

喜炎平注射液雾化吸入给药可行性探索研究

罗佳¹, 张曼¹, 吕朗², 范海伟², 徐瑶青³, 成龙³, 范晔¹

1. 荆门市第二人民医院 药学部, 湖北 荆门 448000

2. 创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室, 江西 赣州 341000

3. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563006

摘要: 目的 通过雾化微细粒子空气动力学特性测定和小鼠经口鼻雾化吸入毒性研究, 评估喜炎平注射液雾化吸入可行性, 为其临床应用提供参考。方法 采用新一代级联撞击器和雾化器系统(采用2种雾化器, 压缩空气雾化器和超声雾化器, 测算药物雾化吸入空气动力学直径(MMAD)、几何标准偏差(GSD)、微细粒子分数(FPF), 并采用呼吸模拟器测定喜炎平注射液雾化吸入的递送总量和递送速率。采用inExpose吸入染毒暴露系统, 小鼠经口鼻吸入喜炎平注射液低、中、高剂量(25、50、125 mg/kg, 是临床等效剂量的3、6、15倍)连续4周, 停药恢复2周, 吸入正常空气为对照组。观察小鼠一般状态, 每组动物在给药期结束和恢复期结束各处死10只, 雌雄各半。小鼠处死前取血, 检测血液学指标、血清生化指标; 动物均乙醚吸入麻醉后进行尸体剖检, 原位观察组织外观, 重点观察其口腔黏膜、鼻中隔黏膜、气管及肺部; 剖取主要脏器——脑、肝、脾、肾、心、肺, 进行脏器系数检测; 取左肺进行HE染色, 观察组织病理学变化。结果 喜炎平注射液可以雾化吸入肺部(支气管、细支气管)并有一定比例在肺部沉降存留, 儿童、成人模式下递送总量、递送速率依次增加。吸入刺激性结果显示, 试验期间未观察到动物死亡和呛咳等刺激性异常表现; 与对照组比较, 喜炎平注射液各剂量组动物血液学指标、血清生化、脏器系数、主要组织检查、肺部组织病理学均无显著改变。结论 在体外雾化吸入模拟条件下, 喜炎平注射液可吸入肺部(支气管、细支气管), 并有一定比例在肺部沉降存留; 连续吸入4周对小鼠呼吸道黏膜和肺部无显著刺激性和病理学改变, 初步认为其雾化吸入给药是安全可行的。

关键词: 喜炎平注射液; 雾化吸入; 可行性; 空气动力学特性; 安全性评价

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)03-0530-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.011

Exploratory study on inhalation drug administration of Xiyanping Injection

LUO Jia¹, ZHANG Man¹, LÜ Lang², FAN Haiwei², XU Yaoqing³, CHENG Long³, FAN Ye¹

1. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China

2. State Key Laboratory of Innovative Natural Medicine and TCM Injections, Ganzhou 341000, China

3. Zunyi Medical University Zunyi, Guizhou 563006, China

Abstract: Objective To explore the feasibility inhaled atomized Xiyanping Injection through determination of aerodynamic characteristics of atomized fine particles and safety of atomized inhalation in mice provide reference for clinical application. **Methods** The new generation of cascade impactor and atomizer system (There were two kinds of atomizers, the compressed air atomizer: Germany Bray medical atomizer Turbo BOY N and the ultrasonic atomizer: Yuyue medical atomizer 503M) was used with COPLEY Scientific Limited CITDAS software to calculate mass median aerodynamic diameter (MMAD), geometric standard deviation (GSD) and fine particle fraction (FPF). The total delivery amount and delivery rate of Xiyanping Injection were measured by respiratory simulator. Inexpose inhalation exposure system was used, mice were exposed to low, medium and high doses of Xiyanping injection (25, 50 and 125 mg/kg, which were 3, 6 and 15 times of the clinical equivalent dose) through oral and nasal inhalation for 4 consecutive weeks, withdrawal for two weeks of drug, mice in the control group inhaled normal air. To observe the general state of mice, 10 mice in each group were killed at the end of the administration period and the end of the recovery period, half male and half female. Blood samples were taken before the mice were killed to detect the changes of hematological indexes and serum biochemistry; autopsy was performed after the animals were anesthetized with ether inhalation, and the appearance of the

