

银翘散最佳煎煮时间治疗(风热犯卫证)急性 上呼吸道感染的疗效分析

霍炳杰*, 常靓, 刘羽, 张莉, 李晶, 刘亚娟
(河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)

[摘要] **目的:**观察银翘散最佳煎煮时间治疗急性上呼吸道感染(风热犯卫证)的临床疗效及对外周血 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法:**将 127 例患者随机按数字表法以 1:1 分为对照组 62 例和试验组 65 例,对照组采用煮沸后 12 min 的银翘散汤剂,试验组采用煮沸后 6 min 的银翘散汤剂,每剂煎取药液 200 mL,根据病情,分别给予 100 mL/次,2~4 次/d,口服。两组疗程均为 3 d。观察降温起效时间、解热时间;进行治疗前后中医临床证候评分;检测治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平;进行安全性评价。**结果:**试验组临床痊愈率为 69.23%,高于对照组的 51.61% ($P < 0.05$);用药后 3 h 和 6 h 试验组体温低于对照组 ($P < 0.05$);试验组起效时间和解热时间均短于对照组 ($P < 0.05$);治疗后试验组咽痛、恶风、头胀痛、鼻塞评分低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后试验组 $CD3^+ CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组 ($P < 0.05$), $CD3^+ CD8^+$ 低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:**煮沸后 6 min 的银翘散治疗急性上呼吸道感染(风热犯卫证)解热、改善症状、提高临床疗效、免疫调节方面均优于煮沸后 12 min 的银翘散,因此临床建议银翘散的最佳煎煮时间为煮沸后 6 min 左右。

[关键词] 银翘散; 煎煮时间; 急性上呼吸道感染; T 淋巴细胞亚群

[中图分类号] 287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0200-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080200

Curative Effect Analysis of Best Decoction Time of Yinqiao San on Acute Upper Respiratory Infection (Wind Heat Invading Syndrome)

HUO Bing-jie*, CHANG Liang, JIU Yu, ZHANG Li, LI Jing, LIU Ya-xian
(The Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe clinical effect of the best decoction time of Yinqiao San and influence to peripheral blood T lymphocytes subpopulations in treating acute upper respiratory infection. **Method:** One hundred and twenty-two patients were randomly divided into control group (62 cases) and experimental group (65 cases) by random number table, patients in control group received Yinqiao San for 12 minutes' boiling, patients in experimental group received Yinqiao San for 6 minutes' boiling, 200 mL/dose, and according to state of an illness, 100 mL/time, 2-4 times/day. Courses of treatment were 3 days. And onset time of hypothermia and time of fever were observed. Before and after treatment, scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome was graded. Levels of T lymphocytes subpopulations were also detected for safety evaluation. **Result:** The revealing rate of observation group was 69.23%, which was higher than that was 51.61% in control group ($P < 0.05$). At the third and sixth hours after taking drugs, the temperature of observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). The onset time and antipyretic time in observation group were both shorter than these data in control group ($P < 0.05$). After treatment, Scores of sore throat, head pain, stuffy nose, bad wind in observation group were inferior to the scores in control group ($P < 0.01$). The levels of $CD3^+ CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in observation group were superior to the levels in control group ($P < 0.05$). While the $CD3^+ CD8^+$ standards in observation group were lower than these in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** At the sixth minute after

[收稿日期] 20151027(223)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202679)

[通讯作者] * 霍炳杰, 博士, 主治医师, 从事中西医结合内科学工作, Tel: 15032818025, E-mail: hbj331@163.com

boiling, the Yinqiao San can treat acute upper respiratory infection (the wind heat invading syndrome), improve symptoms and clinical effects. Its immunoregulation was superior to the Yinqiao San which was at the twelfth minute after boiling. Thus, the best time for Yinqiao San boiling was about six minutes after elixation.

