

# 开喉剑喷雾剂(儿童型)治疗小儿急性咽炎和急性扁桃体炎的用法用量探讨

孙静<sup>1</sup>, 高英杰<sup>1</sup>, 毛鑫<sup>1</sup>, 时宇静<sup>1</sup>, 赵荣华<sup>1</sup>, 郭姗姗<sup>1</sup>, 姚荣妹<sup>1</sup>,  
董秀<sup>2</sup>, 吴昌标<sup>2</sup>, 崔晓兰<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;  
2. 贵州三力制药股份有限公司, 贵州 安顺 561100)

**[摘要]** 目的:明确开喉剑喷雾剂(儿童型)治疗动物急性咽炎和急性扁桃体炎的有效剂量范围,为指导临床用法用量提供依据。方法:取幼龄SD大鼠160只,白兔96只,ICR小鼠160只按体质量等级随机分为16组,分别为正常组、模型组、阿莫西林组或利巴韦林、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂(儿童型)不同给药剂量组;开喉剑喷雾剂(儿童型)不同给药剂量组,分别设置2喷/次,4次/日;4喷/次,4次/日;6喷/次,4次/日;8喷/次,4次/日;2喷/次,6次/日;4喷/次,6次/日;6喷/次,6次/日;8喷/次,6次/日;2喷/次,8次/日;4喷/次,8次/日;6喷/次,8次/日;8喷/次,8次/日;共12个给药组。除正常组外,其余各组采用5%氨水咽部喷雾致大鼠急性咽炎、乙型溶血性链球菌感染致家兔急性咽炎和急性扁桃体炎、腺病毒感染致小鼠急性咽炎3种动物模型,通过咽部病变评分及病理检测评价开喉剑喷雾剂(儿童型)的最佳用法用量。结果:与正常组比较,各实验中模型组动物肉眼及病理观察评分均有显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,开喉剑喷雾剂(儿童型)各给药组均可不同程度减轻大、小鼠咽部病变,减轻家兔咽部组织和扁桃体组织病变,在4~8喷/次,6次/日以及2~6喷/次,8次/日剂量范围内疗效显著,与模型对照组比较有显著性差异。结论:开喉剑喷雾剂(儿童型)治疗急性咽炎和急性扁桃体炎的不同年龄小儿推荐用量为1~3岁:2喷/次,6~8次/日;4~6岁:3~6喷/次,6~8次/日;7-12岁:5~8喷/次,6~8次/日。

**[关键词]** 开喉剑喷雾剂(儿童型); 儿童用药; 急性咽炎; 急性扁桃体炎; 用法用量

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0033-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191004

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190219.1021.004.html>

**[网络出版时间]** 2019-02-19 16:50

## Usage and Dosage of Kaihoujian Throat Spray (for Children) in Treatment of Acute Pharyngitis and Acute Tonsillitis

SUN Jing<sup>1</sup>, GAO Ying-jie<sup>1</sup>, MAO Xin<sup>1</sup>, SHI Yu-jing<sup>1</sup>, ZHAO Rong-hua<sup>1</sup>, GUO Shan-shan<sup>1</sup>,  
YAO Rong-mei<sup>1</sup>, DONG Xiu<sup>2</sup>, WU Chang-biao<sup>2</sup>, CUI Xiao-lan<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Guizhou Sanli Pharmaceutical Co. Ltd., Anshun 561100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effective dose range of Kaihoujian throat spray (for children) in treating acute pharyngitis and acute tonsillitis, in order to provide the reference for the usage and dosage in clinic. **Method:** A total of 160 juvenile SD rats were divided into 16 groups according to the body mass grade, namely normal group, model group, amoxicillin or ribavirin group, compound Yizhi Huanghua group and different doses of Kaihoujian (for children) groups. The different doses of Kaihoujian (for children) groups were divided into 12 treatment groups based on 2 sprays/time, 4 times/day, 4 sprays/time, 4 times/day, 6 sprays/time, 4 times/day,