收稿日期: 2020-06-24

第一作者: 罗佳 E-mail: bjll1@qfyy.com.cn

tissues was observed in situ, focusing on the oral mucosa, nasal septum mucosa, trachea and lung; the main organs brain, liver, spleen, kidney, heart and lung were dissected to detect the organ coefficient; the left lung was stained with HE to observe the histopathology change. **Results** Xiyanping Injection can be atomized into the lungs (bronchi and bronchioles) and a certain proportion of it remains in the lungs. The total delivery amount and delivery rate of Xiyanping Injection increase in turn in children and adults. The results of inhalation irritation showed that no death and cough were observed during the experiment. Compared with control group, there were no significant changes in hematological indexes, serum biochemistry, organ coefficient, main histological examination and lung histopathology in all dose groups of Xiyanping Injection. **Conclusion** Under the condition of *in vitro* the existing nebulized inhalation, Xiyanping Injection can be inhaled into the lungs (bronchi, bronchioles) and a high proportion of drugs remain in the lungs, and there was no obvious irritation to the respiratory mucosa, indicating that the application of nebulized inhalation is relatively safe and feasible.

Key words: Xiyanping Injection; inhalation exposure; feasibility; aerodynamic characteristics; safety evaluation

喜炎平注射液为穿心莲内酯磺化物制成的现代中药注射剂,具有清热解毒、止咳止痢功效,现代药理学研究其具有抗炎、退热、抗病毒等药理活性^[1],临床上广泛用于支气管炎、扁桃体炎、细菌性痢疾^[2-3]、手足口病、流行性感冒等常见病、多发病的治疗^[4-10]。喜炎平注射液说明书中采用经im或静脉滴注方式给药。但临床实践中喜炎平注射液被部分临床医生开创性地应用于雾化吸入给药,并取得较好临床效果。通过文献分析发现,临床中喜炎平注射液雾化吸入用于咽炎、肺炎等呼吸道感染疾病的治疗^[4-12],尤其是在小儿肺炎和疱疹性咽峡炎的治疗取得了较满意的临床效果^[13-14]。为评估其雾化吸入给药的可行性,本研究进行了喜炎平注射液雾化微细粒子空气动力学特性测定和动物经口雾化吸入肺部的初步安全性评估研究。

1 材料

1.1 仪器

呼吸模拟器(COPLY SCIENTIFICBRS 2000,包括雾化器PARI Turbo BOY N、雾化器503M、雾化杯PARI PARI LCD);新一代级联撞击器(型号NGI 170,包括雾化器Turbo BOY N、雾化器503M、雾化杯PARI LCD)。inExpose吸入暴露染毒系统,包括SCIREQ液态气溶胶发生器,其可通过超声雾化形成可控粒径的气溶胶,经暴露系统控制器和Flexiware软件控制操作。CT15RT型台式高速冷冻离心机(上海天美生化仪器设备有限公司);Multiskan Go型酶标仪(美国Thermo Fisher);电子分析天平(型号XPE-205DR);pH计(型号S210);METTLER TOLEVO十万分之一电子天平;HT-300型数控超声波清洗器;TGL-16G高速离心机。Waters高效液相色谱仪(美国Waters公司,包括四元高压梯度泵、真空脱气机、自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器、Empower2色谱工作站);Millipore

超滤仪;TU-1901紫外分光光度计(北京普析通用仪器公司,UV Win5工作站)。

1.2 动物

SPF级Balb/C小鼠,6周龄,雌、雄各半,体质量17~22 g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,实验动物生产许可证SCXK(京)2016-0002。研究前对环境进行清扫和消毒,室温控制在(22±3.0)℃,相对湿度调至30%~70%。人工照明设定为12 h/12 h明暗周期,研究室内每小时换气8次,且空气经过充分过滤。实验期间固体饲料饲养,自由饮水。

1.3 药物

喜炎平注射液(每支装5 mL:125 mg,批号2018032403,江西青峰药业有限公司);穿心莲内酯对照品(质量分数99.2%,由中国食品药品检定研究院提供,批号C9011-2016)。

