

# 三七通舒胶囊治疗病毒性脑炎的临床研究

黄雨兰 喻良 孙红斌

(四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072)

**摘要:** 目的: 观察三七通舒胶囊治疗病毒性脑炎的临床疗效。方法: 随机、开放、对照试验。85例年龄在14~59岁的病毒性脑炎患者随机分为三七通舒胶囊早期治疗组(A治疗组, 27例)、三七通舒胶囊延迟治疗组(B治疗组, 30例)和对照组(28例)。A治疗组在常规治疗的基础上立即口服三七通舒胶囊0.2g Tid, 共3月, B治疗组在常规治疗5天后加用三七通舒胶囊0.2g Tid, 共3月。观察三组患者的急性期症状、体征消失时间, 3月后用90项症状清单(SCL-90)、简易智力筛查量表(MMSE)及神经功能缺损评分(ESS)评价患者的远期疗效。结果: A治疗组急性期症状(发热、头痛呕吐、惊厥及意识障碍)的改善均明显优于B治疗组和对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 而B治疗组与对照组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。治疗后3月, 两治疗组的SCL-90、MMSE及ESS评分均好于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 同时A治疗组的SCL-90、MMSE评分好于B治疗组( $P < 0.05$ )。结论: 三七通舒胶囊治疗病毒性脑炎能减轻急性期症状, 改善远期预后; 早期使用三七通舒胶囊可取得更好的效果。

**关键词:** 三七通舒胶囊; 三七三醇皂苷; 脑炎; 病毒性; 临床试验

中图分类号: R512.3 R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1004-0668 (2009) 03-0023-04

## Treatment by Using Sanqitongshujiaonang for Patients with Viral Encephalitis: Results of a Randomized, Open-labeled, Controlled Clinical Trial

HUANG Yu-lan, YU Liang, SUN Hong-bin

(Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, 610072, China)

**Abstract Objective** To evaluate the clinical efficacy of Sanqitongshujiaonang in treating patients with viral encephalitis. **Methods** A randomized, open-labeled, controlled clinical trial was conducted. In this trial, 85 patients with viral encephalitis, aged 14~59 years, were enrolled. They were assigned to three groups randomly: 27 in early treatment group with Sanqitongshujiaonang (treatment group A), 30 in later treatment group with Sanqitongshujiaonang (treatment group B), and 28 in control group. Besides, the two trial groups were treated with Sanqitongshujiaonang (0.2 tid, for 3 months) at the very beginning of conventional therapy and 5 days later after treated with conventional therapy respectively, while the control group was treated with conventional therapy only. Compared the disappearance time of clinical symptoms and signs at the acute stage and the scores of SCL-90, MMSE and ESS 3 months later group to group. **Results** Treatment group A was better than both treatment group B and control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while the difference between treatment group B and control group was not significant ( $P > 0.05$ ) in improving the acute symptoms and signs. Both the two trial groups' scores of SCL-90, MMSE and ESS 3 months later after treatment were better than the control group' ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and treatment group A's scores of SCL-90, MMSE were better than treatment group B ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sanqitongshujiaonang can improve the acute symptoms and the long-term prognosis of the patients with viral encephalitis, and the earlier usage of it can get better effects.

**Key words** Sanqitongshujiaonang; Panaxatriol saponins (PTS); Encephalitis, viral; Clinical trials

作者简介: 黄雨兰, 女, 1972年11月生, 主治医师, 研究方向: 临床神经心理; 通讯作者: 喻良, 男, 1970年11月生, 副主任医师, 研究方向: 癫痫。

病毒性脑炎是神经科常见疾病,常表现为发热、头痛呕吐、意识障碍、精神症状、局灶性神经功能缺损及痫性发作等。由于致病的病毒种类繁多,常缺乏特效的抗病毒治疗,目前病死率和致残率仍较高。但通过及时的支持治疗、免疫治疗及脑保护治疗等可明显改善其预后<sup>[1]</sup>。三七为五加科人参属植物三七 (*Panax notoginseng* (Buk) Chen FH) 的干燥根,三七三醇皂苷 (panaxatriol saponin, PTS) 为三七的主要活性成分,其中人参三醇皂苷 Rg1 的含量达 60% 以上, Rg1、R1、Re 三者的含量约达 80%。现代药理研究发现其具有多重药理作用。三七通舒胶囊的主要成分为 PTS, 现已广泛用于心脑血管病的治疗,但在其他方面的应用较少。鉴于 PTS 可减少钙超载,抗自由基生成,减轻脑水肿,保护脑组织<sup>[2-3]</sup>,其 Rg1 成分还可抑制神经细胞凋亡和谷氨酸、多巴胺诱导的 NO 相关神经毒性,促进即早基因 (c-fos) 的表达,增加海马组织中 cAMP 的含量,对缺血脑组织和血管内皮细胞也有保护作用,同时可减少缺血脑组织的再灌注损伤<sup>[4,5]</sup>,说明 PTS 具有脑血管和神经双重保护作用。由此推测 PTS 对病毒感染导致的脑损伤亦可能有保护作用,但至今未见有关报道。本研究通过三七通舒胶囊辅助治疗病毒性脑炎取得了较好的疗效,现报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

