

方剂研究

银翘散的药理作用研究

四川省中药研究所 邓文龙 王文烈 刘家玉
叶尚钧 徐嘉红 邓治文

银翘散是中医治疗表热证的代表方剂, 现代临床观察表明该方对多种病毒性、细菌性呼吸道感染以及其他许多急性感染性疾病的早期均有较好疗效⁽¹⁾。我所制剂室遵循中医理论, 采用现代先进制剂技术, 制成了银翘散袋泡剂, 这是一种能保持并发展中医方剂特色而又服用方便的新剂型, 临床治疗风热感冒有效率达92%, 以能迅速退热为特点, 服药后48小时内退热者占77%, 平均退热时间为32.2小时。我们对银翘散袋泡剂的药理作用进行了研究, 以期阐明该方的治疗原理, 并比较了银翘散袋泡剂、煎剂、片剂三种剂型作用之优劣。

实验材料

一、银翘散制剂

本文所用银翘散均按药典处方, 原生药均经过品种鉴定。(1) 银翘散袋泡剂: 开水冲浸10分钟后弃药袋, 浸液蒸馏收取挥发性部分, 余液浓缩, 再加入蒸馏液。(2) 银翘散煎剂: 常法用蒸馏水煎煮三次, 滤液浓缩。(3) 银翘散片剂: 市售品研细混悬于蒸馏水中。上述制剂均由我所制剂室提供, 浓度均为1:1。

二、实验动物

小鼠用昆明种非纯系, C₅₇BL 及 LACA 纯系, 体重18~22克。大鼠用SD纯系雄性鼠, 体重100~120克或120~150克。

实验方法与结果

一、解热作用

大鼠18只, 间隔30分钟测正常肛温一次, 共二次, 然后均分成三组, 分别灌服袋泡剂或片剂, 对照组给同体积生理盐水(下同)。立即腹腔注射2, 4-二硝基苯酚15毫克/公斤致热, 以后30分钟测肛温一次。由图1可见, 袋泡剂有明显解热作用, 10克/公斤可完全抑制动物体温的上升, 片剂作用较弱。

体温升高(°C)

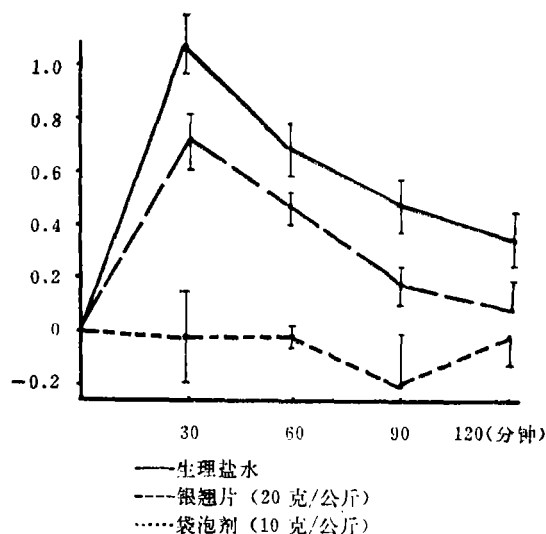


图1 银翘散制剂对2, 4-二硝基苯酚所致大鼠发热的影响

二、抗炎作用

1. 对大鼠蛋清性脚肿的影响: 大鼠20只均分四组, 每组分别灌药后立即用鸡蛋清致炎, 排水法测鼠爪体积⁽²⁾。由图2可见银翘散有显著的抗炎作用, 尤以袋泡剂作用为强。

2. 对巴豆油所致小鼠耳肿胀的影响: 小鼠49只分为5组, 分别灌服袋泡剂及片剂各25克/公斤, 煎剂50克/公斤, 并以水杨酸钠0.25克/公斤为阳性对照, 生理盐水为阴性对照。30分钟后于右鼠耳涂巴豆油合剂0.02毫升/只⁽³⁾, 以整个右耳与左耳重量之差表示鼠耳肿胀程度。结果水杨酸钠抑制率为59.5% ($P < 0.01$), 袋泡剂虽有一定抑制作用(抑制率18%), 但不显著, 片剂及煎剂无效。

3. 对二甲苯及不同炎症介质所致小鼠腹部皮肤毛细血管通透性增高的影响: 小鼠分组后分别灌服银翘散各制剂10克/公斤, 于给药后20分钟或60分钟

肿胀率(%)

