

龚云,张英帅,凌勇根,等. 甲硝唑阴道凝胶安全性试验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(2): 96-101.

Gong Y, Zhang YS, Ling YG, et al. Safety test of metronidazole vaginal gel in guinea pigs and rabbits [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(2): 96-101.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.02.016

甲硝唑阴道凝胶安全性试验研究

龚云¹, 张英帅^{1*}, 凌勇根¹, 刘逆夫¹, 蒋飞荣², 赵丞²

(1. 株洲千金药业股份有限公司, 湖南 株洲 412007; 2. 湖南省药物安全评价研究中心, 长沙 410331)

【摘要】 目的 考察甲硝唑阴道凝胶的阴道刺激性和皮肤过敏性, 为其临床应用的安全性提供依据。**方法** 采用刺激性试验, 在实验兔的阴道给药, 连续给药7天后, 观察并记录可能出现的阴道刺激反应; 采用皮肤过敏性试验, 分别于第0、7、14天在豚鼠皮肤给药致敏, 第28天激发给药, 观察豚鼠皮肤或全身过敏反应。**结果** 甲硝唑阴道凝胶外用给药未引起阴道刺激性和过敏性反应。**结论** 甲硝唑阴道凝胶用于治疗细菌性阴道炎是较安全的。

【关键词】 甲硝唑阴道凝胶; 豚鼠; 实验兔; 皮肤刺激性试验; 皮肤过敏性试验

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 02-0096-06

Safety test of metronidazole vaginal gel in guinea pigs and rabbits

GONG Yun¹, ZHANG Yingshuai^{1*}, LING Yonggen¹, LIU Nifu¹, JIANG Feirong², ZHAO Cheng²

(1. Zhuzhou Qianjin Pharmaceutical Co., Ltd., Zhuzhou 412007, China.

2. Hunan Provincial Drug Safety Evaluation Research Center, Changsha 410331)

【Abstract】 Objective To investigate the vaginal irritation and skin sensitization associated with metronidazole vaginal gel, and to provide evidence for its clinical application. **Methods** An irritation test was carried out on rabbits for vaginal administration. After 7 days of continuous administration, possible vaginal irritation was observed and recorded. A skin allergy test was administered on guinea pig skin on days 0, 7, and 14. Sensitization was initiated on day 28 to observe guinea pig skin or systemic allergic reactions. **Results** The topical administration of metronidazole vaginal gel did not cause vaginal irritation or allergic reactions. **Conclusions** Metronidazole vaginal gel is safe for the treatment of bacterial vaginosis.

【Keywords】 metronidazole vaginal gel; guinea pig; rabbit; skin irritation test; skin allergy test

甲硝唑是细菌性阴道病的常用药物, 临床接受程度很高;《2010年美国疾病控制中心阴道炎治疗指南》和中华医学会拟定的《细菌性阴道病诊治指南(草案)》首选方案均为甲硝唑;但口服或注射制剂副作用大^[1-2], 容易产生胃肠道反应、过敏性休克和神经系统疾病^[3], 患者耐受性差^[4]。但甲硝唑制成外用的阴道凝胶制剂则可极大的降低副作用, 明显提高患者耐受性^[5-7]。本项研究旨在考察甲硝唑

阴道凝胶的外用安全性, 通过甲硝唑阴道凝胶对实验兔阴道给药刺激性试验和对豚鼠皮肤的过敏性试验^[8-10], 为临床用药提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级白色豚鼠, 18只, 体重320~340g, 雌雄各半。[SCXK(湘)2015-0004], [SYXK(湘)2010-

[作者简介] 龚云(1969—), 男, 高级工程师, 研究方向: 临床前安全性评价。E-mail: gongyun2002@126.com

[通信作者] 张英帅(1982—), 男, 中级工程师, 硕士, 研究方向: 药品质量研究。E-mail: 258670562@qq.com

0008], 合格证编号: No. 43608300000083。雌雄分笼, 饲养于普通环境内, 室温: 19.4℃ ~ 26.0℃, 湿度: 49.5% ~ 70.6%。

普通级实验兔, 12 只, 体重 220 ~ 250 g, 雌性。[SCXK(湘)2015-0004], [SYXK(湘)2015-0016], 合格证编号: No. 43608300000101。饲养于普通环境内, 室温: 21.9℃ ~ 26.1℃, 湿度: 52.6% ~ 67.7%。

