

桑菊饮加减合银翘散治疗流感病毒感染外感发热的临床研究*

刘旭凌 李 季 邵周俊 周 璇 樊 琴 薛冬英[△]

(上海中医药大学附属普陀医院,上海 200062)

中图分类号:R511 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2023)10-1733-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.10.008

【摘要】 目的 观察桑菊饮加减合银翘散对流感病毒感染外感发热患者的临床疗效。**方法** 289例流感病毒感染患者按随机数字表法分为对照组与研究组,对照组采用常规流感治疗方案,研究组在常规流感治疗方案的基础上服用桑菊饮加减合银翘散,两组患者均连续治疗5 d。治疗结束后统计病例研究完成情况和临床疗效,对比两组患者退热时间、止咳时间、痰液中抗/促炎细胞因子含量以及唾液中分泌型免疫球蛋白A(sIgA)并计算sIgA和血清白蛋白(ALB)的比值sIgA/ALB。**结果** 治疗后研究组中医症状积分明显低于对照组($P<0.05$),研究组显效率为96.40%,明显高于对照组的89.71%($P<0.05$),研究组退热时间和止咳时间均明显短于对照组($P<0.05$),治疗后研究组促炎因子白细胞介素-17(IL-17)含量明显低于对照组($P<0.05$),抗炎因子干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-10(IL-10)含量明显高于对照组($P<0.05$),治疗后研究组唾液sIgA含量和sIgA/ALB水平明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 桑菊饮加减合银翘散对流感病毒感染外感发热患者临床疗效较好,有助于快速退热和止咳,调节机体炎症水平,同时改善呼吸道黏膜免疫屏障功能。

【关键词】 流行性感冒 发热 桑菊饮 银翘散 止咳 炎症反应 呼吸道黏膜免疫屏障

Clinical Study on the Treatment of Exogenous Fever Caused by Influenza Virus Infection with Sangju Drink plus Yinqiao Powder Liu Xuling, Li Ji, Shao Zhoujun, Zhou Xuan, Fan Qin, Xue Dongying. Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of Sangju Drink plus Yinqiao Powder on patients with influenza virus infection and exothermic fever. **Methods:** A total of 289 patients with influenza virus infection were divided into a control group and a study group according to random number table method. The control group adopted the conventional influenza treatment scheme, and the study group took Sangju Drink plus Yinqiao Powder on the basis of the conventional influenza treatment scheme. Both groups were treated continuously for 5 days. After the treatment, the completion of the case study and the clinical efficacy were counted. The antipyretic time, cough stopping time, the content of anti/proinflammatory cytokines in sputum and the immunoglobulin A (sIgA) in saliva were compared between the two groups, and the ratio of sIgA to serum albumin (ALB), sIgA/ALB, was calculated. **Results:** After treatment, the TCM symptom score of the study group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The effective rate of the study group was 96.40%, which was significantly higher than 89.71% of the control group ($P<0.05$). The antipyretic time and cough stopping time of the study group were significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the content of proinflammatory factor IL-17 in the study group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), and the content of anti-inflammatory factors IFN- γ and IL-10 was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the salivary sIgA content and sIgA/ALB level in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Sangju Drink plus Yinqiao Powder has a good clinical effect on patients with influenza virus infection and exothermic fever. It is helpful to rapidly reduce fever and cough, regulate the level of body inflammation, and improve the immune barrier function of respiratory mucosa.

【Key words】 Influenza; Fever; Sangju Drink; Yinqiao Powder; Relieve cough; Inflammatory reaction; Respiratory mucosal immune barrier

* 基金项目:上海市中医药管理局传染病中医药防治能力建设项目(ZYYB-FRMZ-06)

[△]通信作者(电子邮箱:139617316797@163.com)

