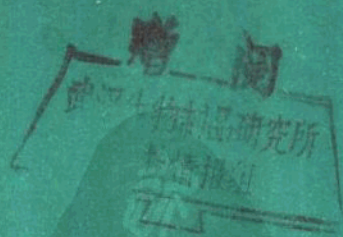


菌苗防治慢性气管炎 研究资料汇编

夏 贤 汉 编



1
18

湖北省卫生局

菌苗防治慢性气管炎 研究资料汇编

夏 贤 汉 编

湖 北 省 卫 生 局

一 九 八 一 年

目 录

综 述

气管炎菌苗治疗慢性气管炎的作用机理研究进展……(1)

药 理 研 究

八种细菌镇咳、祛痰、平喘作用的初步实验研究… (11)

细菌的镇咳、平喘作用实验筛选报告…………… (19)

大肠杆菌的平喘作用研究报告…………… (27)

临床观察和质量标准研究

抗咳喘片治疗慢性气管炎1029例疗效观察与实验

研究…………… (40)

关于生产“抗咳喘片”的批复…………… (57)

抗咳喘片质量标准…………… (58)

二种抗咳喘片的疗效比较观察…………… (60)

长百灵咳喘片治疗609例慢性气管炎的研究…………… (62)

长百灵咳喘片治疗慢性气管炎的远期疗效和耐药性

观察…………… (74)

关于生产“长百灵咳喘片”的批复…………… (82)

长百灵咳喘片质量标准…………… (83)

有关长百灵咳喘片的临床补充观察…………… (85)

用双盲法观察长百灵咳喘片治疗慢性气管炎的

初步小结…………… (90)

气管炎菌苗气雾治疗129例慢性气管炎疗效观察… (93)

气管炎菌苗预防感冒的效果观察…………… (101)

问 题 解 答

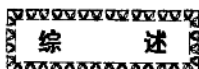
气管炎菌苗使用问题解答..... (107)

译 文

日本治疗支气管哮喘的几种菌（疫）苗制剂..... (110)

附 录

慢性支气管炎临床诊断及疗效判断标准（1979年
修订）..... (112)



气管炎菌苗治疗慢性气管炎 的作用机理研究进展

武汉生物制品研究所 夏贤汉

气管炎菌苗原称哮喘菌苗，由自家菌苗演变而来。在国外只用其来治疗支气管哮喘；在我国除用其治疗支气管哮喘外，还主要用于治疗慢性气管炎，所以在1971年的全国防治慢性气管炎工作会议上决定改名为气管炎菌苗。该菌苗已有70余年的应用历史。1909年 Carmolt Jones氏首次报告用菌苗注射治疗50例支气管哮喘病人，获得了较好效果，有48例的症状得到改善。自此以后，有较多这方面的研究论文发表。Fontana等氏于1965年总结了一些比较重要的研究报告（见表1），认为大多数的报告因缺乏对照组，难以评价菌苗的真实效果。近年来，西本氏综述了日本应用该菌苗治疗支气管哮喘的效果，认为其有效率为50—70%（见表2）。我国于1957年开始试制和使用此菌苗，其治疗支气管哮喘（感染性）的有效率为69.7—80%；治疗慢性气管炎的有效率为69—90%，显效率为30—60%。

关于气管炎菌苗的作用机理，直至目前还不十分清楚，国内外研究者正在探索中。本文拟从免疫学和药理学二方面叙述有关这方面的研究情况，尤其对最近在药理学这个新领域内所取得的进展给予较多地介绍和讨论，这或许对进一步搞清气管炎菌苗的作用机理有所裨益。

表 1 英、美等国应用哮喘菌苗治疗支气管哮喘的有效率

报 告 者	治疗改善症		改善率 (%)	成人或儿童
	人数	状人数		
Banks(1934)	143	114	80	未说明
Bensen(1933)	94	74	79	成人和儿童
Bergquist(1955)	122	84	69	成人
Camolt—Jones(1909)	52	34	75	成人
Frankland et al(1955)	100	58	58	成人和儿童
Helander(1958)	228	161	70	成人
Rackemann et al(1925)	131	77	59	成人和儿童
Rogers(1921)	40	34	85	未说明
Stevens(1939)	53	50	94	儿童
Thomas et al(1924)	62	56	87	成人和儿童
Thomas et al(1933)	300	213	71	未说明
Voorsanger et al(1929)	66	42	64	成人和儿童
Walker(1919)	178	117	60	成人和儿童
Wilmer et al(1933)	150	114	76	未说明
Johnstone(1959)	50	48	80	儿童
Aas et al(1963)	15	12	80	儿童
Fontana et al(1964)	15	7	47	儿童

