组[上海市松江区车墩实验动物良种场,许可证号/合格证号:SCXK(沪)2002-0013]。

整个实验期间动物饲养室温度(25±2)℃,相对湿度 5%~70%,12 h 明暗交替。除实验需要外,动物自由摄食和饮水。

4 小鼠单次给药毒性研究^[3-4]

小鼠 20 只,雌雄各半,设 2 000 mg·kg⁻¹(162.6 倍于临床给药剂量)单剂量组。一次性皮下注射药物后,连续 14 d 每天观察动物外观体征、行为活动及粪便性状等。d 14 实验结束后对所有小鼠进行系统尸检,全面检查全身脏器的改变,当器官出现体积、颜色、质地等改变时进行组织病理学检查。

5 家兔单次给药毒性研究^[3-4]

家兔 5 只(雌兔 3 只、雄兔 2 只),设 500 mg·kg⁻¹单剂量组(161.3 倍于临床给药剂量)。一次性皮下注射药物后,连续 15 d 每天观察动物外观体征、行为活动及粪便性状等,在 d 1, d 8 和 d 15 称量体重。实验结束后对所有家兔进行系统尸检,全面检查全身脏器的改变。分别于给药前、给药后 d 1、给药后 d 7 和给药后 d 15,测定 II 导联心电图,检查心率、P-R 间期、QRS 间期、Q-T 间期、ST 段抬高、P 波、R 波、T 波幅度,并观察心电图波形。

6 重复给药毒性研究^[5-7]

6.1 分组及剂量设置 大鼠 100 只,雌雄各半,随机分为 5 组:3 个剂量组(低剂量组 40 mg·kg⁻¹、中剂量组 100 mg·kg⁻¹、高剂量组 200 mg·kg⁻¹,相当于临床给药量的 6.5, 16.1, 32.2 倍)、生理盐水对照组(NS 对照组,等体积)以及溶剂对照组(等体积),皮下注射, qd, 连续注射 6 个月,给药结束后观察 1 个月。

家兔 90 只,雌雄各半,随机分为 5 组:3 个剂量组(低剂量组 30 mg·kg⁻¹、中剂量组 60 mg·kg⁻¹、高剂量组 150 mg·kg⁻¹,相当于临床给药量的 9.7, 19.4, 48.4 倍)、NS 对照组(等体积)以及溶剂对照组(等体积),皮下注射, qd, 连续注射 6 个月,给药结束后观察 1 个月。

6.2 取血和取材 给药末和恢复期末各取 1/2 数量的动物进行解剖,雌雄各半。麻醉并采集血样后,剖取内脏器官、组织进行系统尸检和脏器系数检查,10% 中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,切片,HE 染色,光学显微镜观察,作组织学检查。

6.3 血液学和生化检测 检测指标:红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、总胆固醇(T-CHO)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、总胆红素(T-Bil)。检查时间为给药末及恢复期末各一次。

6.4 病理学检测 脏器系数:分别记录各组动物的心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、肾上腺、胸腺、脑、睾丸及附睾、子宫及卵巢的质量,计算脏器系数:脏器指数 = 脏器重量/体重 × 100。

组织学检查:检查各组动物的脑(大脑、小脑、脑干)脊髓(颈、胸、腰段)、垂体、胸腺、甲状腺、甲状旁腺、食管、唾液腺、胃、小肠、大肠、肝脏、胆囊、肾脏、肾上腺、脾脏、胰腺、气管、肺脏、主动脉、心脏、雄性动物附睾、雄性动物睾丸、雄性动物前列腺、雌性动物子宫、雌性动物卵巢、雌性动物乳腺、眼球、视神经、坐骨神经、膀胱、淋巴结(给药局部淋巴结、肠系膜淋巴结)和给药局部组织。用 BX41 型光学显微镜观察并显微摄影。

7 统计分析

实验数据采用 SPSS 21.0 进行统计学分析。各项指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行两组间 t 检验, $P < 0.05$ 时认为有统计学差异。

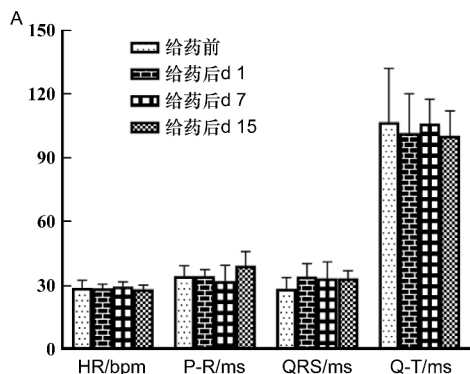


图2 本维莫德单次给药毒性研究期间家兔心电图变化

结果

1 单次给药毒性研究

小鼠给药后 14 d 内,生长良好,未出现死亡,外观体征、行为活动、精神状态、分泌物、排泄物均未见异常,体重增长均匀,见图 1;观察结束后对所有小鼠解剖,除给药部位出现炎症外,肉眼观察未发现任何组织器官出现体积、颜色、质地等改变。

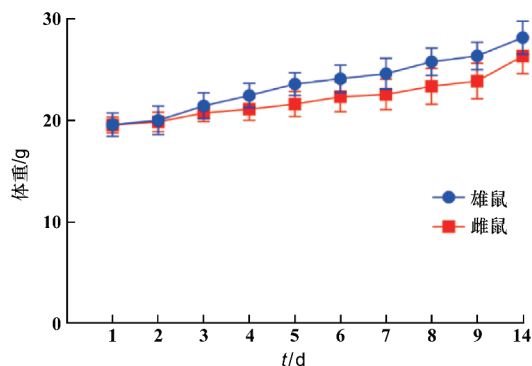
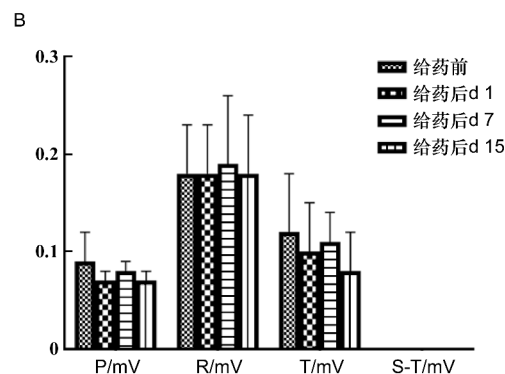