**[收稿日期]** 20181010(021)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81774204)

**[第一作者]** 孙静,博士,从事中药药理研究,Tel:010-84252805-4102,E-mail: jingzaiwei@126.com

**[通信作者]** \*崔晓兰,博士,研究员,博士生导师,从事中药抗病毒及抗感染药理研究,E-mail: cuixl2812@sina.com

8 sprays/time, 4 times/day, 2 sprays/time, 6 times/day, 4 sprays/time, 6 times/day, 6 sprays/time, 6 times/day, 8 sprays/time, 6 times/day, 2 sprays/time, 8 times/day, 4 sprays/time, 8 times/day, 6 sprays/time, 8 times/day, and 8 sprays/time, 8 times/day. Except for normal group, all of the remaining groups were included in three animal models, namely 5% ammonia-induced acute pharyngitis in rat, B type streptococcus haemolyticus-induced acute pharyngitis and tonsillitis in rabbit, and adenovirus-induced acute pharyngitis in mice. Then the optimal usage and dosage of Kaihoujian throat spray (for children) were evaluated based on pharyngeal lesion score and htoxylin eosin (HE) staining. **Result:** There were significant differences in pharyngeal and tonsil lesions between the model group and the normal group ( $P < 0.01$ ). All of the 12 treatment groups could alleviate pharyngeal and tonsil lesions in three animal models, and the best dose range with significant potency were 4 ~ 8 sprays/times, 6 times/day and 2 ~ 6 sprays/times, 8 times/day ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The clinical usage and dosage of Kaihoujian throat spray (for children) in treating acute pharyngitis and tonsillitis were suggested to be 2 sprays/times, 6 ~ 8 times/day for 1 ~ 3 year-old children; 3 ~ 6 sprays/times, 6 ~ 8 times/day for 4 ~ 6 year-old children and 5 ~ 8 sprays/times, 6 ~ 8 times/day for 7 ~ 12 year-old children.

[ **Key words** ] Kaihoujian throat spray (for children); pediatric drugs; acute pharyngitis; acute tonsillitis; application method and dosage

小儿急性咽炎和扁桃体炎是儿童最常见的呼吸道感染性疾病,以婴幼儿作为主要发病人群,具有起病急,病情进展快等特点,常发生咽痛、发烧、咳嗽、咳痰、声嘶、吞咽困难等症状,严重危害患儿的生活质量,若未能得到及时治疗,则易危及到患儿生命<sup>[1-2]</sup>。现代医学认为小儿急性咽炎、急性扁桃体炎的病因多为病毒或细菌感染等。中医学认为,急性咽炎和急性扁桃体炎是由肺胃热盛、邪毒引起,而小儿脏腑娇嫩,形气未充,“肺常不足”的生理特点尤为突出,因此中医药治疗常采用清热解毒、利咽的中成药<sup>[3-4]</sup>。

开喉剑喷雾剂(儿童型)为已上市品种,功能为清热解毒,消肿止痛,用于急、慢性咽喉炎、扁桃体炎、咽喉肿痛、口腔炎、牙龈肿痛。开喉剑喷雾剂(儿童型)由八爪金龙、山豆根、蝉蜕、薄荷脑等成分组成,八爪金龙具有散瘀消肿、清咽利喉之功效,蝉蜕具有利咽、除热、散风之功效,山豆根具有利咽消肿、清热解毒之功效。薄荷脑为薄荷全草提取物,具有促透皮吸收作用<sup>[5]</sup>。且该药为液体喷雾制剂,可直接作用于口腔黏膜,在病变局部形成药液膜,具有直接吸收、起效快、疗效高、疗程短等特点,临床应用广泛<sup>[6-7]</sup>。但现说明书中开喉剑喷雾剂(儿童型)的用法用量为“喷患处,每次适量,一日数次”,对儿童应用的具体剂量表述不清,不符合儿童用药的规范,给临床应用造成极大困扰。

儿童用药是全世界共同关注的话题,由于儿童机体各器官尚未完全发育成熟,生理、病理情况与成人不同,因此在众多的药品不良反应和药害事件中,

儿童往往会成为受害群体之一<sup>[8-9]</sup>。儿童对药物剂量的需求因年龄、体质量、发育状况的不同而存在差异,即使在不同年龄组的儿童间也存在着一定区别,因此儿童用药药品说明书应根据不同年龄组标示明确的给药剂量。本次研究的目的是探讨开喉剑喷雾剂(儿童型)治疗小儿急性咽炎和急性扁桃体炎的最佳有效剂量范围、同时明确不同年龄段儿童的用法用量,为临床应用提供依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 幼龄 SD 大鼠(SPF/VAF 级),体质量 90 ~ 110 g, 4 ~ 5 周龄;幼龄 ICR 小鼠(SPF/VAF 级),体质量 13 ~ 15 g, 3 ~ 4 周龄,均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2016-0011。幼龄日本大耳白兔(普通级),体质量 1.4 ~ 1.6 kg, 6 周龄,由北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司提供,合格证号 SCXK(京)2015-0005。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,并经过中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准,编号 20182004。

**1.2 药物与试剂** 开喉剑喷雾剂(儿童型),开喉剑喷雾剂(儿童型)赋形剂(贵州三力制药股份有限公司,批号均为 20170208);复方一枝黄花喷雾剂(贵州百灵企业集团制药股份有限公司,批号 20170230);阿莫西林胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,批号 160518);利巴韦林喷剂(江苏天济药业有限公司,批号 160224);营养肉汤(北京奥博星生物技术公司,批号 02-013);氨水(北京福晨化学试剂厂,批号 20161102);苏木素染色液(北京博瑞捷

科技有限公司,批号 DH0001/0405A17);伊红(北京化工厂,批号 20150915)。

**1.3 仪器** MSC1.8 型生物安全柜(美国 Thermo 公司),AR1140 型电子分析天平(美国 Ohaus 公司),BSA3202S-CW 型电子天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司),HZQ-F160 型恒温震荡培养箱(哈尔滨市冬联电子技术开发有限公司),TCS-100 型电子台泵(大阳衡器有限公司),开喉剑咽喉喷雾器(贵州三力制药股份有限公司)。

