



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

111 年 09 月第 210 期

本期專題

1. 淺談銀翹散之臨床應用
2. 新藥介紹：Fespixon[®] cream

淺談銀翹散之臨床應用

撰稿：張培恩藥師；校稿：雷才萱主任

壹、前言

銀翹散出自清朝的《溫病條辨》，臺灣衛生福利部中醫藥司及臺灣中藥典以其為出典，並以其所載之劑量為依據，其效能為辛涼透表、清熱解毒，臨床上適應症「溫病初起，發熱微惡風寒，頭痛口渴，咳嗽咽痛」等症。

貳、概述

依《溫病條辨》¹所載，銀翹散之組成含十種藥材，其劑量個別為連翹一兩、金銀花一兩、苦桔梗六錢、薄荷六錢、竹葉四錢、生甘草五錢、荊芥穗四錢、淡豆豉五錢、牛蒡子六錢組成，杵之為散。每次服用六錢，加入蘆根適量，水煎服，香氣大出，即取服，勿過煎。

而依臺灣中藥典第四版基準方劑²所規範濃縮製劑之組成，一日飲片量 30 公克，其中含連翹 5 公克、金銀花 5 公克、桔梗 3 公克、薄荷 3 公克、淡竹葉 2 公克、甘草 2.5 公克、荊芥 2 公克、淡豆豉 2.5 公克、牛蒡子 3 公克、蘆根 2 公克。

參、銀翹散組成說明^{3,4}

《溫病條辨》：「溫病由口鼻而入，自上而下，鼻通於肺」所謂“肺合皮毛“，所以溫病初起，常見發熱頭痛，微惡風寒，無汗或少汗。咳，是由於表有邪氣，肺的宣發肅降功能障礙，肺氣上逆所致。《黃帝內經素問·至真要大論》：「風淫於內，治以辛涼，佐以苦甘」治療應當辛涼解表，透邪泄肺，使熱清毒解。各單方之功能如下：

- 一、金銀花：君藥，甘，寒。清熱解毒，疏散風熱。用於癰腫疔瘡、外感風熱、溫病初起、熱毒血痢。
- 二、連翹：君藥，甘，微寒。清熱解毒，消癰散結，疏散風熱。用於癰腫瘡毒、癩癰痰核、外感風熱、溫病初起、治熱淋澀痛。
- 三、薄荷：臣藥，辛，涼。疏散風熱，清利頭目，利咽，透疹，疏肝解鬱。用於風熱感冒，溫病初起、頭痛目赤，咽喉腫痛、麻疹不透，風疹瘙癢、肝鬱氣滯，胸悶脅痛、本品芳香辟穢，還可用治夏令感受暑濕穢濁之氣。
- 四、牛蒡子：臣藥，辛、甘，寒。疏散風熱，透疹利咽，解毒散腫。用於風熱感冒，咽喉腫痛、麻疹不透、癰腫瘡毒，疔腮喉痹。
- 五、荊芥穗：臣藥，辛，微溫。發表散風，透疹消瘡，炒炭止血。用於外感表證、麻疹不透、風疹瘙癢、瘡瘍初起兼有表證、吐衄下血，本品炒炭長於理血止血，可用於多種出血症。
- 六、淡豆豉：臣藥，辛、甘，微苦、寒。解表，除煩。用於感冒頭痛、胸中煩悶，虛煩不眠。
- 七、桔梗：佐藥，苦、辛，平。宣肺化痰，利咽，排膿。用於肺氣不宣的咳嗽痰多，胸悶不暢、咽喉腫痛，失音、肺癰咳吐膿痰、宣開肺氣而通二便，治癰閉、便秘。
- 八、竹葉：佐藥，苦、淡，寒。清熱除煩，通利小便。用於熱病煩渴、口瘡尿赤，水腫尿少，黃疸尿赤。
- 九、蘆根：佐藥，甘，寒。清熱生津，除煩止嘔。用於熱病煩渴、胃熱嘔逆、肺熱咳嗽，肺癰吐膿、利尿與透疹。
- 十、甘草：使藥，甘，平。益氣補中，清熱解毒，祛痰止咳，緩急止痛，調和藥性。用於安中護胃又可調和諸藥。

