

小儿咳喘灵口服液治疗小儿支气管肺炎的临床与实验研究

青岛市临床医学研究所(青岛 266011)

胡仁寿 赵廷祜 李德爱 于国勤 禹本魁 孙怀珍

山东医科大学药理教研室 李应全 袁 伟 张世玲

R 725.631.2

内容提要 运用自拟方小儿咳喘灵口服液治疗小儿支气管肺炎、急性支气管炎30例,临床与实验研究并与青霉素、氨茶碱作为对照(30例)。结果:观察组治愈率26.6%,显效率93.33%;对照组治愈率30%,显效率96.67%,两组比较无显著性差异($P>0.05$)。动物实验结果提示,咳喘灵具有较强的平喘、镇咳、抗菌、退热作用。临床与实验的资料均证实,本方不失为治疗小儿支气管肺炎、急性支气管炎的有效方剂。

关键词 咳喘灵 支气管肺炎 风热闭肺 麻杏石甘汤

1. 咳喘

运用在张仲景《伤寒论》麻杏石甘汤基础上拟定的小儿咳喘灵口服液治疗小儿支气管肺炎,急性支气管炎患者,与青霉素、氨茶碱进行比较,效果较满意,并进行了动物实验研究,现将结果报告如下。

临床 研究

一、临床资料 60例随机分为治疗组与对照组,各30例。其中支气管肺炎12例,急性支气管炎18例,中医分型均为风热闭肺型,西医分型均为轻型。治疗组30例中男17例,女13例,年龄 <1 岁6例,1~3岁18例,3~6岁6例;病程1~3天13例,4~7天17例;体温正常12例, $<38^{\circ}\text{C}$ 13例, $>38^{\circ}\text{C}$ 5例;血白细胞总数 $<5 \times 10^9/\text{L}$ 3例, $5 \sim 10 \times 10^9/\text{L}$ 17例, $>10 \times 10^9/\text{L}$ 10例;对照组30例中男15例,女15例,年龄 <1 岁7例,1~3岁17例,3~6岁6例;病程1~3天14例,4~7天20例;体温正常14例, $<38^{\circ}\text{C}$ 11例, $>38^{\circ}\text{C}$ 5例;血白细胞总数 $<5 \times 10^9/\text{L}$ 3例, $5 \sim 10 \times 10^9/\text{L}$ 16例, $>10 \times 10^9/\text{L}$ 11例。两组资料经统计学处理无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

诊断与疗效判定标准:根据1976年全国小儿肺炎防治问题座谈会纪要和1987年卫生部小儿肺炎防治方案制定的小儿肺炎临床诊断及疗

效判断标准^{〔1,2〕}。

二、治疗方法及药物配方

1. 治疗组 采用小儿咳喘灵口服液,剂量1个月~1岁5ml,每日2次;1~3岁10ml,每日2次;4~6岁10ml,每日3次。

小儿咳喘灵由麻黄、杏仁、石膏、银花、黄芩、甘草等中药组成加蜂蜜。制成口服液,每100ml含生药207g。青岛市临床医学研究所监制,山东泗水制药厂生产。

2. 对照组 用青霉素或红霉素(对青霉素过敏者),氨茶碱,按常规治疗。

3. 两组辅助治疗相同。

三、临床疗效 治疗组30例治愈8例,显效20例,有效2例;对照组30例治愈9例,显效20例,有效1例。两组差异无显著性意义。

实验 研究

一、急性毒性实验 该药毒性小,小白鼠口服无法测出其LD₅₀,故进行24h内多次给药的急性毒性测定。结果24h内口服3次,每次50ml/kg,日用量达150ml/kg(折生药310g/kg,相当于儿童日用量的100倍)时动物亦无死亡及明显异常反应,说明该药临床应用安全。

二、长期毒性试验采用出生6周之Wistar大鼠进行,分为高、中、低剂量组和空白对照组,每组20只大鼠。第1组为咳喘灵大剂量组;咳喘灵1ml/100g体重

(生药4g/100g)灌胃,相当儿童每日用量的13.3倍,为每次用量的25倍;第2组为中剂量组:咳喘灵1ml/100g体重(生药2g/100g)灌胃,相当儿童每日用量的6.7倍,每次用量的26倍;第3组为小剂量组:咳喘灵1ml/100g体重(生药1g/100g)灌胃,相当儿童每日用量的3.3倍,每次用量的13倍;第4组为空白对照组:生理盐水1ml/100g体重灌胃。每日灌服1次,连续2个月,停药后观察各项毒性指标,结果表明该药对动物外观行为、体重、白细胞分类、血象、尿常规,肝功能和心、肝、脾、肺、肾肉眼及镜下病理切片观察等均无明显影响。由此说明,该药基本无毒,临床应用安全。

