

银花合剂雾化吸入治疗婴幼儿病毒性肺炎的临床与实验研究*

吴倩倩¹ 师晶丽¹ 金 蛟¹ 张 力¹ 黄能慧²

内容提要 目的:探讨银花合剂对病毒性肺炎的治疗作用及机理研究。方法:用银花合剂雾化吸入治疗婴幼儿病毒性肺炎 69 例,并与用庆大霉素雾化吸入治疗的 33 例作对照,并进行了动物镇咳、平喘等药效学实验。结果:治疗组和对照组显效率分别为 58.0%、27.3%,总有效率分别为 95.7% 和 69.7%,治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。药效学实验证实银花合剂有退热、平喘和祛痰作用。结论:银花合剂具有退热、镇咳、平喘、祛痰作用。

关键词 婴幼儿病毒性肺炎 银花合剂 雾化吸入 退热 平喘 祛痰

Clinical and Experimental Study on Yinhua Mixture Aerosol in Treating Infantile Viral Pneumonia Wu Qianqian, Shi Jingli, Jin Jiao, et al *The Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang (550004)*

Objective: To explore the therapeutic effect of using Yinhua mixture aerosol in treating infantile viral pneumonia and its mechanism. **Methods:** Comparing sixty-nine infantile viral pneumonia patients using Yinhua mixture aerosol with 33 infantile viral pneumonia patients using gentamycin, pharmacodynamical animal experiments of anti-tussis and anti-asthma were also observed. **Results:** The markedly effective rate of Yinhua mixture aerosol and gentamycin aerosol were 58.0% and 27.3% respectively, while the total effective rate of these two drugs was 95.7% and 69.7% respectively. Experimental study revealed that Yinhua mixture was effective in antifebrile, anti-asthma and expectorative effect, which was better than that of gentamycin ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yinhua mixture areosol is effective in antifebrile, anti-asthma, and expectorative effect.

Key words infantile viral pneumonia, Yinhua mixture, aerosol, antifebrile effect, anti-asthma effect, expectorative effect

1996 年 11 月~1998 年 12 月,我们用银花合剂超声雾化吸入治疗婴幼儿病毒性肺炎及混合感染者 69 例,并与用庆大霉素雾化吸入治疗的 33 例作对照观察,并进行了相关的药效学研究。

临 床 研 究

1 临床资料 按《实用儿科学》^[1]标准诊断分型,102 例患儿经酶标快速诊断检测鼻咽部分泌物,查出腺病毒感染 46 例,合胞病毒感染 32 例,其他病毒感染 24 例。按入院顺序随机分为两组。治疗组 69 例,男 44 例,女 25 例;年龄 2 个月~3 岁, <1 岁占 81%;病程 0.5~6 天,平均 3 天;体温:正常者 11 例, 37°C ~ 38°C 17 例, 38°C ~ 39°C 23 例, $>39^{\circ}\text{C}$ 18 例;临床分型:轻型 28 例,重型 41 例;胸部 X 线片:点片状阴影

32 例,斑片状阴影 25 例,肺纹理增粗 12 例(其中肺门增浓 5 例)。对照组 33 例,男 18 例,女 15 例;年龄 3 个月~3 岁, <1 岁占 69.6%;病程 1~5 天,平均 3.2 天;体温:正常者 8 例, 37°C ~ 38°C 8 例, 38°C ~ 39°C 10 例, $>39^{\circ}\text{C}$ 7 例;轻型 15 例,重型 18 例;胸部 X 线片:点片状阴影 13 例,斑片状阴影 12 例,肺纹理增粗 8 例(其中肺门增浓 8 例)。两组资料经 t 检验无显著性差异($P > 0.05$)。

2 治疗方法 两组均常规对症支持治疗,重型者给吸氧、强心、利尿、镇静处理,合并细菌感染加抗生素。治疗组用银花合剂(金银花 15g 黄芩 10g 鱼腥草 12g 黄芪 10g 贯众 10g,经纯化提取制成,每毫升含生药 0.8g, pH 6,由贵阳中医学院制剂室提供,批号 96011)以 1:20(1 份银花合剂:20 份生理盐水)稀释,用 402 型超声雾化器(上海合力医疗器械厂)5L/min 的速度雾化,依年龄大小,每次 15~25min,每天 2 次,疗程 5~7 天。对照组以生理盐水 100ml 加庆大霉素 2 万 u 雾化吸入,用法、疗程同治疗组。

* 贵州省科委基金资助课题(No. 942120)