2 方法

2.1 雾化吸入细微粒子递送剂量测定

雾化液是将含药溶液放置于雾化装置中,使用时借助空气泵、高压气体、超声振动或其他方法将药物喷射为雾状药物气溶胶,主动呼吸过程中将药物吸入呼吸系统。而不同的雾化器的工作原理有较大的不同,因此本研究选择2种临床常用的雾化器(压缩空气雾化器:德国百瑞医用型雾化器Turbo BOY N和超声雾化器:鱼跃医疗医用型雾化器503M)进行研究。

2.1.1 供试品及对照品溶液的制备 采用新一代级联撞击器,将微孔收集器(Micro-orifice collector, MOC)滤纸置于MOC下,将组装好的级联撞击器与L型连接管(人工喉)在冷却器中预冷至少90 min后,取供试品1支,将内容物置雾化器中,调节真空泵使空气体积流量为15(±5%) L/min,连接雾化器及撞击器,开启雾化器及真空泵,测定时间为2 min。关闭雾化器及真空泵,拆除撞击器,取收集盘及人

工喉,分别使用稀释液约20 mL分2次冲洗收集置25 mL量瓶中,定容至刻度作为供试品溶液。

取穿心莲内酯对照品约25 mg,精密称定,置50 mL量瓶中,加稀释液溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

2.1.2 测定 分别精密量取对照品溶液和供试品溶液各10 μ L,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。测定和计算方法参考喜炎平注射液质量标准(编号WS-10863(ZD-0863)-2002-2011Z)^[15]项下条件进行。

2.1.3 结果统计 将各级收集杯、L型连接管(人工喉)、MOC滤纸中测得的样品量使用COPLEY公司的CITDAS软件,计算空气动力学直径(mass median aerodynamic diameter, MMAD)、几何标准偏差(geometric standard deviation, GSD)、微细粒子分数(fine particle fraction, FPF)。

2.2 雾化吸入递送速率与递送总量测定

2.2.1 供试品及对照品溶液的制备 连接呼吸模拟器和滤纸(置于滤纸装置中),取供试品1支置于雾化器中。将雾化器吸嘴与滤纸装置连接,必要时使用吸嘴适配器保证气密性。调节雾化杯放置角度,保证雾化杯的放置方向与实际使用方向一致。将呼吸模拟器设定为所需呼吸模式。开启呼吸模拟器,将雾化器的工作时间设定为(60 $\pm$ 1)s,在呼吸循环的起始时启动雾化器。雾化结束后,关闭雾化器。在过滤装置中放置一张新的滤纸,继续雾化直至雾化完毕。取出滤膜,将滤膜置100 mL烧杯中,用约55 mL稀释液分2次进行洗涤,将洗涤液收集置50 mL容量瓶中并定容至刻度(洗涤第2张滤膜时,同时清洗滤膜装置并合并洗涤液),作为供试品溶液。

取穿心莲内酯对照品约25 mg,精密称定,置50 mL量瓶中,加稀释液溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

2.2.2 测定 分别精密量取对照品溶液和供试品溶液各10 μ L,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。测定方法参考喜炎平注射液质量标准(编号WS-10863(ZD-0863)-2002-2011Z)项下条件进行。计算各指标。

$$\text{滤膜吸附量} = (W_s \times a \times A_x \times V_x) / (V_s \times A_s)$$

A_s -对照品溶液的峰面积; W_s -对照品称样量,mg; A_x -滤膜供试品溶液的峰面积; a -对照品的含量; V_x -滤膜供试品溶液的稀释倍数; V_s -对照品溶液的稀释倍数

$$\text{递送速率} = \text{第1张滤膜吸附量} / \text{第1张滤膜收集时间}$$

$$\text{递送总量} = \text{第1张滤膜吸附量} + \text{第2张滤膜吸附量}$$

2.3 小鼠雾化吸入局部毒性初步评价研究

2.3.1 给药情况 实验采用inExpose系统,包括基础件和多个口鼻暴露塔、吸入化合物雾化器,由电脑控制实验步骤。研究共有4个实验组,包括对照(正常空气)组和喜炎平注射液低、中、高剂量(25、50、125 mg/kg,是临床等效剂量的3、6、15倍)组。每组各20只,雌雄各半,每日9:00时和15:00时口鼻暴露雾化给药,每次雾化药液体积1~5 mL,控制10~30 min,每只动物每天暴露的时间需要根据设定剂量和动物的体质量调整,共28 d;停药恢复2周。每组动物在给药期结束和恢复期结束各处死10只,雌雄各半。