流行性感(简称流感)是一类常见的呼吸道传染病,不同的流感病毒种类可引发不同的流感大流行。高热是流感患者典型症状,同时可伴有畏寒、寒战、头痛、四肢肌肉关节酸痛、乏力、流涕等全身症状,多数患者发病3~4 d后可退热以及全身症状好转,但通常仍可持续2周甚至以上的咳嗽、乏力等症状,病程较长^[1-3]。奥司他韦是最常见的神经氨酸酶抑制剂类抗病毒药物,对甲型和乙型流感病毒均有较好的抗病毒作用,但部分患者表示疗效不佳,且可能伴随着轻微的胃肠道反应,存在一定的治疗局限性^[4-5]。中药复方治疗在多种疾病的临床试验中被证实有较好的临床疗效以及其独特的作用靶点。桑菊饮加减合银翘散是《流行性感诊疗方案(2018年版)》^[6]中针对轻症流感风热犯卫证的推荐方药。本次研究观察了其对流感病毒感染外感发热患者止咳作用及痰液炎性细胞、抗炎因子和呼吸道黏膜免疫屏障的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合《流行性感诊疗方案(2018年版)》^[6]诊断标准;年龄18周岁以上;出现临床症状的时间小于3 d;签署知情同意书参与本次研究。排除标准:经临床症状、体征或实验室检查明确有细菌感染者;伴有感染性疾病、肝肾功能障碍、恶性肿瘤、心脑血管疾病等不宜受试的疾病者;2周内急性上呼吸道感染史、支气管炎病史或鼻窦炎病史等者;2周内使用过抗生素药物或抗病毒类药物者;12个月内有流感疫苗接种史者;有中药治疗禁忌证者;妊娠期或哺乳期妇女。剔除标准:临床试验途中患者出现并发症或发展为危重症,不宜继续受试退出研究者;治疗依从性差,未按研究方案用药或未按期复诊、检查者;临床试验途中使用了其他可能影响研究结果的药物进行治疗者;因个人原因自行退出研究者。

1.2 临床资料 将上海中医药大学附属普陀医院就诊的289例流感病毒感染患者作为本次前瞻性研究的研究对象,病例收集时间为2021年1月至2022年1月。采用随机数字表法将289例患者分为对照组144例与研究组145例。最终完成研究试验并有完整检查结果报告的病例共275例。对照组136例,男性75例,女性61例;年龄20~60岁,平均(40.35±12.78)岁;病程1~3 d,平均(2.21±0.65) d。研究组139例,男性74例,女性65例;年龄20~60岁,平均(40.19±13.28)岁;病程1~3 d,平均(2.05±0.58) d。各组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本次前瞻性研究已通过本院医学伦理委员会审查,伦理批号:PTec-A-2021-4(G)-1。

1.3 治疗方法 对照组采用常规流感治疗方案,包含卧床休息、保证每日的液体量和热量、保持水/电解质和酸碱平衡,高热者给予物理降温,给予口服磷酸奥司他韦(宜昌东阳光长江药业股份有限公司,国药准字H20065415,75 mg×10粒),每日2次,每次75 mg,连续用药5 d。服药3 d后无好转者根据经验或病原学检查结果酌情合并使用其他药物并从研究结果分析统计中剔除。研究组在常规流感治疗方案的基础上服用桑菊饮加减合银翘散,组方:金银花15 g,连翘15 g,桑叶10 g,菊花10 g,桔梗10 g,牛蒡子15 g,竹叶6 g,芦根30 g,薄荷3 g(后下),生甘草3 g。加减方:苔厚腻者加藿香和佩兰各10 g;咳嗽严重者加杏仁和炙枇杷叶各10 g;腹泻者加黄连6 g,木香3 g;咽痛者加锦灯笼9 g,玄参15 g。由本院中药房统一配药、煎药,每剂水煎400 mL,每日1剂,分2次温服。连续用药5 d。

1.4 观察指标 1)根据两组患者治疗期间和随访2周内的病例记录比较两组患者退热时间和止咳时间,退热标准为首次服药后至腋下体温 $<37.4^{\circ}\text{C}$ 且24 h无反复,退热时间和止咳时间均从第1天治疗开始计算。2)采集两组患者治疗前后痰液标本,采用ELISA法检测痰液标本中促炎因子白细胞介素-17(IL-17)以及抗炎因子干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-10(IL-10)含量。3)采集两组患者治疗前后唾液标本,采用ELISA法检测唾液中分泌型免疫球蛋白A(sIgA)并计算sIgA和血清白蛋白(ALB)的比值sIgA/ALB。

