

· 临床论著 ·

厚朴麻黄口服液治疗支气管哮喘
的临床与实验研究*

袁效涵 宁 选 刘方洲 徐立然

内容提要 目的:探讨厚朴麻黄口服液治疗支气管哮喘的疗效及作用机理。方法:测定支气管哮喘患者服用厚朴麻黄口服液前后的肺功能和血清 IgE 变化情况。动物实验观察其抗过敏及解痉作用。结果:厚朴麻黄口服液不仅可以改善临床症状($P < 0.05$)和肺功能($P < 0.05$),使异常升高的 IgE 下降($P < 0.01$),而且具有显著抑制大鼠被动皮肤过敏反应及解痉作用。结论:厚朴麻黄口服液具有解痉、抗过敏、抗变态反应作用,从而改善哮喘症状。

关键词 厚朴麻黄口服液 支气管哮喘 肺功能

Clinical and Experimental Study on the Houpu Mahuang Oral Liquid in Treating Bronchial Asthma Yuan Xiaohan, Ning Xuan, Liu Fangzhou, et al Henan Academy of TCM, Zhengzhou (450004)

Objective: To probe into the curative effect and mechanism of action of the Houpu Mahuang oral liquid (HPMH) in treating bronchial asthma. **Methods:** The pulmonary function and level of serum IgE of the patients were determined before and after HPMH treatment. The anti-allergic reaction and relieving spasm effect of HPMH in animal were also observed. **Results:** HPMH is not only effective in improving clinical symptoms and pulmonary function ($P < 0.05$), so as to lower the abnormal raising of IgE ($P < 0.01$), but also has a notable inhibitory effect for passive allergic reaction of rat's skin, it can relieve spasm. **Conclusions:** HPMH is effective in relieving spasm, antiallergic reaction, it can improve the symptoms of bronchial asthma.

Key words Houpu Mahuang oral liquid, bronchial asthma, pulmonary function

厚朴麻黄口服液是根据张仲景《金匮要略·肺痿肺痛咳嗽上气病脉证治第七》之厚朴麻黄汤制成的口服液剂型。1994~1996 年,我们用该方进行了系统的临床观察及实验研究,取得了满意效果,现报告如下。

临 床 研 究

1 临床资料 选择符合支气管哮喘诊断标准、严重程度分级(以下简称标准)⁽¹⁾的支气管哮喘患者 168 例,其中住院 93 例,门诊 75 例;按随机数字简捷法分为两组,厚朴麻黄口服液组(治疗组)126 例,男 75 例,女 51 例;年龄 19~62 岁,平均 40.21 岁;病程 1~31 年,平均 10.2 年;病情属轻度 28 例,中度 88 例,重度 10 例。对照组 42 例,男 27 例,女 15 例;年龄 20~62 岁,平均 38.9 岁;病程 1~32 年,平均 9.9 年;病情属

轻度 10 例,中度 29 例,重度 3 例。两组资料经统计学处理无显著性差异。

2 治疗方法 治疗组给予厚朴麻黄口服液(由厚朴、麻黄、干姜、细辛、五味子、半夏、杏仁、生石膏等组成,河南省奥林特制药厂提供,每支 10ml,含原生药 10g),每次 2 支,每天 3 次,10 天为 1 个疗程。对照组给予桂龙咳喘宁胶囊(由山西桂龙医药有限公司生产),每粒 0.3g,每次 5 粒,每天 3 次,10 天为 1 个疗程。治疗组 16 例、对照组 7 例因哮喘严重难以控制,临时予喘康速喷吸,但不能超过 2 天,2 天后仍需喷吸者按无效处理。

3 观测指标

3.1 肺功能测定 采用日本 CHEST-25 肺功能仪,于治疗前后分别测肺功能,以 1 秒钟用力呼气容量(FEV_1),1 秒钟用力呼气容量占用力肺活量(FVC)比值(FEV_1/FVC),50%肺活量最大呼气流速(V_{50})作为主要观测指标。检测前 12h 停止吸入喷雾剂,并保持气压、温度相对恒定。

* 河南省科委科研基金资助课题(No. 931200119)

河南省中医药研究院(郑州 450004)

3.2 血清 IgE 测定 治疗前后分别抽取空腹肘静脉血 2ml, 采用 ELISA 法, 用中国医学科学院基础医学研究所提供的抗人 IgE 单克隆抗体免疫斑点试剂盒测定人血清中总 IgE, 严格按药盒说明操作。

4 统计学处理 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用 t 检验。

5 结果 疗效判定参照前述标准⁽¹⁾判定。

5.1 两组综合疗效比较 见表 1。总有效率治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者综合疗效比较 [例(%)]

组别例数	临控	显效	有效	无效	总有效
治疗 126	37(29.4)	36(28.6)	40(31.7)	13(10.3)	113(89.7)*
对照 42	9(21.4)	8(19.0)	15(35.7)	10(23.8)	32(76.2)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

喘息症状疗效: 治疗组临床控制 (简称临控) 42 例, 显效 41 例, 有效 35 例, 无效 8 例, 总有效率为 93.7%; 对照组临控 9 例, 显效 10 例, 有效 15 例, 无效 8 例, 总有效率为 81.0%, 喘息总有效率治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