表 2 日本应用哮喘菌苗治疗支气管哮喘的有效率

报 告 者	有效率 (%)	成 人 或 儿 童
伊藤等	52.4	成人
森	93.8	儿童
西本等	68.2	成人
中村等	58.7	成人
光井等	64.4	成人
西本等	57.6	成人
川上等	59.4	成人

免 疫 学

一、脱敏作用

菌苗在国外由于只用来治疗支气管哮喘，所以研究者们主要集中于研究它的脱敏作用。Blatt氏在1961~1962年进行了有关这方面的文献综述，列举了514篇参考资料，认为菌苗治疗哮喘的脱敏价值，在当时仍是一个争论的问题。野口英氏等1973年根据日本研究者研究的结果，认为菌苗可能主要起非特异性的脱敏作用，但也不能低估特异性的脱敏效能。但我国的新疆医学院在1972年研究气管炎菌苗对实验动物（豚鼠）过敏反应的影响时，发现其不仅未有脱敏作用；反而似有增强过敏反应的影响。

二、免疫作用

国外对菌苗治疗慢性气管炎是否具有免疫作用未见有研究报导。

我国自广泛应用气管炎菌苗治疗慢性气管炎以来，有些研究者为了探讨其治疗该病的作用机理，主要从非特异性免疫作用方面进行了不少工作，现简述如下：

1. 体液免疫

(1) 分泌性IgA (SIgA)：为上呼吸道分泌液中防止呼吸道感染的主要免疫球蛋白，所以当其缺乏或显著降低时，容易发生呼吸道感染。关于SIgA与慢性气管炎的关系，近年来国内外这方面的研究发展较快，但尚难得出明确结论。国外Medici氏(1971年)、Orfanakis等氏(1973年)曾报告慢性气管炎患者痰内的SIgA下降。我国第四军医大学、解放军总医院、武汉军区370医院等单位研究比较了正常人和慢性气管炎患者痰中分泌性IgA的含量差异，发现患者明显低于正常人；但后字245部队报告患者痰内的SIgA并无明显减少。河南医学院研究了菌苗治疗前后慢性气管炎病人唾液中分泌性IgA的含量变化，发现治疗后比治疗前升高；但未结合疗效进行分析。武汉生物制品研究所、武汉医学院第一附属医院等单位比较了菌苗治疗前后病人痰中分泌性IgA的含量动态、发现治疗后较治疗前明显增高，并与疗效呈一定平行关系；但作者认为病例较少，需进一步研究，才能确定其意义。

(2) 血中IgG、IgA和IgM：其在血液中的含量一般能表明机体的免疫机能状况，所以当其含量明显减少时，抗感染的能力就会降低。上海第二医学院、苏州医学院、山西医学院、河南医学院、福州军区等单位比较了正常人和慢性气管炎患者血清中免疫球蛋白的差异，结果发现患者的含量大部与正常人相近。武汉生物制品研究所、武汉医学院第一附属

医院、武汉军区370医院、河南医学院等单位研究了菌苗对机体体液免疫功能的影响,结果皆未发现患者经菌苗治疗后,血中的IgG和IgA含量有明显升高或有什么规律性的变化。关于血中IgM的测定报告不多,只有上海第二医学院和山西医学院进行了这方面的工作,同样也未发现其消长及治疗前后的改变与疾病有什么关系。因而可以初步认为血清中的IgG、IgA和IgM的测定对判断疗效和阐明菌苗的作用机理等方面价值不大。

2. 细胞免疫

(1) 皮肤反应:为测定细胞免疫功能的体内试验,当其反应减弱或缺乏时,表明机体细胞免疫功能低下,易受感染。广州医药卫生研究所用旧结核菌素(O.T.)、广东医药卫生研究所用链激酶——链道酶(SK—SD)、河南医学院用二硝基氟苯(DNCB)、武汉生物制品研究所、武汉医学院第一附属医院用植物血凝素(PHA)分别比较测定了正常人和慢性气管炎患者的皮肤反应,结果皆显示患者的反应强度低于或明显低于正常人;并病情越重反应越低。武汉生物制品研究所、武汉医学院第一附属医院、长沙市卫生防疫站、河南医学院等单位报告菌苗能增强皮肤反应,且与疗效有一定关系。