1. 贵阳医学院附属医院(贵阳 550004); 2. 贵阳医学院药理教研室

3 统计学方法 两样本均数差异用 t 检验。

4 结果

4.1 疗效判定标准 显效:主要症状、体征(发热、咳嗽、喘憋及肺部中细湿罗音)在治疗 5 天内消失,复查 X 线胸片肺内炎症明显吸收。有效:主要症状、体征 7 天内消失,复查 X 线胸片肺内炎症明显吸收。无效:治疗 7 天后,症状、体征及胸片无改变或加重。

4.2 两组疗效 治疗组 69 例,显效 40 例(58.0%),有效 26 例(37.7%),无效 3 例(4.3%),总有效率 95.7%;对照组 33 例,显效 9 例(27.3%),有效 14 例(42.4%),无效 10 例(30.3%),总有效率 69.7%。两组显效率和总有效率比较有显著性差异($P < 0.05$)。

4.3 两组患儿主要症状、体征消失时间 见表 1。治疗组患儿的症状、体征消失时间明显少于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4.4 毒副作用 治疗组全部病例未发现毒副作用和不良反应。

表 1 两组患儿症状、体征消失时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别例数	发热	咳嗽	喘憋	罗音
治疗 69	$2.08 \pm 1.77^{**}$	$4.36 \pm 1.03^{*}$	$2.65 \pm 1.32^{**}$	$4.02 \pm 1.71^{*}$
对照 33	4.21 ± 1.45	6.47 ± 1.89	4.32 ± 2.04	6.73 ± 1.57

注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

实验研究

1 材料 银花合剂用药与临床相同,昆明种小鼠,体重(20 ± 2)g;Wistar 大鼠,体重(200 ± 20)g;豚鼠体重(200 ± 20)g;均雌雄兼有,由贵州省药检所供给。

2 方法与结果

2.1 银花合剂对大鼠发热的影响 用水银温度计每天从大鼠肛内测体温 2 次,连续 2 天,取体温波动不超过 0.3°C 动物随机分为 3 组:即对照组,银花合剂雾化小剂量(简称银花小,给银花合剂 4g/kg)组、大剂量(简称银花大,给银花合剂 8g/kg)组,每组 10 只。以 402 型超声雾化吸入,每天 2 次,连续 7 天,末次给药后立即于背部皮下注射 20% 酵母悬液 2g/kg ,注射后 1、2、4、6、8、10h 各测体温 1 次。

结果见图 1。银花合剂雾化吸入对酵母所致大鼠体温升高有抑制作用,以银花大组在 4、6h 降温作用显著($P < 0.05$)。

2.2 银花合剂的祛痰作用 取小鼠随机分为 4 组,即对照组(生理盐水)、银花小(给银花合剂 4g/kg)组、银花大(给银花合剂 8g/kg)组及氯化铵组,每组各 15 只。各组用超声雾化器分别喷雾给药,每天 2 次,