实验中涉及动物的操作程序已经得到中国医学科学院医学实验动物研究所实验动物使用与管理委员会(IACUC)批准, 批准号为 IACUC-2015(1)062。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

苦味酸(分析纯, 台山市化工厂有限公司, 批号: 201201); 无水乙醇(分析醇, 天津市致远化学试剂有限公司, 批号: 20120621)。2,4-二硝基氯苯(分析纯, 天津市光复精细化工研究所, 批号: 20121201), 致敏浓度 1%, 激发浓度 0.1%。甲硝唑阴道凝胶(规格: 0.75%, 每支 5 g;), 成品批号: 20150407; 甲硝唑阴道凝胶空白样品, 批号: 20150630; 由株洲千金药业股份有限公司提供。

1.3 实验方法

1.3.1 皮肤刺激性实验

(一) 实验分组

选取检疫合格实验兔 18 只, 每组 6 只动物, 雌雄各半。根据性别体重采用区段随机方法分为 3 组, 分组后进行二次编号, 编号规则为“组别编号+性别+个体编号”。如 1F01, 为第一组雌性动物的第 1 号。各组分别为①基质组(甲硝唑阴道凝胶空白样品), 动物正式编号为 1F01 ~ 1F03、1M04 ~ 1M06,

笼卡标识为白色; ②阳性对照组(2,4-二硝基氯苯), 动物正式编号为 2F01 ~ 2F03、2M04 ~ 2M06, 笼卡标识为蓝色; ③甲硝唑阴道凝胶组, 动物正式编号为 3F01 ~ 3F03、3M04 ~ 3M06, 笼卡标识为红色。采用 5% 苦味酸溶液标识动物。将豚鼠背部两侧用剃毛法进行脱毛处理。脱毛区不少于 3×3 cm²。

(二) 给药方法

①致敏接触 在第 0、第 7 天和第 14 天, 将甲硝唑阴道凝胶空白样品、1% 2,4-二硝基氯苯和甲硝唑阴道凝胶分别涂在相应的动物左侧背部脱毛区, 二层纱布(约 2.5×2.5 cm²) 和一层玻璃纸覆盖, 再用无刺激性胶布和绷带加以固定。每只动物分笼饲养, 6 h 后用温水去掉药物。

②激发接触 末次给受试物致敏后 14 d, 在激发接触阶段, 将甲硝唑阴道凝胶空白样品、0.1% 2,4-二硝基氯苯和甲硝唑阴道凝胶涂于相应的动物右侧脱毛区, 二层纱布(约 2.5×2.5 cm²) 和一层玻璃纸覆盖, 再用无刺激性胶布和绷带加以固定。6 h 后用温水去掉药物, 即可比较观察皮肤过敏反应情况, 然后于 24、48、72 h 再次观察。

(三) 观察指标及评价方法

试验期间, 每日观察每只动物的症状。按表 1 记录各组各时间的平均分, 同时应密切观察动物是否有哮喘、站立不稳或休克等严重的全身性过敏反应出现。根据试验组和对照组动物皮肤反应的差别, 判断受试物对皮肤过敏反应的性质, 并根据表 2 计算致敏发生率:

致敏发生率(%) =

$$\frac{\text{出现皮肤红斑、水肿或全身过敏反应的动物例数}}{\text{受试动物总数}}$$

表 1 皮肤过敏反应程度的评分标准

Table 1 Scoring standard for the degree of skin allergic reaction

| 皮肤过敏反应 Skin allergic reaction | 分值 Score |
|---|----------|
| 红斑 Erythema | |
| 无红斑 No erythema | 0 |
| 轻度红斑, 勉强可见 Mild erythema, barely visible | 1 |
| 中度红斑, 明显可见 Moderate erythema, clearly visible | 2 |
| 重度红斑 Severe erythema | 3 |
| 紫红色红斑到轻度焦痂形成 Purple red erythema to mild eschar formation | 4 |
| 水肿 Edema | |
| 无水肿 No edema | 0 |
| 轻度水肿, 勉强可见 Mild edema, barely visible | 1 |
| 中度水肿, 明显可见(边缘高出周围皮肤) Moderate edema, clearly visible (edge is higher than surrounding skin) | 2 |
| 重度水肿, 皮肤隆起 1 mm, 轮廓清楚 Severe edema, skin bulge 1 mm, clearly visible | 3 |
| 严重水肿, 皮肤隆起 1 mm 以上或有水泡或破溃 Severe edema, skin bulge more than 1 mm or blisters or ulceration | 4 |
| 最高总分值 Maximum score | 8 |