2.3.2 动物状态观察 研究阶段内每日2次开展动物状态观察。每次雾化结束后,重点观察小鼠口腔、鼻腔、眼部是否有异常分泌物、出血和水肿,以及给药过程中的动物逃避行为等。其次,观察小鼠精神状态以及是否出现呕吐、窒息等局部刺激反应。所有动物每周测量每个动物笼(每笼5只)的饲料摄入量和体质量。

2.3.3 实验室检查 给药阶段结束(第28天)时,对拟处死动物进行禁食,完成一般状态观察,随后小鼠眼眶采血1.0 mL,分取全血0.1 mL采用血细胞分析仪做血液学指标检测,包括白细胞计数(WBC)、嗜中性细胞比率(NEU)、淋巴细胞比率(LYM)、单核细胞比率(MONO)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞容积(HCT)、平均红细胞容积(MCV)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV);剩余部分4 $^{\circ}$ C、2 000 $\times$ g离心15 min,取上层血清于全自动生化分析仪进行生化检查,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(CREA)和肌酸磷酸激酶(CK);剩余动物则在恢复阶段结束时接受采血和相关指标检测,指标和程序与给药阶段结束时一致。

动物均乙醚吸入麻醉后进行尸体剖检,原位观察组织外观,重点观察其口腔黏膜、鼻中隔黏膜、气管及肺部有无充血、出血、感染及明显泡沫样炎性渗出液等。剖取主要脏器——脑、肝、脾、肾、心、肺,进行脏器系数检测;取下左肺,用中性福尔马林缓冲溶液(4%、pH 7.0)保存解剖的器官。组织样本进行修整,并用石蜡包埋;切片用苏木精和伊红(HE)染色,进行组织病理学检查判断。

2.4 统计分析

用SPSS 9.3软件分析数据,定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表

示,定性资料以百分比表示。组间比较采用K-W检验或非参数检验等统计方法进行评估。

3 结果

3.1 两种雾化吸入条件下结果考察

两种不同雾化器测定的雾化后喜炎平注射液微细粒子的空气动力学参数见表1、2。结果提示,喜炎平注射液可以吸入肺部(支气管、细支气管),并有一定比例在肺部沉降存留,儿童、成人模式下递送总量、递送速率依次增加。

3.2 小鼠雾化吸入安全性评价研究

3.2.1 动物一般状况 实验期间未观察到动物死

表1 两种雾化器条件下微细粒子剂量测定结果($n=3$)

Table 1 Summary of dosing results of fine particles under two nebulizer conditions ($n=3$)

雾化设备	MMAD/ μm	GSD	FPF/%
德国百瑞雾化器	4.204 $\pm$ 6.310	2.067 $\pm$ 0.916	58.448 $\pm$ 6.061
Turbo BOY N			
鱼跃医疗雾化器	4.375 $\pm$ 2.305	2.269 $\pm$ 1.499	54.866 $\pm$ 1.717
503M			

表3 小鼠体质量变化情况

Table 3 Body weight of mice before and after administration

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	体质量/g				
		给药前	给药1周	给药2周	给药4周	恢复2周
对照	0	22.1 $\pm$ 2.4	23.9 $\pm$ 2.2	25.3 $\pm$ 2.9	27.3 $\pm$ 2.9	29.1 $\pm$ 4.1
喜炎平注射液	25	21.6 $\pm$ 2.1	23.7 $\pm$ 2.9	25.8 $\pm$ 1.9	27.2 $\pm$ 3.1	28.8 $\pm$ 3.3
	50	22.0 $\pm$ 2.2	23.5 $\pm$ 2.6	25.7 $\pm$ 2.5	27.7 $\pm$ 2.5	29.1 $\pm$ 1.7
	125	21.9 $\pm$ 1.5	23.5 $\pm$ 2.7	26.2 $\pm$ 1.8	27.2 $\pm$ 2.6	29.3 $\pm$ 3.0