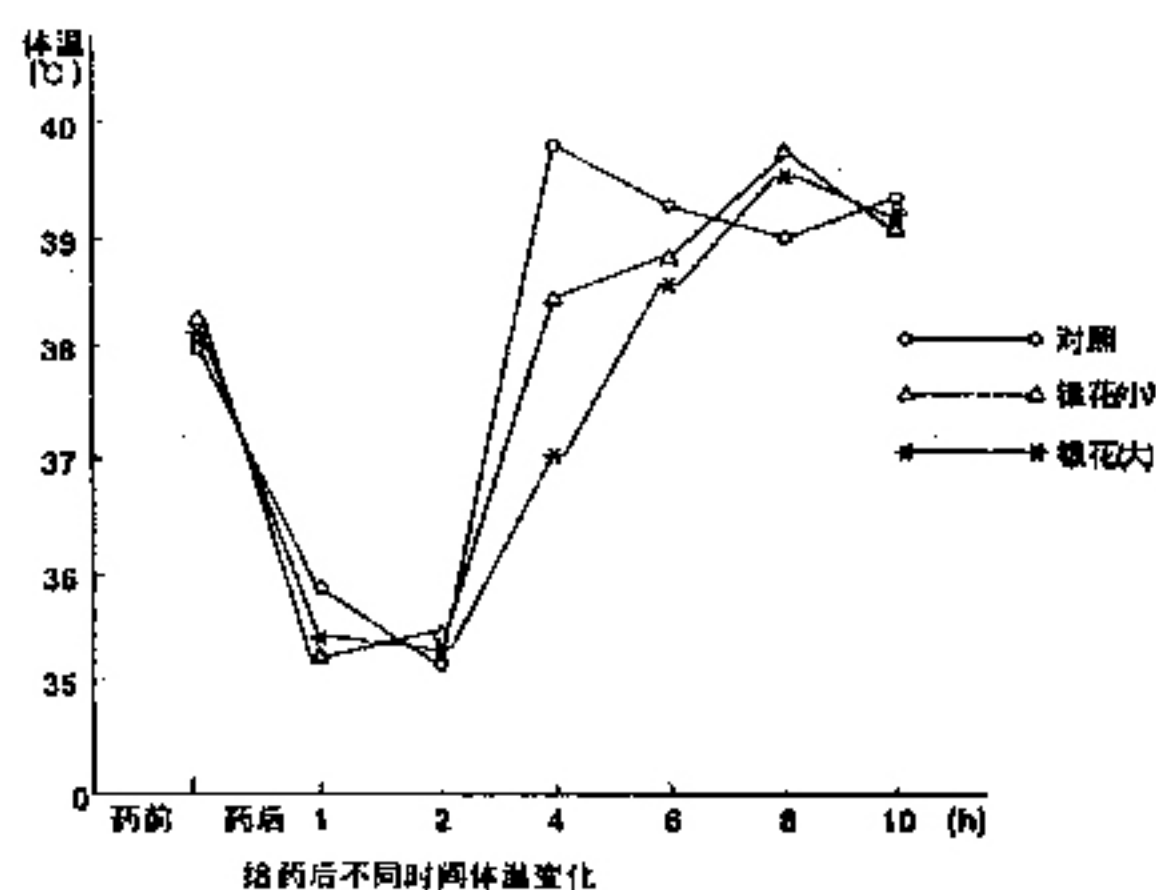


图 1 银花合剂雾化对酵母致热的影响

连续 5 天。氯化铵组于实验前 0.5h 以 1g/kg 氯化铵灌胃给药 1 次。各组均在末次给药 0.5h 后处死,按酚红测定法⁽²⁾测定酚红排出量。

结果:对照组、银花小组、银花大组、氯化铵组酚红排出量($\mu\text{g/ml}$)分别为 0.85 ± 0.15 、 1.13 ± 0.24 、 1.11 ± 0.38 、 1.67 ± 0.68 , 3 给药组与对照组比较均有显著性差异($P < 0.05$)。

2.3 银花合剂的镇咳作用 取小鼠 40 只,随机分为 4 组,即对照组(生理盐水),银花小组、银花大组及可待因组。前 3 组给药剂量、方法与实验 2.2 相同。可待因组于实验前用磷酸可待因 0.03g/kg 灌胃给药,各组末次给药后 0.5h 用恒压喷雾装置对小鼠喷雾浓氨水,每次喷雾 5s, 10s 后取出,记录小鼠咳嗽潜伏期(喷雾开始到第一次咳嗽的时间)以及 5min 内咳嗽次数。

结果:银花合剂雾化吸入的小鼠对氨水刺激引起的咳嗽有抑制作用,能明显延长咳嗽潜伏期(s),即对照组、银花小、银花大组、可待因组分别为 67.6 ± 22.21 、 77.00 ± 22.84 、 84.00 ± 21.23 、 135.50 ± 37.01 , 银花大组和可待因组与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。同时银花合剂也可减少小鼠对氨水刺激所引的咳嗽次数(次),即对照组为 21.31 ± 4.52 , 银花小、大组分别为 18.80 ± 3.92 、 16.46 ± 3.13 , 可待因组为 6.12 ± 4.45 。银花大组和可待因组与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.4 银花合剂的平喘作用 取豚鼠置入特殊装置钟罩内,以 0.2%~0.4% 的重盐酸组织胺喷雾致喘,喷雾时间 20~40s,在钟罩内观察 2min 后取出观察 3min,记录 5min 内发生哮喘的等级⁽²⁾,选择 III 和 IV 级的豚鼠于第 2 天分组并给药。对照组、银花小(给银花合剂 4g/kg)组、银花大(给银花合剂 8g/kg)组及氨茶碱组,每组 10 只。前 3 组每日用超声雾化器分别喷

雾生理盐水和银花合剂,每天 2 次,连续 7 天。氨茶碱组用氨茶碱 0.1g/kg,于实验前 2h 灌胃 1 次,各组于末次给药 0.5h、2h 再作致喘实验,每只豚鼠所用组织胺浓度和喷雾时间与第 1 天相同,致喘程度比第 1 天降低 2 级以上者为平喘有效。

结果:银花合剂雾化给药后 0.5h 及氨茶碱口服对组织胺所致豚鼠哮喘有平喘作用,平喘率分别为 61.54%、84.62%,与对照组(平喘率为 7.69%)比较有显著性差异($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

2.5 银花合剂的刺激性及毒性试验

2.5.1 对呼吸道粘膜刺激性试验 取大鼠 30 只,随机分为 3 组,组 1 用 402 超声雾化器雾化吸入生理盐水,每次 20s,组 2 以银花合剂 20ml 加生理盐水 80ml 雾化吸入,上午 2 次(间隔 2h),每次 30s,组 3 按组 2 给药法下午重复 1 次。3 组动物喷雾后均在笼内放置 2h,连续给药 7 天,7 天后处死动物,取鼻、喉、气管、支气管及肺组织肉眼观察和病理检查。

