

温肠宁口服液治疗婴幼儿秋季腹泻的 临床与实验研究*

张卫东 周全生 杨宗利

内容提要 本研究对温肠宁口服液治疗婴幼儿秋季腹泻寒湿证进行临床疗效观察, 治疗组 238 例, 痊愈率 81.9%, 显效率 89.1%, 总有效率 92.9%, 并与对照组(藿香正气水组 32 例与庆大霉素组 50 例)疗效对比, 无论在痊愈率、显效率、总有效率、止泻时间及临床症状消失时间方面, 均有显著性差异($P < 0.01$, $P < 0.001$)。临床及动物实验证实该药无毒副作用。其治疗机理可能为: (1)抗轮状病毒, 抗腹泻; (2)促进肠道消化、吸收功能的恢复; (3)提高机体免疫功能; (4)抑制肠管运动。此药见效快、服用安全、方便, 符合世界卫生组织对防治腹泻新药的要求。

关键词 温肠宁口服液 寒湿证 婴幼儿秋季腹泻

Clinical and Experimental Study on Wenchangning Oral Liquor in Treating Infantile Autumn Diarrhea ZHANG Wei-dong, ZHOU Quan-sheng, YANG Zong-li Baoji TCM Hospital, Shaanxi (721001)

Cold-Dampness Syndrome of Infantile Autumn diarrhea treated with Wenchangning Oral Liquor was observed clinically. There were 238 cases in the treated group, the cure rate was 81.9%. In comparing with control group (32 cases in Huoxiang Zhengqi Liquid group, 50 cases in gentamycin group), there were highly significant difference between treated and control groups in the cure rate, markedly effective rate, total effective rate, time for stopping diarrhea and for disappearing of clinical symptoms, $P < 0.01$ and < 0.001 . Clinical practice and animal experiments revealed that the drug had no toxic and side-effects. The possible therapeutic mechanisms were: (1) Anti-Rotavirus, anti-diarrhea; (2) Promote the recovery of intestinal digestive and absorptive function; (3) Enhance the immune function of the body; (4) Inhibit the motility of intestinal tract, Wenchangning Oral Liquor is rapid in action, convenient in administration and safe, conforming to the criteria for the preventing and treating diarrhea of World Health Organization.

Key words Wenchangning Oral Liquor, Cold-Dampness syndrome, Infantile Autumn diarrhea

温肠宁口服液系中药复方制剂, 用以治疗婴幼儿秋季腹泻寒湿证, 经多年临床应用及陕西省中医药研究院附属医院, 西安医科大学第一、二临床医学院, 陕西省人民医院临床观察及动物实验, 现将结果报告如下。

临 床 研 究

1 临床资料 诊断标准根据卫生部 1993

年制定颁布的《中药新药临床研究指导原则(第一辑)》中“中药新药治疗小儿泄泻临床研究指导原则”及高等中医院校教材《儿科学》拟定。采用辨证与辨病相结合, 中西医双重诊断。婴幼儿秋季腹泻寒湿证 320 例, 随机分为治疗组与对照组。治疗组 238 例, 男 136 例, 女 102 例; 年龄 2 个月~9 岁, 其中 < 2 岁 203 例, 2~5 岁 29 例, 5+~9 岁 6 例; 病程 0.5~14 天, 其中 < 3 天 201 例, 3~7 天 25 例, 7+~14 天 12 例; 病情轻者 178 例, 重者 60 例。

*获 1995 年国家中医药管理局科技进步三等奖
陕西省宝鸡市中医医院(陕西 721001)

