

# 冬菟止咳颗粒治疗急性支气管炎(风寒袭肺证)的临床及实验研究<sup>\*</sup>

洪广祥<sup>1</sup> 张燕萍<sup>2</sup> 黄敬耀<sup>1</sup> 张琼<sup>2</sup> 王伟<sup>2</sup> 李国勤<sup>3</sup> 段俊国<sup>4</sup> 范伏元<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>江西中医学院, 南昌 330006; <sup>2</sup>中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; <sup>3</sup>中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; <sup>4</sup>成都中医药大学附属医院, 成都 610031; <sup>5</sup>湖南中医学院第一附属医院, 长沙 410005)

**摘要:** 目的: 探讨冬菟止咳颗粒对急性支气管炎(风寒袭肺证)的疗效和“肺鼻同治”理论的实效性。方法: 采用随机双盲双模拟多中心的临床观察方法对 412 名急性支气管炎患者进行与通宣理肺汤疗效对照, 用动物试验测试冬菟止咳颗粒镇咳, 祛痰, 抗炎, 抗菌, 抗病毒, 解热作用。结果: 临床观察表明试验组疗效明显高于对照组( $P < 0.01$ ), 中医症状积分比较,  $P < 0.01$ 。动物试验表明冬菟止咳颗粒明显降低电刺激对豚鼠呼吸振幅变化的影响和氨水气雾引起的小鼠咳嗽; 能促使小鼠以 721 型分光光度于 558nm 波长处比色测定的排酚红量明显增多, 促进大鼠排痰量明显增多, 高剂量下明显对抗蛋清引起的大鼠足跖肿胀, 降低冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加; 牛津杯法体外抗菌试验表明 0.5g 生药量/ml 时对乙型链球菌、大肠杆菌有体外抑制作用, 1.0g 生药量/ml 时对金黄色葡萄球菌, 肺炎球菌, 乙型链球菌, 大肠杆菌有体外抑制作用, 降低金黄色葡萄球菌引起的小鼠病死率; 对体内外流感病毒感染具有较明显的抑制作用; 对酵母所致家兔体温升高有明显解热作用。结论: 冬菟止咳颗粒治疗急性支气管炎(风寒袭肺证)效果明显, 具备明显镇咳, 祛痰, 抗炎, 抗病毒, 解热作用和一定抗菌作用。应用“肺鼻同治”理论指导治疗风寒袭肺所致的咳嗽证可进一步提高临床疗效。

**关键词:** 冬菟止咳颗粒; 急性支气管炎; 风寒袭肺证

## Clinical and Experimental Research on Dongyuanzhike Granule in Treating Acute Bronchitis with Syndrome of Wind-cold Attacking Lung

Hong Guangxiang<sup>1</sup> Zhang Yanping<sup>2</sup> Huang Jingyao<sup>1</sup> Zhang Qiong<sup>2</sup>  
Wang Wei<sup>2</sup> Li Guoqin<sup>3</sup> Duan Junguo<sup>4</sup> Fan Fuyuan<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006; <sup>2</sup>Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100091; <sup>3</sup>Guang An Men Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053; <sup>4</sup>Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610031; <sup>5</sup>First Affiliated Hospital of Hunan College of TCM, Wuhan 410005)

**Abstract:** Objective: To discuss the curative effect of Dongyuanzhike Granule on acute bronchitis with syndrome of wind-cold attacking lung and the actual effect of “together treatment of lung and nose” theory. Methods: Contrasted with the curative effect of Tongxuan Lifei decoction, 412 patients with acute bronchitis were given clinical observation with a multi-center randomized double-blind and double-simulation method. And the effects of Dongyuanzhike Granule on preventing cough, eliminating phlegm, anti-inflammatory, anti-virus, and antipyretic were tested by animal experiment. Results: Clinical observation showed that the experimental group was significantly higher than control group,  $P < 0.01$ ; and the comparison of traditional Chinese medicine symptom score,  $P < 0.01$ . Animal experiment showed that Dongyuanzhike Granule can significantly lower the effect of electrical stimulation on changes of cavity breathing amplitude and the mouse cough induced by ammonia; it significantly increased the amount of phenol red of mice colorimetric determination with 721-nm spectrophotometer in 558nm wavelength, and obviously increased the amount of eliminated phlegm. In high doses it can induce obviously opposite rat *voix pedis* swelling induced by albumen, and reduce the increased capillary permeability of mouse abdomi-