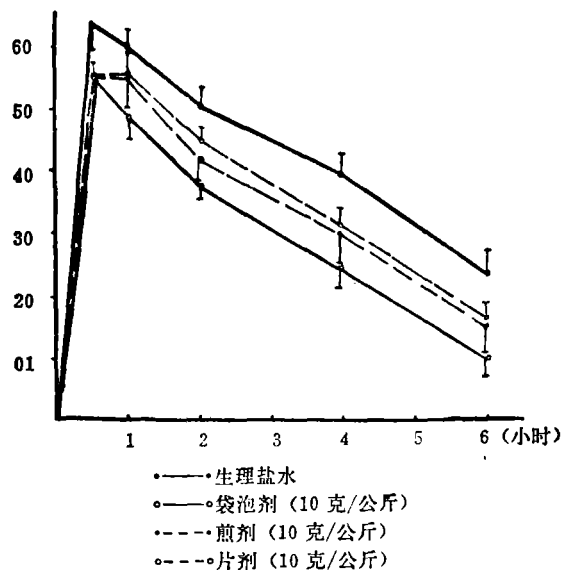


图 2 银翘散制剂对大鼠蛋白性脚肿的影响

在小鼠腹部皮肤滴二甲苯 0.02 毫升/只, 或皮内注射组织胺 20 微克/0.02 毫升, 或 5-羟色胺 20 微克/0.02 毫升, 或前列腺素 2 微克/0.02 毫升。同时静注 0.5% 依文思蓝生理盐水溶液 10 毫升/公斤, 20 分钟后将鼠断颈处死, 剥取腹部皮肤, 按分级法评定蓝斑深浅级别, 并用硫酸钠-丙酮液提取各鼠蓝斑内染料, 于 590 微米比色, 直接以光密度进行比较。结果, 银翘散各种制剂对二甲苯和 5-羟色胺引起小鼠毛细血管扩张和血管通透性增强均无抑制作用, 但对组织胺所致者则有明显抑制作用, 给药后 20 分钟作用即很明显, 至 60 分钟仍有强的抑制效果。通过对 5、10、20 克/公斤不同剂量袋泡剂的观察证明袋泡剂剂量与对组织胺引起通透性增高的抑制作用间有量效关系。对前列腺素所致者, 仅袋泡剂有效。

三、抗过敏反应

1. 对天花粉所致小鼠被动皮肤过敏反应的影响, LACA 小鼠 64 只分 6 组, 腹部皮内注射 1:10 天花粉小鼠抗血清 0.05 毫升/只, 35 小时后各组分别灌服袋泡剂 5、10、20 克/公斤, 煎剂 10 克/公斤, 片剂 10 克/公斤及生理盐水。1 小时后再静注含 5 毫克/毫升天花粉的 0.5% 依文思蓝生理盐水 10 毫升/公斤, 20 分钟后处死动物, 剪取蓝染皮肤, 用硫酸钠-丙酮法提取染料进行比色。结果, 仅袋泡剂 20 克/公斤组的 10 只鼠, 被动皮肤过敏反应强度为 0.0267 ± 0.0027 光密度 (均值 $\pm$ 标准误, 下同), 与生理盐水组比较有明显抑制作用。其他各组则无明显抑制作用。

用。

2. 对天花粉所致大鼠被动皮肤过敏反应的影响:

大鼠 26 只分为 4 组, 背部去毛后分成对称 4 点, 每处皮内分别注入 1:10 或 1:50 之大鼠抗天花粉血清 0.05 毫升, 各 2 点。48 小时后静注含天花粉 1 毫克/毫升的 0.5% 依文思蓝生理盐水 10 毫升/公斤, 30 分钟后将动物放血致死, 测定皮肤蓝斑的大小⁽⁴⁾。第 1、2、4 组动物于天花粉攻击前 1 小时分别灌服生理盐水、袋泡剂或片剂 10 克/公斤, 第 3 组于天花粉攻击前 2 天开始每天灌服袋泡剂 10 克/公斤一次, 攻击前 1 小时再灌一次, 共 3 次。结果灌服袋泡剂 1 天的 6 只大鼠, 在 1:10 血清条件下, 被动皮肤过敏强度为 9.8 ± 1.5 毫米, 与生理盐水组比较有显著差异。灌服袋泡剂 3 天的 6 只大鼠, 在 1:10 血清条件下, 被动皮肤过敏反应直径为 9.9 ± 1.0 毫米, 在 1:50 血清条件下为 2.7 ± 1.1 毫米, 与生理盐水组均有显著性差异。片剂组无明显抑制作用。

