

复方 716 合剂治疗上呼吸道感染的研究

江西省儿童医院(南昌 330006)

罗 红 邹大卫 谢娟如 梅魁敏 周红平 陈 遂 陈志军

内容提要 复方 716 合剂由白花蛇舌草(*Oldenlandia diffusa*)、乌蕨(*Onychium japonicum*)、地锦草(*Euphorbia humifusa*)、铁苋(*Acalypha australis*)等中草药组成。为了观察 716 合剂治疗上呼吸道感染的疗效,我们将 150 例上呼吸道感染病毒感染的患儿随机分为 716 治疗组(89 例)及西药对照组(61 例)进行临床观察,治疗组有效率达 92%,对照组有效率达 67%。实验研究亦证明 716 合剂对细胞的毒性很小,对鸡胚亦无明显毒性,并有显著抑制甲型流感病毒的作用。

关键词 复方 716 合剂 上呼吸道感染 流感病毒

复方 716 合剂是我院自制的中草药,临床使用 20 余年,治疗上呼吸道感染疗效确切,而且对轮状病毒肠炎^[1]、出血性小肠炎等疾病的疗效均有报道。为了进一步探讨 716 合剂对上呼吸道感染的治疗作用,我们除了进行临床疗效观察外,还作了 716 合剂抗甲型流感病毒的实验研究,现报告如下。

临床 研究

一、临床资料 所有病例均来源于本院 1992 年 2~5 月门诊,发病 1~2 天,符合 1990 年 WHO 提出的“小儿呼吸道感染诊治方案”的诊断标准:咳嗽、流涕、鼻塞、喷嚏、发热、咽红痛、无呼吸增快,共 308 例。治疗前,均用吸痰管从患儿鼻咽部取分泌物,然后采用桥联酶标法(APAAP)进行病毒(流感 A 型病毒、流感 B 型病毒、合胞病毒)快速检测,试剂由解放军 262 医院提供。将患者随机分为复方 716 合剂治疗组(简称治疗组)和抗生素治疗对照组(简称对照组)。现将 150 例病毒检测阳性患儿的治疗结果报告如下。

1. 年龄与性别 治疗组 89 例中男 49 例,女 40 例;3 岁以下 39 例,3 岁以上 50 例。对照组 61 例中男 36 例,女 25 例;3 岁以下 36 例,3 岁以上 25 例。

2. 症状与体征 治疗组发热 68 例,咳嗽 85 例,流涕 74 例,咽红痛 74 例,白细胞总数 $<10 \times 10^9/L$ 者 85 例,中性白细胞 $<70\%$

者 86 例;对照组中发热 45 例,咳嗽 61 例,流涕 54 例,咽红痛 54 例,白细胞总数 $<10 \times 10^9/L$ 者 49 例,中性白细胞 $<70\%$ 者 57 例。

3. 病原检查情况 治疗组中流感 A 型病毒 53 例,流感 B 型病毒 27 例,合胞病毒 9 例;对照组中流感 A 型病毒 37 例,流感 B 型病毒 19 例,合胞病毒 5 例。

二、治疗方法 治疗组口服 716 合剂(由白花蛇舌草、地锦草、铁苋、乌蕨等组成,每毫升药液含生药 1g)每日 3 次,每次服 2 ml/kg 体重。对照组肌肉注射青霉素及口服复方新诺明治疗,每天随访记录症状及体征。

三、结果

1. 疗效判定标准 (1)显效:治疗 1~2 天内症状、体征均消失;(2)有效:治疗 3 天内主要症状、体征有改善或消失;(3)无效:治疗 3 天后症状、体征无变化或加重。

2. 治疗结果

(1)主要观察指标比较 治疗组主要症状、体征消失时明显短于对照组,见表 1。

表 1 主要症状、体征消失时间 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	退热	止咳	咽红痛消失
治疗	89	1.4768 ± 0.7931	2.2463 ± 0.5872	2.1860 ± 0.5274
对照	61	2.3367 ± 1.1620	2.838 ± 0.8246	2.9432 ± 0.8193