**1.4 细菌株及病毒株** 乙型溶血性链球菌和腺病毒 7,购自美国标准生物物品收藏中心(ATCC)。

## 2 方法

**2.1 开喉剑喷雾剂(儿童型)对氨水致幼龄大鼠急性咽炎模型的影响**

**2.1.1 分组与造模** 取幼龄 SD 大鼠 160 只。按体重等级随机分为 16 组,分别为正常组、模型组、阿莫西林组、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂(儿童型)不同剂量组,分别为 2 喷/次,4 次/日(2 喷 4 次,224  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 4 喷/次,4 次/日(4 喷 4 次,448  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 6 喷/次,4 次/日(6 喷 4 次,672  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 8 喷/次,4 次/日(8 喷 4 次,896  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 2 喷/次,6 次/日(2 喷 6 次,336  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 4 喷/次,6 次/日(4 喷 6 次,672  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 6 喷/次,6 次/日(6 喷 6 次,1 008  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 8 喷/次,6 次/日(8 喷 6 次,1 344  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 2 喷/次,8 次/日(2 喷 8 次,448  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 4 喷/次,8 次/日(4 喷 8 次,896  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 6 喷/次,8 次/日(6 喷 8 次,1 344  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 8 喷/次,8 次/日(8 喷 8 次,1 792  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),分别为正常组、模型组、阿莫西林组、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂(儿童型),共 12 个给药组。除正常组外,其余各组用开喉剑喷雾器将 5% 氨水喷于动物咽部,每次 1 喷(每喷约 0.1 mL),每天 1 次,连续 3 d,造成急性咽炎模型,正常组在同等条件下喷蒸馏水<sup>[10-11]</sup>。

**2.1.2 给药方法** 在实验前将 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,根据组别分别喷 4,6,8 次/d,连续 3 d,正常组及模型组在同等条件下喷赋形剂。

**2.1.3 检测指标与方法** 第 7 天肉眼观察各组大鼠咽部病变情况,并按下述评判标准记录积分:0 分为咽部色泽正常、无肿胀、充血;1 分为咽部肿胀,无充血;2 分为咽部肿胀,部分充血;3 分为频繁搔抓口部,饮水,并出现咽部充血、肿胀,黏膜呈鲜红色。

**2.2 开喉剑喷雾剂(儿童型)对乙型溶血性链球菌感染致幼龄家兔急性咽炎及急性扁桃体炎模型的影响**

**2.2.1 分组与造模** 取幼龄白兔 96 只,按体质量等级随机分为 16 组,每组 6 只。分别为正常组、模型组、阿莫西林组、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂(儿童型)不同剂量组,分别为 2 喷 4 次(120  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),4 喷 4 次(240  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),6 喷 4 次(360  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),8 喷 4 次(480  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),2 喷 6 次(180  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),4 喷 6 次(360  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),6 喷 6 次(540  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),8 喷 6 次(720  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),2 喷 8 次(240  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),4 喷 8 次(480  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),6 喷 8 次(720  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),8 喷 8 次(960  $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),除正常组外,其余各动物使用灭菌镊子翻开口腔,暴露双侧扁桃体,将吸有  $1 \times 10^8$  cfu/mL 浓度乙型溶血性链球菌菌液的注射针头点刺咽部及扁桃体,并注射菌液,操作程度以略有点状出血为度,每只 0.5 mL,连续感染 2 d,正常组在同等条件下注射营养肉汤。

**2.2.2 给药方法** 感染后第 2 天开始咽喉部喷雾给予不同浓度、不同次数开喉剑喷雾剂(儿童型)连续 3 d,正常组和模型组在同等条件下咽喉部喷雾给予赋形剂。

**2.2.3 检测指标与方法** 第 6 天解剖动物,取家兔扁桃体组织及咽部黏膜组织,分别固定于 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,HE 染色后,光学显微镜下观察大鼠咽部组织病变情况。扁桃体组织镜下观察分级标准:“-”为咽部扁桃体未见有红肿,淋巴小结被膜完整,淋巴滤泡内淋巴细胞大小均匀,间质未见炎症,结构正常;“+”为咽部扁桃体淋巴小结被膜完整,淋巴滤泡内淋巴细胞轻度炎症,组织未见有明显肿胀;“++”为咽部扁桃体被膜较完整,淋巴滤泡内间质有炎性浸润,组织有轻度水肿,血管有少量瘀血;“+++”为咽部扁桃体被膜细胞有凋亡,似退行性变,胞质疏松;中间细胞核较大、浓染;淋巴小结不完整,间质大量炎性细胞浸润,以嗜酸性分叶核多见,并有嗜酸性细胞;组织明显水肿,血管内有淤血,病变较弥漫。咽部黏膜组织镜下观察分级标准:“-”为咽部黏膜上皮未见有变性、水肿,皮下组织未见有炎性浸润,腺体未见有增生,结构正常;“+”为咽部黏膜上皮未见有变性,皮下组织有局限性肿胀,有轻度炎性浸润;“++”为咽部黏膜上皮有轻度增厚,皮下组织有明显肿胀,炎性浸润明显;“+++”为咽部黏膜上皮增厚明显,皮下组织有炎性水肿,病变较弥漫<sup>[12]</sup>。