三、主要药效学研究

1. 平喘作用方法⁽³⁾与结果 (1)取400~600g豚鼠,雌雄各半,实验前筛选,以0.1%磷酸组胺溶液经超声雾化器喷雾5s,选取引喘潜伏期(从喷雾开始到动物出现呼吸困难,哮喘,直到抽搐跌倒所需时间在150s之内者供试验用。(2)取筛选合格动物28只,随机分为4组,每组7只,按下序给药:1组灌服生理盐水1.2ml/100g体重,2组灌服咳喘灵1.2ml/100g体重(高剂量组),3组灌服咳喘灵0.6ml/100g体重(低剂量组,稀释1倍灌服)。4组灌服氨茶碱溶液5mg/100g体重(5mg/1.2ml)。

上述4组动物均每天灌胃1次,连续4天,于末次给药后1h将各组动物分别置于钟罩内,以0.1%磷酸组胺经超声雾化器喷雾5s,观察记录各鼠的引喘潜伏期(喘潜期),喘潜期超过6min者均以360s计算。结果见表1。

表1 咳喘灵对豚鼠喘潜期的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	喘潜期(s)
生理盐水	7	115.43±22.46
咳喘灵高剂量	7	330.29±39.9**
咳喘灵低剂量	7	235.86±77.69*△
氨茶碱	7	360.00±0**

注:与盐水组比: * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$; 与氨茶碱组比: △ $P < 0.05$

结果表明,离体豚鼠气管片串实验表明,给予咳喘灵后可明显松弛气管片串,并能抑制组胺和对抗组胺及乙酰胆碱的气管片串作用,降低其反应高度,具有显著统计学意义。整体豚鼠引喘表明,咳喘灵可明显延长由雾化组胺所引起的豚鼠哮喘潜伏期,减轻喘息症状,具有显著的统计学差异。咳喘灵高、低剂量组和氨茶碱组动物之喘潜期均较盐水组明显延长,并有显著的统计学意义⁽³⁾。但咳喘灵低剂量组与氨茶碱组

之间喘潜期仍有显著差异($P < 0.05$),而咳喘灵高剂量组与氨茶碱组之间则无明显差异($P > 0.05$)。

2. 镇咳作用方法⁽³⁾与结果 取小鼠称重后随机分为4组,第1组灌服生理盐水0.3ml/10g体重;第2组灌服咳喘灵0.2ml/10g体重(高剂量组);第3组灌服咳喘灵0.1ml/10g体重(低剂量组);第4组灌服磷酸可待因0.6mg/10g体重(0.2%溶液0.3ml/10g)。

4组动物均每天灌胃1次(咳喘灵高、低剂量组均稀释后使给药体积为10g,体重0.3ml),连续4天,于末次给药,1h引咳。

取小鼠放入钟罩内,用盛有14%氨水的喉头雾化器向钟罩内连续喷雾3次(每次雾量为10ml共30ml),分别观察记录各鼠的咳潜期(从喷雾开始到动物出现第1次咳嗽所需时间)和2min内咳嗽次数。咳潜期超过2min者均以120s计算。数据进行统计学处理⁽⁴⁾,结果见表2。

表2 咳喘灵对小鼠镇咳作用比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	动物数	咳潜期(s)	咳嗽次数
生理盐水	17	254.7 ± 6.24	24.47 ± 11.06
咳喘灵高剂量	15	51.73 ± 13.83	5.6 ± 2.5*△
咳喘灵低剂量	15	46.73 ± 13.93	8.73 ± 5.53*△
磷酸可待因	17	96.00 ± 32.00	1.18 ± 1.91*

*与盐水组比: $P < 0.001$; △与可待因组比: $P < 0.01$

结果表明,咳喘灵高低剂量组和磷酸可待因组动物之喘潜期均较盐水组明显延长,并有显著的统计学意义。但咳喘灵低剂量组与磷酸可待因组之间喘潜期仍有显著差异($P < 0.05$),而咳喘灵高剂量组与磷酸可待因组之间则无明显差异($P > 0.05$)。经小鼠氨水引咳实验表明,咳喘灵可使动物的咳喘期明显延长,减少咳嗽次数,说明它确有镇咳作用。

3. 退热作用方法⁽⁵⁾与结果 取青紫蓝健康家兔40只,体重1.5~2.5kg,雌雄各半,随机分为4组,每组10只。第1组为空白对照组,灌服水8ml/kg体重;第2组为阳性对照组,灌服2%阿斯匹林8ml/kg体重;第3组为咳喘灵高剂量组,灌服咳喘灵8ml/kg体重(生药16.5g/kg);第4组为低剂量组,灌服咳喘灵8ml/kg体重(生药8.25g/kg)。给药前先测家兔肛温,温度计插入直肠内5cm,停留3min,测量2次,每次隔30min,取均值作为试验前体温。全部试验家兔均自耳缘静脉内注射伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗1ml/kg,作为致热原,随即按上述分组及剂量一次给予,并分别测量给药后1、2、3、4、5、

