

文章编号 1006-8147(2014)02-0105-03

论著

氨来咕诺凝胶治疗家兔口腔溃疡的疗效观察

孙磊

(天津市口腔医院药剂科,天津 300041)

摘要 目的:探讨氨来咕诺凝胶对家兔口腔溃疡模型的疗效。方法:将36只家兔随机分为治疗组、对照组、空白组,每组各12只,使用苯酚溶液灼烧家兔口角黏膜形成溃疡。溃疡形成后每日8时、12时、16时对家兔进行治疗,治疗组、对照组和空白组分别使用氨来咕诺凝胶、氨来咕诺糊剂和空白凝胶基质,每日测量家兔溃疡面最大直径,对溃疡愈合程度和愈合时间进行组间对比观察。结果:治疗5d时,治疗组疗效优于空白组($P<0.05$);全部家兔治愈后进行统计,治疗组和对照组愈合时间小于空白组($P<0.05$)。结论:氨来咕诺凝胶治疗家兔口腔溃疡疗效确切。

关键词 氨来咕诺;凝胶;口腔溃疡;兔

中图分类号 R781.5

文献标志码 A

Effect of amlexanox gel on oral ulcer in rabbits

SUN Lei

(Department of Pharmacy, Tianjin Stomatological Hospital, Tianjin 300041, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of amlexanox gel on oral ulcer in rabbits. **Methods:** Thirty-six rabbits were randomly divided into treatment group, control group and blank group, with 12 in each group. Rabbits mouth mucosa were burned with phenol to make models of oral ulcer, and rabbits were treated at 8:00, 12:00, 16:00 daily. The treatment group was treated with amlexanox gel, control group with amlexanox paste and blank group with blank gel matrix. The ulcer surface diameters were measured daily, and the results of healing condition and healing time were observed. **Results:** The efficacy of amlexanox gel on the treatment group was more significant than blank group on 5 d ($P<0.05$). Healing time for oral ulcer in treatment group and control group were significantly shorter than the blank group ($P<0.05$). **Conclusion:** The effect of amlexanox gel in the treatment of rabbit oral ulcer is marked.

Key words amlexanox; gel; oral ulcer; rabbit

口腔溃疡是口腔黏膜常见的疾病,发病率高,表现为疼痛、溃烂、周期性、游走性反复发作难于治愈,其病因尚不十分清楚,目前临床上主要以对症治疗为主。氨来咕诺是一种新型的消炎抗过敏药物,于上世纪80年代在日本合成,最早由日本武田公司开发,于1987年上市,氨来咕诺糊剂于1996年被FDA批准为第一个用于治疗口腔溃疡的处方药物^[1-2]。凝胶剂由于具有良好的生物相容性,制备工艺简捷,易于涂布,局部给药后易于吸收,近年来逐渐成为研发热点。本实验将氨来咕诺制成凝胶剂用于家兔口腔溃疡模型,旨在观察其治疗效果,为氨来咕诺凝胶临床治疗口腔溃疡提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 氨来咕诺(山东中科泰斗化学有限公司提供),氨来咕诺糊剂(山东安泰药业有限公司提供),卡波姆941(廊坊聚通化工有限公司提供);甘油(湖南尔康制药股份有限公司提供);三乙醇胺

(天津市福晨化学试剂厂提供);纯化水,家兔(天津市利居生物制品供应中心)。

1.2 方法

1.2.1 药物制备 取卡波姆941 3.0 g,加入适量纯化水中,待其充分溶胀后,加入甘油15 mL,研磨至完全润湿,加三乙醇胺适量调节pH值至6.0,研磨,制成透明凝胶基质。另取氨来咕诺5.0 g,加入10 mL甘油中研磨均匀,将上述药液加入凝胶基质中,边加边搅拌,加蒸馏水至100 g,继续搅拌均匀,制成氨来咕诺凝胶。

1.2.2 动物实验

1.2.2.1 家兔口腔溃疡模型的制备:采用2.1~2.5 kg的雄性家兔作为实验动物,将家兔随机分为治疗组、对照组、空白组,每组12只家兔,实验开始当天禁食,于当日8时使用0.7%戊巴比妥钠按照3 mL/kg的剂量于耳缘静脉注射进行麻醉,麻醉后取瓶口直径为1 cm的容量瓶内置30 mL浓度为90%的苯酚溶液,瓶口以棉球堵塞,以苯酚溶液润湿棉球,待完全润湿后,在家兔左侧口角黏膜处烧灼1 min,使用生理盐水冲洗创面,24 h后形成口腔溃疡^[3]。为防止家