注:与对照组比, * $P < 0.001$

(2)疗效分析 治疗组中显效 58 例,有效 24 例,无效 7 例,总有效率 92%;对照组中

显效 3 例, 有效 38 例, 无效 20 例, 总有效率 67%。治疗组明显优于对照组。

实验研究

一、材料

1. 药物 将组成 716 合剂之中草药用蒸馏水浸泡 30 min 后, 水煎煮 1 h, 滤过后重复煎煮一次, 收集两次滤液, 浓缩成 100% 的浓度, 调 pH 为 7.0, 高压灭菌后置于 4℃ 保存备用。

2. 细胞 非洲绿猴肾传代细胞(Vero 细胞), 由中国预防医学科学院病毒研究所供给。

3. 病毒 流感病毒甲型 A₃/济防/90-15 株, 由中国预防医学科学院病毒研究所赠给。

4. 细胞培养基 伊格尔氏基础培养液(Eagle MEM)加 10% 小牛血清等。

5. 鸡胚 为 10 日龄的无特异性病原体(SPF)来亨鸡种蛋, 购自江西生物药厂。

二、实验方法、观察指标和结果

1. 复方 716 合剂对细胞的毒性

(1) 对生长细胞的毒性 将分散的 Vero 细胞 15 万/ml 加入 96 孔板中, 100 μ l/孔, 同时加入不同浓度的复方 716 合剂, 置 37℃ 培养 3 天。然后每孔加入 0.1% 中性红 Eagle 维持液 20 μ l, 染色 4 h 后以盐水洗细胞二次, 抛干, 加 10% 十二烷基硫酸钠(SDS, 含 HCL)或异丙醇裂解细胞, 于 570 nm 测光密度(OD)值, 计算半数有毒浓度(CTD₅₀)。实验时设细胞对照组。

(2) 对静止细胞的毒性 将 Vero 细胞 15 万/ml 加入 96 孔板中, 100 μ l/孔, 37℃ 培养 2 天, 弃去培养液后, 加入不同浓度药物, 与不含药物的细胞对照, 37℃ 培养 3 天, 亦测 OD 值以计算 CTD₅₀。

结果, 复方 716 合剂对生长细胞和静止细胞的 CTD₅₀ 分别为 1/5230 和 1/392, 折算含生药浓度分别为 0.1912 mg/ml 和 2.55 mg/ml, 说明复方 716 合剂对细胞的毒性很小。

2. 药物对鸡胚的毒性 用 0.1 mol/L NaOH 将药液 pH 调至 7.0, 然后分别以

100%、75%、50%、25% 浓度的药液注入 10 日龄鸡胚尿囊腔(0.1 ml)及卵黄囊(0.2 ml), 每浓度接种 4 只鸡胚, 置 35℃ 培养 72 h 后, 均孵出小鸡, 说明各浓度复方 716 合剂对鸡胚均无明显毒性。

3. 鸡胚对流感病毒半数感染量(EID₅₀)测定 从低温冰箱取出流感病毒 10⁻² ml 尿囊液的保存液, 用生理盐水 10 倍倍比稀释, 每稀释度接种 4 只鸡胚, 每胚尿囊腔接种 0.1 ml, 35℃ 培养 48 h 后, 置 4℃ 过夜, 次日吸取尿囊液做直接血凝试验, 用 Reed-Muench 法^②计算 EID₅₀, 以进行下一步试验。

4. 复方 716 合剂在鸡胚内抗流感病毒作用测定

(1) 同途径试验 将药物与不同浓度的病毒液都注入鸡胚尿囊腔, 先给药后接种称预防组; 先接种后给药称治疗组。同时设立病毒对照组。每组均为 16 只鸡胚数, 放 35℃ 培养 48 h, 4℃ 过夜, 次日吸取尿囊液作血凝定性实验, 结果复方 716 合剂与流感病毒在鸡胚内同途径作用后, 预防组和治疗组均有极显著抑制流感病毒作用, 分别与各自病毒对照组比较, 差异非常显著。见表 2。

(2) 异途径试验 将上述病毒液接种入尿囊腔, 将药液注入卵黄囊, 分组同上。培养时间、条件同上, 次日吸取尿囊液做血凝(HA)定性实验。结果复方 716 合剂与流感病毒经异途径注入鸡胚后, 均能抑制流感病毒增殖, 作用显著($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 复方 167 合剂在鸡胚内抗流感病毒作用

