

真菌 I II III 号合剂治疗念珠菌性口腔炎、肺念珠菌病及念珠菌性肠炎临床与实验研究

刘庆彤* 毕云* 刘明* 姜莉芸* 何红* 盖建华*

摘要 用自制真菌 I、II、III 号合剂治疗念珠菌性口腔炎、肺念珠菌病及念珠菌性肠炎,结果念珠菌性口腔炎总有效率 76.6%,肺念珠菌病总有效率 87.5%,念珠菌性肠炎总有效率 93.3%。与西药对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。药效学证实其疗效机制在于有抑制真菌的作用及提高机体免疫力的作用。安全性检测未发现不良反应及毒性反应。

主题词 口炎,口疮性/中医药疗法 肠炎/中医药疗法 @ 真菌系列合剂

在危症、重症尤其是年老体弱患者中,一般皆有正气不足、脏腑功能低下的基础。此类患者由于发生感染性疾病或为预防感染性疾病而使用了广谱抗生素或激素,易导致体内菌群失调,免疫功能进一步下降,易发生真菌感染。尽管近年来已注意到此问题,但虽说不断有感染耐药菌珠的出现而不断有新的广谱抗生素问世,但真菌感染仍频频发生于危症、重症患者。早在 1991 年我们结合本院较常发生的念珠菌性口腔炎、肺念珠菌病及肠炎念珠菌性分别研制了真菌 I、II、III 号合剂进行临床观察 4 年,取得较好疗效^[1]。1995 年 8 月,在原研究内容基础上进行充实修改后,又经过 4 年的临床及实验研究,取得较好的结果。现将研究资料整理总结,报告如下。

1 临床资料

全部病例皆为本院 1995 年 8 月~1999 年 9 月的住院患者。其中念珠菌性口腔炎 60 例,随机分为治疗组 30 例,对照组 30 例。治疗组男 21 例,女 9 例,年龄 50~81 岁,平均 70.49 ± 8.50 岁;疗程 2~15 天,平均 9.667 ± 5.208 天;原发病有肺心病 16 例,脑出血及脑梗塞 3 例,尿路感染及右股骨颈骨折各 2 例,鼻咽癌、乳腺癌、肝癌、心肌梗塞、高血压性心脏病、上消化道出血、糖尿病各 1 例。对照组男 19 例,女 11 例;年龄 50~80 岁,平均 68.27 ± 8.82 岁;疗程 3~21 天,平均 11.2 ± 5.39 天;原发病有肺心病 18 例,尿路感染及股骨颈骨折各 3 例,上消化道出血及鼻咽癌各 2 例,脑出

血、糖尿病各 1 例。两组在年龄、疗程方面经统计学处理差异无显著性(P 均 >0.05),具有可比性。

肺念珠菌病共 62 例,随机分为治疗组 32 例,对照组 30 例。治疗组男 26 例,女 6 例;年龄 53~86 岁,平均 69.91 ± 8.40 岁;疗程 5~26 天,平均 13.97 ± 6.92 天;原发病有肺心病 25 例,慢性支气管炎急性发作 3 例,右下肺炎 2 例,脑出血及运动神经元病各 1 例。对照组男 24 例,女 6 例;年龄 54~81 岁,平均 70.03 ± 8.4 岁;疗程 4~24 天,平均 11.30 ± 5.97 天;原发病有肺心病 27 例,肺炎 3 例。两组在年龄、疗程方面经统计学处理差异无显著性(P 均 >0.05),具有可比性。

念珠菌性肠炎共 60 例,随机分为治疗组 30 例,对照组 30 例。治疗组男 22 例,女 8 例;年龄 21~88 岁,平均 64.53 ± 13.03 岁;疗程 2~25 天,平均 7.6 ± 4.87 天;原发病有肺心病并冠心病 8 例,上消化道出血 5 例,急性胃肠炎 3 例,高血压病及 II 型糖尿病、胃肠功能紊乱各 2 例,右胫腓骨骨折、第 3 腰椎压缩性骨折、左股骨粗隆骨折、化脓性胆管炎、肺癌、外阴癌、心肌梗塞、慢性结肠炎各 1 例。对照组中男 20 例,女 10 例;年龄 24~82 岁,平均 65.3 ± 12.37 岁;疗程 2~12 天,平均 5.9 ± 2.49 天;原发病有肺心病并上消化道出血 10 例,慢性结肠炎 5 例,冠心病及胃肠功能紊乱各 4 例,结肠癌 3 例,急性胃肠炎及心肌梗塞各 2 例。两组在年龄、疗程方面经统计学处理差异无显著性,具有可比性。