本组 85 例系我科 2005 年 6 月~2008 年 2 月住院患者,其中男 49 例,女 36 例,年龄 14~59 岁。74 例病前均有明确病毒感染史。入院时的病程 1~5 d,患者入院后除常规检查外,均行脑脊液常规、生化、涂片查霉菌及抗酸杆菌、脑脊液细菌及霉菌培养以及寄生虫检查等除外细菌、霉菌及寄生虫感染,并行头颅 CT 或 MRI 及脑电图检查,均符合病毒性脑炎的诊断标准<sup>[6]</sup>。其中,发热 73 例 (85.9%),头痛、呕吐 71 例 (83.5%),抽搐 37 例 (43.5%),意识障碍 67 例 (78.8%),肢体瘫痪 45 例 (52.9%)。脑脊液压力增高 67 例 (78.8%,均轻~中度增高),细胞数升高 56 例 (65.9%),蛋白轻度升高 47 例 (55.3%),糖和氯化物均正常,脑脊液和血查细菌、霉菌及寄生虫均阴性。脑电图异常 76 例 (89.4%),多表现为弥漫性的高或低波幅的慢波活动,也可出现局限性慢波、尖波或棘波。52 例头颅 CT 检查 31 例异常

(59.6%),示脑实质局灶性、多灶性或弥漫性低密度改变,脑轻度肿胀等。33 例头颅 MRI 检查 30 例异常 (90.9%),示脑实质内局灶或多灶性长 T1 与长 T2 信号等。85 例患者被随机分为三七通舒胶囊早期治疗组 (A 治疗组,27 例)、三七通舒胶囊延迟治疗组 (B 治疗组,30 例) 及对照组 (28 例)。3 组患者的年龄、性别、入院时病程及病情比较无统计学差异 (详见表 1)。

### 1.2 治疗方法

对照组给予抗病毒、脱水降颅压、激素减轻脑水肿、退热止痉、控制继发感染、维持水盐、电解质及酸碱平衡、对症支持、预防并发症及康复等常规治疗。A 治疗组入院后在常规治疗的基础上立即给予三七通舒胶囊 (批号 050501,0.2 g 粒,成都华神集团股份有限公司制药厂) 0.2 g Tid 共 3 月,B 治疗组在常规治疗 5 天后加用三七通舒胶囊 0.2 g Tid 共 3 月。

### 1.3 疗效及安全性评价

观察 3 组患者的退热时间、头痛呕吐消失时间、惊厥控制时间及意识恢复时间。治疗 3 月后进行 90 项症状清单 (SCL-90)、简易智力筛查量表 (MMSE) 及神经功能缺损评分 (ESS) 检查。并在治疗过程中监测患者的心、肝、肾功能及不良反应。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,完全随机设计两样本均数的比较采用独立样本的 *t* 检验,3 组及以上均数的比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),组间两两比较用 *q* 检验。分类资料采用率与构成比表示,组间率与构成比的比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 主要疗效指标

A 治疗组退热时间、头痛呕吐消失时间、惊厥控制时间及意识恢复时间均短于 B 治疗组和对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 B 治疗组上述指标与对照组比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。治疗后 3 月,两治疗组的 SCL-90、MMSE 及 ESS 评分均好于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),同时 A 治疗组的 SCL-90、MMSE 评分好于 B 治疗组 ( $P < 0.05$ ) (见表 3)。治疗组无死亡,对照组死亡 1 例。

表 1 3组治疗前临床资料比较 (例)

组别	n <sup>2</sup>	年龄 (岁)	发热	抽搐	头痛呕吐	意识障碍	肢体瘫痪	CSF异常	影像学异常	脑电图异常
A 治疗组	27	33.90 ± 10.76	24	11	22	22	14	24	19	25
B 治疗组	30	34.90 ± 9.99	24	15	27	24	16	25	22	26
对照组	28	36.70 ± 10.32	25	11	22	21	15	23	20	25

表 2 急性期 3组主要临床症状平均消失时间 (d,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	发热	头痛呕吐	抽搐	意识障碍
A 治疗组	3.70 ± 0.45*#	5.40 ± 0.65*#	2.00 ± 0.61*#	2.70 ± 0.67** <sup>△</sup>
B 治疗组	4.50 ± 0.61	6.40 ± 0.65	3.10 ± 0.74	4.92 ± 0.55
对照组	4.49 ± 0.36	6.45 ± 0.56	3.14 ± 0.74	5.14 ± 0.74