nal cavity induced by glacial acetic acid Oxford cup in vitro antibacterial medicine cup showed that it had vitro inhibitory action on beta streptococcus and colibacillus with crude drug content of 0.5g/ml; it had vitro inhibitory action on staphylococcus aureus pneumococcus beta streptococcus and colibacillus with crude drug content of 1.0g/ml, and decreased the death rate of mice caused by staphylococcus aureus. It had significant inhibition action on vivo and vitro influenza virus infection and had the obvious antipyretic effect on rabbit fever caused by yeast. Conclusion: Dongyuanzhike Granule has obvious effects on acute bronchitis with syndrome of wind-cold attacking lung in terms of significant preventing cough effect, eliminating phlegm effect, anti-inflammatory, anti-virus, and antipyretic effects and certain antibacterial effect. Application of "together treatment of lung and nose" theory to guide treatment of cough caused by wind-cold attacking lung can be used to further enhance clinical efficacy.

**Key words:** Dongyuanzhike Granule; acute bronchitis; preventing cough; eliminating phlegm; curative effect

冬菟止咳颗粒是洪广祥教授根据临床经验方在江西江中药业股份有限公司支持下研制开发的治疗急性支气管炎(风寒袭肺证)具有自主知识产权的三类中药新药。经国家食品药品监督管理局新药审评中心批准,笔者在实验研究的基础上,按GCP的要求由中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院广安门医院、成都中医药大学附属医院、湖南中医学院第一附属医院应用冬菟止咳颗粒对412例急性支气管炎患者进行了随机、双盲、多中心临床观察。并进行实验研究观察冬菟止咳颗粒的镇咳、祛痰、抗炎、抗菌、抗病毒、解热作用,现报告如下。

临床研究

1. 一般资料 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[1]</sup>、《实用内科学》<sup>[2]</sup>及国家中医药管理局1994-06-28发布的《中医病证诊断疗效标准》,2002年2月至10月,选择符合标准的急性支气管炎患者440例(完成412例)用分层区组法随机分为试验组与治疗组,采用多中心双盲双模拟方法进行临床研究。试验组330例(完成309例),对照组110例(完成103例);入组时性别、年龄、病情两组资料经统计学处理无显著性差异,具有可比性。

2. 治疗方法 试验组冬菟止咳颗粒(江中制药厂,批号:20010101)口服,每次5g,每日3次;加模拟通宣理肺口服液,每次20ml,每日3次。对照组通宣理肺口服液(中国北京同仁堂集团公司北京中药五厂,批号:20001103)口服,每次20ml,每日3次;加模拟冬菟止咳颗粒,每次5g,每日3次。

3. 观察指标 治疗前后记录患者症状、体征,按尼莫地平法记分,同时检测心电图、肝肾功能、血尿便常规、肺部X线检测,观察疗效及不良反应。

4. 统计学方法 主要采用SPSS10.0统计软件进行分析。本试验计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,一般组内前后比较用配对t检验,计量资料用t检验;两分类指标的比较用四格表,等级指标用Wilcoxon秩和检验。

5. 结果

5.1 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》1997年版及国家中医药管理局1994-06-28发布的《中医病证诊断疗效标准》中的相关标准评定疗效。

5.2 两组疗效 见表1。试验组疗效明显高于对照组( $P < 0.01$ )。各中心疗效组间比较 $P > 0.05$ ,差异无统计学意义。

5.3 两组中医症状积分比较 试验组治疗前中医症状积分为(11.17±2.91),治疗后为(2.58±2.61);对照组治疗前中医症状积分为(10.93±2.52),治疗后为(3.96±2.66)。两组治疗后与治疗前中医症状积分比较, $P < 0.01$ ,差异有极显著性意义。