6、7及24h各组家兔的肛温,求其均值与标准差,经统计学处理,评价其退热效果,试验室温为18~25℃。

结果注射菌苗后空白对照组家兔体温较药前升高达2.3℃,而给阿斯匹林组最多升高1℃,咳喘灵高、低剂量组分别升高达0.93℃和1.1℃,经统计学处理,阿斯匹林组和咳喘灵高、低剂量组药后不同时间体温与空白对照组比较,均有非常明显的差异($P < 0.001$)。而咳喘灵高剂量组与阿斯匹林组相比,则无明显差异($P > 0.05$)。说明咳喘灵确有明显退热作用,并且作用持续时间较长,其效果不亚于阿斯匹林。

4. 抗菌作用方法⁽⁶⁾与结果 (1)一般细菌(包括:福氏痢疾杆菌、伤寒杆菌、副伤寒杆菌乙、鼠伤寒杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌)用对倍稀释的试管稀释法,培养基选用葡萄糖酚红肉汤,每管1ml,将药品1ml加入培养基内,从第1管(1:1)起,依次对倍稀释,至第9管(1:256),第10管为不加药品的正常培养基空白对照。第11管、12管不含药品而仅含附加剂(蜂蜜和苯甲酸钠),其中第11管含10%蜂蜜和0.1%苯甲酸钠,附加剂含量与第2管相同。

将上述菌种接种肉汤管,37℃培养,6h后,取0.1ml加入2ml肉汤管内,为试验用菌液。取试验用菌液0.1ml加入以上各试管内并混匀,37℃培养24h观察结果。然后从各试管内分别取出一菌环,接种于普通平板,37℃培养24h后观察细菌生长情况,进一步验证试管内结果。

(2)肺炎链球菌、溶血性链球菌:用定量血清肉汤对倍稀释药品(同上述)后,每管加血清肉汤培养菌培养24h)液0.1ml,混匀后37℃培养24h观察结果。然后亦从各稀释管取出一菌环,接种血琼脂平板,37℃培养24h后观察细菌生长情况。

(3)流感杆菌:将药品直接对倍稀释于巧克力平板内,待平板凝固后接种菌种,37℃培养24h后观察结果。

(4)结核杆菌:将药品直接对倍稀释于小川氏结核培养基内,制成斜面,然后接种结核菌菌液,37℃培养3周后观察结果。

(5)白色念珠菌:将药品直接对倍稀释于沙氏琼脂培养基内,然后接种白色念珠菌菌液(沙氏液体培养基37℃培养18h),于37℃培养48h后观察结果。

该药为有色液体,为验证试管内观察结果,故又将不同稀释管进行平板接种,观察细菌生长情况,结

果平板内与试管内结果完全一致。

结果表明,药物浓度在1:32(生药浓度31.3mg/ml)时,可完全抑制溶血性链球菌的生长繁殖;在1:16(生药浓度62.5mg/ml)时可完全抑制福氏痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌;在1:8(生药浓度125mg/ml)时,可完全抑制肺炎杆菌、绿脓杆菌及肺炎链球菌;在1:4(生药浓度250mg/ml)时可完全抑制伤寒杆菌、副伤寒杆菌乙、鼠伤寒杆菌、流感杆菌及白色念珠菌。

经过体外(试管内和平板内)抑菌试验表明,咳喘灵可明显抑制溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、福氏痢疾杆菌、肺炎链球菌及绿脓杆菌的生长繁殖,在较高浓度时并杀灭之。

讨 论

支气管肺炎和急性支气管炎是以发热、咳嗽、喘促为主症的一种呼吸道传染病,属中医“外感”,“喘咳症”范畴,小儿为稚阴稚阳之体,脏腑娇嫩,形气未充,卫气不固,易风寒上受,化热入里,或感受风热之邪多先犯肺,肺失肃降,呈现风热闭肺的表现,故治疗大多采用宣肺、涤痰、清热、定喘为主。《伤寒论》云:“汗出而喘,无大热者,可与麻黄、杏仁、甘草、石膏汤。”近代中药方剂学总结麻杏石甘汤主治:外感风热、发热、口渴,咳逆气喘,鼻翼扇动,有汗或无汗,舌苔薄白或黄,脉滑数者,而以麻杏石甘汤加味为组方的小儿咳喘灵口服液具有清热解毒、宣肺、止咳平喘之功效。