与对照组比较, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01; 与 B 治疗组比较, # P < 0.05, <sup>△</sup> P < 0.01

表 3 治疗 3 月后 3组各指标变化情况 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n <sup>2</sup>	SCL-90	MMSE	ESS
A 治疗组	27	138.20 ± 13.02*#	27.80 ± 1.92**#	94.60 ± 4.28**
B 治疗组	30	158.40 ± 12.88 <sup>△</sup>	23.20 ± 3.11*	88.80 ± 6.06 <sup>△</sup>
对照组	27	175.00 ± 7.25	19.40 ± 1.95	78.80 ± 5.45

与对照组比较, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01; 与 B 治疗组比较, # P < 0.05, <sup>△</sup> P < 0.01

### 2.2 不良反应

治疗组患者有 3 例在治疗过程中出现轻微皮疹, 推测与药物可能有关, 经对症处理后好转, 其余未见与药物有关的不适。治疗过程中患者的血常规、肝肾功能监测未见明显异常。

### 3 讨论

病毒性脑炎是人体感染病毒后以脑实质损害为主的一种疾病, 常表现为发热、头痛呕吐、精神行为异常及意识障碍, 同时有局灶性神经功能缺损和癫痫发作。目前认为病毒性脑炎的发病是由于: ①病毒迅速增殖, 直接破坏神经组织导致细胞坏死, 或诱导宿主细胞凋亡造成直接损伤, 也可以通过氧化作用等损害机体; ②病毒在潜伏感染后的再激活, 以及宿主产生的免疫反应, 造成神经组织的脱髓鞘病变; ③血管周围的损伤及其所造成的供血不足。目前病毒性脑炎尚无特效治疗, 急性期的治疗原则是对症处理, 减轻脑损害, 避免后遗症。近年的研究表明, 部分中药对病毒性脑炎的治疗有一定疗效, 如醒脑静、清开灵、丹参等<sup>[1]</sup>, 而有血管和神经双重保护作用的 PTS 对病毒性脑炎是否有效尚未见报道。

本研究采用以 PTS 为主要成分的三七通舒胶囊治疗病毒性脑炎, 结果显示: 三七通舒胶囊早期治疗组对病毒性脑炎急性期主要症状的控制方面均

明显优于对照组, 同时两治疗组 3 月后的神经功能、精神行为及智力等方面的改善明显较对照组好, 其机制可能与以下因素有关: ①病毒性脑炎急性期由于病毒的破坏, 造成神经细胞钙超载, 脑水肿, 并通过产生自由基造成神经组织的损伤。PTS 可减少钙超载, 抗自由基生成, 减轻脑水肿, 保护脑组织<sup>[2-3]</sup>, 从而减少了病毒对神经组织的破坏而使急性期症状改善; ②许多病毒可通过诱导凋亡杀伤感染的细胞<sup>[7-9]</sup>, 凋亡是病毒性脑炎脑损伤的重要机制<sup>[10]</sup>。最近在局灶性脑缺血再灌注大鼠模型中发现 PTS 具有明显的抗神经细胞凋亡作用, 这可能是脑炎急性期 PTS 的脑保护机制之一<sup>[11-12]</sup>。

③现代药理研究证实 PTS 具有降低血黏度、抗血小板聚集、扩张血管、降低血脂、改善微循环及抗炎作用<sup>[13]</sup>, 因而可能改善病毒感染导致的血管周围损伤, 减轻炎症反应和继发的供血不足及脑梗死。④此外, 动物实验还表明, PTS 可上调脑源性神经营养因子 (BDNF) 及其酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 的表达<sup>[14]</sup>, 促进大鼠脑梗死后不同时点突触素 (Syn) 和突触后致密物质 (PSD-95) 的表达<sup>[15]</sup>, 重塑大脑功能, 促进神经功能的恢复。这可能是 3 月后治疗组神经功能、智力及精神行为改善较对照组更明显的原因之一。但具体的机制有待进一步研究。本组资料还显示, 三七通舒胶囊早期治疗组退热时间、头痛呕吐消失时间、惊厥控制时间及意识恢复时间均短于三七通舒延迟治疗组, 同时 3 月后的 SCL-90 MMSE 评分也好于后者, 说明病毒性脑炎发生之后, 尽早使用三七通舒胶囊辅助治疗无论是对急性期症状的恢复, 还是远期神经功能、智力及精神行为的改善均更好。

#### 参考文献

[1] 刘青鹤, 邱邦东, 余光开. 病毒性脑炎急性期治疗的进展 [J]. 医学综述, 2008, 14: 1683-1684.

[2] Han JA, Hu WY, Sun ZH. Effect of panax notoginseng saponin on Ca<sup>2+</sup>, CaM in craniocerebral injury [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 1999, 19: 227-229.

