

大剂量参附液治疗婴幼儿哮喘的临床与实验研究

骆日英¹ 邝巧玲¹ 聂琼英¹ 吕嘉春² 宾晓农²

(1. 广东燕岭医院儿科, 广州市天河区粤垦路533号, 510507; 2. 广州医学院化学致癌研究所)

[摘要] **目的** 研究参附液治疗婴幼儿哮喘的临床疗效。**方法** 用随机分组的方法, 观察不同剂量参附液、地塞米松对婴幼儿哮喘的止喘时间、哮鸣音消失时间、血气分析、复发率、血清总 IgE 等变化, 并通过动物实验观察不同剂量参附液对模型小鼠的影响。**结果** 在急性期, 大剂量参附液组与地塞米松组疗效比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 但在持续降低血清总 IgE、减少哮喘发作等方面均较地塞米松组为优 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 对患儿肝肾功能无影响。动物实验结果显示, 大剂量参附液可有效地改善模型小鼠淋巴细胞亚群指标 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 大剂量参附液可安全有效地防治婴幼儿哮喘, 无明显副作用。**[关键词]** 哮喘; 参附液; 婴幼儿

Clinical and Experimental Study on the Effect of Large Dosage Shenfu Liquid for Infant Asthma

LUO Ri-ying, KUANG Qiao-ling, NIE Qiong-ying, et al

(Pediatric Department of Yanling Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510507)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Chinese herbal medicine Shenfu Liquid for infant asthma. **Methods** Totally 150 cases were randomized equally into three groups. The time of stopping asthma and time of stopping wheezing, blood gas analysis, recurrence rate and serum IgE of infant asthma patients treated by different dosages of Shenfu Liquid and dexamethasone were observed. **Results** At the acute stage, the effect of large dosage Shenfu Liquid group and dexamethasone group was without significant difference ($P > 0.05$). But in lowering serum IgE and reducing the asthma attacks, the effect of Shenfu Liquid was superior to that of dexamethasone ($P < 0.01$), without toxic effect on liver and kidney. **Conclusion** The large dosage Shenfu Liquid is safe and effective in preventing and treating infant asthma, without side-effect.

Key Words Asthma; Chinese herbal medicine Shenfu Liquid; Infant

哮喘是危害人类健康的慢性疾病之一。根据2003年儿童哮喘组的治疗方案^[1], 皮质激素雾化吸入治疗效果确切。本研究用大剂量参附液治疗婴幼儿哮喘, 并通过动物实验作相关研究, 取得较满意的疗效, 现报告如下。

1 临床观察

1.1 临床资料

病例来源于我院1999年4月~2006年10月门诊和住院的哮喘患儿150例, 依据1998年全国儿科哮喘防治协作组儿童哮喘防治常规(试行)^[2]的诊断及临床分度标准入选, 除外其他原因引起的喘息性疾病和重度哮喘、急性呼吸暂停。随机分为大剂量参附液组(A组)、小剂量参附液组(B组)和地塞米松组(C组)各50例, 其中男76例, 女74例, 年龄6个月~3岁, 平均1岁8个月。合并支气管肺炎6例, 合并心衰9例, 消化不良12例, 营养不良6例。A组: 男27例, 女23例, 6个月~1岁12例, 1~3岁38例; B组: 男26例, 女24例, 6个月~1岁24例, 1~3岁26例; C组: 男27例, 女23例, 6个月~1岁13例, 1~3岁37例。

合并症: 合并支气管肺炎每组各2例; 心衰: A组4例, B组2例, C组3例; 消化不良每组各4例; 营养不良每组各2例。各组年龄、性别、病情及合并症差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗及观察方法

1.2.1 治疗方法 所有患儿均接受综合治疗: 吸氧、纠正酸中毒并口服酮替芬, 每片1mg, 每次0.25~0.5mg, 每日2次; 美普清, 每片25μg, 每次8~12.5μg, 每日1次, 有脓痰者给予抗感染等。在此基础上A组给予参附液(雅安三九药业有限公司生产, 批号: 050502), 每支10ml, 含人参皂苷、去甲乌药碱, 3ml·kg⁻¹·d⁻¹; B组给予参附液1ml·kg⁻¹·d⁻¹; C组给予地塞米松注射剂(天津药业集团先郑股份有限公司, 批号: 0409262), 每支5mg, 0.15mg·kg⁻¹·d⁻¹。参附液和地塞米松均加入5%葡萄糖50ml静脉滴注, 疗程为5天。