6. 安全性分析

6.1 不良反应发生情况 试验组的病例中,发生轻度口干不良反应的有1例,发生率为0.32%;未影响受试者继续服药。

6.2 安全性指标 临床试验前后对试验组受试者分别进行了血、尿、便常规,心、肝、肾功能

表1 两组疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈(%)	显效(%)	有效(%)	无效(%)	愈显率	总有效率
试验组	309	108(34.95)	115(37.22)	71(22.98)	15(4.85)	72.17% **	95.15%
对照组	103	16(15.53)	31(30.10)	46(44.66)	10(9.71)	45.63%	90.29%

注: Wilcoxon 秩和检验,  $Z = -5.008$ , 与对照组比较, \*\* $P < 0.01$ .

检查,结果未发现异常。

## 实验研究

### 1. 材料

1.1 动物来源及分组 昆明种小白鼠,体质量(20±2.0)g,由江西医学院实验动物中心提供。SD纯种大白鼠,雌、雄均同体质量(200±20.0)g,合格证号:第012-9602号。豚鼠,雌雄均用体质量300—400g,大耳白兔,体质量2.0—2.5kg,均由江西医学院实验动物中心提供。

1.2 药物 冬菀止咳颗粒(由麻黄、紫菀、款冬花、细辛、生姜、半夏、辛夷花、苍耳子等药组成),每克颗粒相当于含生药量2.46g(批号:961102),由江中制药厂提供。用蒸馏水制备试液后,置4℃冰箱保存,临用时配成所需浓度。桂龙咳喘宁胶囊(批号:960614-1),山西桂龙医药有限公司生产。巴米尔水溶片(批号:(95)-3434-1),华瑞制药有限公司,每片含乙酰水杨酸0.5g。氢化可的松(批号:960715),江西国药厂生产。阿司匹林(批号:960901),恩华药业集团徐州制药厂生产。

1.3 试剂 氯化铵(批号:GB-658-77),上海无机化工研究所。乌拉坦(氨基甲酸乙酯)(批号:740412),北京化工厂。伊文思蓝(批号:970402),上海化学试剂采购供应站分装厂。基础培养液1640,美国。狗肾传代细胞,MDCK 美国。胎牛血清,美国。

1.4 菌种与毒种 金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、乙型链球菌,购自江西省医科所。大肠杆菌、绿脓杆菌,由江西中医学院微生物教研室提供。

1.5 仪器与设备 YSD-5 药理-生理实验多用仪,蚌埠医学院蚌埠无线电二厂。LMS-2B 型二道生理记录仪,成都仪器厂。721 分光光度计,上海第三分析仪器厂。氨水喷雾引咳装置参考文献<sup>[3-4]</sup>自制。大鼠足跖肿胀测量仪参考文献<sup>[4]</sup>自制。

## 2. 实验方法与结果

### 2.1 镇咳作用

#### 2.1.1 对电刺激所致豚鼠咳嗽的影响<sup>[4-5]</sup>

取豚鼠50只,随机均分5组。分别依次冬菀止咳颗粒灌胃6.0g/kg(试验组A)、3.0g/kg(试验组B)及冬菀止咳颗粒腹腔注射3.0g生药量/kg(试验组C)、桂龙咳喘宁0.4g/kg灌胃(桂龙咳喘宁组)、生理盐水(NS)10ml/kg灌胃(模型组)。然后,乌拉坦麻醉(25%溶液,1g/kg,腹腔注射)。切开颈部皮肤,分离气管,插入Y形气管套管,一个支管与压力换能器相连接,将呼吸运动记录在二道仪上,一个支管连接一橡皮管,借助于螺旋夹的调节,使二道仪上描记的呼吸运动维持适当的水平。通过自动记录仪记录呼吸运动。用一白金制的单极电极固定于气管的背面,单极电极放置的部位尽可能接近胸部,另一无关电极由缝针制成,插入胸部皮下组织中。用药后的第5、10、15、30、45、60min,采用刺激强度3.5V、脉冲宽度50mm、频率10次/s,刺激时间为15s。比较二道仪上记录的呼吸振幅变化,结果见表2。

