

• 临床论著 •

莪术静脉注射液治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎及其作用原理的研究

北京友谊医院(北京 100050)

阎田玉¹ 郑企静² 周光延¹ 冀明敏¹ 赵高潮²吕启圣¹ 宁 岚¹ 朱 虹¹ 庞淑兰¹

山西医学院电镜室 孙本韬

内容提要 本文报告莪术静脉注射液治疗呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎的临床及实验研究。临床研究以0.04%莪术静脉注射液每日20ml/kg治疗婴幼儿RSV肺炎45例。设对照组20例口服治疗RSV肺炎确有疗效的化癍汤。结果表明两组疗效相同,全部治愈。两组退热时间、喘憋及哮喘消失时间无统计学差异。实验研究以BaLB/c小鼠为RSV肺炎动物模型。结果表明第5、8天莪术治疗组鼠肺RSV分离率明显低于感染组及葡萄糖对照组($P<0.001$)及 $P<0.0001$)。并进行了鼠肺光、电镜病理检查。

研究结果表明莪术静脉注射液治疗婴幼儿RSV肺炎有较好疗效且无副作用。其机理可能为(1)抑病毒作用;(2)改善肺部微循环;(3)减轻支气管的高过敏反应。

关键词 莪术静脉注射液 呼吸道合胞病毒肺炎 微循环 高敏感性

呼吸道合胞病毒(RSV)肺炎占小儿病毒性肺炎的首位。据统计,在北京1980~1984年48%的小儿病毒性肺炎系由RSV引起^①。1990年冬季以来,我科收住的90例婴幼儿肺炎中,RSV肺炎占40例(44%)。故RSV肺炎是危害婴幼儿健康的重要疾病之一。关于RSV肺炎治疗,国外认为三氮唑核苷(Ribovarin)有效,但其价格昂贵且有副作用,因此寻找一种有效的中药,是我们多年来努力的目标。在以往我科应用活血化瘀中药治疗病毒肺炎取得较满意的疗效,并发现莪术在体外组织培养中有一定抑制RSV作用的基础上^②,近年使用莪术静脉注射液治疗RSV肺炎45例,取得较好疗效,并通过动物模型实验研究对其作用原理进行了初步探讨,现报告如下。

临 床 研 究

一、临床资料 1989、1991年两个冬、春

季节共收治RSV肺炎65例,分为治疗组45例,男23例,女22例;对照组20例,男9例,女11例。

1.一般资料 年龄分布在6个月~4岁。1岁以内者治疗组占33.3%,对照组占35.0%。入院时病程:1~14天,其中病程5天以内治疗组占82%,对照组占80.0%。

2.症状、体征 体温 $37.2\sim 41^{\circ}\text{C}$,其中体温 38°C 以上者,治疗组占88.9%,对照组占80.0%;喘憋者,治疗组占80.0%,对照组占55.0%;肺部中、小水泡音中度以上者,治疗组占66.7%,对照组占65.0%;肺部哮喘音中等量以上者,治疗组占66.7%,对照组为60.0%;出现心衰者,治疗组占62.2%,对照组占50.5%。此外治疗组尚有6例心肌炎,1例中毒性肝炎,对照组有1例心肌炎。

3.实验室检查 末梢血白细胞计数及分类:白细胞总数,治疗组 $3\sim 16\times 10^9/\text{L}$ 之间,少于 $10\times 10^9/\text{L}$ 者占80%,中性粒细胞在0.60以下者占57.8%;对照组白细胞总数在 $4.3\sim$

1.小儿科;2.病毒室

$10.4 \times 10^9/L$ 之间,少于 $10 \times 10^9/L$ 占 85.0%,中性粒细胞在 0.60 以下者占 85.0%。

4. 病毒学检查 本组 65 例患儿经 RSV 病原和(或)双份血清检测确诊为 RSV 肺炎。

5. 胸片 治疗组小斑片影 34 例占 75.6%,大斑片状影 2 例占 4.4%,双肺纹理粗重 8 例占 17.8%,正常 1 例占 2.2%。对照组小斑片影 13 例占 65.0%,大斑片状影 1 例占 5.0%,双肺纹理粗重 6 例占 30.0%。

以上两组各项指标均相仿,具有可比性。

二、治疗方法 治疗组患儿入院后给予 0.04% 莪术静脉注射液(广东利民制药厂生产)每日 20ml/kg,最大剂量不超过 500ml/日,疗程 7~14 天。

对照组口服本科自制治疗病毒肺炎有肯定疗效的化痰汤(当归、赤芍、川芎、水蛭各 9g,鸡血藤 12g,虻虫、丹皮各 6g,黄芪 15g),每日 1 剂,分 3 次服用。

