

· 临床研究 ·

# 含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗流行性乙型脑炎的临床研究

蔡红娇<sup>1</sup>, 张晓琴<sup>2</sup>, 麦根荣<sup>2</sup>, 夏瑾瑜<sup>3</sup>, 辛伟<sup>3</sup>, 谢红<sup>4</sup>, 王奇<sup>4</sup>, 赖世隆<sup>4</sup>(1. 华中科技大学同济医学院同济医院, 武汉 430030; 2. 武汉大学中南医院, 武汉 430070; 3. 湖北中医学院附院, 武汉 430070; 4. 广州中医药大学, 广州 510405)

**摘要:** 目的 观察含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗暑温风痰闭窍证(流行性乙型脑炎)的临床疗效及安全性。方法采用随机双盲和单盲对照法,与含天然牛黄的安宫牛黄丸对照研究,共治疗乙脑患者 260 例,其中含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗组 182 例,对照组 78 例。结果 治疗组与对照组的愈显率分别为 94.50%, 88.46%, 总有效率分别为 99.45%, 97.44%。两种牛黄的安宫牛黄丸均有较好的疗效,两组比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。ECG 及实验室各项检查表明,两种牛黄的安宫牛黄丸对病人均无明显毒副作用。结论 含体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗流行性乙型脑炎疗效显著。

**关键词:** 体外培育牛黄; 安宫牛黄丸; 暑温; 风痰闭窍证; 流行性乙型脑炎

中图分类号: R285.4 文献标识码: A 文章编号: 1003-9783(2005)03-0217-03

## Clinical Observation on Angong Niu Huang Wan Including In-Vitro Cultured Calculus Bovis in Treating Epidemic Encephalitis B

CAI Hongjiao<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoqin<sup>2</sup>, MAI Genrong<sup>2</sup>, XIA Jinyu<sup>3</sup>, XIN Wei<sup>3</sup>, XIE Hong<sup>4</sup>, WANG Qi<sup>4</sup>, LAI Shilong<sup>4</sup>(1. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030; 2. Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430070; 3 The Affiliated Hospital of Hubei College of TCM, Wuhan 430070; 4. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405)

**Abstract: Objective** To observe the therapeutic effect of Angong Niu Huang Wan (ANW) including in-vitro cultured Calculus Bovis in the treatment of summer warm syndrome differentiated as wind-phlegm blocking orifices (i. e. epidemic encephalitis B) and to evaluate its safety. **Methods** Using the randomized double-blind and single-blind control methods, 182 cases of epidemic encephalitis B were enrolled into the experimental group and were treated with ANW including in-vitro cultured Calculus Bovis, and 78 case in the control group were treated with ANW including natural Calculus Bovis. **Results** The cured and the markedly effective rate was 94.50% in the experimental group and 88.46% in the control group, and the total effective rate was 99.45% and 97.44% in the experimental group and in the control group respectively, the difference being insignificant ( $P > 0.05$ ). The results of electrocardiography and the laboratory examination showed that neither ANW including natural Calculus Bovis nor ANW including in-vitro cultured Calculus Bovis had obviously toxic and side effects in treating epidemic encephalitis B. **Conclusion** ANW including in-vitro cultured Calculus Bovis has an markedly effect in the treatment of epidemic encephalitis B.

**Keywords:** In-Vitro Cultured Calculus Bovis; Angong Niu Huang Wan; Summer warm; Wind-phlegm blocking orifices; 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,临床前药学、药理、毒理和特殊毒理试验结果表明,培育牛黄与天然牛黄的性状、结构、成分、含量及药效相近,无明显毒副作用。本试验在武汉大学附属人民医院、中南医院和湖北中医学院附属医院进