[Key words] Yinqiao San; boiling time; acute upper respiratory infection; T lymphocyte subsets

银翘散源于清代著名温病学家吴鞠通《温病条辨》，为辛凉平剂的代表方，具有辛凉透表，清热解毒之功，适用于风温初起之风热表证，即现代医学之急性上呼吸道感染。中药汤剂的正确煎煮方法与临床用药效果具有密切的关系，如明·李时珍指出：“……煎药者鲁莽造次，水火不良，火候失度，则药亦无功。”解表剂多用辛散轻扬之品，不宜久煎，以免耗散药性，作用减弱^[1]。《温病条辨》对于本方的煎煮时间有详细的记载：“香气大出，即取服，勿过煮……”。可见吴氏认为银翘散正确的煎煮方法，是取得有效的关键前提。

目前临床上有的忽视此煎法，结果疗效不佳，反轻视该方的应用，有的虽注意到此煎法，但究竟何谓“过煮”、“香气大出”究竟以多长时间至今仍无定论^[2]。前期课题组的研究显示以煮沸后 3, 6 min 银翘散解热效应和降低发热大鼠下丘脑组织中 cAMP 的含量为最佳^[2]，以煮沸后 3 min 银翘散对免疫抑制小鼠具有免疫增强作用最强^[3]。本研究笔者观察了以煮沸后 6 min 的银翘散，来观察治疗急性上呼吸道感染（风热犯卫证）的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组纳入河北医科大学第四医院中医科 2014 年 3 月—2015 年 4 月诊治的患者共计 140 例，采用随机按数字表法以 1:1 分为对照组和试验组各 70 例，除去脱落和失访，对照组完成 62 例，试验组完成 65 例。对照组患者男性 35 例，女性 27 例；年龄 18 ~ 65 岁，平均(32.6 ± 15.5)岁；病程 4 ~ 45 h，平均(14.9 ± 12.3) h。试验组患者男性 36 例，女性 29 例；年龄 21 ~ 63 岁，平均(34.7 ± 19.1)岁；病程 4 ~ 43 h，平均(15.7 ± 12.8) h。两组年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

1.2 诊断标准 急性上呼吸道感染、风热犯卫证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定。急性上呼吸道感染根据发病季节、临床症状和体征，结合试验检测进行确诊。风热犯卫主证：发热、咽痛、恶风；次证：头胀痛、鼻塞、流浊涕、咳嗽；舌红、苔薄黄、脉浮或浮数。主证 2 项，次证 3 项以上，结合舌脉可进行确诊。

1.3 纳入标准 ①符合急性上呼吸道感染西医诊

断，并符合风热犯卫证辨证者；②发热，体温 37.5 ~ 39.0 °C；③年龄 18 ~ 65 岁；④病程在 2 d 内；⑤取得患者知情同意，并同意接受留院观察 3 d。

1.4 排除标准 ①血常规白细胞计数 $\geq 12 \times 10^9$ 个/L，或中性粒细胞比例 $\geq 80\%$ ；②合并化脓性扁桃体炎、支气管炎、慢性支气管炎、肺炎等患者；③合并心、脑、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病者；④已经使用解热止痛药物治疗者；⑤妊娠期、哺乳期妇女；⑥合并其他中药影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 ①药物制备，两组均采用银翘散汤剂内服，药物组成：连翘 15 g，金银花 15 g，淡竹叶 12 g，桔梗 12 g，薄荷 10 g^(后下)，甘草 6 g，荆芥 15 g，淡豆豉 10 g，牛蒡子 10 g。采用 1 + 1 型电煎常压循环一体机(YFX20/1 + 1)，由北京东华原医疗设备有限责任公司提供。对照组每次煎药 10 剂，加水适量，浸泡 30 min，大火煮沸后改中火再煮沸 12 min，每剂煎取药液 200 mL，分装入 2 袋真空包装备用。试验组浸泡 30 min 后，大火煮沸后改中火再煮沸 6 min，每剂煎取药液 200 mL，分 2 袋真空包装备用。两组包装外观、色泽、气味基本一致。②服药方法，病轻者(体温 37.5 ~ 38.0 °C，症状、体征评分 < 10 分者)，100 mL/次，分早晚 2 次服用；病中者(体温 38.0 ~ 38.5 °C，症状、体征评分 10 ~ 15 分者)，100 mL/次，分早、中、晚 3 次服用；病重者(体温 ≥ 38.5 °C，症状、体征评分 ≥ 15 分者)，100 mL/次，分早、中、晚、夜间(22:00 时)4 次服用。治疗过程中若体温 ≥ 39.0 °C，持续时间超过 4 h，可采用布洛芬片(河北恒利集团制药股份有限公司，国药准字 H13021960)，0.2 g/次，需要时隔 6 ~ 8 h 可重复使用。③两组疗程均为 3 d。

