

柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 的临床观察

李 海 卢诚震 唐克诚 刘国旺

摘要 目的 早期应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 的临床疗效观察。方法 随机选取 22 例 SARS 确诊病例,依照年龄、性别、职业为控制因素配成 11 对,每对中有 1 例在应用对症治疗的同时,给予柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗,持续观察 13 天,检测患者肌酸激酶、乳酸脱氢酶、血清钠水平等临床指标,并比较中性白细胞绝对数、氧合指数及甲基泼尼松日最大用量和总用量。结果 早期应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 的患者的肌酸激酶、乳酸脱氢酶、中性白细胞绝对数及氧合指数均有良好影响,并能减少患者应用糖皮质激素的日最大用量。结论 早期应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 可以减轻患者肺脏损伤,减轻白细胞依赖性炎症反应及激素用量。

关键词 严重急性呼吸道综合征;柴胡滴丸;藿香正气滴丸

Clinical Observation on Treatment of SARS with Combination of Chaihu Droplet Pill and Huoxiang Zhengqi Droplet Pill LI Hai, LU Cheng-zhen, TANG Ke-cheng, et al *Tianjin Municipal Hospital of Infectious Diseases, Tianjin (300192)*

Objective To observe the effect of combination treatment with Chaihu Droplet pill (CHDP) and Huoxiang Zhengqi Droplet pill (HZDP) in treating severe acute respiratory syndrome (SARS) in early stage. **Methods** Twenty-two patients of SARS were randomly selected and paired according to such controlling factors as age, sex and profession into 11 couples. To them all symptomatic treatment was applied, combined CHDP and HZDP (CH-HZ) was given additionally to one of each couple randomly. The treatment was lasted for 13 days to investigate the changes of the clinical indexes such as creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and serum sodium levels. **Results** Early applying of CH-HZ treatment showed good effects in improving CK, LDH, oxygenation index and absolute value of neutrophils, and could reduce the daily maximal dosage of glucocorticoid needed for SARS patients. **Conclusion** Early application of CH-HZ treatment in treating SARS could alleviate the injury in lung of SARS patients and the neutrophil dependent inflammatory reaction, and reduce the dosage of glucocorticoid used.

Key words severe acute respiratory syndrome; Chaihu droplet pill; Huoxiang Zhengqi droplet pill

严重急性呼吸综合征(SARS)是一种新型的急性传染病,临床以发热、干咳、乏力、气促、胸片改变、淋巴细胞下降、乳酸脱氢酶升高为特点^[1~3]。柴胡中含有的柴胡皂苷,一种三萜系糖化物,有抑制皮肤过敏反应,呼吸道过敏炎症以及组织胺介导的过敏反应作用^[4]并对疱疹病毒有抑制作用^[5],加强淋巴细胞的P53、c-myc 凋亡基因过度表达,减少 bcl-2 基因表达,导致淋巴细胞凋亡速度加快,从而达到抗炎目的,减少淋巴细胞对组织细胞的伤害,与其相比地塞米松应用

时淋巴细胞的凋亡基因不受影响^[6]。因此,对于 SARS 引起的肺部炎症柴胡能起到更好的抗炎作用而不会有过多的激素副反应。藿香有抗真菌作用^[7],其提取物有抗细胞凋亡作用^[8],也有研究表明它对人获得性免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)的蛋白酶有明显抑制作用^[9,10]。因此将两种中药制剂联合治疗 SARS 能够发挥中药抗病毒、抗炎症作用,本研究应用随机临床试验设计方法(RCT),论证了此种治疗的临床效果。

资料与方法

1 病例选择 选取 2003 年 4 月 19 日—5 月 31 日我院收治的 SARS 确诊病例。病例的诊断符合卫生部传染性非典型肺炎临床诊断标准(试行)。其中男

12 例,女 10 例,年龄 24~61 岁,平均(38.91±11.29)岁,依照年龄(相差 2 岁以下)、性别(男性 6 对,女性 5 对)、职业(医生 4 对,护士 4 对,工人 1 对,农民 1 对,无业人员 1 对)配成 11 对,随机分配后治疗组平均年龄(39.09±12.10)岁,住院病程(26.36±3.59)天;对照组平均年龄(38.54±12.24)岁,住院病程(27.36±4.15)天。

2 治疗方法 每对中随机有 1 例应用糖皮质激素(甲基泼尼松 80~100mg/d)、利巴韦林(1 200mg/d)、罗红霉素(300mg/d)治疗;另 1 例在此治疗基础上,给予柴胡滴丸联合藿香正气滴丸(柴胡滴丸 1.05g,每天 2 次,藿香正气滴丸 5g,每天 2 次)口服。