行,观察含体外培育牛黄的安宫牛黄丸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。

### 1 对象与方法

#### 1.1 合格受试对象的确定

1.1.1 中医辨证 暑温风痰闭窍证<sup>[1,2]</sup>: 暑温是暑邪

收稿日期: 2005-01-15

作者简介: 蔡红娇(1938-),女,教授,主要从事肝胆外科临床、教学、科研和中药开发研究。

疫毒所致的时行疾病。发病季节夏末秋初，多发于 10 岁以下儿童。其发病多兼有湿、风、痰。本病发病急，骤然恶寒、高热、神昏、谵语、头痛、呕吐、舌强不语，喉中痰鸣、烦躁不宁、抽搐惊厥、颈项强直、牙关紧闭、尿黄少，舌质红、苔黄，脉数。

1.1.2 西医诊断 流行性乙型脑炎<sup>[3,4]</sup>：①流行性乙型脑炎多发于夏秋之交（7~9 月）。②多发于 10 岁以下儿童。③起病急，突然高热持续不退，谵语、头痛、呕吐、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。④实验室检查：血常规、白细胞总数增高，中性粒细胞增高。脑脊液清或微混浊，压力正常或升高，白细胞增多。

1.1.3 纳入标准<sup>[1,2]</sup> ①符合上述中医辨证及西医诊断标准。②年龄 2~15 岁。③病程在 5 d 以内。④不兼其他中医证候，无精神病患者。⑤非暴发型，无脑疝形成，无呼吸衰竭和肢体瘫痪者。⑥无心血管、脑血管、肝、肾、造血系统严重并发症者。⑦排除其他高热性疾病。

1.2 临床实施方案 采用随机双盲和单盲对照法，将合格受试者用随机方法按 1:1 和 3:1 的比例分配至治疗组与对照组，其中双盲法治疗组和对照组各 40 例，单盲法治疗组和对照组分别为 142 例和 38 例。以含天然牛黄的安宫牛黄丸为对照药。

依受试者进入试验的先后次序，拆开号码相应的信封，按密封于信封内随机分配卡片的规定分组。以含体外培育牛黄的安宫牛黄丸为治疗组，以含天然牛黄的安宫牛黄丸为对照药。

1.2.1 盲法实施 由天津达仁堂按安宫牛黄丸处方、工艺，分别制成含体外培育牛黄及天然牛黄安宫牛黄丸，使外观、性状、颜色及包装完全相同，分别命名为安宫牛黄丸 1 号或安宫牛黄丸 2 号，其编码由广州中医药大学 DME 中心研究人员完成。两种药物均由专人保管，试验结束、数据处理完毕后揭盲。

1.2.2 治疗方法 所有受试者均在接受目前临床常规药物治疗及护理基础上加用含体外培育牛黄的安宫牛黄丸或含天然牛黄的安宫牛黄丸，两组所接受的其他处理措施保持均衡。用法：鼻饲或口服。剂量：两种安宫牛黄丸的剂量相同。2~4 岁：每次 1/4 丸，每日 2 次，4~10 岁：每次 1/2 丸，每日 2 次，11 岁以上：每次 1 丸，每日 2 次。疗程 5 d。

1.3 观测项目<sup>[1,2]</sup>

1.3.1 一般资料 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 发热、神昏、谵语、烦躁不安、抽搐、牙关紧闭、颈项强直、头痛、呕吐。重点观察发热、昏迷、抽搐程度、头痛、呕吐以及二便、舌象、脉象、体温、血压和神经系统检查。

1.3.3 实验室检查 ①全部病例必检项目：血常规、尿常规、大便常规。②部分病例必检项目：心电图、肝、肾功能、腰穿脑脊液检查。

1.3.4 不良反应观测 观察胃肠道反应，如腹痛、腹泻及过敏反应等，治疗中发现其他不良反应者也应如实记录。

1.4 疗效判定标准<sup>[2]</sup> ①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。②显效：大部分症状、体征消失，肢体活动基本恢复。③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。④无效：主要症状、体征均无改善。