#### 2.1.2 对氨水所致小白鼠咳嗽的影响<sup>[3-4]</sup>

取小鼠75只,随机均分成5组,分别灌胃冬菀止咳颗粒10.0g/kg(试验组A)、5.0g/kg(试验组B)和2.5g/kg(试验组C)、桂龙咳喘宁0.63g/kg(桂龙咳喘宁组)、NS 20.0ml/kg(模型组),1次/d,连续3天,末次给药1h后,依次将小鼠放入氨水喷雾引咳装置(气压为140mmHg)的动物试验容器中。开动空气压缩机,使小鼠接受30%氨水气雾刺激17s,关闭空气压缩机,立即取出小鼠,观察1min内咳嗽次数。若1min内出现3次以上典型咳嗽动作(腹肌收缩或缩胸,同时张大嘴,有时可有咳声)者,算作“咳嗽”动物,否则算作“无咳嗽”动物。按统计学“上下法/序贯法”得冬菀止咳颗粒各剂量组的ED<sub>50</sub>,进行组间t检验。结果见表3。

表2 各组对电刺激所致豚鼠咳嗽的影响(n=10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	呼吸描记幅度(mm)					
		5min	10min	15min	30min	45min	60min
模型组	10.0ml/kg	42.29±5.00	44.75±7.75	44.00±7.28	44.00±7.85	44.50±9.00	43.52±7.46
试验组A	6.0g/kg	44.50±6.32	43.25±4.97	41.50±5.78	36.25±4.90*	28.50±5.37**	24.25±4.02**
试验组B	3.0g/kg	42.50±6.63	42.60±6.36	40.00±7.55	36.75±4.97*	31.87±5.48*	30.87±6.93*
试验组C	3.0g/kg	40.29±7.22	43.12±7.6	26.75±5.25**	20.37±5.15**	19.25±4.02**	17.00±5.72**
桂龙咳喘宁组	0.4g/kg	43.62±8.50	43.00±4.95	40.12±2.30	37.25±5.67*	23.50±4.81**	22.25±5.31**

注:与模型组相比,\*P<0.05,\*\*P<0.01。

表3 各组对氨水所致小白鼠咳嗽的影响(n=15)

组别	剂量(g/kg)	ED <sub>50</sub>	R值(%)
模型组	20.0	17.49	—
试验组A	10.0	34.89	194.48**
试验组B	5.0	27.77	158.77*
试验组C	2.5	20.89	119.43
桂龙咳喘宁组	0.63	32.06	183.30**

注:与模型组相比, \*P<0.05, \*\*P<0.01。

## 2.2 祛痰试验

2.2.1 对小白鼠排泌酚红的影响<sup>[3-5]</sup> 取小鼠50只,试验前饥饿1天,只供饮水,均分5组,分别依次灌胃冬菟止咳颗粒10.0g/kg(试验组A)、5.0g/kg(试验组B)、2.5g/kg(试验组C),氯化铵1.2g/kg(氯化铵组)及NS(模型组)。次日上午给药后30min,腹腔注射0.25%酚红溶液0.25ml/10g,30min后将动物拉颈椎处死,分离气管,插入7号针头,以5%碳酸氢钠来回冲洗3次(0.5ml/次),将冲洗液合并,用碳酸氢钠作空白管比色,用721型分光光度器于558nm波长处比色测定,以OD值进行组间t检验,结果见表4。

表4 各组对小白鼠排泌酚红的影响(n=10  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量	OD值
模型组	20.0ml/kg	0.243±0.085
试验组A	10.0g/kg	0.366±0.093**
试验组B	5.0g/kg	0.352±0.088*
试验组C	2.5g/kg	0.319±0.105
氯化铵组	1.2g/kg	0.412±0.098**