1.5 疗效标准 根据患者治疗前后鼻塞、喷嚏、流涕、咽痛、咳嗽、咯痰、气短、喘促、发热、恶寒、汗出、口渴、头痛、肌肉关节酸痛等中医症状评分和疗效指数评估疗效,相加即为中医症状积分总分。临床痊愈:临床症状和阳性体征消失或基本消失,中医症状积分降低 $\geq 95\%$ 。显效:临床症状和阳性体征明显改善,中医症状积分降低 $\geq 70\%$, $<95\%$ 。有效:临床症状和阳性体征有好转,中医症状积分降低 $\geq 30\%$, $<70\%$ 。无效:临床症状和阳性体征无明显改善甚至加重,中医症状积分降低 $<30\%$ 。显效率=(临床痊愈+显效)例数÷总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,若符合正态分布则采用配对 t 检验检测组内治疗前后数据,采用成组 t 检验检测组间数据,不符合正态分布则采用 U 检验;计数资料以“ n 、 $\%$ ”表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医症状积分比较 见表1。治疗后两组患者鼻塞、喷嚏、流涕、咽痛、咳嗽、咯痰、气短、喘促、发热、恶寒、汗出、口渴、头痛、肌肉关节酸痛等症

表1 两组治疗前后中医症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	鼻塞	喷嚏	流涕	咽痛	咳嗽	咯痰	气短	喘促	发热	恶寒	汗出	口渴	头痛	肌肉关节酸痛	总积分
研究组 (n=139)	治疗前	1.87±0.61	1.83±0.49	1.48±0.33	2.38±0.34	2.07±0.47	2.49±0.41	2.21±0.61	2.50±0.41	2.38±0.51	2.86±0.61	2.45±0.71	2.17±0.58	2.42±0.57	2.05±0.22	29.25±4.38
	治疗后	1.08±0.33 [△]	1.01±0.35 [△]	0.96±0.33 [△]	0.57±0.21 [△]	1.36±0.35 [△]	0.87±0.24 [△]	0.93±0.31 [△]	1.06±0.33 [△]	0.90±0.25 [△]	1.17±0.43 [△]	1.19±0.46 [△]	0.93±0.31 [△]	1.36±0.42 [△]	0.53±0.12 [△]	11.50±3.45 [△]
对照组 (n=136)	治疗前	1.94±0.53	1.88±0.44	1.51±0.31	2.34±0.37	2.12±0.53	2.54±0.38	2.15±0.65	2.51±0.43	2.33±0.54	2.73±0.69	2.39±0.68	2.15±0.65	2.37±0.66	2.02±0.21	29.64±4.28
	治疗后	1.47±0.39 [*]	1.48±0.41 [*]	1.14±0.25 [*]	0.89±0.25 [*]	1.86±0.49 [*]	1.13±0.26 [*]	1.44±0.38 [*]	1.55±0.47 [*]	1.32±0.29 [*]	1.52±0.45 [*]	1.58±0.37 [*]	1.34±0.38 [*]	1.85±0.46 [*]	0.80±0.19 [*]	16.63±3.27 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

表积分及总积分均较治疗前降低($P<0.05$),治疗后研究组各项症状积分明显低于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 见表2。研究组显效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	显效率(%)
研究组	139	94	40	5	0	96.40
对照组	136	68	54	14	0	89.71

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组退热时间和止咳时间比较 见表3。研究组退热时间和止咳时间均明显短于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。

表3 两组退热时间和止咳时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	退热时间(h)	止咳时间(d)
研究组	139	25.59±5.87 [△]	6.24±1.33 [△]
对照组	136	38.66±7.14	8.56±1.58

2.4 两组治疗前后痰液抗炎/促炎因子水平比较 见表4。治疗后两组促炎因子IL-17含量均明显低于治疗前,抗炎因子IFN- γ 、IL-10含量均明显高于治疗前($P<0.05$);研究组促炎因子IL-17含量明显低于对照组($P<0.05$),抗炎因子IFN- γ 、IL-10含量明显高于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后痰液抗炎/促炎因子水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-17	IFN- γ	IL-10
研究组 (n=139)	治疗前	348.23±24.16	20.76±3.49	13.08±2.17
	治疗后	141.60±16.35 [△]	41.72±5.14 ^{*△}	21.32±4.10 ^{*△}
对照组 (n=136)	治疗前	351.29±22.66	21.38±3.55	12.96±2.25
	治疗后	225.43±20.18 [*]	33.40±3.89 [*]	16.76±3.52 [*]