1.6 观察指标 ①体温起效及解热时间^[4]，起效时间从首次服药开始到体温下降 0.5 °C 所需时间；解热时间从首次服药开始到体温下降至正常并不再反复所需时间。第 1 天，由护士每隔 30 min 测量 1 次体温，共 12 次。第 2, 3 天于 8:00, 12:00, 16:00 和 20:00 各测量 1 次体温。②中医证候评分，参照《中药新药临床研究指导原则》，包括发热、咽痛、恶风、头胀痛、鼻塞、流浊涕、咳嗽。根据无、轻、中、重，主证记 0, 2, 4, 6 分，次证记 0, 1, 2, 3 分。治疗前后

各评价 1 次。③T 细胞亚群检测,于治疗前后采静脉血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管中,采用流式细胞仪进行检测。④安全性评价,记录治疗期间发生不良事件,进行治疗前后血常规、肝、肾功能检测。

1.7 疗效观察指标 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。痊愈:3 d 以内体温正常,全部症状消失,血象恢复正常,积分为 0;显效:3 d 以内,体温恢复正常,大部分症状消失,血象基础正常,积分下降 $\geq 70\%$;有效:3 d 以内,体温明显下降,主要症状消失,血象有所改善,积分下降 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无效:3 d 以内,体温未下降或升高,主要症状无改善或加重,病情积分下降 $< 30\%$ 。

1.8 统计学处理 全部数据采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 2 两组患者不同时点体温测量情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of temperature measurement at different patient time in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时	用药后			
			1 h	3 h	6 h	72 h
对照	62	38.37 \pm 0.35	38.25 \pm 0.24	37.96 \pm 0.23	37.92 \pm 0.24	37.14 \pm 0.25
试验	65	38.42 \pm 0.39	38.22 \pm 0.29	37.72 \pm 0.26 ¹⁾	37.70 \pm 0.20 ¹⁾	36.91 \pm 0.21

2.3 两组患者治疗后体温起效时间及解热时间比较 试验组起效时间和解热时间均短于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗后体温起效时间及解热时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of temperature on antipyretic and effect patient time in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	起效	解热
对照	62	6.61 \pm 2.20	51.41 \pm 10.26
试验	65	5.12 \pm 2.46 ¹⁾	43.50 \pm 9.75 ¹⁾

表 4 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of main symptoms and signs scores in two groups before patient and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	咽痛	恶风	头胀痛	鼻塞	咳嗽	流浊涕
对照	62	治疗前	3.15 \pm 0.52	3.31 \pm 0.46	1.55 \pm 0.31	1.47 \pm 0.36	1.21 \pm 0.34	1.24 \pm 0.27
		治疗后	0.63 \pm 0.12 ¹⁾	0.70 \pm 0.21 ¹⁾	0.48 \pm 0.13 ¹⁾	0.50 \pm 0.19 ¹⁾	0.34 \pm 0.12 ¹⁾	0.29 \pm 0.11 ¹⁾
试验	65	治疗前	3.46 \pm 0.48	3.39 \pm 0.45	1.65 \pm 0.35	1.50 \pm 0.39	1.18 \pm 0.30	1.21 \pm 0.25
		治疗后	0.35 \pm 0.16 ^{1,2)}	0.38 \pm 0.19 ^{1,2)}	0.27 \pm 0.11 ^{1,2)}	0.25 \pm 0.13 ^{1,2)}	0.25 \pm 0.10 ¹⁾	0.26 \pm 0.12 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