1.5 数据处理 试验结束后，所有病历汇总至广州中医药大学临床研究基地，输入计算机，采用 EPI INFO 6.0 建立数据库进行管理及相关统计分析。分类资料用  $\chi^2$  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 两组可比性分析 性别：治疗组男性 112 例，女性 70 例；对照组男性 45 例，女性 33 例；年龄分布：治疗组 182 例，其中 2~5 岁患者 138 例，6~14 岁患者 44 例。对照组 78 例，其中 2~5 岁 55 例，6~14 岁 23 例。两组患者在性别、年龄、病程、主要症状、体征、实验室检查方面比较，差异均无显著性意义，提示两组有可比性。

2.2 疗效比较 治疗组愈显率为 94.50%，总有效率为 99.45%。对照组愈显率为 88.46%，总有效率为 97.44%。两组比较差异无显著性意义，表 1。

表 1 两组疗效比较 *n*/例（*p*%）

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效
治疗组	182	108(59.34)	64(35.16)	9(4.95)	1(0.55)
对照组	78	49(62.82)	20(25.64)	7(9.0)	2(2.56)

治疗 5 d 后，主要症状复常率比较，治疗组神志复常率 89.08%，对照组 79.71%；体温复常率，治疗组 79.6%，对照组为 78.2%；肢体活动复常率，治疗组 88.23%，对照组 80.0%，见表 2。

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	治疗组	174	156	89.08
	对照组	69	55	79.71
抽搐	治疗组	159	142	89.30
	对照组	61	51	83.60
头痛	治疗组	120	108	90.00
	对照组	48	41	85.41
呕吐	治疗组	90	89	98.88
	对照组	38	35	92.10

2.3 实验室检查 ①血常规检测, 治疗组 182 例, 治疗前有 145 例白细胞超过  $10 \times 10^9/L$ , 治疗后复查仍有 14 例尚未恢复正常。对照组 78 例, 治疗前有 57 例异常, 治疗后复查仍有 12 例尚未恢复正常。②尿常规检测, 治疗组治疗前 7 例异常, 治疗后均恢复正常; 对照组治疗前有 2 例异常, 治疗后复查均恢复正常。③ ECG 检查, 治疗组治疗前有 3 例异常, 治疗后均恢复正常; 对照组治疗前后均正常。④肝功能 (GPT) 治疗前有 3 例高于正常, 治疗后复查仍有 1 例高于正常范围; 对照组治疗前有 2 例高于正常, 治疗后有 1 例仍高于正常范围。⑤肾功能 (BUN) 检查, 治疗组治疗前高于正常范围 3 例, 治疗后复查恢复正常; 对照组治疗前无异常, 治疗后复查仍正常。三大常规, 肝、肾功能, 心电图检查结果, 两组比较差异无显著性意义。

2.4 不良反应观察 治疗组出现呕吐 1 例, 稀便 1 例, 均未停药, 未处理, 症状自行消失。对照组 78 例中出现腹胀 1 例, 稀便 1 例, 均未停药, 未处理, 症状自行消失。

### 3 讨论

目前对流行性乙型脑炎尚无特效治疗方法, 只有采用对症治疗, 其关键是控制高热、惊厥、昏迷, 镇静、复苏、祛痰, 保护呼吸通畅、减轻脑水肿, 保护脑细胞, 预防呼吸道感染及其他并发症。安宫牛黄丸是我国传统名方, 具有清热解毒、镇惊开窍功能, 治疗热病之邪入心包、高热惊厥、神昏谵语<sup>[3]</sup>。临床常用于流行性乙型脑炎病毒所致的高热、神昏、惊厥抽搐, 疗效非常显著<sup>[5, 6]</sup>。治疗中风、脑炎、病毒性肝炎等疾病也有很好的疗效。其君药体外培育牛黄和天然牛黄具有清心、豁痰、开窍、凉肝息风、解毒之功用<sup>[3]</sup>; 用于治疗热病神昏、中风痰迷、惊厥抽搐、癫痫发狂、咽喉肿痛、口舌生疮、痈肿疔疮<sup>[3]</sup>。实验证明体外培育牛黄具有镇静退热, 祛痰降压, 抗惊厥, 耐缺氧, 清除自由基, 保护脑细胞和抗菌消炎作用<sup>[4, 5, 7]</sup>。用体外培育牛黄替代天然牛黄制成的安宫牛黄丸, 治疗暑温风痰闭窍证 (乙脑) 182 例,

