

平喘口服液治疗支气管哮喘的临床和实验研究*

王志英¹ 周仲瑛¹ 金妙文¹ 许惠琴¹ 束建清¹ 奚肇庆² 汪红¹

内容提要 **目的**:观察平喘口服液对支气管哮喘的临床疗效,并探讨其作用机理。**方法**:以化痰祛瘀,降气平喘为基本治疗大法,研制了寒喘平口服液(简称寒喘平组)和热喘平口服液(简称热喘平组),分别治疗哮喘发作期患者 50 例和 55 例,以桂龙咳喘宁胶囊为对照(对照组 52 例),并进行了动物实验研究。**结果**:临床总有效率寒喘平组为 88.0%,热喘平组为 90.9%,均明显优于对照组(73.1%, $P < 0.05$)。在改善临床症状和体征,降低外周血嗜酸性粒细胞、免疫球蛋白(IgE),改善肺功能等指标方面,两平喘药组与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。实验研究结果表明:平喘口服液能降低血浆血栓素 B_2 、内皮素含量,升高血清一氧化氮、血浆 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 含量。**结论**:平喘口服液对支气管哮喘疗效显著,其作用与调节免疫功能、抗过敏、拮抗炎性介质有关。

关键词 支气管哮喘 平喘口服液 肺功能 免疫球蛋白 嗜酸性粒细胞 血栓素 B_2 内皮素 一氧化氮 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$

Clinical and Experimental Study on Treatment of Bronchial Asthma with Pingchuan Oral Liquid WANG Zhiying, ZHOU Zhongying, JIN Miaowen, et al. *Nanjing University of TCM, Nanjing (210029)*

Objective: To observe the clinical effect of Pingchuan oral liquid, including Hanchuan oral liquid (HCOL) and Rechuan oral liquid (RCOL), and to explore its mechanism. **Methods**: HCOL and RCOL were prepared based on the therapeutic principles of eliminate phlegm, remove blood stasis, lower reversed Qi flow and relieve asthma. HCOL was used to treat 50 patients of bronchial asthma in Group A and RCOL for 55 patients in Group B, and they were compared with 52 patients treated with Guilong Kechuanning capsule in the control group. The relevant animal experiment was also conducted. **Results**: The total effective rate of HCOL was 88.0%, that of RCOL was 90.9%, they were significantly higher than that of the control (73.1%, $P < 0.05$). Moreover, the two new preparations showed the effects in easing main symptoms and signs of asthma, decreasing peripheral eosinophilic granulocyte count and immunoglobulin level, and improving pulmonary function superior to those of Guilong Kechuanning capsule ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Experimental study showed that they could lower blood thromboxane B_2 and endothelin, raise blood nitric oxide and 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$. **Conclusion**: Pingchuan oral liquid is obviously effective in treating bronchial asthma, the mechanism possibly lays on adjusting immune function, anti-allergy and antagonizing inflammatory media.

Key words bronchial asthma, Pingchuan oral liquid, pulmonary function, immunoglobulin, eosinophilic granulocyte, thromboxane B_2 , endothelin, nitric oxide, 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$

我们遵照中医理论和临床实践,并根据支气管哮喘发作期常表现为痰气瘀阻,肺气宣降失常的病机特点,确立化痰祛瘀,降气平喘为基本大法,研制成寒喘平、热喘平口服液,于 1995 年 1 月~1998 年 6 月,在南京中医药大学门诊部和江苏省中医医院治疗支气管哮喘发作期 105 例患者,另设桂龙咳喘宁胶囊对照组 52 例进行对比观察,并做了相关的实验研究,现报道如下。

临 床 研 究

1 诊断标准 西医诊断标准参照文献^[1],中医辨证标准(寒喘、热喘)参照《中药(新药)临床研究指导原则》^[2]制定。所有病例均无其他合并症及用激素史。

2 一般资料 157 例患者分为 3 组。寒喘组 50 例(门诊 36 例,住院 14 例),男 28 例,女 22 例;年龄 3~62 岁,平均(38±12)岁;病程 1~22 年,平均(7.5±2.4)年;病情:轻度 14 例,中度 36 例;中医辨证属寒喘。热喘组 55 例(门诊 39 例,住院 16 例),男 26 例,女 29 例;年龄 6~57 岁,平均(32±13)岁;病程 2~20

* 江苏省教委自然科学基金资助项目(No.94056)