CD8⁺均高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后两组患者 CD3⁺ CD8⁺下降 ($P < 0.01$);治疗后试验组 CD3⁺ CD8⁺低于对照组 ($P < 0.05$),见表 5。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 试验组临床痊愈率为 69.23%,对照组为 51.61%,试验组高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects patient in two groups

组别	例数	痊愈 / 例	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	痊愈率 / %
对照	62	14	18	20	10	51.61
试验	65	21	24	14	6	69.23 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2,3 同)。

2.2 两组患者不同时点体温测量情况比较 用药后 3 和 6 h 试验组体温低于对照组 ($P < 0.05$),用药后 1 h 和 72 h 两组患者体温组间比较差异无统计学意义,见表 2。

2.4 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗后两组咽痛、恶风、头胀痛、鼻塞、流浊涕、咳嗽等症状、体征评分均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$),治疗后试验组咽痛、恶风、头胀痛、鼻塞评分低于对照组 ($P < 0.01$),治疗后两组患者流浊涕、咳嗽评分比较无统计学差异,见表 4。

2.5 两组患者治疗前后 T 细胞亚群检测情况比较 治疗后两组患者 CD3⁺ CD4⁺ 和 CD4⁺ / CD8⁺ 升高 ($P < 0.01$);治疗后试验组 CD3⁺ CD4⁺ 和 CD4⁺ /

3 讨论

银翘散由金银花、连翘、桔梗等 9 味中药组成,具有凉透表、清热解毒之功,主治风温初起,邪在卫

表 5 两组患者治疗前后 T 细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of T cell subset in two groups before patient and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /%	CD3 ⁺ CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
对照	62	治疗前	35.51 ± 4.06	29.89 ± 3.05	1.26 ± 0.24
		治疗后	38.89 ± 4.37 ¹⁾	26.34 ± 2.85 ¹⁾	1.48 ± 0.32 ¹⁾
试验	65	治疗前	34.93 ± 4.11	30.05 ± 3.26	1.22 ± 0.25
		治疗后	41.26 ± 4.83 ^{1,2)}	24.56 ± 2.35 ^{1,2)}	1.70 ± 0.36 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01;与对照组治疗后比较²⁾P < 0.05。

分、上焦之诸症。近来不少学者对银翘散的药效及毒理进行了大量研究,结果表明该方具有解热、抗菌、抗病毒、抗炎、抗过敏、镇痛、增强免疫等作用,且无明显的不良反应^[5-6],临床广泛用于上呼吸道感染、急性扁桃腺炎、咽炎等多种疾病,其中汤剂是其最为常用的剂型。中药汤剂是一个复杂的混和整体,汤剂在煎煮过程中,可能会发生酸碱中和、取代、水解、聚合、缩合、氧化、变性等化学反应,过程极其复杂,这些化学反应的类型和结果最终影响着中药汤剂中有效成分含量进而影响汤剂的质量^[7]。但如前述《温病条辨》虽然指出了本方煎煮时间不宜过长,但对具体煎煮时间没有作规定。因此积极探讨银翘散的最佳煎煮时间,对于充分发挥此方的临床疗效具有重要的意义。

一般认为解表剂多用辛散轻扬之品,不宜久煎,以免耗散药性,作用减弱。如银翘散中辛凉解表药薄荷,其主要成份为挥发油,因此不宜久煎,因此临床往往采用“后下”;有学者比较了银翘散的几种煎法(古代煎法、医疗机构煎法、古今结合煎法等),结果认为原书所载煎法所制的银翘散汤剂综合评分最高^[8]。前期课题组动物实验研究显示:银翘散可显著提高免疫抑制小鼠外周血中 CD4⁺ T 细胞的数量,煮沸后 3 min 的效果最为显著,银翘散煮沸后 3 min 高浓度组能显著性增加免疫抑制组小鼠胸腺和脾脏重量;银翘散煮沸 3 min 和 6 min 组能使小鼠游泳耐力时间均延长,增加吞噬指数 K 及吞噬系数 α ,使脾脏、胸腺指数增加,均表明银翘散煮沸 3 min 免疫调节作用最强^[9-10]。以往学者的研究显示银翘散汤剂以薄荷、荆芥后下 3 min 和 5 min 汤剂具有较好的抗炎、解热作用^[11]。根据前期的实验研究结果,本研究笔者从临床方面探讨煮沸后 6 min 的银翘散是否在治疗急性上呼吸道感染方面更具有优势。

