Hi 感染性疾病的首选经验治疗药物为第三代头孢菌素。

Hi 作为儿童呼吸道感染最常见的致病菌之一,其检出情况存在年龄、季节、地域差别。流感嗜血杆菌产酶率较以往明显升高,而且 BLANR 和 BLNACR 的检出呈逐年增长趋势,对临床抗感染治疗的药物选择形成巨大的压力。临床医师应了解常见细菌的耐药机制,熟悉本地区常见致病菌的分布及其药敏特点,避免不合理用药,以延缓细菌耐药的产生。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.

[2] 林素梅, 莫海玲, 张守印. 我院儿科 2016 年 1-6 月支气管肺炎病原学及用药合理性分析[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(12): 46-48.

[3] 李娟, 李艳, 李丛荣, 等. 儿童呼吸道感染肺炎链球菌、流感嗜血杆菌检出情况及耐药性变迁[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(12): 34-37.

[4] 吴军华, 季伟, 陶云珍, 等. 2006-2007 年苏州地区儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌分布及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(2): 131-134.

[5] 龚松迪, 华春珍, 李建平, 等. 浙江大学医学院附属儿童医院 2007-2014 年 546 株流感嗜血杆菌耐药模式及流行特点研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(12): 915-919.

[6] 甄杨, 宋文琪, 董方, 等. 儿童患者中分离 350 株流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(6): 658-662.

[7] 景春梅, 王偲. 2009-2013 年重庆地区儿童感染流感嗜血杆菌的耐药性及血清型分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(23): 2400-2403.

[8] 田辉莲, 史伟, 周慧芳, 等. 维吾尔族儿童鼻咽部肺炎链球菌和流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌的血清型分布与耐药性[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(4): 279-283.

[9] 林翀, 苏应仙, 吴多荣, 等. 海口市流感嗜血杆菌流行病学与病原学特征分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(29): 3038-3040.

[10] 胡莹, 夏晓玲, 黄海林, 等. 昆明地区儿童下呼吸道感染流感嗜血杆菌分离株的耐药性和血清分型研究[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(2): 118-120.

[11] 秦惠宏, 王春, 潘芬, 等. 儿童呼吸道分离流感嗜血杆菌的耐药性和基因分型[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 532-537.

[12] 胡俊, 王晓蕾, 艾涛, 等. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 119-125.

[13] 胡俊, 王晓蕾, 许峰, 等. 流感嗜血杆菌阳性住院患儿回顾性流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 596-601.

[14] 孙燕, 孔菁, 张泓, 等. 2005-2014 年 CHINET 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 153-159.

[15] 谢成彬, 王频佳, 吴雨露, 等. 儿童呼吸道流感嗜血杆菌分离株耐药性与 *ftsI* 基因分型研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(4): 324-329.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-09-03　修回日期:2019-11-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.014

· 论著 ·

对乙酰氨基酚泡腾栓发泡性能的影响因素

张传香,何苗,马丹凤 (湖南省儿童医院,湖南长沙　410007)

[摘要]**目的:**探讨对乙酰氨基酚泡腾栓发泡性能的影响因素及作用规律,为优化泡腾栓新制剂处方提供参考。**方法:**以最大发泡量为筛选指标,采用单因素分析考察基质与发泡剂比例、混合基质组成、吐温-80 含量、柠檬酸与碳酸氢钠比例对泡腾栓成型性与发泡性能的影响。**结果:**以聚乙二醇(PEG)6000 与发泡剂质量比为 1.6∶1、吐温含量为 3.9%、酸碱比为 1∶2 制备的对乙酰氨基酚泡腾栓发泡量最大。**结论:**PEG 6000 为泡腾栓的良好基质,酸碱比是影响其发泡性能的主要因素。

[关键词]泡腾栓;发泡量;直肠给药;对乙酰氨基酚

[中图分类号]R943　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)09-0044-04

Influencing Factors of Foaming Property of Acetaminophen Effervescent Suppositories

Zhang Chuanxiang, He Miao, Ma Danfeng (*Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha*　410007, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the influencing factors and laws of effect for the foaming property of acetaminophen effervescent suppositories, so as to provide reference for optimizing the prescription of new effervescent suppository preparation. **Methods**: The maximum foaming amount was used as the screening indicator, the effects of the mass ratio of base and foaming agent, the composition