表 2 皮肤致敏性评价标准

Table 2 Skin sensitization evaluation criteria

| 致敏发生率(%) Incidence rate | 皮肤致敏性评价 Skin sensitization evaluation |
|----------------------------|--|
| 0~10 | 无致敏性 No allergenicity |
| 11~30 | 轻度致敏性 Mild allergenicity |
| 31~60 | 中度致敏性 Moderate allergenicity |
| 61~80 | 高度致敏性 High allergenicity |
| 81~100 | 极度致敏性 Extreme allergenicity |

(四) 统计学方法

体重采用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。统计所用软件为 SPSS 16.0。如果满足正态性($P > 0.05$),用单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析,并根据方差齐性情况选用 LSD + Dunnet(方差齐)或 Tamhane's T2(方差不齐)进行比较分析。如果不满足正态性($P \leq 0.05$),则用 Kruskal-Wallis 检验,并用 Mann-Whitney 检验进行两两比较分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3.2 兔阴道给药刺激性实验

(一) 实验分组

选取检疫合格 12 只雌性实验兔,根据体重采用完全随机方法分为两组,每组 6 只。分组后进行二次编号,编号规则为“组别编号+性别+个体编号”。如 1F01,为第一组雌性动物的第 1 号。各组分别为 ①基质组(甲硝唑阴道凝胶空白样品),动物正式编号为 1F01~1F06,笼卡标识为白色;②供试品组(甲硝唑阴道凝胶),动物正式编号为 2F01~2F06,笼卡标识为红色。

(二) 给药方法

本试验给药方式为实验兔阴道给药。每只实验兔于固定器上束缚固定其后肢,提起动物尾巴暴露出阴道口,给药量为每只 0.5 g 凝胶,连续给药 7 d。①基质组放入甲硝唑阴道凝胶空白样品作为对照;②供试品组放入 0.5 g 甲硝唑阴道凝胶(供试品);初次接触后 24 h 和每次试验操作前记录阴道口和会阴溢液、红斑和水肿状况。末次给予 24 h 后取 6 只实验兔(动物编号为:1F01~1F03 和 2F01~2F03)实施 CO₂ 麻醉安乐死,将供试品和基质组的进行比较然后完整切开阴道后纵向剖开,检查上皮组织层的刺激、损伤以及坏死情况,将取下的阴道组织放入固定剂中固定后进行组织学检查评价。另 6 只实验兔(动物编号

为:1F04~1F06 和 2F04~2F06)继续观察 7 d(若存在持久性损伤,延迟观察期限以评价上述变化的恢复情况和时间),同法肉眼观察记录阴道口和会阴溢液、红斑和水肿状况并进行组织病理学检查,以了解刺激性反应的可逆程度。

(三) 观察指标及评价方法

肉眼观察评价:肉眼观察实验兔的阴道组织与对照兔阴道组织进行比较后记录。

组织学评价:按表 3 和表 4 规定的分类系统对阴道组织进行评分。给药组动物显微镜评价记分相加后再除以观察总数即得出给药组的平均记分,最大记分为 16。对照组同法计算。对照组动物中出现显微镜评价总分大于 9 时,表明试验操作中可能造成损伤。给药组平均记分减去对照组平均记分即得出刺激指数。

2 结果

2.1 皮肤刺激性试验结果

通过豚鼠皮肤刺激性试验,各组动物均未出现死亡、休克等严重全身性过敏反应。具体结果见表 5 和表 6。结果表明:在本试验条件下,甲硝唑阴道凝胶对豚鼠未见明显主动皮肤过敏反。

2.2 阴道刺激性试验结果

通过实验兔阴道刺激性试验结果可见:末次给药 24 h 后解剖的实验兔供试品组刺激指数为 0,无刺激反应;继续观察 7 d 后解剖的实验兔供试品组刺激指数为 0,无刺激反应;在本试验条件下,甲硝唑阴道凝胶,每天 1 次,共给药 7 次,对实验兔的阴道组织无明显刺激反应。具体观察记录见表 7。