(2) E—玫瑰花结试验和淋巴细胞转化试验:为测定细胞免疫水平的体外试验,意义同皮肤反应。上海市卫生防疫站、温州市协作组、河南医学院、苏州医学院、长沙市卫生局等单位用上述二种试验同时分别测定了慢性气管炎患者和正常人的细胞免疫水平,结果皆显示患者的细胞免疫水平低于正常人。河南医学院、长沙市卫生局等单位报告菌苗能

提高细胞免疫水平，且有统计学的意义；但上海市卫生防疫站、武汉生物制品研究所、武汉医学院第一附属医院等单位报告菌苗无增强细胞免疫功能的作用。

从上述资料的结果来看，慢性气管炎患者的细胞免疫水平低于或明显低于正常人，经菌苗治疗后可回升，但回升是否与疗效平行，各家报告结果不一致，因此，需进一步研究才能定论。

药 理 学

武汉生物制品研究所等单位在使用气管炎菌苗的过程中，观察到其疗效作用有时出现较快（2～3天），并对理化因子引起的非感染性咳嗽患者也有较好的效果，因而启发他们考虑到气管炎菌苗是否存在药理作用。据此，他们对目前国内常用的几种治疗慢性气管炎的细菌制剂，从镇咳、平喘等药理学方面进行了实验探索，结果发现革兰氏阳性细菌一般有明显的镇咳作用；阴性细菌一般具有一定的平喘功能。并从革兰氏阳性菌中筛选出了镇咳作用强的白色葡萄球菌，从革兰氏阴性菌中筛选出了平喘作用较强的非致病性大肠杆菌。并也进一步将白色葡萄球菌和非致病性大肠杆菌分别制成片剂，应用于临床，所得结果基本上与动物药理试验一致。现将他们对这二个细菌的研究结果简述如下：

一、白色葡萄球菌的镇咳作用研究

他们首先通过对小白鼠的急性镇咳试验（氢氧化铵喷雾法），发现白色葡萄球菌有近似可待因的镇咳作用强度，然后通过对电刺激猫喉上神经引起咳嗽的影响，和对咳嗽中枢作用的初步试验，也证明其作用是中枢性的，和可能直接抑

制咳嗽中枢延脑孤立索。为了进一步证明它的实用价值，他们将其制成白色葡萄球菌片（商品名白葡止咳片），治疗了546例咳嗽患者，获得总有效率为91.2%，显控率为70.9%，其中治疗单纯型慢性气管炎231例，获得总有效率为90.1%，显控率为65.4%；治疗其他咳嗽患者315例，获得总有效率为92.0%，显控率为74.9%。并且在疗效观察过程中，还发现白色葡萄球菌有调节付交感神经的作用，能使痰量明显减少。

二、大肠杆菌的平喘作用研究

他们在实验室采用豚鼠恒压喷雾组织胺和乙酸胆碱致喘法，证明大肠杆菌有一定的平喘作用；并且也进一步用豚鼠离体支气管肺脏灌流法，发现其有直接扩张支气管和抗组织胺的功效。他们将其制成大肠杆菌片（简称平喘片），试治了151例喘气患者，获得平喘有效率为85.44%，显控率为44.35%，其中治疗喘息型慢性气管炎的平喘有效率为83.34%，显控率为33.34%；治疗支气管哮喘的平喘有效率为88.52%，显控率为60.65%。

讨论和小结

慢性气管炎是一种严重危害人民健康的常见呼吸道疾病，临床上表现有咳、痰、喘、炎四症。其病因复杂，至今尚未完全定论。据目前了解，感染、理化刺激可能是慢性气管炎发病的外因，而过敏、机体抵抗力降低、植物神经功能紊乱可能是慢性气管炎发生和发展的内因。治疗慢性气管炎应针对其病因和症状才会获得预期的效果。