3. 对天花粉所致小鼠速发型过敏反应的影响, 用天花粉氢氧化铝在小鼠背部致敏⁽⁵⁾, 两周后分为两组各 25 只, 分别灌服袋泡剂 10 克/公斤或生理盐水, 1 小时后每鼠用 1 毫克天花粉静脉注射攻击, 观察小鼠速发型过敏反应出现的情况, 卧伏不动, 呼吸困难为 I 级; 跌倒为 II 级; 死亡为 III 级。结果袋泡剂组 I 级 13 只, II 级 6 只, III 级 3 只, 而生理盐水组分别为 4、10、10 只, 经卡方检验, 二组间有显著差异。表明银翘散袋泡剂能明显减轻速发型过敏反应的强度, 降低过敏性休克的死亡数。

4. 对二硝基氟苯所致小鼠耳部皮肤迟发型过敏反应的影响: 按我组常法进行试验⁽⁶⁾。小鼠共分 6 组, 每组 10 只, 分别于致敏当天开始灌服生理盐水, 袋泡剂及煎剂、片剂各 10 克/公斤。醋酸可的松 0.05 克/公斤, 腹腔注射环磷酰胺 0.025 克/公斤, 每天一次共 5 天。于致敏第 9 天攻击, 14 小时后以耳重增加之毫克数代表迟发型过敏反应强度。结果各组耳重增加毫克数分别为: 生理盐水组 11.83 ± 2.23 , 袋泡剂组 6.11 ± 1.55 , 煎剂组 4.56 ± 1.01 , 片剂组 4.93 ± 1.15 , 醋酸可的松组 2.86 ± 0.60 , 环磷酰胺组 6.72 ± 1.70 , 各给药组与生理盐水组比较差异均非常显著。说明银翘散各剂型对二硝基氟苯所致小鼠迟发型过敏反应均有明显抑制作用。

四、对单核巨噬细胞系统吞噬活性的影响

1. 对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响, LACA 雄性小鼠 24 只均分 4 组, 分别灌服生理盐水, 袋泡剂、煎剂、片剂各 10 克/公斤, 每日一次共 5 次。末

次给药后1小时用印度墨汁法测定各组小鼠网状内皮系统吞噬活性,并称取胸腺、肝、脾等器官重量。结果三种制剂对吞噬指数及胸腺、肝、脾均无明显影响(仅煎剂组胸腺萎缩,可能与该组动物腹泻导致应激反应有关)。

2. 对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响: $C_{57}BL$ 纯系小鼠 52 只分成 5 组, 每日二次分别灌服生理盐水, 袋泡剂 5、10 克/公斤, 煎剂、片剂各 10 克/公斤, 连续 5 次。按常规法观察银翘散对肝糖原激活的小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞能力的影响。结果袋泡剂不同剂量对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬异物能力有明显促进作用, 其 10 克/公斤组的吞噬百分数和吞噬指数分别为 78.1 ± 1.6 、 2.59 ± 0.21 , 5 克/公斤组分别为 74.6 ± 1.6 、 1.85 ± 0.06 , 与生理盐水组比较均有显著差异。镜检可见该组动物的巨噬细胞对已噬之鸡红细胞的消化也更完全。

五、对内毒素所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高、腹泻及扭体反应的影响

小鼠 32 只分为 4 组, 分别灌服生理盐水, 袋泡剂 12.5 克/公斤, 片剂、煎剂各 25 克/公斤, 10 分钟后腹腔内注射精制大肠杆菌内毒素 2 毫克/公斤, 然后静脉注射 0.5% 依文思蓝生理盐水 10 毫升/公斤, 观察扭体反应出现的时间, 20 分钟内扭体次数及 60 分钟内出现腹泻的动物数, 于 60 分钟时将动物处死, 剪开腹壁, 用 10 毫升生理盐水洗净腹腔内渗出之染料, 于 590 微米比色。结果银翘散三种制剂对内毒素所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高、扭体反应出现时间、出现百分率及频度以及腹泻百分率均无明显影响。