肆、現代藥理作用

銀翹散為辛涼解表類方劑，具有清熱解毒之功效。依其藥理特性有許多抗病毒的研究，其中以流感病毒為主，以下透過不同實證研究探討銀翹散對抗病毒的機制。

- 一、以高效液相色譜分析，比較不同溶劑(包含水、30%、50%、70%、95%的乙醇)萃取的銀翹散中四個指標成分(咖啡奎寧酸、牛蒡苷、橙類萃取物和連翹苷)的含量，並進行雞胚抗A型流感病毒實驗，結果顯示銀翹散萃取物對A型流感病毒具有抑制作用，其中以50%乙醇萃取物活性最佳⁵。
- 二、利用感染A型流感病毒株FM1誘導小鼠病毒性肺炎，發現銀翹散可以明顯改善肺炎症狀，減少病毒NS1蛋白質與STAT1的表現，顯示銀翹散可能透過阻斷病毒NS1作用與JAK/STAT訊息傳遞路徑來抑制肺部發炎⁶。
- 三、銀翹中的連翹酯苷A(forsythoside A)在細胞模式可以抑制流感病毒複製，並提高流感病毒感染小鼠的存活率；研究亦發現連翹酯苷A可以抑制流感病毒M1蛋白質表現，進

而阻斷新生病毒的釋放⁷。

伍、臨床應用

此方主要用於溫病剛發之時，症狀為發熱、微惡風寒、無汗或汗不通暢、咽喉腫痛、口渴等外感風熱之證。臨床也廣泛運用在相關呼吸道疾病與感染性疾病等⁸。

一、呼吸道與感染疾病

包含流行性感冒、肺炎喘咳、上呼吸道感染發熱等病症，會有發熱、咳嗽、頭痛症狀表現等與溫病相似病徵，使用銀翹散治療可有效抑制病毒的復發，相對西醫使用抗生素治療，可避免產生抗藥性，產生不良反應也較小，因此適合兒童服用，配合西藥治療也有助提升治療效果^{9,10,11}。利用網路藥理學發現銀翹散可作用於IL-6、TP53、MAPK、TNF等靶點，透過抗發炎、抗病毒與免疫調節的作用來治療上呼吸道感染¹²。

二、小兒癲癇及抽動、多動症^{13,14}

三者雖然病狀表現不同，但相同為肢體或肌肉之異常活動，臨床表現符合風、熱、痰、虛的致病特點，透過臨床治療研究顯示銀翹散中金銀花能起到清熱降火、排毒養肝、抗病原微生物之效果；連翹具有良好的抗炎活性，改善血流達到保護作用，能達到祛風養肝，調和氣血之效果。

三、其他疾病

銀翹散對於發炎症狀類型的疾病也有效用。在眼科方面可應用於結膜炎與角膜炎：因季節性春風溼熱而使眼部充血瘀滯的結膜炎，以銀翹散配合清熱涼血藥方可消腫、止癢；病毒性角膜炎由於外感風熱毒邪與肝火內熾而導致的熱毒攻眼，可使用銀翹散疏風清熱¹⁵。在皮膚科方面，白疔（牛皮癬、銀屑病）臨床診斷屬風熱犯表者，可以本方化裁搭配疏風清熱、涼血解毒藥方加以治療¹⁶。亦有研究進行對照治療，採用銀翹散搭配西藥治療發現可抑制鏈球菌等致病微生物，降低T淋巴細胞的活化作用，使症狀緩解，且復發率低¹⁷。

陸、總結

隨本土新冠肺炎疫情蔓延，經研究具有抗病毒作用的銀翹散臨床上使用率也逐步增加，且相較西藥溫和、不會產生抗藥性，適合幼兒使用。銀翹散除了用於呼吸道感染疾病，針對需要清熱解毒之疾病也能應用，為廣泛運用之藥方。

柒、參考文獻

- 1.吳鞠通。溫病條辨。臺南：北一出版。1969:17。
- 2.陳時中主編。臺灣中藥典，第四版。台北，衛生福利部。2021；(121)。
- 3.徐海青、賈妮。論銀翹散現代臨床應用。遼寧中醫藥大學學報。2020;22(2):164-167。
- 4.中醫藥學院。中藥方劑圖像數據庫。銀翹散。Available at <https://sys02.lib.hkbu.edu.hk/cmfid/details.asp?lang=cht&id=F00008> Accessed 08/2022.
- 5.Wang X, Hao O, Wang W, et al. Evaluation of the use of different solvents to extract the four main