### 2.3 开喉剑喷雾剂(儿童型)对腺病毒感染致幼龄小鼠急性咽炎模型的影响

**2.3.1 分组与造模** 取幼龄 ICR 小鼠 160 只,按体重质量等级分为 16 组,每组 10 只。分别为正常组、模型组、利巴韦林( $145 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组、复方一枝黄花组及开喉剑喷雾剂(儿童型)不同剂量组,分别为 2 喷 4 次( $440 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),4 喷 4 次( $880 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),6 喷 4 次( $1\ 320 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),8 喷 4 次( $1\ 760 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),2 喷 6 次( $660 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),4 喷 6 次( $1\ 320 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),6 喷 6 次( $1\ 980 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),8 喷 6 次( $2\ 640 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),2 喷 8 次( $880 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),4 喷 8 次( $1\ 760 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),6 喷 8 次( $2\ 640 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),8 喷 8 次( $3\ 520 \mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),除正常组外,其余各组均咽部注射 100TCID<sub>50</sub> 稀释的腺病毒病毒液,50  $\mu\text{L}$ /只,连续 2 d。

**2.3.2 给药方法** 第 3 天开始咽喉部喷雾给予不同浓度、不同次数开喉剑喷雾剂(儿童型)连续 3 d,正常组和模型组在同等条件下喷赋形剂。

**2.3.3 检测指标与方法** 第 6 天解剖动物,肉眼观察小鼠咽部黏膜的情况。咽部病变评分标准:“-”为咽部组织呈淡红色,表面湿润,有光泽,未见分泌物,无充血肿胀;“+”为咽部黏膜光泽度欠

佳,有少量分泌物,且有轻度急性充血;“++”为咽部组织光泽度较差,呈暗红色,有少量分泌物,呈急性充血伴轻度肿胀;“+++”为咽部组织呈暗红色、无光泽,黏液性分泌物增多,呈现明显急性充血、肿胀状态<sup>[13-14]</sup>。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 软件对结果进行 *t* 检验及秩和检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 开喉剑喷雾剂(儿童型)对氨水致幼龄大鼠急性咽炎模型的影响** 造模后,大鼠均出现频繁搔抓口部,饮水,进食量减少,毛发无光泽等现象。灭菌镊子扩大大鼠口腔,观察发现动物咽部充血、肿胀明显。造模第 3 天大鼠咽部病变最明显。连续给药 3 d 后,各给药组动物咽部充血、肿胀程度均有不同程度减轻。与正常组比较,模型组大鼠肉眼观察咽部病变积分明显增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,开喉剑喷雾剂(儿童型)不同给药组咽部病变积分有不同程度降低,其中 8 喷 4 次,4 喷 6 次,6 喷 6 次,8 喷 6 次,4 喷 8 次,6 喷 8 次 6 个给药组有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 开喉剑喷雾剂(儿童型)对氨水致幼龄大鼠急性咽炎模型的影响

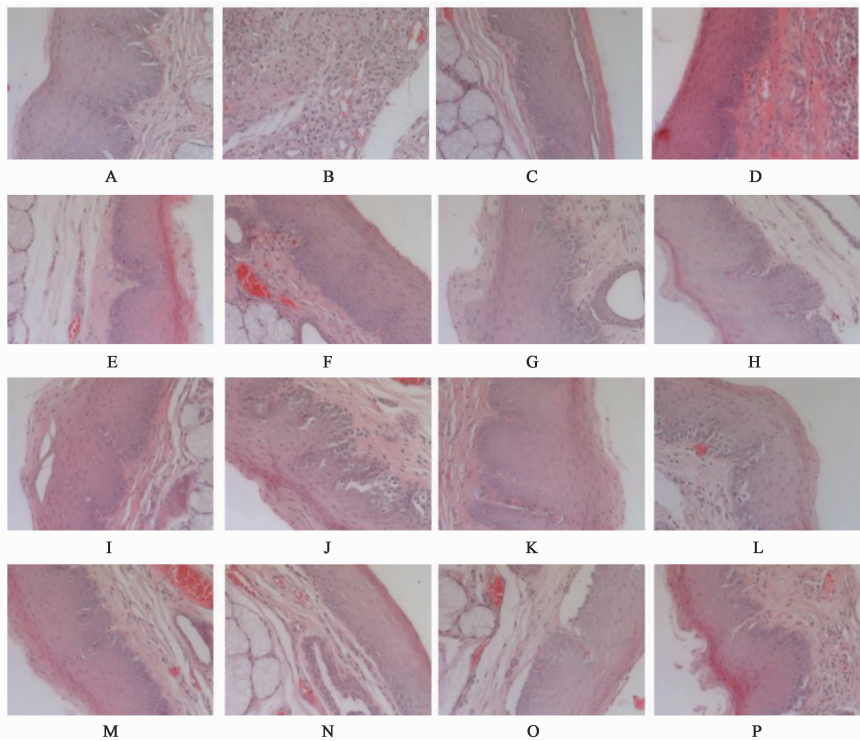
Table 1 Effect of Kaihoujian throat spray (for children) on acute pharyngitis induced by ammonia in young rats