作者简介 孙磊(1980—),男,主管药师,学士,研究方向:药剂学,临床药学;E-mail: mujianping12@163.com。

兔舔舐凝胶造成的实验结果偏差,每日 8 时、12 时、16 时对家兔使用戊巴比妥钠麻醉,设计麻醉时间不少于 2 h,对于治疗过程有清醒迹象的家兔,追加麻醉,剂量为 1 mL/kg。麻醉后治疗组使用无菌棉签蘸取氨来咕诺凝胶均匀涂布于家兔溃疡面进行治疗;对照组使用氨来咕诺糊剂进行治疗;空白组使用空白凝胶基质进行对照实验;涂布过程不超过 1 min,治疗后待家兔苏醒后正常进食。

1.2.2.2 疗效评价标准:每日的 18 时测量家兔口腔溃疡面最大直径,并记录。将治疗效果分为治愈、有效、无效 3 个等级,以溃疡面基本消失为治愈;以溃疡面最大直径缩小为初始值 1/2 及以上为有效;以溃疡面最大直径缩小为初始值 1/2 以下为无效,对结果进行分析。

1.3 统计学分析 每日记录 3 组家兔的恢复情况,采用秩和检验对 3 组数据进行两两比较,以研究各组间随时间变化疗效的差异,以 $P<0.05$ 为显著性界

限。治疗至所有家兔溃疡完全愈合,并记录家兔的治愈天数,对家兔的治愈天数进行 t 检验,以 $P<0.05$ 为显著性界限,分析 3 组间治愈天数的差异性。

2 结果

2.1 结果分析 实验共纳入家兔 36 只,均进入结果分析,治疗情况见图 1~3。

2.2 疗效评价 使用 SPSS 17.0,采用两组间等级资料秩和检验对 3 组家兔疗效数据进行两两比较,结果见表 1。疗程进行至 5 d 时,按 $\alpha=0.05$ 检验水准,1~4 d 时 3 组间无显著差异,5 d 时治疗组效果好于空白组,对照组与空白组疗效无显著差异。

5 d 后仍然对未治愈的家兔进行治疗,治疗至溃疡完全愈合,并记录家兔的治愈天数,对家兔的治愈天数进行两组间数据 t 检验两两比较,结果见表 2。经 t 检验,在 $\alpha=0.05$ 水平上,可以认为治疗组家兔与对照组家兔疗程与空白组比较有明显差异,治疗组及对照组疗效优于空白组。

表 1 家兔实验溃疡治疗结果

Tab 1 The results of rabbits ulcer treatment

组别	1 d			2 d			3 d			4 d			5 d		
	治愈	有效	无效	治愈	有效	无效									
治疗组	0	2	10	0	5	7	2	5	5	5	5	2	7	4	1
对照组	0	0	12	0	2	10	1	4	7	2	4	6	5	2	5
空白组	0	0	12	0	1	11	0	4	8	1	6	5	2	6	4
$P_{\text{治疗:空白}}$	0.148			0.065			0.153			0.058			0.030*		
$P_{\text{治疗:对照}}$	0.148			0.187			0.390			0.075			0.187		
$P_{\text{对照:空白}}$	1.000			0.546			0.586			0.899			0.668		

* $P<0.05$

表 2 治疗组与对照组及空白组家兔治愈天数

Tab 2 The comparison of cure days among treatment group, control group and blank group

组别	治愈天数/d												$\bar{x}\pm s$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
治疗组	6	3	4	9	3	4	6	7	8	4	5	5	5.33±1.92
对照组	5	6	3	7	6	4	7	6	5	8	5	6	5.66±1.37
空白组	4	11	5	9	6	8	7	8	6	7	6	8	7.08±1.88
$P_{\text{治疗:空白}}$	0.035*												
$P_{\text{治疗:对照}}$	0.630												
$P_{\text{对照:空白}}$	0.047*												