1. 南京中医药大学(南京 210029);2. 江苏省中医医院

年,平均(6.8±3.4)年;病情:轻度18例,中度37例;中医辨证属热喘。对照组52例(门诊37例,住院15例),男27例,女25例;年龄4~61岁,平均(36±14)岁;病程0.5~19年,平均(5.7±2.5)年;病情:轻度17例,中度35例;中医辨证:寒喘38例,热喘14例。3组资料经统计学处理差异无显著性($P>0.05$)。

3 治疗方法 寒喘组用寒喘平口服液(由炙麻黄、葶苈子、杏仁、苏子、法半夏、干姜、细辛、桃仁、僵蚕、洋金花组成,每支10ml,含生药24.1g,南京中医药大学中医药研究院提供),1次1支,1天3次,口服。热喘组用热喘平口服液(由炙麻黄、黄芩、桑白皮、射干、前胡、竹沥半夏、桃仁、平地木、地龙组成,每支10ml,含生药28.7g,南京中医药大学中医药研究院提供),1次1支,1天3次,口服。对照组用桂龙咳喘宁胶囊(由蛤蚧、冬虫夏草、川贝母、桂枝、龙骨、半夏、黄连、甘草、白芍组成,每粒0.3g,山西桂龙医药有限公司生产),1次5粒,1天3次,口服。3组均以10天为1个疗程,观察1个疗程,在此期间停用其他中西药物。

4 观察指标

4.1 观察患者治疗前后喘息、咯痰、咳嗽、肺部哮鸣音等症状、体征的变化。以积分法评定疗效,计分方法按照《新药(中药)治疗支气管哮喘临床研究指导原则》中的症状、体征轻重度标准:++计1分,+++计2分,++++计3分。

4.2 外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数 采用试管稀释法,用显微镜计数。参照《全国临床检验操作规程》^[3]。

4.3 肺功能 用荷兰生产的利肺5型肺功能检测仪,测定1秒钟用力呼气容量(FEV₁)和最大呼气流速(PEFR)。

4.4 血清免疫球蛋白 血清总IgE测定: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。血清中IgA、IgG、IgM的测定:采用琼脂内单向免疫扩散法,试剂盒由南京大学药厂提供。

表3 3组患者治疗前后外周血EOS和免疫球蛋白的测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		EOS ($\times 10^9/L$)	IgE (IU/ml)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
寒喘	42	治疗前	0.32±0.15	419.92±87.68	2.48±0.73	21.33±5.36	1.89±0.69
		治疗后	0.21±0.19 [*]	178.80±46.78 ^{**}	2.06±0.54	18.35±1.44 [*]	1.76±0.53
热喘	45	治疗前	0.33±0.13	484.24±95.76	2.36±0.59	23.14±6.13	1.92±0.54
		治疗后	0.21±0.18 [*]	160.18±47.34 ^{**}	2.15±0.74	19.33±5.34 [*]	1.84±0.37
对照	40	治疗前	0.32±0.17	497.12±49.55	2.28±1.23	22.45±3.24	1.78±0.72
		治疗后	0.29±0.13	277.46±85.24 [*]	2.14±0.78	21.32±4.26	1.82±0.82

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

5 统计学方法 计量资料用 t 检验,计数资料率的比较用 χ^2 检验。

6 结果

6.1 疗效标准 参照《新药(中药)临床研究指导原则》^[2]。

6.2 3组疗效结果 见表1。总有效率寒喘组、热喘组均显著优于对照组($P<0.05$),临床控制率热喘组明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 3组患者疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效
寒喘	50	16(32.0)	19(38.0)	9(18.0)	6(12.0)	44(88.0) [*]
热喘	55	19(34.6)	22(40.0)	9(16.4)	5(9.1)	50(90.9) [*]
对照	52	9(17.3)	12(23.1)	17(32.7)	14(26.9)	38(73.1)

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$

6.3 3组患者治疗前后主要症状、体征的变化

3组患者治疗后的症状、体征积分值比治疗前均有显著下降($P<0.05$),寒喘组、热喘组的下降幅度均明显大于对照组($P<0.05$),而寒喘组与热喘组之间的差异无显著性(数据略)。

6.4 3组患者治疗前后肺功能测定结果 见表2。FEV₁、PEFR 3组治疗后较治疗前均有改善($P<0.05$),而两平喘组肺功能改善作用较对照组更加明显($P<0.05$)。