图1 本维莫德单次给药毒性研究期间小鼠体重变化

家兔给药后 15 d 内毛色光泽,活动及体重增长正常,见表 1,粪便无异常,眼、鼻、外阴无异常分泌物。部分动物注射部位出现被毛不整齐,轻度红肿,2 周后基本恢复正常。未发现任何组织器官出现体积、颜色、质地等改变。心电图检查各项指标无异常,见图 2。

表1 本维莫德单次给药毒性研究期间家兔

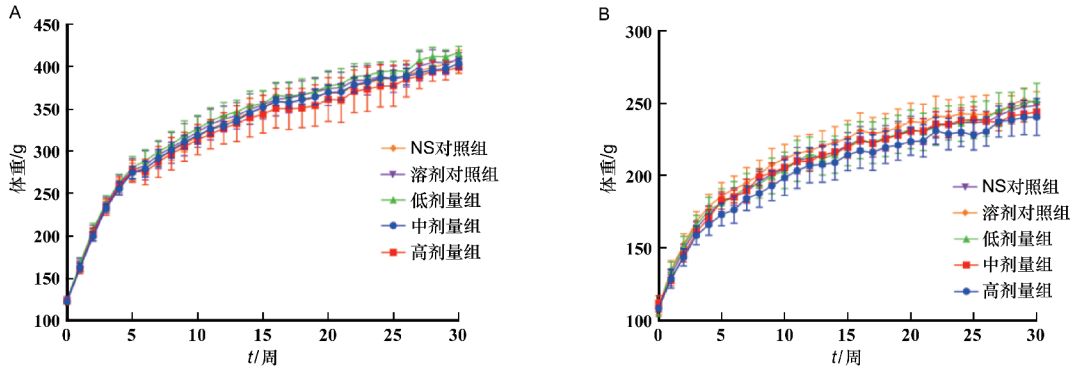
项目	1 d	8 d	15 d
体重	2.44 ± 0.11	2.59 ± 0.11	2.70 ± 0.12



2 重复给药毒性研究

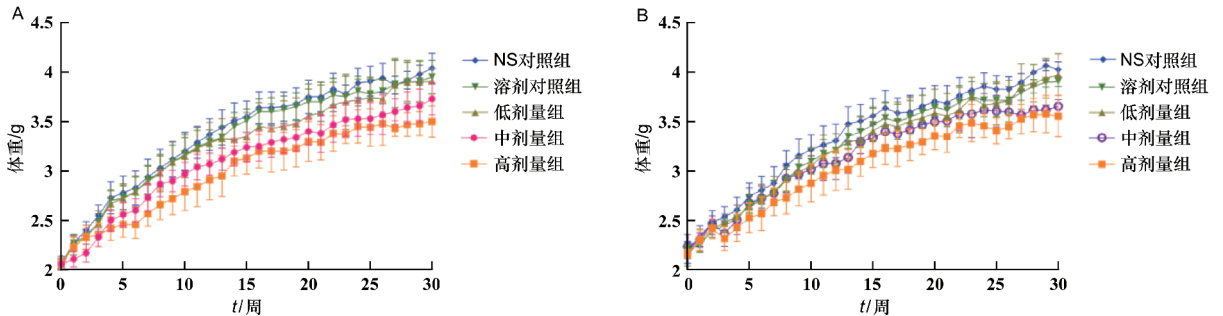
2.1 一般状况、体质量、摄食量 实验期间,受试动物体征、行为活动、分泌物、排泄物等均未见异常,未发生动物死亡。高、中、低剂量组及溶剂对照组,皮肤给药部位均出现局部红肿和轻度溃疡,实验后期进针部位皮肤偶见硬结,停药恢复1个月后基本恢复正常。

连续给予本维莫德后,雄性大鼠体重与NS对照组相比没有显著性差异,见图3A。雌性高剂量组(200 mg·kg⁻¹)大鼠体重与NS对照组相比增长减慢,停药后有所恢复,见图3B。家兔高剂量组(150 mg·kg⁻¹)与NS对照组相比增长减慢,停药后有所恢复,见图4。整个实验期间各组受试动物的耗食量基本保持稳定。



