

体外培育牛黄治疗流行性乙型脑炎的临床研究

蔡红娇¹ 汪世元¹ 张渝候² 李强民³ 夏瑾瑜⁴ 王奇⁵ 谢红⁵ 赖世隆⁵

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院普外科, 武汉 430030

²武汉大学中南医院小儿科, 武汉 430070

³武汉大学人民医院传染科, 武汉 430060

⁴湖北中医学院附属医院传染科, 武汉 430070

⁵广州中医药大学临床药理基地, 广州 510417

摘要 目的 观察体外培育牛黄治疗暑温风痰闭窍证 [流行性乙型脑炎 (乙脑)] 的临床疗效及安全性。方法 采用随机单盲对照法, 与单味天然牛黄对照研究, 共治疗乙脑患者 165 例, 其中体外培育牛黄治疗组 124 例, 天然牛黄对照组 41 例。结果 治疗组与对照组的痊愈率、显效率分别为 38.7%、54.0%和 31.7%、43.9%, 总有效率分别为 99.2%、87.8%。两种牛黄均有较好的疗效。心电图及实验室各项检查表明, 两种牛黄治疗患者均未见明显毒副作用和不良反应。结论 单味体外培育牛黄治疗流行性乙型脑炎疗效显著。

关键词 体外培育牛黄; 天然牛黄; 流行性乙型脑炎

中图分类号 R282.7

In vitro Cultured Calculus Bovis in the Treatment of Epidemic Encephalitis B

Cai Hongjiao¹, Wang Shiyuan¹, Zhang Yuhou² et al

¹ Department of Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030

² Department of Pediatrics, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430070

Abstract Objective To study the clinical effect and reliability of the *in vitro* cultured Calculus Bovis in the treatment of the epidemic encephalitis B. **Methods** Using the methods of blind random for the tests, 124 cases of epidemic encephalitis B were treated with *in vitro* cultured Calculus Bovis as the experimental group and 41 cases with natural Calculus Bovis as the control group. **Results** The clinical cured rates and the effective rates in the experimental group and the control group were 38.70%, 54.00% and 31.70%, 43.90%, respectively. The total effective rates were 99.20% and 87.80% respectively in the experimental group and the control group. Both Calculus Bovis had better effects. ECG and laboratory tests revealed that both Calculus Bovis showed no marked toxic and side reactions to the patients. **Conclusion** *In vitro* cultured Calculus Bovis have marked effects in the treatment of epidemic encephalitis B.

Key words *in vitro* cultured Calculus Bovis; natural Calculus Bovis; epidemic encephalitis B

体外培育牛黄是华中科技大学同济医学院附属同济医院研制的具有自主知识产权的国家一类中药新药, 临床前药理学、药理学、毒理学和特殊毒理学试验结果表明, 体外培育牛黄与天然牛黄的性状、结构、成分、含量及药效一致, 无明显毒副作用。本试验采用随机单盲对照方法观察单味体外培育牛黄治疗暑温风痰闭窍证 (流行性乙型脑炎) 的临床疗效与安全性。

蔡红娇, 女, 1938 年生, 研究员

1 对象与方法

1.1 合格受试对象的确定^[1]

1.1.1 暑温风痰闭窍证中医辨证: 暑温是暑邪疫所致的时行疾病。发病季节夏末秋初, 多发于 10 岁以下儿童。属中医温病暑温、暑湿, 其发病多兼风兼痰。本病发病急、骤然恶寒、高热、神昏、谵语、头痛、呕吐、舌强不语, 吼中痰鸣、烦躁不宁、惊厥抽搐、颈项强直、牙关紧闭, 尿黄少、舌质红、苔黄、脉数。西医称流行性乙型脑炎。

1.1.2 流行性乙型脑炎西医诊断: 多发于夏秋

之交 (7、8、9月); 多发于 10 岁以下儿童; 起病急, 突然高热持续不退, 头痛、呕吐、谵语、烦躁不宁、嗜睡、昏迷、惊厥抽搐、牙关紧闭、颈项强直, 呼吸、脉搏加快, 有脑膜刺激征, 病理反射阳性; 实验室检查: 血常规: 白细胞总数增高, 中性粒细胞增高; 脑脊液清或微混、压力正常或升高, 白细胞增多。

1.1.3 纳入标准: 符合上述中医辨证及西医诊断标准; 年龄 2~15 岁; 病程在 5 d 以内; 不兼其他中医证候, 无精神病患者; 非暴发型, 无脑疝形成, 无呼吸衰竭和肢体瘫痪者; 无心、脑血管、肝、肾、造血系统严重并发症者; 排除其他高热性疾病。依此标准共确定受试对象 165 例。