一般说来，气管炎菌苗在国外治疗支气管哮喘的疗效是

有争议的，但在我国则主要用于治疗慢性气管炎，根据10多年来对大量病人(千万人次以上)应用的结果，备受欢迎，效果无疑是明显和肯定的。因此，我国现已把其作为正式生物制品制剂进行了生产。国外有些学者认为该菌苗治疗哮喘的作用机理是脱敏；但根据国内外大多数的研究报告来看，很难得出肯定的结论。作者认为如果哮喘患者（包括主要因过敏而发生的一部份慢性气管炎患者在内）确系由使用菌苗中所含的相应细菌成份所引起，那么用该菌苗进行特异性脱敏治疗可能会获得一定效果；否则，疗效是无从发生的。至于菌苗的非特异性脱敏作用，可想而知，即使有也不会疗效中起主要作用。

气管炎菌苗是否也像一般菌苗（如霍乱菌苗和百日咳菌苗等）一样，具有特异性的免疫作用呢？这是一个经常被人提出的问题，作者的回答是否定的，因该菌苗中的细菌可以说都是非致病性的（如我国的三联气管炎菌苗），一般不能成为慢性气管炎的感染因子，所以不存在其有什么特异性免疫作用的问题。

关于气管炎菌苗的非特异性免疫作用问题，主要是我国研究者结合治疗慢性气管炎作了某些研究。根据国内外多数资料来看，可以初步认为慢性气管炎患者的局部体液免疫和全身细胞免疫功能是偏低的；但血液中的免疫球蛋白水平却在正常值范围。我国有些单位报告使用菌苗治疗后，一般能增强患者的呼吸道局部体液免疫和全身细胞免疫功能；但与疗效的关系，则各个报告不一。作者根据自己的研究结果，认为菌苗可能有某种程度的非特异性免疫作用，但是否明显，尚需进一步研究才能定论。

对于气管炎菌苗的药理作用,根据武汉生物制品研究所等单位对白色葡萄球菌的镇咳作用和非致病性大肠杆菌的平喘作用的研究无疑是肯定的。这项研究不仅在阐明气管炎菌苗本身的作用机理方面具有较大的现实意义,并且也表明某些菌体有成为药源和作为口服治疗药物的可能性。此外也证明,利用药理学方法研究菌苗的治疗用途,不仅对提高制品质量(如筛选菌种)和制订质量标准(如检定药品质量)提供了手段;也为在生物制品方面研究中西药结合制品开阔了途径。如武汉生物制品研究所现已研制成功的白葡止咳片、抗咳喘片、长百灵咳喘片就是利用药理学方法制订片剂的生产质量标准,并使中西药配伍得当,提高和加速了菌苗复方片剂的疗效的。

综上所述,气管炎菌苗很明显地是以药理作用为主,并且也还可能以非特异性免疫作用和脱敏作用为辅的一种治疗性菌苗。因此,作者认为应该根据药理学原则对目前现行的“气管炎菌苗制造及检定暂行规程”和“气管炎菌苗使用说明书”进行全面修订,使该菌苗在实际应用中发挥更大的效用。

主要参考资料

- (1) Brit Med J, 2:941 (oct), 1955。
- (2) J. Allergy, 36:47 (Jan—Feb), 1965。
- (3) JAMA, 193 (11):895, 1965。
- (4) Amer. Rev Resp Dis, 103:784, 1971。
- (5) Amer. Rev Resp Dis, 107:728, 1973。
- (6) 内科シリーズNo.12 気管支喘息のすべて, 1973。

- (7) *Сидоренко, Е.Н. : Инфекционная Бронхиальная Астма, 1975.*
- (8) 防治慢性气管炎资料选辑 (1972—1973), 新疆卫生局, 1973。
- (9) 中华医学杂志, 54 (12) :782, 1974。
- (10) 生物制品参考资料 (菌苗专辑), 2 期, 武汉所, 1975。
- (11) 医用生物制品学、武汉所翻印, 1976。
- (12) 新医药通讯, 5期, 广东省医药卫生研究所编, 1976。
- (13) 感冒、气管炎、肺气肿、肺心病资料汇编, 湖北省卫生局, 1977。
- (14) 慢性气管炎病因研究实验方法汇编, 全军防治慢性气管炎办公室, 1977。
- (15) 江苏医药, (1) :43, 1977。
- (16) 医学研究通讯, (4) :6, 1978。
- (17) 长百灵咳喘片治疗慢性气管炎的研究 (附细菌的药理作用研究), 湖北省防治慢性气管炎办公室, 1979。
- (18) 医学研究通讯, (3) :11, 1980。