表4 给药28 d小鼠血液学指标测定结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Summary of hematological indexes in mice at Day 28 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	WBC/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	NEU/%	LYM/%	MONO/%	RBC/($\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$)	HGB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	HCT/%	MCV/fL	PLT/($\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$)	MPV/fL
对照	0	9.9 $\pm$ 3.7	19.9 $\pm$ 1.7	64.9 $\pm$ 2.7	3.9 $\pm$ 1.7	6.9 $\pm$ 1.7	119 $\pm$ 17	45.9 $\pm$ 1.9	60.9 $\pm$ 0.9	0.91 $\pm$ 0.17	6.9 $\pm$ 0.3
喜炎平	25	10.3 $\pm$ 3.7	19.6 $\pm$ 1.9	65.6 $\pm$ 4.9	3.9 $\pm$ 1.0	6.9 $\pm$ 1.4	116 $\pm$ 24	44.6 $\pm$ 3.7	59.6 $\pm$ 0.7	0.93 $\pm$ 0.27	6.9 $\pm$ 0.2
注射液	50	9.5 $\pm$ 3.7	19.3 $\pm$ 2.7	64.5 $\pm$ 4.7	3.6 $\pm$ 0.7	7.1 $\pm$ 1.5	117 $\pm$ 11	45.1 $\pm$ 2.1	59.1 $\pm$ 1.1	0.90 $\pm$ 0.15	6.8 $\pm$ 0.3
	125	10.2 $\pm$ 1.7	20.6 $\pm$ 2.8	60.0 $\pm$ 3.4	3.8 $\pm$ 1.7	7.4 $\pm$ 1.4	118 $\pm$ 19	45.5 $\pm$ 2.4	59.5 $\pm$ 0.4	0.91 $\pm$ 0.25	7.0 $\pm$ 0.2

表5 给药28 d小鼠血液生化测定结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Summary of serum biochemistry indexes in mice at Day 28 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	ALP/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	CREA/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	CK/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	0	524 $\pm$ 57	50.5 $\pm$ 5.9	2.6 $\pm$ 0.9	3.335 $\pm$ 0.727
喜炎平注射液	25	503 $\pm$ 86	50.8 $\pm$ 5.1	2.4 $\pm$ 0.9	3.761 $\pm$ 0.727
	50	500 $\pm$ 81	52.4 $\pm$ 4.5	3.0 $\pm$ 0.6	3.965 $\pm$ 0.627
	125	482 $\pm$ 67	51.9 $\pm$ 3.8	2.7 $\pm$ 0.9	3.360 $\pm$ 0.321

表2 递送速率与递送总量测定结果

Table 2 Summary of delivery rate and total delivery dose

雾化设备	呼吸模式	递送速率/($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$)	递送总量/mg
德国百瑞雾化器	成人	7.31 $\pm$ 9.11	53.11 $\pm$ 8.65
Turbo BOY N	儿童	2.96 $\pm$ 11.72	27.32 $\pm$ 7.58
鱼跃医疗雾化器	成人	5.86 $\pm$ 9.57	57.26 $\pm$ 7.58
503M	儿童	2.93 $\pm$ 5.32	30.55 $\pm$ 11.66

亡和呛咳等刺激性异常表现。动物体质量和摄食量组间无显著性差异,动物体质量变化见表3。

3.2.2 实验室检查 给药28 d后,在受试品给药组和对照组的血液学检验的指标中,均未发现具有统计学意义的异常改变,同时血清生化指标也未发现与受试品相关的异常变化。见表4、5。

