

蠲哮片治疗哮喘的临床及实验研究

洪广祥¹ 张燕萍² 黄敬耀¹ 王伟² 马莉³ 赵凤达⁴ 范希光⁵ 陈建建⁶

内容提要 目的:评价蠲哮片对支气管哮喘病的疗效。方法:447例支气管哮喘病患者,临床采用双盲或单盲对照,进行疗效及安全性临床观察,并进行平喘、祛痰、抗菌、耐缺氧等药理实验和急、慢性毒性实验。结果:临床观察蠲哮片的临床控制率为38.2%,显效率为31.2%,总有效率为93.4%;对照组(用牡荆油丸)分别为13.3%,20.0%,68.5%。肺功能、IgE等检测符合临床疗效。动物实验证实蠲哮片具有平喘、祛痰、抗菌、耐缺氧作用,其LD₅₀为(40.48±5.17)g/kg。结论:蠲哮片是临床治疗支气管哮喘的疗效好、毒副作用低的中药制剂。

关键词 蠲哮片 支气管哮喘 平喘 祛痰 抑菌

Clinical and Experimental Study on Treatment of Asthma with Juanxiao Tablet Hong Guangxiang, Zhang Yanping, Huang Jingyao, et al *Jiangxi College of TCM, Nanchang (330006)*

Objective: To evaluate the therapeutic effect of Juanxiao Tablet (JXT) in treating asthma. **Methods:** Clinical observation on 447 cases of asthma was done by double- or single-blind control method, and the therapeutic effect and safety of JXT were analysed. The effect of JXT in antiasthma, expectorant, antiseptis, hypoxia tolerance was studied, and its acute and chronic toxicity also examined. **Results:** The clinical control rate in patients treated with JXT was 38.2%, its markedly effective rate 31.2% and total effective rate 93.4%, while in patients treated with Oleum Vitex Negundo, the respective data were 13.3%, 20.0% and 68.5%. Results of pulmonary function and IgE measurement were consistent with clinical effect. Experimental study showed that the JXT has the action of anti-asthma, expectorant, antiseptis and hypoxia tolerance enhancement, its LD₅₀ was (40.48±5.17)g/kg. **Conclusion:** JXT is a new Chinese herbal preparation of good effect, less toxic-side reaction for asthma treatment.

Key words Juanxiao Tablet, bronchial asthma, asthma relieving, expectorant, anti-inflammatory

蠲哮片是江中制药厂根据洪广祥教授临床经验方研制开发的国家三类新中药制剂。1993年10月~1994年6月,我们五家医院(中国中医研究院西苑医院、江西省中医院、江西医学院第一附属医院、江西医学院第二附属医院、南昌市中西医结合医院)应用蠲哮片对317例哮喘患者进行了临床观察,江西中医学院基础部药理教研室并对该药的药理作用和毒性进行了动物实验研究,现将结果报告如下。

临床 研究

1 临床资料 根据《新药临床研究指导原则》制订的证候判定及诊断标准^[1],选择符合标准的支气管哮喘患者447例,其中门诊124例,住院323例,随机

用单盲法或双盲法分为治疗组与对照组。治疗组317例,男190例,女127例;年龄18~65岁,平均(46.74±14.69)岁;病程(13.03±8.70)年。对照组130例,男89例,女41例;年龄18~65岁,平均(46.86±14.33)岁;病程(12.59±9.18)年。两组资料经统计学处理无显著性差异。

2 治疗方法 治疗组用蠲哮片(由葶苈子、青皮、陈皮、牡荆子、大黄、生姜等组成,每片含生药0.3g,由江中制药厂生产,批号:930111)口服,每次8片,每日3次;同时口服与对照药外观、性状完全一致的空白安慰剂。对照组用牡荆油胶丸(江中制药厂提供,批号:930701)口服,每次2粒,每日3次;同时口服与蠲哮片外观、性状完全一致的空白安慰剂,两组均治疗7天总结疗效。治疗期间两组患者均未服用其他中西药。治疗前后观察患者症状、体征、胸透、心电图、肺功能、IgE、血常规、肝肾功能等。