本研究结果显示,煮沸后 6 min 的银翘散汤剂在用药后 3 h 和 6 h 体温低于对照组(煮沸后 12 min 的银翘散汤剂),其起效时间和解热时间均短于对照组,在改善咽痛、恶风、头痛、鼻塞等症状方面优

于对照组,其临床痊愈率为 69.23%,也高于对照组的 51.61%,均提示了煮沸后 6 min 的银翘散汤剂治疗急性上呼吸道感(风热犯卫证),在降低体温、改善症状、起效时间,疾病临床愈合质量方面均优于煮沸后 12 min 的银翘散汤剂。

急性上呼吸道感染患者存在机体的免疫失衡,其外周血组 CD3⁺ CD4⁺ 和 CD4⁺ / CD8⁺ 下降,CD3⁺ CD8⁺ 升高,机体细胞免疫功能降低处于免疫抑制状态,这可能与病毒侵袭人体时启动的非特异性免疫有关^[12]。本研究显示治疗后试验组 CD3⁺ CD4⁺ 和 CD4⁺ / CD8⁺ 高于对照组,CD3⁺ CD8⁺ 低于对照组,提示了以煮沸后 6 min 的银翘散汤剂恢复机体免疫功能效果更好,这有利于机体发挥抗病毒作用,这与前期实验研究结果也是一致的^[9-10]。因此临床建议银翘散的最佳煎煮时间为煮沸后 6 min 左右。

[参考文献]

[1] 李祥林,潘卫峰,范瑞娟,等. 解表剂煎煮时间之我见[J]. 山西中医,2012,28(1):53.

[2] 刘亚娟;霍炳杰;张莉,等. 银翘散在不同煎煮时间下对致热大鼠体温及下丘脑 cAMP 含量的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,26(2):245-248.

[3] 刘亚娟,霍炳杰,张莉,等. 银翘散在不同煎煮时间下对免疫抑制小鼠的免疫调节作用[J]. 中医杂志,2008,49(12):1112-1115.

[4] 徐艳玲,薛云丽,张会红,等. 疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染风热证随机对照双盲试验[J]. 中医杂志,2015,56(8):676-679.

[5] 张照研,周喆. 银翘散抗流行性感冒的临床运用和实验研究[J]. 中医学报,2015,30(3):438-440.

[6] 潘墨墨,王雪峰,岳志军,等. 银翘散主要活性成分对流感病毒性肺炎小鼠治疗作用的研究[J]. 中医儿科杂志,2011,7(4):17-20.

[7] 郭允,张家成,彭智平,等. 煎煮时间对中药汤剂质量影响[J]. 成都中医药大学学报,2013,36(2):24-25.

[8] 吴巧娜,谈静,何梅,等. 银翘散标准汤剂比较研究[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(4):53-55.

[9] 刘亚娟,李悦,霍炳杰,等. 不同煎煮时间银翘散及银翘散加玄参对造模小鼠免疫调节功能的影响[J]. 河北中医,2010,32(2):264-267.

[10] 霍炳杰,刘亚娟,常靓,等. 银翘散在不同煎煮时间下对免疫抑制小鼠外周血 T 细胞亚群及免疫器官重量的影响[J]. 江苏中医药,2010,42(3):72-73.

[11] 束雅春,秦昆明,陈亚军,等. 不同后下时间银翘散汤剂解热抗炎作用比较研究[J]. 中华中医药杂志,2014,20(5):1459-1464.

[12] 邵丹,吴晖,文丹,王华新,等. 加减荆防败毒散对急性上呼吸道感染患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 福建中医药,2014,45(2):18-19.

[责任编辑 何希荣]