恢复14 d后,与对照组比较,各给药组的血液学检查指标和血清生化指标中,均未发现显著性差异。见表6、7。

3.2.3 动物大体检查 动物大体检查均未发现肉

表6 恢复14 d小鼠血液学指标测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 6 Summary of hematological indexes in mice at Day 14 of recovery period ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	WBC/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	NEU/%	LYM/%	MONO/ %	RBC/ (×10 ¹² ·L ⁻¹)	HGB/ (g·L ⁻¹)	HCT/%	MCV/fL	PLT/ (×10 ¹² ·L ⁻¹)	MPV/fL
对照	—	8.9±3.6	17.9±2.2	74.9±2.7	4.9±1.7	7.9±1.7	119±17	45.9±1.9	60.7±0.9	1.09±0.17	6.9±0.3
喜炎平	25	8.7±2.5	16.6±1.2	76.6±3.2	4.7±1.5	8.1±1.5	127±21	45.1±2.0	60.1±1.0	1.07±0.15	6.7±0.2
注射液	50	8.3±4.0	17.6±1.9	75.6±4.9	4.9±1.0	7.9±1.4	126±24	44.6±3.7	59.6±0.7	1.09±0.27	6.9±0.2
	125	8.2±2.7	16.6±1.8	78.0±3.9	4.8±1.7	8.4±1.4	128±19	45.5±2.4	59.8±0.4	1.11±0.25	7.0±0.2

表7 恢复14 d小鼠血液生化测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 7 Summary of serum biochemistry in mice at Day 14 of recovery period ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	ALP/(mmol·L ⁻¹)	CREA/(mg·L ⁻¹)	CK/(g·L ⁻¹)
对照	0	424±27	50.5±5.9	2.6±0.3	3.365±0.727
喜炎平	25	417±28	49.6±6.6	2.8±0.7	3.405±0.987
注射液	50	403±36	50.8±5.1	2.4±0.7	3.261±1.027
	125	412±27	51.9±3.8	2.7±0.9	3.160±0.321

眼可见的器官和组织异常,动物组织检查前均进行了主要脏器系数测定,停药和恢复期主要脏器系数见表8、9,各组间无显著性差异。

3.2.4 组织病理学检查 给药28 d和恢复14 d后,重点对对照组和喜炎平注射液高剂量组小鼠的肺部位进行组织病理学检查,两组光镜下未见明显肺泡结构和细胞形态改变,支气管上皮细胞和细支气管管壁细胞均形态正常,肺泡上皮偶见轻度增生,少量淋巴细胞浸润,两组组织学检查均未见显著性差异(见图1)。结果表明,喜炎平注射液雾化

吸入对肺部组织病理学无显著改变。

4 讨论

本研究通过体外吸入可行性评估和动物吸入刺激性初步评价,认为喜炎平注射液雾化吸入用于呼吸道感染疾病的治疗,具有一定可行性。

雾化药物粒径分布显著影响药物在呼吸道的沉积位置以及沉积效率,雾化吸入药物治疗最佳颗粒物粒径空气动力学直径应控制在1~5 μm^[16]。4~5 μm的颗粒物主要在主支气管和前端分支支气管沉积^[17],而<3 μm的颗粒物可到达细末支气管和

表8 给药28 d小鼠主要脏器系数测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 8 Summary of main organ indexes of mice at Day 28 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脏器系数/%					
		脑	肝	脾	肾	心	肺
对照	—	2.4±0.3	9.54±0.57	0.85±0.09	2.26±0.19	0.95±0.07	8.24±0.50
喜炎平	25	2.3±0.2	9.63±0.66	0.81±0.09	2.24±0.19	0.91±0.07	8.23±0.36
注射液	50	2.0±0.1	9.60±0.59	0.84±0.05	2.30±0.26	0.95±0.10	8.26±0.49
	125	2.2±0.3	9.52±0.67	0.89±0.08	2.27±0.19	0.90±0.11	8.22±0.37

表9 恢复14 d小鼠主要脏器系数测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 9 Summary of the main organ indexes of mice at Day 14 of recovery period ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脏器系数/%					
		脑	肝	脾	肾	心	肺
对照	—	2.3±0.3	9.51±0.57	0.82±0.09	2.24±0.19	0.92±0.07	8.21±0.50
喜炎平	25	2.3±0.2	9.61±0.66	0.81±0.09	2.22±0.19	0.91±0.07	8.21±0.36
注射液	50	2.2±0.3	9.60±0.59	0.83±0.05	2.28±0.26	0.92±0.10	8.23±0.49
	125	2.2±0.3	9.53±0.67	0.85±0.08	2.27±0.19	0.90±0.11	8.22±0.37