日便 3~5 次 72 例, 6~9 次 100 例, 10 次以上 66 例; 肠鸣 148 例, 发热 122 例, 呕吐 134 例。对照组 82 例, 又分藿香正气水组 32 例, 男 19 例, 女 13 例; 年龄 3 个月~3 岁, 其中 <2 岁 28 例, 2~3 岁 4 例; 病程 0.5~15 天, 其中 <3 天 26 例, 3~7 天 4 例, 7~15 天 2 例; 病情轻者 24 例, 重者 8 例; 日便 3~5 次 10 例, 6~9 次 14 例, 10 次以上 8 例; 肠鸣 12 例, 发热 15 例, 呕吐 14 例。庆大霉素组 50 例, 男 27 例, 女 23 例; 年龄 2 个月~4 岁, 其中 <2 岁 43 例, 2~4 岁 7 例; 病程 0.5~11 天, 其中 <3 天 41 例, 3~7 天 6 例, 7~11 天 3 例; 病情轻者 38 例, 重者 12 例。日便 3~5 次 16 例, 6~9 次 18 例, 10 次以上 16 例。肠鸣 43 例, 发热 38 例, 呕吐 44 例。各组年龄、性别、病程、病情轻重经统计学处理, 均无显著性差异($P > 0.05$)。实验室检查: 治疗前各组血常规检查白细胞总数及尿常规均正常; 大便常规镜检: 治疗组有脂肪球 119 例, 白细胞少许 89 例; 对照组中, 藿香正气水组有脂肪球 13 例, 白细胞少许 8 例; 庆大霉素组有脂肪球 33 例, 白细胞少许 25 例。大便培养全部阴性。60 例做了酶联免疫吸附试验, 治疗组 35 例中 19 例阳性, 藿香正气水组 15 例中 9 例阳性, 庆大霉素组 10 例中 5 例阳性。各类痢疾、生理性腹泻不列入观察对象。

2 治疗方法 温肠宁口服液(肉桂、茯苓、车前子、西洋参等)由本院制剂室制, 浓度 1.5 g/ml, 10 ml/支, 批号 421104。3 岁以内每次 5 ml, 每日 3~4 次, 3~5 岁每次 10 ml, 每日 3 次, 5 岁以上每次 10 ml, 每日 4 次; 服药时药液需加温。藿香正气水对照组服用藿香正气水(西安中药厂生产, 批号 920817, 10 ml/支), 服法、用量及注意事项同治疗组。庆大霉素对照组服用硫酸庆大霉素(注射剂, 西安光华制药厂生产, 2 ml/支, 4 万 u), 用量按每天 15 mg/kg, 分 3 次口服。各组一般支持、对症治疗(包括脱水者补液, 酸中毒者纠酸及补钾、钙等)相同。

统计学方法 采用 t 检验。

3 结果

3.1 疗效判定标准 治疗 3 天, 大便次数及性状完全恢复正常, 异常理化指标恢复正常为痊愈; 治疗 3 天, 大便次数明显减少(减少至治疗前 1/3 或以下), 性状好转, 异常理化指标明显改善为显效; 治疗 3 天, 大便次数减少至治疗前 1/2, 性状好转, 异常理化指标有所改善为有效; 未达以上效果者为无效。

3.2 3 组疗效对比 见表 1。

表 1 治疗组与两对照组疗效比较 (例, (%))

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
温肠宁	238	195(81.9)* [△]	17(7.1)	9(3.8)	17(7.1)	92.9* [△]
藿香正气水	32	2(6.3)	0	5(15.6)	25(78.1)	21.9
庆大霉素	50	14(28.0)	8(16.0)	12(24.0)	16(32.0)	68.0

注: 与庆大霉素组比较, * $P < 0.001$; 与藿香正气水组比较, [△] $P < 0.001$

3.3 3 组服药后 24 h、48 h、72 h 腹泻及主要症状消失情况比较 见表 2。

表 2 3 组服药后腹泻及主要症状消失情况比较 (例)

组别		腹泻	发热	呕吐	肠鸣
温肠宁	总例数	238	122	134	148
	24 h	22* [△]	71	96*	63*
	48 h	81* [△]	46	33	71*
	72 h	92* [△]	3	3	7
藿香正气水	总例数	32	15	14	12
	24 h	0	2	6	2
	48 h	1	8	4	4
	72 h	1	4	1	4
庆大霉素	总例数	50	38	44	43
	24 h	0	17	9	4
	48 h	3	13	23	9
	72 h	11	6	5	10