组别	剂量 $/\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	肉眼观察咽部病变积分/分				
		0	1	2	3	均值( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )
正常	-	10	0	0	0	0.00
模型	-	1	5	4	0	1.30 $\pm$ 0.68
阿莫西林	168 <sup>3)</sup>	5	4	1	0	0.60 $\pm$ 0.70 <sup>1)</sup>
复方一枝黄花	190	2	4	4	0	1.20 $\pm$ 0.79
开喉剑喷雾剂	2 喷 4 次	224	2	5	3	1.10 $\pm$ 0.74
	4 喷 4 次	448	2	6	2	1.00 $\pm$ 0.67
	6 喷 4 次	672	4	4	2	0.80 $\pm$ 0.79
	8 喷 4 次	896	5	4	1	0.60 $\pm$ 0.70 <sup>1)</sup>
	2 喷 6 次	336	3	5	2	0.90 $\pm$ 0.74
	4 喷 6 次	672	3	3	4	0.60 $\pm$ 0.701
	6 喷 6 次	1 008	5	4	1	0.60 $\pm$ 0.70 <sup>1)</sup>
	8 喷 6 次	1 344	4	6	0	0.60 $\pm$ 0.52 <sup>1)</sup>
	2 喷 8 次	448	3	5	2	0.90 $\pm$ 0.74
	4 喷 8 次	896	6	3	1	0.50 $\pm$ 0.71 <sup>1)</sup>
	6 喷 8 次	1 344	5	5	0	0.50 $\pm$ 0.53 <sup>2)</sup>
	8 喷 8 次	1 792	4	5	1	0.70 $\pm$ 0.68

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ,<sup>3)</sup>单位为  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (表 2~4 同)。

**3.2 开喉剑喷雾剂(儿童型)对乙型溶血性链球菌感染致幼龄家兔急性咽炎及急性扁桃体炎模型的影响** 乙型溶血性链球菌感染家兔 2 d 后,家兔均出现频繁搔抓口部,饮水量、食量明显下降的现象。肉眼观察家兔咽部黏膜呈暗红色、黏液性分泌物增多,明显肿胀。给药 3 d 后,取家兔咽部组织和扁桃体组织进行病理检测。正常组动物咽部黏膜上皮未见有变性、水肿,皮下组织未见有炎性浸润,腺体未见有增生,结构正常,扁桃体组织未见有红肿,淋巴小结被膜完整,淋巴滤泡内淋巴细胞大小均匀,间质未

见炎症,结构正常。模型组动物咽部黏膜上皮有不同程度增生,皮下组织有不同程度肿胀,炎性浸润明显;双侧扁桃体被膜细胞有凋亡,似退行性变;胞质疏松;中间细胞核较大、浓染;淋巴小结不完整,间质大量炎性浸润,以嗜酸性分叶核多见,并有嗜酸性细胞;组织明显水肿,血管内有瘀血;病变较弥漫。各给药组动物咽部组织和扁桃体组织病变均有不同程度减轻,表现为咽部黏膜下充血、肿胀明显减轻、淋巴细胞浸润减少;扁桃体组织淋巴小结被膜较完整、淋巴细胞浸润减少、组织充血减轻。见图 1,2。



A. 正常组;B. 模型组;C. 阿莫西林组;D. 复方一枝黄花组;E. 开喉剑喷雾剂 2 喷 4 次组;F. 开喉剑喷雾剂 4 喷 4 次组;G. 开喉剑喷雾剂 6 喷 4 次组;H. 开喉剑喷雾剂 8 喷 4 次组;I. 开喉剑喷雾剂 2 喷 6 次组;J. 开喉剑喷雾剂 4 喷 6 次组;K. 开喉剑喷雾剂 6 喷 6 次组;L. 开喉剑喷雾剂 8 喷 6 次组;M. 开喉剑喷雾剂 2 喷 8 次组;N. 开喉剑喷雾剂 4 喷 8 次组;O. 开喉剑喷雾剂 6 喷 8 次组;P. 开喉剑喷雾剂 8 喷 8 次组(图 2 同)

图 1 开喉剑喷雾剂(儿童型)对乙型溶血性链球菌致幼龄家兔急性咽炎的影响(HE, ×200)

Fig.1 Effect of Kaihoujian throat spray (for children) on acute pharyngitis induced by B type streptococcus in young rabbits (HE, ×200)