3 讨论

本试验旨在探讨甲硝唑阴道凝胶外用给药的安全性,为该药的临床应用及市场推广提供试验依据。

本试验按照国家食品药品监督管理局颁布的《药物非临床研究质量管理规范》(2003)和《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》(2014)的规定进行。通过甲硝唑阴道凝胶对实验兔阴道给药刺激性试验。显微镜下观察结果显示:基质组、供试品组末次给药 24 h 后显微镜下观察解剖的实验兔均阴道黏膜上皮细胞排列整齐,完好无损,未见变性、坏死,固有层结缔组织内未见血管充血,水肿,炎症细胞浸润等病理变化。继续观察 7 d 后

表 3 阴道组织反应显微镜分类系统

Table 3 Microscopic classification system for the vaginal tissue reaction

| 反应 Reaction | 记分 Scores | 反应 Reaction | 记分 Scores |
|--|--------------|---|--------------|
| 上皮 Epithelium | | 血管充血 Vascular congestion | |
| 正常,完好无损 Normal, intact | 0 | 无 No | 0 |
| 细胞变性或变扁平 Cell degeneration or flattening | 1 | 极少 Very few | 1 |
| 组织变形 Tissue deformation | 2 | 轻度 Mild | 2 |
| 局部糜烂 Local erosion | 3 | 中度 Moderate | 3 |
| 广泛糜烂 Extensive erosion | 4 | 重度伴血管破裂 Severe vascular deformation accompanied with rupture | 4 |
| 白细胞浸润 (每个高倍视野) Leukocyte infiltration (each high power field) | | 水肿 Edema | |
| 无 No | 0 | 无 No | 0 |
| 极少 <25 个 Very few <25 | 1 | 极少 Very few | 1 |
| 轻度 26~50 个 Mild 26-50 | 2 | 轻度 Mild | 2 |
| 中度 51~100 个 Moderate 51-100 | 3 | 中度 Molderate | 3 |
| 重度 >100 个 Severe >100 | 4 | 重度 Severe | 4 |

表 4 刺激指数

Table 4 Indexes of irritation

| 平均记分 Average score | 反应程度 Degree reactin |
|-----------------------|------------------------|
| 0 | 无 No |
| 1~4 | 极轻 Extreme mild |
| 5~8 | 轻度 Mild |
| 9~11 | 中度 Molderate |
| 12~16 | 重度 Severe |

注:组织的其他异常情况也应予以记录并包括在反应的评价中。
Note. Other abnormalities of the tissues should also be recorded and included in the evaluation of the response.

显微镜下观察仅基质组 1F04 号实验兔靠近宫颈处阴道黏膜下层炎症细胞浸润,其他实验兔阴道黏膜上皮细胞排列整齐,完好无损,未见变性、坏死,固有层结缔组织内未见血管充血,水肿,炎症细胞浸润等病理变化。结果表明甲硝唑阴道凝胶外用给药未引起阴道刺激性反应。通过采用甲硝唑阴道凝胶对豚鼠皮肤的过敏性试验,结果表明在本试验条件下,甲硝唑阴道凝胶对豚鼠未见明显主动皮肤过敏反应。试验结果表明甲硝唑阴道凝胶用于治疗细菌性阴道炎是较安全的。