表2 3组患者治疗前后肺功能测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		FEV ₁ (L)	PEFR(L/s)
寒喘	43	治疗前	1.68±0.82	4.43±2.14
		治疗后	2.32±0.77 [*]	6.23±2.42 [△]
热喘	45	治疗前	1.64±0.77	4.40±2.08
		治疗后	2.40±0.64 [*]	6.28±2.14 [△]
对照	40	治疗前	1.66±0.76	4.32±2.17
		治疗后	2.02±0.88 [*]	5.34±2.32 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

6.5 3组患者治疗前后外周血EOS和免疫球蛋白测定结果 见表3。治疗后3组患者外周血EOS、免疫球蛋白比治疗前均有下降,其中EOS、IgE两平喘组与对照组比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

实验研究

1 动物与造模 取短毛杂色豚鼠 48 只(由南京中医药大学实验动物中心提供),体重 240~280g,雌雄各半;以 10%卵白蛋白生理盐水溶液(1 ml/只)腹腔注射致敏,2 周后再用 1%该溶液雾化吸入,直至出现喘促、咳嗽,甚至跌倒等呼吸道痉挛梗阻症状,提示造模成功。

2 分组与给药 将豚鼠随机分为 6 组,每组 8 只,即:(1)模型组,用生理盐水 20 ml/kg;(2)桂龙咳喘宁组(简称桂龙组),用桂龙咳喘宁 1.2 g/kg;(3)寒喘平小、大剂量组(简称寒喘小、大组),分别用寒喘平 6.0 g/kg、18.0 g/kg;(4)热喘平小、大剂量组(简称热喘小、大组),分别用热喘平 7.5 g/kg、22.5 g/kg;各组按上述剂量每天灌胃给药 1 次,连续给 10 天,每天给药前 30 min 诱发哮喘 1 次。同期另设正常组(8 只),不作任何处理。

3 方法与结果 实验结束后,豚鼠颈动脉取血,测定下列各项指标。统计学方法用 t 检验。

3.1 平喘口服液对内皮素(ET)的影响 以 10%EDTA-Na₂ 抗凝,分离血浆,用放免法测定 ET。结果用药后各组豚鼠血浆 ET 水平均降低,与模型组比差异有显著性($P < 0.05$),见表 4。

3.2 平喘口服液对一氧化氮(NO)的影响 分离血清,用硝酸还原酶法测定 NO 含量。结果:各组豚鼠血清 NO 含量均有提高,其中寒喘大组、热喘大组与模型组相比差异有显著性($P < 0.01$),见表 4。

4 平喘口服液对血栓素 B₂(TXB₂)的影响 以肝素抗凝,分离血浆,用 FMJ-182 放射免疫 γ 计数器测定 TXB₂。结果各组豚鼠血浆 TXB₂ 的含量均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与模型组比较差异有显著性($P < 0.05$,见表 4)。

5 平喘口服液对 6 酮前列腺素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})的影响 以肝素抗凝,分离血浆,用 FMJ-182

放射免疫 γ 计数器测定 6-keto-PGF_{1 α} 含量。结果:各组用药后豚鼠血浆 6-keto-PGF_{1 α} 的含量均高于模型组,其中桂龙组、寒喘大组、热喘大组差异有显著性($P < 0.05$),见表 4。

讨 论

根据哮喘发作期的临床特征,主要病机在于痰气瘀阻,肺气宣降失常,病证表现以寒热两型为多见。痰气瘀阻是促使病情反复发作或继发肺胀等症的重要病理基础,故治疗应以化痰祛瘀、降气平喘为基本大法,并针对不同的病证表现,分别选用具有温肺散寒、祛痰平喘、活血通络和清热宣肺、化痰定喘、祛瘀通络作用的方药,研制成寒喘平、热喘平口服液。寒喘平口服液以麻黄、葶苈子宣降肺气,为君;杏仁、苏子、法半夏降气化痰,止咳平喘,干姜、细辛温肺化饮,合而为臣;佐以桃仁、洋金花祛瘀通络,止咳定喘;僵蚕祛风解痉、化痰散结,并抗过敏。热喘平口服液以麻黄、黄芩清宣肺气,为君;桑白皮、射干、前胡、竹沥半夏清肺化痰,其中射干尚有活血散瘀作用,为臣;桃仁、平地木活血散瘀,止咳定喘,地龙祛风、通络、定喘,并抗过敏,共为佐使。临床实践表明,寒喘平、热喘平口服液的疗效明显高于桂龙咳喘宁胶囊,充分体现了辨证论治的优势。