[3] 姚小皓, 李学军. 三七中人参醇苷对脑缺血的保护作用

用及其机制 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27: 371-372

[4] 何蔚, 朱遵平. 三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤血清 IL-8 的影响 [J]. 放射免疫杂志, 2002, 15: 267-268.

[5] 刘建辉, 翼凤云, 王婷, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究 [J]. 中国临床神经科学, 2002, 10: 90-92.

[6] Maurice Victor Allan H. Ropper Adams and Victor's Principles of Neurology [M]. 7th Edition. Beijing Science Press, 2001: 783-817.

[7] Griffin DE, Hardwick JM. Regulators of apoptosis on the road to persistent alphavirus infection [J]. Annu Rev Microbiol, 1997, 51: 563-592.

[8] Perng GC, Maguen B, Jin L, et al. A gene capable of blocking apoptosis can substitute for the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript gene and restore wild-type reactivation levels [J]. J Virol, 2002, 76: 1224-1235.

[9] DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Richardson-Burns S, et al. Central nervous system apoptosis in hu-

man herpes simplex virus and cytomegalovirus encephalitis [J]. J Infect Dis, 2002, 186: 1547-1557.

[10] 张敏, 魏桂荣, 梅元武. 单纯疱疹病毒性脑炎研究进展 [J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 2004, 24: 533-536.

[11] 张利军, 白宇, 侯郁青, 等. 三七三醇皂苷和胞二磷胆碱联用对局灶脑缺血再灌注大鼠的脑保护作用 [J]. 中国老年保健医学, 2007, 5: 16-18.

[12] 张利军, 白宇, 侯郁青, 等. 三七三醇皂苷对局灶脑缺血再灌注大鼠脑梗死体积及 caspase-3 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2007, 13: 68-70.

[13] 张剑峰, 张丹参. 三七总皂苷药理作用研究进展 [J]. 中医中药, 2007, 13: 472-474.

[14] 王席玲, 邹忆怀, 瞿建英, 等. 三七三醇皂苷对 MCAO 大鼠 BDNF 和 TrkB 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31: 102-105.

[15] 崔方圆, 瞿建英, 邹蔚萌, 等. 三七通舒胶囊对脑梗死后不同恢复时点 Syp 和 PSD-95 表达的影响 [J]. 中成药, 2008, 30: 31-34.

(收稿日期: 2009-01-15)

(上接第 3 页)

小脑与大脑、脑干和脊髓之间有着丰富的传入和传出联系, 大脑皮层的一部分传出纤维在脑桥换神经元后, 投射到小脑半球; 小脑半球的传出纤维则在齿状核换神经元, 从齿状核发出的纤维可以直接投射到丘脑腹外侧部分或经红核换元后再投射到丘脑腹外侧部分, 转而投射到大脑皮层, 形成大小脑之间的反馈联系。小脑参与躯体平衡和肌肉张力(肌紧张)的调节、随意运动的协调、参与运动性的学习记忆、调节心血管活动, 并与执行功能、语言功能、智力等等关系密切<sup>[5]</sup>。

但是, 回顾经穴特异性的研究, 小脑被关注得较少。这次你外关穴与非穴的显著不同, 恰是小脑的激活程度的不同。研究结果提示, 在后续的研究中, 应进一步关注小脑对于穴位特异性、针刺效应的调控作用, 进一步明确小脑是否为穴位发挥功效的一个关键通路。

另外, 实验中还观察到的外关穴较非穴更能激活左侧颞叶、针刺非穴较外关穴更能激活右侧枕叶的趋势, 也值得进一步研究。

综上, 本试验运用 MRI 脑功能成像技术, 基

于 ROIs 方法, 比较了针刺外关穴和“非穴”对不同脑区的激活, 两者激活几率、激活点数和激活强度的比较表明, 对小脑的激活是针刺外关穴与“非穴”一大区别, 推测该特异性激活与外关穴临床功效的中枢机制有关。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 中国国家标准化管理委员会. 腧穴名称与定位: 中华人民共和国国家标准 [S]. GB/T12346-2006: 27.

[2] 倪皖东, 罗述谦. 脑功能成像技术与针灸研究疗效机制 [J]. 中国临床康复, 2008, 8 (4): 718-719.

[3] 赖新生, 黄泳. 经穴-脑相关假说指导下经穴特异性、针刺得气、配伍规律脑功能界定 [J]. 中国针灸, 2007, 27 (10): 777-780.

[4] Schaechter JD, Connell BD, Stason WR, et al. Correlated change in upper limb function and motor cortex activation after venum and sham acupuncture in patients with chronic stroke [J]. J Altern Complement Med, 2007, 13 (5): 527-532.

[5] 汤慈美. 神经心理学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 92-101.

(收稿日期: 2009-03-20)