3 观察项目及检测方法

3.1 肌酸激酶、乳酸脱氢酶、血清钠水平以及乳酸脱氢酶峰值 应用美国 DADE 公司生产的全自动生化分析仪(型号:RXL)进行分析肌酸激酶、乳酸脱氢酶、血清钠水平,患者每 3 天观察 1 次,早晨 6:00~7:00 取静脉血并送中心实验室检测,共观察 5 次,乳酸脱氢酶峰值选取患者 5 次中观察到的最高值。

3.2 中性白细胞绝对数 应用日本 SYSMAX 公司的血常规检测仪(型号:SF3000)进行中性白细胞绝对数计数分析,每 3 天观察 1 次,共观察 5 次。

3.3 氧合指数 氧合指数=氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂),每 3 天观察 1 次,早晨 8:00~9:00 测量股动脉血氧分压及吸氧浓度,并得出氧合指数值进行比较。

3.4 甲基泼尼松日最大用量和总用量的比较 在 SARS 发展期间,甲基泼尼松为一种主要治疗用药,但其有明显的副作用,观察患者在 13 天内甲基泼尼松日最大用量和总用量,并进行比较。

4 统计学方法 应用 SPSS 统计软件包分析(版本号:11.5.0),差值为治疗组-对照组。

结 果

1 配对设计肌酸激酶差值水平比较 见表 1。经 Q 检验,第 1 天与第 4 天之间差异无显著性,其他天之间差异均有显著性。

2 配对设计乳酸脱氢酶差值水平比较 见表 2。经 Q 检验,各天之间的差异均有显著性。

3 配对设计血清钠差值水平比较 见表 3。由于各测量值治疗组与对照组比较,差异均无显著性,因此,未作进一步统计分析。

4 乳酸脱氢酶峰值的比较 乳酸脱氢酶峰值的平均数为-42.36mmol/L,标准误为 18.06mmol/L,*t* 值为-2.346,*P* 值为 0.041,差异有显著性,可以认为治疗组乳酸脱氢酶峰值低于对照组。

5 配对设计中性白细胞绝对数差值水平比较 见表 4。经 Q 检验,第 1 天与第 4 天、第 10 天与第 13 天差异无显著性,其他天之间差异均有显著性。

6 配对设计氧合指数差值水平比较 见表 5。经 Q 检验,第 4 天与第 7 天差异无显著性,其他天差异均有显著性。

7 配对设计甲基泼尼松日最大用量和总用量差值水平比较 见表 6。治疗组日最大用量小于对照组(*P*<0.05),但总用量两组比较,差异无显著性。

讨 论

柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS,观察这种治疗能否影响疾病的发展,试验的观察时限为 13 天,是根据大量的临床报道认为,所谓的疾病早期是指

表 1 配对设计肌酸激酶差值水平比较 (U/L)

	平均数($\bar{d}$)	标准误	95%CI		<i>t</i>	自由度(<i>v</i>)	<i>P</i>
			lower	upper			
第 1 天	-3.2818	2.21198	-8.2104	1.6468	-1.484	10	0.169
第 4 天	-5.0727	4.74039	-15.6350	5.4895	-1.070	10	0.310
第 7 天	-22.1273	9.64088	-43.6085	-0.6461	-2.295	10	0.045
第 10 天	-29.6909	8.51425	-48.6618	-10.7200	-3.487	10	0.006
第 13 天	-19.2000	8.21983	-37.5149	-0.8851	-2.336	10	0.042

表 2 配对设计乳酸脱氢酶差值水平比较 (U/L)

	平均数($\bar{d}$)	标准误	95%CI		<i>t</i>	自由度(<i>v</i>)	<i>P</i>
			lower	upper			
第 1 天	5.0909	6.1872	-8.6950	18.8768	0.823	10	0.430
第 4 天	-35.4545	9.2789	-56.1292	-14.7799	-3.821	10	0.003
第 7 天	-45.4545	19.2729	-88.3971	-2.5119	-2.358	10	0.040
第 10 天	-93.9091	15.5297	-128.5114	-59.3067	-6.047	10	0.000
第 13 天	-81.5455	8.3267	-100.0985	-62.9924	-9.793	10	0.000

表 3 配对设计血清钠差值水平比较 (mmol/L)