0~26周:给药期;27~30周:恢复期;A:雄鼠;B:雌鼠

图3 重复给药毒性研究期间受试动物体重变化



0~26周:给药期;27~30周:恢复期;A:雄兔;B:雌兔

图4 重复给药毒性研究期间家兔体重变化

2.2 血液学及凝血功能影响 大鼠给药末期,给药组和溶剂对照组的HGB和HCT与空白对照组相比,统计学上有显著差异。停药1个月后均已恢复。

其余各项血液指标的变化,均无显著性意义。恢复期,各项血液指标的变化,均无显著性意义,结果见表2。

表2 本维莫德重复给药毒性实验对大鼠血液学及凝血功能影响

$\bar{x} \pm s, n = 10$

组别	d 180				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	12.14 \pm 4.05	10.16 \pm 3.22	7.43 \pm 1.80 ^{ad}	7.96 \pm 2.97 ^c	9.44 \pm 2.30
RBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	7.50 \pm 0.98	7.19 \pm 0.59	6.45 \pm 0.55 ^{bd}	5.81 \pm 0.57 ^{bd}	6.14 \pm 0.83 ^{bd}
HGB/g·dL ⁻¹	14.6 \pm 1.0	12.4 \pm 2.9 ^c	11.9 \pm 0.6 ^d	10.9 \pm 0.9 ^d	11.3 \pm 0.7 ^d
HCT/%	45.4 \pm 5.3	42.4 \pm 3.2	38.0 \pm 2.1 ^{bd}	35.2 \pm 2.4 ^{bd}	37.4 \pm 2.5 ^{bd}
MCV/fL	60.8 \pm 3.5	59.1 \pm 3.3	59.0 \pm 3.2	60.8 \pm 3.2	61.5 \pm 6.0
MCH/pg	19.7 \pm 3.0	17.3 \pm 4.0	18.6 \pm 0.8	18.8 \pm 1.0	18.7 \pm 1.9
MCHC/g·dL ⁻¹	32.5 \pm 4.6	29.2 \pm 6.4	31.5 \pm 0.9	31.0 \pm 1.0	30.4 \pm 1.7
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	1 302 \pm 185	1 149 \pm 193	971 \pm 120 ^{ad}	910 \pm 120 ^{bd}	959 \pm 149 ^{ad}
PT/s	10.7 \pm 1.8	10.4 \pm 1.3	10.8 \pm 1.8	10.9 \pm 1.9	10.6 \pm 1.6

组别	d 210				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	8.34 \pm 1.76	10.68 \pm 9.56	8.16 \pm 2.21	8.75 \pm 2.68	10.91 \pm 3.19 ^c
RBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	7.49 \pm 0.50	7.26 \pm 0.73	7.36 \pm 0.59	7.49 \pm 0.68	7.14 \pm 1.04
HGB/g $\cdot dL^{-1}$	16.0 \pm 1.3	15.9 \pm 0.9	16.3 \pm 0.9	16.3 \pm 1.3	16.0 \pm 1.7
HCT/%	42.4 \pm 3.9	40.6 \pm 3.2	42.5 \pm 2.4	41.9 \pm 3.0	41.0 \pm 5.8
MCV/fL	56.5 \pm 2.6	56.0 \pm 2.5	58.0 \pm 3.7	56.1 \pm 1.7	57.6 \pm 3.2
MCH/pg	21.3 \pm 0.7	22.1 \pm 2.7	22.2 \pm 1.8	21.8 \pm 1.3	22.6 \pm 1.3 ^d
MCHC/g $\cdot dL^{-1}$	37.7 \pm 1.5	39.5 \pm 4.3	38.4 \pm 1.5	38.9 \pm 1.5	39.2 \pm 2.2
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	1 050 \pm 145	1 026 \pm 2.1	1 043 \pm 115	1 077 \pm 183	1 009 \pm 238
PT/s	11.1 \pm 1.9	10.3 \pm 1.6	10.9 \pm 1.7	11.2 \pm 1.5	11.0 \pm 1.2

与溶剂对照组比较,a: $P < 0.05$,b: $P < 0.01$;与 NS 对照组比较,c: $P < 0.05$,d: $P < 0.01$ (下同)

家兔给药末期,中高剂量给药组的 WBC 与空白对照组相比,统计学上有显著差异,但非线性相关。停药 1 个月 after 均已恢复。其余各项血液指标的

变化,均无显著性意义。恢复期,各项血液指标的变化,均无显著性意义。结果见表 3。

表 3 本维莫德重复给药毒性实验对家兔血液学影响

$\bar{x} \pm s, n = 9$

项目	d 180				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	11.23 \pm 1.96	13.79 \pm 5.54	13.51 \pm 3.92	14.23 \pm 4.41 ^c	16.70 \pm 4.84 ^d
RBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	5.92 \pm 0.59	5.59 \pm 0.61	5.56 \pm 0.42	5.41 \pm 0.57 ^c	5.51 \pm 0.57
HGB/g $\cdot dL^{-1}$	12.22 \pm 1.25	11.91 \pm 1.16	11.16 \pm 0.65 ^c	11.27 \pm 1.32	11.46 \pm 1.15
HCT/%	40.50 \pm 4.09	39.07 \pm 4.17	36.87 \pm 2.90 ^c	36.83 \pm 3.92 ^c	37.63 \pm 5.15
MCV/fL	68.50 \pm 2.56	70.04 \pm 3.83	66.43 \pm 4.41 ^a	68.22 \pm 4.98	68.38 \pm 6.64
MCH/pg	20.68 \pm 0.99	21.44 \pm 2.35	20.11 \pm 1.21	20.93 \pm 2.69	20.83 \pm 1.14
MCHC/g $\cdot dL^{-1}$	30.17 \pm 1.04	30.56 \pm 1.71	30.32 \pm 1.00	29.78 \pm 3.20	30.61 \pm 1.57
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	887.58 \pm 138.95	923.83 \pm 137.06	950.17 \pm 98.63	938.67 \pm 131.01	1 018.58 \pm 265.64
项目	d 210				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	11.49 \pm 2.81	12.28 \pm 4.61	9.58 \pm 1.75	10.39 \pm 3.29	12.19 \pm 4.34
RBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	6.44 \pm 0.66	6.26 \pm 0.32	5.95 \pm 0.48	6.20 \pm 0.28	5.89 \pm 0.47
HGB/g $\cdot dL^{-1}$	11.90 \pm 0.96	11.82 \pm 1.31	11.28 \pm 0.80	12.07 \pm 1.06	11.40 \pm 1.00
HCT/%	38.08 \pm 3.08	37.85 \pm 3.79	36.17 \pm 3.67	37.82 \pm 3.52	36.18 \pm 3.91
MCV/fL	59.30 \pm 2.57	60.35 \pm 3.64	60.80 \pm 3.69	60.90 \pm 4.05	61.35 \pm 3.23
MCH/pg	18.52 \pm 0.66	18.82 \pm 1.23	19.02 \pm 1.13	19.43 \pm 1.23	19.37 \pm 0.65 ^c
MCHC/g $\cdot dL^{-1}$	31.25 \pm 0.58	31.20 \pm 1.10	31.28 \pm 1.32	31.92 \pm 0.63	31.58 \pm 1.12
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	1 006.00 \pm 169.01	885.83 \pm 188.20	833.00 \pm 80.48 ^c	884.17 \pm 167.63	876.17 \pm 170.36