1.2.2 观察指标 观察哮喘缓解时间, 哮鸣音消失时间, 临床疗效, 治疗前后、治疗后6个月血清总 IgE, 治疗前后检测氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、血氧饱和度、肝肾功能。治疗有效者观察其半年复发次数。

和住院次数。

1.2.3 统计学方法 计量资料采用 U 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

1.3 结果

1.3.1 疗效评定标准 根据治疗后哮喘缓解和哮鸣音消失时间、 PaO_2 、 PaCO_2 、血氧饱和度等制定。显效: 6小时内哮喘缓解, 肺部哮鸣音消失、 PaO_2 、 PaCO_2 正常, 血氧饱和度 $>95\%$ 以上; 有效: 12小时内哮喘缓解, 肺部哮鸣音明显减少, PaO_2 、 PaCO_2 正常或接近正常, 血氧饱和度 $>92\%$ 以上。无效: 24小时后哮喘症状无缓解或加重需改其他方案治疗者。

1.3.2 3组患者哮喘缓解和哮鸣音消失时间比较 表1示, 3组患者的哮喘缓解时间比较, A组与B组差异有显著性意义 ($P<0.01$); A组与C组差异无显著性意义 ($P>0.05$)。哮鸣音消失时间比较, A组与B组差异有显著性意义 ($P<0.01$); A组与C组差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

表1 3组患者哮喘缓解和哮鸣音消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	哮喘缓解时间(小时)	哮鸣音消失时间(天)
A组	50	23.5±5.6*	3.3±1.2*
B组	50	34.2±6.5	6.9±1.4
C组	50	25.1±5.8	3.4±1.6

与B组比较, * $P<0.01$

1.3.3 3组患者急性发作期的临床疗效比较 A组显效32例占64%, 有效13例占26%, 无效5例占10%, 总有效45例占90%; B组分别为18例占36%、20例占40%、12例占24%及38例占76%; C组分别为24例占48%、20例占40%、6例占12%及44例占88%。A组与B组比较, 差异有显著性意义 ($P<0.05$); A组与C组比较, 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

1.3.4 两组复发率比较 A组: 半年内哮喘复发8例(16%), 其中3次以上2例(4%); B组: 半年内哮喘发作18例(36%), 其中3次以上8例(16%); C组: 半年内哮喘发作16例(32%), 其中3次以上10例(20%)。A组与B组比较, 差异有显著性意义 ($P<0.01$); A组与C组比较, 差异亦有显著性意义 ($P<0.01$)。

1.3.5 3组患者治疗前后血气变化比较 表2示, 3组治疗后 PaO_2 、 PaCO_2 血氧饱和度的 A组与B组比较, 差异有显著性意义 ($P<0.01$); A组与C组比较, 差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

1.3.6 3组患者治疗前后血清总 IgE 水平变化比较 表3示, 治疗后5天 B组与A组比较, 差异有显著性意义 ($P<0.01$)。治疗后3个月、6个月时 A组、B组与C

组比较, 差异有显著性意义 ($P<0.05$)。

表2 3组患者治疗前后血气变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PaO_2 (kPa)	PaCO_2 (kPa)	血氧饱和度(%)
A组	治疗前	50	6.1±0.8	8.6±1.1	82.6±2.1
	治疗后	50	12.1±0.5*	7.0±0.7*	97.3±3.8*
B组	治疗前	50	6.2±0.6	8.4±1.3	84.5±2.4
	治疗后	50	9.6±0.7	5.2±1.1	90.6±4.1
C组	治疗前	50	6.1±0.5	8.5±1.5	83.2±3.8
	治疗后	50	11.4±0.8	6.8±0.5	95.8±4.5