注: 与庆大霉素组比较, * $P < 0.01$; 与藿香正气水组比较, [△] $P < 0.01$

4 毒副作用 温肠宁组病例均未发现任何毒副作用。

实验研究

1 材料与方法

1.1 动物 SD 大鼠, 体重 80~120 g, 雌雄各半, 由陕西省医学实验动物中心提供。ICR、NIH 小白鼠(体重 18~22 g, 雌雄各半)、绵羊均由西安医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物 温肠宁口服液、藿香正气水规格, 来源同前; 参苓白术片: 西安国药厂生产, 批号 940304; 硫酸阿托品: 1 mg/支, 西安制药厂生产, 批号 911108; 甲基新斯的明: 1 mg/支, 成都制药一厂生产, 批号 920112; 利血平: 1 mg/支, 上海长征制药厂生产, 批号 911028; 环磷酰胺: 上海第十二制药厂生产, 批号 930804。

1.3 试剂 轮状病毒细胞悬液及 ELISA 药盒, 由中国医学科学院病毒研究所提供, 批号 931225。MTT、ConA 试剂均为美国 Sigma 公司产品。

1.4 方法

1.4.1 温肠宁口服液对腹泻模型的作用 大鼠 60 只, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 除了正常对照组外, 其余各组将轮状病毒的细胞悬液给所有动物灌胃, 每日 2 次, 每次 2 ml/只, 连续 2 天后, 正常对照组和模型组常规饲养, 灌服等容量生理盐水, 每日 1 次。藿香正气水组(1.62 g/kg)及温肠宁大剂量(2.92 g/kg)、中剂量(1.62 g/kg)、小剂量组(0.90 g/kg)每日灌胃 1 次, 每次容量为 2 ml/100 g, 用药 7 天后, 观察各组动物粪便性状、颜色及镜检, 并眼眶取血, 做酶联免疫分析。

1.4.2 对小肠推进率的影响 50 只小白鼠禁食 12 h 后随机分成 5 组, 每组 10 只。即生理盐水组、温肠宁大剂量(2.92 g/kg)、中剂量(1.62 g/kg)、小剂量(0.90 g/kg)组、硫酸阿托品组(10 g/kg), 给药途径采用灌胃法, 容量 0.5 ml/只, 等容量的生理盐水灌胃, 硫酸阿托品腹腔注射。给药 30 min 后, 以甲基新斯的明(2 mg/kg)灌胃, 10 min 后给墨汁 0.1 ml/只灌胃, 再过 10 min 后, 处死小鼠, 剖腹取肠, 测量墨汁前沿至贲门的距离。计算其与胃肠道全长的百分比。

1.4.3 对利血平型脾虚模型动物的治疗作用 小白鼠 60 只随机分为 6 组, 每组 10 只, 正常对照组, 灌服等容量生理盐水 20 ml/kg; 其余 5 组, 利血平 0.1 mg/kg, 皮下注射, 每天 1 次, 共 14 天, 于造模的第

8~14 天, 利血平模型对照组同时灌服等容量生理盐水, 模型加温肠宁大、中、小剂量 3 个治疗组, 同时分别灌服 6.0 g/kg、3.0 g/kg、1.5 g/kg 温肠宁口服液, 模型加参苓白术片组, 同时灌服 6.0 g/kg 参苓白术片。各组于造模的第 8 天和第 14 天分别测定小鼠的体(肛)温和体重, 数值进行 t 检验。

