

开喉剑喷雾剂治疗急性咽炎的用法用量研究

孙静¹ 赵荣华¹ 毛鑫¹ 郭姗姗¹ 高英杰¹ 姚荣妹¹ 董秀² 吴昌标² 崔晓兰¹

(1 中国中医科学院中药研究所生物安全实验室,北京,100700; 2 贵州三力制药股份有限公司,安顺,561100)

摘要 目的:探讨开喉剑喷雾剂治疗急性咽炎的最佳用法用量,为临床应用提供依据。方法:选取10%氨水咽部喷雾及乙型溶血性链球菌菌液感染2种方法造成大鼠急性咽炎模型,设置4~10喷/次,6~10次/d,共12个给药组,评价开喉剑喷雾剂的最佳用法用量。结果:开喉剑喷雾剂各给药组均可不同程度减轻大鼠咽部肉眼病变及镜下组织病变,药效稳定剂量范围为6~10喷/次、8~10次/d。结论:开喉剑喷雾剂治疗大鼠急性咽炎模型的最佳剂量范围为6~10喷/次、8~10次/d。

关键词 开喉剑喷雾剂;急性咽炎;乙型溶血性链球菌;用法用量;大鼠

Study on the Usage and Dosage of Kaihoujian Spray in the Treatment of Acute Pharyngitis

Sun Jing¹, Zhao Ronghua¹, Mao Xin¹, Guo Shanshan¹, Gao Yingjie¹, Yao Rongmei¹, Dong Xiu², Wu Changbiao², Cui Xiaolan¹

(1 Biosecurity laboratory, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 Guizhou Sanli Pharmaceutical Co. LTD, Anshun 215001, China)

Abstract Objective: To explore optimum usage and dosage of Kaihoujian Spray treating acute pharyngitis and provide references for clinical use. **Methods:** A total of 12 groups were given Kaihoujian Spray with 4-10 sprays/times, 6-10 times/day, then evaluated the best usage and dosage of Kaihoujian Spray on rat acute pharyngitis model induced by 10% ammonia liquor by throat spray and hemolytic streptococcal type B by infection. **Results:** All the 12 treatments could alleviate the pharyngeal naked-eye and microscopic lesions in rats and the stable dose range was 6-10 sprays/times, 8-10 times/day. **Conclusion:** The best dose range of Kaihoujian Spray in the treatment of acute pharyngitis in rats was 6~10 sprays/times, 8~10 times/day.

Key Words Kaihoujian Spray; Acute pharyngitis; Hemolytic streptococcal type B; Usage and dosage; Rats

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.012

药品说明书是指导医师开具处方和患者用药的具有法律效力的文本,是药物最基本和重要的信息来源,也是保障用药安全的主要依据^[1-2],但部分现行药品说明书仍存在用法用量不明确,文字表述不规范等问题,给临床用药带来诸多不便,也难以保证用药的安全性和有效性。开喉剑喷雾剂为已上市品种,功能主治为清热解毒,消肿止痛。现有说明书中用法用量为“喷患处,每次适量,一日数次”。本研究探讨开喉剑喷雾剂治疗急性咽炎的的最佳有效剂量范围,为临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选取SD大鼠160只,SPF级,雌雄各半,体质量(200±10)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证:SCXK(京)2016-0011。实验中所有操作均遵循NIH及北京市实验动物伦理委员会的规定。

1.1.2 药物 开喉剑喷雾剂(贵州三力制药股份有限公司,批号:20170202);开喉剑喷雾剂赋形剂(贵州三力制药股份有限公司,批号:20170202);复方一枝黄花喷雾剂(贵州百灵企业集团有限公司,批号:20170230);阿莫西林胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,批号:160518)。

1.1.3 试剂与仪器 营养肉汤(北京奥博星生物技术公司,批号:02-013);水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号:20161130);氨水(北京市福晨化学试剂厂,批号:20161102)。乙型溶血性链球菌,购自美国标准生物品收藏中心(ATCC),本实验室传代,-80℃冰箱保存备用。