2.3 生化指标影响 大鼠给药末期,TP、ALB、三酰甘油(TG)和肌酸激酶(CK)与对照组比较均有所下降,T-Bil、D-Bil 及谷氨酰转氨酶(GGT)有所上升,在统计学意义上与 NS 对照组有差异,但均在正常

的生理范围内,停药 1 个月 after 上述指标均恢复正常。恢复期末,BUN 及 CREA 虽在统计学意义上高于 NS 对照组,但均在正常的生理范围内且无剂量相关性,见表 4。

表4 本维莫德重复给药毒性实验对大鼠生化指标影响

 $\bar{x} \pm s, n = 10$

项目	d 180				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
ALT/U·L ⁻¹	76 ± 28	61 ± 17	87 ± 31	57 ± 11	51 ± 24
AST/U·L ⁻¹	299 ± 50	267 ± 37	310 ± 31	274 ± 35	266 ± 79
TP/g·L ⁻¹	85.7 ± 4.1	81.8 ± 4.0 ^c	84.9 ± 5.1	80.7 ± 5.7 ^c	75.9 ± 8.0 ^d
ALB/g·L ⁻¹	45.5 ± 5.0	46.8 ± 5.1	45.6 ± 5.2	40.0 ± 6.4 ^{ac}	36.2 ± 6.23 ^d
T-Bil/mol·L ⁻¹	1.0 ± 0.5	0.5 ± 0.3 ^c	1.9 ± 1.1 ^{bc}	1.9 ± 1.2 ^{bc}	2.0 ± 1.5 ^b
D-Bil/mmol·L ⁻¹	0.6 ± 0.3	0.2 ± 0.3 ^d	1.3 ± 0.9 ^{bc}	1.1 ± 0.7 ^{bc}	1.5 ± 1.2 ^{ac}
ALP/U·L ⁻¹	302 ± 117	354 ± 56.9	337 ± 57	284 ± 68 ^a	382 ± 92
GGT/U·L ⁻¹	0.5 ± 0.7	1 ± 0.4	1 ± 0.3	1 ± 0.7 ^{ac}	1.9 ± 0.9 ^{bd}
GLU/mmol·L ⁻¹	4.6 ± 0.6	5.1 ± 0.8	4.9 ± 0.6	5.0 ± 0.6	5.2 ± 0.9
BUN/mmol·L ⁻¹	7.6 ± 1.2	8.7 ± 1.3	7.7 ± 1.1	6.4 ± 1.6 ^b	7.7 ± 2.2
CREA/μmol·L ⁻¹	29 ± 7	34 ± 5	26 ± 3 ^d	28 ± 5 ^a	30 ± 7
CH01/mmol·L ⁻¹	2.3 ± 0.7	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.5	2.2 ± 0.7	2.3 ± 0.6
TG/mmol·L ⁻¹	0.53 ± 0.12	0.51 ± 0.12	0.39 ± 0.07 ^{ad}	0.40 ± 0.10 ^{ac}	0.46 ± 0.23
CK/IU·L ⁻¹	12 753 ± 2 419	12 825 ± 1 595	11 329 ± 2 290	9 450 ± 1 702 ^{bd}	9 926 ± 1 573 ^{bd}
K ⁺ /mmol·L ⁻¹	7.1 ± 0.8	6.9 ± 0.6	6.9 ± 0.6	6.7 ± 0.6	6.9 ± 0.9
Na ⁺ /mmol·L ⁻¹	151 ± 4	151 ± 3	148 ± 2 ^a	148 ± 2 ^{bc}	148 ± 3 ^{ac}
Cl ⁻ /mmol·L ⁻¹	104 ± 3	107 ± 2 ^c	106 ± 1 ^c	107 ± 2 ^c	105 ± 4

项目	d 210				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
ALT/U·L ⁻¹	88 ± 51	120 ± 70	107 ± 68	193 ± 179	123 ± 58
AST/U·L ⁻¹	188 ± 95	227 ± 60	235 ± 84	319 ± 207	255 ± 66
TP/g·L ⁻¹	89.9 ± 31.4	76.7 ± 3.0	77.6 ± 7.1	79.6 ± 6.1	81.1 ± 8
ALB/g·L ⁻¹	50.5 ± 5.7	48.6 ± 5.0	50.7 ± 6.1	48.4 ± 4.6	48.7 ± 6.3
T-Bil/mol·L ⁻¹	0.2 ± 3.3	1.2 ± 0.6	1.2 ± 1.04	1.4 ± 0.9	1.7 ± 0.7
D-Bil/mmol·L ⁻¹	1.5 ± 2.8	0.7 ± 0.6	0.7 ± 0.75	0.8 ± 0.8	1.0 ± 0.5
ALP/U·L ⁻¹	291 ± 149	326 ± 197	396 ± 214	274 ± 67	376 ± 143
GGT/U·L ⁻¹	-2.2 ± 9.5	0.6 ± 0.52	1 ± 0.7	1 ± 0.3	7 ± 19
GLU/mmol·L ⁻¹	6.2 ± 0.61	6.4 ± 0.8	5.8 ± 0.6	6.0 ± 1.3	6.4 ± 0.7
BUN/mmol·L ⁻¹	7.2 ± 0.9	7.8 ± 1.5	7.9 ± 1	8.2 ± 1 ^c	8.9 ± 1.0 ^d
CREA/μmol·L ⁻¹	20 ± 4	21 ± 3	22 ± 4	24 ± 3	26 ± 5 ^{bd}
CH01/mmol·L ⁻¹	2.3 ± 0.6	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.4	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.4
TG/mmol·L ⁻¹	0.32 ± 0.08	0.45 ± 0.14 ^c	0.61 ± 0.46	0.40 ± 0.13	0.41 ± 0.18
CK/IU·L ⁻¹	7 308 ± 2 951	9 161 ± 3 347	8 211 ± 1 504	8 491 ± 4 062	8 924 ± 3 028
K ⁺ /mmol·L ⁻¹	6.5 ± 0.8	6.2 ± 1.7	6.5 ± 0.5	6.9 ± 0.9	7.0 ± 0.8
Na ⁺ /mmol·L ⁻¹	133 ± 44	137 ± 36	148 ± 3	149 ± 5	147 ± 4
Cl ⁻ /mmol·L ⁻¹	95 ± 31	99 ± 27	105 ± 2	106 ± 2	104 ± 2