1. 江西中医学院(南昌 330006);2. 中国中医研究院西苑医院;3. 江西省中医院;4. 江西医学院第一附属医院;5. 江西医学院第二附属医院;6. 南昌市中西医结合医院

3 统计方法 计量资料用 t 检验, 等级资料用 $Ridit$ 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

4 结果

4.1 疗效标准 根据《新药(中药)临床研究指导原则》^[1] 标准评定疗效。

4.2 两组综合疗效 见表 1。结果治疗组疗效明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组患者综合疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗	317	121(38.2)	99(31.2)	76(24.0)	21(6.6)	296(93.4)*
对照	130	18(13.8)	26(20.0)	45(34.6)	41(31.5)	89(68.5)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

4.3 两组症状疗效结果 用 $Ridit$ 方法检验, 治疗组各项症状的改善都明显好于对照组 ($P < 0.01$)。并对各医院之间的疗效结果比较分析, 均无显著性差异 ($P > 0.05$); 说明疗效来源可靠。

4.4 肺功能及 IgE 检测结果 见表 2。治疗组患者治疗后肺功能 [第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、最大呼气流速 (PEFR)] 均明显好于治疗前 ($P < 0.001$) 及对照组 ($P < 0.01$); IgE 治疗组改善也明显好于对照组 ($P < 0.05$)。IgE 的复常率: 治疗组为 75.0%, 对照组为 31.6%, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者肺功能及 IgE 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV ₁ (ml)	PEFR(L/s)	IgE(u/L)
治疗 治疗前	1440.6 ± 486.7	1.8 ± 0.5	340.3 ± 134.2
(317) 治疗后	1871.2 ± 483.8*	2.5 ± 0.6*	181.0 ± 104.8*
差值	430.6 ± 342.3 ^{△△}	0.7 ± 0.6 ^{△△}	159.0 ± 98.8 [△]
对照 治疗前	1450.6 ± 186.3	1.7 ± 0.6	352.6 ± 145.6
(130) 治疗后	1669.9 ± 170.8	2.1 ± 0.7	252.3 ± 115.9
差值	219.3 ± 277.5	0.4 ± 0.5	104.9 ± 103.6

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.001$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; () 内为例数

5 副作用观察 罂粟片在服药后有 79 例 (24.9%) 患者出现大便偏稀, 次数增多, 一般每天为 3~5 次, 其中有 6 例 (1.9%) 出现轻微腹痛, 但均未停药, 继续用药后可随病情改善而消失。经肝肾功能、血常规、心电图等检查均未发现异常。

实验研究

1 材料

1.1 药物 罂粟片的规格及来源同临床用药; 氨茶碱为上海信谊药厂生产 (批号 8511031); 磷酸组织胺为中国科学院上海生物化学研究所生产 (批号 861256); 乙酰胆碱 (Ach) 为北京化工厂生产 (批号 831031); 远志酊为福建中药制药厂生产 (批号 861107); 营养琼脂培养基由上海医用化学研究所生产

(批号 8705)。

1.2 体外抑菌用菌种由江西中医学院微生物教研室提供。

1.3 动物 豚鼠, 体重 180~200g 及 350~450g, 雌雄兼用, 由江西医学院动物中心提供; Wistar 大鼠, 体重 180~220g, 雌雄兼用, 由江西劳动卫生职业病防治所动物中心提供; 昆明种小鼠, 体重 18~22g, 雌雄兼用, 由江西中医学院动植物园提供。