六、对醋酸所致小鼠扭体反应的影响

小鼠 40 只均分 4 组, 分别灌服生理盐水、银翘散三种剂型各 10 克/公斤, 灌药后 1 小时于腹腔注入 0.7% 醋酸溶液, 观察各鼠 20 分钟内扭体反应次数, 结果袋泡剂对扭体反应的抑制率为 18.1%, 煎剂为 13.6%, 片剂为 21.9%。与生理盐水组比较, 三种制剂均无显著性差异。

七、急性毒性试验

小鼠分组后分别灌服不同剂量、不同剂型之银翘散, 观察动物表现并统计死亡数。结果, 半数致死量 (LD_{50}) 袋泡剂为 30 克/公斤, 煎剂为 100 克/公斤, 片剂为 75 克/公斤。袋泡剂组小鼠于数分钟内出现呼吸抑制, 多数在半小时内死亡。

讨 论

一、在银翘散三种制剂中, 以袋泡剂最符合吴

物通创制本方原旨, 故我们以袋泡剂为主, 研究了银翘散的药理作用, 并比较了银翘散袋泡剂、煎剂和片剂作用的差异。结果表明, 银翘散具有较强的解热、抗炎和抗过敏作用。由于在急性上呼吸道感染等病中, 发热、炎症是主要症状, 故银翘散的解热抗炎作用无疑是其临床疗效的重要药理学基础之一。近代病理学研究发现, 许多传染性疾病都有免疫因素、特别是过敏因素参予。如就普通感冒而言, 一般认为本病为一种非反应素型抗体所致过敏机制, 机体被感冒病毒感染后产生以 IgG 为主之抗体, IgG 激活补体系统第二途径, 产生过敏毒素 C_{3a} 及 C_{5a} , 作用于肥大细胞, 释放组织胺等生物活性物质, 引起鼻腔粘膜之毛细血管扩张, 通透性增高, 渗出、分泌增多等过敏症状, 故抗过敏药如扑尔敏、色甘酸二钠等用治本病疗效较好, 能控制鼻腔粘膜病变, 从而避免了病毒的进一步侵入或继发性细菌感染。

本文发现银翘散虽可明显对抗蛋清所致脚肿而对二甲苯所致毛细血管扩张及通透性增高却毫无作用。已知蛋清所致肿胀是由于组织胺和 5-羟色胺释放所致, 而二甲苯性炎症则与神经反射机制等有关, 我们进一步分析了银翘散对主要炎症介质的影响, 结果发现它有很强的抗组胺作用, 而对 5-羟色胺无明显抑制, 对前列腺素作用也较弱。显然, 银翘散对组织胺所致毛细血管通透性增高的抑制作用在临床治疗上有重要意义。

众所周知, 组织胺是 IgE 介导的过敏反应的主要介质, 银翘散有比较专一的抗组胺效果, 提示它对 I 型变态反应可能有一定的影响, 故我们进一步研究了银翘散对 IgE 介导的 I 型过敏反应的影响。结果表明, 银翘散对天花粉所致大鼠和小鼠皮肤被动过敏反应均有明显抑制作用, 而且对天花粉所致小鼠过敏性休克也有明显的抑制效果。另外, 对二硝基氟苯所致小鼠皮肤过敏反应也有明显的抑制作用, 已知二硝基氟苯所致此反应为 IV 型变态反应。

综上所述, 银翘散对多型变态反应均有明显的抗过敏作用, 银翘散的上述作用不仅有利于感染过敏性疾病, 如感冒等的治疗, 起到改善过敏症状的良好效果, 还为银翘散用于多种皮肤过敏性疾病的治疗提供了药理学基础。

二、机体免疫功能状况与感染的发生、发展和结局关系甚为密切, 本文实验证明, 银翘散不能增强网状内皮系统对血流中中性炭粒的吞噬廓清, 但却能增强炎灶巨噬细胞对异物的吞噬能力, 这显然有利于对感染性局部炎症的治疗。银翘散同时具有抗过敏和抗

炎作用,然而却又能增强炎性细胞对异物的吞噬,提示银翘散对免疫系统功能的影响异于常用的甾体及非甾体抗炎药和抗过敏药(它们均于明显抗炎抗过敏的同时,抑制机体的抗感染免疫),这可认为是银翘散免疫药理作用的一个特点。