诊断标准:按照《实用内科学》第 9 版念珠菌病临床诊断。(1)存在诱发因素,人体抵抗力降低,有应用广谱抗生素、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂、静脉营养技术的病史。(2)临床表现不能用原发病及其它疾病解释。临床表现:①念珠菌性口腔炎:可有口腔粘膜的疼痛,检查见有乳白色薄膜覆于口腔粘膜的一部或全部,薄膜易于剥离,留下潮红基底,也可见浅表溃疡。②肺念珠菌病:表现为支气管炎或肺炎,主要症状有咳嗽、低热或高热、咯白色粘痰或脓痰,或有咯血、气急等,X 线检查可见肺纹理增粗或斑片状阴影。③念珠菌性肠炎:可见消化不良、腹痛、腹泻,或伴吞咽时胸骨后灼痛。(3)口腔炎患者取口腔假膜或分泌物涂片,镜检发现大量菌丝和成群芽孢;肺念珠菌病者新鲜痰液涂片

基金项目:云南省昆明市委计划项目(编号 952010)

* 云南省昆明市中医医院急诊科,中医中药研究所,制剂科,昆明市东风东路 25 号(650011)

收稿日期:2000-04-21;修回日期:2000-07-23

有大量分隔菌丝及成群芽孢,或痰培养 3 次以上为同一念珠菌种;肠炎患者连续 2 次大便涂片或培养出念珠菌。

纳入标准:凡符合上述诊断标准者皆纳入。

排除标准:未遵医嘱,未坚持服药者。

标本采集方法:口腔标本清晨起床后用生理盐水棉签取样及时涂片或培养;呼吸道标本晨起用 3% 双氧水 30ml 含漱 3 次,用力咯出深部痰液及时培养;肠道标本留新鲜大便涂片和培养。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗组:用自制的真菌 I、II、III 号合剂治疗。

念珠菌性口腔炎:外用真菌 I 号合剂。组成:冰片、儿茶、茵陈、石菖蒲等。用法:先以生理盐水清洁口腔后,用药液 50ml 外洗,涂擦患部并含漱 1~2 分钟,用药后半小时内禁食禁水,早晚各用 1 次。

肺念珠菌病:内服真菌 II 号合剂。组成:黄芪、菟丝子、橘红、茯苓、山豆根、百部、炒黄芩等。用法:饭后服用,每日 3 次,每次 30ml。

念珠菌性肠炎:内服真菌 III 号合剂。组成:太子参、白术、黄芪、茵陈、炒黄连等。用法:饭前服用,每日 3 次,每次 30ml。

2.2 对照组:念珠菌性口腔炎者用 2% 小苏打水 50~100ml 外洗、涂擦患部,并含漱 1~2 分钟;肺念珠菌病及念珠菌性肠炎病人皆使用氟康唑内服,第 1 日 400mg,以后每日 200mg。

2.3 观察方法:一旦确诊后,采用开放随机法确定组别,即开始用药。用药前详细填写观察表,服用真菌 I、II、III 号组治疗前后各做血常规、肝功能及肾功能检查 1 次,口腔炎患者仅治疗前后各做血常规检查 1 次;治疗中每 2 天做 1 次真菌学检查,治疗结束后判断疗效。

2.4 统计方法:疗效比较采用 χ^2 检验。

3 治疗结果

疗效标准:痊愈:治疗后感染症状及体征消失,标本念珠菌检查连续 3 次结果阴性。显效:治疗后感染症状消失,体征明显好转,肺念珠菌病患者 X 线检查肺部阴影缩小,标本念珠菌检查连续 2 次阴性。有效:治疗后症状及体征好转,肺念珠菌病患者 X 线检查仍可见肺部阴影,标本念珠菌检查 1 次阴性或仍为阳性。无效:治疗后症状体征无改善,标本念珠菌检查仍阳性。