家兔给药末期,AST,TG 及 GGT 有所上升,在统计学意义上与 NS 对照组有差异,但均在正常的生

理范围内且非线性相关,停药 1 个月后上述指标均恢复正常,见表 5。

表5 本维莫德重复给药毒性实验对家兔生化指标影响

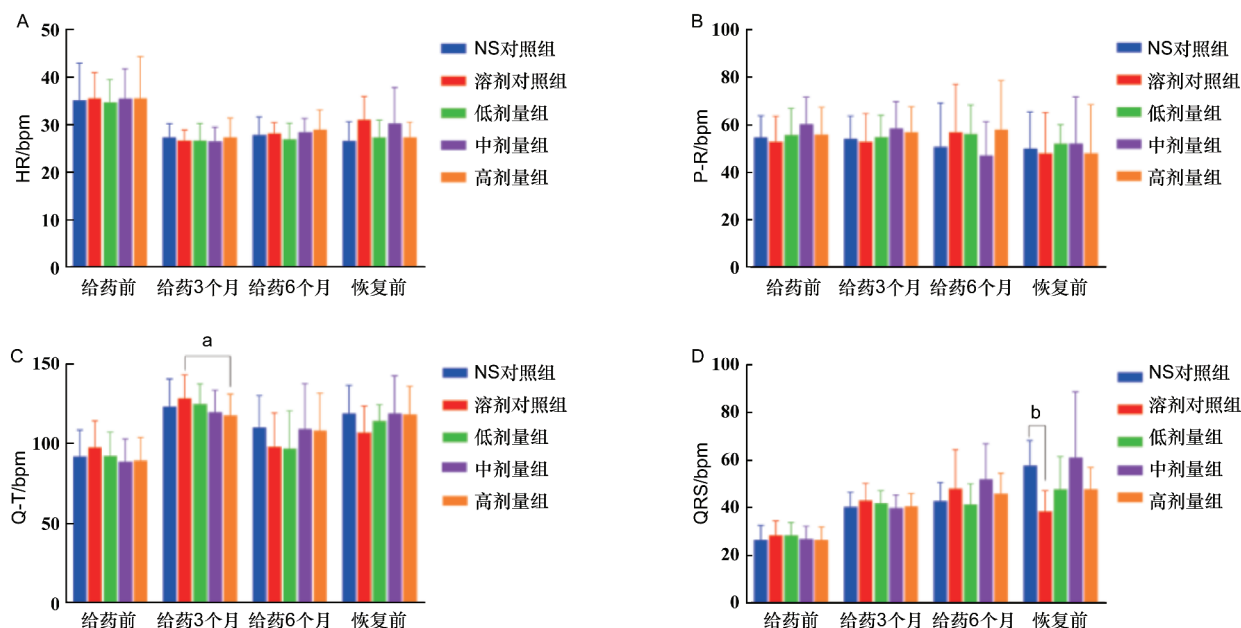
 $\bar{x} \pm s, n = 18$

项目	d 180				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
ALT/U·L ⁻¹	48.25 ± 19.31	46.67 ± 22.66	35.83 ± 10.74	34.08 ± 14.36	32.33 ± 7.99 ^c
AST/U·L ⁻¹	36.42 ± 19.85	35.83 ± 28.35	14.67 ± 7.22 ^{ad}	15.08 ± 6.32 ^{ad}	16.33 ± 4.25 ^{ad}
TP/g·L ⁻¹	58.47 ± 10.77	61.64 ± 9.09	55.58 ± 7.94	54.53 ± 7.15 ^a	57.53 ± 5.79
ALB/g·L ⁻¹	42.70 ± 6.24	43.87 ± 7.69	38.11 ± 5.65 ^a	41.11 ± 5.43	44.03 ± 4.87
T-Bil/mol·L ⁻¹	0.08 ± 0.08	0.09 ± 0.11	0.06 ± 0.08	0.09 ± 0.11	0.14 ± 0.12
ALP /U·L ⁻¹	141.50 ± 94.35	105.33 ± 42.02	88.58 ± 38.27	130.33 ± 126.67	105.58 ± 27.88
GGT/U·L ⁻¹	8.50 ± 3.80	8.83 ± 3.10	9.83 ± 3.41	12.33 ± 3.14 ^{ac}	14.50 ± 8.59 ^{ac}
GLU/mmol·L ⁻¹	6.21 ± 1.01	6.93 ± 2.63	5.78 ± 1.31	5.40 ± 0.48 ^c	5.48 ± 0.62 ^c
BUN/mmol·L ⁻¹	7.45 ± 1.05	8.59 ± 2.68	7.55 ± 1.12	7.59 ± 1.54	8.65 ± 3.76
CREA/ μ mol·L ⁻¹	64.83 ± 15.92	71.92 ± 23.69	59.83 ± 11.61	60.67 ± 10.80	72.00 ± 44.15
CH01/mmol·L ⁻¹	1.00 ± 0.46	1.03 ± 0.53	1.53 ± 1.12	1.83 ± 0.81 ^{bd}	1.60 ± 0.91
TG/mmol·L ⁻¹	0.73 ± 0.36	0.61 ± 0.28	1.13 ± 0.99	1.20 ± 0.72 ^a	2.12 ± 1.72 ^b
CK/IU·L ⁻¹	7 106.83 ± 11 364.15	1 381.17 ± 1 763.28	1 874.42 ± 1 448.14	1 048.67 ± 575.36	839.58 ± 423.39
K ⁺ /mmol·L ⁻¹	4.53 ± 0.88	4.53 ± 0.79	4.31 ± 0.71	4.26 ± 0.52	4.54 ± 0.71
Na ⁺ /mmol·L ⁻¹	122.75 ± 15.45	126.83 ± 11.57	122.58 ± 12.82	123.50 ± 8.80	128.17 ± 10.38
Cl ⁻ /mmol·L ⁻¹	85.00 ± 11.33	88.00 ± 9.33	87.17 ± 10.52	86.25 ± 6.76	89.00 ± 7.71