A2型生物安全柜(Thermo);AR1140型电子分析天平(OhausCorp. Brock. WJ. 美国);BSA3202S-CW电子天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司);HZQ-F160恒温震荡培养箱(哈尔滨市冬联电子技术开发有限公司);开喉剑咽喉喷雾器(贵州三力制药

基金项目:国家自然科学基金项目(81774204)

作者简介:孙静(1983.07—),女,博士,助理研究员,研究方向:中药抗病毒及抗感染药理,E-mail:jingzaiwei@126.com

通信作者:崔晓兰(1961.10—),女,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向:中药抗病毒及抗感染药理,E-mail:cuixl2812@sina.com

股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备(开喉剑喷雾剂对氨水致成年大鼠急性咽炎模型的影响) 将SD大鼠160只并按体质量分为16组,分别为正常对照组、模型对照组、阿莫西林组、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂4喷/次×6次/d、6喷/次×6次/d、8喷/次×6次/d、10喷/次×6次/d、4喷/次×8次/d、6喷/次×8次/d、8喷/次×8次/d、10喷/次×8次/d、4喷/次×10次/d、6喷/次×10次/d、8喷/次×10次/d、10喷/次×10次/d,共12个给药组。将大鼠口腔扩开,除正常对照组外,其余各组用开喉剑喷雾器将10%氨水喷于动物咽部,每次1喷(每喷约0.1 mL),1次/d,连续3 d,造成急性咽炎模型,正常对照组在同等条件下喷蒸馏水^[3-4]。

分组与模型制备(开喉剑喷雾剂对乙型溶血性链球菌致成年大鼠急性咽炎模型的影响):将SD大鼠160只按体质量分为16组,分别为正常对照组、模型对照组、阿莫西林组、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂6次×4喷组、6次×6喷组、6次×8喷组、6次×10喷组、8次×4喷组、8次×6喷组、8次×8喷组、8次×10喷组、10次×4喷组、10次×6喷组、10次×8喷组、10次×10喷组,共12个给药组。大鼠水合氯醛麻醉后,除正常对照组外,使用灭菌镊子翻开大鼠口腔,暴露上颌黏膜,用注射器将吸有 1×10^{12} cfu/mL浓度乙型溶血性链球菌菌液水平方向点刺鼻咽部黏膜,并注射菌液,操作程度以略有点状出血为止,每只0.1 mL,连续感染2 d,正常对照组在同等条件下注射生理盐水^[6]。

1.2.2 给药方法(开喉剑喷雾剂对氨水致成年大鼠急性咽炎模型的影响) 在试验前将4、6、8、10喷药量用赋形剂配制成4个浓度,于第4天各给药组开始咽喉部喷雾给药,大鼠按平均体质量100 μL/(只·次)(1喷/次)给药,每天按要求分别给药6~10次,连续3 d,正常对照组及模型对照组在同等条件下喷赋形剂。

给药方法(开喉剑喷雾剂对乙型溶血性链球菌致成年大鼠急性咽炎模型的影响):在试验前将4、6、8、10喷药量用赋形剂配制成4个浓度,于第3天各给药组开始咽喉部喷雾给药,大鼠按平均体质量100 μL/(只·次)(1喷/次)给药,每天按要求分别给药6~10次,连续3 d,正常对照组及模型对照组在同等条件下喷赋形剂。

1.2.3 检测指标与方法(开喉剑喷雾剂对氨水致成

成年大鼠急性咽炎模型的影响) 第7天肉眼观察各组大鼠咽部情况,并按下述评判标准记录:积分0:咽部色泽正常、无肿胀、充血;积分1:咽部肿胀,无充血;积分2:咽部肿胀,部分充血;积分3:频繁搔抓口部,饮水,并出现咽部充血、肿胀,黏膜呈鲜红色^[5]。