1.4 仪器 恒压喷雾装置, 由江西中医学院药理教研室自制。

1.5 统计学方法同前述。

2 方法与结果

2.1 罂粟片对豚鼠试验性哮喘的影响 按文献^[3]方法, 将豚鼠放入密闭玻璃箱内, 以 0.25% 组织胺: 2% 乙酰胆碱的混合液 (按 1:2), 用 0.75kg/cm² 的压力喷入 15s, 观察 6min, 测定支气管收缩 III 级反应 (惊厥抽搐) 的潜伏期 (即引喘潜伏期), 6min 以上不发生惊厥抽搐的按 360s 记录, 用以评价药物平喘作用。试验前两天预先测定各鼠引喘潜伏期, 按体重和性别随机分成罂粟片高 (用罂粟片 20g/kg)、低 (用罂粟片 10g/kg) 剂量组, 氨茶碱组 (用氨茶碱 0.075g/kg), 生理盐水组 (用等量生理盐水), 均灌胃给药, 给药 1h 或 3h 后, 进行引喘潜伏期测定。

结果表明, 罂粟片两剂量组引喘潜伏期均明显延长, 虽较氨茶碱组略差, 但与生理盐水组有显著性差异 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。而氨茶碱组在用药 1h 时潜伏期较长, 与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.001$); 3h 时潜伏期下降明显; 罂粟片组却在 3h 时较 1h 时潜伏期延长, 作用维持时间似长于氨茶碱组 (见表 3)。

表 3 4 组豚鼠惊厥抽搐潜伏期比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	用药前	用药后	
		惊厥抽搐潜伏期(s)	惊厥抽搐潜伏期(s)	
			1h	3h
生理盐水	12	70.0 ± 24.0	67.8 ± 4.4	79.3 ± 6.6.0
氨茶碱	10	79.5 ± 34.5	272.0 ± 39.0***	160.0 ± 35.0*
罂粟片(低)	10	71.7 ± 29.1	90.9 ± 24.0	141.8 ± 37.0
(高)	11	65.4 ± 19.8	164.7 ± 30.0*	195.4 ± 36.0**

注:与生理盐水组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

2.2 罂粟片对离体豚鼠气管的作用 按文献^[4]方法, 取豚鼠击昏后从股动脉放血处死, 迅速取出完整气管, 置于 30ml 恒温 (37℃) Krebs 溶液浴槽中, 并充以 95% O₂, 加 5% CO₂, 稳定 20~30min, 加入 Ach (10 × 10⁻⁵g/ml), 5min 后加药, 以浴槽内药物浓度随机分为罂粟片低 (6.7 × 10⁻³g/ml)、高 (1.3 × 10⁻²g/ml) 剂量组, 氨茶碱组 (3.1 × 10⁻³g/ml), 对照组 (浴槽内无

表 4 5 组离体豚鼠气管给药前后的舒缩反应测定结果比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	给 Ach 液面高度	给药后液面高度				
			10min	20min	30min	40min	50min
空白	0	0	-1.3±0.8	-1.1±0.4	-1.3±0.6	-1.4±0.8	-1.5±0.9
对照	10	+23.2±2.0	-2.0±1.5	-1.6±1.0	-1.6±1.0	-1.8±0.9	-2.0±0.7
罂粟片(低)	10	+23.3±4.2	-3.8±3.3	-4.4±2.9**	-4.6±2.3**	-3.4±1.7**	-3.0±1.3*
(高)	12	+21.5±3.2	-7.8±5.1**	-4.4±3.4*	-4.0±1.8**	-3.7±1.7**	-3.4±1.5*
氨茶碱	10	+25.5±4.5	-7.4±1.6**	-6.2±3.0***	-3.2±1.6*	-2.5±1.2	-1.8±0.9

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

药)及空白组(浴槽内无药并不加入豚鼠气管)。隔 10min 观察 1 次浴槽内毛细管液面高度,共 5 次,记录液面升高或下降数(mm),收缩为正值(+),舒张为负值(-)。结果罂粟片两剂量组对乙酰胆碱收缩离体气管的舒张作用明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但起始时舒张作用不如氨茶碱,30min 后则强于氨茶碱。说明罂粟片作用维持时间较氨茶碱长,且与药物剂量相关(见表 4)。