基金项目:湖南省卫生健康委员会科研计划项目,编号 20200164。

作者简介:张传香(1983.10-),女,硕士,主管药师,主要从事医院药学与药物制剂工作,E-mail: nnzcx@126.com。

of mixed bases, the content of Tween-80 and the mass ratio of citric acid and sodium bicarbonate on the formability and foaming property were carried out via the single factor analysis. **Results**: The maximum foaming property of acetaminophen effervescent suppository was prepared with the mass ratio of polyethylene glycol (PEG) 6000 to foaming agent of 1.6∶1, Tween content of 3.9% and acid-base ratio of 1∶2. **Conclusion**: PEG 6000 is the effective bases for the acetaminophen effervescent suppositories, and acid-base ratio is the main influencing factor for the foaming performance.

[**Keywords**] effervescent suppositories; foaming amount; rectal administration; acetaminophen

对乙酰氨基酚(APAP)是世界卫生组织推荐用于儿童的解热镇痛药物[1-2],但过量应用 APAP 可导致严重肝毒性,甚至肝损伤或肝衰竭[3]。有研究[4]显示,口服与直肠给药两种途径的退热总有效率比较差异无统计学意义。由于婴幼儿依从性差,口服给药直接刺激胃黏膜,易导致上腹不适、恶心或呕吐,且具有晕厥、抽搐、惊厥等症状的特殊患儿也不便口服给药。直肠栓剂药物经黏膜吸收进入体循环,不仅避免了肝脏的首过效应,还可降低对胃肠道的刺激,作用更确切,提高了其生物利用度,是儿科给药的良好选择[5-6]。基于直肠给药的泡腾栓发泡量是影响直肠栓剂药物治疗效果的重要因素,本研究探讨了 APAP 泡腾栓发泡性能的影响因素及作用规律,为泡腾栓新制剂处方优化提供参考。

1 仪器和材料

1.1 仪器

AL204 电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];电热鼓风干燥箱(北京市永光明医疗仪器有限公司);恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器有限公司);子弹型栓模(湖南长沙益广制药机械有限公司)。

1.2 材料

APAP(上海麦克林生化科技有限公司,批号 A800441);碳酸氢钠(国药集团化学试剂有限公司,批号 20191107);聚乙二醇 6000(PEG 6000,国药集团化学试剂有限公司,批号 20190822);聚乙二醇 400(PEG 400,国药集团化学试剂有限公司,批号 20190806);柠檬酸(国药集团化学试剂有限公司,批号 20190409);吐温-80(国药集团化学试剂有限公司,批号 20190812);液体石蜡(国药集团化学试剂有限公司,批号 20190329)。

2 方法

2.1 APAP 泡腾栓制备

本研究中泡腾栓新制剂是由 APAP 主药、PEG 6000 与 PEG 400 混合物为基质、吐温-80 为附加剂、柠檬酸和碳酸氢钠构成的发泡剂所组成,采用热熔法制备。将 APAP、碳酸氢钠和柠檬酸在 100 ℃干燥 2 h,研细过 100 目筛。在 60 ℃恒温水浴中将基质加热熔融,依次加入主药、碳酸氢钠、吐温-80,混匀后趁热加入柠檬酸,搅拌混匀后倾入栓模,冷却,脱模,即得。

2.2 栓剂发泡试验

取 50 mL 具塞刻度试管 10 支,精密加水 2 mL,置于(37±1)℃恒温水浴中 30 min,各管中投入供试品 1 枚,用塞子密封,观察并记录泡腾栓投入至其发泡的时间即为起泡时间,以泡沫破裂发泡量开始减小时最大值为最大发泡量[7],观察泡沫细密程度,指标仅作为参考。