* $P<0.05$

3 讨论

3.1 氨来咕诺治疗口腔溃疡的临床应用 口腔溃疡是临床上比较常见的口腔疾病,发病率较高,虽无全身症状,但有周期性发作的特点,对于人们的生活和工作造成了影响。对口腔溃疡的治疗可分为局部和全身治疗,全身治疗一般对于复发频繁且病

情较重者,多使用糖皮质激素、免疫调节剂及补充维生素和微量元素;局部治疗以对症治疗为主,如保持口腔清洁、抗菌消炎、麻醉止痛等。目前临床上尚未明确口腔溃疡的发病机制,可能与免疫缺陷、病毒感染、紧张和创伤等因素有关。氨来咕诺是抗过敏消炎药的一种,可以加速溃疡面的愈合,有效

减轻疼痛,较临床上常用的激素类药物等,长期应用副作用更小,患者更易于接受。

3.2 凝胶剂的剂型优点及改进 凝胶剂为水溶性半固体制剂,将氨来咕诺制成凝胶剂,具有易涂展、无油腻性的特点,对黏膜无刺激性,与糊剂比较,滞留性更好,还可以在涂布后对溃疡形成暂时的保护作用,这可能是氨来咕诺凝胶5 d的疗效好于糊剂的原因之一。在未来的剂型改进中,可以尝试先将氨来咕诺包裹在微球中,达到掩盖药物的不良口味、延长药物作用时间、减少药物刺激性、降低毒性和不良反应的目的;在提高疗效的同时,微球还与细胞组织有特殊亲和性,能被黏膜细胞内吞或被细胞融合,集中于作用部位逐步扩散释出药物。将包裹有氨来咕诺的微球制备成为氨来咕诺微球凝胶,在具备普通凝胶剂的优点的同时,起到缓释的作用,以达到减少用药次数的目的^[4]。

3.3 家兔口腔溃疡模型制备方法的选择 目前制作家兔口腔溃疡模型的方法主要有氧自由基诱导法^[5]、化学灼烧法^[6]、化疗诱导法^[7]、免疫法^[8]等,其中免疫法制作的家兔模型病理及临床表现最接近口腔溃疡,但由于该方法可能造成家兔的全身反应,同时导致兔胃黏膜及其他组织的溃疡及损伤,影响其进食及其它身体机能,同时动物模型溃疡形成的部位、时间、数量均不能确定,不便于观察及比较。此外,氨来咕诺只能用于免疫系统正常的患者的口腔溃疡的治疗,使用免疫法容易造成家兔免疫系统紊乱而导致结果的不准确;因此本项目采用化学灼烧法,该方法定位准确、家兔溃疡直径大小一致、便于观察测量,通过考察其对单个溃疡的愈合速度的影响评价其疗效。实验过程中家兔麻醉时间约为2~3 min,持续时间约为2 h,部分家兔未到2 h有苏醒迹象追加麻醉后实验可以顺利完成,治疗过程中与造模前家兔进食及活动量无明显差别。

3.4 氨来咕诺凝胶 pH 值的选择 在氨来咕诺分子中羧基的酸性强于芳胺基的碱性,因此氨来咕诺显弱酸性。卞志家等^[9]研究了氨来咕诺在 pH 值分别为 5.8、6.4、7.4 的状态下氨来咕诺的渗透率,结果发现氨来咕诺在 pH 值 5.8 的状态下渗透率最佳,口腔 pH 值约为 6.35~7.1 之间,因此,将凝胶 pH 值控制在 6.0,在保持其渗透性的情况下,同时降低其对黏膜的刺激性。

3.5 氨来咕诺凝胶的疗效分析 通过对实验数据的统计学分析发现,当疗程进行至 1~4 d 时,3 组间

无显著差异;当疗程进行至 5 d 时,治疗组效果好于空白组,对照组与空白组疗效无显著差异,表明氨来咕诺凝胶对家兔口腔溃疡模型有效,且在 5 d 区间内,氨来咕诺凝胶对溃疡的治疗速度较糊剂略好。疗程结束后,对治愈平均天数进行分析,治疗组及对照组无显著差异,但均优于空白组。在未来的研究中,可以在凝胶处方中加入透皮吸收促进剂促进药物的吸收;加入局部麻醉药,减少溃疡的疼痛,以弥补目前处方中疗程相对较长、没有止痛效果的不足。