药理试验证明:咳喘灵口服液对离体豚鼠气管平滑肌可产生明显的松弛作用,并能抑制和对抗气管平滑肌对组胺和乙酰胆碱的反应性。对组胺引起的整体豚鼠哮喘模型可明显延长动物的喘潜期,从而说明该药有较好的平喘作用。咳喘灵口服液可使氨水引咳的小鼠咳潜期明显延长,咳嗽次数减少,而且有较好的镇咳作用,同时对伤寒、副伤寒甲、乙三联菌苗所致发热家兔有明显的退热作用。另外,体外抑菌试验表明,咳喘灵口服液对溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、福氏痢疾杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌等都有较好的抑制和杀灭作用。

(下转第737页)

髓生精、精养血。肾阴足则精髓生长旺盛、血源充盈,通过六味地黄口服液的补肾而达到保护造血功能的目的。实验结果表明:六味地黄口服液对5种化疗药在血红蛋白、白细胞、血小板功能方面均具有良好的保护作用,与单纯化疗组比较差异显著,我们认为这和滋补肾阴有明显的内在联系。

化疗药物在脏器的毒性反应主要集中在肝、心、肾三脏。本实验的5种化疗药物对肝脏均有严重损害,其中ADM对心脏、DDP对肾脏也明显的损害,而加用六味地黄口服液后则肝、心、肾功能受到保护,并与单纯化疗组比较有显著性差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。我们认为,六味地黄口服液在体内的解毒作用除了熟地、山萸肉、山药滋补肾阴,扶助正气外,泽泻、丹皮、茯苓凉血利尿有可能在排毒方面起到了重要作用,从而使心、肝、肾脏受损的状态明显减轻。

六味地黄口服液另一个明显的作用就是保护和促进了机体的免疫功能。实验所测的NK细胞活性、T淋巴细胞转化率、B淋巴细胞转化率,在化疗时加用了六味地黄口服液则可维持在一定的水平上,并与单纯化疗组对比差异显著,进一步佐证了该药扶正固本的作用,并与延长生存率也有一定联系。这对拮抗化疗药物毒副作用有着重要的意义。

我们通过六味地黄口服液对荷瘤小鼠抗5种化疗药物若干指标的测定,证实了该药具有明显的抗化疗药物毒副作用的功效。然而我们仍需要在动物数量上和重复实践中积累经验,为临床提供客观依据及用药,开辟抗化疗药物毒副作用的新途径。

参 考 文 献

1. 张志义,等。恶性肿瘤化学治疗。第1版。上海:上海科学技术出版社,1981:192。
2. Carter SK, et al. Chemotherapy of cancer. John Wiley & sons, Inc, New York, 1977:910。
3. Shllan SE, et al. A treatise on chemical warfare. In Derita VT Tr, et al. Cancer principles & practice of oncology. Toronto, TB lippincott company philadelphia, 1982; 16:1704。
4. Grall RJ, et al. A review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol cancer treat rep. Antiemetic Therapy 1984; 68: 163。
5. 姜廷良,等。六味地黄汤防治肿瘤的实验研究。中医杂志 1983; 24(6):71。
6. 中医研究院中药所。六味地黄汤对抑制食管上皮细胞增生的研究。新医药学杂志 1977; (7):15。

中国中医研究院西苑医院举办 高级学习研讨班

为继承推广各学科专家们的学术思想和临床经验,中国中医研究院西苑医院特聘请本院和在京著名中医及中西医结合专家陈可冀、董建华等,于1993年4月中旬至6月中旬在京举办下列高级中医、中西医结合学习研讨班:(1)心脑血管疾病高级学习研讨班;(2)中医名家内科临床经验学习研讨班;(3)肝病治疗经验高级学习研讨班;(4)儿科临床经验高级学习研讨班;(5)血液病中医、中西医结合治疗高级学习研讨班;(6)风湿、类风湿病高级学习研讨班;(7)科研方法与新药研制学习班(卫生部委托办班)。

欲参加者请与北京西苑中国中医研究院西苑医院教育处联系(邮政编码:100091),电话:2563344 转 624。

(上接第721页)

参 考 文 献

1. 张梓荆。全国小儿肺炎防治问题座谈会纪要。中华医学杂志 1976; 56(12):781。
2. 中华人民共和国卫生部。小儿肺炎防治方案。中华儿科杂志 1987; 25(1):47。
3. 徐淑云,等。药理实验方法学。第1版。北京:人民卫生出版社,1982:912。
4. 上一医卫生统计学教研组。医学统计方法。上海:上海科学技术出版社,1979:32。
5. 徐淑云,等。药理实验方法学。第1版。北京:人民卫生出版社,1982:545。
6. 董仲甫,等。细菌对中药的敏感实验方法介绍。山东医学院学报 1959; 中医中药专号:24。