与正常组比较,模型组家兔镜下观察咽部组织病变分级明显增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,开喉剑喷雾剂(儿童型)不同给药组咽部组织病变分级有不同程度减轻,其中 6 喷 4 次,2 喷 6 次,4 喷 6 次,8 喷 6 次,2 喷 8 次,4 喷 8 次 6 个给药组有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

与正常组比较,模型组家兔镜下观察扁桃体病变分级显著增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,开喉剑喷雾剂(儿童型)不同给药组扁桃体病变分级有不同程度减轻,其中 6 喷 4 次,4 喷 6 次,6 喷 6 次,8 喷 6 次,2 喷 8 次,4 喷 8 次,6 喷 8 次,8 喷 8 次 8 个给

药组有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。

**3.3 开喉剑喷雾剂(儿童型)对腺病毒感染致幼龄小鼠急性咽炎模型的影响** 小鼠腺病毒感染后,肉眼观察正常组动物咽部组织呈淡红色,表面湿润,有光泽,未见分泌物,无充血肿胀;模型组动物咽部组织光泽度较差,呈暗红色,有少量分泌物,呈急性充血伴轻度肿胀;连续给药 3 d 后,各给药组动物咽部病变均有不同程度减轻,表现为充血、肿胀明显减轻、未见明显的炎性分泌物。模型组小鼠肉眼观察咽部病变积分显著增加,与正常组比较有显著性差异( $P < 0.01$ );开喉剑喷雾剂(儿童型)不同给药组

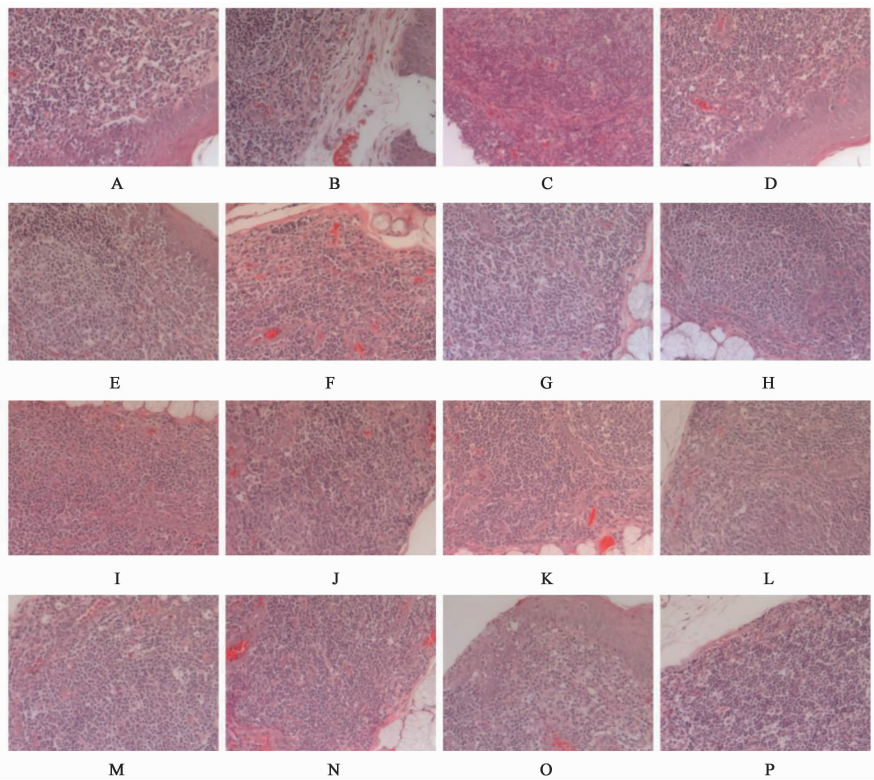


图 2 开喉剑喷雾剂(儿童型)对乙型溶血性链球菌致幼龄家兔急性扁桃体炎的影响(HE, ×200)

Fig.2 Effect of Kaihoujian throat spray (for children) on acute tonsillitis induced by B type streptococcus haemolyticus in young rabbits (HE, ×200)

咽部病变积分有不同程度降低,其中 2 喷 6 次,4 喷 6 次,6 喷 6 次,8 喷 6 次,2 喷 8 次,4 喷 8 次,6 喷 8 次 7 个给药组与模型组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 4。

#### 4 讨论

儿童用药(儿科用药)即儿科患者专用药品,是专门针对儿童患者群体设计生产的药品。儿童用药安全是关系儿童身体健康的重要因素之一,儿童是一个特殊的用药群体,由于正处于生长发育阶段,机体各器官发育尚未完全成熟,生理、病理情况(肝、肾功能等)与成人不同,对药物的毒副作用较成年人更为敏感<sup>[15]</sup>。此外,新生儿、婴幼儿、儿童直至青春期少年等不同年龄段儿童的身体结构、器官结构与代谢能力也存在着一定差异,因此选择正确的用药剂量对维护儿童用药安全十分重要,剂量不足,不能有效治疗疾病;剂量超量,可能会产生毒性反应<sup>[16-18]</sup>。