八种细菌镇咳、祛痰、 平喘作用的实验研究

武汉生物制品研究所 湖北省气管炎药理协作组*

关于哮喘菌苗治疗慢性气管炎的作用机理，我们曾从药理学方面进行了初步探讨⁽¹⁾，结果发现其具有明显的镇咳和一定的祛痰作用。为了深入研究细菌的这种药理作用，本试验又进一步对组成哮喘菌苗的白色葡萄球菌、甲型链球菌、奈瑟氏双球菌和其他治疗慢性气管炎的有效细菌⁽²⁻⁶⁾，如伤寒杆菌、付伤寒杆菌甲、付伤寒杆菌乙、减毒结核杆菌（卡介菌）、灵芝菌同时进行了镇咳、祛痰和平喘作用的药理实验，现将初步结果报导如下：

细菌的制备

所试细菌皆为武汉生物制品研究所生产菌苗用的菌株，分别用相应的液体培养基培养。除甲型链球菌、减毒结核杆菌（卡介菌）外，其余皆为通气培养。白色葡萄球菌、甲型链球菌、奈瑟氏双球菌、伤寒杆菌、付伤寒杆菌甲、付伤寒杆菌乙，用福尔马林灭活，减毒结核杆菌、灵芝菌用加热灭活，经无菌试验检定合格后，置冰箱备用。

试验方法和结果

所试方法为全国统一方法

1、镇咳试验：小白鼠氨雾刺激引咳法

取体重18—22克健康小白鼠，随机分组，雌雄不拘。各试验组灌胃或皮下注射给药，对照组给等容量生理盐水，半小时至一小时后，进行恒压氨雾刺激，采用上下法，求得各组动物的EDT₅₀。（半数致咳时间）。以对照组的EDT₅₀为100%，求出各给药组的R值（相对EDT₅₀），凡R值≥130%者为有效；R值≥150%者为显著有效。

$$R \text{ 值} = \frac{\text{给药组EDT}_{50}}{\text{对照组EDT}_{50}} \times 100\%$$

咳嗽观察指标：小白鼠接受一定时间氨雾刺激后，取出观察一分钟，如出现3次以上咳嗽反应为阳性反应；3次以下为阴性反应。结果见表一。除可待因外，所试验的8种细菌中，以白色葡萄球菌的镇咳作用最为显著和稳定。

表一 镇 咳 试 验 结 果

组别	次数	剂 量 (/公斤)	给药 途径	动物 数	EDT ₅₀ (秒)	R (%)	结果 判断
生理 盐水	1	25ml	灌胃	6	15.85		
	2	"	"	8	10.80		
	3	"	"	8	19.19		
	4	"	"	7	13.15		
	5	"	"	10	23.40		
可 待 因	1	30mg	皮下	6	33.96	214.3	显效
	2	"	"	8	30.60	264.8	"
	3	"	"	8	41.59	216.0	"
	4	"	"	7	42.36	322.0	"
	5	75mg	灌胃	10	47.90	204.7	"

续上表

组别	次数	剂量 (/公斤)	给药 途径	动物 数	EDT ₅₀ (秒)	R (%)	结果 判断
白葡萄球菌	1	30毫克	灌胃	6	35.89	226.4	显效
	2	10 "	"	8	28.20	261.1	"
	3	30 "	"	8	30.06	152.0	"
	4	10 "	"	8	34.99	266.0	"
	5	30 "	"	8	47.60	203.4	"
奈氏双球菌	1	30毫克	灌胃	6	18.41	116.2	无效
	2	—	—	—	—	—	—
	3	30毫克	灌胃	8	16.29	85.0	无效
	4	"	"	8	22.39	170.0	显效
	5	"	"	10	26.70	114.1	无效
甲链球菌	1	30毫克	灌胃	6	17.42	110.0	无效
	2	—	—	—	—	—	—
	3	30毫克	灌胃	8	18.41	95.0	无效
	4	"	"	8	15.90	114.0	—
	5	"	"	9	33.50	143.1	有效
伤寒杆菌	1	—	—	—	—	—	—
	2	15毫克	灌胃	8	13.50	121.0	无效
	3	—	—	—	—	—	—
	4	15毫克	灌胃	7	14.83	113.0	无效
	5	—	—	—	—	—	—
付杆伤寒甲	1	—	—	—	—	—	—
	2	15毫克	灌胃	8	13.20	122.2	无效
	3	—	—	—	—	—	—
	4	15毫克	灌胃	8	15.45	118.0	无效
	5	—	—	—	—	—	—