注:与模型组相比, \*P<0.05, \*\*P<0.01。

2.2.2 大鼠毛细管排痰量法<sup>[5]</sup> 取大鼠40只,随机分成4组,分别依次灌胃冬菟止咳颗粒6.0g/kg(试验组A)、3.0g/kg(试验组B),氯化铵1.0g/kg(氯化铵组)及NS(空白组)。45min后用乌拉坦(25%溶液,1g/kg,腹腔注射)麻醉。待麻醉后,仰位固定平放,切开颈部皮肤,分离气管,在甲状软骨下缘正中处两软骨之间用注射针头扎一小孔,然后插入长约5cm、内径0.8mm毛细玻管,使其刚好接触气管内壁,当毛细玻璃管被分泌液充满时,立即再换一根,以毛细玻璃管内痰液长度(mm)作为评价祛痰效果,结果见表5。

表5 各组对大白鼠排痰量的影响(n=10)

组别	剂量	排痰值(mm)
空白组	10.0ml/kg	67.3±13.6
试验组A	6.0g/kg	86.1±22.1*
试验组B	3.0g/kg	75.3±12.4
氯化铵组C	1.0g/kg	94.1±19.1**

注:与空白组相比, \*P<0.05, \*\*P<0.01。

2.3 抗炎作用 对蛋清所致大鼠足跖肿的影响,高剂量冬菟止咳颗粒能明显对抗蛋清引起的足跖肿胀。对冰醋酸所致腹腔毛细血管通透性的影响<sup>[3]</sup>,高剂量冬菟止咳颗粒能降低冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性,表明本品具有一定的抗炎作用。

2.4 抗菌试验 体外抗菌试验(牛津杯法)结果表明:冬菟止咳颗粒0.125g生药/ml、0.25g生药/ml低浓度无抑菌作用,0.5g生药/ml时对乙型链球菌、大肠杆菌有一定的体外抑制作用,在1.0g生药/ml时对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、乙型链球菌、大肠杆菌有一定程度的体外抑制作用;但对绿脓杆菌无作用。对小鼠金葡菌感染引起死亡的保护作用,结果冬菟止咳颗粒高剂量组(1.0g生药/ml)一次给药对致死量金葡菌感染的小鼠有明显保护作用,表明本品有一定体内抗菌作用。

2.5 抗病毒试验 结果表明冬菟止咳颗粒对体内外流感病毒具有较明显的抑制作用。

2.6 解热试验 冬菟止咳颗粒对酵母所致家兔体温升高有明显的解热作用。

## 讨论

急性支气管炎风寒咳嗽证为外感咳嗽中常见病证,发病率高。查阅近15年40余篇有关外感咳嗽中医药治疗的文献报告,进行分析、整理,发现外感咳嗽中,风寒证或寒郁化热证占74.7%。由此可见,外感咳嗽以感受风寒者居多。正如张景岳《景岳全书》中所说:“六气皆令人咳,风寒为主。”程钟龄《医学心悟》强调指出:“咳嗽之因,属风寒者,十居其九。”尤其随着现代生活消费水平的提高,夏季冷气的广泛使用和冷饮食品的供应增多,外感咳嗽由于寒(风)邪致病者所占比例将会进一步攀升,这应引起临床和药物研制者的高度重视。

从目前医药市场调查中发现,治疗外感咳嗽中成药达数十种之多,从处方组成来看,大多以清肺化痰或寒温并用方药为主,单纯治寒咳者极少。洪广祥教授根据多年治疗外感咳嗽的临床经验,在经

验方温肺煎基础上改制的“冬菟止咳颗粒”由麻黄、生姜、细辛、法半夏、紫菀、款冬花、辛夷花、苍耳子等药组成。全方具有祛风散寒，宣肺止咳功效。用于急性支气管炎风寒袭肺，肺失宣畅所引起的咳嗽。尤其值得指出，在处方择药时根据“肺开窍于鼻”和“鼻为肺之门户”的理论，加用了既治鼻又宣肺的辛夷花、苍耳子，从而达到肺鼻同治，双向调节，相得益彰的止咳功效，填补了我国止咳中成药的设计空白。