开喉剑喷雾剂(儿童型)是祖国苗药配方,主要成分为八爪金龙、山豆根、蝉蜕、薄荷脑,中医功能主治为清热解毒,消肿止痛,用于急、慢性咽喉炎、扁桃体炎、咽喉肿痛、口腔炎、牙龈肿痛。苗族医功能主治为旭嘎凯沓痲,泐安挡孟。是临床上治疗各种

儿童急性咽炎和急性扁桃体炎的常用药且具有显著疗效<sup>[19-20]</sup>。但开喉剑喷雾剂(儿童型)说明书标注的用法用量为“喷患处,每次适量,1 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、病原菌感染和病毒感染三种方法建立动物急性咽炎和急性扁桃体炎模型,探讨开喉剑喷雾剂(儿童型)的最佳有效剂量范围,同时明确用法用量,为临床应用提供依据。

本研究基于临床疾病特点及动物生长发育周期,选用 4~5 周龄同时保证体质量 90~110 g 的大鼠,6 周龄同时保证体质量 1.4~1.6 kg 的家兔及 3~4 周龄同时保证体质量 13~15 g 的小鼠,分别采用化学刺激、细菌感染、病毒感染 3 种方式建立小儿急性咽炎和急性扁桃体炎动物模型。根据临床反馈,扩大剂量范围设置 12 个给药组,以 6 岁小儿为标准进行剂量换算,全面评价开喉剑喷雾剂(儿童型)治疗急性咽炎和急性扁桃体炎的最佳有效剂量范围。结果表明开喉剑喷雾剂(儿童型)各给药组均可不同程度减轻幼龄大、小鼠咽部病变,减轻幼龄家兔咽部组织和扁桃体组织病变,且在 4~8 喷/次,6 次/日以及 2~6 喷/次,8 次/日剂量范围

表 2 开喉剑喷雾剂(儿童型)对乙型溶血性链球菌感染致幼龄家兔急性咽炎模型的影响( $n=6$ )

Table 2 Effect of Kaihoujian throat spray (for children) on acute pharyngitis induced by B type streptococcus in young rabbits( $n=6$ )

组别	剂量 / $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	镜下咽部组织病变分级				病变均值	
		-	+	++	+++		
正常	-	6	0	0	0	0.00	
模型	-	0	3	2	1	1.67 <sup>1)</sup>	
阿莫西林	90 <sup>4)</sup>	5	1	0	0	0.17 <sup>3)</sup>	
复方一枝黄花	102	1	2	3	0	1.33	
开喉剑喷雾剂	2 喷 4 次	120	4	0	2	0	0.67
	4 喷 4 次	240	4	1	1	0	0.50
	6 喷 4 次	360	4	0	2	0	0.67
	8 喷 4 次	480	5	0	1	0	0.33 <sup>2)</sup>
	2 喷 6 次	180	5	1	0	0	0.17 <sup>3)</sup>
	4 喷 6 次	360	5	1	0	0	0.17 <sup>3)</sup>
	6 喷 6 次	540	3	1	2	0	0.83
	8 喷 6 次	720	5	0	1	0	0.33 <sup>2)</sup>
	2 喷 8 次	240	6	0	0	0	0.00
	4 喷 8 次	480	5	0	1	0	0.33 <sup>2)</sup>
	6 喷 8 次	720	3	2	1	0	0.67
	8 喷 8 次	960	3	2	1	0	0.67

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ ; <sup>4)</sup>单位为  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (表 3,4 同)。

表 3 开喉剑喷雾剂(儿童型)对乙型溶血性链球菌感染致幼龄家兔急性扁桃体炎模型的影响( $n=6$ )

Table 3 Effect of Kaihoujian throat spray (for children) on acute tonsillitis induced by B type streptococcus haemolyticus in young rabbits ( $n=6$ )

组别	剂量 / $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	镜下扁桃体组织病变分级(双侧)				病变均值	
		-	+	++	+++		
正常	-	12	0	0	0	0.00	
模型	-	0	0	3	9	2.75 <sup>1)</sup>	
阿莫西林	90 <sup>4)</sup>	0	1	10	1	2.00 <sup>3)</sup>	
复方一枝黄花	102	0	0	11	1	2.08 <sup>3)</sup>	
开喉剑喷雾剂	2 喷 4 次	120	0	0	8	4	2.33
	4 喷 4 次	240	0	0	5	7	2.58
	6 喷 4 次	360	0	0	11	1	2.08 <sup>3)</sup>
	8 喷 4 次	480	0	0	8	4	2.33
	2 喷 6 次	180	0	1	6	5	2.33
	4 喷 6 次	360	0	2	9	1	1.92 <sup>3)</sup>
	6 喷 6 次	540	0	0	12	0	2.00 <sup>3)</sup>
	8 喷 6 次	720	0	0	12	0	2.00 <sup>3)</sup>
	2 喷 8 次	240	0	0	9	3	2.25 <sup>2)</sup>
	4 喷 8 次	480	0	0	9	3	2.25 <sup>2)</sup>
	6 喷 8 次	720	0	3	7	2	1.92 <sup>3)</sup>
	8 喷 8 次	960	0	0	11	1	2.08 <sup>3)</sup>