与B组治疗后比较, * $P<0.01$

表3 3组患者治疗前后血清总 IgE 水平变化比较 (mg/dl , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后5天	治疗后3个月	治疗后6个月
A组	50	0.62±0.13	0.26±0.12	0.24±0.15 Δ	0.25±0.18 Δ
B组	50	0.55±0.32	0.41±0.13*	0.34±0.12 Δ	0.38±0.21 Δ
C组	50	0.60±0.18	0.28±0.16	0.62±0.18	0.58±0.13

与A组同时间比较, * $P<0.01$; 与C组同时间比较, $\Delta P<0.05$

2 实验研究

2.1 材料与方法

SD 小鼠60只, 雌雄不限, 体重100~120g, 由广州医学院化学致癌动物实验中心完成。小鼠腹腔注射1%组胺0.02 Hmol 致敏。14天后超声雾化0.5%组胺溶液, 通入雾化吸入箱5分钟后放入小鼠继续雾化20分钟激发。连续激发3天。

SD 小鼠雌性兼用, 人鼠用药换算(以65kg 成人等体重10倍量, 计算每千克体重小鼠对应的药量), 小鼠造模致敏后随机分3组, 每组各20只, 大剂量参附液(A组) 0.30 $\text{ml kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 、小剂量参附液组(B组) 0.15 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 、地塞米松组(C组) 0.02 $\text{ml kg}^{-1} \text{d}^{-1}$; 加生理盐水稀释至3ml, 尾静脉注射, 疗程均5天。

小鼠于治疗前后测定淋巴细胞亚群 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8 , 肝肾功能。之后处死小鼠取肝、肾组织投入液氮, 转入 -70°C 保存, 再用生理盐水按10%的浓度制备匀浆, -20°C 保存。另一部分置入10%中性甲醛中固定, 制备病理切片, 用 MRC1024LCSM 流式细胞术测定 T 淋巴细胞亚群 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8 。

2.2 结果

2.2.1 肝、肾病理学改变 3组外观及光镜下小鼠肝脏、肾脏未发现细胞变性与坏死。

2.2.2 T 淋巴细胞亚群 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8 检测结果比较 表4示, A组 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8 与C组治疗后比较, 差异有显著性意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表4 各组治疗前后 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	鼠数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
A 组	治疗前	20	66.08±5.04	40.19±5.27	31.93±2.41	1.32±0.18
	治疗后	20	69.26±3.09 * *	43.89±4.39 *	29.01±2.38 *	1.39±0.16 * *
B 组	治疗前	20	66.76±3.98	39.88±5.27	30.26±2.19	1.38±0.17
	治疗后	20	68.09±2.77 *	40.69±5.27	29.87±2.13	1.38±0.17
C 组	治疗前	20	66.67±3.27	41.06±3.19	29.83±2.59	1.37±0.15
	治疗后	20	65.04±3.95	39.89±3.57	29.77±2.19	1.36±0.19

与 C 组治疗后比较, * $P<0.05$, * * $P<0.01$

4 讨论

支气管哮喘是世界范围内严重危害健康的主要疾病之一,目前公认的最有效的治疗方法是雾化吸入疗法。哮喘儿童长期吸入低剂量皮质激素(每日 100~200 μg) 是相当安全的,无须担心全身性副作用^[2]。虽然吸入治疗的方法明显提高了用药的安全度,具有较高的治疗指数,但吸入治疗是利用患者吸气的气流将药物吸入肺内,需要呼吸与给药同步配合,才能发挥吸入治疗的优势^[3],婴幼儿难以合作,需辅以储雾器雾化吸入,治疗有一定的困难,急性期往往需口服或静脉使用皮质激素,长期反复应用有一定的全身性副作用,如口咽部霉菌感染,声音嘶哑,以及皮质激素的相应副作用^[4,5]。