念珠菌性口腔炎疗效:治疗组 30 例,痊愈 12 例,显效 5 例,有效 6 例,无效 7 例,总有效率 76.7%。对照组 30 例,痊愈 14 例,显效 5 例,有效 5 例,无效 6 例,总有效率 80%。两组疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。

肺念珠菌病临床疗效:治疗组 32 例,痊愈 7 例,显效 6 例,有效 15 例,无效 4 例,总有效率 87.5%。对照组 30 例,痊愈 9 例,显效 8 例,有效 10 例,无效 3 例,总有效率 90%。两组疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。

念珠菌性肠炎疗效:治疗组 30 例,痊愈 12 例,显效 10 例,有效 6 例,无效 2 例,总有效率 93.3%。对照组 30 例,痊愈 14 例,显效 12 例,有效 3 例,无效 1 例,总有效率 96.7%。两组疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。

3 个治疗组治疗后患者均精神好转,其他兼症有不同程度的改善。血常规无异常变化。肺念珠菌病及念珠菌性肠炎治疗组用药后,血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、谷-草转氨酶(AST)、谷-丙转氨酶(ALT)等正常,有个别患者用药前 BUN 及 Cr 的轻度升高,用药后未见再升高。全部治疗组病人用药过程中未见不良反应,仅个别患者未坚持服药(病例已排除)。

两个对照组用氟康唑后,有 15 例病人出现恶心,2 例头痛,1 例腹痛。

4 实验研究

委托云南中医学院实用中药研究所协助进行主要药效学及毒理学研究。

4.1 真菌 I 号合剂:真菌 I 号对家兔口腔粘膜无特殊刺激性作用,对家兔眼部无明显刺激性,也未见全身明显中毒反应。高浓度真菌 I 号具有一定体外抑菌作用。镇痛试验(扭体法)提示,真菌 I 号口服给药时,对化学刺激所引起的疼痛的抑制作用不明显。抗炎试验提示,真菌 I 号对二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀有显著的抑制作用。

4.2 真菌 II 号合剂:真菌 II 号具有体外抑菌作用,并呈一定的量效关系。真菌 II 号和氟康唑单独使用均能提高小鼠免疫功能低下时白色念珠菌感染的存活率;在与氟康唑联合用药时,能与氟康唑产生协同作用,使氟康唑的抗真菌作用明显增加。动物肾脏存活白色念珠菌数检测提示,真菌 II 号、氟康唑及两者的联合用药均能抑制肾脏白色念珠菌的生长。真菌 II 号对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响与生理盐水空白对照组相比较,无论高、低剂量组,差异均有非常显著性意义。而且表现出一定的量效趋势,随着剂量的增加,真菌 II 号对小鼠巨噬细胞的吞噬功能的促进作用也增强。对小鼠迟发型变态反应(DTH)的影响结果提示,真菌 II 号对小鼠因绵羊细胞所致的足垫肿胀影响与生理盐水对照组比较,无论高、低剂量组,差异均无显著性意义($P>0.05$)。提示真菌 II 号对小鼠迟发型变态反应无明显影

响,而阳性对照组明显增强。急性毒性实验未见明显毒副反应。表明口服给药是安全的。

4.3 真菌Ⅲ号合剂:真菌Ⅲ号具有明显的体外抑菌作用,并呈一定量效关系趋势,含有高浓度真菌Ⅲ号的药物血清在体外有抑菌作用。体内抗菌试验:生存保护实验结果提示,真菌Ⅲ号单独使用对小鼠的生存保护作用不明显,氟康唑则能产生明显的保护作用,而与真菌Ⅲ号合用,能使小鼠的存活率进一步提高。动物肾脏存活白色念珠菌素检测,结果说明在免疫功能低下状态下,真菌Ⅲ号对肾脏存活的白色念珠菌无明显抑制作用,而氟康唑则有明显抑制作用,但真菌Ⅲ号与氟康唑合用则抑制作用更明显,与生存保护实验结果一致。对小鼠免疫功能的影响:真菌Ⅲ号与空白组对小鼠巨噬细胞吞噬功能比较均有非常显著性意义,并随着剂量的增加作用增强。提示真菌Ⅲ号能增强小鼠的非特异性免疫功能。真菌Ⅲ号对小鼠迟发型变态反应影响不明显。急性毒性实验未见明显毒性反应。表明口服给药是安全的。