1.4.4 对机体免疫功能的影响 50 只小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 盐水对照组, 温肠宁口服液大剂量(6.0 g/kg)、中剂量(3.0 g/kg)、小剂量(1.5 g/kg)组及环磷酰胺组(25 mg/kg), 除环磷酰胺为腹腔注射外, 其他各组均灌胃给药, 容量 0.2 ml/10 g, 各组均给药 7 天; 于第 1 次给药后 3 h, 以 10% 绵羊红细胞 0.2 ml/只, 腹腔注射, 7 天后测定脾脏指数、腹腔巨噬细胞吞噬指数、血凝抗体滴度、血清溶血素、脾淋巴细胞转化反应。

1.4.5 统计学方法 采用 t 检验。

2 结果

2.1 温肠宁口服液大、中、小剂量组对用轮状病毒细胞悬液引起的肠炎有一定的治疗作用。用药后粪便性状的恢复、镜检及血清轮状病毒检测转阴率与模型组比较均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。大剂量组与藿香正气水组比较有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 温肠宁口服液对秋季腹泻模型的治疗作用比较 (例)

组别	动物数	水样便	粪便镜检			血清 ELISA	
			脂肪球	白细胞	粘液	阳性	阴性
正常对照	10	0	0	0	0	0	10
模型	10	10	9	8	8	10	0
温肠宁大剂量	10	0**△△	0**△△	1**	1**	2	8**△
中剂量	10	2**	2**	3	3	4	6**
小剂量	10	3**	4*	3	4	4	6**
藿香正气水	10	6**	6	4	4	7	3

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与藿香正气水组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

2.2 新斯的明引起的小肠推进机能亢进实验结果表明, 生理盐水组小肠推进率(%) $68.1 \pm 3.9(\bar{x} \pm S, \text{下同})$, 硫酸阿托品组

39.8±4.2, 温肠宁大、中、小剂量组分别为 38.2±5.4、42.2±6.2 及 59.4±6.9, 4 个用药组与生理盐水对照组比较均有显著性差异 ($P<0.01$)。说明温肠宁口服液大、中、小剂量组对新斯的明引起的小肠推进机能亢进均有明显的拮抗作用。

2.3 温肠宁口服液大、中剂量组可使模型动物的体温回升和体重增加, 与正常对照及模型对照组比较均有显著性差异 ($P<0.01$); 同时脾虚症状也逐步好转。说明该药对利血平所致的脾虚症状有明显的对抗治疗作用, 其作用与参苓白术片相似, 见表 4。

2.4 温肠宁口服液大剂量组可提高小鼠免疫器官脾脏指数 ($P<0.01$), 大、中剂量组可提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬指数 ($P<$

表 4 温肠宁口服液对脾虚动物
体温及体重的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	动物数	造模 14 天(治疗 7 天)	
		体温(°C)	体重(g)
正常对照	10	37.7±0.8	25.6±2.3
模 型	10	31.6±2.3*	17.5±2.4*
温肠宁大剂量	10	35.8±1.5* Δ	19.8±1.9* Δ
中剂量	10	34.6±2.2* Δ	19.2±2.1* Δ
小剂量	10	32.3±1.8*	18.4±2.0*
参苓白术	10	34.6±1.8* Δ	19.6±2.1* Δ

注: 与正常对照组比较, * $P<0.01$; 与模型组比较, $\Delta P<0.01$

0.01); 大剂量组可提高小鼠血凝抗体滴度 ($P<0.05$), 大、中剂量组可提高小鼠血清溶血素 HC_{50} 值 ($P<0.05$); 大剂量组可提高小鼠脾脏淋巴细胞转化指数 ($P<0.05$), 说明该药可提高小鼠非特异性和特异性体液、细胞免疫功能。见表 5。