哮喘音疗效: 治疗组临控 37 例, 显效 36 例, 有效 40 例, 无效 13 例, 总有效率为 89.7%; 对照组临控 9 例, 显效 8 例, 有效 15 例, 无效 10 例, 总有效率为 76.2%, 哮喘音总有效率治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

5.2 两组患者治疗前后肺功能变化情况 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肺功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC (%)	V ₅₀ (L/s)
治疗	治前	1.67 ± 0.63	57.09 ± 11.82	1.09 ± 0.72
	(89) 治后	2.08 ± 0.51*	63.80 ± 10.10*	1.54 ± 0.95* [△]
对照	治前	1.69 ± 0.59	58.28 ± 9.37	1.07 ± 0.81
	(35) 治后	1.93 ± 0.81*	63.35 ± 9.95*	1.25 ± 0.97

注: 与本组治前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治后比较, [△] $P < 0.05$; () 内为例数

表 3 3 组不同剂量药物对豚鼠离体气管平滑肌给 His 致痉后峰值的影响 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	给 His 后 峰值	给药后峰值		
			小剂量	中剂量	大剂量
对照	10	72.97 ± 8.74	72.84 ± 8.80	72.89 ± 8.69	72.81 ± 8.72
厚朴麻黄	10	73.09 ± 7.35	56.70 ± 7.44* [△]	32.14 ± 7.06* [△]	18.28 ± 5.06* [△]
桂龙咳喘宁	10	72.67 ± 8.19	58.72 ± 7.17* [△]	41.39 ± 8.18* [△]	30.92 ± 7.05* [△]

注: 与本组给 His 后比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, [△] $P < 0.01$

表 4 3 组不同剂量药物对豚鼠离体气管平滑肌给 Ach 致痉后峰值的影响 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	给 Ach 后 峰值	给药后峰值		
			小剂量	中剂量	大剂量
对照	10	189.29 ± 7.34	189.17 ± 7.99	189.21 ± 7.87	189.23 ± 7.94
厚朴麻黄	10	188.01 ± 8.43	130.64 ± 7.35* ^{△△}	117.30 ± 7.44* ^{△△}	39.49 ± 8.14* ^{△△}
桂龙咳喘宁	10	186.53 ± 8.40	178.37 ± 9.42 [△]	174.20 ± 7.62* [△]	174.90 ± 7.93* [△]

注: 与本组给 Ach 后比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

两组治疗后 FEV₁、FEV₁/FVC 均较治疗前有显著改善 ($P < 0.05$), 对 V₅₀ 的改善程度治疗组治疗前后有显著性差异 ($P < 0.05$), 对照组有改善, 但无显著性差异。

5.3 两组患者治疗前后血清 IgE 变化 IgE 值治疗组治疗前为 721 ± 215kIU/L, 治疗后为 451 ± 117kIU/L, 治疗前后比较有显著性差异 ($P < 0.01$); 对照组治疗前为 691 ± 223kIU/L, 治疗后为 515 ± 136kIU/L, 治疗前后比较有显著差异 ($P < 0.05$), 治疗后组间比较治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

实验研究

1 厚朴麻黄口服液对豚鼠离体气管平滑肌的影响 取健康成年豚鼠 (由河南医科大学动物中心提供), 雌雄不拘, 体重 378 ± 34g; 处死豚鼠, 分离气管, 从甲状软骨以下至气管分叉处剪下整条气管, 放入盛有 Krebs 营养液的培养器皿中, 将气管剪成约 3mm 的螺旋条, 在营养液中平衡 160min, 用记录仪记录一段正常曲线后, 再按下列步骤进行: (1) 加入 0.01% 磷酸组织胺 (His) 0.2ml, 待曲线出现高峰时用累积法观察加入厚朴麻黄口服液小、中、大 (0.2ml、0.4ml、0.8ml) 3 个剂量、桂龙咳喘宁胶囊小、中、大 (0.2ml、0.4ml、0.8ml, 用 0.9% 氯化钠稀释, 每毫升含生药 0.25g), 3 个剂量及对照组小、中、大 (0.9% 氯化钠 0.2ml、0.4ml、0.8ml) 3 个剂量后曲线下降幅度和时间, 每组 10 个样本。 (2) 加入 0.05% 乙酰胆碱 (Ach) 0.2ml, 待出现高峰时用累积法观察加入厚朴麻黄口服液、桂龙咳喘宁胶囊、0.9% 氯化钠后曲线变化, 观察方法及加入药物的剂量同 (1), 每组仍为 10 个样本。