3.6 氨来咕诺凝胶的疗程分析 通过对家兔口腔溃疡模型的治疗,结果显示氨来咕诺凝胶平均治愈天数为 5.33 d,空白凝胶基质组的平均治愈天数为 7.08 d,治疗组疗效优于空白组,结合秩和检验结果,在当前实验条件下,可以将氨来咕诺凝胶动物实验的疗程确定为 5 d,但是由于实验结果受制作模型时的苯酚浓度、灼烧时间、溃疡面积大小的影响,在应用于临床前,对其疗程应做进一步的考察。

综上所述,氨来咕诺凝胶具有疗效肯定、使用方便等特点,为治疗复发性口腔溃疡提供了一种新的治疗方法。在下一阶段的研究中,应对其吸收度及滞留时间进行体外实验考察,而在处方的改进、长期的不良反应方面,仍有待于进一步研究。

(本文图 1~3 见封三)

参考文献:

- [1] 杨凤昆. 氨来咕诺药理作用及临床应用进展[J]. 天津药学, 2009, 21(2): 48
- [2] 陈方淳, 范志国, 黄皎, 等. 氨来咕诺口腔膜治疗轻型复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 重庆医学, 2012, 37(3): 297
- [3] 王小晓, 平佳宜, 王璨, 等. 采用化学灼烧法复制豚鼠口腔溃疡模型的效果评价及体会[J]. 中国医药咨讯, 2012, 4(4): 218
- [4] 杨美燕, 刘庆晓, 单利, 等. 多西环素牙周缓释原位凝胶的制备和局部刺激性研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(16): 1313
- [5] 向学熔, 季平, 范小平, 等. 低频超声治疗对大鼠颊囊黏膜溃疡愈合的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(12): 1214
- [6] 杨凤昆, 孙磊. 表皮生长因子甘草锌复合膜治疗口腔溃疡的实验研究[J]. 天津医药, 2010, 38(7): 608
- [7] Mitsuhashi H, Suemaru K, Li B, et al. Evaluation of topical external medicine for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 551(1/3): 152
- [8] 王进, 王小平, 何军. 锡类散缓释贴膜对复发性阿弗他溃疡家兔肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 及白细胞介素-2 的影响[J]. 河北中医, 2011, 33(9): 1381
- [9] 卞志家, 刘衡, 王春龙, 等. 氨来咕诺经对兔口腔颊黏膜的渗透性[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(9): 683

(2013-09-29 收稿)

- [20] Nascimento M M, Pecoits-Filho R, Qureshi A R, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(11): 2803
- [21] 董葆, 谌贻璞. 肥胖相关性肾病[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(1): 52
- [22] Kambham N, Markowitz G S, Valeri A M, et al. Obesity-related Glomerulopathy: an emerging epidemic[J]. Kidney Int, 2001, 59(4): 1498
- [23] Darouich S, Goucha R, Jaafoura M H, et al. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis[J]. Ultrastruct Pathol, 2011, 35(4): 176
- [24] 崔秀娟, 国春玲, 潘淑杰. 肥胖相关性肾病的临床表现及诊治进展[J]. 中外医疗, 2011, 30(17): 69
- [25] Cheng H, Dong H R, Lin R Q, et al. Determination of normal value of glomerular size in Chinese adults by different measurement methods[J]. Nephrology (Carlton), 2012, 17(5): 488
- [26] Chagnac A, Einstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(6): 1480
- [27] Sebeková K, Lill M, Boor P, et al. Functional and partial morphological regression of established renal injury in the obese Zucker rat by blockade of the renin-angiotensin system[J]. Am J Nephrol, 2009, 29(3): 164
- [28] Adelman R. Obesity and renal disease[J]. Curr Opin Nephrol Hepatol, 2002, 11(3): 331
- [29] Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, et al. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPAR α , PPAR γ , and their combination[J]. Diabetes, 2005, 54(12): 3358
- [30] 胡伟新. 肥胖相关性肾病的治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2005, 14(4): 339

(2013-09-26 收稿)

氨来咕诺凝胶治疗家兔口腔溃疡的疗效观察

(正文见第 105 页)



图 1 溃疡形成
Fig 1 Ulcer form



图 2 溃疡明显好转
Fig 2 Ulcer was markedly improved



图 3 溃疡基本消失
Fig 3 Ulcer disappeared