表 5 温肠宁口服液对机体免疫功能的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	动物数	脾脏指数	吞噬指数	血凝抗体滴度	血清溶血素 (HC_{50}) 值	脾淋转指数
正常对照	10	63.86±21.45	38.6±6.8	104.3±15.6	221.8±26.5	1.32±0.12
环磷酰胺	10	41.67±24.82**	29.2±10.4**	58.8±22.6**	56.6±34.8**	1.01±0.18**
温肠宁大剂量	10	86.35±19.46**	52.5±8.6**	126.3±24.8*	265.5±43.2*	1.46±0.14*
中剂量	10	72.38±15.14	50.8±6.6**	115.5±20.7	258.1±41.8*	1.38±0.18
小剂量	10	65.52±18.32	42.7±18.4	112.8±18.4	212.4±33.4	1.35±0.16

注: 与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.5 毒理实验

2.5.1 急性毒理试验结果 在各剂量组动物中, 连续观察 7 天, 各组动物均未发现中毒及死亡现象。温肠宁口服液经口吸收的 $LD_{50}>36$ g/kg, 最大浓度相当于临床剂量的 16~24 倍。最大耐受量为 160 g/kg, 相当于临床小儿 (20 kg 体重) 用药量的 71~106 倍。

2.5.2 长期毒理试验结果 温肠宁口服液较大剂量 (临床用药量的 10、20、40 倍) 给大鼠连续口服较长疗程 (30 天及恢复期 20 天), 对大鼠的生长发育、造血、肝功能、肾功能等均无毒性作用, 对大鼠心、肝、肺、肾、胃、肠等器官亦未发现有毒性损害改变。说明该药服用安全, 无明显毒副作用及延迟性毒理反应。

讨 论

婴幼儿秋(冬)季腹泻是一种遍及全世界的

常见多发病, 占小儿急性腹泻住院病例的 80%, 轮状病毒是其致病主因⁽¹⁾, 其发病机理为病毒损伤肠粘膜引起的双糖酶活性减低, 钠与糖的吸收障碍所致的渗透性腹泻⁽²⁾。

腹泻的发生除与致病微生物 (细菌、病毒等) 的数量、毒力、定植能力有关外, 亦与机体的营养、免疫系统和特异性免疫物质 (SIgA) 密切相关。因此认为比对抗腹泻攻击因子更为重要的防治措施, 是恢复并维护肠道粘膜屏障的生理功能, 是今后小儿腹泻治疗领域的最新趋势⁽³⁾。

秋季腹泻归属于中医学“泄泻”范畴, 根据其发病特点和流行情况我们认为, 小儿“脾常不足”, 湿易困脾, 适逢秋冬之时, 外感寒湿疫毒, 壅滞大肠, 中阳受遏, 运化失司, 清浊不分, 升降悖逆所致。寒湿疫毒为致病主因, 脾虚湿盛是发病的关键, 暴泻易伤阴耗气、升降失调为病理变化。温肠宁口服液可温化寒

湿、利水祛毒、益气敛阴、涩肠止泻及调理升降,通过 238 例的临床观察,并与 82 例对照组疗效对比,无论从痊愈率、显效率、总有效率、止泻时间及临床症状消失时间方面,均优于对照组。药效学研究证明,温肠宁口服液不仅具有抗轮状病毒、抗腹泻,还有促进小肠消化吸收功能的恢复,增强机体免疫功能及抑制肠管运动等作用。也正是通过扶正祛邪,标本同治,重在调整和恢复胃肠的生理功能,以达

到祛除病因、增强健康的目的。

参 考 文 献

1. 吕绳敏. 婴幼儿轮状病毒腹泻. 中国医科大学学报 1985; 14(2): 177—179.
2. 张 骥. 婴幼儿轮状病毒肠炎中医治疗进展. 新中医 1988; (1): 51—52.
3. 王俊侠, 郭东文, 刘庆伟, 等. 维护肠道粘膜屏障功能对小儿腹泻病的治疗作用. 中国实用儿科杂志 1993; 8(4): 197—198.