2.3 罂粟片对大鼠气管毛细管引流法祛痰作用实验 参照文献^[4]方法。将大鼠随机分组,每组 10 只;罂粟片高、低剂量组分别给罂粟片 15g/kg、7.5g/kg,阳性对照组给远志酊 5g/kg,阴性对照组给等量蒸馏水,均灌胃给药,1h 后,腹腔注射 25% 乌拉坦麻醉,用内径 0.8mm,长约 30~40mm 的毛细玻管在气管正中插入,记录毛细玻管内引流量,计算 1h 每 100g 体重毛细玻管内的气管分泌物引流液量。结果气管分泌物引流量(mm/100g 体重):罂粟片高剂量组为 13.63 ± 2.70 ,低剂量组为 11.04 ± 2.70 ,远志酊组为 16.56 ± 4.00 ,阴性对照组为 5.91 ± 1.50 。3 个给药组气管分泌物引流量比阴性对照组有显著增加($P<0.01$),说明罂粟片及远志酊均有祛痰作用。

2.4 小鼠常压耐缺氧实验 参照文献^[4]方法,将小鼠随机分为两组,每组 10 只;观察组给罂粟片 37.5g/kg,对照组给等量生理盐水,均灌胃给药;1h 后分别将动物放入 250ml 广口瓶内密闭,记录各小鼠死亡时间。结果小鼠耐缺氧存活时间(min):观察组(85.2 ± 29.9)明显长于对照组(55.9 ± 8.3 , $P<0.01$)。

2.5 毒理学研究 按文献^[4]方法。

2.5.1 急性毒性试验 小鼠灌胃给药最大耐受量为 202g/kg,相当于成人用量的 220 倍。腹腔注射 LD_{50} 为 (40.48 ± 5.17) g/kg,临床使用安全。

2.5.2 长期毒性试验 用相当于成人用量的 50 倍、15 倍、5 倍的罂粟片,每日灌胃给药,连续 65 天。结果动物饮食、外观、行为等以及生化、血常规、病理检查等均无明显异常。

2.6 体外抑菌实验 参照文献^[4]方法,取金黄色葡萄球菌、乙型链球菌、肺炎球菌、大肠杆菌、白色念珠菌为菌种;乙型链球菌和肺炎球菌的培养基另加 1% 胰蛋白胨和酵母浸膏共同培养。采用平皿内牛津杯琼脂扩散法,测量抑菌圈。结果罂粟片(生药浓度 0.125mg/ml)对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、白色念珠菌等均有一定的抑制作用,抑菌范围直径分别为 15.7、20.6 及 17.3mm;对乙型链球菌和大肠杆菌无抑菌作用。

讨 论

哮喘是临床常见病、多发病,罂粟片是针对哮喘反复发作的夙根是“痰瘀伏肺”,痰瘀导致气道阻塞,肺气上逆的基本病理。按照“治痰治瘀以治气为先”的原则^[2],以苦、辛、大寒的葶苈子泻肺除壅平喘为君药;青皮调肝气,陈皮运脾气,配合牡蛎子下气平喘为臣药;大黄利腑气行瘀滞为佐药;生姜散寒温胃和中,且能防止葶苈子苦寒伤胃之弊为使药;全方合用,共奏泻肺除壅,涤痰祛瘀、利气平喘之功。

本研究从临床和实验两方面总结了罂粟片的疗效和药理、毒理。临床研究观察该药可有效地缓解哮喘、咯痰、咳嗽症状;并可改善肺功能,降低 IgE。药理研究显示:该药具有平喘、祛痰、抑菌功效,平喘作用虽稍逊于氨茶碱,但维持时间较长;均证实了该药是治疗支气管哮喘疗效较好,毒性较低的新药。部分患者便秘、轻度腹痛是由于方中含有大黄等泻腑气药物所致,应在给药前向患者说明,取得配合,以便获得更好疗效。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(中药)临床研究指导原则, 1988: 11—13.
2. 洪广祥. 哮喘治疗之我见. 中医杂志 1988; (3): 7—9.
3. 黄敬耀. 定喘宁(罂粟片)的药理研究. 中国中药杂志 1990; 11: 45—49.
4. 徐淑云, 卞如濂, 陈 修. 药理试验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 404—408.

(收稿: 1998-06-03 修回: 1998-10-19)