现代研究认为,哮喘是一种气道慢性炎症性疾病^[4],嗜酸性粒细胞是参与气道炎症的重要细胞,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,并且认为这类慢性炎症不仅与 I 型变态反应有关,还与 III、IV 型变态反应有密切关系^[5]。本组病例服用寒喘平、热喘平口服液后,嗜酸性粒细胞均有不同程度的下降,并能降低异常增高的免疫球蛋白水平,说明两口服液能抗炎,抑制变态反应,从而缓解临床症状,改善肺通气功能。

ET 是迄今所知最强的支气管平滑肌收缩剂,其收缩强度是乙酰胆碱的 1000 倍,并可导致由气道细胞异常增殖引起气道重建,可能成为慢性顽固性哮喘的重要原因。而 NO 是神经传递及免疫调控的重要细胞因子,可以松弛气道平滑肌和杀伤病原微生物^[6]。实验研究表明,寒喘平、热喘平口服液能够降低血浆 ET 和升高 NO,纠正 ET/NO 失衡现象,从而对抗支气管平滑肌收缩。

TXA₂ 是参与哮喘发病的一种重要的炎性介质,是较强的促红细胞聚集物,可引起气管平滑肌强烈收缩,前列环素(PGI₂)为较有效的抑制红细胞聚集和血管扩张剂,有一定的支气管扩张效应,两者比值的升高是血瘀证病理生理改变的生化基础,也提示微循环障

表 4 各组豚鼠 ET、NO、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α}

测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ET (ng/L)	NO (μ mol/L)	TXB ₂ (ng/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)
正常	59.43 $\pm$ 6.37	56.29 $\pm$ 5.14	148.7 $\pm$ 57.9	156.7 $\pm$ 38.4
模型	145.62 $\pm$ 7.33 [△]	43.93 $\pm$ 6.22 [△]	303.4 $\pm$ 104.9 [△]	87.9 $\pm$ 32.4 [△]
桂龙	103.11 $\pm$ 3.37 ^{**}	48.84 $\pm$ 7.24	178.5 $\pm$ 72.2 [*]	136.2 $\pm$ 37.2 [*]
寒喘小	126.38 $\pm$ 7.18 ^{**}	49.51 $\pm$ 3.23	212.5 $\pm$ 90.4	95.0 $\pm$ 29.0
寒喘大	93.65 $\pm$ 5.45 ^{**}	58.40 $\pm$ 14.93 ^{**}	169.8 $\pm$ 73.2 [*]	142.4 $\pm$ 36.7 [*]
热喘小	115.82 $\pm$ 3.74 ^{**}	44.50 $\pm$ 6.28	199.3 $\pm$ 85.6 [*]	98.6 $\pm$ 33.9
热喘大	88.12 $\pm$ 4.19 ^{**}	61.10 $\pm$ 7.09 ^{**}	160.1 $\pm$ 87.3 [*]	146.5 $\pm$ 20.8 [*]

注:与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与正常组比较,[△] $P < 0.01$,每组均为 8 只动物

碍,支气管痉挛⁽⁷⁾。研究结果提示两口服液能降低血浆 TXA₂ 的代谢产物——TXB₂ 含量,升高 PGI₂ 的降解产物——6-keto-PGF_{1α} 含量,说明有拮抗炎性介质,改善微循环的作用,通过纠正哮喘病久血瘀的病理状态,达到控制病情的复发。

由此可见,寒喘平口服液、热喘平口服液具有抗炎、抗变态反应、拮抗炎性介质、降低气道高反应性、改善微循环等多种综合作用。

参 考 文 献

1. 中华医学会呼吸病学会哮喘组. 支气管哮喘的定义、诊断、严重程度分级和疗效判断标准(修正方案). 中华结核和呼吸杂志 1993;16(增刊): 5.

2. 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(中药)治疗支气管哮喘临床研究指导原则. 中国医药学报 1990;5(1): 73—75.
3. 中华人民共和国卫生部医政司编. 全国临床检验操作规程. 南京:东南大学出版社,1991: 7.
4. 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.
5. 魏道武,郑云霞. 中医药防治支气管哮喘的研究进展. 甘肃中医学院学报 1994;11(2): 52—54.
6. 陈灏珠主编. 实用内科学. 第 10 版. 北京:人民卫生出版社,1997: 1397—1404.
7. 杨玉萍,徐友妹. 蠲哮汤对哮喘患者血栓素 B₂/6-酮-PGF_{1α}、超氧化物歧化酶作用的同步观察. 江西中医学院学报 1996;8(4): 28—29.