检测指标与方法(开喉剑喷雾剂对乙型溶血性链球菌致成年大鼠急性咽炎模型的影响):第6天解剖动物,取大鼠咽部组织固定于10%甲醛溶液中,24 h后取出,流水冲洗,梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片,苏木精-伊红(HE)染色后,光学显微镜下观察大鼠咽部组织病变情况。镜下病理判断标准:“-”:咽部黏膜上皮未见增生,黏膜下组织未见有炎性细胞浸润,腺体未见有水肿,结构正常。“+”:咽部黏膜上皮未见有明显增生,黏膜下组织有局限性肿胀,有轻度炎性浸润。“++”:咽部黏膜上皮有节段性增生,黏膜下组织有轻度水肿,炎性浸润明显。“+++”:咽部黏膜上皮有明显增生,黏膜下组织有炎性水肿,黏液腺有轻度增生。“++++”:咽部黏膜上皮增生明显,黏膜下组织有炎性水肿,病变较弥漫。腺体有坏死,腺细胞核脱落。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行 t 检验或秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 开喉剑喷雾剂对氨水致成年大鼠急性咽炎模型的影响 大鼠造模后,连续给药3 d,于第7天观察大鼠咽部情况。结果显示正常对照组大鼠咽部色泽正常、无肿胀、充血;模型对照组大鼠频繁搔抓口部,饮水,并出现咽部充血、肿胀,黏膜呈鲜红色;各给药组动物咽部充血、肿胀均有不同程度减轻。模型对照组大鼠肉眼观察咽部病变积分明显增加,与正常对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);开喉剑喷雾剂6~10喷/次,8~10次/d给药组咽部病变积分情况明显减轻,与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 开喉剑喷雾剂对乙型溶血性链球菌致成年大鼠急性咽炎模型的影响 大鼠咽部组织HE染色结果显示,正常对照组大鼠咽部黏膜上皮未见增生,黏膜下组织未见有炎性细胞浸润,腺体未见有水肿,结构正常。模型对照组大鼠咽部黏膜上皮有不同程度增生,黏膜下组织有炎性水肿,黏液腺有轻度增生。各给药组大鼠咽部充血及炎性增生均有不同程度减轻。见图1。模型对照组大鼠镜下观察咽部组织病变分级明显增加,与正常对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);开

喉剑喷雾剂 6~10 喷/次, 6~10 次/d 给药组咽部病变积分情况明显减轻, 与模型对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 开喉剑喷雾剂对氨水致成年大鼠急性咽炎模型的影响

组别	积分均值
正常对照组 ($n = 10$)	0.00 ± 0.00
模型对照组 ($n = 10$)	2.30 ± 0.82 *
阿莫西林组 ($n = 10$)	1.80 ± 0.79
复方一枝黄花组 ($n = 10$)	2.10 ± 0.99
开喉剑喷雾剂 4 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	2.20 ± 0.79
开喉剑喷雾剂 6 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	2.20 ± 0.92
开喉剑喷雾剂 8 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	2.10 ± 0.99
开喉剑喷雾剂 10 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	1.70 ± 1.06
开喉剑喷雾剂 4 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	2.10 ± 1.10
开喉剑喷雾剂 6 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	1.60 ± 0.52 [△]
开喉剑喷雾剂 8 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	1.30 ± 0.95 [△]
开喉剑喷雾剂 10 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	1.00 ± 0.67 [△]
开喉剑喷雾剂 4 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	2.00 ± 0.82
开喉剑喷雾剂 6 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	1.30 ± 1.16 [△]
开喉剑喷雾剂 8 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	1.00 ± 1.33 [△]
开喉剑喷雾剂 10 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	0.90 ± 0.74 [△]