1.2 临床实施方案

1.2.1 随机病例分组: 将合格受试者用随机方法按 3:1 的比例分配至治疗组与对照组, 依受试者进入临床试验的先后次序, 拆开号码相应的信封, 按密封于信封内随机分配卡片上规定的治疗分组。以体外培育牛黄施治组为治疗组, 124 例; 以天然牛黄施治组为对照组, 41 例。

1.2.2 单盲法的实施: 将体外培育牛黄 (华中科技大学同济医学院附属同济医院牛黄实验室提供) 及天然牛黄 (购于武汉药材公司) 分别研末, 制成胶囊, 使外观、性状、颜色及包装完全相同, 分别命名为牛黄胶囊 1 号和牛黄胶囊 2 号, 其编码由广州中医药大学临床 DME 中心研究人员控制。两种药物均由各临床参加单位专人保管, 负责发药。试验结束、数据处理完毕后揭盲。

1.2.3 治疗方法: 所有受试者均在接受临床常规治疗及护理的基础上加用体外培育牛黄胶囊或天然牛黄胶囊, 两组所接受的其它处理措施保持均衡。用药方法: 鼻饲或口服, 体外培育牛黄胶囊每粒 60 mg, 天然牛黄胶囊每粒 60 mg。剂量: 2~4 岁: 每次 1/2 粒, 每日 2 次; 4~10 岁: 每次 1 粒, 每日 2 次; 11 岁以上: 每次 2 粒, 每日 2 次。疗程: 5 d。

1.3 临床观测项目

1.3.1 一般资料: 包括年龄、性别、中医辨证、西医诊断、病程、病史、合并症、合并用药情况等。

1.3.2 主要症状体征: 重点观察发热、昏迷、抽搐程度, 头痛及呕吐程度。二便、舌象、脉象, 血压及神经系统检查。

1.3.3 实验室检查: 全部病例必检项: 血常规、尿常规、大便常规; 部分病例检项: 心电图, 肝、肾功能, 腰穿脑脊液检查。

1.3.4 不良反应观测: 主要观察胃肠道反应, 如腹痛、腹泻及过敏反应等, 治疗中发现其它不良反应者如实记录。

1.4 疗效判定标准

临床痊愈: 主要症状、体征消失, 肢体活动正常, 理化指标恢复正常。显效: 大部分症状、体征消失, 肢体活动基本恢复。有效: 症状、体征比治疗前改善, 或残留肢体活动受限等后遗症。无效: 主要症状、体征均无改善。

1.5 资料总结与数据处理

试验结束后, 所有病历资料汇总至广州中医药大学临床药理基地, 试验数据输入计算机, 采用 EPI INFO 6.0 建立数据库进行统计分析。分类资料用 χ^2 检验, 等级资料用 WILCOXON 秩和检验 (校正), 两样本均数比较用 t 检验。

2 结果

2.1 两组可比性检查

性别: 治疗组 124 例, 男性 66 例, 女性 58 例; 对照组 41 例, 男性 25 例, 女性 16 例; 年龄分布: 治疗组 124 例, 其中 2~5 岁患者 82 例, 6~15 岁患者 42 例。对照组 41 例中 2~5 岁 31 例, 6~15 岁 10 例。两组患者性别、年龄、病程、主要症状、体征、实验室检查比较, 差异均无显著性意义, 提示两组有可比性。

2.2 治疗 5 d 后疗效分析比较

治疗组总有效率 99.2%, 对照组总有效率 87.8%, 两组比较差异无显著性意义 (表 1)。

表 1 两组疗效比较 (例, %)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	124	48 (38.7)	67 (54.0)	8 (6.5)	1 (0.8)
对照组	41	13 (31.7)	18 (43.9)	5 (12.2)	5 (12.2)

治疗 5 d 后主要症状复常率比较见表 2。肢体活动复常率治疗组 73.5%, 对照组 33.3%。

实验室检查: 血常规检测, 治疗组治疗前有 71 例白细胞超过 $10 \times 10^9/L$, 治疗后复查仍有 11 例尚未恢复正常; 对照组有 25 例异常, 治疗后复查仍有 3 例尚未恢复正常。尿常规检测, 治疗前治疗组有异常 23 例, 治疗后有 1 例未恢复正常; 对照组有 6 例异常, 治疗后复查有 1 例未恢复正

常。肝功能: 治疗前 GPT 检测治疗组有 7 例高于正常, 治疗后复查均恢复正常; 对照组检测高于正常 4 例, 治疗后 2 例仍高于正常范围。肾功能 (BUN) 检查, 治疗组及对照组治疗前后检测均正常。

