

补中益气汤对肺真菌感染辅助治疗作用的实验研究

姜 欣 王晓波 杨淑芝(辽宁中医学院真菌研究室 沈阳 110032)

李中山(中国人民解放军 81378 部队 164300)

高立岩(中国人民解放军 202 医院 110001)

摘要 用经 Cy 诱导免疫功能下降,再经肺感染白念珠菌的动物模型,比较单独抗真菌药和伍用补中益气汤的疗效。结果表明:补中益气汤与抗真菌药伍用,可提高生存率,增强抗真菌药的疗效,与单独使用抗真菌药比有显著差异。

关键词 补中益气汤 肺真菌感染 抗真菌治疗

Buzhong Yiqi Decoction as an Adjuvant therapy for Treatment of Pulmonary mycosis

Jiang Xin,Wang Xiaobo,Yang Shuzhi(Liaoning College of TCM,Shenyang,110032)

Li Zhongshan(P. L. A. 81378,164300)Gao Liyan(P. L. A. 202 Hospital,110001)

Abstract: The pathological model of mice was established by suppressed immunological function caused by cyclophosphamide, and then by pulmonary mycosis with candida albicans infection. Therapeutic effects of Buzhong Yiqi Decoction plus a conventional antimycotic drug and the antimycotic drug alone were comparatively investigated. The findings revealed that the combination of the decoction plus the antimycotic drug could display an antimycotic potentiation with higher survival rate in the mice, indicating more potent effect of the drug combination than that of the antimycotic drug alone.

Key words: Buzhong Yiqi Decoction, pulmonary mycosis, antimycotic action

近年,基于机体免疫功能下降所导致的条件致病真菌感染不断增加,特别是白念珠菌肺内感染屡见不鲜,常成为慢性消耗性疾病死亡的重要原因。

白念珠菌为条件致病真菌,在正常人体内带菌率很高^[1],一般情况无致病作用,但机体患慢性消耗性疾病或长期使用激素、免疫抑制剂导致机体免疫功能下降,即可成为白念珠菌感染的诱发因素^[2]。目前虽有若干种抗真菌药物,但大部分毒性较高,而且在机体免疫功能下降状态难以充分发挥作用。近年研究,在使用抗真菌药同时伍用生物应答调节剂(BRM)可明显提高疗效^[3],但目前所用的 BRM 多属生物制剂,价格昂贵,来源困难。我国科学家发现,中药或其方剂有相当一部分具有 BRM 作用,能提高机体免疫力^[4]。因此,在抗真菌治疗中伍用具有 BRM 作用的中药或方剂,有可能提高抗真菌疗效。本文

仅就传统方剂补中益气汤对肺真菌感染的辅助治疗作用进行了实验研究,现将研究报告如下:

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 供试药物 补中益气汤:按李东垣著《脾胃论》组方配制,由人参、白术、炙甘草、陈皮、柴胡、升麻、当归、黄芪组成,经辽宁中医学院方剂教研室尤荣辑教授复核鉴定,并制成 100%水煎剂后备用。氟康唑(FCZ):TORRENT 有限公司生产。环磷酰胺(Cy):上海十二制药厂生产。

1.1.2 供试动物 健康昆明小鼠,20.0±2.0g 雌雄不拘,由沈阳医学院动物实验中心提供,购入后经正常饲养 1 周后,随机分组进行实验。

1.1.3 供试菌种 白念珠菌(Candida albicans),系辽宁中医学院真菌室保存的强毒

株。实验前经用 0.2% 葡萄糖 SDA 培养基培养 18 小时,然后用生理盐水调整其浓度为 1×10^8 cfu/ml 后备用。

1.2 方法

1.2.1 动物模型 将 Cy 按 200mg/kg/day 腹腔注入供试动物,连续注射 4 日,第 5 日将动物麻醉,切开颈部皮肤,暴露气管,用微量注射器将供试白念珠菌液注入气管 50 μ l(含菌量为 5×10^6 个菌细胞)后缝合皮肤。以上操作均在无菌室按无菌操作方法进行,为避免细菌感染,手术前腹腔注入庆大霉素(5mg/kg)1 次。

1.2.2 给药 菌接种 12 小时后腹腔注入氟康唑 100mg/kg/day,连续注射 6 日。补中益气汤分为 2 组,一组在感染前 4 日与 Cy 注射同时灌胃,每只供试鼠 0.5ml(25g 生药/kg),另一组从感染当天灌胃,两组从感染日计算仍继续给药 6 日。