项目	d 210				
	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
ALT/U·L ⁻¹	51.33 ± 20.11	52.00 ± 22.21	72.33 ± 63.59	53.17 ± 23.83	45.83 ± 9.87
AST/U·L ⁻¹	33.67 ± 17.37	33.67 ± 17.06	71.83 ± 83.91	24.33 ± 16.13	20.67 ± 7.31
TP/g·L ⁻¹	73.33 ± 7.89	72.37 ± 7.00	70.40 ± 9.69	67.15 ± 3.60	65.18 ± 3.33 ^{ac}
ALB/g·L ⁻¹	47.97 ± 5.21	50.97 ± 4.98	47.15 ± 9.40	51.60 ± 3.09	50.03 ± 2.20
T-Bil/mol·L ⁻¹	0.32 ± 0.10	0.30 ± 0.21	0.33 ± 0.15	0.33 ± 0.10	0.33 ± 0.10
ALP/U·L ⁻¹	93.67 ± 15.54	191.50 ± 114.93	160.17 ± 121.33	226.17 ± 100.31	135.83 ± 48.74
GGT/U·L ⁻¹	9.00 ± 2.28	9.83 ± 1.47	13.33 ± 7.23	9.50 ± 1.22	10.67 ± 4.50
GLU/mmol·L ⁻¹	6.78 ± 0.51	10.05 ± 5.62	7.22 ± 0.80	6.83 ± 0.45	7.90 ± 1.66
BUN/mmol·L ⁻¹	7.65 ± 1.16	6.78 ± 1.62	7.55 ± 1.30	7.77 ± 1.03	7.73 ± 1.17
CREA/ μ mol·L ⁻¹	78.17 ± 11.89	61.83 ± 7.17 ^c	71.67 ± 11.79	69.33 ± 4.03 ^{ac}	69.33 ± 15.77
CH01/mmol·L ⁻¹	0.82 ± 0.31	0.93 ± 0.48	1.76 ± 1.12	1.38 ± 0.53	1.39 ± 0.62
TG/mmol·L ⁻¹	0.53 ± 0.26	0.61 ± 0.28	1.16 ± 1.35	0.61 ± 0.53	1.35 ± 0.93
CK/IU·L ⁻¹	678.17 ± 219.33	1 006.67 ± 454.28	1 489.00 ± 1 065.39	474.50 ± 113.20 ^{ac}	1 091.67 ± 1 101.90
K ⁺ /mmol·L ⁻¹	5.07 ± 0.57	5.65 ± 0.77	4.70 ± 0.24 ^a	4.95 ± 0.40	4.83 ± 0.88
Na ⁺ /mmol·L ⁻¹	143.00 ± 4.82	144.33 ± 3.50	144.67 ± 1.97	144.50 ± 1.05	145.83 ± 1.94
Cl ⁻ /mmol·L ⁻¹	103.83 ± 4.07	102.17 ± 4.58	105.00 ± 2.00	104.17 ± 3.37	105.33 ± 1.75

2.4 家兔心电图影响 给药前家兔的心电图检查正常,符合实验要求。给药3个月、给药6个月和恢复期,对兔的心率(HR)、心电图P-R间期、QT间

期、QRS时间、P波电压、R波电压、ST段和T波电压等均无显著性影响,代表性结果见图5。



A: 心率; B: P-R 间期; C: QT 间期; D: QRS 时间; a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$