(收稿:2000-01-03 修回:2000-05-30)

复方红花注射液治疗老年冠心病 45 例

姜 平 高举平 杨敏清 刘金英

1998 年 4 月~1999 年 10 月,我们用复方红花注射液治疗老年冠心病心绞痛患者 45 例,并与川芎嗪治疗的 30 例作对照观察,现总结如下。

临床资料 选择有典型临床症状,经常规心电图和(或)动态心电图、运动试验、彩色多普勒等检查确诊为冠心病 60 岁以上老年患者 75 例(有严重并发急性心肌梗死、急性出血性疾病、严重的心、肝、肾功能不全患者均排除在外),按就诊住院日期随机分为两组。治疗组 45 例,男 37 例,女 8 例;年龄 64~82 岁,平均 72.3 岁;病程 1 个月~24 年,平均 13.6 年;有急性(轻型)或陈旧性心肌梗死者 9 例;合并高血压病者 15 例,糖尿病患者 8 例,高脂血症 14 例。对照组 30 例,男 24 例,女 6 例;年龄 62~78 岁,平均 69.9 岁;病程 3 个月~21 年,平均 12.6 年;有急性(轻型)或陈旧性心肌梗死者 5 例,合并高血压病者 12 例,糖尿病患者 6 例,高脂血症者 12 例。

治疗方法 治疗组以复方红花注射液(100 ml 中含红花 7.5g 川芎 7.5g 葛根 5g 当归 15g 丹参 15g,规格:5 ml/支;本院药厂生产)30 ml,对照组以川芎嗪(每毫升含生药 40 mg,规格:40 mg/支;山东潍坊医药集团公司生产)80 mg 均加入 5%葡萄糖或生理盐水 500 ml 中静脉滴注,每天 1 次,15 天为 1 个疗程,停药 5 天后再用第 2 个疗程。治疗观察期间心绞痛发作时可含服硝酸甘油或消心痛(其中治疗组有 26 例,对照组 17 例),停用其他扩血管药;原有高血压病、糖尿病患者继续原治疗,治疗观察时间为 40 天。观察指标:心绞痛症状的减缓情况及心电图的改善情况,对血压、胆固醇、甘油三酯、血液流变学、肝肾功能的影响及其他毒副作用。

统计学方法 计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

结 果

1. 疗效评定标准 参考 1979 年中西医结合座谈会《冠心

病心绞痛及心电图疗效评定标准》进行评定。

2. 症状疗效 治疗组 45 例,显效 30 例,有效 12 例,无效 3 例;对照组 30 例,显效 13 例,有效 7 例,无效 10 例(其中加重 2 例,死亡 1 例)。治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。

3. 心电图疗效 治疗组 45 例,显效 10 例,有效 24 例,无效 11 例(其中加重 2 例);对照组 30 例,显效 5 例,有效 13 例,无效 12 例(其中加重 3 例,死亡 1 例)。治疗组心电图改善优于对照组,但差异无显著性。

4. 治疗组在降低胆固醇、甘油三酯、血压疗效及改善血液流变学指标中的血浆比粘度、全血还原粘度、纤维蛋白原疗效方面优于对照组($P < 0.05$,具体数据略)。

5. 两组患者治疗前后肝肾功能、血常规无变化,也无其他不良的反应。

体 会 复方红花注射液有养血活血、散瘀止痛之效,主要用于治疗冠心病心绞痛。冠心病心绞痛属于中医“胸痹”、“真心痛”范畴,在病因病机上虽然有上焦阳虚、阴乘其位,或寒邪入侵、损伤心阳,或久郁生热、煎熬心脉,或内生痰湿、痰瘀互结等之分,但各种原因导致的心脉凝塞、气血瘀滞、不通则痛是最重要的发病机制,尤其老年人病史较长(病久必瘀)者;因此行气活血、散瘀止痛是最重要的治疗法则。与川芎嗪注射液相比较,复方红花注射液除有上述作用外,其化瘀利水,降低血压,减轻心脏负荷,增加冠脉血流量,降低血液粘稠度,改善心功能的效果更好,并有降低血脂作用;因此缓解临床症状的效果明显优于单味川芎嗪。另外,本制剂以养血活血为主,攻补兼施,长久应用无耗气伤正之虑,对肝肾功能、造血系统等无明显毒副作用,也无其他不良反应,是治疗老年人冠心病较理想的药物。

(收稿:2000-03-27 修回:2000-06-09)