1.2.3 观察指标 (1)生存保护:共设 7 组(见表 1)每组 10~40 只供试小鼠,经气管感染菌后连续观察 7 日,分别记录各组死亡情况。(2)肺存活白念珠菌数:另设 3 组(见表 2),感染 3 日后从存活的供试动物中选 8 只,经腋动脉放血后处死,取双肺,用无菌生理盐水 5ml 充分研磨制成悬液,然后取 100 μ l,涂于 SDA 培养基上,经 30 $^{\circ}$ C 培养 48 小时后,计算 100 μ l 悬液中白念珠菌菌落数。

2 结果

2.1 补中益气汤对肺内感染白念珠菌进行抗真菌治疗的实验动物生存保护实验结果见表 1。

表 1 各组抗真菌治疗 7 日后存活率比较

组别	动物数 (只)	7 日内 死亡数	7 日内 存活数	存活率 (%)
1 组	10	0	10	100
2 组	10	0	10	100
3 组	10	10	0	0
4 组(感染前 4 日给药)	10	10	0	0
5 组	40	19	21	52.5
6 组(感染前 4 日给药)	40	9	31	77.5*
7 组(感染当日给药)	40	17	23	57.5

注:①1~4 组经预试验证明,或无保护作用,或全部存

活,因此各组只选 10 只小白鼠。②1 组为正常对照组,2 组为白念珠菌感染组,3 组为环磷酰胺(Cy)+白念珠菌感染组,以下各组以 3 组为基础增加,4 组+补中益气汤,5 组+FCZ,6 组+FCZ+补益,7 组+FCZ+补益。③与 5 组比 * $P < 0.05$

2.2 补中益气汤对白念珠菌感染经抗真菌治疗 3 日,实验动物肺内存活白念珠菌数见表 2。

表 2 肺内存活菌数各组间比较

组别	动物数	感染 3 日肺内 存活菌数($\bar{x} \pm s$)
Cy+白念+FCZ	8	112.50 \pm 41.15
Cy+白念+FCZ+补益 (感染前 4 日)	8	41.25 \pm 14.52**
Cy+白念+FCZ+补益 (感染当日)	8	104.38 \pm 28.47

注:与 1 组比 ** $P < 0.01$

3 讨论

从上述实验结果可以看出:(1)健康小鼠虽经呼吸道感染白念珠菌,但经 7 日未发生死亡。(2)经 Cy 诱发免疫功能下降,再感染白念珠菌,供试动物全部死亡。(3)按表 1、3 组处理后,经单独使用补中益气汤治疗,供试小鼠全部死亡。(4)按表 1、3 组处理后单独使用 FCZ 治疗,经 7 日后,供试动物存活率为 52.5%。(5)在注射 Cy 同时(感染前 4 日)灌胃补中益气汤,感染后仍继续服用,并同时应用 FCZ 治疗,7 日后存活率提高至 77.5%,与单独用 FCZ 治疗组比有显著性差异($P < 0.05$)。(6)感染当日灌胃中药,虽存活率略有提高,但与单独使用 FCZ 治疗组无显著性差异($P > 0.05$)。(7)从感染后 3 日(绝大部分动物未死亡)供试动物肺内存活菌数看,感染前 4 日开始灌胃补中益气汤,然后伍用 FCZ 治疗组与单独使用 FCZ 治疗组比有非常显著性差异($P < 0.01$)。

综合实验结果分析:1. 动物免疫功能处于低下状态时,单独使用补中益气汤对白念珠菌感染未显示疗效。2. 免疫功能正常情况下不易引起白念珠菌感染。3. FCZ 虽对白念珠菌有较好抗菌活性,但在免疫功能低下状态,其疗效常不理想。4. 补中益气汤具有

BRM 样作用,与抗真菌药同时使用,可提高免疫功能低下状态感染白念珠菌的治疗效果,具有明显辅助治疗作用。据此研究结果提示,在免疫功能低下状态肺部感染真菌的治疗,补中益气汤伍用抗真菌药,具有重要的临床意义。

参考文献

[1]廖万清. 真菌病学. 北京:人民卫生出版社. 第

一版,1992

[2]honn R. et al. Rev. infect. Dis 1985;7 : 645

[3]Polak A etal. Mycosis 1991;34 : 109

[4]章玉正,吕乃群. 医学微生物学与免疫学. 上海:上海科技出版社. 第一版,1996

(收稿:1996—09—02)