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型对照组比较, [△] $P < 0.05$

表 2 开喉剑喷雾剂对乙型溶血性链球菌感染致成年大鼠急性咽炎模型的影响

组别	镜下观察咽部组织病变等级					病变均值
	-	+	++	+++	++++	
正常对照组 ($n = 10$)	10	0	0	0	0	0
模型对照组 ($n = 10$)	0	0	2	8	0	2.8 *
阿莫西林组 ($n = 10$)	0	3	7	0	0	1.7 [△]
复方一枝黄花组 ($n = 10$)	0	2	8	0	0	1.8 [△]
开喉剑喷雾剂 4 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	0	0	7	3	0	2.3
开喉剑喷雾剂 6 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	0	0	8	2	0	2.2 [△]
开喉剑喷雾剂 8 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	0	1	9	0	0	1.9 [△]
开喉剑喷雾剂 10 喷 × 6 次组 ($n = 10$)	0	1	6	1	0	2.0 [△]
开喉剑喷雾剂 4 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	0	0	8	2	0	2.2 [△]
开喉剑喷雾剂 6 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	0	0	8	2	0	2.2 [△]
开喉剑喷雾剂 8 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	0	2	6	2	0	2.0 [△]
开喉剑喷雾剂 10 喷 × 8 次组 ($n = 10$)	0	2	5	3	0	2.1 [△]
开喉剑喷雾剂 4 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	0	0	7	3	0	2.3
开喉剑喷雾剂 6 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	0	0	8	2	0	2.2 [△]
开喉剑喷雾剂 8 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	0	2	7	1	0	1.9 [△]
开喉剑喷雾剂 10 喷 × 10 次组 ($n = 10$)	0	4	5	1	0	1.7 [△]

注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型对照组比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

根据国家药品不良反应监测中心统计, 我国不合理用药情况十分严重, 每年至少有 250 万人因药物不良反应入院^[7]。因此, 推动合理用药, 避免和减少药物不良反应, 是关系公众健康、减少医药资源浪费的重要内容。合理用药包括正确的选择药物、正确的用法用量、正确的给药途径、正确的疗程、正确的治疗终点 5 个方面。其中科学、全面的药品说明书是合理用药的重要途径。根据美国 FDA 调查, 美

国每天都有一名患者死于用药错误, 而有一半的用药错误与说明书有关^[8]。每一种药品都配有相应的专业说明书介绍其适应证及用法用量, 并需要在一定的专业知识指导下使用。因此, 药品说明书内容的科学性和准确性对临床合理用药起着至关重要的作用。然而许多药品特别是中成药说明书仍存在用法用量标注不明确, 导致发生长期用药、超剂量用药等不合理用药现象^[9-10]。

开喉剑喷雾剂功能主治为清热解毒, 消肿止痛, 用于肺胃蕴热所致的咽喉肿痛, 口干、口苦, 牙龈肿痛以及口腔溃疡, 复发性口疮见上述证候者, 是临床上治疗各种原因引起的急性咽炎的常用药^[11]。但开喉剑喷雾剂说明书标注的用法用量为“喷患处, 每次适量, 一日数次”, 表述不够科学准确, 给医患双方用药均造成诸多不便。因此本研究通过化学刺激及病原菌感染 2 种方法建立大鼠急性咽炎模型, 探讨开喉剑喷雾剂的最佳有效剂量范围, 为临床应用提供依据。开喉剑喷雾剂临床常用剂量为 6~8 喷/次, 6~8 次/d。本研究扩展给药范围为 4~10 喷/次, 6~10 次/d, 共 12 个给药组。

急性咽炎是一种临床常见病、多发病, 临床上理化刺激如气候剧变、粉尘、烟雾等是其致病因素之一^[12-13]。故本试验采用咽部喷雾浓氨水造成大鼠急性咽炎模型, 造模后, 各组大鼠均出现频繁搔抓口部, 饮水增加, 咽部充血、肿胀等现象, 造模第 3 天表现最为明显。连续给药 3 d 后, 开喉剑喷雾剂 6 喷/次 × 8 次/d、开喉剑喷雾剂 8 喷/次 × 8 次/d、6 喷/次 × 10 次/d、8 喷/次 × 10 次/d 4 个给药组的大鼠咽部病变积分情况明显减轻, 与模型对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