结果:3 组动物进食、活动正常,呼吸自如,呼吸器官肉眼观察无充血水肿,病理检查无异常发现。

2.5.2 银花合剂对完整皮肤和破损皮肤刺激性试验 取豚鼠 36 只,背部去毛,第 2 天分为 4 组,每组 9 只,组 1 于左侧背部涂银花合剂 0.5ml,组 2 于左侧背部涂银花合剂 1ml,两组动物右侧涂蒸馏水,涂药后 24h 用清水洗去药物,观察局部皮肤反应。然后以同剂量连续涂药 3 天,观察局部皮肤反应。组 3 和组 4 在背部去毛处用手术刀片划 4 条长 8cm、深约 2mm 伤口(不划破真皮为准),涂药及观察同上。

结果:银花合剂对豚鼠完整和破损皮肤未发现红斑和水肿。

2.5.3 银花合剂对完整皮肤和破损皮肤长期经皮毒性试验 取大鼠 90 只,背部去毛 5cm×5cm,次日分为 6 组,每组 15 只。组 1(对照组)于脱毛区涂蒸馏水,组 2 和组 3 分别涂银花合剂 0.5ml/次、1ml/次,每天 1 次,连续 28 天。组 4、5、6 背部去毛处用刀片划 4 条长 3cm、深 2mm 伤口(不划破真皮为度),涂药剂量方法及时间与组 1、2、3 相同。

结果:各组动物活动正常,局部皮肤无异常改变,血常规,肝、肾功能及血糖与对照组无明显差异;病理学检查,各组动物皮肤、肝、肾无异常。

2.5.4 急性毒性试验 取小鼠 120 只,分为 6 组,每组 20 只,禁食 12h 后 1 次性灌胃给银花合剂,组 1、2、3 剂量分别为 0.2、0.3、0.4ml/10g(相当于银花合剂生药 20、30、40g/kg),给药后 1h 恢复食物供给,观

察 7 天。组 4、5、6 按上述剂量分别给药,连续 2 次(间隔 2h),总用药量为 40、60、80g/kg,给药后观察 7 天。

结果:银花合剂按 80g/kg 给药组,第 2 次给药后 1h 表现为安静竖毛,6h 后恢复正常。各组动物进食、大、小便均正常,无一动物死亡。小鼠 1 次性灌胃最大耐受量为 80g/kg,相当于临床成人平均用量的 300 倍。

讨 论

病毒性肺炎目前尚无特效的治疗药物,三氮唑核苷雾化吸入有一定疗效,但支气管痉挛的副作用不能避免,肌肉注射或静脉滴注无明显疗效,且有血液系统的毒副作用^[3,4]。

呼吸道雾化吸入本身可湿化气道,使粘稠分泌物变得稀薄,以利痰液排出。雾化吸入治疗药物可直接到达呼吸道粘膜及分泌物中,迅速发挥治疗作用,从而较快改善体内缺氧及二氧化碳潴留状态,且用药量远较肌肉注射或静脉给药量小,是一种值得提倡的治疗方法。

银花合剂方中的金银花、黄芩、贯众有清热解毒功效,鱼腥草能平喘止咳,黄芪能扶正固本;现代研究证明有抗菌及对多种病毒有抑制作用。黄芪可增强巨噬细胞的吞噬功能,促进淋巴细胞转化,提高机体免疫力^[5,6]。动物实验证明银花合剂雾化确有退热、祛痰平喘功能,对呼吸道和皮肤无毒副作用。在临床治疗中,观察到银花合剂能加快患儿退热、喘憋得以迅速控制,咳嗽及罗音消失时间均较对照组明显缩短,也未发现不良反应。我们认为银花合剂雾化吸入治疗小儿病毒性肺炎及混合感染是一种有效安全简便的方法。

参 考 文 献

1. 吴瑞平,胡亚美,江载芳,等.实用儿科学.第 6 版.北京:人民卫生出版社,1995:1141—1146.
2. 徐叔云.药理学实验方法学.北京:人民卫生出版社,1994:1165.
3. 张梓荆.病毒性肺炎的现状与对策.中华儿科杂志 1997;35(8):397.
4. 申昆玲.小儿呼吸道感染的抗病毒治疗.中国实用儿科杂志 1997;12(1):6—7.
5. 左 丽.黄芪组分对流感病毒抑制作用的实验研究.贵州医药 1997;21(5):272—273.
6. 陈丽娟.黄芪多糖对小鼠吞噬功能的影响.中国药理学报 1981;2(3):200.

(收稿:1999-03-12 修回:1999-08-30)