本研究从临床和实验两方面总结了冬菟止咳颗粒的疗效和药理、毒理。临床研究采用多中心、区组随机、双盲双模拟实验方法，提高了研究的科学性。观察到该药可有效地缓解咳嗽、咯痰症状。药理研究显示：该药具有止咳、祛痰、抑菌功效。能抑制氨水所致小鼠咳嗽，抑制电刺激所致豚鼠的咳嗽。能促进小鼠酚红分泌，大鼠排痰，有较强的祛痰作用。能明显抑制蛋清所致大鼠的足跖肿胀，降低冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性，有较明显的抗炎作用。对致死量金黄色葡萄球菌感染的小鼠

有保护作用，体外抑菌试验表明对乙型链球菌、大肠杆菌有一定的抑制作用，对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、乙型链球菌、大肠杆菌也有一定程度的抑制作用。对酵母菌所致体温升高有明显的解热作用。临床及实验研究均证实了该药是治疗急性支气管炎疗效较好，毒性较低的新药，具有较好的推广应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第1辑. 1993
- [2] 陈灏珠. 实用内科学. 10版. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993; 636
- [4] 李仪奎. 中药理实验方法学. 上海: 上海科技出版社, 1991; 427
- [5] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1994; 1682

(收稿日期: 2006年8月3日)

·临床报道·

## 从肾虚血瘀论治强直性脊柱炎

陈志煌 沈鹰 孙维峰

(解放军广州军区广州总医院中医科, 广州 510010)

关键词: 强直性脊柱炎; 肾虚血瘀; 中医药疗法; 补肾活血调痹法

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要侵犯中轴关节,以骶髂关节炎和脊柱强直为主要特点的风湿性疾病,属自身免疫病,其发病与遗传因素人类白细胞抗原HLA-B27和肠道或泌尿生殖道细菌感染有关。中医将之归于“痹证”、“历节”、“大偻”范畴。近年来中医药对该病的治疗从肾虚血瘀论治取得了一定进展。笔者通过长期的临床观察,依据本病病变广泛、慢性进展、病程长的特点,采用补肾活血调痹法治疗强直性脊柱炎取得了较好的疗效,现简介如下。

AS的病位、病理及病因、病机

强直性脊柱炎的发病部位主要是腰骶部和脊背部,以腰骶部疼痛、僵硬、不适为主要临床表现。其病理特征改变是韧带附着部炎症,最初从骶髂关节逐渐发展到骨突关节及脊椎关节,随着病变的发展,关节和关节附近有较显著的骨化倾向,早期韧带、纤维环、椎间盘、骨膜和骨小

梁为血管和纤维组织侵犯,被肉芽组织取代,导致整个关节破坏和附近骨质硬化,最终发生关节纤维性强直和骨性强直。

《素问·脉要精微论》曰:“腰者肾之府”,明确指出肾居腰之部位。《素问·骨空论》曰:“督脉为病,脊强反折,腰痛不可以动摇。”《圣济总录》云“腰者,一身之要,屈伸俯仰无不由之。”因此,肾虚不足所致之痹,或久痹及肾之证,都反映是腰府为病。《素问·痹论篇》曰:“肾痹者,善胀,尻以代踵,脊以代头。”腰以下为“尻”,指骶髂关节部位。宋代钱乙撰《小儿药证直诀》中明确指出:“尻耳俱属于肾”,说明了尻骨与肾的密切关系,而腰尻之痹是AS区别于其他痹证的典型特点。强直性脊柱炎之腰背强痛,又与外感邪气、痰浊、瘀血等有密切关系,《类证治裁》说:“久痹,必有湿痰、败血,瘀滞经络。”王肯堂在《证治准绳·腰痛》中说:“有风,有湿,有寒,有挫闪,有瘀血,有滞气,有痰