- components of Yinqiaosan and their in vitro inhibitory effects on influenza-A virus. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010; 26(4): 182-191.
- 6.王思源、王文麗、南春紅、王雪峰。銀翹散對 FM1 誘導肺炎小鼠組織中 JAL/STAT 信號轉導通路及 NS1 蛋白、MxA 蛋白表達的影響。中國藥師。2020;23(2):213-217。
 - 7.Law AH, Yang CL, Lau AS, et al. Antiviral effect of forsythoside A from *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl fruit against influenza A virus through reduction of viral M1 protein. *J Ethnopharmacol.* 2017;209:236-247.
 - 8.嚴勁松。銀翹散外感風熱經典方。中醫養生。2019;410:80-81。
 - 9.王巍、李瑤、魏慶宇、穆亞平。小兒風熱閉肺型肺炎喘嗽採用銀翹散加減治療臨床效果觀察。中國實用醫藥。2018;13(9):125-126。
 - 10.曲江風、余江維、余國君、黃璋、韓曜松。銀翹散治療流行性感感冒經驗總結。中西醫結合心血管病雜誌。2018;6(14):148-150。
 - 11.錢厚聰。銀翹散配合西藥治療小兒急性上呼吸道感染發熱的臨床觀察。中西醫結合心血管病電子雜誌。2020;8(2):182, 186。
 - 12.廖陳、夏霜莉、李秀芳、代蓉。基於網路藥理學探討銀翹散治療上呼吸道感染的的作用機制。雲南中醫學院學報。2019;42(5):55-61。
 - 13.李芸、薛征。銀翹散治療小兒癲癇及抽動多棟經驗採擷。世界中西醫結合雜誌。2017;12(6):852-854。
 - 14.賈國華。小兒多發性抽動應用中藥銀翹散治療的預後分析。心理月刊。2019;6(14):133。
 - 15.盛君玉、賽自金。銀翹散眼科應用舉隅。中醫中藥。2019;19(26):199。
 - 16.侯俊麗、趙廷浩。銀翹散在皮膚科的應用舉隅。內蒙古中醫藥。2017;15:48。
 - 17.李牧、鄭義宏、鄭雯、唐春蕾。銀翹散為主治療風熱證白疔臨床觀察。中國中醫藥現代遠程教育。2018;16(8):92-94。

新藥介紹：Fespixon[®] cream

撰稿：羅元甫藥師；校稿：鍾慧總藥師、官玫秀主任

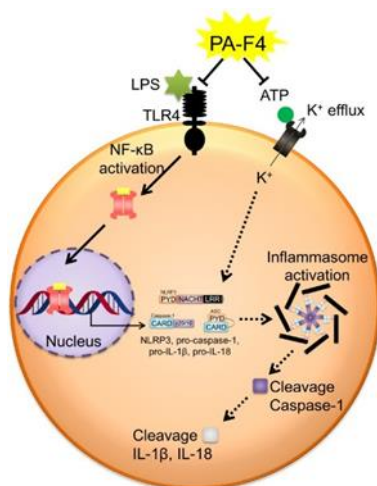
壹、前言

根據國際糖尿病聯盟 2021 年的統計¹，目前全球罹患糖尿病的成年人為 5.37 億，在 2021 年因糖尿病死亡的成年人為 670 萬，在中低收入國家甚至每四個成年人中有三個患有糖尿病。而臺灣，根據國民健康署 2017-2020 年國民營養健康狀況變遷調查²的資料，臺灣成年人口的糖尿病盛行率為 11.05%，約為 215 萬人。糖尿病是一種複雜的慢性代謝疾病，常伴隨許多的合併症，其中糖尿病足潰瘍（diabetic foot ulcer, DFU）會影響病人生活品質，嚴重甚至需要截肢，因此在臨床上一直是照顧的重點。

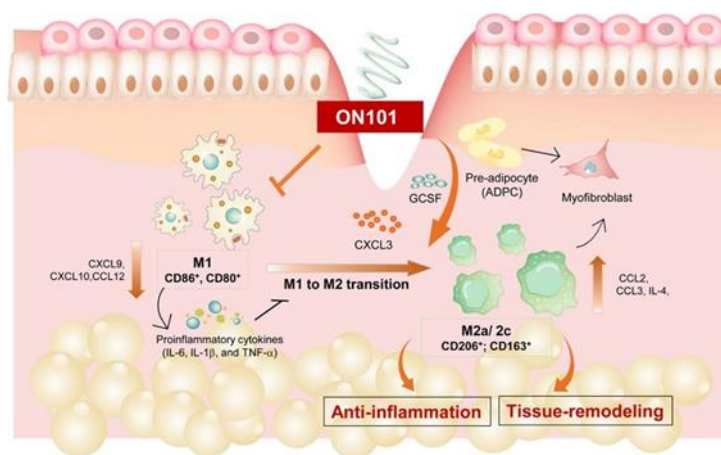
目前 DFU 主要治療方式比照一般傷口照護程序，若效果不彰亦可搭配輔助性療法，包含傷口清創、輔助足具、手術處理、局部抗生素藥膏以及傷口敷料，近年來也有多種新型治療方式被開發出來，例如局部塗抹基因重組人血小板生長因子（recombinant human platelet-derived growth factor, rhPDGF）³。rhPDGF 目前已上市的成分為凝膠劑型的 becaplermin（Regranex[®]），可藉由調控細胞生長與分化，促進傷口癒合，但有鑑於可能會增加癌症死亡風險⁴，因此不建議癌症患者使用，該藥證目前在臺灣是已過期未展延狀態。由臺灣團隊開發上市的 fespixon[®] cream，於 110 年 3 月 26 日取得衛生福利部核准⁵用於治療糖尿病足部傷口潰瘍，對於 DFU 的治療又新增一項臨床武器，本文將詳細介紹此藥。

