

加味四逆散治疗慢性布鲁氏菌病的临床与实验研究*

刘俊保¹ 周文川² 王启政² 徐宗环³ 尚德秋⁴

内容提要 目的:观察加味四逆散治疗慢性布鲁氏菌病(简称布病)的疗效。方法:用加味四逆散治疗慢性布病 76 例(治疗组),同时与用穿山龙散治疗 51 例(对照组)作对照观察,并进行动物实验。结果:近期疗效:治疗组总有效率和愈显率(98.7%和 92.1%)优于对照组(82.4%和 41.2%, $P<0.01$);远期疗效:治疗组总有效率和愈显率(98.7%和 90.8%)明显优于对照组(51.0%和 21.6%, $P<0.01$)。实验研究表明,加味四逆散有明显的抑菌、调节免疫作用。结论:加味四逆散可提高慢性布病的远期疗效。

关键词 加味四逆散 慢性布鲁氏菌病 远期疗效

Clinical and Experimental Studies of Supplemented Sini San in Treating Chronic Brucellosis LIU Jun-bao, ZHOU Wen-chuan, WANG Qi-zheng, et al Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou (450003)

Objective: To observe the effect of supplemented Sini San (SSNS) in treating chronic Brucellosis (CB). **Methods:** One hundred and twenty-seven patients were randomly divided into two groups, 76 cases in the treatment group were treated with SSNS and 51 cases in the control group treated with Dioscorea Nipponica Power. The effect of SSNS on mice model of CB was also observed simultaneously. **Results:** The short-term effects were that the total effective rate and markedly effective rate of the treatment were 98.7% and 92.1%, which were better than those of the control group (82.4% and 41.2%) respectively, $P<0.01$. The long-term follow-up result of the treatment group also showed its superiority to the control group, the total effective rates of the two groups were 98.7% and 51.0%, and the markedly effective rates were 90.8% and 21.6% respectively ($P<0.01$). Animal experiments indicated SSNS has obvious effect of antibiotics and immunomodulation. **Conclusion:** SSNS was effective in treating CB, including the long-term follow-up result.

Key words Supplemented Sini San, chronic Brucellosis, long-term follow-up result

布鲁氏菌病(简称布病)是由布氏菌侵入人体引起的一种传染——变态反应性疾病。慢性布病多由急性期失诊、误治而转入慢性期,本课题组从 1991 年 4 月以来,为探讨治疗慢性布病的理想方法和药物,选择运用加味四逆散进行了系统的临床观察和实验研究,现报告如下。

临床观察

1 临床资料 诊断参照文献^[1]标准。选择符合

慢性布病标准的患者 127 例,分为两组,治疗组 76 例,男 36 例,女 40 例;年龄 26~74 岁,平均 51 岁;病程 3~37 年,平均 12 年;发热(37.1~38.2℃,平均 37.4℃)13 例;关节肿痛 65 例,关节功能障碍者 18 例。对照组 51 例,男 27 例,女 24 例;年龄 25~76 岁,平均 52 岁;病程 2~38 年,平均 13 年;发热(37.2~38.5℃,平均 37.3℃)9 例;关节肿痛 45 例,关节功能障碍者 11 例。两组资料无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法 治疗组口服加味四逆散(柴胡 9g 黄芩 12g 连翘 15g 白芍 20g 丹参 20g 稀莪草 15g 枳壳 12g 秦艽 12g 防己 12g 桔梗 15g 薏苡仁 15g 玄胡 12g 桃仁 12g 山药 15g 山楂 10g 甘草 10g,按此比例称取药物,粉碎加工成散剂,每袋 70g,由河南中医学院制药厂配制),每日 1 袋,分两次

*河南省科委资助项目,获 1994 年度国家中医药科技进步二等奖

1.河南省人民医院(郑州 450003);2.河南中医学院;3.河南省地方病研究所;4.中国预防医学科学院流行病微生物学研究所

煮沸或开水冲服。对照组口服穿山龙散(穿山龙生药经粉碎加工成散剂,每袋 10g,由河南中医学院制药厂配制),每日 1 袋,分两次开水冲服。两组均连服 30 天为 1 个疗程,休息 10 天,再服 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

3 观测指标 治疗前后详细观察临床症状及体征(发热、关节肿痛、关节功能障碍、自汗、盗汗、头痛、头晕、乏力、食欲不振、胁痛、淋巴结肿大等),并以“减轻”、“消失”填写观察表。治疗前后及疗程结束 1 个月取血清作布氏菌培养,两个疗程后观察近期疗效,1 年后观察远期疗效。