	平均数($\bar{d}$)	标准误	95%CI		t	自由度(ν)	P
			lower	upper			
第 1 天	-0.7818	1.82158	-4.8405	3.2769	-0.429	10	0.677
第 4 天	0.8091	1.12237	-1.6917	3.3099	0.721	10	0.487
第 7 天	-0.4545	1.43415	-3.6500	2.7409	-0.317	10	0.758
第 10 天	0.3182	1.15411	-2.2533	2.8897	0.276	10	0.788
第 13 天	0.9482	1.65735	-2.7446	4.6410	0.572	10	0.580

表 4 配对设计中性白细胞绝对数差值水平比较 (10⁹/L)

	平均数($\bar{d}$)	标准误	95%CI		t	自由度(ν)	P
			lower	upper			
第 1 天	1.1264	0.82033	-0.7015	2.9542	1.373	10	0.200
第 4 天	0.8364	0.92493	-1.2245	2.8972	0.904	10	0.387
第 7 天	-4.6627	1.78032	-8.6295	-0.6959	-2.619	10	0.026
第 10 天	-2.1745	1.85591	-6.3098	1.9607	-1.172	10	0.268
第 13 天	-2.2282	1.61677	-5.8306	1.3742	-1.378	10	0.198

表 5 配对设计氧合指数差值水平比较 (mmHg)

	平均数($\bar{d}$)	标准误	95%CI		t	自由度(ν)	P
			lower	upper			
第 1 天	9.4747	7.37649	-6.9612	25.9105	1.284	10	0.228
第 4 天	18.0764	11.94650	-8.5421	44.6949	1.513	10	0.161
第 7 天	17.0943	7.95426	-0.6289	34.8175	2.149	10	0.057
第 10 天	62.8702	18.40480	21.8618	103.8787	3.416	10	0.007
第 13 天	74.4096	61.45380	33.1243	115.6948	4.016	10	0.002

表 6 配对设计甲基泼尼松日最大用量和总用量差值水平比较

	平均数($\bar{d}$)	标准误	95%CI		t	自由度(ν)	P
			lower	upper			
最大用量 (mg/d)	-145.4545	59.9449	-279.0201	-11.8890	-2.426	10	0.036
总用量(mg)	-598.1818	381.370	-1447.928	251.5642	-1.569	10	0.148

1~7 天左右,而很多患者在入院后第 7 天左右出现病情迅速进展^[2,3,11],广东同道经验认为早期治疗是关键,因此,我们认为选取入院 13 天作为观察期是评价中成药治疗 SARS 的最好阶段。由于患者呈集中爆发趋势,主要有家庭聚集性和医院聚集性的特点,为本研究能够在短时间内找出较多的在年龄、性别、职业均能配伍的病例提供了可能,由于这种疾病为新发疾病,临床需要较为频繁的进行各种实验室检查,以观察疾病的发展规律,这为本研究提供大量可以参考的实验室数据。

经过统计分析,此治疗对 SARS 患者的肌酸激酶、乳酸脱氢酶及氧合指数均有影响,肌酸激酶与乳酸脱氢酶在 SARS 患者的升高被认为与肺脏细胞的损伤和全身症状有关,这是由于同时患者的其他心肌酶和肝脏酶系没有明显的影响,并且可以作为判断病情轻重的生化学指标^[2],同时我们也发现,这两种酶较低的患者,其氧合指数也较高,这说明在 SARS 患者中,肌酸激酶与乳酸脱氢酶可能成为预后的指标,这与香港学者的结论是一致的^[2,3],本观察注意到早期应用柴胡滴

丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 可以在病程的第 7 天之后可以降低肌酸激酶水平,在病程第 4 天后可以降低乳酸脱氢酶水平,同时随着两种酶的下降,治疗组于病程的第 7 天后氧合指数的改善明显优于对照组,而氧合指数是诊断急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的最重要指标,也是评价呼吸系统功能的重要指标,由此看来早期应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 对减轻患者肺脏损伤有其临床应用价值。

早期应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗 SARS 能降低患者第 7 天左右的白细胞水平,白细胞水平的升高与白细胞介导的肺脏损伤有关,在 ARDS 患者中的病理检查中,可以在肺泡中和肺泡间隙(Interstitium)发现白细胞聚集现象,活化的白细胞可以释放白细胞三烯(leukotrianes)、氧化自由基(oxidants)、血小板活化因子(PAF)、蛋白酶(protease)等物质,导致肺泡的损伤^[2],也有临床数据分析指出,中性白细胞的升高提示 SARS 的预后不良^[2],而早期应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗后在病程第 7 天左右能够降低中