另外, 病原菌 (包括乙型溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌等) 感染也是临床上急性咽炎的重要发病原因之一^[14-15]。因此本研究采用乙型溶血性链球菌点刺大鼠鼻咽部黏膜, 并注射菌液建立病原菌感染型大鼠急性咽炎模型。连续给药 3 d 后, 取大鼠咽部组织进行 HE 染色, 病理结果显示, 各给药组大鼠咽部组织充血及炎性增生均有不同程度减轻。统计结果显示, 开喉剑喷雾剂 6 喷/次 × 6 次/d、8 喷/次 × 6 次/d、10 喷/次 × 6 次/d、4 喷/次 × 8 次/d、6 喷/次 × 8 次/d、8 喷/次 × 8 次/d、10 喷/次 × 8 次/d、6 喷/次 × 10 次/d、8 喷/次 × 10 次/d、10 喷/次 × 10 次/d 10 个给药组大鼠咽部病变积分情况明显减轻, 与模型对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

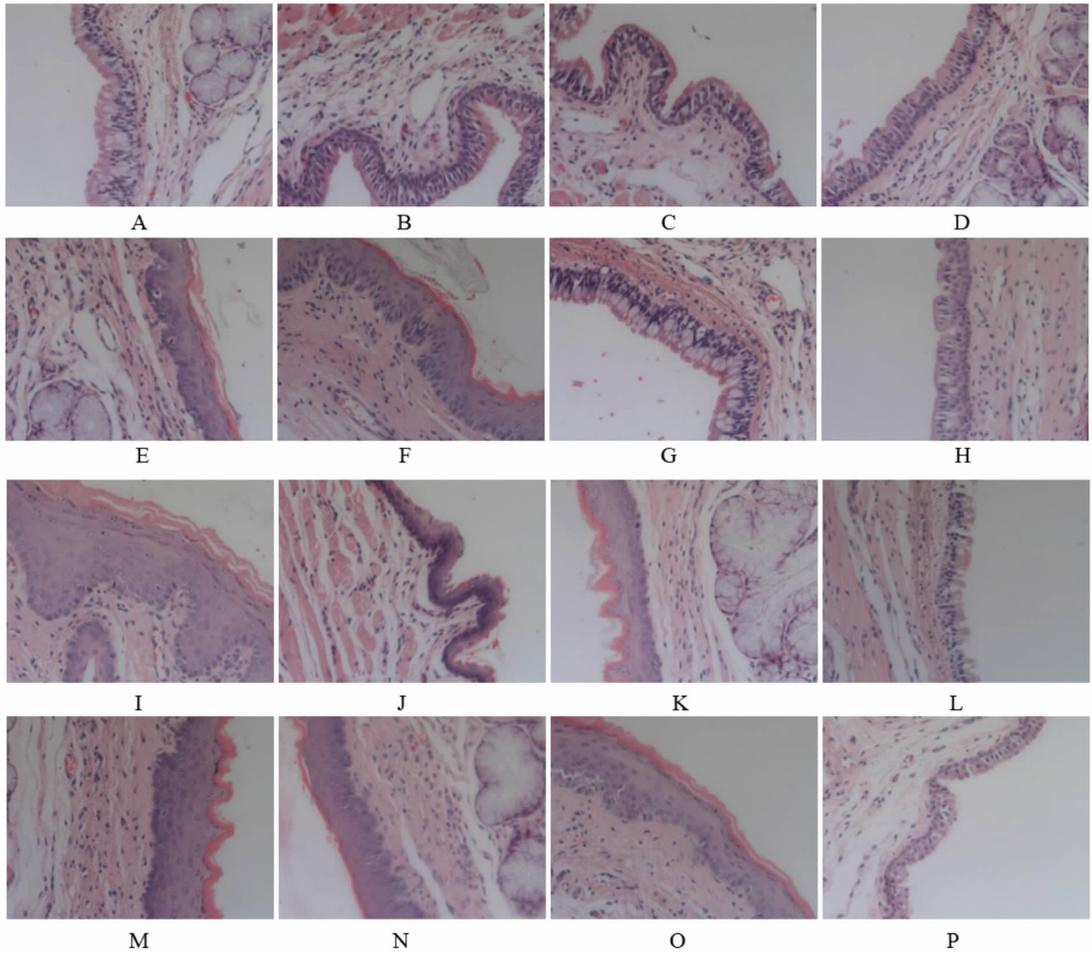


图1 乙型溶血性链球菌致成年家兔急性咽炎模型各组动物给药3 d后咽部黏膜组织病理学(HE染色, ×200)

注:A. 正常对照组;B. 模型对照组;C. 阿莫西林组;D. 复方一枝黄花组;E. 开喉剑喷雾剂4喷×6次组;F. 开喉剑喷雾剂6喷×6次组;G. 开喉剑喷雾剂8喷×6次组;H. 开喉剑喷雾剂10喷×6次组;I. 开喉剑喷雾剂4喷×8次组;J. 开喉剑喷雾剂6喷×8次组;K. 开喉剑喷雾剂8喷×8次组;L. 开喉剑喷雾剂10喷×8次组;M. 开喉剑喷雾剂4喷×10次组;N. 开喉剑喷雾剂6喷×10次组;O. 开喉剑喷雾剂8喷×10次组;P. 开喉剑喷雾剂10喷×10次组

总之,开喉剑喷雾剂产生稳定药效的用法用量范围在6~10喷/次、8~10次/d之间,结合临床应用反馈,建议临床应用剂量6~8喷/次、8~10次/d。

参考文献

[1] 刘皈阳,王心慧,陈召红. 超说明书用药问题的相关分析与思考[J]. 中国药物应用与监测,2013,10(3):123-127.

[2] 夏东胜. 近8年我国药品监督管理部门发文修订药品说明书情况及趋势[J]. 中国药房,2014,25(41):3853-3856.