图 5 给药前、给药 3 个月、给药 6 个月以及给药恢复期对家兔心电图的影响

2.5 病理学变化 脏器重量及其系数: 给药 6 个月
后, 各脏器的重量及脏器系数均在正常范围内。具

体结果见表 6 和表 7。恢复期内各脏器系数亦在正
常范围内, 此处未列出。

表 6 本维莫德重复给药毒性实验对大鼠脏器系数的影响

$\bar{x} \pm s, n = 5$

脏器	性别	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
心脏	雄	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.00	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.02
	雌	0.35 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.36 ± 0.03
肝脏	雄	2.73 ± 0.08	2.73 ± 0.08	2.73 ± 0.07	2.72 ± 0.11	2.64 ± 0.06
	雌	2.69 ± 0.10	2.73 ± 0.07	2.67 ± 0.08	2.76 ± 0.06	2.76 ± 0.09
脾脏	雄	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.20 ± 0.00	0.19 ± 0.01
	雌	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.20 ± 0.01
肺脏	雄	0.46 ± 0.01	0.43 ± 0.04	0.46 ± 0.01	0.47 ± 0.03	0.44 ± 0.03
	雌	0.54 ± 0.06	0.50 ± 0.01	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.01
肾脏	雄	0.63 ± 0.02	0.62 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.01
	雌	0.69 ± 0.16	0.62 ± 0.02	0.64 ± 0.02	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.02
肾上腺	雄	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
	雌	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.01
胸腺	雄	0.14 ± 0.07	0.11 ± 0.01	0.10 ± 0.00	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.03
	雌	0.13 ± 0.06	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.00
大脑	雄	0.57 ± 0.02	0.57 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.59 ± 0.03	0.57 ± 0.01
	雌	0.70 ± 0.02	0.72 ± 0.04	0.71 ± 0.02	0.71 ± 0.02	0.69 ± 0.03
睾丸/卵巢	雄	0.99 ± 0.03	1.01 ± 0.09	0.98 ± 0.05	1.01 ± 0.05	0.99 ± 0.04
	雌	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.01
附睾/子宫	雄	0.31 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.29 ± 0.03	0.33 ± 0.05	0.30 ± 0.04
	雌	0.26 ± 0.05	0.27 ± 0.02	0.26 ± 0.06	0.29 ± 0.11	0.28 ± 0.01

表7 本维莫德重复给药毒性实验对家兔脏器系数的影响

 $\bar{x} \pm s, n = 3$

脏器	性别	NS 对照组	溶剂对照组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
心脏	雄	0.30 ± 0.11	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.06	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.02
	雌	0.28 ± 0.07	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.07
肝脏	雄	2.86 ± 0.63	2.74 ± 0.38	2.71 ± 0.80	2.75 ± 0.43	3.00 ± 0.27
	雌	2.59 ± 0.17	2.64 ± 0.33	2.65 ± 0.34	3.13 ± 0.41	3.22 ± 0.90
脾脏	雄	0.05 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.03
	雌	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.04	0.05 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.05 ± 0.01
肺脏	雄	0.47 ± 0.07	0.47 ± 0.04	0.70 ± 0.36	0.57 ± 0.10	0.54 ± 0.05
	雌	0.51 ± 0.03	0.41 ± 0.05	0.58 ± 0.14	0.90 ± 0.32	1.74 ± 2.08
肾脏	雄	0.55 ± 0.09	0.48 ± 0.03	0.55 ± 0.04	0.74 ± 0.22	0.71 ± 0.09 ^a
	雌	0.51 ± 0.03	0.67 ± 0.28	0.64 ± 0.25	0.72 ± 0.26	0.59 ± 0.09
肾上腺	雄	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
	雌	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
胸腺	雄	0.11 ± 0.05	0.14 ± 0.11	0.10 ± 0.10	0.14 ± 0.08	0.05 ± 0.03
	雌	0.07 ± 0.05	0.19 ± 0.20	0.16 ± 0.07	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.03
大脑	雄	0.28 ± 0.04	0.25 ± 0.03	0.33 ± 0.02 ^a	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.02 ^a
	雌	0.26 ± 0.02	0.28 ± 0.05	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.29 ± 0.02
睾丸/卵巢	雄	0.15 ± 0.08	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.09	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.01
	雌	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
附睾/子宫	雄	0.17 ± 0.07	0.21 ± 0.06	0.16 ± 0.05	0.16 ± 0.00	0.15 ± 0.02
	雌	0.31 ± 0.13	0.31 ± 0.08	0.26 ± 0.13	0.39 ± 0.15	0.24 ± 0.08

与溶剂对照相比, a: $P < 0.05$

脏器病理观察:给药6个月后,部分大鼠和部分家兔肝脏出现散在肝细胞轻度水肿变性或脂肪变性,小叶内或汇管区炎性细胞浸润;个别动物肾皮质区间质有局灶性慢性炎细胞浸润;除少数动物肺内细支气管壁有慢性炎细胞浸润外,大多数动物各级支气管壁及腔内未见炎症,肺泡间隔也未见明显炎

症;注射部位发现血管淤血;其余器官或组织结构基本正常,均未见其他明显器质性病理变化。灶状水样变性、灶状肝细胞脂肪变性、肾小管上皮水样变性、间质慢性炎细胞浸润和灶性终末细支气管炎的几项指标中所出现的动物病变均属动物自然性疾病,具体结果见表8和表9。

表8 本维莫德重复给药毒性实验中大鼠脏器的病理变化

脏器	病理变化	d 180					d 210				
		NS 对照	溶剂对照	低剂量	中剂量	高剂量	NS 对照	溶剂对照	低剂量	中剂量	高剂量
心脏	心肌灶性凝固性坏死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	心肌脂肪变	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝脏	肝细胞水肿变性	2/10(+)	1/10(+)	0/10	2/10(+)	2/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	2/10(+)	2/10(+)	1/10(+)
	细胞脂肪变	1/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	0/10	1/10(+)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	细胞坏死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	门管区炎细胞浸润	0/10	0/10	1/10(+)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肾脏	肾小管上皮水样变性	1/10(+)	0/10	0/10	1/10(+)	1/10(+)	2/10(+)	1/10(+)	2/10(+)	1/10(+)	3/10(+)
	间质慢性炎细胞浸润	1/10(+)	2/10(+)	2/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	2/10(+)	3/10(+)	2/10(+)	2/10(+)	1/10(+)
肺脏	肺泡性出血	2/10(+)	3/10(+)	0/10	2/10(+)	2/10(+)	1/10(+)	2/10(+)	3/10(+)	4/10(+)	1/10(+)
	终末细支气管炎	1/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	2/10(+)	2/10(+)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
大脑	液化灶坏死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	胶质细胞结节形成	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