参附液的主要成分是人参皂苷和去甲乌药碱。现代药理研究证明,去甲乌药碱是 β 受体激动剂,与异丙基肾上腺素作用相似,可加强心血管收缩力,拮抗支气管平滑肌痉挛,抑制过度的免疫反应,对损伤肺组织有保护作用,能清除氧由基,减轻脂质氧化程度,同时具抗炎作用,能提高机体免疫功能,促进吞噬细胞功能,提高补体含量,升高血清抗体浓度和促进脾脏抗体形成,提高淋巴细胞转化率作用^[6]。根据参附液的作用机理,本研究用参附液治疗婴幼儿哮喘,取得良好的治疗效果。临床实验证明,参附液有拮抗支气管平滑肌痉挛,抑制过度的免疫反应,缩短哮喘缓解和哮鸣音消失时间,在提高血氧饱和度和降低 PaCO₂ 方面,大剂量组

明显优于小剂量组,总有效率达 90%,稍优于地塞米松组。治疗后 6 个月, A 组血清总 IgE 水平逐渐下降,哮喘发作次数和住院次数明显减少;而 C 组治疗后血清总 IgE 水平下降后又增高,哮喘反复发作和反复住院,可能与地塞米松抑制机体免疫功能有关。因此说明大剂量参附液在急性期有类似皮质激素的抗炎作用,同时可调节机体免疫功能,抑制过度的体液免疫,增加细胞免疫机能,对肝肾功能无影响。参附液可作为较理想的药物有效地控制哮喘炎症和防止哮喘发作,有临床推广应用的价值。

参考文献

[1]中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行) . 中华儿科杂志, 2004, 42(2) : 100~104.
[2]全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行) . 中华儿科杂志, 1998, 36(12) : 747~751.
[3]陈再历. 哮喘药物的应用技术. 中国实用儿科杂志, 2001, 16(12) : 760~761.
[4]汤光, 李大魁主编. 现代临床药理学. 北京: 化学工业出版社, 2003: 728.
[5]王瑛, 李美珠. 持续吸入小剂量皮质激素治疗小儿哮喘的疗效及对生长发育、骨代谢影响的观察. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(1) : 37~39.
[6]贺泽龙, 郭振球. 参附液和参麦注射液对实验性心衰大鼠血流动力学和心肌 β 受体影响的比较研究. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(5) : 36~38.

(收稿日期: 2006-11-22, 修回日期: 2007-03-16)

《世界中西医结合杂志》2008年征订启事

《世界中西医结合杂志》(CN 11-5511/R, ISSN 1673-6613) 经国家新闻出版总署批准于 2006 年 7 月创刊, 由中国科学技术协会主管, 中华中医药学会主办的, 面向国内外发行。本刊为月刊, 大 16 开本, 64 页。辟有专家论坛、名医经验、医史文献、国际医药、实验研究、药物研究、临床研究、针灸研究、思路与方法、综述等栏目。本刊属医学类学术期刊, 以国内外中医药、中西医结合临床、科研、教学人员为读者对象。全国各地邮局均可订阅, 国内邮发代号 80-538; 国外读者请向中国国际图书贸易总公司订阅, 代号 M 7968。漏订者可直接汇款到编辑部邮购。每册定价 8 元, 全年 96 元。

联系地址: 北京市朝阳区北四环东路 119 号院 6 号楼 109 室, 邮编: 100101。电话: 010-64822253, 64822178; 传真: 010-64822253; http://www.wjtcw.com; E-mail: sjzxyjh@126.com。

欢迎邮购《中医杂志》

(平寄免邮费, 如需挂号每件另加 3 元)

1997 年 2、4、6、8~12 期, 每册 3.50 元, 合订本 65 元; 1998 年 3~12 期, 每册 4 元, 合订本 65 元; 1999 年 3~12 期, 每册 4 元, 合订本 65 元; 2000 年 2~12 期, 每册 5.80 元, 合订本 85 元; 2001 年 2~12 期, 每册 6.50 元, 合订本 95 元; 2002 年 1~12 期, 每册 6.80 元, 合订本 105 元; 2003 年 1~12 期, 每册 6.80 元, 合订本 105 元; 2004 年 1、2、4~12 期, 每册 6.80 元, 合订本 115 元; 2005 年 1~7、9、11、12 期, 每册 6.80 元, 合订本 125 元; 2006 年 1~12 期, 每册 7.30 元, 合订本 135 元; 2007 年 2~12 期, 每册 8.80 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社邮购部, 邮编: 100700。电话: (010) 64014411 转 3036。