3 结果

3.1 基质与发泡剂质量比对泡腾栓发泡性能的影响

当发泡剂中柠檬酸和碳酸氢钠质量比(即酸碱比)为 1∶1、吐温-80 含量为 3.9% 时,基质 PEG 6000 与发泡剂质量比将直接影响其成型性。随着发泡剂含量的增加,泡腾栓成型性逐渐变差,只有当发泡剂含量<39.7% 时,泡腾栓的成型性较好。不同 PEG 6000 与发泡剂质量比制备的泡腾栓起泡时间与泡沫细密程度差异不大。但栓剂发泡量随发泡剂含量降低逐渐减少,当 PEG 6000 与发泡剂质量比为 1.6∶1(即发泡剂含量为 39.7%)时,其最大发泡量均值最大。见表 1。

表 1 发泡剂用量对泡腾栓发泡性能的影响

PEG 6000 与发泡剂质量比	起泡时间/s	最大发泡量均值/mL	泡沫细密程度
1.6∶1	6	15.6	+++
2.0∶1	5	12.2	++
3.9∶1	6	8.9	+++
5.9∶1	8	6.8	++++

3.2 混合基质组成对泡腾栓发泡性能的影响

当混合基质与发泡剂质量比为 1.6∶1、酸碱比为 1∶1、吐温-80 含量为 3.9% 时,混合基质中 PEG 6000 与 PEG 400 质量比对泡腾栓起泡时间与泡沫细密程度的影响较小。以 PEG 6000 为基质作为参照,随着混合基质中 PEG 400 含量的增加,泡腾栓的最大发泡量逐渐减少,但其减少量相对较小。见表 2。

表 2 混合基质组成对泡腾栓发泡性能的影响

PEG 6000 与 PEG 400 质量比	发泡时间/s	最大发泡量均值/mL	泡沫细密程度
9.0∶1	6	14.8	++++
4.0∶1	9	12.9	++
2.3∶1	7	11.5	+++
1.5∶1	9	9.2	+++

3.3 吐温-80 含量对泡腾栓发泡性能的影响

当 PEG 6000 与发泡剂质量比为 1.6∶1、酸碱比为 1∶1 时,随着吐温-80 含量的增加,泡腾栓起泡时间与泡

沫细密程度的变化不明显,而栓剂发泡量则呈先增加、后减少的趋势。当吐温-80 含量为 3.9% 时,泡腾栓的发泡量较大。见表 3。

表 3　吐温-80 含量对泡腾栓发泡性能的影响

吐温-80 含量/%	起泡时间/s	最大发泡量均值/mL	泡沫细密程度
1.6	5	7.1	+++
3.9	6	15.6	+++
4.5	8	10.9	++++
6.4	7	8.0	++++

3.4　发泡剂酸碱比对泡腾栓发泡性能的影响

当 PEG 6000 与发泡剂质量比为 1.6∶1、吐温-80 含量为 3.9% 时,发泡剂中柠檬酸与碳酸氢钠质量比可影响泡腾栓的起泡时间。随着酸碱比降低,即碳酸氢钠含量增加,泡腾栓起泡时间缩短;栓剂最大发泡量则呈增加趋势,而当酸碱比为 1∶4 时,即柠檬酸含量减少到一定值时,最大发泡量明显降低。因此,酸碱比为 1∶2 制备的泡腾栓发泡效果最佳。见表 4。

表 4　酸碱比对泡腾栓发泡性能的影响

酸碱比	起泡时间/s	最大发泡量均值/mL	泡沫细密程度
4∶1	12	9.6	+++
2∶1	10	13.1	+++
1∶1	6	15.5	++++
1∶2	6	18.9	+++
1∶4	4	8.6	++

4　讨论

基于直肠给药的泡腾栓剂在少量水分和恒定体温作用下连续泡腾,使药物渗入到黏膜皱褶深部,增加了药物与黏膜组织的接触面积,提高了局部组织的药物浓度,提升了生物利用度[8-9]。APAP 泡腾栓新制剂为直肠栓剂,用药环境温度为人体温度(37±1)℃。为保证体外试验条件接近体内实际用药条件,采用恒温水浴装置严格控制发泡试验温度,以减少试验误差。