4 结果

4.1 疗效判定标准 参照 1977 年全国布病防治工作会议制定的标准⁽²⁾。痊愈:(1)体温恢复正常,临床症状、体征消失;(2)体力劳动能力恢复;(3)原布氏菌培养阳性者两次培养转阴。显效:(1)体温恢复正常,主要临床症状、体征消失;(2)体力劳动能力基本恢复;(3)原布氏菌培养阳性者两次细菌培养转阴。有效:上述 3 项指标达到两项者,或(1)、(2)项指标比治疗前有好转。无效:治疗后有短时期的症状改善,但停药两周后又复发者。

4.2 临床近期疗效 见表 1。治疗组的痊愈率显著优于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组患者近期疗效比较 [例(%)]

组别例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗 76	64(84.2)*	6(7.9)	5(6.6)	1(1.3)	75(98.7)
对照 51	13(25.5)	8(15.7)	21(41.2)	9(17.6)	42(82.4)

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

4.3 远期疗效 见表 2。1 年后随访,治疗组的痊愈率和总有效率显著优于对照组($P < 0.01$)。

表 2 两组患者远期疗效比较 [例(%)]

组别例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗 76	60(78.9)*	9(11.8)	6(7.9)	1(1.3)	75(98.7)*
对照 51	6(11.8)	5(9.8)	15(29.4)	25(49.0)	26(51.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

实验研究

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,体重 18~20g,雌雄各半,由中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所实验动物饲养室提供。

1.2 菌株 B. meliten-sis. 16M 冻干菌株,由中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所布病研究室提供,48h 肝琼脂培养物,以生理盐水制成浓度为 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 的菌悬液。

$\times 10^5/\text{ml}$ 的菌悬液。

1.3 药物 称取一定量的加味四逆散制成煎剂,浓度为 0.71g/ml。

2 方法与结果

2.1 加味四逆散的抑菌实验 取小鼠 24 只,随机分为正常对照组(正常组)、对照组、治疗组,每组 8 只,除正常组外,其余两组每只小鼠在鼠蹊部皮下注射 0.5ml 细菌混悬液(5000 个菌/只)1 次注射。注菌后 95 天时给药。正常组及对照组在鼠蹊部肌肉注射生理盐水 0.2ml,治疗组注射 0.2ml 加味四逆散药液(0.71g/ml),每 H 1 次,小鼠鼠蹊部两侧轮换注射,连续 14 天,停药 7 天,再注射 14 天,共注射 28 天。在感染 45 天时,3 组各取 4 只小鼠断颈处死,无菌操作,解剖小鼠,取局部淋巴结、肝和脾,分离细菌。治疗组和对照组出菌率为 88.9%,正常组为 0,说明造模成功。注菌后 135 天时,治疗组出菌率为 46.7%,对照组为 87.6%。

2.2 对体液免疫的影响 实验分组造模及给药方法同上。按文献⁽³⁾方法用试管凝集试验(SAT)、生长凝集试验(GAT)、补体结合试验(CFT)和酶联免疫吸附试验(ELISA)检查各类抗体。结果表明:布氏菌感染 45 天后,其血清抗体逐渐升高,135 天后开始下降,治疗组下降较快。

2.3 空斑形成细胞(PFC)反应 实验分组、造模及给药方法同上。按文献⁽⁴⁾方法对 3 组动物进行 PFC 反应检测,结果表明:感染 45 天对 PFC 反应无任何影响。感染 135 天时治疗组 PFC 反应明显受抑。

讨 论

中医学认为慢性布病是虚实夹杂,瘀毒痹阻,余邪留伏,气机郁阻及阴伤化火所形成的热毒痰瘀及血脉痹滞的综合反应。针对复杂的病机,以清热解毒、活血化瘀和养阴生津为基本原则,组成加味四逆散,方中柴胡、黄芩、丹参为主药,柴胡轻清升散、疏解郁热,黄芩苦寒泻热,丹参活血化瘀;连翘清热解毒消肿,玄胡、桃仁活血化瘀止痛;桔梗清热化痰,薏苡仁、防己、秦艽再配伍稀莩草除湿通痹,舒筋活络;枳壳、山楂理气消食,山药甘平益气固本,白芍养阴柔筋,甘草调和诸药,诸药合用达到了标本同治的目的。动物实验证明加味四逆散具有明显的抑菌和免疫调控作用。

慢性布病的治疗采用菌苗、溶解素及水解素等特异脱敏疗法,但远期疗效不能解决⁽⁵⁾。在非特异脱敏疗法方面,用穿山龙制剂治疗慢性布病曾在全国推广,但经对 553 例疗后病例疗效考察,远期疗效仍不理