愈显率 94.50%, 总有效率 99.45%; 对照组 78 例愈显率 88.46%, 总有效率 97.44%, 体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗流行性乙型脑炎有良好疗效, 与天然牛黄的安宫牛黄丸比较, 两组差异无显著性意义, 提示体外培育牛黄和天然牛黄的安宫牛黄丸有同等治疗效果。用体外培育牛黄的安宫牛黄丸及天然牛黄的安宫牛黄丸, 治疗暑温风痰闭窍证 (乙脑) 5 d 后, 病人的昏迷、惊厥、抽搐、高热、头痛、呕吐等症状复常率达 80% 以上。提示用体外培育牛黄的安宫牛黄丸治疗暑温风痰闭窍证 (乙脑) 能明显改善临床症状, 尤其是神志复常最为明显, 治疗 5 d 后, 神志复常率达 89.65%。意识障碍是大脑损害的表现, 是乙脑病者死亡的主要原因之一。体外培育牛黄对于神志恢复疗效非常显著<sup>[5, 6]</sup>, 能控制高热、惊厥, 减少呼吸道分泌物, 减轻脑缺氧, 减轻脑水肿, 降低颅内压, 保护脑细胞, 促进大脑功能复常<sup>[4, 5, 6]</sup>。对细菌、病毒有较好的抑制和灭活作用, 对急性炎症渗出和慢性炎性增生有明显抑制作用<sup>[6, 7, 8]</sup>。对细菌内毒素性脑细胞损害有一定保护作用<sup>[8, 9]</sup>, 对中枢神经元有活化作用, 从而激活脑干网状结构上行激活系统, 促进大脑复苏<sup>[10]</sup>。能调节中枢神经介质乙酰胆碱和儿茶酚胺的活性, 从而恢复脑干网状结构上行激活功能<sup>[10, 11]</sup>, 恢复大脑功能。通过消除病因, 减轻脑水肿, 保护脑细胞, 活化神经元达到标本兼治, 缩短病程, 提高治愈率, 减少后遗症的目的。

### 参考文献:

- [1] 石效平. 中西医结合临床儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996. 530-538.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第2辑)[S]. 1995. 50-52.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(1995年版一部)[S]. 1995. 459.
- [4] 蔡红娇, 汪世元, 刘烈刚, 等. 体外培育牛黄耐缺氧的清除自由基作用研究[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(6): 20-21.
- [5] 蔡红娇, 张喻候, 李强民, 等. 体外培育牛黄治疗流行性乙型脑炎的临床研究[J]. 华中科技大学学报, 2003, 32(6): 604-606.
- [6] 蔡红娇, 张晓琴, 涂晋文, 等. 体外培育牛黄与天然牛黄的2种安宫牛黄丸治疗中风疗效与安全性比较研究[J]. 中医药临床杂志, 2004, 16(5): 417-418.
- [7] 杜佐华, 蔡红娇, 杨荣光, 等. 体外培育牛黄抗炎作用实验[J]. 中药新药与临床药理 1996, 7(1): 27-29.
- [8] 虞坚尔, 邱银祥, 李晓葵. 安宫牛黄丸在儿科临床应用[J]. 上海中医药杂志, 1994, (5): 18-19.
- [9] 黄玉芳. 安宫牛黄丸的研究近况[J]. 南京中医学院学报, 1991, 7(1): 58-59.
- [10] 高峻玉, 刘少君, 张静. 安宫牛黄丸对大鼠中枢神经元的活化作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(3): 30.
- [11] 许再玲. 安宫牛黄丸治疗流行性乙型脑炎的临床研究[J]. 浙江中医杂志, 1995, (7): 302-303.

(编辑: 梁进权)