凝胶剂是近年来研究的较多的新剂型^[11-15],具有涂展性好、透皮吸收性好、避免肝脏首过效应、减

少胃肠道酶解破坏、局部起效直达病灶疗效好等优点,避免了口服和注射剂产生的多种副作用,用药安全性获得极大的提高。

甲硝唑用于治疗细菌性阴道炎疗效显著^[16-17],但常规给药容易产生的副作用,副作用以胃肠道反应、过敏反应和神经系反应为主^[1-3]。其中胃肠道反应和神经系统反应主要由甲硝唑药物本身引起,且胃肠道反应与药物剂量相关,剂量增加反应越明显^[18-19]。而过敏反应多发生在使用甲硝唑注射剂的患者,有可能是甲硝唑药物本身引发,也可能是杂质或辅料等其他成分引起,引发机理尚不明确^[20]。甲硝唑副作用一直困扰医生和患者。而将甲硝唑制备成凝胶剂以后很好的解决了此项难题。甲硝唑阴道凝胶可使药物主要在用药的局部作用。药物动力学研究显示采用阴道凝胶制剂的患者甲硝唑血清浓度仅为口服制剂的 2%^[7]。笔者通过小猪的离体皮肤透过性试验,结果显示:12 h 透过量约为给药量的 27%,皮内残留约为给药量的 1.3%,具体试验内容将在后续研究中报道。以上研究表明:采用甲硝唑阴道凝胶的患者血药浓度远小于采用甲硝唑口服制剂的患者,因而极大的降低了副作用小,提高了患者用药的耐受性和安全性。

表 5 甲硝唑阴道凝胶给予豚鼠主动皮肤过敏试验观察症状评分情况表(6 h, 24 h, n=6)

Table 5 Score table of skin allergy test results for guinea pig skin administered metronidazole vaginal gel(6 h, 24 h)

| 组别 Groups | 动物号 Animal Number | 激发后 6 h 6 h after stimulation | | 致敏发生 率(%) Sensitization incidence rate | 皮肤致敏性评价 Skin sensitization evaluation | 激发后 24 h 24 h after stimulation | | 致敏发生 率(%) Sensitization incidence rate | 皮肤致敏性评价 Skin sensitization evaluation |
|--|-------------------------|-------------------------------------|-------------|--|---|---------------------------------------|-------------|--|---|
| | | 红斑 Erythema | 水肿 Edema | | | 红斑 Erythema | 水肿 Edema | | |
| | | 基质组 Substrate group | 1F01 | | | 0 | 0 | | |
| | 1F02 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1F03 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1M04 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1M05 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1M06 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 阳性对照组 Positive control group | 2F01 | 1 | 1 | 100 | 极度致敏性 Extreme allergenicity | 1 | 0 | 66.7 | 高度致敏性 Highly allergenicity |
| | 2F02 | 1 | 1 | | | 1 | 0 | | |
| | 2F03 | 1 | 1 | | | 1 | 0 | | |
| | 2M04 | 1 | 0 | | | 1 | 0 | | |
| | 2M05 | 0 | 1 | | | 0 | 0 | | |
| | 2M06 | 1 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| 甲硝唑阴道 凝胶组 Metronidazole vaginal gel group | 3F01 | 0 | 0 | 0 | 无致敏性 No allergenicity | 0 | 0 | 0 | 无致敏性 No allergenicity |
| | 3F02 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3F03 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3M04 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3M05 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3M06 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |

表 6 甲硝唑阴道凝胶给予豚鼠主动皮肤过敏试验观察症状评分情况表(48 h, 72 h, n=6)

Table 6 Score table of skin allergy test results for guinea pig skin administered metronidazole vaginal gel(48 h, 72 h)

| 组别 Groups | 动物号 Animal Number | 激发后 48 h 48 h after stimulation | | 致敏发生 率(%) Sensitization incidence rate | 皮肤致敏性评价 Skin sensitization evaluation | 激发后 72 h 72 h after stimulation | | 致敏发生 率(%) Sensitization incidence rate | 皮肤致敏性评价 Skin sensitization evaluation |
|--|-------------------------|---------------------------------------|-------------|--|---|---------------------------------------|-------------|--|---|
| | | 红斑 Erythema | 水肿 Edema | | | 红斑 Erythema | 水肿 Edema | | |
| | | 基质组 Substrate group | 1F01 | | | 0 | 0 | | |
| | 1F02 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1F03 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1M04 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1M05 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 1M06 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| 阳性对照组 Positive control group | 2F01 | 0 | 0 | 16.7 | 轻度致敏性 Mild allergenicity | 0 | 0 | 0 | 无致敏性 No allergenicity |
| | 2F02 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 2F03 | 1 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 2M04 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 2M05 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 2M06 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| 甲硝唑阴道 凝胶组 Metronidazole vaginal gel group | 3F01 | 0 | 0 | 0 | 无致敏性 No allergenicity | 0 | 0 | 0 | 无致敏性 No allergenicity |
| | 3F02 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3F03 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3M04 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3M05 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |
| | 3M06 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | | |

表 7 实验兔解剖现场涂敷局部肉眼观察及病理组织学检查记录表

Table 7 Checklist of histopathology and visual observation for field coating of experimental rabbit anatomy

| 研究阶段 Research phase | 组别 Groups | 动物号 Animal Number | 肉眼观察记分 Naked eye observation scores | 显微镜记分 Microscopic observation scores | 平均记分 Average scores |
|--|-----------------------------|----------------------|---|--|------------------------|
| 末次给药 24 h 后 After the last dose of 24 h | 基质组 Substrate group | 1F01 | 0 | 0 | 0 |
| | | 1F02 | 0 | 0 | |
| | | 1F03 | 0 | 0 | |
| | 供试品组 Trial product group | 2F01 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2F02 | 0 | 0 | |
| | | 2F03 | 0 | 0 | |
| 继续观察 7 天后 Continue to observe 7 days later | 基质组 Substrate group | 1F04 | 0 | 2 | 0.67 |
| | | 1F05 | 0 | 0 | |
| | | 1F06 | 0 | 0 | |
| | 供试品组 Trial product group | 2F04 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2F05 | 0 | 0 | |
| | | 2F06 | 0 | 0 | |

参考文献:

- [1] 范铭. 甲硝唑致不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2011, 22(44): 4188-4189.
- [2] 余佳文, 林能明, 程斌, 等. 甲硝唑不良反应的国内外文献分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 1897-1901.
- [3] Goolaby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(3): 319-325.
- [4] 陈雁南. 不同剂型的甲硝唑治疗滴虫阴道炎的临床治疗效果比较研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(1): 142-143.
- [5] 郭小琴, 李松涛, 张珊. 甲硝唑阴道凝胶剂治疗细菌性阴道病 188 例疗效分析[J]. 人民军医, 2012, 55(11): 1119-120.
- [6] 贾美红. 甲硝唑阴道凝胶治疗细菌性阴道炎的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(15): 150-151.
- [7] Cunningham FE, Kraus DM, Brubaker L, et al. Pharmacokinetics of intravaginal metronidazole gel [J]. J Clin Pharmacol, 1994, 34(11): 1060-1065.
- [8] 翁谢川, 樊星, 王青秀, 等. 药物安全性评价中豚鼠全身过敏试验方法的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 5(22): 52-55.
- [9] 米娜, 宋莎娜, 许立拔, 等. 胃痛散的皮肤过敏性和刺激性试验[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(4): 522-525.
- [10] 郭纯刚, 孟建华, 王希海, 等. 令肤适洗液皮肤和阴道局部毒性研究[J]. 中国实验动物学报, 2000, 8(4): 198-202.
- [11] 董莉, 蒋金珩, 郭菲, 等. 复方库拉索芦荟多糖凝胶剂处方工艺研究及其体外释药特性评价[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4345-4350.
- [12] 谢兴亮, 薛棱芬, 凌保东, 等. 直肠用温敏凝胶的国内外研究进展[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(1): 108-112.
- [13] Liu W, Zhu YL, Chen HB, et al. Characteristics and transdermal drug delivery of triamcinolone-acetonide-acetate-loaded solid lipid nanoparticles carbomer gel [J]. J Chin Pharm Sci, 2005, 14(1): 18-24.
- [14] 杨柳, 王爱武, 刘帅. 凝胶剂研究概况及临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 7(16): 147-149.
- [15] 王鹏, 杨秀丽, 羊波, 等. 紫杉醇脂质体凝胶剂的制备及其镇痛抗炎作用[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(3): 281-285.
- [16] 呼巧玲, 杨鹏飞. 细菌性阴道炎在 6715 例已婚妇女中的分布特点[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(25): 4114-4115.
- [17] 周玲, 周红. 阴道炎的发病情况及相关因素的探讨[J]. 中国医药指南, 2016, 14(31): 129-130.
- [18] 牛小溪, 肖冰冰, 王奔, 等. 甲硝唑治疗细菌性阴道病前后阴道菌群的结构变化及预后相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 831-835.
- [19] 李小荣. 硫糖铝预防甲硝唑胃肠道反应的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(7): 46.
- [20] 丁小丽, 雷招宝, 付萍. 甲硝唑致过敏性休克 40 例文献分析[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(3): 310-312.

[收稿日期] 2018-06-08