内疗效显著,与模型组比较有显著性差异。基于以上结果,并根据不同年龄段体质量中间值计算

给药剂量范围,提出不同年龄段小儿临床推荐用法用量分别为 1~3 岁:2 喷/次,6~8 次/日;4~6

表 4 开喉剑喷雾剂(儿童型)对腺病毒感染致幼龄小鼠急性咽炎模型的影响(n=10)

Table 4 Effect of Kaihoujian throat spray (for children) on acute pharyngitis induced by adenovirus in young rats(n=10)

组别	剂量/ $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	病变等级				病变均值	
		-	+	++	+++		
正常	-	10	0	0	0	0.00	
模型	-	0	2	6	2	2.00 <sup>1)</sup>	
利巴韦林	145	4	5	1	0	0.70 <sup>3)</sup>	
复方一枝黄花	374	0	4	5	1	1.70	
开喉剑喷雾剂	2 喷4 次	440	0	3	6	1	1.80
	4 喷4 次	880	0	6	4	0	1.40
	6 喷4 次	1 320	0	6	4	0	1.40
	8 喷4 次	1 760	2	3	5	0	1.30
	2 喷6 次	660	2	7	1	0	0.90 <sup>3)</sup>
	4 喷6 次	1 320	4	6	0	0	0.60 <sup>3)</sup>
	6 喷6 次	1 980	1	6	3	0	1.20 <sup>2)</sup>
	8 喷6 次	2 640	2	5	3	0	1.10 <sup>2)</sup>
	2 喷8 次	880	4	4	2	0	0.80 <sup>3)</sup>
	4 喷8 次	1 760	1	6	3	0	1.20 <sup>2)</sup>
	6 喷8 次	2 640	1	6	3	0	1.20 <sup>2)</sup>
	8 喷8 次	3 520	0	2	8	0	1.80

岁:3~6 喷/次,6~8 次/日;7~12 岁:5~8 喷/次,6~8 次/日。

[参考文献]

[1] 孙红爽,卮春城,马红芳.3 种中药注射剂辅助治疗儿童化脓性扁桃体炎[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(7):183-186.

[2] 周慧.开喉剑喷雾剂(儿童型)治疗儿童急性喉炎的有效性和安全性评价[J].现代医药卫生,2013,29(11):1645,1647.

[3] 马文建,鲁玉芬,刘永新,李克.小儿肺咳颗粒治疗儿童感染后咳嗽的疗效与作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(14):204-209.

[4] 洪铭.冰连清咽喷雾剂治疗咽喉病 316 例[J].中国中医急症,2010,19(5):875-876

[5] 闫俊华,杨勇.开喉剑喷雾剂局部用药治疗儿童急性扁桃体炎 50 例[J].山东医药,2013,53(48):98-99.

[6] 谢莉.开喉剑喷雾剂治疗儿童急性咽喉炎的临床研究[J].临床军医杂志,2015,43(6):610-612.

[7] 关晓娟,李劲鹏.开喉剑喷雾剂联合克感利咽口服液治疗儿童急性扁桃体炎临床分析[J].新中医,2016,48(3):158-160.

[8] 刘鑫,张四喜,李沁园,等.我院儿科急诊患者超说明书用药分析[J].儿科药学杂志,2017,23(1):36-39.

[9] 王雨彤.中国儿童用药现状、问题与对策[D].北京:北京中医药大学,2018.

[10] 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):52-55.

[11] 李向宇,王新帅,王颖.陈皮利咽合剂对急性咽炎模型大鼠白细胞和咽黏膜影响的研究[J].新中医,2013,45(9):303-307.

[12] 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.

[13] 张霞,谢雁鸣,李光照,等.中医药治疗急性咽炎的优势与问题探讨[J].中国中药杂志,2017,42(19):3819-3825.

[14] 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.

[15] 王晓玲,郭春彦.儿童用药剂型与规格的国外现状分析[J].中国药学杂志,2013,48(17):1316-1320.

[16] 金丹,田春华,杨月明,等.儿童用药安全现状及政策研究与思考[J].中国药事,2015,29(4):427-431.

[17] 杜忠东.儿童用药特点及目前存在的问题[J].中国临床医生杂志,2015,43(12):1-3,100.

[18] 柳莹.儿科安全用药的现状及其对策研究[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(5):515-516.

[19] 赵俊杰.开喉剑喷雾剂治疗小儿急性咽炎及急性化脓性扁桃体炎临床观察[J].新中医,2014,46(10):147-149.

[20] 李涤静.开喉剑喷雾剂治疗小儿急性化脓性扁桃体炎临床观察[J].新中医,2016,48(10):117-119.

[责任编辑 周冰冰]