(收稿: 1995—07—07 修回: 1996—05—03)

· 病例报告 ·

中西医结合救治病毒性心肌炎所致心跳骤停 1 例

李俊雄 张汉民 谢 兵 吴惠萍 梁可云 李锦新 姚胜林

病例摘要 患者男性, 33 岁, 因“突然意识丧失跌倒 10 分钟”于 1995 年 8 月 28 日下午 3 时 55 分来本院急诊。体检: 神志不清, 舌紫暗苔少, 脉绝。T 35℃, P 0 次/min, R 0 次/min, BP 0/0 kPa, 口唇紫绀, 皮肤湿冷, 颈动脉、股动脉搏动消失, 双瞳孔散大, 对光反射消失。心电图提示: 室颤。中医诊断: 厥证(气厥, 阳气虚脱挟瘀); 西医诊断: 心跳骤停(心肌炎)。

治疗经过 入院后即予心脏胸外按压, 人工呼吸, 气管插管, 呼吸机辅助呼吸, 心电监护, 冰敷头部, 后予盐酸肾上腺素 2 mg 静脉注射, 用 300 WS 电击除颤, 后又予 5%NaHCO₃ 50 ml 静脉注射, 盐酸肾上腺素 2 mg 静脉注射, 并予丽参针(广州中医药大学制药厂生产, 批号 950602) 20 ml 静脉注射, 利多卡因 50 mg 加 50% 葡萄糖 20 ml 静脉注射, 心电图提示室颤无改善的情况下, 继续予 360 WS 电击除颤 1 次; 并予参附针(四川雅安制药厂生产, 批号 950504) 20 ml 静脉注射, 丽参针 20 ml 静脉注射, 5% 葡萄糖盐水 250 ml 加利多卡因 200 mg 静脉滴注, 并于 0.5 h 后又用 360 WS 电击除颤 1 次, 此时心电图提示: 室速, 但仍未触及脉搏, 闻及心音; 予 5% 葡萄糖盐水 250 ml 加参附针 40 ml、生脉针(四川宜宾制药厂生产, 批号 950102) 40 ml 静脉滴注, 并予利多卡因 50 mg 稀释后静脉注射, 5%NaHCO₃ 50 ml 静脉注射, 0.5 h 后心电图提示: 结性心律, 可触及脉搏, 闻及心音。心跳恢复后, 自主呼吸恢复, 查

BP 16/11 kPa, P 60 次/min, R 20 次/min, 继续予心肺脑复苏后期治疗: 脱水, 纠正酸中毒, 营养脑细胞, 抗感染, 继续冰敷并予静脉注射中药醒脑静(无锡健宏药业总公司生产, 批号 950701) 开窍醒神, 继续心电监护, 呼吸机同步呼吸等处理。患者病情逐渐稳定后转入内科住院观察治疗。

体 会 本病例在意识丧失 10 min 后才开始心肺复苏而抢救成功, 有以下几点体会。

1 及时诊断, 迅速抢救。首先按常规应用西药, 使心室细颤变为粗颤, 有利于除颤成功。先后两次应用 5%NaHCO₃ 纠正酸中毒, 防止微血管痉挛、室颤阈值降低及脑水肿加剧。

2 在抢救过程中配合应用了丽参针、参附针、生脉针。丽参(高丽参)大补元气, 益气回阳; 附子大补阳气, 回阳固脱, 使阳气虚脱得补而回复。现代医学药理研究也证实人参有加强心脏收缩力, 减轻心肌损害、兴奋中枢(包括心血管和呼吸中枢)的作用。附子有升压等作用。

3 心肺脑复苏后脑功能的恢复是衡量复苏成败的关键, 在心肺复苏的同时, 我们即行脑复苏, 按照“早、深、久”的原则, 迅速予冰敷降温, 减轻脑细胞损害的进展, 心跳恢复后又马上予小剂量、多次应用甘露醇脱水。我们还应用中药醒脑静针, 开窍通闭、醒神止痉。

(本文承蒙姜兆侯教授、王景学副主任医师指导, 特此鸣谢)

(收稿: 1996—01—19 修回: 1996—04—30)