本研究侧重聚焦混合基质组成、基质与发泡剂质量比、酸碱比和吐温-80 含量对 APAP 泡腾栓剂发泡性能的影响规律。基质是泡腾栓能否成形的基础和决定因素,且基质特性也将影响栓剂的局部或全身作用[10]。以碳酸氢钠为碱源、柠檬酸为酸源,对 PEG、半合成脂肪酸酯、乌酯 3 种基质进行筛选,结果表明以 PEG 为基质制备的泡腾栓效果最好[11]。前期预实验比较了聚氧乙烯单硬脂酸酯(S-40)、PEG 和甘油明胶等水溶性基质,验证了以 PEG 为基质制备的泡腾栓剂具有适宜的硬度、外观光滑、无气泡。本研究结果显示,随着混合基质中 PEG 400 含量的增加,泡腾栓剂最大发泡量呈降低趋势,因此添加的 PEG 400 不利于泡腾栓剂发泡性能的提升。PEG 6000 具有熔点适宜、起泡快、载药量大且易被洗脱等特点[12],故 PEG 6000 是较好的 APAP 泡腾栓基质。

泡腾栓的本质是酸与碱在水中反应产生大量的泡沫,其发泡量主要取决于发泡剂含量及其酸碱比[13-14]。发泡剂含量的不断增加将导致泡腾栓剂的成型性变差,当发泡剂含量<39.7% 时,APAP 泡腾栓剂的成型性较好。然而,泡腾栓剂发泡量随发泡剂含量的降低而不断减少,受其成型性的约束,只有当发泡剂含量为 39.7%(PEG 6000 与发泡剂质量比为 1.6∶1)时栓剂的最大发泡量均值最大。酸碱比的减少(即碳酸氢钠含量增加)在一定程度上可提高其发泡量。

吐温-80 作为非离子表面活性剂,在食品或药品中用量为 1%～12%[15-16]。以吐温-80 为附加剂可促进基质溶解,提升其发泡性能,加快药物释放;然而其用量必须适宜,过量应用将起到相反效果,并可能产生毒副作用[15]。大鼠长期口服吐温-80 含量高达 5% 的饲料后未见明显毒性[17]。本研究结果显示,添加吐温-80 后成型的泡腾栓质软,推测其对腔道刺激性较小[18];当吐温-80 添加量为 3.9% 时,最大发泡量达 15.6 mL。因此基于吐温-80 的安全用量[15],明确优选的吐温-80 含量为 3.9%。

综上所述,本研究首次研制出基于直肠给药的 APAP 泡腾栓,有效避免肝脏的首过效应,减少对肠胃的刺激,提高其治疗效果[19]。酸碱比成为影响 APAP 泡腾栓剂发泡性能的主要因素,以 PEG 6000 与发泡剂质量比为 1.6∶1、吐温含量为 3.9%、酸碱比为 1∶2 制备的泡腾栓发泡量最大。预想 APAP 泡腾栓新制剂遇少量体液后可立即起泡,产生大量稳定细腻的泡沫可渗入直肠黏膜皱褶深部,克服普通栓剂因不易分布于穹隆皱褶深部而吸收不良、受体温作用熔融后连同药物流失而影响疗效以及引起患儿不适等缺点,有望解决特殊患儿对安全、有效的 APAP 的临床用药需求。

参考文献:

[1] OKSUZ E, ATALAR F, TANLRVERDI G, et al. Therapeutic potential of cyclooxygenase-3 inhibitors in the management of glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2016, 126(2): 271-278.

[2] 陈军宝, 徐智, 覃小艳, 等. 扑热息痛肝损伤机制的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(20): 3479-3480.

[3] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure [J]. Lancet, 2019, 394(10201): 869-881.

[4] 赵玉龙, 郑艳. 对乙酰氨基酚不同给药方式治疗小儿急性发热疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(34): 100-101.

[5] 唐德才. 中药栓剂应用进展[J]. 湖北中医学院学报, 2005, 7(4): 58-60.

[6] JANNIN V, LEMAGNEN G, GUEROULT P, et al. Rectal route in the 21st century to treat children [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 73: 34-49. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.012.

[7] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.