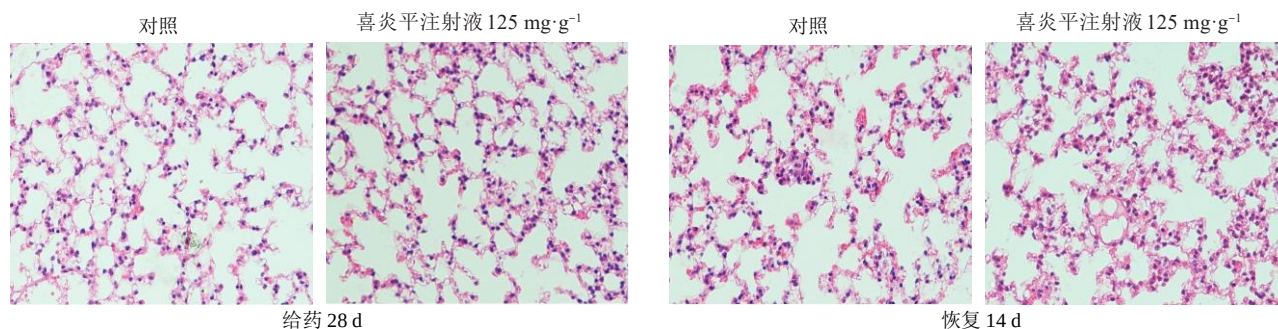


图1 肺部病理照片(HE染色,×40)

Fig. 1 Typical pathological photos of lungs (He staining, ×40)

肺腺泡区域^[18]。实验采用两种雾化器,分别测定了药物雾化后微细粒子的MMAD为4.2、4.3 μm ,GSD为 $(2.067 \pm 0.916)\%$ 、 $(2.269 \pm 1.499)\%$,FPF指能够透过呼吸道并沉降在肺部的粒子的数量,为 $(58.448 \pm 6.061)\%$ 、 $(54.866 \pm 1.717)\%$ 。上述实验数据提示,喜炎平注射液可以吸入肺部(支气管、细支气管),并有一定比例在肺部沉降存留,具备局部发挥药效的可能性。

在小鼠雾化吸入刺激性研究中初步考察雾化给药安全性,研究结果表明,喜炎平注射液3个剂量(25、50、125 mg/kg)雾化吸入持续暴露28 d、恢复14 d后,均未发现动物行为、器官和组织异常。

本研究雾化吸入模拟条件下,喜炎平注射液(穿心莲内酯磺化物)能部分药物在肺部存留,连续吸入4周对小鼠呼吸道黏膜和肺部无显著刺激性和病理学改变,初步认为喜炎平注射液药物成分单一、纯度高,对呼吸系统的刺激性较小,适合雾化吸入给药治疗呼吸道感染性疾病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王伟,董国力.喜炎平注射液的临床研究进展[J].中国医药指南,2013,11(18):87-88.
Wang W, Dong G L. Clinical research progress of Xiyanping injection [J]. Guide China Med, 2013, 11(18): 87-88.
- [2] 刘静,黄红.喜炎平注射液药理作用特点与呼吸系统疾病的临床研究综述[J].医药前沿,2014,6(22):48-50.
Liu J, Huang H. Summary of clinical research on the pharmacological action of Xiyanping Injection and respiratory system diseases [J]. J Front Med, 2014, 6(22): 48-50.
- [3] 王连心,杨伟,谢雁鸣,等.4 023例使用喜炎平注射液患者真实世界临床应用情况及安全性分析[J].中医杂志,2014,55(7):571-575.
Wang L X, Yang W, Xie Y M, et al. Real-world clinical applications and safety of Xiyanping Injection in 4 023 patients [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 55(7): 571-575.
- [4] 郑茗贞.喜炎平与雾化吸入治疗支气管肺炎患儿的临床效果分析[J].黑龙江医药,2018,31(6):1247-1249.
Zhen M Z. Analysis of the clinical effects of Xiyanping and nebulized inhalation in the treatment of children with bronchial pneumonia [J]. Heilongjiang Med J, 2018, 31(6): 1247-1249.
- [5] 于美玲.喜炎平注射液联合特布他林、布地奈德雾化吸入治疗小儿支气管肺炎的有效性及安全性评价[J].当代医学,2018,24(28):33-35.
Yu M L. Efficacy and safety of Xiyanping Injection combined with terbutaline and budesonide aerosol inhalation in the treatment of bronchopneumonia in children [J]. Contemp Med, 2018, 24(28): 33-35.
- [6] 洪建国,陈强,陈志敏,等.儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J].中国实用儿科杂志,2012,27(4):265-269.
Hong J G, Chen Q, Chen Z M, et al. Expert consensus on aerosol inhalation treatment of common respiratory diseases in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2012, 27(4): 265-269.
- [7] 李开为,胡锦涛.干扰素联合喜炎平针剂雾化吸入治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效分析[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(80):174,176.
Li K W, Hu J H. Analysis of the curative effect of interferon combined with Xiyanping injection nebulized inhalation in the treatment of herpetic angina in children [J]. World Lat Med Inform, 2018, 18(80): 174, 176.
- [8] 张旭铭,刘静,罗华丽,等.喜炎平雾化吸入治疗新生儿呼吸道合胞病毒肺炎临床观察[J].中国现代药物应用,2018,12(18):10-12.
Zhang X M, Liu J, Luo H L, et al. Clinical observation of Xiyanping aerosol inhalation in the treatment of neonatal respiratory syncytial virus pneumonia [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2018, 12(18): 10-12.