表 2 两组主要症状复常率比较

症状	组别	原有例数	复常例数	复常率 (%)
神志改变	治疗组	124	117	94.35
	对照组	41	37	90.24
发热	治疗组	124	98	79.03
	对照组	41	33	80.49
抽搐	治疗组	104	89	85.58
	对照组	34	25	73.53
头痛	治疗组	87	80	91.95
	对照组	26	21	80.77
呕吐	治疗组	81	76	93.83
	对照组	24	20	83.33

神志改变包括: 嗜睡、浅昏迷、深昏迷

ECG 检查, 治疗前治疗组有 3 例异常, 治疗后恢复正常; 对照组治疗前后均正常。实验室及心电图检查结果, 两组差异无显著性意义。

2.3 不良反应观察

治疗组 124 例中出现稀便腹泻 3 例, 均未停药, 未处理, 症状自行消失。对照组 41 例中出现腹泻 2 例, 均未停药, 未处理, 症状自行消失。两组比较差异无显著性意义。

3 讨论

体外培育牛黄是模拟牛胆结石体内形成的生物化学过程, 在体外牛胆胆汁内培育的牛胆结石, 经药理学、药效、毒理、特殊毒理试验证明, 其性状、结构、成分、含量、药效与天然牛黄一致, 无毒副作用。经国家卫生部和药品监督管理局审查, 批准为国家一类中药新药, 已批准正式生产。

本研究用单味体外培育牛黄制成胶囊, 作为临床试验用药, 用单味天然牛黄制成胶囊作为对照用药, 采用随机单盲法, 观察其治疗暑温风痰闭窍证 (乙脑) 的临床疗效, 以客观评价体外培育牛黄的临床疗效及安全性。临床观察结果: 治疗组有效率 99.2%; 对照组有效率 87.8%。用单味体外培育牛黄有改善系列症状的作用, 尤其是神志恢复正常最为明显, 单味体外培育牛黄治疗 5 d, 神志复常率达 94.35%。结合三大常规, 肝肾功能, 心电图检

查结果说明: 应用单味体外培育牛黄胶囊与天然牛黄胶囊一样有良好疗效和安全性。提示体外培育牛黄能替代天然牛黄用于治疗暑热风痰闭窍证 (乙脑)。

目前对流行性乙型脑炎尚无特效治疗方法, 治疗的关键是控制高热、昏迷、惊厥, 保持呼吸道通畅, 保护脑细胞及抗菌消炎、预防并发症。实验证明体外培育牛黄完全具备以上功能。牛黄对乙脑病毒 (A2) 有不同程度的直接灭活作用^[2]。并能增强巨噬细胞的吞噬能力^[3], 体外培育牛黄对急性炎症渗出和慢性炎症增生均有明显抑制作用, 其作用机理是抑制炎症组织中致炎物质 PGE₂ 的生成^[4]。临床试验结果表明: 体外培育牛黄治疗流行性乙型脑炎, 能减少气管内分泌物, 减轻脑水肿及脑细胞的损害, 促进大脑细胞功能的恢复利于复苏^[5,6], 达到标本兼治, 缩短病程, 提高治愈率, 减少后遗症, 降低死亡率的目的。

牛黄是牛胆结石, 是稀少名贵中药材, 多入丸散用, 或外用^[7]。单用少有记载, 在传统方中有牛黄研末, 以淡竹沥化灌之, 治 7 天口噤《外台秘要》; 以牛黄一粒豆大, 乳汁化开, 或蜜调, 滴入小儿口中, 治初生胎热《钱氏小儿方》; 牛黄一豆许, 乳汁化开, 治疗小儿腹痛夜啼方《圣惠方》等。单味牛黄多用于小儿, 治疗胎毒、惊痫、夜啼^[3]。由于牛黄稀少珍贵, 药源匮乏价格昂贵, 故极少单味使用。本组实验证明: 体外培育牛黄与天然牛黄在治疗流行性乙型脑炎方面都有同等良好的疗效, 且都可单味使用。

参 考 文 献

- 1 石效平主编. 中西医临床儿科学. 北京: 中国中医药出版社, 1996. 530~538
- 2 俞长芳. 胆汁、牛黄与动物结石. 北京: 中国医药科技出版社, 1989. 126
- 3 吴 铁. 牛黄对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响. 中国中药杂志, 1993, 18 (5): 302
- 4 杜佐华. 体外培育牛黄抗炎作用的实验研究. 中药新药与临床, 1996, 7 (1): 27
- 5 许再玲. 安宫牛黄丸和肝安治疗重型极重型流行性乙型脑炎 80 例. 浙江中医杂志, 1995 (7): 302
- 6 朱恒兴. 下法为主治疗流行性乙型脑炎 83 例. 江苏中医, 1994, 15 (7): 11
- 7 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典, 一部. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 52~53

(2003-04-02 收稿)