组 别	同途径		异途径	
	30 EID ₅₀	60 EID ₅₀	30 EID ₅₀	60 EID ₅₀
病毒对照	15/16	12/12	15/16	16/16
预 防	1/16*	3/12*	3/16*	2/16*
治 疗	6/16*	6/12*	4/16*	8/16*

注: 表中分母为实验鸡胚数, 分子为 HA 阳性鸡胚数, 下同。与对照组比, * $P < 0.001$

5. 药物抗病毒的细胞病变抑制活性测定 以 1.5⁻² × 10⁴ 细胞/孔培养 2 天后弃去营养液, 加入维持液稀释的流感病毒, 37℃ 吸附 1 h

后, 弃去残余病毒液, 加以维持液稀释的复方 716 合剂, 每稀释度加 3 孔, 另设药物对照、病毒对照、细胞对照和 $TCID_{50}$ (半数细胞病变抑制量)。每天在镜下观察细胞病变, 至病毒对照的细胞形态接近完全改变时, 计算半数抑制细胞病变的药物浓度 (IC_{50}); 加药物组与病毒对照组比较, 抑制细胞病变 50% 以上的最小药物浓度为最小抑制浓度 (MIC)。结果甲型流感病毒感染量为 $20 TCID_{50}/0.1 ml$ 时, 复方 716 合剂的 MIC 为 1/2000 稀释度, 说明极低浓度的复方 716 合剂对甲型流感病毒有显著抑制作用。

6. 药物对病毒的直接灭活作用的测定 将 $30 EID_{50}$ 及 $60 EID_{50}$ 流感病毒量与等量复方 716 合剂混合, 置 $4^{\circ}C$ 作用 1 h 后, 将两个病毒滴度各接种 4 只鸡胚, 每胚接种量为 0.2 ml, 置 $35^{\circ}C$ 中 48 h 后再置于 $4^{\circ}C$ 过夜, 收获尿囊液作血凝定性试验。结果复方 716 合剂具有直接灭活甲型流感病毒作用, 见表 3。

表 3 复方 716 合剂直接灭活甲型流感病毒作用

组 别	$30 EID_{50}$	$60 EID_{50}$
病毒对照	15/16	12/12
复方 716 合剂	0/16*	0/12*

注: 两组比较, * $P < 0.01$

讨 论

急性上呼吸道感染是儿科常见疾病, 其病

原体 90% 以上为病毒, 由细菌所致者可选用有效的抗生素治疗。但由病毒所致者尚无特效药物⁽³⁾。复方 716 合剂中的中草药均为苦寒清热解毒之剂, 相须为用, 可发挥协同作用。通过临床验证, 治疗上呼吸道感染的有效率达 92%。其中包括甲型流感病毒感染、乙型流感病毒感染及合胞病毒感染。实验证明, 复方 716 合剂对多种细菌具有直接抑杀能力, 而且还能提高巨噬细胞吞噬力, 提高脾内 T、B 细胞密度⁽⁴⁾, 提高 NK 细胞活性⁽⁵⁾及明显的诱生和促诱生干扰素的作用, 故其治疗急性上呼吸道感染的效果与提高机体的免疫能力有关。此外, 实验更证明, 复方 716 合剂在体内均有灭活甲型流感病毒的作用, 从而进一步为临床应用提供了药理学实验依据。

参 考 文 献

1. 陈六英, 等. 716 合剂对小鼠免疫功能和对小儿轮状病毒肠炎疗效的研究. 中华流行病学杂志 1990; 特刊 8 号: 210.
2. 杜 平. 医用干扰素学. 北京: 解放军出版社, 1985: 159.
3. Webster RG, et al. Research on Animal of Influeza. Virol 1974 62: 404.
4. 伍学洲, 等. 中药 716 复方对小鼠免疫功能的影响. 中国实验临床免疫学杂志 1990; 4: 37.
5. 伍学洲, 等. 716 中药复方对 BALB/C 小鼠 NK 细胞活性影响的研究. 中国微生态学杂志 1993; 5(1): 23.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

编辑同志:

读贵刊 1986 年第 6 卷第 1 期刊载的李忠良撰写的“手掌穴位封闭治疗顽固性剧烈头痛”一文后, 深受启发。笔者自 1986~1993 年 5 月试用于临床, 治疗 11 例, 疗效满意。

11 例均为门诊患者, 其中男 4 例, 女 7 例; 病程最长的 3.5 年, 最短的 1 月余; 偏头痛 5 例, 丛集性头痛 4 例, 三叉神经痛 2 例。均经手掌穴位注射一次治愈, 注射后除感手掌暂时麻木外, 无其它副作用。

典型病例 吴某某, 女, 37 岁, 售票员。前额

部剧烈胀痛反复发作 2 年余, 服盐酸麦角胺或卡马西平可暂时缓解。1990 年 3 月 15 日因头痛剧烈发作而就诊, 给予双手掌穴位注射, 针未拔出, 疼痛即已明显减轻, 5 分钟后疼痛消失。随访 3.5 年未复发。

笔者认为, 普鲁卡因被吸收后, 对中枢神经系统具有抑制和镇痛作用; 另外, 中医有四肢穴位主治头痛病之说, 该穴属手少阴心经。该疗法可能与通过穴位注射, 增强并延续了对穴位的刺激, 与药液的药理作用起协同作用, 从而使止痛效果增强有关。

张智农 (江苏省泰州市西郊卫生院)

Effects of Guan-Mai-Shu (GMS), a traditional Chinese medicine preparation, on tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) in the plasma of patients with coronary heart disease were studied. It was found that those patients had a significant decrease in t-PA activity ($P < 0.05$) and a significant increase in PAI activity ($P < 0.01$) compared to healthy subjects. After treatment of GMS, t-PA activity significantly increased ($P < 0.001$), while PAI activity decreased ($P < 0.001$). These results indicated that GMS could raise t-PA activity and reduce PAI activity in the plasma of patients with coronary heart disease.

Key word Guan-Mai-Shu, coronary heart disease, tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

(Original article on page 727)

Study on Treatment of Upper Respiratory Infection with Mixt. 716 Compound

Luo Hong (罗红), et al

Jiangxi Children's Hospital, Nanchang (330006)

Mixt. 716 is composed of traditional Chinese medicinal herbs, including *Oldenlandia diffusa*, *Euphorbia humifusa*, *Onychium japonicum*, *Acalypha australis*. 150 cases of upper respiratory infection were divided into 716 treatment group (89 cases) and control group (61 cases) randomly. The effective rate was 92% in treatment group compared with 67% in control group. Experimental studies also showed that Mixt. 716 was slightly cytotoxic, it could obviously inhibit influenza virus A.

Key word Mixt 716, upper respiratory infection, influenza virus A

(Original article on page 730)

Clinical and Experimental Study on Effects of Ji Shen Mixture (急肾合剂) for Infantile Acute Glomerulonephritis

Wei Jun (韦俊), Yan Xiao-cai (阎晓彩), Wang Ji-an (王吉安), et al

First Affiliated Hospital, Xi'an Medical University, Xi'an (710061)

33 cases of acute glomerulonephritis treated with Ji Shen Mixture (JSM) were studied with 31 cases treated with Western medical therapy (WM) for comparison and 34 healthy subjects as controls. The levels of lipo-peroxide (LPO), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), thromboxane B₂ (TXB₂), 6-keto-PGF₁α and TXB₂/6-keto-PGF₁α ratio were examined before and after treatment. Compared with healthy controls, the levels of LPO, TXB₂, TXB₂/6-keto-PGF₁α of patients increased and that of GSH-Px, 6-keto-PGF₁α decreased significantly, whereas SOD activity had no significant difference. After treatment, the level of LPO reduced and GSH-Px activities raised significantly, but the effect of JSM group was better than that of WM group. It indicated that JSM was more effective in clearing the free radicals. The TXB₂, TXB₂/6-keto-PGF₁α dropped and 6-keto-PGF₁α elevated significantly after treatment, the effects of JSM were markedly better than those of WM. Furthermore, JSM was more potent in raising the clearing rate of hematuria and proteinuria.

Key word acute glomerulonephritis, Ji Shen Mixture, free radical, Lipo peroxide, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, thromboxane B₂, 6-keto-PGF₁α