性白细胞水平,提示此治疗可能能够改善由于白细胞依赖性肺脏损伤。但是由于目前对白细胞在介导肺损伤的机制上还存在争议^[12],而本研究也发现,治疗组与对照组在病程 10 天以后中性白细胞水平没有明显差异,这种变化明显不同于肺脏功能损伤指标的变化,具体的机理还有待于进一步的研究。

糖皮质激素有其明显的副反应,在 SARS 应用激素的同时应该遵循尽量应用最小剂量控制病情原则、个体化原则、一步到位原则,以减少长期大量应用引起的不良反应。柴胡与糖皮质激素有类似的抗炎作用^[4],其对淋巴细胞的作用又优于糖皮质激素^[6],在本研究中,我们尝试应用柴胡滴丸联合藿香正气滴丸治疗以减少糖皮质激素的用量。结果表明在病程 1~13 天中,糖皮质激素应用的日最大用量是有区别的,治疗组的日最大用量小于对照组,但在总量的应用上并没有与对照组区别。这可能由于 SARS 作为一种新型疾病,证实应用糖皮质激素是有明确疗效的^[2,3,12],但是由于这是一种新型疾病,在糖皮质激素应用方法上存在很大争议,在实际操作中很难完全满足激素应用的 3 个原则,仅由激素应用日最大量的下降只能说明此种治疗可能能够减少激素的用量,但进一步的结论还应该在规范治疗方法的情况下应用严谨的实验设计得出。

治疗组和对照组之间没有血清钠水平的差异,而且患者中低钠情况比较少见,这与香港学者的报道有所出入^[2],可能是由于电解质的紊乱可能常在病程后期出现,而本研究侧重于病情早期监测而没有发现此方面的异常。

本研究并未涉及预后观察,这是由于本研究着重于病程早期的检测与观察,目前为止,两组观察对象中仅对照组有 1 例死亡(病程第 19 天),由于病死率较低,样本量小,无法说明此治疗是否会降低病死率。

参 考 文 献

- 1 Susan MP, Donald EL, Bonnie H, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *New Eng J Med*

2003; 20(348):1995—2000.

- 2 Nelson L, David H, Alan W, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Eng J Med* 2003; 20(348):1986—1994.
- 3 Kenneth WT, Pak LH, Gaik CO, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Eng J Med* 2003; 20(348):1977—1985.
- 4 Park KH, Park J, Koh D, et al. Effect of saikosaponin-A, a triterpenoid glycoside, isolated from *Bupleurum falcatum* on experimental allergic asthma. *Phytother Res* 2002; 16(4):359—363.
- 5 Bermejo P, Abad MJ, Diaz AM, et al. Antiviral activity of seven iridoids, three saikosaponins and one phenylpropanoid glycoside extracted from *Bupleurum rigidum* and *Scrophularia scorodonia*. *Planta Med* 2002; 68(2):106—110.
- 6 Hsu MJ, Cheng JS, Huang HC. Effect of saikosaponin, a triterpene saponin, on apoptosis in lymphocytes: association with c-myc, p53, and bcl-2 mRNA. *Bri J Pharmacol* 2000; 131(7):1285—1293.
- 7 Shin S, Kang CA. Antifungal activity of the essential oil of *Agastache rugosa* Kuntze and its synergism with ketoconazole. *Lett Applied Microbiol* 2003; 36(2):111—115.
- 8 Lee C, Kim H, Kho Y. Agastinol and agastenol, novel lignans from *Agastache rugosa* and their evaluation in an apoptosis inhibition assay. *J Nat Prod* 2002; 65(3):414—416.
- 9 Kim HK, Lee HK, Shin CG, Huh H. HIV integrase inhibitory activity of *Agastache rugosa*. *Archaic Phar Res* 1999; 22(5):520—523.
- 10 Min BS, Hattori M, Lee HK, et al. Inhibitory constituents against HIV-1 protease from *Agastache rugosa*. *Archaic Phar Res* 1999; 22(1):75—77.
- 11 So LKY, Lau ACW, Yam LYC, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361(9369):1615—1617.
- 12 Lorraine B. Ware, Michael A. Matthay. The acute respiratory distress syndrome. *New Eng J Med* 2000; 342(13):1334—1349.

(收稿 2003-03-20 修回 2003-11-20)

更正 本刊 2004 年第 24 卷第 2 期第 127 页论文,作者单位应为“浙江省中医院血液病研究所(杭州 310006)”;通讯作者:牛泱平,现在浙江工业大学药学院(杭州 310014)。特此更正。