- [9] 马淑霞, 闫永彬, 张 骁, 等. 喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及对血清细胞因子的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2945-2949.
- Ma S X, Yan Y B, Zhang X, et al. Effect of Xiyanping Injection combined with Azithromycin on mycoplasma pneumonia in children and observation of serum cytokines [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(12): 2945-2949.
- [10] 刘 莹, 陈 倩. 喜炎平注射液联合头孢曲松钠治疗小儿支气管肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 686-689.
- Liu Y, Chen Q, et al. Clinical study on Xiyanping Injection combined with ceftriaxone sodium in treatment of children with bronchopneumonia [J]. Drug Clin, 2017, 32(4): 686-689.
- [11] 万 珍, 徐志锋, 林俊明, 等. 喜炎平超声雾化吸入治疗成人急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 新中医, 2014, 46(6): 57-59.
- Wan Z, Xu Z F, Lin J M, et al. Clinical observation of xiyanping ultrasonic nebulization therapy for treatment of adult acute upper respiratory infection [J]. J New Chin Med, 2014, 46(6): 57-59.
- [12] 白 鑫. 喜炎平注射液在急性咽炎雾化吸入治疗中的应用及疗效观察 [J]. 医学信息, 2015(31): 181.
- Bai X. The application of Xiyanping injection in the treatment of acute pharyngitis by aerosol inhalation and observation of its curative effect [J]. Med Inf, 2015 (31): 181.
- [13] 高 卿. 雾化吸入治疗小儿呼吸道感染的疗效及安全性分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(11): 2015-2016.
- Gao Q. Analysis of the efficacy and safety of nebulized inhalation in the treatment of respiratory tract infections in children [J]. Elect J Clin Med Literat, 2016, 3(11): 2015-2016.
- [14] 谭春迎. 喜炎平雾化吸入治疗小儿上呼吸道感染91例疗效观察 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2009, 1(6): 522-523.
- Tan C Y. Observation on the curative effect of Xiyanping nebulized inhalation to treat 91 cases of upper respiratory tract infection in children [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2009, 1(6): 522-523.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准 WS-10863 (ZD-0863)-2002-2011Z [S]. 2002.
- State Food and Drug Administration. National Drug Standard WS-10863 (ZD-0863)-2002-2011Z [S]. 2002.
- [16] Guenette E, Barrett A, Kraus D, et al. Understanding the effect of lactose particle size on the properties of DPI formulations using experimental design [J]. Int J Pharm, 2009, 380(1/2): 80-88.
- [17] Laube B L, Janssens H M, de Jongh F H, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies [J]. Eur Respir J, 2011, 37(6): 1308-1331.
- [18] Usmani O S, Biddiscombe M F, Barnes P J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(12): 1497-1504.

[责任编辑 兰新新]