5 讨论

由于念珠菌性口腔炎、肺念珠菌病及肠炎念珠菌性是在机体“正虚”的基础上感染“霉”邪而得,而“霉”邪为患多有热、毒、湿的特点,故临床上常表现为本虚标实、虚实夹杂之证。针对病证特点,在总治则上,我们采取了扶正祛邪、标本兼治之法,并结合脏腑辨证,拟定了真菌Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ号分而治之。考虑到念珠菌性口腔炎病位在表,采取局部外用的方法能直达病所,故选用具有清热解毒利湿作用的真菌Ⅰ号外用,避免了苦寒

伤正之弊。用具有补益肺肾、清热化痰、除湿之功的真菌Ⅱ号及具有健脾益气、清热利湿作用的真菌Ⅲ号分别治疗肺念珠菌病及念珠菌性肠炎,以期达到邪去正安的目的。

现代研究早已证实,真菌感染与机体正常菌群失调及机体免疫功能低下关系密切。现代药理研究资料表明,黄芪、太子参、白术、茯苓、黄连等有增强机体抵抗力和免疫力的作用^[2,3],而黄芩、黄连、黄芪、儿茶、山豆根、石菖蒲、白术、菟丝子、百部、茵陈等具有不同程度的抗白色念珠菌活性的作用^[2~5]。而本实验研究资料证实,高浓度真菌Ⅰ号有抑菌作用及抗炎作用,对口腔粘膜无特殊刺激作用;真菌Ⅱ号有抑菌及提高机体免疫功能的作用;真菌Ⅲ号有抑菌及增强机体非特异性免疫功能的作用。

经动物急性毒性试验证实,真菌Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ号合剂无毒副反应;临床3个治疗组共92例患者用药后,仅少数患者认为味苦(但能耐受)外,未见不良反应,治疗结束后肝肾功能检查无异常。

参考文献

- 1 毕云,刘庆彤,罗桓进,等. 中药治疗念珠菌性口腔炎、肠炎及肺念珠菌病临床观察. 实用中医药杂志,1996,12(2):3-4.
- 2 邹桃生. 薏苡附子败酱散化裁治疗霉菌性肠炎24例报告. 广西中医药,1988,11(5):15.
- 3 王琴,刘会峰. 中西医结合治疗小儿霉菌性肺炎18例. 四川中医,1993,(2):40-41.
- 4 倪慕云,贾仲华,王宏杰. 抗白色念珠菌中草药筛选概况. 中西医结合杂志,1991,11(7):443-444.
- 5 许冰. 抗真菌中草药研究概况. 云南医药,1984,5(1):5-10.

《中医杂志》第三届编辑委员会成员名单

主任委员:胡熙明

副主任委员:余靖 王永炎 龙致贤 李任先 李炳文 李俊德 任继学 刘敏如 张世臣 陈佑邦 苟生亮
房书亭 施杞 赵藕善 傅世垣 秦双发 殷顺海 费开扬

委员:(以姓氏笔划为序)

刁跃池	于生龙	马有度	王永炎	王鱼门	王炳岐	王绪鳌	韦贵康	龙济瀛	龙致贤	孙万珍	任继学
任德权	刘敏如	许锦柏	李大鹏	李任先	李炳文	李俊德	李益民	李乾构	李惠治	吴以岭	吴炳新
张世臣	张华强	张孝娟	张学文	张绪邦	张承烈	陈可冀	陈克正	陈佑邦	陈啸宏	来辉武	余靖
金树滋	房书亭	苟生亮	周绍明	庞春生	姜正谦	郝富	赵藕善	施杞	费开扬	费淳璐	胡志祥
胡熙明	秦双发	殷顺海	钱英	高德	黄春源	梅国强	傅世垣	詹文涛	翟胜利	蔡剑前	戴锡孟

顾问:(以姓氏笔划为序)

万友生	王一章	王玉川	王其飞	王雪苔	王绵之	王荣和	邓铁涛	史常永	田景福	关幼波	冯天有
刘志明	刘渡舟	米玛益西	何任	陈彤云	李振华	李顺成	沈自尹	吴咸中	张琪	张奇文	
张家庆	周仲瑛	阿不力米提·玉素甫	尚天裕	施奠邦	俞长荣	高辉远	唐由之	黄葵明	康郎腊		
董建华	焦树德	魏福凯									