三、内毒素是感染性疾病临床上发热、白细胞改变等以至休克、DIC和死亡的主要致病因素。作为以急性热性感染为主要治疗用药之银翘散对内毒素的上述致病作用的影响亦应予以研讨,本文用内毒素腹腔注射于小鼠,以腹腔通透性增高、扭体反应及腹泻等指标来观察银翘散的作用,结果未能确定其效果,但银翘散有明显的解热作用,看来,其解热可能不是通过对内毒素的灭活解毒所致。

四、由本文对银翘散袋泡剂、片剂、煎剂的作用比较可以看出,以袋泡剂作用为强,特别是表现在解热、抗过敏及促进巨噬细胞吞噬方面。由化学研究得知,同量袋泡剂的挥发油成分较煎剂、片剂高2.1倍,

非挥发性成分也高得多,为煎剂的1.4倍。可见,袋泡剂是一种能体现方剂的全部特色的一种服用方便、疗效显著的新剂型。吴塘在《温病条辨》中述及本方时明确指出:“上药杵为散……鲜苇根汤煎,香气大出即取服,勿过煮。”此实为本方剂取得良好临床疗效的关键。本文袋泡剂所含成分及药理活性均高于煎剂、片剂,对中医上述经验是一个充分的证明。

参 考 文 献

- (1) 张静楷:中成药研究(9):22, 1981。
- (2) 邓文龙等:药学报15(10):590, 1980。
- (3) 朱秀媛:药学报14(11):685, 1979。
- (4) 少年红协作组药理小组:中华医学杂志57:81, 1977。
- (5) 熊用周等:动物学报22(2):187, 1976。
- (6) 邓文龙等:中草药12(10):26, 1981。
- (7) Stuart AE, et al: Hand-book of experimental immunology P 31.25, third-ed ed Weir DM, Blackwell, Oxford, London, 1978。

以中医药为主治疗淋巴转移性低分化癌

沈炎南主治 杜同仿 蒋瑞峰 万祖萌 整理

沈老曾治疗淋巴转移性低分化癌验案1例,现介绍如下。

黄×,男,50岁,工人,1984年3月8日初诊。

患者于1983年6月偶然发现右颈部有一肿物,经当地医院抗炎治疗无效,遂转至××医学院附属肿瘤医院诊治。查右颈部肿大淋巴结4个(最大者 3.5×4 厘米²)、质中等、可活动,鼻咽顶后壁稍增厚(为粘膜下肿瘤)、表面光滑、右隐窝变浅(1×1 厘米²);病理活检示肿物为淋巴转移性低分化癌。诊断为右颈淋巴结转移癌、鼻咽癌。行放射疗法2月,复查见鼻咽部肿物已控制,右颈部尚存0.5厘米淋巴结1个。患者求服中药,遂请沈老诊治。

刻诊:患者倦怠乏力,咽痛口燥,纳呆恶心,声嘶便黑,咽部红肿,右颈微肿,皮色发红,舌淡红、苔灰黑焦干,脉弦细;右侧胸锁乳突肌上方可扪及一球形肿物(1×1.5 厘米²)、质稍硬、边缘清楚,可活动,无压痛。此乃失荣,治宜养阴散瘀、软坚散结。

处方:夏枯草、牡蛎各15克,天花粉、生地各12克,川贝、玄参、麦冬各9克,天龙2条(焙干研末冲服)。每日1剂,水煎服。

上方略有出入(花粉、生地加至15克,另加北沙参15克,白芍12克),共服82剂,患者精神转佳,胃纳复常,颈部肿块消失,皮色如常,除口微渴外,余无不适,舌淡红、苔黄白相兼略有黑苔,脉细。经肿瘤医院复查,鼻咽及颈部无异常,肿大淋巴结消失。为巩固疗效,嘱患者隔日服汤药1剂(北沙参、生地、夏枯草、牡蛎、天花粉各15克,玄参、麦冬、川贝各9克,白芍12克,甘草6克),另每日研末吞服天龙2条。随访至1984年7月底,患者生活正常。

按:失荣又作失营,多发于颈部或耳周,属岩的一种。本病多因情志郁结、痰火邪毒凝聚、内伤阴液所致,预后多不良。沈老治疗本例患者,方选消瘰丸合增液汤加减,药症相符,故连方80余剂即收显效,真可谓平淡之中见神奇。