貳、藥理作用機轉

Fespixon[®] cream 1.25% 內含有到手香萃取物（PA-F4, 0.25%）與積雪草萃取物（S1, 1%），其中到手香與積雪草在民間傳統草藥中長期被使用，被認為具有抗發炎、促進傷口癒合等功效⁶。Fespixon[®] cream 含有的有效成分 PA-F4 能透過阻斷核因子活化 B 細胞 κ 輕鏈增強子（p65 nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B）抑制脂多醣（lipopolysaccharides, LPS）引發的細胞內信號來抑制 NLR family pyrin domain containing 3（NLRP3）的路徑，另外也抑制了細胞內鉀離子的流出以減少 interleukin-1 β 、IL-6、IL-18 及腫瘤壞死因子- α （Tumor necrosis factor, TNF- α ）的生成（圖一），進一步降低了發炎的反應，弱化 M1 巨噬細胞的表現。另一個有效成分 S1 則能透過促進膠原蛋白合成、刺激纖維母細胞生成來活化 M2 巨噬細胞，改變 M1/M2 巨噬細胞的比例以達成促進傷口癒合的效果（圖二）⁷⁻⁸。



圖一、PA-F4 抑制 NLRP3 的發炎路徑示意圖⁷



圖二、Fespixon® cream 在糖尿病足傷口調控 M1 及 M2 巨噬細胞機轉示意圖⁸

參、藥物動力學與使用注意事項

在一項為期 2 周收納 12 位糖尿病足患者的試驗，評估到手香萃取物 PA-F4 及積雪草萃取物 S1 指標成分 salvigenin 與 asiaticoside 的藥物動力學特性，結果顯示⁶，於單次使用後，12 人當中有 10 人血中 salvigenin 小於最低偵測濃度 2 pg/ml，另外 2 人濃度最高不超過 12.403 pg/ml；另一個成分 asiaticoside，12 人中有 7 人小於最低偵測濃度 1 ng/ml，另外 5 人可測得濃度最高不超過 9.276 ng/ml。每天兩次塗抹連續 14 天後，12 人中有 8 人 salvigenin 血中濃度小於最低偵測濃度 2 pg/ml，僅 4 人可測得血中濃度最高不超過 16.972 pg/ml；12 人中有 7 人 asiaticoside 血中濃度小於最低偵測濃度 1 ng/ml，僅 5 人可測得血中濃度最高不超過 6.154 ng/ml。

以上試驗結果⁶顯示，局部外用 fespixon® cream 的全身性吸收量極低且不具蓄積性，但目前尚未針對肝腎功能不全、兒童、老年人、懷孕或哺乳婦女等特殊族群進行研究，雖然在動物試驗結果顯示並不具有致畸胎性，但仍不清楚孕婦使用時是否會傷害胎兒或影響生育能力，建議只有在明確需要時才可提供孕婦使用，此外目前也沒有研究有關 PA-F4 和 S1 是否會分泌至人類乳汁，因此哺乳婦女使用時亦應格外小心。最後在用法用量上，根據仿單⁶使