两组患儿均根据病情给予吸氧、强心、补液、退热等对症治疗,继发细菌感染者加用抗生素,其中治疗组 8 例,对照组 2 例。

三、结果 两组患儿全部痊愈无死亡。两组症状、体征消失比较,见表 1。

表 1 两组症状体征消失比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	退热	喘憋缓解	喘鸣音消失	湿罗音消失
治疗	$5.0 \pm 2.0^*$	$4.6 \pm 2.13^*$	$7.0 \pm 5.7^*$	$9.3 \pm 3.5^{**}$
对照	4.4 ± 2.2	4.8 ± 2.2	6.1 ± 2.8	7.3 ± 2.1

与对照组比较 * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$

胸片复查:治疗组 17 例,对照组 7 例均在 2 周内吸收,其中 10 天内吸收者两组分别为 10 例和 5 例。

以上资料表明莪术静脉注射液治疗 RSV 肺炎有较满意疗效。未发现任何毒副作用。

实验研究

一、材料

1. 实验动物选择和分组⁽³⁾ 用纯系 BaLB/c 小白鼠 105 只(中国医学科学院动物中心购买),6 周龄,雌性,体重 17g 左右,随机分为 4 组: A 组: 32 只, RSV 感染(感染组)。B 组: 23 只, RSV 感染后,腹腔

注射葡萄糖对照液(对照组)。C 组: 26 只, RSV 感染后,腹腔注射莪术静脉注射液(治疗组)。D 组: 24 只,正常鼠组。

2. 莪术静脉注射液 含 0.04% 莪术油,由广东利民制药厂提供,批号 900901。

3. 葡萄糖对照液 为不含莪术之葡萄糖对照液,由广东利民制药厂提供,批号 900903。

4. RSV 病毒悬液 RSV 为 Long 标准株,经 Hela 细胞传代,毒力 $5 \text{ Log}_{10} \text{ TCID}_{50}/0.1 \text{ ml}$ 。

二、方法 A、B、C 三组小鼠按 0.06 mg/g , 0.15% 戊巴比妥钠腹腔麻醉后,经鼻腔滴入 1:5 稀释之 RSV 悬液 0.2ml, 4h 后, C 组腹腔注射莪术液 0.5ml/只, B 组给 5% 葡萄糖对照液 0.5ml/只,每日 1 次,7 天为 1 个疗程。各组于感染后第 5、8 天分别处死,无菌取肺,左肺处理后制成切片作病理学检查,右肺用于 RSV 分离。

三、结果

1. 治疗组与感染组及对照组之间肺 RSV 分离结果比较 见表 2。

表 2 各组感染 RSV 5、8 天鼠肺 RSV 分离阳性率比较

组别	鼠数	5 天		鼠数	8 天	
		鼠数	%		鼠数	%
治疗	12	6	50	14	4	28.6
感染	12	12	100	10	10	100
对照	12	12	100	11	10	90.9

经 X^2 检验,治疗组与感染组及对照组之间有较显著差异(5 天 $P < 0.001$, 8 天 $P < 0.0001$),上述结果表明莪术静脉注射液在动物模型内可能有抑病毒作用。

2. 治疗组与感染组及对照组之间肺弹性、颜色的比较 见表 3。

表 3 各组鼠肺弹性、颜色比较* (只)

组别	鼠数	肺弹性			肺颜色		
		I°	II°	III°	I°	II°	III°
治疗	12	6	1	5	7	5	0
感染	12	0	0	12	0	5	7
对照	12	1	9	2	6	4	2

*为感染 RSV 第 5 天结果:肺弹性 I°弹性良好; II°弹性稍差; III°无弹性。肺颜色 I°粉红色; II°灰白色; III°暗紫色

治疗组与感染组相比,经统计学处理,肺弹性及颜色均有显著性差异(P 值分别为 < 0.001 及 $<$



图 1 光镜下(图 6 同)RSV 感染组动物(5 天), 支气管上皮细胞坏死脱落, 管腔栓塞, 支气管周围淋巴浸润, 肺血管旁及肺泡隔水肿, $\times 60$ 。图 2 电镜下(图 3、4、5 同)RSV 感染组动物(5 天), 肺泡毛细血管内皮细胞损伤形成大囊泡, 阻塞管腔间隔内有明显水肿, $\times 6000$ 。图 3 RSV 感染组动物(5 天), 肺泡隔内嗜酸细胞(E)浸润, 并有水肿(O), $\times 6000$ 。图 4 RSV 感染组动物(5 天), 肺毛细血管内嗜酸细胞多见, $\times 8000$ 。图 5 治疗组动物(5 天), 肺泡毛细血管内皮细胞损伤轻于感染及对照组, 仅少数小囊泡形成(V), 管腔内血小板(P), 淋巴细胞(L)及中性粒细胞(N)明显少于对照组及 RSV 组, $\times 4000$ 。图 6 治疗组动物(5 天), 支气管上皮损伤极轻微, 血管周围只有极轻微水肿, $\times 30$ 。