[8] 姜俊勇, 周延安, 顾传斌, 等. 达那唑泡腾栓的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2004, 15(7): 410-411.
[9] 张秀荣, 王丹, 杨慧, 等. 联苯苄唑中空泡腾栓的制备及质量标准研究[J]. 中国药房, 2010, 21(17): 1587-1589.
[10] 陈惠红. 栓剂基质研究进展[J]. 中国药业, 2009, 18(4): 59-60.
[11] 周淑青, 戚爱群, 虞和永. 替硝唑泡腾栓基质的筛选[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(2): 95-96.
[12] 宋伟, 王军, 续勇, 等. 聚乙二醇 6000 作为 37 ℃标准黏度液侯选物的可行性[J]. 医疗装备, 2017, 30(15): 49-51.
[13] WEGEHAUPT F J, LUNGHI N, HOGGER V M G, et al. Erosive potential of vitamin and vitamin + mineral effervescent tablets [J]. Swiss Dent J, 2016, 126(5): 457-465.
[14] 邢树礼, 成文娜, 高新富, 等. 甲硝唑中空泡腾栓的研制[J]. 滨州医学院学报, 2015, 38(2): 124-125.
[15] DAHER C F, BAROODY G M, HOWLAND R J. Effect of a surfactant, Tween 80, on the formation and secretion of chylomicrons in the rat [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(4): 575-582.
[16] 吴毅, 金少鸿. 药用辅料吐温 80 的药理、药动学及分析方法研究进展[J]. 中国药事, 2008, 22(8): 717-720.
[17] 王庆利, 彭健. 吐温 80 的安全性研究进展[J]. 毒理学杂志, 2006, 20(4): 262-264.
[18] 马冬冬, 穆庆辉, 樊冰, 等. 泡腾栓发泡量的影响因素考察[J]. 中国药师, 2015, 18(7): 1113-1116.
[19] 成丹. 复方甲硝唑泡腾栓的制备及质量控制[J]. 中南药学, 2012, 10(1): 35-38.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2020-07-21 修回日期:2020-09-01)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.09.015

· 综述 ·

Silverman-Anderson 评分与 Downes 评分在新生儿呼吸窘迫中的研究进展

黄斐祺 综述,包蕾 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R722.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)09-0047-05

Progress of Silverman-Anderson Score and Downes Score in Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Huang Feiqi, Bao Lei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

据统计,全球每年约有 290 万新生儿死亡,占全球 5 岁以下儿童死亡病例的 44%[1]。呼吸窘迫是新生儿在生后最初几天内最常见疾病之一[2]。新生儿呼吸窘迫是指生后以气促、呼吸困难、呻吟、发绀为临床表现的一大类疾病[3],是造成新生儿住院的常见原因,也是导致医疗费用高昂、病死率及严重并发症发生率较高的一大类疾病[4]。新生儿呼吸窘迫可能会逐渐导致呼吸衰竭和心跳呼吸骤停[3],因此及时有效的诊断及管理,能降低新生儿病死率。近年来,临床一直都在寻找一种可靠、简洁、无创的方式快速地评估患儿病情,通过实践发现在不能立即取得血气分析、胸片等检查结果的情况下,Silverman-Anderson(SA)评分[5]及 Downes 评分[6]对患儿病情评估的可靠性较高,是目前各种无创体格检查评分中使用最广、最便捷的方式,对于新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)及呼吸衰竭的诊断有指导意义。目前,这两种评分在呼吸支持方案的制定与调整中均具有重要的临床应用价值,现综述如下。

1 SA 评分

SA 评分发表于 1956 年,最初用于新生儿 RDS 的临床诊断,近年来在国外也被广泛应用于其他引起呼吸窘迫疾病如肺炎、急性 RDS、胎粪吸入综合征等的病情评估[7],扩大了应用范围。SA 评分主要从上胸廓凹陷、下胸廓凹陷、剑突下凹陷、鼻扇、呼气性呻吟 5 个方面对患儿进行评分。完全正常为 0 分,提示没有呼吸窘迫,病情逐渐加重最终达 10 分。图 1 为患儿不同状况下 SA 评分表现形式。

1.1 SA 评分的优点

作者简介:黄斐祺(1984.09-),女,大学本科,主要从事新生儿疾病临床工作,E-mail: feiqihuang@163.com。