2.5 两组治疗前后唾液sIgA含量和sIgA/ALB水平比较 见表5。治疗后两组sIgA含量和sIgA/ALB水平明显高于治疗前($P<0.05$),研究组唾液sIgA含量和s-IgA/ALB水平明显高于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

流行性感冒可归属于中医学“时行感冒”的范畴。

表5 两组唾液sIgA含量和sIgA/ALB水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	sIgA(mg/L)	sIgA/ALB($\times 10^{-3}$)
研究组 (n=139)	治疗前	3.11±0.56	1.36±0.16
	治疗后	6.35±0.81 ^{*△}	4.95±0.64 ^{*△}
对照组 (n=136)	治疗前	3.06±0.52	1.33±0.18
	治疗后	5.14±0.79 [*]	2.78±0.36 [*]

中医学认为,时行感冒的发病与感染时行疫毒有关,相较于六淫邪气,疫毒的致病作用更甚,且不限于季节,往往互为传染。卫气主一身之表,肺卫之气充沛则外邪难以通过肌肤腠理侵体,而肺卫失司,以风邪为首的六淫之邪侵犯肺卫,直犯营血,逆传心包,毒邪上受,可见卫分表证及肺系鼻咽部症状以及全身症状,故本病以风热犯卫证最为多见^[7-10]。

银翘散和桑菊饮均出自《温病条辨》,是辛凉解表之方。《温病条辨》中记载“温病由口鼻而入,自上而下,鼻通于肺,始手太阴,太阴金也,温者火之气,风者火之母,火末有不克金者”,指出了温病的发病与温热之邪有关,其治法治则应以清热养阴为主。方中桑叶味苦、性凉,善走肺络,可疏散上焦之风热而止咳,菊花味辛、性寒凉,可清利头目、疏散风热,金银花甘寒,芳香疏散,可散肺经热邪、清心胃热毒,有清热解毒、疏散风热之功,连翘味苦、性寒,苦能泻火,寒能清热,四药合用,直走上焦,共同疏散肺之风热,故为君药;臣药为薄荷、牛蒡子,其中薄荷味辛、性凉,并以辛散之性较强,有较好的宣散表邪和发汗作用,牛蒡子疏散风热、宣肺利咽,二药合用以助君药宣散之功;桔梗宣肺泄邪以利咽,芦根清热生津,竹叶清热除烦,甘草为使,起调和药性之功,全方共奏清热解毒、疏散风热、止咳宣肺的功效^[11-13]。现代药理研究中,金银花中的酚酸类成分具有抗病毒、抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理活性^[14];桑叶中的多糖类成分具有降血糖、抗氧化、免疫调节、抗凝血等药效^[15];动物实验^[16]证明连翘苷可能通过降低大鼠血浆和下丘脑中的PGE2和IL-1 β 水平从而降低发热大鼠体温,且具有明显的抗病毒改善肺部炎性病变作用,是抗流感的有效成分;菊花中的挥发油、黄酮类物质、野菊花内酯、野菊花醇、 β -胡萝卜素以及绿原酸等活性成分具有抗病毒、抗菌等作用^[17]。

流感病毒感染后通常可导致T细胞活化障碍,Th1细胞介导下的IFN-g表达减少,而IFN-g可阻断病毒的复制周期。IL-10也称细胞素合成抑制因子,可抑制中性粒细胞、嗜酸性粒细胞以及单核细胞分泌白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子,是重要抗炎因子之一。IL-17是有辅助性T细胞介导分泌的促炎因子^[18]。治疗后研究组促炎因子IL-17含量明显低于对照组,抗炎因子IFN-g、IL-10含量明显高于对照组,说明桑菊饮加减合银翘散有助于调节流感患者机体炎症水平。呼吸道黏膜系统是机体防御病原体入侵的重要防线之一,其中适应性免疫是其主要免疫手段,通过巨噬细胞和B细胞识别病原体抗原后激活并分泌sIgA,而sIgA可直接作用于病原体并阻止其与呼吸道黏膜接触,从而形成免疫屏障作用,sIgA分泌量越高,则说明呼吸道黏膜免疫屏障功能越强^[19],治疗后研究组唾液sIgA含量和sIgA/ALB水平明显高于对照组,说明桑菊饮加减合银翘散有助于改善呼吸道黏膜免疫屏障功能。李立等^[20]学者研究报道可能与金银花中的活性成分影响基质金属蛋白酶家族调控肺内的免疫蛋白作用有关。本次研究仍然存在一部分局限性,例如通过测定唾液标本中免疫球蛋白的表达水平可能受到取样部位、取样时间的影响存在一定的误差,又例如受到研究时间和研究样本数量不够充足的影响,研究结果仅可作为临床参考,后续研究仍需通过扩大研究样本数量以及更细致化的采样标准进行更深层次的探究。