[3] 章晨峰,曹亮,衡晴晴,等. 胆木叶片抗大鼠急性咽炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):97-100.

[4] 刘红,邱建平,何琴,等. 白花龙胆提取物对大鼠急性咽炎模型作用研究[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(3):1-4.

[5] 梁璐,朴晋华,高天红,等. 注射用炎琥宁对实验性急性咽炎动物模型的疗效与作用机制研究[J]. 药物评价研究,2012,35(3):165-168.

[6] 苗明三,常兵杰,白明,等. 急性咽炎动物模型制备规范(草案)[J]. 中药药理与临床,2018,34(1):175-178.

[7] 徐萌,郭凤霞,司法启,等. 柏拉图分析法在提高我院临床合理用

药水平中的应用[J]. 中国药房,2013,24(5):424-427.

[8] 沈华明. 重视药品说明书促进临床合理用药[J]. 医药导报,2014,33(12):1644-1646.

[9] 吴琳,叶峥嵘. 浅析中成药说明书中存在的问题[J]. 现代中药研究与实践,2013,27(2):86-88.

[10] 田硕,郭晖,苗明三. 中成药说明书完善的思考及实践[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2225-2229.

[11] 孟战备. 开喉剑喷雾剂治疗急性咽炎、喉炎、扁桃体炎疗效分析[J]. 中国继续医学教育,2016,8(22):187-189.

[12] 郭姗姗,包蕾,高英杰,等. 金蓝颗粒对病毒感染幼年动物致急性咽炎模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(13):105-109.

[13] 封银曼,王停,高志卿,等. 急性咽炎动物模型研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(3):52-52,55.

[14] 肖硕,王宗喜. 抗菌药物在急性咽炎中的合理应用[J]. 医药导报,2013,32(5):641-643.

[15] 于守汎. 链球菌性扁桃体炎和咽炎的临床表现及抗菌治疗[J]. 国外医学:流行病学传染病学分册,2000,27(2):77-79,87.

(2018-09-20 收稿 责任编辑:杨觉雄)