结果: 厚朴麻黄口服液对 His、Ach 所致豚鼠离体气管平滑肌痉挛具有良好解痉作用。桂龙咳喘宁胶囊亦可以缓解 His、Ach 所致豚鼠离体气管平滑肌痉挛,

但强度较厚朴麻黄口服液弱,见表 3、4。

2 厚朴麻黄口服液对大鼠被动皮肤过敏反应的影响 取 Wistar 大鼠 15 只,雌雄不拘,体重 175 ± 25 g,由河南省中医药研究院动物房提供;以 5% 鸡蛋清生理盐水溶液 0.5ml 肌肉注射于后腿两侧,同时腹腔注射百日咳疫苗 1ml(2×10^{10} 菌体/ml),12~14 天断头取血,分离血清,将 15 只大鼠抗血清混合,置冰箱备用。另取大鼠 40 只,随机均分为 4 组,即生理盐水组(20ml/kg),厚朴麻黄口服液大剂量组(15g/kg)、小剂量组(7.5g/kg),桂龙咳喘宁胶囊组(6g/kg);在大鼠背中线两侧距脊柱 1.5cm 处剪毛,每侧 2~3 点,间隔 1.5~2cm。取上述抗血清,用生理盐水稀释不同倍数(1:5、1:10),按不同浓度抗血清的次序,皮内注射于去毛的各点,同时灌胃给药,每天 1 次,连续 3 天,末次给药后 1h,尾静脉注射 5% 鸡蛋清和 0.5% 伊文思蓝生理盐水 1ml/100g,30min 后处死动物,测背部蓝色反应斑直径。

结果:厚朴麻黄口服液大剂量组和桂龙咳喘宁胶囊组蓝色反应斑直径比生理盐水组显著缩小($P < 0.05$),见表 5。说明两药对大鼠被动皮肤过敏反应有抑制作用。

表 5 各组大鼠被动皮肤过敏反应斑直径结果比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	不同血清浓度	
		1:5	1:10
生理盐水	10	15.47 ± 3.07	10.32 ± 2.58
厚朴麻黄大剂量	10	$12.61 \pm 2.84^*$	$6.85 \pm 1.79^{**}$
小剂量	10	13.35 ± 2.46	8.05 ± 2.77
桂龙咳喘宁	10	$12.58 \pm 2.24^*$	$6.76 \pm 2.11^{**}$

注:与生理盐水组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

支气管哮喘属中医“哮证”的范畴,其病理因素以

痰为主,乃因伏痰遇感引触,痰阻气道,肺失宣降而致,因此祛痰利气是其主要的治疗原则。厚朴麻黄汤正具此功能,方中麻黄开皮毛之结而散寒平喘,厚朴疏敦阜之土而降逆消痰,干姜、细辛、半夏、杏仁化痰止咳,石膏清热除烦,五味子酸敛肺气,共奏祛痰蠲饮、降逆平喘之功效。

现代医学研究认为,支气管哮喘是一种慢性气道炎症⁽²⁾。其发病机理与慢性变态反应性炎症所引起的气道阻塞及气道反应性增高密切相关。治疗重心已从解除支气管痉挛为主移至抑制变态反应、改善气道变应性炎症上来,所用药物以 β_2 受体激动剂及糖皮质激素为主。然而 β_2 受体激动剂存在着快速减敏、肺功能降低、反常性支气管痉挛等副作用⁽³⁾;糖皮质激素虽然可从多个环节改善气道变应性炎症,但全身性副作用更大。有关厚朴麻黄汤治疗支气管哮喘的临床及药理学、药效学研究迄今未见报道,我们选择该方剂制成口服液进行临床及实验研究,旨在彰显其幽微,发掘其真谛。结果发现厚朴麻黄口服液能改善哮喘患者临床症状及肺通气功能,使异常升高的血清 IgE 下降。动物实验表明该口服液不仅可对抗组织胺、乙酰胆碱所致离体气管平滑肌痉挛,亦可抑制大鼠被动皮肤过敏反应,说明厚朴麻黄口服液具有抑制变态反应、抗过敏、改善炎症病灶、解除支气管痉挛的作用。因此它不仅是缓解症状的治标方剂,亦是治本的措施,是标本兼治的有效方剂。其作用机理值得进一步探讨。

参 考 文 献

1. 支气管哮喘的定义、诊断、严重度分级和疗效判定标准. 中华结核和呼吸杂志 1993;16(哮喘增刊):5.
2. 孙 滨. 哮喘发病机理与治疗进展. 中华结核和呼吸杂志 1994;17(4):197—198.
3. 郭雪君,邓伟吾. β_2 受体激动剂在治疗哮喘中存在的问题. 中华结核和呼吸杂志 1994;17(4):203—205.

(收稿:1997-12-22 修回:1998-05-04)

征 文 通 知

中国中医药学会内科学消渴病专业委员会,定于 1999 年第二季度在云南省昆明市召开全国第二届消渴病学术会议,现将会议征文事宜通知如下。

1 征文内容:(1)消渴病概念的讨论;(2)并发症的诊断与治疗标准讨论;(3)临床报道、实验研究;(4)名老中医经验;(5)流行病学调查,预防与调护;(6)消渴病教育等。

2 征文要求:论文限 5000 字之内,并附 400 字论文摘要。截稿日期 1998 年 12 月 30 日。来稿请寄:哈尔滨市动力区和平路 24 号黑龙江中医药大学 31 号信箱宋福印、栗世铀(收);邮编:150040;电话:(0451)2116661;会议具体事宜另行通知。