综上所述,桑菊饮加减合银翘散对流感病毒感染外感发热患者临床疗效较好,有助于快速退热和止咳,调节机体炎症水平,同时改善呼吸道黏膜免疫屏障功能。

参 考 文 献

- [1] 狄冠麟,朱振刚,郑延龙.基于中医外感热病理理论在流行性感冒患者汤药干预机制研究[J].辽宁中医杂志,2021,48(8):100-102.
- [2] 张丹,石岩,李游.齐文升治疗流行性感冒经验撷菁[J].北京中医药,2021,40(1):27-29.
- [3] 苏芮,刘清泉.基于“寒温统一”理论的退热方治疗流行性感冒前瞻性非随机对照研究[J].中华中医药杂志,2022,37(2):1164-1167.
- [4] 杨焕芝,徐磊,肖琳,等.磷酸奥司他韦治疗成人住院流感临床疗效影响因素的分析[J].中国药物评价,2022,39(2):167-171.
- [5] 闫雨蒙,杨小静,赵春霞,等.连花清瘟制剂联合磷酸奥司他韦治疗流行性感冒的系统评价与Meta分析[J].中国中药杂志,2022,47(15):4238-4247.
- [6] 国家中医药管理局.流行性感冒诊疗方案(2018年版)[J].中国感染控制杂志,2018,17(2):181-184.
- [7] 赵雪芳.银铃清热方联合磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流行性感冒(风热犯卫证)的临床观察[D].石家庄:河北中医学院,2020.
- [8] 游泓.复方银翘感冒合剂治疗流行性感冒的相关meta分析及临床疗效回顾性研究[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [9] 廉艳.抗感方治疗小儿流行性感冒(风热犯卫证)的临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2021.
- [10] 刘盈,蔡建新,徐和祥,等.小儿宝泰康颗粒联合磷酸奥司他韦治疗风热犯卫证甲型流行性感冒的临床疗效分析[J].世界中医药,2022,17(20):2916-2919.
- [11] 张婕,劳闻文,石峻,等.石峻治疗反复感冒经验[J].实用中医药杂志,2020,36(2):258-259.
- [12] 许家松.对中医辨治新型冠状病毒肺炎的几点思考[J].中医杂志,2020,61(14):1207-1210.
- [13] 白辰,刘铁钢,徐竞男,等.基于网络药理学的银翘散合桑菊饮加减方、麻杏石甘汤加减方与抗病毒西药作用机制比较:以2018初冬流行性感冒轻症为例[J].中医杂志,2019,60(11):928-934.
- [14] 熊乐文,金莹,王彦予,等.金银花酚酸类化学成分、药理活性及体内代谢研究进展[J].中成药,2022,44(3):864-871.
- [15] 郭牡丹,胡光.桑叶多糖提取工艺及药理作用研究现状[J].重庆理工大学学报(自然科学版),2020,34(3):205-209,239.
- [16] 郭健敏,富力,秦丽莉,等.连翘苷体内外抗病毒及解热作用机制[J].中国药理学通报,2022,38(8):1170-1175.
- [17] 姚帆,徐惠波.中药野菊花抗菌抗病毒作用的研究[J].长春中医药大学学报,2011,27(2):298-299.
- [18] 方木通,崇雨田,杨桂林,等.Th17淋巴细胞对甲型H1N1流行性感冒病毒清除作用的探讨[J].中华传染病杂志,2010,28(10):593-596.
- [19] 岳冬辉,李欣,毕岩.黏膜免疫在抗流行性感冒病毒感染中的机制研究[J].中医药临床杂志,2017,29(1):24-27.
- [20] 李立,杜雅薇,寇爽,等.金银花、连翘对甲型H1N1流感免疫调节通路影响的生物信息学分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(10):201-204.

(收稿日期 2023-01-13)