0.003)。治疗组与对照组相比,肺弹性有显著差异($P<0.01$)。

2. 实验动物肺组织光镜及电镜病理检查 5天RSV感染小鼠A组,肺血管、毛细支气管旁及肺泡隔呈明显水肿和不同程度炎症浸润,支气管上皮细胞明显肿胀,可见程度不同的纤毛脱落和局灶性坏死,管腔内的巨噬细胞,多形核白细胞和纤维素形成栓子而致管腔阻塞(见图1)。肺泡毛细血管内皮肿胀,有的形成囊泡,管腔内有明显的血小板聚集,有的管腔被其阻塞(见图2),肺泡间隔内有嗜酸细胞浸润(见图3),在肺泡腔内及肺毛细血管内嗜酸细胞多见(见图4)。第8天肺毛细血管内血小板明显减少,但仍可见细胞浸润,细支气管上皮损伤未见明显好转。B组(对照组)病理变化与A组相同。C组(治疗组)于感染5天时,毛细血管内皮细胞大部分正常,仅少数内皮损伤或形成囊泡,管腔内血小板聚集和淋巴细胞数量明显少于A、B组(见图5)。支气管上皮损伤极轻微,支气管旁组织和肺泡间隔内水肿极轻(见图6)。感染第8天,毛细血管内皮损伤大部分恢复正常。血小板聚集消失,除偶可见有单核细胞外,其他细胞消失。

讨 论

两组患者为同期住院患儿,经病原学证实均为RSV肺炎。从性别、年龄分布、入院病程、症状体征、主要实验检查及X线胸片所见均相仿,具有可比性。两组患儿经治疗全部痊愈出院,无1例死亡。两组在退热、喘憋缓解及肺部哮鸣音消失时间相比,均无显著性差异($P>0.05$)。两组患儿肺部湿罗音消失时间相比 $P<0.05$ (但接近0.05),治疗组肺罗音消失稍慢于对照组。本组观察表明莪术静脉注射液治疗RSV肺炎疗效可基本相当于口服化痰汤。化痰汤为多味中药制成的口服汤剂,有时难以保证药味齐全,煎剂不易保存,对小婴儿特别是危重患者使用不便,莪术静脉注射液为单味中药加工提取制成,已有批量生产,药效能保持恒定,非消化道给药更便于小婴儿及危重儿使用,值得提倡推广。

通过BaLB/c小鼠RSV感染肺部模型的建立及实验动物肺组织RSV分离结果表明,RSV感染组肺RSV分离阳性率明显高于莪术治疗组,统计学有极显著差异,表明莪术在RSV感

染动物体内可能有抑病毒作用。

通过实验动物肺脏肉眼所见及光、电镜病理学观察发现:肉眼即可见RSV感染小鼠的肺脏弹性差,外观颜色呈灰白色或暗紫色,说明RSV感染后的鼠肺有较明显的水肿和瘀血现象,与光、电镜的观察结果一致。光、电镜观察表明RSV感染小鼠肺血管、毛细支气管旁及肺泡隔呈明显水肿和不同程度炎症浸润,感染的细支气管可见上皮损伤及管腔阻塞,肺泡毛细血管内皮肿胀,囊泡形成。管腔内明显的血小板聚集及白细胞栓塞。莪术有较明显的改善肺部微循环、清除血小板聚集、消除肺部炎症修复肺损伤的良好作用。以往我们曾根据RSV肺炎的症状、体征及实验室检查辨证为血瘀证。本动物模型实验研究说明采用莪术注射液治疗RSV肺炎是“证”、“治”统一的。取得较好疗效也是必然的。