脏器	病理变化	d 180					d 210				
		NS 对照	溶剂对照	低剂量	中剂量	高剂量	NS 对照	溶剂对照	低剂量	中剂量	高剂量
脾脏	脾小体萎缩	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	异常细胞增生	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
淋巴结	生发中心消失	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
给药部位	纤维组织增生	8/10(+)	10/10(+)	8/10(+)	10/10(+)	10/10(+)	1/10(+)	0/10	0/10	1/10(+)	2/10(+)
	慢性炎细胞浸润	8/10(+)	9/10(+)	9/10(+)	10/10(+)	10/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	1/10(+)	2/10(+)

低倍镜下灶性病灶分布占 0~1/3, 1/3~2/3, 2/3~3/3; 视野: ×3~6; 半定量判定分: +, ++, +++ (下同)

表 9 本维莫德重复给药毒性实验中家兔脏器的病理变化

脏器	病理变化	d 180					d 210				
		NS 对照	溶剂对照	低剂量	中剂量	高剂量	NS 对照	溶剂对照	低剂量	中剂量	高剂量
心脏	心肌灶性凝固性坏死	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	心肌脂肪变	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
肝脏	肝细胞水肿变性	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	0/6	1/6(+)	1/6(+)	0/6	0/6
	细胞脂肪变	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	0/6	0/6	1/6(+)	0/6	1/6(+)
	细胞坏死	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	门管区炎细胞浸润	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
肾脏	肾小管上皮水样变性	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	0/6	1/6(+)	0/6	1/6(+)
	间质慢性炎细胞浸润	2/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)
肺脏	肺泡性出血	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	终末细支气管炎	1/6(+)	0/6	0/6	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	1/6(+)	0/6
大脑	液化状坏死	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	胶质细胞结节形成	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
脾脏	脾小体萎缩	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	异常细胞增生	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
淋巴结	生发中心消失	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
给药部位	纤维组织增生	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)
	慢性炎细胞浸润	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)	6/6(+)

讨 论

银屑病和湿疹患者的患病部位存在破损皮肤, 评价药物对破损皮肤的安全性存在较大技术难题。在动物实验中如何模拟临床上破损皮肤情况下给药的安全性, 国内外尚未发布相关技术指导原则。本研究通过皮下注射给药方式最大限度地模拟药物透皮暴露以评价本维莫德对小鼠、兔单次给药毒性和大鼠重复给药毒性, 达到验证其安全性的目的, 该方法获得国家药品监督管理局药品审评中心和美国 FDA 认可, 为本维莫德在中国和美国成功获批上市提供了科学新颖的安全性评价手段。

单次给药毒性研究结果表明, 小鼠单次给药的无可见有害作用水平 (no observed adverse effect level,

NOAEL) 剂量为 $2\ 000\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (162.6 倍于临床给药剂量), 家兔单次给药的 NOAEL 剂量为 $500\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (161.3 倍于临床给药剂量)。

重复给药毒性研究结果表明, 本维莫德以低剂量组 ($40\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中剂量组 ($100\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、高剂量组 ($200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 对大鼠皮下注射给药, 或以低剂量组 ($30\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中剂量组 ($60\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、高剂量组 ($150\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 对家兔皮下注射给药, *qd*, 连续给药 6 个月, 停药观察恢复 1 个月。由实验结果可见: ① 高剂量组和中剂量组给药可致大鼠体重增长减缓, 对雌性大鼠影响稍大, 停药后可部分恢复。高剂量组可致家兔体重增长减缓, 停药后可部分恢复。低剂量组对大鼠和家兔均不影响体重增长。大鼠和家兔的一般状况 (外观体征、行为活动、饮食饮水、

粪便性状、腺体分泌等)未见与给药有关的明显毒性反应,但给药组以及对照组的皮下注射给药部位均出现炎症反应。②血液学和生化指标检测表明,给药6个月后,大鼠和家兔的部分指标如WBC, HGB, TP, ALB, TG等虽在统计学意义上与NS对照组有差异,但均在正常的生理范围内,且溶剂对照组也有相似的下降趋势,故认为这是溶剂效应,而非药物毒性效应。停药1个月后,上述指标均恢复正常。③病理组织学检查,未发现与药物相关的病变,其相关的生化指标也均在正常范围内波动^[10]。大鼠6个月重复给药的NOAEL剂量为 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,家兔6个月重复给药的NOAEL剂量为 $150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

综上所述,本维莫德的安全性较好,本研究为其临床应用提供了参考依据,同时也为其临床进一步应用奠定良好基础。本研究通过皮下注射给药方式最大限度地模拟药物透皮暴露,为该类药物的安全性评价提供了一种科学的研究方法,促进该领域新药的开发,以解决未满足的临床需求。

[参 考 文 献]

- [1] 李祥, 张宝兰, 张理涛. 苯烯莫德对银屑病的临床研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(6): 557-559.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病学组, 张学军. 本维莫德乳膏治疗银屑病专家指导意见[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(6): 707-711.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 化学药物单次给药毒性研究技术指导原则[S]. 2014.
- [4] 郭起岳, 左俊岭, 刘诗怡, 等. 银翘柴桂颗粒毒理学研究[J]. 中南药学, 2016, 14(1): 32-39.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则[S]. 2014.
- [6] 张晓萌, 王巨才, 陈国彪, 等. 骨康宁洗剂的急性毒性和重复给药毒性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(9): 942-949.
- [7] 夏丽娟, 印晓红, 张城达, 等. 大鼠经口灌胃给予三七药酒26周重复给药毒性研究[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(10): 653-658.
- [8] JOHN J. An Atlas of Dermatology[M]. The Parthenon publishing Group, 1996, London: 188-120.
- [9] LONG CC, FINLAY AY. The finger-tip unit-a new practical measure[J]. Clin Exp Dermatol, 1991, 16(6): 444-447.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 化学药物长期毒性研究技术指导原则[S]. 2014.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-10-12