用方式為每日塗抹兩次，須完全覆蓋傷口，塗抹藥品後以紗布覆蓋傷口潰瘍區域，並盡量保持患部通風，直至潰瘍完全癒合。交互作用目前未有相關研究，因此尚無法確定。

肆、臨床研究

在一項跨國、多中心、對照、隨機的第三期臨床試驗⁹中，一共收納 236 名 Meggitt-Wagner 潰瘍分級 1 級（表淺傷口，部分或整層皮膚缺損，無傷及筋膜）或 2 級（深層傷口，傷及筋膜、韌帶、肌腱、關節，但沒有膿瘍或傷及骨頭）足部潰瘍、清創後測量傷口面積介於 1-25 cm²、無活動性感染、且在隨機分派前即接受標準治療，但傷口仍存在至少四週的糖尿病病人。該試驗共有 122 人分配至試驗組，每天兩次使用 fespixon[®] cream，114 人為對照組，使用親水性膠體的傳統敷料每天更換或是一周更換二到三次，使用十六周後進行評估並追蹤十二周。主要結果（primary outcome）顯示，試驗組有 74 人（60.7%）、對照組有 40 人（35.1%）在 16 週內傷口完全癒合，試驗組有較高比例受試者傷口已完全癒合(odds ratio [OR] 2.84; 95% confidence interval [CI], 1.66-4.84; $p < 0.001$)。另外在次群組分析（subgroup analysis）中，針對已知會影響傷口癒合狀況的情形進行分析，包含傷口持續六個月以上（OR, 3.99; 95% CI, 1.09-14.63; $p = 0.04$ ）、HbA_{1c} (Hemoglobin A_{1c}, 糖化血色素) > 9%（OR, 3.14; 95% CI, 1.04-9.50; $p = 0.04$ ）、傷口面積 > 5cm²（OR, 4.09; 95% CI, 1.42-11.80; $p = 0.009$ ），發現試驗組相較於對照組都有顯著較佳的勝算比。

次要結果（secondary outcome），平均傷口表面積縮小比率兩組沒有統計顯著差異（means \pm standard deviation score [SDs]，試驗組 78 \pm 42.6%和對照組 78 \pm 34.9%； $p = 0.89$ ）；傷口發生感染狀況，試驗組 6 例，對照組 7 例（ $p = 0.78$ ）；傷口復發，試驗組 15 例，對照組 7 例（ $p = 0.81$ ），皆無統計上的差異。

不良反應事件（adverse events），試驗組通報了 7 例、對照組 5 例，症狀包含周邊腫脹、濕疹、紅疹、皮疹、蜂窩性組織炎、骨髓炎，沒有出現嚴重不良反應，雖然有一位試驗組的個案於試驗期間因感染性休克、急性呼吸衰竭死亡，但認為與 fespixon[®] cream 沒有相關。

伍、結論

糖尿病足部潰瘍的照護，除了傷口換藥以外，改善傷口周邊血流、控制傷口感染狀況及穩定血糖控制等，都是非常重要的照護方向。本文介紹的 fespixon[®] cream，為一新機轉外用藥膏，可透過調節傷口巨噬細胞促進傷口癒合，核准用於糖尿病足部傷口潰瘍，但還未被納入健保給付範圍，因此使用需以自費，且價格相較於市面上常用敷料高出許多。此外，此藥上市時間短，且核准上市國家有限，因此期待未來能有更多相關治療成效，甚至是藥物經濟學分析的研究，可對其治療糖尿病足部傷口潰瘍的效果有更深入的了解。

陸、參考資料

- 1.IDF Diabetes Atlas. Available at <https://diabetesatlas.org/> Accessed 07/2022.
- 2.衛生福利部國民健康署。國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145> Accessed 07/2022.

- 3.陳欣湄、顏啟華。糖尿病足部潰瘍的治療方法。家庭醫學與基層醫療。2014;29(11):296-302。
- 4.Ziyadeh N, Fife D, Walker AM, et al. A matched cohort study of the risk of cancer in users of becaplermin. *Advances in skin & wound care*. 2011;24(1):31-39.
- 5.藥品仿單：Fespixon[®]。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=51060827> Accessed 07/2022.
- 6.合一生技股份有限公司。Fespixon[®] 仿單。Available at : https://www.onenessbio.com.tw/file//label/Fespixon%20label_ol.pdf Accessed 07/2022.
7. Leu WJ, Chen JC, Guh JH. Extract from *Plectranthus amboinicus* inhibit maturation and release of interleukin 1 β through inhibition of NF- κ B nuclear translocation and NLRP3 inflammasome activation. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:573.
- 8.Lin CW, Chen CC, Huang WY, et al. Restoring Pro-healing/remodeling- associated M2a/c Macrophages using ON101 Accelerates Diabetic Wound Healing. *JID innovations*. 2022;2(5) <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100138>
- 9.Huang YY, Lin CW, Cheng NC, et al. Effect of a novel macrophage-regulating drug on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2122607.