目前公认RSV感染的发病机理可能是一种病理免疫反应,与哮喘的发病相似^[4];有人对RSV所致毛细支气管炎患儿临床随访,其中25~50%以后发生哮喘,更支持了上述说法^[5]。本组RSV感染动物电镜观察肺泡间隔内有嗜酸细胞浸润,在肺泡腔内及肺泡毛细血管内嗜酸细胞亦多见,提示嗜酸细胞在RSV肺炎发病中发挥一定的作用。曾有人对嗜酸细胞与哮喘的联系做了大量的研究^[6],嗜酸细胞有4种主要的有毒性的颗粒蛋白,其中主要碱性蛋白(MBP)发挥重要作用,MBP可以损害人及动物的呼吸道上皮细胞及肺泡,抑制呼吸道上皮细胞纤毛活动能力,MBP可以抑制支气管上皮细胞释放松弛因子,而增加收缩因子的产生,导致气道的高反应状态,支气管平滑肌的收缩,造成哮喘。以上可以理解RSV感染患儿为什么会表现出喘憋,双肺布满喘鸣音。使用莪术静脉注射液的鼠肺电镜下没有这种表现,使我们想到莪术是否有消除支气管的高敏感性,防止患儿喘息发生的作用。

参 考 文 献

1. 张梓荆,等. 小儿病毒性呼吸道感染与病毒性肺炎. 第一

- 版。北京：中国医药科技出版社出版，1990：258。
2. 郑企静，等。复方莪术注射液治疗婴幼儿病毒肺炎的实验和临床研究。见：中国中西医结合学会。血瘀证与活血化瘀研究。1990：1—5。
3. 江虹，等。特异性RSV—IgG在小鼠RSV感染中的作用。中华实验和临床病毒学杂志 1990；4（1）：68。
4. 王卫平，等。呼吸道合胞病毒感染的发病机理。国外医学

- 儿科分册 1981；3：126。
5. Robinson LD, et al. Allergy and infection. *Pediatr Clin N Am* 1977；24：409。
6. Gerald J Gleich, et al. The eosinophil and bronchial asthma: Current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990；85（2）：427。

川芎嗪加葡萄糖胰岛素治疗慢性肾功能衰竭

湖北省云梦县医院内科(湖北 432500) 岳自强

近6年来我们应用川芎嗪注射液加葡萄糖胰岛素(GI)静脉滴注治疗21例慢性肾功能衰竭(CRF)收效较好,现分析如下。

临床资料

CRF患者41例中治疗组21例,男15例,女6例;年龄16~78岁,平均45.5岁;原发病:慢性肾小球肾炎16例,慢性肾盂肾炎3例,高血压肾病和多囊肾各1例;肾功能分期(李士梅主编,临床肾脏病学,第1版,上海:上海科学技术出版社,1986:609):氮质血症期16例,尿毒症期5例。对照组20例,男15例,女5例;年龄20~72岁,平均43.5岁;慢性肾小球肾炎14例,慢性肾盂肾炎4例,高血压肾病2例;氮质血症期17例,尿毒症期3例。

治疗方法

一、治疗组 川芎嗪注射液120~160mg加入10%葡萄糖250ml中;胰岛素12~32u加入10~25%葡萄糖500ml中,同时加10%氯化钾10~15ml(高钾者不用)。两组药物静点,每日1次,13~20日为1个疗程。疗程中给予一般对症处理,如低蛋白饮食($\leq 50\text{g/d}$),降压,少尿者适当利尿,抗感染,纠正酸中毒及水电解质紊乱等。

二、对照组 除采用上述一般对症治疗外,给予静点肌苷、ATP等护肾药物,疗程同上。

三、观察指标:两组病例治疗前后均查BUN、Scr、Ccr三项肾功能指标。

结果

一、疗效判定标准 显效:BUN、Scr下降 $>30\%$ 或Ccr上升 $>30\%$ 者;有效:BUN、Scr下降或Ccr上升在15~30%之间者;无效:BUN、Scr下降或Ccr上升 $<15\%$ 者,或该下降者反而上升。

二、两组治疗1个疗程前后肾功能比较 见附表。治疗组治疗后BUN、Scr平均下降各为5.01mmol/L和134.36 $\mu\text{mol/L}$,总平均下降各为23.37%和

22.54%,与治疗前比较均有显著性差异($P<0.05$);Ccr平均上升10.11ml/min,总平均上升为55.40%,与治疗前比较差异显著($P<0.05$)。对照组,BUN、Scr平均下降各为2.15mmol/L和39.72 $\mu\text{mol/L}$,与治疗前比较差异不显著($P>0.05$),平均下降率各为9.61%和7.34%;Ccr平均上升2.61ml/min,平均上升为11.59%;与治疗前比较上升不显著($P>0.05$)。

附表 两组治疗前后肾功能比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别		BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Ccr (ml/min)
治 疗 (21例)	治前	21.44 ± 7.96	593.16 ± 240.34	18.23 ± 14.30
	治后	16.43 $\pm 5.09^*$	458.80 $\pm 152.93^*$	28.36 $\pm 14.50^*$
对 照 (20例)	治前	22.37 ± 7.70	541.28 ± 267.85	19.91 ± 15.26
	治后	20.22 ± 7.80	501.56 ± 292.60	22.52 ± 13.25

* 与治疗前比较 $P<0.05$

三、两组疗效比较:治疗组21例,显效10例,有效8例,无效3例,总有效率为85.71%。对照组20例,显效1例,有效6例,无效13例,总有效率为35%。治疗组效果明显优于对照组($P<0.01$)。

讨论

CRF存在着糖代谢紊乱,以及恶心、呕吐、纳差等消化道症状,均影响了能量的摄取及利用。加之肾脏病常有微循环障碍及高凝状态,从而影响肾脏的能量代谢、肾血流量及肾功能等。应用GI可改善机体的糖代谢紊乱,增加热量,使组织能量供应好转,减少蛋白质的分解,相对增加其合成,使机体趋向于氮平衡。同时,川芎嗪具有活血化瘀、抗凝、扩张小血管作用,使肾脏微循环得以疏通,肾血流量增加。两组药物合用发挥协同的功效,促使肾功能好转。本疗法对保护残余肾功能,延缓CRF的进展(尤其对尿毒症前期),有着较好的近期疗效。

Abstracts of Original Articles

Study on Ezhu Intravenous Injection (莪术静脉注射液) in Treating Infantile Respiratory Syncytial Virus Pneumonia and Its Therapeutical Mechanism

Yan Tian-yu(阎田玉), Zheng Qi-jing(郑企静), Sun Ben-tao(孙本韬)*, et al

Beijing Friendship Hospital, Beijing(100050)

*Shanxi Medical College(030001)

Ezhu Intravenous Injection(EII) in treating respiratory syncytial virus(RSV) pneumonia was studied. 45 patients in therapeutic group were treated with 0.04% EII in dose of 20ml/kg/day for 7-14 days. 20 patients in the control group were treated with Huayu decoction(化瘀汤), its efficacy on RSV pneumonia has been confirmed. The results showed that all the patients of both groups were cured and there were no statistic differences in the average days of clearing up the temperature, dyspnea and wheezing($P > 0.05$). Experimental studies showed that the isolation rate of RSV on the 5th and 8th day in the therapeutic group were lower than that of infected and glucose control groups. The difference was significant($P < 0.001$ and $P < 0.0001$). Pathological examination showed that on 5th day in infected and control group there were epithelial damages and bronchial lumen obstruction, peri-bronchial and periseptal edema, eosinophilic leucocytes and inflammatory infiltrations. The endothelial cells of alveolar capillaries swelled, platelet aggregations and thrombi occurred in its lumens. On 8th day the platelet aggregations diminished, but cellular infiltrations and damages of bronchial epithelium still existed. In therapeutic group on 5th day most of the alveolar capillary endothelial cells were normal with mild edema only. The platelet aggregation were much less than the infected and control groups. No peribronchial and peri-septal edema was observed. The results of both clinical and experimental studies showed that EII had good therapeutic effect on RSV pneumonia with no adverse reaction.

Key words Ezhu intravenous injection, respiratory syncytial virus pneumonia

(Original article on page 711)

Observation on Short-term Effects of *Angelica Sinensis* and Nifedipine on COPD Patients with Pulmonary Hypertension

Xu Jun-yang(许军阳), Li Bo-xun(李伯垠), Cheng Shi-yin(程时荫)

The Third Hospital of Huangshi, Hubei(435000)

40 COPD cases with pulmonary hypertension (PH) in remission stage were equally divided into four groups, 10 cases in each. Group 1-4 were treated with 25% *Angelica sinensis* (250 ml, iv. drip, qd), nifedipine (10mg, po, tid), both *Agelica sinensis* + nifedipine and blank control respectively. The study was designed to investigate the changes of hemodynamics, pulmonary function and blood gas before and after the treatments by impedance rheopneumogram, lung function examination and blood gas analysis. Results: Mean pulmonary arterial pressure was decreased and cardiac output, PaO_2 were increased significantly($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in group 3. The effects of group 3 appeared to be better than in other groups. The side effect of PaO_2 lowering in group 2 was overcome in adding *Angelica sinensis*.

Key words pulmonary hypertension, *Angelica sinensis*, Nifedipine

(Original article on page 716)